

缺血性卒中病人 CYP2C19 基因多态性与个体化抗血小板治疗的临床观察

余芬

(武汉市第三医院神经内科, 湖北 武汉 430060)

摘要:目的 研究小样本缺血性卒中病人的 CYP2C19 基因型, 根据其 CYP2C19 基因型指导个体化抗血小板治疗并观察其临床预后。方法 入选急性缺血性卒中病人 300 例, 对入选病人采用随机数字表法分为个体化治疗组 150 例和常规治疗组 150 例。个体化治疗组在入选后立即检测 CYP2C19 基因, 按照不同的基因型采用个体化的抗血小板治疗方案, 即快代谢型按照氯吡格雷负荷量 300 mg、维持量 $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服; 中间代谢型按照氯吡格雷负荷量 300 mg、维持量 $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服; 慢代谢型按照氯吡格雷负荷量 300 mg、维持量 $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 联合阿司匹林 $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服。常规治疗组直接按照氯吡格雷负荷量 300 mg、维持量 $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服治疗, 不检测 CYP2C19 基因。通过随访观察两组病人治疗 30 d 及 180 d 不良事件发生率之间的差异。结果 随访 6 个月, 再发缺血性卒中的发生率在个体化治疗组显著降低 ($P < 0.05$), 出血事件的发生率在个体化治疗组明显低于常规治疗组 ($P < 0.05$)。结论 根据 CYP2C19 基因型采取不同的治疗方案可以及时发现慢代谢病人, 进而调整抗血小板聚集治疗方案, 降低不良事件发生率并可以减少药物的不良反应。

关键词: 缺血性卒中; CYP2C19; 个体化; 抗血小板治疗

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.04.036

Clinical study of CYP2C19 polymorphisms and individual antiplatelet therapy in patients with ischemic stroke

YU Fen

(Department of Neurology, Third Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: **Objective** To explore the method of the individualized antiplatelet therapy and its effect of clinical prognosis by researching CYP2C19 genotype in patients with ischemic stroke. **Methods** The 300 patients with acute ischemic stroke were randomly assigned into the individual treatment group ($n = 150$) and the conventional treatment group ($n = 150$). In the individual treatment group, the CYP2C19 genotype was detected immediately before treatment with antiplatelet therapy. According to the different genotypes, the different antiplatelet treatment regimens were used. The patients with fast metabolizer were given clopidogrel 300 mg loading dose, maintenance dose clopidogrel $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; intermediate metabolizers were given clopidogrel 300 mg loading dose, maintenance dose clopidogrel $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; slow metabolizers were given clopidogrel 300 mg loading dose, maintenance dose clopidogrel $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ plus aspirin $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$. The conventional treatment group was not detected the CYP2C19 genotype and was treated with conventional clopidogrel therapy (loading dose 300 mg, maintenance dose $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$). The differences in adverse events between these two groups were observed 30 days and 180 days after ischemic stroke. **Results** After 180 d follow-up, the incidence of recurrent ischemic stroke in the

基金项目: 武汉市卫生与计划生育委员会科研项目 (WX15C12)

- [7] 李雷. 右美托咪定对老年患者气管插管循环系统的影响[J]. 安徽医药, 2013, 17(12): 2129-2131.
- [8] MENDA F, KONER O, SAYIN M, et al. Dexmedetomidine as an adjunct to anesthetic induction to attenuate hemodynamic response to endotracheal intubation in patients undergoing fast-track CABG [J]. Ann Card Anaesth, 2010, 13(1): 16-21.
- [9] 方军, 王胜斌. 右美托咪定预先给药对老年高血压患者双腔气管插管期间麻醉深度及心肌氧耗的影响[J]. 皖南医学院学报, 2015, 34(4): 391-393.
- [10] LIN TF, YEH YC, LIN FS, et al. Effect of combining dexmedetomi-

dine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia [J]. Br J Anaesth, 2009, 102(1): 117-122.

- [11] 陈生立, 胡安义. 高血压患者血压波动与心肌缺血、心律失常的关联性分析[J]. 现代实用医学, 2009, 21(5): 473-474.
- [12] 朱俊峰, 冯兆明. 右美托咪定对老年高血压患者围术期心肌的保护作用[J]. 中国临床实用医学, 2010, 4(10): 71-73.
- [13] 赵海涛, 李亮, 蔡勤芳, 等. 右美托咪定对非体外循环冠状动脉旁路移植术中心肌保护的影响[J]. 中国临床医生, 2014, 42(3): 21-22, 26.

(收稿日期: 2016-07-27, 修回日期: 2016-11-12)

individual treatment group was lower than that in the conventional group ($P < 0.05$). The incidence of bleeding events in the individual treatment group was obviously lower than that in the conventional group ($P < 0.05$). **Conclusions** To take different treatment regimens according to CYP2C19 genotype can find the slow metabolizers in time, and then adjust the antiplatelet aggregation therapy, significantly reduce the incidence of adverse events and reduce the adverse drug reactions.

Key words: Ischemic stroke; CYP2C19; Individualized; Antiplatelet therapy

脑卒中目前是危害人类健康的常见病和多发病,是世界第2位的死亡原因,并致残率居首位。其中以缺血性卒中的发病率最高,约占总发病的70%~80%。长期服用抗血小板药物是治疗缺血性卒中的主要方法,可以有效降低缺血性卒中事件发生率,国内外相关研究已经证实了抗血小板聚集药物在治疗缺血性脑卒中中的价值,并将其列入缺血性脑卒中治疗指南。氯吡格雷是目前临床常用的抗血小板聚集药物,治疗缺血性卒中疗效显著,但是随着临床应用增多,氯吡格雷的疗效呈现出不稳定性,部分规律用药病人未取得预期疗效,病人呈现“氯吡格雷抵抗”。相关的临床报道,约有50%病人长期服用氯吡格雷疗效降低,甚至无治疗效果^[1-2]。此外,长期服用氯吡格雷导致出血事件以及其他严重后果的报道也越来越多。因此,严格控制氯吡格雷剂量与药物疗效密切相关。

相关研究证实,不同CYP2C19基因型的缺血性卒中病人其氯吡格雷药物浓度存在明显区别,其中携带CYP2C19功能缺失型等位基因的病人药物浓度更低,该类病人更容易发生血小板聚集率增加,再发缺血性脑卒中的风险率也更高^[3-5]。基于以上研究,根据缺血性卒中病人的CYP2C19基因,制定个体化的治疗方案,对提高缺血性脑卒中的临床疗效具有重要意义。因此,本研究以300例急性缺血性脑卒中病人为研究对象,检测病人的CYP2C19基因型,并以此为依据采取个体化抗血小板聚集治疗,观察病人的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据单中心随机试验要求,连续入选2013年7月—2016年2月入住武汉市第三医院的急性缺血性脑卒中病人300例,平均年龄(59.10 ± 11.48)岁,对入选的病人采用随机数字表法分为个体化治疗组150例(男108例,女42例)和常规治疗组150例(男113例,女37例)。本研究获得武汉市第三医院医学伦理委员会批准。

入选标准:急性缺血性脑卒中诊断标准按我国第四届脑血管病的脑血管病诊断标准筛选,并经头颅CT或MRI证实者,为急性脑卒中,发病2周内,病人或其近亲属签署知情同意。

排除标准:血小板计数 $< 80 \times 10^9$ 个,合并贫血及凝血功能障碍病人,消化道溃疡及出血,心源性脑梗死,入组前3个月内具有心脑血管意外史,年龄超过85岁,以及严重的肝脏疾病或急慢性肾功能衰竭等,不作为入选对象。

1.2 治疗方法 个体化治疗组:治疗前先检测CYP2C19基因,根据其基因型分为快代谢型($*1/*1$)、中间代谢型($*1/*2$ 、 $*1/*3$)和慢代谢型($*2/*2$ 、 $*2/*3$ 、 $*3/*3$),根据基因型制定治疗方案。具体如下:快代谢型按照氯吡格雷负荷量300 mg、维持量 $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服;中间代谢型按照氯吡格雷负荷量300 mg、维持量 $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服;慢代谢型按照氯吡格雷负荷量300 mg、维持量 $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,联合阿司匹林 $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服。

常规治疗组不检测基因型,按照氯吡格雷负荷量300 mg、维持量 $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服。

1.3 血生化指标 尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)、血糖(GLU)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(CHO)、低密度脂蛋白(LDL)的检测。取病人空腹8 h后外周静脉血6 mL,使用普通生化管采集,采集后立即送武汉市第三医院检验中心,统一测定病人的血脂、血糖、SCr等生化指标。

1.4 CYP2C19 基因检测 病人入院后,使用EDTA抗凝管采集空腹状态下静脉血6 mL,立即送武汉市第三医院药理学实验室进行快速基因型测定,由武汉市第三医院药理学部专职实验员统一测定。使用CYP2C19基因检测试剂盒检测,并严格参照说明书要求规范操作。

1.5 随访及临床终点的判定 随访及终点:所有入选病人至少住院观察1周,获取病人在住院期间的病例资料,检查结果等。治疗后1月采用电话随访,治疗后6个月采用电话随访、门诊随访或再次入院获得随访信息。

主要终点:治疗后再发急性缺血性卒中。次要终点:脑血管病死亡、心血管事件、出血事件。

1.6 统计学方法 使用SPSS21.0处理数据,组间计量数据比较使用 t 检验,计数资料使用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,两组临床预后差异评价使用COX回归分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

表1 两组基线资料的比较

组别	例数	年龄/岁	吸烟史/例(%)	饮酒史/例(%)	糖尿病/例(%)	高血压/例(%)	BMI/kg·m ⁻²
个体化治疗组	150	59.07 ± 13.80	93(62.00)	34(22.67)	53(35.33)	103(68.67)	26.10 ± 2.01
常规治疗组	150	59.13 ± 8.61	85(56.67)	41(27.33)	62(41.33)	110(73.33)	26.00 ± 2.47
<i>t</i> (χ ²) 值		-0.05	(0.884)	(0.871)	(1.142)	(0.793)	0.4
<i>P</i> 值		0.960	0.347	0.351	0.285	0.373	0.689

组别	例数	BUN/mmol·L ⁻¹	SCr/μmol·L ⁻¹	GLU/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	CHO/mmol·L ⁻¹	LDL/mmol·L ⁻¹
个体化治疗组	150	4.93 ± 1.12	68.11 ± 10.15	5.56 ± 0.78	3.09 ± 0.56	3.88 ± 0.56	2.86 ± 0.53
常规治疗组	150	4.84 ± 0.78	69.31 ± 10.10	5.44 ± 0.88	3.03 ± 0.44	3.75 ± 0.55	2.85 ± 0.47
<i>t</i> 值		0.781	-1.031	1.313	1.021	1.747	0.184
<i>P</i> 值		0.436	0.303	0.190	0.308	0.082	0.854

2 结果

2.1 基线资料比较 如表1所示,两组病人临床基线资料差异无统计学意义($P > 0.05$),组间具有可比性。

2.2 两组病人随访结果 治疗后1个月采用电话随访,治疗后6个月采用电话随访、门诊随访或再次入院获得随访信息,随访率100%。住院期间再发急性缺血性卒中3例,均为常规治疗组病人。随访1个月,再发急性缺血性卒中6例,常规治疗组和个体化治疗组分别有5例和1例(表2)。随访6个月,共发生9例急性缺血性卒中事件,其中8例发生在常规治疗组,1例在个体化治疗组。结果显示:随访1个月,再发缺血性卒中、脑血管病死亡、出血事件两组相比差异无统计学意义($P > 0.05$),但随访6个月,再发缺血性卒中的发生率在个体化治疗组显著降低($P < 0.05$),个体化治疗组发生出血事件的概率更低,显著低于常规治疗组($P < 0.05$)。见表3。

2.3 生存分析结果 随访1个月,在调整年龄、体质量、血脂、血压、血糖、肌酐等因素的影响后个体化治疗组无事件生存率显著高于常规治疗组(图1),随访6个月结果显示这一趋势更加明显(图2)。

表2 缺血性卒中后1个月随访不良事件发生情况/例

组别	例数	再发缺血性卒中	脑血管病死亡	出血事件	累计总缺血性卒中事件
个体化治疗组	150	1	0	0	1
常规治疗组	150	5	4	5	8
确切概率值		0.214	0.122	0.06	0.036

表3 缺血性卒中后6个月随访不良事件发生情况/例

组别	例数	再发缺血性卒中	脑血管病死亡	出血事件	累计缺血性卒中事件
个体化治疗组	150	1	1	1	2
常规治疗组	150	8	5	8	16
<i>P</i> 值		0.036	0.214	0.036	0.001

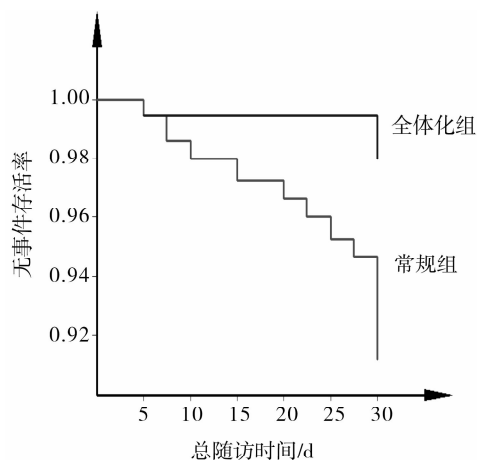


图1 随访1个月两组之间无事件存活率比较

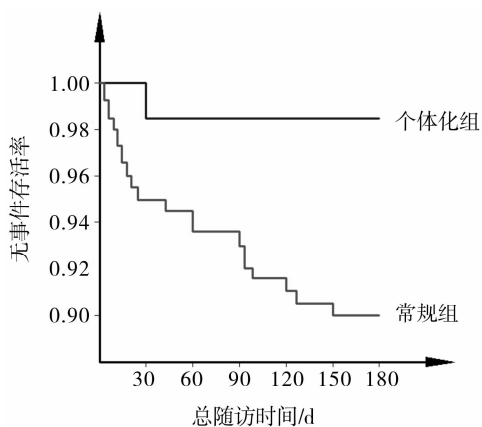


图2 随访6个月两组之间无事件存活率比较

3 讨论

随着饮食结构和生活方式改变、老龄化水平提升,脑血管疾病发病率也显著上升。缺血性脑卒中是临床常见脑卒中类型,虽然及时接受治疗可挽救病人生命,但是卒中病人均存在不同程度的后遗症,如肢体、语言功能障碍,影响病人正常生活,降低病人的生活质量。由于临床缺乏治疗缺血性脑卒中的特效药物和方法,做好二级预防成为降低缺血性卒中事件发生率的关键,目前二级预防已经列

入缺血性脑卒中急性期处理指南。

血小板活化是血栓性疾病的病理基础,在血栓形成中发挥了主要作用。基于血栓性疾病的病理特点,抗血小板治疗成为防治缺血性脑卒中的关键。目前临床普遍使用氯吡格雷进行抗血小板治疗,临床研究已证实氯吡格雷可以有效降低血栓形成事件风险,已被列为缺血性卒中二级预防药物。但是不同病人规则用药所取得的临床疗效差异有统计学意义,部分病人在规则用药后仍频发脑血管事件,我们称之为“氯吡格雷抵抗”。有相关报道,不同人种“氯吡格雷抵抗”发生率差异有统计学意义,其中亚洲人的发生率显著高于白种人^[6]。

根据既往研究结果,氯吡格雷抵抗主要与病人的依从性、药物剂量、药物作用、基因多态性、血小板活化途径等因素有关,如依从性差、剂量不足均可导致氯吡格雷抵抗。更多研究认为“氯吡格雷抵抗”主要与基因单核苷酸多态性有关。氯吡格雷自身不具备抗血小板作用,需经过细胞色素 P450 (CYP450) 将其转化为活性代谢产物才能实现其血小板抑制效应。CYP450 同工酶家族中 CYP2C19 参与了氯吡格雷代谢过程,其基因多态性影响氯吡格雷的反应,而几乎所有氯吡格雷弱代谢亚洲人群都属于编码 CYP450 酶基因位点突变^[7]。在众多等位 CYP2C19 基因中,亚洲人群的基因突变主要为 CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 功能缺失,携带其中任一等位基因人群均为慢代谢者^[8],其氯吡格雷的血药浓度较低,血小板聚集率增加,再发生缺血性卒中等脑血管不良事件的发生率明显增加^[9]。因此,根据 CYP2C19 基因型判断是否为氯吡格雷慢代谢者,依据病人的代谢水平指导临床用药,可能有助于降低缺血性卒中不良事件。

本研究通过单中心随机对照设计,选取缺血性脑卒中人群作为研究对象,分析了根据 CYP2C19 基因采用个体化抗血小板治疗的效果,结果显示,个体化治疗组在缺血性卒中 6 个月再发风险降低,显著低于对照组;且个体化治疗组在缺血性卒中后 1 个月和 6 个月无事件生存率更高,出血事件的发生率比对照组显著降低。显示依据 CYP2C19 基因型采用不同的治疗方案,可以准确判定病人的氯吡格雷代谢能力,并根据病人氯吡格雷代谢能力调整治疗方案,降低不良事件发生风险,病人的临床预后质量也更好。另外,本研究显示依据基因型采取个体化治疗的安全性也更高,很大程度上减少了药物本身的副作用,特别是临床上常见的抗血小板聚集

药物所导致的出血事件的发生,显示了根据 CYP2C19 基因进行个体化抗血小板治疗的优势。

目前个体化治疗是当前医学研究的热点,从基因学角度采取个体化治疗是未来临床研究的发展方向。对于不同的个体,寻找个体化因素,进行个体化治疗已经是大势所趋。本研究以既往的询证医学证据为前提,在查阅文献资料及对中国缺血性卒中病人实验为基础,从基因遗传背景分析个体化抗血小板治疗,为临床合理使用药物剂量提供参考,以发挥药物最大的疗效,降低不良反应发生率及氯吡格雷抵抗,让病人从抗血小板治疗中真正获益。

参考文献

- [1] QURESHI Z, HOBSON AR. Clopidogrel "resistance": where are we now[J]. Cardiovasc Ther, 2013, 31(1): 3-11.
- [2] UCHIYAMA S. Clopidogrel resistance: identifying and overcoming a barrier to effective antiplatelet treatment[J]. Cardiovasc Ther, 2011, 29(6): e100-e111.
- [3] ZALLOUM I, HALOOL N, ARAFAT T. Genetic polymorphism of CYP2C19 in a Jordanian population; influence of allele frequencies of CYP2C19 * 1 and CYP2C19 * 2 on the pharmacokinetic profile of lansoprazole[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(4): 4195-4200.
- [4] BOUMAN HJ, HARMSZE AM, VAN WERKUM JW, et al. Variability in on-treatment platelet reactivity explained by CYP2C19 * 2 genotype is modest in clopidogrel pretreated patients undergoing coronary stenting[J]. Heart, 2011, 97(15): 1239-1244.
- [5] MEVES SH, SCHR DER KD, ENDRES HG, et al. Clopidogrel high-on-treatment platelet reactivity in acute ischemic stroke patients[J]. Thromb Res, 2014, 133(3): 396-401.
- [6] MAN M, FARMEN M, DUMAUAL C, et al. Genetic variation in metabolizing enzyme and transporter genes: comprehensive assessment in 3 major East Asian subpopulations with comparison to Caucasians and Africans[J]. J Clin Pharmacol, 2010, 50(8): 929-940.
- [7] JUURLINK DN, GOMES T, KO DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel[J]. Journal de l'Association Medicale Canadienne, 2009, 180(7): 713-718.
- [8] KARLSSON HK, TSUCHIDA H, LAKE S, et al. Relationship between serum amyloid A level and Tanis/SeIS mRNA expression in skeletal muscle and adipose tissue from healthy and type 2 diabetic subjects[J]. Diabetes, 2004, 53(6): 1424-1428.
- [9] 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.

(收稿日期:2016-11-16,修回日期:2017-01-25)