

老年缺血性脑卒中患者 *CYP2C19* 基因多态性对血小板功能、炎症细胞因子的影响及预后不良因素分析[△]

梁海^{1*}, 张红¹, 夏茹楠¹, 陈慧娟¹, 姜梦雨¹, 李璠琴¹, 狄潘潘¹, 杨淼^{2#} (1. 亳州市人民医院药学部, 安徽亳州 236800; 2. 亳州市人民医院神经内科, 安徽亳州 236800)

中图分类号 R743.3; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)06-0782-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.06.15



摘要 目的 探讨老年缺血性脑卒中患者 *CYP2C19* 基因多态性对血小板功能、炎症细胞因子的影响, 并分析造成患者预后不良的潜在因素。方法 回顾性收集2024年6月至2025年6月我院收治的接受 *CYP2C19* 基因型检测并接受氯吡格雷抗血小板治疗的老年缺血性脑卒中患者的临床资料。比较不同代谢型患者治疗前后血小板功能指标和炎症细胞因子水平。依据治疗6个月后的预后情况, 将患者分为预后不良组和预后良好组, 对其一般资料、代谢型、血小板功能指标以及炎症细胞因子水平进行单因素分析, 将 $P < 0.05$ 的变量和治疗前炎症细胞因子水平纳入多因素 Logistic 回归分析, 筛选造成患者预后不良的独立危险因素; 采用多元线性回归进一步分析代谢型与炎症细胞因子的关系。结果 共纳入老年缺血性脑卒中患者448例; 其中正常代谢型162例, 中间代谢型218例, 慢代谢型68例, 未见快代谢型和超快代谢型。治疗后, 正常代谢型组、中间代谢型组和慢代谢型组患者的血小板聚集率和P选择素、血小板活化复合物1、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平(慢代谢型患者的血小板聚集率和P选择素、血小板活化复合物1水平除外)均显著低于同组治疗前, 且正常代谢型组上述指标水平均显著低于同期中间代谢型组、慢代谢型组, 中间代谢型组血小板功能指标水平均显著低于同期慢代谢型组($P < 0.05$)。单因素和多因素 Logistic 回归分析结果显示, 合并高血压、合并糖尿病、代谢型为中间代谢型及慢代谢型是老年缺血性脑卒中患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。多元线性回归分析结果显示, 中间代谢型和慢代谢型组治疗前的血清hs-CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均较正常代谢型组显著升高($P < 0.05$), 且慢代谢型的炎症细胞因子水平升高幅度更大。结论 *CYP2C19* 中间代谢型和慢代谢型老年缺血性脑卒中患者的血小板抑制效果较差, 炎症细胞因子水平较正常代谢型高; *CYP2C19* 基因多态性和合并高血压、糖尿病可作为预后不良的独立预测指标。

关键词 缺血性脑卒中; 抗血小板治疗; *CYP2C19* 基因多态性; 老年患者; 预后不良; 个体化治疗

Influence of *CYP2C19* gene polymorphism on platelet function and inflammatory cytokines and analysis of factors associated with poor prognosis in elderly patients with ischemic stroke

LIANG Hai¹, ZHANG Hong¹, XIA Runan¹, CHEN Huijuan¹, JIANG Mengyu¹, LI Fanqin¹, DI Panpan¹, YANG Miao² (1. Dept. of Pharmacy, Bozhou People's Hospital, Anhui Bozhou 236800, China; 2. Dept. of Neurology, Bozhou People's Hospital, Anhui Bozhou 236800, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the influence of *CYP2C19* gene polymorphism on platelet function and inflammatory cytokines in elderly patients with ischemic stroke, and to analyze potential factors associated with poor prognosis. **METHODS** A retrospective study was conducted on elderly patients with ischemic stroke admitted to our hospital from June 2024 to June 2025, who underwent *CYP2C19* genotype testing and received antiplatelet therapy with clopidogrel. The levels of platelet function indicators and inflammatory cytokines before and after treatment were compared among patients with different metabolic phenotypes. Based on the prognosis at 6 months post-treatment, patients were divided into poor prognosis group and good prognosis group. Univariate analysis was performed on general data, metabolic phenotype, the levels of platelet function indicators and inflammatory cytokines. Variables with $P < 0.05$ and the levels of inflammatory cytokines before treatment were included in a multivariate Logistic regression analysis to identify independent risk factors for poor prognosis. Multiple linear regression was used to further analyze the relationship between metabolic phenotypes and inflammatory cytokines. **RESULTS** A total of 448 elderly patients with ischemic stroke were included; among them, 162 cases were normal metabolic phenotype, 218 were intermediate metabolic phenotype, and 68 were poor metabolic phenotype. No rapid or ultrarapid metabolic phenotypes were observed. After treatment, platelet aggregation rate, the levels of P-selectin and platelet activated complex-1 (PAC-1), high-sensitivity C-reactive Protein (hs-CRP), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the normal metabolic phenotype group, intermediate metabolic phenotype group, and poor metabolic phenotype group (except for platelet

[△] 基金项目 安徽省卫生健康科研项目(No.AHWJ2024Aa30254); 亳州市人民医院新技术、新项目立项课题(No.2024YB-39)

* 第一作者 副主任药师, 硕士生导师。研究方向: 临床药学。
E-mail: lianghai_ay@163.com

通信作者 主任医师, 硕士生导师。研究方向: 神经病学。
E-mail: yangmiaobz66@sina.com

aggregation rate, and the levels of P-selectin and PAC-1 in the poor metabolic phenotype group) were significantly lower than those before treatment in the same group. Moreover, the above indicators in the normal metabolic phenotype group were significantly lower than those in the intermediate and poor metabolic phenotype groups at the corresponding time, and the levels of platelet function indicators in the intermediate metabolic phenotype group were significantly lower than those in the poor metabolic phenotype group at the corresponding time ($P < 0.05$). Univariate and multivariate Logistic regression analyses showed that combined with hypertension, combined with diabetes mellitus, and intermediate or poor metabolic genotypes were independent risk factors for poor prognosis in elderly patients with ischemic stroke ($P < 0.05$). Multiple linear regression analysis showed that serum levels of hs-CRP, IL-1 β , IL-6 and TNF- α before treatment were significantly higher in patients with intermediate and poor metabolic genotypes compared to those with normal metabolic genotype ($P < 0.05$), with a greater magnitude of increase in inflammatory cytokines observed in the patients with poor metabolic genotype. **CONCLUSIONS** The elderly ischemic stroke patients with *CYP2C19* intermediate and poor metabolic genotypes have poor inhibition effect on platelet and higher levels of inflammatory cytokines than normal metabolic genotype; *CYP2C19* gene polymorphism, and in combination with hypertension and diabetes, can be used as independent predictors of poor prognosis.

KEYWORDS ischemic stroke; antiplatelet therapy; *CYP2C19* gene polymorphism; elderly patients; poor prognosis; personalized therapy

缺血性脑卒中是全球最常见的脑血管疾病之一,主要由于脑血管发生闭塞或狭窄,致使脑部供血不足,继而引发局部脑组织缺氧和缺血性坏死。该病具有高发病率、高致残率、高死亡率的临床特征,占有脑卒中病例的65.3%^[1]。相关统计数据显示,预计到2044年,我国老年缺血性脑卒中人群粗死亡率将达到646.95/10万^[2]。这提示,随着我国人口老龄化趋势的持续加剧,预防和治理缺血性脑卒中所面临的挑战将会不断增多。

炎症是缺血性脑卒中进展的重要病理生理机制^[3]。研究显示,超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症细胞因子水平升高与卒中复发及患者不良预后密切相关^[4-5];核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和Janus激酶/信号转导及转录活化因子是调控炎症反应的核心通路,其异常激活可促进促炎性细胞因子的转录及释放,从而加重脑组织损伤^[6]。因此,有效调控炎症反应已成为缺血性脑卒中治疗的重要手段。《中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2022》明确提出,对于发病24 h内的非心源性轻型缺血性脑卒中[美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分 ≤ 3 分]患者,有条件的医疗机构可考虑在基因检测指导下实施个体化抗血小板治疗^[7]。

氯吡格雷是临床常用的抗血小板治疗药物,作为前体药物,其经肝脏细胞色素P450 2C19(cytochrome P450 2C19, CYP2C19)酶代谢为活性产物,后者与血小板表面P2Y₁₂受体不可逆结合,从而抑制血小板内的信号转导,最终阻止血小板活化和聚集、降低血栓形成风险^[8]。然而,临床实践显示,不同*CYP2C19*基因型患者使用氯吡格雷治疗后,其抗血小板聚集效果存在明显差异^[9]。对于*CYP2C19*等位基因缺失的缺血性脑卒中患者,调整氯吡格雷剂量或换用替格瑞洛治疗,可使患者6个月内的疾病复发风险明显降低,且不会增加出血事件

的发生率^[10]。但目前针对老年群体的特异性证据仍较缺乏,因此本研究以我院收治的老年缺血性脑卒中患者为对象,探讨其*CYP2C19*基因多态性对血小板功能、炎症细胞因子的影响,并分析导致患者预后不良的可能因素,以期优化老年缺血性脑卒中患者的抗血小板治疗策略提供更多临床证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取2024年6月至2025年6月我院收治的老年缺血性脑卒中患者作为对象。本研究的纳入标准为:(1)符合缺血性脑卒中的诊断标准^[7];(2)年龄 ≥ 65 岁;(3)发病24 h内采用氯吡格雷进行抗血小板治疗;(4)接受*CYP2C19*基因型检测;(5)临床资料完整。本研究的排除标准为:(1)合并严重心、肝、肾功能不全者;(2)合并脑外伤、癫痫或其他神经系统疾病者;(3)近3个月内有抗血小板治疗史者;(4)合并全身性自身免疫性疾病者。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,批件号为毫医伦审2024第18号。

参考既往相关文献^[11-13],本研究设定患者预后不良发生的概率 P 为23%~29%,设定双侧检验水准 α 为0.05(对应的标准正态分布分位数 $Z=1.96$),允许误差 δ 为0.04,代入公式[样本量(n)= $Z^2 \times P \times (1-P) / \delta^2$],计算得理论样本量为425~494例。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗方案

患者均口服硫酸氢氯吡格雷片[规格75 mg(按C₁₆H₁₆ClNO₂S计),国药准字H20056410,赛诺菲(杭州)制药有限公司]进行抗血小板治疗,初始剂量为300 mg,24 h后调整为维持剂量75 mg/d,其间禁止应用其他抗凝药物、抗血小板药物及溶栓药物。

1.2.2 *CYP2C19*基因多态性数据收集

收集患者的*CYP2C19*基因多态性检测结果。具体检测方法如下:采用乙二胺四乙酸抗凝管采集患者晨起

空腹静脉血2 mL,参照全血基因组DNA提取试剂盒(离心柱型,批号20250101,武汉海吉力生物科技有限公司)说明书提取DNA,检测其浓度和质量(DNA浓度 ≥ 100 ng/ μ L,260、280 nm波长下的吸光度比值为1.6~2.1)后,参照CYP2C19基因检测试剂盒(批号20250801H,武汉海吉力生物科技有限公司)说明书操作,采用MA-6000型荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)仪(苏州雅睿生物技术股份有限公司)检测CYP2C19基因型。反应条件为:95 °C预变性5 min;95 °C变性5 s,58 °C退火30 s,72 °C延长30 s,循环40次。根据患者CYP2C19基因型(*1、*2、*3)划分为慢代谢型、中间代谢型、正常代谢型、快代谢型、超快代谢型^[14]。

1.2.3 血小板功能指标和炎症细胞因子数据收集

收集不同代谢型患者治疗前、治疗2周后的血小板功能相关指标[血小板聚集率、P选择素(P-selectin,又称“CD62P”)、血小板活化复合物1(platelet activated complex-1, PAC-1),正常值范围分别为30%~65%、0~4%、0~10%^[15]],以及治疗前、治疗6个月后的炎症细胞因子(hs-CRP、IL-6、IL-1 β 、TNF- α)检测结果。其中,血小板聚集率采用PFA-200血小板功能分析仪(德国SIEMENS公司)检测,CD62P、PAC-1水平采用FACSCalibur型流式细胞仪(美国BD公司)检测,hs-CRP水平采用eCL9000全自动化学发光免疫分析仪(深圳普门科技股份有限公司)检测,IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平采用Feyond-A300多功能酶标仪(杭州奥盛仪器有限公司)检测。

1.2.4 临床资料及预后评估情况收集

收集所有对象入院后的临床资料,包括患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、合并高血压、合并糖尿病、体重指数(body mass index, BMI)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、血肌酐、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、尿酸(uric acid, UA)、血小板(blood platelet, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、D-二聚体(D-dimer, D-D)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、住院时间、NIHSS评分、CYP2C19代谢型等。收集患者治疗6个月后的预后情况——经脑卒中改良Rankin评分量表(modified Rankin scale, mRS)评估而得,其中,mRS评分 > 2 分表示预后不良、 ≤ 2 分表示预后良好^[12]。

1.3 统计学方法

依据患者的CYP2C19代谢型,将其分为不同代谢型组;依据患者的预后情况,将其分为预后不良组和预后良好组。采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。检

验水准 $\alpha=0.05$ 。计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析或两独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料以例数和率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 χ^2 检验分析CYP2C19基因型分布是否符合Hardy-Weinberg平衡。采用单因素分析筛选与预后不良相关的因素;综合考虑单因素分析结果及炎症细胞因子对患者预后的影响,进行多因素Logistic回归分析,筛选预后不良的独立危险因素,结果以比值比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示;以方差膨胀因子 < 5 和容忍度 > 0.2 排除多重共线性后,采用多元线性回归进一步分析CYP2C19基因多态性与炎症细胞因子的线性关系。

2 结果

2.1 CYP2C19代谢型分布及对相关指标的影响

2.1.1 CYP2C19基因型及代谢型分布

本研究共纳入老年缺血性卒中患者448例,其基因型分布符合Hardy-Weinberg平衡($P>0.05$)。其中,正常代谢型有162例,中间代谢型有218例,慢代谢型有68例,未见快代谢型和超快代谢型;以中间代谢型CYP2C19 *1/*2和正常代谢型CYP2C19 *1/*1为主,分别占47.54%、36.16%。结果见表1。

表1 纳入患者的CYP2C19代谢型分布

代谢型	CYP2C19基因型	例数	构成比/%
正常代谢型	*1/*1	162	36.16
中间代谢型	*1/*2	213	47.54
	*1/*3	5	1.12
慢代谢型	*2/*2	47	10.49
	*2/*3	19	4.24
	*3/*3	2	0.45

2.1.2 不同代谢型患者血小板功能指标和炎症细胞因子水平比较

治疗前,正常代谢型组、中间代谢型组、慢代谢型组患者的血小板聚集率和CD62P、PAC-1、hs-CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,3组患者上述指标水平(慢代谢型组血小板聚集率和CD62P、PAC-1水平除外)均显著低于同组治疗前,且正常代谢型组上述指标水平均显著低于同期中间代谢型组、慢代谢型组,中间代谢型组血小板聚集率和CD62P、PAC-1水平均显著低于同期慢代谢型组($P<0.05$)。结果见表2。

2.2 预后不良影响因素分析结果

2.2.1 基线资料的单因素分析

纳入的448例患者中,预后不良的有120例,预后良好的有328例,实际预后不良发生率为26.79%。基线资料单因素分析结果显示,预后不良组和预后良好组患者在合并高血压、合并糖尿病、TG、FPG、Hcy、PLT、代谢型方面的差异均有统计学意义($P<0.05$)。结果见表3。

表2 不同代谢型患者血小板功能指标和炎症细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	时间点	慢代谢组 (n=68)	中间代谢组 (n=218)	正常代谢组 (n=162)	F	P
血小板聚集率/%	治疗前	46.88 ± 10.32	47.26 ± 10.27	46.51 ± 10.21	0.178	0.836
	治疗2周后	44.65 ± 10.87	39.12 ± 10.21 ^{ab}	22.02 ± 8.98 ^{abc}	75.693	<0.001
CD62P/%	治疗前	5.78 ± 2.18	6.02 ± 2.31	5.91 ± 2.43	0.098	0.907
	治疗2周后	4.89 ± 1.73	3.74 ± 0.86 ^b	3.02 ± 0.91 ^{abc}	31.496	<0.001
PAC-1/%	治疗前	4.13 ± 1.29	4.16 ± 1.63	4.22 ± 1.31	0.034	0.968
	治疗2周后	3.98 ± 1.14	3.48 ± 0.87 ^b	2.62 ± 0.71 ^{abc}	30.492	<0.001
hs-CRP/(mg/L)	治疗前	8.69 ± 1.67	8.62 ± 1.74	8.54 ± 1.69	0.208	0.812
	治疗6个月后	7.14 ± 1.34 ^a	6.59 ± 1.57 ^a	5.33 ± 1.28 ^{abc}	52.229	<0.001
IL-1β/(ng/L)	治疗前	4.72 ± 1.84	4.66 ± 1.65	4.53 ± 1.80	0.389	0.678
	治疗6个月后	3.47 ± 0.98 ^a	3.06 ± 0.84 ^a	1.94 ± 1.12 ^{abc}	85.946	<0.001
IL-6/(pg/mL)	治疗前	15.56 ± 2.78	15.25 ± 2.66	14.99 ± 2.92	1.072	0.343
	治疗6个月后	11.37 ± 3.24 ^a	10.65 ± 3.68 ^a	7.75 ± 3.14 ^{abc}	42.648	<0.001
TNF-α/(pg/mL)	治疗前	2.43 ± 0.68	2.26 ± 0.65	2.24 ± 0.74	1.979	0.139
	治疗6个月后	2.04 ± 0.41 ^a	1.74 ± 0.35 ^a	1.38 ± 0.33 ^{abc}	96.084	<0.001

a: 与同组治疗前比较, $P < 0.05$; b: 与同期慢代谢组比较, $P < 0.05$; c: 同期中间代谢组比较, $P < 0.05$ 。

表3 不同预后患者的基线资料比较

项目	预后不良组(n=120)	预后良好组(n=328)	χ^2/t	P
年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	75.23 ± 5.89	74.72 ± 5.60	-0.730	0.465
男性/例(%)	75(62.50)	179(54.57)	2.249	0.134
BMI($\bar{x} \pm s$)/(kg/m ²)	23.05 ± 2.08	22.55 ± 2.17	1.331	0.186
吸烟史/例(%)	62(51.67)	147(44.82)	1.656	0.198
饮酒史/例(%)	56(46.67)	156(47.56)	0.028	0.867
合并高血压/例(%)	94(78.33)	179(54.57)	20.837	<0.001
合并糖尿病/例(%)	79(65.83)	138(42.07)	19.859	<0.001
TC($\bar{x} \pm s$)/(mmol/L)	4.41 ± 1.35	4.42 ± 1.27	0.045	0.963
TG($\bar{x} \pm s$)/(mmol/L)	1.62 ± 0.47	1.42 ± 0.51	2.072	0.039
LDL-C($\bar{x} \pm s$)/(mmol/L)	2.83 ± 0.53	2.84 ± 0.61	0.102	0.920
HDL-C($\bar{x} \pm s$)/(mmol/L)	1.14 ± 0.27	1.15 ± 0.21	0.252	0.810
ALT($\bar{x} \pm s$)/(U/L)	26.55 ± 3.15	26.82 ± 3.12	0.487	0.627
AST($\bar{x} \pm s$)/(U/L)	27.41 ± 3.61	28.03 ± 3.62	1.006	0.316
WBC($\bar{x} \pm s$)($\times 10^9 L^{-1}$)	6.93 ± 3.42	6.77 ± 2.95	0.343	0.733
血肌酐($\bar{x} \pm s$)($\mu\text{mol/L}$)	95.56 ± 20.78	89.75 ± 18.55	1.781	0.078
FPG($\bar{x} \pm s$)(mmol/L)	6.69 ± 2.02	5.23 ± 2.11	4.038	<0.001
Hcy($\bar{x} \pm s$)($\mu\text{mol/L}$)	17.37 ± 1.31	14.41 ± 1.41	12.476	<0.001
BUN($\bar{x} \pm s$)(mmol/L)	6.04 ± 2.15	6.05 ± 1.97	0.028	0.978
UA($\bar{x} \pm s$)($\mu\text{mol/L}$)	340.96 ± 25.72	340.25 ± 23.27	0.418	0.675
PLT($\bar{x} \pm s$)($\times 10^9 L^{-1}$)	238.84 ± 20.96	214.11 ± 19.83	7.186	<0.001
Hb($\bar{x} \pm s$)(g/L)	133.66 ± 8.25	134.25 ± 9.37	0.375	0.706
D-D($\bar{x} \pm s$)(mg/L)	1.45 ± 0.36	1.46 ± 0.31	0.179	0.857
住院时间($\bar{x} \pm s$)/d	6.02 ± 1.32	5.89 ± 1.47	0.897	0.372
NIHSS评分($\bar{x} \pm s$)/分	2.61 ± 1.23	2.52 ± 1.21	0.486	0.628
代谢型/例(%)			27.481	<0.001
正常代谢型	10(8.33)	152(46.34)		
中间代谢型	69(57.50)	149(45.43)		
慢代谢型	41(34.17)	27(8.23)		

2.2.2 炎症细胞因子对患者预后不良的影响

治疗前,预后不良组和预后良好组患者的hs-CRP、IL-1β、IL-6、TNF-α水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗6个月后,预后良好组患者上述指标水平均显著低于同组治疗前,且显著低于同期预后不良组($P < 0.05$);而预后不良组患者上述指标水平与同组治疗前比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表4。

表4 不同预后患者炎症细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	时间点	预后不良组(n=120)	预后良好组(n=328)	t	P
hs-CRP/(mg/L)	治疗前	8.43 ± 2.98	8.59 ± 2.75	0.312	0.758
	治疗6个月后	7.26 ± 2.93	5.63 ± 1.52 ^a	4.725	<0.001
IL-1β/(ng/L)	治疗前	4.46 ± 1.72	4.43 ± 1.81	0.195	0.846
	治疗6个月后	3.89 ± 1.67	2.45 ± 1.32 ^a	5.478	<0.001
IL-6/(pg/mL)	治疗前	15.51 ± 3.86	15.64 ± 3.82	0.196	0.844
	治疗6个月后	13.98 ± 3.77	8.66 ± 3.01 ^a	9.548	<0.001
TNF-α/(pg/mL)	治疗前	2.39 ± 0.92	2.19 ± 0.83	1.365	0.173
	治疗6个月后	2.09 ± 0.78	1.65 ± 0.56 ^a	5.857	<0.001

a: 与同组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.2.3 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量和治疗前的炎症细胞因子水平作为自变量,将预后情况作为因变量(预后不良="1",预后良好="0"),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,合并高血压、合并糖尿病、代谢型为中间代谢型和慢代谢型是老年缺血性脑卒中患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。结果见表5。

表5 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析结果

变量	β	标准误	Wald χ^2	OR	95%CI	P
合并高血压	1.852	0.316	34.322	6.371	3.429~11.837	<0.001
合并糖尿病	1.934	0.317	37.308	6.920	3.720~12.872	<0.001
TG	0.719	0.209	11.846	2.052	0.314~3.397	0.058
FPG	0.618	0.254	5.945	1.853	0.259~2.688	0.159
Hcy	0.553	0.236	5.568	1.742	0.367~2.289	0.204
PLT	0.454	0.218	4.383	1.576	0.122~3.898	0.267
中间代谢型	1.294	0.502	6.639	3.647	1.363~9.759	0.010
慢代谢型	1.766	0.677	6.808	5.848	1.552~22.038	0.009

2.2.4 代谢型与炎症细胞因子的多元线性回归分析

由于多因素 Logistic 回归分析结果显示,治疗前的炎症细胞因子(hs-CRP、IL-1β、IL-6、TNF-α)不是老年缺血性脑卒中患者预后不良的影响因素($P > 0.05$),但临床实践显示炎症细胞因子与代谢型可能相关^[3,8],故本研究在排除多重共线性(方差膨胀因子 < 5 和容忍度 > 0.2)的前提下,将代谢型纳入多元线性回归分析。结果显示,中间代谢型和慢代谢型患者治疗前的血清hs-CRP、IL-1β、IL-6及TNF-α水平均较正常代谢型显著升高($P < 0.05$),且慢代谢型患者的炎症细胞因子升高幅度更大。结果见表6。

3 讨论

预防复发是缺血性脑卒中患者临床治疗的重点和难点,抗血小板个体化治疗对改善患者预后至关重要。其中,CYP2C19基因多态性作为氯吡格雷代谢的关键遗传因素,对老年缺血性脑卒中患者预后的影响备受学者关注。

本研究纳入的448例患者中,正常代谢型CYP2C19*1/*1占36.16%,中间代谢型*1/*2占47.54%、*1/*3型占1.12%,慢代谢型*2/*2占10.49%、*2/*3占4.24%、*3/*3占0.45%。CYP2C19代谢型分布情况与Mo等^[16]报道一致,即以正常代谢型和中间代谢型为主。

目前,血小板聚集率检测常用于抗血小板药物的用

表6 代谢型与治疗前炎症细胞因子的多元线性回归分析结果

组别	hs-CRP		IL-1 β		IL-6		TNF- α	
	B(95%CI)	P	B(95%CI)	P	B(95%CI)	P	B(95%CI)	P
正常代谢型组	-0.836(-1.163~-0.641)	<0.001	-1.636(-1.868~-1.451)	0.041	-1.037(-1.116~-1.018)	0.006	-1.137(-1.762~-1.028)	0.018
中间代谢型组	3.003(1.896~4.003)	<0.001	2.996(1.776~3.991)	<0.001	2.004(1.188~2.446)	0.004	1.656(1.112~2.785)	0.019
慢代谢型组	4.118(2.008~5.995)	<0.001	3.985(1.886~4.557)	<0.001	2.775(1.256~2.823)	<0.001	2.009(1.086~3.008)	0.003

B:回归系数。

药监测,CD62P和PAC-1是反映血小板活化程度的特异性标志物^[17]。由于氯吡格雷的代谢活性产物会阻止血小板活化和聚集,因此本研究选择以上3个指标进行血小板功能评估。结果显示,治疗2周后,正常代谢型组、中间代谢型组和慢代谢型组患者的血小板聚集率和CD62P、PAC-1水平(慢代谢型组血小板聚集率和CD62P、PAC-1水平除外)均显著低于治疗前,且正常代谢型组上述指标水平均显著低于同期中间代谢型组、慢代谢型组,中间代谢型组血小板聚集率和CD62P、PAC-1水平均显著低于同期慢代谢型组。以上结果表明,CYP2C19代谢型对患者血小板功能具有明显影响,尤其是对于慢代谢型老年患者。这可能是由于其肝脏等重要脏器功能衰退及CYP2C19代谢型的双重影响,氯吡格雷代谢能力进一步减弱,故血小板抑制效果不佳。因此,针对不同CYP2C19代谢型的老年患者,临床需及时调整氯吡格雷的剂量或选择更适宜的药物进行抗血小板个体化治疗以提高治疗效果^[18]。

炎症反应在缺血性脑卒中的病理生理过程中扮演关键角色:hs-CRP是一种非特异性炎症标志物,可反映机体炎症程度,其水平升高与动脉粥样硬化斑块不稳定及血栓形成密切相关^[19];IL-1 β 、IL-6、TNF- α 作为重要的促炎性细胞因子,可通过损伤血管内皮细胞、促进血小板活化聚集及加重神经细胞损伤来进一步恶化病情并增加复发风险^[20]。在脑卒中急性期,患者体内IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎性细胞因子水平急剧升高,从而引发强烈的局部和全身炎症反应,且持续数周甚至数月;脑卒中治疗后6个月为神经功能恢复的关键时间点,此时急性应激反应已基本平息,所测炎症细胞因子更能反映慢性的、持续的、与预后恢复进程相关的炎症状态^[21]。因此,本研究选择治疗后6个月这一时间点,以评估患者炎症状态是否恢复正常,并判断患者长期预后和复发风险。结果显示,治疗6个月后,正常代谢型组、中间代谢型组和慢代谢型组患者的hs-CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均显著低于同组治疗前,且正常代谢型组上述指标水平显著低于同期中间代谢型组、慢代谢型组。这提示对于不同CYP2C19代谢型的患者,其体内炎症细胞因子水平的改善有所不同。究其原因,笔者认为,CYP2C19功能正常型(如*1/*1)可高效催化氯吡格雷转化为活性代谢产物,后者通过抑制血管内皮细胞Toll样受体4(Toll-like receptor 4,TLR4)表达,阻断TLR4-髓系分化初级反应蛋白88依赖的NF- κ B通路激活,进而减少TNF- α 、IL-6等促炎性细胞因子的转录与分泌;反之,CYP2C19功能缺失型(如*2/*2、*2/*3等)可影响CYP2C19酶活性,从而导致氯吡格雷活性代谢产物生成不足,血小板和内皮

细胞处于持续活化状态,TLR4表达上调并激活NF- κ B通路,进而启动促炎性细胞因子的转录与分泌,导致局部炎症反应放大,增加心脑血管不良事件发生风险^[22]。

多因素Logistic回归分析结果显示,合并高血压、合并糖尿病,以及CYP2C19代谢型为中间代谢型和慢代谢型,是老年缺血性脑卒中患者预后不良的独立危险因素,与已有文献^[23-24]结果基本一致,提示临床需综合考虑CYP2C19基因多态性及其他多种影响因素,并加以干预以改善患者的预后。

此外,本研究通过比较预后良好组与预后不良组患者治疗前后的炎症细胞因子水平发现,预后不良组和预后良好组患者治疗前hs-CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较的差异均无统计学意义;治疗6个月后,预后良好组患者上述指标水平均显著低于同组治疗前,且显著低于同期预后不良组,而预后不良组患者上述指标水平与同组治疗前比较的差异均无统计学意义。这一结果表明,基线炎症状态并非患者预后的决定因素,而治疗后炎症细胞因子水平的下降幅度与患者预后密切相关。为进一步探究炎症细胞因子水平差异的内在调控机制,本研究采用多元线性回归分析进行探讨,结果显示,中间代谢型和慢代谢型患者治疗前的血清hs-CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均较正常代谢型显著升高,且慢代谢型的炎症细胞因子水平升高幅度更大。这提示CYP2C19代谢型可能通过调控机体炎症反应,参与老年缺血性脑卒中的病理生理过程,进而影响患者预后^[25]。

本研究存在以下局限性:(1)本研究为单中心研究,样本量相对有限,研究结果的外推性可能受到一定影响;(2)随访时间为6个月,未能观察到更长周期的治疗效果和预后情况,且未动态监测炎症细胞因子的长期变化趋势;(3)本研究未充分考虑其他基因位点多态性对治疗效果的影响,且未深入探讨炎症相关通路的分子机制;(4)本研究未考虑联用药物的相互作用(如质子泵抑制剂对CYP2C19酶的抑制作用);(5)本研究未监测出血事件等安全性指标。未来可开展多中心、大样本的前瞻性研究,延长随访时间,动态监测炎症细胞因子及相关通路分子的表达变化,深入解析个体化抗血小板治疗调控炎症反应的分子机制。

综上所述,CYP2C19中间代谢型和慢代谢型患者的血小板抑制效果较差,炎症细胞因子水平较正常代谢型高;CYP2C19基因多态性和合并高血压、糖尿病可作为老年缺血性脑卒中患者预后不良的独立预测指标。临床可通过检测患者基因多态性,结合其高血压、糖尿病等合并症情况进行早期干预,以改善患者的预后。

参考文献

- [1] GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021[J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(10):973-1003.
- [2] 张娜, 张冰莹, 董玉书, 等. 1990至2021年中国老年缺血性脑卒中人群死亡率变化趋势分析及预测研究[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2025, 19(6):74-80.
- [3] 程乐, 朱才丰, 周冰原, 等. 靶向炎症细胞因子治疗脑卒中的机制: 开放全基因组关联研究大数据分析[J]. *中国组织工程研究*, 2026, 30(12):3198-3216.
- [4] 吴丽萍, 徐金娟, 董国丽. 基于血清学炎症指标构建预测缺血性脑卒中患者预后的列线图模型[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2024, 28(8):479-484.
- [5] COVENEY S, MCCABE J J, MURPHY S, et al. Dose-dependent association of inflammatory cytokines with carotid atherosclerosis in transient ischaemic attack: implications for clinical trials[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2022, 51(2):178-187.
- [6] LI X H, YIN F T, ZHOU X H, et al. The signaling pathways and targets of natural compounds from traditional Chinese medicine in treating ischemic stroke[J]. *Molecules*, 2022, 27(10):3099.
- [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. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(10):1071-1110.
- [8] 周莹, 张青松, 万莹, 等. CYP2C19 基因多态性指导缺血性脑卒中人群个体化用药疗效研究[J]. *心血管病防治知识*, 2025, 15(17):14-17.
- [9] 杨华荣, 郑江环. CYP2C19 基因型检测指导抗血小板治疗缺血性脑卒中的疗效及对预后的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(22):31-36.
- [10] WANG A X, MENG X, TIAN X, et al. Ticagrelor aspirin vs clopidogrel aspirin in CYP2C19 loss-of-function carriers with minor stroke or TIA stratified by risk profile[J]. *Neurology*, 2023, 100(5):e497-e504.
- [11] 杨苗苗, 周朝朝, 郭敏, 等. 老年急诊缺血性脑卒中患者血压变异性特点及其对预后的影响[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2025, 24(11):838-843.
- [12] 林宏纯, 张红, 伍艳春, 等. 老年急性缺血性脑卒中患者预后不良的影响因素研究[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2025, 25(6):389-396.
- [13] CHEN Y P, WRIGHT N, GUO Y, et al. Mortality and recurrent vascular events after first incident stroke: a 9-year community-based study of 0.5 million Chinese adults[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(4):e580-e590.
- [14] 刘杨, 朱传卫, 张青松, 等. CYP2C19 基因多态性检测在缺血性脑卒中患者精准抗血小板治疗中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(10):1276-1280.
- [15] 徐慧娜, 董稳悦, 赵文举, 等. 脑梗死恢复期病人中医证型分布及其与血小板活化状态、参数的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2025, 23(24):3707-3714.
- [16] MO Y J, LU Y, GUO F, et al. Analysis of CYP2C19 gene polymorphism and influencing factors of pharmacological response of clopidogrel in patients with cerebral infarction in Zhejiang, China[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10:1020593.
- [17] SCHAEFER J H, LIESCHKE F, URBAN H, et al. Feasibility and comparability of different platelet function tests in acute stroke with or without prior antiplatelet therapy[J]. *Front Neurol*, 2024, 15:1361751.
- [18] WU Y, ZHOU Y L, PAN Y S, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in CYP2C19 loss-of-function carriers with stroke or TIA stratified by age and renal function: CHANCE-2 trial substudy[J]. *Ren Fail*, 2025, 47(1):2526684.
- [19] LIU F H, ZHENG X W, SHEN S W, et al. The modifying effects of hs-CRP on the association between blood pressure and stroke risk in a non-hypertensive population: a prospective cohort study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2025, 35(12):104230.
- [20] DUSANOVIC PJEVIC M, VOJVODIC L, GRK M, et al. Association of IL-6 rs1800795, but not TNF- α rs1800629, and IL-1 β rs16944 polymorphisms' genotypes with recovery of ischemic stroke patients following thrombolysis[J]. *Neurol Res*, 2024, 46(2):157-164.
- [21] LIN L L, FAN Y C, XIE W, et al. The connection between peripheral inflammation links and functional prognosis in patients with acute ischemic stroke[J]. *Brain Res*, 2025, 1865:149843.
- [22] LI F Y, XU D, HOU K, et al. Pretreatment of indobufen and aspirin and their combinations with clopidogrel or ticagrelor alleviates inflammasome mediated pyroptosis via inhibiting NF- κ B/NLRP3 pathway in ischemic stroke[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2021, 16(4):835-853.
- [23] AN X Q, LIU Z Y, ZHANG L W, et al. Co-occurrence patterns and related risk factors of ischaemic heart disease and ischaemic stroke across 203 countries and territories: a spatial correspondence and systematic analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2025, 13(5):e808-e819.
- [24] PENG D T, PAN X Y, WEI Y H, et al. Additive interaction between CYP2C19AA gene polymorphism and Lp(a) on the prognosis of stroke patients[J]. *Am J Transl Res*, 2025, 17(2):1470-1479.
- [25] HAJER F, MALEK A, AMANI A, et al. Beyond CYP2C19: inflammation and angiogenesis gene variants drive clopidogrel resistance in CAD patients[J]. *Inflamm Res*, 2025, 74(1):154.

(收稿日期:2026-01-01 修回日期:2026-02-27)

(编辑:舒安琴)