

• 论 著 •

CYP2C19 基因多态性与急性非静脉曲张性上消化道出血患者预后的关系*

王 芬,张 蓉,姚亚维,闫再宏[△]

河北中石油中心医院消化内科,河北廊坊 065000

摘 要:**目的** 探讨 CYP2C19 基因多态性与急性非静脉曲张性上消化道出血(ANVUGIB)患者预后的关系。**方法** 选取 2019 年 4 月至 2020 年 4 月该院收治的 114 例 ANVUGIB 患者为研究对象,根据预后情况将患者分为死亡组 44 例和存活组 70 例。采用实时荧光定量 PCR 检测 CYP2C19 基因多态性。比较两组患者临床资料、CYP2C19 基因检测结果。采用多因素 Logistic 回归分析 ANVUGIB 患者死亡的危险因素。采用受试者工作特征曲线分析 CYP2C19 基因多态性对 ANVUGIB 患者死亡风险的预测价值。**结果** 与存活组比较,死亡组 CYP2C19 * 1/ * 1 基因型、CYP2C19 * 1 等位基因频率更低,CYP2C19 * 1/ * 2 基因型、CYP2C19 * 1/ * 3 基因型及 CYP2C19 * 2 等位基因频率更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。年龄 >65 岁、内镜下见活动性出血、输血、再出血、CYP2C19 * 1/ * 2 基因型、CYP2C19 * 1/ * 3 基因型和 CYP2C19 * 2 等位基因是 ANVUGIB 患者死亡的危险因素($P<0.05$)。CYP2C19 * 1、* 2 和 * 3 等位基因预测 ANVUGIB 患者死亡的曲线下面积分别为 0.705、0.767、0.678。**结论** CYP2C19 基因多态性与 ANVUGIB 患者预后有关,CYP2C19 * 1/ * 2 基因型、CYP2C19 * 1/ * 3 基因型和 CYP2C19 * 2 等位基因是影响患者预后的危险因素。

关键词:急性非静脉曲张性上消化道出血; CYP2C19 基因; 基因多态性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.12.016 **中图法分类号:**R573.2

文章编号:1673-4130(2021)12-1477-04 **文献标志码:**A

Relationship between CYP2C19 gene polymorphism and the prognosis of patients with acute non-varices upper gastrointestinal bleeding*

WANG Fen,ZHANG Rong,YAO Yawei,YAN Zaihong[△]

Department of Gastroenterology,Hebei Petro China Central Hospital,
Langfang,Hebei 065000,China

Abstract:Objective To explore the relationship between CYP2C19 gene polymorphism and the prognosis of patients with acute non-varices upper gastrointestinal bleeding (ANVUGIB). **Methods** A total of 114 ANVUGIB patients admitted to the hospital from April 2019 to April 2020 were selected as the research objects. According to the prognosis,the patients were divided into the death group of 44 cases and the survival group of 70 cases. Real-time fluorescent quantitative PCR was used to detect CYP2C19 gene polymorphism. Compared the clinical data and CYP2C19 gene detected results between the two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of death in ANVUGIB patients. The receiver operating characteristic curve was used to analyze the predictive value of CYP2C19 gene polymorphism on the risk of death in ANVUGIB patients. **Results** Compared with the survival group,the CYP2C19 * 1/ * 1 gene type,CYP2C19 * 1 allele frequency were lower in the death group,and the CYP2C19 * 1/ * 2 gene type,CYP2C19 * 1/ * 3 gene type and CYP2C19 * 2 allele frequency were higher in the death group,the difference was statistically significant ($P<0.05$). Age >65 years old,active bleeding seen under endoscopy,blood transfusion,bleeding,CYP2C19 * 1/ * 2 gene type,CYP2C19 * 1/ * 3 gene type and CYP2C19 * 2 allele were risk factors for death in ANVUGIB patients ($P<0.05$). The area under the curve of CYP2C19 * 1,* 2 and * 3 alleles predicting death of ANVUGIB patients were 0.705,0.767 and 0.678 respectively. **Conclusion** CYP2C19 gene polymor-

* 基金项目:河北省廊坊市科学技术研究与发展计划自筹经费项目(2020013090)。

作者简介:王芬,女,主治医师,主要从事上消化道出血及上消化道早期病变的早诊、早治研究。 [△] 通信作者,E-mail:546716908@qq.com。

本文引用格式:王芬,张蓉,姚亚维,等.CYP2C19 基因多态性与急性非静脉曲张性上消化道出血患者预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021,42(12):1477-1480.

phism is related to the prognosis of patients with ANVUGIB. CYP2C19 * 1/ * 2 gene type, CYP2C19 * 1/ * 3 gene type and CYP2C19 * 2 allele are risk factors affecting the prognosis of patients.

Key words: acute non-varices upper gastrointestinal bleeding; CYP2C19 gene; gene polymorphism

急性非静脉曲张性上消化道出血(ANVUGIB)是上消化道出血的主要类型之一,为临床常见急危重症,年发病率为 50/100 000~150/100 000,病死率为 6%~10%^[1]。随着消化道内镜技术的提高和普及,内镜治疗在 ANVUGIB 中的运用已得到普遍认可^[2]。最新的《急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南》^[3]指出,内镜治疗前应用大剂量质子泵抑制剂(PPI)可有效降低内镜下止血需求,降低高危患者再出血率和病死率。CYP2C19 基因位于染色体 10q24.2 上,由 9 个外显子构成,参与药物代谢过程^[4]。有研究指出,CYP2C19 基因多态性对 PPI 的药动学、药效学及临床疗效均有一定影响^[5]。目前国内外对 CYP2C19 基因多态性与 ANVUGIB 患者预后的关系研究较少,本研究对此进行了分析,旨在为临床治疗和预后评估提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 4 月至 2020 年 4 月本院收治的 114 例 ANVUGIB 患者作为研究对象,其中男 87 例,女 27 例;年龄 38~76 岁,平均(63.25±12.59)岁。根据预后情况将患者分为死亡组 44 例和存活组 70 例。纳入标准:年龄>18 岁;符合《急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南》^[3]中 ANVUGIB 的诊断标准;病例资料完整;接受内镜治疗。排除标准:内镜显示有食管胃底静脉曲张;由败血症、系统性红斑狼疮等全身性疾病引起的 ANVUGIB;非消化道出血或因服用铁剂、铋剂等药物或食物导致黑便;合并下消化道出血;住院期间因为 ANVUGIB 以外的其

他原因导致死亡。本研究经本院医学伦理委员会批准实施,患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 血液 DNA 提取试剂盒购自北京天根生化科技有限公司;人 CYP2C19 基因分型检测试剂盒购自苏州旷远生物分子技术有限公司。实时荧光定量 PCR 仪购自美国赛默飞世尔公司(型号 7500);全自动 DNA 测序仪购自美国 ABI 公司(型号 3730XL)。

1.3 方法 抽取患者清晨空腹外周肘静脉血 2 mL,置于乙二胺四乙酸二钾抗凝管内,送实验室检测。采用实时荧光定量 PCR 检测 CYP2C19 基因多态性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归进行危险因素分析。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行预测价值评估。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较 两组临床资料比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

2.2 两组 CYP2C19 基因检测结果 与存活组比较,死亡组 CYP2C19 * 1/ * 1 基因型、CYP2C19 * 1 等位基因频率更低,CYP2C19 * 1/ * 2 基因型、CYP2C19 * 1/ * 3 基因型及 CYP2C19 * 2 等位基因频率更高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2、3。

表 1 两组临床资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	吸烟史 [<i>n</i> (%)]	饮酒史 [<i>n</i> (%)]	上消化道溃疡史 [<i>n</i> (%)]	上消化道出血史 [<i>n</i> (%)]	合并其他疾病 [<i>n</i> (%)]	内镜下见活动性 出血[<i>n</i> (%)]
死亡组	44	64.64±4.21	11/33	16(36.36)	18(40.91)	15(34.09)	12(27.27)	16(36.36)	12(27.27)
存活组	70	63.15±4.28	54/16	24(34.29)	21(30.00)	13(18.57)	16(22.86)	14(20.00)	9(12.86)
<i>t</i> / χ^2		1.821	0.069	0.051	1.429	3.512	3.736	3.731	3.736
<i>P</i>		0.071	0.793	0.821	0.232	0.061	0.054	0.053	0.053

组别	<i>n</i>	输血 [<i>n</i> (%)]	再出血 [<i>n</i> (%)]	病因[<i>n</i> (%)]						
				消化性 溃疡	急性胃黏膜 病变	恶性 肿瘤	剥脱性 食管炎	贲门黏膜 撕裂症	杜氏 溃疡	其他
死亡组	44	18(40.91)	21(47.73)	32(72.73)	2(4.55)	3(6.82)	2(4.55)	1(2.27)	1(2.27)	3(6.82)
存活组	70	17(24.29)	21(30.00)	48(68.57)	3(4.29)	6(8.57)	5(7.14)	3(4.29)	2(2.86)	3(4.29)
<i>t</i> / χ^2		3.509	3.649	0.223	0.163	0.001	0.026	0.002	0.169	0.999
<i>P</i>		0.062	0.056	0.637	0.686	0.985	0.872	0.963	0.681	0.317

表 2 两组 CYP2C19 基因型分布情况比较[n(%)]

组别	n	* 1/ * 1	* 1/ * 2	* 1/ * 3	* 2/ * 2	* 2/ * 3	* 3/ * 3
死亡组	44	4(9.09)	17(38.64)	8(18.18)	7(15.91)	6(13.64)	2(4.55)
存活组	70	31(44.29)	10(14.29)	3(4.29)	11(15.71)	8(11.43)	7(10.00)
χ ²		15.730	8.863	4.497	0.001	0.122	0.483
P		<0.001	0.003	0.034	0.978	0.727	0.487

表 3 两组 CYP2C19 等位基因分布情况比较[n(%)]

组别	n	* 1	* 2	* 3
死亡组	44	33(37.50)	37(42.05)	18(20.45)
存活组	70	75(53.57)	40(28.57)	25(17.86)
χ ²		5.598	4.386	0.238
P		0.018	0.036	0.626

2.3 ANVUGIB 患者死亡的危险因素分析 多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄>65 岁、内镜下见活动性出血、输血、再出血、CYP2C19 * 1/ * 2 基因

型、CYP2C19 * 1/ * 3 基因型和 CYP2C19 * 2 等位基因是 ANVUGIB 患者死亡的危险因素(P<0.05)。见表 4。

2.4 CYP2C19 基因多态性对 ANVUGIB 患者死亡风险的预测价值 CYP2C19 * 1、* 2 和 * 3 等位基因预测 ANVUGIB 患者死亡的灵敏度分别为 68.23%、74.05%、67.62%,特异度分别为 73.64%、79.69%、70.42%,曲线下面积(AUC)分别为 0.705、0.767、0.678。见图 1。

表 4 ANVUGIB 患者死亡的危险因素分析

因素	β	SE	Wald	P	OR(95%CI)
年龄>65 岁	0.516	0.197	6.860	0.010	1.675(1.232~2.669)
内镜下见活动性出血	0.427	0.164	6.779	0.009	1.533(1.326~2.520)
输血	0.552	0.195	8.013	0.005	1.736(1.459~3.134)
再出血	0.281	0.091	9.535	<0.001	1.325(1.205~1.721)
CYP2C19 * 1/ * 2 基因型	0.257	0.065	15.633	<0.001	1.293(1.103~1.425)
CYP2C19 * 1/ * 3 基因型	0.699	0.286	5.973	0.016	2.013(1.337~4.108)
CYP2C19 * 2 等位基因	0.341	0.108	9.969	<0.001	1.407(1.217~1.849)

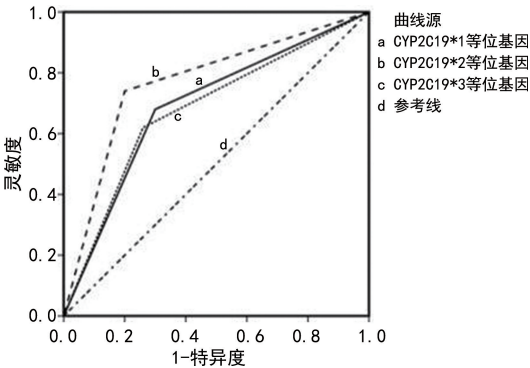


图 1 CYP2C19 基因多态性对 ANVUGIB 患者死亡风险的预测价值

3 讨 论

上消化出血是指食管、胃及十二指肠发生的出血性病变。根据食管胃底静脉曲张情况,上消化道出血可分为非静脉曲张性和静脉曲张性,其中非静脉曲张性以老年人多见,静脉曲张性以中青年多见[6]。早期的内镜检查和治疗对改善 ANVUGIB 患者预后具有重要意义[7]。但研究表明,内镜治疗后仍有约 20%的

ANVUGIB 患者可发生再出血,危及生命[8]。PPI 是目前抑制胃酸分泌作用最强的一类药物。有研究指出,在内镜治疗基础上,PPI 是治疗上消化道出血的首选药物,能有效抑制胃酸分泌,还可防止再出血发生[9]。CYP2C19 基因编码产物是 CYP450 酶第二亚家族的重要成员之一,是人体重要的药物代谢酶。调查表明,人类不同种族间 CYP2C19 基因引起的药物代谢缺陷发生率存在差异,中国人群为 9.0%~19.8%[10]。

CYP2C19 基因具有遗传多样性,导致患者药物代谢分型表现多样[11]。近年来研究发现,幽门螺杆菌阳性消化性溃疡患者中,以奥美拉唑为基础的三联疗法的疗效受 CYP2C19 基因多态性影响[12]。现已知的 CYP2C19 等位基因有 18 个,其中 * 1、* 2 和 * 3 等位基因主要分布于亚洲人群。CYP2C19 * 1 等位基因为 CYP2C19 野生型等位基因,现被证实具有催化活性。CYP2C19 * 2 等位基因变异可导致转录蛋白剪切突变失活,使含 234 个氨基酸的蛋白质丧失

催化活性。CYP2C19 * 3 等位基因变异可导致外显子 4 第 636 位点发生 G/A 突变,产生提前的终止密码子,破坏转录蛋白活性。研究指出,不同种类的 PPI 对 CYP2C19 基因介导的代谢途径依赖程度不同,同一种 PPI 在 CYP2C19 基因介导的不同代谢类型患者体内的血药浓度不同,从而导致疗效也不同^[13]。郭朝群等^[14]研究发现,携带 CYP2C19 * 1/ * 1 基因型的脑梗死患者经氯吡格雷治疗后预后较好。本研究结果显示,死亡组 CYP2C19 * 1/ * 2 基因型、CYP2C * 1/ * 3 基因型及 CYP2C19 * 2 等位基因频率高于存活组,提示 CYP2C19 基因多态性与 ANVUGIB 患者预后有关。TARASOV 等^[15]研究发现,严重失血性休克、开放性手术、再出血为 ANVUGIB 患者不良预后的独立危险因素。另有研究指出,ANVUGIB 患者不良预后与住院时间长、合并慢性基础疾病、抗凝治疗、红细胞输注、收缩压低、年龄大、血红蛋白水平低有显著相关性^[16]。本研究结果显示,年龄 > 65 岁、内镜下见活动性出血、输血、再出血、CYP2C19 * 1/ * 2 基因型、CYP2C19 * 1/ * 3 基因型和 CYP2C19 * 2 等位基因是 ANVUGIB 患者死亡的危险因素。PPI 疗效欠佳可能与携带 CYP2C19 * 1/ * 2 基因型、CYP2C19 * 1/ * 3 基因型及 CYP2C19 * 2 等位基因有关,且携带 CYP2C19 * 2 或 * 3 等位基因可能通过降低 PPI 的抗血小板聚集作用,增加患者再出血发生风险,影响其预后。ROC 曲线分析结果显示,CYP2C19 * 1、* 2、* 3 等位基因预测患者死亡的灵敏度、特异度和 AUC 均较高,提示检测 ANVUGIB 患者 CYP2C19 基因多态性对预后评估具有重要价值。

综上所述,CYP2C19 基因多态性与 ANVUGIB 患者预后有关,CYP2C19 * 1/ * 2 基因型、CYP2C19 * 1/ * 3 基因型和 CYP2C19 * 2 等位基因是影响患者预后的危险因素。

参考文献

[1] NIMARTA S B, DAVID H K, BRIAN P H, et al. ACR appropriateness criteria nonvariceal uppergastrointestinal bleeding[J]. J Am Coll Radiol, 2017, 14(5): 177-188.

[2] DAISUKE Y, YASUHISA S, HISAKO Y, et al. Effectiveness of endoscopic hemostasis with soft coagulation for non-variceal upper gastrointestinal bleeding over a 12-year period[J]. Digestion, 2017, 95(4): 319-326.

[3] 《中华内科杂志》编辑委员会,《中华医学杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会,等. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018 年,杭州)[J]. 中华内科杂

志, 2019, 58(3): 173-180.

[4] 黄翬, 曾涛, 潘小平, 等. CYP2C19 基因多态性与颈动脉支架植入术后氯吡格雷治疗预后的关联研究[J]. 中华生物医学工程杂志, 2019, 25(2): 161-165.

[5] 蒲强红, 吕秋菊. 中国人群中 CYP2C19 基因多态性对质子泵抑制药治疗消化性溃疡疗效影响的 Meta 分析[J]. 中国药师, 2017, 20(9): 1596-1600.

[6] 田叶红. 老年上消化道出血的病因分析与治疗[J]. 中国医药指南, 2019, 17(8): 83-85.

[7] CHO S H, LEE Y S, KIM Y J, et al. Outcomes and role of urgent endoscopy in high-risk patients with acute non-variceal gastrointestinal bleeding[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(3): 370-377.

[8] NAM J H, JEON T J, CHO J H, et al. Risk factors of the rebleeding according to the patterns of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding[J]. Turk J Gastroenterol, 2017, 28(4): 266-271.

[9] WORDEN J C, HANNA K S. Optimizing proton pump inhibitor therapy for treatment of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding[J]. Am J Health Syst Pharm, 2017, 74(3): 109-116.

[10] PRATT V M, TREDICI D, HACHAD H, et al. Recommendations for clinical CYP2C19 genotyping allele selection: a report of the association for molecular pathology [J]. J Mol Diagn, 2018, 20(3): 269-276.

[11] 徐晓晨, 刘跃辉, 塔娜, 等. CYP2C19 基因多态性及其代谢相关药物的研究[J]. 中国现代医生, 2018, 56(1): 165-168.

[12] 袁芳, 李岚, 张玲玲, 等. CYP2C19 基因多态性对不同 PPI 治疗 Hp 阳性消化性溃疡患者临床效果的影响[J]. 贵州医药, 2018, 42(7): 798-800.

[13] ARWA M A, LIM S C, MOHAMED N D A, et al. The effect of CYP2C19 genetic polymorphism and non-genetic factors on clopidogrel platelets inhibition in East Asian coronary artery disease patients[J]. Thrombosis Res, 2017, 15(6): 22-24.

[14] 郭朝群, 孙建赟, 袁莉莉, 等. CYP2C19、PON1 基因多态性与脑梗死患者氯吡格雷治疗预后的相关性研究[J]. 皖南医学院学报, 2017, 36(4): 329-332.

[15] TARASOV E E, BAGIN V A, NISHNEVICH E V, et al. Epidemiology and risk factors of adverse outcome in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding[J]. Khirurgiia, 2019, 12(5): 31-37.

[16] MOHAMMADI A H, MOHAMMAD R A. Prognostic factors in patients with active non-variceal upper gastrointestinal bleeding [J]. Arab J Gastroenterol, 2019, 20(1): 23-27.