



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.017

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.017

## · 临床诊治经验与教训 ·

## 阿加曲班联合双联抗血小板治疗 CYP2C19 不同基因型急性缺血性卒中的疗效分析

王敏 王敦敬 杜波 陈浩 牟英峰 耿德勤

[关键词] 急性缺血性卒中; CYP2C19; 阿加曲班; 双联抗血小板治疗; 预后

[中图分类号] R743.3 [文献标识码] B

虽然关于急性缺血性卒中的研究已屡见不鲜,但中国人群的终身卒中风险(39.3%)在同项比较中仍居于世界首位<sup>[1]</sup>,因此我国卒中防治工作任重而道远。选择合理的个体化治疗方案、有效地改善侧支循环、减轻卒中后的脑损伤仍是今后临床工作的重点<sup>[2-3]</sup>。近期的研究越来越支持急性缺血性卒中后使用双联抗血小板治疗<sup>[4]</sup>,然而仍有部分患者在规律服用抗血小板药物后再发卒中,这与 CYP2C19 不同基因型对氯吡格雷反应性不同有很大关系。研究发现氯吡格雷抵抗在亚洲人群中发生率高达 20%~65%<sup>[5]</sup>,在氯吡格雷抵抗患者中高达 40%可能会再发血栓事件<sup>[6]</sup>,但氯吡格雷抵抗的机制尚未完全清楚。CYP2C19 基因多态性会影响氯吡格雷作用后的血小板反应性,但是否会影响患者的预后尚缺少临床研究证据<sup>[7]</sup>。急性缺血性卒中的抗凝治疗一直存在争议,有研究显示,抗凝治疗对特殊类型脑梗死有一定疗效<sup>[8-10]</sup>。本研究主要分析阿加曲班联合阿司匹林、氯吡格雷双联抗血小板治疗 CYP2C19 不同基因型的效果,以期更好地指导临床用药。

## 对象与方法

1. 对象:2018 年 8 月~2020 年 1 月于徐州医科大学附属医院神经内科收治的急性缺血性卒中患者 317 例,其中男 227 例,女 90 例,年龄 35~85 岁,平均年龄(63.78±10.51)岁。纳入标准:(1)急性缺血性卒中诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》诊断标准<sup>[11]</sup>,且经头颅 CT 或 MRI 证实;(2)18 岁≤年龄≤85 岁;(3)入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NHSS)评分≤25 分;(4)发病时间≤1 周;(5)TOAST 分型为大动脉粥样硬化型、小动脉闭塞型、不明原因型;(6)均完善 CYP2C19 基因检测。排除标准:(1)严重心、肺、肝、肾功能不全;(2)有凝血功能障碍、血小板减少等出血倾向;(3)入院时接受过动静脉溶栓、血管内治疗;(4)氯吡格雷、阿司匹林、阿加曲班过敏;(5)因其他原因不能配合。依据 CYP2C19 基因检测结果,将 317 例患者分为快代谢组 134 例(CYP2C19 \*1/\*1)、中代谢组 133 例(CYP2C19 \*1/\*2、\*1/\*3)、慢代谢组 50 例

(CYP2C19 \*2/\*2、\*2/\*3、\*3/\*3)。本研究经徐州医科大学附属医院伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意。

2. 方法:所有患者均予双联抗血小板常规治疗(拜阿司匹林每日 100 mg、氯吡格雷每日 75 mg 口服)。按照是否联合阿加曲班,将 CYP2C19 不同基因型患者又分为双联联合阿加曲班组(A 组)与单纯双联组(B 组),统计各组患者入院时、治疗后 7 天及治疗后 3 个月 NHSS 评分及改良 Rankin 量表(MRS)评分。阿加曲班治疗方案:发病时间≤48 h 患者,阿加曲班每日 60 mg 持续泵入 2 日后,以每次 10 mg、每日 2 次继续泵入 5 日;发病时间>48 h 患者,阿加曲班每次 10 mg、每日 2 次泵入 7 日。出院后,如伴有颅内大动脉严重狭窄,则使用双联抗血小板治疗 3 个月;如未伴有颅内大动脉严重狭窄,则双联抗血小板治疗时间不应超过 21 日。之后,根据 CYP2C19 基因亚型分型结果,将治疗方案调整为拜阿司匹林或氯吡格雷单抗治疗(快代谢型应用拜阿司匹林或氯吡格雷,中代谢或慢代谢型应用拜阿司匹林)。统计 1 年内各组患者的不良反应(消化道出血、肝肾功能损伤等)和心脑血管事件、颅内出血事件发生率及死亡率。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验或方差分析;不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验,组内比较采用 Friedman 检验,两组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验,两两比较采用 Bonferroni 检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 各组患者一般资料比较:快代谢组男 89 例,女 45 例,年龄 35~85 岁,平均年龄(64±10.81)岁;中代谢组男 105 例,女 28 例,年龄 40~85 岁,平均年龄(63±10.70)岁;慢代谢组男 33 例,女 17 例,年龄 49~83 岁,平均年龄(65±9.18)岁。各组患者年龄比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),中代谢组、快代谢组及慢代谢组男性患者比例依次降低( $P < 0.05$ )。

2. CYP2C19 不同基因亚型患者治疗前后 NHSS 评分比较:入院时及治疗后 7 天各组患者 NHSS 评分比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。入院时、治疗后 7 天及治疗后 3 个月各组患者 NHSS 评分均依次降低( $P < 0.05$ )。治疗后 3 个月,快代谢组、慢代谢组、中代谢组患者 NHSS 评分依次升高( $P <$

基金项目:中国卒中高危人群干预适宜技术研究及推广项目(GN20180009)

作者单位:221004 江苏徐州,徐州医科大学研究生院(王敏);徐州医科大学附属医院神经内科(王敦敬、杜波、陈浩、牟英峰、耿德勤)

通讯作者:耿德勤, E-mail: gengdeqin@126.com

0.05)。见表 1。

表 1 CYP2C19 不同基因亚型组患者治疗前后 NHSS 评分比较[  $M(P_{25}, P_{75})$  ]

组别	例数	NHSS 评分(分)		
		入院时	治疗后 7 天	治疗后 3 个月
快代谢组	134	2(1,5)	1(0,3) <sup>a</sup>	0(0,1) <sup>ab</sup>
中代谢组	133	2(1,5)	2(0,4) <sup>a</sup>	1(0,4) <sup>abc</sup>
慢代谢组	50	3(1,4)	2(0,4) <sup>a</sup>	1(0,2) <sup>abcd</sup>

注:与同组入院时比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与同组治疗后 7 天比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与快代谢组同期比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ;与中代谢组同期比较,<sup>d</sup> $P<0.05$

3. 各基因亚型 A 组与 B 组患者治疗前后 NHSS 评分比较: 6 组患者入院时、治疗后 7 天、治疗后 3 个月 NHSS 评分均依次降低( $P<0.05$ );治疗后 3 个月,快代谢 A 组、慢代谢 A 组、中代谢 A 组患者 NHSS 评分依次升高( $P<0.05$ )。其余各组间 NHSS 评分比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 各基因亚型 A 组与 B 组患者治疗前后 NHSS 评分比较[  $M(P_{25}, P_{75})$  ]

组别	例数	NHSS 评分(分)		
		入院时	治疗后 7 天	治疗后 3 个月
快代谢 A 组	70	3(2,5)	2(1,4) <sup>a</sup>	1(0,2) <sup>ab</sup>
快代谢 B 组	64	2(0,4)	1(0,3) <sup>a</sup>	0(0,1) <sup>ab</sup>
中代谢 A 组	61	3(2,6)	2(1,5) <sup>a</sup>	2(0,4) <sup>abc</sup>
中代谢 B 组	72	2(0,4)	1(0,4) <sup>a</sup>	0(0,3) <sup>ab</sup>
慢代谢 A 组	37	3(2,5)	2(1,4) <sup>a</sup>	1(0,3) <sup>abcd</sup>
慢代谢 B 组	13	2(0,3)	1(0,2) <sup>a</sup>	0(0,2) <sup>ab</sup>

注:与同组入院时比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与同组治疗后 7 天比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与快代谢 A 组同期比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ;与中代谢 A 组同期比较,<sup>d</sup> $P<0.05$

4. CYP2C19 不同基因亚型组患者治疗前后 MRS 评分比较:治疗后 3 个月,快代谢组、慢代谢组及中代谢组 MRS 评分 0~1 分患者比例依次降低( $P<0.05$ ),快代谢组 MRS 评分 2 分患者比例低于同期中代谢组,中代谢组 MRS 评分 3 分患者比例高于同组入院时( $P<0.05$ ),其余组别比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

表 3 CYP2C19 不同基因亚型组患者治疗前后 MRS 评分比较[ 例, (%) ]

组别	例数	MRS 评分			
		0~1 分	2 分	3 分	4~5 分
快代谢组	入院时	134	67(50.0)	34(25.4)	12(9.0) 21(15.7)
	治疗后 3 个月	134	108(80.6)	15(11.2)	8(6.0) 3(2.2)
中代谢组	入院时	133	72(54.1)	25(18.8)	11(8.3) 25(18.8)
	治疗后 3 个月	133	95(71.4) <sup>a</sup>	16(12.0) <sup>a</sup>	12(9.0) <sup>b</sup> 10(7.5)
慢代谢组	入院时	50	22(44.0)	12(24.0)	8(16.0) 8(16.0)
	治疗后 3 个月	50	40(80.0) <sup>ac</sup>	4(8.0)	3(6.0) 3(6.0)

注:与快代谢组同期比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与同组入院时比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与中代谢组同期比较,<sup>c</sup> $P<0.05$

5. 各组患者 1 年内不良反应、心脑血管事件、颅内出血事件发生率及死亡率比较:中代谢 B 组颅内出血患者比例低于慢代谢 B 组( $P<0.05$ ),其余组别比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 4。

表 4 各组患者 1 年内不良反应、心脑血管事件、颅内出血事件发生率及死亡率比较[ 例, (%) ]

组别	例数	不良反应	心脑血管事件	颅内出血	死亡
快代谢 A 组	70	2(2.9)	8(11.4)	2(2.9)	1(1.4)
快代谢 B 组	64	2(3.1)	4(6.2)	1(1.6)	0(0)
中代谢 A 组	61	0(0)	5(8.2)	2(3.3)	0(0)
中代谢 B 组	72	2(2.8)	2(2.8)	3(4.2)	1(1.4)
慢代谢 A 组	37	1(2.7)	1(2.7)	0(0)	0(0)
慢代谢 B 组	13	1(7.7)	1(7.7)	1(7.7) <sup>a</sup>	0(0)

注:与中代谢 B 组同期比较,<sup>a</sup> $P<0.05$

讨 论

急性缺血性卒中如治疗不当,1 年内卒中复发率可达 5%~14%<sup>[12]</sup>。目前国际通用的 TOAST 分型将脑梗死按病因分为 5 型,其中大动脉粥样硬化型、小动脉闭塞型最为常见。在动脉粥样硬化基础上斑块破裂,血小板激活,黏附、聚集在损伤的血管壁上,血栓进而形成,可能为其主要原因<sup>[13]</sup>。部分患者在规律服用抗血小板药物后,再发卒中的几率仍较高,这可能与药物抵抗有关<sup>[14]</sup>。有研究指出,常规使用氯吡格雷的患者发生抵抗的概率约 4%~30%,CYP2C19 基因失功能者高达 45%<sup>[15]</sup>。我国约有 35% 的人口是 CYP2C19 等位基因携带者<sup>[16]</sup>。在血小板聚集反应中,血栓素 A2 和二磷酸腺苷为两个相互独立的环节<sup>[14]</sup>,阿司匹林联合氯吡格雷较单剂治疗能更有效控制微血栓和临床症状,接受双联抗血小板治疗的急性缺血性卒中患者在治疗 3 个月时有更好的功能预后,卒中复发减少<sup>[17]</sup>,且不增加出血风险<sup>[18]</sup>。本研究显示,治疗 3 个月时,各基因亚型 A 组与 B 组患者 NHSS 评分较入院时均有下降,提示治疗有效;慢代谢组 NHSS 评分、MRS 评分 0~1 分患者比例均优于中代谢组;各基因亚型 A 组中,快代谢、慢代谢、中代谢组患者 NHSS 评分依次升高,可能原因是慢代谢组使用阿加曲班比率最高,支持阿加曲班治疗有效。脑梗死在急性期发生损伤的内皮细胞会激活内、外源性凝血途径,导致凝血功能亢进,大量凝血酶生成,形成血栓的同时消耗大量抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)<sup>[19]</sup>。阿加曲班是一种低分子量凝血酶抑制剂,通过抑制纤维蛋白的形成、凝血因子 V、Ⅷ和Ⅹ的活化、蛋白酶 C 的活化及血小板聚集发挥抗凝作用,其抗血栓作用不需要辅助因子 AT-Ⅲ,并可通过血脑屏障,进入血栓内部,灭活已与纤维蛋白结合的凝血酶,且半衰期短(39~51 分)<sup>[20]</sup>,不会导致血小板下降,也不引起出血时间延长,具有起效快、无免疫原性等优点<sup>[21]</sup>。有研究证实,阿加曲班联合双联抗血小板治疗缺血性卒中的有效率为 97.06%,显著高于单独双联抗血小板治疗(85.29%)。应用阿加曲班可有效改善侧支循环<sup>[22]</sup>,从而改善预后,且安全性好<sup>[23]</sup>。

CYP2C19 失功能等位基因患者发生心脑血管事件比未携带者高 50% 以上<sup>[24]</sup>。本研究发现,各组患者 1 年内不良反应、心脑血管事件、颅内出血事件发生率及死亡率比较无显著差异。心脑血管事件发生率无显著差异的可能原因是阿加曲班可改善氯吡格雷抵抗带来的不良作用。慢代谢 B 组颅内出血患者比例最高,与中代谢 B 组比较差异有统计学意义,但因本次研究慢代谢组病例数少,可能有统计误差。此外,本研究纳入的 3 组患者在性别上有显著差异,可能存在其他因素如抽烟、饮酒、基础疾病等的影响,但未作进一步分析,今后仍需更完



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.018

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.018

## · 病例报告 ·

## 宏基因二代测序辅助诊断鹦鹉热衣原体肺炎一例

余飞 王智胜 余艳 叶鹏 苏美云 李乾兵

[关键词] 宏基因二代测序; 鹦鹉热衣原体肺炎; 感染

[中图分类号] R563.1+9

[文献标识码] B

患者,女,57岁,菜贩,因“发热3天”于2021年1月13日入住我科。患者3天前无明显诱因出现发热(最高体温38.5℃),无畏寒、寒战,无咽痛、鼻塞、流鼻涕,无头晕、头痛,无咳嗽、咳痰,无咳血、盗汗,无腹痛、腹泻,自行服用感冒药(具体不详),效果不佳,仍间断发热,最高体温38.6℃。为求进一步诊治,来我院就诊,门诊肺部CT检查提示肺部炎症,遂以“肺部感染”收入我科。患者既往身体健康,有鸟类密切接触史。入院体格检查:T 38.9℃,P 80次/分,R 20次/分,Bp 130/99 mmHg。神志

清楚,精神可。皮肤无黄染、皮疹、紫癜。全身浅表淋巴结未触及肿大。右侧肺部可闻及湿啰音。心律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。肝脾体格检查无异常。双下肢无水肿。入院诊断:社区获得性肺炎。辅助检查:血常规:WBC计数和PLT计数均正常,中性粒细胞百分比84.20%(40.00%~75.00%,括号内为正常参考值范围,以下相同),Hb 104.00 g/L(130.00~175.00 g/L);肝功能:白蛋白38.0 g/L(40.0~55.0 g/L),ALT 238 U/L(9~50 U/L),AST 222 U/L(15~40 U/L);Na<sup>+</sup> 132.3 mmol/L(137.0~147.0 mmol/L);D-二聚体3.73 mg/L(0.10~1.00 mg/L);C反应蛋白164.6 mg/L(0~6.0 mg/L);降钙素原正常;大、小便常规、肾功能、乙肝两对半、血糖、凝血功能、心肌酶谱大致正常;新型冠状病毒核酸检测、流感咽拭子

作者单位:246004 安徽安庆,安徽医科大学附属安庆第一人民医院  
安徽省安庆市第一人民医院呼吸内科

通讯作者:李乾兵, E-mail:leeqian-b@163.com

善的数据分析证实。

综上,由于CYP2C19存在不同基因型,失功能型对氯吡格雷抵抗明显,阿加曲班具有良好的抗凝、抗血小板聚集作用,并可有效改善侧支循环,减轻卒中后的脑功能损伤,因此阿加曲班联合双联抗血小板治疗CYP2C19不同基因型急性缺血性卒中中可能为未进行再灌注的短期治疗的合适选择,尤其对慢代谢型患者联用阿加曲班可提高疗效。

## 参 考 文 献

- [1] 王拥军,丁亚榕,戴丽叶,等.卒中:回眸2018[J].中国卒中杂志,2019,14(1):1-14.
- [2] 黄攀攀,刘学文.急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后预后不良危险因素的研究[J].临床内科杂志,2021,38(2):101-104.
- [3] 李根站,李斐,徐瑾,等.单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值对急性缺血性脑卒中预后的预测价值[J].中国临床医学,2021,28(5):776-781.
- [4] Ringler J, Steck M, Shah Samarth P, et al. Indications and evidence for dual antiplatelet therapy after acute ischemic stroke[J]. Crit Care Nurs Q, 2020, 2(43):122-137.
- [5] 柯光敏,何军,陈亦农,等.CYP2C19基因多态性指导下的抗血小板个体化治疗急性脑梗死的临床观察[J].安徽医药,2017,21(8):1419-1422.
- [6] 郝亚南,沈和平,张晓玲.CYP2C19基因型与复发性脑梗死患者氯吡格雷抵抗的关系研究[J].中国卒中杂志,2020,15(7):740-746.
- [7] 许宏磊,徐炳欣,姐青,等.CYP2C19基因多态性对老年急性脑梗死患者应用氯吡格雷临床预后的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2020,25(9):1014-1019.
- [8] 高生伟,李伟荣.阿加曲班联合双抗治疗穿支动脉病变型脑梗死的疗效及安全性评价[J].中国实用神经疾病杂志,2021,24(6):482-486.
- [9] 鲁庆波,王静静,于慧娟,等.阿替普酶静脉溶栓治疗对缺血性脑卒中患者炎症因子水平影响研究[J].临床军医杂志,2021,49(6):645-647,650.
- [10] 郭然,张赛,徐悦,等.灯银脑通胶囊联合阿加曲班治疗脑梗死的效果及机制研究[J].中国医药,2020,15(9):1394-1397.
- [11] 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.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [12] 谷祥富,朱晓丽,杨林,等.短期和长期双联抗血小板药物在缺血性卒中患者中有效性及安全性的Meta分析[J].药物流行病学杂志,2020,29(2):89-104.
- [13] 陈永明,王慧玲.大动脉粥样硬化型脑梗死发病机制、主要危险因素及预后影响因素的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(10):6-9.
- [14] 刘伟彬.双联抗血小板治疗中度急性期脑梗死的疗效分析[J].中国医药指南,2016,14(29):68-69.
- [15] Patel Pious D, Vimalathas P, Niu XN, et al. CYP2C19 loss-of-function is associated with increased risk of ischemic stroke after transient ischemic attack in intracranial atherosclerotic disease[J]. Cerebrovasc Dis, 2021, 30(2):105464.
- [16] Hu L, Tang Y, Sheng XH, et al. Anti-Platelet therapy in mild cerebral infarction patients on the basis of CYP2C19 metabolizer status[J]. Cell Transplant, 2019, 28(8):1039-1044.
- [17] Meschia JF, Walton RL, Farrugia LP, et al. Efficacy of clopidogrel for prevention of stroke based on CYP2C19 allele status in the POINT trial[J]. Stroke, 2020, 51(7):2058-2065.
- [18] Li HL, Xiao MR. Effect of alteplase versus aspirin plus clopidogrel in acute minor stroke[J]. Int J Neurosci, 2020, 9(130):857-864.
- [19] 张本平,田阔,李杰,等.血浆蛋白C、蛋白S、抗凝血酶Ⅲ活性与脑梗死的相关性研究[J].哈尔滨医科大学学报,2017,51(1):49-52.
- [20] 张卓,陶伟,孟庆玲,等.阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中中的疗效观察[J].心脑血管病防治,2020,20(4):420-421,434.
- [21] Zhou LS, Li XQ, Zhou ZH, et al. Effect of Argatroban combined with dual antiplatelet therapy on early neurological deterioration in acute minor posterior circulation ischemic stroke[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2020, 26:1076029620904131.
- [22] 黄新.阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中疗效及应用时机的临床研究[J].中国医药指南,2018,16(33):88-89.
- [23] Huang P, He XY, Xu M. Effect of Argatroban injection on clinical efficacy in patients with acute cerebral infarction: Preliminary findings[J]. Eur Neurol, 2021, 84(1):38-42.
- [24] 王东,刘欣.急性缺血性脑卒中患者CYP2C19基因分型与临床预后的相关性分析[J].神经损伤与功能重建,2020,15(5):285-287.

(收稿日期:2022-01-10)

(本文编辑:高婷)