

· 主题综述 ·

## 冠心病患者中基于基因检测的个体化 抗血小板治疗最新研究进展

袁德山 袁晋青

(中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外心血管病医院 心血管疾病国家重点实验室, 北京 100037)

**【摘要】**氯吡格雷抵抗与包括遗传变异在内的多种因素有关, CYP2C19 基因的多态性是遗传变异的类型之一, 临床医师可通过基因检测鉴别出携带 CYP2C19 功能缺失等位基因的患者, 进而指导冠心病患者个体化的抗血小板治疗。现就基因检测相关指南推荐及最新临床研究综述如下。

**【关键词】**氯吡格雷; CYP2C19; 基因检测; 抗血小板

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.06.001

## Individualized Antiplatelet Therapy Based on Genetic Testing in Patients with Coronary Heart Disease

YUAN Deshan, YUAN Jinqing

(State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

**【Abstract】** Clopidogrel resistance is associated with a variety of factors including genetic variation. The polymorphism of the CYP2C19 gene is one of the types of genetic variation. Clinicians can identify coronary heart disease patients with CYP2C19 loss-of-function alleles by genotyping to guide individualized antiplatelet therapy. The following is a summary of the recommended guidelines and the latest clinical studies for genetic testing.

**【Key words】** Clopidogrel; CYP2C19; Genetic testing; Antiplatelet

阿司匹林联合 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂的双联抗血小板治疗, 已成为预防急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 和经皮冠脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 后血栓性事件的基石<sup>[1-4]</sup>。氯吡格雷是迄今临床应用最广、时间最长和研究证据最多的 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂<sup>[5]</sup>, 不同患者对氯吡格雷反应呈多样性, 部分患者即使应用标准剂量氯吡格雷, 仍有主要不良心血管事件 (MACE) 发生, 即存在氯吡格雷抵抗现象。氯吡格雷抵抗与患者临床特征、血小板生物学特性、遗传变异等多种因素相关。CYP2C19 是一种重要的 CYP450 同工酶, 参与氯

吡格雷的生物代谢和转化, CYP2C19 基因型的多态性在氯吡格雷抵抗中起到了关键性作用<sup>[6-8]</sup>。目前临床上可通过基因型检测鉴别携带 CYP2C19 功能缺失等位基因的患者, 进而指导冠心病患者个体化的抗血小板治疗<sup>[9]</sup>。尽管 ELEVATE-TIMI56、GIFT、RAPID-GENE、RESET-GENE 等多项研究<sup>[10-13]</sup> 相继探讨了冠心病患者基因型检测指导个体化抗血小板治疗策略的可行性, 临床工作中就是否应使用基因型检测仍未达成一致, 现将基因型检测指导冠心病患者个体化抗血小板治疗的相关指南推荐及最新研究进展综述如下。

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81770365); 国家“十三五”重点研发计划项目 (2016YFC1301300); 国家“十三五”重点研发计划课题 (2016YFC1301301)

**通讯作者:** 袁晋青, E-mail: Dr\_jinqingyuan@sina.com

## 1 相关指南推荐

2013 年临床药物基因组学实施联盟<sup>[14]</sup>建议, 氯吡格雷中间代谢型和慢代谢型的 PCI 患者, 若对于应用普拉格雷或替格瑞洛没有禁忌证, 应使用替代抗血小板治疗, 但并未提出是否应该常规进行基因检测; 2013 年 ACCF/AHA 的 ST 段抬高型 ACS 管理指南<sup>[15]</sup>提出: 在 ST 段抬高型心肌梗死急性期, 血小板基因筛查对于氯吡格雷代谢的检测作用是不确定的, 尤其是对于 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂的替换没有指导作用; 2014 年 AHA/ACC 非 ST 段抬高 ACS 管理指南<sup>[16]</sup>提到: 在 PCI 后服用抗血小板药物的患者中, 血小板高反应性会增加缺血事件风险, 但多数研究显示, 常规基因型检测指导下的抗血小板治疗策略未能减少缺血事件风险, 不推荐使用; 2016 年 ACC/AHA 冠心病双联抗血小板指南<sup>[17]</sup>并不推荐常规 CYP2C19 基因检测; 2017 年 ESC 冠心病双联抗血小板治疗指南<sup>[18]</sup>同样不推荐常规 CYP2C19 基因检测, 这些建议反映了常规基因检测指导抗血小板治疗是否能临床获益, 缺乏大型研究证据的支持。然而, 最近出现了前瞻性临床试验和观察性研究的新证据, 这些研究对当前指南提出了挑战, 并扩展了对使用 CYP2C19 基因检测指导患者抗血小板治疗的临床结果和可行性的理解。

## 2 基因检测最新临床研究

Cavallari 等<sup>[19]</sup>研究共纳入来自美国 7 个中心的 1 815 例 PCI 患者, 这项来自真实世界的观察性研究旨在评估 CYP2C19 基因型指导下的 PCI 后抗血小板治疗的临床效果。该研究对所有患者进行 CYP2C19 基因检测与分型, 并根据临床医生决策将功能缺失等位基因携带者分为标准治疗组(氯吡格雷 75 mg/d)和替代治疗组(普拉格雷或替格瑞洛或高剂量氯吡格雷), 研究主要终点为包括 PCI 后首次出现心肌梗死、缺血性卒中或死亡的 MACE, 次要终点包括 MACE、支架内血栓、不稳定型心绞痛或 MACE 中任一事件, 所有患者随访 12 个月。结果显示: CYP2C19 功能缺失等位基因携带者中, 氯吡格雷组 MACE 发生率明显高于替代治疗组(调整  $HR=2.26$ , 95%  $CI$  1.18~4.32,  $P=0.013$ ), 且次要终点事件发生率相比替代治疗组也明显增高(调整  $HR=1.82$ , 95%  $CI$  1.07~3.12,  $P=0.027$ ); 而在未携带功能缺失等位基因的患者中, 氯吡格雷组和替代治疗组 MACE 发生率没有明显差异(调整  $HR=1.01$ , 95%  $CI$  0.52~1.94,  $P=0.98$ )。相比普拉格雷或替格瑞洛, CYP2C19 功能缺失等位基因携带者服用氯吡格雷存在更高的心血管事件风险, 该研究表明临床实施 CYP2C19 基因分型指导的 PCI 后个体化抗血小板治

疗可能具有一定的可行性。

PHARMCLO 研究<sup>[20]</sup>是一项前瞻性随机多中心研究, 共纳入 888 例 ACS 患者, 并将 ACS 患者随机分为标准治疗组和基因检测组。基因检测组使用 ST-Q3 系统 70 min 内快速检测患者 ABCB1、CYP2C19\*2、CYP2C19\*17 等氯吡格雷代谢相关基因分型, 并根据患者临床特征和基因型检测结果指导治疗, 而标准治疗组仅根据患者临床特征指导抗血小板治疗。主要复合终点为心血管死亡、首次出现的非致死性心肌梗死、非致死性卒中和欧美出血学术研究会 (BARC) 定义的 3~5 级的大出血, 所有患者随访 12 个月。研究结果显示: 在标准治疗组氯吡格雷的使用率更高 (50.7% vs 43.3%,  $P=0.02$ ), 在基因检测组替格瑞洛使用率更高 (42.6% vs 32.7%,  $P=0.02$ ), 普拉格雷在两组中的使用率相当; 与标准治疗组相比, 基因检测组主要终点事件发生率显著降低 (15.9% vs 25.9%,  $HR$  0.58, 95%  $CI$  0.43~0.78,  $P<0.001$ ); 在接受氯吡格雷治疗的患者中, 基因检测组较标准治疗组主要终点事件发生率同样较低 (24.7% vs 35.4%,  $HR$  0.68, 95%  $CI$  0.47~0.97,  $P=0.03$ ); 同时基因检测组相比标准治疗组缺血事件发生率显著降低 (13% vs 21.4%,  $HR$  0.57, 95%  $CI$  0.41~0.8,  $P<0.001$ ), 而出血事件发生率同样较低, 但未达到统计学显著差异 (4.2% vs 6.8%,  $HR$  0.62, 95%  $CI$  0.35~1.1,  $P=0.1$ )。因此, PHARMCLO 研究表明: 相比常规标准治疗, 根据 ACS 患者临床特征和氯吡格雷代谢相关基因分型结果进行个体化抗血小板治疗, 可能会显著减少 ACS 患者的缺血和出血事件。

ADAPT-PCI 研究<sup>[21]</sup>是一项前瞻性、开放式的随机研究, 共纳入 504 例行 PCI 支架置入患者, 旨在探讨基因型指导抗血小板治疗的临床效果。患者被随机分为基因检测组和常规治疗组, 基因检测组利用新型装置 SpartanRx 在 1 h 内对 CYP2C19 基因快速分型。基因检测组中, 推荐 CYP2C19 功能缺失等位基因携带者服用普拉格雷或替格瑞洛, 推荐功能缺失等位基因未携带者服用氯吡格雷; 常规治疗组中, 医生根据临床经验选择抗血小板药物。主要终点是每组中接受普拉格雷或替格瑞洛治疗的患者比例, 次要终点为 MACE, 包括心血管死亡、心肌梗死、缺血性卒中、支架内血栓形成、紧急血运重建和按照 BARC 定义的 3~5 级大出血, 平均随访 16 个月。结果显示: 基因检测组和常规治疗组接受普拉格雷或替格瑞洛治疗的患者比例分别为 30% 和 21% ( $P=0.03$ ); CYP2C19 功能缺失等位基因携带者中接受普拉格雷或替格瑞洛治疗的比例相比常规检测组明显增高 (53% vs 21%,

$P<0.001$ ); 两组间的 MACE 和大出血事件发生率均无明显差异 (MACE 13.7% vs 10.2%,  $P=0.27$ ; BARC 3~5 级出血 2.4% vs 3.1%,  $P=1.0$ )。该研究表明 CYP2C19 基因检测结果会影响医生对 PCI 患者抗血小板治疗的决策, 但基因检测指导的个体化抗血小板治疗并未明显改善临床预后。

Lee 等<sup>[22]</sup> 研究共纳入 1 193 例 PCI 患者, 该研究为一项单中心观察性研究, 旨在评估临床实践中使用 CYP2C19 基因分型指导抗血小板治疗的可行性和临床效果。基因型检测由临床医生根据患者危险分层决定, 对于 CYP2C19 功能缺失等位基因携带者推荐普拉格雷或替格瑞洛的替代治疗。该研究观察的主要终点是基因型检测和选择普拉格雷或替格瑞洛的替代治疗频率, 同时比较基因检测组和常规治疗组中主要不良心脑血管事件 (major cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE) 和临床大出血事件的风险, 平均随访 12 个月。研究结果显示: 868 例 (72.8%) 患者进行了 CYP2C19 基因检测, 其中 186 例 (70.7%) CYP2C19 功能缺失等位基因携带者选择普拉格雷或替格瑞洛的替代抗血小板治疗; CYP2C19 功能缺失等位基因携带者中, 氯吡格雷组 MACCE 显著高于服用普拉格雷或替格瑞洛的替代治疗组 (调整  $HR=4.65$ , 95%  $CI$  2.22~10.0,  $P<0.001$ ); 对于功能缺失等位基因未携带者, 氯吡格雷组与替代治疗组相比 MACCE 没有明显差异 (调整  $HR=1.37$ , 95%  $CI$  0.72~2.85,  $P<0.347$ ); 另外, 出血事件在各组间的发生率相似。该研究表明在临床实践中使用 CYP2C19 基因分型指导双联抗血小板治疗可能显著改善临床预后。

### 3 总结与展望

目前随着快速基因检测技术<sup>[23]</sup> 的发展, 越来越多的证据显示基因分型指导的冠心病患者个体化抗血小板治疗可能具有临床应用价值并有望在未来改写临床实践指南, 但现有的试验研究不足以充分推荐临床常规进行基因型检测, 是否运用 CYP2C19 基因检测以指导治疗方案的调整需综合考虑, 联合血小板功能检测的基因检测是否对临床个体化治疗更具有指导意义也值得进一步探讨。

### 参考文献

- [1] Damman P, van't Hof AW, Ten Berg JM, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: comments from the Dutch ACS working group[J]. *Neth Heart J*, 2017, 25(3): 181-185.
- [2] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2): 87-165.
- [3] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS[J]. *Kardiol Pol*, 2017, 75(12): 1217-1299.
- [4] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2): 119-177.
- [5] Fan W, Plent S, Prats J, et al. Trends in P2Y12 inhibitor use in patients referred for invasive evaluation of coronary artery disease in contemporary US practice[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(9): 1439-1443.
- [6] Tantry US, Bliden KP, Wei C, et al. First analysis of the relation between CYP2C19 genotype and pharmacodynamics in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel: the ONSET/OFFSET and RESPOND genotype studies[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3(6): 556-566.
- [7] Mega JL, Topol EJ, Sabatine MS. CYP2C19 genotype and cardiovascular events[J]. *JAMA*, 2012, 307(14): 1482-1483, 1484-1485.
- [8] Zhong Z, Hou J, Zhang Q, et al. Effect of cytochrome P450 2C19 polymorphism on adverse cardiovascular events after drug-eluting stent implantation in a large Hakka population with acute coronary syndrome receiving clopidogrel in southern China[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(4): 423-431.
- [9] Empey PE, Stevenson JM, Tuteja S, et al. Multisite Investigation of Strategies for the Implementation of CYP2C19 Genotype-Guided Antiplatelet Therapy[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 104(4): 664-674.
- [10] Price MJ, Murray S, Angiolillo DJ, et al. Influence of genetic polymorphisms on the effect of high- and standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: the GIFT (Genotype Information and Functional Testing) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(22): 1928-1937.
- [11] Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AR, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease[J]. *JAMA*, 2011, 306(20): 2221-2228.
- [12] Roberts JD, Wells GA, le May MR, et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9827): 1705-1711.
- [13] Sardella G, Calcagno S, Mancone M, et al. Pharmacodynamic effect of switching therapy in patients with high on-treatment platelet reactivity and genotype variation with high clopidogrel Dose versus prasugrel: the RESET GENE trial[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5(5): 698-704.
- [14] Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(3): 317-323.
- [15] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim D, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2013, 127(4): e362-e425.
- [16] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on



- Practice Guidelines[J]. *Circulation*,2014,130(25):2354-2394.
- [17] Levine GN,Bates ER,Bittl JA,et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease:A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*,2016,68(10):1082-1115.
- [18] Valgimigli M,Bueno H,Byrne RA,et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS:The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)[J]. *Eur Heart J*,2018,39(3):213-260.
- [19] Cavallari LH, Lee CR, Beitelshes AL, et al. Multisite Investigation of Outcomes With Implementation of CYP2C19 Genotype-Guided Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention[J]. *JACC Cardiovasc Interv*,2018,11(2):181-191.
- [20] Notarangelo FM, Maglietta G, Bevilacqua P, et al. Pharmacogenomic Approach to Selecting Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes:The PHARMCLO Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*,2018,71(17):1869-1877.
- [21] Tuteja DS. Assessment of prospective CYP2C19 genotype guided dosing of antiplatelet therapy in percutaneous coronary intervention (ADAPT)[R]. American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC 2018), Orlando, FL.
- [22] Lee CR, Sriramoju VB, Cervantes A, et al. Clinical outcomes and sustainability of using CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention[J]. *Circ Genom Precis Med*,2018,11(4):e2069.
- [23] Cavallari LH, Franchi F, Rollini F, et al. Clinical implementation of rapid CYP2C19 genotyping to guide antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention[J]. *J Transl Med*,2018,16(1):92.

收稿日期: 2019-01-23

## 心源性外泌体作为冠心病标志物和新靶点展望

姚雯<sup>1</sup> 毛露<sup>2</sup> 孙硕<sup>1</sup> Dirk Hermann<sup>3</sup> 陈艾东<sup>1,3</sup>

(1. 南京医科大学心血管病靶向干预重点实验室, 江苏 南京 211166; 2. 东南大学 东南医科大学附属中大医院, 江苏 南京 210096; 3. 杜伊斯堡-埃森大学神经生物学研究中心, 德国 埃森 45122)

**【摘要】**心源性外泌体是由心脏细胞产生的包含大量生物活性分子的细胞外囊泡, 它们是心脏细胞通讯的重要手段。冠心病患者心肌缺血缺氧损伤后 4 h 就可产生一些特殊的心源性外泌体组分, 可作为早诊断的新标志物。心脏源性祖细胞等干细胞分泌的心源性外泌体, 可以减少冠心病后心肌细胞凋亡, 增加细胞管形成, 减少纤维化的发展和改善心脏功能。这些心源性外泌体可装载对本病有治疗作用的药物, 标记心肌靶向肽, 发挥对缺血心肌的靶向治疗作用, 现就此做一综述。

**【关键词】**外泌体; 冠心病; 生物标志物

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.06.002

## Exogenous Exosome as A New Marker and Target of Coronary Heart Disease

YAO Wen<sup>1</sup>, MAO Lu<sup>2</sup>, SUN Shuo<sup>1</sup>, Dirk Hermann<sup>3</sup>, CHEN Aidong<sup>1,3</sup>

(1. *Key Laboratory of Targeting Interventions for Cardiovascular Diseases, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, Jiangsu, China*; 2. *Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Southeast Medical University, Nanjing 210096, Jiangsu, China*; 3. *Center for Neurobiology, Duisburg-Essen University, Essen 45122, Germany*)

**【Abstract】**Exogenous exosomes (EXO) are extracellular vesicles produced by heart cells that contain a large number of biologically active molecules. They are important means of cardiac cell communication. After myocardial ischemia and hypoxia injury in patients with coronary heart disease, special EXO components can be produced in 4 hours, which could be used as a new marker for early diagnosis.

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目 (31571168, 30870908, 81571246); 国家公派留学基金 (20173059)

**通讯作者:** 陈艾东, E-mail: aidongchen@njmu.edu.cn