·综 述·

CYP2C19 基因型与经皮冠状动脉介入术后心肌损伤和远期主要不良心血管事件的研究进展

陈曦,赵翠萍*
(哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科,哈尔滨 150000)

【摘 要】 经皮冠状动脉介入(PCI)术后患者建议使用双联抗血小板治疗以降低主要不良心血管事件(MACE)的发生风险,但在临床实践过程中,仍有部分患者没有达到预期疗效,出现氯吡格雷抵抗,严重影响患者预后。因此 *CYP2C19* 基因型与 PCI 术后心肌损伤以及远期 MACE 的关系值得我们进一步探讨,本文将对以上问题作一综述。

【关键词】 基因型;心肌损伤;氯吡格雷抵抗;经皮冠状动脉介入;主要不良心血管事件
【中图分类号】 R541 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.04.070

Research progress of *CYP2C19* genotype with myocardial injury and long-term major adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention

CHEN Xi, ZHAO Cui-Ping*
(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

【**Abstract**】 Dual antiplatelet therapy is recommended for coronary heart disease patients after percutaneous coronary intervention (PCI) so as to reduce the risk of major adverse cardiovascular events (MACE). However, some patients do not display adequate antiplatelet response and show resistance to clopidogrel, which seriously affecting the prognosis of them. Therefore, it is a practical problem for the relationship between *CYP2C19* genetic polymorphisms and myocardial injury after PCI as well as long-term MACE. We reviewed the problem in this article.

【**Key words**】 genotype; myocardial injury; clopidogrel resistance; percutaneous coronary intervention; major adverse cardiovascular events

Corresponding author: *ZHAO Cui-Ping*, *E-mail*: *zhaocuiping2000@163.com*

冠心病的发病率及死亡率日趋升高,现已成为人们身体健康的重大威胁。近年来,随着现代医疗科技的快速进步,经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention,PCI)术成为了临床上冠心病非药物治疗的主要方法。阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗可减少冠心病患者 PCI 术后主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events,MACE)的发生风险[1]。但是,近些年来发现很多患者对氯吡格雷的反应性差,即使长时间口服常规剂量甚至更大剂量的氯吡格雷,仍无法有效抵制血小板聚集,这类征象被称为氯吡格雷抵抗[2]。尽早识别氯吡格雷抵抗者具有重要意义。研究表明,*CYP2C19* 基因在氯吡格雷的代谢进程中占据不可替代的地位[3]。本文拟对 *CYP2C19* 基因型对 PCI 术后心肌损伤及 MACE 的影响作一综述。

1 *CYP2C19* 基因型与炎症因子

1.1 氯吡格雷的药理作用

氯吡格雷是一种前体药物,需要转化为活性代谢物才能达到最佳药理作用[4,5]。氯吡格雷通过 2 个连锁反应产生抵制血小板聚集的效果。(1)通过肝脏细胞色素 P450(cytochrome P450,CYP450)同工酶转变成活性代谢物;(2)活性代谢产物共价连接于血小板 P2Y12 受体上,不可逆地抑制二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP)诱导的血小板聚集[6]。氯吡格雷活性代谢产物水平与 *CYP2C19* 等位基因变异有关,等位基因功能缺失者的 MACE 发生率增加。而 CYP2C19 又恰是决定氯吡格雷代谢的最重要的酶[7,8]。深入了解氯吡格雷的药理作用,对于临床实践工作中的药物选择和剂量确定是非常有必要的。

收稿日期:2017-08-22;**修回日期**:2017-09-22
通信作者:赵翠萍,E-mail:zhaocuiping2000@163.com

1.2 *CYP2C19* 基因概述

氯吡格雷反应的差异性很大程度上是由基因编码CYP同工酶和P2Y12受体的差异造成的。CYP2C19同工酶至少有25个单核苷酸基因编码，根据*CYP2C19*基因系列中是否含有无功能的等位基因(如*2、*3)，可以将其代谢类型进行如下划分。(1)快代谢型：不含无功能的等位基因，即两个等位基因均正常(*1/*1)；(2)中间代谢型：只含有1个无功能的等位基因(*1/*2，*1/*3)；(3)慢代谢型：两个等位基因均无功能(*2/*2，*3/*3，*2/*3)。由此可见，慢代谢型相当于氯吡格雷抵抗[9]，可能会增加PCI术后心肌损伤和远期MACE的风险。

1.3 *CYP2C19* 基因分型与炎症指标

目前，对于*CYP2C19*基因分型与炎症指标的研究相对较少，且存在争议。Bertrand-Thiebault等[10]比较了不同*CYP2C19*基因分型与白细胞介素-6(interleukin-6，IL-6)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor，TNF)和高敏C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein，hs-CRP)3种炎症指标的关系，最后发现*CYP2C19**2突变人群的IL-6显著增高。炎症因子参与冠心病的产生过程，包含动脉粥样硬化血管基质重建、不稳定斑块破裂导致急性冠脉综合征及PCI术后再狭窄等。因此，炎症反应在冠心病的产生及进展中都起到了主要作用。*CYP2C19*基因型不同，其炎症指标水平也不同。

2 *CYP2C19* 基因型与心肌损伤及PCI相关心肌梗死

2.1 围术期心肌损伤

2007年，全球心肌梗死工作组欧洲心脏病学会、美国心脏病协会、美国心脏学会、环境卫生局、世界卫生组织将PCI围手术期心肌损伤(perioperative myocardial injury，PMI)描述为：基线肌钙蛋白程度正常者在接受PCI治疗后，血清生物标志物(肌钙蛋白)增高超出参考值上限的99%。PCI术后心肌坏死标志物上升与临床预后具有密切关系，PCI术后肌酸激酶同工酶MB(creatine kinase isoenzyme MB，CK-MB)水平若是高于正常参考上限值的5或8倍，对预后不良有较好的推测作用。在大多数情况下，PCI术后心肌损伤标志物升高均可直接反映心肌损伤。无论心肌损伤程度轻重，都应当给予积极防治，将患者远期MACE风险的发生降至最低。

2.2 PCI相关心肌梗死

PCI相关心肌梗死是PCI术后常见的并发症，其定义随着临床研究的不断深入也经历了多次修订。2007年由欧洲心脏病学会、美国心脏学会、美国心脏病学会基金会和世界心脏联盟共同制定了全球统一定义，其中4a型心肌梗死被重新定义为：CK-MB或肌钙蛋白I(cardiac troponin I，cTnI)升高>3倍正常值的99%。2012年，全球心肌梗死专家工作小组共对PCI相关心肌梗死的定义进行了重新修订：指在PCI术后48 h之内心肌损伤标志物增高(最好是肌钙蛋白)>正常范围高限的5倍，同时还应满足以下几个条件之一。(1)有典型的缺血性临床症状(缺血性胸闷、胸痛发作)；(2)有新出现的缺血性心电图改变(ST段动态变化或新发的病理性Q波)；(3)血管造影提示存在血流异常(如出现边支血管腔闭塞、持续性血流缓慢或灌注不足、血栓形成)；(4)有新呈现的局限心壁运动异常的影像学证据。

2.3 PCI相关心肌梗死的预测因素

PCI相关心肌梗死的机制主要包括内皮受损、远端微血管栓塞、支架释放或球囊扩张时血管暂时堵塞、冠状动脉痉挛、发生炎症反应以及缺血再灌注受损等。研究显示[11]，PCI相关心肌梗死与既往心肌梗死、既往PCI、他汀类药物服用史等因素无关联，这些因素也均不是cTnI升高的预测因素。支架总长度和支架数量是引起PCI术后cTnI增高的危险因素，除此之外，发现hs-CRP与PCI术后cTnI升高有关联。hs-CRP是一种非特异性的炎症标志物，可受IL-6等炎症因子调控，是机体炎症反应时肝细胞合成的急性相蛋白，可增加血管局部黏附因子的表达水平，减少血管内皮NO的生物利用度，激活补体，改变巨噬细胞对低密度脂蛋白的摄取，加剧局部血栓形成及血管炎症反应，最终使冠状动脉粥样硬化程度加剧。无论心肌损伤标志物是显著还是轻微升高，都代表着心肌的损伤，作为一名医务工作者，应当时刻警惕这些指标的变化，及时做出合理的处置。

3 *CYP2C19* 基因型与PCI术后远期MACE

因为饮食和生活习惯的变化，心血管疾病的患病率日益升高。PCI成为冠心病诊疗领域的重大进展，但支架内血栓产生严重影响了PCI的疗效。PCI术后发生支架内血栓的原因是多元性的，包含血小板激活、炎症和内皮损伤因子相互作用等。慢性炎症反应以及内皮损伤是PCI术后血栓构成的重要步骤[12]。氯吡格雷不仅具有抗炎活性而且对血管内皮具有保护作用[13]。手术前口服氯吡格雷可以降

低支架内血栓、心肌梗死以及其他 MACE 的发生[14]。然而,一些患者在服用常规剂量氯吡格雷后仍发生了严重的冠状动脉缺血事件(抵抗概率约在 4.2% ~27.8%)[15,16],暗示着个体差异性将导致氯吡格雷抗血小板的效果不同。氯吡格雷的疗效与 *CYP2C19* 基因变异密切相关[17],但 *CYP2C19* 基因变异对 MACE 的影响是有争议的[12,18,19]。Bauer 等[20]发现,*CYP2C19* 基因型对评估服用氯吡格雷后 MACE 的发生风险没有实质性影响;相反,Mega 等[21]报道 *CYP2C19* 基因变异可明显增加 MACE 的发生风险。

4 展望

基于上述研究,我们提出对接受 PCI 治疗的冠心病患者应进行 CPY2C19 遗传学分析,从而预测使用氯吡格雷的疗效。值得注意的是,*CYP2C19* 基因型与 PCI 术后心肌损伤的关系尚需进一步深入研究。在冠心病的研究领域中,临床工作人员还需继续努力,获得更多有利于疾病防治的相关指标,以有利于疾病的康复。

【参考文献】

[1] Park MW, Jeong SH, Her SH, *et al*. Comparison of clinical efficacy and safety of clopidogrel resinate with clopidogrel bisulfate in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2013, 27(5): 441 - 449. DOI: 10.1007/s10557-013-6466-9.

[2] Saeed LH, Mayet AY. Genotype-phenotype analysis of *CYP2C19* in healthy Saudi individuals and its potential clinical implication in drug therapy[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(11): 1497 - 1502. DOI: 10.7150/ijms.6795.

[3] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, *et al*. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation [J]. N Engl J Med, 2001, 345(7): 494 - 502. DOI: 10.1056/NEJMoa10746.

[4] Beinart SC, Kolm P, Veledar E, *et al*. Long-term cost effectiveness of early and sustained dual oral antiplatelet therapy with clopidogrel given for up to one year after percutaneous coronary intervention results: from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(5): 761 - 769. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.073.

[5] Sadanandan S, Singh IM. Clopidogrel: the data, the experience, and the controversies[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2012, 12(6): 361 - 374. DOI: 10.1007/BF03262471.

[6] Siasos G, Oikonomou E, Vavuranakis M, *et al*. Genotyping, platelet activation, and cardiovascular outcome in patients after percutaneous coronary intervention: two pieces of the puzzle of clopidogrel resistance[J]. Cardiology, 2017, 13(2): 104 - 113. DOI: 10.1159/000457947.

[7] Savi P, Nurden P, Nurden AT, *et al*. Clopidogrel: a review of its mechanism of action[J]. Platelets, 1998, 9(3 - 4): 251 - 255. DOI: 10.1080/09537109876799.

[8] Oikonomou E, Papageorgiou N, Papaioannou S, *et al*. Genetic testing and antiplatelet treatment: still way to go? [J]. Int J Cardiol, 2015, 187(13): 63 - 65. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.281.

[9] Han Y, Lv HH, Liu X, *et al*. Influence of genetic polymorphisms on clopidogrel response and clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke *CYP2C19* genotype on clopidogrel response[J]. CNS Neurosci Ther, 2015, 21(9): 692 - 697. DOI: 10.1111/cns.12426.

[10] Bertrand-Thiebault C, Berrahmoune H, Thompson A, *et al*. Genetic polymorphism of *CYP2C19* gene in the stanislas cohort. A link with inflammation[J]. Ann Hum Genet, 2008, 72(Pt 2): 178 - 183. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2007.00417.x.

[11] 席锐, 顾刚, 陶蓉. 经皮冠状动脉介入治疗患者围手术期 TnI 升高的相关因素[J]. 诊断学理论与实践, 2013, 12(2): 175 - 178. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2870.2013.02.014.
Xi R, Gu G, Tao R. Percutaneous coronary intervention patients perioperative elevated TnI related factors[J]. J Diagn Concepts Pract, 2013, 12(2): 175 - 178. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2870.2013.02.014.

[12] Willoughby SR, Luu LJ, Cameron JD, *et al*. Clopidogrel improves microvascular endothelial function in subjects with stable coronary artery disease[J]. Heart Lung Circ, 2014, 23(6): 534 - 541. DOI: 10.1016/j.hlc.2014.01.005.

[13] Liu O, Jia L, Liu X, *et al*. Clopidogrel, a platelet P2Y12 receptor inhibitor, reduces vascular inflammation and angiotensin Ⅱ induced-abdominal aortic aneurysm progression[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e51707. DOI: 10.1371/journal.pone.0051707.

[14] Han Y, Lv HH, Liu X, *et al*. Influence of genetic polymorphisms on clopidogrel response and clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke *CYP2C19* genotype on clopidogrel response[J]. CNS Neurosci Ther, 2015, 21(9): 692 - 697. DOI: 10.1111/cns.12426.

[15] Jaremo P, Lindahl TL, Fransson SG, *et al*. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel[J]. J Intern Med, 2002, 252(3): 233 - 238. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2002.01027.x.

[16] Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, *et al*. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 45(12): 246 - 251. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.09.067.

[17] Sabate M, Brugaletta S, Cequier A, *et al*. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents *versus* bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial [J]. Lancet, 2016, 387(10016): 357 - 366. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00548-6.

[18] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, *et al*. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel[J]. N Engl J Med, 2009, 360(4): 354 - 362. DOI: 10.1056/NEJMoa0809171.

[19] 杨艺, 张存泰, 李彩萍, 等. 缺血后适应对老龄大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(8): 611 - 615. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00258-6.
Yang Y, Zhang CT, Li CP, *et al*. Adapt to aging rats ischemic myocardial ischemia-raperfusion injury of protection[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2014, 13(8): 611 - 615. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00258-6.

[20] Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, *et al*. Impact of *CYP2C19* variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2011, 343: d4588. DOI: 10.1136/bmj.d4588.

[21] Mega JL, Simon T, Collet JP, *et al*. Reduced-function *CYP2C19* genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis [J]. JAMA, 2010, 304(16): 1821 - 1830. DOI: 10.1001/jama.2010.1543.

(编辑: 吕青远)