

DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2021.12.05

非瓣膜性心房颤动患者 *ABCB1* 和 *CES1* 基因多态性对达比加群酯抗凝疗效的影响

郑绪雅^{1,2}, 张琳¹, 张俊峰¹ (1. 郑州大学第五附属医院检验科, 郑州 450052; 2. 郑州大学医学科学院, 郑州 450052)

摘要:目的 探讨 *ABCB1* SNP rs1045642 与 *CES1* SNP rs2244613 基因多态性对非瓣膜性心房颤动患者服用达比加群酯的抗凝疗效的影响。方法 选取 2020 年 5 月至 2021 年 6 月在郑州大学第五附属医院心内科住院的 80 例非瓣膜性心房颤动患者作为研究对象。检测患者 *ABCB1* SNP rs1045642 与 *CES1* SNP rs2244613 的基因型, 测定患者服用达比加群酯后的血药浓度以及相关凝血指标, 包括活化部分凝血活酶时间 (APTT) 和凝血酶时间 (TT), 并在患者治疗期间观察记录出血事件。分析 *ABCB1* SNP rs1045642 与 *CES1* SNP rs2244613 基因多态性对患者的达比加群血浆浓度、凝血指标和出血风险的影响。结果 *ABCB1* SNP rs1045642 和 *CES1* SNP rs2244613 的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡 (HWE)。*ABCB1* SNP rs1045642 与达比加群血浆浓度、凝血指标均无显著关联 ($P>0.05$); 此位点上不同基因型与房颤患者在治疗期间的出血事件发生率无关 ($P>0.05$)。*CES1* SNP rs2244613 与达比加群峰浓度无显著性相关 ($P>0.05$), 对比达比加群的谷浓度, 等位基因 (C) 携带者较非携带者显著降低 ($P<0.001$); 达比加群谷浓度时携带次要等位基因 (C) 的患者血浆 APTT 与 TT 的检测结果显著低于非携带次要等位基因 (C) 的患者 ($P<0.05$); 与非携带者相比, 等位基因 (C) 携带者轻微出血的事件发生率显著降低 ($P<0.05$)。结论 *ABCB1* SNP rs1045642 基因位点的基因多态性可能不会影响房颤患者口服达比加群酯后的抗凝疗效。*CES1* SNP rs2244613 基因位点的多态性分析表明, 携带次要等位基因 (C) 可以使服用达比加群酯治疗的房颤患者的血药浓度谷值及轻微出血风险降低。

关键词: 达比加群酯; 基因多态性; 血浆浓度; 抗凝治疗; 非瓣膜性心房颤动

中图分类号: R446

文献标志码: A

Effects of *ABCB1* and *CES1* genetic polymorphisms on the anticoagulant efficacy of dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation

ZHENG Xuya^{1,2}, ZHANG Lin¹, ZHANG Junfeng¹ (1. Department of Laboratory Medicine, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan; 2. Academy of Medical Sciences of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of *ABCB1* SNP rs1045642 and *CES1* SNP rs2244613 genetic polymorphisms on the anticoagulant efficacy of dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF). **Methods** Eighty patients with NVAF hospitalized in Department of Cardiology, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University during May 2020 and June 2021 were enrolled in this study. The genotypes of *ABCB1* SNP rs1045642 and *CES1* SNP rs2244613 were detected. The plasma drug concentrations and related coagulation indexes such as activated partial thromboplastin time (APTT) and thrombin time (TT) were measured after dabigatran etexilate was taken by the patient. Meanwhile, the bleeding events were recorded during the treatment. The effects of *ABCB1* SNP rs1045642 and *CES1* SNP rs2244613 genetic polymorphisms on the plasma concentrations of dabigatran etexilate, coagulation indexes and bleeding risk of the patients were analyzed. **Results** The genotype distributions of *ABCB1* SNP rs1045642 and *CES1* SNP rs2244613 were consistent with Hardy-Weinberg equilibrium (HWE). *ABCB1* SNP rs1045642 had no significant correlation with the plasma concentration of dabigatran etexilate and coagulation indexes ($P>0.05$), and different genotypes at this locus were not significantly correlated with the incidence of bleeding events during treatment in NVAF patients ($P>0.05$). There was no significant correlation between *CES1* SNP rs2244613 and peak concentration of plasma dabigatran etexilate ($P>0.05$). The valley concentrations of plasma dabigatran etexilate in the carriers with allele C were significantly lower than that without allele C ($P<0.001$). During the valley concentrations of plasma dabigatran etexilate, the results of plasma APTT and TT in patients with minor allele C were significantly lower than that without minor allele C ($P<0.05$), and the incidence of minor bleeding events in the carriers with allele C was significantly lower than that without allele C ($P<0.05$). **Conclusion** The genetic polymorphism of *ABCB1* SNP rs1045642 may not affect the anticoagulant efficacy of oral dabigatran etexilate in patients with NVAF. However, the polymorphism analysis of *CES1* SNP rs2244613 showed that carrying minor allele C could reduce the valley concentration of plasma dabigatran etexilate and the risk of slight bleeding e-

作者简介: 郑绪雅, 1998 年生, 女, 硕士研究生, 研究方向血液与血栓性疾病的实验室诊断。

通信作者: 张琳, 主任技师, 13503845302@163.com。

vents in NVAf patients treated with dabigatran etexilate.

Key words: dabigatran etexilate; gene polymorphism; plasma concentration; anticoagulant therapy; non-valvular atrial fibrillation

非瓣膜性心房颤动(non-valvular atrial fibrillation, NVAf)简称非瓣膜性房颤,主要是指没有风湿性二尖瓣狭窄、机械或生物瓣膜置换、二尖瓣修复等情况下发生的心律失常,是临床上常见的房颤类型。房颤患者经过规律抗凝治疗后,其脑卒中风险显著降低^[1]。达比加群酯(dabigatran etexilate)是一种新型口服抗凝药,但其本身是小分子的前体药物,不具备药理活性作用,可作为药物外排泵 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的底物,在肠道吸收后经羧酸酯酶 1(carboxylesterases, CES1)水解,转化为活性代谢产物达比加群(dabigatran),并与凝血酶的特异性位点结合,抑制凝血酶活性、阻止纤维蛋白形成以发挥抗凝作用^[2]。然而,由于药代动力学存在个体间差异,服用达比加群酯治疗的非瓣膜性房颤患者有时会发生出血或血栓等不良临床事件。Sychev 等^[3]研究发现 *ABCBI* SNP rs1045642 与达比加群峰浓度相关,携带次要等位基因的患者具有更高的血药浓度峰值和出血风险。但也有研究表明 SNP rs1045642 多态性与达比加群酯药代动力学无关^[4-5]。有文献报道称 *CES1* SNP rs2244613 的次要等位基因会降低患者血药浓度谷值^[6-7],出血风险也随之下落。Shi 等^[8]认为 SNP rs2244613 与血药浓度和临床结果均无关。由此可见,关于基因多态性位点对达比加群酯抗凝有效性和安全性的影响目前仍然没有统一的说法,而之前的相关研究主要是针对欧洲人群。因此,本研究通过检测我国非瓣膜性房颤患者 *ABCBI* 和 *CES1* 基因多态性的分布,初步探讨非瓣膜性房颤患者基因多态性与达比加群酯治疗效果的关系,以期为临床上达比加群酯的个体化用药提供理论指导和参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 5 月至 2021 年 6 月在郑州大学第五附属医院心内科治疗的非瓣膜性房颤患者 80 例作为研究对象,其中男 43 例,女 37 例,年龄(64.5±8.6)岁。纳入标准:年龄≥18 岁,连续服用达比加群酯(每次 110 mg,每天 2 次)≥3 d,CHA2DS2-VASC 评分≥2 分、HAS-BLED 评分≤3 分的非瓣膜性房颤患者,其中 CHA2DS2-VASC 评分内容为充血性心力衰竭/左心室功能障碍(C)1 分,高血压(H)1 分,年龄(A)≥75 岁 2 分,糖尿病

(D)1 分,脑卒中/TIA/血栓栓塞病史(S)2 分,血管疾病(V)1 分,年龄 65~74 岁(A)1 分,女性(SC)1 分,分值越高卒中风险越大;HAS-BLED 评分内容为高血压(H)1 分,肝肾功能异常(A)1 分,脑卒中(S)1 或 2 分,出血(B)1 分,INR 值易波动(L)1 分,老年(E)1 分(如年龄>65 岁),药物或嗜酒(D)1 分,分值越高出血风险越大。符合非瓣膜性房颤诊断标准:经过心电图证实为房颤,经过超声心动图检查排除瓣膜性心脏病,并且观察 48 h 以上房颤不可自行终止。排除标准:(1)存在人工心脏瓣膜或血流动力学意义重大的瓣膜疾病;(2)经食道超声心动图检查发现心房或心房附件有血栓;(3)严重肝肾功能损害;(4)有明显出血风险的合并症,如消化性溃疡和血小板减少症,或临床活动性出血;(5)同时使用任何抗凝剂、抗血小板药物或强 P-gp 抑制剂,如酮康唑、伊曲康唑、环孢霉素和决耐达隆;(6)不遵守达比加群酯的规定用法,如改变服用剂量或给药间隔。本研究获得本院医学伦理委员会批准(批准号为 Y2021027),并获得了研究对象的书面知情同意。

1.2 标本采集与处理 至少连续服用达比加群酯 3 d 后用枸橼酸钠抗凝采血管采集患者外周静脉血以检测血浆浓度和凝血指标。用乙二胺四乙酸盐抗凝采血管采集患者外周静脉血来提取 DNA,以分析基因多态性。

1.3 主要仪器与试剂 ACL TOP 700 凝血分析仪(西班牙 Werfen 公司),ABI 7500 核酸扩增仪(美国应用生物系统公司),DNA 提取试剂盒(批号 DP348,北京天根公司),TaqMan[®] SNP 基因型分析试剂盒(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);凝血四项配套试剂、Hemoclot 凝血酶抑制因子(法国 Hyphen-BioMed 公司)。

1.4 血浆浓度测定与凝血指标检测 用前一次给药后 10~16 h 采集的血液样本检测达比加群血浆谷浓度水平,给药后 1~3 h 的标本检测血浆峰浓度水平。3 000×g 离心 15 min 收集血浆标本,通过发色底物显色分析方法定量测定达比加群血浆浓度^[9]。-20 ℃ 下保存的血浆样本可以在 2 个月内完成达比加群浓度的测定。在取样后 2 h 内进行凝血功能检测,主要包括活化部分凝血活酶时间(APTT)与凝血酶时间(TT)等凝血指标。凝血试

验在全自动凝血分析仪上进行。每项测试运行 2 次,并用测试结果平均值进行后续分析。

1.5 基因型检测 用 DNA 提取试剂盒从全血标本中提取 DNA,按照 TaqMan[®] SNP 基因型分析试剂盒说明书配制 PCR 反应体系。在 ABI 7500 核酸扩增仪上进行核酸扩增以检测 *ABCB1* SNP rs1045642 与 *CESI* SNP rs2244613 的基因多态性,反应程序:95 °C 温育 3 min,95 °C 变性 10 s,60 °C 退火 30 s,以同样的方式重复 50 个循环。对 *CESI* SNP rs2244613 进行基因型检测的 PCR 反应程序:95 °C 预变性 2 min,95 °C 变性 15 s,然后 56 °C 退火 1 min,39 个循环。

1.6 观察临床不良事件 在治疗期间观察并记录临床不良事件的发生率,分析不同基因型的患者服用达比加群酯后的抗凝有效性和安全性,不良临床事件包括治疗后出现的血栓性疾病(心肌梗死、卒中)、死亡等。出血事件包括轻微出血(皮肤瘀斑、鼻出血、牙龈出血、尿潜血等)、少量出血(咯血、呕血、肉眼血尿、血便)、大量出血(出血量达 300 mL 伴 Hb 下降 20 g/L 或者关键器官发生出血,如颅内、椎管内、腹膜后等)、致死性出血(Hb 至少下降 50 g/L,需要输血 4 个单位及以上的出血或者必须外科手术治疗的出血)。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据的处理与分析。根据基因频率计算基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡(HWE)。计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用 F 检验;用 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料 收集研究对象的基线资料,其人口统计学和临床特征见表 1。

表 1 患者的一般临床资料

变量	临床特征
年龄(岁)	64.5±8.6
男性[$n(\%)$]	43(53.8)
女性[$n(\%)$]	37(46.2)
身体质量指数(kg/m ²)	23.8±1.7
吸烟[$n(\%)$]	19(23.8)
饮酒[$n(\%)$]	27(33.8)
高血压[$n(\%)$]	42(52.60)
糖尿病[$n(\%)$]	36(45.0)
肌酐清除率(mL/min)	75.3±10.2
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分	2.6
HAS-BLED 评分	1.3

2.2 基因型分布及等位基因频率 80 例非瓣膜性房颤患者基因型分布见表 2。*ABCB1* SNP rs1045642 检测出 CC、CT、TT 3 种基因型,*CESI* SNP rs2244613 检测出 AA、AC、CC 3 种基因型,所有位点均符合 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$)。

2.3 *ABCB1* 和 *CESI* 多态性对达比加群血浆浓度的影响 见表 3。对于 *ABCB1* SNP rs1045642,达比加群峰浓度的最高值为 273.73 ng/mL,峰浓度的最低值为 104.26 ng/mL,不同基因型组间峰浓度比较,差异无统计学意义($P = 0.124$);达比加群谷浓度的最高值为 38.99 ng/mL,谷浓度的最低值为 2.88 ng/mL,不同基因型组间谷浓度差异无统计学意义($P = 0.053$)。对于 *CESI* SNP rs2244613,达比加群峰浓度的最高值为 214.36 ng/mL,峰浓度的最低值为 107.22 ng/mL,不同基因型组的峰浓度差异无统计学意义($P = 0.097$);达比加群谷浓度 AA 基因型患者最高,AC 基因型患者次之,CC 基因型患者人群最低($P < 0.001$),达比加群谷浓度的最高值为 50.41 ng/mL,谷浓度的最低值为 6.90 ng/mL。

2.4 *ABCB1* 和 *CESI* 多态性对凝血指标的影响 由于峰浓度水平的 TT 会超过检测上线,所以只在谷浓度水平下测定 TT。如表 4 所示,研究的所有基因型均未影响峰浓度水平的 APTT 值。对于 *ABCB1* SNP rs1045642 位点,3 种基因型与谷浓度水平 APTT 无关($P = 0.348$),与 TT 也无关($P = 0.271$)。对于 *CESI* SNP rs2244613 位点,3 种基因型具有不同的谷浓度水平 APTT 值与 TT 值。AA 基因型患者人群具有最高的谷浓度时期 APTT 值,最高值为 42.21 s。CC 基因型患者人群具有最低的谷浓度时期 APTT 值,最低值为 27.31 s。继续分析发现与 AA 基因型或 AC 基因型患者相比,CC 基因型患者的谷浓度水平的 APTT 更低($P = 0.046$)。谷浓度水平的 TT 最高值为 141.32 s,谷浓度水平的 TT 最低值为 31.62 s。进一步分析发现,与 AA 基因型或 AC 基因型患者相比,CC 基因型患者的谷浓度水平的 TT 更低($P = 0.043$)。

表 2 非瓣膜性房颤患者 *ABCB1* 与 *CES1* 基因型分布以及等位基因频率

基因	SNP	基因型	n (%)	次要等位基因	MAF (%)	HWE P 值
<i>ABCB1</i>	rs1045642	CC	35 (43.8)	T	33.1	0.67
		CT	37 (46.2)			
		TT	8 (10.0)			
<i>CES1</i>	rs2244613	AA	34 (42.5)	C	35.0	0.52
		AC	36 (45.0)			
		CC	10 (12.5)			

注:SNP 为单核苷酸多态性,MAF 为次要等位基因频率,HWE 为 Hardy-Weinberg 平衡。

表 3 不同基因型的非瓣膜性房颤患者服用达比加群酯后的血药浓度 (ng/mL)

基因	SNP	基因型	n	峰浓度	P 值	谷浓度	P 值
<i>ABCB1</i>	rs1045642	CC	35	127.60±23.34	0.124	14.36±11.48	0.053
		CT	37	189.42±41.68		20.93±18.06	
		TT	8	234.17±39.56		22.68±10.15	
<i>CES1</i>	rs2244613	AA	34	202.30±39.06	0.097	41.59±8.82	<0.001
		AC	35	152.10±47.85		32.14±7.56	
		CC	10	148.26±41.04		15.92±9.02	

表 4 不同基因型的非瓣膜房颤患者服用达比加群酯后不同时期的凝血指标变化 (s)

基因	SNP	基因型	APTT 峰值水平时期	APTT 谷值水平时期	TT 谷值水平时期
<i>ABCB1</i>	rs1045642	CC	33.19±4.06	30.11±2.42	66.5±24.6
		CT	34.25±4.98	29.80±1.27	67.3±30.2
		TT	38.43±4.09	29.51±1.13	70.1±30.8
P 值			0.089	0.348	0.217
<i>CES1</i>	rs2244613	AA	37.62±4.18	34.41±7.80	102.04±39.28
		AC	35.23±5.25	35.17±4.26	82.34±41.62
		CC	36.83±4.74	32.91±5.60	60.32±28.70
P 值			0.120	0.046	0.043

注,APTT 为活化部分凝血活酶时间,TT 为凝血酶时间。

2.5 *ABCB1* 和 *CES1* 多态性对出血发生率的影响

不同基因型患者出血情况见表 5。在本研究中,80 例患者中没有出现心肌梗死、短暂性脑缺血或脑卒中等血栓事件,其中有 20 例发生了不同程度的出血,无大出血病例,出血类型主要是轻微出血和少量出血。比较 *ABCB1* 与 *CES1* 不同基因型的患者出血情况,*ABCB1* SNP rs1045642 位点,当患者为 CC 型时,出血发生率为 11.4%,当患者为 TT 基因型时,出血率为 12.5%,每一个次要等位基因 T 与降低出血风险趋势相关,但是组间比较差异无统计学意义 [CC vs CT vs TT: 11.4% (4/35) vs 13.5% (5/37) vs 12.5% (1/8), $P = 0.452$]。*CES1* SNP rs2244613 与临床出血事件的发生有着显著的相关性,CC 基因型的患者出血发生率最低为 10.0%,CT 基因型的患者出血发生率为 16.6%,TT 基因型的患者出血发生率最高为 20.6%,并且组间差异有统计学意义 [AA vs AC vs CC: 20.6% (7/34) vs 16.6% (6/36) vs 10.0% (1/10), $P = 0.035$]。

表 5 非瓣膜性房颤患者单核苷酸多态性与达比加群酯治疗后出血事件的关系

基因	SNPs	基因型	出血事件例数 (%)	P 值
<i>ABCB1</i>	rs1045642	CC	4 (11.4)	0.452
		CT	5 (13.5)	
		TT	1 (12.5)	
<i>CES1</i>	rs2244613	AA	7 (20.6)	0.035
		AC	6 (16.6)	
		CC	1 (10.0)	

3 讨论

达比加群酯是 2008 年经欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 第一个被批准上市的新型口服抗凝药,此后在 2013 年获得我国食品药品监督管理局批准上市。达比加群酯治疗窗口宽、不需频繁监测凝血指标、体内代谢过程不易受食物影响,与传统的口服抗凝剂华法林相比,可以在一定程度上增强抗凝效果。遗传因素可影响达比加群酯的药代动力学与药效学。*ABCB1* SNP rs1045642 与 *CES1* SNP rs2244613 基因多态性研究较为广泛。

人 *ABCB1* 基因位于 7 号染色体,其表达产物主要为 P-gp 蛋白又称 ATP 结合盒转运蛋白 B1

(ATP-binding cassette transporter B1), 是一种依赖三磷酸腺苷(ATP)的外排转运蛋白^[10]。P-gp 蛋白主要分布在具有排泄功能的人体组织中, 例如肠、肝、肾上皮细胞膜以及内皮细胞, 它具有血-组织屏障的作用, 保护机体组织(如大脑、胎儿和睾丸)免受有毒外来物质的伤害, 限制药物从肠腔吸收^[10]。本研究检测结果显示, 纳入研究的非瓣膜性房颤患者在 SNP rs1045642 位点上有 2 个等位基因和 3 组基因型, 次要等位基因频率(T)为 33.1%。不同基因型之间的达比加群血浆浓度与临床出血事件的发生率差异无统计学意义, 提示 *ABCB1* SNP rs1045642 对达比加群酯抗凝效果没有产生太大的影响, 此位点基因多态性不是临床出血结果的决定性因素。这与 Gouin-Thibault 等^[4]研究得出的结论较为一致。此外, 在本研究中 *ABCB1* SNP rs1045642 的基因型与凝血指标 APTT、TT 均无显著性相关。这与国内学者薄雅坤等^[11]的研究结果相反, 其将患者 rs1045642 位点基因型分为 CC 基因型组、TT 基因型组和 CT 基因型组, 比较分析不同基因型的患者经过达比加群酯治疗后血药浓度与凝血指标的差异。随后发现 TT 基因型相比于 CC 基因型具有更高的血药峰浓度和出血风险, 并且 TT 基因型组患者凝血指标 APTT 与 TT 值明显高于 CC 基因型组。上述研究结果出现明显差异的原因可能是本研究纳入的样本数量太少, 也可能因为浓度测量方法和凝血试验试剂的不同导致实验结论不一致。

人 *CES1* 基因位于 16 号染色体, 编码产物羧酸酯酶 1 主要功能是促进达比加群酯转化代谢为有活性的达比加群, 广泛分布于肝脏、单核巨噬细胞和肺泡上皮细胞。*CES1* 基因的遗传变异可以调节或者改变达比加群酯的药代动力学^[12]。*CES1* SNP rs2244613 位点的基因多态性可改变羧酸酯酶 1 的活性。羧酸酯酶 1 在体内的活性和功能存在个体性差异, 进而影响达比加群酯在体内转化成具有药理活性的达比加群, 因此抗凝效果具有个体性差异。在本研究中, 非瓣膜性房颤患者 *CES1* SNP rs2244613 基因多态性可分为 3 种基因型, 次要等位基因(C)的频率为 35.0%。比较不同基因型的达比加群血浆浓度时发现 *CES1* SNP rs2244613 多态性与谷浓度呈显著相关, AA 基因型患者的谷浓度水平最高、AC 基因型患者次之、CC 基因型患者最低。与之相关的是, CC 基因型患者临床出血发生率明显低于 AA 基因型患者、AC 基因型患者。这

些结果可以表明次要等位基因(C)能够降低谷浓度、减少出血风险, *CES1* SNP rs2244613 基因多态性可以影响非瓣膜性房颤患者服用达比加群酯的抗凝效果。Paré 等^[13]在 RY-LY 试验中也得到相似的结论, 其研究指出与未携带次要等位基因的患者相比, 携带 1 个次要等位基因(C)的患者谷值下降约 15%, 携带 2 个次要等位基因的患者血药浓度较未携带者血药浓度谷值下降约 28%, 并且此位点遗传效应大于剂量效应, 是临床结局的决定因素。此外, 本研究还同时分析 *CES1* SNP rs2244613 基因多态性与凝血指标的关系, 结果显示 CC 基因型患者谷浓度水平的 APTT 与 TT 均低于 AA 基因型, 说明次要等位基因(C)影响谷浓度水平的凝血指标。Liu 等^[14]也认为 rs2244613 影响谷浓度 TT, 等位基因(A)显著延长 TT 值。据报道达比加群血药浓度与 APTT、TT 呈正相关^[15-16], 推测 CC 基因型患者的 APTT 和 TT 显著低于 AA 基因型患者可能是因为 CC 基因型患者血药浓度显著低于 AA 型患者, 即患者 *ABCB1* 基因多态性通过改变达比加群酯药代动力学来影响凝血功能, 进而影响出血或血栓事件的发生。这也提示 AA 基因型患者可以通过 APTT 或 TT 来监测血药浓度, 及时调整服用剂量减少临床不良事件发生率。

综上所述, *ABCB1* 基因多态性可能对达比加群酯抗凝治疗效果无明显影响, 遗传因素的作用有待进一步认识。*CES1* SNP rs2244613 上的次要等位基因(C)可以降低血药浓度谷值与 APTT 和 TT, 并且降低轻微出血风险。通过分析患者的 *CES1* SNP rs2244613 基因多态性可能有助于指导临床调整抗凝治疗方案以及达比加群酯的合理安全用药, 对降低不良事件的发生大有裨益, 从而推进临床的个体化治疗发展。

4 参考文献

- [1] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗的建议-2018[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2018, 32(4): 315-368.
- [2] Blech S, Ebnner T, Ludwig-Schwellinger E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans[J]. Drug Metab Dispos, 2008, 36(2): 386-399.
- [3] Sychev DA, Levanov AN, Shelekhova TV, et al. The impact of *ABCB1* (rs1045642 and rs4148738) and *CES1* (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty[J]. Pharmacogenomics Pers Med, 2018, 11: 127-137.
- [4] Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, et al. Interindividual

variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of *ABCB1* genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(2): 273-283.

[5] Roşian AN, Iancu M, Trifa AP, et al. An exploratory association analysis of *ABCB1* rs1045642 and *ABCB1* rs4148738 with non-major bleeding risk in atrial fibrillation patients treated with dabigatran or apixaban[J]. *J Pers Med*, 2020, 10(3): 133.

[6] Sychev D, Skripka A, Ryzhikova K, et al. Effect of *CES1* and *ABCB1* genotypes on the pharmacokinetics and clinical outcomes of dabigatran etexilate in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease[J]. *Drug Metab Pers Ther*, 2020. DOI:10.1515/dmpt-2019-0029.

[7] Sychev DA, Abdullaev SP, Mirzaev KB, et al. Genetic determinants of dabigatran safety (*CES1* gene rs2244613 polymorphism) in the Russian population: multi-ethnic analysis[J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(3): 2761-2769.

[8] Shi J, Wang X, Nguyen JH, et al. Dabigatran etexilate activation is affected by the *CES1* genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 119: 76-84.

[9] Amiral J, Dunois C, Amiral C, et al. An update on laboratory measurements of Dabigatran: Smart specific and calibrated dedicated assays for measuring anti- II a activity in plasma[J]. *Transfus Apher Sci*, 2016, 54(3): 428-437.

[10] Kanuri SH, Kreutz RP. Pharmacogenomics of novel direct oral anticoagulants: newly identified genes and genetic variants[J]. *J*

Pers Med, 2019, 9(1): 7.

[11] 薄雅坤, 骆小梅, 王贵鹏. 心房颤动患者 *ABCB1* 基因多态性与达比加群酯临床疗效的关系[J]. *岭南心血管病杂志*, 2021, 27(1): 21-26.

[12] Merali Z, Ross S, Paré G. The pharmacogenetics of carboxylesterases: *CES1* and *CES2* genetic variants and their clinical effect[J]. *Drug Metabol Drug Interact*, 2014, 29(3): 143-151.

[13] Paré G, Eriksson N, Lehr T, et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding[J]. *Circulation*, 2013, 127(13): 1404-1412.

[14] Liu Y, Yang C, Qi W, et al. The impact of *ABCB1* and *CES1* polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics in healthy Chinese subjects[J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2021, 14: 477-485.

[15] Shimomura D, Nakagawa Y, Kondo H, et al. Relationship between plasma dabigatran concentration and activated partial thromboplastin time in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *J Arrhythm*, 2015, 31(4): 183-188.

[16] Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(5): 985-997.

(收稿日期:2021-06-18)

(本文编辑:王海燕)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《临床检验杂志》可直接使用缩略形式的常用词汇

对于以下医学检验工作者比较熟悉的常用词汇,本刊允许在论文撰写中直接使用其缩略语,可以不标注中文。

磷酸盐缓冲液(PBS)	白细胞介素(IL)	乙型肝炎表面抗原(HBsAg)
核糖核酸(RNA)	肿瘤坏死因子(TNF)	乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)
脱氧核糖核酸(DNA)	干扰素(IFN)	抗 HBsAg 抗体(抗 HBs)
聚合酶链反应(PCR)	人类白细胞抗原(HLA)	抗 HBeAg 抗体(抗 HBe)
酶联免疫吸附试验(ELISA)	系统性红斑狼疮(SLE)	抗 HBeAg 抗体(抗 HBe)
免疫球蛋白 G(IgG)	类风湿关节炎(RA)	严重急性呼吸综合征(SARS)
免疫球蛋白 A(IgA)	人类免疫缺陷病毒(HIV)	红细胞(RBC)
免疫球蛋白 M(IgM)	甲型肝炎病毒(HAV)	白细胞(WBC)
免疫球蛋白 D(IgD)	乙型肝炎病毒(HBV)	血红蛋白(Hb)
免疫球蛋白 E(IgE)	丙型肝炎病毒(HCV)	