

DNA 甲基化影响心脑血管疾病患者抗血小板药物反应的研究进展

田 玥¹, 贺巧巧^{2#}, 黄海花², 范秀珍², 阳 巍^{2*}

1. 岳阳市人民医院 药学部, 湖南 岳阳 414000

2. 邵阳学院附属第一医院 临床药学中心, 湖南 邵阳 422000

摘要: 基因多态性是造成抗血小板药物治疗效果个体差异的主要原因之一。心脑血管疾病患者 DNA 甲基化的异常可能会影响抗血小板药物的代谢过程, 产生药物抵抗现象。DNA 甲基化影响阿司匹林、氯吡格雷、阿司匹林与氯吡格雷联合、替格瑞洛以及活血类中药抗血小板反应。总结了 DNA 甲基化对心脑血管疾病患者抗血小板药物反应的影响, 为心脑血管疾病个体化治疗提供参考。

关键词: 阿司匹林; 氯吡格雷; 替格瑞洛; DNA 甲基化; 抗血小板药物反应

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)02-0530-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.02.041

Research progress on influence of DNA methylation on antiplatelet drug response in patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases

TIAN Yue¹, HE Qiaoqiao², HUANG Haihua², FAN Xiuzhen², YANG Wei²

1. Department of Pharmacy, Yueyang People's Hospital, Yueyang 414000, China

2. Clinical Pharmacy Center, The First Affiliated Hospital of Shaoyang University, Shaoyang 422000, China

Abstract: Genetic polymorphism is one of the primary causes of individual differences in the efficacy of antiplatelet drug therapy. Abnormal DNA methylation in patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases may affect the metabolic process of antiplatelet drugs, leading to drug resistance. DNA methylation influences the antiplatelet responses to aspirin, clopidogrel, aspirin combined with clopidogrel, ticagrelor, and Blood-activating traditional Chinese medicines. This article summarizes the impact of DNA methylation on the antiplatelet drug response in patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases, providing a reference for individualized treatment for cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Key words: aspirin; clopidogrel; ticagrelor; DNA methylation; antiplatelet drug reaction

心脑血管疾病是全球范围内患病率、致死率均较高的疾病之一。当心脑血管疾病患者的血管内皮细胞受损时, 血小板会经历活化、黏附和聚集的过程, 最终形成血栓^[1]。抗血小板药物是治疗心脑血管疾病的关键药物之一, 不仅能够延缓疾病的进展, 还能预防疾病的复发^[2]。然而, 抗血小板药物的疗效受到多种因素的影响, 如果疗效不佳, 可能会导致患者面临严重的后果, 甚至死亡^[3]。研究表明, 基因多态性是造成抗血小板药物治疗效果个体差异的主要原因之一^[4]。尽管多项研究已经证实抗

血小板药物的反应与基因突变之间存在密切联系, 但这些研究结果尚未达成一致, 且难以完全解释个体间疗效的差异^[5-6]。复杂性疾病是环境因素与遗传基因相互作用的产物, 表观遗传学机制在此过程中扮演了揭示基因与环境相互作用的关键角色, 其中 DNA 甲基化是临床研究比较深入的表观遗传修饰类型, 涉及不改变 DNA 序列的基因结构修饰, 这些修饰具有遗传性, 能够影响体内基因的表达^[7-8]。尽管 DNA 甲基化在人体基因表达中相对稳定地遗传, 但 DNA 甲基化水平的改变可影响心脑血管疾

收稿日期: 2025-08-04

基金项目: 湖南省教育厅科学研究项目(23C0277); 邵阳学院教学改革研究项目(2022JG21); 邵阳学院附属第一医院科学研究项目(25FY1011)

作者简介: 田 玥(1987—), 女, 湖南岳阳人, 主任药师, 硕士, 研究方向为临床药学与个体化治疗。E-mail: 451860675@qq.com

#共同第一作者: 贺巧巧(1996—), 女, 湖南邵阳人, 药师, 硕士, 研究方向为临床药学与个体化治疗。E-mail: 577448527@qq.com

*通信作者: 阳 巍(1987—), 男, 湖南邵阳人, 副主任药师, 硕士, 研究方向为临床药学与个体化治疗。E-mail: 36828972@qq.com

病的发生、发展,可能与药物、创伤、长期生活压力等环境因素导致 DNA 甲基化出现差异有关^[10-11]。心脑血管疾病患者 DNA 甲基化的异常可能会影响阿司匹林、氯吡格雷等抗血小板药物的代谢过程,导致抗血小板药物产生药物抵抗现象,进而影响其抗血小板活性,并且药物也可能通过调节相关基因的甲基化状态来影响心脑血管疾病的疗效^[12-13]。DNA 甲基化影响阿司匹林、氯吡格雷、阿司匹林与氯吡格雷联合、替格瑞洛以及活血类中药抗血小板反应。本文总结了 DNA 甲基化对心脑血管疾病患者抗血小板药物反应的影响,为心脑血管疾病个体化治疗提供参考。

1 DNA 甲基化影响阿司匹林抗血小板反应

阿司匹林作为经典抗血小板药物,其个体化治疗反应差异始终是临床关注的焦点。近年来的研究揭示,表观遗传学机制如 DNA 甲基化可能通过调控药物代谢、转运相关基因的表达影响阿司匹林的药动学。*ABCB1* 基因编码的 P-糖蛋白作为重要的药物外排转运体,其启动子区甲基化水平可能通过改变基因表达影响阿司匹林的肠道吸收和血药浓度。Li 等^[14]研究发现,在发生缺血事件或出现阿司匹林抵抗的患者中,*ABCB1* 基因呈现低甲基化状态;从机制上看,启动子低甲基化通常与基因表达上调相关,可能导致肠道上皮细胞中 P-糖蛋白过度表达,加速阿司匹林或其活性代谢物水杨酸的外排,从而降低生物利用度,这解释了研究中观察到的低水杨酸浓度、血小板抑制率下降与临床结局恶化的关联;值得注意的是,该效应在 *CYP2C19* 功能缺失等位基因非携带者中依然显著,提示 *ABCB1* 甲基化可能独立于经典药物代谢途径发挥作用。有研究提到了 *ABCB1* 基因多态性与甲基化的协同效应,揭示了遗传-表观遗传交叉调控的可能性;某些单核苷酸多态性可能改变 CpG 岛的可及性,影响甲基转移酶的结合效率,反之,甲基化状态可能调控等位基因特异性表达,这种多维度调控网络或可解释部分使用阿司匹林抗血小板患者对传统基因分型反应不典型的现象^[15]。Yu 等^[16]将视野扩展至全基因组层面,发现阿司匹林抵抗患者存在 7 707 个差异甲基化位点,涉及 *APOC2*、*SLC12A5* 等基因;这些发现暗示表观调控可能通过多通路协同影响阿司匹林抗血小板功能,包括:(1) *APOC2* 高甲基化:该基因编码载脂蛋白 C-II 参与脂蛋白代谢,其异常甲基化可能通过改变脂质微环境间接增强阿司匹

林抗血小板活化;(2) *SLC12A5* 低甲基化:该基因编码的钾-氯共转运体参与细胞容积调节,可能通过影响血小板膜离子梯度改变其聚集敏感性;(3) 验证的 4 个 DML (如 cg16391727) 多位于免疫调节或炎症相关基因区域,提示表观遗传可能通过调控炎症通路增强阿司匹林抗血小板反应。因此,现有研究为阿司匹林抵抗机制提供了新视角:表观遗传变异可能通过“剂量效应”(如 *ABCB1* 低甲基化导致持续高表达)或“开关效应”(关键位点甲基化改变信号通路活性)影响阿司匹林抗血小板药效。

2 DNA 甲基化影响氯吡格雷抗血小板反应

CYP2C19 基因多态性对接受氯吡格雷治疗的患者血小板聚集产生一定程度影响,然而这种多态性的影响仅占到 12%~20%,因此其他遗传标记也受到关注,包括 *CES1*、*PON1*、*ABCG2*、*CYP4F2*、*CYP3A4*、*IGTB3*、*P2Y12*、*PEAR1*、*B4GALT2* 等基因多态性,然而上述药物基因多态性无法完全解释氯吡格雷的药物反应差异^[17-18]。杨杰^[19]研究发现,*ABCB1* 基因启动子低甲基化可显著提升 mRNA 表达水平,该基因编码的 P-糖蛋白作为外排转运体,可能通过增强肠道对氯吡格雷的代谢或减少活性代谢物进入血小板,最终导致血小板聚集率升高。类似机制在 *CYP2C19* 基因中得到印证,其 DNA 低甲基化状态可能增强经皮冠状动脉介入治疗的 ST 段抬高型心肌梗死患者肝细胞中该酶的表达,加速氯吡格雷前体药物代谢,反而缩短活性代谢物的半衰期^[20]。高血糖环境通过氧化应激途径诱导 *PON1* 基因 CpG4 位点高甲基化,导致该酶表达下调,削弱其对氯吡格雷活性代谢物的保护作用,形成“代谢记忆效应”^[21]。Yang 等^[22]利用生物信息学分析发现,氯吡格雷抵抗涉及 7 098 个差异甲基化位点,覆盖 *BTG2*、*PER3* 等调控细胞周期和昼夜节律的关键基因,其中 *BTG2* 作为抑癌基因,其高甲基化可能会解除对血小板活化信号通路的抑制;而 *PER3* 甲基化异常则可能干扰血小板生物钟调控,增强清晨时段的聚集倾向。上述基因组表观遗传重塑提示,氯吡格雷等抗血小板药物反应差异本质上可能是多基因甲基化模式动态平衡的结果。

3 DNA 甲基化影响阿司匹林与氯吡格雷联合抗血小板反应

双联抗血小板治疗策略,即阿司匹林与氯吡格雷的联合应用,在冠状动脉介入治疗术后被广泛采纳。然而,该治疗方案的疗效、安全性在不同个体

间表现出显著差异,这可能与 DNA 超甲基化对 *PON1*、*CYP2C9* 等基因转录的抑制作用相关。康彦红等^[23]研究揭示了 *PON1* 基因表观遗传修饰(即 DNA 甲基化)在调节双联抗血小板治疗反应性方面的作用。研究发现,*PON1*-160CpG 位点的高甲基化状态与双联抗血小板治疗后出血风险的降低相关联,推测该基因的高甲基化可能通过抑制 *PON1* 转录,减少 *PON1* 蛋白表达,从而降低抗血小板活性,在宏观层面上表现为治疗后出血风险的降低,而心血管事件的发生率未见显著增加。另外从上述研究可知,经皮冠状动脉介入治疗术后患者心血管事件的增加并非由 *PON1*-160CpG 位点的高甲基化导致的抗血小板抵抗所引起,提示可能存在其他非甲基化依赖性的机制在心血管结局中起主导作用。

4 DNA 甲基化影响替格瑞洛抗血小板反应

相较于氯吡格雷,替格瑞洛在降低急性冠脉综合征患者病死率方面表现出更佳效果,因此,其被视为急性冠脉综合征的首选抗血小板药物^[24]。然而,作为 P2Y₁₂ 受体的强效抑制剂,替格瑞洛在减少心血管不良事件发生风险的同时可能会在一定程度上增加出血风险^[25]。研究发现,个体间替格瑞洛抗血小板效应、出血风险存在显著差异,这种差异性可能与影响替格瑞洛抗血小板反应异质性的表观遗传标记有关^[26]。1 项针对使用替格瑞洛后血小板功能恢复和出血风险的表观遗传标记的研究发现,共识别位于启动子区域的甲基化位点 194 个,这些位点与替格瑞洛使用后血小板功能恢复时间和出血风险效应方向一致,并居于 *APOB*、*ZFP57* 基因差异甲基化区域,提示基因甲基化可能对替格瑞洛抗血小板反应和出血事件的发生产生一定影响^[27],但上述位点基因甲基化如何变化还需要进一步探讨。

5 DNA 甲基化影响活血类中药抗血小板反应

中医学理论指出,疾病的发生、发展与阴阳失衡密切相关,而 DNA 甲基化水平的异常与阴阳失衡的特征吻合^[28]。活血化瘀类中药及其有效成分能够抑制血小板聚集和活化,通过多途径、多靶点、多成分的调控作用影响甲基化水平,从而用于治疗心脑血管疾病^[29]。黄海波等^[30]研究发现家系早发冠心病血瘀证与 *ZEB2* 基因的相关性,养心通脉方由丹参、人参等组成,具有活血补气、祛瘀化痰的功效,可通过调节患者 *ZEB2* 基因的 DNA 甲基化状态有效改善家系早发冠心病血瘀证患者的症状。张

颖等^[31]研究发现,丹参注射液具有抗血栓、抗炎、神经保护作用,可通过调节动脉粥样硬化小鼠血清中基因整体甲基化转移酶水平抑制动脉硬化斑块内甲基化转移酶 1 的表达,发挥抗动脉粥样硬化作用。这些研究结果表明,活血化瘀类中药在直接干预心脑血管疾病病理过程的同时还能够通过调控 DNA 甲基化这一关键的表观遗传机制对基因表达程序进行“重编程”,从而更系统、更根本地纠正阴阳失衡状态,促进疾病的康复。未来的研究应进一步深入探讨特定成分如何调控关键基因的甲基化、具体的信号通路如何介导这种调控,以及不同活血化瘀药在表观遗传调控谱上的共性和特性。

6 结语

随着社会的发展和人口老龄化的加剧,心脑血管疾病的患病人数呈现出逐年上升的趋势。在这一背景下,抗血小板药物的个体化应用成为了实现心脑血管疾病精准二级预防的关键途径。尽管如此,不同患者群体对于抗血小板药物的反应性存在显著差异,使得个体化治疗的需求日益迫切。DNA 甲基化作为一种普遍存在的表观遗传修饰方式,在调控基因表达方面扮演着至关重要的角色。通过临床研究,特别是对心脑血管疾病患者抗血小板药物反应、DNA 甲基化等表观遗传学因素的深入分析,可以为未来心脑血管疾病的个性化治疗提供坚实的理论基础。然而,目前大多数研究仅限于探讨特定基因的甲基化状态与抗血小板药物反应之间的相关性,对于基因甲基化如何影响基因转录表达的具体机制,以及如何开发和利用 DNA 甲基化药物还需要进行更深入的研究和探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 秦会园,岳鹏,张超群,等. 心房颤动与缺血性卒中关系的研究进展 [J]. 中华心律失常学杂志, 2024, 28(3): 269-272.
- [2] 陈春燕,周兰兰,应杰. 抗血小板药物作用机制及其研究进展 [J]. 中国当代医药, 2023, 30(30): 27-30.
- [3] 梁朝莹,覃祖业,黄翠艳,等. 抗血小板药物基因检测在缺血性脑血管病二级预防中的作用 [J]. 医药前沿, 2022, 12(21): 36-38.
- [4] 徐建东,宋海林,吴婉静,等. 基因检测对心力衰竭患者氯吡格雷和阿司匹林的用药指导 [J]. 中国药业, 2023, 32(11): 44-48.
- [5] 赖腾芳,李近都,梁焯,等. 慢性血管疾病患者抗血小板药物治疗反应及其与 *CYP2C19*、*APOE* 基因突变研

- 究进展 [J]. 中国医药科学, 2024, 14(13): 24-28.
- [6] 王艳惠, 刘克强, 齐新. 急性冠脉综合征抗血小板治疗药物抵抗及与 COX-1 基因多态性的相关性 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2012, 33(1): 59-62.
- [7] 周佳乐. 基于脱氨酶的新型 RNA m5C 检测系统的开发 [D]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [8] 韩韦钰, 陈远兴, 李超中, 等. YTHDC1m6A 修饰调控与疾病发病机制的研究进展 [J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(2): 352-358.
- [9] 许静, 祝领, 王军奎. DNA 甲基转移酶及 DNA 去甲基化酶在心血管疾病中的作用 [J]. 吉林医学, 2023, 44(3): 752-755.
- [10] 冯红, 雍彬. 原核 DNA 甲基化的表观调控作用的研究进展 [J]. 四川师范大学学报: 自然科学版, 2023, 46(4): 427-437.
- [11] 姜晓晴, 瓮佳旭, 周宏宇, 等. DNA 甲基化与非大动脉粥样硬化型卒中相关性研究进展 [J]. 中国卒中杂志, 2023, 18(4): 375-387.
- [12] 李亚楠, 韩非原, 王文, 等. DNA 甲基化/去甲基化调控缺血性卒中的研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(1): 47-51.
- [13] Danese E, Montagnana M, Gelati M, *et al.* The role of epigenetics in the regulation of hemostatic balance [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2021, 47(1): 53-62.
- [14] Li X, Zhao K, Ma N, *et al.* Association of ABCB1 promoter methylation with aspirin exposure, platelet function, and clinical outcomes in Chinese intracranial artery stenosis patients [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(10): 1261-1269.
- [15] 徐立燕. ABCB1 基因多态性及甲基化与脑卒中患者阿司匹林抵抗的相关性研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2018.
- [16] Yu Q, Yang J, Wang J, *et al.* DNA methylation profile in the whole blood of acute coronary syndrome patients with aspirin resistance [J]. *J Clin Lab Anal*, 2023, 37(1): e24821.
- [17] 杨佳洁, 张亮, 黄立安. 基于药物基因组学的急性缺血性卒中个体化抗栓治疗进展 [J]. 中国卒中杂志, 2024, 19(10): 1111-1117.
- [18] 农媛. 氯吡格雷抵抗与基因多态性的关系及其治疗对策的研究进展 [J]. 中国当代医药, 2023, 30(2): 31-36.
- [19] 杨杰. ABCB1 基因 DNA 低甲基化与中国脑梗死患者氯吡格雷低反应性相关 [A]. // 中华医学会第十七次全国神经病学学术会议论文汇编(下) [C]. 厦门: 中华医学会神经病学分会, 2014.
- [20] Sukmawan R, Hoetama E, Danny S S, *et al.* Increase in the risk of clopidogrel resistance and consequent TIMI flow impairment by DNA hypomethylation of CYP2C19 gene in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PPCI) [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(2): e00738.
- [21] Su J, Li J, Yu Q, *et al.* Association of PON1 gene promoter DNA methylation with the risk of Clopidogrel resistance in patients with coronary artery disease [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(5): e22867.
- [22] Yang J, Yu Q, Xu Z, *et al.* Clopidogrel resistance is associated with DNA methylation of genes from whole blood of humans [J]. *Front Genet*, 2021, 11: 583215.v
- [23] 康彦红, 劳海燕, 陈秀云, 等. PON1 基因启动子多态性及非遗传因素对 PCI 术后抗血小板治疗临床效应的影响 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(12): 1682-1686.
- [24] 丁境文. 急性冠脉综合征经皮冠状动脉介入治疗术后不同抗血小板治疗方案有效性与安全性的网状荟萃分析 [D]. 南昌: 南昌大学医学部, 2023.
- [25] 王秀春, 肖贺. 替罗非班在急性缺血性脑卒中的应用现状及研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2023, 39(20): 3532-3536.
- [26] 朱伯谦, 宋兵战, 陈凯, 等. DNA 甲基化调控 p16 表达在替格瑞洛改善血管内皮功能中的作用及机制 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2023, 43(2): 169-178.
- [27] 许桂锋. 替格瑞洛使用后血小板功能恢复与出血风险异质性的遗传和表观遗传标记研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2023.
- [28] 周明学. 从 DNA 甲基化修饰角度探讨中医药干预冠心病的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(12): 1013-1019.
- [29] 王景尚. 活血化瘀中药干预动脉粥样硬化的机制研究新进展 [A] // 世界中医药学会联合会急症专业委员会第三届学术年会、第三届国际中西医结合急救医学学术大会暨中西医结合心血管病规范化治疗研讨会论文集 [C]. 南宁: 世界中医药学会联合会急症专业委员会, 2016: 62-66.
- [30] 黄海波. 养心通脉方对早发冠心病血瘀证家系 CHL1、ZEB2 基因甲基化作用影响的研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [31] 张颖, 周明学, 李思耐, 等. 丹红注射液对动脉粥样硬化小鼠主动脉斑块的干预作用及基因组 DNA 甲基化水平和甲基化转移酶的影响 [J]. 世界中医药, 2017, 12(2): 247-250.