

细胞色素 P450 基因多态性与抗血小板治疗

沈卫峰

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.06.002

在临床心脏病学领域中,联合应用 P2Y₁₂ 受体拮抗剂氯吡格雷和阿司匹林的双重抗血小板疗法,已被广泛用于接受内科治疗、经皮冠脉介入治疗(PCI)和冠脉旁路术的非 ST 段抬高急性冠脉综合征患者、接受溶栓治疗的 ST 段抬高心肌梗死患者以及接受选择性 PCI 的患者,并使这些患者的缺血性心血管不良事件明显减少^[1,2]。同时,双重抗血小板治疗也成为预防基于药物洗脱支架的 PCI 后支架血栓形成发生的重要措施^[3]。但是,尽管氯吡格雷选择性不可逆抑制二磷酸腺苷(ADP)受体 P2Y₁₂ 的作用、降低血小板活性,但其是一种前药(pro-drug),需经肝脏细胞色素 P450(CYP450)系统代谢后才发挥作用,因此,氯吡格雷的抑制血小板作用的个体变异性较大^[4]。在今年的欧洲心脏协会(ESC)年会和美国经导管治疗(TCT)以及最近的文献中,就 CYP450 基因多态性与抗血小板治疗议题进行了广泛和深入的讨论,本文就这些方面的研究近况作一评论。

一般认为,在接受氯吡格雷治疗的患者中,约 30% 呈“低反应性”(hyporesponsiveness),后者使缺血性和血栓性不良临床心血管事件发生率增高^[5]。Benello 等^[6]最近发现,与氯吡格雷反应性正常者比较,应用该药后血小板活性仍然增高的患者其循环内皮细胞数和内皮损伤增加,提示最佳 ADP 受体 P2Y₁₂ 阻滞可减少 PCI 时内皮损伤。基因多态性(特别是影响氯吡格雷代谢的基因 CYP450 2C19 * 2 等位基因)引起功能丧失(loss-of-function),导致氯吡格雷转变为活性代谢产物减低^[6,7]。增加氯吡格雷剂量或 CYP450 活性,通过提高活性代谢物浓度,而增强氯吡格雷的抗血小板聚集作用^[7,8]。多种临床、细胞和遗传因素很可能引起氯吡格雷的低反应性,其中充血性心力衰竭、体重增加、心肌梗死和糖尿病是相关条件独立危险因素^[8]。

目前,CYP2C19 基因多态性对临床预后的作

用尚不完全清楚。Pare 等^[9]对 CURE 试验 12562 例非 ST 段抬高急性冠脉综合征患者的基线 CYP2C19 基因多态性进行分析,发现野生型(wild type)为 63%,功能丧失为 13%,功能获得(gain-of-function)为 24%。CYP2C19 功能丧失等位基因对氯吡格雷的疗效和安全性无影响,而功能获得等位基因对疗效终点具有益作用。同样,对 1156 例高危心房颤动患者的氯吡格雷和安慰剂治疗随机对照研究(随访 3.6 年),结果显示 CYP2C19 功能丧失对复合终点事件和出血并发症无明显作用。但是,Sibbing 等^[10,11]证明携带 CYP450 2C19 * 2 等位基因的急性冠脉综合征患者,其不良心血管事件发生率增高,支架血栓形成增多。联合应用某些质子泵抑制剂通过竞争性影响 CYP2C19 活性,而可能使晚期或极晚期支架血栓形成发生率增高^[12]。至今有 5~6 个将基因变异与临床预后相联系的研究。这些研究表明,预测氯吡格雷的反应性对接受药物洗脱支架术患者十分重要。其中,大规模荟萃分析显示,与非携带 CYP450 功能丧失者比较,这些功能丧失基因变异携带者(carrier)严重冠脉不良事件的危险性增加 30%(9.7%比 7.8%),死亡率(1.8%比 1%)和支架血栓形成发生率(2.9%比 0.9%)增高^[13]。

为此,美国食品和药品管理局(FDA)在今年 3 月提出,2%~14% 为代谢较差者(poor metabolizer),进行基因测试有望发现易感人群。美国心脏病学院/美国心脏协会报告,CYP2C19 多态性占氯吡格雷血小板反应性变异的 12%。目前,临床上已有为筛选高危患者的 CYP2C19 基因型的简单测试方法^[14]。

有研究指出,携带功能丧失等位基因且初始负荷剂量后血小板活性仍较高的患者,大多数在增加氯吡格雷剂量后获得保护性血小板抑制水平^[15]。但是,也有研究发现,即使增加氯吡格雷维持剂量,基因多态性仍然影响药物的疗效,且不能有效克服 CYP2C19 功能丧失等位基因携带者的治疗后血小板活性增高。有趣的是,对这些患者采用三联抗血

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科

小板治疗(阿司匹林、氯吡格雷、西洛他唑)可进一步抑制血小板聚集^[16]。

新的 P2Y₁₂ 受体抑制剂普拉格雷(Prasugrel)和替卡格雷(Tacagrelor)与标准的抗血小板药物氯吡格雷相比,具有更强的血小板抑制作用,心血管死亡和严重心血管事件减少。但心肌梗死、支架血栓形成、靶血管再次血运重建不明显减少,卒中发生率无显著差异,TIMI 严重出血和中至重度出血明显增加^[13]。与氯吡格雷 150 mg/d 维持剂量比较,普拉格雷 10 mg/d 使 PCI 后 30 d 血小板活性显著减低,但仅在 CYP2C19 * 2 功能丧失等位基因携带者中该差异有显著性意义^[17]。最近对糖尿病或(和)肾功能不全患者的亚组分析,发现替卡格雷也使一级终点发生率降低 21%,且不增加严重出血^[18]。ONSET/OFFSET 和 RESPOND 随机试验的亚组分析显示,替卡格雷的抑制血小板作用较氯吡格雷起效更迅速,作用更强,且更快被逆转^[19]。PLATO PLATELET 亚组分析的结果显示,在负荷剂量和维持量治疗时,替卡格雷的血小板抑制作用均较氯吡格雷显著增强^[20]。对 PLATO 试验中 10 285 例患者的 DNA 标本做 CYP2C19 和 ABCB1 基因多态性测定,并比较替卡格雷和氯吡格雷疗效与基因多态性作用的关系。结果发现,不管是何种 CYP2C19 基因型,替卡格雷的一级终点事件发生率均低于氯吡格雷。对 CYP2C19 功能丧失等位基因的患者,替卡格雷和氯吡格雷的一级终点发生率为 86.6% 比 11.2%($P=0.038$);而不携带 CYP2C19 功能丧失等位基因的患者,两种药物治疗的一级终点事件发生率为 8.8% 比 10.0%($P=0.0608$)。同样,ABCB1 基因高表达患者,替卡格雷治疗组的心血管事件发生率也较氯吡格雷明显降低(8.8% 比 11.9%)。总之,该研究亚组分析表明,替卡格雷的疗效与 CYP2C19 以及 ABCB1 基因多态性无关^[20]。这些替卡格雷的疗效和安全性在慢性肾病的急性冠脉综合征患者同样存在^[21]。但是,其他基因多态性(例如 CYP3A4、CYP3A5)是否影响该药的药代动力学和疗效还需进一步研究。

目前还在对另外两种新的抑制 P2Y₁₂ 受体的抗血小板药物进行 II 期研究,初步结果令人鼓舞,值得进一步临床试验。INNOVATE PCI 试验将非急诊 PCI 患者随机接受直接作用和可逆性 P2Y₁₂ 受体阻滞剂——Elinogrel 或氯吡格雷,发现 Elinogrel 明显改善血小板抑制且并不增加严重出

血和轻度出血。尽管其增加气急的发生率,但两种药物治疗的临床预后相似。在另一个研究中,标准治疗加用一种新型蛋白酶激活受体 1 拮抗剂 E5555,可使冠心病和急性冠脉综合征患者主要心血管事件减少,且并不增加严重出血发生率。

总之,随着对 CYP450 基因多态性与抗血小板治疗关系的认识逐渐深入,以及新的抗血小板制剂的不断出现,临床疗效和安全性将有更进一步地提高^[22]。

参 考 文 献

- [1] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes with ST-segment elevation [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (7): 494-502.
- [2] Dangas G, Mehran R, Guagliumi G, et al. Role of clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: results from the HORIZON-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(15): 1438-1446.
- [3] Shen WF. Late and very late stent thrombosis after polymer-based sirolimus- or paclitaxel-eluting stent implantation in real-world clinical practice[J]. *Chin Med J*, 2010, 123(7): 773-775.
- [4] Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004; 109: 166-171. *regulating Endothelial Cell Measurement*[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(13): 1024-1031.
- [5] Oestreich JH, Holt J, Dunn SP, et al. Considerable variability in platelet activity among patients with coronary artery disease in response to an increased maintenance dose of clopidogrel [J]. *Coron Artery Dis*, 2009, 20(3): 207-213.
- [6] Benello L, Harhour K, Sabatier F, et al. Level of adenosine diphosphate receptor P2Y₁₂ blockade during percutaneous coronary intervention predicts the extent of endothelial injury, assessed by circulatory endothelial cell measurement [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(13): 1024-1031.
- [7] Simon DI, Parikh SA. Hunting for the "sweet spot" in P2Y₁₂ receptor blockade [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(15): 1447-1449.
- [8] Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(8): 992-1000.
- [9] Pare G. Effects of CYP2C19 genotypes on clopidogrel treatment in the CURE and ACTIVE trials [J]. Paper presented at: European Society of Cardiology Congress; August 30, 2010, Stockholm, Sweden.

- [10] Sibbing D, Braun S, Morath T, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(10): 849-856.
- [11] Sibbing D, Stegheer J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention[J]. Eur Heart J, 2009, 30(8): 916-922.
- [12] Rassen JA, Choudhry NK, Avorn J, et al. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome[J]. Circulation, 2009, 120(23): 2322-2329.
- [13] Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F, et al. New P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention a meta-Analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2010 Aug 18. [Epub ahead of print]
- [14] Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(12): 919-933.
- [15] Benello L, Camoin-Jau L, Armero S, et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 103(1): 5-12.
- [16] Angiolillo DJ, Saucedo JF, DeRaad R, et al. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: Results of the SWAP (SWitching Anti Platelet) Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(13): 1017-1023.
- [17] Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomized controlled trial[J]. Lancet, 2009, 373(9668): 723-731.
- [18] Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, et al. Inhibitory Effects of Ticagrelor Compared with Clopidogrel on Platelet Function in Patients with Acute Coronary Syndromes. The PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET Substudy[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(18): 1456-1462.
- [19] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease; the ONSET/OFFSET study[J]. Circulation, 2009, 120(25): 2577-2587.
- [20] Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomized double-blind study [J]. Lancet, 2010, 375(9711): 283-293.
- [21] James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function; results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial[J]. Circulation, 2010, 122(11): 1056-1067.
- [22] Gurbel PA, Tantry US. Combination antithrombotic therapy [J]. Circulation, 2010, 121(4): 569-583.

(收稿: 2010-10-18)

(本文编辑: 丁媛媛)

《国际心血管病杂志》2011 年征订启事

《国际心血管病杂志》(原刊名: 国外医学心血管疾病分册)是由上海市卫生局主管,上海市医学科学技术情报研究所主办的国际系列杂志之一,创刊于 1961 年,系国内外公开发行的医学专业学术期刊。以心血管专科医师为主要读者对象,同时适合相关临床、教学及科研工作者阅读。办刊宗旨:贯彻理论与实践、普及与提高相结合的方针,反映国内外心血管学科临床、科研、防治工作的重大进展,促进国内外心血管学科的学术交流。本刊是中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),也是新闻出版总署打造的中国期刊方阵“双效”期刊之一。本刊主要设综述、述评、论著、专题报告、病例报告等栏目。

《国际心血管病杂志》为双月刊,逢单月 25 日出版。中国标准连续出版物号:ISSN 1673-6583, CN 31-1951/R。全国各地邮局订购,邮发代号 4-188,定价 9.00 元,全年 54.00 元。编辑部常年接受个人邮购,免收邮费,请需补订的读者与编辑部联系。

地址:200031,上海市建国西路 602 号《国际心血管病杂志》编辑部

邮政编码:200031

电话和传真:021-64159094

Email: xin_xg@yahoo.com.cn