

中图分类号: R969.3; R973⁺.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)05-0062-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.05.013



药物相关基因多态性检测指导阿司匹林与氯吡格雷合理使用*

李 锋, 王亚楠, 陈俊涛[△]

(安徽省界首市人民医院, 安徽 阜阳 236500)

摘要:目的 指导阿司匹林、氯吡格雷的临床合理使用。方法 选取医院2023年10月至2024年11月接受阿司匹林、氯吡格雷治疗并进行药物基因检测的患者542例,采用荧光染色原位杂交检测法对阿司匹林药物相关的3个基因[白三烯C4合酶(*LTC4S*)、血小板内皮聚集受体1(*PEAR1*)、血小板表面受体糖蛋白I β 多肽(*GP1BA*)],以及氯吡格雷药物相关的1个基因[细胞色素P450酶2C19(*CYP2C19*)]进行检测,进行基因多态性分析,明确与阿司匹林、氯吡格雷药物相关基因的突变率。结果 542例患者中,共检测6个药物相关基因位点,测量基因位点各基因分布频率均符合Hardy-Weinberg平衡定律。344例使用阿司匹林的患者中,*LTC4S* rs730012 A>C基因型分布频率为AA>AC>CC,*PEAR1* rs12041331 G>A基因型分布频率为GA>GG>AA,*GP1BA* rs6065 C>T基因型分布频率为CC>CT>TT;198例使用氯吡格雷的患者中,*CYP2C19**2 c. 681 G>A基因型分布频率为GG>GA>AA,*CYP2C19**3 c. 636 G>A基因型分布频率为GG>GA,*CYP2C19**17 c. -806 C>T基因型分布频率为CC>CT。比较不同年龄和性别的基因型分布时,仅*PEAR1*基因的男性分布有统计学意义($P<0.05$),其余等位基因的分布频率均符合Hardy-Weinberg平衡定律($P>0.05$)。结论 对使用阿司匹林、氯吡格雷药物治疗的患者开展与之相关的基因检测,有助于医师为患者制订个体化治疗方案。

关键词:阿司匹林;氯吡格雷;白三烯C4合酶;血小板内皮聚集受体1;血小板表面受体糖蛋白I β 多肽;细胞色素P450酶2C19;基因多态性;个体化治疗

Rational Use of Aspirin and Clopidogrel Guided by the Drug - Related Gene Polymorphism Detection

LI Feng, WANG Yanan, CHEN Juntao[△]

(Jieshou People's Hospital, Fuyang, Anhui 236500, China)

Abstract: Objective To guide the clinical rational use of aspirin and clopidogrel. **Methods** A total of 542 patients who received aspirin and clopidogrel treatment and drug - related gene detection in the hospital from October 2023 to November 2024 were selected. The fluorescence in situ hybridization method was used to detect three genes related to aspirin [*leukotriene C4 synthase (LTC4S)* gene, *platelet endothelial aggregation receptor 1 (PEAR1)* gene, *platelet membrane glycoprotein I β polypeptide (GP1BA)* gene] and one gene related to clopidogrel [*cytochrome P450 enzyme 2C19 (CYP2C19)*], and then gene polymorphism analysis was performed to determine the mutation rates of genes associated with aspirin and clopidogrel. **Results** Six drug - related gene loci were detected in 542 patients. The distribution frequency of each gene locus measured by patients was in accordance with Hardy -

*基金项目:2024年度安徽省中医药传承创新科研项目[2024CCCX242]。

第一作者:李锋,男,硕士,主管药师,研究方向为临床药理学,(电子信箱)648271049@qq.com。

[△]通信作者:陈俊涛,男,大学本科,主任药师,研究方向为精准药理学,(电子信箱)275314684@qq.com。

[21] GKRETSI V, SIMOPOULOU T, TSEZOU A. Lipid metabolism and osteoarthritis: lessons from atherosclerosis [J]. *Progress in Lipid Research*, 2011, 50(2): 133 - 140.

[22] HOEVEN TA, KAVOUSI M, CLOCKAERTS S, et al. Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam Study [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013, 72(5): 646 - 651.

[23] 冯 方, 刘 英, 彭 毅, 等. 膝关节炎患者关节滑液中 IL - 17 水平与疾病严重程度的相关性 [J]. *西部医学*, 2020, 32(6): 845 - 848.

[24] QIAN Y, KANG Z, LIU C, et al. IL - 17 signaling in host defense and inflammatory diseases [J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2010, 7(5): 328 - 333.

[25] FAUST HJ, ZHANG H, HAN J, et al. IL - 17 and immunologically induced senescence regulate response to injury in osteoarthritis [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2020, 130(10): 5493 - 5507.

[26] LAI YJ, BAI XH, ZHAO YP, et al. ADAMTS - 7 forms a positive feedback loop with TNF - α in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(8): 1575 - 1584.

[27] KAPOOR M, MARTEL - PELLETIER J, LAJEUNESSE D, et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis [J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2011, 7(1): 33 - 42.

[28] 王 辉, 宋 红, 余 王 琴. 肾着汤调控 PI3K - Akt 信号通路抑制软骨细胞凋亡改善膝关节炎大鼠炎症水平机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(12): 3389 - 3398.

(收稿日期:2025-05-25;修回日期:2025-10-17)

Weinberg equilibrium law. Among 344 patients treated with aspirin, the distribution frequency of *LTC4S* rs730012 A > C genotype was AA > AC > CC, the distribution frequency of *PEAR1* rs12041331 G > A genotype was GA > GG > AA, and the distribution frequency of *GP1BA* rs6065 C > T genotype was CC > CT > TT. Among 198 patients treated with clopidogrel, the distribution frequency of *CYP2C19**2 c. 681 G > A genotype was GG > GA > AA, *CYP2C19**3 c. 636 G > A genotype was GG > GA, the distribution frequency of *CYP2C19**17 c. - 806 C > T genotype was CC > CT. In the comparison of genotype distributions across different age and gender groups, only the male distribution of the *PEAR1* gene showed statistical significance ($P < 0.05$), while the distribution frequency of all other alleles conformed to the Hardy - Weinberg equilibrium law ($P > 0.05$). **Conclusion** The detection of aspirin and clopidogrel drug - related genes in patients treated with aspirin and clopidogrel can provide auxiliary guidance for clinicians to formulate individualized treatment plans for patients.

Key words: aspirin; clopidogrel; leukotriene C4 synthase; platelet endothelial aggregation receptor 1; platelet surface receptor glycoprotein I b α peptide; cytochrome P450 enzyme 2C19; genetic polymorphism; individualized treatment

阿司匹林、氯吡格雷为常用抗血小板药物^[1-3],具有一定抗栓效果,但因药物反应存在个体化差别,导致临床疗效差异大,不良反屡屡发生,病情反复。有研究把抗血小板药物的这种个体差异界定为“阿司匹林/氯吡格雷抵抗”现象^[4-6]。据报道,界首市居民主要死亡原因排前5位中,脑血管疾病位列第3,这类死因导致的死亡人数占总死亡人数的比例较高。我院抗血小板药物使用率约为12.62%,且实验室氯吡格雷慢代谢型和中间代谢型检出率高达58.08%。故运用适当的临床药物基因多态性检测手段精准预估阿司匹林/氯吡格雷的临床疗效,对指导药物精准治疗十分必要^[7-9]。本研究中拟对近年来我院接受阿司匹林与氯吡格雷抗血小板治疗患者的资料进行回顾性分析,探讨了白三烯C4合酶(*LTC4S*)、血小板内皮聚集受体1(*PEAR1*)、血小板表面受体糖蛋白I b α 多肽(*GP1BA*)、细胞色素P450酶2C19(*CYP2C19*)4种基因多态性指导临床合理应用阿司匹林、氯吡格雷进行抗血小板治疗的意义。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试剂与样本

仪器:Facscan - 48E型多通道荧光定量分析仪(西安天隆科技有限公司);BY - 160C型医用离心机(北京白洋医疗器械有限公司);Jipad - 1020AL型多管型漩涡混合器(上海旌派仪器有限公司)。

试剂:阿司匹林寡核苷酸组合物(批号为231203),氯吡格雷寡核苷酸组合物(批号为231129),蔗糖溶液(批号为A2312031),氯化铵溶液(批号为B2401112),碳酸氢钾溶液(批号为B2401112),三羟甲基氨基甲烷盐酸盐(Tris - HCl,批号为C2311282),十二烷基硫酸钠(SDS,批号为C2311282),均购自神州医疗生物科技(北京)有限公司。

样本:选取我院2023年10月至2024年11月收治的344例接受阿司匹林肠溶片(Bayer HealthCare Manufacturing S. r. l., 国药准字HJ20160685,规格为每片100 mg)和198例接受硫酸氢氯吡格雷片(赛诺非<杭州>

制药有限公司,国药准字H20056410,规格为每片75 mg <按C₁₅H₁₆ClNO₂S计>)治疗且进行药物基因检测的患者作为研究对象。通过实验室信息系统(LIS)采集患者的性别、年龄、用药情况等信息。

1.2 方法

采用荧光染色原位杂交检测法对患者的血样进行阿司匹林、氯吡格雷药物相关基因位点检测。采集患者的空腹肘静脉血2 mL,置乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,吸取100 μ L,置1.5 mL离心管中,加1 mL蔗糖溶液,上下颠倒混匀10~15次,离心(转速为3 500 r/min)5 min,弃上清液,加1 mL氯化铵溶液和碳酸氢钾溶液,涡旋10 s,重悬细胞沉淀(若还有细胞碎块,继续涡旋10 s,直至形成细胞悬浊液),离心(转速为5 000 r/min)1 min,弃上清液,瞬时离心,弃上清液,加100 μ L Tris - HCl和SDS,涡旋振荡30 s,溶解沉淀细胞,瞬时离心,保存(短期保存置2~8 $^{\circ}$ C冰箱,长期保存置-20 $^{\circ}$ C或-80 $^{\circ}$ C冰箱),备用。根据待检测位点选择特定的配套试剂,打开联管,联管管盖尾端朝左上方放置,按每反应孔10 μ L,将测序反应混合液依次分装至八联管中。按每反应孔2 μ L,将处理好的样本依次加入完整检测的所有孔位(每孔加样均须更换移液枪枪头),盖紧管盖,手弹混匀,瞬时离心。按软件排布的顺序依次放至对应仪器上,进行试验。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,等位基因分布的独立性行Hardy - Weinberg定律检验, $P > 0.05$ 为符合Hardy - Weinberg平衡定律。

2 结果

2.1 阿司匹林药物相关等位基因分布频率

*LTC4S*分型中,CC 4例,AC 88例,AA 252例,C等位基因频率为13.95%;*PEAR1*分型中,AA 37例,GG 130例,GA 177例,A等位基因频率为36.48%;*GP1BA*分型中,CC 300例,CT 43例,TT 1例,C等位基因频率为93.46%。344例患者的等位基因分布频率符合Hardy -

Weinberg平衡定律($P > 0.05$)。详见表1。

表1 阿司匹林与氯吡格雷药物基因型频率分布

Tab.1 Distribution of genotype frequency of aspirin and clopidogrel drug - related genes

药物	基因(位点)	基因型	数量	频率(%)	χ^2 值	P值
阿司匹林 ($n = 344$)	LTC4S(rs730012 A > C)	AA	252	73.26	1.00	0.61
		AC	88	25.58		
		CC	4	1.16		
	PEAR1(rs12041331 G > A)	GA	177	51.45		
		GG	130	37.79		
		AA	37	10.76		
GP1BA(rs6065 C > T)	CC	300	87.21	0.19	0.91	
	CT	43	12.50			
	TT	1	0.29			
	GA	1	0.29			
氯吡格雷 ($n = 198$)	CYP2C19*2(c. 681 G > A)	GG	101	51.01	0.12	0.94
		GA	79	39.90		
		AA	18	9.09		
	CYP2C19*3(c. 636 G > A)	GG	177	89.39		
		GA	21	10.61		
		AA	1	0.29		
CYP2C19*17(c. - 806 C > T)	CC	193	97.47	<0.01	>0.99	
	CT	5	2.53			

2.2 氯吡格雷药物相关等位基因分布频率

CYP2C19*2 c. 681 G > A分型中,AA 18例,GA 79例,GG 101例,G等位基因频率为70.96%;CYP2C19*3 c. 636 G > A分型中,GA 21例,GG 177例,G等位基因频率为94.70%;CYP2C19*17 c. - 806 C > T分型中,CT 5例,CC 193例,C等位基因频率为98.74%。198例患者的等位基因分布频率符合Hardy - Weinberg平衡定律($P > 0.05$)。详见表1。查询基因组聚合数据库(<https://www.clinpgx.org/variant/PA166154147>)可知,亚洲人CYP2C19*17 c. - 806 C > T基因位点的C等位基因频率达99.06%($n = 5186$)。CYP2C19*17 c. - 806 C > T是位于CYP2C19基因启动子区域的单核苷酸多态性位点,该位点的C到T突变会影响CYP2C19基因的转录效率。研究表明,T等位基因与CYP2C19基因的低表达相关,可能是由于其改变了转录因子与基因启动子区域的结合能力,进而影响了基因的表达水平^[10]。对于携带CYP2C19*17 c. - 806 C > T突变(尤其是TT基因型)的个体,由于CYP2C19酶表达量减少,会导致其对相关药物的代谢能力降低。氯吡格雷是一种前体药物,需经过CYP2C19等酶的代谢才能转化为具有活性的代谢产物,发挥抗血小板作用。携带TT基因型的患者,CYP2C19酶的活性减弱,使氯吡格雷转化为活性代谢物的量减少,抗血小板效果可能减弱,从而升高心血管不良事件的发生风险。CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17等位基因的差异会使人产生4种代谢表

型,分别为超快代谢型、快代谢型、中间代谢型、慢代谢型。详见表2。

表2 氯吡格雷CYP2C19基因表现型分布($n = 198$)

Tab.2 Distribution of clopidogrel CYP2C19 gene phenotype

表现型	基因型			例数	频率(%)
	CYP2C19*2	CYP2C19*3	CYP2C19*17		
超快代谢型	GG	GG	TT	0	0.51
	GG	GG	CT	1	
快代谢型	GG	GG	CC	82	41.41
	GG	GA	CC	16	
中间代谢型	GG	GA	CT	2	47.47
	GA	GG	CC	74	
	GA	GG	CT	2	
	GA	GG	CT	2	
慢代谢型	AA	GA	CC	0	10.61
	GA	GA	CC	3	
	AA	GG	CC	18	

2.3 不同性别与年龄患者阿司匹林、氯吡格雷药物相关基因分布情况

性别:分别对阿司匹林(男202例,女142例)和氯吡格雷(男122例,女76例)针对药物相关基因型进行分析,并对不同性别在阿司匹林、氯吡格雷药物相关基因型的分布频率加以比对。结果显示,阿司匹林的PEAR1基因中,男性的基因型存在统计学差异($P < 0.05$),可能与男性体内雄激素睾酮能与雄激素受体(AR)结合形成复合物有关。这个复合物可转移至细胞核内,与PEAR1基因启动子区域的雄激素反应元件(ARE)结合,进而促进PEAR1基因的转录,使该基因表达水平升高。由于不同基因启动子区域的结构和调控元件存在差异,其他基因可能缺乏合适的ARE或其与睾酮-AR复合物的亲和力较低,导致睾酮难以对其表达产生明显影响。血小板表面存在多种激素受体,睾酮可与血小板表面的AR结合,激活系列信号通路,从而上调PEAR1基因的表达。这些信号通路可能特异性地作用于PEAR1基因相关的信号分子,而对其他基因的调控信号传递较弱或不存在。除阿司匹林的PEAR1基因外,其余各基因的分布频率均符合Hardy - Weinberg平衡定律($P > 0.05$)。详见表3。

年龄:按年龄段将服用阿司匹林、氯吡格雷的患者分为>70岁组、>55~70岁组、≤55岁组,针对药物相关基因型进行分析。结果显示,不同年龄组患者的阿司匹林、氯吡格雷药物相关基因型的分布频率均符合Hardy - Weinberg平衡定律($P > 0.05$)。详见表4。

3 讨论

3.1 阿司匹林药物相关基因检测

阿司匹林作为一种抗血小板药物,在预防一级和

表3 不同性别患者阿司匹林与氯吡格雷药物相关基因的基因型分布

Tab. 3 Distribution of genotypes of aspirin and clopidogrel drug - related genes in patients with different genders

药物	基因(位点)	性别	例数	基因型	数量	频率(%)	χ^2 值	P值
阿司匹林	LTC4S(rs730012 A>C)	男	202	AA	157	77.72	<0.01	>0.99
				AC	42	20.79		
				CC	3	1.49		
		女	142	AA	95	66.90		
				AC	46	32.39		
				CC	1	0.70		
	PEAR1(12041331 G>A)	男	202	GA	111	54.95	7.47	0.02
				GG	73	36.14		
				AA	18	8.91		
		女	142	GA	66	46.48		
				GG	57	40.14		
				AA	19	13.38		
GPIBA(rs6065 C>T)	男	202	CC	177	87.62	1.18	0.55	
			CT	25	12.38			
			TT	0	0.00			
	女	142	CC	123	86.62			
			CT	18	12.68			
			TT	1	0.70			
氯吡格雷	CYP2C19*2(c. 681 G>A)	男	122	GG	61	50.00	0.19	0.91
				GA	49	40.16		
				AA	12	9.84		
		女	76	GG	40	52.63		
				GA	30	39.47		
				AA	6	7.89		
	CYP2C19*3(c. 636 G>A)	男	122	GG	116	95.08	<0.01	>0.99
				GA	6	4.92		
				AA	0	0.00		
		女	76	GG	61	80.26		
				GA	15	19.74		
				AA	0	0.00		
CYP2C19*17(c. -806 C>T)	男	122	CC	119	97.54	0.02	0.99	
			CT	3	2.46			
			TT	0	0.00			
	女	76	CC	74	97.37			
			CT	2	2.63			
			TT	0	0.00			

二级心脑血管疾病中运用普遍^[11]。但有5%~45%的患者出现阿司匹林抵抗(AR)现象。AR发生的作用机制极复杂,目前尚未完全明确。据报道,AR的发生与细胞层面、遗传等多种因素有关^[12]。阿司匹林能以不可逆的方式使环氧酶(COX)的丝氨酸529位点发生乙酰化,这一过程会阻碍花生四烯酸(AA)进入位于酪氨酸385处酶的催化区域,进而有效阻止血小板中的AA转化为血栓素A₂,最终达到抗血栓的作用^[13]。

LTC4S参与阿司匹林加重性呼吸系统疾病的病理生理学过程^[14]。与LTC4S rs730012 AC基因型和CC基因型相比,AA基因型患者患荨麻疹的风险降低(N =

表4 不同年龄患者阿司匹林与氯吡格雷药物相关基因的基因型分布
Tab. 4 Distribution of genotypes of aspirin and clopidogrel drug - related genes in patients with different ages

药物	基因(位点)	基因型	基因型分布频率			χ^2 值	P值			
			<55岁组	>55~70岁组	>70岁组					
阿司匹林	LTC4S(rs730012 A>C)	AA	37(71.15)	111(82.84)	104(65.82)	5.18	0.27			
		AC	15(28.85)	21(15.67)	52(32.91)					
		CC	0(0)	2(1.49)	2(1.27)					
		PEAR1(rs12041331 G>A)	GA	27(51.92)	70(52.24)			80(50.63)	3.54	0.47
			GG	19(36.54)	48(35.82)			63(39.87)		
			AA	6(11.54)	16(11.94)			15(9.49)		
GPIBA(rs6065 C>T)	CC	44(84.62)	119(88.81)	137(86.71)	2.21	0.70				
	CT	8(15.38)	15(11.19)	20(12.66)						
	TT	0(0)	0(0)	1(0.63)						
氯吡格雷	CYP2C19*2(c. 681 G>A)	GG	21(52.50)	39(54.93)			41(47.13)	1.26	0.87	
		GA	16(40.00)	25(35.21)			38(43.68)			
		AA	3(7.50)	7(9.86)			8(9.20)			
	CYP2C19*3(c. 636 G>A)	GG	38(95.00)	62(87.32)	77(88.51)	<0.01	>0.99			
		GA	2(5.00)	9(12.68)	10(11.49)					
		AA	0	0	0					
CYP2C19*17(c. -806 C>T)	CC	38(95.00)	71(100.00)	84(96.55)	<0.01			>0.99		
	CT	2(5.00)	0(0)	3(3.45)						
	TT	0	0	0						

110, $P = 0.002$)^[15]。与LTC4S rs730012 AA基因型相比,AC基因型和CC基因型患者对阿司匹林的敏感性升高(N = 74, $P = 0.016$),患荨麻疹的风险升高(N = 110, $P = 0.002$)^[15-16]。一项针对服用阿司匹林的日本患者的研究发现,与阿司匹林耐受患者相比,阿司匹林诱导的哮喘患者中,LTC4S rs730012 C等位基因的频率显著升高(N = 100 vs. 60, 0.110 vs. 0.192, $P = 0.042$)^[17]。因此,LTC4S rs730012 AC基因型和CC基因型患者服用阿司匹林时应注意药源性皮疹和哮喘的发生,若出现症状,则停用阿司匹林,避免使用其他COX抑制剂类药物,换用其他药物。有荨麻疹、哮喘、慢性鼻炎、鼻息肉、鼻窦炎等的患者应谨慎使用阿司匹林等COX抑制剂类药物,若确需使用,应关注药品不良反应(ADR),实现个体化精准用药。研究表明,LTC4S AA基因型可增加脑血管疾病的患病风险,LTC4S CC基因型可降低脑血管疾病的患病风险(N = 10 592, $P = 0.003$)^[18]。本研究结果显示,344例患者的LTC4S基因型为AA 252例(73.26%)、AC 88例(25.58%)、CC 4例(1.16%),C等位基因频率为13.95%,A等位基因频率为86.05%。可见,界首市脑血管疾病的患病风险增加(与AA基因型相关),也存在药源性皮疹和哮喘发生的风险(与AA基因型、AC基因型相关)。故应常规开展药物相关基因检测,实现个体化预防与治疗。

PEAR1是一种在内皮细胞和血小板中高表达的跨膜蛋白。接受经皮冠脉介入术(PCI)治疗的患者接受阿

司匹林治疗时,与 *PEAR1* rs12041331 GG 基因型相比, AA 基因型和 GA 基因型患者出现心肌梗死的风险升高, A 等位基因的血小板活化作用更强 [$N = 500, OR = 2.03, 95\%CI(1.01, 4.09), P = 0.048; N = 985, P < 0.05$]^[19-20]。*PEAR1* rs12041331 GA 基因型患者可使用阿司匹林,但需密切监测血小板,及时调整方案;AA 基因型患者可考虑试用普拉格雷、替格瑞洛、双嘧达莫、西洛他唑。在一项单中心回顾性研究中发现,在接受 PCI 的急性心肌梗死患者中,*PEAR1* 基因多态性可能与人大内皮素-1 (BigET-1) 水平降低有关,这会导致内皮细胞功能改变^[21]。在一项急性缺血性脑卒中的回顾性研究中,患者 *PEAR1* rs12041331 G > A 位点多态性与缺血性脑卒中复发相关。*PEAR1* 基因纯合突变可能是缺血性脑卒中复发的危险因素,*PEAR1* 基因可能是缺血性脑卒中复发风险预测的候选基因^[22]。*PEAR1* rs12041331 基因位点突变通过多种途径导致血小板功能异常,使脑卒中复发风险增加。另一项研究表明,*PEAR1* rs12041331 AA 纯合突变初发脑梗死患者发生认知功能障碍的风险增加^[23]。分析 *PEAR1* rs12041331 基因位点多态性有利于阐明该位点在初发脑梗死患者认知功能障碍防治中的意义,通过筛选出基因纯合突变个体,指导临床抗凝药的合理使用,可有效治疗缺血性脑卒中,并防止复发^[24]。本研究结果显示,202 例男性患者的 *PEAR1* 的基因型为 AA 18 例(8.91%),GG 73 例(36.14%),GA 111 例(54.95%),A 等位基因频率为 36.49%,且男性患者的基因型分布有统计学差异($P < 0.05$)。故进行阿司匹林药物基因多态性检测,对实现个体化精准用药显得尤为重要。

GP1BA 能特异性地作用于血小板细胞膜,对血小板的相关功能和特性产生影响,在血小板参与的生理及病理过程中发挥着不可或缺的作用。该基因对血小板的功能、活性、免疫性等影响较大。据报道,健康个体服用阿司匹林时,与 *GP1BA* rs6065 CT 基因型和 TT 基因型相比,CC 基因型的个体出现 AR 的风险更高,响应效果差 ($N = 108, P < 0.05; N = 176, P = 0.0072$);在携带 CC 基因型的受试者中,胶原蛋白水平为 $4.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 时最大聚集率的变化值较高 ($P = 0.0130$),血药浓度-时间曲线下面积 (AUC) 变化值较高 ($P = 0.0418$)^[25-26]。*GP1BA* rs6065 CC 基因型患者需密切监测血小板,若常规剂量无法达到理想效果,可适当增加用药剂量;若仍不能达到理想效果,可更换其他药物,如双嘧达莫、西洛他唑等。研究表明,*GP1BA* 基因多态性明显影响脑梗死急性期患者的阿司匹林浓度与剂量的比值 (C/D), CT 基因型和 TT 基因型脑梗死急性期患者的阿司匹林 C/D 显著低于 CC 基因型,故这 2 个基因型的治疗总有效率更高,且 CT 基因型和 TT 基因型预后的 ADR 发生

率显著低于 CC 基因型^[27]。本研究结果显示,344 例患者的 *GP1BA* 基因型为 CC 300 例(87.21%)、CT 43 例(12.50%),C 等位基因频率为 93.46%。可见,在界首市的人群中,*GP1BA* 基因型多为野生纯合型 CC,AR 发生的风险较高;在脑梗死急性期的治疗中,其总有效率显著偏低,且 ADR 发生率较高。故在脑梗死急性期患者的治疗中,应重视对患者 *GP1BA* 基因型的检测与分析,以便依据基因型特点达成个体化精准用药,从而提升治疗效果,并降低 ADR 发生率,为患者的个体化治疗提供有力的支持与保障,最大限度地优化心脑血管疾病等的治疗成效。

3.2 氯吡格雷药物相关基因检测

氯吡格雷为前体药物,主要由肝脏代谢,需借助 CYP450 酶代谢,进而产生可抑制血小板聚集的活性代谢物。该活性代谢物能特异性地阻碍二磷酸腺苷 (ADP) 与血小板嘌呤能受体 P2Y₁₂ 结合,由此抑制血小板的聚集^[28]。一项关于汉族急性缺血性脑卒中的研究发现,服用氯吡格雷的脑卒中患者中,*CYP2C19* GG 基因型患者的血小板聚集抑制率约为 $(31.4 \pm 15.1)\%$,AA 基因型患者的血小板聚集抑制率为 $(67.5 \pm 21.6)\%$,AG 基因型患者的血小板聚集抑制率为 $(57.6 \pm 23.4)\%$ ^[29]。进一步分析发现,AA 型与 AG 型基因在氯吡格雷抵抗 (CR) 的发生过程中,均属独立危险因素。据报道,*CYP2C19* G681A 位点 AA 型、AG 型基因与 CR 有关^[30],*CYP2C19* G636A 位点与 CR 无明显相关性^[31]。一项多中心调查发现,携带 *CYP2C19* G681A 位点 A 等位基因脑卒中患者体内 ADP 诱导的血小板聚集现象与之呈现出正相关关系,而携带 *CYP2C19* G636A 基因位点的脑卒中患者无明显相关性^[31]。一项队列研究和荟萃分析发现,携带 *CYP2C19* G636A 位点 AG 基因型患者的动脉粥样硬化风险增加 3.8 倍^[31]。一项观察性研究发现,携带 *CYP2C19* G681A 位点和 G636A 位点 G 等位基因的患者服用氯吡格雷后的达峰时间会短于 24 h;而携带 A 等位基因患者的达峰时间为 24 ~ 48 h,即携带 G 等位基因患者的达峰时间慢^[32]。

一项多因素 Logistic 回归分析研究发现,*CYP2C19* G636A 位点 AA 基因型和 AG 基因型及 G681A 位点 AA 基因型是老年缺血性脑卒中发病的易感基因^[30]。*CYP2C19* G681A 位点所呈现的 AA 基因型、AG 基因型还和 CR 密切相关。一项针对急性冠状动脉综合征的研究发现,对于携带 *CYP2C19* AA 基因型、AG 基因型的患者,其出现脑卒中的风险显著高于未携带该基因型的患者^[33]。*CYP2C19* 的基因多态性导致氯吡格雷活性代谢物产生差异,从而导致其抗血小板作用不同。有研究表明,在 *CYP2C19* 基因慢代谢型及中间代谢型患者中,血小板抑制率低,且 CR 发生率偏高^[34];慢代谢型患者

的血小板抑制率在各类代谢型中最低,CR发生率在该群体中也处于最高状态;在 *CYP2C19* 基因的各类表现型中,替格瑞洛的抗血小板效果明显高于氯吡格雷;且 *CYP2C19* 基因多态性与 PCI 术后患者 24 个月生存率不相关。在 *CYP2C19* 基因为慢代谢型、中间代谢型且具有中、高危出血风险的患者中,PCI 术后接受抗血小板治疗的,替格瑞洛由 90 mg、每日 2 次(bid)减量至 60 mg、bid,抗血小板治疗效果较好,且不影响预后。本研究结果显示,对 198 例服用氯吡格雷的患者进行 *CYP2C19* 基因多态性检测,中间代谢型占 47.47%,慢代谢型占 10.61%。可见,慢代谢型和中间代谢型患者氯吡格雷用药期间应注意血小板抑制率和 CR。

3.3 小结

阿司匹林与氯吡格雷的药物抵抗会减弱患者的药物治疗效果,升高心脑血管不良事件的发生风险。本研究中聚焦界首市的居民,对阿司匹林和氯吡格雷药物相关的 4 基因 6 位点展开分型研究。结果表明,为服用这 2 种药物的患者进行基因多态性检测,可为临床治疗提供参考。在排除主观因素的影响后,药物相关基因突变成为引发用药抵抗和出血问题的核心要素。基因多态性检测能为医师提供患者的药物基因型遗传信息,医师据此结合患者的临床症状、各项检查及检验结果,可为患者量身定制精准的个体化治疗方案,从而有效提升治疗效果,并降低潜在风险,推动心脑血管疾病治疗向更精准、更高效的方向发展。

参考文献

- [1] 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.
- [2] WANG XX, MENG X, TIAN X, et al. Effect of Hypertension on Efficacy and Safety of Ticagrelor - Aspirin Versus Clopidogrel - Aspirin in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack [J]. Stroke, 2022, 53(9): 2799 - 2808.
- [3] 刘欣, 杨艳丽. 抗血小板二级预防后再发脑梗死调查及危险因素分析[J]. 贵州医药, 2024, 48(6): 898 - 900.
- [4] 冉贵萍, 袁勇, 郭鹏, 等. 奉贤东部地区缺血性脑卒中患者抗血小板药物抵抗现状及其影响因素分析[J]. 中国现代药物应用, 2024, 18(9): 5 - 8.
- [5] 蔡秀曲, 戴永武, 吕小红, 等. 颅内动脉支架术后患者阿司匹林、氯吡格雷抵抗的相关因素研究[J]. 智慧健康, 2023, 9(27): 100 - 104.
- [6] KIM J, SHIN BS, KIM DH, et al. Molecular genomic and epigenomic characteristics related to aspirin and clopidogrel resistance[J]. BMC Medical Genomics, 2024, 17(1): 166.
- [7] SOMEH N, ASGHARI JAFARABADI M, SHAMSHIRGARAN SM, et al. The outcome in patients with brain stroke: A deep learning neural network modeling [J]. J Res Med Sci, 2020, 25: 78.
- [8] 汪进丁, 万姗姗, 罗江洪, 等. *CYP2C19**2/*3 基因多态性与急性非致残性缺血性卒中复发的相关性分析[J]. 中国当代医药, 2023, 30(35): 75 - 79.
- [9] 张楠楠, 李佳慧, 李小杰, 等. 基因多态性检测对指导缺血性脑卒中患者阿司匹林和氯吡格雷应用的临床意义[J]. 河北医药, 2023, 45(13): 1988 - 1990.
- [10] SATYANARAYANA CHAKRADHARA RAO U, DEVENDRAN A, SATYAMOORTHY K, et al. Functional characterization of promoter region polymorphisms of human *CYP2C19* gene[J]. Mol Biol Rep, 2011, 38(6): 4171 - 4179.
- [11] DIMITRIADIS K, LAZAROU E, TSIOUFIS P, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Diseases: "WALTZ" with the Evidence [J]. Curr Cardiol Rep, 2022, 24(9): 1139 - 1147.
- [12] MURPHY E, CURNEEN JMG, MCEVOY JW. Aspirin in the Modern Era of Cardiovascular Disease Prevention[J]. Methodist Debakey Cardiovasc J, 2021, 17(4): 36 - 47.
- [13] 冯淳, 姚杨, 甄拴平, 等. *GP1BA*、*PTGS1*、*LTC4S*、*ITGB3* 基因多态性检测指导阿司匹林使用[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(7): 929 - 933.
- [14] PAVÓN - ROMERO GF, RAMÍREZ - JIMÉNEZ F, ROLDAN - ALVAREZ MA, et al. Physiopathology and genetics in aspirin - exacerbated respiratory disease [J]. Exp Lung Res, 2017, 43(8): 327 - 335.
- [15] MASTALERZ L, SETKOWICZ M, SANAK M, et al. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113(4): 771 - 775.
- [16] SÁNCHEZ - BORGES M, ACEVEDO N, VERGARA C, et al. The A - 444C polymorphism in the leukotriene C4 synthase gene is associated with aspirin - induced urticaria[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2009, 19(5): 375 - 382.
- [17] KAWAGISHI Y, MITA H, TANIGUCHI M, et al. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism in Japanese patients with aspirin - induced asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2002, 109(6): 936 - 942.
- [18] FREIBERG JJ, TYBJAERG - HANSEN A, SILLESEN H, et al. Promotor polymorphisms in leukotriene C4 synthase and risk of ischemic cerebrovascular disease [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(5): 990 - 996.
- [19] LEWIS JP, RYAN K, O'CONNELL JR, et al. Genetic variation in *PEAR1* is associated with platelet aggregation and cardiovascular outcomes [J]. Circ Cardiovasc Genet, 2013, 6(2): 184 - 192.
- [20] WÜRTZ M, NISSEN PH, GROVE EL, et al. Genetic determinants of on - aspirin platelet reactivity: focus on the influence of *PEAR1* [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e111816.
- [21] YAO Y, XU N, TANG XF, et al. Effects of *PEAR1* gene polymorphism on big endothelin - 1 levels in Chinese patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention [J]. World J Emerg Med, 2024, 15(3): 229 - 231.
- [22] 张云芳, 聂晓改, 吉永, 等. *PEAR1* 基因多态性与缺血性