

· 论 著 ·

强化氯吡格雷对 CYP2C19 中慢代谢型 轻型卒中患者的疗效与安全性

马冬娇¹, 陈国芳^{1,2}, 冯尧^{1,2}, 肖成华³, 王炎强⁴

1. 徐州医科大学徐州临床学院, 江苏 徐州 221009; 2. 徐州市中心医院神经内科, 江苏 徐州 221009;
3. 徐州医科大学附属医院神经内科, 江苏 徐州 221006; 4. 潍坊医学院附属医院神经内二科, 山东 潍坊 261000

摘要: **目的** 探讨强化氯吡格雷治疗 CYP2C19 中慢代谢型的急性轻型缺血性卒中 (AMIS) 患者的疗效与安全性。**方法** 选取 2020 年 6 月至 2021 年 2 月徐州市中心医院收治的 90 例 AMIS 患者。所有患者于入院当天采用口腔取样, 进行床旁即时基因检验, 将 CYP2C19 中慢代谢型的患者随机分为标准组与强化组。采用 NIHSS 评分和 mRS 评分评估两组患者抗血小板治疗前后的神经功能缺损程度和预后情况, 统计治疗期间不良事件发生率。**结果** 强化组治疗 21 d、90 d NIHSS 评分均较标准组下降更显著 ($P < 0.05$)。治疗 90 d, 强化组治疗预后良好比例 (85.2%, 23/27) 高于标准组 (59.3%, 16/27), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.523$, $P = 0.033$)。两组治疗 90 d 内卒中复发和出血转化差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 强化氯吡格雷治疗能改善 CYP2C19 中慢代谢型的 AMIS 患者神经功能缺损程度和 90 d 预后, 不增加出血转化等不良反应事件, 但不能降低 90 d 卒中复发率。

关键词: CYP2C19 基因多态性; 氯吡格雷; 强化治疗; 轻型卒中; 抗血小板

中图分类号: R743.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)08-1051-04

Efficacy and safety of enhanced clopidogrel in patients with medium and slow metabolic type of CYP2C19 mild stroke

MA Dong-jiao*, CHEN Guo-fang, FENG Yao, XIAO Cheng-hua, WANG Yan-qiang

*The Xuzhou Clinical College of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221009, China

Corresponding author: CHEN Guo-fang, E-mail: cgfxdd@126.com

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of intensive clopidogrel in the treatment of patients with CYP2C19 chronic acute minor ischemic stroke (AMIS). **Methods** A total of 90 AMIS patients admitted to Xuzhou Central Hospital from June 2020 to February 2021 were selected. On the day of admission, oral sampling was taken for point-of-care (POCT) genetic testing, and patients with CYP2C19 slow-metabolic type were randomly divided into standard group and intensive group. NIHSS score and mRS score were used to evaluate the degree of neurological impairment and prognosis of two groups before and after antiplatelet treatment, and the incidence of adverse events during treatment was counted. **Results** The NIHSS score of the intensive group decreased more significantly than that of the standard group ($P < 0.05$). After 90 days of follow-up, the proportion of good prognosis in the intensive group (85.2%, 23/27) was higher than that in the standard group (59.3%, 16/27), the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.523$, $P = 0.033$). There was no significant difference between the two groups in stroke recurrence and hemorrhage transformation within 90 days of treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Intensive clopidogrel treatment can improve neurological impairment and prognosis at 90 days of patients with AMIS of CYP2C19 type, without increasing adverse events such as hemorrhage transformation, but without reducing the recurrence rate of 90 days of stroke.

Keywords: CYP2C19 gene polymorphism; Clopidogrel; Intensive therapy; Mild stroke; Anti-plate

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81870943); Open Research Project of Jiangsu Key Laboratory of New Drug Research and Clinical Pharmacy (XZSYSKF2020022)

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.08.004

基金项目: 国家自然科学基金 (81870943); 江苏省新药研究与临床药学重点实验室开放研究课题 (XZSYSKF2020022)

通信作者: 陈国芳, E-mail: cgfxdd@126.com

出版日期: 2022-08-20

据流行病学调查,轻型卒中占缺血性卒中的46.4%^[1]。随着医疗水平的提升,轻型卒中早期进展、易复发的特点也越来越引起重视^[2]。氯吡格雷用于伴有急性非致残性脑血管事件高危人群的疗效研究发现,在经典抗血小板药物阿司匹林基础上联合氯吡格雷能有效降低非致残性脑血管病患者32%的复发风险^[3]。氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性轻型缺血性卒中(acute minor ischemic stroke, AMIS)已经成为国内外推荐的治疗方案^[4-5]。

氯吡格雷的药代学特性决定了它需要肝脏细胞色素 P450 酶才能进行生物转化,从而成为具有活性的硫醇代谢物才能起到抗血小板聚集的作用^[6]。其中 CYP2C19 基因作用显著,它将基因变异与活性代谢产物水平联系在一起^[7]。既往多项研究表明,CYP2C19 中慢代谢型的患者将氯吡格雷转化为活性代谢产物的能力降低^[8-9]。随着基因检测技术的日臻成熟,基因分型指导抗血小板治疗方案得以不断优化。相关研究结果均表明,基因分型指导联合抗血小板治疗与传统未经选择治疗策略相比,能更有效地抑制血小板活性^[10-11]。中国一项纳入 339 例冠脉支架植入术患者的随机对照研究证实,对 CYP2C19 中间代谢型患者给予强化氯吡格雷治疗,可以提高血小板抑制水平,降低主要不良心血管发生事件,同时不增加出血的风险^[12]。但目前缺血性脑血管病领域仍缺乏类似研究,对于携带 CYP2C19 功能缺失等位基因患者,增加氯吡格雷剂量能否提高轻型卒中患者疗效及预后亟需相关研究证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月至 2021 年 2 月徐州市中心医院收治的 90 例 AMIS 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[6] 诊断标准;且颅脑 CT 平扫排除出血;(2)入院美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 ≤ 5 分;(3)在发病后 72 h 内经即时检验(point-of-care testing, POCT)基因检测为 CYP2C19 中慢代谢型;(4)患者及家属签署知情同意书。排除标准:(1)存在双联抗血小板禁忌证;(2)既往卒中遗留严重神经功能障碍,改良 Rankin 量表(mRS)评分 ≥ 2 分;(3)接受静脉溶栓治疗;(4)接受血管内介入治疗;(5)未按时完成随访。研究经徐州市中心医院伦理委员会批准(XZXY-LJ-20190710-013)。90 例 AMIS 患者经 POCT 基因检

测,其中中慢代谢型有 54 例,将 54 例患者随机分为标准组与强化组各 27 例,两组患者一般情况对比差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者基本资料比较 ($n=27$)

Tab. 1 Comparison of basic data between two groups ($n=27$)

项目	标准组	强化组	t/χ^2 值	P 值
男性[例(%)]	17(63.0)	20(74.1)	0.773	0.379
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	67.38 \pm 11.70	67.70 \pm 10.74	4.380	0.878
血管危险因素 [例(%)]				
高血压	19(70.4)	18(66.7)	0.086	0.770
糖尿病	15(55.6)	19(70.4)	1.271	0.260
高脂血症	10(37.0)	12(44.4)	0.307	0.580
冠心病	6(22.2)	9(33.3)	0.831	0.362
房颤	4(14.8)	3(11.1)	0.171	0.679
既往卒中心	4(14.8)	2(7.4)	0.750	0.386
入院 NIHSS 评分 (分, $\bar{x}\pm s$)	3.13 \pm 0.83	3.05 \pm 0.83	0.354	0.725

1.2 治疗方法 标准组:氯吡格雷 75 mg 联合阿司匹林 100 mg 治疗 21 d,后氯吡格雷 75 mg 单药治疗至 90 d。强化组:氯吡格雷 150 mg 联合阿司匹林 100 mg 治疗 21 d,后氯吡格雷 150 mg 单药治疗至 90 d。

1.3 CYP2C19 基因检测 基因型检测仪器采用重庆京因生物科技有限责任公司生产的颊黏膜快速基因检测仪。根据 CYP2C19 基因型结果,筛选出携带 * 2 或/和 * 3 基因型,即为功能缺失等位基因。

1.4 观察指标 评定治疗前、治疗 7 d、治疗 21 d、治疗 90 d NIHSS 和 mRS 评分。所有患者均采用到院随访,对患者进行 NIHSS、mRS 评分以及记录新发卒中事件和出血等不良事件。mRS 评分 0~2 分为预后良好,mRS 评分 3~6 分为预后不良。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内不同时间点比较采用重复测量的方差分析;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 NIHSS 评分比较 两组治疗 7 d 组间对比 NIHSS 评分差异无统计学意义($P>0.05$);强化组治疗 21 d、90 d NIHSS 评分均较标准组下降更显著($P<0.05$)。两组治疗 21 d、90 d 后,组内对比 NIHSS 评分差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表2 两组治疗前后NIHSS评分比较 (n=27,分, $\bar{x}\pm s$)Tab. 2 Comparison of NIHSS scores between two groups before and after treatment (n=27, point, $\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗7 d	治疗21 d	治疗90 d
标准组	3.13±0.83	3.05±0.83	2.23±0.24 ^a	2.13±0.79 ^a
强化组	3.05±0.83	2.97±0.43	2.05±0.54 ^{ab}	1.78±0.33 ^{ab}
$F_{\text{组间}}/P_{\text{组间}}$		15.214/0.023		
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}$		8.675/0.037		
$F_{\text{交互}}/P_{\text{交互}}$		20.621/0.015		

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与标准组同时点比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗90 d预后比较 治疗90 d,强化组治疗预后良好比例(85.2%, 23/27)高于标准组(59.3%, 16/27),差异有统计学意义($\chi^2=4.523$, $P=0.033$)。

2.3 两组治疗90 d内不良事件比较 治疗90 d,标准组卒中复发比例(29.6%, 8/27)高于强化组(22.2%, 6/27),但差异无统计学意义($\chi^2=0.386$, $P>0.05$)。两组均无出血转化。

3 讨论

氯吡格雷作为一种价格低廉、使用方便、且出血风险较低的2代噻吩吡啶类药物,通过不可逆的抑制血小板ADP受体,已经广泛应用于对阿司匹林不耐受的缺血性脑卒中患者。研究表明,氯吡格雷代谢与卒中患者预后息息相关^[13],氯吡格雷联合阿司匹林双联抗血小板治疗也已经被证实能够改善急性轻型缺血性脑卒中患者预后,并降低卒中复发率^[5]。但氯吡格雷是前体药物,经肝细胞色素P450酶代谢后,约85%以原药的形式被血液中的酯酶灭活,只有15%的前药可转化为有效的活性代谢物,进而发挥抗血小板作用。许多药物遗传和临床研究表明,在细胞色素P450中,CYP2C19基因型与氯吡格雷代谢明显相关^[14-15]。CYP2C19基因的多态性对氯吡格雷代谢的影响越来越受重视,特别是CYP2C19*2和*3基因型。这两个基因突变造成终止码提前,严重影响氯吡格雷的抗血小板能力,中国人的CYP2C19基因变异率高达58.8%^[4]。既往研究显示中慢代谢型患者口服氯吡格雷治疗PCI术后心肌梗死,具有更高的心血管事件发生率^[16]。同理,脑梗死与心肌梗死有着相似的病理生理机制,携带功能缺失等位基因影响着轻型卒中患者双联抗血小板治疗的预后。

目前检测CYP2C19基因多态性的方法大多是通过静脉血获取,此种方法获取结果的时间根据不同实验室,一般为2~3 d,有时甚至需要1周。本研究通

过刮取颊黏膜进行POCT基因分型检测,能够在1 h获取基因分型结果,从而快速进行用药分组,评价强化抗血小板治疗和常规抗血小板治疗,两种治疗策略的有效性和安全性,为精确个体化抗血小板治疗提供现实依据。研究表明,这种POCT检测方法与静脉血检测结果具有高度一致性,准确率达99%以上,随机大样本、多中心的CHANCE II研究即使用此POCT检查法^[17]。

本研究发现中慢代谢型的患者,强化组治疗90 d预后较标准组更优,表明强化氯吡格雷治疗有效改善患者90 d临床预后。Choi等^[18]报道增加氯吡格雷剂量能提高血小板抑制率。研究证实根据血栓弹力图检测结果,对氯吡格雷低反应者使用三联抗血小板治疗能有效降低心脑血管事件的复发率,然而三联抗血小板治疗增加卒中患者的出血风险,该策略对于卒中患者的借鉴价值有限^[19]。由于氯吡格雷吸收率低,本研究仅通过增加氯吡格雷剂量,提高血药浓度,在不增加出血风险的同时,以此达到增强抗血小板治疗的作用,且未增加出血风险,这与以往的研究结论一致^[20]。有研究发现两组治疗7 d NIHSS评分差异无统计学意义,其中一个原因为氯吡格雷抑制血小板聚集作用在3~7 d达到稳态^[21]。其次中慢代谢型患者本身氯吡格雷吸收率较低再加上个体胃肠道功能差异^[22],以及合并服用相关药物有关^[23-24]。这些导致两组治疗7 d NIHSS评分差异无统计学意义。

除此之外,本研究还发现,强化氯吡格雷虽不会增加出血风险,但并不能显著减少90 d内的卒中复发率。既往研究表明,有颅内、外大血管狭窄的脑梗死患者,特别是轻型卒中患者早期更容易进展和复发^[25-26],这可能是本研究中强化氯吡格雷并不能显著减少卒中复发率有关。

本研究虽为前瞻性研究,但为单中心研究,样本量偏少,未对中、慢代谢型患者进行亚组分析。未将梗死部位、有无颅内、外大血管狭窄纳入分析,期待大样本、多中心、前瞻性临床研究加以验证。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, et al. China stroke statistics 2019: a report from the national center for healthcare quality management in neurological diseases, China national clinical research center for neurological diseases, the Chinese stroke association, national center for chronic and non-communicable disease control and prevention, Chinese center for disease control and prevention and insti-

- tute for global neuroscience and stroke collaborations [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5(3): 211-239.
- [2] Wang YJ, Li ZX, Wang YL, et al. Chinese Stroke Center Alliance: a national effort to improve healthcare quality for acute stroke and transient ischaemic attack: rationale, design and preliminary findings [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2018, 3(4): 256-262.
- [3] Wang YJ, Wang YL, Zhao XQ, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(1): 11-19.
- [4] Warner J, Harrington R, Sacco R, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2019, 50(12): 3331-3332.
- [5] 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.
- Neurology branch of Chinese Medical Association, Cerebrovascular disease group of Neurology branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(9): 666-682.
- [6] Pereira NL, Rihal CS, So DYF, et al. Clopidogrel pharmacogenetics [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(4): e007811.
- [7] Patti G, Micieli G, Cimminiello C, et al. The role of clopidogrel in 2020: a reappraisal [J]. *Cardiovasc Ther*, 2020, 2020: 8703627.
- [8] Miao J, Liu R, Li Z. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(21): 2249-2251.
- [9] 董林, 包进, 赵昕亚, 等. 冠心病 PCI 术后氯吡格雷药效与 CYP2C19 多态性的关系 [J]. *中国临床研究*, 2019, 32(9): 1230-1233.
- Dong L, Bao J, Zhao XY, et al. Relationship between the efficacy of clopidogrel and CYP2C19 polymorphism after PCI for coronary heart disease [J]. *Chin J Clin Res*, 2019, 32(9): 1230-1233.
- [10] Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease [J]. *JAMA J Am Med Assoc*, 2011, 306(20): 2221-2228.
- [11] Roberts JD, Wells GA, le May MR, et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9827): 1705-1711.
- [12] 张鹏博, 张金盈. 经皮冠状动脉介入术后不同剂量氯吡格雷治疗 CYP2C19 基因中代谢型急性冠脉综合征的安全性研究 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20(6): 689-693.
- Zhang PB, Zhang JY. Safety of different doses of clopidogrel in CYP2C19 intermediate metabolizers with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention [J]. *Chin Gen Pract*, 2017, 20(6): 689-693.
- [13] Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(3): 215-225.
- [14] Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 90(2): 328-332.
- [15] Ellithi M, Baye J, Wilke RA. CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy: promises and pitfalls [J]. *Pharmacogenomics*, 2020, 21(12): 889-897.
- [16] Botton MR, Whirl-Carrillo M, del Tredici AL, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C19 [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(2): 352-366.
- [17] Meng X, Wang AX, Zhang GJ, et al. Analytical validation of GMEX rapid point-of-care CYP2C19 genotyping system for the CHANCE-2 trial [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2021, 6(2): 274-279.
- [18] Choi H, Ryu J, Seo H, et al. Is a high maintenance dose of clopidogrel suitable for overcoming clopidogrel resistance in patients? [J]. *Int J Clin Pharm*, 2015, 37(5): 758-761.
- [19] Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, et al. Triple versus guideline antiplatelet therapy to prevent recurrence after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack: the TARDIS RCT [J]. *Health Technol Assess*, 2018, 22(48): 1-76.
- [20] 史文冰, 付道存, 郑效坤, 等. 急性冠脉综合征患者介入治疗早期增加阿司匹林和氯吡格雷剂量对主要不良心血管事件的影响 [J]. *心脏杂志*, 2011, 23(6): 782-785.
- Shi WB, Fu DC, Zheng XK, et al. Effect of increased dosage of aspirin and clopidogrel on major adverse cardiovascular events in early treatment of patients with acute coronary syndrome [J]. *Chin Heart J*, 2011, 23(6): 782-785.
- [21] Silva FB, Almeida Junior GL, Neno A, et al. Resistance to clopidogrel: prevalence and associate variables [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2012, 99(6): 1135-1141.
- [22] Taubert D, Kastrati A, Harlfinger S, et al. Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose [J]. *Thromb Haemost*, 2004, 92(2): 311-316.
- [23] Danese E, Fava C, Beltrame F, et al. Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention: comparison between vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation assay and multiple electrode aggregometry [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(2): 282-293.
- [24] 钱凤丹, 高岸, 汪硕闻, 等. 阿司匹林与氯吡格雷代谢相关基因多态性现状分析及对缺血性脑卒中复发的影响 [J]. *中南药学*, 2021, 19(5): 1019-1024.
- Qian FD, Gao A, Wang SW, et al. Analysis of aspirin and clopidogrel metabolism related gene polymorphism and its effect on the recurrence of ischemic stroke [J]. *Central South Pharm*, 2021, 19(5): 1019-1024.
- [25] Amarenco P, Lavallée PC, Tavares LM, et al. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(23): 2182-2190.
- [26] Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, et al. National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2013, 44(4): 1153-1157.