

王拥军团队于 Circulation 发表卒中二级预防 Meta 分析 基因多态性影响氯吡格雷疗效

▲ 本报记者 裘佳



王拥军 教授



王伊龙 教授

氯吡格雷具有抑制血小板聚集的作用，其在卒中二级预防中的作用已被确切证明。然而，由于个体差异的存在，部分患者存在氯吡格雷抵抗现象。基因多态性，特别是携带 CYP2C19 功能缺失等位基因，与急性缺血性卒中或短暂性脑缺血发作（TIA）患者氯吡格雷疗效关系的研究仍较少，而且结论也各不一致。

1月3日，《循环》（Circulation）杂志刊登了首都医科大学附属北京天坛医院王拥军教授、王伊龙教授团队的一项 Meta 分析结果，证实了在氯吡格雷治疗的急性缺血性卒中/TIA 患者中，携带功能缺失等位基因 CYP2C19 的患者比未携带的患者发生卒中和复合血管事件的风险更高。该研究是继 2016 年 6 月 24 日《美国医学会杂志》（JAMA）杂志发表该团队 CHANCE 研究基因亚组结果的进一步延伸（Circulation.2017;135:21）。

北京天坛医院该研究团队系列研究结果的刊登，是我国科学家研究的脑血管病精准医学研究取得的突破性进展，标志着我国脑血管病精准医学研究已引领世界，将在世界范围内产生重大影响。



研究简介

携带功能缺失等位基因 CYP2C19 的卒中/TIA 用氯吡格雷二级预防疗效差

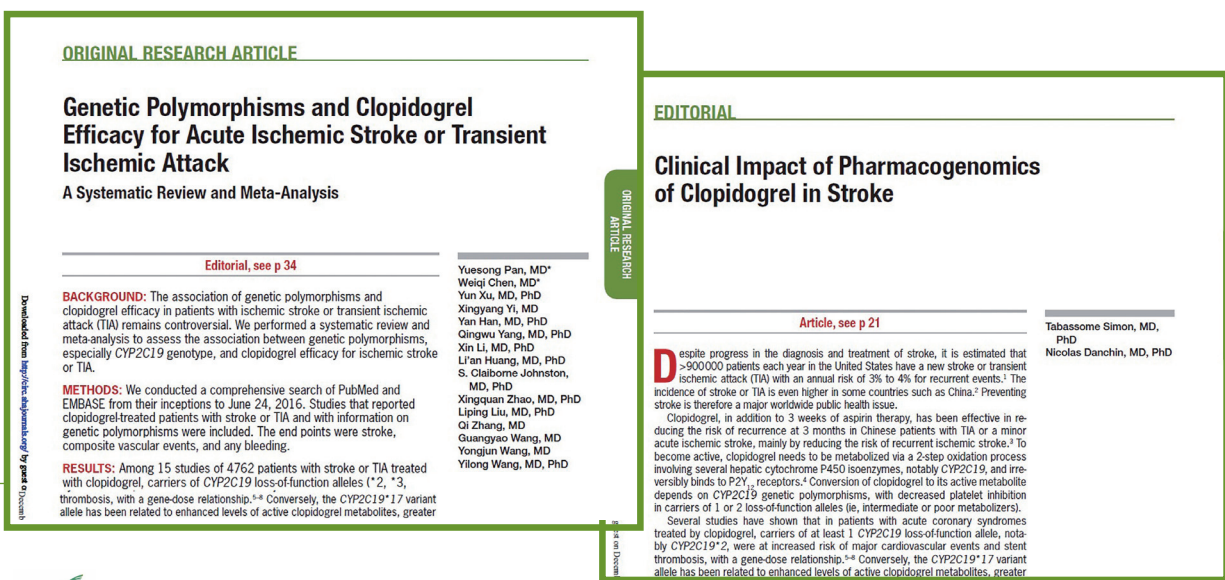
研究者对 PubMed 和 EMBASE 数据库从数据库建库起到 2016 年 6 月 24 日期间的文献进行了全面检索。纳入国内外 15 项研究 4762 例经氯吡格雷治疗的缺血性卒中或 TIA 患者。研究的事件结局包括卒中复发、联合血管事件和任何出血等。

结果显示，相比于无携带者，CYP2C19 功能缺失等位基因的携带者（*2, *3 和 / 或 *8）显著增加了卒中复发风险（12.0% 与 5.8%，RR=1.92）。相比无携带者，CYP2C19 功能缺失等位基因携带者同样显著增加了联合

血管事件结局的发生率（13.7% 与 9.4%，RR=1.51，P=0.01）。CYP2C19 功能缺失等位基因的携带者与非携带者的出血发生率无显著差异。

除 1 项研究报告 PON1、P2Y12 和 COX-1 基因与结局相关外，CYP2C19 之外的其他基因型变异与患者的临床结局间均无相关性。

该 Meta 分析表明，采用氯吡格雷治疗的急性缺血性卒中/TIA 患者中，携带功能缺失等位基因 CYP2C19 的患者比未携带的患者发生卒中和复合血管事件的风险更高。



同期社论

氯吡格雷药物基因组学：是时候开展前瞻性个体化试验了

法国皮埃尔与玛丽-居里大学 Tabassome Simon 教授在同期刊登了社论。他表示，此项 Meta 分析至少向临床医生传递了 5 项信息（图 1）。

Simon 教授指出，尽管管卒中的诊断与治疗在不

断发展，但据估计，美国每年仍有 90 万新发卒中或 TIA 患者，且每年复发风险达 3%~4%。而中国等一些国家的卒中或 TIA 的发病率甚至更高。因此，预防卒中是重要的全球性公共卫生问题。

氯吡格雷联合 3 周的阿司匹林治疗，在中国人群中已被证实能有效降低 3 个月内 TIA 或急性轻型缺血性卒中患者的复发风险。

氯吡格雷需通过一个两步氧化过程来代谢。该过程涉及多个肝细胞色素 P450 同功酶（特别是 CYP2C19），以及与 P2Y 受体的不可逆结合。氯吡格雷转换为其活性代谢物，取决于 CYP2C19 基因的多态性，携带 1 或 2 个功能丧失的等位基因（即中间或慢代谢）患者的血小板抑制率降低。

多项研究表明，急性冠状动脉综合征患者使用氯吡格雷进行治疗时，如携带至少 1 个 CYP2C19 功能丧失的等位基因，尤其是 CYP2C19 *2，会使心血管事件和支架血栓形成的风险增加，并且与基因数量存在剂量反应关系。相反，CYP2C19 *17 等位基因携带与氯吡格雷活性代谢物水平增强相关，能更强地抑制 ADP 诱导下的血小板聚集，并在不影响缺血性事件的情况下增加出血风险。

2010 年 FDA 指出，CYP2C19 基因分型可用作治疗安全性的评估，以及对于 CYP2C19 慢代谢可以考虑替代策略。然而，从临床的角度来看，评估 CYP2C19 多态性的附加价值取决于三个因素：在给

定人群中氯吡格雷预防缺血性事件的疗效，风险/效益较为有利；在考虑治疗的人群中，CYP2C19 基因变异的频率；在目标人群中，非基因的、或不可修改的因素影响对氯吡格雷的血小板抑制作用的影响。

近期卒中/TIA 的患者中，仅使用氯吡格雷来减少复发性缺血性事件，其疗效较为有限。但在 CHANCE 试验中，与阿司匹林联合使用则有实质性的改善（风险减少 22%）。这些最新结果是否适用于其他人群目前还正在由 NIH 资助的 POINT 试验中进行评估。事实上，糖尿病和高血压发生率在中国更高。

此外，在高加索人群，CYP2C19 功能丧失的等位基因频率高达 30%，其中 2%~3% 是 CYP2C19 慢代谢型。相比之下，东亚患者中，中间或慢代谢的频率为 50%~60%，其中 10%~12% 是慢代谢型。

针对目前 Meta 分析结果，Simon 教授呼吁，是时候考虑在卒中领域开展前瞻性个性化医疗试验，探讨对急性缺血性卒中中进行 CYP2C19 基因分型，并在慢/中间代谢型患者中考虑使用替代药物的疗效。

翻译 马琳
 审校 王伊龙 潘岳松

1 ★ 在急性卒中中，此项 Meta 分析的结果与之前报道的急性冠状动脉综合征患者的结果基本符合。这进一步证实了 CYP2C19 为氯吡格雷转换到其活性代谢物的必要一步，以及其与缺血性风险的关系。

2 ★ 这些结果也提供了更多关于氯吡格雷在急性缺血性卒中患者中作为有效抗血栓药物的价值和证据。当药物充分激活后，氯吡格雷可有效防止缺血性事件，尤其是在急性期（24 h 内出现症状），因为大部分复发卒中发生较早。

3 ★ 目前的 Meta 分析，因没有安慰剂组作为对照，尚无法分析 CYP2C19 慢/中间代谢型中，氯吡格雷药物的潜在疗效（即基因-药物交互作用）。

4 ★ 治疗前基因检测的价值主要取决于突变的频率。在东亚人群，毫无疑问，基因分析是有价值的，因为其可以避免约一半目标人群进行不必要的治疗。这个结果在突变频率较少、成本效果比升高的高加索人群中则情况较复杂。由于基因分型花费的大幅下降，能避免 1/3 人口不适当的长期治疗的潜在可能，则此策略可能具有成本效益。

5 在急性卒中患者中，与氯吡格雷相比，替代抗血小板药物（即普拉格雷或替卡格雷）的缺血/出血风险比率在 CYP2C19 慢/中间代谢型中，比未经选择的人群更理想。

图 1 该 Meta 分析向临床医生传递的 5 项信息