

本文引用格式:吴钦华,杨华荣,宁丽洁,等.CYP2C19基因检测指导抗血小板药物治疗贵州地区少数民族缺血性脑卒中的效果[J].安徽医学,2023,44(10):1213-1216.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.10.014

· 临床医学 ·

CYP2C19基因检测指导抗血小板药物治疗贵州地区少数民族缺血性脑卒中的效果

吴钦华 杨华荣 宁丽洁 潘艳玲 郑江环

[摘要] 目的 探讨细胞色素酶P450 2C19(CYP2C19)基因检测指导抗血小板药物治疗贵州地区少数民族缺血性脑卒中的效果。方法 回顾性分析2019年3月至2021年3月贵州医科大学第二附属医院神经内科收治的256例少数民族缺血性脑卒中患者临床相关资料,按照治疗方案不同分为观察组($n=128$)和对照组($n=128$),观察组接受基因检测指导用药,对照组接受常规治疗。比较两组患者临床资料、CYP2C19基因表型分布的差异。随访两组患者出院后1年内缺血性脑卒中的复发情况,采用K-M曲线分析两组患者缺血性脑卒中累积复发率差异。结果 两组患者白细胞计数、血红蛋白、血小板计数、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、血肌酐、血尿素氮、美国国立卫生研究院卒中量表评分、缺血性脑卒中累积复发率、CYP2C19基因表型分布比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组CYP2C19基因快代谢型患者1年内缺血性脑卒中累积复发率比较,差异无统计学意义($P=0.347$);观察组CYP2C19基因中间代谢型及慢代谢型患者1年内缺血性脑卒中累积复发率低于对照组($P<0.05$)。结论 CYP2C19基因检测指导抗血小板药物治疗贵州地区少数民族缺血性脑卒中中能明显降低慢代谢型和中间代谢型患者的复发风险。

[关键词] 缺血性脑卒中;氯吡格雷;细胞色素酶P450 2C19;复发

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.10.014

缺血性脑卒中是以脑组织缺血缺氧损害为主要特征的脑血管疾病,具有较高的致残率、复发率^[1-2]。氯吡格雷是进行缺血性脑卒中二级预防的有效药物,其效果受到体内细胞色素酶P450 2C19(Cytochrome P450 2C19, CYP2C19)活性的影响, CYP2C19基因多态性又可通过改变酶活性影响氯吡格雷的抗血小板效果、导致氯吡格雷抵抗的发生^[3-4]。因此,通过CYP2C19基因检测对抗血小板药物的选择进行指导,有助于制定个体化治疗方案、降低缺血性脑卒中的发生率及复发率^[5]。贵州省是一个多民族省份,受到遗传因素、环境因素、饮食因素的影响,少数民族人群的CYP2C19基因多态性、CYP2C19酶活性与汉族人群存在一定差异^[6]。目前尚缺乏CYP2C19基因检测指导贵州地区少数民族缺血性脑卒中患者抗血小板治疗的循证研究证据。本研究为回顾性分析,旨在以贵州地区少数民族缺血性脑卒中患者为研究对象,分析CYP2C19基因检测指导抗血小板药物治疗对缺血性脑卒中复发的预防价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2019年3月至2021年3

月贵州医科大学第二附属医院神经内科收治的256例轻症缺血性脑卒中少数民族患者相关临床资料。纳入标准:①符合缺血性脑卒中的诊断^[7],起病7天内;②美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)评分^[7]0~5分;③首次发病;④接受CYP2C19基因多态性检测;⑤自愿参加研究,签署知情同意书。排除标准:①有出血倾向或存在抗血小板药物禁忌症;②接受静脉溶栓、机械取栓治疗;③血小板计数异常, $>450\times 10^9/L$ 或 $<100\times 10^9/L$;④合并肝肾功能不全、恶性肿瘤、自身免疫性疾病。256例患者根据治疗方案不同分为观察组和对照组,各128例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究经医院临床伦理委员会批准(伦审号:2021-伦审-17)。

1.2 CYP2C19基因检测 患者入院后抽取外周静脉血5 mL,采用CYP2C19基因多态性检测试剂盒进行外周静脉血CYP2C19基因检测,按照试剂盒说明书进行原位杂交荧光染色测序操作,根据检测结果判断表型。快代谢型的基因型包括CYP2C19*1/*1、CYP2C19*1/*17,中间代谢型包括CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3、CYP2C19*3/*17,慢代谢型包括CYP2C19*2/*2、

基金项目:贵州省卫健委科学技术基金项目(编号:gzwkj2021-032);黔东南州科技计划项目(编号:黔东南科合支撑[2021]13号)

作者单位:556000 贵州凯里 贵州医科大学第二附属医院神经内科

通信作者:郑江环,1418528797@qq.com

表1 两组一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女,例)	年龄 (岁)	高血压 [例(%)]	2型糖尿病 [例(%)]	房颤 [例(%)]	CYP2C19基因型(例)			民族(例)					
							快代谢型	中间代谢型	慢代谢型	土家族	苗族	布依族	侗族	彝族	回族
观察组	128	74/54	63.49±9.32	69(53.91)	47(36.72)	15(11.72)	63	34	25	42	16	14	21	15	20
对照组	128	71/57	64.11±9.71	72(56.25)	44(34.38)	12(9.38)	72	36	20	41	18	13	23	14	19
χ^2 值		0.143	0.521	0.142	0.153	0.373		1.382					0.318		
P值		0.705	0.603	0.706	0.695	0.542		0.327					0.997		

CYP2C19*2/*3。根据基因检测结果,将患者分为快代谢型、中间代谢型、慢代谢型亚组,对不同亚组的1年内缺血性脑卒中累积复发率进行比较分析。

1.3 治疗方案 两组患者入院后均按照硫酸氢氯吡格雷片[赛诺菲(杭州)制药,J20080090,75毫克/片]首剂量300 mg口服、阿司匹林肠溶片(拜耳医药,HJ20160685,100毫克/片)首剂量100 mg口服。对照组患者在首剂治疗后改为硫酸氢氯吡格雷片75 mg/d口服、阿司匹林肠溶片100 mg/d口服,连续3周后改为单药硫酸氢氯吡格雷片75 mg/d口服。

观察组患者在首剂治疗后根据CYP2C19基因检测结果制定治疗方案,快代谢型患者的治疗方法同对照组;中间代谢型患者给予双倍剂量氯吡格雷,即硫酸氢氯吡格雷片150 mg/d口服、阿司匹林肠溶片100 mg/d口服,连续3周后改为单药硫酸氢氯吡格雷片150 mg/d口服;慢代谢型患者更换为新型抗血小板药物替格瑞洛,具体如下:替格瑞洛(阿斯利康制药,国药准字J20171077,90毫克/片)90 mg、口服、2次/天,联合阿司匹林肠溶片100 mg/d口服,连续3周后改为单药替格瑞洛90 mg、口服、2次/天。

1.4 观察指标 入院后抽取患者静脉血,采用血常规分析仪检测白细胞计数(white blood cell,WBC)、血红蛋白(hemoglobin,Hb)、血小板计数(platelet,PLT),采用全自动生化分析仪检测总胆固醇(total cholesterol,TC)、三酰甘油(triglyceride,TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、血肌酐(serum creatinine,Scr)、血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN),进行NIHSS评估。随访发病后1年内患者缺血性脑卒中的复发情况,随访方式为门诊复诊或电话回访。

1.5 统计学方法 采用SPSS 23.0软件和Prism 6.0进行统计处理及制图,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,通过独立样本 t 检验进行组间比较;偏态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,通过非参数秩和检验进行组间比较;缺血性脑卒中累积复发率以K-M曲线描述,通过log-rank检验进行组间比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 两组WBC、Hb、PLT、TC、TG、LDL-C、HDL-C、Scr、BUN、NIHSS评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组临床资料比较

临床资料	观察组($n=128$)	对照组($n=128$)	t 值	P 值
WBC($\times 10^9/L$)	8.49±1.82	8.91±1.72	1.677	0.095
Hb(g/L)	121.38±19.94	117.93±21.48	1.332	0.184
PLT($\times 10^9/L$)	193.42±34.57	202.37±41.75	1.868	0.063
TC(mmol/L)	5.39±0.94	5.52±0.98	1.083	0.280
TG(mmol/L)	1.97±0.36	2.05±0.42	1.655	0.099
LDL-C(mmol/L)	3.22±0.62	3.37±0.71	1.800	0.073
HDL-C(mmol/L)	1.09±0.24	1.04±0.25	1.632	0.104
Scr(μ mol/L)	89.39±14.75	92.44±15.14	1.633	0.104
BUN(mmol/L)	8.39±1.26	8.55±1.32	0.992	0.322
NIHSS评分(分)	4.21±0.72	4.05±0.88	1.582	0.113

注:WBC为白细胞计数,Hb为血红蛋白,PLT为血小板计数,TC为总胆固醇,TG为三酰甘油,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇,Scr为血肌酐,BUN为血尿素氮,NIHSS为美国国立卫生研究院卒中量表。

2.2 两组患者1年累积复发率的比较 观察组和对照组缺血性脑卒中1年累积复发率分别为8.59%(11/128)和14.06%(18/128),两组缺血性脑卒中1年累积复发率比较,差异无统计学意义($P=0.162$)。见图1。

2.3 不同CYP2C19基因患者1年累积复发率比较 经log-rank检验,观察组与对照组中CYP2C19基因快代谢型患者的缺血性脑卒中累积复发率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组中CYP2C19基因中间代谢型、慢代谢型患者的缺血性脑卒中累积复发率低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图2。

3 讨论

氯吡格雷是用于治疗 and 预防缺血性脑卒中的药物,其本身是一种无活性的前体药物,进入体内后在肝脏中经CYP2C19代谢为活性产物并与血小板表面受体P2Y₁₂不可逆结合、发挥抑制血小板聚集的作用。尽管氯吡格雷广泛用于缺血性脑卒中的二级预防,对降低疾病的发生率和复发率均具有重要意义,但

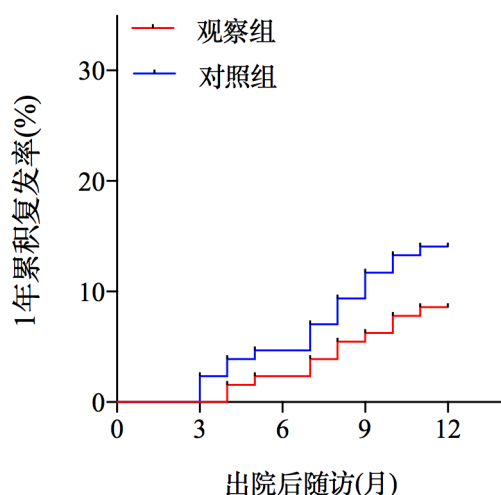


图1 两组1年累积复发的K-M曲线

受到氯吡格雷抵抗的影响,使用氯吡格雷的患者疗效不尽相同^[8-9]。因此,准确评估氯吡格雷抵抗、指导个体化抗血小板治疗对改善二级预防效果、降低疾病的发生率和复发率十分重要。

目前,研究认为 *CYP2C19* 基因多态性与氯吡格雷抵抗的发生密切相关,基因多态性会影响编码产物催化氯吡格雷活性产物生成的酶活性,进而影响氯吡格雷的抗血小板效果^[10-12]。*CYP2C19* 基因的等位基因包括 *CYP2C19*1*、*CYP2C19*2*、*CYP2C19*3*、*CYP2C19*17*、*CYP2C19*19*,其中 *CYP2C19*2*、*CYP2C19*3*、*CYP2C19*19* 为功能缺失型基因,而 *CYP2C19*17* 为功能增强型基因,根据 *CYP2C19* 基因不同的等位基因类型可分为慢代谢型、中间代谢型、快代谢型^[13-14]。已有临床研究证实,中间代谢型、快代谢型患者接受氯吡格雷治疗的抗血小板作用及临床疗效均优于慢代谢型患者^[15]。

基于对 *CYP2C19* 基因多态性影响氯吡格雷抗血小板作用的认识,近些年国内外学者提出 *CYP2C19* 基因检测指导抗血小板个体化治疗的策略^[16-17]。在一项国内的对照研究中,40例脑梗死患者接受 *CYP2C19* 基因检测指导的个体化抗血小板治疗,快代谢型患者给

予常规氯吡格雷治疗、中间代谢型患者给予加倍剂量氯吡格雷治疗、慢代谢型患者给予新型抗血小板药物替格瑞洛,治疗后进行3个月随访证实基因指导的个体化治疗降低血管不良事件发生率、改善生活能力^[18]。

我院所在的贵州省是多民族省份,长期居住了土家族、苗族、布依族、侗族、彝族等少数民族。随着近些年分子生物学检测技术以及基因检测技术的推广普及,研究者逐步认识到少数民族人群在基因多态性方面与汉族人群的差异,一项研究证实贵州地区土家族和苗族中 *CYP2C19* 基因快代谢型的占比较高^[19]。因此,少数民族患者在接受基因检测指导个体化治疗方面也应与汉族患者区别对待,但目前国内缺乏 *CYP2C19* 基因检测指导贵州地区少数民族缺血性脑卒中患者抗血小板治疗的循证研究证据。本研究中, *CYP2C19* 基因检测指导的个体化抗血小板治疗与常规抗血小板治疗的患者缺血性脑卒中累积复发率无差异,原因可能是 *CYP2C19* 基因存在多态性且快代谢型患者占比较高,快代谢型患者的个体化抗血小板治疗方案与常规抗血小板治疗方案相同,因此在抗血小板效果、预防缺血性脑卒中复发方面不会展现出差异。

在快代谢型患者中,个体化治疗和常规治疗均给予常规剂量氯吡格雷,方案相同,缺血性脑卒中累积复发率的比较无差异;在慢代谢型和中间代谢型患者中,个体化治疗分别给予替格瑞洛和加倍剂量氯吡格雷抗血小板治疗,而常规治疗仍给予常规剂量氯吡格雷,分析结果显示个体化治疗患者的缺血性脑卒中累积复发率显著低于常规治疗患者,提示 *CYP2C19* 基因慢代谢型、中间代谢型患者接受个体化抗血小板治疗显著改善预后、降低缺血性脑卒中复发风险,其原因可能是 *CYP2C19* 基因慢代谢型、中间代谢型患者可能存在氯吡格雷抵抗、接受常规剂量氯吡格雷治疗的抗血小板作用不佳、因而缺血性脑卒中复发风险增加,而改为新型抗血小板药物替格瑞洛或给予氯吡格雷加量能够保证抗血小板作用、进而降低缺血性脑卒中复发风险。

综上所述,贵州地区少数民族缺血性脑卒中患者

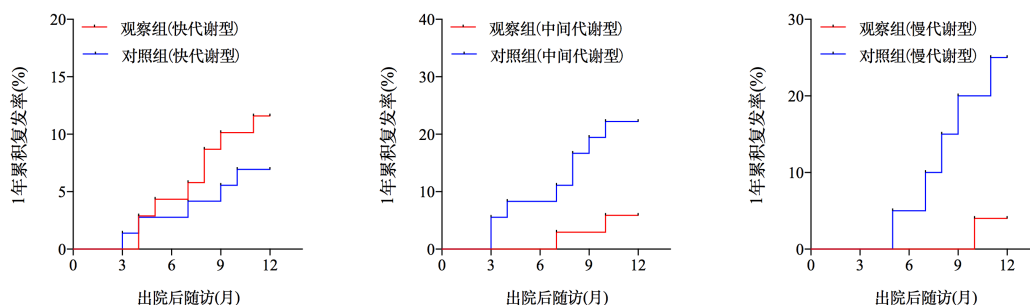


图2 两组不同 *CYP2C19* 基因患者1年累积复发的K-M曲线

中,CYP2C19基因慢代谢型和中间代谢型患者接受个体化抗血小板治疗显著降低缺血性脑卒中的累积复发率。CYP2C19基因检测指导下慢代谢型患者给予替格瑞洛、中间代谢型患者给予加倍剂量氯吡格雷对改善贵州地区少数民族缺血性脑卒中患者的预后具有积极意义。

参考文献

- [1] HURFORD R, SEKHAR A, HUGHES T, et al. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke[J]. Pract Neurol, 2020, 20(4): 304–316.
- [2] SARKAR S, CHAKRABORTY D, BHOWMIK A, et al. Cerebral ischemic stroke: cellular fate and therapeutic opportunities[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2019, 1(24): 435–450.
- [3] ELKHODARY N, ELBEHERY A, ELASKARY N, et al. The correlation between platelet responsiveness to clopidogrel and CYP2C19 polymorphism in patients with peripheral vascular disease[J]. Eur Rev Med Pharmacol, 2021, 25(19): 6065–6076.
- [4] WU H, CHEN X, DING Y, et al. Study on the effect of CYP2C19 genetic polymorphism and plasma concentration on clopidogrel resistance[J]. Pak J Pharm Sci, 2021, 34(5): 1685–1691.
- [5] MCDERMOTT H, LEACH M, SEN D, et al. The role of CYP2C19 genotyping to guide antiplatelet therapy following ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2022, 15(7): 811–825.
- [6] VU N, NGUYEN H, TRAN N, et al. CYP2C19 genetic polymorphism in the vietnamese population[J]. Ann Hum Biol, 2019, 46(6): 491–497.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246–257.
- [8] POMERO F, GALLI E, BELLESINI M, et al. P2Y12 inhibitors plus aspirin for acute treatment and secondary prevention in minor stroke and high-risk transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Intern Med, 2022, 100: 46–55.
- [9] MARSDEN K, MAK H, CROOKS C, et al. A clinical update on antiplatelet therapy in secondary prevention of ischemic stroke[J]. Curr Cardiol Rep, 2021, 23(10): 145.
- [10] LIN J, MO Y, CAI D, et al. CYP2C19 polymorphisms and clopidogrel efficacy in the secondary prevention of ischemic stroke: a retrospective observational study[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(12): 12171–12180.
- [11] LI C, JIE W, LI J, et al. Association with CYP2C19 polymorphisms and clopidogrel in treatment of elderly stroke patients[J]. BMC Neurol, 2021, 21(1): 104–104.
- [12] LI Z, DONG W, YANG D, et al. Body weight, CYP2C19, and P2Y12 receptor polymorphisms relate to clopidogrel resistance in a cohort of Chinese ischemic stroke patients with aspirin intolerance[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76: 1–11.
- [13] SAIZ-RODRÍGUEZ M, BELMONTE C, ABAD-SANTOS F. CYP2C19 ultrarapid phenotype as a risk predictor of subsequent events during clopidogrel treatment in patients undergoing a percutaneous neurointervention[J]. Clin Pharmacol Ther, 2019, 105(5): 1074–1075.
- [14] MOSTAFA S, KIRKPATRICK M, BYRON K, et al. An analysis of allele, genotype and phenotype frequencies, actionable pharmacogenomic (PGx) variants and phenoconversion in 5408 Australian patients genotyped for CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 and VKORC1 genes[J]. J Neural Transm, 2019, 126(1): 5–18.
- [15] JOKOVIĆ D, MILOSAVLJEVIĆ F, STOJANOVIĆ Z, et al. CYP2C19 slow metabolizer phenotype is associated with lower antidepressant efficacy and tolerability[J]. Psychiatry Res, 2022, 312: 114535.
- [16] ZHANG M, WANG J, ZHANG Y, et al. Effects of individualized antiplatelet therapy, based on CYP2C19 genotyping, on platelet function in patients underwent percutaneous coronary intervention[J]. Perfusion, 2022, 37(1): 78–85.
- [17] ZHANG M, WANG J R, ZHANG Y, et al. Effects of individualized antiplatelet therapy based on CYP2C19 genotype and platelet function on the prognosis of patients after PCI[J]. Eur Rev Med Pharmacol, 2020, 24(20): 10753–10768.
- [18] 夏春勇, 张作文, 贺小艳, 等. 缺血性脑卒中患者CYP2C19基因多态性与个体化用药的相关性[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(3): 318–323.
- [19] 黄博, 任凌雁, 任映, 等. 贵州少数民族CYP2C19基因多态性分布[J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(20): 3–5.

(2022-12-10收稿)

(本文编校:刘菲,胡欣)