

CYP2C19基因与氯吡格雷关系研究的文献计量学及可视化分析

孙雪¹, 格桑罗布², 张令军², 泽碧¹, 白玛央宗¹, 杜小莉³, 赵彬^{3*}

1. 西藏自治区人民医院 药学部, 2. 心血管内科 西藏高原医学研究所, 拉萨 850000; 3. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科, 北京 100730

【摘要】目的 通过文献计量学及可视化分析方法针对CYP2C19基因与氯吡格雷关系, 研究其现状、热点及发展趋势。**方法** 以Web of Science数据库为数据源, 使用VOSviewer 1.6.13绘制网络图谱, 分析CYP2C19基因与氯吡格雷的研究趋势。**结果** 共检索出符合要求的文献202篇, 发文量整体呈逐年上升趋势; 研究方向集中在药理学、心血管系统学和血液学方面; 发文量最多的杂志是Thrombosis Research; 最多的作者是Hulot J S。**结论** 氯吡格雷的基因多态性研究从早期药物代谢逐步发展到真实世界不良临床结局。目前研究热点为基于血小板功能和基因检测的精准治疗, 从多基因位点、病理生理学、药物相互作用等多因素评价疗效差异。

【关键词】 氯吡格雷; 文献计量学; 可视化分析; 热点研究

【中图分类号】 R973.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)02-0036-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.02.008

Bibliometrics and visual analysis of the relationship between CYP2C19 gene polymorphisms and Clopidogrel

SUN Xue¹, GESANG-Luobu², ZHANG Ling-jun², ZE Bi¹, BAIMA-Yangzong¹, DU Xiao-li³, ZHAO Bin^{3*}

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Vasculocardiology, People's Hospital of the Tibet Autonomous Region, Altitude Disease Research Institute, Lasa 850000, China; 3. Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China

【Abstract】Objective To highlight the scientific progress, research status and development trend in CYP2C19 gene polymorphisms and Clopidogrel by bibliometric analysis and visual analysis. **Methods** The published relevant literatures on CYP2C19 and Clopidogrel were retrieved from the Web of Science. Cooperation network maps were generated using VOSviewer 1.6.13 to analyze the research trend of CYP2C19 and Clopidogrel. **Results** A total of 202 literatures were retrieved, the number of published literatures showed an increasing trend year by year. Pharmacology, cardiovascular system cardiology, and hematology were the current research hotspots. The top journal with the most published articles was Thrombosis Research. The top author with the most published articles was Hulot J S. **Conclusion** The research of genetic polymorphism of Clopidogrel has evolved from early drug metabolism to real world clinical adverse outcomes. At present, the focus of research is precision therapy based on platelet function and gene testing, and the difference in efficacy can be evaluated from multiple factors such as gene polymorphism, pathophysiology and drug interactions.

【Key words】 Clopidogrel; bibliometrics; visualization analysis; research hotspot

氯吡格雷能选择性地抑制二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)与血小板的结合, 随后抑制激活ADP与糖蛋白GP II b/III a复合物, 从而抑制血小板聚集^[1]。该药是治疗急性冠状动脉综合征和经皮冠

状动脉支架植入术(percutaneous coronary stent implantation, PCI)后抗栓的基础药物^[2-3]。药物基因组学方面, 目前与氯吡格雷相关的基因有27种^[4], 影响其疗效的主要基因为CYP2C19、PON1和ABCB1^[5-7]。

基金项目: 西藏自然科学基金(XZ2017ZR-ZY226)

*通信作者: 赵彬, E-mail: zhaobin@pumch.cn

据报道,约4%~30%患者出现疗效下降,甚至出现氯吡格雷抵抗^[8-9]。国际指南提出基于CYP2C19代谢型对氯吡格雷给药剂量进行调整的建议^[10]。2010年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)修改其黑框警告^[11]:CYP2C19基因型检测结果应作为医生调整治疗策略的参考。通过阅读文献综述了解该领域研究热点受主观因素影响较大,存在一定局限性。为此,本研究利用Web of Science数据库已发表的氯吡格雷和CYP2C19基因型的文献进行可视化分析,从客观上展示该领域的研究现状和热点,了解其发展趋势,以期为后续相关研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

Web of Science数据库已发表的氯吡格雷和CYP2C19基因型的文献。

1.2 方法

1.2.1 资料检索 以Clopidogrel和CYP2C19为检索词,检索Web of Science核心数据库。时间为建库至2020年4月3日;文献类型为论著(article)或综述(review);发表文献的语种不限。

1.2.2 文献整理与分析 将检索结果导入EndNote X9软件,剔除重复文献。对文献类型、发表年代、国家及作者等方面进行汇总分析。使用文献计量分析软件VOSviewer 1.6.13(Leiden University's Centre for Science and Technology Studies)绘制国家、作者合作网络图谱和关键词聚集共现图谱。

2 结果

2.1 文献纳入情况

共检索出符合标准的氯吡格雷和CYP2C19基因

型关系研究发表的文献共202篇。

2.2 CYP2C19基因与氯吡格雷关系研究的文献年代发表年分布与被引频次

202篇文献共被引用7549次,h指数35,篇均被引用37.37次。文献的发表情况见图1,可见2013—2018年文章数量占主体,2019年发文量有所降低,而2020年由于检索时间缘故数量较少。

2.3 国家/地区被引网络图谱

有13个国家/地区的学者参与了该领域的研究,发文量排名前3位的国家分别为中国(70篇,占34.65%)、美国(57篇,占28.21%)、日本(15篇,占7.42%)。国家合作连线频次和中心性提示美国处于该领域的中心位置;中国发文量最多,但总被引频次较低(780次)。见图2。

2.4 研究方向与期刊

对于氯吡格雷和CYP2C19基因型研究方向共有25个,其中研究方向前5位分别是药理学(pharmacology pharmacy)73篇(36.14%)、心血管系统(cardiac cardiovascular systems)68篇(33.66%)、血液学(hematology)25篇(12.38%)、内科学(general internal medicine)18篇(8.91%)、基因和遗传学(genetics heredity)15篇(7.43%)。发文量排在前3位的期刊分别是*Thrombosis Research*(9篇,4.46%)、*Journal of Clinical Pharmacology*(8篇,3.96%)和*Clinical Pharmacology Therapeutics*(7篇,3.47%)。

2.5 关键词共现图谱分析

关键词共现分析是通过统计2个关键词出现在同一文献的次数以表现关键词之间亲疏关系的分析方法^[12]。共涉及关键词683个,将出现最小次数的阈值设为5后得到106个高频关键词,每种颜色代表一

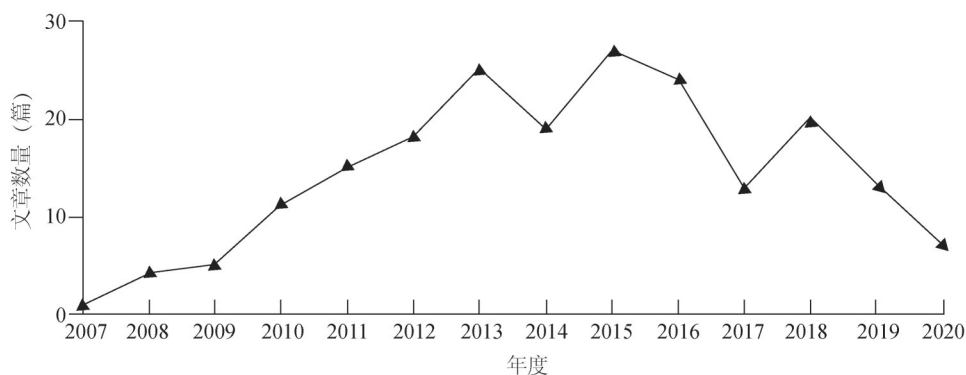
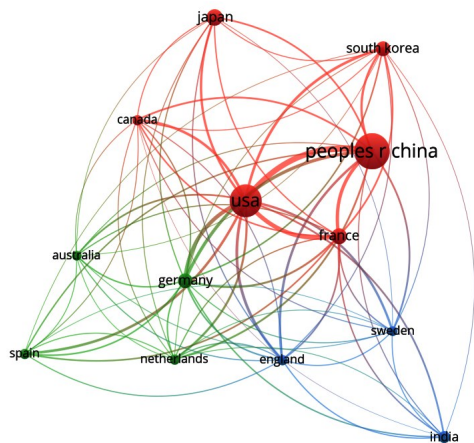


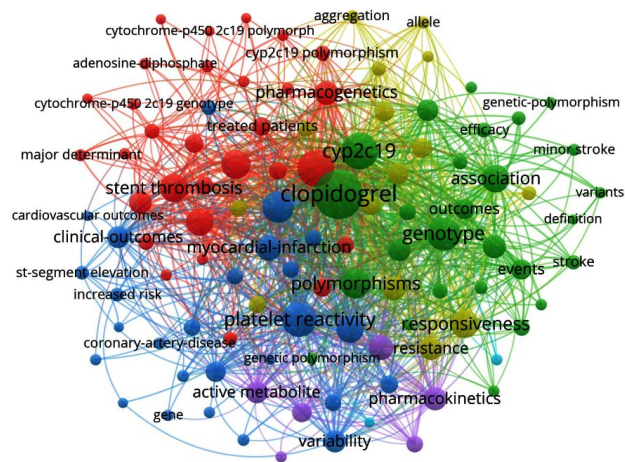
图1 CYP2C19基因与氯吡格雷研究文献发表情况



注:该图彩色版见本刊官网(www.lcywzlzz.com)

图2 CYP2C19基因与氯吡格雷关系研究文献的国家/地区被引网络图谱

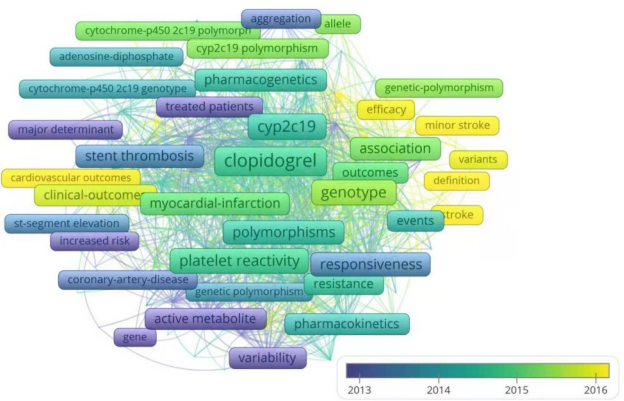
个聚类,同一聚类代表关键词关系较近,见图3。频次最高的5个关键词为氯吡格雷(Clopidogrel, 115次)、cyp2c19(64次)、经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, 63次)、血小板活性(platelet reactivity, 56次)、基因型(genotype, 53次)。



注:该图彩色版见本刊官网(www.lcywzlzz.com)

图3 CYP2C19基因与氯吡格雷关系研究文献的关键词基于聚类的共现图谱

将高频关键词按年代进行聚类分析,由颜色变化可获知研究轨迹的演变,结果见图4。2013—2015年研究关注治疗的患者(treated patients)和细胞色素p450 2c19基因型(cytochrome-p450 2c19 genotype)等,2018—2020年则演变为关注基因型与不良临床结局如轻度脑卒中(minor stroke)和临床结局(clinical-outcomes),以及多因素分析(efficacy)。



注:该图彩色版见本刊官网(www.lcywzlzz.com)

图4 CYP2C19基因与氯吡格雷关系研究文献的关键词基于年代的共现图谱

3 讨论

氯吡格雷活性代谢产物的药物代谢动力学和抗血小板作用随着CYP2C19基因型的不同而有差异,中国人群中14%为CYP2C19慢代谢型^[12],常规剂量的氯吡格雷在该类人群中产生的活性代谢产物减少,抑制血小板聚集作用下降,形成血栓风险增加。

研究结果显示,全球对于CYP2C19基因与氯吡格雷用药关注度不断提高,自2007年起CYP2C19基因与氯吡格雷的关系备受关注,2015年发表的相关文献最多(27篇,占总数的13.37%)。经十几年的研究和确证,国际氯吡格雷药物基因组学协会在2018年指出,CYP2C19*2与血小板反应性之间存在强烈且一致的相关性,通过基因检测来常规筛查患者有无氯吡格雷抵抗现象^[13]。因此,在2019年该方面研究发文量有所下降。

研究热点从早期的基因型与药物代谢的关系,发展到后期真实世界中基因型对不良临床结局的影响。例如:被引频次最高的论文 *Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a Meta-analysis*(总被引达654次)^[14],采用循证方法对9685名服用氯吡格雷的患者(91.3%为经皮冠状动脉介入治疗,54.5%为急性冠脉综合征)进行了基因型与主要不良临床结局的关系进行了分析,结果显示CYP2C19等位基因的功能降

低显著增加心血管不良事件的风险,特别是支架血栓形成。发文最多的法国巴黎大学 Hulot J S 教授(7篇),其最新真实世界研究^[15]认为绝大多数携带 CYP2C19 等位基因功能降低的患者具有更强的血小板抑制治疗,并且与携带野生型基因型或功能获得型等位基因的患者的临床治疗结果相似。近年研究热点集中在血小板功能和基因精准治疗,从多基因位点、病理生理学,药物相互作用等多因素的评价氯吡格雷的疗效^[16-19]。

随着 2011 年“精准医学”(precision medicine)概念的提出,以此为指导的各种新型诊疗指南的出现,在提高治疗安全性和有效性的同时,显著降低了医疗费用。药物基因组学与药物的临床疗效之间的关系也越来越引起重视。该研究对了解 CYP2C19 基因与氯吡格雷关系研究的发展领域背景知识、临床药物治疗、科研方向探索等领域具有一定的借鉴和帮助。

【参考文献】

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].(17版).北京:人民卫生出版社,2011.
- [2] Plosker G L, Lyseng-Williamson K A. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of thrombosis[J]. Drugs, 2007, 67(4): 613-646.
- [3] Savi P, Herbert J M. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y12 adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis[J]. Semin Thromb Hemost, 2005, 31: 174-183.
- [4] Singh M, Thapa B, Arora R. Clopidogrel pharmacogenetics and its clinical implications[J]. Ameri J Therap, 2010, 17(3): e66-e73.
- [5] Giustia B, Gorla A M, Marcuccia R, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism, but not CYP3A4 IVS10 +12G/A and P2Y12T744C polymorphisms is associated with response variability to dual antiplatelet treatment in high-risk vascular patients [J]. Pharmacogenet Genomics, 2007 (17): 1057-1064.
- [6] Collet J P, Jean J S, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study[J]. Lancet, 2009(373): 309-317.
- [7] Mega J L, Close S L, Wiviott S D, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel[J]. NEJM, 2008, 360(4):354-362.
- [8] Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Role of the t744c polymorphism of the p2y12 gene on platelet response to a 600 mg loading dose of clopidogrel in 597 patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome [J]. Thrombosis Research, 120(6):893-899.
- [9] Malek L A, Spiewak M, Filipiak K J, et al. Persistent platelet activation is related to very early cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes [J]. Kardiologia Pol, 2007, 65(1):40-45.
- [10] Scott S A, Sangkuhl K, Stein C M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update [J]. Cliniphar & Ther, 2013, 94(3):318-323.
- [11] U. S. Food & Drug Administration. New drug application (NDA) : 020839 [DB/OL]. (2019-05-17) [2020-04-30]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=020839>.
- [12] Dor L, Zeev I H, Eduard I, et al. Safety and efficacy of ticagrelor in carotid artery angioplasty in patients with clopidogrel resistance: real life experience [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(11):1302.
- [13] Bergmeijer T O, Reny J L, Pakyz R E, et al. Genome-wide and candidate gene approaches of clopidogrel efficacy using pharmacodynamic and clinical end points-Rationale and design of the International Clopidogrel Pharmacogenomics Consortium (ICPC) [J]. Am Heart J, 2018, 5(198):152-159.
- [14] Ramirez A H, Delaney J T, Shuldiner A R. Carrying one or two reduced-function CYP2C19 alleles is associated with an increased risk of major adverse cardiovascular events in people undergoing percutaneous coronary intervention and treated with clopidogrel [J]. Evidence Based Medicine, 2011, 16(4):124-125.
- [15] Hulot J S, Chevalier B, Belle L, et al. Routine CYP2C19 genotyping to adjust thienopyridine treatment after primary pci for stemi: results of the giant study [J]. JACC-Cardiovasc Interv, 2020, 13(5):621-630.
- [16] Liu P, Tan F, Liu H, et al. The use of molecular subtypes for precision therapy of recurrent and metastatic gastrointestinal stromal tumor [J]. Onco Targets and Therapy, 2020, 24(13): 2433-2447.
- [17] Barnes R O, Watson P H. Precision medicine: driving the evolution of biobanking quality [J]. Healthc Manage Forum, 2020, 33(3):102-106.
- [18] 秦伟峰,吕旭东,段会龙,等.药物基因组学临床决策支持系统综述[J].中国生物医学工程学报,2019,38(1):102-111.
- [19] Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, et al. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention [J]. JACC-Cardiovasc Interv, 2019, 12(16):1521.

收稿日期:2020-06-23 本文编辑:杨昕