

CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷疗效的相关性研究进展

罗巧燕

(广西省河池市第三人民医院检验科 广西河池 547000)

【摘要】 氯吡格雷是一种抗血小板药物，其活性代谢产物是其发挥抗栓作用的关键物质，但其代谢受CYP2C19基因多态性影响，从而影响氯吡格雷疗效。研究发现，CYP2C19基因多态性可改变氯吡格雷活性代谢产物的代谢速率，进而影响氯吡格雷的疗效。本文对CYP2C19基因多态性与氯吡格雷疗效的相关性研究进展进行综述，以期临床合理应用氯吡格雷、优化氯吡格雷治疗方案提供参考。

【关键词】 氯吡格雷；CYP2C19；基因多态性

Association of CYP2C19 gene polymorphism and efficacy of clopidogrel

Luo Qiaoyan

(Laboratory Department of the Third People's Hospital of Hechi City, Guangxi Hechi 547000)

[Abstract] Clopidogrel is an antiplatelet drug, and its active metabolite is the key substance for its antithrombotic effect, but its metabolism is affected by the polymorphism of CYP2C19 gene, thus affecting the efficacy of clopidogrel. It was found that the CYP2C19 gene polymorphism can change the metabolic rate of the active metabolites of clopidogrel, and then affect the efficacy of clopidogrel. This review summarizes the correlation of CYP2C19 gene polymorphism and clopidogrel efficacy in order to provide reference for rational clinical application of clopidogrel and optimization of clopidogrel treatment.

[Key words] Clopidogrel; CYP2C19; gene polymorphism

氯吡格雷(cpt)是一种二磷酸腺苷(ADP)类抗血小板药物,其通过竞争性抑制血小板2(P2Y₁₂)受体发挥作用^[1]。氯吡格雷是目前临床上常用的抗血小板药物,但其临床疗效与患者体内的CYP2C19基因多态性密切相关。本文就氯吡格雷CYP2C19基因多态性与临床疗效的相关性进行综述,以为氯吡格雷抗血小板治疗的个体化给药和监测提供依据,使更多患者受益于氯吡格雷的治疗。

1.CYP2C19 基因概况

CYP2C19基因位于染色体7q11.2上,全长约为7 kb,编码344个氨基酸组成的蛋白质。黄艳^[2]发现其基因定位于人类染色体9q13-23,可将CYP2C19编码的氨基酸序列转换为具有生物活性的代谢产物,从而使CYP2C19分子具有催化活性。范洁^[3]等认为CYP2C19基因在人体内广泛表达,主要存在于肝脏、脂肪组织和乳腺等组织中。肝脏是人体

CYP2C19的主要靶器官,约占人体总CYP2C19基因表达的70%;其他组织中,约占肝细胞表达量的25%。李笑笑^[4]等认为在脂肪组织中,CYP2C19的表达也非常丰富;而在乳腺上皮细胞中,CYP2C19则表达量较少。

2.CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷抗血小板疗效的影响

CYP2C19基因位于人类染色体4q29上,该基因的突变可能导致代谢酶活性的改变,从而影响氯吡格雷的吸收和代谢。蔡亚征^[5]发现CYP2C19基因编码CYP2C19蛋白,是人体内重要的药物代谢酶,它在氯吡格雷的生物转化和代谢过程中起着重要作用。程国辉^[6]发现当CYP2C19基因多态性发生改变时,可能会导致氯吡格雷体内代谢产物、药物浓度和治疗效果等发生变化。在临床上,徐晓宇^[7]等人研究表明,CYP2C19基因多态性与氯吡格雷抗血小板治疗效果相关,

其中以基因型ⅢC等位基因最多见。

CYP2C19 基因型 I C 等位基因：CYP2C19 基因型 I C 等位基因是指编码 CYP2C19 蛋白的基因，该基因携带者其对药物的代谢能力较正常者更强，该等位基因多见于亚洲人群。相关研究表明，在亚洲人群中，携带 CYP2C19 基因型ⅢC 等位基因的患者其血小板抑制率明显高于其他人群。

CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷吸收的关系：氯吡格雷治疗窗窄，当患者存在 CYP2C19 基因型ⅢC 等位基因时，其抗血小板治疗效果降低。由于氯吡格雷吸收的主要过程是由 CYP450 酶催化，因此可通过检测 CYP2C19 基因型ⅢA 等位基因的存在与否来预测患者是否适合服用氯吡格雷，如果该基因型的存在会显著增加氯吡格雷的吸收，而当 CYP2C19 基因型ⅢA 等位基因存在时，其药物吸收会受到抑制，导致氯吡格雷的吸收降低。

3.CYP2C19 基因突变与出血、不良反应的关系

目前，李志强^[8]发现关于 CYP2C19 基因突变与出血、不良反应之间关系的研究较少，但李治纲^[9]研究发现 CYP2C19 基因突变可增加出血风险，例如：王铎^[10]等研究发现 CYP2C19 基因 rs1088698 位点突变会增加发生急性肾损伤的风险；张倩^[11]等研究发现 rs1088698 位点突变会增加发生心

肌梗死的风险；郑艳娥^[12]等研究发现 rs1088698 位点突变会增加发生急性脑血管病的风险。但齐林^[13]研究认为，CYP2C19 基因突变与不良反应无关。另外，杨春光^[14]提出 CYP2C19 基因突变与出血、不良反应之间的关系目前尚未有明确结论，需要进一步的实验证实。

4.未来展望

氯吡格雷 (Cyprofloxacin) 是一种新型的血小板聚集抑制剂，能通过竞争性抑制血小板的二磷酸腺苷 (ADP)-2，使 ADP 不能与其受体结合，从而阻止 ADP 诱导的血小板聚集。在急性冠状动脉综合征 (ACS) 患者中，氯吡格雷治疗可显著降低再发心血管事件，但个体间存在明显差异。CYP2C19 基因是 CYP 家族的重要成员，主要参与血小板的活化。近年来，国内外研究表明氯吡格雷的 CYP2C19 基因多态性与其疗效存在一定的相关性。但由于个体间基因变异的异质性，临床上还未有关于 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷疗效相关性的统一定论。此外，李嘉欣^[15]提出目前我国尚缺乏氯吡格雷 CYP2C19 基因多态性与抗血小板疗效相关性的流行病学调查数据，因此，我国有必要开展相关的前瞻性、多中心研究，并通过大样本、多中心临床试验进一步阐明上述研究结果。

参考文献：

- [1]张中兴,王娅.CYP2C19 基因多态性与东莞地区动脉粥样硬化性脑梗死急性期患者氯吡格雷疗效的相关性研究[J].名医,2020 (07): 153-154.
- [2]黄艳,万霞,丁玲新.冠心病介入治疗患者 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷疗效及预后的相关性探讨[J].临床和实验医学杂志,2020,19(11): 1207-1211.
- [3]范洁,詹三华,袁孔现.经皮冠状动脉介入术后病人 CYP2C19*2、CYP2C19*3 和 PON1 基因多态性与氯吡格雷血药浓度及疗效的相关性分析[J].安徽医药,2020,24(02): 385-389.
- [4]李笑笑,吕佳宁,吴旭青等.ABCB1 和 CYP2C19 基因多态性与动脉粥样硬化性脑梗死患者氯吡格雷疗效的相关性[J].中国临床医学,2019,26(06): 827-833.
- [5]蔡亚征.CYP2C19 基因多态性与下肢动脉搭桥术后患者氯吡格雷临床疗效的相关性研究[D].郑州大学,2019.
- [6]程国辉,李文东,李如成等.CYP2C19 基因多态性与肇庆地区动脉粥样硬化性脑梗死急性期患者氯吡格雷疗效的相关性研究[J].中国实用医药,2019,14(12): 24-26.

- [7]徐晓宇, 彭文星, 井浣雨等.急性冠脉综合征患者 PCI 术后 CYP2C19 和 PON1 Q192R 基因多态性与氯吡格雷抗血小板临床疗效和出血风险的相关性研究[J].中国药物应用与监测, 2019, 16 (01): 7-10.
- [8]李志强, 阿司匹林不耐受脑梗死患者 P2Y12 和 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷疗效的相关性研究.河南省, 商丘市第一人民医院, 2018-09-26.
- [9]李治纲, 刘姗姗, 韩彩平.氯吡格雷抗血小板反应与 CYP2C19 基因多态性相关性研究进展[J].新疆医学, 2018, 48 (09): 1013-1018.
- [10]王铎, 马依彤.CYP2C19 基因多态性与血小板聚集率对氯吡格雷药物代谢的相关性研究进展[J].新疆医学, 2017, 47 (08): 827-830+811.
- [11]张倩, 王媛, 丁建平等.CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷疗效的相关性研究[J].北京医学, 2017, 39 (05): 450-454.
- [12]郑艳娥, 黄敬, 李菲等.CYP2C19 基因多态性与脑梗死患者氯吡格雷临床疗效的相关性研究[J].同济大学学报 (医学版), 2017, 38 (02): 60-64.
- [13]齐林, 乔辉, 韩静贤等.CYP2C19 基因多态性与冠心病患者氯吡格雷疗效的相关性研究[J].国际检验医学杂志, 2017, 38 (04): 488-489+492.
- [14]杨春光, 任淑珍.冠心病患者中 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗及预后相关性研究进展[J].安徽医药, 2016, 20 (10): 1817-1822.
- [15]李嘉欣, 刘凯旋, 李岩等.ABCB1、CES1 和 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗的相关性研究进展[J].药学进展, 2015, 39 (11): 817-822.