

评分工具指导P2Y₁₂受体拮抗剂个体化选择的研究进展

张泽华,方振威,石秀锦,张芸楠,林阳*

首都医科大学附属北京安贞医院 药事部,北京 100029

【摘要】本文综述评分工具指导P2Y₁₂受体拮抗剂个体化选择的研究现状,对P2Y₁₂受体拮抗剂特点及应用现状、最新评分工具的建立及验证研究、不同评分工具之间的异同点等相关资料进行归纳,旨在为临床了解其最新进展提供参考。

【关键词】 P2Y₁₂受体拮抗剂;个体化治疗;评分工具

【中图分类号】 R973

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)05-0001-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.05.001

Research progress of individualized selection of P2Y₁₂ receptor antagonists based on scoring tools

ZHANG Ze-hua, FANG Zhen-wei, SHI Xiu-jin, ZHANG Yun-nan, LIN Yang*

Department of Pharmacy, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

【Abstract】 This article reviews the research progress of individualized selection of P2Y₁₂ receptor antagonists based on scoring tools. To provide references for readers to understand the latest progress, we summarize the characteristics and application status of P2Y₁₂ receptor antagonists, the research of establishment and validation of the latest scoring tools, as well as the differences and similarities between the scoring tools.

【Key words】 P2Y₁₂ receptor antagonists; individualized treatment; scoring tools

随着我国人口老龄化、城镇化进程的加速演进,心血管疾病患病人数持续增长,心血管疾病死亡现已成为城乡居民总死亡的首位原因。其中,冠心病患者数量已高达1139万^[1]。在阿司匹林基础上加用1种血小板P2Y₁₂受体拮抗剂的双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)是预防冠心病患者心脏及全身缺血事件的基石^[2]。而在抗血小板治疗中如何通过精准的药物选择而更好地平衡患者出血与缺血风险一直是一个热点话题。本文对最新的指导P2Y₁₂受体拮抗剂个体化选择的评分工具进行综述,旨在为临床P2Y₁₂受体拮抗剂的精准应用提供参考。

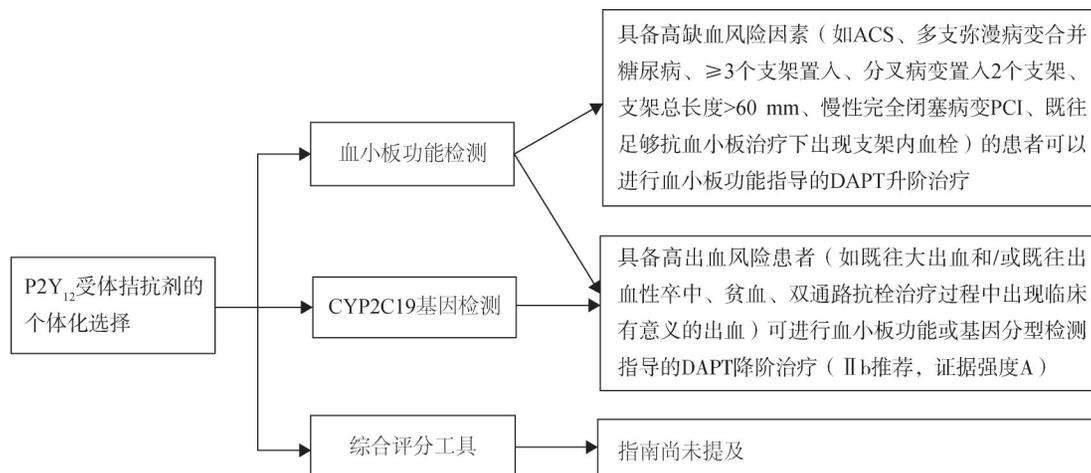
1 P2Y₁₂受体拮抗剂个体化选择的方法

P2Y₁₂受体拮抗剂个体化选择的方法主要包括:

①基因检测指导;②血小板功能检测指导;③综合评

分工具指导。此前,本团队已对国内外血小板功能检测或基因检测指导P2Y₁₂受体拮抗剂个体化选择的研究进行了综述^[3-4],发现尽管已有多项大型临床试验对其有效性进行验证,但每种方法都有固有的局限性。如不同的血小板功能检测方法只能反映血小板在黏附、活化、聚集过程中某一阶段的功能状态,检测结果易受多种因素影响且临界值标准难以统一^[5-6];基因检测只能通过患者的基因型反映其代谢能力,但不同个体的反应性同时受多种生理及临床因素影响等^[7-9],使得研究结论尚未达成一致。部分最新的国内外临床指南提出,可针对特定人群进行血小板功能检测或基因检测来指导患者的抗血小板治疗,但不推荐临床常规使用^[2,10-11]。2021年版《冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识》^[2]的P2Y₁₂受体拮抗剂推荐情况见图1。在此基础上,国内外学者开始尝试结合遗

*通信作者:林阳,博士研究生,主任药师,研究方向:药事管理、精准临床药物治疗。E-mail:linyng3623@163.com



注:CYP2C19表示细胞色素P450 2C19;ACS表示急性冠状动脉综合征;PCI表示经皮冠状动脉介入治疗;DAPT表示双联抗血小板治疗
图1 2021年版《冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识》的P2Y₁₂受体拮抗剂推荐情况

传和临床等多方面因素以评分的方式对患者的血小板反应性进行综合评估,以达到指导临床更合理地选择P2Y₁₂受体拮抗剂的目的。

2 P2Y₁₂受体拮抗剂个体化选择的评分工具

2.1 ABCD-Gene评分

2.1.1 ABCD-Gene评分的建立及内容 2020年, Angiolillo等^[12]基于Gravitas研究数据开发了ABCD-Gene评分,将细胞色素P450 2C19(CYP2C19)功能缺失基因型与影响氯吡格雷反应性的临床风险因素相结合,旨在帮助临床医师快速识别应用氯吡格雷治疗容易出现血小板高反应性(high platelet reactivity, HPR)致血栓并发症风险增加的患者群体,并在一定程度上避免对HPR风险患者进行降级治疗,从而对P2Y₁₂受体拮抗剂进行更合理的选择。ABCD-Gene评分包括5个独立的预测因素,即4个临床因素和1个遗传因素。临床因素包括:年龄(age, A)、体质指数(body mass index, B)、慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, C)和糖尿病(diabetes, D);遗传因素为基因型(Genotyping)。该评分的分值范围为0~44分,评分规则见图2。该评分以10分为界值,与识别HPR状态及预测临床事件的最佳特异性相关,可用于指导急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)患者P2Y₁₂受体拮抗剂的选择。对于ABCD-Gene评分较高(≥10分)的患者,提示对氯吡格雷反应性较低,建议考虑将氯吡格雷换成其他可长期口服的P2Y₁₂受体拮抗剂,可能有更好的临床获益。

| ABCD-Gene评分 | | 分数 |
|-------------|------------------------------|-----|
| 临床因素 | | |
| | 年龄>75岁 | +4 |
| | 体质指数>30 kg/m ² | +4 |
| | 慢性肾脏疾病 (肾小球滤过率<60 mL/min) | +3 |
| | 糖尿病 | +3 |
| 基因因素 | | |
| | 1个CYP2C19功能缺失基因 | +6 |
| | 2个CYP2C19功能缺失基因 | +24 |

注:CYP2C19表示细胞色素酶P450 2C19

图2 ABCD-Gene评分

2.1.2 基于血小板功能的验证 ABCD-Gene评分的开发团队通过POPULAR研究结果对ABCD-Gene评分进行了侧重于药效学的外部验证^[12]。外部药效学验证研究的主要终点为HPR(HPR定义为30 d时用VerifyNow P2Y₁₂试验测定血小板反应单位>208),以界值为10分预测HPR状态,≥10分组与<10分组在Gravitas数据集中与POPULAR数据集中出现30 d HPR的比例分别为75.4%比43.2%(*P*<0.001)与73.7%比49.9%(*P*<0.001),结果差异具有统计学意义。在Gravitas数据集与POPULAR数据集中,10分的界值都具有很高的特异性(分别为81%和92%),且阳性预测率>70%。

2021年日本学者Saito等^[13]进行了一项前瞻性研究。该研究共纳入184例经皮冠状动脉介入治疗

(percutaneous transluminal coronary intervention, PCI) 术后患者,并根据一般稳定性冠心病、血液透析、年龄 ≥ 70 岁和/或体质量 < 50 kg、ACS几类特征将患者分为4个亚组,在服用阿司匹林的基础上,交替给予患者氯吡格雷(常规剂量或负荷剂量)或普拉格雷,并在相应时间点采用VerifyNow P2Y₁₂试验的方式对患者的血小板功能状态进行测定,主要终点为HPR。研究人员以 ≥ 10 分为界值进行了验证性研究,研究发现ABCD-Gene评分 ≥ 10 分的患者与对照组相比,服用氯吡格雷时出现更高的HPR风险(82%比37%, $P < 0.001$)。另外,该团队以发生HPR为基础进行了受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析,以曲线下面积(AUC)评估ABCD-Gene评分的诊断能力。结果显示,在亚裔人群中该评分以9分为临界值对氯吡格雷发生HPR具有更显著的预测能力(AUC=0.78, $P < 0.001$)。

2.1.3 基于临床结局的验证 ABCD-Gene评分的开发团队还通过FAST-MI注册登记结果对ABCD-Gene评分进行了侧重于临床结局的外部验证^[12]。外部临床结局验证研究的主要终点为全因死亡,次要终点为1年随访期间包括全因死亡、中风或心肌梗死以及住院期间按照心肌梗死溶栓(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)分级的大出血或轻微出血、出院后导致再入院的任何TIMI出血在内的综合结局。以界值为10分进行分组,对两组的全因死亡事件以及全因死亡、中风或心肌梗死综合事件分别进行Kaplan-Meier曲线拟合,结果显示该界值可显著区分高风险与低风险患者。在FAST-MI数据集中计算根据ABCD-Gene评分结果预测1年内全因死亡事件和全因死亡、中风或心肌梗死综合事件的C统计量,分别为0.67和0.66;若将患者群体限定为PCI术后,则上述结果可分别提高至0.70和0.66。

为验证亚裔人群中ABCD-Gene评分对氯吡格雷反应性的预测价值和临床意义,2021年首都医科大学附属北京安贞医院赵昔良等^[14]进行了一项较大样本的单中心、回顾性研究。该研究共纳入756例择期行PCI患者,所有患者PCI术前DAPT方案均为阿司匹林联合氯吡格雷,手术当日晨起空腹采血进行血栓弹力图(thromboelastography, TEG)检测。根据TEG检测结果将入组患者分为氯吡格雷低反应组和氯吡格雷非低反应组,同时根据ABCD-Gene评分以10

分为界值将入组患者分为两组,主要终点为主要不良心脑血管事件(major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MACCEs)。基于ROC曲线分析显示,ABCD-Gene评分对于氯吡格雷的反应性具有较好的预测能力(AUC=0.704),并经COX回归分析验证ABCD-Gene评分 ≥ 10 分是发生MACCEs的独立危险因素($HR=3.666, 95\%CI: 1.664\sim 8.075, P=0.001$)。

2021年, Capodanno等^[15]利用TAILOR-PCI研究数据进行了回顾性分析,共纳入4714例患者,并根据ABCD-Gene评分将患者分为 ≥ 10 分和 < 10 分两组。主要终点为PCI术后12个月死亡、心肌梗死或中风的综合结局,次要终点为PCI术后12个月心源性死亡、心肌梗死、中风、明确或可能的支架血栓形成或严重再缺血事件的综合结局。分析结果显示,ABCD-Gene评分 ≥ 10 分且服用氯吡格雷治疗的患者主要终点(5.2%比2.6%, $P < 0.001$)与次要终点(7.7%比4.6%, $P=0.001$)的发生率均显著高于ABCD-Gene评分 < 10 分组。但无论ABCD-Gene评分 ≥ 10 分或 < 10 分组,基因指导的DAPT治疗与常规DAPT治疗相比,主要终点与次要终点的发生率均无明显降低。

2.1.4 ABCD-Gene评分的局限性 尽管ABCD-Gene评分的建立综合了临床因素与遗传因素对HPR的影响,但仍具有一定的局限性。首先,该评分的建立来源于回顾性研究,缺乏大型前瞻性的试验来验证临床上基于该评分系统进行P2Y₁₂受体拮抗剂的选择是否会带来预期的临床获益。其次,该评分体系的建立数据皆来源于欧美人群的临床试验结果,但不同人群之间CYP2C19代谢型、血栓并发症发生率等多方面特点皆有显著不同,正如上述日本学者的研究结果显示,欧美人群与亚裔人群对于该评分的最佳临界值的选择存在一定差异^[13]。此外,除上述危险因素外,仍有许多已经被证实的影响因素可能会对氯吡格雷的反应性产生影响,但可能会被评分中的因素所掩盖。最后,ABCD-Gene评分的特异性较高,敏感度较低,且对出血风险预测效能较差,所以这一评分的临床应用主要局限于正在接受治疗的ACS患者。

2.2 PRiS评分

2.2.1 PRiS评分的建立及内容 PRiS评分(POPular Risk Score)是首个将基因型、血小板反应活性和临床危险因素相结合的评分模型,旨在识别择期行PCI术患者采用氯吡格雷治疗时存在的较高血栓形成

风险,帮助临床医师更合理地选择P2Y₁₂受体拮抗剂^[16]。PRiS评分的范围为0~5.5分,当PRiS<2分时推荐使用氯吡格雷,而PRiS≥2分时则推荐选择普拉格雷治疗,评分规则见图3。

| PRiS评分 | |
|---|---------|
| VerifyNow P2Y ₁₂ 试验 高血小板反应性 (PRU≥236) | 分数 2 |
| CYP2C19基因代谢型 | |
| 快代谢型 (*1/*1) | 0 |
| 中间代谢型 (*1/*2, *1/*3) | 1 |
| 慢代谢型 (*2/*2, *2/*3, *3/*3) | 2 |
| 糖尿病 | 0.5 |
| 支架总长度 > 30 mm | 0.5 |
| 左室射血分数 < 30% | 0.5 |
| 治疗: 分数 < 2: 氯吡格雷 分数 ≥ 2: 普拉格雷 | |

注:PRU表示血小板反应单位;CYP2C19表示细胞色素P450 2C19

图3 PRiS评分

2.2.2 基于临床结局的验证 评分确定后,开发团队在一项单中心前瞻性队列研究中进行了验证,将经过评分指导进行用药调整的队列与采用氯吡格雷治疗但不进行药物调整的历史队列进行比较。评分指导组共纳入1127例患者,历史对照组共纳入893例患者,主要终点为联合血栓终点,包括全因死亡、非致死性非程序性心肌梗死、非致死性缺血性中风及非致死性非程序性确定的支架内血栓。研究结果显示,与历史对照组相比,评分指导组联合血栓终点事件发生率显著降低(8.4%比3.7%, $P<0.001$)。

2020年,Hernandez-Suarez等^[17]在拉美裔人群中进行了一项多中心、前瞻性、非随机临床试验,对该评分的临床应用价值进行了进一步的探索,该团队在原有评分基础上又纳入2个新的危险因素,分别为患者每出现1个PON1 p. Q192R等位基因的改变减0.5分以及红细胞压积(>50%)改变超过正常范围减0.5分,总评分临界值不变。该研究共纳入500例患者,其中250例患者根据评分结果选择相应的P2Y₁₂受体拮抗剂,另外250例患者则采取标准治疗方式。主要终点为6个月随访期内的主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACEs),次要终点为心源性死亡及MACEs中的每个终点。该研

究目前仍在进行中,可以期待首个以拉美裔人群为评分工具研究对象的研究结果出现。

为验证在亚裔人群中根据该评分定制药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)植入患者DAPT方案的有效性和安全性,2021年中国医学科学院阜外医院杨艳敏教授团队展开了一项前瞻性、单中心、观察性研究^[18]。该研究共纳入择期行PCI术患者1757例,并根据PRiS分数和出院时选择的P2Y₁₂受体拮抗剂种类分为4个亚组,值得一提的是,该研究在测量血小板功能方面用应用更广泛、价格更便宜的光学比浊法替代了VerifyNow P2Y₁₂试验的方式。其中,PRiS<2分的患者1046例,PRiS≥2分的患者711例,分别有34.2%和38.3%的患者使用替格瑞洛治疗。研究主要终点是1年随访期间的MACEs,包括心源性死亡、心肌梗死、中风、确定或可能的支架内血栓、靶血管血运重建;安全性终点为出血学术联合研究联合会(Bleeding Academic Research Consortium, BARC)定义的主要出血事件(BARC 3a、3b、3c、5型)及临床需要干预的出血(BARC 2、3a、3b、3c、5型)。研究结果显示,PRiS≥2分是预测1年MACEs发生的独立危险因素($HR: 2.09, P=0.001$);多元COX回归分析表明,在PRiS≥2分组,选择替格瑞洛可显著降低MACEs发生风险($HR: 0.53, P=0.042$),且不增加出血风险,但在PRiS<2分组,2种药物则对MACEs的发生无显著影响;在PRiS<2分组,选择氯吡格雷与降低BARC分级≥2的出血发生率显著相关($HR: 0.39, P=0.003$),但在PRiS≥2分组,2种药物则对出血事件的发生率无显著影响。该研究证实,基于PRiS评分定制的DAPT方案可以改善DES植入患者的预后。

2.2.3 PRiS评分的局限性 经上述研究可以证实,经PRiS评分指导择期行PCI术患者P2Y₁₂受体拮抗剂的选择可有效降低血栓事件发生率的同时并不显著增加出血风险,但PRiS评分仍存在一定局限性。首先,以上研究皆为单中心研究,患者群体具有较大的同质性,在不同种族人群间是否均具有良好的指导价值、最佳临界值的取值是否一致,还有待进一步前瞻性、多中心、随机对照试验的证实。另外,不同地区所常用的血小板功能检测方式存在不同、检测结果的临界值还存在争议、对检测人员的专业技术要求较高,所以不同的血小板功能检测方式之间能否等价替换、反映HPR最佳界值该如何确定还尚不清楚。

3 ABCD-Gene评分与PRIS评分异同点比较

2个评分的建立避免了从单一角度预测HPR高风险人群的局限性,为指导临床P2Y₁₂受体拮抗剂的选择提供了更有力的参考。ABCD-Gene评分与PRIS评分的相同点包括:①评价目的为识别氯吡格雷使用后容易出现HPR的患者,指导PCI术后P2Y₁₂受体拮抗剂的个体化选择,减少血栓事件的发生;②评分患者来源以欧美人群为主;③纳入基因型;④缺乏大规模、多中心、前瞻性的随机对照试验的验证。不同点包括:①前者未纳入血小板功能,后者则纳入;②前者获取信息较后者容易;③后者将血小板功能、基因型、临床因素全部纳入,角度更全面。另外,对于2个评分之间是否具有-一致性、可替代性仍是未知,后续可进一步开展2个评分之间的对比研究,从而确定更适于临床应用的快速评分工具。

综上所述,一个好的评分系统应兼具良好的敏感度、特异度和可信度^[19]。虽然目前国际上有许多相关的评分系统出台,但每个评分系统也都存在不同程度的局限性。另外,大多数评分系统的数据基础仍是以欧美人群为主的大型临床研究结果,无论是从药物使用的习惯、剂量,还是基因型,亦或诊疗、护理模式等都与我国现状具有一定差异^[20-23]。因此,对于临床实际工作中,P2Y₁₂受体拮抗剂的个体化选择建议当前仍应以相关诊疗指南推荐为基础,以上评分可以作为辅助参考工具,但在应用这些评分时应注意考虑到我国患者的实际情况。如有条件,应尽快结合已有评分,取长补短,开发出适合亚裔人群特点的评分系统。

【参考文献】

[1] 中国心血管健康与疾病报告编写组.《中国心血管健康与疾病报告2020概要》[J].中国循环杂志,2021,36(6):521-545.
 [2] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等.冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识[J].中华心血管病杂志,2021,49(5):432-454.
 [3] Angiolillo DJ. Dual antiplatelet therapy guided by platelet function testing[J]. Lancet,2017,390(10104):1718-1720.
 [4] 林佰弟,方振威,石秀锦,等.基于血小板功能检测的P2Y₁₂受体拮抗剂个体化治疗研究现状[J].中国临床药理学杂志,2021,37(14):1907-1910.
 [5] 方振威,石秀锦,石佳,等.基因检测指导P2Y₁₂受体拮抗剂个体化治疗的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2021,37(3):333-336.
 [6] 张有涛,赵益明,季顺东,等.血小板聚集功能的新检测方法和仪器的性能评价及临床应用[J].中国实验血液学杂志,2013,21(3):674-677.

[7] Bhatt DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity[J]. J Am Coll Cardiol,2004,43(6):1127-1129.
 [8] Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives[J]. J Am Coll Cardiol,2007,49(14):1505-1516.
 [9] Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy [J]. JAMA, 2009, 302(8):849-857.
 [10] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-segment Elevation [J]. Eur Heart J, 2021,42(14):1289-1367.
 [11] Neumann FJ, Sousa-ava M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2019,55(1):4-90.
 [12] Angiolillo DJ, Capodanno D, Danchin N, et al. Derivation, validation, and prognostic utility of a prediction rule for nonresponse to clopidogrel: the ABCD-GENE score [J]. JACC Cardiovasc Interv,2020,13(5):606-617.
 [13] Saito Y, Nishi T, Wakabayashi S, et al. Validation of the ABCD-GENE score to identify high platelet reactivity in East Asian patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Int J Cardiol,2021,327:15-18.
 [14] 赵昔良,叶益聪,李全,等. ABCD-GENE评分对择期冠状动脉介入治疗患者氯吡格雷反应性的预测价值[J].心肺血管病杂志,2021,40(10):1010-1014.
 [15] Capodanno D, Angiolillo DJ, Lennon RJ, et al. ABCD-GENE score and clinical outcomes following percutaneous coronary intervention: insights from the TAILOR-PCI trial [J]. J Am Heart Assoc,2022,11(4):e024156.
 [16] Janssen PWA, Bergmeijer TO, Vos GA, et al. Tailored P2Y₁₂ inhibitor treatment in patients undergoing non-urgent PCI-the POPular risk score study [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2019, 75(9):1201-1210.
 [17] Hernandez-Suarez DF, Melin K, Marin-Maldonado F, et al. Implementing a pharmacogenetic-driven algorithm to guide dual antiplatelet therapy (DAPT) in caribbean hispanics: protocol for a non-randomised clinical trial [J]. BMJ Open, 2020, 10(8):e038936.
 [18] Lyu SQ, Zhu J, Wang J, et al. Utility of a pharmacogenetic-driven algorithm in guiding dual antiplatelet therapy for patients undergoing coronary drug-eluting stent implantation in China [J]. Eur J Clin Pharmacol,2022,78(2):215-225.
 [19] 辛雷,苏佳灿.膝关节功能评分:现状与展望[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(39):7367-7370.
 [20] Numasawa Y, Sawano M, Fukuoka R, et al. Antithrombotic strategy for patients with acute coronary syndrome: a perspective from East Asia [J]. J Clin Med,2020,9(6):1963.
 [21] 陈夏瑜,周竞奋,华海应.美国延续性护理模式发展现状及对我国的启示[J].护理研究,2021,35(18):3293-3297.
 [22] 付梅英,吕峦,张玉霞,等.延续性护理干预对急性心肌梗死患者PCI术后服药依从性、生活质量及并发症的影响[J].广西医科大学学报,2018,35(3):415-418.
 [23] 毕春晖,刘素莲,谭霞,等.延续护理对经皮冠状动脉支架植入术后患者自我护理能力和健康行为的影响[J].中华护理杂志,2013,48(6):503-506.