

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.02.018
文章编号: 1005-8982 (2019) 02-0092-05

武汉地区 314 例消化系统疾病患者 *CYP2C19* 基因多态性分析

盛碧, 陈永刚, 王慧娟, 纪刚剑, 邹吉利

(湖北省武汉市第三医院 药学部, 湖北 武汉 430060)

摘要: 目的 分析武汉地区消化系统疾病患者 *CYP2C19* 基因的多态性。**方法** 选取 2016 年 1 月—2017 年 12 月于湖北省武汉市第三医院行 *CYP2C19* 基因多态性检测的无血缘关系汉族消化系统疾病患者 314 例。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测质子泵抑制剂代谢相关酶 *CYP2C19* 基因型, 根据基因型判断代谢表型, 并分析性别、年龄及消化系统疾病临床分型与 *CYP2C19* 基因多态性的相关性。**结果** 该研究共检测到 8 种基因型: *CYP2C19**1*17、*1*1、*1*2、*1*3、*2*17、*3*17、*2*2 及 *2*3; 4 种代谢表型: 超快代谢型为 0.96%, 快代谢型为 36.94%, 中间代谢型为 45.54%, 慢代谢型为 16.56%。不同年龄、性别及消化系统疾病临床分型患者 *CYP2C19* 基因型比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 不同性别、消化系统疾病临床分型患者代谢表型比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 不同年龄患者代谢表型比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 武汉地区消化系统疾病患者 *CYP2C19* 基因具有多态性, 其等位基因频率和代谢表型分布情况与亚洲人群接近, 与欧洲等其他国家人群存在明显差异。

关键词: 消化系统疾病; *CYP2C19* 基因; 多态性, 单核苷酸; 聚合酶链反应; 基因型

中图分类号: R 966

文献标识码: A

Analysis of *CYP2C19* gene polymorphisms in patients with digestive system diseases in Wuhan

Bi Sheng, Yong-gang Chen, Hui-juan Wang, Gang-jian Ji, Ji-li Zou

(Department of Pharmacy, the Third Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: Objective To analyze polymorphisms of *CYP2C19* gene in patients with digestive system diseases in Wuhan. **Methods** The 314 unrelated Han patients with digestive system diseases were chosen and tested for polymorphisms of *CYP2C19* gene in our hospital from January 2016 to December 2017. Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect the genotypes of *CYP2C19* which were related to the metabolism of proton pump inhibitors, and the metabolic phenotypes were judged according to the genotypes. The correlations of genetic polymorphisms of *CYP2C19* with sex, age, clinical classification of digestive system diseases were analyzed. **Results** A total of 8 genotypes (*CYP2C19* *1*17, *1*1, *1*2, *1*3, *2*17, *3*17, *2*2 and *2*3) and 4 metabolic phenotypes [UM (0.96%), EM (36.94%), IM (45.54%) and PM (16.56%)] were detected. The *CYP2C19* genotypes in the patients with different sex, age or clinical types of digestive system diseases had no statistical differences ($P > 0.05$); the *CYP2C19* metabolic phenotypes of the patients with different sex or clinical types of digestive system diseases had no statistical differences ($P > 0.05$), while there were statistical differences in metabolic phenotypes of *CYP2C19* among the patients with different age ($P < 0.05$). **Conclusions** The *CYP2C19* gene in patients with digestive system diseases in Wuhan has polymorphisms, the distribution of allele frequency and the metabolic phenotype of *CYP2C19* gene is similar to that in Asians, but obviously different from that of people in other countries such as Europeans.

收稿日期: 2018-07-25

[通信作者] 邹吉利, E-mail: 75301082@qq.com; Tel: 027-68894893

Keywords: digestive system diseases; *CYP2C19*/gene; polymorphism, single nucleotide; polymerase chain reaction; genotype

CYP2C19酶是细胞色素P450酶系中的一种,该酶的缺陷在东方人中高达15%~23%,质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)主要经CYP2C19代谢,CYP2C19基因多态性影响质子泵抑制剂疗效^[1-2]。国内关于消化系统疾病中CYP2C19基因型报道基本集中于CYP2C19*2型和CYP2C19*3型,而关于2006年新发现的CYP2C19*17型鲜有报道^[3]。本研究通过检测CYP2C19*2、*3及*17等位基因,首次探讨武汉地区消化系统疾病患者CYP2C19基因型、代谢表型及患者性别、年龄和不同临床分型消化系统疾病与CYP2C19基因多态性的关系,旨在为我国消化系统疾病患者的个体化用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月—2017年12月于湖北省武汉市第三医院行CYP2C19基因多态性检测的无血缘关系武汉地区汉族消化系统疾病患者314例。其中,男性159例,女性155例;年龄16~89岁。

1.2 标本采集

抽取患者外周静脉血2 ml于乙二胺四乙酸抗凝管中,用于提取DNA。

1.3 仪器与试剂

人全血基因组DNA提取试剂盒、CYP2C19基因分型试剂盒购自武汉友芝友医疗科技有限公司,实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)仪(美国安捷伦公司)。

1.4 检测方法

抽取患者的外周静脉血混合均匀后取200 μl,利用DNA提取试剂盒从外周血细胞中提取全血基因组DNA,采用qRT-PCR检测,利用分析软件确定CYP2C19基因型。

1.5 CYP2C19基因分型及代谢表型检测

本研究检测的等位基因为CYP2C19*2、*3、*17(其中,*2对应681位点G突变,*3对应636位点G突变,*17对应-806位点C突变),根据基因型结果判断代谢表型。其中,CYP2C19*1*17和CYP2C19*17*17为超快代谢型(ultrarapid metabolism,

UM),CYP2C19*1*1为快代谢型(extensive metabolism, EM),CYP2C19*1*2、CYP2C19*1*3、CYP2C19*2*17及CYP2C19*3*17为中间代谢型(intermediary metabolism, IM),CYP2C19*2*2、CYP2C19*2*3及CYP2C19*3*3为慢代谢型(poor metabolism, PM)^[4-5]。

1.6 统计学方法

数据分析采用SPSS 24.0统计软件,计数资料以率(%)表示,比较用Fisher确切概率法分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的CYP2C19基因型和代谢表型

314例检测样本中有116例681位点G、636位点G及-806位点C未发生突变,198例样本存在位点突变,共检测出8种基因型和4种代谢表型,分别为CYP2C19*1*17、*1*1、*1*2、*1*3、*2*17、*3*17、*2*2及*2*3,未检测到CYP2C19*17*17和*3*3基因型,*2、*3及*17基因型分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡($P = 0.169$ 、 0.374 和 0.841)。见表1。

表1 314例患者CYP2C19基因型和代谢表型检测结果

代谢表型	基因型	例数	基因频率/%
UM	*1*17	3	0.96
EM	*1*1	116	36.94
IM	*1*2	119	37.89
	*1*3	20	6.37
	*2*17	3	0.96
PM	*3*17	1	0.32
	*2*2	43	13.69
	*2*3	9	2.87

2.2 不同性别患者CYP2C19基因型、代谢表型比较

将基因型和代谢表型检测结果按性别进行分组,结果显示,不同性别消化系统疾病患者CYP2C19基因型、代谢表型比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 不同年龄段患者基因型、代谢表型比较

检测样本按患者年龄分为<40、40~<60、

表 2 不同性别患者 CYP2C19 基因型、代谢表型比较 例 (%)

性别	n	基因型								代谢表型			
		*1*17	*1*1	*1*2	*1*3	*2*17	*3*17	*2*2	*2*3	UM	EM	IM	PM
男	159	0 (0)	57(35.8)	67(42.1)	10 (6.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	20(12.6)	3 (1.9)	0 (0.0)	57(35.8)	79(49.7)	23(14.5)
女	155	3 (1.9)	59(38.1)	52(33.5)	10 (6.5)	2 (1.3)	0 (0.0)	23(14.8)	6 (3.9)	3 (1.9)	59(38.1)	64(41.3)	29(18.7)
P 值		0.409								0.162			

60 ~ <80 及 ≥ 80 岁, 结果显示, 不同年龄段消化系统疾病患者 CYP2C19 基因型分布比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 代谢表型分布比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 不同临床分型患者基因型、代谢表型比较

检测样本按消化系统疾病的不同分为 9 种临床分型, 结果显示, 不同临床分型患者 CYP2C19 基因型、代谢表型比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 3 不同年龄段患者基因型、代谢表型比较 例 (%)

年龄	n	基因型								代谢表型			
		*1*17	*1*1	*1*2	*1*3	*2*17	*3*17	*2*2	*2*3	UM	EM	IM	PM
<40 岁	40	1 (2.5)	19(47.5)	18(45.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	19(47.5)	18(45.0)	2 (5.0)
40 ~ <60 岁	156	0 (0.0)	49(31.4)	62(39.7)	9 (5.8)	2 (1.3)	1 (0.6)	27(17.3)	6 (3.8)	0 (0.0)	49(31.4)	74(47.4)	33(21.2)
60 ~ <80 岁	111	2 (1.8)	47(42.3)	34(30.6)	11 (9.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	13(11.7)	3 (2.7)	2 (1.8)	47(42.3)	46(41.4)	16(14.4)
≥ 80 岁	7	0 (0.0)	1 (14.3)	5 (71.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	5 (71.4)	1 (14.3)
P 值		0.107								0.040			

表 4 不同临床分型患者基因型、代谢表型比较 例 (%)

临床分型	n	基因型								代谢表型			
		*1*17	*1*1	*1*2	*1*3	*2*17	*3*17	*2*2	*2*3	UM	EM	IM	PM
胃炎	126	1 (0.8)	42 (33.3)	50 (39.7)	8 (6.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	19 (15.1)	5 (4.0)	1 (0.8)	42 (33.3)	59 (46.8)	24 (19.1)
消化性溃疡	103	2 (1.9)	37 (35.9)	39 (37.9)	7 (6.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	13 (12.6)	3 (2.9)	2 (1.9)	37 (35.9)	48 (46.6)	16 (15.6)
胃食管反流病	20	0 (0.0)	9 (45.0)	8 (40.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (45.0)	10 (50.0)	1 (5.0)
胃息肉	23	0 (0.0)	7 (30.4)	8 (34.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (30.4)	1 (4.4)	0 (0.0)	7 (30.4)	8 (34.8)	8 (34.8)
肠息肉	24	0 (0.0)	16 (66.7)	7 (29.2)	1 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (66.7)	8 (33.3)	0 (0.0)
上消化道出血	12	0 (0.0)	2 (16.7)	4 (33.3)	3 (0.25)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.25)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	7 (58.3)	3 (0.25)
胃癌	2	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50)	1 (50)	0 (0.0)
食管癌	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	0 (0)	0 (0.0)
巴雷特食管	3	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)
P 值		0.548								0.125			

3 讨论

CYP2C19 酶在质子泵抑制剂、抗血小板药物等约 10% 常规处方药物的代谢中发挥重要作用。亚洲人群 CYP2C19 代谢表型以 EM 和 IM 型为主, PM 型在亚洲人群中为 13% ~ 23%^[7-8]。本研究中患者主要代谢表型为 EM 和 IM 型, 分别为 36.94% 和 45.54%,

PM 型为 16.56%, 所占比例符合亚洲人群分布情况^[9-10]。CYP2C19*17 等位基因频率在亚洲人群较低, 故 UM 型在亚洲人群较少见, 本研究中 UM 型为 0.96%, 低于俄罗斯、瑞典、丹麦和沙特阿拉伯人群^[11-12]。有研究表明, 对于 UM 型者, PPIs 标准剂量可能不能有效抑制胃酸分泌, 因此, 筛选出变异等位基因对消化系

统疾病患者个体化用药剂量调整是很有必要的^[13]。

*CYP2C19*2* 是亚洲人群最常见的等位基因, 该等位基因频率在日本人群为 30%, 泰国人群为 27%, 高于欧洲人群和黑人的 15% ~ 17%^[5, 14-16]。*CYP2C19*3* 等位基因频率在亚洲人群也较高, 印度尼西亚高达 37%, 日本为 10.4%, 韩国为 11.6%, 伊朗为 1.7%, 高于加拿大和丹麦人群的 0%^[6]。本研究中 *CYP2C19*2* 和 *CYP2C19*3* 等位基因频率与报道的亚洲人群接近。*CYP2C19*17* 是一种新的等位基因, 该等位基因频率在亚洲人群为 0.3% ~ 4.0%, 欧洲人群为 18% ~ 28%, 沙特阿拉伯人群为 26.9%^[6, 17]。本研究中 *CYP2C19*17* 频率为 1.12%, 符合亚洲人群分布情况。因 *CYP2C19*17* 等位基因的分布在世界范围内尚未得到充分研究^[4, 18]。本研究首次对武汉地区消化系统疾病患者 *CYP2C19*17* 型基因多态性进行研究, 可为这种新的等位基因在不同人群中的分布提供参考依据。

近年来有报道表明, *CYP2C19* 基因多态性与消化系统疾病的发生有关^[19-22]。DENISENKO 等^[19]研究表明, 俄罗斯消化性溃疡患者中, UM 型频率较高。本研究中 UM 型频率较低, 可能是俄罗斯人群中携带 *CYP2C19*17* 基因频率较高, 而该基因型频率在亚洲人群中偏低。有学者报道 *CYP2C19* 基因多态性与胃食管反流病相关, 在反流性食管炎患者中, 与 PM 型相比, EM 型对 PPIs 治疗无效的风险增加; PM 型与亚洲人消化系统癌症风险存在相关性^[20-21]。另有学者报道, 在基于埃索美拉唑根除幽门螺杆菌的三联疗法中, EM 型根除率低于非 EM 型^[22]。关于 *CYP2C19* 基因多态性与消化系统疾病不同临床分型的关系可做进一步研究。

本研究首次分析武汉地区 314 例消化道疾病患者 *CYP2C19* 基因多态性, 经统计学分析显示患者 *CYP2C19* 基因多态性符合亚洲人分布规律, 与欧洲等其他国家有明显不同。根据 *CYP2C19* 基因多态性, 可为个体化用药提供参考依据, 提高疗效并减少不良反应的发生, 促进个性化精准医学的进步。

参 考 文 献:

- [1] CHEER S M, PRAKASH A, FAULDS D, et al. Pantoprazole[J]. *Drugs*, 2003, 63(1): 101-132.
- [2] SCOTT S A, SANGKUH K, SHULDINER A R, et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19[J]. *Pharmacogenetics Genomics*, 2012, 22(2): 159-165.
- [3] SIM S C, RISINGER C, DAHL M L, et al. A common novel *CYP2C19* gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 79(1): 103-113.
- [4] ANG G Y, YU C Y, SUBRAMANIAM V, et al. Detection of *CYP2C19* genetic variants in malaysian orang asli from massively parallel sequencing data[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): DOI: 10.1371/journal.pone.0164169.
- [5] SUKASEM C, TUNTHONG R, CHAMNANPHON M, et al. *CYP2C19* polymorphisms in the Thai population and the clinical response to clopidogrel in patients with atherothrombotic-risk factors[J]. *Pharmacogenomics Personalized Medicine*, 2013, 6: 85-91.
- [6] DEHBOZORGI M, KAMALIDEHGHAN B, HOSSEINI I, et al. Prevalence of the *CYP2C19*2* (681 G>A), *3 (636 G>A) and *17 (-806 C>T) alleles among an Iranian population of different ethnicities[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(3): 4195-4202.
- [7] 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.
- [8] BALDWIN R M, OHLSSON S, PEDERSEN R S, et al. Increased omeprazole metabolism in carriers of the *CYP2C19*17* allele; a pharmacokinetic study in healthy volunteers[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 65(5): 767-774.
- [9] HAN R, LU H, JIANG M W, et al. Multicenter study of antibiotic resistance profile of *hpylori* and distribution of *CYP2C19* gene polymorphism in rural population of chongqing, China[J]. *Gastroenterology Research and Practice*, 2016, (5/6): 1-6.
- [10] XIE H G, KIM R B, WOOD A J, et al. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response[J]. *Annual Review of Pharmacology Toxicology*, 2001, 41(1): 815.
- [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 Personalized Medicine*, 2015, 8(8): 111-114.
- [12] PAYAN M, ROUINI M R, TAJIK N, et al. Hydroxylation index of omeprazole in relation to *CYP2C19* polymorphism and sex in a healthy Iranian population[J]. *Daru Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2014, 22(1): 1-9.
- [13] DESHPANDE N, SHARANYA V, RAVI K V V, et al. Rapid and ultra-rapid metabolizers with *CYP2C19*17* polymorphism do not respond to standard therapy with proton pump inhibitors[J]. *Meta Gene*, 2016, 9(3): 159-164.
- [14] 蒋兴然, 张云岗, 路军, 等. 北方地区汉族消化道疾病 *CYP2C19* 基因多态性分析 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2016, 32(10): 1101-1109.
- [15] ZHONG Z, HOU J, LI B, et al. Analysis of *CYP2C19* genetic polymorphism in a large ethnic hakka population in southern China[J]. *Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental Clinical Research*, 2017, 23: 6186-6192.
- [16] SUGIMOTO K, UNO T, YAMAZAKI H, et al. Limited frequency of the *CYP2C19*17* allele and its minor role in a Japanese

- population[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2008, 65(3): 437-439.
- [17] ALJENOABI F I, ALKHARFY K M, ALGHAMDI A M, et al. CYP2C19 genetic polymorphism in Saudi Arabians[J]. *Basic Clinical Pharmacology Toxicology*, 2013, 112(1): 50-54.
- [18] PAYAN M, TAJIK N, ROUINI M R, et al. Genotype and allele frequency of CYP2C19*17 in a healthy Iranian population[J]. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 2015, 29(1): 269.
- [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(6): 11-15.
- [20] 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]. *Journal of Gastroenterology Hepatology*, 2015, 31(4): 716-726.
- [21] BO Z, SONG Z, QIAN M, et al. Functional polymorphisms in the CYP2C19 gene contribute to digestive system cancer risk: evidence from 11, 042 subjects[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): DOI: 10.1371/journal.pone.0066865.
- [22] 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.

(李科 编辑)