

# 中国沈阳地区汉族冠心病患者 CYP2C19 基因多态性分布特征\*

李苗苗<sup>1,2</sup>, 王玉红<sup>1</sup>, 刘 静<sup>1</sup>

(1. 北部战区总医院检验科, 沈阳 110016; 2. 大连医科大学研究生院, 辽宁大连 116044)

**摘要:**目的 探讨沈阳地区汉族冠心病(coronary heart disease, CHD)患者细胞色素 P450 2C19(CYP2C19)基因多态性分布特征。方法 选取2016年1月~2018年1月于北部战区总医院(原沈阳军区总医院)入院接受治疗的冠心病患者2748例,应用聚合酶链反应微阵列芯片杂交方法检测患者氯吡格雷代谢相关的 CYP2C19 基因型。根据性别、年龄因素对患者进行分组。采用四格表资料的  $\chi^2$  检验,  $R \times C$  表资料的  $\chi^2$  检验比较各组间冠心病患者氯吡格雷代谢相关的 CYP2C19 \* 1, \* 2, \* 3 基因型, \* 2, \* 3 等位基因频率, 及氯吡格雷代谢型的分布差异。结果 沈阳地区汉族冠心病患者 CYP2C19 \* 1 / \* 1, CYP2C19 \* 1 / \* 2, CYP2C19 \* 1 / \* 3, CYP2C19 \* 2 / \* 2, CYP2C19 \* 3 / \* 3 和 CYP2C19 \* 2 / \* 3 发生率分别为 41.7%, 39.3%, 5.8%, 9.8%, 0.4% 和 3.0%; CYP2C19 \* 2, CYP2C19 \* 3 等位基因频率分别为 31.0% 和 4.8%; 氯吡格雷快代谢型(EM), 氯吡格雷中间代谢型(IM), 氯吡格雷慢代谢型(PM)发生率分别为 41.7%, 45.1% 和 13.2%。根据性别分组, 患者 CYP2C19 \* 2, \* 3 等位基因, 氯吡格雷代谢型, CYP2C19 的 6 种基因型在不同性别冠心病患者中的分布差异均无统计学意义( $\chi^2 = 0.032 \sim 9.205$ , 均  $P > 0.05$ )。根据年龄分组  $<45$  岁,  $45 \sim 59$  岁,  $60 \sim 75$  岁,  $>75$  岁, 患者 CYP2C19 \* 2, \* 3 等位基因, CYP2C19 的 6 种基因型在不同年龄冠心病患者中的分布差异均有统计学意义( $\chi^2 = 17.718 \sim 48.772$ , 均  $P \leq 0.001$ ), 氯吡格雷代谢型在不同年龄冠心病患者中的分布差异无统计学意义( $\chi^2 = 4.442$ ,  $P = 0.617$ )。结论 沈阳地区汉族冠心病患者 CYP2C19 的 6 种基因型, CYP2C19 \* 2, \* 3 等位基因分布与沈阳地区汉族冠心病患者性别差异无关, 与年龄分层密切相关。

**关键词:**冠心病; CYP2C19; 基因多态性; 氯吡格雷代谢型

中图分类号: R541.4; Q786 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)02-005-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.02.002

## Distribution Characteristics of CYP2C19 Gene Polymorphism in Han Patients with Coronary Heart Disease in Shenyang, China

LI Miao-miao<sup>1,2</sup>, WANG Yu-hong<sup>1</sup>, LIU jing<sup>1</sup> (1. Department of

Clinical Laboratory, Northern Theater Command General Hospital, Shenyang 110016,

China; 2. Postgraduate College, Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116044, China)

**Abstract:** Objective To investigate the distribution of Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) gene polymorphism in Han patients with coronary heart disease (CHD) in Shenyang. **Methods** The genotype of CYP2C19 related to clopidogrel metabolic was detected by polymerase chain reaction microarray hybridization in 2748 Han patients with coronary heart disease admitted to the Northern Theater Command General Hospital from January 2016 to January 2018. The patients were grouped according to gender and age. Chi-square test was adopted to analysis the six differences of CYP2C19 genotypes, allele distribution of \* 2 and \* 3 in different age and sex CHD patients. **Results** The frequencies of CYP2C19 \* 1 / \* 1, CYP2C19 \* 1 / \* 2, CYP2C19 \* 1 / \* 3, CYP2C19 \* 2 / \* 2, CYP2C19 \* 3 / \* 3 and CYP2C19 \* 2 / \* 3 in Han patients with coronary heart disease in Shenyang, China were 41.7%, 39.3%, 5.8%, 9.8%, 0.4% and 3.0% respectively, the frequencies of CYP2C19 \* 2 and CYP2C19 \* 3 alleles were 31.0% and 4.8% respectively, extensive metabolizers (EM), intermediate metabolizers (IM) and poor metabolizers (PM) were 41.7%, 45.1% and 13.2% respectively in Han patients with CHD in Shenyang. There was no statistically significant in the distribution of CYP2C19 \* 2 and \* 3 alleles, clopidogrel metabolic type and CYP2C19 genotypes among patients of different gender with coronary heart disease ( $\chi^2 = 0.032 \sim 9.205$ , all  $P > 0.05$ ). There was statistically significant in the distribution of CYP2C19 \* 2, \* 3 allele and CYP2C19 genotypes in patients of different ages with coronary heart disease was significantly different according to age groups  $<45$ y,  $45 \sim 59$ y,  $60 \sim 75$ y and  $>75$ y ( $\chi^2 = 17.718 \sim 48.772$ , all  $P \leq 0.001$ ). There was no statistically significant in the distribution of patients and clopidogrel metabolic type in patients with coronary heart disease at different ages ( $\chi^2 = 4.442$ ,  $P = 0.617$ ). **Conclusion** The distribution of CYP2C19 \* 2, \* 3 alleles and 6 genotypes of CYP2C19 in CHD patients of Han nationality in Shenyang area was related with age, and not related with gender.

\* 作者简介: 李苗苗(1993—), 女, 在读硕士研究生, 主要从事临床检验诊断方面研究, E-mail: 819630044@qq.com。

通讯作者: 刘 静(1986—), 女, 硕士, 主管技师, 主要研究方向: 临床检验诊断, E-mail: jinjing8304@163.com。

**Keywords:** coronary heart disease; CYP2C19; genetic polymorphism; clopidogrel metabolic

冠心病(coronary heart disease, CHD)又称为冠状动脉粥样硬化性心脏病。是一种由遗传和环境等多种因素引起的心血管疾病。近年来,我国冠心病的发病率有逐年上升的趋势。流行病学调查显示冠心病是我国血管相关疾病的主要死亡原因之一。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是目前治疗冠心病最有效的方法。PCI术后为预防心血管不良事件的发生,临床指南推荐应用氯吡格雷和阿司匹林双联抗血小板<sup>[1,2]</sup>。但仍有部分患者在常规应用抗凝药后仍发生心血管不良事件,这种现象称为氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance, CR)<sup>[3]</sup>。引起CR的原因有很多,其发生机制可能与遗传基因多态性、血小板活化、胰岛素抵抗等相关。细胞色素P450酶(cytochrome P450, CYP)同工酶又称为药酶,CYP2C19是CYP家族中的重要成员<sup>[4]</sup>。CYP2C19的基因多态性也是CR发生的主要遗传因素<sup>[5,6]</sup>。根据个体对氯吡格雷的代谢速率不同,将CYP2C19基因型分为快代谢型(extensive metabolism, EM)包括CYP2C19 \* 1/\* 1,中间代谢型(intermediate metabolism, IM)包括CYP2C19 \* 1/\* 2和CYP2C19 \* 1/\* 3和慢代谢型(poor metabolism, PM)包括CYP2C19 \* 2/\* 2, CYP2C19 \* 3/\* 3和CYP2C19 \* 2/\* 3<sup>[7]</sup>。

有研究表明,CYP2C19的基因型在不同地域、种族的冠心病患者中的分布存在明显差异,这种差异导致药物在不同人群中的疗效差异<sup>[8]</sup>。因此,本次研究通过对2 748例沈阳地区汉族冠心病患者CYP2C19基因型和等位基因分布特征进行分析,为冠心病人群的CYP2C19基因筛查及个体化用药提供理论依据,有效减少临床心血管不良事件的发生。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 本次研究回顾性分析了2016年1月~2018年1月于北部战区总医院(原沈阳军区总医院)入院接受治疗的汉族冠心病患者。共纳入患者2 748例,年龄25~88岁,平均年龄60.84±10.36岁。其中男性1 994例,年龄25~88岁,平均年龄58.99±10.31岁。女性754例,年龄31~86岁,平均年龄55.74±8.78岁。

1.2 仪器与试剂 CYP2C19基因芯片检测仪,全自动杂交仪,生物芯片识读仪,CYP2C19杂交显色试剂盒均为(北京百傲芯科技公司产品,DNA提取试剂盒为QIAGEN公司产品)。

1.3 方法 应用聚合酶链反应微阵列芯片杂交方法。采集患者静脉血(EDTA抗凝)2 ml,按照试剂

盒说明书进行DNA提取和纯化、PCR扩增、杂交显色,并通过基因芯片图像分析软件进行图像扫描与数据分析,输出检测结果。

1.4 统计学分析 应用SPSS21.0统计学软件处理数据,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料采用百分数表示,组间比较用四格表资料的 $\chi^2$ 检验和R×C表资料的 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 CYP2C19基因型检测结果 本次研究共发现CYP2C19的6种基因型。CYP2C19基因型检测结果,相应的氯吡格雷代谢型及突变位点见表1。

表1 氯吡格雷代谢相关CYP2C19基因检测结果

代谢型	检测结果	基因
EM	CYP2C19 * 1/* 1	636GG/681GG
IM	CYP2C19 * 1/* 2	636GG/681GA
	CYP2C19 * 1/* 3	636GA/681GG
PM	CYP2C19 * 2/* 2	636GG/681AA
	CYP2C19 * 2/* 3	636GA/681GA
	CYP2C19 * 3/* 3	636AA/681GG

2.2 CYP2C19基因多态性在沈阳地区汉族冠心病人群中的分布 沈阳地区汉族冠心病患者CYP2C19的6种基因型分布结果见表2。其中CYP2C19 \* 1/\* 2基因发生率为39.3%(1 080/2 748)。CYP2C19 \* 2等位基因发生率为31.0%, CYP2C19 \* 3等位基因发生率为4.8%。

2.3 CYP2C19基因多态性在沈阳地区不同性别汉族冠心病患者中的分布 见表2。根据性别,将冠心病患者分为两组[男性72.6%(1 994/2 748),女性27.4%(754/2 748)]。经卡方检验,冠心病患者CYP2C19的6种基因型( $\chi^2 = 9.205$ ,  $P = 0.101$ ),CYP2C19 \* 2, \* 3等位基因( $\chi^2 = 0.032$ ,  $P = 0.857$ ),氯吡格雷相关快、中、慢代谢型( $\chi^2 = 0.941$ ,  $P = 0.625$ )在不同性别冠心病患者中的分布差异均无统计学意义。

2.4 CYP2C19基因多态性在沈阳地区不同年龄汉族冠心病患者中的分布 根据不同年龄将冠心病患者分为4组(<45岁6.4%, 45~59岁36.5%, 60~74岁46.8%, >75岁1.3%)。CYP2C19基因多态性在4组患者中的分布特征见表3。卡方检验结果提示,CYP2C19的6种基因型( $\chi^2 = 48.772$ ,  $P < 0.001$ ),CYP2C19 \* 2, \* 3等位基因( $\chi^2 = 17.718$ ,  $P = 0.001$ )在不同年龄冠心病患者中的分布差异均有统计学意义,氯吡格雷相

关快、中、慢代谢型在不同年龄冠心病中的分布差异无统计学意义( $\chi^2=4.442, P=0.617$ )。

表2 CYP2C19 基因型, CYP2C19 \* 2, \* 3 等位基因, 氯吡格雷代谢型在不同性别冠心病患者中的分布[n(%)]

项 目		男性(n=1 994)	女性(n=754)	合计	$\chi^2$	P
基因型	* 1/ * 1	842(42.2)	303(40.2)	1 145(41.7)	9.205	0.101
	* 1/ * 2	782(39.2)	298(39.5)	1 080(39.3)		
	* 1/ * 3	108(5.4)	51(6.8)	159(5.8)		
	* 2/ * 2	186(9.3)	84(11.1)	270(9.8)		
	* 3/ * 3	7(0.4)	4(0.5)	11(0.4)		
	* 2/ * 3	69(3.5)	14(1.9)	83(3.0)		
等位基因	* 2	1 223(30.7)	480(31.8)	1 703(31.0)	0.032	0.857
	* 3	191(4.8)	73(4.8)	264(4.8)		
代谢型	EM	842(42.2)	303(40.2)	1 145(41.7)	0.941	0.625
	IM	890(44.6)	349(46.3)	1 239(45.1)		
	PM	262(13.1)	102(13.5)	364(13.2)		

表3 CYP2C19 基因型, CYP2C19 \* 2, \* 3 等位基因, 氯吡格雷代谢型在不同年龄冠心病患者中的分布[n(%)]

项 目		<45 岁 (n=177)	45~59 岁 (n=1 004)	60~74 岁 (n=1 285)	>75 岁 (n=282)	$\chi^2$	P
基因型	* 1/ * 1	67(37.9)	438(43.6)	552(43.0)	88(31.2)	48.772	0.001
	* 1/ * 2	72(40.7)	370(36.9)	506(39.4)	132(46.8)		
	* 1/ * 3	10(5.6)	71(7.1)	54(4.2)	24(8.5)		
	* 2/ * 2	19(10.7)	79(7.9)	142(11.1)	30(10.6)		
	* 3/ * 3	0(0.0)	3(0.3)	7(0.5)	1(0.4)		
	* 2/ * 3	9(5.1)	43(4.3)	24(1.9)	7(2.5)		
等位基因	* 2	119(33.6)	571(28.4)	814(31.7)	199(35.3)	17.718	0.001
	* 3	19(5.4)	120(6.0)	92(3.6)	33(5.9)		
代谢型	EM	67(37.9)	438(43.6)	552(43.0)	88(31.2)	4.442	0.617
	IM	82(46.3)	441(43.9)	560(43.6)	156(55.3)		
	PM	28(15.8)	125(12.5)	173(13.5)	38(13.5)		

3 讨论 CYP2C19 基因是细胞色素 P450 药物代谢家族中的重要成员,位于人类 10 号染色体 10q24 上,包括 9 个外显子和 5 个内含子。CYP2C19 基因编码的酶是一种重要的药物代谢酶,与临床 90% 的药物代谢密切相关。抗血小板药物氯吡格雷是一种自身没有活性的前体药,需要经过多重生物转化,主要步骤是经过肝脏的 CYP2C19 酶代谢发挥活性, CYP2C19 基因多态性也是引起氯吡格雷抵抗的重要因素。CYP2C19 编码基因具有高度特异性,中国人群的主要多态位点为 CYP2C19 \* 2(681G>A, rs4244285), CYP2C19 \* 3(636G>A, rs4986893)<sup>[9]</sup>。

我国冠心病的发病率逐年增高。研究表明我国接受 PCI 的冠心病患者人数较过去数十年增长了 20 多倍<sup>[10]</sup>。目前,我国有相当数量的冠心病患者 PCI 术后将按照指南常规应用氯吡格雷 12 个月。CYP2C19 \* 2 功能丧失等位基因通过降低氯吡格雷代谢速率,增加冠心病患者 PCI 术后发生支架内再狭窄的风险<sup>[11]</sup>,加重了患者的经济负担。

不仅如此,有研究表明 CYP2C19 基因多态性与动脉粥样硬化密切相关<sup>[12]</sup>, CYP2C19 \* 2 等位基因很有可能是冠心病的发病危险因素<sup>[13-14]</sup>。CYP2C19 基因多态性有地域和种族差异。本次研究中沈阳地区汉族冠心病患者中 CYP2C19 的 6 种基因型发生率与中国其他地区的冠心病患者中 CYP2C19 基因型的分布特征基本一致<sup>[15-17]</sup>。CYP2C19 \* 2, \* 3 等位基因发生率为 35.8%, 氯吡格雷中,慢代谢型占冠心病人群的 13.2%。CYP2C19 \* 2, \* 3 等位基因分布与沈阳地区汉族冠心病患者的性别无关,与年龄显著相关。

2010 年 3 月,美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)关于氯吡格雷用药给出“黑框警告”,提示氯吡格雷抵抗与 CYP2C19 基因多态性密切相关,建议临床医生通过检测患者 CYP2C19 基因型来识别氯吡格雷慢代谢的患者<sup>[18]</sup>。我国冠心病人群的 CYP2C19 \* 2, \* 3 等位基因的发生率明显高于白种人。但在我国尚没有相关指南建议患者筛查 CYP2C19 基因型,目前还

有相当一部分冠心病患者应用氯吡格雷前未筛查 CYP2C19 基因型。

在精准医疗的大数据分析和临床个体化治疗方面,本次研究结果具有实用意义。本次研究还存在很多局限性,本次研究结果还需要更广泛的地区和更大的样本进一步验证。总之,在沈阳地区冠心病患者中有相当一部分人群携带氯吡格雷慢代谢相关等位基因,因此,我们建议,在 PCI 术后应用氯吡格雷患者中筛查 CYP2C19 基因型,将有效降低术后心血管不良事件的发生。

#### 参考文献:

- [1] 中国医师协会急诊医师分会,中华医学会心血管病学分会,中华医学会检验医学分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(4): 397-404.  
Emergency Medical Branch of Chinese Medical Doctor Association, Cardi Vascular Epidemiology Branch of Chinese Medical Association, Laboratory Medicine Branch of Chinese Medical Association. Emergency rapid diagnosis and treatment of guidelines acute coronary syndrome[J]. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2016, 25(4): 397-404.
- [2] LEVINE G N, BATES E R, BITTL J A, et al. Correction to: Duration of dual antiplatelet therapy: A systematic review for the 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines [J]. Circulation, 2016, 134(10): e195-197.
- [3] BOZZI L M, MITCHELL B D, LEWIS J P, et al. The pharmacogenomics of anti-platelet intervention (PAPI) study: variation in platelet response to clopidogrel and aspirin [J]. Current Vascular Pharmacology, 2016, 14(1): 116-124.
- [4] LEE J H, BASITH S, CUI M, et al. In silico prediction of multiple-category classification model for cytochrome P450 inhibitors and non-inhibitors using machine-learning method [J]. SAR and QSAR in Environmental Research, 2017, 28(10): 863-874.
- [5] LIU Rui, ZHOU Ziyi, CHEN Yibei, et al. Associations of CYP3A4, NR1I2, CYP2C19 and P2RY12 polymorphisms with clopidogrel resistance in Chinese patients with ischemic stroke [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2016, 37(7): 882-888.
- [6] 吴薇, 王丽岳, 李艳. DNA 微阵列芯片法与直接测序法检测 CYP2C19 基因型的比较研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(2): 8-11.  
WU Wei, WANG Liyue, LI Yan. Comparison analysis of CYP2C19 polymorphism detection by DNA microarray and DNA microarray [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(2): 8-11.
- [7] CAVALLARI L H, FRANCHI F, ROLLINI F, et al. Clinical implementation of rapid CYP2C19 genotyping to guide antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention [J]. Journal of Translational Medicine, 2018, 16(1): 92.
- [8] DEHBOZORGI M, KAMALIDEHGHAN B, HOSEINI I, et al. Prevalence of the CYP2C19 \* 2 (681 G > A), \* 3 (636 G > A) and \* 17 (806 C > T) alleles among an Iranian population of different ethnicities [J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 17(3): 4195-4202.
- [9] STASIUKONYTE N, LIUTKEVICIENE R, VILKEVICIUTE A, et al. Associations between Rs4244285 and Rs762551 gene polymorphisms and age-related macular degeneration [J]. Ophthalmic Genetics, 2017, 38(4): 357-364.
- [10] DU Xue, PI Yipi, DREYER RP, et al. The china patient-centered evaluative assessment of cardiac events (PEACE) prospective study of percutaneous coronary intervention: Study design [J]. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2016, 88(7): E212-e221.
- [11] WEI Youquan, WANG Diangang, YANG Hao, et al. Cytochrome P450 CYP 2C19 \* 2 associated with adverse 1-year cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome [J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0132561.
- [12] MARTINEZ-QUINTANA E, RODRIGUEZ-GONZALEZ F, MEDINA-GIL JM, et al. CYP2C19 activity and cardiovascular risk factors in patients with an acute coronary syndrome [J]. Medicina Clinica, 2017, 149(6): 235-239.
- [13] HOKIMOTO S, TABATA N, AKASAKA T, et al. Gender differences in impact of CYP2C19 polymorphism on development of coronary artery disease [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2015, 65(2): 148-152.
- [14] AKASAKA T, SUETA D, ARIMA Y, et al. Association of CYP2C19 variants and epoxyeicosatrienoic acids on patients with microvascular angina [J]. American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology, 2016, 311(6): H1409-H1415.
- [15] 曾敏, 熊怡淞, 俞娟, 等. 四川地区冠心病患者 CYP2C19 基因多态性检测 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(10): 1363-1365.  
ZENG Min, XIONG Yisong, YU Juan, et al. Genetic polymorphism analysis of CYP2C19 in patients with coronary heart disease in Sichuan Province [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2017, 14(10): 1363-1365.
- [16] 华仙丽, 梁爱芬, 雷亚利, 等. 广东东莞地区心血管疾

(上接 8 页)

病患者 CYP2C19 基因多态性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(5): 606-608.

HUA Xianli, LIANG Aifen, LEI Yali, et al. Analysis on CYP2C19 polymorphism among patients with cardiovascular disease in Dongguan area[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2017, 38(5): 606-608.

[17] 韩瑞玲, 李艳, 吴薇. 武汉地区冠心病患者氯吡格雷药物代谢相关基因 CYP2C19 的多态性分布分析

[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(3): 21-23.

HAN Ruiling, LI Yan, WU Wei, Analysis of polymorphism distribution of clopidogrel metabolism related gene CYP2C19 in patients with coronary artery disease in wuhan[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(3): 21-23.

[18] FORD NF, TAUBERT D. Clopidogrel, CYP2C19, and a Black Box[J]. Journal of Clinical Pharmacology, 2013, 53(3): 241-248.

收稿日期: 2019-01-06

修回日期: 2019-01-24