

泉州地区汉族冠状动脉粥样硬化性心脏病人群 I 相药物代谢酶 CYP2C19 基因多态性分布研究

廖琳洁, 陈德志, 陈巧辉, 陈志民[△]

(中国人民解放军第180医院静脉药液配置中心, 福建 泉州 362000)

摘要:目的 调查泉州地区汉族冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)人群 CYP2C19 *1, *2, *3 基因型的分布情况。方法 采用基因微阵列芯片法检测 210 例确诊为冠心病、籍贯在泉州且无亲缘关系的患者 CYP2C19 基因型, 并结合已有文献报道作对比分析。结果 CYP2C19 *1, *2, *3 等位基因的分布频率分别为 60.48%, 33.10%, 6.43%; CYP2C19 *1/*1, *1/*2, *1/*3, *2/*2, *2/*3, *3/*3 基因型分布频率分别为 32.86%, 45.71%, 9.52%, 8.57%, 3.33%, 0; 等位基因和各基因型在不同性别、年龄中的分布无显著差异($P > 0.05$)。结论 CYP2C19 基因多态性分布与我国中部和南方地区的汉族健康人群相似, 与沈阳汉族、回族、维吾尔族、哈萨克族人群差异显著。

关键词: CYP2C19; 基因多态性; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 汉族

中图分类号: R394.3

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)13-0012-04

Study on Distribution of Phase I Drug Metabolizing Enzyme CYP2C19 Genetic Polymorphism in Han Nationally Patients with Coronary Artery Disease from Quanzhou City

Liao Linjie, Chen Dezhi, Chen Qiaohui, Chen Zhimin

(Pharmacy Intravenous Admixture Services, 180 Hospital of PLA, Quanzhou, Fujian, China 362000)

Abstract: Objective To investigate the distribution of CYP2C19 *1, *2, *3 genetic polymorphism in Han nationally patients with coronary artery disease(CAD) from Quanzhou city. **Methods** The CYP2C19 genotypes of 210 CAD patients without kinship from Quanzhou area were determined by gene microarray chip method. A comparative analysis was carried out on the basis of the existing literature. **Results** The allele frequencies of CYP2C19 *1, *2, *3 were 60.48%, 33.10% and 6.43%, the genotype frequencies of CYP2C19 *1/*1, *1/*2, *1/*3, *2/*2, *2/*3, *3/*3 were 32.86%, 45.71%, 9.52%, 8.57%, 3.33%, 0. There was no significant difference in the distribution of alleles and genotypes between different genders and ages($P > 0.05$). **Conclusion** The distribution of CYP2C19 genetic polymorphism in CAD patients of Han nationally from Quanzhou city is similar to that in healthy Han nationally from the central and southern regions of China, but it has significant difference from those of Han nationally in Shenyang city, Hui nationally, Uygur nationally, Kazakand nationally.

Key words: CYP2C19; genetic polymorphism; coronary artery disease; Han nationally

细胞色素 P450 氧化酶是参与 I 相药物代谢最重要的酶, 是目前已知底物最广泛的生物转化酶类, 是一组结构和功能相近的超家族基因编码的同工酶, 主要存在于肝微粒体中, 参与了人体内 40% ~ 50% 的药物代谢。CYP2C19 是 CYP 家族中的重要一员, 许多内源性底物、环境污染物及临床约 10% 的药物都由其催化代谢, 涉及药物包括质子泵抑制剂、三环类抗抑郁药、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、苯二氮䓬类、巴比妥类、普萘洛尔、S-美芬妥英等^[1]。其基因呈多态性分布, CYP2C19 *1 等位基因是野生型, 编码正常活性酶蛋白。*2, *3 等位基因是在亚洲人群中常见的突变类型, 均编码无活性酶蛋白, 这 2 个等位基因可解释在东方人中 99% 弱代谢表型^[2-3]。代谢表型的差异导致经该酶代谢药物作用的个体差异。近年来, 多有我国各地区不同民

族 CYP2C19 基因多态性调查情况的报道, 但尚无泉州及周边地区的相关报道。本研究中考察泉州地区汉族冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)人群 CYP2C19 *1, *2, *3 基因型的分布情况, 并与其他地区汉族人群作比较, 为本地区相关人群个体化精准给药方案的制订和临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料收集

连续收集心内科确诊为冠心病、籍贯为泉州且无亲缘关系的住院患者 210 例。其中, 男 154 例, 平均年龄(58.88 ± 1.14)岁; 女 56 例, 平均年龄(56.82 ± 2.10)岁。

1.2 方法

CYP2C19 基因型检测: 采集上述人群静脉血 2 mL, 置 EDTA 抗凝管内, 用血液基因组提取试剂盒提取样本

第一作者: 廖琳洁, 女, 大学本科, 药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)liaolj0595@163.com。

[△]通信作者: 陈志民, 男, 大学本科, 主管药师, 研究方向为医院药事管理, (电话)0595-28919531(电子信箱)13313835566@163.com。

DNA,采用聚合酶链反应微阵列芯片杂交方法测定 CYP2C19 * 1, * 2, * 3 基因型。试剂和仪器均为上海百傲科技有限公司配套试剂盒及 Bai O 系列仪器,严格按照试剂和仪器说明书操作规程进行操作。

代谢表型:无功能缺失等位基因的 CYP2C19 * 1/* 1 为快代谢型(EM);携带 1 个功能缺失等位基因的 CYP2C19 * 1/* 2 和 CYP2C19 * 1/* 3 为中间代谢型(IM);携带 2 个功能缺失等位基因的 CYP2C19 * 2/* 2, CYP2C19 * 2/* 3 和 CYP2C19 * 3/* 3 为慢代谢型(PM)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。按 Hardy - Weinberg 平衡定律验证样本群体代表性,等位基因及基因型采用计数法计算。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CYP2C19 基因多态性分布情况

本研究人群中 CYP2C19 * 1, * 2, * 3 等位基因分布符合 Hardy - Weinberg 平衡定律($P > 0.05$),提示入选对象具有群体代表性,详见表 1。本研究人群 CYP2C19 * 1, * 2, * 3 等位基因分布频率分别为 60.48%, 33.10%, 6.43%, CYP2C19 * 1/* 1, * 1/* 2, * 1/* 3, * 2/* 2, * 2/* 3 基因型分布频率分别为

32.86%, 45.71%, 9.52%, 8.57%, 3.33%, 暂未发现 * 3/* 3 基因型。EM, IM, PM 分别为 69, 116, 25 例,频率分别为 32.86%, 55.23%, 11.90%。结果见表 2。

2.2 不同性别 CYP2C19 基因型分布情况

按人群性别分组后对 CYP2C19 等位基因分布频率、基因型分布频率进行比较($P > 0.05$),结果见表 2。

2.3 不同年龄组 CYP2C19 基因型分布情况

按人群年龄分组后对 CYP2C19 等位基因分布频率、基因型分布频率进行比较($P > 0.05$),结果见表 3。

2.4 与其他地区、不同民族人群的比较

将本研究人群 CYP2C19 等位基因和基因型分布情况分别与福建、广东、河南、云南、沈阳汉族健康人群及回族、维吾尔族、哈萨克族人群进行比较:在等位基因分布方面,本研究人群与福建、广东、河南、云南、沈阳汉族健康人群相似($P = 0.84, 0.22, 0.87, 0.77, 0.30$),与回族、维吾尔族、哈萨克族人群差异显著($P = 0.00$);在基因型分布方面,本研究人群与福建、广东、河南、云南汉族健康人群相似($P = 0.46, 0.22, 0.88, 0.33$),与沈阳汉族、回族、维吾尔族、哈萨克族人群差异显著($P = 0.02, 0.00, 0.00, 0.00$),详见表 4。

3 讨论

CYP2C19 基因位于人 10 号染色体长臂上(10q24.1-10q24.3),包含 9 个外显子和 8 个内含子。CYP2C19 * 2 是外显子 5 第 686 位碱基发生 G→A 突

表 1 泉州汉族冠心病人群 CYP2C19 * 2, * 3 位点 Hardy - Weinberg 平衡检验结果(例, $n = 210$)

指标	CYP2C19 * 2 位点					CYP2C19 * 3 位点				
	GG	GA	AA	G	A	GG	GA	AA	G	A
实际频数	89	103	18	281	139	183	27	0	393	27
理论频数	94	93	23			184	25	1		
χ^2 值			1.26					1.08		
P 值			0.53					0.58		

表 2 不同性别 CYP2C19 基因型分布比较(%)

性别	等位基因分布频率			基因型分布频率					
	* 1	* 2	* 3	* 1/* 1	* 1/* 2	* 1/* 3	* 2/* 2	* 2/* 3	* 3/* 3
男性($n = 154$)	60.71	33.77	5.52	31.82	49.35	8.44	7.79	2.60	0
女性($n = 56$)	59.82	31.25	8.93	35.71	35.72	12.50	10.71	5.36	0
χ^2 值		1.65					3.92		
P 值		0.44					0.42		
合计($n = 210$)	60.48	33.10	6.43	32.86	45.71	9.52	8.57	3.33	0

表 3 不同年龄 CYP2C19 基因型分布比较(%)

年龄	等位基因分布频率			基因型分布频率				
	* 1	* 2	* 3	* 1/* 1	* 1/* 2	* 1/* 3	* 2/* 2	* 2/* 3
< 60 岁($n = 99$)	60.61	35.35	4.04	32.32	51.52	5.05	8.08	3.03
≥ 60 岁($n = 111$)	60.36	31.08	8.56	33.33	40.54	13.51	9.01	3.60
χ^2 值		3.90					5.43	
P 值		0.14					0.25	

表4 不同地区、不同民族人群比较(%)

地区/民族	例数	等位基因频率			P 值	基因型频率						P 值
		* 1	* 2	* 3		* 1 / * 1	* 1 / * 2	* 1 / * 3	* 2 / * 2	* 2 / * 3	* 3 / * 3	
泉州汉族	210	60.48	33.10	6.43		32.86	45.71	9.52	8.57	3.33	0.00	
福建汉族 ^[4]	1 001	61.43	32.37	5.80	0.84	37.26	40.56	7.39	9.79	4.20	0.00	0.46
广东汉族 ^[5]	155	60.65	29.67	9.68	0.22	36.78	34.83	12.90	9.03	6.45	0.00	0.22
河南汉族 ^[6]	210	58.81	34.77	6.43	0.87	32.38	44.76	8.09	10.48	3.81	0.48	0.88
云南汉族 ^[7]	96	63.55	30.74	5.73	0.77	41.67	37.50	6.25	10.42	3.13	1.04	0.33
沈阳汉族 ^[8]	136	56.25	38.60	5.15	0.30	35.29	38.97	2.94	15.44	7.35	0.00	0.02
银川回族 ^[8]	164	45.43	49.39	5.19	0.00	19.51	47.56	4.27	23.17	4.88	0.61	0.00
维吾尔族 ^[9]	276	78.45	18.30	3.26	0.00	62.68	27.17	4.35	4.35	0.72	0.72	0.00
哈萨克族 ^[9]	210	75.01	21.43	3.57	0.00	56.19	32.38	5.24	4.76	0.95	0.47	0.00

变,从而产生了一个异常的剪切位点,引起 40 bp 的碱基发生缺失,改变了 mRNA 的阅读框架,从而使蛋白的合成过早终止,生成一个缺乏血红素结合位点的无功能酶蛋白^[4]。CYP2C19 * 3 是在外显子 4 的第 636 位碱基处发生 G→A 突变,产生了未成熟的终止密码子代替了色氨酸,导致蛋白合成提前终止,产生 1 个 211 个氨基酸的缺乏血红素及底物结合区而无活性蛋白^[5]。IM (* 1 / * 2 或 * 1, * 3)产生的酶催化活性下降,仅为 EM (* 1 / * 1)酶活性的 10% ~ 45%,PM (* 2 / * 2, * 2 / * 3 或 * 3 / * 3)产生的酶活性仅为正常的 1% ~ 5%^[6]。

本研究中,泉州汉族冠心病人群的 CYP2C19 基因多态性分布情况在不同性别和年龄层次中的分布均无差异,且与福建汉族健康人群^[7]无显著差异($P=0.461>0.05$),提示 CYP2C19 * 2, * 3 等位基因与冠心病发病的相关性不大,与张冬青等^[8]的研究结论一致,但仍需结合多因素多层次分析校正后确认。多项研究表明,CYP2C19 * 2, * 3 等位基因(尤其是 * 2 等位基因)增加氯吡格雷抵抗、经皮冠状动脉介入(PCI)术后支架内血栓形成、严重不良心血管事件的发生风险^[9-10]。Simon 等^[11]研究指出,2 208 例急性心肌梗死患者中 1 535 例接受 PCI 治疗者,携带 2 个突变等位基因患者心血管事件发生率是非携带者的 3.58 倍(95% CI, 1.71 ~ 7.51)。Gladding 等^[12]提出,对于携带功能缺陷性 CYP2C19 变异基因的患者,增加氯吡格雷剂量可提高其抗血小板效果。特别是,同时携带 2 个突变等位基因的患者建议联合抗凝治疗或换用替格瑞洛等无需活化的新一代抗血小板药^[13]。

本研究结果显示,泉州汉族冠心病人群中携带有 CYP2C19 * 2, * 3 突变等位基因者高达 67.13%,我国其他地区汉族人群中携带此二突变等位基因者也约有 60%^[7,14-18],显著高于回族、维吾尔族、哈萨克族人群;且冠心病人群多为中老年人群,常合并其他疾病如消化道溃疡、肺部感染、失眠、抑郁、癫痫等,除常用氯吡格雷抗血小板治疗外,还会经常用到奥美拉唑等质子泵抑制剂及伏立康唑、地西泮、西酞普兰、丙戊酸钠等药物,均

有经 CYP2C19 途径代谢。因此,研究汉族冠心病人群中的 CYP2C19 基因多态性对指导该人群的合理用药、减少不良反应发生具有重要意义。

泉州地区汉族人口主要由东晋末期和唐代末期大量中原汉族入闽与当地百越人融合发展而来^[19]。通过与我国不同地区汉族比较可知,泉州汉族人群与广东、河南、云南等中南部地区汉族人群的 CYP2C19 基因多态性分布相似,与沈阳地区汉族人群在 CYP2C19 基因型的分布上则有显著差异,而汉族与回族、维吾尔族、哈萨克族人群在 CYP2C19 等位基因和基因型的分布上差异显著($P=0.00$),说明 CYP2C19 基因多态性在不同种族间差异较大,同一民族在不同地区的渊源、发展也会产生较大差异,再考虑到肝药酶的可诱导性,临床应注意地区、种族的影响,以更好地指导个体化合理用药,具体仍需进行扩大样本量的多因素、多中心研究证实。

参考文献:

- [1] Courts RT, Urichuk LJ. Polymorphic cytochromes P450 and drugs used in psychiatry[J]. Cell Mol Neurobiol, 1999, 19(3): 325-354.
- [2] Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(9): 1742-1750.
- [3] Fontana P, Senouf D, Mach F, et al. Biological effect of increased maintenance dose of clopidogrel in cardiovascular outpatients and influence of the cytochrome P450C19 * 2 allele on clopidogrel responsiveness[J]. Thromb Res, 2008, 121(4): 463-468.
- [4] De Morais SM, Wiikinson GR, Blaisdell J, et al. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in Humans[J]. The Journal of Biological Chemistry, 1994, 269(22): 15419-15422.
- [5] De Morais SM, Wiikinson GR, Blaisdell J, et al. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese[J]. Molecular Pharmacology, 1994, 46(4): 594-598.
- [6] Chen Z, Foster MW, Zhang J, et al. An essential role for mitochondrial aldehyde dehydrogenase in nitroglycerin bioactivation[J].