

新疆冠状动脉旁路移植术后患者氯吡格雷相关基因 CYP2C19 的多态性分析*

叶尔买克·唐沙哈尔¹ 阿依别克·乃比¹ 郭永忠¹

[摘要] 目的:分析新疆冠状动脉(冠脉)旁路移植术患者氯吡格雷相关基因 CYP2C19 的基因多态性分布情况。方法:收集 2022 年 5 月—2023 年 12 月在新疆维吾尔自治区人民医院心脏及泛血管医学中心行冠脉旁路移植手术的 154 例患者的全血标本,检测 CYP2C19 基因的不同基因型。比较汉族与非汉族人群间 CYP2C19 基因型和氯吡格雷代谢类型的分布情况。结果:非汉族患者 CYP2C19 * 17 基因多态性 CT 基因型频率显著高于汉族患者,差异有统计学意义($P < 0.001$)。快代谢型及超快代谢型仅在非汉族患者中出现,且差异有统计学意义($P = 0.00118$)。结论:新疆冠脉旁路移植术患者氯吡格雷相关基因 CYP2C19 的基因多态性在汉族与非汉族人群间存在差异;快代谢型及超快代谢型仅在非汉族中出现,且明显高于汉族患者。

[关键词] 冠状动脉移植术;CYP2C19 基因;氯吡格雷;基因多态性;民族

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.08.012

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Gene polymorphism analysis of Clopidogrel related gene CYP2C19 in patients after coronary artery bypass grafting in Xinjiang

Ermek · Tangsakar Aybek · Nabi GUO Yongzhong

(Heart and Panvascular Diseases Medicine Treatment Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, 830001, China)

Corresponding author: GUO Yongzhong, E-mail: mom_1017@163.com

Abstract Objective: To analyze the genetic polymorphism distribution of Clopidogrel-related gene CYP2C19 in patients undergoing coronary artery transplantation in Xinjiang. **Methods:** The 154 patients who underwent coronary artery transplantation in Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital from May 2022 to December 2023 were collected and detected different genotypes of CYP2C19 gene. We compare the distribution of CYP2C19 genotype and Clopidogrel metabolic type between Han and non-Han populations. **Results:** The frequency of CT genotype of CYP2C19 * 17 gene polymorphism in non-Han patients was significantly higher than that in Han patients, with statistical significance($P < 0.001$). Fast metabolic type and ultra-fast metabolic type were found in non-Han patients only. **Conclusion:** There are different expression in the Clopidogrel-related gene CYP2C19 in non-Han populations with coronary artery transplantation in Xinjiang. Fast metabolism type and ultra-fast metabolism type are only found in non-Han patients.

*基金项目:新疆维吾尔自治区人民医院院内项目(No:20220102)

¹新疆维吾尔自治区人民医院心脏及泛血管医学中心(乌鲁木齐,830001)

通信作者:郭永忠,E-mail:mom_1017@163.com

引用本文:叶尔买克·唐沙哈尔,阿依别克·乃比,郭永忠.新疆冠状动脉旁路移植术后患者氯吡格雷相关基因 CYP2C19 的多态性分析[J].临床心血管病杂志,2024,40(8):665-668. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.08.012.

- [24] Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial [J]. Lancet, 2019, 394(10206):1335-1343.
- [25] Khan SU, Singh M, Valavoor S, et al. Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents: a systematic review and network meta-analysis [J]. Circulation, 2020, 142(15):1425-1436.
- [26] Grothues F, Smith GC, Moon JCC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnet-

ic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy [J]. Am J Cardiol, 2002; 90(1):29-34.

- [27] Srichai MB, Junor C, Rodriguez LL, et al. Clinical, imaging, and pathological characteristics of left ventricular thrombus: a comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging, transthoracic echocardiography, and transesophageal echocardiography with surgical or pathological validation [J]. Am Heart J, 2006, 152(1):75-84.

(收稿日期:2024-04-26)

Key words coronary artery bypass surgery; CYP2C19 gene; clopidogrel; gene polymorphism; nationality

冠心病(coronary heart disease, CHD)是一种缺血性心脏病,可导致心肌缺血、缺氧或坏死,是除了恶性肿瘤以外,严重威胁人类健康的心血管疾病之一^[1]。全球疾病、伤害和风险因素负担研究(Global Burden of Disease, GBD)调查结果显示,2019年心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)在全球共造成1 856.21万死亡,已经成为全球第一大死因,且近年来由于高血压、饮食、空气污染和烟草等原因,加上人口老龄化迅速,中国CVD负担仍然十分严峻^[2]。现阶段,经皮冠状动脉(冠脉)介入、冠脉旁路移植术及药物治疗仍然是治疗CHD患者的重要治疗方法,其中针对严重多支冠脉疾病患者,冠脉旁路移植术是提升患者远期生存率、预后和生活质量的重要方法^[3]。冠脉旁路移植术后仍有部分患者会出现桥血管再狭窄,甚至闭塞,主要与血小板介导血栓形成有关,进一步发展为动脉粥样硬化的表现,随后血小板可与受损内皮细胞血管壁成分相结合,并在粘附过程中通过与相关因子结合进而激活凝血酶、血栓素等因子的释放,促进血栓的发生发展^[4]。故冠脉旁路移植术后抗血小板药物治疗被广泛证实是降低冠脉旁路移植术后相关不良事件发生发展的重要方法^[5]。然而,临床上仍有部分患者会出现氯吡格雷抵抗^[6],究其原因,可能与氯吡格雷吸收、代谢相关的基因多态性存在密切关系。本研究通过基于基因组学的方法分析新疆冠脉旁路移植术后患者的CYP2C19基因多态性、发生频率及分布特征,为冠脉旁路移植术后患者个体化口服抗血小板治疗提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2022年5月—2023年12月在新疆维吾

尔自治区人民医院心脏及泛血管医学中心接受冠脉旁路移植手术的154例患者,其中男134例、女20例。依据民族划分为汉族组(95例)和非汉族组(59例),其中维吾尔族36例、哈萨克族11例、回族10例、蒙古族1例和锡伯族1例。

1.2 纳入标准

冠脉造影结果提示多支血管病变并行冠脉旁路移植术;术后需要长期服用氯吡格雷药物治疗;定居新疆地区;接受抗血小板药物基因检测。

1.3 临床资料

整理所有患者的年龄、族别、性别、糖尿病病史、高血压史、冠脉支架植入史、心肌梗死类型、出入院前后丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶指标及体重指数(BMI)。

1.4 基因检测

药物基因检测由本院精准实验室承担。根据检测结果分为:超快代谢型、快代谢型、正常代谢型、中间代谢型及慢代谢型;同时根据CYP2C19的不同等位基因类型进行分组。

1.5 统计学处理

使用R 4.1.0版本软件进行统计学分析,符合正态分布计量数据用 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用 t 检验;计数数据以频率(%)表示,采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 汉族组和非汉族组一般资料比较

两组冠脉旁路移植术患者的性别、年龄、BMI、高血压、糖尿病、冠脉支架植入病史、冠心病类型、转氨酶进行组间比较,除了BMI外,其余指标均差异无统计学意义,见表1。

表1 两组一般临床资料
Table 1 General clinical data

项目	汉族组(95例)	非汉族组(59例)	例(%), $\bar{X} \pm S$ P 值
男	82(86.3)	52(88.1)	0.837
年龄/岁	59.6 $\pm$ 8.8	58.3 $\pm$ 8.8	0.096
BMI/(kg/m ²)	25.6 $\pm$ 3.7	28.3 $\pm$ 3.7	<0.001
高血压	72(75.8)	38(64.4)	0.130
糖尿病	48(50.6)	21(35.6)	0.070
冠脉支架植入	18(18.9)	16(27.1)	0.237
急性心肌梗死	19(20.0)	10(16.9)	0.640
不稳定型心绞痛	76(80.0)	49(83.1)	0.721
入院丙氨酸氨基转移酶/(U/L)	49.9 $\pm$ 34.5	52.7 $\pm$ 37.3	0.822
出院丙氨酸氨基转移酶/(U/L)	28.1 $\pm$ 20.9	34.1 $\pm$ 25.5	0.111
入院天冬氨酸氨基转移酶/(U/L)	32.2 $\pm$ 18.2	35.1 $\pm$ 18.8	0.383
出院天冬氨酸氨基转移酶/(U/L)	25.3 $\pm$ 20.8	25.8 $\pm$ 13.0	0.853

2.2 汉族组和非汉族组 CYP2C19 基因多态性分析

两组患者中均未见 CYP2C19 * 17 基因的 TT 基因型和 CYP2C19 * 3 基因的 AA 基因型,且两组患者间 CYP2C19 * 2 基因的 AA、GA、GG 基因型、CYP2C19 * 3 基因的 GA、GG 基因型及 CYP2C19 * 17 基因的 CC 基因型之间未见明显统计学差异。但非汉族组中 CYP2C19 * 17 基因的 CT 基因型频率明显高于汉族组,差异有统计学意义,见图 1。

2.3 不同氯吡格雷代谢类型在不同民族分组间的分布情况

快代谢性及超快代谢型仅在非汉族组中存在,且各组间比较均差异有统计学意义($P=0.00118$),见表 2。

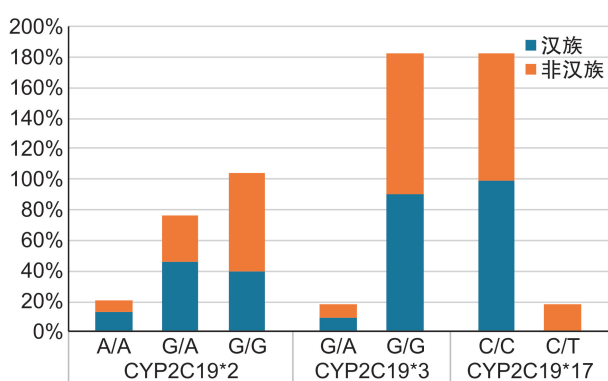


图 1 CYP2C19 基因频率在不同民族中的分布情况

Figure 1 The distribution of CYP2C19 gene frequency in different ethnic groups

表 2 CYP2C19 代谢的民族分布

Table 2 Ethnic distribution of CYP2C19 metabolism
例(%)

代谢类型	汉族组 (95 例)	非汉族组 (59 例)	χ^2 值	P 值
正常代谢	30(31.6)	25(42.4)		
中间代谢	51(53.7)	22(37.3)		
慢代谢	14(14.7)	4(6.8)	18.104	0.00118
快代谢	0	7(11.8)		
超快代谢	0	1(1.7)		

3 讨论

药物基因组学通过评估每个个体的基因型,特别关注药物的代谢、转运、受体的信息,给医生和患者在用药选择上做出精准指导。现阶段冠脉旁路移植术后的个体化治疗方案仍缺乏系统研究,尤其是在药物基因组学快速发展的当下,基于药物基因组学构建个体化治疗方案在冠脉旁路移植术后治疗中仍未被重视和系统探讨,故本研究通过基于药物基因组学的方法分析新疆某医院冠脉旁路移植术后患者的 CYP2C19 基因多态性、发生频率及分

布特征,为新疆地区冠脉旁路移植术后患者个体化口服抗凝药物治疗提供理论依据,从而有效地控制心血管不良事件的发生。

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的一项调查研究表明:在全球范围内,每年约 1/3 患者的死亡与不合理用药密切相关,且冠脉旁路移植术后 1 年患者静脉桥闭塞率在 10.5%~26.5%,术后栓塞、闭塞、血管再狭窄等不良事件发生风险仍较高,且会对患者预后及生存率造成负面影响。氯吡格雷作为新型二磷酸腺苷受体拮抗剂,可阻断引起血小板聚集的二磷酸腺苷通道,进而达到抑制血小板聚集的风险。但传统治疗方案的制定多在相关指南推荐下,由临床医师通过临床诊断、辅助检查结果并结合自身的临床经验去判断相关的治疗方案制定,但该给药模式忽视了患者间的异质性对药物疗效的影响^[7]。

CYP2C19 酶是细胞色素 P450 酶系的重要组成部分,CYP2C19 基因多态性构成了酶活性个体差异的基础,进而导致了氯吡格雷的疗效不同。CYP2C19 基因具有高度的多态性,野生型 CYP2C19 * 1 是 CYP2C19 介导代谢的功能等位基因;CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 是导致 CYP2C19 酶缺陷的主要等位基因,能够降低 CYP2C19 酶的活性,携带此类等位基因突变者,氯吡格雷代谢减慢,抗血小板聚集作用下降;CYP2C19 * 17 是功能增强等位基因,能够增强 CYP2C19 酶活性,氯吡格雷活性物质的血药浓度升高,抑制血小板聚集作用增强,易发生出血风险^[8]。究其原因,考虑与不同族群、不同人种间氯吡格雷 CYP2C19 等位基因的发生频率有显著差异。Wang 等^[9]的研究结果证实,不同民族和地区分布可能是影响 CYP2C19 基因多态性分布的关键因素,汉族患者的 CYP2C19 * 17 等位基因频率显著低于其他族群,新疆地区维吾尔族患者的 CYP2C19 * 17 等位基因频率显著高于中国其他地区。新疆是一个多民族聚居的边疆地区,拥有独特的遗传背景、生活习惯、饮食结构和文化习俗,氯吡格雷 CYP2C19 等位基因型在不同民族之间的发生率有显著性差异。针对新疆心血管病人基因型的研究结果提示,在维吾尔族人群中氯吡格雷等位基因频率与白种人相似,但与亚洲人不同^[10]。本研究分析了 154 例冠脉旁路移植术后患者与氯吡格雷代谢相关的 CYP2C19 基因及基因型频率,其中汉族 95 例,非汉族 59 例,基因频率方面:两组患者中均未见 CYP2C19 * 3 基因的 AA 基因型和 CYP2C19 * 17 基因的 TT 基因型,且两组患者间 CYP2C19 * 2 基因的 AA、GA、GG 基因型、CYP2C19 * 3 基因的 GA、GG 基因型及 CYP2C19 * 17 基因的 CC 基因型之间未见明显统计学差异。

但非汉族人群中氯吡格雷 CYP2C19 * 17 基因的 CT 基因型频率明显高于汉族人群,组间差异有统计学意义。不同代谢类型方面,快代谢性及超快代谢型仅在非汉族组中存在,且各组间比较均具有统计学差异。分析原因可能与民族的遗传背景等多种因素相关,也与以上两个研究内容相符。同时,因肝酶对氯吡格雷的代谢状态有影响,故文章分析了患者出入院时的肝酶水平,但未见明显异常。近年来随着研究的不断深入,发现相同体质量、使用同剂量的不同患者间的血药浓度最大可相差>600 倍,而药物基因检测技术的发展和完善为解释这一现象提供了更多高水平证据^[11]。研究发现,受体蛋白、药物代谢酶类(药酶)、基因编码的各种生物标记物的表达变化可引起药物治疗效果的改变^[12]。药物基因组学是基于功能基因组学与分子药理学的新兴方向,即通过研究药物效应的个体差异与基因多态性的关系,并依据转运体基因多态性、代谢酶、药物靶点等评价药物体内过程、安全性和有效性的个体差异,进而为个体化治疗方案的制定和完善提供参考^[13]。

总之,本研究进一步为冠脉旁路移植患者术后精准治疗提供了新思路,明确了药物基因组学检测结果对药物疗效的预测价值,真正做到基因导向的个性化用药方案,进而为进一步改善心血管疾病患者预后奠定理论基础,最终达到降低患者预后死亡风险和改善生活质量的目的。但本研究样本量较少,随访时间短,需在此基础上建立基于药物基因组学的数据库,从而创建一个更可靠的患者群体代表,为进一步开展此类研究奠定基础、长期随访后分析心血管不良事件的发生率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ziegelstein RC, Kronish IM, Thombs BD. Depression screening to improve clinical outcomes in coronary heart disease patients[J]. *Am Heart J*, 2024, 271: 109-111.
- [2] GBD 2019 Viewpoint Collaborators. Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1135-1159.
- [3] Samano N, Souza D, Dashwood MR. Saphenous veins in coronary artery bypass grafting need external support[J]. *Asian Cardiovasc Thora Ann*, 2021, 29(5): 457-467.
- [4] Rubboli A, Vecchio S. Antiplatelet therapy after coronary bypass grafting: which regimen and for whom? [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2021, 7(6): 527-528.
- [5] Gray L, Kuntz G, Ganapathi A, et al. Diagnosis and Treatment of subacute right coronary artery stent thrombosis after dual-antiplatelet therapy interruption for coronary artery bypass grafting surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2023, 37(7): 1236-1240.
- [6] Zhao H, Wei L, Li H, et al. Appropriateness of antibiotic prescriptions in ambulatory care in China: a nationwide descriptive database study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(6): 847-857.
- [7] Daoulah A, Qenawi W, Alshehri A, et al. Single versus dual antiplatelet therapy after coronary artery bypass grafting for unprotected left-main coronary disease [J]. *Crit Pathw Cardiol*, 2024, 23(1): 12-16.
- [8] Wang W, Shao C, Xu B, et al. CYP2C19 genotype has prognostic value in specific populations following coronary stenting [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(13): 1066.
- [9] Wang T, Zhao T, Bao S, et al. CYP2C19, PON1, and ABCB1 gene polymorphisms in Han and Uygur populations with coronary artery disease in North western Xinjiang, China, From 2014 Through 2019 [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(29): e20582.
- [10] Jin T, Zhang M, Yang H, et al. Genetic polymorphisms of the drug-metabolizing enzyme CYP2C19 in the Uyghur population in northwest China [J]. *Xenobiotica*, 2016, 46(7): 634-640.
- [11] Roden DM, McLeod HL, Relling MV, et al. Pharmacogenomics [J]. *Lancet*, 2019, 394(10197): 521-532.
- [12] Wake DT, Ilbawi N, Dunnenberger HM, et al. Pharmacogenomics: Prescribing Precisely [J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(6): 977-990.
- [13] Cecchin E, Stocco G. Pharmacogenomics and Personalized Medicine [J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(6): 679-680.

(收稿日期: 2024-05-07)