

缺血性卒中与基因多态性导致氯吡格雷抵抗的相关性研究

贾宏晔 高晓梅

内蒙古医科大学研究生学院 010110

【摘要】氯吡格雷作为当前抗血小板用药的一线药物之一,但随着临床用药的发现,其治疗效果受多种因素影响,从而不能达到有效的抗血小板效果。为降低患者缺血性卒中中复发的发生率,提高临床疗效,现结合指南及最新研究进展对氯吡格雷抵抗的基因多态性因素进行解读分析,进一步完善氯吡格雷的临床应用,指导缺血性卒中患者精准治疗及预防卒中发作。

【关键词】氯吡格雷抵抗;抗血小板用药;缺血性卒中中复发;基因多态性

【中图分类号】R743.3

【文献标识码】A

【文章编号】2095-9753 (2019) 05-182-02

Correlation between ischemic stroke and gene polymorphism leading to clopidogrel resistance

Jia Hongye Gao Xiaomei

Graduate School of Inner Mongolia Medical University 010110

【Abstract】 Clopidogrel is one of the first-line drugs for antiplatelet drugs, but with the discovery of clinical drug use, its therapeutic effect is affected by many factors, so it can not achieve effective antiplatelet effect. In order to reduce the incidence of ischemic stroke recurrence and improve the clinical efficacy, the relevant factors of clopidogrel resistance are interpreted and analyzed in combination with the guidelines and the latest research progress, and the clinical application of clopidogrel is further improved to guide the accurate treatment and prevention of stroke seizures in patients with ischemic stroke.

【Key words】 Clopidogrel resistance; antiplatelet medication; recurrence of ischemic stroke; polymorphism

缺血性脑卒中也称脑梗死,是指各种脑血管病变所致脑部血液供应障碍,导致局部脑组织缺血、缺氧性坏死,而迅速出现相应神经功能缺损的一类临床综合征。脑梗死是卒中最常见的类型,约占70%-80%。由于此病发生与血小板黏附及聚集血栓形成血管内膜损伤硬化斑块破裂关系密切,抗血小板治疗已成为临床治疗脑梗死的关键措施^[1]。氯吡格雷作为当前抗血小板用药的一线药物,但其效果受多种因素影响,约有4%-30%患者出现氯吡格雷抵抗(Clopidogrel Resistance, CR),而导致缺血性卒中中复发。CR目前无明确定义,临床实践中多指应用氯吡格雷治疗后,患者反复出现卒中及其他缺血性事件。本文旨在结合相关指南及最新研究进展,对氯吡格雷抵抗与基因多态性展开综述。

1 氯吡格雷作用机制

氯吡格雷是目前运用最广泛的噻吩吡啶类抗血小板药物。它是一种前体药,口服后需要在肝脏细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)同工酶的作用下,通过两步氧化后,氯吡格雷的噻吩环被打开,生成活性代谢物,即氯吡格雷噻吩醇衍生物^[2],其半衰期约为30rain。活性代谢物可与血小板表面P2Y₁₂受体的一个或多个半胱氨酸残基形成二硫键,阻断二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)与P2Y₁₂受体结合,进而阻止血小板聚集级联反应的进行。

2 基因多态性对氯吡格雷用药的影响

2.1 CYP2C19 基因多态性

CYP2C19 基因具有高度多态性,已知的等位基因34个。近年研究表明,CYP2C19 基因多态位点CYP2C19*2、CYP2C19*3、CYP2C19*17,与氯吡格雷代谢密切相关。CYP2C19 基因多态性存在显著的种族差异。研究显示CYP2C19*2 和CYP2C19*3 是亚洲人群中2个主要的有意义的基因突变,突变率远高于白种人群。根据CYP2C19 等位基因的表型差异,个体

可以分为超快代谢型(UMs)、快代谢型(EMs)、中代谢型(IMs)和慢代谢型(PMs)。Hulot^[3]等首先提出CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷的疗效影响,研究显示携带CYP2C19*2 等位基因的人群服用氯吡格雷后体内氯吡格雷活性代谢产物的生成减少,血小板聚集抑制率(inhibition rate of platelet aggregation, IPA)降低。但多数研究都是心血管方面,而对于脑血管病方向研究较少,目前对于快代谢和中间代谢型患者可使用常规剂量氯吡格雷抗血小板治疗,而对于慢代谢型患者建议更换为新型抗血小板药物抗血小板治疗^[4]。

2.2 GP III a 受体基因多态性

GP IIb/IIIa 受体,是血小板上最丰富的受体,是血小板激活的最后共同通路,阻断了GP IIb/IIIa 受体就是阻断了阻断了血小板聚集的最终环节。GP IIb/IIIa 均有很高的基因多态性。迄今已发现6种GP III a 的多态性,而研究最广泛和深入的就是外显子2第1565位核苷酸的突变,即T1565C(Leu33/Pro),其分别决定了PLA1 和PLA2 两种等位基因,P/_A2 突变相当常见,心血管疾病患者这种突变占有30%以上。

2.3 ABCB1 受体基因多态性

P-糖蛋白(P-gp)是一种依赖于ATP在药物转运中发挥作用的膜蛋白。其作为外排泵可对抗有机阳离子、氨基酸、多糖和蛋白质等物质而发挥细胞保护作用。ABCB1 基因有50多个单核苷酸多态性位点存在,可以通过对P-gp 蛋白表达的直接调控影响氯吡格雷的吸收、代谢。因此,ABCB1 基因多态性可能是CR发生的一个因素。目前,研究较多的是ABCB1 的C3435T 多态性与氯吡格雷抵抗的相关性。在所研究的人群中,ABCB1 3435TT 基因型的氯吡格雷血清浓度和活性的代谢产物减少,该基因的多态性与药物抵抗存在相关性。

2.4 其他基因多态性

(下转第184页)

防肌肉量的丢失,予雌激素替代治疗后肌肉强度增加,对于性激素缺乏的患者予以替代治疗可明显改善肌肉蛋白,对维护肌肉健康起着重要作用^[12]。

在治疗方面除上述常见治疗方法外,一些研究也表明黑皮素4受体拮抗剂、IL-6拮抗剂及生长激素释放肽等在防治该病过程中有一定作用,但其机制和疗效有待进一步论证^[13]。

4 讨论

肌少症是CKD常见并发症,随着病情进展,它不仅导致患者生活质量下降,而且还增加了心血管发病率和死亡率,促使医疗成本不断上升^[14]。目前慢性肾脏病肌肉减少症干预治疗方式主要有药物、营养和运动,其中药物是最主要的治疗方式,如肌肉生长抑制素的拮抗剂和选择性雄激素受体调节剂等几种药物,目前尚处于临床前和临床试验阶段,暂未发现可明显提升肌肉质量、增加肌肉强度的药物^[15]。因此亟待研究新型药物来改善这一现状。

参考文献:

- [1] Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. PLOS ONE, 2016, 11(7):e0158765.
- [2] Hernandez H J, Obamwonyi G, Harrislove M O. Physical Therapy Considerations for Chronic Kidney Disease and Secondary Sarcopenia[J]. Journal of Functional Morphology & Kinesiology, 2018, 3(1):5.
- [3] Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, Carminati S, Remuzzi A, Perna A, Islam N, Bravo RF. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. Lancet Glob Health, 2016. 4(5): e307-19.
- [4] 高翔,梅长林.上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组.性肾脏病筛查、诊断及防治指南,2017. (01):33-39.
- [5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.肌少症共识

[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9(3):215-227.

[6] Souza, V.A., Oliveira, D., Barbosa, S. R., Corrêa J., Colugnati F., Mansur, H. N., Nmds, N., and Bastos, M. G., Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: Analysis of the prevalence and associated factors. PLoS One, 2017. 12(4): p. e0176230.

[7] Fahal, I. H. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2014, 29(9):1655-1665.

[8] De S V A, Oliveira DÍlmerson de, Novais M H, et al. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease[J]. Jornal Brasileiro de Nefrologia, 2015, 37(1).

[9] Grodstein G P, Blumenkrantz M J, Kopple J D. Nutritional and metabolic response to catabolic stress in uremia[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 1980, 33(7):1411-6.

[10] Stenvinkel P, Carrero J J, Von Walden F, et al. Muscle wasting in end-stage renal disease promulgates premature death: established, emerging and potential novel treatment strategies[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2015:gfv122.

[11] Hirai K, Ookawara S, Morishita Y. Sarcopenia and Physical Inactivity in Patients With Chronic Kidney Disease[J]. Nephrourol Mon, 2016, 8(3):e37443.

[12] 程群, 郑丽丽, 章振林. 肌少症流行病学及发病机制[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9(3):228-235.

[13] Kung T, Springer J, Doehner W, et al. Novel treatment approaches to cachexia and sarcopenia: highlights from the 5th Cachexia Conference[J]. Expert Opinion on Investigational Drugs, 2010, 19(4):579-585.

[14] Rymarz A, Gibińska Julia, Zajbt M, et al. Low lean tissue mass can be a predictor of one-year survival in hemodialysis patients[J]. Renal Failure, 2018, 40(1):231-237.

[15] Morley JE, Pharmacologic Options for the Treatment of Sarcopenia. Calcif Tissue Int, 2016. 98(4): 319-33.

(上接第182页)

PON1和羧酸酯酶1(CES1)基因多态性可能与氯吡格雷抵抗有关。有关PON1基因多态性与氯吡格雷抵抗的研究较少,终点事件仅限于心血管疾病,且是有争议的^[5]。相关研究显示CES1A2-816C基因多态性与氯吡格雷治疗后的血小板活性有关。

3 讨论与展望

目前,缺血性脑卒中患者发生氯吡格雷抵抗的机制尚不明确,有关影响氯吡格雷抵抗的临床因素及遗传因素尚未得出一致的结论,且多数研究终点为心血管事件,有关脑血管事件方面的研究较为缺乏。有关缺血性脑卒中患者氯吡格雷抵抗防治策略多局限于增加氯吡格雷剂量、使用其他抗血小板药物等,但存在一定的不足。期望在日后的研究及指南中,将推荐氯吡格雷基因检测,合理、及时选用正确抗血小板药物,以避免患者出现缺血性卒中再发或因快代谢基因型而出现相关出血性事件。

参考文献:

- [1] 王世彬,程丽平,李冲,等.自拟化痰通络汤治疗急性脑梗死的临床疗效及对血清VEGFAng-2水平的影响[J]. 中医药导报, 201521(6):100-103.
- [2] 梁雪茵,谭晓梅.我院基因监测技术应用与氯吡格雷合理使用的初步探索[J]. 医药前沿, 2013, 3(19): 102-103.
- [3] Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P4502C19 loss of function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects[J]. Blood, 2006, 108(7): 2244-2247.
- [4] 王雷,袁良津,唐向阳.CYP2C19基因多态性与急性脑梗死患者氯吡格雷治疗的相关性研究[J]. 临床神经病学杂志, 2015, 28(2):103-104.
- [5] BOUMAN H J, SCHOMIG E, WERKUM J W, et al. Paraoxonase-I is a major determinant of clopidogrel efficacy[J]. Nat Med, 2011, 17(1): 110-116.