

中国福建泉州地区心脑血管患者 CYP2C19, ABCB1 基因多态性的检测分析

蒋燕成, 陈辉华, 陈雅斌, 陈紫萱, 张志珊

(福建医科大学附属泉州第一医院检验科, 福建泉州 362000)

摘要:目的 检测分析泉州地区心脑血管病患者氯吡格雷相关基因细胞色素 P4502C19 (CYP2C19) 和三磷酸腺苷黏合转运体 B1 (ABCB1) 的突变情况。**方法** 收集 2018 年 5 月~2019 年 5 月到泉州第一医院住院接受治疗的 2 029 例心脑血管病患者的全血标本,采用 sanger 测序法检测 CYP2C19, ABCB1 基因型,应用 Hardy-Weinberg 遗传平衡吻合度检验方法,判断选取的标本是否具有群体代表性。根据性别、年龄因素对患者进行分组,采用四格表资料的 χ^2 检验, $R \times C$ 表资料的 χ^2 检验比较各组间氯吡格雷代谢相关基因 CYP2C19, ABCB1, 氯吡格雷代谢型的分布差异。**结果** CYP2C19*2 (G681A), *3 (G636A), *17 (C806T), ABCB1 (C3435T) 的等位基因频率分别为 57.1%, 10.0%, 1.5% 和 60.1%, 每个等位基因分布的观察值和预期值差异有统计学意义 ($\chi^2=0.000\sim 3.316$, 均 $P>0.05$), 符合遗传平衡定律,具有群体代表性。CYP2C19*1/*1, CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3, CYP2C19*1/*17, CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3, CYP2C19*2/*17, CYP2C19*3/*17 基因型频率分布分别为 35.5%, 42.1%, 6.4%, 0.9%, 11.1%, 3.4%, 0.4% 和 0.2%, 氯吡格雷超代谢型、快代谢型、中代谢型、慢代谢型的频率分别为 0.9%, 35.5%, 49.1% 和 14.5%。CYP2C19 基因型及氯吡格雷代谢类型在不同性别之间分布差异有统计学意义 ($\chi^2=838.9\sim 1361.134$, 均 $P<0.05$), 氯吡格雷代谢类型在男性不同年龄段的差异无统计学意义 ($\chi^2=11.408$, $P>0.05$), 氯吡格雷代谢类型在女性不同年龄段的差异无统计学意义 ($\chi^2=21.262$, $P>0.05$)。ABCB1 (C3435T) 基因型 CC, CT 和 TT 的频率分别为 39.9%, 44.4% 和 15.7%, ABCB1 基因型在不同性别之间分布差异有统计学意义 ($\chi^2=139.445$, $P<0.05$)。**结论** 泉州地区心脑血管病患者 CYP2C19 基因型主要以 CYP2C19*1/*2 (42.1%) 为主, ABCB1 基因型主要以 CT (44.4%) 为主, 氯吡格雷代谢表型以中代谢 (49.1%) 为主。CYP2C19 基因型、ABCB1 基因型及氯吡格雷代谢类型在不同性别之间是有差异的。氯吡格雷代谢类型在同性不同年龄段是没有差异的。

关键词：心脑血管病；细胞色素 P450C19（CYP2C19）基因；三磷酸腺苷黏合转运体 B1（ABCB1）基因；氯吡格雷

中图分类号: R54; Q786 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2019) 06-010-06

doi:10.3969 / j.issn.1671-7414.2019.06.003

Detection and Analysis of CYP2C19 and ABCB1 Gene Polymorphism in Patients with Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases in Quanzhou of Fujian, China

JIANG Yan-cheng, CHEN Hui-hua, CHEN Ya-bin, CHEN Zi-xuan, ZHANG Zhi-shan

(Department of Laboratorial Medicine, the First Hospital of Quanzhou Affiliated to Fujian Medical University, Fujian Quanzhou 362000, China)

Abstract: objective To detect and analyze the mutations of cytochrome P4502C19 (CYP2C19) and adenosine triphosphate binding transporter B1 (ABCB1) in patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases in Quanzhou.**Methods** Whole blood samples of 2 029 patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases admitted to Quanzhou First Hospital from May 2018 to May 2019 were collected. The genotypes of CYP2C19 and ABCB1 were detected by sanger sequencing method, and the Hardy-Weinberg genetic balance anastomosis test method was applied to determine whether the selected samples were representative of the population. The patients were divided into four groups according to gender and age, and the distribution of clopidogrel metabolism-related genes CYP2C19 and ABCB1 was compared by χ^2 test and χ^2 test with R \times C table. **Results** The allelic frequencies of CYP2C19* 2 (G681A) , * 3 (G636A) , *17 (C806T) , and ABCB1 (C3435T) were 57.1 % , 10.0% , 1.5% and 60.1% , respectively. The frequency distribution of CYP2C19* 1 / * 1 , CYP2C19* 1 / * 2 , CYP2C19* 1 / *

作者简介: 蒋燕成 (1981-), 男, 硕士研究生, 主管技师, 主要研究方向: 分子生物学, E-mail: 380867373@qq.com。

通讯作者: 张志珊, 主任技师, E-mail: 554882707@qq.com。

3, CYP2C19*1/*17, CYP2C19*1/*17 was 35.5%, 42.1%, 6.4%, 0.9%, 11.1%, 3.4%, 0.4% and 0.2%, respectively. The frequency of hypermetabolism, fast metabolism, medium metabolism and slow metabolism were 0.9%, 35.5%, 49.1% and 14.5% respectively. The distribution of CYP2C19 genotype and metabolisms of clopidogrel was statistically significant among different genders ($\chi^2=838.9\sim 1\,361.134$, all $P<0.05$), and there was no statistically significant difference in metabolisms of clopidogrel among men of different age groups ($\chi^2=11.408$, $P>0.05$), and there was no statistically significant difference in metabolisms of clopidogrel among women of different age groups ($\chi^2=21.262$, $P>0.05$). The frequency of ABCB1 genotype CC, CT and TT was 39.9%, 44.4% and 15.7%, respectively. The distribution of ABCB1 genotype among different genders was statistically significant ($\chi^2=139.445$, $P<0.05$). **Conclusion** CYP2C19*1/*2 (42.1%) was the main genotype of cardiovascular and cerebrovascular patients in quanzhou region, while the main genotype of ABCB1 was CT (44.4%), and the main metabolic phenotype of clopidogrel was moderate metabolism (49.1%). The genotypes of CYP2C19, ABCB1 and clopidogrel are different between different genders. There was no difference in the metabolic pattern of clopidogrel in different age groups.

Keywords: Cardiovascular and cerebrovascular diseases; CYP2C19 gene; ABCB1 gene; clopidogrel

心脑血管疾病是心脏血管和脑血管疾病的统称,具有高患病率、高致残率和高死亡率的特点,极大危害人民群众的身体健康,居各种死因首位。氯吡格雷属于抗血小板药物,是ADP受体抑制剂,是治疗心脑血管疾病如急性冠脉综合征、脑卒中和外周血管性疾病常用的药物之一。有部分患者在常规应用氯吡格雷后呈现出无反应或者低反应的抗血小板效果,这种现象称为氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance, CR)^[1]。氯吡格雷抵抗发生的机制可能与遗传基因多态性、药物间的相互作用、血小板活化等因素相关。细胞色素P450(Cytochrome P450, CYP)是药物代谢过程中的关键酶,细胞色素P450C19(CYP2C19)是CYP家族中的重要成员^[2]。三磷酸腺苷黏合转运体B1(ABCB1)编码的P糖蛋白调控氯吡格雷在肠道内的吸收。CYP2C19, ABCB1的基因多态性是CR发生的主要遗传因素^[3]。国内外许多研究表明, CYP2C19, ABCB1的基因型具有地域和种族差异性,从而导致药物在不同人群中的疗效差异^[4-5]。本次研究通过对泉州地区2 029例心脑血管病患者CYP2C19, ABCB1基因型和等位基因分布特征进行分析,为本地区心脑血管病患者的CYP2C19, ABCB1基因筛查及氯吡格雷个体化用药提供理论依据,从而有效降低心脑血管不良事件的发生。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2018.5~2019.5在福建医科大学附属泉州市第一医院因心脑血管疾病住院的病人2 029例,其中男性1 362例,18~98岁,平均年龄63.9岁,中位年龄64岁;女性667例,30~97岁,平均年龄67.2岁,中位年龄68岁。

1.2 仪器与试剂

全自动外周血基因提取仪及试剂盒均购自苏州天隆生物科技有限公司, ABI Veriti PCR仪, ABI3500 DX测序仪均购自美国Applied Biosystem

公司, CYP2C19, ABCB1基因检测试剂盒由上海宝藤生物医药科技股份有限公司提供。

1.3 方法

抽取患者EDTA抗凝全血2~3ml,当天提取DNA,委托上海宝腾医学检验所有限公司完成DNA测序,获得目的DNA序列数据,分析基因CYP2C19*2(G681A), *3(G636A), *17(C806T), ABCB1(C3435T)4个基因多态性位点。CYP2C19基因型可分为CYP2C19*1/*1, CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3, CYP2C19*1/*17, CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3, CYP2C19*2/*17, CYP2C19*3/*3, CYP2C19*3/*17, CYP2C19*17/*17, ABCB1基因型可分为CC, CT, TT。其中CYP2C19*1/*17, CYP2C19*17/*17为超代谢型, CYP2C19*1/*1为快代谢型, CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3, CYP2C19*2/*3, CYP2C19*2/*17, CYP2C19*3/*17为中等代谢型, CYP2C19*2/*2, CYP2C19*3/*3为慢代谢型。

1.4 统计学分析

应用SPSS 20.0统计软件进行统计分析。应用Hardy-Weinberg遗传平衡吻合度检验方法,进行 χ^2 检验,以此评估样本的群体代表性。计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CYP2C19, ABCB1基因型及等位基因分布见表1。本研究采用sanger测序法检测CYP2C19*2(G681A), *3(G636A), *17(C806T), ABCB1(C3435T),各位点的基因突变频率分别为57.1%, 10.0%, 1.5%, 60.1%, CYP2C19*2(G681A)以杂合子突变GA为主(46.0%), CYP2C19*3(G636A)以野生型GG为主(90.0%), CYP2C19*17(C806T)以野生型CC为主(98.5%), ABCB1(C3435T)以杂合子突变CT为主(44.4%),

应用 Hardy-Weinberg 遗传平衡吻合度检验方法,把观察数与预期值作比较,进行 χ^2 检验,每个基因型分布的观察值和预期值差异无显著性($P>0.05$),符合遗传平衡定律,具有群体代表性。CYP2C19 基因型由多到少分布为 CYP2C19*1/*2, CYP2C19

*1/*1, CYP2C19*2/*2, 2CYP2C19*1/*3, CYP2C19*1/*17, CYP2C19*2/*3, CYP2C19*2/*17, CYP2C19*3/*17, 所占比例分别为 42.1%, 35.5%, 11.1%, 6.4%, 3.4%, 0.9%, 0.4%, 0.2%, 见表 2。

表 1 2 029 例患者 CYP2C19, ABCB1 基因型及等位基因的分布

| 基因 | 基因型 | 频率[n (%)] | 等位基因 | 频率[n (%)] | χ^2 | P |
|--------------------|-----|--------------|------|--------------|----------|-------|
| CYP2C19*2 (G681A) | GG | 871 (42.9) | G | 2 675 (65.9) | 0.559 | 0.756 |
| | GA | 933 (46.0) | A | 1 383 (34.1) | | |
| | AA | 225 (11.1) | | | | |
| CYP2C19*3 (G636A) | GG | 1 826 (90.0) | G | 3 855 (95.0) | 0.253 | 0.634 |
| | GA | 203 (10.0) | A | 203 (5.0) | | |
| | AA | 0 (0) | | | | |
| CYP2C19*17 (C806T) | CC | 1 998 (98.5) | C | 4 027 (99.2) | 0.000 | 1.000 |
| | CT | 31 (1.5) | T | 31 (0.8) | | |
| | TT | 0 (0) | | | | |
| ABCB1 (C3435T) | CC | 810 (39.9) | C | 2 520 (62.1) | 3.316 | 0.190 |
| | CT | 900 (44.4) | T | 1 538 (37.9) | | |
| | TT | 319 (15.7) | | | | |

2.2 CYP2C19 基因型在不同性别中的分布 本研究只检测到 CYP2C19*1/*1, CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3, CYP2C19*1/*17, CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3, CYP2C19*2/*17, CYP2C19*3/*17 基因型, 未检测到 CYP2C19*3/*3, CYP2C19*17/*17 基因型。

CYP2C19*1/*2, CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3, CYP2C19*2/*17 只在男性患者中检测到, 而 CYP2C19*1/*3, CYP2C19*3/*17 只在女性患者中检测到, 其男女基因型所占比例, 差异有统计学意义($\chi^2=1\,361.134$, $P<0.001$), 结果见表 2。

表 2 CYP2C19 基因型, ABCB1 基因型, 氯吡格雷代谢类型在不同性别患者中的分布 [n (%)]

| 项目 | | 男性 (n=1 362) | 女性 (n=667) | 合计 | χ^2 | P |
|-------------|--------|--------------|------------|------------|-----------|--------|
| CYP2C19 基因型 | *1/*1 | 197 (14.5) | 523 (78.4) | 720 (35.5) | 1 361.134 | <0.001 |
| | *1/*2 | 854 (62.7) | 0 (0.0) | 854 (42.1) | | |
| | *2/*2 | 225 (16.5) | 0 (0.0) | 225 (11.1) | | |
| | *1/*3 | 0 (0.0) | 129 (19.3) | 129 (6.4) | | |
| | *2/*3 | 70 (5.1) | 0 (0.0) | 70 (3.4) | | |
| | *1/*17 | 7 (0.5) | 11 (1.6) | 18 (0.9) | | |
| | *2/*17 | 9 (0.7) | 0 (0.0) | 9 (0.4) | | |
| | *3/*17 | 0 (0.0) | 4 (0.6) | 4 (0.2) | | |
| ABCB1 基因型 | TT | 175 (12.8) | 144 (21.6) | 319 (15.7) | 129.445 | <0.001 |
| | CT | 526 (38.6) | 374 (56.1) | 900 (44.4) | | |
| | CC | 661 (48.5) | 149 (22.3) | 810 (39.9) | | |
| 代谢类型 | 超代谢 | 7 (0.5) | 11 (1.6) | 18 (0.9) | 838.9 | <0.001 |
| | 快代谢 | 197 (14.5) | 523 (78.4) | 720 (35.5) | | |
| | 中等代谢 | 863 (63.4) | 133 (19.9) | 996 (49.1) | | |
| | 慢代谢 | 295 (21.7) | 0 (0.0) | 295 (14.5) | | |

2.3 ABCB1 基因型在不同性别中的分布 见表 2。男性主要以野生型 CC (48.5%) 为主, 女性主要以杂合子突变 CT (56.1%) 为主, 两者差异有统计学意义($\chi^2=129.445$, $P<0.001$)。

2.4 氯吡格雷代谢型在不同性别中的分布 根据患者的 CYP2C19 基因多态性将患者分为超代谢型、快代谢型、中等代谢型和慢代谢型。本研究 2 029 例患者中, 超代谢型、快代谢型、中等代谢型

和慢代谢型的比率分别为0.9%, 35.5%, 49.1%和14.5%, 氯吡格雷代谢型主要以中等代谢型为主, 女性患者中未检测出有慢代谢型。不同代谢型在男女中的比例, 差异有统计学意义 ($\chi^2=838.9$, $P<0.001$)。

2.5 不同年龄段氯吡格雷代谢型于不同性别中的分布 见表3。男性不同年龄段患者主要集中在中等代谢, 而女性主要为快代谢, 差异无统计学意义 ($\chi^2=11.408$, 21.262 , $P=0.696$, 0.096)。

表3 不同年龄段氯吡格雷代谢型在不同性别中的分布 [n (%)]

| 年龄 (岁) | 男性 ($n=1362$) | | | | 女性 ($n=667$) | | | |
|-----------|-----------------|------------|------------|------------|----------------|------------|------------|---------|
| | 超代谢 | 快代谢 | 中等代谢 | 慢代谢 | 超代谢 | 快代谢 | 中等代谢 | 慢代谢 |
| <40 | 0 (0.0) | 5 (0.4) | 26 (1.9) | 8 (0.6) | 0 (0.0) | 3 (0.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 40~49 | 1 (0.1) | 20 (1.5) | 87 (6.4) | 27 (2.0) | 1 (0.1) | 30 (4.6) | 7 (1.0) | 0 (0.0) |
| 50~59 | 2 (0.1) | 47 (3.5) | 182 (13.4) | 59 (4.3) | 3 (0.4) | 99 (15.2) | 41 (6.1) | 0 (0.0) |
| 60~69 | 3 (0.2) | 68 (5.0) | 265 (19.5) | 89 (6.5) | 3 (0.4) | 157 (23.9) | 32 (4.8) | 0 (0.0) |
| 70~79 | 1 (0.1) | 44 (3.2) | 196 (14.4) | 87 (6.4) | 4 (0.6) | 140 (21.6) | 36 (5.4) | 0 (0.0) |
| ≥ 80 | 0 (0.0) | 13 (1.0) | 107 (7.9) | 25 (1.8) | 0 (0.0) | 94 (14.1) | 17 (2.5) | 0 (0.0) |
| 合计 | 7 (0.5) | 197 (14.5) | 863 (63.4) | 295 (21.7) | 11 (1.5) | 523 (78.4) | 133 (19.9) | 0 (0.0) |

3 讨论

一项关于中国人口健康的全面研究报告表明, 心脑血管疾病已成为我国居民的首要死因^[6]。经皮介入治疗能够快速改善心脑血管病患者的预后, 已经成为治疗心脑血管病最主要手段之一, 同时术后并发症也日益受到重视。氯吡格雷作为抗血小板药物, 在心脑血管疾病的防治中效果显著, 许多研究表明经皮冠状动脉介入治疗术后可通过服用氯吡格雷以达抗血小板的功能, 从而降低心脑血管事件发生率。国内外指南均指出氯吡格雷还可作为缺血性脑卒中及短暂性脑缺血发作二级预防的首选抗血小板药物^[7-8]。

氯吡格雷是一种非活性前药, 需要一系列细胞色素 P450 (CYP) 酶将其转化为活性代谢物。氯吡格雷治疗存在显著的个体间变异性, 这种治疗反应的个体间变异性主要与细胞色素 CYP2C19 基因编码的基因多态性有关, 这些基因编码影响氯吡格雷的药代动力学^[9]。在应用氯吡格雷的治疗中有部分患者未达到有效的抗血小板效果, 表现为对氯吡格雷呈无反应或者低反应, 这种现象称为氯吡格雷抵抗 (clopidogrel resistance, CR)。出现氯吡格雷抵抗的患者中, 发生支架内血栓及主要心血管不良事件的危险性相对较高。2010 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 对氯吡格雷发出黑框警告: 医生对需要使用氯吡格雷治疗的患者应进行 CYP2C19 基因检查, 以此来判断患者氯吡格雷代谢的情况, 对氯吡格雷代谢不良者, 医生应考虑应用其他抗血小板药物, 或增加氯吡格雷的剂量, 以达到临床治疗的效果^[10]。CYP2C19*2, CYP2C19*3 以及 CYP2C19*17 是影响 CYP2C19 代

谢活性的主要突变型。CYP2C19*2, CYP2C19*3 影响氯吡格雷的活化, 降低氯吡格雷的抗血小板作用, CYP2C19*17 能提高患者对氯吡格雷的反应性, 降低血小板聚集率。根据 CYP2C19 的代谢活性将其分为快代谢型 (EM)、中间代谢型 (IM)、慢代谢型 (PM) 以及超快代谢型 (UM)^[11]。

研究发现, CYP2C19 等位基因在不同地域、不同人群中的发生频率具有显著差异。在亚洲人群中, CYP2C19*2, CYP2C19*3 等位基因突变占主导, 发生频率 13%~23%, 因此亚洲人群的氯吡格雷代谢型主要以中等代谢或者慢代谢为主^[12], CYP2C19*17 等位基因突变频率在非洲以及高加索人群中远远高于亚洲, 上述地区人群的氯吡格雷超代谢型明显高于亚洲^[11]。我们国家是一个多民族国家, 各个民族的遗传背景相差较大, CYP2C19 的等位基因在不同民族之间的发生率同样存在明显差异。慢代谢型在维吾尔族中的发生频率显著低于汉族、回族及蒙古族^[13]。

本研究中对 2 029 例心脑血管病患者 CYP2C19 三个位点的基因多态性即 *2, *3, *17 位点进行了检测, CYP2C19 * 2, * 3, * 17 的等位基因频率分别为 57.1 %, 10.0 %, 1.5 %, 野生纯合型, 突变杂合型、突变纯合型分别为 35.5 %, 53.3 %, 11.1 %。泉州地区等位基因 CYP2C19 * 2, * 3, * 17 频率与厦门地区极为相似, 但高于宁德、福州地区^[14-15], 这可能是因为泉州和厦门同处于福建的闽南地区, 种族间的遗传差异更小有关, 说明了即使在同一个省份, 不同地区 CYP2C19 基因多态性也是有区别的。本研究只检测到 CYP2C19 *1/*2, CYP2C19 *1/*1, CYP2C19 *2/*2, CYP2C19 *1/*3,

CYP2C19*1/*17, CYP2C19*2/*3, CYP2C19*2/*17, CYP2C19*3/*17 基因型, 未检测到 CYP2C19*3/*3, CYP2C19*17/*17 基因型。CYP2C19*1/*2, CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3, CYP2C19*2/*17 只在男性患者中检测到, 而 CYP2C19*1/*3, CYP2C19*3/*17 只在女性患者中检测到, 氯吡格雷代谢型主要以中等代谢型为主, 与李苗苗^[16]等研究相似, 女性患者中未检测出有慢代谢型, 与其他地区有所区别, 这可能与检测的标本量或者检测的方法有关, 有待于进一步研究。不同年龄段男性氯吡格雷代谢型主要为中等代谢型, 而女性则为快代谢型。说明本地区心脑血管病患者 CYP2C19 三个位点的基因多态性在男女性别中有一定的差异。

氯吡格雷在肠道转运主要受到 ABCB1 基因调控。SIMON 等^[17]研究发现, ABCB1 TT 和 CT 基因型患者服用氯吡格雷后较 CC 型患者在急性心梗、脑卒中方面预后差, 当与 CYP2C19 基因突变同时存在时, 发生心脑血管事件的风险进一步升高。ABCB1 TT 基因型有助于降低氯吡格雷活性代谢物的血浆浓度, 氯吡格雷的肠道吸收降低而导致临床疗效较差^[18]。本研究中, ABCB1 基因野生纯合型(CC)、突变杂合型(CT)、突变纯合型(TT)的频率分别为 39.9%, 44.4%, 15.7%, ABCB1 突变频率与梁欣^[19]等报道相似。CT, TT 在男女的差别无显著意义。

随着药物基因组学的深入研究, 临床上对 CYP2C19 和 ABCB1 基因多态性的关注不断增加, 分析并找到 CYP2C19 和 ABCB1 基因多态性与氯吡格雷抵抗的关系, 从而指导心脑血管病患者氯吡格雷的个体化用药, 对临床上避免不良事件的发生具有重要意义。

参考文献:

- BOZZI L M, MITCHEL B D, LEWIS J P, et al. The pharmacogenomics of anti-platelet intervention (PAPI) study: variation in platelet response to clopidogrel and aspirin[J]. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016, 14 (1): 116-124.
- 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.
- LIU Rui, ZHOU Ziyi, CHEN Yibei, et al. Associations of CYP3A4, NR112, CYP2C19 and P2RY12 polymorphisms with clopidogrel resistance in Chinese patients with ischemic stroke[J]. *Acta Pharmacol Sin*. 2016, 37 (7): 882-888.
- DEHBOZORGI M, KAMALIDEHGHAN B, HOSSEINI 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.
- PAN Yuesong, CHEN Weiqi, WANG Yilong, et al. Association between ABCB1 polymorphisms and outcomes of clopidogrel treatment in patients with minor stroke or transient ischemic attack: secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*. 2019, 76 (5): 552-560.
- ZHOU Maigeng, WANG Haidong, ZHENG Xinying, et al. Mortality, morbidity and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *The Lancet*, 2019. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30427-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30427-1).
- WANG Yongjun, LIU Ming, PU Chuanqiang. 2014 Chinese guidelines for secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack.[J] *Int J Stroke*. 2017, 12 (3): 302-320.
- KERNAN W N, OVBIAGELE B, BLACK H R, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2014, 45 (7): 2160-2236.
- JIANG Xiling, SNEHAL S, LAWRENCE J L, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel[J]. *Clin Pharmacokinet*. 2015, 54 (2): 147-166.
- FDA Drug Safety Communication. Reduced effectiveness of plavix (clopidogrel) in patients WHO are poor metabolizers of the drug [OL]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>.
- BROW S A, PEREIRAN N. Pharmacogenomic impact of CYP2C19 variation on clopidogrel therapy in precision cardiovascular medicine[J]. *J Pers Med*. 2018, 8 (1): 8.
- 张翠珍, 王培培, 蔡卫民. CYP2C19 及 ABCB1 基因多态性与艾司西酞普兰疗效的相关性研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37 (10): 996-999, 1002.
- ZHANG Cuizhen, WANG Peipei, CAI Weimin. The association of escitalopram efficacy with CYP2C19 and ABCB1 gene polymorphisms[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2017, 37 (10): 996-999, 1002.
- ZUO Liangjin, GUO Tao, XIA Dongya, et al. Allele and genotype frequencies of CYP3A4, CYP2C19, and CYP2D6 in Han, Uighur, Hui, and Mongolian Chinese populations[J]. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 2012, 16 (2): 102-108.
- 缪建辉, 陈娟. 宁德汉族 CYP2C19 基因多态性及对氯吡格雷个体化用药的指导意义 [J]. *海峡药理学*, 2018, 30 (01): 241-243.
- MIU Jianhui, CHEN Juan. CYP2C19 gene polymorphism in Ningde Han nationality and its guiding significance for individual medication of clopidogrel[J]. *Strait Pharmaceutical Journal*, 2018, 30 (1): 241-243.

- [15] 葛高顺,倪二茹,方宜臻,等. 厦门地区心血管疾病患者外周血单个核细胞 CYP2C19 基因型与表型的分布研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33 (4): 8-11, 15.
GE Gaoshun, NI Erru, FANG Yizhen, et al. Study on the distribution of CYP2C19 genotypes and phenotypes mononuclear cells of peripheral blood from patients with cardiovascular diseases in Xiamen area [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33 (4): 8-11, 15.
- [16] 李苗苗, 王玉红, 刘静. 中国沈阳地区汉族冠心病患者 CYP2C19 基因多态性分布特征 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34 (2): 5-8, 13.
LI Miaomiao, WANG Yuhong, LIU Jing. Distribution Characteristics of CYP2C19 gene polymorphism in Han patients with coronary heart disease in Shenyang, China [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34 (2): 5-8, 13.
- [17] SIMON T, VERSTUYFT C, MARY-KRAUSE M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events [J]. N Engl J Med, 2009, 360 (4): 363-375.
- [18] CALDERON-CRUZ B, RODRIGUEZ-GALVANK, MANZO-FRANCISCO L A, et al. C3435T polymorphism of the ABCB1 gene is associated with poor clopidogrel responsiveness in a Mexican population undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Thromb Res, 2015, 136 (5): 894-898.
- [19] 梁欣, 陈世财, 夏彬彬, 等. 细胞色素 P450 2C19、PON1 及 ABCB1 基因多态性与氯吡格雷抵抗的关联分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33 (7): 585-588.
LIANG Xin, CHEN Shicai, XIA Binbin, et al. Study on the association between cytochrome P450 2C19, PON1 and ABCB1 gene polymorphism and clopidogrel resistance [J]. the Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2017, 33 (7): 585-588.

收稿日期: 2019-08-05

修回日期: 2019-09-19

(上接5页)

- [4] FIEDORUK K, DANILUK T, ROZKIEWICZ D, et al. Whole-genome comparative analysis of *Campylobacter jejuni* strains isolated from patients with diarrhea in northeastern Poland [J]. Gut Pathog, 2019, 11 (1): 32.
- [5] TEE W, MIJCH A. *Campylobacter jejuni* bacteremia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients: comparison of clinical features and review [J]. Clin Infect Dis, 1998, 26 (1): 91-96.
- [6] KIM Y, SHIN J A, HAN S B, et al. Recurrent *Campylobacter jejuni* bacteremia in a patient with hypogammaglobulinemia: A case report [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96 (25): e7238.
- [7] LECUIT M, ABACHIN E, MARTIN A, et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni* [J]. N Engl J Med, 2004, 350 (3): 239-248.
- [8] LOSHAJ-SHALA A, COLZANI M, BREZOVSKA K, et al. Immunoproteomic identification of antigenic candidate *Campylobacter jejuni* and human peripheral nerve proteins involved in Guillain-Barré syndrome [J]. J Neuroimmunol, 2018, 317: 77-83.
- [9] TABOADA E N, VAN BELKUM A, YUKI N, et al. Comparative genomic analysis of *Campylobacter jejuni* associated with Guillain-Barré and Miller-Fisher syndromes: neuropathogenic and enteritis-associated isolates can share high levels of genomic similarity [J]. BMC Genomics, 2007, 8: 359.
- [10] VOJDANI A, VOJDANI E. Reaction of antibodies to *Campylobacter jejuni* and cytolethal distending toxin B with tissues and food antigens [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25 (9): 1050-1066.
- [11] HEID C A, STEVENS J, LIVAK K J, et al. Real time quantitative PCR [J]. Genome Res, 1996, 6 (10): 985-994.
- [12] PARKHILL J, WREN B W, MUNGALL K, et al. The genome sequence of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences [J]. Nature. 2000, 403 (6770): 665-668.
- [13] GUNDOGDU O, BENTLEY S D, HOLDEN M T, et al. Re-annotation and re-analysis of the *Campylobacter jejuni* NCTC11168 genome sequence [J]. BMC Genomics. 2007, 8: 162.
- [14] SLATER E R, OWEN R J. Restriction fragment length polymorphism analysis shows that the hippuricase gene of *Campylobacter jejuni* is highly conserved [J]. Lett Appl Microbiol, 1997, 25 (4): 274-278.
- [15] TRIGUI H, LEE K, THIBODEAU A, et al. Phenotypic and transcriptomic responses of *Campylobacter jejuni* suspended in an artificial freshwater medium [J]. Front Microbiol, 2017, 8: 1781.
- [16] PATRONE V, CAMPANA R, VALLORANI L, et al. CadF expression in *Campylobacter jejuni* strains incubated under low-temperature water microcosm conditions which induce the viable but non-culturable (VBNC) state [J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2013, 103 (5): 979-988.
- [17] KASSEM I I, CHANDRASHEKHAR K, RAJASHEKARA G. Of energy and survival incognito: a relationship between viable but non-culturable cells formation and inorganic polyphosphate and formate metabolism in *Campylobacter jejuni* [J]. Front Microbiol, 2013, 4: 183.
- [18] BEROAL J E B, FOLLIN-ARBELET B, BJØRNHOLT J V. Experiences from multiplex PCR diagnostics of faeces in hospitalised patients: clinical significance of enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) and culture negative campylobacter [J]. BMC Infect Dis. 2019, 19 (1): 630.

收稿日期: 2019-05-27

修回日期: 2019-07-25