

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.10.016
文章编号: 1005-8982 (2021) 10-0079-05

临床研究·论著

药物基因多态性检测在脑梗死患者 抗血小板治疗中的应用*

刘少波¹, 黄灿², 钟婉平¹, 刘莹¹, 周婷¹

(东莞东华医院 1. 药学部, 2. 神经内科, 广东 东莞 523110)

摘要: **目的** 探究药物基因多态性检测在脑梗死患者抗血小板治疗中的应用前景。**方法** 选取2019年1月—2020年3月在东莞东华医院就诊的脑梗死患者298例, 所有患者发病24 h内给予氯吡格雷联合阿司匹林治疗, 收集患者基本信息并检测CYP2C19、PTGS1、GP1BA基因。治疗14 d后, 应用改良Rankin量表(mRS)评估患者预后情况, 并分为预后良好组和预后不良组。**结果** 脑梗死患者中快代谢型156例(52.35%), 中间代谢型86例(28.86%), 慢代谢型56例(18.79%), 同时阿司匹林敏感型290例(97.32%), 阿司匹林半敏感型5例(1.68%), 阿司匹林抵抗型3例(1.00%)。预后良好组中快代谢型140例(59.07%), 中间代谢型67例(28.27%), 慢代谢型30例(12.66%)。预后不良组中快代谢型16例(26.23%), 中间代谢型19例(31.15%), 慢代谢型26例(42.62%), 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。预后良好组中阿司匹林敏感型234例(98.74%), 阿司匹林半敏感型2例(0.84%)和阿司匹林抵抗型1例(0.42%)。预后不良组中阿司匹林敏感型56例(91.80%), 阿司匹林半敏感型3例(4.92%), 阿司匹林抵抗型2例(3.28%), 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** CYP2C19、PTGS1、GP1BA基因多态性对脑梗死患者氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板治疗预后有影响。检测CYP2C19、PTGS1、GP1BA基因多态性对预测脑梗死患者治疗预后具有指导意义。

关键词: 脑梗死; CYP2C19; PTGS1; GP1BA; 基因多态性; 抗血小板治疗

中图分类号: R743.33

文献标识码: A

The roles of drug-related genetic polymorphisms in antiplatelet therapy in cerebral infarction patients*

Shao-bo Liu¹, Can Huang², Wan-ping Zhong¹, Ying Liu¹, Ting Zhou¹

(1. Department of Pharmacy, Dongguan Tungwah Hospital, Dongguan, Guangdong 523110, China;

2. Department of Neurology, Dongguan Tungwah Hospital, Dongguan, Guangdong 523110, China)

Abstract: **Objective** To explore the application prospect of drug-related genetic polymorphisms in antiplatelet therapy in cerebral infarction patients. **Methods** The 298 cerebral infarction patients treated in our hospital from January 2019 to March 2020 were selected. All patients were given clopidogrel and aspirin within 24 hours after disease onset. The basic information of the patients was collected, and cytochrome P450 2C19 (CYP2C19), prostaglandin-endoperoxide synthase 1 (PTGS1) and glycoprotein Ib α polypeptide (GP1BA) gene polymorphisms were detected. After 14 days of treatment, the patients were divided into the good prognosis group and the poor prognosis group by Modified Rankin Scale (mRS) score. **Results** Among the cerebral infarction patients, there were 156 extensive metabolizers (52.35%), 86 intermediate metabolizers (28.86%) and 56 poor metabolizers (18.79%) for clopidogrel. Besides, 290 of them were aspirin-sensitive (97.32%), 5 of them were semi-responders (1.68%) and 3 of them were aspirin-resistant (1.00%). In the good prognosis group, there were 140

收稿日期: 2021-01-14

* 基金项目: 广东省医院药学研究基金 (No: 2018FM02)

extensive metabolizers (59.07%), 67 intermediate metabolizers (28.27%) and 30 poor metabolizers (12.66%) for clopidogrel, while there were 16 extensive metabolizers (26.23%), 19 intermediate metabolizers (31.15%) and 26 poor metabolizers (42.62%) for clopidogrel in the poor prognosis group, with a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). In the good prognosis group, 234 cases were aspirin-sensitive (98.74%), 2 semi-responders (0.84%) and 1 aspirin-resistant (0.42%). However, in the poor prognosis group, 56 cases were aspirin-sensitive (91.80%), 3 semi-responders (4.92%) and 2 aspirin-resistant (3.28%), which was significantly different in comparison to the good prognosis group ($P < 0.05$). **Conclusions** The CYP2C19, PTGS1 and GP1BA gene polymorphisms have an effect on the prognosis of cerebral infarction patients in antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin. Thus, the detection of CYP2C19, PTGS1 and GP1BA gene polymorphisms is of great significance in predicting the prognosis of cerebral infarction patients undergoing antiplatelet therapy.

Keywords: cerebral infarction; CYP2C19; PTGS1; GP1BA; gene polymorphism; antiplatelet Therapy

脑梗死又称缺血性卒中，是由于局部脑组织血液供应障碍，引起脑组织缺血、缺氧性坏死；根据发病机制不同可分为脑血栓、脑栓塞和腔隙性脑梗死等^[1-2]。近年来，脑梗死发病率逐年上升，是导致我国人口致残、致死的主要疾病之一^[3]。氯吡格雷、阿司匹林等抗血小板聚集二级预防药物能有效减慢脑梗死的发生、发展，且氯吡格雷和阿司匹林联合治疗效果优于单药治疗，但其机制尚不明确^[4]。目前研究发现，氯吡格雷进入血液后会经细胞色素P450酶代谢转化为活性产物，并与血小板表面受体P2Y₁₂结合，从而起到抗血小板聚集的作用^[5-6]。由于外在因素如吸烟、饮酒，或内在因素如代谢酶基因的多态性，部分患者经过氯吡格雷治疗后，血小板聚集功能并未得到抑制，这一现象称为氯吡格雷抵抗^[7]。氯吡格雷作为前体药物，在肝脏中须经CYP2C19代谢成活性产物，因此CYP2C19多态性与氯吡格雷抗血小板治疗疗效有关。另据报道，阿司匹林疗效受到阿司匹林抵抗的影响，部分患者服用阿司匹林后血小板抑制效果不佳，出现血栓事件，其原因除与阿司匹林抵抗因素如年龄、性别等有关外，更与相关药物基因多态性有关，如PTGS1、GP1BA^[8-10]。因此，本研究旨在通过检测脑梗死患者CYP2C19、PTGS1、GP1BA基因多态性，分析其对抗血小板治疗预后的预测作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月—2020年3月在东莞东华医院就诊的脑梗死患者298例。其中，男性194例，女性104例；年龄31~89岁，平均(61.63±13.21)岁。

本研究经医院医学伦理委员会审批通过，所有患者签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①经颅脑CT或MRI诊断为脑梗死；②发病时间<24h；③TOAST分型为大动脉粥样硬化型。

1.2.2 排除标准 ①氯吡格雷、阿司匹林过敏者；②凝血功能障碍、系统性出血患者；③心、肾、肝功能严重障碍患者；④近2周内有手术史者；⑤有活动性溃疡出血患者；⑥外出血性脑血管疾病患者。

1.3 治疗方法及分组

所有患者给予氯吡格雷联合阿司匹林治疗，连续用药2周。首次用药氯吡格雷300mg，阿司匹林100mg，然后氯吡格雷改为75mg/d，同时联用阿司匹林100mg/d。2周后，以单药氯吡格雷75mg/d治疗。治疗14d后，采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)对脑梗死患者进行评分；并用改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)评估患者预后情况。mRS≤2分患者为预后良好组，mRS>2分患者为预后不良组。

1.4 药物基因多态性检测

抽取患者静脉血5ml，使用氯吡格雷药物代谢基因CYP2C19基因多态性检测试剂盒(济南广音医疗科技有限公司)，采用原位杂交荧光染色测序法对CYP2C19*2、CYP2C19*3和CYP2C19*17共3个位点进行多态性的定性检测。使用阿司匹林药物代谢基因检测试剂盒(济南广音医疗科技有限公司)检测PTGS1、GP1BA基因多态性，实验操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计数资料以率(%)表示, 比较用 χ^2 检验; 采用 Hardy-Weinberg 检验等位基因分布的独立性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因频率

基因多态性检测结果显示, CYP2C19*2 分型: GG 170 例 (57.05%), GA 87 例 (29.19%), AA 41 例 (13.76%), G 等位基因频率为 71.14%, A 等位基因频率为 28.86%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=10.865$, $P=0.004$); CYP2C19*3 分型: GG 269 例 (90.27%), GA 29 例 (9.73%), G 等位基因频率为 95.13%, A 等位基因频率为 4.87%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=9.872$, $P=0.007$); CYP2C19*17 分型: CC 292 例 (97.99%), CT 6 例 (2.01%), C 等位基因频率为 98.99%, T 等位基因频率为 1.01%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=10.873$, $P=0.004$); PTGS1 基因分型: AA 290 例 (97.32%), GA 5 例 (1.68%), GG 3 例 (1.00%), A 等位基因频率为 98.15%, G 等位基因频率为 1.85%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=10.248$, $P=0.006$); GPIBA 基因分型: CC 276 例 (92.62%), CT 22 例 (7.38%), C 等位基因频率为 96.31%, T 等位基因频率为 3.69%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=9.945$, $P=0.007$)。CYP2C19、PTGS1、GPIBA 基因均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。

2.2 CYP2C19 基因型分布

根据 CYP2C19 不同基因型对氯吡格雷代谢的影响, 将脑梗死患者分为快代谢型、中间代谢型以及慢代谢型。脑梗死患者中, 快代谢型 156 例 (52.35%), 中间代谢型 86 例 (28.86%), 慢代谢型 56 例 (18.79%)。见表 1。

2.3 阿司匹林药物相关基因型分布

脑梗死患者中, 根据 PTGS1、GPIBA 不同基因型对阿司匹林抵抗的影响, 将脑梗死患者分为阿司匹林敏感型、阿司匹林半敏感型、阿司匹林抵抗型。阿司匹林敏感型 290 例 (97.32%), 阿司匹林半敏感型 5 例 (1.68%), 阿司匹林抵抗型 3 例 (1.00%)。见表 2。

2.4 不同表型患者的疗效比较

mRS 评估结果显示, 预后良好患者 237 例 (预

表 1 不同表型患者 CYP2C19 基因型分布

表型	基因型	例数
快代谢型	CYP2C19*1/*17	2
	CYP2C19*1/*1	154
	CYP2C19*1/*2	72
中间代谢型	CYP2C19*1/*3	10
	CYP2C19*3/*17	4
慢代谢型	CYP2C19*2/*2	41
	CYP2C19*2/*3	15

表 2 不同表型患者阿司匹林药物相关基因型分布

表型	基因型	例数
阿司匹林敏感型	PTGS1(AA)/GPIBA(CC)	270
	PTGS1(AA)/GPIBA(CT)	20
阿司匹林半敏感型	PTGS1(GA)/GPIBA(CC)	4
	PTGS1(GA)/GPIBA(CT)	1
阿司匹林抵抗型	PTGS1(GG)/GPIBA(CC)	2
	PTGS1(GG)/GPIBA(CT)	1

后良好组), 预后不良患者 61 例 (预后不良组)。

预后良好组中, 快代谢型 140 例 (59.07%), 中间代谢型 67 例 (28.27%), 慢代谢型 30 例 (12.66%); 预后不良组中, 快代谢型 16 例 (26.23%), 中间代谢型 19 例 (31.15%), 慢代谢型 26 例 (42.62%), 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=33.315$, $P=0.000$)。氯吡格雷中间代谢型、慢代谢型比快代谢型更易导致患者预后不良。见表 3。

表 3 两组患者的不同氯吡格雷表型例(%)

组别	n	快代谢型	中间代谢型	慢代谢型
预后良好组	237	140(59.07)	67(28.27)	30(12.66)
预后不良组	61	16(26.23)	19(31.15)	26(42.62)

预后良好组中, 阿司匹林敏感型 234 例 (98.74%), 阿司匹林半敏感型 2 例 (0.84%), 阿司匹林抵抗型 1 例 (0.42%); 预后不良组中, 阿司匹林敏感型 56 例 (91.80%), 阿司匹林半敏感型 3 例 (4.92%), 阿司匹林抵抗型 2 例 (3.28%), 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.930$, $P=0.031$)。阿司匹林抵抗与患者预后不良有关。见表 4。

表4 两组患者的不同阿司匹林药物表型 例(%)

组别	n	阿司匹林敏感型	阿司匹林半敏感型	阿司匹林抵抗型
预后良好组	237	234(99.74)	2(0.84)	1(0.42)
预后不良组	61	56(91.80)	3(4.92)	2(3.28)

3 讨论

脑血管疾病是与心脏病、恶性肿瘤并列的世界三大致死疾病,脑梗死作为常见的脑血管疾病,是人们健康的重要威胁^[11]。氯吡格雷和阿司匹林常用于脑梗死患者二级预防治疗,以提高疗效,降低复发率,然而氯吡格雷联合阿司匹林用药患者的疗效不尽相同^[12-13]。有研究发现,氯吡格雷出现抵抗主要有两方面影响,外在影响因素有患者的生活习惯、药物间相互作用及药物依从性等;内在影响因素则与基因多态性有关^[14-15]。阿司匹林抵抗同样与药物代谢及药物作用过程中相关基因的多态性有关。

本研究根据 *CYP2C19* 基因多态性检测结果,将表型分为快代谢型、中间代谢型及慢代谢型。在严洁萍等^[16]研究表明,快代谢型和中间代谢型患者氯吡格雷抗血小板治疗疗效优于慢代谢型患者。本实验中快代谢型患者在预后良好组中比例高于预后不良组,而预后不良组中间代谢型和慢代谢型患者比例高于预后良好组,说明快代谢型患者的氯吡格雷联合阿司匹林疗效要优于中间代谢型和慢代谢型患者。这一结果可能是由于在快代谢型患者体内,氯吡格雷能够更快地代谢成为活性产物。本研究根据氯吡格雷代谢效率进行分型,验证了 *CYP2C19* 基因多态性与脑梗死患者氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板治疗的预后密切相关。

阿司匹林主要作用于环氧合酶,抑制其生成血栓素 A₂,故 *PTGS1* 与阿司匹林的药效有关。*GPIBA* 参与血小板膜糖蛋白的合成,其多态性会导致糖蛋白功能和结构异常,从而引起血栓的形成,造成阿司匹林抵抗^[17-18]。与单独选取 *PTGS1* 或 *GPIBA* 基因多态性多个位点进行检测不同,本研究选取 *PTGS1* 和 *GPIBA* 各一位点基因多态性进行检测,并联合进行阿司匹林抵抗分组,结合基因多态性检测结果及疗效评估,发现阿司匹林敏感型患者氯吡格雷联合阿司匹林治疗效果要优于阿

司匹林半敏感型和抵抗型患者,这一结果与 CAI 等^[19]的研究相符,但本研究选择 *PTGS1*、*GPIBA* 基因多态性作为研究对象,与 CAI 等^[19]选择的阿司匹林抵抗相关药物基因不同,为 *PTGS1*、*GPIBA* 基因多态性与阿司匹林抵抗相关研究提供了新的思路。临床使用阿司匹林治疗应考虑阿司匹林药物相关基因多态性对疗效的影响。与阿司匹林药物相关的基因还有 *PEAR1*、*ITGB3* 等,本实验未涉及,有待后续进一步研究。

综上所述, *CYP2C19*、*PTGS1*、*GPIBA* 基因多态性对脑梗死患者氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板治疗的预后有影响。检测 *CYP2C19*、*PTGS1*、*GPIBA* 基因多态性对预测脑梗死患者治疗预后具有指导意义。

参考文献:

- [1] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 136-144.
- [2] DONG X L, XU S J, ZHANG L, et al. Serum resistin levels may contribute to an increased risk of acute cerebral infarction[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(3): 1919-1926.
- [3] 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. 中国脑血管疾病分类2015[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(3): 168-171.
- [4] YI H J, HWANG G, LEE B H. Variability of platelet reactivity on antiplatelet therapy in neurointervention procedure[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2019;62(1): 3-9.
- [5] WANG Z, XIE Q F, XIANG Q, et al. Predictive value of methods measuring platelet activation for ischemic events in patients receiving clopidogrel: a systematic review and meta-analysis[J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(44): 5313-5333.
- [6] GARCÍA-LAGUNAR M H, CONSUEGRA-SÁNCHEZ L, CONESA-ZAMORA P, et al. Genotyping of six clopidogrel-metabolizing enzyme polymorphisms has a minor role in the assessment of platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome[J]. Anatol J Cardiol, 2017, 17(4): 303-312.
- [7] 王金汇. 氯吡格雷低反应患者抗血小板药物治疗的研究进展[J]. 重庆医学, 2020, 49(2): 324-328.
- [8] 郝亚南, 沈和平, 张晓玲. *CYP2C19* 基因型与复发性脑梗死患者氯吡格雷抵抗的关系研究[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(7): 740-746.
- [9] 刘磊磊, 叶民, 丁新生. 氯吡格雷、阿司匹林药物相关基因多态性的临床分析[J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31(6): 414-417.
- [10] 石秀锦, 胡志旭, 彭文星, 等. *GPIIIa PLA2*、*PEAR1*、*PTGS1* 基因多态性与阿司匹林临床抗血栓疗效关联性研究[J]. 中国药物应用与监测, 2018, 15(1): 1-4.

- [11] TAHSILI-FAHADAN P, GEOCADIN R G. Heart-brain axis: effects of neurologic injury on cardiovascular function[J]. *Circ Res*, 2017, 120(3): 559-572.
- [12] 王颖, 李安娜. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗冠心病患者的疗效观察[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(12): 73-76.
- [13] FIOLAKI A, KATSANOS A H, KYRITSIS A P, et al. High on treatment platelet reactivity to aspirin and clopidogrel in ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 376: 112-116.
- [14] 郭爱红, 王丙聚, 韩晓芳. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死并脑微出血的临床疗效[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25(5): 109-111.
- [15] GUIRGIS M, THOMPSON P, JANSEN S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease[J]. *J Vasc Surg*, 2017, 66(5): 1576-1586.
- [16] 严洁萍, 陈波, 郑水莲, 等. CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷预防缺血性脑卒中复发的临床相关性研究[J]. *中国药师*, 2020, 23(7): 1355-1358.
- [17] 楚明明, 王强, 张喆, 等. 西南地区动脉粥样硬化性心血管疾病患者阿司匹林抗血小板药效相关基因多态性分析[J]. *中国药业*, 2019, 28(18): 15-17.
- [18] 杨秀峰, 刘净, 乔馨, 等. 缺血性脑卒中患者抵抗阿司匹林干预与 GP1BA 基因多态性关系的探讨[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(8): 1251-1253.
- [19] CAI H, CAI B Y, SUN L L, et al. Association between PTGS1 polymorphisms and functional outcomes in Chinese patients with stroke during aspirin therapy: Interaction with smoking[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 376: 211-215.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 刘少波, 黄灿, 钟婉平, 等. 药物基因多态性检测在脑梗死患者抗血小板治疗中的应用[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(10): 79-83.

Cite this article as: LIU S B, HUANG C, ZHONG W P, et al. The roles of drug-related genetic polymorphisms in antiplatelet therapy in cerebral infarction patients[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(10): 79-83.