

精准医疗在经皮冠状动脉介入术后抗血小板药物选择中的作用

任聪慧 孙经武 刘成洲 郎军涛

【摘要】 目的:探讨精准医疗、个体化给药在经皮冠状动脉介入术(PCI)后抗血小板药物选择中的作用。 方法:入选 PCI 后服用常规剂量阿司匹林(100 mg/d)和氯吡格雷(75 mg/d)且疗程在 3 个月左右的患者,根据 CYP2C19 基因多态性检测结果,将患者分为快代谢组、中代谢组和低代谢组,并给予个体化干预治疗。快代谢组继续服用常规剂量的阿司匹林和氯吡格雷;中代谢组将氯吡格雷调整为 1.5 倍剂量;低代谢组分为两组,氯吡格雷组将氯吡格雷调整为 2 倍剂量,替格瑞洛组将氯吡格雷改换为替格瑞洛(90 mg、2 次/d)。检测各组个体化干预治疗前后凝血指标和血小板聚集率的变化及干预治疗后的出血事件。 结果:各组患者干预治疗前后组间和组内比较,凝血指标差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。干预治疗前,血小板聚集率为快代谢组 $<$ 中代谢组 $<$ 低代谢组,3 组间差异均有统计学意义(P 均 <0.05);干预治疗后,中代谢组患者血小板聚集率较干预治疗前明显下降($P<0.05$),低代谢组中氯吡格雷组血小板聚集率与干预治疗前比较差异无统计学意义,替格瑞洛组血小板聚集率较干预治疗前明显下降($P<0.05$)。干预治疗后快代谢组、中代谢组血小板聚集率差异无统计学意义;低代谢组中替格瑞洛组血小板聚集率明显低于快/中代谢组,氯吡格雷组仍明显高于快/中代谢组(P 均 <0.05)。干预治疗后,中代谢组、低代谢组与快代谢组比较出血风险均未增加(P 均 <0.05)。 结论:根据 CYP2C19 基因多态性检测结果个体化给药,可提高抗血小板治疗效果,且不增加出血风险。对于 CYP2C19 基因型为低代谢型的患者建议改用替格瑞洛治疗。

【关键词】 精准医疗;基因检测;氯吡格雷;替格瑞洛

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.05.016

The role of precision medicine in antiplatelet drug selection after percutaneous coronary intervention REN Conghui¹, SUN Jingwu², LIU Chengzhou¹, LANG Juntao³. 1. People's Hospital of Linqu, Shandong 262600; 2. Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Shandong 264100; 3. Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China

【Abstract】 Objective: To investigate the role of precision medical and individualized administration of antiplatelet drugs after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** Patients treated with routine dose of aspirin (100 mg/d) and clopidogrel (75 mg/d) after PCI were selected for a course of treatment for about 3 months. According to the CYP2C19 gene polymorphism test, the patients were divided into fast metabolic group, middle metabolic group and low metabolic group, and then treated with individual intervention. The fast metabolic group continued to take conventional doses of aspirin and clopidogrel, and the middle metabolic group changed clopidogrel dose to 1.5 times. The low metabolic

作者单位:262600 潍坊,临朐县人民医院心内一科(任聪慧,刘成洲);264100 烟台,滨州医学院烟台附属医院(孙经武);200032 上海,复旦大学附属中山医院(郎军涛)

通信作者:孙经武,Email:bysjw@163.com

group was divided into clopidogrel group and ticagrelor group. Patients in the clopidogrel group received 2 times the dose of clopidogrel, while patients in the ticagrelor group were treated with ticagrelor 90 mg (2 times /d) for replacement of clopidogrel. The changes of coagulation indexes and platelet aggregation rate before and after individual intervention and the bleeding events after intervention were counted.

Results: There was no statistically significant difference in blood coagulation indexes between the groups before and after intervention (all $P > 0.05$). Before the intervention, the platelet aggregation rate showed fast metabolic group < middle metabolic group < low metabolic group, and the differences among the three groups were statistically significant (all $P < 0.05$). After intervention, the platelet aggregation rate of middle metabolic group was significantly increased ($P < 0.05$). Platelet aggregation rate of low metabolic clopidogrel group had no statistical difference while the platelet aggregation rate of ticagrelor group was significantly decreased compared with those before intervention (both $P < 0.05$). After intervention, the fast and the middle metabolic groups had no significant difference between the platelet aggregation rate. The platelet aggregation rate in the low metabolic ticagrelor group was significantly lower while the low metabolic clopidogrel group was higher than the fast and the middle metabolic groups (all $P < 0.05$). The risk of bleeding was not increased in the low or middle metabolic group compared with the fast metabolic group after intervention ($P < 0.05$). **Conclusions:** According to the results of CYP2C19 gene polymorphism test, individualized administration can improve antiplatelet therapy without increasing the risk of bleeding. For CYP2C19 low metabolic genotype, ticagrelor is recommended.

【Key words】 Precision medicine; Gene detection; Clopidogrel; Ticagrelor

精准医疗是指通过细胞遗传学、分子生物学、免疫学等方式对患者进行个体化诊断和治疗的一种新型医疗模式,精准医疗更重视“病”的深度特征和“药”的高度精准性。急性冠脉综合征(ACS)是心内科常见疾病,经皮冠状动脉介入术(PCI)已成为 ST 段抬高型急性心肌梗死的首选治疗方法,术后一般应用阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗。然而,氯吡格雷的临床疗效存在显著的个体差异^[1]。氯吡格雷在体内发挥作用需经细胞色素 P450 酶系统转化,而在该系统中,CYP2C19 基因呈多态性,不同基因型会影响氯吡格雷的作用效果^[2-3]。本研究根据 CYP2C19 基因多态性检测结果,对不同反应类型的患者进行个体化给药,通过与传统用药模式的对比,探讨精准医疗在 PCI 后抗血小板药物选择中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选 2015 年 1 月至 2016 年 9 月在山东省临朐县人民医院心内科因 ACS 行 PCI 治疗的患者。入选标准:年龄 ≥ 18 岁;符合 ACS 诊断且行 PCI 治疗;术后服用常规剂量阿司匹林(100 mg/d)及氯吡格雷(75 mg/d),疗程在 3 个月左右;愿意行 CYP2C19 基因检测及根据检测结果调整药物。排除标准:对阿司匹林或氯吡格雷过敏者;不愿意行基因检测者。最终有 120 例患者纳入研究,

其中男性 74 例,女性 46 例,平均年龄(58.7 ± 13.4)岁。

1.2 研究方法

取患者静脉血 2 mL 加入 EDTA 抗凝管中混匀并保存于 -20°C 冰箱。对血液样本的 DNA 进行荧光定量 PCR 扩增,通过焦磷酸测序方法测定 CYP2C19 基因第 5 外显子上 rs4244285 多态性位点(CYP2C19 681 位点)和第 4 外显子上 rs4986893 多态性位点(CYP2C19 636 位点)的突变情况。CYP2C19 * 1 代表无突变,CYP2C19 * 2 代表 681G>A 突变,CYP2C19 * 3 代表 636G>A 突变。按基因突变情况将患者分为:快代谢组(野生型),基因型为(* 1/* 1);中代谢组(突变杂合型),基因型为(* 1/* 2)或(* 1/* 3);低代谢组(突变纯合型),基因型为(* 2/* 2)、(* 2/* 3)或(* 3/* 3)。

记录各组患者体质指数及血压、吸烟、肥胖、糖尿病等 ACS 危险因素情况,同时检测各组患者血糖、肾功能和血脂等生化指标。其中肥胖采用腰围身高比(WHtR) >0.50 作为标准。

对不同组别进行个体化干预治疗,共 3 个月。快代谢组继续服用常规剂量的阿司匹林(100 mg/d)和氯吡格雷(75 mg/d)。中代谢组将氯吡格雷调整为 1.5 倍剂量。低代谢组由患者自行选择将氯吡格雷调整为 2 倍剂量(氯吡格雷组),或将氯吡格雷改换为替格瑞洛 90 mg、2 次/d(替格瑞洛组)。记录干

预防治疗前后患者的血小板聚集率、凝血指标和出血事件等。应用血小板聚集试验检测二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集率:采用比浊法,分别以 1 000 r/min、3 000 r/min 离心血浆制备富、乏血小板血浆,加入 ADP(20 μ mol/L),应用 PACKS-4 血小板聚集仪检测血小板聚集率。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计量资料采用均数 \pm 标准差表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以百分率表示,组间比较采用卡方检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

根据 CYP2C19 基因检测结果进行分组,快代谢组有 37 例患者,中代谢组有 43 例,低代谢组有 40 例。低代谢组中氯吡格雷组有 12 例患者,替格瑞洛组有 28 例。各组患者年龄、性别、体质量指数、ACS 危险因素、血糖、肾功能、血脂等差异均无统计学意义(*P*均>0.05),见表 1。

2.2 干预治疗前后凝血指标的比较

各组患者干预治疗前后组间和组内比较,凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原差异均无统计学意义(*P*均>0.05),见表 2。

2.3 干预治疗前后血小板聚集率的比较

干预治疗前,血小板聚集率为快代谢组<中代谢组<低代谢组,3 组间差异均有统计学意义(*P*均<0.05),低代谢组中氯吡格雷组和替格瑞洛组血小板聚集率差异无统计学意义。干预治疗后,中代谢组血小板聚集率较干预治疗前明显下降(*P*<0.05),低代谢组中氯吡格雷组血小板聚集率与干预治疗前比较差异无统计学意义,替格瑞洛组血小板聚集率较干预治疗前明显下降(*P*<0.05)。快代谢组治疗前后血小板聚集率无明显变化。干预治疗后快代谢组和中代谢组血小板聚集率差异无统计学意义;低代谢组中替格瑞洛组血小板聚集率明显低于快/中代谢组,氯吡格雷组仍明显高于快/中代谢组(*P*均<0.05),见表 3。

表 1 各组患者一般基线资料比较

项目	快代谢组	中代谢组	低代谢组	
			氯吡格雷组	替格瑞洛组
年龄/岁	67.13 \pm 9.78	68.41 \pm 10.14	69.14 \pm 9.81	68.67 \pm 10.43
男性/女性	24/13	27/16	7/5	16/12
体质量指数/kg \cdot m ⁻²	22.41 \pm 4.26	23.01 \pm 4.35	22.74 \pm 4.13	23.14 \pm 4.29
高血压/例(%)	13(35.1)	15(34.9)	4(33.3)	7(32.1)
吸烟/例(%)	14(37.8)	16(37.2)	5(41.7)	10(35.7)
肥胖/例(%)	10(27.1)	12(27.9)	3(25.0)	8(28.6)
糖尿病/例(%)	15(40.5)	17(39.5)	5(41.7)	11(39.3)
血糖/mmol \cdot L ⁻¹	5.22 \pm 0.66	5.14 \pm 0.48	5.31 \pm 0.53	5.19 \pm 0.61
尿素氮/mmol \cdot L ⁻¹	5.22 \pm 1.14	5.33 \pm 1.34	5.27 \pm 1.28	5.31 \pm 1.31
肌酐/ μ mol \cdot L ⁻¹	69.41 \pm 0.61	68.79 \pm 0.55	68.81 \pm 0.53	69.14 \pm 0.59
三酰甘油/mmol \cdot L ⁻¹	3.14 \pm 0.71	3.22 \pm 0.67	3.31 \pm 0.59	3.19 \pm 0.71
总胆固醇/mmol \cdot L ⁻¹	5.15 \pm 2.22	4.63 \pm 2.01	5.33 \pm 2.31	4.86 \pm 2.27

表 2 各组患者干预治疗前后凝血指标比较

项目	快代谢组		中代谢组		低代谢组			
	干预治疗前		干预治疗前		干预治疗前		干预治疗后 3 个月	
	干预治疗前	干预治疗后 3 个月	干预治疗前	干预治疗后 3 个月	氯吡格雷组	替格瑞洛组	氯吡格雷组	替格瑞洛组
凝血酶原时间/s	11.74 \pm 0.79	11.61 \pm 0.62	11.21 \pm 0.54	11.42 \pm 0.41	10.24 \pm 0.44	10.33 \pm 0.46	10.43 \pm 0.44	10.51 \pm 0.51
活化部分凝血活酶时间/s	27.08 \pm 2.43	27.34 \pm 2.11	26.74 \pm 2.10	26.89 \pm 1.96	27.08 \pm 2.29	27.01 \pm 2.31	27.33 \pm 2.42	27.44 \pm 2.44
纤维蛋白原/g \cdot L ⁻¹	3.42 \pm 0.74	3.44 \pm 0.66	3.41 \pm 0.34	3.43 \pm 0.38	3.37 \pm 0.41	3.39 \pm 0.46	3.39 \pm 0.51	3.38 \pm 0.39

表 3 各组患者干预治疗前后血小板聚集率比较/%

组别	干预治疗前	干预治疗后 3 个月
快代谢组	45.75 ± 12.17	44.77 ± 12.14
中代谢组	48.85 ± 14.11 ⁽¹⁾	44.31 ± 11.47 ⁽³⁾
低代谢氯吡格雷组	50.14 ± 11.21 ⁽¹⁾⁽²⁾	49.74 ± 12.34 ⁽¹⁾⁽²⁾
低代谢替格瑞洛组	51.22 ± 11.44 ⁽¹⁾⁽²⁾	40.31 ± 10.91 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

注:与快代谢组比较,⁽¹⁾ $P<0.05$;与中代谢组比较,⁽²⁾ $P<0.05$;与本组干预治疗前比较,⁽³⁾ $P<0.05$

2.3 干预治疗后出血事件的比较

根据临床试验(TIMI)危险评分和全球梗死相关动脉开通策略(GUSTO)危险评分的分级标准评价出血事件。干预治疗后,中代谢组、低代谢组与快代谢组比较,出血风险均未增加(P 均 >0.05)。

表 5 各组患者干预治疗后出血事件比较

	快代谢组	中代谢组	低代谢组	
			氯吡格雷组	替格瑞洛组
TIMI 出血事件/例	0	2	1	2
GUSTO 中度出血/例	1	1	0	0
GUSTO 重度出血/例	2	0	0	0
合计/例(%)	3(8.1)	3(7.0)	1(8.3)	2(7.1)

3 讨论

PCI 后经典抗血小板治疗为阿司匹林与氯吡格雷联合应用,然而并非所有患者都能获得良好疗效。部分患者对氯吡格雷呈现高反应性,易发生出血事件^[4];部分患者可出现氯吡格雷抵抗现象,口服氯吡格雷不能有效抗血小板聚集,甚至发生支架内血栓、再发心肌梗死等心血管事件^[5]。通过检测 CYP2C19 基因多态性发现,不同基因型患者在口服氯吡格雷后会产生不同的药物代谢动力学效应^[6]。研究证实,CYP2C19 功能缺失与心血管事件风险增加相关^[7]。在口服常规剂量氯吡格雷时,有 5%~20% 的患者临床疗效不显著,可能与氯吡格雷生物利用度低、剂量不足、基因型为低代谢型等有关^[8]。García-Lagunar 等^[9]研究发现,对于 CYP2C19 基因多态性检测为中代谢型的患者,服用高剂量氯吡格雷(≥ 225 mg/d)可以降低血小板聚集率;但对于低代谢型患者,即使将氯吡格雷加量至常规剂量的约 4 倍,仍存在血小板高聚集反应^[10]。2012 年美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)发布的《不稳定型心绞痛(UA)和非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)诊疗指南》也建议:对 PCI 后使用氯吡

格雷但血小板抑制效果不佳的患者行 CYP2C19 基因检测,并根据检测结果调整或改换药物。

替格瑞洛是新型 P2Y12 受体拮抗剂^[11],其吸收快,药物本身有活性,与血小板受体可逆性结合,无需经过其他途径转化即可发挥作用,且抗血小板作用迅速持久。服用替格瑞洛的患者心血管事件发生率低于服用氯吡格雷的患者,且不增加出血风险^[12]。在 CYP2C19 基因多态性检测中呈低代谢型的患者在改用替格瑞洛后临床疗效显著^[13]。本研究结论也证实,对于 CYP2C19 基因多态性检测为中代谢型的患者可考虑提高氯吡格雷用量;对于低代谢型患者,建议改换为替格瑞洛治疗。本研究样本量较少,研究时间较短,结论尚需大样本、长时间临床研究进一步证实。

参 考 文 献

[1] Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel[J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(12):2429-2436.

[2] Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the Plato trial[J]. Lancet, 2010, 376(9749):1320-1328.

[3] Saydam F, Degirmenci İ, Birdane A, et al. The CYP2C19*2 and CYP2C19*17 polymorphisms play a vital role in clopidogrel responsiveness after percutaneous coronary intervention: a pharmacogenomics study [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2017, 121(1):29-36.

[4] Marchini JF, Pinto MR, Novaes GC, et al. Decreased platelet responsiveness to clopidogrel correlates with CYP2C19 and PON1 polymorphisms in atherosclerotic patients[J]. Braz J Med Biol Res, 2017, 50(1):e5660.

[5] 吴鸿谊. 急性冠脉综合征患者的血小板功能评价及氯吡格雷疗效的基因学研究[D]. 上海:复旦大学, 2012.

[6] Mirzaev KB, Zelenskaya EM, Barbarash OL, et al. CYP2C19 polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome[J]. Pharmgenomics Pers Med, 2017, 10:107-114.

[7] 中华医学会心血管病学分会. 抗血小板药物治疗反应多样性临床检测和处理的中国专家建议[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(12):986-991.

[8] Lin Y, Wang A, Li J, et al. Impact of glycemic control on efficacy of clopidogrel in transient ischemic attack or minor stroke patients with CYP2C19 genetic variants[J]. Stroke, 2017, 48(4):998-1004.

[9] García-Lagunar MH, Consuegra-Sánchez L, Conesa-Zamora P, et al. Genotyping of six clopidogrel-metabolizing enzyme

- polymorphisms has a minor role in the assessment of platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome [J]. Anatol J Cardiol, 2017, 17(4):303-312.
- [10] Alhazzani AA, Munisamy M, Karunakaran G. Pharmacogenetics of CYP2C19 genetic polymorphism on clopidogrel response in patients with ischemic stroke from Saudi Arabia[J]. Neurosciences (Riyadh), 2017, 22(1): 31-37.
- [11] Johnson JA, Caudle KE, Gong L, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(3):397-404.
- [12] Jukić MM, Opel N, Ström J, et al. Elevated CYP2C19 expression is associated with depressive symptoms and hippocampal homeostasis impairment [J]. Mol Psychiatry, 2017, 22(8):1155-1163.
- [13] Dymond AW, So K, Martin P, et al. Effects of cytochrome P450 (CYP3A4 and CYP2C19) inhibition and induction on the exposure of selumetinib, a MEK1/2 inhibitor, in healthy subjects: results from two clinical trials [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2017, 73(2):175-184.
- (收稿:2017-05-24 修回:2017-07-15)
(本文编辑:胡晓静)

科技工作者道德行为自律规范 (中国科协第九届常务委员会第四次会议审议通过)

人是科技创新最关键的因素。科学道德和学术诚信科技工作者必备的基本素质,砥砺高尚道德品质科技工作者的不懈修炼。当代科技工作者要切实肩负起推动创新驱动发展、建设世界科技强国的历史重任,弘扬精忠报国、敢为人先、求真诚信、拼搏奉献的中国科学家精神,切实加强道德品质修养,努力做践行社会主义核心价值观的楷模、弘扬中华民族传统美德的典范。

自觉担当科技报国使命。坚持用习近平总书记治国理政新理念新思想新战略武装头脑、指导创新实践,积极响应向世界科技强国进军的伟大号召,以卓越的创新成就书写科技报国的辉煌篇章。紧密团结在以习近平同志为核心的党中央周围,听党话、跟党走,以祖国需要为最高需要,把爱国之情、报国之志融入国家改革发展的伟大事业之中、融入人民创造历史的伟大奋斗之中。

自觉恪尽创新争先职责。坚持面向世界科技前沿、面向国民经济主战场、面向国家重大需求,短板攻坚争先突破、前沿探索争相领跑、转化创业争当先锋、普及服务争作贡献,在人类文明进步史上写下更多属于中国科技工作者的篇章。坚持创新要实,聚焦国家发展动力转换和经济转型升级的战略任务,奋力攻关,为供给侧结构性改革提供强大科技支撑。

自觉履行造福人民义务。将人民的需要和呼唤作为科技进步与创新的时代声音,将增进人民福祉作为应尽的责任和义务,聚焦环境保护、医疗健康、食品安全、信息安全、社会治理等重大民生问题,以更多先进适用技术和解决方案保障和实现人的全面发展。广泛开展科学普及,扎根精准扶贫一线,以科技创新助力脱贫攻坚目标如期实现,把论文写在祖国的大地上。

自觉遵守科学道德规范。坚持立德为先、立学为本、知行合一、严以自律,严守学术道德和科技伦理,共同营造风清气正的科研学术环境。秉持创新、求实、协作、奉献的科学精神,潜心研究,淡泊名利,经得起挫折、耐得住寂寞,争当学术优异、学风优良、品德优秀的科技先锋。

坚持把学术自律作为道德自律的核心内容,坚守“四个反对”的学术道德底线,自觉接受社会各界特别同行监督。

反对科研数据成果造假。恪守严格、严肃、严密的科学态度,保证科研数据的客观真实,维护学术的纯洁性。遵循良好科研实践规范,反对在科学研究中弄虚作假,编造、伪造、篡改计算、试验等数据资料、原始记录或研究成果。

反对抄袭剽窃科研成果。遵守成果署名规范,尊重合作者和他人的劳动和权益,正确、规范引用他人研究成果。强化知识产权保护,保护自己的知识产权,尊重他人知识产权。反对以任何形式抄袭剽窃他人的科研成果,反对盗用、侵占他人成果和知识产权。

反对委托代写代发论文。遵循论文撰写和发表规范,反对以粗制滥造和低水平重复论文挤占浪费学术资源,共同抵制学术论文发表中第三方中介机构投机取巧谋取利益的不端行为,反对委托“第三方”代写代投论文、对论文内容进行实质性修改、提供虚假同行评审人信息或评审意见,维护好中国科技工作者的社会形象和学术尊严,提升中国科学家的国际声誉。

反对庸俗化学术评价。坚持客观、公平、公正原则,在参与各种推荐、评审、鉴定、答辩和评奖等活动中,规范利益冲突管理,坚决摒弃部门和小团体利益,反对压制学术民主和学术自由,反对滥用学术权力徇私舞弊利益寻租,反对学术评价中唯论文数量、唯SCI等不良倾向,反对行政化官本位等非学术因素影响评价,反对拉关系送人情,暗箱操作,亵渎学术尊严。

广大科技工作者要严于律己,坚持“四个自觉”的高线,坚守“四个反对”的底线。各学术团体要加强监督,确保本自律规范落到实处,营造风清气正的创新环境和学术氛围。