

• 论 著 •

陕西地区 CYP2C19 基因多态性在不同性别、年龄、民族冠心病患者中的分布特征以及与国内其他地区的对比分析*

马文兵^{1,2}, 张李婷¹, 任晓东¹, 杨 爽¹, 罗 宇¹, 董海燕¹, 卢晓云², 封卫毅^{1△}

(1. 西安交通大学第一附属医院药学部, 陕西西安 710061; 2. 西安交通大学生命科学与技术学院, 陕西西安 710049)

摘 要:目的 探讨陕西地区冠心病治疗患者 CYP2C19 基因多态性分布情况。方法 选取该院冠心病治疗患者 4 248 例, 检测 CYP2C19 的基因型, 统计等位基因及代谢表型分布特征, 并对比不同地区汉族和其他民族等位基因及代谢表型分布差异。结果 CYP2C19 * 1、CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 3 种等位基因的频率分别为 64. 67%、30. 65%、4. 68%; 快代谢型(* 1/* 1) 1 749 例, 发生率 41. 17%, 中间代谢型(* 1/* 2、* 1/* 3) 1 996 例, 发生率 46. 99%, 慢代谢型(* 2/* 2、* 2/* 3、* 3/* 3) 503 例, 发生率 11. 84%; 不同性别之间基因型及代谢型分布差异无统计学意义($P>0. 05$); 不同年龄段患者 CYP2C19 基因型分布差异无统计学意义($P>0. 05$), 等位基因分布差异有统计学意义($P<0. 05$); 我国不同地区汉族人群等位基因分布差异有统计学意义($P<0. 05$), 代谢型分布差异无统计学意义($P>0. 05$); 不同民族等位基因及代谢型分布差异均有统计学意义($P<0. 05$)。结论 陕西地区冠心病患者基因型主要以 CYP2C19 * 1/* 2 为主, 代谢表型主要以中间代谢型为主, 可以评估其氯吡格雷抵抗风险, 为患者制定个体化的抗血小板治疗方案。

关键词:冠心病; 氯吡格雷; CYP2C19; 陕西
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2020. 05. 013 **中图法分类号:**R446. 9
文章编号:1673-4130(2020)05-0568-05 **文献标识码:**A

Distribution of CYP2C19 gene polymorphisms in different sex, age and ethnic groups of patients with coronary heart disease in Shaanxi province and a comparative analysis with other areas in China*

MA Wenbing^{1,2}, ZHANG Liting¹, REN Xiaodong¹, YANG Shuang¹, LUO Yu¹,
DONG Haiyan¹, LU Xiaoyun², FENG Weiye^{1△}

(1. Department of Pharmacology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China; 2. The School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710049, China)

Abstract: Objective To investigate the distribution of CYP2C19 gene polymorphism in patients with coronary heart disease (CAD) in Shaanxi province. **Methods** The genotype of CYP2C19 was detected in 4 248 patients with coronary heart disease treated in our hospital. The distribution characteristics of alleles and metabolic phenotypes were analyzed, and the differences of alleles and metabolic phenotypes between Han and other nationalities in different regions were compared. **Results** The frequencies of CYP2C19 * 1, CYP2C19 * 2 and CYP2C19 * 3 were 64. 67%, 30. 65% and 4. 68%, respectively. As the genotype, EM(* 1* 1) was 41. 17% ($n=1\ 749$), IM(* 1/* 2, * 1/* 3) was 46. 99% ($n=1\ 996$), and PM(* 2/* 2, * 2/* 3, * 3/* 3) was 11. 84% ($n=503$). There was no significant difference in genotype and metabolic type distribution among different genders($P>0. 05$), and there was no significant difference in CYP2C19 genotype distribution among different age groups($P>0. 05$), but there was significant difference in allele distribution($P<0. 05$). There were statistical differences in the distribution of alleles in different areas of Chinese Han population($P<0. 05$), but there was no significant difference in the distribution of metabolite($P>0. 05$). There were significant differences in the distribution of alleles and metabolites among different ethnic groups($P<0. 05$). **Conclusion** The genotypes of coronary heart disease patients in Shaanxi are mainly CYP2C19 * 1/* 2, and the met-

* 基金项目: 西安交通大学第一附属医院基金(2017MS-04); 西安交通大学第一附属医院临床研究基金(XJTU1AF-CRF-2016-002)。
作者简介: 马文兵, 男, 药师, 主要从事医院药学和肿瘤血管新生方面研究。 △ 通信作者, E-mail: fengweiye@mail. xjtu. edu. cn。
本文引用格式: 马文兵, 张李婷, 任晓东, 等. 陕西地区冠心病患者 CYP2C19 基因多态性在不同性别、年龄、民族的分布特征以及与国内其他地区的对比分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(5): 568-572.

abolic phenotype is mainly based on intermediate metabolites, which can assess the risk of clopidogrel resistance and develop individualized antiplatelet therapy for patients.

Key words: coronary heart disease; clopidogrel; CYP2C19; Shaanxi

近年来随着人们生活方式的日益改变,冠心病发病率在我国也是逐年增加,冠心病介入治疗已成为缓解心绞痛症状的重要手段。抗血小板治疗目前仍是预防 PCI 手术前后血栓形成以及支架内再狭窄的重要手段。氯吡格雷和阿司匹林双重抗血小板治疗是急性冠状动脉综合征的主要治疗方法之一。尽管新的 P2Y₁₂ 抑制剂(如普拉格雷和替格瑞洛)比氯吡格雷更有效,然而氯吡格雷具有出血风险小、成本效益相对较高的优点,因此氯吡格雷大多数情况下仍被将作为首选治疗药物^[1-2]。但在使用氯吡格雷治疗时,存在部分患者对该药物的抗血小板作用呈现低反应或无反应的现象,此现象被称为氯吡格雷抵抗(CR)。由于 CR 现象的存在,会严重影响药物的抗凝效果。氯吡格雷是一种前体药物,只有通过细胞色素 P-450 (CYP)系统转化为氯吡格雷活性代谢物后才能发挥抗血小板作用。CYP2C19 可能是氯吡格雷代谢活化过程中的关键同工酶,参与内源性底物、环境污染物和约 2% 的临床药物的催化代谢。国内外研究表明, CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷代谢有关。此外,由于基因多态性, CYP2C19 酶活性在不同个体和种族中存在明显的差异,严重制约了氯吡格雷的临床疗效和安全性^[3]。通过对冠心病患者进行 CYP2C19 基因检测,根据患者的基因代谢类型,合理调整药物剂量或者更换药物,这将会提高冠心病患者的临床治疗效果,减少不良事件发生。因此,本研究采用 DNA 微阵列芯片检测技术,对陕西地区 4 248 例冠心病患者 CYP2C19 基因多态性的检测结果进行分析,为临床合理使用氯吡格雷抗血小板治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017—2018 年本院诊断为冠心病并行 CYP2C19 基因多态性检测的患者 4 248 例,其中男性 3 145 例,女性 1 103 例;年龄 25~98 岁,平均(62.8±10.33)岁。所有患者籍贯均为陕西地区汉族人口,无血缘关系,否认家族遗传病病史。纳入标准:年龄≥18 岁,符合临床冠心病诊断标准,需要服用氯吡格雷进行治疗的患者。排除标准:肝肾功能严重损害患者;任何有出血倾向高危患者;妊娠和哺乳期妇女;对氯吡格雷过敏或者禁忌证患者;合并血液学、严重感染性疾病以及肿瘤的患者。

1.2 方法 采用 DNA 微阵列芯片检测 CYP2C19 基因多态性。

1.2.1 全血 DNA 提取与 PCR 扩增 患者静脉抽血 2 mL 置于 EDTA 抗凝管中,混匀后吸取 200 μL,然后按照血液基因组 DNA 提取试剂盒(上海百傲科技

股份有限公司)说明书提取和纯化基因组 DNA。PCR 扩增条件:50 ℃预变性 5 min;94 ℃变性 30 s, 72 ℃退火延伸 30 s,35 次循环;72 ℃延伸 5 min。扩增产物在 2~8 ℃冰箱保存。

1.2.2 杂交显色 按照杂交显色试剂盒说明书(上海百傲科技股份有限公司)操作,经百傲杂交仪反应后杂交于基因芯片上。待反应结束后,取出芯片,放入生物芯片读仪仪器中,采用百傲基因芯片图像分析软件 V2.0 分析样品的 CYP2C19 基因型。

1.3 统计学处理 应用 SPSS16.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料以百分率表示,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 4 248 例冠心病患者 CYP2C19 基因型、等位基因及代谢型频率分布 在 4 248 份检测标本中, CYP2C19 基因型分布由多到少分别为 *1*1、*1*2、*2*2、*1*3、*2*3、*3*3,分别占患者总数的 41.17%、40.47%、9.13%、6.52%、2.57%、0.14%。检测出 CYP2C19 的三种代谢型,快代谢型(*1*1)占 41.17%,中间代谢型(*1*2、*1*3)占 46.99%,慢代谢型(*2*2、*2*3、*3*3)占 11.84%。CYP2C19 *1、*2 及 *3 等位基因频率分别为 64.67%、30.65%、4.68%。见表 1。

2.2 不同性别冠心病患者 CYP2C19 基因型、等位基因及代谢型频率分布 本研究将冠心病患者分为男、女两个组,结果显示,男、女患者 CYP2C19 基因型分布差异无统计学意义($\chi^2 = 1.706, P = 0.888$),等位基因分布差异无统计学意义($\chi^2 = 1.467, P = 0.480$),代谢型分布差异也无统计学意义($\chi^2 = 0.280, P = 0.870$)。见表 1。

2.3 不同年龄段冠心病患者 CYP2C19 基因型、等位基因及代谢型频率分布 本次研究将冠心病患者分为四个年龄段,分别为≤40 岁、>40~60 岁、>60~80 岁、>80 岁。结果显示,不同年龄段患者 CYP2C19 基因型分布无统计学意义($\chi^2 = 22.565, P = 0.094$),等位基因分布有统计学意义($\chi^2 = 18.899, P = 0.004$),代谢型分布有统计学意义($\chi^2 = 17.978, P = 0.006$)。见表 2。

2.4 陕西地区汉族与国内其他地区各类人群 CYP2C19 等位基因分布及代谢型分布比较 比较陕西地区汉族和国内其他地方汉族人群,各少数民族以及不同种族之间 CYP2C19 等位基因分布及代谢型分布差异。结果显示,陕西地区汉族人群 CYP2C19 等

位基因分布与安徽汉族、维吾尔族、蒙古族、回族、哈萨克族、畲族以及高加索的分布情况比较差异有统计学意义($P<0.05$),与东莞汉族、昆明汉族、苏州汉族、四川汉族以及藏族的分布情况比较差异无统计学意义($P>0.05$);陕西地区汉族人群 CYP2C19 代谢型

分布与蒙古族、回族、哈萨克族以及高加索的分布情况比较差异具有统计学意义($P<0.05$),与东莞汉族、东莞汉族、昆明汉族、苏州汉族、四川汉族、安徽汉族、藏族、维吾尔族以及畲族的分布情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1 不同性别的患者 CYP2C19 基因型、等位基因及代谢型分布

性别	<i>n</i>	基因型						等位基因			代谢型		
		* 1/ * 1	* 1/ * 2	* 1/ * 3	* 2/ * 2	* 2/ * 3	* 3/ * 3	* 1	* 2	* 3	快	中	慢
男(<i>n</i>)	3 145	1 288	1 273	212	284	83	5	4 061	1 924	305	1 288	1 485	372
女(<i>n</i>)	1 103	461	446	65	104	26	1	1 433	680	93	461	511	131
合计[<i>n</i> (%)]	4 248	1 749	1 719	277	388	109	6	5 494	2 604	398	1 749	1 996	503
		(41.17)	(40.47)	(6.52)	(9.13)	(2.57)	(0.14)	(64.67)	(30.65)	(4.68)	(41.17)	(46.99)	(11.84)
χ^2					1.706				1.467			0.280	
<i>P</i>					0.888				0.480			0.870	

表 2 不同年龄患者 CYP2C19 基因型、等位基因及代谢型分布[*n*(%)]

年龄段 (岁)	基因型						等位基因			代谢型		
	* 1/ * 1	* 1/ * 2	* 1/ * 3	* 2/ * 2	* 2/ * 3	* 3/ * 3	* 1	* 2	* 3	快	中	慢
≤40	18(21.43)	43(51.19)	6(7.14)	13(15.48)	4(4.76)	0(0.00)	85(50.60)	73(43.45)	10(5.95)	18(21.43)	49(58.33)	17(20.24)
>40~60	637(40.91)	628(40.21)	104(6.68)	145(9.31)	41(2.63)	4(0.26)	2 004(64.35)	957(30.74)	153(4.91)	637(40.91)	730(46.89)	190(12.20)
>60~80	1 022(41.66)	996(40.60)	155(6.32)	219(8.93)	59(2.41)	2(0.08)	3 195(65.12)	1 493(30.43)	218(44.45)	1 022(41.66)	1 151(46.92)	280(11.42)
>80	72(46.75)	54(35.06)	12(7.79)	11(7.14)	5(3.25)	0(0.00)	210(68.18)	81(26.30)	17(5.52)	72(46.75)	66(42.86)	16(10.39)
合计	1749	1719	277	388	109	6	5494	2604	398	1749	1996	503
χ^2			22.565					18.899			17.978	
<i>P</i>			0.004					0.004			0.006	

表 3 陕西地区与国内其他地区冠心病人群 CYP2C19 等位基因、代谢表型分布频率比较

地区	<i>n</i>	等位基因分布频率[<i>n</i> (%)]			χ^2	<i>P</i>	代谢类型分布频率[<i>n</i> (%)]			χ^2	<i>P</i>
		* 1	* 2	* 3			快	中	慢		
陕西	4 248	5 494(64.67)	2 604(30.65)	398(4.68)			1 749(41.17)	1 996(46.99)	503(11.84)		
东莞 ^[4]	1 662	2 166(65.16)	1 000(30.08)	158(4.75)	0.366	0.833	713(42.90)	740(44.53)	209(12.58)	2.955	0.228
昆明 ^[5]	514	688(66.93)	284(27.63)	56(5.45)	4.606	0.100	236(45.91)	217(42.22)	61(11.87)	4.718	0.095
苏州 ^[6]	692	858(61.99)	463(33.45)	63(4.55)	4.380	0.112	267(38.58)	324(46.82)	101(14.60)	4.673	0.097
四川 ^[7]	131	166(63.36)	85(32.44)	11(4.20)	0.462	0.794	53(40.46)	60(45.80)	18(13.74)	0.439	0.803
安徽 ^[8]	244	296(60.66)	155(31.76)	37(7.58)	9.339	0.009	92(37.70)	112(45.91)	40(16.39)	4.691	0.096
藏族 ^[9]	86	117(67.24)	53(30.81)	4(1.16)	2.270	0.321	39(45.35)	39(45.35)	8(9.30)	0.865	0.649
维吾尔族 ^[10]	214	280(65.42)	139(32.48)	9(2.10)	6.433	0.04	86(40.19)	108(50.47)	20(9.35)	1.654	0.437
蒙古族 ^[10]	158	171(54.11)	131(41.46)	14(4.43)	16.781	0.000	42(26.58)	87(50.06)	29(18.35)	15.432	0.000
回族 ^[10]	164	149(45.43)	162(49.39)	17(5.18)	53.829	0.000	32(19.51)	85(51.83)	47(28.66)	54.963	0.000
哈萨克族 ^[11]	107	164(76.64)	33(15.42)	17(7.94)	25.249	0.000	65(60.75)	34(31.78)	8(7.48)	16.477	0.000
畲族	148	189(63.85)	83(28.04)	24(8.10)	7.651	0.022	61(42.21)	67(45.27)	20(13.51)	0.426	0.808
高加索 ^[11]	360	640(88.89)	80(11.11)	0(0.00)	179.250	0.000	286(79.44)	68(18.89)	6(1.67)	199.671	0.000

3 讨 论

氯吡格雷是一种非活性前体药物,通过调节肠道内 ABCB1 基因编码的 P-糖蛋白而被吸收。这需要肝细胞色素 P450(CYP)系统调节的两个生物转化步骤,形成活性产物,以二磷酸腺苷(ADP)P2Y12 受体为靶

点并阻断 P2Y12 受体,间接抑制 GPⅡb/Ⅲa 受体结合的纤维蛋白原,进而抑制血小板聚集^[12]。尽管 CR 的机制尚不清楚,但已明确了多种外部和内部因素。外部因素有患者用药依从性、给药剂量以及药物之间的相互作用。内部因素包含基因多态性、激活其他血

小板通路以及 ADP 释放的增加。其中肝细胞色素 P4502C19(CYP2C19)是氯吡格雷氧化代谢的关键酶之一,是 CYP 系统的主要代谢酶。不同种族之间基因多态性差异有统计学意义,有研究表明,东方人群中 CYP2C19 弱代谢型的频率显著高于白色及黑色人种^[10]。CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 是亚洲人群中最常见的基因型(频率分别为 30%~50%和 5%~10%),CYP2C19 * 2 或 CYP2C19 * 3 突变等位基因的出现会使 CR 风险增加^[13]。因此,研究 CYP2C19 基因多态性的分布特点对于临床合理使用氯吡格雷意义重大。

通过对陕西地区 4 248 例汉族人群进行基因检测,结果显示,陕西省汉族 CYP2C19 * 1、* 2 及 * 3 等位基因的频率分别为 64.67%、30.65%、4.68%。已有研究表明,CYP2C19 等位基因在中国人中的分布略有不同^[14-16]。HU 等^[16]研究显示 CYP2C19 等位基因在中国的分布,包括 2 127 份临床样本,其中 * 2 和 * 3 等位基因频率为 33.07%和 5.34%,与本课题组的结果相似。此外,本课题组还研究了 CYP2C19 基因型在 4 248 例临床样本中的分布频率。其中以 * 1/* 1(1 749 例)和 * 1/* 2(1 719 例)的比例最大,为 41.17%和 40.47%,* 3/* 3(6 例)为 0.14%。按代谢物类型划分,快代谢型(* 1/* 1)占 40.47%,中间型(* 1/* 2,* 1/* 3)占 46.99%,慢代谢型(* 2/* 2,* 2/3,* 3/* 3)占 11.84%,这一结果与文献^[14]的报道相似。然而仍有 11.84% 的冠心病患者为慢代谢型,其会对氯吡格雷出现抵抗,需要换药或者调整剂量。因此,检测冠心病患者的 CYP2C19 基因多态性对于个体化使用氯吡格雷意义重大。

另外本课题组也分析不同性别冠心病患者基因型、等位基因以及代谢型分布没有差异,说明性别对陕西地区 CYP2C19 基因多态性无明显影响,这一结果与其他研究结果类似^[17]。不同年龄段患者 CYP2C19 基因型分布无统计学意义,而等位基因以及代谢型分布有统计学意义,这一结果与相关研究不一致^[17-18],这可能是样本量或者地域等因素影响的结果。本次研究样本基数较大、年龄跨度大以及性别分布均衡,能够全面地体现陕西地区 CYP2C19 基因多态性的分布特征。有研究表明,CYP2C19 基因多态性分布具有种族与地域差异,东方人弱代谢频率明显高于欧洲以及非洲人^[19]。本研究陕西人群与东莞、昆明以及四川汉族 CYP2C19 等位基因以及代谢型分布频率无显著性差异,与安徽汉族 CYP2C19 等位基因分布频率有差异,而代谢型分布频率无显著性差异。中国 56 个民族之间 CYP2C19 基因多态性分布存在较大差异。蒙古族和回族慢代谢比例相对较高分别为(18.35%和 28.66%),两个民族与陕西地区汉族相

比 CYP2C19 等位基因以及代谢型分布频率差异有统计学意义;哈萨克族与高加索人慢代谢比例较低分别为(7.48%和 1.67%),与陕西地区汉族相比 CYP2C19 等位基因以及代谢型分布频率差异均有统计学意义,哈萨克族主要集中于新疆靠近中亚,中亚地区的白种人主要以快代谢型为主;维吾尔族和畲族与陕西地区汉族相比,CYP2C19 等位基因分布频率有明显差异,而代谢型分布频率差异无统计学意义。我国地域广阔,各民族之间互通婚姻是 CYP2C19 基因多态性分布复杂的主要原因。本研究表明,不同民族之间代谢型存在着一定差异,不同地区汉族 CYP2C19 基因表型分布也存在差异,汉族人群较高加索人慢代谢型比例较高。因此,有必要对服用氯吡格雷冠心病患者进行 CYP2C19 基因型检测,根据结果合理选择药物并及时调整剂量,提高药物的治疗效果,从而降低 CR 引起的心血管事件发生风险。

4 结 论

本研究通过对陕西地区冠心病患者 CYP2C19 基因多态性以及与国内其他地区的对比分析,结果发现不同性别之间基因型及代谢型分布差异无统计学意义;不同年龄段患者 CYP2C19 基因型分布无统计学意义,等位基因分布有统计学意义;我国不同地区汉族人群等位基因分布差异有统计学意义,代谢型分布差异无统计学意义;不同民族等位基因及代谢型分布差异均具有统计学意义。这一分析结果可为冠心病患者使用氯吡格雷治疗提供参考。

参考文献

- [1] CHAN N C,EIKELBOOM J W,GINSBERG J S,et al. Role of phenotypic and genetic testing in managing clopidogrel therapy[J]. Blood,2014,124(5):689-699.
- [2] ZHANG Y,ZHAO Y,PANG M,et al. High-dose clopidogrel versus ticagrelor for treatment of acute coronary syndromes after percutaneous coronary intervention in CYP2C19 intermediate or poor metabolizers;a prospective,randomized,open-label,single-centre trial[J]. Acta Cardiologica,2016,71(3):309-316.
- [3] GUO Y M,ZHAO Z C,ZHANG L,et al. CYP2C19 polymorphisms in acute coronary syndrome patients undergoing clopidogrel therapy in Zhengzhou population[J]. Genet Mol Res,2016,25,15(2):80-112.
- [4] 华仙丽,梁爱芬,雷亚利,等. 广东东莞地区心血管疾病患者 CYP2C19 基因多态性分析[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(5):606-608.
- [5] 李穗雯,胡大春,罗晓惠,等. 昆明地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性的分布研究[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(20):3035-3038.
- [6] 张秋,胡小伟,陈洋,等. 苏州地区 692 例汉族人群 CYP2C19 基因分布[J]. 江苏医药,2017,43(14):1000-

- 1004.
- [7] 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.
 - [8] 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.
 - [9] 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, 13(2): 95-97.
 - [10] ZUO L J, GUO T, XIA D Y, et al. Allele and genotype frequencies of CYP3A4, CYP2C19, and CYP2D6 in Han, Uighur, Hui, and Mongolian Chinese populations [J]. Genet Test Mol Biomark, 2012, 16(2): 102-108.
 - [11] 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.
 - [12] ZOU J J, XIE H G, CHEN S L, et al. Influence of CYP2C19 loss-of-function variants on the antiplatelet effects and cardiovascular events in clopidogrel-treated Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 69(4): 771-777.
 - [13] ZHUO Z L, XIAN H P, LONG Y, et al. Association between CYP2C19 and ABCB1 polymorphisms and clopidogrel resistance in clopidogrel-treated Chinese patients [J]. Anatol J Cardiol, 2018, 19(2): 123-129.
 - [14] XUHONG Y, SINONG Z, JIANPING L, et al. A PCR-lateral flow assay system based on gold magnetic nanoparticles for CYP2C19 genotyping and its clinical applications[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 636-643.
 - [15] ZHOU Q, YU X M, LIN H B, et al. Genetic polymorphism, linkage disequilibrium, haplotype structure and novel allele analysis of CYP2C19 and CYP2D6 in Han Chinese[J]. Pharmacogenomics J, 2009, 9(6): 380-394.
 - [16] HU L M, DAI D P, HU G X, et al. Genetic polymorphisms and novel allelic variants of CYP2C19 in the Chinese Han population [J]. Pharmacogenomics, 2012, 13(14): 1571-1581.
 - [17] 刘玉兰, 吴允凤, 高川川, 等. 北京地区冠心病患者 CYP2C19 基因多态性检测[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(3): 361-363.
 - [18] 袁晓文, 赵学峰, 邱铨, 等. 广东佛山地区冠心病患者 CYP2C19 基因多态性分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(19): 2926-2928.
 - [19] GU S, SUN Y, HAN R, et al. Association between genetic polymorphisms of cytochrome P450 2C19 and the risk of cerebral ischemic stroke in Chinese[J]. BMC Med Genet, 2014, 15(1): 83.

(收稿日期: 2019-06-18 修回日期: 2019-11-02)

(上接第 567 页)

- P H. Dynamics of diabetes and obesity: epidemiological perspective[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863(5): 1026-1036.
- [2] 张牡丹,唐迅,靳丹瑶,等. 中国成年人糖尿病患病率 Meta 分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(6): 852-857.
 - [3] 吴航,孙子林. 着眼糖尿病并发症, 降糖与减肥并重——2017 年版 AACE/ACE2 型糖尿病综合管理方案共识声明解读[J]. 中国全科医学, 2017, 20(21): 2555-2560.
 - [4] 王占国,牛静雅,武鸣,等. 社区糖尿病患者糖尿病足病知识状况及其影响因素研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(9): 662-665.
 - [5] 黄子初. 冠心病患者血清小而密低密度脂蛋白胆固醇与同型半胱氨酸、D-二聚体含量分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(1): 55-57.
 - [6] 徐亮,李美英,周曾. 小而密低密度脂蛋白胆固醇联合同型半胱氨酸检测对脑梗死老年患者预后评估的价值[J]. 安徽医学, 2017, 38(9): 64-68.
 - [7] BRAVO-MOLINA A, LINARES-PALOMINO J P, VERA-ARROYO B, et al. Inter-observer agreement of the Wagner, University of Texas and PEDIS classification systems for the diabetic foot syndrome [J]. Foot Ankle Surg, 2018, 24(1): 60-64.
 - [8] 王丹丹,林海燕,戴文珍,等. 糖尿病足溃疡患者预后特点及危险因素分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(11): 866-868.
 - [9] 莫泽伟,陈道雄,全会标,等. 初发糖尿病足溃疡患者的生存预后研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(28): 77-84.
 - [10] 孙曼丽,韩卫星. 叶酸、同型半胱氨酸与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(2): 223-226.
 - [11] 段平,尹德录. 高同型半胱氨酸代谢酶基因多态性与冠心病发病关系的研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(2): 249-251.
 - [12] 妊娠期糖尿病胰岛素抵抗与同型半胱氨酸水平的相关性[J]. 中国热带医学, 2017, 17(12): 1243-1246.
 - [13] 芥子酸拮抗同型半胱氨酸诱导的血管内皮细胞凋亡及焦亡[J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(11): 1096-1101.
 - [14] 陈洪娜,唐文照,闫志晖,等. Diplocone 对同型半胱氨酸致血管内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(7): 666-670.
 - [15] 陈涛,黄丽华,涂梅,等. 2 型糖尿病大血管病变患者足背动脉内-中膜厚度与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(8): 712-715.
 - [16] 吴嘉,汪俊军. 小而密低密度脂蛋白检测方法及应用进展[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(6): 417-420.
 - [17] 张红,哈斯,王晓磊. 超声检查糖尿病周围神经和足背动脉及肌电图的比较研究[J]. 生物医学工程与临床, 2017, 21(1): 30-37.

(收稿日期: 2019-06-08 修回日期: 2019-10-25)