

CYP2C19 基因多态性与复发性缺血性卒中关系的研究

曾意¹, 汤永红^{1,2}, 张平¹(南华大学附属南华医院神经内科¹, 临床研究所², 湖南 衡阳 421000)

摘要: CYP2C19 作为人体中重要的药物代谢酶之一, 已成为了近年来基因组学的关注热点, 其基因多态性不仅影响氯吡格雷抗血小板反应性, 且对脂质代谢、血压及血管炎症具有一定的调节作用。本文主要就 CYP2C19 基因多态性与缺血性卒中复发的相关性进行综述, 以期降低缺血性卒中患者的复发率, 改善缺血性卒中患者的生活质量提供科学参考依据。

关键词: CYP2C19; 基因多态性; 缺血性卒中; 氯吡格雷抵抗; 脂质代谢

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.11.007

文章编号: 1006-1959(2022)11-0022-03

Study on Correlation Between CYP2C19 Gene Polymorphism and Recurrent Ischemic Stroke

ZENG Yi¹, TANG Yong-hong^{1,2}, ZHANG Ping¹(Department of Neurology¹, Clinical Research Institute², Affiliated Nanhua Hospital, University of South China

Hengyang 421000, Hunan, China)

Abstract: As one of the important drug metabolism enzymes in the human body, CYP2C19 has become a hot spot of genomics in recent years. It's gene polymorphism not only affects the antiplatelet reactivity of clopidogrel, but also has a certain regulatory effect on lipid metabolism, blood pressure and vascular inflammation. This article mainly reviews the correlation between CYP2C19 gene polymorphism and ischemic stroke recurrence, and provides a scientific reference for reducing the recurrence rate of ischemic stroke patients and improving the quality of life of stroke patients.

Key words: CYP2C19; Gene polymorphism; Ischemic stroke; Clopidogrel resistance; Lipid metabolism

随着我国社会经济的发展, 脑卒中(stroke)已居我国致残的首因, 其中 77.8% 为缺血性脑卒中(ischemic stroke), 具有较高的复发率, 其病理生理机制主要为动脉粥样硬化。CYP2C19 是细胞色素 P450 家族中重要的药物代谢酶之一, 其基因多态性在心脑血管疾病进展中具有重要的作用。本文就 CYP2C19 基因多态性对复发性缺血性脑卒中的相关影响及其临床价值作一综述, 以期为指导临床相关用药以及降低缺血性脑卒中复发率提供科学参考依据。

1 CYP2C19 基因多态性

CYP2C19 酶的编码基因为 CYP2C19 基因, 定位于人体 10 号染色体 q24.1-q24.3 区, 由 9 个外显子构成, 一共编码 490 个氨基酸, 其编码的氨基酸主要存在肝微粒体中。CYP2C19 被认为是 CYP450 基因家族中最具有遗传多态性的基因之一^[1]。所谓的基因多态性, 是指在一个生物群体中, 同时且常常存在 2 种甚至 2 种以上不连续的等位基因或者变异基因型。在人体中, 基因多态性存在着不同的作用形

式, 通常分为 3 类: DNA 片段长度多态性(FLP)、DNA 重复序列多态性(RSP)、单核苷酸多态性(SNP)。从 CYP2C19 的基因多态性被首次提出至今已经发现了超过 50 个影响 CYP2C19 酶活性的 SNP^[2]。目前 CYP2C19 基因多态性已经成为全球药物遗传学及基因组学的研究热点。

CYP2C19 正常或野生型的等位基因通常表示为 CYP2C19*1, 例如纯合野生型 CYP2C19*1/*1, 其编码的酶具有正常活性, 其余突变型基因表达的酶无催化活性或有超强催化活性。无催化活性的酶导致相关作用的功能缺失, 反之有超强催化活性的酶使得相关作用的功能增加。CYP2C19*2、*3、*17 是我国人群最常见的突变等位基因, 约占 CYP2C19 变异的 99%, 其他等位基因发生突变的概率极低。

CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 是目前国内外研究最多的引起功能缺失的基因变异, 均可导致编码的 CYP2C19 酶失活, 从而使得该酶作用的底物代谢速率减慢。CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 涉及腺嘌呤(A)和鸟嘌呤(G)的转换^[3]。CYP2C19*2 的突变机制是由于第 5 外显子发生碱基突变, 转录时丢失了一端限制性内切酶位点的碱基对片段, 导致酶失去原有的活性; CYP2C19*3 是第 4 外显子发生突变, 是色氨酸的密码子变成终止密码子, 酶蛋白的合成提前终止, 缺乏底物结合区从而导致酶失活。其他等位基因如 *4、*5、*6、*7、*8 也与功能缺失相关^[4], 然而这些变异率较为罕见, 因此相关研究甚少。

2006 年, Sibbing D 等^[5]对 CYP2C19 酶的 5' 启动子区域进行测序并发现了新的 SNP, 将其命名为 CYP2C19*17, 是目前仅有发现的功能增强的突变型

基金项目: 1. 南华大学研究生科研创新项目(编号: CX20210980); 2. 湖南省科技创新重大项目(编号: 2020SK1012); 3. 湖南省卫健委重点指导项目(编号: 20201918); 4. 南华大学一般指导项目(编号: 南华科发[2020]02)

作者简介: 曾意(1996.5-), 女, 湖南邵阳人, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事脑血管病的防治研究

通讯作者: 汤永红(1962.4-), 男, 湖南岳阳人, 硕士, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 主要从事脑缺血及缺血后再灌注损伤的病理生理及防治研究

等位基因。而 CYP2C19*17 是由于侧翼序列的碱基对发生 C-T 突变,使得 CYP2C19 基因转录速度加快,所产生的酶增多,导致该酶作用的底物代谢加速^[6]。CYP2C19*17 作为超快代谢型,在我国存在率远远低于 CYP2C19*2 和 CYP2C19*3,以至于我国目前关于 CYP2C19*17 的相关研究较少。

2 CYP2C19 基因多态性与复发性缺血性卒中

2.1 氯吡格雷抵抗 氯吡格雷作为脑梗死的关键用药,在预防缺血性脑卒中复发中具有重要作用^[7]。氯吡格雷是前体药物,主要经过 CYP450 酶系统的两步氧化代谢为活性代谢物,而 CYP2C19 基因是参与这一活化过程的主要酶^[8],因此 CYP2C19 在氯吡格雷的抗血小板作用中起重要调节作用。CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 的基因突变会降低 CYP2C19 酶的催化活性,从而降低体内氯吡格雷活性代谢产物水平,最终抑制血小板聚集作用减弱^[9]。血小板聚集情况最常用于评估氯吡格雷对血小板的抑制作用,常规剂量的氯吡格雷在中间代谢型和慢代谢型的患者中血小板活性抑制不足,抑制血小板聚集作用减弱,导致血栓风险增加^[10]。相关研究表明^[11],缺血性脑卒中患者发生氯吡格雷抵抗的概率为 4%~30%。另有研究发现^[12],CYP2C19*2 及 CYP2C19*3 等位基因突变明显增加了缺血性卒中复发的几率。同时有研究表明^[13],在行脑血管造影(DSA)并植入支架的服用氯吡格雷抗血小板的脑梗死患者中,CYP2C19*2 和 *3 变异等位基因明显增加了卒中的风险。此外,CYP2C19*17 可通过加速 CYP2C19 的转录速率来提高酶的催化活性,使得氯吡格雷的活性代谢产物增多,故被称为 CYP2C19 功能获得性基因。研究显示^[5],CYP2C19*17 可以增强氯吡格雷的抗血小板聚集作用,但同时也增加了出血风险。Wang Y 等^[14]研究发现,在 2933 例轻型卒中或 TIA 患者中 LOF 等位基因携带者占 58.8%,随访 90 d 后发现非携带组双抗治疗较阿司匹林单抗治疗可显著减少缺血事件的发生率,而携带组双抗治疗未见明显获益。

2.2 调节脂质代谢 高脂血症是心脑血管疾病的重要危险因素,降低脂蛋白水平可明显降低卒中的复发几率。研究表明^[15],CYP450 是参与血脂代谢的主要催化酶之一。CYP450 的产物主要包括环氧脂肪酸和花生四烯酸(AA),它们作为重要的脂质信号分子参与生物调控。环氧二十碳三烯酸(EETs)是一种由 CYP2C 基因亚家族产生的血管活性物质,它催化 AA 的产生^[16],主要储存在血管内皮细胞中,通过酯化为磷脂参与生物代谢^[17]。研究发现^[18],在三阴性乳腺癌患者中存在 EETs 和 CYP2C19 表达上调,与脂肪酸结合蛋白、脂肪细胞信号传导和转移相关过程相一致,初步证实了 CYP2C19 基因内源性代谢调控

的作用。Gu S 等^[19]研究表明,CYP2C19 多态性基因可降低青年癫痫患者血清总甘油三酯和低密度脂蛋白水平,进而降低亚临床动脉粥样硬化风险。CYP2C19 基因型代谢不良的卒中患者血脂水平较高,主要表现为 TC、LDL-C、ApoB 水平升高,进而增加了缺血性卒中的复发几率^[20]。

2.3 调节血压 高血压同样也是卒中复发的高危因素之一,控制血压也是卒中一级预防的重要内容。研究表明^[21],AA 和其他多不饱和脂肪酸代谢的改变参与了高血压和其他心脑血管疾病的发病机制。在内源性刺激下,AA 被 Ca^{2+} 激活的磷脂酶水解,并被细胞色素 P450 环氧合酶氧化形成 EETs。EETs 对血管张力调节和肾小管液电解质运输过程中发挥重要作用,表明它们可能在血压调节中发挥作用。另有研究也表明^[22,23],EETs 的利钠和血管舒张作用可以起到降压作用。一项针对汉族高血压患者的研究结果提示^[24],高血压与 CYP2C19 基因的基因型有关,A-G 单倍型可能是我国汉族高血压的危险因素,T-T 单倍型可能是我国汉族高血压的保护因素。此外,另一项研究证明^[25],CYP2C19*3 缺陷等位基因可能有助于降低高血压的发病风险。

2.4 参与血管炎症反应 缺血性脑卒中的形成因素很多,其中血栓的形成成为缺血性脑卒中发生的常见诱因,而血栓的形成涉及到血管炎症因子的参与^[26],同时一些炎症相关信号通路或标志物的表达与动脉粥样硬化均密切相关^[27,28]。作为 CYP450 的重要产物,AA 与其代谢产物白三烯、EETs 被证明在炎症调节中具有重要作用^[29]。研究表明^[30],CYP2C19*2 缺陷等位基因携带者的炎症标志物浓度明显上升,表明 CYP2C19 可能被认为是通过炎症介导心脑血管风险的新候选基因。

3 总结

CYP2C19 作为人体重要的药物代谢酶之一,其基因多态性不但通过调节氯吡格雷抗血小板活性来影响缺血性脑卒中复发风险,而且在花生四烯酸的代谢中也具有重要作用,从而通过调节脂质代谢、血压甚至血管炎症反应来影响脑动脉粥样硬化的发展。脑卒中患者完善 CYP2C19 基因检测,对评估缺血性卒中的复发风险具有重要意义。对于携带 CYP2C19 功能缺失等位基因的人群,结合临床可加强脑卒中二级预防。与氯吡格雷相比,新型抗血小板药物起效更快、作用更稳定、抵抗较少,应用新的抗血小板药物替代氯吡格雷或与另一种抗血小板药物联合应用能有效的降低携带 CYP2C19 功能缺失等位基因人群的缺血性卒中复发风险。因此,依据 CYP2C19 基因型针对性的选择个体化治疗,对预防缺血性卒中的复发具有重要意义。

参考文献:

- [1]Jarrar M,Behl S,Manyam G,et al.Cytochrome allelic variants and clopidogrel metabolism in cardiovascular diseases therapy[J].Mol Biol Rep,2016,43(6):473-484.
- [2]Zhou Y,Ingelman -Sundberg M,Lauschke VM.Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta -analysis of Population -scale Sequencing Projects [J].Clin Pharmacol Ther,2017,102(4):688-700.
- [3]Pereira NL,Geske JB,Mayr M,et al.Pharmacogenetics of Clopidogrel: An Unresolved Issue [J].Circ Cardiovasc Genet,2016,9(2):185-188.
- [4]Fricke -Galindo I,Céspedes -Garro C,Rodrigues -Soares F,et al.Interethnic variation of CYP2C19 alleles, 'predicted' phenotypes and 'measured' metabolic phenotypes across world populations[J].Pharmacogenomics J,2016,16(2):113-123.
- [5]Sibbing D,Koch W,Gebhard D,et al.Cytochrome 2C19*17 allelic variant,platelet aggregation,bleeding events,and stent thrombosis in clopidogrel -treated patients with coronary stent placement[J].Circulation,2010,121(4):512-518.
- [6]Gurbel PA,Shuldiner AR,Bliden KP,et al.The relation between CYP2C19 genotype and phenotype in stented patients on maintenance dual antiplatelet therapy[J].Am Heart J,2011,161(3):598-604.
- [7]Hulot JS,Collet JP,Silvain J,et al.Cardiovascular risk in clopidogrel -treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss -of -function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta -analysis[J].J Am Coll Cardiol,2010,56(2):134-143.
- [8]Scott SA,Martis S,Peter I,et al.Identification of CYP2C19*4B: pharmacogenetic implications for drug metabolism including clopidogrel responsiveness [J].Pharmacogenomics J,2012,12(4):297-305.
- [9]刘亚巍,赵小朗,姚璞,等.ABCB1、CYP2C19、CES1 基因多态性与缺血性脑卒中患者氯吡格雷抵抗及疗效的关系 [J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2021,28(2):146-151.
- [10]Marume K,Hokimoto S,Tabata N,et al.Intraprocedural thrombotic event during coronary intervention depends on CYP2C19 genotype and is a predictor of future clinical event[J].Int J Cardiol,2015,187:231-233.
- [11]Sugunraj JP,Palaniswamy C,Selvaraj DR,et al.Clopidogrel resistance[J].Am J Ther,2010,17(2):210-215.
- [12]Liu G,Yang S,Chen S.The correlation between recurrent risk and CYP2C19 gene polymorphisms in patients with ischemic stroke treated with clopidogrel for prevention [J].Medicine (Baltimore),2020,99(11):e19143.
- [13]Wang Y,Cai H,Zhou G,et al.Effect of CYP2C19*2 and *3 on clinical outcome in ischemic stroke patients treated with clopidogrel[J].J Neurol Sci,2016,369:216-219.
- [14]Wang Y,Zhao X,Lin J,et al.Association Between CYP2C19 Loss -of -Function Allele Status and Efficacy of Clopidogrel for Risk Reduction Among Patients With Minor Stroke or Transient Ischemic Attack[J].JAMA,2016,316(1):70-78.
- [15]Asselbergs FW,Guo Y,van Iperen EP.Large -scale gene -centric meta -analysis across 32 studies identifies multiple lipid loci[J].Am J Hum Genet,2012,91(5):823-838.
- [16]Jenkins CM,Cedars A,Gross RW.Eicosanoid signalling pathways in the heart[J].Cardiovasc Res,2009,82(2):240-249.
- [17]Schunck WH,Konkel A,Fischer R,et al.Therapeutic potential of omega -3 fatty acid -derived epoxyeicosanoids in cardiovascular and inflammatory diseases [J].Pharmacol Ther,2018,183:177-204.
- [18]Apaya MK,Hsiao PW,Yang YC,et al.Deregulating the CYP2C19/Epoxy -Eicosatrienoic Acid -Associated FABP4/FABP5 Signaling Network as a Therapeutic Approach for Metastatic Triple -Negative Breast Cancer [J].Cancers (Basel),2020,12(1):199.
- [19]Gu S,Sun Y,Han R,et al.Association between genetic polymorphisms of cytochrome P450 2C19 and the risk of cerebral ischemic stroke in Chinese[J].BMC Med Genet,2014,15:83.
- [20]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.
- [21]Imig JD.Epoxyeicosatrienoic acids,hypertension,and kidney injury[J].Hypertension,2015,65(3):476-482.
- [22]Roman RJ.P -450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function [J].Physiol Rev,2002,82 (1):131-185.
- [23]Fleming I,Busse R.Vascular cytochrome P450 in the regulation of renal function and vascular tone: EDHF,superoxide anions and blood pressure [J].Nephrol Dial Transplant,2001,16(7):1309-1311.
- [24]Ma Y,Ni W,Zhu W,et al.Association of genetic polymorphisms of CYP 2C19 with hypertension in a Chinese Han population[J].Blood Press,2011,20(3):166-170.
- [25]Shin DJ,Kwon J,Park AR,et al.Association of CYP2C19*2 and *3 genetic variants with essential hypertension in Koreans[J].Yonsei Med J,2012,53(6):1113-1119.
- [26]Morrison HW,Filosa JA.A quantitative spatiotemporal analysis of microglia morphology during ischemic stroke and reperfusion[J].J Neuroinflammation,2013,10:4.
- [27]Bi C,Fu Y,Li B.Brain -derived neurotrophic factor alleviates diabetes mellitus -accelerated atherosclerosis by promoting M2 polarization of macrophages through repressing the STAT3 pathway[J].Cell Signal,2020,70:109569.
- [28]Stankovic M,Ljubic B,Babic S,et al.IL -33/IL -33R in various types of carotid artery atherosclerotic lesions [J].Cytokine,2019,120:242-250.
- [29]Bennett M,Gilroy DW.Lipid Mediators in Inflammation[J].Microbiol Spectr,2016,4(6):MCHD -0035-2016.
- [30]Bertrand -Thiébaud C,Berrahmoune H,Thompson A,et al.Genetic Polymorphism of CYP2C19 gene in the Stanislas cohort.A link with inflammation [J].Ann Hum Genet,2008,72(Pt 2):178-183.

收稿日期:2021-11-08;修回日期:2021-12-06

编辑/杜帆