

太原地区汉族冠心病患者 CYP2C19 基因多态性研究

刘龙梅 周双艳 王仲朝 杨泽华 赵克斌

作者单位: 030024 山西太原, 山西省心血管病医院实验室(刘龙梅、周双艳、王仲朝)

030006 山西太原, 山西医科大学第六医院检验科(杨泽华)

030001 山西太原, 山西医科大学第一医院检验科(赵克斌)

通讯作者: 刘龙梅, Email: llm651550@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2018.04.007

【摘要】 目的 探讨太原地区汉族冠心病患者 CYP2C19 基因多态性, 为氯吡格雷个体化用药提供参考。方法 选取 2017 年 10 月—2018 年 12 月在山西省心血管病医院就诊的 787 例冠心病患者作为研究对象, 进行 CYP2C19 基因多态性检测。结果 787 例汉族冠心病患者基因型 *1/*17、*17/*17、*1/*1、*1/*2、*1/*3、*2/*17、*2/*2、*2/*3、*3/*3 频率分别为 2.29%、0%、42.95%、38.75%、5.34%、0.51%、6.23%、3.43%、0.51%。其中 CYP2C19 超快代谢型 18 例(2.29%)、快代谢型 338 例(42.95%)、中间代谢型 351 例(44.60%) 及慢代谢型 80 例(10.17%)。结论 太原地区汉族冠心病患者基因型以 CYP2C19*1/*1 为主, 代谢表型以中间代谢型为主, 代谢表型、基因型分布与其他地区汉族基本一致, 代谢表型分布与蒙古族、回族有差异。

【关键词】 氯吡格雷; 冠心病; 基因多态性; 太原

基金项目: 山西省卫计委科技攻关项目(201601094)

Analysis of CYP2C19 genetic polymorphism in some patients of Han nationality with coronary heart disease in Taiyuan area

Liu Longmei, Zhou Shuangyan, Wang Zhongchao, Yang Zehua, Zhao Kebin. Department of Laboratory, Shanxi Cardiovascular Hospital, Taiyuan 030024, Shanxi, China (Liu LM, Zhou SY, Wang ZC); Clinical Laboratory, the Sixth Hospital of Shanxi Medical University, 030006 Taiyuan, Shanxi, China (Yang ZH); Clinical Laboratory, the First Hospital of Shanxi Medical University, 030001 Taiyuan, Shanxi, China (Zhao KB)

Corresponding author: Liu Longmei, Email: llm651550@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the distribution of genetic polymorphism of CYP2C19 gene in some patients of Han nationality with coronary heart disease (CHD) in Taiyuan, in order to provide reference for the individualized treatment of Clopidogrel. **Methods** The CYP2C19 genotypes of 787 patients with coronary heart disease in October 2017 to December 2018 were determined, and the distribution of frequencies of metabolic phenotypes were counted and compared between Taiyuan and other regions or other nations. **Results** The genotypes of 787 Han nationality patients with coronary cardiac diseases were *1/*17, *17/*17, *1/*1, *1/*2, *1/*3, *2/*17, *2/*2, *2/*3, *3/*3, and their frequencies were 2.29%, 0%, 42.95%, 38.75%, 5.34%, 0.51%, 6.23%, 3.43%, 0.51%, respectively; among them, 18 CYP2C19 patients (2.29%) had ultra-fast metabolic phenotype, 338 cases (42.95%) showed fast metabolism, 351 cases (44.60%) were of intermediate metabolism and 80 cases (10.17%) with slow metabolism. **Conclusions** CYP2C19*1/*1 is the main genotype of CHD patients in the Han nationality in Taiyuan, and intermediate metabolic phenotype is the main one. The distribution of metabolic phenotype and genotype is basically consistent with that of Han nationality in other regions, and the metabolic phenotypes between Han and Mongolian, Hui were different from each other.

【Key words】 Clopidogrel; Coronary heart disease; Genetic polymorphism; Taiyuan

Fund Program: Shanxi Province Science and Technology Project (201601094)

氯吡格雷是一种不可逆的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂, 一方面可以阻碍血小板受体被 ADP 诱导而过

度激活, 另一方面通过解除 cAMP 抑制作用使得对 cAMP 和前列腺素 E₁ 高度依赖的磷酸蛋白的磷酸

化过程明显加速,阻止纤维蛋白原受体活化,完成对血小板聚集的全方位阻碍^[1]。大量临床资料表明,部分患者遵医嘱服用标准剂量氯吡格雷进行抗血小板治疗,血小板并不能得到很好的抑制,称为“氯吡格雷抵抗”,导致部分患者在经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后发生不良心血管事件。“氯吡格雷抵抗”的发生机制可能与编码代谢酶基因突变、药物互相作用、个体差异等诸多因素有关^[2]。因此,本研究通过分析太原地区汉族冠心病患者 CYP2C19 基因代谢表型和基因表型的分布特征,对比不同地区汉族、不同民族的代谢表型、基因表型分布,为本地区汉族冠心病的临床个体化用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 10 月—2018 年 11 月在山西省心血管病医院检测 CYP2C19 基因多态性的 787 例门诊及住院冠心病患者。所有患者均为太原市汉族人口,无血缘关系,否认家族遗传病病史。

1.1.1 纳入标准 ① 年龄大于 18 周岁的男性或非妊娠妇女;② 诊断为冠心病,包括稳定型心绞痛(stable angina, SA)、不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)、ST 段抬高型心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)和非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI),需要服用氯吡格雷治疗的患者。

1.1.2 排除标准 ① 存在阿司匹林或氯吡格雷任何一种药物过敏或不耐受者;② 具有较高的出血倾向(有活动性消化道溃疡)者;③ 近期有非可压迫部位活动性出血者;④ 血小板数目异常者(血小板计数 $>450 \times 10^9/L$ 或 $<80 \times 10^9/L$);⑤ 中重度贫血者;⑥ 肝肾功能异常者;⑦ 计划服用华法林或其他可能影响阿司匹林或氯吡格雷药效的药物者;⑧ 合并终末期疾病(如恶性肿瘤)、预期寿命小于 1 年者。

1.2 仪器与试剂 仪器为美国 Applied Bios stems 7500 聚合酶链式反应仪,德国 Eppendorf Centrifuge 5430 离心机;基因组 DNA 提取试剂盒购自北京天根生化科技有限公司;人类 CYP2C19 基因检测试

剂盒购自武汉友芝友医疗科技有限公司。

1.3 CYP2C19 基因检测方法 按照试剂盒说明书提取乙二醇四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)抗凝全血 DNA,于 -20°C 保存。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入 787 例冠心病患者。男性 508 例,女性 279 例;年龄 40~90 岁,平均(59.78 ± 14.83)岁。所有患者的性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 太原地区汉族冠心病患者 CYP2C19 基因表型和代谢表型 787 例患者基因型 *1/*17、*17/*17、*1/*1、*1/*2、*1/*3、*2/*17、*2/*2、*2/*3、*3/*3 频率分别为 2.29%、0%、42.95%、38.75%、5.34%、0.51%、6.23%、3.43%、0.51%。CYP2C19 超快代谢型 18 例(2.29%)、快代谢型 338 例(42.95%)、中间代谢型 351 例(44.60%)及慢代谢型 80 例(10.17%)。

2.3 太原地区汉族与不同地区以及不同民族冠心病患者 CYP2C19 代谢表型的比较 将本研究结果与国内文献发表的 CYP2C19 代谢表型进行比较发现,太原地区汉族人群 CYP2C19 代谢类型的分布与蒙古族^[3]、回族^[4]的分布情况比较差异有统计学意义($P < 0.05$),与维吾尔族^[5]、苗族^[6]代谢表型分布基本一致($P > 0.05$),见表 1。太原地区汉族人群 CYP2C19 代谢类型的分布与不同地区(天津、十堰、连云港)汉族^[7-9]代谢表型分布基本一致($P > 0.05$),见表 2。

2.4 太原地区汉族与不同地区汉族冠心病患者 CYP2C19 基因表型分布的比较 将本研究结果与国内文献发表的不同地区汉族 CYP2C19 基因表型比较发现,太原地区汉族人群 CYP2C19 基因表型分布与十堰地区分布情况^[8]比较差异有统计学意义($P < 0.05$),与天津^[7]、连云港^[9]等城市的分布基本一致($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 太原地区汉族与不同民族冠心病患者 CYP2C19 代谢表型的比较

民族	超快代谢型[例(%)]	快代谢型[例(%)]	中间代谢型[例(%)]	慢代谢型[例(%)]	χ^2 值	P 值
汉族	18(2.29)	338(42.95)	351(44.60)	80(10.17)		
维吾尔族	0(0)	86(40.20)	108(50.50)	20(9.30)	6.60	> 0.05
苗族	0(0)	50(50.10)	39(39.80)	9(9.20)	4.01	> 0.05
蒙古族	0(0)	42(26.60)	87(55.10)	29(18.40)	23.11	< 0.05
回族	0(0)	32(19.50)	85(51.80)	47(28.70)	59.11	< 0.05

表 2 太原地区汉族与不同地区汉族冠心病患者 CYP2C19 代谢表型的比较

地区	超快代谢型 [例 (%)]	快代谢型 [例 (%)]	中间代谢型 [例 (%)]	慢代谢型 [例 (%)]	χ^2 值	P 值
太原	18 (2.29)	338 (42.95)	351 (44.60)	80 (10.17)		
天津	9 (3.00)	135 (41.90)	138 (42.90)	40 (13.20)	5.77	> 0.05
连云港	12 (3.98)	110 (36.42)	150 (49.67)	30 (9.93)	5.73	> 0.05
十堰	4 (1.80)	112 (49.60)	85 (37.60)	25 (11.10)	3.99	> 0.05

表 3 太原汉族与不同地区汉族冠心病人群 CYP2C19 基因表型分布比较

地区	CYP2C19 基因表型 [例 (%)]									χ^2 值	P 值
	*1/*17	*17/*17	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*17	*2/*2	*2/*3	*3/*3		
太原	18 (2.29)	0 (0)	338 (42.95)	305 (38.75)	42 (5.34)	4 (0.51)	49 (6.23)	27 (3.43)	4 (0.51)		
天津	9 (3.00)	0 (0)	135 (44.70)	115 (38.10)	20 (6.60)	3 (1.00)	31 (10.30)	8 (2.60)	1 (0.30)	6.355	> 0.05
十堰	2 (0.90)	2 (0.90)	111 (49.10)	73 (32.30)	9 (4.00)	3 (1.30)	21 (9.30)	4 (1.80)	0 (0)	19.710	< 0.05
连云港	12 (3.98)	0 (0)	111 (36.42)	124 (41.06)	22 (7.29)	3 (0.99)	20 (6.62)	10 (3.31)	0 (0)	8.356	> 0.05

3 讨论

CYP2C19 作为氯吡格雷活化过程中的关键酶,参与其生物转化的两个步骤^[10]。其中,正常酶活性的基因由 CYP2C19*1 编码,CYP2C19 发生 *2、*3 突变,其终产物均为无催化活性的酶蛋白,降低了对经其代谢底物药物的能力。此外,大量研究表明^[11-14],CYP2C19 的等位基因中 *2、*3、*17 对氯吡格雷代谢影响较大,携带 *2、*3 功能缺失等位基因会导致 CYP2C19 酶活性降低,携带 *17 功能获得基因对氯吡格雷呈高反应性,出血风险会加大。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和大部分国内外指南已提出对服用氯吡格雷的患者可进行 CYP2C19 基因型检测,从而优化抗血小板药物治疗的方案。

CYP2C19 基因代谢表型和基因表型的分布有明显的种族和地域差异。慢代谢型在中国人群中发生率近 15%^[15],在白种人中发生率仅为 3%^[16]。本研究结果显示,787 例患者基因型 *1/*17、*1/*1、*1/*2、*1/*3、*2/*17、*2/*2、*2/*3、*3/*3 频率分别为 2.29%、42.95%、38.75%、5.34%、0.51%、6.23%、3.43%、0.51%,CYP2C19 超快代谢型 18 例 (2.29%)、快代谢型 338 例 (42.95%)、中间代谢型 351 例 (44.60%) 及慢代谢型 80 例 (10.17%)。将本研究结果与国内文献发表的 CYP2C19 代谢表型相比较,发现太原地区汉族人群 CYP2C19 代谢类型的分布与蒙古族^[3]、回族^[4]的分布情况比较差异有统计学意义,与不同地区 (天津、十堰、连云港) 汉族^[7-9]、维吾尔族^[5]、苗族^[6] 代谢表型分布基本一致。将本研究结果与国内文献发表的不同地区汉族 CYP2C19 基因表型分布相比较,发现太原地区地区汉族人群 CYP2C19 基因表型的分布与十堰分布情况^[8] 比较

差异有统计学意义,但与天津^[7]、连云港^[9] 比较无差异。说明不同民族的 CYP2C19 代谢型分布会存在差异,不同地区汉族基因表型分布存在差异。因此,有必要对不同地区和民族进行 CYP2C19 基因型和代谢型检测,根据结果调整氯吡格雷剂量或及时更换药物,从而降低氯吡格雷抵抗引起的再发血栓事件或高反应性引发的出血事件发生率,达到个体化给药的目标。

参考文献

- 1 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation [J]. N Engl J Med, 2001, 345 (7): 494-502.
- 2 Hurst NL, Nooney VB, Raman B, et al. Clopidogrel "resistance": pre- vs post-receptor determinants [J]. Vascul Pharmacol, 2013, 59 (5-6): 152-161.
- 3 夏东亚,左金梁,赵东祥,等. 中国汉族和蒙古族健康人药物代谢酶 CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 基因多态性分析 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 47 (24): 2017-2022.
- 4 郭涛,左金梁,夏东亚,等. 中国汉族和回族药物代谢酶细胞色素 P450 (CYP) 3A4、CYP2C9、CYP2C19 及 CYP2D6 基因多态性分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28 (4): 281-284.
- 5 郭涛,左金梁,夏东亚,等. 中国汉族和维吾尔族药物代谢酶 CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 基因多态性分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 21 (5): 270-275.
- 6 张松,董兆文. 中国苗族人群中细胞色素 P450 2C19 基因多态性的研究 [J]. 遗传, 2001, 23 (3): 192-194.
- 7 陈焕新,林文华,侯海涛,等. 天津地区冠心病患者氯吡格雷代谢相关 CYP2C19 基因多态性分布及临床意义 [J]. 天津科技, 2018, 45 (9): 106-108, 113.
- 8 王红梅,李斌,武伦,等. 湖北十堰行 PCI 冠心病患者 CYP2C19 基因多态性分布研究 [J]. 重庆医学, 2018, 47 (25): 3269-3272, 3276.
- 9 孙莹,孙增先. 2014 ~ 2017 年连云港地区部分汉族冠心病患者 CYP2C19 基因多态性分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27 (7): 460-462, 478.
- 10 Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in

- the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(1): 92-99.
- 11 戴泽龙, 陈慧, 吴小盈. 冠心病血瘀证患者细胞色素 P450C19*17 基因型分布与氯吡格雷治疗后血小板聚集率及出血风险的关系 [J]. *中西医结合学报*, 2012, 10(6): 647-654.
 - 12 Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(24): 139-139, 228.
 - 13 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(5): 353-367.
 - 14 Alkhatib AA, Elkhatib FA, Khatib OF. Gastric acid-reducing medications and clopidogrel: what are the latest FDA recommendations? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(5): 1211.
 - 15 张爱玲, 杨莉萍, 胡欣. 亚洲健康人群 CYP2C19 等位基因发生率的合并分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(12): 1431-1439.
 - 16 Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(4): 354-362.
- (收稿日期: 2018-12-12)
(本文编辑: 张耘菲)

读者 · 作者 · 编者

本刊常用不需要标注中文的缩略语 (二)

- | | |
|--|--|
| <p>诊断优势比 (diagnostic odds ratio, DOR)</p> <p>结核分枝杆菌 (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>, MTB)</p> <p>结核菌素试验 (purified protein derivative, PPD)</p> <p>γ-干扰素 (interferon-gamma, IFN-γ)</p> <p>γ-干扰素释放试验
(interferon-gamma releasing assays, IGRAs)</p> <p>酶联免疫斑点试验
(enzyme-linked immunospot assay, ELISPOT)</p> <p>糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN)</p> <p>胱抑素 C (cystatin C, Cys C)</p> <p>肺炎支原体 (<i>mycoplasma pneumonia</i>, MP)</p> <p>微生物快速培养 (microbial rapid detection, MRD)</p> <p>间接免疫荧光法
(indirect immunofluorescent assay, IFA)</p> <p>心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)</p> <p>糖尿病 (diabetes mellitus, DM)</p> <p>空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)</p> <p>糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, GHb)</p> <p>肌酸激酶 (creatinine kinase, CK)</p> <p>乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)</p> <p>α-羟丁酸脱氢酶
(α-hydroxy butyric dehydrogenase, α-HBDH)</p> <p>缺血性修饰白蛋白 (ischemic modified albumin, IMA)</p> <p>促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)</p> <p>炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD)</p> | <p>溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)</p> <p>克罗恩病 (crohndisease, CD)</p> <p>抗酿酒酵母抗体
(anti-<i>Saccharomyces cerevisiae</i> antibody, ASCA)</p> <p>抗中性粒细胞胞浆抗体
(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)</p> <p>噬血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome HPS)</p> <p>多器官功能衰竭 (multiple organ failure, MOF)</p> <p>反应性组织细胞增多症 (reactive histiocytosis, RH)</p> <p>白细胞介素 -1 (interleukin-1, IL-1)</p> <p>碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)</p> <p>γ-谷氨酰转移酶
(gamma-glutamyl transpetidase, GGT)</p> <p>载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1)</p> <p>尿酸 (uric acid, UA)</p> <p>葡萄糖 (glucose, Glu)</p> <p>川崎病 (kawasaki disease, KD)</p> <p>冠状动脉病变 (coronary artery lesions, CAL)</p> <p>血小板活化因子 (platelet activating factor, PAF)</p> <p>核磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI)</p> <p>叶酸 (folic acid, FA)</p> <p>鲍曼不动杆菌 (<i>acinetobacter baumannii</i>, ABA)</p> <p>5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)</p> <p>尿微量白蛋白 (microalbuminuria, mALB)</p> <p>中性粒细胞比例 (neutrophil, NEU)</p> |
|--|--|