

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.03.017

双联抗血小板治疗对不同 CYP2C19 基因型冠心病 PCI 术后伴血脂异常患者抗血小板效果研究

岳彩娟¹, 王婧婧²

河南科技大学第一附属医院: 1. 输血科; 2. 检验科, 河南洛阳 471003

摘要:目的 观察不同细胞色素 P4502C19(CYP2C19)基因型的冠心病经皮冠状动脉介入(PCI)术后伴血脂异常患者双联抗血小板治疗效果。方法 选取 2018 年 8 月 2021 年 3 月该院收治的行 PCI 术并进行标准双联抗血小板治疗的冠心病患者 199 例,根据低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平分为高 LDL-C 组(94 例)和血脂正常组(105 例)。比较两组患者血小板计数、血栓弹力图普通杯血栓最大振幅(MA 值)及不同 CYP2C19 基因型患者二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集抑制率。结果 血脂正常组、高 LDL-C 组血小板计数、MA 值差异无统计学意义($P>0.05$);血脂正常组、高 LDL-C 组快代谢型(EM)基因型患者血小板聚集抑制率均明显高于中间代谢型(IM)、慢代谢型(PM)基因型($P<0.05$),IM 基因型高于 PM 基因型($P<0.05$);高 LDL-C 组 EM、IM 基因型患者血小板聚集抑制率低于血脂正常组($P<0.05$),PM 基因型血小板抑制率稍低于血脂正常组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 冠心病 PCI 术后伴血脂异常患者经标准双联抗血小板治疗后, CYP2C19 基因 EM、IM、PM 基因型血小板聚集抑制率依次减弱, LDL-C 水平会影响血小板抑制率,提示改善患者血脂水平和按照 EM、IM、PM 基因型调整药物对临床抗血小板治疗有一定效果。

关键词: 冠心病; 血脂异常; 低密度脂蛋白胆固醇; 细胞色素 P4502C19; 基因型; 血小板聚集抑制率
中图分类号: R446.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2022)03-0354-04

Antiplatelet effect of dual antiplatelet therapy on patients of different CYP2C19 genotypes with coronary heart disease and dyslipidemia after PCI

YUE Caijuan¹, WANG Jingjing²

1. Department of Blood Transfusion; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471003, China

Abstract: **Objective** To investigate the antiplatelet effect of dual antiplatelet therapy on patients of different CYP2C19 genotypes with coronary heart disease and dyslipidemia after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 199 patients with coronary heart disease who underwent PCI and standard dual antiplatelet therapy in the hospital from August 2018 to March 2021 were selected. According to the level of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), they were divided into high LDL-C group (94 cases) and normal lipid group (105 cases). Platelet count, the maximum amplitude of normal cup thrombus (MA) in Thromboelastogram and the inhibition rate of platelet aggregation induced by adenosine diphosphate (ADP) in patients with different CYP2C19 genotypes were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in platelet count and MA between the two groups ($P>0.05$). In each group of normal lipid and high LDL groups, platelet aggregation inhibition rate of EM type was significantly higher than those of IM and PM genotype ($P<0.05$), and IM genotype was higher than that of PM genotype ($P<0.05$). Meanwhile, the platelet aggregation inhibition rates of EM and IM genotypes in high LDL-C group were lower than those in normal lipid group ($P<0.05$), and the platelet aggregation inhibition rate of PM genotypes was slightly lower than that in normal lipid group, but the differences were not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** In patients with coronary heart disease and dyslipidemia after PCI, the platelet aggregation inhibition rates of EM, IM and PM genotypes of CYP2C19 gene decrease successively after standard dual antiplatelet therapy, and LDL-C level may affect platelet inhibition rate. It is suggested that improving blood lipid level

作者简介: 岳彩娟, 女, 副主任技师, 主要从事出、凝血和临床输血方向研究。

本文引用格式: 岳彩娟, 王婧婧. 双联抗血小板治疗对不同 CYP2C19 基因型冠心病 PCI 术后伴血脂异常患者抗血小板效果研究[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(3): 354-356.

and adjusting drugs according to EM, IM and PM genotypes have certain effect on clinical antiplatelet therapy.

Key words: coronary heart disease; dyslipidemia; low density lipoprotein cholesterol; cytochrome P450C19; genotype; platelet aggregation inhibition rate

血脂异常为冠心病的危险因素^[1],阿司匹林联合氯吡格雷为目前经皮冠状动脉介入(PCI)术后抗血小板的标准治疗方案,但其抗血小板效应存在明显的个体化差异^[2]。细胞色素 P450C19(CYP2C19)是在人体肝微粒体中合成的药物代谢酶,也是诸多药物药理效应的干扰因子^[3]。有文献显示,氯吡格雷的药效可受 CYP2C19 基因多态性的干扰^[4],但其与阿司匹林联合应用于冠心病 PCI 术后血脂异常患者抗血小板效果的研究较少,本文通过血栓弹力图普通杯血栓最大振幅(MA 值)和二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集抑制率检测氯吡格雷的抗血小板效果,以期为其个体化抗血小板治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 8 月 2021 年 3 月本院收治的冠心病且行 PCI 术后患者 199 例,年龄 45~80 岁,平均(65.23±6.29)岁;体质指数(22.31±2.20)kg/m²;有吸烟史 102 例;高血压史 87 例;糖尿病史 51 例。纳入标准:(1)确诊为冠心病;(2)均行 PCI 术,PCI 术后实施双联抗血小板治疗;(3)无精神异常;(4)病历资料齐全;(5)同意参与本研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)对本研究用药物过敏;(2)依从性差;(3)合并肿瘤、血液病;(4)入院前已接受过相关治疗;(5)哺乳期或妊娠期女性。本研究经本院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗 患者 PCI 术前服用阿司匹林和氯吡格雷不超过 5 d,术后每天服用 100 mg 阿司匹林和 75 mg 氯吡格雷,在服药的第 7 天通过血栓弹力图分析仪(乐普医疗器械有限公司)检测患者普通杯的 MA 值和 ADP 诱导下的血小板聚集抑制率。

1.2.2 血脂水平测定及分组 采集所有患者清晨空腹血,用罗氏 Roche CCM 流水线及血脂相关检测试剂检测血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。根据低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)检测结果分组,若 LDL-C≥3.35 mmol/L,则纳入高 LDL-C 组;若 LDL-C≤2.06 mmol/L,则纳入血脂正常组。

1.2.3 CYP2C19 基因型检测 采集患者外周静脉血 2 mL,使用 DNA 提取试剂盒(上海百傲科技有限公司)提取 DNA,并进行 DNA 的纯化和扩增,随后使用杂交显色试剂盒(上海百傲科技有限公司)杂交显

色,然后对芯片扫描,并进行图像分析。CYP2C19 基因型分为快代谢型(EM)、中间代谢型(IM)、慢代谢型(PM)。

1.2.4 血小板计数 采用迈瑞 6800 全自动血液分析仪及相应试剂检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,不同 CYP2C19 基因型血小板聚集抑制率比较,采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 *P*≤0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料 根据 HDL-C 检测结果,199 例患者纳入高 LDL-C 组 94 例(47.2%),血脂正常组 105 例(52.8%)。两组年龄、体质指数、吸烟史、高血压史、糖尿病史等比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);高 LDL-C 组 TC、LDL-C 水平高于血脂正常组,差异均有统计学意义(*P*<0.05);两组 TG、HDL-C 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 高 LDL-C 组与血脂正常组基线资料比较[$\bar{x} \pm s/n(\%)$]

项目	血脂正常组(<i>n</i> =105)	高 LDL-C 组(<i>n</i> =94)
年龄(岁)	65.20±5.54	66.80±4.43
体质指数(kg/m ²)	22.47±2.12	22.17±2.85
吸烟史	48(45.7)	54(57.4)
高血压史	45(42.9)	42(44.7)
糖尿病史	24(22.9)	27(28.7)
TG(mmol/L)	1.19±0.16	1.51±0.42
TC(mmol/L)	3.84±0.32	5.20±0.56 ^a
HDL-C(mmol/L)	1.28±0.18	1.60±0.36
LDL-C(mmol/L)	2.06±0.22	3.35±0.21 ^a

注:与血脂正常组比较,^a*P*<0.05。

2.2 两组血小板计数和血栓弹力图普通杯 MA 值比较 两组患者血小板计数、血栓弹力图普通杯 MA 值比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)见表 2。

表 2 两组血小板计数及血栓弹力图普通杯 MA 值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血小板计数(×10 ⁹ /L)	MA 值(mm)
血脂正常组	105	138.4±22.2	54.7±2.3
高 LDL-C 组	94	136.4±23.4	59.1±3.8

2.3 两组不同 CYP2C19 基因型 ADP 诱导的血小板聚集抑制率比较 血脂正常组、高 LDL-C 组同组内, EM 基因型患者血小板聚集抑制率均明显高于 IM、PM 基因型 ($P < 0.05$), IM 基因型高于 PM 基因型 ($P < 0.05$); 高 LDL-C 组 EM、IM 基因型患者血小板聚集抑制率低于血脂正常组, PM 基因型稍低于血脂正常组, 但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组不同 CYP2C19 基因型血小板聚集抑制率比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

CYP2C19 基因型	n	血脂正常组 (n=105)		高 LDL-C 组 (n=94)	
		n	抑制率	n	抑制率
EM	69	38	78.8 ± 6.35	31	64.8 ± 5.12 ^c
IM	70	37	63.1 ± 5.26 ^a	33	52.3 ± 6.81 ^{ac}
PM	60	30	40.4 ± 4.46 ^{ab}	30	31.2 ± 9.72 ^{ab}

注: 与同组 EM 型比较, ^a $P < 0.05$; 与同组 IM 型比较, ^b $P < 0.05$; 与血脂正常组同一基因型比较, ^c $P < 0.05$ 。

3 讨 论

抗血小板治疗是 PCI 术后减少心血管不良事件发生的重要手段。氯吡格雷和阿司匹林联合使用则目前公认的标准双联抗血小板治疗方案。有研究发现, 冠心病患者 PCI 术后给予双联抗血小板治疗可以减少术后心血管不良事件如支架内血栓及心梗等的风险^[5]。抗血小板药物通常会影响到血小板计数和功能。血栓弹力图普通杯 MA 值是检测血小板基础功能的常用参数, 表示凝血酶激活途径下血凝块最大振幅, 其 80% 取决于血小板功能。本研究中, 高 LDL-C 组和血脂正常组 MA 值和血小板计数比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 且都在正常范围内, 可见双联抗血小板治疗对两组患者血小板计数和凝血酶激活影响很小。

氯吡格雷是前体类抗血小板药物, 通过 CYP2C19 等药物代谢酶代谢生成活性物质, 该活性物质能阻断血小板 ADP 受体 P2Y₁₂, 并进一步抑制血小板纤维蛋白原受体与血小板的结合, 从而发挥抗血小板聚集效应^[6-7]。然而, 在临床工作中发现, 使用氯吡格雷 (常规剂量) 后的冠心病患者中仍有 4% ~ 30% 出现血小板高反应现象^[8]。有文献指出, CYP2C19 基因多态性和氯吡格雷抗血小板聚集关系密切^[9]。CYP2C19 基因定位在染色体 10q24, 具有高度多态性, 其异常可造成酶活性的减弱或增强^[10], 而酶活性的变化使 CYP2C19 呈现不一致的代谢表型, 如 EM、IM、PM, 不同的代谢表型与氯吡格雷的抗血小板聚集效应关系密切^[11]。

有研究显示, LDL-C 可通过多种途径活化血小板: 通过其表面的载脂蛋白 B100 与血小板载脂蛋白 E 受体 2 (ApoE-R2) 结合, 使血小板内 p38MAPK 磷

酸化, 进而诱导血栓素 A₂ (TXA₂) 合成来启动血小板活化; 通过血小板黏附斑激酶途径激活生长因子受体结合蛋白 2 (Grb2) 和 p85, 及对 GTPase Rap1b 的作用, 诱导血小板活化^[12-13]。血小板的活化最终激活 GP II b/III a 受体的表达, 血小板 GP II b/III a 与纤维蛋白结合而启动血小板聚集, 导致血栓形成。体外实验证实, 高 LDL-C 在体外 ADP 诱导下, 激活 GP II b/III a 受体表达的能力更强。

本研究结果显示, 血脂正常组、高 LDL-C 组组内不同 CYP2C19 基因型患者血小板聚集抑制率比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示 CYP2C19 的 EM、IM、PM 3 个基因型冠心病 PCI 术后患者在标准双联抗血小板治疗后抗血小板聚集功能依次减弱。而对于同一基因型 EM 或 IM, 高 LDL-C 组的血小板抑制率明显低于血脂正常组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示 LDL-C 升高使血小板呈现高反应性, 导致血小板聚集抑制率下降; PM 基因型中, 高 LDL-C 组血小板抑制率也低于血脂正常组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可能是样本量不够或其他因素干扰。

综上所述, 标准双联抗血小板治疗对冠心病 PCI 术后血脂异常患者血小板计数及功能几乎没有影响, 而血小板聚集抑制率依 CYP2C19 基因型 EM、IM、PM 依次减弱, 同一基因型下, 高 LDL-C 患者的血小板更易被活化, 导致 ADP 诱导下的血小板聚集抑制率降低。因此, 积极调节患者的血脂水平对临床治疗有一定指导价值。但因本研究随访时间较短, 仍需进一步研究证实。

参考文献

- [1] 贾俊. 阿西莫司联合瑞舒伐他汀治疗冠心病患者血脂异常及其对颈动脉粥样硬化的影响[J]. 血栓与止血学, 2019, 25(1): 82-83.
- [2] 金蔚涛, 赵阳, 张玉坤, 等. 冠心病合并颈动脉狭窄患者在双联抗血小板治疗期内行颈动脉内膜剥脱手术的安全性[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(39): 3073-3076.
- [3] BERGMEIJER T O, VOS G J, CLAASSENS D M, et al. Feasibility and implementation of CYP2C19 genotyping in patients using antiplatelet therapy[J]. Pharmacogenomics, 2018, 19(7): 621-628.
- [4] 王豪, 张晓, 朱记法, 等. CYP2C19 基因多态性与血小板抑制率及氯吡格雷低反应性的关系[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(1): 128-131.
- [5] 谭晓燕, 许连军, 宋莹, 等. 冠心病介入术后性别对双联抗血小板治疗患者血小板反应性的影响[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2020, 110(1): 37-41.
- [6] 陈玺宇, 蒋学俊, 冯高科, 等. CYP2C19 基因多态性对冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗后氯吡格雷抗血小板聚集效果的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(3): 16-19.

(下转第 360 页)

目中,有 11 个项目($QGI < 0.8$)需要优先改进精密度,采用重复性试验来进行评估,以增强工作效率,降低误差,达到理想的质量控制。2 个项目($0.8 \leq QGI < 1.2$)需同时改进精密度和准确度。对于 BUN 其 CV 值未达到理想的控制范围,日常室内质控累积 CV 值偏高,存在以下 3 种情况:(1)设置靶值时,靶值大于实际值;(2)更换试剂批号没有及时设置新的靶值;(3)失控后的值没有及时处理,使失控后的值累积计算在该项目的 CV 中。本实验室在进行 σ 分析前,累积了本实验室 2020 年 4—10 月的 CV 值,不能单独采用某个月的 CV 值,因为每个月的 CV 值都相差较大,不能够正确做出分析,容易造成质控规则误选误用,增加成本和降低效率,应该使质控规则和控制品次数能够对于质量控制和效能达到最佳就是最好的选择^[8]。

6 σ 是一种以数据统计为基础的全面质量控制管理方法,采取量化的方法分析过程中影响质量的因素,发现并改进其中的关键因素,从而达到更高的产品质量和顾客满意度。本研究应用 6 σ 理论评价罗氏 c701 检测系统性能,从 σ 性能验证图和质量目标系数可以看出,罗氏 c701 全自动生化分析仪系统性能是较为出色的,精密度和准确度都比较好,能够为临床提供准确、可靠的检测结果,但是同时也需要改进部分项目的精密度,使罗氏 c701 全自动生化分析仪达到最佳的性能。

通过 σ 方法性能验证图和 QGI 的联合使用,不仅能够直观地了解所有项目的质量,也能够针对个别项目做出相应的调整。虽然 6 σ 管理能够对检验的各个环节做出客观正确的评价,但是目前绝大多数的实验室都还是采用的传统的质量管理方案。因为 6 σ 在临床实验室的运用时间短,质量管理体系还不够完善,

绝大多数的实验室还不能满足其所需要的环境、仪器等条件,而且很多基层医院的实验室对 6 σ 方法的了解太少,很难搜集到每个项目的偏倚,因此仍然需要进一步改善条件,促进其在基层医院的推广和应用。

参考文献

- [1] 冯仁丰. 临床实验室检测系统分析性能采用 σ 验证的必要性[J]. 检验医学, 2017, 32(10): 837-843.
- [2] NEVALAINEN D, BERTE L, KRAFT C, et al. Evaluating laboratory performance on quality indicators with the six sigma scale[J]. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124(4): 516-519.
- [3] 程秀丽, 张玲, 阚鹏程, 等. 六西格玛方法在临床常规化学检验质量管理中的应用[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(18): 2736-2739.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 临床生物化学检验常规项目分析质量: WS/T 403—2012[S]. 北京: 中国标准出版社, 2013.
- [5] ZHANG C, ZHAO H, WANG J, et al. The application of six sigma techniques in the evaluation of enzyme measurement procedures in China[J]. Clin Lab, 2015, 61(5/6): 461-465.
- [6] 赵霞, 汪萍, 张广慧, 等. 应用六西格玛理论评价和设计临床干化学检验室内质控规则[J]. 诊断学理论与实践, 2014, 13(5): 495-500.
- [7] HOROWITZ G L. Assessing accuracy on the front lines: a pragmatic approach for single-donor proficiency testing[J]. Clin Chem, 2014, 60(6): 806-808.
- [8] 张辉, 赵献云. 六西格玛质量标准在临床生化检验中的应用[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2016, 25(3): 210-212.

(收稿日期: 2021-06-23 修回日期: 2021-11-28)

(上接第 356 页)

- [7] 王洋洋, 杨瑞瑞, 李永辉. 小剂量尿激酶联合阿司匹林、氯吡格雷对进展性脑卒中患者 NIHSS 评分及 SS-QOL 评分的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2020, 26(6): 812-814.
- [8] 刘磊磊, 叶民, 丁新生. 氯吡格雷、阿司匹林药物相关基因多态性的临床分析[J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31(6): 414-417.
- [9] 谢诚, 丁肖梁, 杭永付, 等. 中国服用氯吡格雷冠心病患者 CYP2C19 基因多态性与血小板聚集抑制率相关性研究的系统性评价[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(7): 87-93.
- [10] 冯栋材, 韩业晨, 谢洪智. CYP2C19 基因分型对氯吡格雷高反应性的影响[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(5):

794-797.

- [11] 范佑民, 马修平, 陈松洁, 等. 氯吡格雷与 SSRI 类药通过 CYP2C19 介导的相互作用[J]. 中国医药导报, 2018, 468(10): 57-60.
- [12] PAPADOPOULOU S L, GIRASIS C. Invasive functional testing[J]. Euro Intervention, 2010, 6 Suppl G: G79-G86.
- [13] WRAITH K S, MAGWENZI S, ABURIMA A, et al. Oxidized low-density lipoproteins induce rapid platelet activation and shape change through tyrosine kinase and Rho kinase-signaling pathways[J]. Blood, 2013, 122(4): 580-589.

(收稿日期: 2021-06-12 修回日期: 2021-11-23)