

基因多态性对急性脑梗死患者抗血小板聚集药物个体化用药的临床价值

许海珍¹, 黄珊², 崔晓萍^{1*}

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院 神经内科, 福建 福州 350025

2. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院 药学科, 福建 福州 350025

摘要: **目的** 研究阿司匹林、氯吡格雷、西洛他唑的药物基因多态性特点及其在脑梗死患者个体化给药中的临床应用价值。**方法** 选取 2018 年 12 月—2019 年 6 月就诊中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院神经内科的 139 例急性脑梗死患者, 所有患者入院后均口服硫酸氢氯吡格雷片 75 mg, 1 次/d, 用药后均行阿司匹林、氯吡格雷、西洛他唑的药物基因检测, 结合患者的一般信息对 3 种药物基因检测结果进行统计分析, 依据基因检测结果和循证医学证据选择个体化抗血小板聚集药物治疗方案, 记录患者住院期间和出院后 90 d 使用抗血小板聚集药物出现的不良反应和临床疗效。**结果** 在 139 例患者中, 氯吡格雷中代谢、慢代谢的患者有 83 例, 阿司匹林高抵抗的患者有 52 例, 西洛他唑弱代谢型的患者有 9 例, 其中对氯吡格雷抵抗的患者比例最高, 达 59.71%。合并基础疾病的患者中, 糖尿病为氯吡格雷抵抗的独立危险因素之一, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 而对于阿司匹林、西洛他唑则无统计学差异。对于氯吡格雷抵抗的患者均按基因检测的结果调整抗血小板聚集药物治疗方案, 所有患者随访 90 d 均未出现新发的脑血管事件。**结论** 抗血小板聚集药物基因多态性在急性脑梗死患者的治疗中具有重要的参考价值。

关键词: 抗血小板聚集药物; 阿司匹林; 氯吡格雷; 西洛他唑; 基因多态性; 急性脑梗死; 个体化用药

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)04-0792-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.04.041

Clinical application of anti-platelet drug gene polymorphism in individualized administration of patients with acute cerebral infarction

XU Hai-zhen¹, HUANG Shan², CUI Xiao-ping¹

1. Department of Neurology, 900 Hospital of the Joint Logistics Support Force of PLA, Fuzhou 350025, China

2. Department of Pharmacy, 900 Hospital of the Joint Logistics Support Force of PLA, Fuzhou 350025, China

Abstract: Objective To study the polymorphisms of aspirin, clopidogrel, and cilostazol, and their clinical application value in individualized administration of patients with cerebral infarction. **Methods** Patients (139 cases) with acute cerebral infarction in 900 Hospital of the Joint Logistics Support Force of PLA from December 2018 to June 2019 were enrolled. Patients were *po* administered with Clopidogrel Hydrogen Sulfate Tablets, 75 mg/time, once daily. After the drug administration, aspirin, clopidogrel, and cilostazol were detected. The results of the three drug genes were combined with the general information of the patients. Statistical analysis based on genetic testing results and evidence-based medical evidences were used to select individualized antiplatelet regimens, and adverse reactions using antiplatelet agents during hospitalization and 90 d after discharge were recorded. **Results** In 139 patients, 83 patients had media-metabolic and slow-metabolism in clopidogrel, 52 patients had high aspirin resistance, and 9 patients had cilostazol metabolism, including patients who were resistant to clopidogrel. The proportion was the highest, reaching 59.71%. Diabetes was one of the independent risk factors for clopidogrel resistance, with statistically significant differences ($P < 0.05$). For patients with clopidogrel resistance, antiplatelet regimens were adjusted according to the results of genetic testing. All patients had no cerebrovascular events in 90 d of follow-up. **Conclusion** Anti-platelet drug gene polymorphism has important reference value in the treatment of patients with acute cerebral infarction.

Key words: anti-platelet drug; aspirin; clopidogrel; cilostazol; genetic polymorphism; acute cerebral infarction; individualized administration

收稿日期: 2020-01-26

基金项目: 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院院内课题 (2018Z17)

作者简介: 许海珍, 女, 主治医师, 研究生, 研究方向为缺血性脑血管疾病。Tel: (0591)22859529 E-mail: 149560050@qq.com

*通信作者 崔晓萍, 女, 副主任医师, 博士, 研究方向为缺血性脑血管疾病。E-mail: 780802527@qq.com

脑梗死因较高的发病率、复发率和致残率已成为危害中老年人健康的主要疾病之一^[1],抗血小板聚集药物在预防、治疗脑梗死的作用已得到广泛共识^[2]。常用的脑梗死治疗药物有阿司匹林、氯吡格雷、西洛他唑等^[3]。然而部分患者即使长期规律服用抗血小板聚集药物,仍有可能再发心脑血管事件,这一对抗血小板聚集药物反应性降低的现象被称为“抵抗”^[4]。研究表明这可能与抗血小板聚集药物代谢、作用过程中涉及的基因多态性相关^[5]。因此,本研究旨在观察不同抗血小板聚集药物基因多态性与脑梗死治疗过程中的关系,探索基因多态性对脑梗死治疗方案制定和选择的临床意义。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取2018年12月—2019年6月就诊中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院神经内科的139例急性脑梗死患者,其中男性104例,女性35例,平均年龄(62.40±1.74)岁,给予充分的告知并获得知情同意后行阿司匹林、氯吡格雷、西洛他唑药物基因检测。

纳入标准:(1)符合全国第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准^[6],经头颅CT或MRI检查明确诊断为急性脑梗死的患者;(2)美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分>3分。

排除标准:(1)对抗血小板聚集药物过敏者;(2)近期有出血史或者血小板减少($<100\times 10^9/L$)患者;(3)心源性脑梗死患者;(4)1个月以内发生脑血管意外;(5)1个月内有重大外科手术史的患者;(6)严重肝肾功能不全的患者。

1.2 研究方法

所有患者均收集一般资料,包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、糖尿病、高血压、高脂血症等情况,并对患者阿司匹林、氯吡格雷、西洛他唑基因检测结果进行统计学分析,依据基因检测结果、循证医学证据调整抗血小板聚集治疗方案,记录患者在院期间和出院后90 d内是否发生不良事件和临床疗效。

1.3 基因检测

Genmagbio 自动化核酸提取仪,ABI Veriti PCR 仪, Agena MassARRAY System。磁珠法提取试剂盒, Agena iPLEX 反应试剂。使用 EDTA 抗凝管采集患者静脉血 2 mL 标记,按照血液基因组 DNA 提取试剂盒说明书提取核酸,根据 PCR-荧光探针法检

测影响氯吡格雷、阿司匹林、西洛他唑代谢的 CYP2C19、CYP2C9、IRS1、P2RY12、PTGS1、LTC4S、GP1BA、PEAR1、CYP3A5 的基因相关位点。

1.4 个体化用药

所有患者入院后均口服硫酸氢氯吡格雷片[赛诺菲(杭州)制药有限公司,规格75 mg/片,产品批号9A822]75 mg, 1次/d,根据基因检测结果调整抗血小板聚集方案,氯吡格雷综合考虑 CYP2C19、CYP2C9、IRS1、P2RY12 等基因相关位点检测结果,若为中代谢或慢代谢患者,由于其存在较高的抵抗风险,建议替换为西洛他唑片(浙江大冢制药有限公司,规格50 mg/片,产品批号191002P)100 mg, 2次/d或阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,规格100 mg/片,产品批号J48740)100 mg, 1次/d;阿司匹林综合考虑 PTGS1、LTC4S、GP1BA、CYP2C19、PEAR1 基因相关位点检测结果,若为高抵抗风险的患者,则不选则该药物作为替换药物,西洛他唑综合考虑 CYP3A5、CYP2C19 基因相关位点检测结果,若患者对西洛他唑的代谢能力弱,则不选则该药物作为替换药物,如对3种药物均有抵抗则建议替换为替格瑞洛片(阿斯利康制药有限公司,规格90 mg/片,产品批号TEDW,分包装批号1910013)90 mg, 2次/d。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 19.0 软件行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。

2 结果

2.1 抗血小板聚集药物基因检测情况

139例患者3种抗血小板聚集药物基因检测结果见表1。可以看出,氯吡格雷中代谢、慢代谢患者有83例,阿司匹林高抵抗的患者有52例。西洛他唑弱代谢型患者有9例,其中对氯吡格雷抵抗的患者占比最高,达59.71%,其次是阿司匹林。对两种不同抗血小板聚集药物抵抗的患者有39例,占28.06%,对3种抗血小板聚集药物均有抵抗的患者有2例,对于此类患者使用常规抗血小板聚集药物会导致其抗血小板聚集作用降低或无抗血小板聚集作用,可能导致再发缺血性脑血管事件的风险大大增加,因此根据基因监测结果选择最佳的抗血小板聚集药物可有效地减少临床事件的发生。

2.2 患者的一般情况与抗血小板聚集药物基因多态性分析

2.2.1 患者的一般情况与氯吡格雷的基因多态性分

析 139 例患者中氯吡格雷慢代谢型的有 23 例, 中代谢型的有 60 例, 快代谢型的有 56 例。氯吡格雷 3 种代谢型患者在年龄、饮酒史、吸烟史、高血压、高血脂方面差异无统计学意义, 糖尿病对于氯吡格雷抵抗的独立危险因素具有显著性差异 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.2.2 患者的一般情况与阿司匹林的基因多态性分析 139 例患者中阿司匹林高抵抗风险的有 52 例, 正常代谢型的有 87 例。阿司匹林两种代谢型患者在年龄、饮酒史、吸烟史、糖尿病、高血压、高血脂方面差异无统计学意义, 见表 3。

2.2.3 患者的一般情况与西洛他唑的基因多态性分析 139 例患者中西洛他唑弱代谢型的有 9 例。西

洛他唑两种代谢型患者在年龄、饮酒史、吸烟史、糖尿病、高血压、高血脂方面差异无统计学意义, 见表 4。

表 1 抗血小板聚集药物基因检测结果

Table 1 Detection results of three anti-platelet drug gene

类型	n/例	比例/%
氯吡格雷中代谢及慢代谢	83	59.71
阿司匹林高抵抗	52	37.41
西洛他唑弱代谢	9	6.47
对两种药物抵抗	39	28.06
对 3 种药物抵抗	2	1.44

表 2 患者一般情况与氯吡格雷基因多态性分析

Table 2 General analysis of patients with clopidogrel gene polymorphism

组别	n/例	年龄/岁	饮酒史/例 (%)	吸烟史/例 (%)	糖尿病/例 (%)	高血压/例 (%)	高血脂/例 (%)
慢代谢	23	65.56 ± 4.39	8 (34.78)	11 (47.83)	6 (26.09)	17 (73.91)	8 (24.78)
中代谢	60	61.67 ± 2.39	11 (18.33)	26 (43.33)	34 (56.67) *	49 (81.67)	34 (56.67)
快代谢	56	61.89 ± 3.00	9 (16.07)	22 (39.28)	18 (32.14) **	45 (80.36)	27 (48.21)

与慢代谢组比较: * $P < 0.05$; 与中代谢组比较: ** $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs slow metabolism group; ** $P < 0.05$ vs media metabolism group

表 3 患者一般情况与阿司匹林基因多态性分析

Table 3 General condition and analysis of aspirin gene polymorphism

组别	n/例	年龄/岁	饮酒史/例 (%)	吸烟史/例 (%)	糖尿病/例 (%)	高血压/例 (%)	高血脂/例 (%)
高抵抗	52	63.40 ± 1.31	16 (30.77)	11 (42.31)	6 (32.69)	17 (84.62)	8 (55.77)
正常	87	61.81 ± 1.16	17 (19.54)	37 (42.53)	42 (48.28)	63 (72.41)	40 (45.98)

表 4 患者一般情况与西洛他唑基因多态性分析

Table 4 General analysis of patients with cilostazol gene polymorphism

组别	n/例	年龄/岁	饮酒史/例 (%)	吸烟史/例 (%)	糖尿病/例 (%)	高血压/例 (%)	高血脂/例 (%)
弱代谢	9	59.44 ± 2.96	16 (30.77)	11 (42.31)	6 (32.69)	17 (84.62)	8 (55.77)
正常	130	62.61 ± 0.20	31 (23.85)	37 (42.53)	42 (48.28)	63 (72.41)	40 (45.98)

2.3 基因检测结果对患者个体化抗血小板聚集药物的选择

139 例服用氯吡格雷患者中有 83 例患者存在氯吡格雷抵抗, 其中 60 例属于中代谢患者, 23 例是慢代谢患者; 在 60 例氯吡格雷中代谢患者中, 有 27 例同时对阿司匹林抵抗, 予以换用西洛他唑 100 mg, 2 次/d, 其他患者予以替换为阿司匹林 100 mg, 1 次/d; 在 23 例氯吡格雷慢代谢患者中, 有 2 例患者对阿司匹林、西洛他唑均有抵抗, 临床予以替换

为替格瑞洛 90 mg, 2 次/d; 有 5 例患者同时对阿司匹林抵抗, 予以替换为西洛他唑 100 mg, 2 次/d, 其余 16 例患者均替换为阿司匹林 100 mg, 1 次/d。见表 5。

2.4 患者住院期间及出院后 90 d 的不良反应和临床疗效

对 139 例患者进行电话随访或诊室复诊, 使用氯吡格雷的患者有 2 例出现了出血事件, 表现为鼻腔出血、伤口创面出血加重的情况, 予以观察未再

继续加重后继续用药；1 例使用西洛他唑的患者出现了头痛，予以减少剂量（50 mg，2 次/d）后缓慢加量；4 例使用阿司匹林的患者出现了胃部疼痛的不良反应，予以加用保护胃黏膜药物。随访的 139 例患者中均未发现有新发脑血管事件。

表 5 基因检测结果对患者个体化抗血小板聚集药物选择
Table 5 Genetic testing results for individualized antiplatelet drug selection in patients

类型	n/例	
	氯吡格雷中代谢	氯吡格雷慢代谢
氯吡格雷抵抗	60	23
替换为阿司匹林	33	16
替换为西洛他唑	27	5
替换为替格瑞洛	0	2

3 讨论

抗血小板聚集药物是急性脑梗死常用药物，其有效性和安全性已被相关指南和临床研究证实^[7-8]。但越来越多的研究结果显示，机体对抗血小板聚集药物的反应性存在个体化差异，基因突变是导致机体对药物反应性下降的重要原因，其中 CYP2C19、P2RY12 等基因突变的研究报道最多^[9]。结合相关指南和文献建议对于此类患者不推荐继续使用氯吡格雷的抗血小板聚集治疗方案，可换用阿司匹林或西洛他唑^[2]，但对于阿司匹林或西洛他唑存在抵抗的报道也屡见不鲜^[10-11]，因此有必要对急性脑梗死治疗中常见的 3 种抗血小板聚集药物都进行基因检测。本研究通过对 139 例患者 3 种抗血小板聚集药物基因检测结果发现，有 59.71% 的患者对氯吡格雷存在抵抗现象，其中 16.55% 为慢代谢患者，43.17% 为中代谢患者，与之前文献报道的亚裔人群对氯吡格雷的基因突变情况一致^[12]，37.41% 的患者对阿司匹林存在抵抗，6.47% 的患者对西洛他唑代谢能力弱，对于两种不同抗血小板聚集药物均抵抗的患者占了 28.06%，因此根据患者基因检测结果选择最佳的抗血小板聚集药物对预防再发脑血管事件有着重要的意义。

本研究收集了 139 例患者的一般资料，包括年龄、吸烟史、饮酒史和糖尿病、高血压、高脂血症等可能诱发脑梗死的危险因素进行统计学分析，发现糖尿病可能是诱发氯吡格雷抵抗的因素之一，Yi 等^[13]研究也发现了在氯吡格雷抵抗组高血糖状态更为常见，且出现胰岛素抵抗水平更高，其机制可

能是通过降低外周血液循环使得氯吡格雷代谢产物水平在血液系统中的浓度较低而减弱氯吡格雷抗血小板聚集作用^[14]。但对于阿司匹林和西洛他唑，糖尿病不是诱发其出现抵抗的因素之一。本研究中也发现高血压不是抗血小板聚集药物基因突变的既定危险因素，这与之前的研究报道一致^[15]。

抗血小板聚集药物抵抗严重影响脑梗死患者的预后，氯吡格雷基因抵抗多集中在 CYP2C19 基因，但 P2RY12、IRS1、CYP2C9 基因多态性也对氯吡格雷抗血小板聚集产生一定的作用^[16-17]，国内对阿司匹林抵抗主要集中在 PTGS1、GP1BA、PEAR1 等基因的研究上，文献报道 CYP3A5 基因型为*3/*3 的患者对西洛他唑的代谢能力减弱，CYP2C19 基因多态性是西洛他唑代谢活性的因素之一^[18-19]。本研究对 139 例患者进行了 3 种抗血小板聚集药物检测，对氯吡格雷抵抗的患者结合 3 种抗血小板聚集药物基因检测的结果选择最适宜的方案，随访 90 d 的时间内均未见再发的脑血管事件，远期疗效仍需进一步随访追踪。

综上所述，抗血小板聚集药物基因多态性可能影响脑梗死患者的预后，根据基因检测的结果选择最佳的抗血小板聚集药物方案在急性脑梗死患者的治疗中具有重要的参考价值。优化的抗血小板聚集药物治疗对缺血性卒中短期内有良好的安全性和明确的二级预防疗效。

参考文献

- [1] 骆 嵩, 杨丽娟, 屈洪党. 氯吡格雷治疗急性脑梗死病人 CYP2C19 基因多态性检测的临床意义 [J]. 蚌埠医学院学报, 2018, 43(9): 1136-1139.
- [2] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [3] 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 缺血性脑血管病介入治疗抗血小板策略中国专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(11): 803-809.
- [4] Gorelick P B, Farooq M U. Advances in our understanding of "resistance" to antiplatelet agents for prevention of ischemic stroke [J]. *Stroke Res Treat*, 2013: 727842.
- [5] Liu R, Zhou Z Y, Chen Y B, et al. Associations of CYP3A4, NR1I2, CYP2C19 and P2RY12 polymorphisms with clopidogrel resistance in Chinese patients with ischemic stroke [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(7): 882-888.
- [6] 中华神经科学会、中华神经外科学会. 脑血管病分类

- (1995) (中英文) [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 376-378.
- [7] Power W J, Rabinstein A A, Ackerson T, *et al.* 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2018, 49(3): e46-110.
- [8] Eriksson P. Creative cost-effectiveness analysis of CAPRIE data- dust in our eyes [J]. *Am J Med*, 2005, 118(2): 199-200.
- [9] Jupiter D C, Fang X, Adhikari D, *et al.* Safety of continued clopidogrel use in the preoperative course of gastrointestinal surgery: A retrospective cohort study [J]. *Ann Surg*, 2017, 265(2): 370-378.
- [10] Xue M, Yang X, Yang L, *et al.* rs5911 and rs3842788 Genetic polymorphism, blood stasis syndrome, and plasma TXB2 and hs-CRP levels are associated with aspirin resistance in Chinese chronic stable angina patients [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017: 9037094.
- [11] 李慕鹏, 熊 艳, 陈小平. 抗血小板药物替格瑞洛药代药效动力学及遗传药理学研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(2): 214-222.
- [12] Lundström A, Laska A C, Von Arbin M, *et al.* Glucose intolerance and insulin resistance as predictors of low platelet response to clopidogrel in patients with minor ischemic stroke or TIA [J]. *Platelets*, 2014, 25(2): 102-110.
- [13] Yi X, Lin J, Wang Y, *et al.* Association of cytochrome P450 genetic variants with clopidogrel resistance and outcomes in acute ischemic stroke [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(10): 1188-1200.
- [14] Jiang X L, Samant S, Lesko L J, *et al.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54(2): 147-166.
- [15] 王 潇, 李士明, 钟 萍. 氯吡格雷抵抗与缺血性脑卒中 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(7): 807-812.
- [16] Zhang D, Zhang X, Liu D, *et al.* Association between insulin receptor substrate-1 polymorphisms and high platelet reactivity with clopidogrel therapy in coronary artery disease patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15: 50.
- [17] Ou W, He Y, Li A, *et al.* Genotype frequencies of CYP2C19, P2Y12 and GPIIa polymorphisms in coronary heart disease patients of Han ethnicity, and their impact on clopidogrel responsiveness [J]. *Int Heart J*, 2016, 57(5): 586-592.
- [18] Kim H S, Lim Y, Oh M, *et al.* The pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of clopidogrel and cilostazol in relation to CYP2C19 and CYP3A5 genotypes [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(2): 301-312.
- [19] Yoo H D, Park S A, Cho H Y, *et al.* Influence of CYP3A and CYP2C19 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of cilostazol in healthy subjects [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 86(3): 281-284.