

· 论 著 ·

安徽省上消化系统疾病患者 *CYP2C19* 基因多态性研究吴黎黎¹, 张素梅², 邵璇璇¹, 章宝芝¹, 赵寅生¹

1. 中国人民解放军联勤保障部队第901医院检验科, 安徽 合肥 230001; 2. 安徽医科大学生物化学与分子生物学教研室

摘要: **目的** 了解安徽省307例上消化系统疾病患者 *CYP2C19* 基因的多态性, 为上消化系统疾病个性化治疗提供依据。**方法** 选取中国人民解放军联勤保障部队第901医院消化科就诊的307例上消化系统疾病患者为研究对象。采用DNA微阵列基因芯片法检测 *CYP2C19* 基因型, 分析不同性别、年龄和病种患者的 *CYP2C19* 基因型和代谢型。**结果** 研究对象年龄为 (58.00±16.13) 岁。男性197例, 占64.17%; 女性110例, 占35.83%。*CYP2C19**1型、*CYP2C19**2型和 *CYP2C19**3型基因频率分别为62.70%、32.25%和5.05%。基因型*1/*1 (636GG, 681GG) 119例, 占38.76%; *1/*2 (636GG, 681GA) 129例, 占42.02%; *1/*3 (636GA, 681GG) 18例, 占5.86%; *2/*2 (636GG, 681AA) 29例, 占9.45%; *2/*3 (636GA, 681GA) 11例, 占3.58%; *3/*3 (636AA, 681GG) 1例, 占0.33%。快代谢型119例, 占38.76%; 中间代谢型147例, 占47.88%; 慢代谢型41例, 占13.35%。不同性别、年龄、病种患者的 *CYP2C19* 基因型和代谢型分布差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 上消化系统疾病患者 *CYP2C19* 基因型存在多态性, 以快代谢型和中间代谢型为主, 可为质子泵抑制剂个体化治疗的临床用药提供参考。

关键词: 上消化系统疾病; *CYP2C19*; 基因型; 代谢型

中图分类号: R573

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2021) 01-0031-04

Analysis of *CYP2C19* gene polymorphism in patients with upper digestive system diseases in Anhui Province

WU Lili, ZHANG Sumei, SHAO Xuanxuan, ZHANG Baozhi, ZHAO Yinsheng

Department of Clinical Laboratory, The 901st Hospital of Combined Service Force of People's Liberation Army, Hefei, Anhui 230001, China

Abstract: Objective To analyze the *CYP2C19* gene polymorphism in patients with upper digestive system diseases in Anhui Province, so as to provide evidence for individual treatment. **Methods** The 307 patients with upper digestive system diseases in the Department of Gastroenterology, The 901st Hospital of Combined Service Force of People's Liberation Army were selected. The *CYP2C19* genotypes were detected by DNA microarray. The *CYP2C19* genotypes and metabolic types in different genders, ages and diseases were analyzed. **Results** There were 197 males (64.17%) and 110 females (35.83%), with the age of (58.00±16.13) years old. The gene frequency of *CYP2C19**1, *CYP2C19**2 and *CYP2C19**3 was 62.70%, 32.25% and 5.05%, respectively. There were 119 cases (38.76%) of *1/*1 (636GG, 681GG), 129 cases (42.02%) of *1/*2 (636GG, 681GA), 18 cases (5.86%) of *1/*3 (636GA, 681GG), 29 cases (9.45%) of *2/*2 (636GG, 681AA), 11 cases (3.58%) of *2/*3 (636GA, 681GA), and 1 cases (0.33%) of *3/*3 (636AA, 681GG). In terms of metabolisms, there were 119 cases (38.76%) of fast metabolism type, 147 cases (47.88%) of intermediate metabolism type and 41 cases (13.35%) of slow metabolism type. There were no significant differences in *CYP2C19* genotypes and metabolic types among the patients with different gender, age and digestive system diseases ($P>0.05$). **Conclusion** The *CYP2C19* genotypes of patients with upper digestive system diseases were polymorphic, mainly the fast metabolism type and the intermediate metabolism type, which could provide reference for the clinical

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2021.01.007

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (1708085)

作者简介: 吴黎黎, 硕士, 主管技师, 主要从事分子免疫学工作

通信作者: 章宝芝, E-mail: 393868768@qq.com

medication of individualized treatment of proton pump inhibitors.

Keywords: upper digestive system diseases; *CYP2C19*; genotype; metabolic type

CYP2C19 是细胞色素 P450 同工酶家族的重要成员,在质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPI) 类药物代谢过程中起着至关重要的作用^[1-2]。*CYP2C19* 酶的代谢活性主要受基因多态性影响^[3]。*CYP2C19* 酶的编码基因位于人类 10 号染色体上,包含 9 个外显子和 8 个内含子^[4]。目前,*CYP2C19* 基因已确定存在 30 多个等位基因突变体,其中大部分基因编码的酶活性部分或全部丧失^[5]。我国 *CYP2C19* 等位基因主要是 *1, *2, *3 型,其中 *CYP2C19**1 等位基因为野生型,编码的酶具有正常活性;*CYP2C19**2 和 *CYP2C19**3 均为突变型,编码的酶无活性^[6]。研究表明,*CYP2C19* 基因多态性影响 PPI 的疗效,并且 *CYP2C19* 基因具有明显的种族和地域多态性分布特点^[7-8]。因此,研究不同地域的 *CYP2C19* 基因多态性有助于临床合理应用 PPI,提高疗效,减少不良反应。本研究对 2019 年 6 月—2020 年 1 月就诊于中国人民解放军联勤保障部队第 901 医院的上消化系统疾病患者的 *CYP2C19* 基因型进行检测,分析不同性别、年龄和病种患者的 *CYP2C19* 基因型和代谢型,为上消化系统疾病的个性化精准治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象 于 2019 年 6 月—2020 年 1 月选取中国人民解放军联勤保障部队第 901 医院消化科就诊并检测 *CYP2C19* 基因的彼此间无血缘关系的安徽省上消化系统疾病患者为调查对象。本研究经该院伦理委员会审查 (201906003)。

1.2 方法 采用 DNA 微阵列基因芯片法检测 *CYP2C19* 基因型,分析不同性别、年龄和病种患者的 *CYP2C19* 基因型和代谢型。

1.2.1 主要仪器和试剂 全血基因组 DNA 提取试剂盒 (20190402, 上海百傲)、*CYP2C19* 检测试剂盒 (20190424, 上海百傲)、全自动杂交仪 (BR-526, 上海百傲)、生物芯片阅读器 (ET-3.0), PCR 扩增仪为 (ETC811, 东胜)。

1.2.2 DNA 提取 采集患者静脉血 2 mL 于 EDTA 抗凝管中,充分混匀,按照全血基因组 DNA 提取试剂盒的说明书进行提取和纯化。DNA 浓度达到 0~60 ng/μL, A260/A280 为 1.5~2.0。

1.2.3 PCR 反应体系 反应扩增体液 19 μL, DNA 模板 5 μL, 反应液 A 1 μL; 循环条件: 50 ℃ 5 min,

94 ℃ 预变性 5 min; 94 ℃ 25 s, 48 ℃ 40 s, 72 ℃ 30 s, 35 个循环; 72 ℃ 5 min。试剂盒根据需要扩增的 636G/A, 681G/A 位点提供特异性引物 1 和 2, 每个样本分别扩增 2 个位点。

1.2.4 杂交显色和结果的判读 全自动杂交仪中设置好杂交程序。将基因芯片放入杂交仪片架中,加入预杂交液、杂交反应液 (180 μL 杂交缓冲液+10 μL 扩增产物 1+10 μL 扩增产物 2)、抗体液、洗液、显色液与相应的位置,进行杂交程序。杂交结束后,取出芯片放入生物芯片阅读器中,采用基因芯片图像分析软件进行图像扫描与数据分析。

1.2.5 *CYP2C19* 基因型和代谢型 根据 *CYP2C19* 的基因型是否含有突变的无功能基因^[9],分为快代谢型 *1/*1 (636GG, 681GG), 中间代谢型 *1/*2 (636GG, 681GA)、*1/*3 (636GA, 681GG) 和慢代谢型 *2/*2 (636GG, 681AA)、*2/*3 (636GA, 681GA)、*3/*3 (636AA, 681GG)。

1.3 统计分析 采用 SPSS 17.0 软件统计分析。定性资料采用相对数描述,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *CYP2C19* 等位基因频率和基因型 纳入研究对象 307 例,其中男性 197 例,占 64.17%; 女性 110 例,占 35.83%。年龄 15~93 岁,平均 (58.00±16.13) 岁。*CYP2C19**1 型、*CYP2C19**2 型和 *CYP2C19**3 型基因频率分别为 62.70%、32.25% 和 5.05%。不同性别上消化系统疾病患者的等位基因频率差异无统计学意义 ($\chi^2=5.544$, $P=0.063$)。见表 1。

表 1 *CYP2C19* 等位基因频率分布 [n (%)]

性别	病例数	<i>CYP2C19</i> *1	<i>CYP2C19</i> *2	<i>CYP2C19</i> *3
男	197	244 (63.38)	124 (62.63)	26 (83.87)
女	110	141 (36.62)	74 (37.37)	5 (16.13)

2.2 不同性别上消化系统疾病患者的 *CYP2C19* 基因型和代谢型 *CYP2C19* 基因型为 *1/*1 (636GG, 681GG) 119 例,占 38.76%; *1/*2 (636GG, 681GA) 129 例,占 42.02%; *1/*3 (636GA, 681GG) 18 例,占 5.86%; *2/*2 (636GG, 681AA) 29 例,占 9.45%; *2/*3 (636GA, 681GA) 11 例,占 3.58%; *3/*3 (636AA, 681GG) 1 例,占 0.33%。*CYP2C19* 代谢型为快代谢

型 119 例, 占 38.76%; 中间代谢型 147 例, 占 47.88%; 慢代谢型 41 例, 占 13.35%。不同性别患者 *CYP2C19* 基因型和代谢型分布差异均无统计学意义 ($\chi^2=9.269$, $P=0.095$; $\chi^2=3.617$, $P=0.163$)。见表 2。

表 2 不同性别上消化系统疾病患者的 *CYP2C19* 基因型和代谢型 [n (%)]

性别	病例数	基因型						代谢型		
		*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3	快	中间	慢
男	197	78 (25.41)	75 (24.43)	13 (4.23)	19 (6.19)	11 (3.58)	1 (0.33)	78 (25.41)	88 (28.66)	31 (10.10)
女	110	41 (13.36)	54 (17.59)	5 (1.63)	10 (3.26)	0 (0)	0 (0)	41 (13.35)	59 (19.22)	10 (3.26)
合计	307	119 (38.76)	129 (42.02)	18 (5.86)	29 (9.45)	11 (3.58)	1 (0.33)	119 (38.76)	147 (47.88)	41 (13.36)

2.3 不同年龄上消化系统疾病患者的 *CYP2C19* 基因型和代谢型 不同年龄患者 *CYP2C19* 基因型均以 *1/*1 和 *1/*2 为主, 代谢型均以中间代谢型为主。不同年龄患者 *CYP2C19* 基因型和代谢型分布差异均无统计学意义 ($\chi^2=23.668$, $P=0.071$; $\chi^2=1.769$, $P=0.942$)。见表 3。

表 3 不同年龄上消化系统疾病患者的 *CYP2C19* 基因型和代谢型 [n (%)]

年龄 (岁)	病例数	基因型						代谢型		
		*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3	快	中间	慢
<40	41	16 (39.02)	19 (46.34)	0 (0)	3 (7.32)	3 (7.32)	0 (0)	16 (39.02)	19 (46.34)	6 (14.63)
40~	119	49 (41.18)	42 (35.29)	12 (10.08)	11 (9.24)	5 (4.20)	0 (0)	49 (41.18)	54 (45.38)	16 (13.45)
60~	118	45 (38.14)	52 (44.07)	5 (4.24)	13 (11.02)	3 (2.54)	0 (0)	45 (38.14)	57 (48.31)	16 (13.56)
≥80	29	9 (31.03)	16 (55.17)	1 (3.45)	2 (6.89)	0 (0)	1 (3.45)	9 (31.03)	17 (58.62)	3 (10.34)

2.4 不同病种上消化系统疾病患者的 *CYP2C19* 基因型和代谢型 进行电子胃镜检查 224 例, 占 72.96%。其中, 胃镜诊断患 1 种上消化系统疾病 131 例, 占 58.48%; 同时患 2 种上消化系统疾病 76 例, 占 33.93%; 同时患 3 种上消化系统疾病 17 例, 占 7.59%。不同病种患者 *CYP2C19* 基因型和代谢型分布差异均无统计学意义 ($\chi^2=9.842$, $P=0.995$; $\chi^2=2.291$, $P=0.998$)。见表 4。

表 4 不同病种上消化系统疾病患者的 *CYP2C19* 基因型和代谢型 [n (%)]

临床诊断	病例数	基因型						代谢型		
		*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3	快	中间	慢
非萎缩性胃炎	119	46 (38.66)	47 (39.50)	10 (8.40)	11 (9.24)	5 (4.20)	0 (0)	46 (38.66)	57 (47.90)	16 (13.45)
萎缩性胃炎	13	5 (38.46)	5 (38.46)	0 (0)	3 (23.08)	0 (0)	0 (0)	5 (38.46)	5 (38.46)	3 (23.08)
反流性食管炎	66	24 (36.36)	25 (37.87)	6 (9.09)	9 (13.64)	2 (3.03)	0 (0)	24 (36.36)	31 (46.97)	11 (16.67)
消化道息肉	61	24 (39.34)	27 (44.26)	2 (3.28)	5 (8.20)	3 (4.92)	0 (0)	24 (39.34)	29 (47.54)	8 (13.11)
食管癌	8	3 (37.50)	3 (37.50)	1 (12.50)	1 (12.50)	0 (0)	0 (0)	3 (37.50)	4 (50.00)	1 (12.50)
胃癌	22	8 (36.36)	10 (45.45)	1 (4.55)	2 (9.09)	1 (4.55)	0 (0)	8 (36.36)	11 (50.00)	3 (13.64)
消化道溃疡	45	20 (44.44)	16 (35.56)	4 (8.89)	3 (6.67)	2 (4.44)	0 (0)	20 (44.44)	20 (44.44)	5 (11.11)

3 讨论

本研究对 307 例患者进行 *CYP2C19* 等位基因分析, 发现基因频率由高到低分别为 *CYP2C19**1 型、*CYP2C19**2 型和 *CYP2C19**3 型, 与蒋兴然等^[3]和李洁等^[10]研究结果相似。*CYP2C19**2 基因频率与日

本^[11]等亚洲地区一致, 高于欧洲白人和非洲黑人的 15%~17%^[12-13]。*CYP2C19**3 型是我国第二常见的突变基因, 基因频率也远高于美国白人和非洲黑人^[12-13]。

CYP2C19 代谢型中, 快代谢型占 38.76%, 中间代谢型占 47.88%, 慢代谢型占 13.35%, 与相关研究

结果^[11, 14-15]相似,且所占比例符合亚洲人群分布情况^[10]。快代谢型患者的 *CYP2C19* 酶活性强, PPI 体内代谢快,适当增加服药剂量或服药频率可显著提高治愈率;中间代谢型患者可按照常规剂量用药,应时刻监测血药浓度,必要时可酌情增加剂量;慢代谢型患者的 *CYP2C19* 酶活性较低, PPI 体内代谢慢,在采用常规剂量服药时,需加强临床关注,预防不良反应的发生^[16]。另外,不同性别和年龄患者的 *CYP2C19* 基因型和代谢型分布差异无统计学意义,提示在消化系统疾病的抑酸治疗中,可不必过多地考虑性别和年龄的影响因素。

近年来有研究报道, *CYP2C19* 基因的多态性不仅与药物代谢有关,还与消化系统不同疾病的发生相关^[17-20]。有学者报告 *CYP2C19* 的基因多态性与反流性食管炎相关^[17],慢代谢型与亚洲人群消化道恶性肿瘤相关^[18]。而本研究中,消化道恶性肿瘤患者中间代谢型比例较高,但与其他代谢型分布差异无统计学意义,可能和观察例数较少有关。

了解 *CYP2C19* 基因多态性对疾病的临床治疗用药具有指导意义。开展 *CYP2C19* 基因型检测,明确不同地区、人群的基因分布情况,有利于提高药物治疗的有效性和安全性,促进个性化的精准医疗。

参考文献

- [1] 彭净,刘卫.*CYP2C19* 基因多态性对药物代谢影响的研究进展[J].药学实践杂志,2015,33(6):508-512.
- [2] 陈晖,蔡泓敏,冯瑞浩,等.*CYP2C19* 和 *CYP2C19* 基因多态性对药物代谢的影响及个体化用药研究进展[J].中国药物应用与监测,2014,11(4):240-244.
- [3] 蒋兴然,张云岗,路军,等.北方地区汉族消化系统疾病中 *CYP2C19* 基因多态性分析[J].临床与实验病理学杂志,2016,32(10):1101-1104.
- [4] PROBST SCHENDZIELORZ K, VIVIANI R, STINGL J C. Effect of cytochrome P450 polymorphism on the action and metabolism of selective serotonin reuptake inhibitors [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2015, 11(8): 1219-1224.
- [5] 余龙辉,周洁,叶舒慧,等.江西地区心脑血管患者 *CYP2C19* 基因多态性检测[J].安徽医科大学学报,2019,54(3):462-465.
- [6] MARTIS S, PETER I, HULOT J S, et al. Multi-ethnic distribution of clinically relevant *CYP2C* genotypes and haplotypes [J]. Pharmacogenomics J, 2013, 13(4): 369-374.
- [7] DE KESEL P M, LAMBERT W E, STOVE C P. Alternative sampling strategies for cytochrome P450 phenotyping [J]. Clin Pharmacokinet, 2016, 55(2): 169-184.
- [8] 任凌雁,袁军,陈琨,等.消化道溃疡患者奥美拉唑代谢相关基因 *CYP2C19* 的多态性分布[J].贵阳医学院学报,2015,40(10):1051-1053.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] SYCHEV D A, DENISENKO N P, SIZOVA Z M, et al. The frequency of *CYP2C19* genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors [J]. Pharmacogenomics Pers Med, 2015, 79(8): 111-114.
- [12] GENOMES PROJECT C, ABECASIS G R, AUTON A, et al. An integrated map of genetic variation from 1092 human genomes [J]. Nature, 2012, 491(7422): 56-65.
- [13] CASTRO DE GUERRA D, FLORES S, IZAGUIRRE M H. Distribution of *CYP2C19**2 and *CYP2C19**3 polymorphisms in Venezuelan populations with different admixture [J]. Ann Hum Biol, 2013, 40(2): 197-200.
- [14] 袁芳,李岚,张玲玲.*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.
- [15] 盛碧,陈永刚,王慧娟,等.武汉地区 314 例消化系统疾病患者 *CYP2C19* 基因多态性分析[J].中国现代医学杂志,2019,29(2):92-96.
- [16] 郑松柏,姚健风.老年人质子泵抑制剂合理应用专家共识[J].中华老年医学杂志,2015,16(2):1045-1052.
- [17] ICHIKAWA H, SUGIMOTO M, SUGIMOTO K, et al. Rapid metabolizer genotype of *CYP2C19* is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 31(4): 716-726.
- [18] JAINAN W, VILAICHONE R K. Effects of the *CYP2C19* genetic polymorphism on gastritis, peptic ulcer disease, peptic ulcer bleeding and gastric cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(24): 10957-10960.
- [19] DENISENKO N P, SYCHEV D A, ZHM S, et al. High frequency of *CYP2C19* ultrarapid metabolizers in Russian patients with peptic ulcer [J]. Eksp Klin Gastroenterol, 2015, 3(6): 11-15.
- [20] SAITO Y, SERIZAWA H, KATO Y, et al. First-line eradication for *Helicobacter pylori*-positive gastritis by esomeprazole-based triple therapy is influenced by *CYP2C19* genotype [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(48): 13548-13554.

收稿日期:2020-07-14 修回日期:2020-09-24 本文编辑:田田