

· 临床研究 ·

苏中苏南地区冠心病患者 *CYP2C19* 基因多态性分析

黄瑞雪^{1,2}, 尤佳³, 刘佳⁴, 朱业^{1,5*}

(¹ 扬州大学临床医学院内科学系, 江苏 扬州 225001; ² 射阳县人民医院内科, 江苏 射阳 224300; ³ 扬州市妇幼保健院内科, 江苏 扬州 225001; 江苏省苏北人民医院; ⁴ 药学部, ⁵ 心血管内科, 江苏 扬州 225001)

【摘要】 目的 探讨冠心病患者 *CYP2C19* 基因在苏中苏南地区分布的多态性, 比较其在不同地域人群中的分布, 为冠心病患者合理使用药物提供指导。**方法** 选择 2019 年 8 月至 2022 年 12 月扬州大学临床医学院和苏州大学附属第一医院收治且完善 *CYP2C19* 基因多态性检测的 2926 例冠心病患者为研究对象。利用焦磷酸测序仪对患者 *CYP2C19* 相关基因位点进行测序, 并比较 *CYP2C19* 基因多态性在不同地区的分布差异。采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。根据数据类型, 分别采用 *t* 检验或 χ^2 检验进行组间比较。**结果** 2926 例患者根据基因型分为快代谢型 (*1/*1), 中代谢型 (*1/*2、*1/*3) 和慢代谢型 (*2/*2、*2/*3 和 *3/*3), 频率分别为 38.21% (1118/2926)、45.80% (1340/2926) 和 15.99% (468/2926)。冠心病患者的 *CYP2C19* 等位基因和基因型分布在不同性别之间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。苏中苏南地区冠心病患者 *CYP2C19* 等位基因分布与陕西比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。苏中苏南地区冠心病患者 *CYP2C19* 代谢型分布与陕西、广州、淮海、河南比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 苏中苏南地区冠心病患者 *CYP2C19* 基因多态性的分布存在差异, 主要为中快代谢型, 且不同性别间无明显差异, 此可为冠心病患者精准用药提供指导。

【关键词】 冠心病; *CYP2C19*; 基因多态性; 氯吡格雷

【中图分类号】 R541.4

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.10.155

CYP2C19 polymorphisms in patients with coronary heart disease in the central and southern Jiangsu

Huang Ruixue^{1,2}, You Jia³, Liu Jia⁴, Zhu Ye^{1,5*}

(¹ Faculty of Internal Medicine, Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China; ² Department of Internal Medicine, Sheyang People's Hospital, Sheyang 224300, Jiangsu Province, China; ³ Department of Internal Medicine, Yangzhou Maternal and Child Health Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China; ⁴ Department of Pharmacy, ⁵ Department of Cardiology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China)

【Abstract】 Objective To investigate the *CYP2C19* polymorphism in the patients with coronary heart disease (CHD) in the central and southern Jiangsu province of China and to compare its distribution in different geographical populations, so as to provide guidance for the rational use of drugs in CHD patients. **Methods** A total of 2926 patients with coronary heart disease who were admitted to Clinical Medical College of Yangzhou University and First Affiliated Hospital of Soochow University from August 2019 to December 2022, and have completed *CYP2C19* gene polymorphism detection, were selected as the study objects. The *CYP2C19* gene loci were sequenced by pyrosequencer, and its polymorphism distribution in different regions was compared. SPSS statistics 26.0 was used for data analysis. According to the data type, *t* test or χ^2 test was used for comparison between groups. **Results** A total of 2926 patients were enrolled in this study. According to the genotype, they were divided into three groups: extensive metabolizer (*1/*1), intermediate metabolizer (*1/*2, *1/*3), and poor metabolizer (*2/*2, *2/*3 and *3/*3), with a frequency of 38.21% (1118/2926), 45.80% (1340/2926), and 15.99% (468/2926), respectively. There was no statistically significant difference in the distribution of *CYP2C19* alleles and genotypes between male and female CHD patients ($P>0.05$). The distribution of *CYP2C19* allele in CHD patients in central and southern Jiangsu Province was significantly different from that in Shaanxi Province ($P<0.05$). There was statistical significance in the distribution of *CYP2C19* metabolic types in CHD patients in central and southern Jiangsu Province compared with Shaanxi, Guangzhou, Huaihai and Henan regions ($P<0.05$). **Conclusion** There are differences in the distribution of *CYP2C19* gene polymorphisms in CHD patients in the central and southern of Jiangsu, mainly with the medium and fast metabolic type, and there is no significant difference between genders, which can help the precise medication for the patients with coronary heart disease.

收稿日期: 2023-02-20; 接受日期: 2023-03-30

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金 (81800250); 中国博士后科学基金 (2022M711417); 扬州市科技计划社会发展项目 (SSF2023000133)

通信作者: 朱业, E-mail: sbrmzhuye@163.com

【Key words】 coronary heart disease; *CYP2C19*; gene polymorphism; clopidogrel

This work was supported by the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (81800250), China Postdoctoral Science Foundation (2022M711417) and the Social Development Project of Yangzhou Science and Technology Plan (SSF2023000133).

Corresponding author: Zhu Ye, E-mail: sbrmzhuye@163.com

氯吡格雷用于治疗因血小板高聚集引起的疾病,如冠心病等^[1]。氯吡格雷需通过 *CYP2C19* 酶活化才能发挥药效,药效与药物生物转化酶的活性程度有关^[2]。*CYP2C19* 多态性分布对减少药物间的相互作用、避免不合理用药具有重要价值。等位基因编码的代谢酶具有不同的代谢能力。*CYP2C19* 一般分为快代谢(extensive metabolizer, EM)型、中间代谢(intermediate metabolizer, IM)型及慢代谢(poor metabolizer, PM)型 3 种基因型^[3]。而氯吡格雷的药效水平可通过 *CYP2C19* 基因型进行提示,正常野生型表现为 EM 型;绝大多数等位基因突变会造成 *CYP2C19* 酶代谢能力下降,表现为 PM 型,这会影响氯吡格雷治疗的个体反应和导致药物不良反应。目前关于 *CYP2C19* 基因多态性分布在冠心病患者的研究报告不多,因此,本研究测定苏中苏南地区冠心病患者 *CYP2C19* 基因的多态性和分布情况,为冠心病患者的精准用药提供指导。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2019 年 8 月至 2022 年 12 月扬州大学临床医学院和苏州大学附属第一医院收治、且完善 *CYP2C19* 基因多态性检测的 2926 例冠心病患者为研究对象,患者经临床症状及冠状动脉造影确诊。其中男性 2046 例,女性 880 例。纳入标准:(1)中国苏中苏南地区汉族居民;(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)所有患者无亲缘关系。排除标准:(1)肝肾功能异常;(2)严重感染或患有恶性肿瘤、甲状腺或其他血液系统病变;(3)有家族遗传病史;(4)研究者认为其他各种原因不适合入组者。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 基因型检测

根据说明书将所有提取的 DNA 进行位点检测,使用人类 *CYP2C19* 基因检测试剂盒按照说明书进行 *CYP2C19* 相关基因检测^[4]。焦磷酸测序仪对 *CYP2C19* 相关基因位点进行测序和结果判定^[5]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 χ^2 检验分析 *CYP2C19* 基因突变是否符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者 *CYP2C19* 基因型和等位基因频率分布

2926 例患者中,*CYP2C19*(G636A)基因型分别为纯合野生型(GG)2606 例(89.06%),突变型(GA)316 例(10.80%),突变型(AA)4 例(0.14%)。*CYP2C19*(G681A)基因型分别为纯合野生型(GG)1313 例(44.87%),杂合突变型(GA)1268 例(43.34%),纯合突变型(AA)345 例(11.79%)。*CYP2C19* 基因突变经 χ^2 检验符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡($P>0.05$),具有群体代表性(表 1)。

2.2 患者 *CYP2C19* 等位基因分布情况

本研究 *CYP2C19* 分为:*CYP2C19* *1、*CYP2C19* *2、*CYP2C19* *3,分布频率分别为 61.11%、33.46%、5.43%。其中男性分布频率分别为 60.97%、33.75%、5.30%。女性分布频率分别为 61.48%、32.78%、5.74%。在不同性别之间 *CYP2C19* 等位基因分布差异无统计学意义($\chi^2=0.828, P>0.05$;表 2)。

2.3 患者 *CYP2C19* 代谢型分布情况

根据 *CYP2C19* 基因型判断,EM 型 1118 例,占 38.21%。IM 型 1340 例,占 45.80%。*CYP2C19* 基因主要为中快代谢型。其中基因型 *1/*2 占 39.20%(1147/2926),*1/*3 占 6.60%(193/2926)。PM 型 468 例,占 15.99%。其中基因型 *2/*2 占 11.79%(345/2926),*2/*3 占 4.14%(121/2926),*3/*3 占 0.07%(2/2926;表 3)。

表 1 *CYP2C19* 等位基因型频率和等位基因频率分布及 Hardy-Weinberg 平衡检验

Table 1 Frequency distribution and Hardy-Weinberg equilibrium test of *CYP2C19* alleles

Gene	Genotype	Frequency [n(%)]	Allele gene	Frequency (%)	χ^2	P value
G636A	GG	2606(89.06)	G	94.46	3.09	0.079
	GA	316(10.80)	A	5.54		
	AA	4(0.14)				
G681A	GG	1313(44.87)	G	66.54	1.98	0.160
	GA	1268(43.34)	A	33.46		
	AA	345(11.79)				

表 2 患者 *CYP2C19* 等位基因频率分布

Table 2 Frequency distribution of *CYP2C19* alleles

[n(%)]			
Allele gene	Male	Female	Total
<i>CYP2C19</i> * 1	2494(60.97)	1082(61.48)	3576(61.11)
<i>CYP2C19</i> * 2	1381(33.75)	577(32.78)	1958(33.46)
<i>CYP2C19</i> * 3	217(5.30)	101(5.74)	318(5.43)

其中男性中基因型为野生型纯合子 *1/*1 (636GG,681GG) 占 38.03% (778/2 046), 基因型为杂合子 *1/*2 (636GG,681GA) 和 *1/*3 (636AG,681GG) 占 45.85% (938/2 046), 基因型为突变型纯合子 *2/*2 (636GG,681AA)、*2/*3 (636GA,681GA) 和 *3/*3 (636AA,681GG) 占 45.68% (330/2 046); 女性中基因型为野生型纯合子 *1/*1 (636GG,681GG) 占 38.64% (340/880), 基因型为杂合子 *1/*2 (636GG,681GA) 和 *1/*3 (636AG,681GG) 占 45.68% (402/880), 基因型为突变型纯合子 *2/*2 (636GG,681AA)、*2/*3 (636GA,681GA) 和 *3/*3 (636AA,681GG) 占 15.68% (138/880)。CYP2C19 基因表型分布在不同性别之间差异无统计学意义 ($\chi^2=0.051, P>0.05$; 表 3, 图 1)。

2.4 不同地区人群 CYP2C19 基因多态性比较

苏中苏南地区冠心病患者 CYP2C19 等位基因分布与陕西比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 苏中苏南地区冠心病患者 CYP2C19 代谢型分布与陕西、广州、淮海、河南地区比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$; 表 4)。

3 讨 论

临床上如何指导冠心病患者合理用药是一个重要问题^[14]。氯吡格雷对二磷酸腺苷 (adenonisine diphosphate, ADP) 所介导的血小板凝聚具有不可逆

的抑制作用^[15]。探讨 CYP2C19 基因多态性和分布特征对于指导用药具有重大意义。

CYP2C19 酶突变具有遗传多态性^[16]。早在 2003 年德国 Müller 团队发现 105 例冠心病支架植入术后患者中, 约 5% 的患者对氯吡格雷反应较弱。影响治疗的个体反应和产生药物不良反应是由于等位基因编码的代谢酶具有不同的代谢能力^[17]。本研究苏中苏南地区冠心病患者的 CYP2C19 分为 CYP2C19 *1、CYP2C19 *2、CYP2C19 *3 三种。中国汉族人 CYP2C19 *17 等位基因频率通常 <1%。本研究中未发现 CYP2C19 *17 等位基因。中国人群最常见的功能缺失的等位基因是 CYP2C19 *2 和 CYP2C19 *3 两种类型, 这两种等位基因突变均能造成 CYP2C19 酶活性的下降或丧失, 从而影响氯吡格雷的用药疗效。CYP2C19 突变杂合子 GA 型, 提高基因突变患者氯吡格雷 2~3 倍的剂量, 能达到正常基因患者 75 mg/d 的治疗效果^[18]。CYP2C19 突变纯合子 AA 型, 即使增加剂量也不能完全解决氯吡格雷抵抗, 应更换其他药物^[19]。

通过检测患者的 CYP2C19 基因, 可以判断患者 CYP2C19 的功能。根据基因型判断, EM 型 1 118 例, 占 38.21%。IM 型 1 340 例, 占 45.80%。这与既往报道^[6]结果相似。慢代谢型 468 例, 占 15.99%, 氯吡格雷代谢不良者, 体内不能有效地将其转化为活性物质, 使药物疗效显著降低, 需要调整用药。

表 3 不同性别患者 CYP2C19 基因表型分布
Table 3 Phenotypic distribution of CYP2C19 gene in patients with different genders [n(%)]

Gender	n	Genotype frequency					
		* 1 / * 1	* 1 / * 2	* 1 / * 3	* 2 / * 2	* 2 / * 3	* 3 / * 3
Total	2 926	1 118 (38.21)	1 147 (39.20)	193 (6.60)	345 (11.79)	121 (4.14)	2 (0.07)
Male	2 046	778 (38.03)	812 (39.69)	126 (6.16)	240 (11.73)	89 (4.35)	1 (0.04)
Female	880	340 (38.64)	335 (38.07)	67 (7.61)	105 (11.93)	32 (3.64)	1 (0.11)

Compared with different genders, $\chi^2=0.051, P=0.821$.

表 4 不同地区人群 CYP2C19 等位基因型和代谢类型比较
Table 4 Comparison of CYP2C19 alleles and metabolic types in populations from different regions

Population	n	Allele distribution (%)			χ^2	P value	Metabolic type distribution (%)			χ^2	P value
		* 1	* 2	* 3			EM	IM	PM		
Suzhong and Sunan	2 926	61.11	33.46	5.43			38.21	45.80	15.99		
Yunnan ^[6]	978	60.43	33.28	5.21	1.128	0.569	37.52	45.70	15.64	0.363	0.834
Guangzhou ^[7]	2 312	64.27	30.75	8.98	5.525	0.063	41.44	46.67	12.89	18.912	<0.001
Chongqing ^[8]	152	60.9	32.6	6.6	0.077	0.962	37.5	46.7	15.8	0.049	0.976
Anhui ^[9]	244	60.66	31.76	7.58	2.472	0.290	37.70	45.91	16.39	0.038	0.981
Shaanxi ^[10]	1 220	65.8	29.6	4.6	8.228	0.016	43.4	44.8	11.8	16.173	<0.001
Huaihai ^[11]	926	64.4	30.5	5.1	3.227	0.199	41.5	45.9	12.6	7.146	0.028
Henan ^[12]	600	66.3	28.8	4.8	5.791	0.055	42.7	47.3	10.0	14.742	0.001
Beijing ^[13]	500	62.8	32.2	5.0	0.553	0.759	39.0	47.6	13.4	2.212	0.331

EM: extensive metabolizer; IM: intermediate metabolizer; PM: poor metabolizer.

本研究中 *CYP2C19* 等位基因和表型分布在不同性别之间无显著差异,表示 *CYP2C19* 基因多态性分布未受性别明显影响,这与以往报道结果相一致^[6]。苏中苏南地区冠心病患者 *CYP2C19* 等位基因和代谢型分布与北京、安徽、重庆、云南地区无显著差异,而与陕西、广州、淮海、河南地区之间相比有显著差异。地域分布差异可能与现代的起居方式、周围环境及所选样本量等因素有关。

综上,我国苏中苏南地区冠心病患者 *CYP2C19* 基因多态性的分布存在差异,以快中代谢型为主,且不同性别间无显著差异,对冠心病患者的精准用药具有一定的参考价值。

【参考文献】

[1] Mehta SR, Bainey KR, Cantor WJ, *et al.* 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology focused update of the guidelines for the use of antiplatelet therapy[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(3): 214–233. DOI: 10.1016/j.cjca. 2017. 12.012.

[2] Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, *et al.* Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for *CYP2C19* genotype and clopidogrel therapy: 2022 update [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 112(5): 959–967. DOI: 10.1002/cpt.2526.

[3] Bahar MA, Setiawan D, Hak E, *et al.* Pharmacogenetics of drug-drug interaction and drug-drug-gene interaction: a systematic review on *CYP2C9*, *CYP2C19* and *CYP2D6*[J]. *Pharmacogenomics*, 2017, 18(7): 701–739. DOI: 10.2217/pgs-2017-0194.

[4] Baudhuin LM, Train LJ, Goodman SG, *et al.* Point of care *CYP2C19* genotyping after percutaneous coronary intervention[J]. *Pharmacogenomics J*, 2022, 22(5–6): 303–307. DOI: 10.1038/s41397-022-00278-4.

[5] Gaedigk A, Boone EC, Scherer SE, *et al.* *CYP2C8*, *CYP2C9*, and *CYP2C19* characterization using next-generation sequencing and haplotype analysis: a GeT-RM collaborative project[J]. *J Mol Diagn*, 2022, 24(4): 337–350. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2021.12.011.

[6] 张艳娇, 杨雪婷, 李焱, 等. 云南地区冠心病患者 *CYP2C19* 基因多态性分布研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(1): 42–45. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2021.01.08.

[7] 肖旋浩, 曾涛, 雷秀霞, 等. 广州地区老年汉族人群 *CYP2C19* 基因多态性分布及不同人群间的比较研究[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2017, 38(2): 308–314. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2017.0050.

[8] 范超, 张燕, 何建维, 等. 重庆地区冠心病介入治疗患者 *CYP2C19* 基因多态性分布[J]. *重庆医学*, 2016, 45(11): 1549–1551. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.11.032.

[9] 李洁, 程筱雯, 汪波, 等. 安徽汉族冠心病患者 *CYP2C19* 基因多态性研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(5): 784–788. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.05.026.

[10] 白晓丹, 赵超, 邓小萍, 等. 陕西汉族 PCI 术后人群 *CYP2C19* 基因多态性分析[J]. *心脏杂志*, 2016, 28(4): 439–442. DOI: 10.13191/j.chj.2016.0116.

[11] 韩兆欢, 吕冬梅, 汤道权, 等. 淮海地区汉族冠心病患者 *CYP2C19* 基因多态性分析[J]. *徐州医学院学报*, 2016, 36(10): 652–655.

[12] 吴干斌, 周建华, 刘科兰, 等. 河南汉族冠心病患者 *CYP2C19* 基因多态性分布[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2014, 49(4): 568–571. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2014.04.036.

[13] 国荣, 刘森, 王宇玫, 等. 北京地区汉族冠心病患者 *CYP2C19* 基因多态性分析[J]. *医学研究杂志*, 2015, 44(11): 101–105. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.11.029.

[14] Pereira NL, Rihal C, Lennon R, *et al.* Effect of *CYP2C19* genotype on ischemic outcomes during oral P2Y12 inhibitor therapy: a Meta-analysis[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2021, 14(7): 739–750. DOI: 10.1016/j.jcin.2021.01.024.

[15] Djordjevic N. Genotyping genetic variants of *CYP2C19* for precision antiplatelet dosing: state of the art and future perspectives[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2022, 18(12): 817–830. DOI: 10.1080/17425255.2022.2166486.

[16] Koopmans AB, Braakman MH, Vinkers DJ, *et al.* Meta-analysis of probability estimates of worldwide variation of *CYP2D6* and *CYP2C19*[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 141. DOI: 10.1038/s41398-020-01129-1.

[17] Lewis JP, Backman JD, Reny JL, *et al.* Share pharmacogenomic polygenic response score predicts ischaemic events and cardiovascular mortality in clopidogrel-treated patients[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2020, 6(4): 203–210. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz045.

[18] Zubiaur P, Figueiredo-Tor L, Villalpalos-García G, *et al.* Association between *CYP2C19* and *CYP2B6* phenotypes and the pharmacokinetics and safety of diazepam[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113747. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113747.

[19] Kow CS, Zaihan AF, Hasan SS. *CYP2C19* genotype-guided antiplatelet therapy among Asian patients with ischaemic stroke[J]. *Clin Drug Investig*, 2021, 41(1): 115–116. DOI: 10.1007/s40261-020-00985-5.

(编辑: 郑真真)