

云南汉族人群 CYP2C19 基因多态性分析

简斌¹⁾, 张涛¹⁾, 肖俊会¹⁾, 王娟¹⁾, 王家宁¹⁾, 喻卓²⁾

(1) 湖北医药学院附属人民医院心脏中心内科, 湖北十堰 442000; 2) 昆明医科大学第一附属医院心内科, 云南昆明 650032)

[摘要] 目的 调查云南地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性分布特征. 方法 采用基因芯片法 (DNA microarray) 对 96 例云南健康汉族人群 CYP2C19 基因多态性进行分析. 结果 云南汉族人群 CYP2C19*1/*1、CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3、CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3 和 CYP2C19*3/*3 基因型出现频率分别为 41.7%、37.5%、6.3%、10.4%、3.1% 和 1.0%. 结论 云南汉族人群基因型分布与我国的畲族、蒙古族及其他各地区的汉族人群相似; 而与维吾尔族、回族、撒拉族、哈萨克族人明显不同.

[关键词] CYP2C19 基因; 基因多态性; 云南汉族

[中图分类号] R394-33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 11-0017-03

Genetic Polymorphism Analysis of CYP2C19 in Yunnan Han Population

JIAN Bin¹⁾, ZHANG Tao¹⁾, XIAO Jun-hui¹⁾, WANG Juan¹⁾, WANG Jia-ning¹⁾, YU Zhuo²⁾

(1) Dept. of Cardiology, Renmin Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan Hubei 442000; 2) Dept. of Cardiology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the distribution of CYP2C19 polymorphisms in Yunnan Han population. **Methods** The CYP2C19 genotypes of 96 healthy Yunnan Han population were detected by DNA microarray technology. **Results** The genotype frequencies of CYP2C19*1/*1, CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3, CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3 and CYP2C19*3/*3 were 41.7%, 37.5%, 6.3%, 10.4%, 3.1% and 1.0% respectively. **Conclusion** The frequencies of CYP2C19 genotype were similar to the report of Chinese She, Mongolian, Tibetan, and other Han population in China, but different from that of Chinese Uygur, Sala, Hui, KazaKh populations.

[Key words] CYP2C19; Genetic polymorphism; Yunnan Han population

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 是当今世界威胁人类健康最重要的心血管疾病之一. 氯吡格雷是临床使用最广泛的抗血小板药物, 其联合阿司匹林广泛用于冠心病的 I 级及 II 级预防, 可显著减低不良心血管事件的发生率, 降低支架内血栓的形成. 然而, 由于患者对抗血小板药物的反应存在显著差异, 部分患者服用氯吡格雷后血小板功能未得到有效抑制, 仍反复发生血栓性事件, 称之为氯吡格雷抵抗 (clopidogrel resistance, CR), 并认为其代谢相关基因 CYP2C19 多态性是导致这种现象的重要原因^[1]. 因此, 笔者初步探索了云南地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性的分布特征, 为本地区汉族人群的临床合理用药提供理论指导.

1 资料与方法

1.1 研究对象

随机选取昆明医科大学第一附属医院心内科体检的云南汉族无亲缘关系的健康人群 96 例作为研究对象, 其中男性 51 例, 女性 45 例, 年龄 18~55 岁.

1.2 试剂与仪器

dNTP、DNA Marker、CYP2C19 基因检测试剂盒 (DNA 微阵列芯片法)、DNA 提取纯化试剂盒、PCR 仪 CYP2C19*2、CYP2C19*3 引物合成、PCR 仪、e-Hyb 全自动杂交仪、生物芯片识读仪等主要试剂与仪器均由上海百傲科技有限公司提供.

1.3 方法

基因组 DNA 的提取, 抽取外周静脉血 3 mL,

[基金项目] 湖北省高等学校大学生创新创业训练计划项目 (201410929016)

[作者简介] 简斌 (1985~), 男, 湖北十堰市人, 医学硕士, 住院医师, 主要从事心血管内科临床与研究工作.

[通讯作者] 喻卓. E-mail: dr_yuzhuo@163.com

按照全血基因组 DNA 提取试剂盒的流程提取基因组 DNA。

1.4 统计学处理

按 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律计算基因型频率, 并将所获数据作 Hardy-Weinberg 定律的吻合度测验 (χ^2 检验), 验证数据的准确性和群体代表性。基因型分布和等位基因频率的组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 平衡检验

CYP2C19 等位基因分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 ($P > 0.05$), 说明该人群 CYP2C19 的检测结果具有代表性。

2.2 基因型分布情况

野生型纯合子 CYP2C19* 1/* 1 所占比例最多 (41.7%); 突变杂合子占 43.8%, CYP2C19* 1* 2、CYP2C19* 1* 3 分别占 37.5% 和 6.3%; 完全突变型 CYP2C19* 2* 2、CYP2C19* 2* 3、CYP2C19* 3* 3 分别为 10.4%, 3.1% 和 1.0%, 见表 1。

2.3 CYP2C19 基因代谢表型分布情况

云南地区汉族人群代谢表型分布中以中间代谢型为主 (41.7%), 其次为强代谢型 (41.7%), 弱代谢所占比例为 14.5%, 见表 2。

2.4 云南汉族人群 CYP2C19 基因多态性与其他地区汉族人群的比较

在等位基因方面, 云南汉族与北京、甘肃两地汉族人之间 CYP2C19 等位基因分布统计学上具有显著性差异 ($P < 0.01$)。但在基因型分布上, 上述各地相近 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.5 云南汉族人群 CYP2C19 基因多态性与回、藏、维等少数民族的比较

在等位基因方面, 回族、维吾尔族、哈萨克族与云南汉族人群相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 在基因型分布上撒拉族、哈萨克族与汉族人比较 $P < 0.05$, 维吾尔族野生型纯合子

CYP2C19* 1/* 1 明显少于汉族 (6.3% vs 41.7%), 差异有统计学意义, $P < 0.01$, 见表 4。

3 讨论

CYP2C19 酶是细胞色素 P450 酶系中一个重要的药酶, 它参与了包括氯吡格雷等在内的大多数经肝脏代谢药物的生物转化过程。目前, 国内外多个研究项目研究结果显示 CYP2C19 基因上的多个等位基因多态位点与氯吡格雷的抗血小板反应多样性密切相关^[14,15]。且这种多态性分布特点存在明显的地区和种族间的差异^[16]。白种人慢代谢型发生率与沙特阿拉伯人相近为 3%~5%, 黑人介于白种人与东方人之间, 而东方人 PM 的发生率在 13%~23%。

表 1 云南汉族 CYP2C19 基因型分布 (n)

Tab. 1 The genotype frequency of CYP2C19 in Yunnan Han population (n)

基因型	人数	频率(%)
CYP2C19* 1/* 1	40	41.7
CYP2C19* 1/* 2	36	37.5
CYP2C19* 1/* 3	6	6.3
CYP2C19* 2/* 2	10	10.4
CYP2C19* 2/* 3	3	3.1
CYP2C19* 3/* 3	1	1.0

表 2 云南汉族 CYP2C19 基因表型频率分布 (n)

Tab. 2 The phenotype distribution of CYP2C19 in Yunnan Han population (n)

分型	人数	频率(%)
EM 型	40	41.7
IM 型	42	43.8
PM 型	14	14.5

表 3 云南健康汉族人群 CYP2C19 基因与其他地区汉族人群的比较 (%)

Tab. 3 The genotype and allele frequencies of CYP2C19 in Yunnan population compared with other Han populations in China (%)

地区	n	等位基因频率(%)			基因型频率(%)					
		* 1	* 2	* 3	* 1/* 1	* 1/* 2	* 1/* 3	* 2/* 2	* 2/* 3	* 3/* 3
云南	96	63.6	30.7	5.7	41.7	37.5	6.3	10.4	3.1	1.0
江苏 ^[2]	81	60.0	29.1	10.9	38.3	37.0	8.7	3.7	11.1	1.2
辽宁 ^[3]	136	56.0	39.0	5.0	36.0	39.0	3.0	15.0	7.0	0
广东 ^[4]	155	60.6	29.7	9.7	36.8	34.8	12.9	9.0	6.5	0
北京 ^{[5]*}	283	28.3	58.3	13.4	42.4	35.3	8.1	9.5	3.9	0.7
甘肃 ^{[6]*}	104	28.8	55.8	15.4	43.3	35.6	6.7	7.7	4.8	1.9
新疆 ^[7]	104	60.5	33.3	6.2	35.6	36.5	7.7	11.5	2.9	5.8
浙江 ^[8]	148	63.9	28.0	8.1	41.2	34.5	10.8	8.1	5.4	0
河南 ^[9]	210	58.9	34.7	6.4	32.4	44.8	8.1	10.5	3.8	0.5

与云南汉族比较, * $P < 0.01$ 。

表 4 云南汉族人群 CYP 2C19 基因与回、藏、维等少数民族的比较 (%)

Tab. 4 The genotype and allele frequencies of CYP2C19 in Han compared with Hui, Tibetan, Uygur and other ethnic minorities in China (%)

民族	n	等位基因频率(%)			基因型频率(%)					
		* 1	* 2	* 3	* 1/* 1	* 1/* 2	* 1/* 3	* 2/* 2	* 2/* 3	* 3/* 3
汉	96	63.6	30.7	5.7	41.7	37.5	6.3	10.4	3.1	1.0
维 ^[7]	96	51.0	48.2	0.8	6.3	86.5	0	4.1	0	3.1
撒 ^[10]	99	56.6	29.8	13.6	30.3	36.4	16.2	6.1	11.1	0
回 ^[9]	164	45.0	50.0	5.0	19.5	47.6	4.3	23.2	4.8	0.6
畲 ^[8]	163	63.2	32.5	4.3	41.1	38.7	5.5	1.2	1.8	0.6
蒙 ^[11]	280	72.0	24.0	4.0	51.0	35.0	6.0	6.0	1.0	1.0
哈 ^[12]	107	76.6	15.4	8.0	60.7	21.5	10.3	3.7	1.9	1.9
藏 ^[13]	86	68.0	30.8	1.2	45.4	43.0	2.3	9.3	0	0

与云南汉族比较, * $P < 0.05$.

本实验结果表明, CYP2C19 代谢表型以中间代谢型的频率最高 (43.8%), 其次是快代谢型 (41.7%), 慢代谢型 (14.5%) 最低; CYP2C19 * 1 / * 1、CYP2C19* 1 / * 2、CYP2C19* 1 / * 3、CYP2C19* 2 / * 2、CYP2C19* 2 / * 3 和 CYP2C19* 3 / * 3 基因型出现频率分别为 41.7%、37.5%、6.3%、10.4%、3.1% 和 1.0%。该结果与中国江苏、辽宁、广东、北京、甘肃、新疆、浙江、河南等地汉族人群、我国的畲族、蒙古族和藏族相近; 与维吾尔族、回族、撒拉族、哈萨克族分布明显不同。

目前, 国内已有多个地区关于 CYP2C19 基因多态性分布的相关研究, 云南处于中国西南, 有着特殊的地域环境和人口特征, 对我国云南地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性的收集和分析, 填补了本地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性分布的空白, 也为优化临床相关药物的治疗, 指导临床医生合理用药提供一定的参考价值。

[参考文献]

- [1] 孙文珊, 李永坤, 徐格林. 氯吡格雷抵抗与基因多态性 [J]. 国际脑血管病杂志, 2012, 19(11): 841 - 844.
- [2] 顾连云, 赵萍. CYP2C19 基因多态性在江苏及其周边地区汉族人群的调查研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(1): 125 - 128.
- [3] 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.
- [4] 王红, 李瑜元, 聂玉强, 等. 广州地区肝酶 CYP2C19 基因型人群调查 [J]. 广东医学, 2004, 25(10): 1 204 - 1 206.
- [5] ZHOU J, LV H, KANG X X. Genetic polymorphism analysis of cytochrome P450 2C19 among gender, age and body mass index in Chinese Han population [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2007, 12(2): 208.
- [6] 郭志强, 贾正平, 马骏, 等. 甘肃汉族人群细胞色素 P₄₅₀ (450) 2C19 基因多态性分析 [J]. 中国药房, 2010, 21(14): 1 285 - 1 287.
- [7] 阿力木, 卡德尔, 阿木提, 等. 维吾尔族和汉族人群 CYP2C19 基因多态性分析 [J]. 新疆医科大学学报, 2007, 30(2): 130 - 132.
- [8] 闫春兰, 詹金彪, 陈枢青. 浙江省汉族与畲族 CYP2C19 基因多态性研究 [J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(11): 866 - 868.
- [9] 张莉蓉, 张伟, 阴振坤, 等. 河南地区汉族人群药物代谢酶 CYP2C19, NAT2 和 TPMT 基因多态性分析 (英文) [J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25 (8): 561 - 566.
- [10] 李永芳, 杨梅, 寇毅英. 青海撒拉族人群 CYP2C19 基因多态性研究 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(7): 539 - 542.
- [11] YANG Z F, CUI H W, HASI T, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes 2C9 and 2C19 in a healthy Mongolian population in China [J]. Genet Mol Res, 2010, 9(3): 1 844 - 1 851.
- [12] WANG S M, ZHU A P, LI D, et al. Frequencies of genotypes and alleles of the functional SNPs in CYP2C19 and CYP2E1 in mainland Chinese Kazakh, Uygur and Han populations [J]. J Hum Genet, 2009, 54 (6): 372 - 375.
- [13] 郭志强, 贾正平, 马骏, 等. 甘肃回族藏族人群 CYP2C19 基因多态性分析 [J]. 实用药物与临床, 2010, 10 (05): 350 - 353.
- [14] 唐晓芳, 何晨, 袁晋青, 等. 细胞色素 P450 2C19 基因多态性对介入术后服用氯吡格雷冠心病患者临床预后的影响 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 617 - 620.
- [15] LU F M, TONG Z L, MAO Y M, et al. Impact of proton pump inhibitor omeprazole on the antiplatelet effect of clopidogrel in individuals with various CYP2C19*2 genotypes [J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2012, 29(4): 478 - 481.
- [16] YOUSEF A M, BULATOVA N R, NEWMAN W, et al. Allele and genotype frequencies of the polymorphic cytochrome P450 genes (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 and CYP2C19) in the Jordanian population [J]. Molecular Biology Reports, 2012, 39(10): 9 423 - 9 433.

(2015 - 06 - 22 收稿)