

缺血性脑卒中患者 *CYP2C19* 基因多态性分布与预后的相关性研究[△]

穆海舰^{1*}, 赵丹琪², 王淑梅^{1#} (1. 首都医科大学附属北京世纪坛医院药学部, 北京 100038; 2. 首都医科大学佑安医院药学部, 北京 100069)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)03-0270-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.03.004



摘要 目的:探讨 *CYP2C19* 基因多态性在缺血性脑卒中(IS)患者中的分布特征,以及其对抗血小板药疗效、凝血功能及预后的影响。方法:回顾性纳入2019年6月至2023年12月于首都医科大学附属北京世纪坛医院进行 *CYP2C19* 基因分型检测的IS患者。收集人口统计学、IS严重程度与合并症、凝血指标、复发再入院等信息,分析 *CYP2C19* 基因多态性与IS严重程度、合并症发生风险、血小板聚集率、凝血功能异常率和IS复发再入院风险的相关性。结果:共纳入IS患者680例, *CYP2C19* *2、*3和*17位点的最小等位基因频率分别为31.18%、6.76%和1.40%,其分布均符合Hardy-Weinberg平衡($P>0.05$)。各位点不同基因型、等位基因、二倍体型、代谢型组间比较,中重度IS、高血压、糖尿病和冠心病发生率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。 *CYP2C19* *2 GG基因型组患者的中位二磷酸腺苷诱导的血小板聚集率(ADP-PAG)为31.60%,显著低于GA基因型组(45.60%, $P<0.01$)和AA基因型组(52.80%, $P<0.01$); *CYP2C19* *3 GG基因型组患者的中位ADP-PAG为35.30%,显著低于GA基因型组(56.60%, $P<0.01$),差异均有统计学意义。慢代谢型患者的中位ADP-PAG为58.40%,显著高于中间代谢型(42.05%, $P<0.01$)、快速代谢型(29.80%, $P<0.01$)和超快代谢型(28.00%, $P<0.05$),中间代谢型患者显著高于快速代谢型($P<0.01$),差异均有统计学意义。 *CYP2C19* *2 GG、GA和AA基因型组的国际标准化比值异常率分别为1.25%、4.73%和7.81%,组间差异有统计学意义($P=0.01$)。多变量Logistic回归分析显示,年龄($OR=0.98, P=0.01$)、合并高血压($OR=2.05, P=0.01$)是1年内IS复发再入院风险的独立影响因素。Kaplan-Meier生存曲线分析显示,年龄 <70 岁($P<0.01$)、合并高血压($P=0.02$)及 *CYP2C19* 超快代谢型($P=0.02$)患者的无复发生存时间显著缩短。结论: *CYP2C19* 基因多态性显著影响IS患者的抗血小板药疗效和凝血功能,该基因检测在IS患者的个体化治疗中具有重要的潜在应用价值。

关键词 缺血性脑卒中; 细胞色素P450家族成员2C19; 基因多态性; 血小板聚集率; 凝血功能

Correlation Between *CYP2C19* Gene Polymorphism Distribution and Prognosis in Patients with Ischemic Stroke[△]

MU Haijian¹, ZHAO Danqi², WANG Shumei¹ (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the distribution characteristics of *CYP2C19* gene polymorphisms in patients with ischemic stroke (IS) and its effects on efficacy of antiplatelet therapy, coagulation function, and clinical prognosis. **METHODS:** Patients undergoing *CYP2C19* genotyping at Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University from Jun. 2019 to Dec. 2023 were retrospectively enrolled. Demographic data, severity and comorbidity of ischemic stroke, coagulation parameters, recurrence and rehospitalization were collected to analyze the correlation between *CYP2C19* gene polymorphisms and the severity of ischemic stroke, risk of comorbidity, platelet aggregation rate, abnormal rates of coagulation indicators, and readmission due to IS recurrence. **RESULTS:** A total of 680 IS patients were enrolled. The minor allele frequencies of *CYP2C19* *2, *3, and *17 were respectively 31.18%, 6.76%, and 1.40%, and the distributions were in Hardy-Weinberg equilibrium ($P>0.05$). No significant differences were observed in the incidences of moderate to severe IS, hypertension, diabetes, and coronary heart disease among different genotypes, alleles, haplotypes, and metabolizer groups at each locus ($P>0.05$). The median adenosine diphosphate-induced platelet aggregation rate (ADP-PAG) in *CYP2C19* *2 GG genotype patients (31.60%) was significantly lower than that in GA genotype group (45.60%, $P<0.01$) and AA genotype group (52.80%, $P<0.01$); the

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81872926)

* 药师。研究方向:医院药学。E-mail: mhj17@sina.com

通信作者:主任药师。研究方向:遗传药理学。E-mail: wangshumei1980@126.com

median ADP-PAG in *CYP2C19* *3 GG genotype patients (35.30%) was significantly lower than that in GA genotype group (56.60%, $P < 0.01$), with statistically significant difference. The median ADP-PAG in poor metabolizers (58.40%) was significantly higher than that in intermediate metabolizers (42.05%, $P < 0.01$), rapid metabolizers (29.80%, $P < 0.01$), and ultra metabolizers (28.00%, $P < 0.05$), and the median ADP-PAG in intermediate metabolizers was significantly higher than that in rapid metabolizers ($P < 0.01$), with statistically significant differences. Significant differences were observed in the abnormal rate of INR among *CYP2C19* *2 GG (1.25%), GA (4.73%), and AA (7.81%) genotypes, with statistically significant difference ($P = 0.01$). Multivariate Logistic regression analysis revealed that age ($OR = 0.98$, $P = 0.01$) and comorbid hypertension ($OR = 2.05$, $P = 0.01$) were independent factors influencing the risk of readmission due to IS recurrence within 1 year. Kaplan-Meier survival curve analysis showed that relapse-free survival time was significantly shorter in patients < 70 years ($P < 0.01$), with hypertension ($P = 0.02$), and with *CYP2C19* ultra-rapid metabolizers ($P = 0.02$). CONCLUSIONS: *CYP2C19* gene polymorphisms significantly affect the efficacy of antiplatelet drugs and coagulation function. The detection of *CYP2C19* gene has important potential application value in individualized treatment of IS patients.

KEYWORDS Ischemic stroke; Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19; Genetic polymorphism; Platelet aggregation rate; Coagulation function

缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 是全球范围内发病率和致残率极高的神经系统急症,其本质为脑部局部血流中断导致的急性缺氧坏死,常引发严重神经功能障碍甚至死亡^[1-2]。据流行病学调查,IS 目前已成为导致成年人残疾的主要原因之一,且在全球死亡原因中居前 3 位,对患者家庭和社会医疗资源均造成了沉重负担^[1]。尽管近年来急性期救治和康复管理手段不断进步,IS 的发病率和复发率仍未得到有效遏制,提示其防控与治疗依然面临严峻挑战^[3]。目前,针对 IS 的治疗策略主要包括抗血小板治疗、抗凝治疗及神经保护等,但这些标准化方案在实际临床应用中展现出明显的个体差异性,部分患者对常规药物反应不佳,甚至出现不良事件^[4-5]。其中,抗血小板治疗作为二级预防的核心措施,被广泛应用于 IS 患者,但因个体间药物代谢能力和对药物的敏感性存在差异,药效和安全性常难以预测^[6-7]。临床观察发现,部分患者在规范服用抗血小板药后仍然发生复发性脑卒中或相关血栓事件,提示个体化治疗需求日益突出。

在探索影响抗血小板药疗效差异的机制中,药物代谢酶基因多态性受到了越来越多的关注。*CYP2C19* 基因编码细胞色素 P450 2C19 酶,其多态性直接决定了多种抗血小板药 (如氯吡格雷) 的活化代谢效率,进而影响药物抗血小板作用的强弱^[8-9]。大量心血管领域的研究证实,携带 *CYP2C19* 功能缺失等位基因的患者,抗血小板药活性代谢产物水平降低,易出现高残余血小板反应性,导致临床不良事件风险升高^[10-11]。此外,*CYP2C19* 基因型分布具有明显的人群和种族差异,具体基因型与药物疗效及安全性之间的关联尚未在 IS 患者中得到系统性阐明^[12-13]。基于上述背景,本研究以接受 *CYP2C19* 基因分型检测的 IS 患者为研究对象,采用单中心回顾性研究设计,系统收集患者的临床资料与基因型数据,探讨 *CYP2C19* 基因多态性对 IS 患者抗血小板药疗效、凝血功能及预后的影响,评估其在个体化治疗和精准风险管理中的应用潜力。通过对基因型与临床表型的系统关联分析,旨在为 IS 患者的药物治疗方案优化和预后管理提供循证依据,推动脑卒中领域向精准医疗模式转型。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究为单中心回顾性研究,研究方案获得首都医科大学附属北京世纪坛医院 (以下简称“我院”) 科学研究伦理委员会批准 (伦理批号:2024-089-001)。以 2019 年 6 月至 2023 年 12 月于我院神经内科住院治疗,并进行 *CYP2C19* 基因多态性检测的 IS 患者为研究对象。纳入标准:年龄、性别不限;经头部 CT 或磁共振成像检查确诊为 IS;有 *CYP2C19* 基因多态性检测结果。排除标准:伴有吞咽困难,口服药物困难者;合并脑出血或消化道出血性疾病者;合并严重感染,严重肝肾功能不全者;合并恶性肿瘤或其他终末期疾病者;病历记录质量差,资料不完整、不准确者。

1.2 临床资料收集

依托医院电子病历系统进行数据收集,收集以下信息:(1)人口统计学信息,包括年龄、性别等;(2)疾病信息,包括脑卒中严重程度、合并疾病 (高血压、糖尿病、冠心病) 等;(3)抗血小板药信息,包括类别和剂量。

1.3 *CYP2C19* 基因多态性信息

依托医院检验数据系统收集 *CYP2C19* 基因多态性信息,包括 3 个单核苷酸多态性 (SNP) 位点:*CYP2C19* * 2 (*rs4244285*, 681 G>A)、* 3 (*rs4986893*, 636 G>A) 和 * 17 (*rs12248560*, -806 C>T)。根据 3 个 SNP 位点的二倍体型进行代谢型归类,* 1/ * 17 和 * 17/ * 17 归为超快代谢型 (UM), * 1/ * 1 归为快代谢型 (RM), * 1/ * 2、* 1/ * 3、* 2/ * 17 和 * 3/ * 17 归为中间代谢型 (IM), * 2/ * 2、* 2/ * 3 和 * 3/ * 3 归为慢代谢型 (PM)。

1.4 观察指标

(1) 药效学指标:采用二磷酸腺苷 (ADP) 诱导的血小板聚集率 (ADP-PAG)。(2) 安全性指标:采用凝血指标,包括凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、纤维蛋白原 (FIB)、凝血酶时间 (TT)、凝血酶原时间活动度 (PTA)、国际标准化比值 (INR)。(3) 预后指标:以 1 年内因 IS 复发再入院作为结局指标。无复发生存时间 (RFS) 定义为从发病日期到

复发事件发生日期之间的间隔,对于未发生事件的患者,其生存时间在末次随访日期(或发病后满1年时,以先到者为准)被设定为截尾数据。

1.5 统计学方法

使用 Excel 2016 软件建立数据库,采用 Graphpad Prism 10.1.2 软件进行数据处理。定量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,定性资料用频数、率(%)表示。采用 χ^2 检验或者 Fisher 精确检验分析总研究人群 *CYP2C19* 基因多态性的频率分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡,不同 IS 严重程度、不同合并症组间的 *CYP2C19* 基因多态性分布差异,以及 *CYP2C19* 不同基因型间的异常凝血指标比例差异。ADP-PAG 的两组间采用 Mann-Whitney 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析各变量与1年内因 IS 复发再入院风险的相关性。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线并通过 Log-rank 检验比较了不同性别、年龄分组、IS 严重程度、合并症(如高血压、糖尿病、冠心病)、*CYP2C19* 基因型及代谢型组间的 RFS 差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征

共纳入 680 例 IS 患者,中位年龄为 68 岁,具体基线特征见表 1。

表 1 患者基线特征 ($n = 680$)

项目	数据
年龄/[$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	68 (60, 77)
性别/例(%)	
男性	485 (71.32)
女性	195 (28.68)
IS 严重程度/例(%)	
轻度	499 (73.38)
中重度	181 (26.62)
合并高血压/例(%)	534 (78.53)
合并糖尿病/例(%)	300 (44.12)
合并冠心病/例(%)	234 (34.41)
ADP-PAG/[$M(P_{25}, P_{75})$, %]	36.45 (26.80, 53.60)
PT/[$M(P_{25}, P_{75})$, s]	11.30 (10.80, 12.00)
APTT/[$M(P_{25}, P_{75})$, s]	29.30 (27.70, 31.20)
TT/[$M(P_{25}, P_{75})$, s]	14.40 (13.60, 15.20)
PTA/[$M(P_{25}, P_{75})$, %]	96.00 (88.00, 103.00)
FIB/[$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	2.97 (2.60, 3.40)
INR/[$M(P_{25}, P_{75})$]	1.03 (0.98, 1.09)

2.2 *CYP2C19* 基因多态性分布

680 例 IS 患者中, *CYP2C19* *2、*3、*17 位点的遗传多态性分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P > 0.05$)。 *CYP2C19* 各位点不同基因型、等位基因、二倍体型、代谢型组间的中重度 IS, 合并高血压、糖尿病和冠心病发生率的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 IS 患者 *CYP2C19* 基因多态性分布

变量	IS 患者($n=680$)	中重度 IS($n=181$)	<i>P</i>	合并高血压($n=534$)	<i>P</i>	合并糖尿病($n=300$)	<i>P</i>	合并冠心病($n=234$)	<i>P</i>
<i>CYP2C19</i> *2 基因型/例(%)			0.95		0.68		0.24		0.61
GG	320 (47.06)	87 (27.19)		247 (77.19)		138 (43.12)		114 (35.62)	
GA	296 (43.53)	77 (26.01)		237 (80.07)		139 (46.96)		96 (32.43)	
AA	64 (9.41)	17 (26.56)		50 (78.12)		23 (35.94)		24 (37.50)	
<i>CYP2C19</i> *2 等位基因/例次(%)			0.81		0.57		0.81		0.81
G	936 (68.82)	251 (69.34)		731 (68.45)		415 (69.17)		324 (69.23)	
A	424 (31.18)	111 (30.66)		337 (31.55)		185 (30.83)		144 (30.77)	
<i>CYP2C19</i> *3 基因型/例(%)			0.44		0.25		0.60		0.56
GG	634 (93.24)	171 (26.97)		501 (79.02)		278 (43.85)		220 (34.70)	
GA	46 (6.76)	10 (21.74)		33 (71.74)		22 (47.83)		14 (30.43)	
<i>CYP2C19</i> *3 等位基因/例次(%)			0.45		0.25		0.61		0.56
G	1 314 (96.62)	352 (97.24)		1 035 (96.91)		578 (96.33)		454 (97.01)	
A	46 (3.38)	10 (2.76)		33 (3.09)		22 (3.67)		14 (2.99)	
<i>CYP2C19</i> *17 基因型/例(%)			0.31		0.37		0.26		0.09
CC	661 (97.21)	174 (26.32)		517 (78.21)		294 (44.48)		224 (33.89)	
CT	19 (2.79)	7 (36.84)		17 (89.47)		6 (31.58)		10 (52.63)	
<i>CYP2C19</i> *17 等位基因/例次(%)			0.31		0.40		0.27		0.09
C	1 341 (98.60)	355 (98.07)		1 051 (98.41)		594 (99.00)		458 (97.86)	
T	19 (1.40)	7 (1.93)		17 (1.59)		6 (1.00)		10 (2.14)	
<i>CYP2C19</i> 二倍体型/例(%)			0.78		0.39		0.60		0.13
*1/ *17	11 (1.62)	4 (36.36)		10 (90.91)		4 (36.36)		5 (45.45)	
*1/ *1	283 (41.62)	77 (27.21)		216 (76.33)		121 (42.76)		98 (34.63)	
*1/ *2	269 (39.56)	71 (26.39)		219 (81.41)		128 (47.58)		88 (32.71)	
*1/ *3	25 (3.68)	5 (20.00)		20 (80.00)		13 (52.00)		11 (44.00)	
*2/ *17	7 (1.03)	2 (28.57)		6 (85.71)		2 (28.57)		5 (71.43)	
*3/ *17	1 (0.15)	1 (100.00)		1 (100.00)		0 (0)		0 (0)	
*2/ *2	64 (9.41)	17 (26.56)		50 (78.12)		23 (35.94)		24 (37.50)	
*2/ *3	20 (2.94)	4 (20.00)		12 (60.00)		9 (45.00)		3 (15.00)	
<i>CYP2C19</i> 代谢型/例(%)			0.87		0.22		0.39		0.85
UM	11 (1.62)	4 (36.36)		10 (90.91)		4 (36.36)		5 (45.45)	
RM	283 (41.62)	77 (27.21)		216 (76.33)		121 (42.76)		98 (34.63)	
IM	302 (44.41)	79 (26.16)		246 (81.46)		143 (47.35)		104 (34.44)	
PM	84 (12.35)	21 (25.00)		62 (73.81)		32 (38.10)		27 (32.14)	

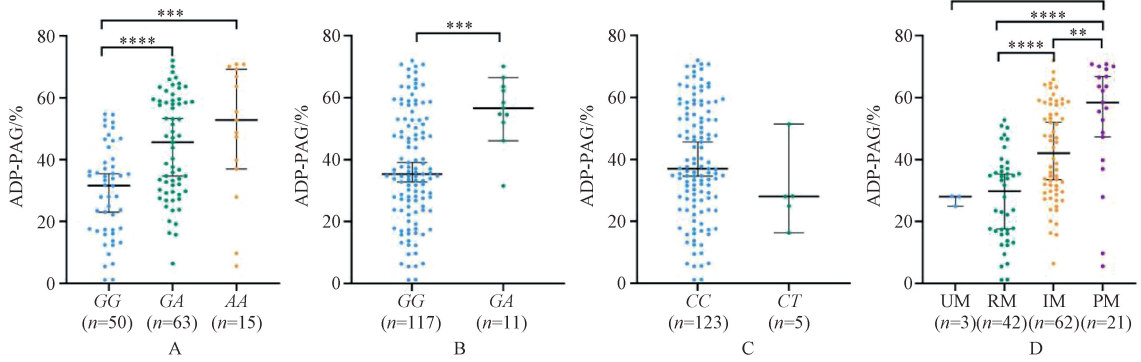
2.3 *CYP2C19* 基因多态性对 ADP-PAG 的影响

128 例患者有 ADP-PAG 检测结果, *CYP2C19* *2 GG 基因型组患者的中位 ADP-PAG (31.60%) 显著低于 GA 基因型组

(45.60%, $P < 0.01$) 和 AA 基因型组 (52.80%, $P < 0.01$), *CYP2C19* *3 GG 基因型组患者的中位 ADP-PAG (35.30%) 显著低于 GA 基因型组 (56.60%, $P < 0.01$), 上述差异均有统计学

意义; *CYP2C19* * 17 CC 基因型患者的中位 ADP-PAG (37.00%) 高于 CT 基因型组 (28.00%), 但差异无统计学意义 ($P>0.05$); PM 患者的中位 ADP-PAG (58.40%) 显著高于 IM

(42.05%, $P<0.01$)、RM (29.80%, $P<0.01$) 和 UM (28.00%, $P<0.05$) 患者, IM 患者的中位 ADP-PAG 显著高于 RM 患者 ($P<0.01$), 差异均有统计学意义, 见图 1。



A. *CYP2C19* * 2; B. *CYP2C19* * 3; C. *CYP2C19* * 17; D. *CYP2C19* 代谢型; * $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$; **** $P<0.0001$ 。

图 1 *CYP2C19* 基因多态性对 IS 患者 ADP-PAG 的影响

2.4 *CYP2C19* 基因多态性对凝血指标的影响

680 例 IS 患者中, PT、APTT、TT、PTA、FIB 和 INR 异常率分别为 28.68% (195/680)、1.47% (10/680)、3.09% (21/680)、7.50% (51/680)、7.65% (52/680) 和 3.38% (23/680)。*CYP2C19* * 2 GG (1.25%)、GA (4.73%) 和 AA (7.81%) 基因型间 INR 异常率的差异有统计学意义 ($P=0.01$), 未见其他基因多态性显著影响凝血指标异常率, 见表 3。

2.5 *CYP2C19* 基因多态性对 IS 患者预后的影响

采用 Logistic 回归分析性别、年龄、IS 严重程度、合并症、*CYP2C19* 基因型和代谢型对 IS 患者 1 年内复发再入院风险的影响。单变量分析显示, 年龄 ($OR=0.98, P=0.02$)、合并高血压 ($OR=1.90, P=0.02$) 和 UM 代谢型 ($OR=3.70, P=0.04$) 显著影响 1 年内 IS 复发再入院风险; 将 $P<0.2$ 的变量纳入多变量分析, 只有年龄 ($OR=0.98, P=0.01$) 和合并高血压 ($OR=2.05, P=0.01$) 显著影响 1 年内 IS 复发再入院风险, 见表 4—5。Kaplan-Meier 生存曲线分析见图 2。其中, <70 岁患者的 RFS 显著劣于 ≥ 70 岁患者 [$P<0.01$, 见图 2(B)], 合并高血压患者的 RFS 显著劣于无高血压患者 [$P=0.02$, 见图 2(D)],

CYP2C19 UM 代谢型患者的 RFS 显著劣于其他代谢型患者 [$P=0.02$, 见图 2(J)], 差异均有统计学意义。

3 讨论

IS 是因脑部血流不足而导致的急性疾病, 常伴随显著的神经功能损伤, 是全球范围内致残和死亡的主要原因之一。该病不仅对患者的生活质量产生深远影响, 还给家庭和社会带来了巨大的经济负担。尽管目前有抗血小板治疗和抗凝治疗等治疗手段, 临床实践中仍面临着个体化治疗不足和药物反应差异等挑战。因此, 深入研究与 IS 相关的基因多态性及其对患者预后的影响显得尤为重要。本研究旨在探讨 *CYP2C19* 基因多态性对 IS 患者的药效学、安全性及预后的影响, 通过分析患者的临床资料和基因信息, 揭示该基因多态性在血小板聚集及凝血指标上的显著影响。研究结果将为 IS 患者的个体化治疗提供重要参考, 促进临床治疗方案的优化与改进。

3.1 *CYP2C19* 基因多态性在 IS 患者中的分布特征

本研究揭示了 *CYP2C19* * 2、* 3 及 * 17 位点在 IS 者中的分布特征及与药物代谢表型的关联性, 反映出人群遗传结构对药物反应的基础作用。既往针对不同人群的流行病学

表 3 *CYP2C19* 基因多态性对 IS 患者凝血指标异常率的影响

变量	PT 异常 (n=195)	P	APTT 异常 (n=10)	P	TT 异常 (n=21)	P	PTA 异常 (n=51)	P	FIB 异常 (n=52)	P	INR 异常 (n=23)	P
<i>CYP2C19</i> * 2/例 (%)		0.49		1.00		0.55		0.17		0.07		0.01
GG (n=320)	93 (29.06)		5 (1.56)		11 (3.44)		19 (5.94)		26 (8.12)		4 (1.25)	
GA (n=296)	80 (27.03)		4 (1.35)		7 (2.36)		24 (8.11)		17 (5.74)		14 (4.73)	
AA (n=64)	22 (34.38)		1 (1.56)		3 (4.69)		8 (12.50)		9 (14.06)		5 (7.81)	
<i>CYP2C19</i> * 3/例 (%)		0.16		0.51		0.42		0.26		0.99		0.37
GG (n=634)	186 (29.34)		9 (1.42)		613 (96.69)		50 (7.89)		49 (7.73)		611 (96.37)	
GA (n=46)	9 (19.57)		1 (2.17)		46 (100.00)		1 (2.17)		3 (6.52)		46 (100.00)	
<i>CYP2C19</i> * 17/例 (%)		0.21		0.25		0.11		0.41		0.36		1.00
CC (n=661)	192 (29.05)		9 (1.36)		19 (2.87)		51 (7.72)		49 (7.41)		23 (3.48)	
CT (n=19)	3 (15.79)		1 (5.26)		2 (10.53)		0 (0)		3 (15.79)		0 (0)	
<i>CYP2C19</i> 代谢型/例 (%)		0.80		0.23		0.36		0.54		0.66		0.06
RM (n=283)	85 (30.04)		3 (1.06)		10 (3.53)		18 (6.36)		22 (7.77)		4 (1.41)	
IM (n=302)	81 (26.82)		5 (1.66)		7 (2.32)		25 (8.28)		20 (6.62)		14 (4.64)	
PM (n=84)	26 (30.95)		1 (1.19)		3 (3.57)		8 (9.52)		9 (10.71)		5 (5.95)	
UM (n=11)	3 (27.27)		1 (9.09)		1 (9.09)		0 (0)		1 (9.09)		0 (0)	

表 4 IS 患者 1 年内复发再入院风险的单因素

Logistic 回归分析					
变量	单因素				
	β	SE	Z	P	OR(95%CI)
性别					
男性					1.00 (Reference)
女性	0.21	0.21	0.97	0.33	1.23 (0.80~1.86)
年龄	-0.02	0.01	-2.37	0.02	0.98 (0.97~0.99)
IS 严重程度					
轻度					1.00 (Reference)
中重度	-0.38	0.24	-1.57	0.12	0.69 (0.42~1.08)
合并高血压					
否					1.00 (Reference)
是	0.64	0.28	2.30	0.02	1.90 (1.13~3.39)
合并糖尿病					
否					1.00 (Reference)
是	0.01	0.20	0.06	0.95	1.01 (0.68~1.50)
合并冠心病					
否					1.00 (Reference)
是	0.14	0.21	0.70	0.49	1.15 (0.77~1.72)
CYP2C19 *2					
GG					1.00 (Reference)
GA	-0.26	0.37	0.37	0.48	0.77 (0.35~1.54)
AA	-0.12	0.21	0.70	0.56	0.89 (0.59~1.33)
CYP2C19 *3					
GG					1.00 (Reference)
GA	-0.06	0.40	-0.15	0.88	0.94 (0.40~1.97)
CYP2C19 *17					
CC					1.00 (Reference)
CT	0.75	0.50	1.50	0.14	2.12 (0.73~5.49)
CYP2C19 代谢型					
RM					1.00 (Reference)
UM	1.31	0.62	2.10	0.04	3.70 (1.03~12.75)
IM	-0.03	0.21	-0.16	0.88	0.97 (0.63~1.48)
PM	-0.21	0.34	-0.61	0.54	0.81 (0.40~1.54)

注：“Reference”表示分类变量的参照。

表 5 IS 患者 1 年内复发再入院风险的多因素

Logistic 回归分析					
变量	多因素				
	β	SE	Z	P	OR(95%CI)
年龄	-0.02	0.01	-2.51	0.01	0.98 (0.96~0.99)
IS 严重程度					
轻度					1.00 (Reference)
中重度	-0.30	0.25	-1.20	0.23	0.74 (0.45~1.19)
合并高血压					
否					1.00 (Reference)
是	0.72	0.29	2.51	0.01	2.05 (1.20~3.71)
CYP2C19 *17					
CC					1.00 (Reference)
CT	-0.54	1.09	-0.50	0.62	0.58 (0.03~3.43)
CYP2C19 代谢型					
RM					1.00 (Reference)
UM	1.77	1.26	1.40	0.16	5.84 (0.64~133.90)
IM	-0.07	0.22	-0.31	0.75	0.93 (0.61~1.43)
PM	-0.25	0.34	-0.72	0.47	0.78 (0.39~1.49)

注：“Reference”表示分类变量的参照。

调查已证实, CYP2C19 *2 和 *3 等功能缺失等位基因在亚洲人群中频率较高, 与西方人群存在显著差异, 氯吡格雷等经 CYP2C19 酶代谢的药物在不同人种中的疗效会有所不同, 亚洲人可能更需要注意用药后的个体反应^[10,12]。本研究, CYP2C19 *2 位点 GG、GA 和 AA 基因型的频率分布与中国汉族人群的既往数据基本一致, 验证了该人群特异的药物代谢背景^[13]。值得注意的是, CYP2C19 基因型不仅决定药物代谢

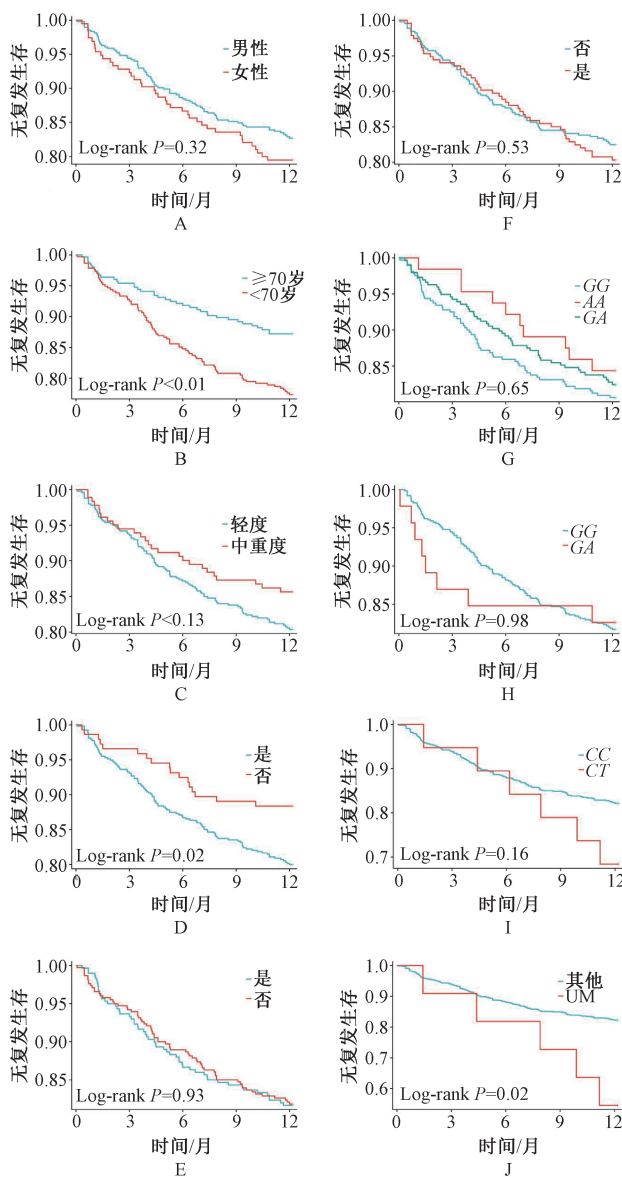


图 2 性别、年龄、IS 严重程度、合并症、CYP2C19 基因型和代谢型对 IS 患者 RFS 的影响

能力, 还可能通过影响脂质代谢和动脉粥样硬化风险参与 IS 的遗传易感性^[13]。尽管文献报道不同基因型与药物疗效和不良反应风险密切相关, 但对脑卒中人群的系统性机制研究仍然有限, 因此, 本研究进一步扩展了基因分布与脑卒中表型的关联性证据。在 CYP2C19 基因型、等位基因、二倍体型、代谢型层面, 均未发现各位点变异与中重度 IS、合并高血压、合并糖尿病和合并冠心病发生的显著相关性, 提示 CYP2C19 *2、*3 和 *17 位点变异对 IS 严重程度、合并高血压、合并糖尿病和合并冠心病发生风险无显著影响。

3.2 CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷药物疗效的影响

本研究发现, 携带 CYP2C19 *2、*3 功能缺失等位基因患

者的 ADP-PAG 显著高于野生型,提示药物活性代谢物生成受阻,从而降低抗血小板效应。该现象与前期冠心病及卒中患者的多中心研究结论一致,即 *CYP2C19* *2、*3 功能缺失等位基因携带者更易发生氯吡格雷抵抗,临床上表现为高残余血小板活性及缺血事件风险升高^[9,14]。机制上,*CYP2C19* 编码的酶参与氯吡格雷等噻吩吡啶类药物的氧化代谢,功能缺失等位基因导致酶活性下降,活性代谢产物生成减少,最终导致药物疗效不足^[8]。研究结果显示,miRNA-223 等表观遗传因子可与 *CYP2C19* 多态性协同影响血小板抑制反应,提示其分子调控网络的复杂性^[15]。此外,部分 *CYP2C19* *17 携带者则可能因药物清除加快而增加出血风险,但在中国人群中的相关研究尚不充分。本研究采用系统的表型分层和功能指标测定,进一步验证了基因型对抗血小板药物反应的直接影响。针对 *CYP2C19* 功能缺失等位基因携带者,临床可考虑替代治疗策略,例如换用不经 *CYP2C19* 酶代谢的同类药物(如替格瑞洛),或根据基因型调整氯吡格雷剂量。

3.3 *CYP2C19* 基因多态性对 IS 患者凝血功能的影响

在凝血功能方面,本研究发现 *CYP2C19* *2 基因型与凝血指标 INR 异常率显著相关。既往研究结果证明,*CYP2C19* 不仅调控抗血小板药的代谢,还可通过影响某些内源性底物的氧化代谢,间接作用于血浆 PT 和纤维蛋白溶解过程^[16-17]。部分研究认为,*CYP2C19* 活性低下可导致血小板高反应状态及凝血因子激活倾向,增加血栓形成风险^[18]。然而,关于其与常规凝血参数之间的直接分子通路尚缺乏统一结论,一种假说认为基因型影响药物代谢从而干扰血小板-凝血酶轴,另一种观点强调炎症及代谢异常的间接调节作用^[19]。本研究通过对不同基因型患者凝血指标的系统分析,补充了 *CYP2C19* 与血液流变学交互作用的实证数据,为后续机制研究提供了基础。

3.4 *CYP2C19* 基因多态性对 IS 复发再入院风险的影响

关于 *CYP2C19* 多态性与 IS 复发再入院风险的关系,回顾性队列研究发现,*CYP2C19* 慢代谢表型患者卒中中复发风险显著升高,可能与残余血小板活性、脂质代谢紊乱及炎症反应持续激活有关^[13,20]。机制上,*CYP2C19* 功能缺失不仅削弱抗血小板治疗效应,还可能通过调控脂质转运和动脉粥样硬化进展,促进血管再狭窄及新发缺血事件^[13]。本研究未发现 *CYP2C19* 基因多态性与 IS 复发再入院风险的显著关联,可能与本研究的随访时间较短,未收集足够的复发再入院事件有关。在单变量和多变量分析中均发现年龄与 IS 复发再入院风险呈显著负相关,合并高血压进一步增加复发风险,提示年龄和合并高血压是 IS 复发风险的独立影响因素。本研究采用多因素回归模型,系统校正了临床合并症及基因型交互作用,揭示了遗传与环境因素对卒中中复发风险的协同影响,为深入理解卒中中个体化预防策略提供了新的理论依据。

3.5 研究的局限性

本研究的局限性主要体现在 2 个方面。(1)作为回顾性研究,本研究设计存在固有的选择偏倚风险,可能影响结论的

外部有效性。尽管样本量达到 680 例,但数据来源于单中心,限制了结果在不同人群和临床背景下的推广能力。此外,电子病历系统的使用可能导致数据的完整性和准确性受到影响,这在一定程度上可能掩盖了 *CYP2C19* 基因多态性与临床结果之间的真实关系。(2)未考虑其他潜在的影响因素,如患者的生活方式、基因环境交互作用等,可能对抗血小板药疗效和凝血指标产生重要的影响,从而未能全面反映基因多态性对患者预后的真实影响。

综上所述,本研究提供了 *CYP2C19* 基因多态性与 IS 患者药效学及预后相关性的初步证据,突显了其在个体化治疗中的潜在应用价值。研究结果显示,基因型的差异可能显著影响患者的心小板聚集能力和凝血指标,为临床决策提供了新的视角。未来的研究应着重于多中心、大样本的前瞻性设计,以验证本研究发现,并探索基因型与环境因素之间的相互作用,以更全面地优化 IS 患者的治疗策略和管理方法。

参考文献

- [1] 袁国宾, 刘广志. 缺血性卒中的诊治现状[J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(4): 1-7.
- [2] HOU D L, WANG Y Y, ZHAI S, et al. Association between lipid profiles and early clinical outcomes in acute ischemic stroke: a single-center cohort study in the Chinese population [J]. BMC Neurol, 2025, 25(1): 429.
- [3] BUNTSMA N C, HAU C M, LOS M, et al. Identification of ischemic stroke patients based on plasma concentrations of extracellular vesicles[J]. Transl Stroke Res, 2025, 16(6): 2082-2092.
- [4] GAO Y, CHEN W Q, PAN Y S, et al. Dual antiplatelet treatment up to 72 hours after ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2023, 389(26): 2413-2424.
- [5] ZHAO W B, LI S J, LI C H, et al. Effects of tirofiban on neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke: a randomized clinical trial[J]. JAMA Neurol, 2024, 81(6): 594-602.
- [6] CHEN H S, CUI Y, WANG X H, et al. Clopidogrel plus aspirin vs aspirin alone in patients with acute mild to moderate stroke: the ATAMIS randomized clinical trial [J]. JAMA Neurol, 2024, 81(5): 450-460.
- [7] ADEOYE O, BRODERICK J, DERDEYN C P, et al. Adjunctive intravenous argatroban or eptifibatid for ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 2024, 391(9): 810-820.
- [8] WANG Y J, MENG X, WANG A X, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in *CYP2C19* loss-of-function carriers with stroke or TIA [J]. N Engl J Med, 2021, 385(27): 2520-2530.
- [9] COONS J C, STEVENSON J M, PATEL A, et al. Antiplatelet therapy and bleeding outcomes with *CYP2C19* genotyping [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2022, 27: 10742484221143246.
- [10] MCDERMOTT J H, LEACH M, SEN D, et al. The role of *CYP2C19* genotyping to guide antiplatelet therapy following ischemic stroke or transient ischemic attack [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2022, 15(7): 811-825.

(下转第 281 页)