

## CES1 基因多态性与氯吡格雷疗效个体差异相关性的研究进展

周肖龙, 王春伟, 霍艳超, 宫凯凯, 吕文文\*

滨州医学院附属医院, 山东 滨州 256603

**摘要:** 氯吡格雷是急性冠状动脉综合征(ACS)和经皮冠状动脉介入术(PCI)后抗血小板的基础药物,其临床效应在不同患者间存在明显的个体差异。基因多态性可以解释10%~50%氯吡格雷个体间的差异,而CES1参与了氯吡格雷的主要失活途径。目前研究报道的CES1基因多态性主要是CES1 G143E、CES1A2 A(-816)C和CES1 S75N。主要综述CES1基因多态性与氯吡格雷疗效个体差异相关性的研究进展。

**关键词:** 氯吡格雷; CES1; CYP2C19; CYP2B6; 基因多态性

**中图分类号:** R968 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)06-1275-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.06.045

## Research progress on correlation between CES1 gene polymorphisms and the individual differences in the efficacy of clopidogrel

ZHOU Xiao-long, WANG Chun-wei, HUO Yan-chao, GONG Kai-kai, LÜ Wen-wen

Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, China

**Abstract:** Clopidogrel is a primary antiplatelet agent after acute coronary syndrome (ACS) and percutaneous coronary intervention (PCI). There are significant individual differences in its clinical effect among different patients. Genetic polymorphism can explain between 10% and 50% of the differences in clopidogrel between individuals. CES1 was involved in the main inactivation pathway of clopidogrel. Genetic polymorphisms of CES1 mostly reported were CES1 G143E, CES1A2 A(-816)C, and CES1 S75N. Research progress on correlation between CES1 gene polymorphisms and the individual differences in the efficacy of clopidogrel is reviewed in this paper.

**Key words:** clopidogrel; CES1; CYP2C19; CYP2B6; genetic polymorphism

氯吡格雷是急性冠状动脉综合征(ACS)和经皮冠状动脉介入术(PCI)后抗血小板的基础药物,然而在临床应用过程中,氯吡格雷临床效应在不同患者间存在明显的个体差异。部分患者在长期用药后,存在抗血小板效应降低或无效应等氯吡格雷抵抗现象,部分患者却存在明显的出血等不良反应。导致氯吡格雷临床应用个体差异的影响因素有很多,其中基因多态性可以解释10%~50%氯吡格雷个体间的差异<sup>[1]</sup>。

氯吡格雷作为前药,在体内需经过代谢活化,才能发挥抗血小板聚集作用。首先,它在小肠的吸收受编码P-糖蛋白(P-gp)的ABCB1基因的调控<sup>[2]</sup>,

进入肝脏后约85%经酯酶(主要受CES1基因调控)代谢转化为无活性的物质排出体外<sup>[3]</sup>,仅有15%通过肝脏微粒体酶系统代谢为活性产物。在代谢活化时,氯吡格雷先由CYP1A2、CYP2B6和CYP2C19代谢转化为中间代谢产物2-O-氯吡格雷,再经CYP2C19、CYP2C9、CYP3A4、CYP2B6和PON1催化生成具有药物活性的硫醇衍生物<sup>[4-5]</sup>。此衍生物能不可逆地拮抗血小板膜上的ADP受体P2Y<sub>12</sub>,使纤维蛋白原无法与其受体糖蛋白IIb/IIIa结合,从而抑制血小板的活化和聚集。

上述参与氯吡格雷吸收、代谢的蛋白编码基因均存在基因多态性。2010年美国食品药品监督管理局

收稿日期: 2020-03-07

基金项目: 山东省自然科学基金资助项目(ZR2018PH044); 山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS371)

作者简介: 周肖龙,男,硕士,副主任药师,研究方向为医院药学。E-mail: zxlzin@189.cn

\*通信作者 吕文文,女,博士,副主任药师,研究方向为临床合理用药。E-mail: byyxlw@126.com

局 (FDA) 在氯吡格雷说明书上增加了黑框警告, 建议对所有应用氯吡格雷的患者, 均应进行 CYP2C19 基因型检测。但 CYP2C19 仅能解释部分遗传变异, CYP2B6 在氯吡格雷的两步氧化代谢过程中均有参与, 分别达到 19%、33%<sup>[6]</sup>, 而 CES1 参与了氯吡格雷的主要失活途径。目前较多研究重点针对 CYP2C19、P-gp 等遗传多态性对氯吡格雷治疗效应影响进行研究或综述。

目前研究发现在 6 种 (CES1-CES6) 羧酸酯酶同工酶中, CES1 是唯一被发现的对氯吡格雷疗效个体差异有重要影响的酯酶<sup>[7]</sup>。人体肝脏内的 CES1 由 CES1A1 和 CES1A2 编码, 但最终均翻译成相同的蛋白。目前研究发现了多种 CES1 基因多态性位点<sup>[8-13]</sup>。其中 CES1 G143E (rs71647871) 及 D260fs (rs71647872) 突变可以使其完全失去水解活性<sup>[14]</sup>。目前研究报道较多的与氯吡格雷治疗效应相关性的 CES1 基因多态性主要是 CES1 G143E、CES1A2 A(-816)C 和 CES1 S75N。本文主要对近年来关于 CES1 基因多态性对氯吡格雷临床治疗效应影响的研究进展进行综述, 分析其对氯吡格雷代谢的影响。

### 1 CES1 G143E 基因多态性与氯吡格雷治疗效应的相关性

Lewis 等<sup>[15]</sup>的研究首次发现 CES1 基因变异可能是影响氯吡格雷治疗疗效的决定性因素之一。该研究发现 CES1 G143E 突变体携带者 (rs71647871, G>A) 体内氯吡格雷活性代谢产物明显高于野生型患者, 并有更佳的治疗疗效。Tarkiainen 等<sup>[16]</sup>在健康白人志愿者中研究了 CES1 c.428G>A (p.Gly143Glu, rs71647871) 单核苷酸变异与氯吡格雷药动学和药效学的相关性。研究发现 CES1 c.428G>A 突变基因携带者的氯吡格雷及其活性代谢产物的药-时曲线下面积均高于非携带者。同样的, 氯吡格雷摄取后 P2Y<sub>12</sub>-调节的血小板聚集抑制率在基因突变携带者中也明显高于非携带者。Zhu 等<sup>[8]</sup>应用 CES1 抑制剂[双(对硝基苯基)磷酸酯]或诱导 CES1 基因变异 (G143E 和 D260fs) 的方法, 使得 CES1 催化活性被抑制, 氯吡格雷活性代谢产物的浓度增加, 该项研究同样提出了 CES1 的基因突变可以作为预测氯吡格雷反应的生物靶标, 并建议用于临床指导氯吡格雷个体化用药剂量。

### 2 CES1A2 A(-816)C 基因多态性与氯吡格雷治疗效应的相关性

除了 CES1 G143E 遗传多态性外, Xie 等<sup>[17]</sup>研

究了中国人群中另一种遗传突变 CES1A2 A(-816)C 基因多态性与氯吡格雷治疗疗效的相关性。该项研究纳入了 162 例服用阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板的冠心病患者, 指出 CES1A2-816C 与服用氯吡格雷后血小板活性降低有关。Zou 等<sup>[18]</sup>也发现 CES1A2-816A/C 突变可能和氯吡格雷诱导抗血小板作用存在相关性。此研究在 249 名 CYP2C19 野生型 (排除 CYP2C19\*2、\*3 和\*17 突变) 冠状动脉疾病患者中进行, 这些患者均在 PCI 术前服用氯吡格雷负荷剂量 300 mg, 术后继续服用氯吡格雷 75 mg/d (12 个月), 同时服用阿司匹林 100 mg/d (终生)。结果显示 CES1A2-816A/A、A/C、C/C 基因型的受试者体内, 腺苷二磷酸 (ADP) 诱导的最大血小板聚集率 (MPA) 中位数分别为 31.7%、23.6%、14.6%, 存在统计学差异, 其中 CES1A2-816C 携带者的 MPA 明显更低。这项研究首次发现了在 CYP2C19 野生型 PCI 术后患者中, CES1A2-816C 与更佳的氯吡格雷抗血小板效应相关。

### 3 CES1 S75N 基因多态性与氯吡格雷治疗效应的相关性

Xiao 等<sup>[19]</sup>对来自中国北部、中部、南部的 851 例急性冠状动脉综合征患者进行研究, 首次考察 CES1 S75N (rs2307240, C>T) 对氯吡格雷效应的影响。所有患者服用 75 mg 的氯吡格雷超过 1 年, 研究显示 CC 组终点事件发生率显著高于 CT+TT 组, 包括急性心肌梗死和不稳定型心绞痛发生率。推测 CES1 S75N 可能也是影响氯吡格雷疗效的重要因素之一。

根据目前研究可见, 参与氯吡格雷代谢失活的羧酸酯酶 CES1 的遗传变异种类较多, 而且均可能对氯吡格雷抗血小板治疗效应产生影响, 值得进一步深入研究。

### 4 结语

药物基因组学是通过基因检测实现个体化药物治疗, 以指导患者合适的服用剂量、提高疗效和减少不良反应的发生。部分需要长期甚至终身接受某种药物治疗的患者, 因药物吸收、分布、代谢或排泄过程中相关基因遗传变异的影响, 使其药物基因检测变得尤为重要。

遗传变异对抗血小板药物的影响备受关注, 抗血小板药物氯吡格雷在冠状动脉造影术、冠状动脉介入治疗术中是一种常规应用的药物, 在临床长期应用的过程中, 发现氯吡格雷在疗效方面存在个体

差异, 尽管基因型指导建议尚未普遍适用, 然而快速获得 CYP2C19 基因型的信息有助于达到 P2Y12 抑制的最佳治疗窗, 也会影响处方抗血小板治疗方案。尽管目前对于 CYP2C19 遗传多态性对氯吡格雷的治疗疗效影响的相关研究已经达成共识, 但是并不能解释所有的个体差异, 仍然存在较多的基因多态性影响因素。为了更加深入了解氯吡格雷治疗个体差异的遗传影响因素, 本文综述了近年来关于 CES1 遗传变异对氯吡格雷治疗效果的影响。

目前国内针对 CES1 的研究较少, 但根据文献报道 CES1 的遗传变异位点较多。CES1 作为氯吡格雷及其活性代谢产物的主要失活途径<sup>[8]</sup>, CES1 表达水平和/或水解活性的变化可能成为氯吡格雷个体差异的重要因素之一<sup>[20]</sup>。虽然文献报道均提示该酶的多种遗传变异能够影响氯吡格雷的治疗效应, 然而, 由于 CES1 c.428G>A 等位基因频率在亚洲人群中几乎为零<sup>[14]</sup>, 因此其对中国人氯吡格雷治疗效应的影响价值有待商榷。相反, CES1A2-816C 等位基因频率在亚洲人群中为 23.8%~28.5%<sup>[10, 18, 21]</sup>, 该突变基因对氯吡格雷的影响价值值得进一步进行研究。

#### 参考文献

[1] Campo G, Miccoli M, Tebaldi M, *et al.* Genetic determinants of on-clopidogrel high platelet reactivity [J]. *Platelets*, 2011, 22(6): 399-407.

[2] Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, *et al.* Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 80(5): 486-501.

[3] Tang M, Mukundan M, Yang J, *et al.* Antiplatelet agents aspirin and clopidogrel are hydrolyzed by distinct carboxylesterases, and clopidogrel is transesterified in the presence of ethyl alcohol [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 319(3): 1467-1476.

[4] 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.

[5] 肖飞燕, 张伟, 周宏灏, 等. 影响氯吡格雷疗效的基因多态性研究进展 [J]. *中国现代应用药理学*, 2016, 33(3): 375-380.

[6] 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.

[7] 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.

[8] Zhu H J, Wang X W, Gawronski B E, *et al.* Carboxylesterase 1 as a determinant of clopidogrel metabolism and activation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 344(3):665-672.

[9] Fukami T, Nakajima M, Maruichi T, *et al.* Structure and characterization of human carboxylesterase 1A1, 1A2, and 1A3 genes [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18(10): 911-920.

[10] Sai K, Saito Y, Tatewaki N, *et al.* Association of carboxylesterase 1A genotypes with irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70(2): 222-233.

[11] Marsh S, Xiao M, Yu J S, *et al.* Pharmacogenomic assessment of carboxylesterases 1 and 2 [J]. *Genomics*, 2004, 84(4): 661-668.

[12] Zhu H J, Brinda B, Froehlich T E, *et al.* A discriminative analytical method for detection of CES1A1 and CES1A2/CES1A3 genetic variants [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, 22(3): 215-218.

[13] Zhao B, Natarajan R, Ghosh S. Human liver cholesteryl ester hydrolase: Cloning, molecular characterization, and role in cellular cholesterol homeostasis [J]. *Physiol Genomics*, 2005, 23(3): 304-310.

[14] Zhu H J, Patrick K S, Yuan H J, *et al.* Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: Clinical significance and molecular basis [J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 82(6): 1241-1248.

[15] Lewis J P, Horenstein R B, Ryan K, *et al.* The functional G143E variant of carboxylesterase 1 is associated with increased clopidogrel active metabolite levels and greater clopidogrel response [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23(1): 1-8.

[16] Tarkiainen E K, Holmberg M T, Tornio A, *et al.* Carboxylesterase 1 c.428G>A single nucleotide variation increases the antiplatelet effects of clopidogrel by reducing its hydrolysis in humans [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97(6): 650-658.

[17] Xie C, Ding X L, Gao J, *et al.* The effects of CES1A2 A(-816)C and CYP2C19 loss-of-function polymorphisms on clopidogrel response variability among Chinese patients with coronary heart disease [J]. *Pharmacogenet*

- Genomics*, 2014, 24(4): 204-210.
- [18] Zou J J, Chen S L, Fan H W, *et al.* CES1A -816C as a genetic marker to predict greater platelet clopidogrel response in patients with percutaneous coronary intervention [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 63(2): 178-183.
- [19] Xiao F Y, Luo J Q, Liu M, *et al.* Effect of carboxylesterase 1 S75N on clopidogrel therapy among acute coronary syndrome patients [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7244.
- [20] Xie H G, Zou J J, Hu Z Y, *et al.* Individual variability in the disposition of and response to clopidogrel: pharmacogenomics and beyond [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 129(3): 267-289.
- [21] Ding X L, Deng Y L, Zhang J, *et al.* Mutation-sensitive molecular switch method to detect CES1A2 mutation in the Chinese Han and Yao populations [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2011, 15(9): 659-662.