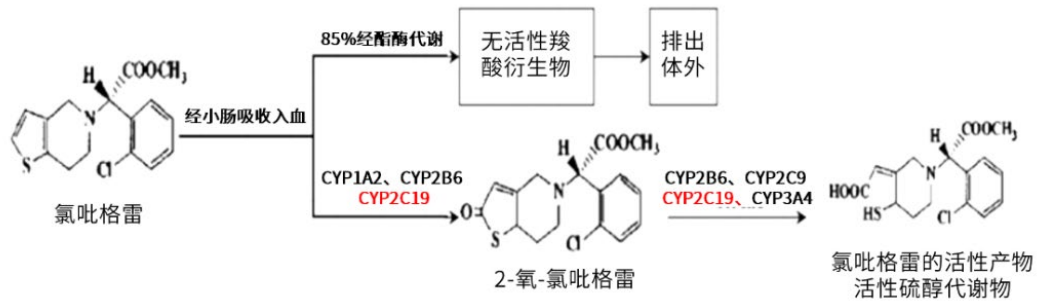


CYP2C19 基因指导下脑血管精准治疗

脑血管病是严重危害国民健康的重大慢性非传染性疾病,抗血小板治疗是脑血管治疗的关键策略。目前应用于临床最广泛的抗血小板药物是氯吡格雷和阿司匹林,但患者对这两种药物反应具有个体差异,服用阿司匹林和氯吡格雷患者分别约 5%~45%和 4%~30%无效,直接影响抗血小板药物的疗效和卒中预后,同时还增加了药物副作用,加重患者经济负担。目前药物基因也可以指导下抗血小板药物精准化治疗,影响药物疗效的因素很多,药物基因组学是其中主要的内源性因素。

氯吡格雷是一种药物前体,在体内代谢为 2-氧氯吡格雷,发挥抗血小板作用。氯吡格雷本身并无药理活性,主要经 CYP2C19 酶代谢活化,产生活性代谢产物,后者与血小板表面的 P2Y₁₂ 受体不可逆结合,抑制血小板聚集,干扰 ADP 介导的血小板活化,发挥抗血小板效应。但 CYP2C19 基因的遗传变异导致 CYP2C19 酶活性的个体差异,使人群出现超快代谢者 (UM)、快代谢者 (EM)、中间代谢者 (IM) 和慢代谢者 (PM) 4 种表型。2016 年《JAMA》期刊发表药物基因组分析结果表明:在氯吡格雷治疗的轻型卒中/TIA 患者中,携带 CYP2C19 功能缺失等位基因者比未携带者发生卒中和联合血管事件的风险更高。也有研究表明 25% 的白人患者和 60% 的亚洲患者存在这种等位基因 CYP2C19 UM 患者应用常规剂量的氯吡格雷后体内生成的活性代谢产物增多,对血小板的抑制作用升高,抗血小板功能增强,出血风险增大。而 CYP2C19 PM 患者应用常规剂量的氯吡格雷后体内生成的活性代谢产物减少,对血小板的抑制作用下降,抗血小板功能减弱,血栓风险增大。



CYP2C19 基因分型引导治疗能显著减少不良临床事件。CYP2C19 基因型检测可判断患者代谢速率类型，合理调整用药剂量，是提高相关疾病治愈率，减少毒副作用的有效途径。2015 年，原国家卫生计生委发布的《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南（试行）》也建议：对于 CYP2C19 PM 患者的抗血小板治疗，可增加氯吡格雷的剂量或选用其他不经 CYP2C19 代谢的抗血小板药物（如替格瑞洛）等。此前 II 期临床试验急性卒中或 TIA 患者血小板反应性 PRINCE 试验结果显示，携带有 CYP2C19 功能缺失等位基因的卒中或 TIA 患者，早期应用替格瑞洛联合阿司匹林较氯吡格雷联合阿司匹林减少了血小板高反应性。

基因型	突变比例	代谢类型
*1/*1	约 42%	快代谢型 (EM)
*1/*2 & *1/*3 & *2/*17	约 43%	中代谢型 (IM)
*2/*2 & *2/*3 & *3/*3	约 13%	慢代谢型 (PM)
*1/*17 & *1/*17	约 2%	超快代谢型 (UM)

CHANCE-2 试验是全球脑血管病领域第一个基于药物基因组指导抗血小板药物的临床试验，旨在探索携带 CYP2C19 功能缺失等位基因的轻型卒中或高危 TIA 患者，使用替格瑞洛替代氯吡格雷的双抗治疗能否降低 90 d 的卒中复发风险。该研究结果显示对于轻型卒中或高危 TIA 且携带有 CYP2C19 功能缺失等位基因 (*1/*2、*1/*3、*2/*2、*2/*3、*3/*3) 的患者，替格瑞洛联合阿司匹林预防

卒中复发的疗效优于氯吡格雷联合阿司匹林, 90 d 内卒中复发风险相对降低 23%; 两组之间的严重出血风险类似。该研究为卒中患者基因指导抗血小板个体化治疗提供了重要依据, 对于约 60%携带 CYP2C19 功能缺失等位基因的亚洲卒中患者二级预防具有重要价值。CHANCE-II研究成果为全球脑血管疾病的精准防治提供了重要参考, 2022 年 1 月 16 日, CPIC 在线更新了《CYP2C19 基因型与氯吡格雷治疗的临床指南》, 神经血管疾病的新证据主要来自我国 CHANCE-II研究, CPCI 指南建议携带 CYP2C19 功能缺失等位基因的神经血管疾病患者使用标准剂量的替格瑞洛治疗。希望脑血管疾病药物反应相关的基因检测能继续推动药物遗传学检测的临床应用。

参考文献

1. Wang Y, Lin Y, Meng X, Chen W, Chen G, Wang Z, Wu J, Wang D, Li J, Cao Y, Xu Y, Zhang G, Li X, Pan Y, Li H, Liu L, Zhao X, Wang Y; PRINCE Protocol Steering Group. Effect of ticagrelor with clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity in acute stroke or transient ischemic attack (PRINCE) trial: Rationale and design. *Int J Stroke*. 2017 Apr;12(3):321-325. doi: 10.1177/1747493017694390
2. Wang Y, Meng X, Wang A, Xie X, Pan Y, Johnston SC, Li H, Bath PM, Dong Q, Xu A, Jing J, Lin J, Niu S, Wang Y, Zhao X, Li Z, Jiang Y, Li W, Liu L, Xu J, Chang L, Wang L, Zhuang X, Zhao J, Feng Y, Man H, Li G, Wang B; CHANCE-2 Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in CYP2C19 Loss-of-Function Carriers with Stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2021 Dec 30;385(27):2520-2530. doi: 10.1056/NEJMoa2111749.
3. Wang Y, Zhao X, Lin J, Li H, Johnston SC, Lin Y, Pan Y, Liu L, Wang D, Wang C, Meng X, Xu J, Wang Y; CHANCE investigators. Association Between CYP2C19 Loss-of-Function Allele Status and Efficacy of Clopidogrel for Risk Reduction Among Patients With Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *JAMA*. 2016 Jul 5;316(1):70-8. doi: 10.1001/jama.2016.8662
4. 药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南 (试行)

5. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, Kisor DF, Limdi NA, Lee YM, Scott SA, Hulot JS, Roden DM, Gaedigk A, Caudle KE, Klein TE, Johnson JA, Shuldiner AR. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Nov;112(5):959-967. doi: 10.1002/cpt.2526.