

凝血功能、肝功能及电解质指标异常。临床上应于输血前加强对患者肝功能、PLT、凝血功能指标的检测。对检测结果存在异常者,应重点给予关注,通过控制输血量等方式,确保输血安全。输血期间临床上需加强对上述指标的监测,及时发现异常,并及早处理,以降低并发症发生率,提高疾病治疗的安全性。

参考文献

[1] 闫芳,王春娟. 肿瘤患者大量输血后临床检验指标变化分析[J]. 山西医药杂志,2019,48(5):613-615.  
 [2] 白薇,朱丹丹. 肿瘤患者大量输血后临床检验指标的临床价值分析[J]. 中外医学研究,2019,17(3):51-52.  
 [3] 张雅琴. 限制性输血对老年胃肠肿瘤根治术患者围术期脑氧代谢及认知功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2016,36(12):2939-2940.  
 [4] 邵树军,王斯雅,尤宇,等. 血栓弹力图在脑部肿瘤术后凝血功能异常患者临床输血中的应用[J]. 中国输血杂志,2015,28(10):1252-1254.  
 [5] 闫睿,孟馥芬,刘亚华,等. 肿瘤患者围术期输血管理分析[J]. 中国癌症杂志,2014,24(11):857-860.  
 [6] 陈铃,龚由伟,庞永慧,等. 肿瘤患者贮存式自体输血全过

程的安全管理[J]. 中国输血杂志,2014,27(10):1052-1055.  
 [7] 赖智武. 肿瘤患者大量输血后临床检验指标的临床观察[J]. 中国实用医药,2017,12(28):36-37.  
 [8] 林新梅,刘红,王洪远. 大量输血时红细胞与血浆输注不同比例对凝血功能正常患者预后的影响[J]. 重庆医学,2017,46(30):4252-4254.  
 [9] 邢智丽. 肿瘤患者大量输血后临床检验指标变化观察及分析[J]. 白求恩医学杂志,2017,15(6):755-756.  
 [10] 贾波,辛宏杰,翟红艳,等. 枸橼酸盐引起献血者、受血者低血钙不良反应的防范措施探讨[J]. 中国输血杂志,2016,29(10):1161-1164.  
 [11] 曲音音. 床旁即时检验在重症创伤患者围术期凝血功能监测中的应用[J]. 中国微创外科杂志,2016,16(6):558-561.  
 [12] 甘茂周,尹晓东. 血液肿瘤性疾病患者输血前血型相关检测的特征分析[J]. 中国输血杂志,2014,27(6):581-583.  
 [13] 姜志刚. 肿瘤患者大量输血后临床检验指标观察分析[J]. 中国处方药,2018,16(6):139-140.

(收稿日期:2019-12-16 修回日期:2020-02-25)

## 咸阳地区经皮冠状动脉介入术后冠心病患者 CYP2C19 基因多态性分析\*

许 涛,高玉芳<sup>△</sup>,杨 磊,王 蕊

(陕西省咸阳市中心医院检验科,陕西咸阳 712000)

**摘要:**目的 探讨咸阳地区经皮冠状动脉介入术(PCI)后冠心病患者细胞色素氧化酶 P450 2C19 (CYP2C19)基因多态性分布情况,为指导临床个性化抗血小板治疗提供理论依据。**方法** 选取 2017 年 12 月至 2019 年 6 月于该院心血管中心行 PCI 并服用氯吡格雷进行抗血小板治疗的冠心病患者 279 例作为研究对象,采用实时荧光聚合酶链反应探针检测 CYP2C19 的基因型。**结果** CYP2C19 基因多态性分布特点: CYP2C19 正常代谢型(\*1/\*1)109 例,占 39.07%;CYP2C19 中间代谢型(\*1/\*2、\*1/\*3)127 例,占 45.52%;CYP2C19 慢代谢型(\*2/\*3、\*2/\*2、\*3/\*3)43 例,占 15.41%。咸阳地区冠心病患者 CYP2C19 代谢型分布与我国其他地区差异无统计学意义( $\chi^2=1.954, P>0.05$ ),正常代谢型、中间代谢型占比较高。**结论** 通过基因检测有助于个性化使用抗血小板聚集药物或调整抗血小板聚集药物剂量,减少因用药不当造成的血栓事件发生。

**关键词:**冠心病; 经皮冠状动脉介入术; 细胞色素氧化酶 P450 2C19; 基因多态性

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2020.15.021

**中图法分类号:**R541.4

**文章编号:**1673-4130(2020)15-1883-04

**文献标识码:**B

冠心病是指冠状动脉粥样硬化使血管腔狭窄或阻塞,和(或)因冠状动脉功能性改变导致心肌缺血、

缺氧或坏死而引起的心脏病,亦称缺血性心脏病。既往研究表明,冠心病是人类病死率最高的常见疾病之

\* 基金项目:陕西省卫生计生科研项目(2016E007)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:gaoyf06@126.com。

一<sup>[1]</sup>,居我国人群死亡原因的第 2 位<sup>[2]</sup>。国内冠心病指南推荐冠心病经皮冠状动脉介入术(PCI)后抗栓采用抗血小板药物进行治疗,常用药物氯吡格雷(商品名:波立维)可与阿司匹林联合使用或单独使用<sup>[3]</sup>。随着氯吡格雷的广泛应用,有报道显示部分患者在服用氯吡格雷后,抗栓效果不佳,出现对氯吡格雷无反应或低反应<sup>[4]</sup>。氯吡格雷是一种前体药物,本身无抗血小板聚集活性,需经细胞色素氧化酶 P450(CYP450)酶家族催化生成活性的中间产物,影响抗血小板聚集活性<sup>[5]</sup>。目前研究较多的基因是 CYP450 中的重要成员 CYP450 2C19(CYP2C19),其基因的多态性可影响氯吡格雷活性产物生成<sup>[6]</sup>。本研究通过探讨咸阳地区 PCI 后冠心病患者 CYP2C19 基因多态性的分布情况,为指导临床个性化抗血小板治疗提供理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取咸阳地区于本院心血管中心行 PCI 并服用氯吡格雷进行抗血小板治疗的冠心病患者 279 例作为研究对象,患者间无血缘关系,年龄 42~78 岁,其中男 180 例,女 99 例。采集患者静脉血 2 mL 于 EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝管中待测。

**1.2 试剂与仪器** 采用乐普(上海)医疗器械有限公司的 CYP2C19 基因突变检测试剂盒(PCR-荧光探针法),ABI stepone Plus 荧光 PCR 仪,高速离心机,涡旋振荡器。

**1.3 方法** 严格按照试剂说明书配制扩增反应液,取 1  $\mu$ L 抗凝全血与扩增反应液混匀后进行 PCR 扩增。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析处理。按 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律验证数据的群代表性。计数资料以例数或百分率表示,采用  $\chi^2$  检验进行比较。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 样本人群经 Hardy-Weinberg 平衡检验结果** 本文检测 CYP2C19 基因的 2 个位点(681 位点和 636 位点),经 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验,2 个位点的等位基因频率符合遗传平衡法则,说明样本与群体差异无统计学意义( $\chi^2 = 10.49, P > 0.05$ )。在 279 例冠心病患者中,CYP2C19 基因型分布以正常代谢型(\*1/\*1)、中间代谢型(\*1/\*2)最多,分别占 109 例(39.07%)、109 例(39.07%)。见表 1。

**2.2 CYP2C19 等位基因频率分布结果** CYP2C19 基因多态性分布中,等位基因 \*2 的出现频率最高,为 32.08%;等位基因 \*1 的出现频率为 61.83%;等位基因 \*3 的出现频率为 6.09%。

表 1 CYP2C19 基因型分布情况(%)

基因型	n	观察频率	期望频率
*1/*1	109	39.07	38.23
*1/*2	109	39.07	39.67
*1/*3	18	6.45	7.53
*2/*3	8	2.87	3.91
*2/*2	31	11.11	10.29
*3/*3	4	1.43	0.37

**2.3 CYP2C19 基因代谢型频率分布结果** 咸阳地区 CYP2C19 基因代谢型分布显示,CYP2C19 正常代谢型(\*1/\*1)为 109 例(39.07%),CYP2C19 中间代谢型(\*1/\*2、\*1/\*3)为 127 例(45.52%),CYP2C19 慢代谢型(\*2/\*3、\*2/\*2、\*3/\*3)为 43 例(15.41%)。见表 2。

表 2 CYP2C19 基因代谢型频率分布

基因代谢型	基因型	基因位点	代谢型频率(%)
正常代谢型	*1/*1	681G>G,636G>G	39.07
中间代谢型	*1/*2	681G>A,636G>G	45.52
	*1/*3	681G>G,636G>A	
慢代谢型	*2/*3	681G>A,636G>A	15.41
	*2/*2	681A>A,636G>G	
	*3/*3	681G>G,636A>A	

**2.4 不同地区 CYP2C19 基因代谢型分布结果** 将国内不同地区(咸阳、沈阳、华南、喀什)汉族冠心病人群 CYP2C19 基因代谢型分布结果进行比较,发现正常代谢型、中间代谢型、慢代谢型分布差异均无统计学意义( $\chi^2 = 1.954, P = 0.924$ )。见表 3。

表 3 不同地区 CYP2C19 基因代谢型分布结果比较[n(%)]

地区	n	正常代谢型	中间代谢型	慢代谢型
咸阳	279	109(39.07)	127(45.52)	43(15.41)
沈阳	2 748	1 145(41.67)	1 239(45.09)	364(13.24)
华南	934	377(40.36)	426(45.61)	131(14.03)
喀什	220	94(42.73)	96(43.64)	30(13.63)

## 3 讨论

氯吡格雷是噻吩吡啶类抗血小板药物,广泛应用于治疗心血管疾病。氯吡格雷是一种前体非活性药物,需经肠道吸收后在肝脏经 CYP2C19 酶氧化为活性中间产物<sup>[7]</sup>,是血小板二磷酸腺苷受体亚基 12(P2Y12)受体的强效特异性拮抗剂。P2Y12 受体是抑制血小板聚集和预防动脉粥样硬化血栓事件的有效药物靶点<sup>[8]</sup>。氯吡格雷活性中间产物可阻断二磷

酸腺苷(ADP)与血小板表面 P2Y9 受体结合,使纤维蛋白原无法与血小板糖蛋白 GPⅡb/Ⅲa 受体结合,从而抑制血小板相互聚集,约 15% 的给药剂量发挥抗血小板主要作用<sup>[12]</sup>。在形成活性中间代谢产物过程中,由 CYP2C19 基因合成的 CYP2C19 酶起更重要的作用<sup>[10]</sup>。

CYP2C19 至少有 35 个等位基因,而等位基因的多态性将影响酶的表达及活性。在亚洲人群中,CYP2C19 等位基因 \* 2、CYP2C19 等位基因 \* 3 是两种最常见的功能缺失型基因。在本研究中,咸阳地区冠心病患者 CYP2C19 \* 1/ \* 1 与 \* 1/ \* 2 基因型所占比例最高,然而,CYP2C19 \* 1/ \* 2、\* 1/ \* 3、\* 2/ \* 3、\* 2/ \* 2、\* 3/ \* 3 基因型所占比例高达 60.93%,CYP2C19 多态性与氯吡格雷的代谢有关<sup>[11]</sup>,影响人体的药物疗效。CYP2C19 等位基因 \* 2 频率为 32.08%,高于 CYP2C19 等位基因 \* 3 的 6.09%。有研究报道,CYP2C19 等位基因 \* 2、\* 3 的携带者与氯吡格雷血浆活性有关,可导致氯吡格雷抗血小板聚集能力减弱<sup>[12-13]</sup>。

本研究中,咸阳地区汉族冠心病患者 CYP2C19 基因的 3 种代谢型(正常代谢型、中间代谢型、慢代谢型)分布和沈阳<sup>[14]</sup>、华南<sup>[15]</sup>、喀什<sup>[10]</sup>地区汉族的 CYP2C19 基因代谢型分布基本一致,但咸阳地区 CYP2C19 基因的代谢型分布中,中间代谢型和慢代谢型分别占比为 45.52% 和 15.41%,慢代谢型发生率(15.41%)略高于其他地区。有研究报道,在接受氯吡格雷经 PCI 治疗的患者中,中间代谢型和慢代谢型会明显增加重大心血管不良事件的发生率<sup>[16-17]</sup>。

美国食品药品监督管理局根据 CYP2C19 \* 2 \* 3 基因表达产物代谢氯吡格雷的能力,将人群分为三类代谢型:正常代谢型(\* 1/ \* 1)、中间代谢型(\* 1/ \* 2、\* 1/ \* 3)、慢代谢型(\* 2/ \* 2、\* 2/ \* 3、\* 3/ \* 3)。对于中间代谢型,可加大氯吡格雷剂量或换用普拉格雷;对于慢代谢型,则可用普拉格雷或替卡格雷米替代。

由于本研究仅收集 279 例标本代表咸阳地区,可能会引起结果的偏差,有待后续研究纳入更多的地区和更多的数据进行验证。

综上所述,咸阳地区汉族冠心病患者有相当一部分人群携带 CYP2C19 等位基因 \* 2 \* 3,通过对 CYP2C19 基因型的检测,有助于个性化使用抗血小板聚集药物或调整抗血小板聚集药物剂量,以减少因用药不当造成的血栓事件发生。

参考文献

[1] GBD 2016 Mortality Collaborators. Global, regional, and na-

tional under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2016[J]. Lancet, 2017, 390(10100):1084-1150.

[2] YANG G, WANG Y, ZENG Y, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010: findings from the Global of Disease study 2010[J]. Lancet, 2013, 381(9882):1987-2015.

[3] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师学会. 冠心病合理用药指南(第 2 版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(6):1-13.

[4] WANG J Y, ZHANG Y J, HU X L, et al. CRISPLD rs12115090 polymorphisms alters antiplatelet potency of clopidogrel in coronary artery disease patients in Chinese Han[J]. Gene, 2018, 678(15) 226-232.

[5] FORD N F. The metabolism of clopidogrel: CYP2C19 is a minor pathway[J]. J Clin Pharmacol, 2016, 56(12):1474-1483.

[6] 樊丹君, 陈进, 李晨怡, 等. CYP2C19 基因多态性与心血管病的研究进展[J]. 心脑血管病防治, 2018, 18(3):230-235.

[7] AKASAKA T, HOKIMOTO S, SUETA D, et al. Sex differences in the impact of CYP2C19 polymorphism and low-grade inflammation on coronary microvascular disorder[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 310(11):1494-1500.

[8] SAVI P, HERBERT J M. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y12 adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis [J] Semin Thromb Hemost, 2005, 31(2):174-183.

[9] KAZUI M, NISHIYA Y, ISHIZUKA T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite[J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38(1):92-99.

[10] LI Y, YANG H, ZOU X, et al. Analysis of the CYP2C19 genetic polymorphism in han and uyghur patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases in the kashi area of xinjiang[J]. Med Sci Monit, 2014, 20(9):2213-2218.

[11] NIU X, MAO L, HUANG Y, et al. CYP2C19 polymorphism and clinical outcomes among patients of different races treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis[J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2015, 35(2):147-156.

[12] LIN R, ZHANG L, ZHANG P, et al. Influence of CYP2C19 loss-of-function variants on the metabolism of clopidogrel in patients from north-western China[J]. J Clin Pharm Ther, 2015, 40(3):308-314.

[13] SHULDINER A R, O'CONNELL J R, BLIDEN K P, et

al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy[J]. JAMA, 2009, 302(8): 849-857.

[14] 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, 2019, 34(2): 5-8.

[15] ZHONG Z, HOU J, ZHANG Q, et al. Effect of cytochrome P450 2C19 polymorphism on adverse cardiovascular events after drug-eluting stent implantation in a large hakka population with acute coronary syndrome receiving clopidogrel in southern China [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2018, 74(4): 423-431.

[16] ANSEMI C V, BRIGUORI C, RONCARATI R, et al. Rou-  
• 短篇论著 •

tine assessment of on-clopidogrel platelet reactivity and gene polymorphisms in predicting clinical outcome following drug-eluting stent implantation in patients with stable coronary artery disease[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2013, 6(11): 1166-1175.

[17] XI Z, FANG F, WANG J, et al. CYP2C19 genotype and adverse cardiovascular outcomes after stent implantation in clopidogrel-treated asian populations: a systematic review and meta-analysis[J]. Platelets, 2019, 30(2): 229-240.

(收稿日期: 2019-12-20 修回日期: 2020-03-03)

## 广西地区葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的分子流行病学分析\*

俸诗瀚<sup>1,2</sup>, 耿国兴<sup>1</sup>, 阳奇<sup>1</sup>, 黄丽梅<sup>1</sup>, 李孟婷<sup>1</sup>, 易升<sup>1</sup>, 韦媛<sup>1</sup>, 蓝月云<sup>1</sup>, 欧阳鲁平<sup>1△</sup>

(1. 广西壮族自治区妇幼保健院遗传代谢中心实验室, 广西南宁 530003;

2. 广西医科大学第二附属医院遗传与基因组医学中心, 广西南宁 530007)

**摘要:**目的 对新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)筛查阳性患儿采用 G6PD/6PGD 比值法进行酶活性检测和采用 Sanger 法进行 G6PD 基因突变检测, 了解广西地区 G6PD 缺乏症患儿的患病情况。**方法** 收集 2016—2017 年于广西壮族自治区妇幼保健院进行新生儿疾病筛查 G6PD 活性阳性的新生儿及儿科门诊就诊的疑似 G6PD 缺乏患儿共 457 例作为研究对象, 行 G6PD/6PGD 比值法酶活性检测和基因突变检测, 对相关数据进行回顾性分析。**结果** 在 457 例疑似患儿中, G6PD/6PGD 酶活性异常 391 例, 酶活性正常 66 例; 同时行 G6PD 基因检测分析, 391 例酶活性异常的疑似患儿均为 G6PD 基因致病性突变携带者; 酶活性正常的 66 例疑似患儿中, 致病性杂合突变携带者 40 例, 均为女性。另外, 基因检测显示 G6PD 基因突变: 95 A>G 74 例 (17.17%), 871 G>A 32 例 (7.42%), 1 024 C>T 28 例 (6.50%), 1 376 G>T 123 例 (28.54%), 1 388 G>A 156 例 (36.19%), 为广西地区的热点突变; 其余位点突变 18 例 (4.18%)。**结论** 广西地区 G6PD 基因突变类型既有中国人群常见的基因突变类型, 又有该地区特有的基因突变类型。

**关键词:** 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症; G6PD/6PGD 比值法; Sanger 法; 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶基因; 分子流行病学

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.15.022

中图法分类号: R596

文章编号: 1673-4130(2020)15-1886-03

文献标识码: B

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症在我国分布的特点主要呈“南高北低”, 以广西、广东、海南、贵州、云南、四川等地区最为普遍, 当前调查研究称广西地区的携带率大约为 7.4%, 而有个别省份的人群基因携带率接近 16.0%<sup>[1-3]</sup>。当前用于检测 G6PD 缺乏症的方法较多, 而 WHO 推荐的 G6PD/6PGD 比值法因其具有操作简单、结果可靠性高及可检出杂合子的优

点, 目前为国际公认的检测方法<sup>[4-6]</sup>。G6PD 缺乏的致病基因主要位于 X 染色体长臂 2 区 8 带, 依照 X 连锁不完全显性的遗传方式, 基因全长 20 114 bp, 主要由 13 个外显子和 12 个内含子共同组成, 可编码 515 个氨基酸<sup>[7]</sup>。本研究对广西地区 457 例疑似 G6PD 缺乏症患儿同时进行 G6PD/6PGD 比值法酶活性检测和基因突变检测, 以此判断结果的吻合情况和广西地

\* 基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC1001703)。

△ 通信作者, E-mail: 501284328@qq.com。

本文引用格式: 俸诗瀚, 耿国兴, 阳奇, 等. 广西地区葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的分子流行病学分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41