

野芭蕉对经皮冠状动脉介入术CYP2C19基因中间代谢表型患者的疗效观察

潘兴寿¹, 李近都², 梁 烨³, 蔡 键⁴, 班青丽⁴, 卢国康⁴, 王秋燕⁴, 韦 唯⁴,
李天资¹, 邹才华^{5*}

¹右江民族医学院附属医院心血管内科, 广西 百色

²广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科, 广西 南宁

³右江民族医学院附属医院教学部, 广西 百色

⁴右江民族医学院研究生学院, 广西 百色

⁵右江民族医学院附属医院腺体外科, 广西 百色

收稿日期: 2023年8月19日; 录用日期: 2023年9月14日; 发布日期: 2023年9月20日

摘 要

目的: 探讨野芭蕉对CYP2C19基因中间代谢表型(IMP)患者的疗效及其机制。方法: 选90例IMP患者, 随机分为中药组和西药组, 中药组用常量氯吡格雷 + 石斛野蕉处方治疗, 西药组用双倍量氯吡格雷治疗, 连用 180 ± 10 D。比较两组患者血小板最大聚集率(MPAR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FBG)、血尿酸(AU)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、极低密度脂蛋白胆固醇(vLDL)、甘油三酯(TG)、再梗和出血水平。结果: 中药组PMAR有效率高干西药组($P < 0.01$)。中药组SBP、DBP、FBG、AU、TC、vLDL和TG水平低于西药组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。随访 ≥ 6 个月, 中药组患者发生再梗1例, 占2.2%, 西药组发生再梗5例, 占11.1%, 发生出血2例, 占4.4%。两组患者再梗率、出血率比较, 差异没有统计学意义($P > 0.05$)。结论: 野芭蕉可有效缓解中间代谢型患者血小板紊乱情况, 减少经皮冠状动脉介入治疗患者出血和再梗死的发生率, 其作用机制与降低患者的血压、血脂、血糖和血尿酸水平有关。

关键词

急性冠状动脉综合征, 经皮冠状动脉介入治疗, 抗血小板抵抗, CYP2C19基因, 野芭蕉

Observation of the Therapeutic Effect of Wild Plantain on Patients with CYP2C19 Gene Intermediate Metabolic Phenotype during Percutaneous Coronary Intervention

*通讯作者。

文章引用: 潘兴寿, 李近都, 梁烨, 蔡键, 班青丽, 卢国康, 王秋燕, 韦唯, 李天资, 邹才华. 野芭蕉对经皮冠状动脉介入术 CYP2C19 基因中间代谢表型患者的疗效观察[J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 14935-14943.

DOI: 10.12677/acm.2023.1392090

Xingshou Pan¹, Jindu Li², Ye Liang³, Jian Cai⁴, Qingli Ban⁴, Guokang Lu⁴, Qiuyan Wang⁴, Wei Wei⁴, Tianzi Li¹, Caihua Zou^{5*}

¹Department of Cardiovascular Medicine of Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning Guangxi

³Department of Teaching Department of Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

⁴Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

⁵Department of Glandular Surgery of Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

Received: Aug. 19th, 2023; accepted: Sep. 14th, 2023; published: Sep. 20th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the therapeutic effect and mechanism of wild plantain on patients with intermediate metabolic phenotype (IMP) of CYP2C19 gene. **Methods:** 90 patients with IMP were randomly divided into two groups: the Chinese Medicine Group and the Western medicine group. The Chinese medicine group was treated with clopidogrel and wild plantain of Dendrobium, while the western medicine group was treated with clopidogrel of double dosage for 180 ± 10 days. Maximum platelet aggregation rate (MPAR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), fasting blood glucose (FBG), serum uric acid (AU), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), low-density lipoprotein cholesterol (VLDL), triglyceride cholesterol (TG), reinfarction and bleeding were compared between the two groups. **Results:** The effective rate of PMAR in Chinese medicine group was higher than that in Western medicine group ($P < 0.01$). The levels of SBP, DBP, FBG, Au, Tc, VLDL and TG in the Chinese medicine group were lower than those in the Western Medicine Group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). After 6 months follow-up, 1 case (2.2%) in Chinese medicine group, 5 cases (11.1%) in Western medicine group and 2 cases (4.4%) in Western medicine group had reinfarction. There was no significant difference in reinfarction rate and bleeding rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Wild plantain can effectively alleviate the platelet disorder in patients with intermediate metabolism type and reduce the incidence of bleeding and reinfarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention, the mechanism of action is related to the lowering of blood pressure, blood lipid, blood glucose and blood uric acid.

Keywords

Acute Coronary Syndrome (ACS), Percutaneous Coronary Intervention (PCI), Antiplatelet Resistance (AR), CYP2C19 Gene Phenotype (CYPGP), *Musa balbisiana Colla*

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous coronary intervention, PCI)是在管腔球囊扩张成形的基础上,在

病变段置入内支架以达到支撑狭窄闭塞段血管,减少血管弹性回缩及再塑形,保持冠状动脉管腔血流通畅的目的[1]。对于冠脉狭窄程度 $\geq 75\%$ 的急性冠状动脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)患者,PCI能够很好地开通梗死相关动脉(Infarction related artery, IRA),挽救濒死心肌,降低患者死亡风险,深受患者青睐[2]。有资料表明,PCI患者血小板功能紊乱情况比较突出,内置支架发生血栓形成等血管事件率比较高,严重影响治疗效果,威胁患者生命健康,增加社会负担,成为后PCI患者的又一道坎[3]。目前认为PCI患者内置支架的血栓形成与患者的血小板黏附、聚集和释放等功能紊乱有关。为有效控制血小板功能紊乱,对于PCI患者,《冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识(2021)》推荐使用《双联抗血小板治疗方案》(Double Antiplatelet Therapy, DAPT),以充分抑制患者的血小板高度活化现象[4]。然而在对DAPT患者的随访中发现,在足量DAPT的情况下,有些患者血小板最大聚集率(Maximum platelet aggregation rate, MPAR)还比较高,这种现象临床上称为抗血小板抵抗(Antiplatelet resistance, AR)或抗血小板治疗低反应(Low response to antiplatelet therapy, LRAT)。一般认为,用阿司匹林和氯吡格雷的初始剂量均达300 mg负荷量后,患者的MPAR较治疗前水平降低幅度 $\geq 30\%$ 为抗血小板反应正常,降低幅度 $< 30\%$ 或较治疗前水平降低幅度 $< 10\%$ 为AR[5]。细胞色素P450(CYP)是体内参与药物及其它外源性物质代谢重要的酶系,其主要负责化合物在体内的氧化、还原和水解反应,以介导药物、致癌物、类固醇激素和脂肪酸等的氧化代谢[6]。近期研究表明,参与药物代谢的CYP主要有CYP1、CYP2和CYP3等3个基因家族,主要包括CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4等7种亚型[7]。CYP2C19位于10号染色体10q24.2上,其基因由9个外显子和8个内含子构成,主要在肝细胞表达[8]。研究发现,CYP2C19基因外显子5第681位(rs4244285, c.681G > A)的碱基由A代替G,其转录的蛋白产生剪切突变,导致酶的活性缺失;CYP2C19基因外显子4第636位(rs4986893, c.636G > A)的碱基由A代替G,其能构成终止密码子[9]。681G > A、636G > A两位点基因突变都影响氯吡格雷在体内的代谢,降低抗血小板治疗效果,临床上将681G > A、636G > A两位点基因称为中间代谢表型(Intermediate metabolic phenotype, IMP)。携带681G > A、636G > A基因位点突变的患者,氯吡格雷抗血小板作用减弱,并发血管事件风险增高[10]。祖国医学认为,血栓形成属“血瘀”范畴,是久病未愈,久病入络,血脉瘀阻,血行不畅,导致正气亏损,血行脉外不能消散而成血瘀。是血小板功能紊乱所致,用石斛、野芭蕉等活血化瘀治疗效果良好,深受到者的青睐,但其在AR研究报道还不多见[11]。为探讨野芭蕉对IMP经皮冠状动脉介入患者的疗效及其机制,本文对比观察行PCI的IMP患者90例,用野芭蕉处方加氯吡格雷治疗反应情况。

2. 材料和方法

1) 入组标准:符合伦理规范,经医院伦理委批准,签署知情同意书。按照《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)》符合急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)的诊断标准[12],满足下列(1)到(5)之一和(6)、(7)、(8)、(9)条件者:(1)有工作压力大、生活不规律、长期吸烟、高血压病、糖尿病、肥胖、血症紊乱和尿酸高等动脉粥样硬化高危因素。(2)在情绪异常激动、用力过大、血压剧升、严重心律失常或休克、脱水、出血、外科手术等的情况下,出现乏力、胸部不适、活动时心悸、气急、烦躁等前驱症状。(3)有持续时间 ≥ 20 min,可向左上臂、颈部、肩背部放射的胸骨后或心前区剧烈的压榨样疼痛,可伴有大汗淋漓、呼吸困难,舌下含化硝酸甘油效果欠佳。(4)心电图呈阶段性分布的宽而深的持续病理性Q波及QS波,持续 > 1 d的ST段抬高及T波演变。(5)肌酸激酶(Creatine Kinase, CK)、谷氨酸转氨酶(ALT)、乳酸脱氢酶(LDH或LD)、肌酸激酶同工酶(CKMB)、肌红蛋白(Myoglobin, Mb)、肌钙蛋白T(cTnT)、肌钙蛋白I(cTnI),超敏肌钙蛋白(Troponin hsSTAT)等升高。(6)冠脉造影显示冠状动脉主干、前降支、回旋支或右冠状动脉支等有 ≥ 1 处,狭窄程度IV级病变:管腔面积缩小 $\geq 75\%$,TIMI试验0级或1级。(7)《冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识(2021)》遵医嘱服用术后抗血小板药物(氯吡格雷

75 mg q.d. + 阿司匹林 100 mg q.d.)及调脂药物,并控制其他动脉粥样硬化之危险因素。(8) 行 PCI、经 DAPT 足量治疗 ≥ 10 D、其血小板最大聚集率(MPAR) $\geq 50\%$ 。(9) 行 CYP2C19 基因 rs4244285 (681G > A)和 rs4986893 (636G > A)位点表型检测。(10) 排除标准: ① 急腹症急性胰腺炎、消化性溃疡穿孔、急性胆囊炎、胆石等; ② 主动脉夹层撕裂、张力性气胸、心包填塞、食道破裂; ③ 有活动性出血、出血体质、有出血倾向者以及严重凝血功能障碍患者; ④ 合并恶性肿瘤、严重免疫缺陷、严重肝肾功能衰竭、严重感染性疾病、血小板无力症、巨大血小板综合症、灰色血小板综合症、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、肝肾功能衰竭等。

2) 分组方法: 在经皮冠状动脉介入患者中,选取 CYP2C19 基因位点 681GA-363GG 或 681GG-363GA 为中间代谢表型(IMP) 90 例,随机分为中药组和西药组,每组 45 例。中药组 45 例,其中男性 32 例(占 71.1%),女性 13 例(占 28.9%),年龄 46~79 (平均 63.25 ± 9.51)岁。西药组 45 例,其中男性 31 例(占 68.9%),女性 14 例(占 31.1%),年龄 45~81 (平均 62.33 ± 10.75)岁。两组性别比较差异没有统计学意义($X^2 = 0.053$, $P = 0.818$),两组年龄比较差异没有统计学意义($t = 0.430$, $P = 0.669$)

3) 治疗方法: 中药组用阿司匹林 100 mg + 氯吡格雷 75 mg, 每天 1 次,加石斛野芭蕉处方药,每天一剂,水煎服;西药组用阿司匹林 100 mg + 氯吡格雷 150 mg, 每天 1 次。两组均连用 180 ± 10 D。

4) 仪器: 1) HITACHI 7600-020 ISE 全自动生化仪,生产企业: 株式会社日立高新技术。经营企业: 日立高新技术(上海)国际贸易有限公司。批准文号: 国食药监械(进)字 2011 第 2401157 号。2) PMAR 检测用赛科希德 SC-2000 血小板聚集测试仪,生产企业: 北京赛科希德科技发展有限公司。注册号: 京药管械(试)字 2003 第 2050482 号。血小板聚集试剂(诱导剂)二磷酸腺苷(ADP)由北京赛科希德科技发展有限公司生产,由上海寰熙医疗器械有限公司提供。3) Pyro Mark Q24MDx 实时定量焦磷酸序列分析仪测序,生产企业: 德国凯杰(QIAgen)生物公司。供应商: 凯杰企业管理(上海)有限公司。使用德国 Pyro Mark Q24 软件对结果进行分析。引物由杭州联川生物技术有限公司合成。

5) 疗效标准: 治疗后 MPAR 与治疗前比较,比值降低 ≥ 10 , 没有出血、再梗情况发生为有效,比值降低 < 10 , 或有出血、再梗情况发生为无效。

6) 统计学处理: 数据用 SPSS20.0 软件处理, CYP2C19 基因应用 Haploview 4.2 软件进行单核苷酸多态性的 Hardy-Wein-berg 平衡分析。对 rs4244285 (C.681 G > A)和 rs4986893 (C.636 G > A)位点碱基类型检测方法进行 Kappa 一致性检验。计量资料正态或近似正态分布资料平均数和标准差用($\bar{x} + S$)表示,多级一组间比较用 F 检验,两两比较用 Q 检验;正态分布计数资料用 X^2 检验。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

1) 野芭蕉对 IMP 患者抗血小板有效率治疗效果比较中药组患者抗血小板有效率 93.3%,西药组为 44.4%,中药组抗血小板有效率高于西药组,两组抗血小板有效率差异有统计学意义($X^2 = 25.092$, $P = 0.000$),见表 1。

Table 1. Comparison of antiplatelet efficacy between *Musa balbisiana* Colla group and western medicine group in IMP patients
表 1. 野芭蕉和西药组对 IMP 患者抗血小板有效率治疗效果比较

组别	N	有效(%)	无效(%)
中药组	45	42 (93.3)	3 (6.7)
西药组	45	20 (44.4)	25 (55.6)
X^2 检验		$X^2 = 25.092$	$P = 0.000$

2) 野芭蕉和西药组对 IMP 患者血压、血糖和血尿酸水平变化比较中药组 SBP、DBP、FBG 和 AU 水平低于西药组, 两组血压、血糖和血尿酸平均水平差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 见表 2。

Table 2. Comparison of blood pressure, blood glucose and serum uric acid levels in IMP patients between *Musa balbisiana Colla* and western medicine groups

表 2. 野芭蕉和西药组对 IMP 患者血压、血糖和血尿酸水平比较

分组	N	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	FBG (mmol/l)	AU ($\mu\text{mol/l}$)
中药组	45	133.26 $\pm$ 16.91	84.51 $\pm$ 8.63	4.53 $\pm$ 1.07	317.91 $\pm$ 98.34
西药组	45	141.72 $\pm$ 15.87	88.30 $\pm$ 9.27	5.79 $\pm$ 1.13	434.59 $\pm$ 110.62
两组比较	t	2.474	2.030	5.491	5.342
	P	0.017	0.048	0.000	0.000

3.1. 野芭蕉和西药组对 IMP 患者血脂水平变化比较

中药组 TC、vLDLC 和 TG 水平低于西药组, 两组 TC、vLDLC 和 TG 平均水平差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 中药组 HDLC、LDLC 水平与西药组比较, 两组 HDLC、LDLC 平均水平差异没有统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

Table 3. Comparison of blood lipid level between *Musa balbisiana Colla* group and western medicine group in IMP patients

表 3. 野芭蕉和西药组对 IMP 患者血脂水平变化比较

分组	N	TC (mmol/l)	HDLC (mmol/l)	LDLC (mmol/l)	vLDLC (mmol/l)	TG (mmol/l)
中药组	45	4.91 $\pm$ 0.96	1.07 $\pm$ 0.69	2.90 $\pm$ 1.14	0.61 $\pm$ 0.55	1.50 $\pm$ 1.11
西药组	45	5.52 $\pm$ 1.25	1.12 $\pm$ 0.51	3.21 $\pm$ 1.09	1.17 $\pm$ 0.50	2.37 $\pm$ 1.29
两组比较	t	2.625	0.395	1.333	5.110	3.467
	P	0.012	0.695	0.189	0.000	0.001

3.2. 野芭蕉和西药组对 IMP 患者与再梗和出血的关系

随访 6 个以上, 中药组患者发生再梗 1 例, 占 2.2%, 西药组发生再梗 5 例, 占 11.1%, 发生出血 2 例, 占 4.4%。两组患者再梗率、出血率比较, 差异没有统计学意义($P > 0.05$), 见表 4。

Table 4. Comparison of reinfarction and hemorrhage of IMP between *Musa balbisiana Colla* and western medicine group

表 4. 野芭蕉和西药组对 IMP 再梗和出血情况比较

分组	例数	再梗(%)	出血(%)
中药组	45	1 (2.2)	0
西药组	45	5 (11.1)	2 (4.4)
两组比较	X ²	2.857	2.045
	P	0.091	0.153

4. 讨论

1) 急性冠状动脉综合征过去在本地区并不多见, 近二十年来, 随着地区经济的快速发展, 居民生活

水平不断提高,平均期望寿命增长,本病猛然跃居于人口死亡的主要原因之列[13]。其主要易患因素为中老年人,男性,吸烟,肥胖,血脂紊乱:TC、LDL、TG、VLDL、载脂蛋白 B100、脂蛋白 α 等增高,HDL、载脂蛋白 AI、AII 等降低;高热量、高动物性脂肪、高胆固醇和高盐等饮食习惯;高血压,糖尿病等病史;精神紧张、脑力劳动、缺乏锻炼和劳累过度等情况[14]。其主要病理变化为局部动脉硬化-内膜脂质浸润-斑块形成-斑块易碎-斑块破损,胶原蛋白暴露-血小板聚集-纤维蛋白凝集,管腔狭窄-栓塞形成-心肌缺血缺氧-临床症状等[15]。本病发病机理未完全阐明,目前认为易患体质及其脂质、血小板等代谢失衡的交互作用下发病,在动脉内膜平滑肌细胞增生、泡沫化巨噬细胞集积、弥漫性肥厚、动脉管腔变窄、弹性减低、脂质浸润、动脉内膜损伤和血小板活化等的基础上,局部粥样斑块破裂后血栓形成是急性冠脉综合征的中心环节[16]。

2) 功能基因组学研究发现,抗血小板抵抗(AR)与一些相关药物代谢酶基因弱代谢遗传缺陷差异有关。CYP2C19 是 CY 细胞色素 P450 酶第二亚家族中的重要成员,是人体重要的药物代谢酶[17]。CYP2C19 基因座位于染色体区 10q24.2 上,有 9 个外显子。研究发现 CYP2C19 基因一些位点的变异,对氯吡格雷等药物代谢有明显的影响,CYP2C19 外显子 5 第 681 位点碱基由 A 代替 G (rs4244285, c.681G > A),会导致其转录蛋白的剪切突变,影响转录蛋白的活性[18]。CYP2C19 基因外显子 4 第 636 位点碱基由 A 代替 G (rs4986893, c.636G > A),能构成一个终止密码子,影响转录蛋白的活性[19]。患者 CYP2C19 基因突变形成不同的表型与氯吡格雷体内代谢关系密切,其主要关系为:1) 正常代谢型:携带 CYP2C19 基因表型为 681GG、636GG。2) 中间代谢型:携带 CYP2C19 基因表型为 681GA、636GG 或 681GG、636GA。3) 慢代谢型:携带 CYP2C19 基因表型为 681AA、636GG 或 681GG、636AA 或 681GA、636GA [20]。目前认为携带 CYP2C19 中间代谢和慢代谢基因表型的患者,服用氯吡格雷治疗,抗血小板效果欠佳,不能有效控制血管事件发生风险[21]。为提高抗血小板的疗效,建议改变抗血小板治疗方案。对于携带中间代谢基因表型的患者建议应用双倍量氯吡格雷治疗,对于携带慢代谢基因表型的患者,建议不用氯吡格雷,改用常量替格瑞治疗[22]。

3) 本组资料显示,PCI 伴 AR 患者 CYP2C19 基因中间代谢表型占 50.0%,正常代谢表型占 46.7%,慢代谢表型占 3.3%,提示药物代谢酶基因变异对本地区抗血小板低反应患者药物代谢酶基因变异以 CYP2C19 基因中间代谢表型为主。我们的资料与 Moliterno 等报道相近[23]。

4) 血小板通过其表面受体、胞内信号转导分子和细胞因子等应激反应(或活化)来实现其止血、凝血、血栓形成及器官移植排斥等功能,在维持机体血管损伤修复平衡、保持内环境稳定等方面起重要作用,此外血小板还通过炎症反应等在动脉粥样硬化及其血管事件的发生发展机制中扮演重要角色[24]。PCI 患者血管事件发生率高,与患者的血小板活化异常有关,目前认为抗血小板治疗是防控急性冠状动脉综合征患者发生急性血管事件的重要方法,《冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识》等推荐用抗血小板治疗,即在阿司匹林基础上加用血小板 P2Y₁₂ 受体抑制剂的 DAPT 方案,控制血管事件的发生[25]。临床资料表明,足量使用 DAPT 方案后,仍然有部分的 PCI 患者发生出血或再梗等急性血管事件。用血小板聚集率(PAGM)对足量使用阿司匹林联合氯吡格雷的 PCI 患者评估中,发现其中还有不少的患者其 PAGM 水平 $\geq 50\%$ 。对于足量使用 DAPT 后, PAGM $\geq 50\%$ 的患者,临床上称为抗血小板治疗低反应(Low response to antiplatelet therapy, LRAT),或血小板抵抗(AR),伴有 AR 的患者,其术后出血或再梗的发生率异常高[26]。

5) 本组资料显示,中药组 PMAR 有效率高于西药组($P < 0.01$)。中药组 SBP、DBP、FBG、AU、TC、vLDLC 和 TG 水平低于西药组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。随访 ≥ 6 个月,中药组患者发生再梗 1 例,占 2.2%,西药组发生再梗 5 例,占 11.1%,发生出血 2 例,占 4.4%。两组患者再梗率、出血率比较,差异没有统计学意义($P > 0.05$)。

多项研究表明,不同患者抗血小板治疗反应有多样性,其受到多重因素的影响,包括遗传病、高龄、体重指数、糖尿病、血脂异常等临床合并症,还与治疗的依从性、药物相互作用等因素有关[27]。临床上应当对 AR 患者进行影响因素的评估,针对患者药物基因表型的不同情况,进行分别处理,保障抗血小板治疗效果[28]。

本组资料显示,抗血小板治疗总有效率为69.6%,其中中间代谢中药组93.5%,正常代谢中药组86.0%,正常代谢增量组83.7%,慢代谢替格瑞洛组66.7%,中间代谢增量组17.4%,组别疗效差异有统计学意义($X^2 = 81.177$, $P = 0.000$)。提示药物代谢酶基因表型变异影响抗血小板治疗反应,石斛野蕉中药抗血小板治疗效果良好,对于携带 CYP2C19 基因中间代谢表型的 AR 患者,选用石斛野蕉中药加常规剂量氯吡格雷方案有很好的协同效应。

祖国医学认为动脉硬化是由于高血压等多种因素诱导发生,属于络病范畴,主要有肝阳上亢、气阴亏虚、肾阴不足、气虚血瘀、痰浊阻滞等证型[29]。风寒暑湿燥火等从经络传入脏腑,导致痰浊、血瘀、痰瘀交阻是糖基化产物代谢紊乱慢性血管疾病的病机,是“痰浊”辨证的客观表现,是阴阳失调,标为内生之风、痰浊和瘀血。治疗上应当用活血化瘀,行气通络,豁痰利气等[30]。石斛(*Dendrobium*)含有丰富的酚类、类萜类和含氮类等重要药用成分,具有滋阴清热,抑制炎症反应,增强免疫力等功效,早在东汉时期,张仲景在《金匮要略》中描述石斛具有益气健脾,理气活血,补脾益阳等功效,是温阳健脾的重要代表方剂,现代药理学认为石斛多糖有抗炎、抗病毒、调节免疫功能、清除自由基等作用[31]。研究表明,用石斛多糖干预自发性高血压大鼠,可明显增高其超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和晚期糖基化终产物受体水平,降低其丙二醛,晚期糖基化终产物及晚期糖基化终产物 mRNA 水平。提示石斛多糖可能通过降低晚期糖基化终产物的生成和积累,提高晚期糖基化终产物受体表达,抑制晚期糖基化终产物活化,改善氧化应激功能紊乱状态,保护血管不受病理损害[32]。野芭蕉(*Musa balbisiana*)含有丰富的苯基丙烷类(Phenylpropanoids)药用成分,具有清热、解毒、散结、通络等功效,现代医学证明野芭蕉主要通过抑制患者的凝血病症、增进纤溶活性、抑制血栓形成、促进血栓溶解等,在治疗络病中发挥积极的作用[33]。用中药提取和临床试验等方法,证明野芭蕉的主要药用成分为野芭蕉多糖,其可通过抑制胆固醇调节元件结合蛋白(SREBP)和 miR-375 的过表达,改善高血压血栓前状态,缓解高血压病患者的病理性质纤溶功能、氧化应激功能和炎症反应功能,延缓患者血栓形成[34]。

6) 血小板功能异常是 PCI 患者再梗与出血风险的独立危险因素,在大规模临床研究和荟萃分析中得以验证,成为共识[35]。抗血小板治疗是控制 PCI 患者再梗与出血风险的重要手段。推荐对于高危具有血栓或出血的高危患者,应当行血小板功能学检测,平衡获益/出血风险,从而进行个体化抗血小板治疗[36]。血瘀是因各种病因导致脏腑功能失调,体内血液运行不畅或内出血不能消散而成瘀血内阻证候,瘀血形成之后反过来影响脏腑经络功能。活血化瘀是用温热配合活血化淤的药物,以温经通络散寒化淤,驱散阴寒凝滞之邪,使经脉舒通血活淤化,通过有通畅血脉、消散瘀滞作用,在血瘀患者取得良好的临床效果[37]。

本课题组认为,瘀阻于心所致的胸闷心痛、口唇青紫,与 PCI 伴 AR 患者的临床情况相吻合,用石斛野蕉等活血化瘀方剂可有效改善患者的血小板紊乱情况,其对 CYPGP 中间代谢表型患者效果更佳,其作用机制与其降低患者的炎症反应、血压、血脂、血糖和血尿酸水平有关。对于携带 CYP2C19 基因抗血小板中间代谢表型的 AR 患者,用石斛野蕉处方加常规剂量氯吡格雷方案,可提高抗血小板活化效果,同时大幅降低再梗死和出血的发生率。

基金项目

广西自然科学基金(2019JJA140159);百色市科学研究资助项目(百科 20211813);广西卫健委课题

(Z2014525)。

参考文献

- [1] Akbari, T. and Al-Lamee, R. (2022) Percutaneous Coronary Intervention in Multi-Vessel Disease. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, **44**, 80-91. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2022.06.254>
- [2] Vural Doğru, B., ŞenuzunAykar, F., Yıldırım, Y., *et al.* (2021) The Effect of Foot Reflexology Applied before Coronary Angiography and Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty on Anxiety, Stress, and Cortisol Levels of Individuals A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Cardiovascular Nursing*, **36**, 461-469. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000700>
- [3] Essa, H., Sankaranarayanan, R. and Walker, L. (2022) Triple Antithrombotic Therapy and Dual Therapy—What Is the Evidence Base? *British Journal of Clinical Pharmacology*, **88**, 3009-3012. <https://doi.org/10.1111/bcp.15257>
- [4] Costa, G.F., Costa, M., Gonçalves, L. and Teixeira, R. (2021) Antiplatelet Therapy after Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **60**, 1022-1029. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab250>
- [5] Topçuoglu, M.A., Arsava, E.M. and Ay, H. (2011) Antiplatelet Resistance in Stroke. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **11**, 251-263. <https://doi.org/10.1586/ern.10.203>
- [6] Machalz, D., Pach, S., Bermudez, M., Bureik, M. and Wolber, G. (2021) Structural Insights into Understudied Human Cytochrome P450 Enzymes. *Drug Discovery Today*, **26**, 2456-2464. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.06.006>
- [7] 陆荣臻, 黄江南, 潘兴寿, 等. 不同降压模式在老年高血压合并冠心病患者 PCI 术后的应用效果研究[J]. 天津医药, 2023, 51(3): 277-281.
- [8] Ellithi, M., Baye, J. and Wilke, R.A. (2020) CYP2C19 Genotype-Guided Antiplatelet Therapy: Promises and Pitfalls. *Pharmacogenomics*, **21**, 889-897. <https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0046>
- [9] 蓝家富, 梁烨, 李近都, 等. 高血压合并原发性醛固酮增多症患者肾上腺超声声像回声强度与临床特征的关系[J]. 广西医学, 2022, 44(2): 149-153.
- [10] Joob, B. and Wiwanitkit, V. (2020) CYP2C19*2 Polymorphism and Clopidogrel Resistance. *Archivos de Cardiología de México*, **90**, 505. <https://doi.org/10.24875/ACME.M20000160>
- [11] 李天资, 梁烨, 陆高翔, 等. 野芭蕉治疗高血压颈动脉斑块阳性患者疗效机制的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(9): 2259-2260.
- [12] 中华医学会心血管病学分会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019) [J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10): 766-783.
- [13] 何思陆, 李天资. FXYD5 在高血压病动脉粥样硬化中调控机制的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(15): 1730-1732.
- [14] 潘兴寿, 梁烨, 李天资, 等. 野芭蕉辅助治疗高血压伴稳定劳力型心绞痛 PCI 术后患者炎症反应疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(9): 2171-2173.
- [15] 唐汉庆, 赵玉峰, 李天资, 等. 铁皮石斛对冠心病模型家兔心功能和血管变化的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(4): 856-860.
- [16] 李鸿翔, 李近都, 梁烨, 等. 高血压颈动脉斑块阳性患者 miR-375 表达检测[J]. 右江医学, 2015, 43(1):16-19.
- [17] Liang, Y., Zou, C., Li, J., Li, S. and Li, T. (2019) Research Progress of Medicinal Secondary Metabolites and Gene Cloning of *Dendrobium Officinale*. *Medicinal Plant*, **10**, 16-23.
- [18] Tang, H., Zheng, J., Li, T., *et al.* (2016) Effect of Combined Medicated Thread Moxibustion Plus Needle Picking Therapy of Zhuang Nationality Medicine on Antioxidant Levels in a Rat Model of Sciatica. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **36**, 784-788. [https://doi.org/10.1016/S0254-6272\(17\)30015-8](https://doi.org/10.1016/S0254-6272(17)30015-8)
- [19] Cho, C.-K., Byeon, J.-Y., Kang, P., *et al.* (2023) Effects of CYP2C19 Genetic Polymorphism on the Pharmacokinetics of Tolperisone in Healthy Subjects. *Archives of Pharmacal Research*, **46**, 111-116. <https://doi.org/10.1007/s12272-022-01423-0>
- [20] Kow, C.S., Zaihan, A.F. and Hasan, S.S. (2021) CYP2C19 Genotype-Guided Antiplatelet Therapy among Asian Patients with Ischaemic Stroke. *Clinical Drug Investigation*, **41**, 115-116. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00985-5>
- [21] Alkattan, A., Almutairi, Y., Alsalamien, E., Alkhalifah, A. and Alghanim, F. (2021) The CYP2C19 Genotypes and Its Effect on Clopidogrel as an Anti-Platelet Drug among the Arab Population. *Indian Journal of Pharmacology*, **53**, 85-87. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_690_20
- [22] 韦宝敏, 潘兴寿, 李天资, 等. H 型高血压患者 MTHFR C677T 基因多态性及其与血压、HCY 水平的关系[J]. 检

- 验医学与临床, 2021, 18(7): 889-892.
- [23] Zastrozhin, M.S., Skryabin, V., Rwere, F., *et al.* (2022) Influence of CYP2C19*17 Genetic Polymorphism on the Steady-State Concentration of Escitalopram in Patients with Recurrent Depressive Disorder. *Psychopharmacology Bulletin*, **52**, 8-19.
- [24] Ball, S.T.E., Taylor, R. and McCollum, C.N. (2020) Resistance to Antiplatelet Therapy Is Associated with Symptoms of Cerebral Ischemia in Carotid Artery Disease. *Vascular and Endovascular Surgery*, **54**, 712-717. <https://doi.org/10.1177/1538574420947235>
- [25] 言伟, 潘兴寿, 李近都, 等. 心电射频消融术在急性冠状动脉综合征伴频发室性早搏患者复律治疗中的应用观察[J]. 山东医药, 2023, 63(5): 23-26.
- [26] 梁烨, 李天资, 陆高翔, 等. 野芭蕉通络汤对改善高血压患者氧化应激功能紊乱疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(7): 1967-1969.
- [27] Wiśniewski, A. (2021) Multifactorial Background for a Low Biological Response to Antiplatelet Agents Used in Stroke Prevention. *Medicina*, **57**, Article No. 59. <https://doi.org/10.3390/medicina57010059>
- [28] Monteyne, T., Heireman, L., Hemelsoet, D., van Schaik, R.H.N. and Devreese, K.M.J. (2021) Is Monitoring of Antiplatelet Therapy by Light Transmission Aggregometry Dependent on Instrument and Reagent Used? *International Journal of Laboratory Hematology*, **43**, 786-794. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13579>
- [29] 蓝家富, 李近都, 李天资. 甲硫氨酸腺苷转移酶基因与临床研究进展[J], 临床医学进展, 2020, 10(3): 165-171.
- [30] 潘兴寿, 赖腾芳, 李近都, 等. 石斛多糖抑制自发性高血压大鼠 RAGE mRNA 有效剂量的循证医学观察[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 3026-3030.
- [31] 赖腾芳, 李近都, 邹才华, 等. 石斛多糖抑制自发性高血压大鼠晚期糖基化终产物受体 mRNA 的有效剂量观察[J]. 广东医学, 2020, 41(2): 109-112.
- [32] 曾德创, 邹才华, 李近都, 等. 石斛治疗血栓闭塞性脉管炎患者炎症细胞因子变化的观察[J]. 中国医药科学, 2016, 6(21): 9-12, 17.
- [33] 何思陆, 梁烨, 陆高翔, 等. 铁皮石斛处方辅助治疗肺结核效果的临床观察[J]. 中国医药科学, 2015, 5(10): 7-9.
- [34] 何思陆, 陆高翔, 梁烨, 等. 富马酸比索洛尔联合野芭蕉治疗腔隙性脑梗塞疗效观察[J]. 山东大学学报(医学版), 2014, 52(z1): 40-42.
- [35] Calcagno, S., Di Pietro, R., Biondi-Zoccai, G. and Versaci, F. (2020) Do We Really Need Routine CYP2C19 Genotyping. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **13**, 1134-1135. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.03.034>
- [36] 陆积新, 李近都, 潘兴寿, 等. 石斛多糖对 SHR 晚期糖基化终产物代谢变化及其与炎症因子的关系[J]. 中国医药科学, 2020, 10(1): 9-13.
- [37] 何思陆, 陆高翔, 梁烨, 等. 铁皮石斛对急性有机磷农药中毒患者解毒及其抗氧化的疗效观察[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(2): 98-99.