·论　著·

湖北地区老年汉族人群 CYP2C19 * 2、* 3 位点基因型分析*

宦丽君，王鹏云△

华中科技大学同济医学院附属梨园医院检验科，湖北武汉 430077

摘　要：目的　探讨湖北地区老年汉族人群 CYP2C19 * 2、* 3 位点单核苷酸多态性的分布特征，考察不同性别中 CYP2C19 * 2、* 3 位点基因多态性的差异，并比较我国各地区、各民族 CYP2C19 * 2、* 3 位点基因型的分布差异。**方法**　采用 PCR-荧光探针法对 1 036 例湖北地区老年汉族人群进行 CYP2C19 * 2、* 3 位点基因分型，比较各组间基因型和等位基因频率分布特征。**结果**　湖北地区老年汉族人群 CYP2C19 基因 * 2、* 3 位点 A 等位基因分布频率为 31.95%和 5.12%，不同性别间基因型分布比较，差异无统计学意义（$\chi^2=2.56$，$P=0.77$）。湖北地区与云南等 9 个地区汉族人群 CYP2C19 基因型分布比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。维吾尔族、回族、蒙古族、侗族、撒拉族和哈萨克族这 6 个民族人群中的 CYP2C19 基因型分布与汉族人群比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论**　湖北地区汉族人群 CYP2C19 * 2、* 3 位点基因多态性及各种基因型频率分布不受性别影响，而各民族间基因型存在一定差异。

关键词：CYP2C19 基因；　基因多态性；　湖北；　老年；　汉族

DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2021.24.016　　**中图法分类号：**R446.9

文章编号：1673-4130(2021)24-3014-04　　**文献标志码：**A

Analysis of CYP2C19 * 2 and * 3 locus gene polymorphisms in elderly Han population of Hubei*

HUAN Lijun, WANG Pengyun△

Department of Laboratory Medicine, Liyuan Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430077, *China*

Abstract: Objective　To investigate the distribution of CYP2C19 * 2, * 3 locus single nucleotide polymorphisms genotypes of CYP2C19 gene in Hubei elderly population, and compare the differences of the distribution of CYP2C19 * 2, * 3 locus in different genders, regions and nationalities in China. **Methods**　The genotypes of CYP2C19 * 2 and * 3 locus polymorphisms in 1 036 elderly Han population in Hubei were genotyped by PCR fluorescence probe method. **Results**　The frequencies of CYP2C19 * 2 and * 3 locus were 31.95% and 5.12% in elderly Han population in Hubei, there was no significant difference on genotype distribution among different genders ($\chi^2=2.56$, $P=0.77$). There was no significant difference on CYP2C19 genotype distribution between Hubei and other 9 areas included Yunnan ($P>0.05$). Compared with that in Han population, the CYP2C19 gene distribution in Uygur, Hui, Mongolian, Dong, Salar and Kazak population were significantly different ($P<0.05$). **Conclusion**　The frequency distribution of CYP2C19 * 2, * 3 locus genotypes was not affected by gender, but there were some differences among different nationalities.

Key words: CYP2C19 gene;　polymorphisms;　Hubei;　elderly;　Han population

细胞色素 P450-2C19（由 CYP2C19 基因编码）是细胞色素 P450 超家族的一种具有高度遗传异质性的同工酶，参与多种临床药物的代谢调控，包括氯吡格雷、伏立康唑、质子泵抑制剂、抗抑郁药、卡里索罗多和地西泮等[1-2]。已鉴定的可造成 CYP2C19 酶活性改变的单核苷酸多态性（SNP）位点有 20 多个，其中最常见且已用于临床诊断的为 CYP2C19 * 2（681G>A）和 CYP2C19 * 3（636G>A）这 2 个 SNP 位点[3]。CYP2C19 基因多态性具有明显的地域、民族差异，可能对其诊断价值产生一定的影响。通过研究 CYP2C19 基因多态性，了解其基因分布差异，可为开发新药、临床合理用药、减少药物不良反应等提供理论依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择 2016 年 7 月至 2021 年 4 月在本院遵医嘱接受 CYP2C19 基因多态性临床检测的 1 036 例患者为研究对象，其中男 606 例，女 430 例；年龄 60～98 岁，平均（74.9±12.3）岁。所有研究对

* **基金项目：**湖北省卫生健康委员会青年人才项目（WJ2019Q037）。

作者简介：宦丽君，女，主管技师，主要从事分子生物学检验研究。　△ **通信作者**，E-mail：wpy0110@126.com。

本文引用格式：宦丽君，王鹏云. 湖北地区老年汉族人群 CYP2C19 * 2、* 3 位点基因型分析[J]. 国际检验医学杂志，2021，42(24)：3014-3017.

象均为湖北地区常驻汉族居民,相互之间无血缘关系。

1.2　方法

1.2.1　基因组 DNA 提取　采用层析柱式血液基因组提取试剂盒,从 2 mL 乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝外周血中提取基因组 DNA,具体方法参考产品说明书。

1.2.2　基因分型　采用 PCR-荧光探针法对 2 个位点的基因进行分型。PCR 反应试剂购于武汉友芝友医疗科技有限公司。反应体系为 25.0 μL,包括 DNA 模板 2.0 μL,反应液 23.0 μL(含有 PCR 缓冲液、dNTPs、特异性引物和探针、内标引物)。PCR 反应程序:37 ℃ UNG 处理 10 min,95 ℃预变性 5 min,然后 95 ℃ 15 s、62 ℃ 60 s 反应 40 个循环,反应结束时采集荧光信号。反应结束后,根据扩增曲线,划定合适的基线和荧光阈值,得到不同通道 Ct 值并进行结果判读,确定每份标本各个位点的基因型。

1.2.3　基因型的判定　以 CYP2C19 * 2 位点为例,ROX 通道为内标基因,所有检测中 ROX 通道 Ct 值≤38。FAM 通道 Ct 值≤36,VIC 通道 Ct 值>36 或无 Ct 值,即表示为 GG 野生型;FAM、VIC 通道 Ct 值均≤36,则为 GA 杂合突变型(慢代谢杂合型);而 VIC 通道 Ct 值≤36,FAM 通道 Ct 值>36 或无 Ct 值,即表示为 AA 纯合突变型(慢代谢纯合型)。

1.3　统计学处理　采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据处理及统计分析。计数资料以例数和百分率表示,各基因型频率在不同性别、地区、民族间的比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　湖北地区老年汉族人群 CYP2C19 基因等位基因频率和基因型频率分布　基因分型结果显示,* 2 位点等位基因 G 和 A 的频率分别为 68.05%和 31.95%。* 3 位点等位基因 G 的频率为 94.88%,等位基因 A 的频率为 5.12%。见表 1。

2.2　不同性别湖北老年汉族人群 CYP2C19 * 2、* 3 基因型比较　1 036 例湖北地区老年汉族人中,CYP2C19 * 2 和 * 3 位点基因型野生型占 40.35%,* 2 和 * 3 的等位基因频率分别为 31.95%、5.12%。606 例男性中,* 2 和 * 3 位点的等位基因频率分别为 32.34%和 5.28%;430 例女性中,* 2 和 * 3 位点的等位基因频率分别为 31.40%和 4.88%。各基因型在男女群体间的分布比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.56$,$P=0.77$)。见表 2。

2.3　不同地区汉族人群 CYP2C19 * 2、* 3 基因型比较　本研究结果与文献报道的中国其他 9 个地区汉族人群基因型比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1　CYP2C19 基因 * 2 和 * 3 位点等位基因频率和基因型频率分布[n(%)]

位点	等位基因频率		基因型频率		
	G	A	G/G	G/A	A/A
* 2	1 410(68.05)	662(31.95)	486(46.91)	438(42.28)	112(10.81)
* 3	1 966(94.88)	106(5.12)	934(90.15)	98(9.46)	4(0.39)

表 2　不同性别 CYP2C19 基因 * 2 和 * 3 位点基因型和等位基因频率分布[n(%)]

性别	n	野生型	慢代谢杂合型		慢代谢纯合型			等位基因	
		* 1/* 1	* 1/* 2	* 1/* 3	* 2/* 2	* 3/* 3	* 2/* 3	* 2	* 3
男性	606	238(39.27)	238(39.27)	42(6.93)	68(11.22)	2(0.33)	18(2.97)	392(32.34)	64(5.28)
女性	430	180(41.86)	166(38.60)	22(5.12)	44(10.23)	2(0.47)	16(3.72)	270(31.40)	42(4.88)

表 3　不同地区汉族人群 CYP2C19 基因 * 2 和 * 3 位点基因型分布比较[n(%)]

地区	n	野生型	慢代谢杂合型		慢代谢纯合型			χ^2	P
		* 1/* 1	* 1/* 2	* 1/* 3	* 2/* 2	* 3/* 3	* 2/* 3		
湖北(本研究)	1 036	418(40.35)	404(39.00)	64(6.18)	112(10.81)	4(0.39)	34(3.28)		
云南[4]	96	40(41.67)	36(37.50)	6(6.25)	10(10.42)	1(1.04)	3(3.13)	0.96	0.97
重庆[5]	140	62(44.29)	57(40.71)	8(5.71)	10(7.14)	0(0.00)	3(2.14)	3.25	0.66
安徽[6]	110	44(40.00)	50(45.45)	4(3.64)	12(10.91)	0(0.00)	0(0.00)	6.17	0.29
温州[7]	287	129(44.95)	96(33.45)	20(6.97)	30(10.45)	0(0.00)	12(4.18)	4.86	0.43
北京[8]	283	120(42.40)	100(35.34)	23(8.13)	27(9.54)	2(0.71)	11(3.89)	3.37	0.64
昆明[9]	107	46(42.99)	45(42.06)	5(4.67)	9(8.41)	0(0.00)	2(1.87)	2.32	0.80
广州[10]	1 783	709(39.76)	733(41.11)	113(6.34)	169(9.48)	4(0.22)	55(3.08)	2.66	0.75
浙江[11]	148	61(41.22)	51(34.46)	16(10.81)	12(8.11)	0(0.00)	8(5.41)	7.95	0.16
甘肃[12]	104	45(43.27)	37(35.58)	7(6.73)	8(7.69)	2(1.92)	5(4.81)	6.29	0.28
大连[13]	463	203(43.84)	180(38.88)	29(6.26)	40(8.64)	2(0.43)	9(1.94)	4.45	0.47

注:χ^2、P 为各地区与本研究比较结果。

2.4　不同民族人群 CYP2C19 * 2、* 3 基因型比较　将本研究及上述中国其他 9 个地区汉族人群数据分析，与其他民族人群基因型比较分析，其中 * 2 等位基因频率在回族人群中最高，为 49.39%，在哈萨克族人群中发生率最低，为 15.42%；* 3 等位基因频率在撒拉族人群中最高，为 13.64%，在藏族人群中发生率最低，为 1.16%。傣族、畲族、黎族及藏族这 4 个民族人群的 CYP2C19 基因型分布与汉族人群比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。维吾尔族、回族、蒙古族、侗族、撒拉族和哈萨克族这 6 个民族人群中的 CYP2C19 基因型分布与汉族人群比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。不同民族 CYP2C19 基因 * 2 和 * 3 位点基因型分布比较，见表 4。

表 4　不同民族 CYP2C19 基因 * 2 和 * 3 位点基因型分布比较[n(%)]

地区	n	野生型	慢代谢杂合型		慢代谢纯合型			χ^2	P
		* 1/ * 1	* 1/ * 2	* 1/ * 3	* 2/ * 2	* 3/ * 3	* 2/ * 3		
汉族[a]	4 557	1 877(41.19)	1 789(39.26)	295(6.47)	439(9.63)	15(0.33)	142(3.12)		
维吾尔族[14]	214	86(40.19)	103(48.13)	5(2.34)	16(7.48)	0(0.00)	4(1.87)	12.41	<0.05
回族[14]	164	32(19.51)	78(47.56)	7(4.27)	38(23.17)	1(0.61)	8(4.88)	52.99	<0.05
蒙古族[14]	158	42(26.58)	81(51.27)	6(3.80)	21(13.29)	0(0.00)	8(5.06)	19.00	<0.05
傣族[15]	193	81(41.97)	85(44.04)	9(4.66)	15(7.77)	1(0.52)	2(1.04)	5.56	0.35
藏族[12]	86	39(45.35)	37(43.02)	2(2.33)	8(9.30)	0(0.00)	0(0.00)	5.90	0.32
侗族[16]	74	25(33.78)	25(33.78)	5(6.76)	15(20.27)	0(0.00)	4(5.41)	11.40	<0.05
黎族[17]	163	62(38.04)	69(42.33)	8(4.91)	22(13.50)	0(0.00)	2(1.23)	6.14	0.30
畲族[11]	163	67(41.10)	63(38.65)	9(5.52)	20(12.27)	1(0.61)	3(1.84)	2.57	0.77
撒拉族[18]	99	30(30.30)	36(36.36)	16(16.16)	6(6.06)	0(0.00)	11(11.11)	37.09	<0.05
哈萨克族[19]	107	65(60.75)	23(21.50)	11(10.28)	4(3.74)	2(1.87)	2(1.87)	31.56	<0.05

注：[a] 为表 3 中 9 个地区汉族人群总和。

3　讨　论

CYP2C19 酶活性的个体间差异可导致药物反应、药物活性或解毒的显著差异，因此了解影响 CYP2C19 酶活性的遗传因素非常重要。本研究分析了 1 036 例湖北地区老年汉族人 CYP2C19 * 2 和 * 3 位点基因型，野生型占 40.35%，* 2 和 * 3 的等位基因频率分别为 31.95% 和 5.12%，* 2 和 * 3 等位基因携带率与日本、韩国、菲律宾等东亚及东南亚人群携带率接近[20]，而明显高于非洲黑种人和欧洲白种人[21]，从而也证实了 CYP2C19 的基因多态性分布具有种族和地域差异。

本研究发现，湖北地区老年汉族人群 CYP2C19 * 2、* 3 基因型分布与云南等 9 个地区汉族人群比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。傣族、畲族、黎族及藏族这 4 个民族人群的 CYP2C19 基因型分布与汉族人群比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），而维吾尔族、回族、蒙古族、侗族、撒拉族和哈萨克族这 6 个民族人群的 CYP2C19 基因型分布与汉族人群比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。我国是一个多民族国家，不同民族间文化、饮食，尤其是遗传背景具有一定差异，所以各民族间 CYP2C19 基因多态性基因频率分布也存在一定差异。其中，回族人群 * 2 等位基因频率最高，野生型 * 1/ * 1 的频率在 11 个民族中最低（19.51%）；哈萨克族人群野生型和 * 3 位点纯合型突变的发生率均最高，而 * 2 位点纯合突变发生率为 11 个民族中最低；撒拉族人群 * 2/ * 3 基因型发生率最高（11.11%）。此外，个别民族出现某些基因型缺失的情况，如维吾尔族、蒙古族、黎族、侗族、撒拉族人群中均未检测到 * 3/ * 3 基因型，而藏族人群中未检测到 * 3/ * 3 和 * 2/ * 3 基因型，可能由于个别基因位点突变率低，也与环境和遗传因素相关。

综上所述，CYP2C19 * 2、* 3 位点基因型在我国不同地域、民族人群差异较大，通过对 CYP2C19 * 2、* 3 位点基因型分型，可预测个体药物代谢速度，进而对特定药物治疗进行个体化指导，也为研制新药提供基础，促进个性化医疗的发展。

参考文献

[1] HAMDY S I, HIRATSUKA M, NARAHARA K, et al. Allele and genotype frequencies of polymorphic cytochromes P450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) in the Egyptian population[J]. Br J Clin Pharmacol, 2002, 53(6): 596-603.

[2] BLAISDELL J, MOHRENWEISER H, JACKSON J, et al. Identification and functional characterization of new potentially defective alleles of human CYP2C19[J]. Pharmacogenetics, 2002, 12(9): 703-711.

[3] SCOTT S A, SANGKUHL K, GARDNER E E, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) geno-

type and clopidogrel therapy[J]. Clin Pharmacol Ther, 2011,90(2):328-332.

[4] 简斌,张涛,肖俊会,等. 云南汉族人群 CYP2C19 基因多态性分析[J]. 昆明医科大学学报,2015,36(11):17-19.

[5] 向瑜,崔舫,邓济甦,等. 重庆地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性分布与不同种族间比较[J]. 临床检验杂志,2013,31(8):629-631.

[6] 胡咏梅,梅俏,许建明. 安徽省汉族人群 CYP2C19 基因多态性的调查研究[J]. 安徽医药,2007,11(8):717-719.

[7] 周怀彬,王金丹,胡理怀,等. 温州地区汉族人群 CYP2C19 和 CYP2C9 基因多态性分析[J]. 温州医科大学学报,2014,44(12):864-867.

[8] 周健,吕虹,康熙雄. 中国汉族人群不同性别、年龄、体重指数之间细胞色素氧化酶 CYP2C19 基因多态性的检测[J]. 中国临床药理学与治疗学,2007,12(2):208-213.

[9] 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.

[10] 方伟祯,蔡振华,李竞,等. 广州地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性的分布[J]. 江苏医药,2017,43(21):1556-1558.

[11] 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]. 中国药学杂志,2004,52(11):70-72.

[12] 郭志强. 基于 CYP 多态性的氯吡格雷-质子泵抑制剂相互作用研究[D]. 西安:第四军医大学,2010.

[13] 刘琦. 大连地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性分布的研究[D]. 大连:大连医科大学,2014.

[14] 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 Biomarkers,2012,16(2):102-108.

[15] HE N,YAN F X,HUANG S L,et al. CYP2C19 genotype and S-mephenytoin 4′-hydroxylation phenotype in a Chinese Dai population[J]. Eur J Clin Pharmacol,2002,58(1):15-18.

[16] DE MORAIS S M,GOLDSTEIN J A,XIE H G,et al. Genetic analysis of the S-mephenytoin polymorphism in a Chinese population[J]. Clin Pharmacol Ther,1995,58(4):404-411.

[17] WANG J H,LI P Q,FU Q Y,et al. CYP2C19 genotype and omeprazole hydroxylation phenotype in Chinese Li population[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol,2007,34(5/6):421-424.

[18] 李永芳,杨梅,寇毅英. 青海撒拉族人群 CYP2C19 基因多态性研究[J]. 中国药学杂志,2012,47(7):539-542.

[19] 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.

[20] 张爱玲,胡欣,杨莉萍. 亚洲健康人群 CYP2C19 基因型发生率的合并分析[J]. 中国循证医学杂志,2014,14(4):427-434.

[21] XIE H G,KIM R B,STEIN C M,et al. Genetic polymorphism of (S)-mephenytoin 4′-hydroxylation in populations of African descent[J]. Br J Clin Pharmacol,1999,48(3):402-408.

(收稿日期:2021-06-12　修回日期:2021-09-20)

(上接第 3013 页)

[13] ELMES M W,PRENTIS L E,MCGOLDRICK L L,et al. FABP1 controls hepatic transport and biotransformation of △9-THC[J]. Sci Rep,2019,9(1):7588.

[14] PI H,LIU M,XI Y,et al. Long-term exercise prevents hepatic steatosis:a novel role of FABP1 in regulation of autophagy-lysosomal machinery[J]. FASEB J,2019,33(11):11870-11883.

[15] SCHROEDER F,MCINTOSH A L,MARTIN G G,et al. Fatty acid binding protein-1 (FABP1) and the human FABP1 T94A variant:roles in the endocannabinoid system and dyslipidemias[J]. Lipids,2016,51(6):655-676.

[16] MUKAI T,EGAWA M,TAKEUCHI T,et al. Silencing of FABP1 ameliorates hepatic steatosis, inflammation, and oxidative stress in mice with nonalcoholic fatty liver disease[J]. FEBS Open Bio,2017,7(7):1009-1016.

[17] PETRESCU A D,MCINTOSH A L,STOREY S M,et al. High glucose potentiates L-FABP mediated fibrate induction of PPARα in mouse hepatocytes[J]. Biochim Biophys Acta,2013,1831(8):1412-1425.

[18] 王书涛,金海,丁箭. 血清 ChE、PTX-3 和 IL-27 检测对脓毒症的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(14):1765-1768.

[19] 何伟,邓伟林,罗江,等. 急性脑梗死患者血清 RBP、NLR、PTX3 水平与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系研究[J]. 现代生物医学进展,2020,20(13):252-255.

[20] WALUŠ-MIARKA M,TROJAK A,MIARKA P,et al. Correlates of pentraxin 3 serum concentration in men and women with type 2 diabetes[J]. Innate Immun,2020,26(5):351-357.

[21] YU N,CUI H,CHEN X,et al. Changes of serum pentraxin-3 and hypersensitive CRP levels during pregnancy and their relationship with gestational diabetes mellitus[J]. PLoS One,2019,14(11):e0224739.

[22] 邓银芝,黄铁军,张明哲,等. 非酒精性脂肪肝病患者血清 PTX-3 水平与胰岛素抵抗以及氧化应激相关分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(2):101-105.

[23] 谭莉莉,李田阳,李佳林,等. 非酒精性脂肪性肝病患者血清 PTX3 的水平及临床意义[J]. 中国老年学杂志,2015,35(15):4266-4267.

(收稿日期:2021-03-29　修回日期:2021-09-27)