

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.10.015

CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷和雷贝拉唑药物相互作用的影响*

丁少波,梁淑贞,叶良英,周国祥,列镇邦

(广东省东莞市人民医院,广东 东莞 523059)

摘要:目的 探讨 CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷与雷贝拉唑药物相互作用的影响。方法 选取医院 2019 年 10 月至 2021 年 5 月收治的急性冠状动脉综合征(ACS)患者 600 例,按随机数字表法分为 A 组、B 组、C 组,各 200 例。3 组患者均口服硫酸氢氯吡格雷片 300 mg + 阿司匹林肠溶片 300 mg 治疗,并予硫酸氢氯吡格雷片 75 mg/d 及阿司匹林肠溶片 100 mg/d 维持治疗。B 组患者加服低剂量(10 mg/d)雷贝拉唑钠肠溶片,C 组患者加服高剂量(20 mg/d)雷贝拉唑钠肠溶片,均连续治疗 1 年。采用 Pharm GKB 代谢分型标准对患者进行基因分型;采用血栓弹力图(TEG)法检测患者入院用药 7 d 后的二磷酸腺苷(ADP)抑制率、二磷酸腺苷诱导的血小板纤维蛋白凝块强度(MA-ADP);采用全自动凝血分析仪检测凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间及纤维蛋白原水平。治疗期间观察患者主要心血管不良事件(MACE)及胃肠道反应发生情况。结果 3 组患者中,快代谢型、中间代谢型、慢代谢型患者分布比例无显著差异($P > 0.05$);与 A 组比较,B 组、C 组患者的 ADP 抑制率显著降低,C 组患者的 MA-ADP 显著升高($P < 0.05$);快代谢型患者中,与 A 组比较,B 组、C 组患者的 ADP 抑制率均显著降低,C 组患者的 MA-ADP 显著升高($P < 0.05$);中间代谢型患者中,与 A 组比较,C 组患者的 ADP 抑制率显著降低($P < 0.05$)。3 组患者的 MACE 及胃肠道反应发生率比较无显著差异($P > 0.05$)。结论 CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷与雷贝拉唑的相互作用有一定影响,临床合用时应加以考虑。

关键词:CYP2C19;基因多态性;氯吡格雷;雷贝拉唑;药物相互作用;抗血小板治疗

中图分类号:R973;R969.3

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)10-0064-05

Effect of CYP2C19 Gene Polymorphisms on Drug-Drug Interactions Between Clopidogrel and Rabeprazole

DING Shaobo, LIANG Shuzhen, YE Genying, ZHOU Guoxiang, LIE Zhenbang

(Dongguan People's Hospital, Dongguan, Guangdong, China 523059)

Abstract: Objective To investigate the effect of CYP2C19 gene polymorphisms on drug-drug interactions between clopidogrel and rabeprazole. **Methods** A total of 600 patients with acute coronary syndrome (ACS) admitted to the hospital from October 2019 to May 2021 were selected and randomly divided into groups A, B and C according to the random number table method, with 200 cases in each group. The patients in the three groups were given Clopidogrel Bisulfate Tablets (300 mg) + Aspirin Enteric-Coated Tablets (300 mg), and maintenance therapy with Clopidogrel Bisulfate Tablets (75 mg/d) and Aspirin Enteric-Coated Tablets (100 mg/d). On this basis, the patients in group B were treated with low-dose (10 mg/d) of Rabeprazole Sodium Enteric-Coated Tablets and those in group C were treated with high-dose (20 mg/d) of Rabeprazole Sodium Enteric-Coated Tablets. All the groups were treated for one year. The patients' genotypes were classified by Pharm GKB metabolic typing standard. The inhibition rate of adenosine diphosphate (ADP) and ADP-induced platelet-fibrin clot strength (MA-ADP) were measured by thromboelastography (TEG) on the seventh day after admission. The prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and fibrinogen (Fib) level were measured by an automatic coagulation analyzer. The incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) and gastrointestinal reactions was observed during treatment. **Results** There was no significant difference in the distribution ratio of extensive metabolizers (EM), intermediate metabolizer (IM) and poor metabolizer (PM) among the three groups ($P > 0.05$). The inhibition rate of ADP in group B and group C was significantly lower than that

*基金项目:广东省东莞市社会科技发展重点项目[201950715001206]。

第一作者:丁少波,女,大学本科,主任药师,研究方向为临床药学及药事管理,(电话)0769-28636361(电子信箱)943098759@qq.com。

- [11] SMITH TJ, BOHLKE K, ARMITAGE JO. Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update[J]. Journal of Oncology Practice, 2015, 11(6): 125-128.
- [12] 沙红玉,郑文文,郭晨煜,等. 多西他赛所致不良反应报告分析[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(6): 536-539.
- [13] 孙莹. 医院多西他赛不良反应发生情况[J]. 中国药物经济学, 2020, 15(3): 90-93.
- [14] 张巧玲,孙翠平,郭丽. 探讨多西他赛的不良反应及预防措施[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(38): 185.
- [15] 郭晨煜,孙永旭,祝伟伟,等. 多西他赛不良反应及处理对策研究进展[J]. 中国药房, 2013, 24(48): 4598-4602.
- [16] 梁翠绿,张吟,陈文发. 药物防治化疗所致周围神经病变的临床研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(8): 9.

(收稿日期:2021-10-25;修回日期:2021-12-15)

in group A, while the MA - ADP in group C was significantly higher than that in group A ($P < 0.05$). In EM patients, the inhibition rate of ADP in group B and group C was significantly lower than that in group A, while the MA - ADP in group C was significantly higher than that in group A ($P < 0.05$). In IM patients, the ADP inhibition rate in group C was significantly lower than that in group A ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of MACE and gastrointestinal reactions among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** *CYP2C19* gene polymorphism has a certain effect on the drug - drug interactions between clopidogrel and rabeprazole, and the combination of two drugs should be considered in the clinic.

Key words: *CYP2C19*; gene polymorphisms; clopidogrel; rabeprazole; drug - drug interactions; antiplatelet therapy

截至2019年的数据显示,我国心血管病患者数约3.30亿,其中冠状动脉粥样硬化性心脏病患者1100万,心血管病也是我国居民首要死亡原因,且患者数仍将快速增长^[1]。双抗血小板治疗是冠状动脉疾病治疗的基础^[2],而氯吡格雷是双抗血小板治疗的重要药物之一。由于氯吡格雷主要经*CYP2C19*等肝药酶代谢生成活性代谢物^[3],临床常用对*CYP2C19*影响相对较小的质子泵抑制剂(PPIs)泮托拉唑或雷贝拉唑来预防由双抗血小板治疗引起的胃肠道损伤及反应。但雷贝拉唑对*CYP2C19*有一定抑制作用,且其代谢产物雷贝拉唑硫醚对*CYP2C19*的抑制作用更强^[4],故有研究表明,雷贝拉唑会显著减弱氯吡格雷的抗血小板聚集作用^[5]。前期研究中发现,联用雷贝拉唑可明显增加健康受试者氯吡格雷的暴露量并降低其活性代谢物的暴露量,且该药物相互作用会受到*CYP2C19*基因多态性的影响^[6]。基于此,本研究中将对*CYP2C19*基因多态性对雷贝拉唑和氯吡格雷药物相互作用的影响,及其导致的双抗血小板的疗效与安全性差异进行探讨,为临床个体化用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合欧洲心脏病协会(ESC)、中华医学会心血管病学分会关于急性冠状动脉综合征(ACS)的诊断标准^[7-9];年龄18~85岁且具有完全行为能力;近期末服用其他抗血小板聚集药物、抗凝药物及PPIs;依从性好,可按计划坚持服药且配合研究定期随访;无神经系统、精神系统疾病且充分理解本研究内容。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:有氯吡格雷或阿司匹林禁忌证;严重感染;有严重血液系统疾病或出血倾向;严重肝肾功能不全;存在胃肠道出血史或活动性消化性溃疡;恶性肿瘤;长期服用非甾体类抗炎药或糖皮质激素;妊娠期或哺乳期;临床资料不完整。

病例选择与分组:选取医院2019年10月至2021年5月收治的ACS患者600例,按随机数字表法分为A组、B组和C组,各200例。3组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

3组患者均口服负荷剂量硫酸氢氯吡格雷片(赛诺菲<杭州>制药有限公司,国药准字H20056410,批号为9A528,规格为每片75 mg)300 mg及阿司匹林肠溶片(Bayer Pharma AG,国药准字J20080078,批号为BJ47639,规格为每片100 mg)300 mg,并予硫酸氢氯吡格雷片每日75 mg及阿司匹林肠溶片每日100 mg维持治疗。B组患者加服雷贝拉唑钠肠溶片(山东新华制药股份有限公司,国药准字H20080683,批号为1910132,规格为每片10 mg)每日10 mg, C组患者加服雷贝拉唑钠肠溶片(晋城海斯制药有限公司,国药准字H20080125,批号为20191003,规格为每片20 mg)每日20 mg。3组患者均连续治疗1年。

3组患者在入院后3 d内各取肘静脉血2~3 mL,采用测序反应通用试剂盒(长沙三济生物科技有限公司)、使用Q24 MDx型焦磷酸测序仪(德国凯杰公司生产)检测*CYP2C19*基因型。完成检测后按照Pharm GKB的代谢分型标准^[10]进行分组,基因型(*1/*1)为快代谢型(EM)组,基因型(*1/*2,*1/*3)为中间代谢型(IM)组,基因型(*2/*2,*2/*3,*3/*3)为慢代谢型(PM)组。

1.3 观察指标与安全性

观察指标:患者服药7 d后,抽取空腹静脉血4 mL,采用血栓弹力图(TEG)法、使用TEG5000型血栓弹力图分析仪(美国Haemoscope公司)检测抗血小板指标二磷酸腺苷(ADP)抑制率及二磷酸腺苷诱导的血小板纤维蛋白凝块强度(MA - ADP)。采用STA Compact Max型全自动凝血分析仪(法国Stago公司)检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)和纤维蛋白原(Fib)水平。

安全性:分别于患者出院1,3,6,12个月时通过门诊急诊复诊、再入院记录及电话随访等记录核实主要心血管不良事件(MACE)发生情况,包括心源性死亡、心肌梗死、顽固性心肌缺血(复发心绞痛)、卒中和再次血运重建等。观察患者治疗期间胃肠道反应,包括腹胀、腹痛、腹泻、恶心、呕吐、便秘、胃肠溃疡和胃炎等。

表 1 3 组患者一般资料比较
Tab. 1 Comparison of the patients' general data in the three groups

项目	A 组(n = 200)	B 组(n = 200)	C 组(n = 200)	小计(n = 600)	P 值
性别[男/女,例(%)]	136(68.00)/64(32.00)	131(65.50)/69(34.50)	137(68.50)/63(31.50)	404(67.33)/196(32.67)	0.791
年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	64.7 $\pm$ 11.5	66.2 $\pm$ 12.0	66.9 $\pm$ 12.4	65.9 $\pm$ 12.1	0.173
体质量指数($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	25.1 $\pm$ 3.4	24.8 $\pm$ 3.6	24.9 $\pm$ 3.8	24.9 $\pm$ 3.6	0.698
吸烟[有/无,例(%)]	109(54.50)/91(45.50)	106(53.00)/94(47.00)	116(58.00)/84(42.00)	331(55.17)/269(44.83)	0.587
高血压[有/无,例(%)]	113(56.50)/87(43.50)	120(60.00)/80(40.00)	132(66.00)/68(34.00)	365(60.83)/235(39.17)	0.144
高脂血症[有/无,例(%)]	83(41.50)/117(58.50)	82(41.00)/118(59.00)	93(46.50)/107(53.10)	258(43.00)/342(57.00)	0.470
糖尿病[有/无,例(%)]	77(38.50)/123(61.50)	66(33.00)/134(67.00)	65(32.50)/135(67.50)	208(34.67)/392(65.33)	0.376
脑血管疾病[有/无,例(%)]	12(6.00)/188(94.00)	15(7.50)/185(92.50)	17(8.50)/183(91.50)	44(7.33)/556(92.67)	0.628
经皮冠状动脉介入治疗史[有/无,例(%)]	25(12.50)/175(87.50)	22(11.00)/178(89.00)	27(13.50)/173(86.50)	74(12.33)/526(87.67)	0.746
ST 段抬高型心肌梗死[有/无,例(%)]	63(31.50)/137(68.50)	56(28.00)/144(72.00)	59(29.50)/141(70.50)	178(29.67)/422(70.33)	0.744
非 ST 段抬高型心肌梗死[有/无,例(%)]	62(31.00)/138(69.00)	66(33.00)/134(67.00)	78(39.00)/122(61.00)	206(34.33)/394(65.67)	0.215
不稳定型心绞痛[有/无,例(%)]	75(37.50)/125(62.50)	78(39.00)/122(61.00)	63(31.50)/137(68.50)	216(36.00)/384(64.00)	0.255
丙氨酸氨基转移酶($\bar{X} \pm s$, U/L)	30.0 $\pm$ 15.0	28.7 $\pm$ 14.7	27.7 $\pm$ 14.1	28.8 $\pm$ 14.2	0.288
天门冬氨酸氨基转移酶($\bar{X} \pm s$, U/L)	62.9 $\pm$ 28.3	61.1 $\pm$ 26.2	58.4 $\pm$ 26.3	60.8 $\pm$ 25.7	0.244
肌酐($\bar{X} \pm s$, μ mol/L)	94.5 $\pm$ 60.2	93.3 $\pm$ 56.7	98.1 $\pm$ 61.8	95.3 $\pm$ 58.4	0.704
总胆固醇($\bar{X} \pm s$, mmol/L)	4.91 $\pm$ 0.90	4.88 $\pm$ 0.91	5.06 $\pm$ 0.96	4.95 $\pm$ 0.86	0.114
三酰甘油($\bar{X} \pm s$, mmol/L)	2.05 $\pm$ 0.35	2.03 $\pm$ 0.37	2.10 $\pm$ 0.41	2.06 $\pm$ 0.34	0.162
低密度脂蛋白胆固醇($\bar{X} \pm s$, mmol/L)	3.08 $\pm$ 0.90	3.03 $\pm$ 0.95	3.22 $\pm$ 0.99	3.11 $\pm$ 0.94	0.116
经 β 受体阻滞剂治疗[有/无,例(%)]	121(60.50)/79(39.50)	124(62.00)/76(38.00)	109(54.50)/91(45.50)	354(59.00)/246(41.00)	0.272
经血管紧张素转换酶抑制剂治疗[有/无,例(%)]	90(45.00)/110(55.00)	83(41.50)/117(58.50)	84(42.00)/116(58.00)	257(42.83)/343(57.17)	0.746
经钙通道阻滞剂治疗[有/无,例(%)]	68(34.00)/132(66.00)	67(33.50)/133(66.50)	78(39.00)/122(61.00)	213(35.50)/387(64.50)	0.446
经他汀类药物治[有/无,例(%)]	186(93.00)/14(7.00)	189(94.50)/11(5.50)	191(95.50)/9(4.50)	565(94.17)/35(5.83)	0.553

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。CYP2C19 基因型通过 χ^2 检验分析是否符合 Hardy - Weinberg 平衡定律; 计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 采用 Shapiro - Wilk 检验分析数据正态性, 符合正态分布时多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较行 Dunnett - *t* 检验, 两组间比较行独立样本 *t* 检验; 不符合正态分布时多组间比较行 Kruskal - Wallis *H* 检验, 两组间比较行 Mann - Whitney *U* 检验; 计数资料以率(%)表示, 多组间比较行 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验, 组间两两比较采用 Bonferroni 法校正检验水准。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。3 组患者中, 3 种基因型患者分布比例无显著差异(*P* > 0.05); 与 A 组比较, B 组、C 组患者的 ADP 抑制率显著降低, C 组患者的 MA - ADP 显著升高。EM 患者中, 与 A 组比较, B 组、C 组患者的 ADP 抑制率均显著降低, C 组患者的 MA - ADP 显著升高(*P* < 0.05); IM 患者中, 与 A 组比较, C 组患者 ADP 抑制率显著降低(*P* < 0.05)。3 组患者的凝血指标及 MACE 和胃肠道反应发生率无显著差异(*P* > 0.05)。

表 2 3 组患者基因型及代谢型分布情况[例(%)]

Tab. 2 Distribution of genotypes and metabolic types in the three groups [case (%)]

代谢型	基因型	A 组(n = 200)	B 组(n = 200)	C 组(n = 200)	小计(n = 600)	<i>P</i>
EM	*1/*1	84(42.00)	78(39.00)	79(39.50)	241(40.17)	>0.05
IM	*1/*2	78(39.00)	82(41.00)	82(41.00)	242(40.33)	>0.05
	*1/*3	11(5.50)	14(7.00)	17(8.50)	42(7.00)	>0.05
PM	*2/*2	20(10.00)	21(10.50)	18(9.00)	59(9.83)	>0.05
	*2/*3	5(2.50)	4(2.00)	4(2.00)	13(2.17)	>0.05
	*3/*3	2(1.00)	1(0.50)	0(0)	3(0.50)	>0.05

3 讨论

氯吡格雷作为一线抗血小板药物广泛用于心脑血管疾病, 氯吡格雷联合阿司匹林双抗血小板治疗是国内外推荐的 ACS 标准治疗方案^[8-9,11]。有研究显示, 4% ~ 30% 的患者在服用常规剂量氯吡格雷时会出现氯吡格雷抵抗^[12], 无法达到预期的抗血小板效果, 而在亚洲人群中氯吡格雷抵抗的比例为 20% ~ 65%, 故亚洲人群更需关注氯吡格雷抵抗问题^[13-14]。基因多态性及药物相互作用是导致氯吡格雷抵抗的最主要原因^[13,15-16]。氯吡格雷作为无活性前体药物, 仅约 15% 经肝药酶两步氧化代谢生成活性硫醇代谢物,

表 3 不同代谢型的 3 组患者抗血小板及凝血指标比较($\bar{X} \pm s$)
Tab. 3 Comparison of antiplatelet and coagulation indexes of patients with different metabolic types in the three groups ($\bar{X} \pm s$)

代谢型	组别	ADP 抑制率(%)	MA-ADP(mm)	PT(s)	APTT(s)	Fib(g/L)	TT(s)
全部	A 组(n=200)	47.4±20.1	39.1±14.2	13.4±1.0	38.5±4.1	3.67±0.94	16.6±1.3
	B 组(n=200)	42.3±19.2 [*]	41.1±14.0	13.2±0.9	38.0±4.2	3.67±0.79	16.5±1.2
	C 组(n=200)	39.2±18.8 ^{***}	43.5±15.1 ^{***}	13.2±1.1	37.7±3.9	3.70±0.87	16.3±1.3
EM	A 组(n=84)	56.2±19.4	34.7±13.8	13.5±1.1	38.6±4.0	3.70±0.99	16.7±1.2
	B 组(n=78)	49.1±19.6 [*]	37.5±13.6	13.3±0.8	38.3±3.7	3.69±0.88	16.6±1.2
	C 组(n=79)	45.5±20.6 ^{***}	41.3±14.3 ^{***}	13.2±1.0	37.8±4.1	3.74±0.94	16.3±1.0
IM	A 组(n=89)	44.3±20.5	40.8±14.5	13.3±1.0	38.3±3.9	3.68±0.88	16.7±1.1
	B 组(n=96)	40.6±19.5	42.2±15.0	13.2±0.8	37.7±4.1	3.66±0.97	16.5±1.3
	C 组(n=99)	37.0±20.3 [*]	44.1±14.4	13.1±1.1	37.6±3.9	3.70±0.81	16.3±1.2
PM	A 组(n=27)	30.5±20.7	47.2±14.7	13.4±1.1	38.8±3.7	3.57±0.93	16.0±1.3
	B 组(n=26)	27.9±21.1	47.8±15.6	13.1±1.0	38.2±3.9	3.65±0.89	16.2±1.2
	C 组(n=22)	26.6±18.9	48.7±15.9	13.1±0.9	37.8±3.8	3.59±0.96	16.1±1.2

注:与 A 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ 。
Note: Compared with those in group A,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$.

表 4 不同代谢型的 3 组患者 MACE 及胃肠道反应发生情况比较[例(%)]
Tab. 4 Comparison of the incidence of MACE and gastrointestinal reactions of patients with different metabolic types in the three groups [case (%)]

代谢型	组别	MACE	胃肠道反应
全部	A 组(n=200)	30(15.00)	52(26.00)
	B 组(n=200)	34(17.00)	39(19.50)
	C 组(n=200)	36(18.00)	33(16.50)
	P 值	0.715	0.056
EM	A 组(n=84)	10(11.90)	24(28.57)
	B 组(n=78)	12(15.38)	16(20.51)
	C 组(n=79)	13(16.46)	14(17.72)
	P 值	0.688	0.224
IM	A 组(n=89)	15(16.85)	22(24.72)
	B 组(n=96)	17(17.71)	18(18.75)
	C 组(n=99)	19(19.19)	16(16.16)
	P 值	0.914	0.324
PM	A 组(n=27)	5(18.52)	6(22.22)
	B 组(n=26)	5(19.23)	5(19.23)
	C 组(n=22)	4(18.18)	3(13.64)
	P 值	0.995	0.742

CYP2C19 在其中发挥最关键的作用,CYP3A4 次之^[3]。在 CYP2C19 的等位基因中,*2 和*3 功能缺失等位基因影响最强,而在亚洲人群中*2 和*3 等位基因频率分别为 29%~35% 和 2%~9%,远高于白种人^[17]。纳入 9 685 例患者的荟萃分析结果表明,携带 1 个和 2 个功能缺失等位基因的患者发生心源性死亡、心肌梗死或缺血性卒

中复合事件的风险比非携带者分别增加了 55% 和 76%^[18]。氯吡格雷与 PPIs、他汀类药物和钙通道阻滞剂等联用后发生药物相互作用,继而对氯吡格雷的药物代谢动力学及药物效应学产生明显影响,尤其是对 CYP2C19 有抑制作用的 PPIs。其中,由于奥美拉唑对 CYP2C19 的抑制作用较明显,已有大量文献证实奥美拉唑可明显抑制氯吡格雷的代谢活化,并导致其疗效下降,MACE 发生风险增加。虽然国内外均有研究报道雷贝拉唑对氯吡格雷药物代谢动力学及疗效的影响,但结果并不一致且多项研究结论相反,导致雷贝拉唑对氯吡格雷的影响仍存争议。有综述表明,东亚人群的 CYP2C19 基因多态性是导致 PPIs 与氯吡格雷的相互作用存在争议的主要原因^[19]。此外,也有研究报道了 CYP2C19 基因多态性可对氯吡格雷与其他药物的相互作用产生显著影响^[20-21]。因此,为探究雷贝拉唑对氯吡格雷代谢及疗效的影响,以及 CYP2C19 基因多态性对该药物相互作用的影响,观察临床结局的变化,本研究中纳入 600 例 ACS 患者进行了 1 年的随访。与此前雷贝拉唑联合氯吡格雷的研究不同,本研究中纳入的 600 例患者保证了各组 PM 患者的例数和比例的稳定,以 CYP2C19 基因型分组探讨了在不同 CYP2C19 基因型患者中雷贝拉唑对氯吡格雷的影响存在差异,同时设置了雷贝拉唑低剂量组和高剂量组进一步验证不同基因型的影响。

本课题组在前期研究中选择了 CYP2C19 3 种代谢型的男性健康受试者各 8 例进行了单剂量的随机开放两周期交叉试验。结果显示,EM 受试者中联用雷贝拉唑时,氯吡格雷及其活性代谢产物 MP-H4 的暴露量分别上升 27% 和下降 28%;IM 受试者联用雷贝拉唑时,氯吡格雷及 MP-H4 的暴露量分别上升 18% 和下降 16%;而在 PM 受试者中联用雷贝拉唑时,氯吡格雷及 MP-H4 的暴露量变化并不明显^[6]。本研究中,CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷与雷贝拉唑药物相互作用的影响与此前研究结果类似,CYP2C19 EM 患者的氯吡格雷代谢及抗血小板作用受到雷贝拉唑的影响最明显,而 CYP2C19 PM 患者联用雷贝拉唑时的各指标差异均无统计学意义。这提示在临床合理使用氯吡格雷和雷贝拉唑时应注意患者 CYP2C19 基因型的筛选。在 CYP2C19 EM 患者中,联用雷贝拉唑 20 mg/d 时 MA-ADP 明显升高,ADP 抑制率明显降低,联用雷贝拉唑 10 mg/d 时 ADP 抑制率明显降低;在 CYP2C19 IM 患者中,仅在联用雷贝拉唑 20 mg/d 时 ADP 抑制率明显降低,联用雷贝拉唑 10 mg/d 时各指标变化已不明显;而在 CYP2C19 PM 患者中,无论是联用雷贝拉唑 20 mg/d 还是 10 mg/d 时各项指标差异均无统计学意

义。值得注意的是,随访1年的MACE及胃肠道反应的结果显示,不同CYP2C19基因型的患者联用雷贝拉唑时组内MACE及胃肠道反应发生率差异均无统计学意义,这表明CYP2C19基因多态性对氯吡格雷及雷贝拉唑相互作用的影响并未导致不良临床结局发生率的明显变化,但仍有对CYP2C19 EM患者影响更大的趋势。另外,本研究中还可能存在PM患者例数过少,样本人群国籍单一^[22]等局限性,这些均导致该研究结果可能无法外推至其他人群。

综上所述,本研究中显示雷贝拉唑可明显抑制氯吡格雷的代谢及抗血小板作用,且该抑制作用对CYP2C19 EM患者影响最强,IM次之,PM最小,CYP2C19基因多态性对氯吡格雷与雷贝拉唑的药物相互作用有一定影响,该研究可为临床合理联用氯吡格雷与雷贝拉唑提供参考。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2019概要[J]. 中国循环杂志,2020,35(9):833-854.
- [2] 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.
- [3] KAZUI M, NISHIYA Y, ISHIZUKA T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite[J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38(1): 92-99.
- [4] LI XQ, ANDERSSON TB, AHLSTROM M, et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities[J]. Drug Metab Dispos, 2004,32(8):821-827.
- [5] FURUTA T, SUGIMOTO M, KODAIRA C, et al. Influence of low-dose proton pump inhibitors administered concomitantly or separately on the anti-platelet function of clopidogrel[J]. J Thromb Thrombolysis, 2017,43(3):333-342.
- [6] 叶良英,何瑞荣,梁淑贞,等. 雷贝拉唑对不同CYP2C19基因型健康志愿者体内氯吡格雷及其活性代谢物药动学的影响[J]. 中国药房,2021,32(5):601-607.
- [7] 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.
- [8] COLLET JP, THIELE H, BARBATO E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2021,42(14):1289-1367.
- [9] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. 中华心血管病杂志,2019,47(10):766-783.
- [10] LEE CR, LUZUM JA, SANGKUHL K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update [J]. Clin Pharmacol Ther, 2022,doi:10.1002c pt. 2526.
- [11] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 非ST段抬高型急性冠状动脉综合征基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志,2021,20(1):6-13.
- [12] NGUYEN TA, DIODATI JG, PHARAND C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence[J]. J Am Coll Cardiol, 2005,45(8):1157-1164.
- [13] HASAN MS, BASRI HB, HIN LP, et al. Genetic polymorphisms and drug interactions leading to clopidogrel resistance: why the Asian population requires special attention[J]. Int J Neurosci, 2013,123(3):143-154.
- [14] 孙月梅,崔明霞,李文斌,等. 氯吡格雷抵抗的临床基因多态性研究进展[J]. 中国药理学杂志,2018,53(18):1529-1535.
- [15] 林睿娟,马培志,赵宁民. 氯吡格雷药物基因组学与非遗传因素研究进展[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(16):1816-1819.
- [16] 吴雪婷,丁少波,周国祥,等. 血栓弹力图法和VerifyNow P2Y12法评估CYP2C19基因多态性对氯吡格雷反应性的影响[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(14):1489-1493.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] ZOU D, GOH KL. East Asian perspective on the interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017,32(6):1152-1159.
- [20] 何瑞荣,丁少波,梁淑贞,等. 阿托伐他汀、瑞舒伐他汀及普伐他汀对不同CYP2C19基因型急性冠脉综合征患者氯吡格雷抗血小板作用的影响[J]. 中国药理学杂志,2019,54(19):1599-1603.
- [21] LEE JK, WU CK, JUANG JM, et al. Non-Carriers of Reduced-Function CYP2C19 Alleles are Most Susceptible to Impairment of the Anti-Platelet Effect of Clopidogrel by Proton-Pump Inhibitors: A Pilot Study [J]. Acta Cardiol Sin, 2016,32(2):215-222.
- [22] LI C, ZHANG L, WANG H, et al. Gene variants in responsiveness to clopidogrel have no impact on clinical outcomes in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention-A multicenter study [J]. Int J Cardiol, 2017,240:360-366.

(收稿日期:2021-08-27;修回日期:2021-11-21)