

缺血性脑血管病中血小板聚集率与 CYP2C19 基因多态性的相关性及其不良预后因素分析

金孟浩, 吴丽君, 孙孟坊

【摘要】目的 探讨缺血性脑血管病中血小板聚集率与 CYP2C19 基因多态性的相关性及其不良预后的影响因素。**方法** 选取 2020 年 10 月至 2021 年 12 月于温州市中西医结合医院就诊的 80 例缺血性脑血管病患者作为研究对象, 根据患者基因型分为快代谢组 ($n=29$)、中代谢组 ($n=37$) 及慢代谢组 ($n=14$), 各组患者均采用氯吡格雷进行治疗。比较各组患者血小板聚集率及治疗 12 个月后不良事件发生情况, 采用 Spearman 法对血小板聚集率与 CYP2C19 基因多态性进行相关性分析, 采用 Logistics 回归分析影响患者发生不良事件的相关因素。**结果** 治疗后 12 个月后, 3 组血小板聚集率、血小板抑制率差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); CYP2C19 基因多态性与血小板聚集率呈正相关 ($r=0.716, P < 0.05$), 与血小板抑制率呈负相关 ($r=-0.531, P < 0.05$); 快代谢组不良事件发生率低于慢代谢组 ($P < 0.05$)。根据是否发生不良预后分为两组, 单因素分析显示两组年龄、体质量指数、是否患有高血压、是否患有糖尿病、血脂是否异常、基因型及血脂聚集率差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); Logistics 分析结果显示, 血小板聚集率过高、血脂异常、年龄较大、体质量指数较高是影响患者发生不良事件的相关因素 (均 $P < 0.05$)。**结论** 缺血性脑血管病患者血小板聚集率及预后与 CYP2C19 基因多态性密切相关, 并且血小板聚集率过高、血脂异常、年龄较大及体质量指数较高将提高患者发生不良预后风险。

【关键词】 缺血性脑血管病; 血小板聚集率; 基因多态性; 预后; 影响因素

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.01.006

【中图分类号】 R743 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)01-0024-04

缺血性脑血管病指脑血管病变导致患者脑功能出现障碍, 其多发生于老年群体, 严重影响患者预后情况^[1-2]。目前临床上常采用抗血小板治疗, 通过抑制患者血小板聚集功能, 降低复发风险^[3]。氯吡格雷作为一种抗血小板药物, 具备预防缺血性脑血管病发生及降低血栓形成风险等优点, 在临床上成为防治缺血性脑血管病的推荐药物^[4]。虽服用氯吡格雷可改善患者症状, 但仍有部分患者发生不良预后, 被称为氯吡格雷抵抗, 部分研究表明该现象与 CYP2C19 基因多态性有关^[5]。CYP2C19 可分为快代谢型、中代谢型及慢代谢型等三种基因型, 不同基因型可影响氯吡格雷的代谢水平, 影响患者治疗进程及效果^[6]。目前 CYP2C19 基因多态性在缺血性脑血管病等相关领域研究较少, 且其是否可影响患者预后仍缺少相应临床证据, 故本研究探讨缺血性脑血管病中血

小板聚集率与 CYP2C19 基因多态性相关性及其不良预后的影响因素, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 10 月至 2021 年 12 月在温州市中西医结合医院就诊的 80 例缺血性脑血管病患者作为纳入对象, 根据患者基因型分为快代谢组 ($n=29$)、中代谢组 ($n=37$) 及慢代谢组 ($n=14$), 各组患者均采用氯吡格雷进行治疗。纳入标准: (1) 患者及其家属知情同意; (2) 年龄 ≥ 18 岁且 < 75 岁; (3) 患者经 CT 等脑部影像学检测, 确诊为缺血性脑血管病; (4) 患者治疗依从性较好; (5) 患者临床资料完整。排除标准: (1) 患有精神类疾病或无法正常沟通者; (2) 患有感染性疾病; (3) 患有抗血小板治疗禁忌证者; (4) 合并其他恶性肿瘤者; (5) 患有严重肝肾损伤者。本研究经温州市中西医结合医院医学伦理委员会批准同意。

1.2 方法

基金项目: 温州市基础性科研项目 (Y2020439)

作者单位: 325000 浙江省温州, 温州市中西医结合医院

通信作者: 金孟浩, Email: jinmenghao2007@163.com

1.2.1 基因型检测 于治疗前抽取患者空腹静脉血 2 ml,置于乙二胺四乙酸抗凝管中保存备用;24 h 内采用全血总核酸提取试剂盒(广州奇辉生物科技有限公司,货号:M1701)提取患者DNA,并置于-20℃冰箱中保存,于24 h内再次检测;确认各组患者基因型,其中快代谢型为*1/*1;中代谢型为*1/*2 及*1/*3;慢代谢型为*2/*2、*2/*3 及*3/*3。取 2 μl 提取的DNA样本进行聚合酶链式反应(Polymerase chain reaction, PCR)扩增,扩增条件:94℃下预变性 5 min,随后行 35 个循环,循环内容为 94℃下变性 30 s,60℃下复性 30 s,72℃下延伸 1 min,完成循环后在 72℃下延伸 10 min,随后置于 4℃下保存备用,引物序列见表 1。

1.2.2 血小板聚集率检测 在治疗前及治疗 7 d 的当日清晨,抽取患者空腹静脉血各 5 ml,静置后离心,并分离血小板及血浆;采用二磷酸腺苷作为诱导剂,剂量为 10 μmol/L;依据光学比浊法原理,采用全自动血小板聚集仪(泰利康信,型号:AG800)对患者血小板聚集率进行检测,操作均严格按照说明书进行。

1.3 观察指标 (1)记录并比较各组患者治疗前后血小板聚集率,并计算血小板抑制率;血小板抑制率=治疗前血小板聚集率-治疗后血小板聚集率;(2)记录各组患者治疗 12 个月后发生不良事件情况,包含复发、急性血栓发作及颅内或颅外出血,并计算不良事件发生率;不良事件发生率=不良事件发生例数/总例数×100%;(3)收集患者性别、年龄、体质量指数、是否患有高血压、是否患有糖尿病、是否饮酒及血脂是否异常等一般资料,根据是否发生不良事件进行分组,并对两组患者一般资料进行比较。

1.4 统计方法 采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理,

计量数据资料以均数±标准差表示,采用 *t* 检验和单因素方差分析;计数资料采用 χ^2 检验;采用 Spearman 法对血小板聚集率与 CYP2C19 基因多态性进行相关性分析,并采用 Logistic 回归分析影响患者发生不良事件的相关因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者血小板聚集率及抑制率比较 治疗前,各组患者血小板聚集率差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,各组血小板聚集率差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),快代谢组血小板抑制率均高于其他两组(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.2 血小板聚集率与 CYP2C19 基因多态性相关性分析 CYP2C19 基因多态性与血小板聚集率呈正相关($r=0.716, P < 0.05$),与血小板抑制率呈负相关($r=-0.531, P < 0.05$)。

2.3 各组不良事件情况 治疗 12 个月后,快代谢组不良事件发生率低于慢代谢组低($\chi^2=7.956, P < 0.05$),见表 3。

2.4 影响患者发生不良事件的单因素分析 根据是否发生不良事件分为发生组($n=19$)及未发生组($n=61$)。单因素分析结果显示两组年龄、体质量指数、是否患有高血压、是否患有糖尿病、血脂是否异常、基因型及血脂聚集率差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 4。

2.5 影响患者发生不良事件的多因素分析 以是否发生不良事件为因变量,以年龄、体质量指数、是否患有高血压、是否患有糖尿病、血脂是否异常、基因型及血脂聚集率为协变量,进行赋值:发生不良事件

表 1 引物序列

基因名称	上游引物	下游引物
CYP2C19*2	5'-ATFACAACCAGAGCTTGGC-3'	5'-AGCAITACTCCTTGACCTGTT-3'
CYP2C19*3	5'-CCATTATTTAACCAGCTAGGC-3'	5'-AATGTACTTCAGGGCTTGG-3'

表 2 各组血小板聚集率及抑制率比较			
组别	血小板聚集率		血小板抑制率 %
	治疗前	治疗后	
快代谢组($n=29$)	68.42±8.74	26.35±4.47	42.07±9.23
中代谢组($n=37$)	65.29±9.56	34.52±5.33 ^a	30.77±11.14 ^a
慢代谢组($n=14$)	66.81±7.24	41.62±7.17 ^b	25.19±10.81 ^a
<i>F</i> 值	1.005	41.143	15.446
<i>P</i> 值	> 0.05	< 0.05	< 0.05

注:与快代谢组相比,a $P < 0.05$;与中代谢组相比,b $P < 0.05$

表 3 各组患者治疗 12 个月后发生不良事件比较				
组别	复发	急性血栓 发作	颅内或颅外 出血	不良事件 发生率 例(%)
快代谢组($n=29$)	1(3.45)	0	2(6.90)	3(10.34)
中代谢组($n=37$)	4(10.81)	3(8.11)	2(5.41)	9(24.32)
慢代谢组($n=14$)	3(21.43)	3(21.43)	1(7.14)	7(50.00)
χ^2 值				7.956
<i>P</i> 值				< 0.05

为1,未发生不良事件为0。年龄 ≥ 60 岁为1,<60岁为0; 体质量指数 $> 24\text{ kg/m}^2$ 为1, $\leq 24\text{ kg/m}^2$ 为0; 患有高血压为1,未患有高血压为0; 患有糖尿病为1,未患有糖尿病为0; 血脂异常为1,血脂正常为0; 快代谢型为1,中代谢型为2,慢代谢型为3; 血小板聚集率 $\geq 30\%$ 为1,<30%为0。Logistic 分析结果显示,血小板聚集率过高、血脂异常、年龄较大及体质量指数较高为影响患者发生不良事件的相关因素(均 $P < 0.05$),见表5。

3 讨论

脑血管病多发生于老年群体,是我国居民致残主要因素,其中缺血性脑血管病占比较高,在临床上表现为动脉粥样硬化,具有较高致残率、复发率,不仅严重影响患者生活质量,亦对患者预后造成影响^[79]。氯吡格雷是治疗缺血性脑血管病的主要药物,但部分患者在临床上可发生氯吡格雷抵抗^[10-11]。若患者发生氯吡格雷抵抗,则其活性代谢产物水平降低,将导

致其抑制血小板聚集的作用减弱,增加患者发生血栓风险。因此临床上常通过检测患者血小板聚集率,对患者氯吡格雷抵抗情况进行判断^[12-14]。

本研究结果显示,治疗后,快代谢组血小板聚集率最低,慢代谢组血小板聚集率最高,快代谢组患者血小板抑制率高于中代谢组及慢代谢组,说明不同基因型患者其血小板聚集水平不同,并且快代谢型患者对血小板聚集的抑制效果最好。分析原因可能为采用氯吡格雷治疗,可起到抑制血小板聚集作用,但CYP2C19参与氯吡格雷代谢过程,不同基因型将影响氯吡格雷活性代谢水平,从而降低其对血小板聚集的抑制作用,因此表现为不同基因型患者血小板聚集水平不同。王宇栋等^[15]研究亦表明CYP2C19基因多态性可导致不同基因型患者血小板聚集率不同。其次,CYP2C19基因多态性与血小板聚集率呈正相关,与血小板抑制率呈负相关,说明CYP2C19基因多态性与血小板聚集率及血小板抑制率密切相关,当患者为快代谢型时,其血小板聚集率较低,血小板抑制率较高,若患者为慢代谢型,则其血小板聚集率较高,血小板抑制率较低。另外,快代谢组不良事件发生率较慢代谢组低,分析原因可能为快代谢组患者在氯吡格雷代谢过程中,可催化氯吡格雷产生具备较高活性的代谢产物,从而有利于提高抑制血小板聚集作用,利于降低发生血栓等并发症风险,进而有利于改善患者预后。吴天源等^[16]研究亦表明快代谢型患者发生不良预后风险低于中代谢型及慢代谢型。

经单因素分析显示,不良事件发生组及未发生组患者在年龄、体质量指数、是否患有高血压、是否患有糖尿病、血脂是否异常、基因型及血脂聚集率方面所占比例相比有所差异,并经Logistics 分析得出血小板聚集率过高、血脂异常、年龄较大、体质量指数较高为影响患者发生不良事件的相关因素。分析原因可能为患者血小板聚集率过高,导致患者血小

表4 影响患者发生不良事件的单因素分析					例
指标		发生组 (n=19)	未发生组 (n=61)	χ^2 值	P 值
性别	男	11	40	0.370	> 0.05
	女	8	21		
年龄(岁)	< 60	6	39	6.163	< 0.05
	≥ 60	13	22		
体质量指数 (kg/m^2)	≤ 24	5	37	6.851	< 0.05
	> 24	14	24		
是否患有高血压	是	10	16	4.063	< 0.05
	否	9	45		
是否患有糖尿病	是	12	21	4.935	< 0.05
	否	7	40		
是否饮酒	是	8	16	1.739	> 0.05
	否	11	45		
血脂是否异常	是	11	15	7.325	< 0.05
	否	8	46		
基因型	快代谢型	3	26	7.956	< 0.05
	中代谢型	9	28		
	慢代谢型	7	7		
血小板聚集率 (%)	< 30	2	30	9.019	< 0.05
	≥ 30	17	31		

表5 影响患者发生不良事件的多因素分析						
指标	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
血小板聚集率 $\geq 30\%$	2.442	0.937	6.799	< 0.05	11.500	1.834 ~ 72.111
血脂异常	1.781	0.730	5.955	< 0.05	5.935	1.420 ~ 24.810
年龄 ≥ 60 岁	1.421	0.695	4.183	< 0.05	4.140	1.061 ~ 16.156
体质量指数 $> 24\text{kgm}^2$	1.654	0.737	5.032	< 0.05	5.227	1.232 ~ 22.167
常量	- 5.385	1.247	18.661			

板过度聚集,从而可能形成血栓,造成或加重动脉粥样硬化,并提高患者发生复发等风险,影响患者预后;CYP450在血脂代谢中具有重要作用,当患者血脂异常,则提示CYP2C19基因型代谢不良,从而将增加患者发生动脉粥样硬化风险,并影响患者预后;患者随着年龄增大,则其机体素质逐渐降低,对疾病抵抗程度较弱,从而导致在相同程度病症下,发生不良预后风险更高;患者体质量指数过高,则其血清中总胆固醇含量偏高,从而将增高患者发生动脉粥样硬化风险,并对患者预后造成影响。

综上所述,缺血性脑血管病患者血小板聚集率及预后与CYP2C19基因多态性密切相关,并且血小板聚集率过高、血脂异常、年龄较大及体质量指数较高将增高患者发生不良预后风险。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 金孟浩:实验操作、论文撰写;吴丽君:数据整理、统计学分析;孙孟坊:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] 刘炜,张换立,高超.血管内介入联合静脉溶栓治疗对老年急性缺血性脑血管病患者神经功能、凝血功能及脑血管血流状态的影响[J].川北医学院学报,2022,37(3):340-344.
- [2] AL-KAWAZ M, CHO S M, GOTTESMAN R F, et al. Impact of Cerebral Autoregulation Monitoring in Cerebrovascular Disease: A Systematic Review[J]. Neurocrit Care,2022,36(3):1053-1070.
- [3] 王敏,王敦敬,杜波,等.阿加曲班联合双联抗血小板治疗CYP2C19不同基因型急性缺血性卒中的疗效分析[J].临床内科杂志,2022,39(12):848-850.
- [4] WANG Y, MENG X, WANG A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in CYP2C19 Loss-of-Function Carriers with Stroke or TIA[J]. N Engl J Med,2021,385(27):2520-2530.
- [5] 周正明,杨晨,李红燕.新疆地区缺血性脑卒中患者中氯吡格雷相关基因CYP2C19的基因多态性研究[J].中国临床神经科学,2022,30(6):628-633.
- [6] 赖开生,靳文勋,江慧,等.CYP2C19基因多态性在指导抗血小板药物选择治疗中的意义[J].河北医学,2022,28(8):1325-1331.
- [7] 赵师德,鲜利群,崔鹤.缺血性脑卒中患者外周血TREM-1、MCP-1水平与血管性痴呆的相关性[J].中南医学科学杂志,2022,50(4):576-579.
- [8] SUZUKI H, KANAMARU H, KAWAKITA F, et al. Cerebrovascular pathophysiology of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Histol Histopathol,2021,36(2):143-158.
- [9] HAMMOND-HALEY M, HARTLEY A, ESSA M, et al. Trends in Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease Mortality in Europe: An Observational Study 1990-2017[J]. J Am Coll Cardiol, 2021,77(13):1697-1698.
- [10] 高乐,韩伟.CYP2C19基因多态性与临床因素对PCI术后氯吡格雷反应性的影响[J].中国实验诊断学,2023,27(1):68-72.
- [11] LEE C R, LUZUM J A, SANGKUHL K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update[J]. Clin Pharmacol Ther,2022,112(5):959-967.
- [12] PEREIRA N L, RIHAL C, LENNON R, et al. Effect of CYP2C19 Genotype on Ischemic Outcomes During Oral P2Y12 Inhibitor Therapy: A Meta-Analysis[J]. JACC Cardiovasc Interv,2021,14(7):739-750.
- [13] 袁梅,郝红芬,常虹,等.行CYP2C19基因多态性检测对降低老年脑卒中患者再发风险的临床研究[J].医学理论与实践,2022,35(21):3611-3614.
- [14] 谭东妹,苏健芬,慕燕萍,等.CYP2C19基因检测指导抗凝药物治疗与经皮冠状动脉介入治疗后再发心梗的相关性研究[J].今日药学,2022,32(9):690-693.
- [15] 王宇栋,刘欢年,夏野,等.CYP2C19基因检测对指导老年冠心病患者抗血小板治疗的价值及预后的影响[J].中国老年学杂志,2021,41(19):4161-4164.
- [16] 吴天源,罗义,吕磊,等.CYP2C19基因多态性与急性心肌梗死患者炎症指标、临床预后的相关性[J].广州医药,2022,53(1):1-5.

收稿日期:2023-07-27

(本文编辑:吴迪汉)