·诊治分析·

GPⅠa 及 CYP2C19 基因多态性与急性缺血性卒中复发的相关性分析

吴卓超，周华，王瑛，吴娇芬，谢国民

【关键词】 急性缺血性卒中；复发；GPⅠa；CYP2C19；基因多态性
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.08.014
【中图分类号】 R743.3　【文献标志码】 A　【文章编号】 1671-0800(2025)08-0825-04

急性缺血性卒中（acute ischemic stroke，AIS）又称为急性脑梗死，是由于脑组织血流供应障碍导致的突发局灶性神经功能缺损[1]。AIS 作为目前我国最常见的卒中类型，具有发病率高、致残率高、复发率高等特点[2]。对于 AIS 患者二级预防的治疗，目前临床主要采取阿司匹林和氯吡格雷抗血小板治疗方式[3]。患者常规服用抗血小板药物后，易出现药物耐受性，使得药效下降，AIS 复发风险增加[4]，这种情况被定义为阿司匹林抵抗（aspirin resistance，AR）或氯吡格雷抵抗（clopidogrel resistance，CR）[5]。抗血小板药物疗效下降可能与患者年龄、体质量、药物抵抗相关基因多态性、基础疾病等有关[6-9]。本研究基于糖蛋白Ⅰa（glycoprotein Ⅰa，GPⅠa）及 CYP2C19 基因多态性分析 AR 和 CR 与 AIS 复发的关系，为 AIS 患者二级预防药物个体化精细化治疗方案的制定提供参考，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取宁波市医疗中心李惠利医院 2022 年 11 月至 2024 年 6 月收治的 AIS 患者 230 例，纳入标准：（1）头颅有 AIS 影像表现，且有相关临床症状；（2）年龄≥18 岁；（3）复发患者首发卒中后遵医嘱规律服用抗血小板药物治疗。排除标准：（1）凝血功能障碍者；（2）严重心、肝、肾系统疾病者。根据卒中复发与否将患者分为复发组（79 例）和首发组（151 例）。本研究获得宁波市医疗中心李惠利医院医学伦理委员会批准，豁免/免除知情同意。

1.2　方法　通过本院 HIS 信息系统，获取患者以下临床数据：（1）一般资料，包括性别、年龄、体质量。（2）基础疾病，如高血压、糖尿病、高脂血症、脑梗死史等。（3）不良嗜好，如吸烟、饮酒等。（4）颅内外动脉血管情况。（5）抗血小板药物抵抗基因检测，AR 相关基因型：①敏感型，GPⅠa C807T 型（CC）+GPⅠa G873A 型（GG）；②抵抗型，GPⅠa C807T 型（CT）+GPⅠa G873A 型（GA）或 GPⅠa C807T 型（TT）+GPⅠa G873A 型（AA）。氯吡格雷代谢相关基因型：①快代谢型，CYP2C19*1/*1 型（GG/GG）；②中代谢型，CYP2C19*1/*2 型（GG/GA）及 CYP2C19*1/*3 型（GA/GG）；③慢代谢型，CYP2C19*2/*2 型（GG/AA）、CYP2C19*3/*3 型（AA/GG）及 CYP2C19*2/*3 型（GA/GA）。当等位基因是 C 和 T，总样本量为 N 时，等位基因频率为 $p=(2N_{CC}+N_{CT})/2N$、$q=1-p$，基因型理论频数为 $E_{CC}=p^2N$、$E_{CT}=2pqN$、$E_{TT}=q^2N$，基因型实际频数为观测值，那么 $\chi^2=\Sigma[(\text{实际频数}-\text{理论频数})^2/\text{理论频数}]$，$P=P(\chi^2\geq$ 观测值 $|\ H_0)$，H_0 是 H-W 平衡成立的零假设，$P>0.05$ 为符合平衡状态。

1.3　统计方法　应用 SPSS 21.0 统计系统进行分析，计数资料用例数和百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法；计量资料用均数±标准差或中位数（四分位数）表示，组间比较采用 t 检验、方差分析或秩和检验；遗传平衡状态采用 Hardy-Weinberg 平衡检验；影响因素分析采用 Logistic 回归分析。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

基金项目：宁波市科技计划项目（2023Z196、2024J278）；浙江省省级临床重点专科建设项目（神经内科）
作者单位：315040 宁波，宁波市医疗中心李惠利医院
通信作者：谢国民，Email：drxie01@qq.com

2 结果

2.1 两组一般资料比较 复发组平均年龄明显高于首发组（$P < 0.05$），其他资料差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$），见表 1。

2.2 两组药物抵抗基因型比较 两组阿司匹林、氯吡格雷基因型差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$），复发组氯吡格雷中/慢代谢合并AR基因型比例高于首发组（$P < 0.05$），见表 2。

2.3 Hardy-Weinberg 平衡试验 GPⅠa C807T、GPⅠa G873A、CYP2C19*2G/A 及 CYP2C19*3G/A 符合 H-W 平衡（均 $P > 0.05$），见表 3。

2.4 两组 GPⅠa 和 CYP2C19 基因型及等位基因比较 复发组 GPⅠa C807T 为 TT 基因型比例、T 等位基因出现的频率高于首发组（均 $P < 0.05$）；GPⅠa G873A 为 AA 基因型比例、A 等位基因出现的频率亦高于首发组（均 $P < 0.05$），见表 4。

2.5 AIS 复发的影响因素 年龄升高、GPⅠa C807T（TT）+ GPⅠa G873A（AA）AR 基因型均是 AIS 复发的独立危险因素（均 $P < 0.05$），见表 5。

3 讨论

AIS 已成为世界范围内残疾和死亡的主要原因之一[10]。中国慢性病前瞻性研究数据显示，首次 AIS 后存活的患者 1 年内复发率为 17%，5 年内复发率为 41%[11]。

血小板聚集依赖于血小板活化，血小板活化又依赖于 GPⅠa/Ⅱa 复合物与胶原的结合，而 GPⅠa 基因多态性不仅可以改变 GPⅠa/Ⅱa 分子的数量，也会导致GPⅠa/Ⅱa受体密度增加，从而导致AR[12]。早年有报道称 GPⅠa 807 TT（873 AA）基因型与 AR 的风险增加有关[13-14]。近年来荟萃分析提示，GPⅠa C807T 等位基因多态性与亚洲人阿司匹林反应性差异相关[15]，其中 CT 和 TT 基因型在缺血性疾病人群中使 AR 风险增加 48%[16]。另有研究表明脑缺血急性期 AR 与更高的中期血管事件复发风险相关[17]；亚

表 1 首发组与复发组急性缺血性卒中患者一般资料比较

项目	首发组（n=151）	复发组（n=79）	χ^2（t）值	P 值
男性[例（%）]	105（69.5）	45（57.0）	3.62	＞0.05
年龄（岁）	62.5±11.6	66.0±12.5	（2.08）	＜0.05
体质量（kg）	66.97±12.11	65.38±11.72	（0.95）	＞0.05
吸烟[例（%）]	64（42.4）	24（30.4）	3.16	＞0.05
饮酒[例（%）]	47（31.1）	18（22.8）	1.78	＞0.05
高血压[例（%）]	114（75.5）	65（82.3）	1.38	＞0.05
糖尿病[例（%）]	47（31.1）	30（38.0）	1.09	＞0.05
高脂血症[例（%）]	16（10.6）	11（13.9）	0.55	＞0.05
颅内血管粥样硬化或斑块形成[例（%）]	62（41.1）	31（39.2）	0.07	＞0.05
外周血管粥样硬化或斑块形成[例（%）]	83（55.0）	41（51.9）	0.20	＞0.05

表 2 首发组与复发组急性缺血性卒中患者阿司匹林和氯吡格雷药物抵抗基因型比较 例（%）

组别	首发组（n=151）	复发组（n=79）	χ^2 值	P 值
阿司匹林敏感型	78（51.7）	33（41.8）	2.03	＞0.05
阿司匹林抵抗型	73（48.3）	46（58.2）		
氯吡格雷快代谢型	57（37.7）	23（29.1）	1.85	＞0.05
氯吡格雷中代谢型	81（53.6）	47（59.5）		
氯吡格雷慢代谢型	13（8.6）	9（11.4）		
氯吡格雷中/慢代谢合并阿司匹林抵抗型基因型	40（26.5）	36（45.6）	8.53	＜0.05
氯吡格雷快代谢和（或）阿司匹林敏感型基因型	111（73.5）	43（54.4）		

注：氯吡格雷快代谢和（或）阿司匹林敏感型基因型包括氯吡格雷快代谢基因型+阿司匹林抵抗型基因型、氯吡格雷中慢代谢型基因型+阿司匹林敏感型基因型、氯吡格雷快代谢基因型+阿司匹林敏感型基因型。

表 3 Hardy-Weinberg 平衡试验

基因（SNP）	基因型实际频数	基因型理论频数	χ^2 值	P 值
GPⅠa C807T	CC（111）；CT（97）；TT（22）	CC（110.610）；CT（97.780）；TT（21.610）	0.02	＞0.05
GPⅠa G873A	GG（111）；GA（97）；AA（22）	GG（110.610）；GA（97.780）；AA（21.610）	0.02	＞0.05
CYP2C19*2G/A	GG（94）；GA（110）；AA（26）	GG（96.526）；GA（104.948）；AA（28.526）	0.53	＞0.05
CYP2C19*3G/A	GG（211）；GA（19）；AA（0）	GG（211.392）；GA（18.215）；AA（0.392）	0.43	＞0.05

表 4　首发组与复发组急性缺血性卒中患者 GPⅠa 和 CYP2C19 基因型及等位基因比较　例(%)

基因	基因型	首发组(n=151)	复发组(n=79)	χ^2 值	P 值
GPⅠa C807T				7.03	＜0.05
	CC	78(51.7)	33(41.8)	2.03	＞0.05
	CT	64(42.4)	33(41.8)	0.01	＞0.05
	TT	9(6.0)	13(16.5)	6.61	＜0.05
GPⅠa G873A				7.03	＜0.05
	GG	78(51.7)	33(41.8)	2.03	＞0.05
	GA	64(42.4)	33(41.8)	0.01	＞0.05
	AA	9(6.0)	13(16.5)	6.61	＜0.05
GPⅠa C807T 等位基因				5.07	＜0.05
	C	220(72.8)	99(62.7)		
	T	82(27.2)	59(37.3)		
GPⅠa G873A 等位基因				5.07	＜0.05
	G	220(72.8)	99(62.7)		
	A	82(27.2)	59(37.3)		
CYP2C19*2G/A				3.42	＞0.05
	GG	68(45.0)	26(32.9)	3.15	＞0.05
	GA	66(43.7)	44(55.7)	2.99	＞0.05
	AA	17(11.3)	9(11.4)	0.00	＞0.05
CYP2C19*3G/A				0.59	＞0.05
	GG	137(90.7)	74(93.7)		
	GA	14(9.3)	5(6.3)		
CYP2C19*2G/A 等位基因				1.71	＞0.05
	G	202(66.9)	96(60.8)		
	A	100(33.1)	62(39.2)		
CYP2C19*3G/A 等位基因				0.57	＞0.05
	G	288(95.4)	153(96.8)		
	A	14(4.6)	5(3.2)		

表 5　急性缺血性卒中复发相关危险因素的 Logistic 回归分析

变量	B 值	β值	Waldχ^2 值	P 值	OR 值	95.0%CI
年龄	0.024	0.012	4.017	＜0.05	1.025	1.001 ～ 1.049
GPIa(TT+AA)	1.127	0.465	5.874	＜0.05	3.086	1.241 ～ 7.677

组分析进一步提示AR患者脑卒中复发的风险更大[18]。笔者猜想基因多态性引起的AR也可能导致患者急性脑卒中复发概率增加。本研究结果显示，GPⅠa C807T为TT基因型，GPⅠa G873A为AA基因型AIS复发概率显著增加，且GPⅠaC807T位点出现T等位基因、GPⅠaG873A位点出现A等位基因的患者AIS复发概率显著增加。多因素分析提示，GPⅠa C807T(TT)+ GPⅠa G873A(AA)AR基因型是AIS复发的独立危险因素。

肝药酶 CYP2C19是氯吡格雷肝脏生物转化过程中的关键酶，其基因变异与氯吡格雷反应异质性有关[19]。在亚洲人群中，CYP2C19*2等位基因为A、基因型为GA、AA和GG+GA可增加氯吡格雷耐药性[20]。CYP2C19*2/*3等位基因变异患者在氯吡格雷治疗期间存在CR风险[8]。有研究发现[21]，年龄＞70岁、肥胖、大动脉粥样硬化、CYP2C19基因多态性导致的CR等是AIS复发入院的独立危险因素。但也有研究提示[22]，不同CYP2C19基因型与脑梗死的复发无关。本研究结果提示，在复发患者与首发患者中 CYP2C19相关基因型及等位基因没有明显差异，但氯吡格雷中/慢代谢合并AR基因型AIS复发概率显著增加。

研究发现，高龄、低血浆白蛋白水平、高肌酐水平、高尿酸水平、低血小板计数、低血小板比容、高体质量指数、糖尿病、高空腹血糖水平和高糖化血红蛋白(HbA1c)水平可能会增加CR的风险[7,23]。近年来发现 HbA1c 水平升高的患者血栓素 B2水平也增加，意味着血糖控制不佳可能会增加AR的风险[24]。

因此除基因多态性外，其他因素也可能导致 CR 及 AR，从而引起卒中复发。本研究结果提示，复发患者平均年龄明显升高，进一步分析显示年龄升高是 AIS 复发的独立危险因素。

综上所述，在 AIS 治疗过程中，需要对患者开展用药教育，完善 AR 和 CR 基因检测，从而为尽可能预防卒中复发制定个体化用药方案。但本研究为回顾性单中心研究，且仅探讨了 GPⅠa C807T、GPⅠa G873A、CYP2C19*2G/A 及 CYP2C19*3G/A 4 个基因位点的基因多态性。有待后续设计随机对照研究，增加单中心的样本量或纳入多个医疗中心的样本，涉及更多的基因位点，进一步探讨抗血小板药物抵抗基因多态性与 AIS 复发的关系。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] SARRAJ A, PUJARA D K, CAMPBELL B C. Current state of evidence for neuroimaging paradigms in management of acute ischemic stroke[J]. Ann Neurol, 2024, 95(6): 1017-1034.

[2] 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,彭斌,等.中国急性缺血性卒中诊治指南 2023[J].中华神经科杂志,2024,57(6):523-559.

[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,王拥军,等.中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022[J].中华神经科杂志,2022,55(10):1071-1110.

[4] YI X, WANG C, LIU P, et al. Antiplatelet drug resistance is associated with early neurological deterioration in acute minor ischemic stroke in the Chinese population[J]. J Neurol, 2016, 263 (8): 1612-1619.

[5] 倪晓珺,逄晓云.急性脑梗死或短暂性脑缺血发作患者抗血小板治疗后血小板高反应性影响因素分析[J].药学服务与研究,2020, 20(3):174-177,187.

[6] LIU H, WANG Y, ZHENG J, et al. Platelet glycoprotein gene Ia C807T, HPA-3, and Ibα VNTR polymorphisms are associated with increased ischemic stroke risk: Evidence from a comprehensive meta-analysis[J]. Int J Stroke, 2017, 12(1): 46-70.

[7] ZHONG J Y, YU Q L, ZHENG N, et al. Gene polymorphisms of insulin secretion signaling pathway associated with clopidogrel resistance in Han Chinese population[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35 (11): e23970.

[8] LI Z, DONG W, YANG D, et al. Body weight, CYP2C19, and P2Y12 receptor polymorphisms relate to clopidogrel resistance in a cohort of Chinese ischemic stroke patients with aspirin intolerance[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76(11): 1517-1527.

[9] JASTRZEBSKA M, LISMAN D, SZELEPAJLO A, et al. Evaluation of platelet reactivity during combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary artery disease in relation to diabetes type 2 and the GPIIB/IIIA receptor gene polymorphism[J]. J Physiol Pharmacol, 2019, 70(2):175-185.

[10] QIN L H, TONG F, LI S J, et al. Beyond pharmacology: The biological mechanisms of remote ischemic conditioning in cerebrovascular disease[J]. Biomolecules, 2024, 14(11): 1408.

[11]《中国脑卒中防治报告 2021》编写组,王陇德.《中国脑卒中防治报告 2021》概要[J]. 中国脑血管病杂志,2023,20(11):783-792,封 3.

[12] AL-AZZAM S I, ALZOUBI K H, KHABOUR O F, et al. The contribution of platelet glycoproteins (GPIa C807T and GPIba C-5T) and cyclooxygenase 2 (COX-2G-765C) polymorphisms to platelet response in patients treated with aspirin[J]. Gene, 2013, 526 (2): 118-121.

[13] CASORELLI I, DE STEFANO V, LEONE A M, et al. The C807T/G873A polymorphism in the platelet glycoprotein Ia gene and the risk of acute coronary syndrome in the Italian population[J]. Br J Haematol, 2001, 114(1): 150-154.

[14] GIUSTI B, GORI A M, MARCUCCI R, et al. Role of glycoprotein Ia gene polymorphisms in determining platelet function in myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention on dual antiplatelet treatment[J]. Atherosclerosis, 2008, 196(1):341-348.

[15] YANG J S, CHEN X L, ZHOU J L, et al. Associations of candidate gene polymorphisms with poor responsiveness to aspirin: A meta-analysis[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2018.[2025-03-27].https://doi.org/10.1111/1440-1681.12973.

[16] LI C X, SUN L C, WANG Y Q, et al. The associations of candidate gene polymorphisms with aspirin resistance in patients with ischemic disease: A meta-analysis[J]. Hum Genomics, 2024, 18(1): 135.

[17] WIŚNIEWSKI A, FILIPSKA K, SIKORA J, et al. Aspirin resistance affects medium-term recurrent vascular events after cerebrovascular incidents: A three-year follow-up study[J]. Brain Sci, 2020, 10(3):179.

[18] ZHANG N, WANG Z H, ZHOU L H. Aspirin resistance are associated with long-term recurrent stroke events after ischaemic stroke[J]. Brain Res Bull, 2017, 134: 205-210.

[19] LAN H, YING T, XI-HUA S, et al. Anti-platelet therapy in mild cerebral infarction patients on the basis of CYP2C19 metabolizer status[J]. Cell Transplant, 2019, 28(8): 1039-1044.

[20] SUN Y, LU Q, TAO X F, et al. Cyp2C19*2 polymorphism related to clopidogrel resistance in patients with coronary heart disease, especially in the Asian population: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Genet, 2020, 11: 576046.

[21] 李普华,蔡慧,黄汉宁. 急性缺血性脑卒中患者复发再入院的相关危险因素分析[J]. 中国医学创新,2019,16(34):149-152.

[22] 刘德彬,陈晓璞,陈文杰,等. 阿司匹林、氯吡格雷抵抗相关基因多态性及其与复发性脑梗死的关系[J]. 临床荟萃,2022,37(4): 320-324.

[23] EL-KHODARY N M, EL-BEHERY A M, EL-ASKARY N A, et al. The correlation between platelet responsiveness to clopidogrel and CYP2C19 polymorphism in patients with peripheral vascular disease[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(19): 6065-6076.

[24] GEE S E, MA'AYEH M, KNISS D, et al. Glycemic control and aspirin resistance in patients taking low-dose aspirin for pre-eclampsia prevention[J]. Am J Perinatol, 2022, 39(4): 349-353.

收稿日期:2025-04-07

（本文编辑:孙海儿）