

• 临床探讨 •

CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷治疗非闭塞性肠系膜缺血的疗效影响^{*}

杨振声¹, 邱小蕾¹, 钟嘉荣², 刘韶辉³, 朱佳成^{4△}

(广东省佛山市第一人民医院:1. 特需医疗中心;2. ICU;3. 消化内科;4. 胃肠外科 528000)

摘要:目的 观察 CYP2C19 基因多态性对罂粟碱联合氯吡格雷治疗急性非闭塞性肠系膜缺血疗效的影响。方法 回顾性分析 2011 年 6 月至 2016 年 9 月在该院诊治的 48 例非闭塞性肠系膜缺血患者,治疗前检测患者的 CYP2C19 基因型,根据基因型分为野生型组、突变杂合型组和突变纯合型组,三组均注射罂粟碱联合口服氯吡格雷,同时根据临床治疗效果适当调整给药剂量或其他抗血小板药物替代。观察各组患者血小板指标变化、临床疗效和胃肠道主要指标变化。结果 经治疗后,三组患者的血小板指标[血小板计数(PLT)、血小板聚集率(MPA)和纤维蛋白原(Fib)]均有所改善,且野生型组的 PLT、MPA 和 Fib 改善程度明显优于突变杂合型组和突变纯合型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);野生型组治愈率为 80.0%,突变杂合型组为 46.7%,突变纯合型组为 52.0%,野生型组与突变杂合型组及突变纯合型组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);野生组血栓发生率为 10.0%,突变杂合型组为 26.7%;突变纯合型组为 26.1%,野生型组血栓发生率与突变杂合型组及突变纯合型组比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);三组患者的胃肠道指标如呕吐、腹泻等症状,潜血阳性转阴,腹部压痛消失,肠腔积气、积液消失均有所改善,但野生型组改善程度明显优于突变杂合型组和突变纯合型组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 使用氯吡格雷前检测患者的 CYP2C19 基因多态性,并根据结果调整给药剂量或其他抗血小板药物替代,可提高抗血小板聚集效果。

关键词:急性非闭塞性肠系膜缺血; CYP2C19; 基因多态性; 氯吡格雷; 罂粟碱

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.20.036 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)20-3073-03

随着人口老龄化、动脉硬化相关疾病(如糖尿病、高血压等)发病率增加,缺血性肠病的患病率也有所增加^[1]。急性肠系膜缺血(AMI)是缺血性肠病的常见类型之一,指由于肠系膜出现血供障碍而导致肠壁缺血性坏死的一种综合征,具有起病急、进展快、危害大等特点,已成为严重危害中老年人的疾病之一。国外报道,AMI 患者 90 d、1 年和 3 年累积生存率分别为 59%、43%和 32%^[2]。诱发该疾病的因素比较多,如局部血管病变、心脑血管疾病、血流量不足、动脉血栓形成、肠切除术及可卡因、非甾体抗炎药等应用。AMI 分为肠系膜动脉血栓、非闭塞性肠系膜缺血、肠系膜静脉血栓三种类型,可通过腹部 CT 血管成像(CTA)或选择性血管造影鉴别。目前,急性非闭塞性肠系膜缺血主要依靠内科药物治疗,包括罂粟碱扩张肠系膜动脉及其分支,氯吡格雷抗血小板聚集。而预防血栓,避免肠系膜动脉完全闭塞是治疗的关键环节。氯吡格雷是临床常用的抗血小板药物,但部分患者存在氯吡格雷抵抗,导致疗效不甚理想^[3-5]。本文笔者考察了 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抗血小板的关系,以及罂粟碱联合氯吡格雷对不同基因型患者疗效比较,以便为临床系统治疗急性非闭塞性肠系膜缺血提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 6 月至 2016 年 9 月本院收治的 48 例经腹部 CTA 证实的急性非闭塞性肠系膜缺血的患者作为研究对象,其中男 27 例、女 21 例,年龄 50~74 岁、平均(60.8±9.4)岁。治疗前检测患者的 CYP2C19 基因型,根据基因型分为野生型组、突变杂合型组和突变纯合型组,其中野生

型组 10 例、突变杂合型组 15 例和突变纯合型组 23 例。野生型基因(*1/*1)归为快代谢型,突变杂合型基因(*1/*2、*1/*3)为中间代谢型,突变纯合型基因(*2/*2、*2/*3、*3/*3)为慢代谢型。通过对患者的性别、年龄、类型等进行比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有一定的可比性。本次研究通过了本院医学伦理委员会的批准,患者及其家属均对本次研究目的和方法知情同意,自愿参与本次研究并主动签署了知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 入选病例均符合《老年人缺血性肠病诊治中国专家建议》中关于急性非闭塞性肠系膜缺血临床诊断标准^[1]。纳入标准:(1)患者相互无亲缘关系;(2)以突发剧烈腹痛,伴频繁呕吐和腹泻为主要症状,虽有剧烈上腹痛或脐周痛,但无相应的体征,大便潜血阳性但暂无血便;(3)实验室检查肝、肾功能正常;(4)腹部 X 线检查见“指压痕”征;(5)腹部 CTA 显示肠系膜动脉主干或其一、二级分支腔内充盈缺损,平扫见肠腔积气,积液。排除标准:(1)有溃疡性结肠炎病史;(2)有氯吡格雷过敏史;(3)合并急性左心衰竭、休克、慢性阻塞性肺疾病等其他系统器官严重疾病患者;(4)腹部压痛逐渐加重、反跳痛及肌紧张;(5)已有血便且量较多;(6)实验室检查有肝、肾功能不全;(7)腹腔抽出血性液体者;(8)腹部 X 线检查,出现肠梗阻,致肠腔内充满气体;(9)腹部 CTA 显示肠系膜动脉主干或其一、二级分支或肠系膜静脉不显影,平扫见高密度影(亚急性血栓),或见较多肠壁积气、腹水。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 所有患者:(1)立即禁食。(2)静脉营养支

* 基金项目:广东省佛山市医学基金科研资助项目(2015224)。

△ 通信作者,E-mail:51792268@qq.com。

持。(3)早期应用左氧氟沙星(每天 0.3 g,1 次/天)和甲硝唑氯化钠注射液(每瓶含甲硝唑 0.5 g,1 瓶/次,2 次/天)防止肠缺血症状加重、诱发或加速肠管坏死。(4)立即用盐酸罂粟碱 30 mg 肌肉注射,继以 30 mg/h 经微泵静脉输注 1 h,2 次/天,疗程 7 d。盐酸罂粟碱注射液(东北制药集团沈阳第一制药有限公司,国药准字 H21022246,规格:30 mg)。(5)氯吡格雷片(赛诺菲,国药准字 J20130083,规格:75 mg),口服 150 mg/d,连用 14 d。同时应密切观察以防止出血。使用氯吡格雷前,对每位患者的 CYP2C19 基因多态性进行检查。

1.3.2 DNA 提取方法 采集患者的外周静脉血 2 mL,置于紫色采血管中(含乙二胺四乙酸二钠抗凝剂),按照基因检测程序提取 DNA,并采用聚合酶链反映-限制性内切酶切片长度多态性分析(PCR-RFLP)检测 CYP2C19 基因型。

1.4 仪器与试剂 基因组提取试剂盒购自 Omega 公司;Ex-Taq 酶;脱氧核糖核苷三磷酸(dNTP)购自 Takara 公司;PCR 扩增仪购自 Bio-Rad 公司;引物由英俊生物有限公司合成。

1.5 观察指标 采用流式细胞仪,血小板聚集功能检测患者的血小板的聚集率,观察各组患者血小板计数(PLT)、血小板聚集率(MPA)和凝血因子 I (Fbi)等指标变化;比较各组患者治疗 14 d 后腹痛、呕吐、腹泻等症状缓解情况,大便潜血阳性转阴情况,腹部压痛及肠腔积气及积液消失等。

1.6 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件对数据分析处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组患者经治疗后血小板指标比较结果比较 三组患者的血小板指标 PLT、MPA 和 Fbi 均有所改善,野生型组的 PLT、MPA 和 Fb 改善程度明显优于突变杂合型组和突变纯合型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 三组患者经治疗后血小板指标 PLT、MPA 和 Fbi 结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PLT($\times 10^3$ /L)	MPA(%)	Fbi(g/L)
野生型组	10	226.46 $\pm$ 41.80	34.77 $\pm$ 9.68	3.56 $\pm$ 0.92
突变杂合型组	15	238.87 $\pm$ 47.20 ^a	39.47 $\pm$ 10.02 ^a	3.76 $\pm$ 1.80 ^a
突变纯合型组	23	242.81 $\pm$ 54.30 ^a	45.26 $\pm$ 10.38 ^a	3.92 $\pm$ 1.14 ^a

注:与野生型组比较,^a $P < 0.05$

2.2 三组患者临床疗效比较 经药物治疗后野生型组 8 例痊愈,治愈率为 80.0%;突变杂合型组 7 例痊愈,治愈率为 46.7%;突变纯合型组 13 例痊愈,治愈率 52.0%;野生型组治愈率与突变杂合型组及突变纯合型组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。野生型组 1 例出现血栓,发生率为 10.0%;突变杂合型组 4 例出现血栓,发生率为 26.7%;突变纯合型组 6 例出现血栓,发生率为 26.1%;野生型组血栓发生率与突变杂合型组及突变纯合组比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 三组患者经治疗后其他主要指标比较 三组患者经治疗后,胃肠道指标如呕吐、腹泻等症状,潜血阳性转阴,腹部压痛消失,肠腔积气、积液消失均有所改善,但野生型组改善程度明

显优于突变杂合型组和突变纯合型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 三组患者经治疗后其他主要指标变化情况比较 $[n(\%)]$

组别	<i>n</i>	呕吐、腹泻 等缓解	潜血阳性 转阴	腹部压痛 消失	肠腔积气、 积液
野生型组	10	7(70.0)	6(60.0)	7(70.0)	7(70.0)
突变杂合型组	15	8(53.3) ^a	6(40.0) ^a	7(46.7) ^a	6(40.0) ^a
突变纯合型组	23	12(52.2) ^a	9(39.1) ^a	11(47.8) ^a	9(39.1) ^a

注:与野生型组比较,^a $P < 0.05$

3 讨 论

轻一中度非闭塞性肠系缺血通过内科药物治疗能够取得较好的疗效,但对于重度肠系膜上动脉狭窄或闭塞疗效较差,早期外科手术解除肠系膜动脉闭塞状态恢复肠道血运才能取得较好的效果^[6]。对于发病时间小于 12 h 而没有腹膜炎的早期病例应给予积极治疗,因为肠系膜上动脉狭窄是急性血栓形成的基础,最终有 15%~20% 患者发生急性血栓。有报道肠耐受完全缺血时间为 12 h,故尽早解除肠系膜上动脉栓塞或狭窄,重建血运,则能避免肠坏死,明显提高生存率^[7]。

目前内科治疗急性非闭塞性肠系膜缺血的方法主要是罂粟碱联合氯吡格雷的药物治疗。罂粟碱具有血管扩张作用,在治疗的过程中应尽量避免使用血管收缩剂、洋地黄类药物以防肠穿孔;氯吡格雷是预防血栓形成的首选药,可单用,也可与阿司匹林联用,能够明显降低肠黏膜大范围缺血坏死的发生率。但氯吡格雷抗血小板作用具有明显的个体差异,现代研究已证实 CYP2C19 基因多态性影响氯吡格雷抗血小板的效果。CYP2C19 酶的基因型有野生型(快代谢型)、突变杂合型(中间代谢型)和突变纯合型(慢代谢型),而我国人群中大部分为突变杂合型和突变纯合型,提示常规使用氯吡格雷后有较高的不良事件发生率,如在治疗前对患者的基因型进行测定,改变给药剂量或及时更换类似药物如替格瑞洛、阿司匹林等而实现精准治疗,将可明显减少事件的发生率^[8-12]。本研究结果证实,CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷抗血小板的效果有较大的影响,因此在治疗前测定患者的基因类型,野生型的患者选择常规量氯吡格雷抗血小板治疗,突变纯合型的患者选择替格瑞洛或阿司匹林,突变杂合型则需要增加氯吡格雷的用量或更换其他抗血小板药物。这样可获得较好的临床治疗效果,对提高急性非闭塞性肠系膜缺血的治愈率具有较大的指导作用。

参考文献

[1] 中华医学会老年医学分会,《中华老年医学杂志》编辑委员会.老年人缺血性肠病诊治中国专家建议(2011)[J].中华老年医学杂志,2011,30(1):1-6.
[2] 秦耿,赵洪川.缺血性肠病的诊治现状及进展[J].中日友好医院学报,2012,26(2):112-114.
[3] 李晓曦.急性肠系膜缺血的药物治疗[J].中国实用外科杂志,2013,33(12):1056-1058.
[4] Mega JL,Close SL,Wiviott SD,et al.Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after

treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis [J]. Lancet, 2010, 376(9749):1312-1319.

[5] Jia DM, Chen ZB, Zhang MJ, et al. CYP2C19 polymorphisms and antiplatelet effects of clopidogrel in acute ischemic stroke in China [J]. Stroke, 2013, 44(6):1717-1719.

[6] 辛世杰, 王磊. 急性肠系膜动脉栓塞早期外科治疗必要性 [J]. 中国实用外科杂志, 2013, 33(12):1012-1015.

[7] 庄艳, 杜杰, 郑松柏, 等. 国内急性肠系膜上动脉缺血 874 例临床荟萃分析 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(12):2211-2213.

[8] 梁茜, 杨希立, 张健瑜, 等. CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷治疗后心血管事件发生关系的研究 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(23):3883-3884.

[9] 邢志芳, 程晓文, 潘晓燕, 等. CYP2C19 基因多态性对 PCI 术后氯吡格雷反应性的影响 [J]. 血栓与止血学, 2015, 21(5):266-269.

[10] 何咏聰, 李爱群, 刘本荣, 等. CYP2C19 * 2 及 GPⅢa 基因多态性对广州地区汉族冠心病人群氯吡格雷药效反应性的影响 [J]. 广东医学, 2015, 36(9):1356-1359.

[11] 梁茜, 杨希立, 张健瑜, 等. CYP2C19 基因多态性对老年冠心病 PCI 术后抗血小板治疗的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(11):2664-2666.

[12] 张海涛, 苟文, 秦华迪, 等. CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷抵抗患者预后的影响 [J]. 检验医学与临床, 2014, 11(13):1761-1766.

(收稿日期:2017-01-29 修回日期:2017-04-08)

• 临床探讨 •

股骨近端内翻截骨相关参数在发育性髋关节脱位患儿治疗中的评估作用*

薛远亮¹, 吕浩², 马弘羊³, 张忠³, 李法杰³, 薛思杨³

(1. 山东中医药大学临床医学院小儿骨科, 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院小儿骨科, 济南 250014; 3. 山东中医药大学, 济南 250014)

摘要:目的 探讨股骨近端内翻截骨手术前后髋臼指数等参数的变化及与术后并发症的相关性, 分析该手术对发育性髋关节(DDH)脱位患儿的治疗作用。方法 对 60 例 DDH 患儿均采用股骨近端内翻截骨术治疗, 观察髋臼形态、颈干角、髋干角大小变化、髋关节功能及术后并发症。结果 髋臼指数平均矫正度数分别为 20.91°, 60 例 DDH 患儿 84 髋行股骨近端内翻截骨术治疗后, 按 Severin 标准判断, 59 髋为优, 16 髋为良, 7 髋为可, 2 髋为差, 优良率为 89.3%。术后短期并发症存在不同程度的髋关节功能受限。结论 股骨近端内翻截骨术作为治疗 DDH 的手段, 能有效矫正髋臼指数、再塑股骨头、矫正前倾角、减小颈干角、改善髋关节活动受限。

关键词:发育性髋关节脱位; 截骨术; 髋臼指数; 颈干角; 髋干角
DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.20.037 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)20-3075-03

发育性髋关节脱位(DDH)也称发育性髋关节发育不良, 是儿童常见的一种骨骼畸形疾病^[1], 此疾病女孩发病率高于男孩, 左侧高于右侧, 所有患儿中双侧髋关节脱位占 30% 以上。疾病发生时髋臼横向生长速度高于正常值, 而向下生长停滞, 从而导致髋关节发育不良。髋臼脱位表现在以下 3 个方面: (1)髋臼由原来的向外、向下生长转变为向前、向上增长; (2)在髋臼的前缘方向常有骨缺失出现; (3)髋臼指数增大, 有时可达 45°^[2]。患儿如不能及时采取正确、有效的治疗手段, 容易导致髋关节畸形进一步加重, 导致股骨头缺血坏死。据报道 DDH 的发病率为 5%~28%^[3]。DDH 常见的治疗手术方法有 Salter 骨盆截骨术、Pemberton 髋臼截骨术、Dega 髋臼截骨术、Chiari 骨盆内移截骨术等^[4]。股骨近端内翻截骨术从发明至今已有 50 多年历史, 如今越来越受到学者的认可^[5]。对患儿行股骨近端内翻截骨术时, 不仅要关注年龄、髋关节脱位类型与程度、髋臼发育程度等因素, 在术前还要进行颈干角角度测定, 确定已经得到纠正, 否则可能会影响手术疗效^[6]。李斌

等^[7]研究发现股骨近端内翻截骨术的成功与否和颈干角术前是否纠正有关。大多数髋关节脱位患儿的髋骨脱位程度高, 仅接受骨盆或髋臼截骨术无法有效缓解股骨头受力, 股骨头出现缺血性坏死概率高。而股骨近端内翻截骨术能够有效帮助髋关节同心圆复位, 缓解股骨头受力, 大幅降低股骨头再脱位及股骨头缺血坏死率^[8]。股骨近端内翻截骨术利用楔形截骨降低颈干角度数, 利用内翻截骨使颈干角恢复正常, 加大髋臼覆盖面, 降低股骨头受力, 提高髋臼、股骨头骨骼发育能力, 使髋关节的病变缓解甚至得到恢复^[9]。研究者采用 Pemberton 髋臼截骨术结合股骨近端内翻截骨术治疗 DDH 患儿, 并对其临床疗效进行分析与评价, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 5 月至 2015 年 5 月本院收治的 DDH 患儿 60 例作为研究对象。其中男 13 例, 女 47 例; 双侧髋脱位 24 例, 单侧髋脱位 36 例; 年龄 1.5~5.0 岁。所有患儿均已排除因其他外伤或病理性原因导致的脱位, 患儿在接受手

* 基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划资助项目(2015WSB23010)。