

高寒地区老年人群氯吡格雷药物代谢酶 CYP2C19 基因多态性分析

包丽娜 董占柱 (通讯作者)

(内蒙古林业总医院 022150)

【摘要】目的: 分析高寒地区老年人群的氯吡格雷药物代谢酶CYP2C19基因多态性。方法: 选择2024.11~2025.5本院收诊的高寒地区老年患者130例, 采用荧光定量PCR法进行老年患者的CYP2C19基因序列检测。分析其基因型、组成性质、代谢表型。结果: 130例老年患者CYP2C19检验结果中, 基因型: CYP2C19*1/*1患者53例(40.77%), *1/*2型44例(33.85%), *1/*3型10例(7.69%), *2/*2型17例(13.08%), *2/*3型4例(3.08%), *2/*17型1例(0.77%), *17/*17型1例(0.77%)。组成性质: 杂合突变59例(45.38%), 纯合野生53例(40.77%), 纯合突变18例(13.85%)。代谢表型: 超快代谢型1例(0.77%), 快代谢型53例(40.77%), 中间代谢型55例(42.31%), 慢代谢型21例(16.15%)。结论: 高寒地区老年人药物代谢酶基因多态性分布以CYP2C19*1/*1、*1/*2居多, 临床应用氯吡格雷给药时应评估患者的抵抗风险, 酌情调整药物使用剂量或类型。

【关键词】高寒地区; 老年人群; 氯吡格雷; 药物代谢酶; 基因多态性

Analysis of CYP2C19 gene polymorphism of clopidogrel drug metabolizing enzyme in elderly population in high-altitude regions

Bao Lina Dong Zhanzhu (Corresponding Author)

(Inner Mongolia Forestry General Hospital 022150)

[Abstract] Objective: To analyze the CYP2C19 gene polymorphism of clopidogrel drug metabolizing enzyme in elderly population in high-altitude regions. Method: 130 elderly patients from high-altitude areas admitted to our hospital from November 2024 to February 2025 were selected for CYP2C19 gene sequence detection using fluorescence quantitative PCR. Analyze its genotype, compositional properties, and metabolic phenotype. Result: Among 130 elderly patients, 53 (40.77%) had CYP2C19 * 1/* 1 genotype, 44 (33.85%) had * 1/* 2 genotype, 10 (7.69%) had * 1/* 3 genotype, 17 (13.08%) had * 2/* 2 genotype, 4 (3.08%) had * 2/* 3 genotype, 1 (0.77%) had * 2/* 17 genotype, and 1 (0.77%) had * 17/* 17 genotype. Composition properties: 59 cases (45.38%) of heterozygous mutations, 53 cases (40.77%) of homozygous wild-type mutations, and 18 cases(13.85%) of homozygous mutations. Metabolic phenotype: 1 case(0.77%) of ultra fast metabolic type, 53 cases(40.77%) of fast metabolic type, 55 cases (42.31%) of intermediate metabolic type, and 21 cases (16.15%) of slow metabolic type. Conclusion: The distribution of drug metabolizing enzyme gene polymorphism in elderly people in high-altitude regions is mainly CYP2C19 * 1/* 1 and * 1/* 2. When administering clopidogrel in clinical practice, the patient's resistance risk should be evaluated and the dosage or type of drug used should be adjusted accordingly.

[Key words] high-altitude regions; Elderly population; Clopidogrel; Drug metabolizing enzymes; genetic polymorphism

老年人群心脑血管疾病较为高发,受脂质沉积血管腔内引发血管的阻塞、痉挛等影响,诱发冠心病、高血压等基础疾病,会严重影响患者的身体健康,也会诱发脑梗死、急性心肌梗死等急性合并症情况,危及患者的生命安全。因此予以老年人群有效的抗血小板聚集药物十分必要,能够抑制血栓的形成,降低栓子脱落的风险性。氯吡格雷是临床常用抗血小板聚集药物,但服药后患者会出现不同程度的反应情况,部分低反应或无反应服药情况被称为氯吡格雷抵抗,不仅药效会明显下降,还会导致不良反应与心血管意外事件发生风险的提升。多项研究证实药物代谢酶 CYP2C19 基因会影响氯吡格雷的药物使用效率^[1]。高寒地区老年人群的心脑血管疾病较为高发,为分析其氯吡格雷的药物应用安全性,文内对其基因型、组成性质、代谢表型进行对比,分析

CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷药物使用的关系,旨在为临床药物使用个体化科学调整提供依据参考,报道如下。

1 临床资料与方法

1.1 临床资料

选择 2024.11~2025.5 本院收诊的高寒地区老年患者 130 例。60~79 岁,均(69.43±7.22)岁。纳入标准:(1)高寒地区≥60 周岁患者;(2)家属知情签字。排除标准:(1)肝功能严重不全者;(2)氯吡格雷过敏者。

1.2 方法

抽取患者 2 mL 静脉全血样本,使用人 CYP2C19 基因检测试剂盒(武汉海吉力生物科技有限公司),本试剂盒针对

不同基因位点分别设计野生型和突变型 ARMS 引物和 Taqman-MGB 探针, 结合荧光定量 PCR 反应, 对从人外周血细胞中提取的基因组 DNA 进行检测, 通过实时荧光 PCR 仪上收集信号, 计算野生型和突变型的 ΔCt 值来确定样本 DNA 的基因型。

1.3 观察指标

分析其基因型。分别记录 CYP2C19*1/*1、*1/*2、*1/*3、*2/*2、*2/*3、*2/*17、*17/*17 例数, 计算在总检验患者中占比。

分析其组成性质。分别记录杂合突变、纯合野生、纯合突变例数, 计算在总检验患者中占比。

分析其代谢表型。分别记录超快代谢型 (*17/*17)、快代谢型 (*1/*1)、中间代谢型 (*1/*2、*1/*3、*2/*17)、慢代谢型 (*2/*2、*2/*3), 计算在总检验患者中占比。

1.4 统计学分析

以 SPSS 24.0 统计软件对数据分析, 计数值[n (%)] 代表, X^2 检验, 计量值均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 代表, t 检验, $P < 0.05$ 有统计意义。

2 结果

2.1 基因型比较

基因型 CYP2C19*1/*1 型最多, CYP2C19*2/*17 与 *17/*17 型最少, 见表 1。

表 1 基因型比较[n (%)]

基因型	例数 (n)	占比 (%)
CYP2C19*1/*1	53	40.77
CYP2C19*1/*2	44	33.85
CYP2C19*1/*3	10	7.69
CYP2C19*2/*2	17	13.08
CYP2C19*2/*3	4	3.08
CYP2C19*2/*17	1	0.77
CYP2C19*17/*17	1	0.77

2.2 组成性质比较

杂合突变型最多, 纯合突变型最少, 见表 2。

表 2 组成性质比较[n (%)]

组成性质	例数 (n)	占比 (%)
纯合野生	53	40.77
杂合突变	59	45.38
纯合突变	18	13.85

2.3 代谢表型比较

中间代谢型最多, 超快代谢型最少, 见表 3。

表 3 代谢表型比较[n (%)]

代谢表型	例数 (n)	占比 (%)
超快代谢型	1	0.77
快代谢型	53	40.77
中间代谢型	55	42.31
慢代谢型	21	16.15

3 讨论

氯吡格雷作为一种血小板 P2Y₁₂ 受体的拮抗剂, 在患者服用后, 可以通过肝脏的转换代谢实现药物对血小板聚集抑制的药理作用。肝脏中有很多药物代谢酶, 其中代谢氯吡格雷的主要酶是 CYP2C19。2010 年美国食品和药物管理局在氯吡格雷的说明书中, 用黑框警示出建议在服用氯吡格雷前最好优先检测 CYP2C19 基因多态性。据统计, 我国的 CYP2C19 基因缺失携带比例高达 58.8%, 远高于欧美地区人群^[2]。因此我国人群在服用氯吡格雷时更容易出现药物使用无效的情况。老年人群是血管疾病的高发群体, 其药物使用后对症状的控制效果欠佳, 会增加血栓的进一步形成风险, 而导致患者出现严重的血栓相关合并症情况。高寒地区老年人群受高寒气候、饮食习惯与遗传基因等多种因素的影响, 其心脑血管意外风险事件较为高发, 对患者的 CYP2C19 基因多态性分析, 可以实现药物使用效率提升与药物使用安全性保障的双重作用, 提高临床治疗的准确性。

在进行 CYP2C19 的基因多态性分析中, 可以检测其正常酶活性的基因编码 CYP2C19*1, 部分患者会出现 CYP2C19*2 或 CYP2C19*3 等突变情况, 而导致患者机体中丧失部分或完全丧失对这种药物的活性催化酶蛋白, 致使对药物的代谢能力降低或全无。而携带 CYP2C19*17 则会对氯吡格雷呈现更为高效的代谢反应情况, 而增加药物使用后的出血风险性。本次研究基因型比较中, CYP2C19*1/*1 患者 53 例, 占比 40.77%, 这是一种快代谢型情况, 可以予以氯吡格雷的推荐常规剂量给药, 对药物的代谢较为理想, 结果显示其占比低于一半 (40.77%), 说明高寒地区老年人群存在一半以上患者对氯吡格雷的代谢情况并不理想, 需要引起药物使用的密切关注。作为基因酶的一种重要组成部分, CYP2C19 不会受饮食与生活方式等改变, 具有终身不变性, 患者仅需在服用氯吡格雷前做一次基因检测, 便可评估其长期的药物代谢能力, 无需多次检测, 因此在高寒地区老年人群的氯吡格雷药物使用前, 均建议对 CYP2C19 基因多态性进行监测, 使更多人获得更为安全有效的治疗个性化方案调整。对于医疗支出负担患者也应关注其氯吡格雷药物使用后, 心脑血管疾病的复发情况, 出现严重复发可能提示药物使用的抵抗性产生, 可再予以患者基因的检测, 以实现进一步安全治疗的保障。

并非代谢型越高, 药物的使用安全性便会越高。文中超快代谢型占比较少, CYP2C19*17/*17 患者仅有 1 例, 占比 0.77%。这是一种氯吡格雷药物使用后, 非常明显抑制血小板聚集的情况, 血小板聚集效果被过度抑制, 便会增加患者不同程度的出血风险性。此时则可根据患者的基因检测情况, 加以药物使用剂量的减少调整, 也应关注患者的相关指标定期检查, 告知患者对出血情况加以观察, 以提升药物使用的安全性。

相较于快代谢类型的患者, 中间代谢型患者占比也较

大,文中 CYP2C19*1/*2 (0.77%) 患者 44 例,占比 33.85%, CYP2C19*1/*3 患者 10 例,占比 7.69%, CYP2C19*2/*17 患者 1 例,占比 0.77%,均是中间代谢型(42.31%),也是本次研究中占比最高的类型情况。这类患者表现为在氯吡格雷药物使用后,血小板聚集指标显示有一定抑制效果,但抑制效果并不理想。对于中间代谢型患者,在氯吡格雷药物使用时,临床通常需要将其药量进行一倍剂量的增加,即加至每日 150mg 用量,对于增加药量后仍无法理想控制患者的相关指标的情况,则需要进行抗血小板聚集药物的同类替换,以提升对症状的良好抑制效果。

相关研究指出,中国约 14% 的人群均为 CYP2C19 慢代谢型情况^[3]。此类患者在服用氯吡格雷后,虽然每日按照正常剂量没有发生漏服、错服的问题,但患者的抗血小板聚集情况无法得到有效的抑制,患者的血栓风险性也会明显提升,容易发生卒中等意外事件的复发,药物使用的副作用风险性也会增加,还可能造成肝脏代谢功能的损伤等问题。文中 CYP2C19*2/*2 患者 17 例,占比 13.08%, CYP2C19*2/*3 患者 4 例,占比 3.08%,这两种类型均是慢代谢型(16.15%)情况。虽在研究中占比相对较低,但这种情况的急性合并症情况最为高发,血栓相关疾病的复发风险也最高,应予以格外的重视。在临床用药的选择上,也不应使用氯吡格雷进行治疗,而是应该立刻进行同抗血小板聚集功效药物的替换使用,如阿司匹林、普拉格雷、替格瑞洛等。

文中在进行组成性质的分析中发现,杂合突变 59 例,占比 45.38%,这是一种肝细胞内同时发生正常与突变等位基因的情况,如 CYP2C19*1/*2 临界于纯合野生与纯合突变之间,药物代谢酶活性会有一定程度的降低,但仍然会对药物的代谢功能保留一部分,氯吡格雷药物正常剂量服用后可能无法产生理想的疗效,可通过药物替换或增加氯吡格雷使用剂量等办法进行临床疾病的理想控制,避免抗血小板聚集抑制效果的削弱。纯合野生 53 例,占比 40.77%,这是一种两条染色体等位基因均属正常情况的类型,具有十分完整的 CYP2C19 酶活性,能够在患者药物使用后,发挥理想的药物有效成分代谢作用,将氯吡格雷中的药物有效成分稳定发挥,药物的代谢转换速率也十分理想,可一定程度上降低药物代谢过快或过慢导致体内血药浓度异常的风险性,也可以降低患者药物使用后的不良反应发生风险。而纯合突变 18 例,占比 13.85%,这是一种等位基因两条均发生突变的情

况,会致使代谢酶的结构与代谢功能较为严重的损伤,酶活性的低下也会致使患者药物服用后完全丧失其代谢能力,在氯吡格雷使用时,药物的活性产物在体内几乎全无,药物的使用效率最低,抗血小板聚集作用最弱,副作用风险与意外事件风险最高。

因此对于高寒地区老年人群药物代谢酶 CYP2C19 基因多态性分析,具有十分重要的氯吡格雷安全用药临床意义,本文将研究结果具体总结如下:(1)高寒地区老年人群的高风险性问题。高寒地区有气候寒冷时间占比较高的特点,人体为了适应这种寒冷的环境,会提升机体的代谢水平以帮助体温的良好维持,此时便会对肝脏中代谢酶活性产生一定影响,而导致 CYP2C19 酶的活性被严重抑制,对氯吡格雷药物的代谢能力便会减弱,表现为中间代谢型与慢代谢型人群占比的提升。且高寒地区人们饮食以高热量与高脂肪的食物为主,缺少对新鲜果蔬的机体所需量摄入,这也会影响其代谢的活性^[4];(2)高寒地区老年人群血栓相关疾病的高发性。高寒地区老人的慢性疾病较为高发,如呼吸系统疾病、心脑血管疾病等,也会产生机体的慢性炎症反应情况,进一步影响氯吡格雷药物的使用效率,导致 CYP2C19 代谢力降低。本次研究对象中脑梗死 31 例(23.84%)、不稳定型心绞痛 26 例(20.00%)占比十分高,临床诊断中后循环缺血、急性心肌梗死等情况占比也相对较高。说明高寒地区老年人群血栓相关疾病的发病率较高,存在对氯吡格雷等药物使用的高需求率,也同时存在 CYP2C19 酶代谢效率的差异性,应予以临床治疗前的检测重视;(3)解读分型,科学用药。在 CYP2C19 检测报告上会标准其基因型、表型、性质类型等,如杂合突变建议增加药量,监测血小板相关指标,纯合野生建议维持用量,定期复查指标,降低急性意外风险。而纯合突变则不应使用氯吡格雷治疗等。

但本研究 130 人次高寒地区老年人群受检者中,样本具有一定数量上的局限性,可能对不同疾病的影响等分析结果产生一定影响,后续仍会增加对基因多态性样本量的扩充验证与研究。

综上所述,药物代谢酶 CYP2C19 基因多态性会影响氯吡格雷使用效率,高寒地区老年人群中存在一半以上患者有药物的不理想代谢情况,需在治疗用药前对其基因类型查明,以指导临床的药物使用剂量调整,或同类型药物替换使用,以个体化药物使用监管,提升临床用药的安全性。

参考文献:

- [1]钟宇,李恺,刘义.脑卒中患者 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗相关性的研究进展[J].医学综述,2024,30(1):13-18.
- [2]陈艳,高波.大理地区冠心病患者氯吡格雷代谢相关基因 CYP2C19 多态性分布研究[J].医药前沿,2024,14(5):9-13.
- [3]庄源,刘敦花.黑龙江地区老年脑梗死患者 CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷疗效的影响[J].中国卫生标准管理,2024,15(14):118-121.
- [4]李愈娟,刘世明.青海地区汉族冠心病患者氯吡格雷代谢关键酶 CYP2C19 基因多态性分析[J].山东医药,2023,63(29):11-14.