

· 优先出版 ·

即时检测 *CYP2C19* 基因型精准指导下高危非致残性缺血性脑血管事件的抗血小板治疗

朱晓茹¹ 陈国芳¹ 姚美雪² 时官支³ 周晓亚³ 张文丽⁴ 王磊¹ 刘薇薇¹
徐辉¹ 王琛¹

¹徐州医科大学徐州临床学院 徐州市中心医院神经内科, 徐州 221009; ²徐州医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学教研室, 徐州 221004; ³徐州医科大学徐州临床学院, 徐州 221009; ⁴蚌埠医学院研究生院, 蚌埠 233030

通信作者: 陈国芳, Email: cgfxdd@126.com

【摘要】目的 探讨在即时检测 *CYP2C19* 基因型的精准指导下, 不同双重抗血小板方案治疗高危非致残性缺血性脑血管事件(HR-NICE)的有效性及安全性。**方法** 采用单中心、前瞻性、随机、开放标签、终点盲法设计。连续收集 2020 年 7 月至 2022 年 1 月于徐州市中心医院脑卒中绿色通道及神经内科病房收治的 HR-NICE 患者, 对所有患者无创刮取颊黏膜行即时检测, 筛选 *CYP2C19* 功能缺失等位基因 *CYP2C19**2 和 *CYP2C19**3 的携带者, 携带 1 个功能缺失等位基因为 *CYP2C19* 中代谢, 携带 2 个功能缺失等位基因为 *CYP2C19* 慢代谢, 使用全自动医用 PCR 分析仪进行即时检测 *CYP2C19* 基因型, 将检测周转时间缩短至 1 h。将 *CYP2C19* 基因型为中慢代谢的患者按照随机数字表法分为常规治疗组(氯吡格雷 75 mg, 1 次/d)、替格瑞洛组(替格瑞洛 90 mg, 2 次/d)和强化剂量组(氯吡格雷 150 mg, 1 次/d), 分别联合阿司匹林 100 mg, 1 次/d 双重抗血小板治疗 21 d。收集 3 组患者的一般基线资料、急性卒中 Org10172 治疗试验分型及 90 d 改良 Rankin 量表(mRS)评分、不良事件及严重不良事件发生等情况。主要疗效结局为 90 d 内新发卒中, 主要安全结局为 90 d 内严重或中度出血。**结果** 共纳入 716 例 HR-NICE 患者, 常规治疗组 240 例、替格瑞洛组 240 例、强化剂量组 236 例, 3 组患者基线资料差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。90 d 新发卒中患者常规治疗组 26 例(10.8%), 替格瑞洛组 11 例(4.6%), 强化剂量组 4 例(1.7%), 3 组间差异具有统计学意义($\chi^2=19.28, P<0.05$)。其中常规治疗组与替格瑞洛组($\chi^2=6.59, P=0.010$)、常规治疗组与强化剂量组($\chi^2=16.83, P<0.001$)差异均具有统计学意义, 而替格瑞洛组与强化剂量组差异无统计学意义($P>0.05$)。90 d 中重度出血患者常规治疗组 1 例(0.4%), 替格瑞洛组 6 例(2.5%), 强化剂量组 0 例, 3 组间差异具有统计学意义($\chi^2=7.23, P<0.05$), 其中替格瑞洛组与强化剂量组差异具有统计学意义($P=0.030$)。*CYP2C19* 基因检测为中代谢的患者中, 90 d 卒中复发者常规治疗组 13 例(13/158, 8.2%), 替格瑞洛组 4 例(4/153, 2.6%), 强化剂量组 0 例(0/159), 3 组间差异具有统计学意义($\chi^2=16.04, P<0.001$), 其中强化剂量组与常规治疗组($\chi^2=13.64, P<0.001$)差异有统计学意义, 强化剂量组与替格瑞洛组差异无统计学意义($P>0.05$)。在强化剂量组 90 d 卒中复发患者中, *CYP2C19* 中代谢 0 例(0/159), *CYP2C19* 慢代谢 4 例(4/77, 5.2%), 差异有统计学意义($P=0.011$), 在常规剂量组和替格瑞洛组差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 通过即时检测筛选 *CYP2C19* 功能缺失等位基因的携带者, 可快速精准指导非心源性 HR-NICE 的抗血小板治疗。强化氯

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220828-00653

收稿日期 2022-08-28 本文编辑 许倩

引用本文: 朱晓茹, 陈国芳, 姚美雪, 等. 即时检测 *CYP2C19* 基因型精准指导下高危非致残性缺血性脑血管事件的抗血小板治疗 [J]. 中华神经科杂志, 2023, 56(4): 365-373. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220828-00653.



吡格雷剂量(150 mg, 1次/d)联合阿司匹林治疗能够有效减少患者卒中复发及出血和不良事件的发生,且 *CYP2C19* 中代谢者可能为强化氯吡格雷剂量的最佳获益人群。

【关键词】 细胞色素 P-450 *CYP2C19*; 即时检测; 氯吡格雷; 替格瑞洛; 脑缺血发作, 短暂性

基金项目:江苏省研究生科研与实践创新计划(SJCX22_1284);江苏省干部保健科研课题(BJ20007);江苏省新药研究与临床药学重点实验室开放研究课题(XZSYSKF2020022);徐州市医学领军人才培养项目(XWRCHT20210037);徐州市推动科技创新专项资金项目(KC21213)

Efficacy analysis of anti-platelet in the treatment of high-risk non-disabling ischemic cerebrovascular events guided by point-of-care testing of *CYP2C19* gene

Zhu Xiaoru¹, Chen Guofang¹, Yao Meixue², Shi Guanzhi³, Zhou Xiaoya³, Zhang Wenli⁴, Wang Lei¹, Liu Weiwei¹, Xu Hui¹, Wang Chen¹

¹Xuzhou Clinical College of Xuzhou Medical University, Department of Neurology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, China; ²Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; ³Xuzhou Clinical College of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221009, China; ⁴Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China
Corresponding author: Chen Guofang, Email: cgfxdd@126.com

【Abstract】 **Objective** To explore the efficacy and safety of different anti-platelet regimens in the treatment of high-risk non-disabling ischemic cerebrovascular events (HR-NICE) guided by point-of-care testing of *CYP2C19* gene. **Methods** A single-centre, prospective, randomised, open-label, and blinded endpoint design was used in the study. From July 2020 to January 2022, HR-NICE patients were enrolled in the Stroke Green Channel and Department of Neurology of Xuzhou Central Hospital, and all patients were scraped the buccal mucosa for screening for *CYP2C19* loss-of-function allele carriers by point-of-care testing. Patients with intermediate metabolism were defined as those who carried 1 loss-of-function allele and patients with poor metabolism were those who carried 2 loss-of-function alleles. This study reduced the test turnaround time to 1 hour by using a fully automated medical polymerase chain reaction analyzer for a point-of-care test of *CYP2C19* genotype. *CYP2C19* loss-of-function allele carriers were divided according to the random number table method into the conventional treatment group (clopidogrel 75 mg, once a day), the ticagrelor group (ticagrelor 90 mg, twice a day) and the intensive dose group (clopidogrel 150 mg, once a day) separately combined with aspirin (100 mg, once a day) dual antiplatelet for 21 days. Baseline information, Acute Stroke Org 10172 Treatment Trial staging, 90-day modified Rankin Scale score, occurrence of adverse events and severe adverse events were collected for all the 3 groups. The primary efficacy outcome was new stroke within 90 days, and the primary safety outcome was severe or moderate bleeding within 90 days. **Results** A total of 716 patients were included: 240 in the conventional treatment group, 240 in the ticagrelor group and 236 in the intensive dose group. There was no statistically significant difference between the 3 groups at baseline (all $P>0.05$). There were 26 cases (10.8%) with new stroke events in the conventional treatment group, 11 cases (4.6%) in the ticagrelor group and 4 cases (1.7%) in the intensive dose group, with statistically significant differences among the 3 groups ($\chi^2=19.28$, $P<0.05$), and the differences between the conventional treatment group and the ticagrelor group ($\chi^2=6.59$, $P=0.010$) and between the conventional treatment group and the intensive dose group ($\chi^2=16.83$, $P<0.001$) were statistically significant, whereas the difference between the ticagrelor group and the intensive dose group was not statistically significant ($P>0.05$). In the 3 groups, there was 1 case (0.4%) of severe bleeding in the conventional treatment group, 6 cases (2.5%) in the ticagrelor group and none in the intensive dose group, which showed statistically significant differences ($\chi^2=7.23$, $P<0.05$), and there was statistically significant difference between the ticagrelor group and the intensive dose group ($P=0.030$). Among the patients with intermediate *CYP2C19* metabolism, there were 13 cases (13/158, 8.2%) with 90-day recurrent stroke in the conventional treatment group, 4 cases (4/153, 2.6%) in the ticagrelor group, and 0 case (0/159) in the intensive dose group, with statistically significant difference ($\chi^2=16.04$, $P<0.001$), and the differences between the intensive dose group and the conventional treatment group were statistically significant ($\chi^2=13.64$, $P<0.001$), whereas there was no statistically significant difference between the intensive dose group and the ticagrelor group ($P>$



0.05)。In the patients with 90-day recurrent stroke in the intensive dose group, there was 0 case (0/159) with intermediate metabolism and 4 cases (4/77, 5.2%) with poor metabolism, with statistically significant differences ($P=0.011$), whereas there were no statistically significant differences in the conventional treatment group and the ticagrelor group ($P>0.05$). **Conclusions** Screening carriers of *CYP2C19* loss-of-function alleles by point-of-care testing can quickly and precisely guide the treatment of patients with non-cardiogenic HR-NICE. An intensive clopidogrel dose of 150 mg, once a day combined with aspirin was effective in reducing stroke recurrence with less occurrence of any bleeding and adverse events, and patients with intermediate *CYP2C19* metabolism may be the best population to benefit.

【Key words】 Cytochrome P-450 *CYP2C19*; Point-of-care testing; Clopidogrel; Ticagrelor; Ischemic attack, transient

Fund program: Postgraduate Research & Practice Innovation Program of Jiangsu Province (SJCX22_1284); Cadre Health Research Project of Jiangsu Province (BJ20007); Key Laboratory of New Drug Research and Clinical Pharmacy Open for Research of Jiangsu Province (XZSYSKF2020022); Outstanding Medical Academic Leader Program of Xuzhou (XWRCHT20210037); Special Funds for Promoting Science and Technology Innovation Project of Xuzhou (KC21213)

Conflicts of interest: None declared

高危非致残缺血性脑血管事件 (high risk non-disabling ischemic cerebrovascular events, HR-NICE) 早期卒中复发风险极高, 对于非心源性 HR-NICE 患者在发病 24 h 内应尽早给予氯吡格雷联合阿司匹林双重抗血小板治疗 21 d^[1-2]。Wang 等^[3]的研究结果显示, 携带 *CYP2C19* 功能缺失等位基因 (*CYP2C19**2、*CYP2C19**3) 会降低氯吡格雷的治疗反应性, 进而导致患者的卒中复发风险增高。

有研究报道, 对于缺血性心血管病, 强化氯吡格雷剂量 (150 mg) 可使氯吡格雷低反应患者抗血小板作用达标的同时不增加出血风险^[4-5]。但在缺血性脑血管疾病领域, 强化氯吡格雷剂量的治疗效果尚不明确。Wang 等^[6]的 CHANCE-2 研究发现, 对于携带 *CYP2C19* 功能缺失等位基因的患者, 替格瑞洛与常规氯吡格雷治疗相比, 卒中复发风险更低, 但总出血事件增多。为了更好地平衡不同双重抗血小板治疗的获益和出血风险, 我们探讨在即时检测 *CYP2C19* 基因型的快速精准指导下, 不同剂量氯吡格雷/替格瑞洛联合阿司匹林双重抗血小板方案治疗 HR-NICE 患者的有效性和安全性, 为临床患者的抗血小板治疗提供个体化方案及进一步的循证医学证据。

资料和方法

一、研究对象

本研究为单中心、前瞻性、盲法终点评估的随机对照试验, 通过徐州市中心医院伦理委员会批准 (批准文号: XZXY-LJ-20190710-013), 所有患者均

签署知情同意书。

我们于 2020 年 7 月至 2022 年 1 月连续纳入就诊于徐州市中心医院脑卒中绿色通道及神经内科病房的 HR-NICE 患者。纳入标准: (1) 患者年龄 ≥ 40 岁且 ≤ 80 岁。(2) 即时检测显示为 *CYP2C19* 功能缺失等位基因携带者。(3) 临床症状缓解且无残疾、符合下列 3 种情况中的任意 1 种: ① 发病在 24 h 内的高危 TIA [TIA 短期卒中风险评分量表 (ABCD²) 评分 ≥ 4 分] 或美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分 ≤ 3 分的轻型缺血性卒中; ② 急性多发性脑梗死; ③ 颅内大动脉粥样硬化性狭窄 $\geq 50\%$ 且 $\leq 75\%$ 。(4) 发病 24 h 内可应用抗血小板药物。(5) 签署知情同意书。(6) 符合纳入标准且不符合任一排除标准。

排除标准: (1) 仅有单独的感觉症状、视力改变或头晕、眩晕, 影像学无急性梗死证据。(2) 发病前改良 Rankin 量表 (modified Rankin Scale, mRS) 评分 > 2 分。(3) 存在阿司匹林、替格瑞洛及氯吡格雷使用禁忌证。(4) 急诊心电图及心脏彩超示心房颤动等心律失常或存在抗凝治疗指征, 如存在心源性栓塞、已知的人工心脏瓣膜、已知及可疑的心内膜炎等。(5) 存在相关血管手术如血管成形术/外科手术等引起的轻型卒中。(6) 存在非缺血性脑疾病如出血、肿瘤或其他病理性脑疾病等 (如多发性硬化) 及急性冠状动脉综合征。(7) 其他疾病病史: 颅内出血病史、淀粉样脑血管病病史、动脉瘤 (包括颅内动脉瘤、外周动脉瘤)、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、高风险缓慢性心律失常、高尿酸肾病史、3 个月内消化道大出血、30 d 内大型手术史及其他严重非心脑血管



管疾病。(8)入组前 10 d 服用抗凝药物、72 h 内服用 2 种及以上抗血小板药物、24 h 内进行过静脉或动脉溶栓及机械取栓者。(9)90 d 内拟行心脑血管介入及其他手术者。(10)研究期间拒绝采取有效避孕措施的育龄期非孕女性。(11)30 d 内参加其他临床研究者。(12)无法配合及按时随访者。

二、研究方法

对 HR-NICR 患者刮取颊黏膜进行即时检测筛选 *CYP2C19* 功能缺失等位基因：*CYP2C19* 其检测位点主要是 *CYP2C19**2、*CYP2C19**3 和 *CYP2C19**17，其中 *CYP2C19**2 和 *CYP2C19**3 为功能缺失等位基因。携带 1 个功能缺失等位基因的患者被归类为“中代谢”，携带至少 2 个功能缺失等位基因的患者被归类为“慢代谢”。即时检测基因结果在 1 h 内读取，携带 *CYP2C19* 功能缺失等位基因的患者符合纳入标准且不符合任一排除标准的被纳入试验。

将纳入本研究的患者按照随机数字表法分为常规治疗组、替格瑞洛组和强化剂量组，3 组首次负荷剂量分别为：氯吡格雷 300 mg+阿司匹林 300 mg、替格瑞洛 180 mg+阿司匹林 300 mg 和氯吡格雷 300 mg+阿司匹林 300 mg。入组第 2 天起常规治疗组（氯吡格雷 75 mg，1 次/d）、替格瑞洛组（替格瑞洛 90 mg，2 次/d）和强化剂量组（氯吡格雷 150 mg，1 次/d）联合阿司匹林（100 mg，1 次/d）双抗 21 d 后均改为阿司匹林单抗治疗。患者的其他急性期治疗、并发症处理和二级预防按照指南和常规进行^[7]。90 d 内通过门诊或电话对患者的一般情况、神经功能和不良事件进行随访，评定治疗的有效性和安全性，流程图见图 1。

三、样本量计算

根据假定的 90 d 卒中复发率采用 PASS 15.0 软件进行样本量的估算。既往荟萃分析结果显示全球 *CYP2C19* 功能缺失等位基因携带者和非携带者 90 d 卒中复发率分别为 12% 和 5.8%，因此我们预期在 *CYP2C19* 基因分型的精确指导下，替格瑞洛组和强化剂量组 90 d 卒中复发率为 5.8% 和 5.1%，检验水准为双侧检验 $\alpha=0.05$ ，把握度为 80%，

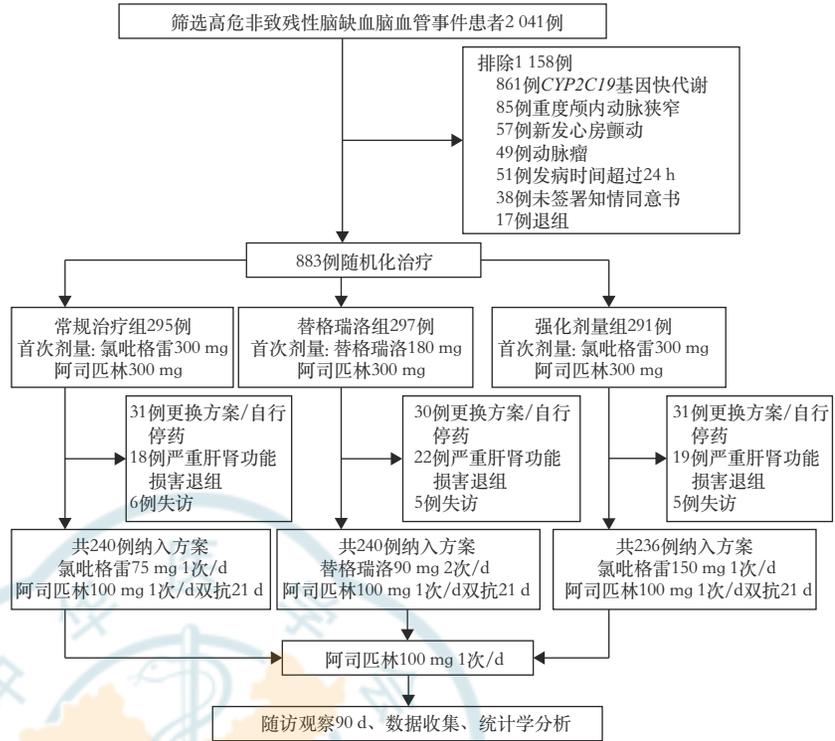


图 1 本研究设计流程图(本图为原创)

Table 1 Flow chart of the study design (This picture is original)

估算总样本量为 707 例(即每组 235 例),脱失率 15%,按照 *CYP2C19* 功能缺失等位基因携带率 58%,排除率 16% 来计算,需筛选至少 1 936 例患者。

四、观察及随访

收集 3 组患者的基线及临床相关资料,包括性别、年龄、脑血管疾病危险因素(高血压病、糖尿病、高脂血症、冠心病、既往卒中史、吸烟等)、家族史、入院血压、心率、急性卒中 Org10172 治疗试验(TOAST)分型^[8]、入院 NIHSS 评分^[9]、相关影像学检查、90 d mRS 评分及不良事件的发生等随访资料。随访截止时间为 2022 年 4 月。

五、评分标准

我们探讨在 *CYP2C19* 基因指导下不同剂量氯吡格雷/替格瑞洛联合阿司匹林双重抗血小板治疗 HR-NICE 的有效性和安全性。主要有效性结局指标:90 d 内新发卒中事件(缺血性卒中和出血性卒中),次要有效性结局指标:90 d 内新发血管事件、90 d 内致残性卒中事件及神经功能残损事件。主要安全性结局指标:90 d 内重度或中度出血事件,次要安全性结局指标:截至随访时的任何出血、死亡、不良事件和严重不良事件。

致残性卒中是指 mRS 评分 >1 分(评分范围为

0~6 分, 0~1 分表示无残疾, 2~5 分表示残疾加重, 6 分表示死亡)。血管事件是由缺血性卒中、出血性卒中、TIA、心肌梗死或血管原因死亡构成的复合结局。重度或中度出血和轻度出血根据 GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries Trial) 标准进行定义, 症状性颅内出血的定义按照欧洲协作急性卒中研究 III (The European Cooperative Acute Stroke Study-III) 的标准, 即任何与临床症状加重相关的颅内出血; 临床症状加重指 NIHSS 评分增加 ≥ 4 分或导致患者死亡。不良事件是患者抗血小板治疗期间新发的或原有医学事件恶化, 与药物治疗不一定有因果关系。严重不良事件指至少存在以下 1 项不良事件: (1) 导致死亡; (2) 威胁生命; (3) 延长本次住院时间或再次住院治疗; (4) 导致终身或严重残障/机能不全或丧失维持正常生活功能的重要能力; (5) 先天性畸形、出生缺陷或生育障碍; (6) 重大的医学事件可能危害患者或需要医疗干预以避免以上的结果出现。

六、统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计学分析。符合呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 3 组间比较采用方差分析。不符合正态分布的计量资料以中位数 (四分位数) [$M(Q_1, Q_3)$] 表示, 组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以例数和百分数表示, 3 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法检验, 两两比较采用 Bonferroni 法检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、基线资料比较

共筛选 2 041 例患者, 携带 *CYP2C19* 功能缺失等位基因者 1 180 例, 中慢代谢者的比率为 57.8% (1 180/2 041), 最终共 716 例患者符合纳入标准被纳入分析, 超过本研究的估算总样本量。男性 430 例, 女性 286 例。其中常规治疗组 240 例、替格瑞洛组 240 例和强化剂量组 236 例。常规治疗组年龄 (65.7 ± 10.6) 岁, 中代谢者 158 例; 替格瑞洛组年龄 (65.6 ± 10.6) 岁, 中代谢者 153 例; 强化剂量组年龄 (65.3 ± 11.1) 岁, 中代谢者 159 例。3 组患者用药前基线资料结果显示: 患者的年龄、性别、代谢类型-中代谢、吸烟史、饮酒史、高血压病、糖尿病、既往卒中史、高脂血症、高血压及脑血管疾病家族史、

入院血压、TOAST 分型差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。具体结果详见表 1。

二、有效性比较

在主要疗效结局中, 3 组 90 d 新发卒中患者数目分别为: 常规治疗组 26 例 (10.8%), 替格瑞洛组 11 例 (4.6%), 强化剂量组 4 例 (1.7%), 3 组间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 19.28, P < 0.001$)。其中替格瑞洛组 ($\chi^2 = 6.59, P = 0.010$) 和强化剂量组 ($\chi^2 = 16.83, P < 0.001$) 的发生率均显著低于常规治疗组。3 组患者 90 d 缺血性卒中的发生率差异也有统计学意义 ($\chi^2 = 22.57, P < 0.001$), 其中常规治疗组明显高于替格瑞洛组 ($\chi^2 = 10.26, P = 0.001$) 和强化剂量组 ($\chi^2 = 16.83, P < 0.001$)。替格瑞洛组与强化治疗组 90 d 新发卒中和 90 d 缺血性卒中的发生率差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

在次要疗效结局中, 3 组患者 90 d 血管性事件和 90 d 致残性卒中的发生率差异有统计学意义 (均 $P < 0.001$), 且常规治疗组明显高于强化剂量组 (均 $P < 0.05$), 替格瑞洛组明显高于强化剂量组 (均 $P < 0.05$)。3 组患者的 90 d 出血性卒中和 90 d 神经功能残损发生率差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 具体结果详见表 2。

三、安全性比较

主要安全性结局: 常规治疗组 90 d 中重度出血者 1 例 (0.4%), 替格瑞洛组 6 例 (2.5%), 强化剂量组 0 例, 3 组间差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 7.23, P = 0.019$), 其中替格瑞洛组主要安全性结局的发生率高于强化剂量组 ($P = 0.030$)。

次要安全性结局: 常规治疗组 90 d 发生任何出血者 6 例 (2.5%), 替格瑞洛组 26 例 (10.8%), 强化剂量组 4 例 (1.7%), 3 组差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 25.64, P < 0.001$), 其中替格瑞洛组明显高于常规治疗组 ($\chi^2 = 13.39, P < 0.001$) 和强化剂量组 ($\chi^2 = 16.83, P < 0.001$)。90 d 症状性颅内出血、死亡、不良事件 3 组差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 详见表 3。

在不良事件中, 常规治疗组有 3 例发生鼻出血事件 (1.3%), 替格瑞洛组 12 例 (5.0%), 强化剂量组 1 例 (0.4%), 3 组间差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 13.01, P = 0.001$), 其中替格瑞洛组鼻出血事件比例高于强化剂量组 ($\chi^2 = 9.38, P = 0.002$) 和常规治疗组 ($\chi^2 = 5.57, P = 0.018$)。肺部感染者常规治疗组中有 13 例 (5.4%), 替格瑞洛组 3 例 (1.3%), 强化剂量组 6 例 (2.5%), 3 组差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 7.33, P =$

表 1 常规治疗组、替格瑞洛组和强化剂量组高危非致残性缺血性脑血管事件患者的基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data in the conventional treatment group, ticagrelor group and the intensive dose group of the high-risk non-disabling ischemic cerebrovascular events patients

变量	常规治疗组 (n=240)	替格瑞洛组 (n=240)	强化剂量组 (n=236)	检验值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	65.7±10.6	65.6±10.6	65.3±11.1	0.10 ^b	0.909
男性[例(%)]	150(62.5)	142(59.2)	138(58.5)	0.92 ^c	0.630
代谢类型-中代谢[例(%)]	158(65.8)	153(63.8)	159(67.4)	0.70 ^c	0.705
人群分布-轻型卒中[例(%)]	197(82.1)	191(79.6)	189(80.1)	0.54 ^c	0.765
人群分布-TIA[例(%)]	43(18.9)	49(20.4)	47(19.9)	0.54 ^c	0.765
吸烟史[例(%)]	46(19.2)	46(19.2)	48(20.3)	0.14 ^c	0.933
高血压[例(%)]	142(59.2)	149(62.1)	136(57.6)	1.02 ^c	0.602
糖尿病[例(%)]	58(24.2)	56(23.3)	52(22.0)	0.31 ^c	0.857
冠心病[例(%)]	24(10.0)	30(12.5)	25(10.6)	0.83 ^c	0.659
脑血管[例(%)]	44(18.3)	39(16.3)	53(22.5)	3.08 ^c	0.214
高脂血症[例(%)]	1(0.4)	2(0.8)	4(1.7)	2.09 ^c	0.352
脑出血史[例(%)]	2(0.8)	3(1.3)	2(0.8)	0.41 ^c	1.000
脑血管支架[例(%)]	0(0)	1(0.4)	1(0.4)	0.26 ^c	0.773
心脏支架[例(%)]	2(0.8)	9(3.8)	5(2.1)	4.69 ^c	0.096
入院收缩压[mmHg, $M(Q_1, Q_3)$]	142(130, 159)	140(130, 153)	140(132, 155)	3.92 ^d	0.141
入院舒张压[mmHg, $M(Q_1, Q_3)$]	80(76, 90)	80(80, 90)	80(76, 90)	0.28 ^d	0.870
入院心率[次/min, $M(Q_1, Q_3)$]	76(70, 80)	76(70, 80)	76(70, 80)	3.27 ^d	0.195
家族史-脑血管病(脑梗死/脑出血/蛛网膜下腔出血)[例(%)]	5(2.1)	1(0.4)	4(1.7)	2.77 ^c	0.279
家族史-高血压[例(%)]	1(0.4)	0(0)	1(0.4)	1.26 ^c	0.773
TOAST分型[例(%)]					
大动脉粥样硬化型	150(62.5)	134(55.8)	131(55.5)	3.06 ^c	0.217
小动脉闭塞型	8(3.3)	11(4.6)	3(1.3)	4.47 ^c	0.107
其他原因型 ^a	9(3.8)	4(1.7)	8(3.4)	2.09 ^c	0.352
不明原因型	73(30.4)	91(37.9)	94(39.8)	5.13 ^c	0.077
基线 NIHSS 评分[分, $M(Q_1, Q_3)$]	2(1, 3)	2(1, 3)	2(1, 3)	0.07 ^d	0.967
基线 ABCD ² 评分[分, $M(Q_1, Q_3)$]	5(4, 5)	5(4, 5)	5(4, 5)	2.69 ^d	0.260
发病到即时检测时间[h, $M(Q_1, Q_3)$]	10.3(7.7, 16.3)	11.2(8.4, 17.5)	10.3(8.1, 15.7)	1.82 ^d	0.403
发病到分组随机时间[h, $M(Q_1, Q_3)$]	11.6(9.0, 17.8)	12.4(9.5, 18.7)	11.5(9.5, 16.9)	1.05 ^d	0.591
发病到用药时间[h, $M(Q_1, Q_3)$]	12.0(9.4, 18.0)	12.7(9.8, 19.0)	11.8(9.8, 17.3)	0.61 ^d	0.739

注：^a其他原因型是指少见的引起脑梗死的原因，如血管炎、血液病、血管淀粉样病变、脑血管畸形；^b为方差分析得出的 F 值；^c为 χ^2 检验得出的 χ^2 值；^d为 Kruskal-Wallis H 检验得出的 H 值；1 mmHg=0.133 kPa；TOAST：急性卒中 Org 10172 治疗试验；NIHSS：美国国立卫生研究院卒中量表；ABCD²：短暂性脑缺血发作短期卒中风险评分量表

表 2 常规治疗组、替格瑞洛组和强化剂量组高危非致残性缺血性脑血管事件患者的 90 d 有效性比较[例(%)]

Table 2 Comparison of 90-day efficacy in the conventional treatment group, ticagrelor group and the intensive dose group of the high-risk non-disabling ischemic cerebrovascular events patients[n (%)]

变量	常规治疗组 (n=240)	替格瑞洛组 (n=240)	强化剂量组 (n=236)	3 组间比较		强化剂量组比替格瑞洛组	
				χ^2 值	P 值	检验值	P 值
新发卒中	26(10.8)	11(4.6)	4(1.7)	19.28	<0.001	3.25 ^a	0.071
缺血性卒中	26(10.8)	8(3.3)	4(1.7)	22.57	<0.001	1.30 ^a	0.254
出血性卒中	0(0)	3(1.3)	0(0)	4.01	0.106	-	0.248
血管性事件	26(10.8)	14(5.8)	4(1.7)	17.29	<0.001	5.60 ^a	0.018
致残性卒中	19(7.9)	8(3.3)	1(0.4)	18.10	<0.001	-	0.037
神经功能残损	7(2.9)	3(1.3)	1(0.4)	4.61	0.086	-	0.623

注：^a为 χ^2 检验得出的 χ^2 值；-：Fisher 精确概率法无对应检验值

0.026)，其中常规治疗组与替格瑞洛组差异具有统计学意义($\chi^2=6.47, P=0.011$)，3 组其他不良事件发生率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

四、不同治疗组 CYP2C19 中慢代谢 90 d 卒中复发风险比较

在 CYP2C19 基因检测为中代谢的患者中，90 d

表 3 常规治疗组、替格瑞洛组和强化剂量组高危非致残性缺血性脑血管事件患者的 90 d 安全性比较 [例 (%)]

Table 3 Comparison of 90-day safety in the conventional treatment group, ticagrelor group and the intensive dose group of the high-risk non-disabling ischemic cerebrovascular events patients [n (%)]

变量	常规治疗组 (n=240)	替格瑞洛组 (n=240)	强化剂量组 (n=236)	3 组间比较		强化剂量组比替格瑞洛组	
				χ ² 值	P 值	检验值	P 值
中重度出血	1(0.4)	6(2.5)	0(0)	7.23	0.019	-	0.030
症状性颅内出血	0(0)	3(1.3)	0(0)	4.01	0.106	-	0.248
任何出血	6(2.5)	26(10.8)	4(1.7)	25.64	<0.001	16.83 ^a	<0.001
死亡	2(0.8)	3(1.3)	0(0)	2.75	0.375	-	0.248
不良事件	98(40.8)	90(37.5)	94(39.8)	0.59	0.745	0.27 ^a	0.602

注:^a为χ²检验得出的χ²值;-:Fisher精确概率法无对应检验值

卒中复发者数目在常规治疗组为 13 例(8.2%),替格瑞洛组 4 例(2.6%),强化剂量组 0 例,3 组间差异具有统计学意义(χ²=16.04, P<0.001),其中强化剂量组中代谢 90 d 卒中复发率低于常规治疗组(χ²=13.64, P<0.001)。CYP2C19 基因检测为慢代谢的患者中,90 d 卒中复发者数目在常规治疗组为 13 例(15.9%),替格瑞洛组 7 例(8.0%),强化剂量组 4 例(5.2%),3 组间差异无统计学意义(P>0.05)。

在强化剂量组 90 d 内存在卒中复发的患者中,CYP2C19 中代谢 0 例,CYP2C19 慢代谢 4 例(5.2%),差异具有统计学意义(P=0.011),常规剂量组和替格瑞洛组 90 d 卒中复发率中慢代谢患者差异均无统计学意义(均 P>0.05),详见表 4。

表 4 不同治疗组 CYP2C19 中慢代谢者 90 d 卒中复发风险比较 [复发例数/总例数 (%)]

Table 4 Comparison of 90-day stroke recurrence risk of CYP2C19 loss-of-function allele carriers in different treatment groups [recurrent cases/total cases (%)]

分组	中代谢	慢代谢	检验值	P 值
常规治疗组(n=240)	13/158(8.2) ^a	13/82(15.9)	3.25 ^c	0.071
替格瑞洛组(n=240)	4/153(2.6) ^b	7/87(8.0)	3.74 ^c	0.053
强化剂量组(n=236)	0/159(0)	4/77(5.2)	-	0.011

注:与强化剂量组比较,^aχ²=13.64, P<0.001;^bχ²=2.40, P>0.05;^c为χ²检验得出的χ²值;-:Fisher精确概率法无对应检验值

讨 论

氯吡格雷和替格瑞洛均为 P2Y12 受体拮抗剂,氯吡格雷需要在肝脏细胞色素 P450 酶的作用下变为活性代谢物,与 P2Y12 不可逆地结合后发挥抗血小板作用,在整个活化过程中 CYP2C19 酶蛋白起主要作用。而替格瑞洛与 P2Y12 的结合是可逆的,直接阻断血小板 P2Y12 受体,无需代谢激活即可发挥抗血小板作用^[10-12]。

有学者发现携带 CYP2C19 功能缺失等位基因即 CYP2C19 基因检测为中慢代谢的 HR-NICE 患者,应用常规剂量氯吡格雷(75 mg)不能获得理想的抗血小板效果,且卒中复发风险增加 92%^[3]。在亚洲,携带 CYP2C19 功能缺失等位基因的人群比例为 58.8%,中慢代谢患者比例远高于欧美国家^[13]。我国 HR-NICE 人群庞大且卒中复发风险极高,其中 ABCD²评分≥4 分的高危患者 90 d 内卒中复发率>14%,轻型卒中复发率为 18%^[14]。因此,根据基因型调整抗血小板治疗策略,进行精准的卒中二级预防及个体化治疗对于我国卒中防治有着重要实际意义。

中国的一项多中心随机对照试验 CHANCE-2 纳入了 6 412 例携带 CYP2C19 功能缺失等位基因的 HR-NICE 患者,结果显示替格瑞洛 180 mg-阿司匹林治疗组的 90 d 脑卒中风险低于氯吡格雷 75 mg-阿司匹林治疗组,同时不增加患者中重度出血的风险,但替格瑞洛组总出血事件更多^[6]。本研究中,替格瑞洛组患者的 90 d 新发卒中复发风险显著降低,且替格瑞洛组与氯吡格雷组的安全性结局无明显差异,也验证了 CHANCE-2 的研究结果。

与 CHANCE-2 的不同之处在于本研究增加了强化剂量组即氯吡格雷 150 mg 组,与替格瑞洛组相比,两组患者 90 d 卒中复发风险无差异,中重度出血差异具有统计学意义,强化剂量组能在不增加中重度出血风险的同时,使卒中复发风险进一步降低。本研究中强化剂量组的总出血事件及不良事件未增加,与 ELEVATE-TIMI 56 试验(Escalating Clopidogrel by Involving a Genetic Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 56 trial)报道一致。该研究发现,对于携带 2 个 CYP2C19 功能缺失等位基因的稳定性冠心病患

者,即使每日使用4倍氯吡格雷的维持剂量也未增加患者的出血风险^[15]。但氯吡格雷抑制血小板血管内皮生长因子的释放,阻碍新生血管的形成,可诱发出血风险,因此在缺血性脑血管疾病中,对于氯吡格雷强化的最佳剂量则需要进一步延长研究时间并扩大样本量,进一步评估其安全性等问题。

我们发现,同一代谢类型的患者在不同抗血小板方案的治疗下90 d卒中复发率不同。强化剂量组中代谢患者90 d卒中复发率低于常规治疗组和替格瑞洛组,且低于组内的慢代谢患者。这表明本研究中强化氯吡格雷剂量150 mg/d的最佳获益人群为CYP2C19中代谢型。ELEVATE-TIMI 56研究结果显示,强化氯吡格雷剂量为225 mg时,可增强中代谢型患者血小板的抑制效果,但对于慢代谢型患者,氯吡格雷300 mg/d也未能达到理想的血小板抑制效果^[15]。本研究结果证实了强化氯吡格雷剂量对中代谢HR-NICE患者的治疗是有效的,但缺乏相关实验室检查结果来直接评估血小板的抑制效果及血栓形成的能力,因此对于强化氯吡格雷剂量治疗HR-NICE的最佳获益人群尚需要完善更加详细的实验室检查及更大样本的临床试验加以明确。

我们使用一次性无菌拭子对患者无创刮取颊黏膜,通过全自动医用PCR分析仪进行即时检测CYP2C19功能缺失等位基因,能够在1 h内获取患者的基因分型结果,与基于实验室的基因分型测试相比,可以将CYP2C19基因的平均检测周转时间缩短20倍,具有检测速度快、易操作且精度高的特点^[16],从而在CYP2C19基因分型下精准指导临床治疗,快速进行抗血小板的药物选择,尽早启动双重抗血小板治疗。

综上所述,通过即时检测筛选CYP2C19功能缺失等位基因的携带者,在精准指导非心源性HR-NICE的抗血小板治疗中,强化氯吡格雷剂量(150 mg, 1次/d)联合阿司匹林能够有效减少90 d卒中复发、出血和不良事件的发生,且CYP2C19中代谢患者可能为强化氯吡格雷剂量的最佳获益人群。

本研究尚存在一些不足之处。本研究是单中心研究,样本量有限,纳入的患者全部是徐州市中心医院的汉族患者,在其他地区及汉族以外的患者中,氯吡格雷和替格瑞洛对HR-NICE患者抗血小板的效应可能会有不同。本研究排除了卒中和

TIA中的部分重要亚群如心源性卒中、中重度卒中(NIHSS评分>3分)、发病24 h后的卒中、颅内动脉瘤、重度颅内外动脉狭窄及静脉溶栓和介入术后的患者,限制了进一步的亚组分析。因此,今后需要在多中心大样本随机研究中进一步验证本研究结果。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 朱晓茹:研究设计及实施、收集整理数据、文章撰写;陈国芳:研究设计与指导、经费支持、论文修改;姚美雪:研究设计与指导、统计分析;时官支、周晓亚、张文丽、王磊、刘薇薇、徐辉、王琛:研究设计及实施、数据收集

参 考 文 献

- [1] Chen H, Pan Y, Zong L, et al. Cerebral small vessel disease or intracranial large vessel atherosclerosis may carry different risk for future strokes[J]. Stroke Vasc Neurol, 2020, 5(2): 128-137. DOI: 10.1136/svn-2019-000305.
- [2] 王伊龙, 赵性泉, 刘新峰, 等. 高危非致残性缺血性脑血管事件诊疗指南[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(6): 481-491. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.06.011.
Wang YL, Zhao XQ, Liu XF, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of high-risk non-disabling ischemic cerebrovascular events[J]. Chin J Stroke, 2016, 11(6): 481-491. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.06.011.
- [3] Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. N Engl J Med, 2013, 369(1): 11-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1215340.
- [4] Neubauer H, Kaiser AF, Endres HG, et al. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance—the BOchum CLOpidogrel and Aspirin Plan (BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy[J]. BMC Med, 2011, 9: 3. DOI: 10.1186/1741-7015-9-3.
- [5] 张鹏博, 张金盈. 经皮冠状动脉介入术后不同剂量氯吡格雷治疗CYP2C19基因中代谢型急性冠脉综合征的安全性研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(6): 689-693. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.06.011.
Zhang PB, Zhang JY. Safety of different doses of clopidogrel in CYP2C19 intermediate metabolizers with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention[J]. Chin Gen Pract, 2017, 20(6): 689-693. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.06.011.
- [6] Wang Y, Meng X, Wang A, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2111749.
- [7] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [8] Zhang H, Qin Y, Gao S, et al. Correlation analysis of Trial of



Org 10172 in acute stroke treatment classification and National Institutes of Health Stroke Scale score in acute cerebral infarction with risk factors[J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2022, 68(1): 44-49. DOI: 10.1590/1806-9282.20210413.

[9] Sykora M, Krebs S, Simader F, et al. Intravenous thrombolysis in stroke with admission NIHSS score 0 or 1[J]. Int J Stroke, 2022, 17(1): 109-119. DOI: 10.1177/1747493021991969.

[10] Bai Y, Huang R, Wan L, et al. Association between CYP2C19 gene polymorphisms and lipid metabolism in Chinese patients with ischemic stroke[J]. J Int Med Res, 2020, 48(7): 300060520934657. DOI: 10.1177/0300060520934657.

[11] Pan Y, Chen W, Xu Y, et al. Genetic polymorphisms and clopidogrel efficacy for acute ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis[J]. Circulation, 2017, 135(1): 21-33. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024913.

[12] Karaźniewicz-Lada M, Danielak D, Burchardt P, et al. Clinical pharmacokinetics of clopidogrel and its metabolites in patients with cardiovascular diseases[J]. Clin Pharmacokinet, 2014, 53(2): 155-164. DOI: 10.1007/s40262-013-0105-2.

[13] 刘艺, 陶婷, 孙增先. 氯吡格雷抵抗的危险因素[J]. 国际脑血管病杂志, 2021, 29(7): 521-525. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2021.07.008.

Liu Y, Tao T, Sun ZX. Risk factors for clopidogrel resistance[J]. Int J Cerebrovasc Dis, 2021, 29(7): 521-525. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2021.07.008.

[14] 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, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 中国急性缺血性卒中早期血管内介入诊疗指南 2022[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(6): 565-580. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220225-00137.

Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for the endovascular treatment of acute ischemic stroke 2022[J]. Chin J Neurol, 2022, 55(6): 565-580. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220225-00137.

[15] Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL 3rd, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease[J]. JAMA, 2011, 306(20): 2221-2228. DOI: 10.1001/jama.2011.1703.

[16] Meng X, Wang A, Zhang G, et al. Analytical validation of GMEX rapid point-of-care CYP2C19 genotyping system for the CHANCE-2 trial[J]. Stroke Vasc Neurol, 2021, 6(2): 274-279. DOI: 10.1136/svn-2021-000874.

· 启事 ·

本刊对文稿中缩略语的书写要求

在本刊发表的学术论文中,文题原则上不能使用缩略语,文中尽量少使用缩略语。已被公知公认的缩略语在摘要和正文中可以不加注释直接使用(表 1);不常用的和尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者,若为中文缩略语可于文中第 1 次出现时写明全称,在圆括号内写出缩略语,如:流行性脑脊髓膜炎(流

脑);若为外文缩略语可于文中第 1 次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语,如:重症肌无力(myasthenia gravis, MG)。若该缩略语已经公知,也可不注出其英文全称。不超过 4 个汉字的名词不宜使用缩略语以免影响论文的可读性。西文缩略语不得拆开转行。

表 1 中华神经科杂志常用缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
ALT	丙氨酸氨基转移酶	GABA	γ-氨基丁酸	NE	去甲肾上腺素
ApoE	载脂蛋白 E	GC	糖皮质激素	NGF	神经生长因子
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBV	乙型肝炎病毒	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中量表
ATP	三磷酸腺苷	HE	苏木素-伊红	PBS	磷酸盐缓冲液
CMV	巨细胞病毒	HIV	人类免疫缺陷病毒	PET	正电子发射断层摄影
CNS	中枢神经系统	HLA	人类白细胞抗原	RT-PCR	逆转录-聚合酶链反应
CRP	C 反应蛋白	ICU	重症监护病房	SNP	单核苷酸多态性
CT	电子计算机断层扫描	IL	白细胞介素	SOD	超氧化物歧化酶
CTA	电子计算机断层扫描血管造影	LDH	乳酸脱氢酶	SPECT	单光子发射计算机断层摄影
DSA	数字减影血管造影	MMSE	简易精神状态检查量表	TCD	经颅多普勒超声
DTI	弥散张量成像	MoCA	蒙特利尔认知评估量表	TIA	短暂性脑缺血发作
DWI	弥散加权成像	MRI	磁共振成像	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	MRA	磁共振血管造影	TOAST	急性卒中治疗试验
FLAIR	液体衰减反转恢复序列	MRV	磁共振静脉成像	WHO	世界卫生组织