

# 广州地区老年汉族人群 CYP2C19 基因多态性分布及不同人群间的比较研究

肖旋浩<sup>1</sup>, 曾涛<sup>1</sup>, 雷秀霞<sup>2</sup>, 李泽<sup>1</sup>, 周进<sup>1</sup>, 汪志远<sup>1</sup>, 潘小平<sup>1\*</sup>  
(广州市第一人民医院 1. 神经内科, 2. 检验科, 广东 广州 510180)

**摘要:**【目的】探讨广州地区老年汉族人群 CYP2C19 基因的多态性, 并比较在不同人群之间分布的差异, 为老年人合理用药提供依据。【方法】利用 DNA 微阵列芯片法检测 CYP2C19 基因多态性, 同时比较不同地区汉族人群、各民族和不同种族之间 CYP2C19 基因多态性分布的差异。【结果】本研究共纳入 2 312 例样本。CYP2C19\*1、CYP2C19\*2 和 CYP2C19\*3 3 种等位基因的频率分别为 64.27%、30.75% 和 4.98%。根据基因型判断, 快代谢型(\*1/\*1)占 41.44%( $n = 958$ ), 中代谢型(\*1/\*2、\*1/\*3)占 46.67%( $n = 1 056$ ), 而慢代谢型(\*2/\*2、\*2/\*3 和 \*3/\*3)占 12.89%( $n = 298$ )。我国不同地区汉族人群快代谢和中代谢比例及不同民族之间快中慢代谢人群比例的差异有统计学意义。亚洲人群与白色人种( $P < 0.01$ )及黑色人种( $P < 0.01$ )快中慢代谢人群比例的差异有统计学意义。【结论】我国不同地区汉族人群、各民族和不同种族间 CYP2C19 基因多态性的分布有差异, 广州地区老年汉族人群以中快代谢型为主, 对老年人合理用药有一定指导作用。

**关键词:** CYP2C19; 基因多态性; 老年; 汉族; 合理用药; 广州

中图分类号: R743

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2017)02-0307-08

## Distribution of Genetic Polymorphisms about CYP2C19 Gene in the Elderly Chinese Han Populations of Guangzhou and the Comparison in Different Populations

XIAO Xuan-hao<sup>1</sup>, ZENG Tao<sup>1</sup>, LEI Xiu-xia<sup>2</sup>, LI Ze<sup>1</sup>, ZHOU Jin<sup>1</sup>, WANG Zhi-yuan<sup>1</sup>, PAN Xiao-ping<sup>1\*</sup>

(1. Department of Neurology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510180, China.

2. Department of Clinical Laboratory, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510180, China)

Corresponding to: PAN Xiao-ping, E-mail: qpanxp@163.com

**Abstract:** 【Objective】 To investigate the genetic polymorphisms of the CYP2C19 gene in the elderly Chinese Han populations of Guangzhou, and compare the frequencies of CYP2C19 gene polymorphisms in different populations, in order to provide accurate data for the appropriate prescription. 【Methods】 To detect the genetic polymorphisms of the CYP2C19 gene by the DNA microarray, and compare the frequencies of CYP2C19 gene polymorphisms in Chinese Han populations from different areas and the different races. 【Results】 There were 2312 case samples in our study. The allele frequencies of CYP2C19\*1, CYP2C19\*2 and CYP2C19\*3 were 64.27%, 30.75%, and 4.98%, respectively. As the genotype, EM(\*1/\*1) was 41.44% ( $n = 958$ ), IM(\*1/\*2, \*1/\*3) was 45.67% ( $n = 1056$ ), and PM(\*2/\*2, \*2/\*3 and \*3/\*3) was 12.89% ( $n = 298$ ). The ratios of EM and IM in Chinese Han populations from different areas and all the subtypes of the CYP2C19 genotype in different minority were statistically significant. As the races, there were difference in all the subtypes of the CYP2C19 genotype when Asian populations were compared with white races ( $P < 0.01$ ) and black races ( $P < 0.01$ ), which was also statistically significant. 【Conclusions】 The distributions of the CYP2C19 gene polymorphisms were significantly different in Chinese han populations and in different races, and the main subtypes of the CYP2C19 genotype in the elderly of Chinese han populations were IM and EM, which is beneficial for prescribing appropriate in the elderly populations.

**Key words:** CYP2C19; gene polymorphism; Chinese Han; elderly; appropriately prescribing; Guangzhou

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(2): 307-314]

收稿日期: 2016-10-17

基金项目: 广东省自然科学基金(2014A030310093); 广州市科技计划项目(2012J5100039); 广东省医学科学技术研究基金(B2014339)

作者简介: 肖旋浩, 硕士研究生, 研究方向: 脑血管病, E-mail: xuanhao\_Xiao@163.com; 潘小平, 通信作者, 国家二级教授, 硕士研究生导师, E-mail: qpanxp@163.com

我国已经步入老龄社会,目前我国60岁以上老年人数量已经超过2亿。衰老导致机体药代动力学和药效动力学改变,且老年人因存在共病和慢病而使用多种药物治疗,用药时间长、剂量大。因此,不合理用药是老年人群中普遍存在的一个问题,导致药物相互作用及药物不良反应的发生率增高<sup>[1-2]</sup>。药物相互作用包括药物之间的协同作用和拮抗作用,可以发生在药代动力学和药效学的任何阶段,研究最多的是细胞色素P450氧化酶(cytochrome P450 oxidases, CYP450),而其中又以CYP2C19最为常见<sup>[3]</sup>。CYP2C19基因在人群中存在多种不连续等位基因,称为CYP2C19基因多态性,是引起个体和种族间对同一药物表现出不同代谢能力的重要原因<sup>[4]</sup>。部分药物可以通过抑制或诱导CYP2C19酶的活性,引起医源性的药代动力学差异。老年人群由于同时使用多种药物治疗,使医源性药代动力学差异发生的概率大大增加<sup>[2]</sup>。研究老年人群的CYP2C19多态性分布,并以此指导临床用药,对减少药物间的相互作用、尽量避免不合理用药具有重要意义。但目前针对老年人群的CYP2C19基因多态性分布的研究未见报道,因此,本研究拟运用DNA微阵列芯片法检测广州地区老年汉族人群CYP2C19基因的多态性,同时比较不同地区汉族人群,各少数民族和不同种族之间的CYP2C19基因多态性分布差异,以期为老年汉族人群合理用药提供依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

纳入的研究对象为2015年1月至2016年8月在广州市第一人民医院住院,年龄 $\geq 60$ 岁并完善CYP2C19基因多态性检查的2312例患者。其中男性1407例,女性905例,平均年龄为(77.9 $\pm$ 9.0)岁,范围60~102岁。患者之间无亲缘关系,且全部为汉族。

### 1.2 主要仪器和试剂

全血DNA提取试剂盒、CYP2C19基因检测试剂盒[产品注册号:国食药监械(准)字2013第3400956号;产品标准号:YZB/国2922-2013]均由上海百傲科技股份有限公司提供(BaiO)。仪器:PCR扩增仪采用Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler, BR-526-24全自动杂交仪、BE-2.0生物

芯片识读仪由上海百傲科技股份有限公司提供。

### 1.3 检测方法

所有研究对象均于清晨空腹采集前臂静脉全血,置于EDTA抗凝管内,混合均匀后吸取200 $\mu$ L,根据全血DNA提取试剂盒内说明书提取全血基因组DNA。

### 1.4 PCR产物扩增、杂交及结果判读

①PCR反应体系:19 $\mu$ L反应扩增液、1 $\mu$ L反应液(包含dNTP、酶等)和5 $\mu$ L DNA模板,低速离心混匀。636、681位点的扩增分别在两个独立的反应管中进行。②反应条件:50 $^{\circ}$ C 5 min, 94 $^{\circ}$ C预变性5 min, 35个循环(94 $^{\circ}$ C 25 s, 48 $^{\circ}$ C 40 s, 72 $^{\circ}$ C 30 s), 72 $^{\circ}$ C延伸5 min。③杂交:按照产品说明书,依次加入预杂交液、杂交反应液、洗脱液、抗体液、显色液。④结果判读:将玻璃芯片板和杂交产物放入芯片识读仪。利用ArrayDoctor软件自动扫描、分析杂交结果。CYP2C19\*1为第636位和第681位均未发生突变的野生型。CYP2C19\*2为第5号外显子681位碱基G突变为A, CYP2C19\*3则为第4号外显子第636位碱基处G突变成A,这两个突变都致使蛋白的合成提前终止,造成酶活性缺失<sup>[5]</sup>。这两个突变成杂合或纯合突变,从而呈现6种基因型<sup>[6]</sup>。其中\*1/\*1(636GG, 681GG)为快代谢型(EM型, Extensive metabolizes); \*1/\*2(636GG, 681GA)、\*1/\*3(636GA, 681GG)为中代谢型(IM型, Intermediate metabolizes); \*2/\*2(636GG, 681AA)、\*2/\*3(636GA, 681GA)、\*3/\*3(636AA, 681GG)为慢代谢型(PM型, Poor metabolizes)。

### 1.5 统计学处理

用SPSS 13.0统计软件对数据进行分析。以Hardy-Weinberg遗传平衡定律检验样本的群体代表性。代谢型的比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义,当四格表中有理论频数小于5或 $n$ 小于40时,采用连续校正。

## 2 结 果

### 2.1 广州市老年汉族人群等位基因频率及CYP2C19代谢型分布

本研究共纳入2312例样本。CYP2C19\*1、CYP2C19\*2和CYP2C19\*33种等位基因的频率分别为64.27%、30.75%和4.98%(表1)。根据基因型判断,EM型958例,占41.44%。IM型1056例,占

45.67%。其中基因型为\*1/\*2占39.31%( $n = 909$ ), \*1/\*3占6.36%( $n = 147$ )。慢代谢型298例,占12.89%。其中基因型为\*2/\*2占9.69%( $n = 224$ ), \*2/\*3占2.81%( $n = 65$ ), \*3/\*3的占0.39%( $n = 9$ );表2)。经Hardy-Weinberg遗传平衡定律检测,6种基因型符合遗传平衡定律( $\chi^2 = 0.943, P > 0.05$ ),所选取的研究对象具有群体代表性,处于平衡状态。

表1 广州市汉族人群 CYP2C19 等位基因频率分布表

Table 1 The distribution of genetic polymorphisms about CYP2C19 gene in the elderly Chinese Han populations of Guangzhou [n(%)]

Allele	Male	Female	Total
CYP2C19*1	1827(61.47)	1145(38.53)	2972(64.27)
CYP2C19*2	846(59.49)	576(40.51)	1422(30.75)
CYP2C19*3	141(61.30)	89(38.70)	

表2 CYP2C19 基因型分布统计

Table 2 The statistic of CYP2C19 genotype distribution

Metabolic pattern	Genotype	Male	Female	P	Total
EM	*1/*1(636GG, 681GG)	592(61.80)	366(38.20)	0.44	958(41.44)
IM	*1/*2(636GG, 681GA)	554(60.95)	355(39.05)	0.98	909(39.31)
	*1/*3(636GA, 681GG)	89(60.54)	58(39.46)		147(6.36)
PM	*2/*2(636GG, 681AA)	127(56.70)	97(43.30)	0.23	224(9.69)
	*2/*3(636GA, 681GA)	38(58.46)	27(41.54)		65(2.81)
	*3/*3(636AA, 681GG)	7(77.78)	2(22.22)		9(0.39)
Total		1407	905		2312

P: Compared with the data between male and female. EM: extensive metabolizes; IM: intermediate metabolizes; PM: poor metabolizes

## 2.2 各人群 CYP2C19 代谢型分布比较

比较不同地区汉族人群,各少数民族及不同种族之间 CYP2C19 基因多态性的分布差异。结果显示,以广州为代表的老年汉族人群与石家庄、浙江、郑州、西安、汕头 5 个城市汉族人群的 CYP2C19 基因型分布差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。不同地区汉族人群 CYP2C19 基因型分布差异主要体现在快、中代谢人群中,慢代谢人群的比例差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。石家庄、浙江、郑州的快代谢人群比例要低于以广州,而中代谢人群比例则高于广州。而西安、汕头正好相反,快代谢人群比例要高于广州,中代谢人群比例低于广州(表3)。在不同民族间,广州老年汉族人群与黎族、回族、蒙古族、哈萨克族、撒拉族、白族及侗族的 CYP2C19 基因型分布差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。广州老年汉族人群快代谢比例高于回族、蒙古族、撒拉族,低于哈萨克族和白族,而中代谢刚好相反。而在慢代谢人群中,以广州为代表的汉族人群要高于黎族,但低于回族、蒙古族和侗族(表4)。与亚洲其他民族的比较,以汉族为代表的中国人与日本、越南、泰国、缅甸的 CYP2C19 基因型分布差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。汉族的快代谢人群比例高于日本人,而中

代谢和慢代谢比例低于日本人。汉族与越南、泰国、缅甸之间,快代谢人群比例低于泰国和缅甸,而慢代谢人群比例则是高于越南和泰国,但与缅甸的差异无统计学意义。而亚洲人群和白色人种、黑色人种之间的比较发现,亚洲人群与白色人种( $\chi^2 = 1364.88, P < 0.01$ )及黑色人种( $\chi^2 = 372.14, P < 0.01$ )快中慢代谢人群的比例差异均有统计学意义,亚洲人群快代谢比例低于白色人种和黑色人种,而中慢代谢人群比例则相反(表5)。

## 3 讨论

老年患者具有特殊的药代动力学及药效学特点,同时也是多病共存和多药共用的特殊群体,是药物相互作用及药物不良反应的主要受害者。药物治疗作为老年医学最主要的治疗手段之一,如何避免老年人不合理用药是一个核心问题<sup>[2]</sup>。CYP2C19 参与临床上多种药物的代谢,其多态性在不同种族之间差异明显,且东方人群人 CYP2C19 弱代谢型的频率明显高于白色及黑色人种<sup>[7]</sup>。因此,研究 CYP2C19 基因多态性尤其是在老年人群中的分布特点对于指导临床用药意义重大。

本研究发现,广州地区老年汉族人群以中快

表3 不同地区汉族人群 CYP2C19 基因型的分布情况

Table 3 Allele frequencies of CYP2C19 in different geography Chinese Han populations

Geography	Age	n	CYP2C19 genotype								
			EM			IM			PM		
			f	OR	P	f	OR	P	f	OR	P
This study	77.91 ± 9.00	2312	41.44	-	-	46.67	-	-	12.89	-	-
Beijing <sup>[14]</sup>	18 ~ 80	283	42.4	1.04	0.76	43.46	0.88	0.31	14.14	1.11	0.56
Shijiazhuang <sup>[8]</sup>	NA	1000	37.30	0.84	0.03	48.8	1.09	0.26	13.7	1.07	0.53
Zhejiang <sup>[8]</sup>	NA	1127	34.87	0.76	< 0.01	50.23	1.15	0.01	14.63	1.16	0.16
Zhengzhou <sup>[15]</sup>	21.9 ± 2.4	210	32.38	0.68	0.01	52.86	1.28	0.04	14.76	1.17	0.44
Guangzhou <sup>[16]</sup>	46.8 ± 16.8	155	36.78	0.82	0.25	47.74	1.04	0.80	15.48	1.24	0.35
Shanghai <sup>[17]</sup>	18 ~ 53	96	46.88	1.25	0.29	38.54	0.72	0.12	14.58	1.15	0.63
Xi'an <sup>[17]</sup>	18 ~ 53	96	52.08	1.54	0.04	30.21	0.50	< 0.01	17.71	1.45	0.17
Shantou <sup>[17]</sup>	18 ~ 53	96	58.33	1.98	< 0.01	33.34	0.57	0.02	8.33	0.61	0.19
Shenyang <sup>[17]</sup>	18 ~ 53	96	51.04	1.47	0.06	39.59	0.75	0.17	9.37	0.70	0.31
Jiangsu <sup>[18]</sup>	29.5 ± 6.8	81	38.27	0.88	0.57	45.68	0.96	0.86	16.05	1.29	0.41
Taiwan <sup>[19]</sup>	NA	178	35.52	0.77	0.11	51.69	1.22	0.20	11.8	0.90	0.68
Gansu <sup>[20]</sup>	29.0 ± 4.2	104	43.27	1.08	0.71	42.31	0.84	0.38	14.42	1.14	0.65
Fujian <sup>[21]</sup>	14 ~ 90	1001	37.66	0.85	0.05	47.95	1.05	0.50	13.99	1.10	0.39
Chongqing <sup>[22]</sup>	37.3	140	44.29	1.12	0.51	46.43	0.99	0.96	9.29	0.69	0.21
Kunming <sup>[23]</sup>	19 ~ 36	107	42.99	1.07	0.75	46.73	1.00	0.99	10.28	0.77	0.43
Wenzhou <sup>[24]</sup>	NA	287	44.95	1.15	0.25	40.42	0.78	0.07	14.63	1.16	0.41
Anhui <sup>[25]</sup>	27.12 ± 8.03	110	40	0.94	0.77	49.09	1.10	0.62	10.91	0.83	0.54

EM: extensive metabolizes; IM: intermediate metabolizes; PM: poor metabolizes; f: Allele frequencies of CYP2C19 frequencies. NA: Not available; OR: Base on this study; P: compared with the data of this study.

表4 CYP2C19 基因型在中国各民族分布情况

Table 4 Allele frequencies of CYP2C19 in different nation of Chinese populations

Nation	Age	n	CYP2C19 Genotype								
			EM			IM			PM		
			f	OR	P	f	OR	P	f	OR	P
This study	77.91 ± 9.00	2312	41.44	-	-	46.67	-	-	12.89	-	-
Li <sup>[10]</sup>	NA	100	48	1.31	0.19	52	1.24	0.30	0.00	-	< 0.01
Dai <sup>[26]</sup>	18 ~ 22	193	41.97	1.02	0.89	48.7	1.06	0.59	9.33	0.70	0.17
Uighur <sup>[7]</sup>	19 ~ 25	214	40.17	0.95	0.72	50.47	1.16	0.29	9.36	0.71	0.15
Hui <sup>[7]</sup>	19 ~ 25	164	19.51	0.34	< 0.01	51.83	1.23	0.20	28.66	2.75	< 0.01
Mongolian <sup>[7]</sup>	19 ~ 25	158	26.58	0.51	< 0.01	55.06	1.40	0.02	18.36	1.54	0.04
Kazakh <sup>[9]</sup>	NA	107	60.75	2.19	< 0.01	31.78	0.53	0.01	7.48	0.55	0.11
She <sup>[27]</sup>	NA	163	41.11	0.99	0.93	44.17	0.90	0.54	14.72	1.27	0.30
Zang <sup>[20]</sup>	29.0 ± 3.9	86	45.35	1.17	0.47	45.35	0.95	0.81	9.3	0.70	0.34
Sala <sup>[28]</sup>	40 ± 14.2	99	30.3	1.62	0.03	52.53	1.26	0.25	17.17	1.42	0.20
Bai <sup>[29]</sup>	NA	202	50.5	1.44	0.01	36.14	0.65	< 0.01	13.37	1.05	0.87
Dong <sup>[30]</sup>	10 ~ 50	74	33.78	0.72	0.19	40.54	0.78	0.30	25.68	2.36	< 0.01

EM: extensive metabolizes; IM: intermediate metabolizes; PM: poor metabolizes; f: Allele frequencies of CYP2C19 frequencies; NA: Not available. OR: Base on this study. P: compared with the data of this study.

表5 CYP2C19基因型在不同人群分布情况

Table 5 Allele frequencies of CYP2C19 in different populations

Race	Nation	Geography	Age/years	n	CYP2C19 Genotype			
					EM(P)	IM(P)	PM(P)	
Asian subjects								
	Han	This study	77.91 ± 9.00	2 312	41.44	46.67	12.89	
		Beijing	18 ~ 80	283	42.40	43.46	14.14	
		Shijiazhuang <sup>[8]</sup>	NA	1 000	37.30	48.80	13.70	
		Zhejiang <sup>[8]</sup>	NA	1 127	34.87	50.23	14.63	
		Zhengzhou <sup>[15]</sup>	21.9 ± 2.4	210	32.38	52.86	14.76	
		Guangzhou <sup>[16]</sup>	46.8 ± 16.8	155	36.78	47.74	15.48	
		Shanghai <sup>[17]</sup>	18 ~ 53	96	46.88	38.54	14.58	
		Xi'an <sup>[17]</sup>	18 ~ 53	96	52.08	30.21	17.71	
		Shantou <sup>[17]</sup>	18 ~ 53	96	58.33	33.34	8.33	
		Shenyang <sup>[17]</sup>	18 ~ 53	96	51.04	39.59	9.37	
		Jiangsu <sup>[18]</sup>	29.5 ± 6.8	81	38.27	45.68	16.05	
		Taiwan <sup>[19]</sup>	NA	178	35.52	51.69	11.8	
		Gansu <sup>[20]</sup>	29.0 ± 4.2	104	43.27	42.31	14.42	
		Fujian <sup>[21]</sup>	14 ~ 90	1 001	37.66	47.95	13.99	
		Chongqing <sup>[22]</sup>	37.3	140	44.29	46.43	9.29	
		Kunming <sup>[23]</sup>	19 ~ 36	107	42.99	46.73	10.28	
		Wenzhou <sup>[24]</sup>	NA	287	44.95	40.42	14.63	
		Anhui <sup>[25]</sup>	27.12 ± 8.03	110	40	49.09	10.91	
		Sub-total			7 902	39.69	46.69	13.50
			Japanese <sup>[31]</sup>	NA	500	32.30	48.40	19.20
		Japanese <sup>[32]</sup>	NA	1 017	33.92	51.03	15.05	
	Sub-total			1 517	33.42(< 0.01)	50.17(0.01)	16.41(<0.01)	
		Korea <sup>[31]</sup>	NA	200	38.30	51.50	10.20	
		Korea <sup>[33]</sup>	NA	377	40.85	46.68	12.47	
	Sub-total			577	40.04	48.35	11.61	
		Vietnam <sup>[33]</sup>	NA	165	44.85	47.88	7.27	
		Vietnam <sup>[34]</sup>	29	74	35.14	52.70	12.16	
	Sub-total			239	41.84	49.37	8.79(0.04)	
		Thailand <sup>[35]</sup>	38.1 ± 12.1	774	44.50	46.30	9.20	
		Thailand <sup>[36]</sup>	32.1 ± 8.9	107	47.66	46.72	5.61	
	Sub-total			881	44.95(< 0.01)	46.31	8.74(< 0.01)	
		Burma <sup>[35]</sup>	29.3 ± 9.6	258	47.50(0.01)	42.67	9.68	
		India <sup>[37]</sup>	25.3 ± 8.9	341	44.00	42.67	13.33	
		India <sup>[38]</sup>	31.4 ± 10.4	112	29.50	60.70	9.80	
	Sub-total			453	40.40	47.24	12.36	
	Total			9 926	39.69	47.16	13.10	
White subjects								
		Ashkenazi Jewish <sup>[39]</sup>	NA	250	60.80	32.80	6.40	
		Bolivian <sup>[40]</sup>	24.9 ± 9	778	85.30	13.60	1.00	
		Faroese <sup>[41]</sup>	18 ~ 60	312	66.19	31.20	3.20	
		Croatian <sup>[42]</sup>	NA	200	73.00	24.00	3.00	
		Dutch <sup>[43]</sup>	NA	736	75.30	22.10	2.60	
		Russian <sup>[44]</sup>	40.9 ± 16.4	290	78.62	19.31	2.03	
		Italian <sup>[45]</sup>	30 ± 9	360	79.44	18.89	1.67	
		Roma <sup>[46]</sup>	50 ± 19	500	63.60	31.80	4.60	
		Hungarian <sup>[46]</sup>	39 ± 16	370	75.90	23.00	1.10	
	Total			3 284	75.61(< 0.01)	21.89(< 0.01)	2.50(< 0.01)	
Black subjects								
		African <sup>[31]</sup>	NA	250	58.3	37.2	4.4	
		Tanzanian <sup>[47]</sup>	16 ~ 52	251	66.00	31.00	3.00	
		Egyptian <sup>[48]</sup>	NA	247	78.60	20.60	0.80	
		Ethiopian <sup>[49]</sup>	NA	114	75.00	20.00	5.20	
		Zimbabwe <sup>[50]</sup>	NA	168	77.00	19.00	4.00	
	Total			1 030	70.19(< 0.01)	26.80(< 0.01)	3.20(< 0.01)	

EM: extensive metabolizes; IM: intermediate metabolizes; PM: poor metabolizes. In Asian subjects, Comparison is carried out between the Chinese Han populations and other countries populations. Compared with White subjects and Black subjects were based on Asian subjects. NA: Not available.

代谢型为主,与其他地区汉族人群的 CYP2C19 基因多态性分布的差异主要集中在快代谢和中代谢人群间,这与 Hu 等<sup>[8]</sup>的研究结果一致,考虑因地域差异及由此导致的血缘关系的相对孤立造成,同时也说明年龄对 CYP2C19 基因多态性分布的影响不大。在不同民族之间,CYP2C19 基因多态性的差异相对明显。哈萨克族快代谢人群比例更高,约 60%;哈萨克族和白族的中代谢人群明显低于汉族;而回族、蒙古族和侗族的慢代谢人群比例相对较高。汉族与少数民族在 CYP2C19 基因多态性分布的差异性主要是由地理位置引起。比如哈萨克族人的快代谢人群要高于汉族,可能是因为哈萨克族人主要集中于新疆地区,更靠近于中亚地区,而中亚地区的白色人种则是以快代谢人群为主。但又由于古代丝绸之路的开辟,中原与西北地区的紧密联系使得哈萨克族人民又携带有典型的东方人群慢代谢基因,出现所谓遗传偏移现象<sup>[9]</sup>。黎族主要居住在海南岛,更靠近于赤道地区,与黑色人种的分布区域相一致,所以其慢代谢人群要远低于汉族人群<sup>[10]</sup>。我国疆域广袤,各民族在东方人群的遗传大背景下各有特色,同时各民族之间的密切交流,是造成我国不同地区和民族间 CYP2C19 多态性分布复杂的主要原因。

经 CYP2C19 酶代谢的药物,快代谢型个体血药浓度低,效应减弱,可能导致治疗无效,慢代谢型个体则效应增强,容易产生不良反应。而具有 CYP2C19 酶诱导特性的药物,通过抑制或诱导 CYP2C19 酶的活性,也可以增加或降低通过该酶代谢的其他药物的血药浓度。质子泵抑制剂(Proton pump inhibitor, PPI)就是一种常见的 CYP2C19 酶活性的抑制剂,如奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑,均可不同程度抑制 CYP2C19 的活性,特别是奥美拉唑。氯吡格雷是脑梗死急性期和二级预防的一线用药,但氯吡格雷是一种无活性前体药物,其活性代谢物起抑制血小板的作用。故中代谢及慢代谢人群的血小板聚集率要高于快代谢人群,主要心血管事件及支架内血栓形成风险发生率也因此升高<sup>[11]</sup>。同时研究也发现服用氯吡格雷治疗急性冠脉综合征的患者,若同时服用了 PPI,患者的 ACS 再发风险升高<sup>[12]</sup>。此外,PPI 还可以延长西酞普兰、地西泮的半衰期,西酞普兰清除率的下降会导致 QT 间期延长,而地西泮血药浓度的累积则会增加老年人的

跌倒风险。所以,检测患者的 CYP2C19 基因型,并根据基因型及时调整老年人群的联合用药方案,将使患者受益。而对于没有条件检测 CYP2C19 基因型的地区,则可以参考本地区的 CYP2C19 基因型分布模式,灵活调整。

本研究是目前国内关于老年汉族人群 CYP2C19 基因多态性样本量最大的研究。本研究得出的结论,为更好地指导临床医生用药,减少老年人群的不合理用药提供了很好的基础。当然,本研究也存在以下几点不足:(1)由于本研究使用的是基因芯片,仅仅是检测了 CYP2C19\*1、CYP2C19\*2 和 CYP2C19\*3 3 个基因,而目前已经知道的关于 CYP2C19 的等位基因已经有 36 个<sup>[13]</sup>。但根据 Hu 等<sup>[8]</sup>的报道,中国汉族人群 CYP2C19\*1、CYP2C19\*2 和 CYP2C19\*3 3 个等位基因的比例约为 99.74,其他等位基因均罕见。这些罕见的等位基因对我们的临床用药影响甚微。(2)根据种族的定义,必须是 3 代各自遗传的个体。但是我们并没有溯源至 3 代,仅是根据患者的身份证上民族进行确认。上述不足之处,可能导致研究结果的偏倚,但基于本研究的样本量,我们相信研究结果还是相对可靠的。

#### 参考文献

- [1] Mo L, Yang X, He J, et al. Evaluation of potentially inappropriate medications in older inpatients in China [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62(11): 2216-2218.
- [2] Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people [J]. *Lancet*, 2007, 370(9582): 185-191.
- [3] Wang ZY, Chen M, Zhu LL, et al. Pharmacokinetic drug interactions with clopidogrel: updated review and risk management in combination therapy [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11(5): 449-467.
- [4] Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 52(4): 349-355.
- [5] Von Beckerath N, Pogatsa-Murray G, Wiecek A, et al. Correlation of a new point-of-care test with conventional optical aggregometry for the assessment of clopidogrel responsiveness [J]. *Thromb Haemost*, 2006, 95(5): 910-911.
- [6] Scott Sa, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 up-

- date [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(3):317-323.
- [7] Zuo LJ, Guo T, Xia DY, 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.
- [8] Hu LM, Dai DP, Hu GX, et al. Genetic polymorphisms and novel allelic variants of CYP2C19 in the Chinese Han population [J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(14):1571-1581.
- [9] Wang SM, Zhu AP, 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.
- [10] Ding Y, Xu D, Zhang X, et al. Genetic polymorphisms and phenotypic analysis of drug-metabolizing enzyme CYP2C19 in a Li Chinese population [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(10):13201-13208.
- [11] Yi X, Lin J, Wang Y, et al. Association of cytochrome P450 genetic variants with clopidogrel resistance and outcomes in acute ischemic stroke [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(10):1188-1200.
- [12] Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome [J]. *JAMA*, 2009, 301(9):937-944.
- [13] Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity [J]. *Circulation*, 2003, 107(23):2908-2913.
- [14] 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, 2(12):208-213.
- [15] 张莉蓉, 张伟, 阴振坤, 等. 河南地区汉族人群药物代谢酶 CYP2C19, NAT2 和 TPMT 基因多态性分析 (英文) [J]. *中国新药与临床杂志*, 2006, 25(8):561-566.
- [16] 王红, 李瑜元, 聂玉强, 等. 广州地区肝酶 CYP2C19 基因型人群调查 [J]. *广东医学*, 2004, 25(10):1204-1206.
- [17] Chen L, Qin S, Xie J, et al. Genetic polymorphism analysis of CYP2C19 in Chinese Han populations from different geographic areas of mainland China [J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(6):691-702.
- [18] 顾连云, 赵萍. CYP2C19 基因多态性在江苏及其周边地区汉族人群的调查研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(1):125-128.
- [19] Liou YH, Lin CT, Wu YJ, et al. The high prevalence of the poor and ultrarapid metabolite alleles of CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, and CYP3A5 in Taiwanese population [J]. *J Hum Genet*, 2006, 51(10):857-863.
- [20] 郭志强, 贾正平, 马骏, 等. 对甘肃回族、藏族、汉族人群 CYP2C19 基因多态性分析 [J]. *药学服务与研究*, 2010, 10(05):350-353.
- [21] 魏伟, 方玲, 王柠, 等. 福建汉族氯吡格雷药物代谢相关基因 CYP2C19 的多态性分布研究 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2012, 29(4):420-425.
- [22] 向瑜, 崔鲂, 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.
- [23] 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, 11(20):3035-3038.
- [24] 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, 22(12):864-867.
- [25] 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.
- [26] He N, Yan FX, Huang SL, 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.
- [27] 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, 39(11):866-868.
- [28] 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, 12(7):539-542.
- [29] Xiao ZS, Goldstein JA, Xie HG, et al. Differences in the incidence of the CYP2C19 polymorphism affecting the S-mephenytoin phenotype in Chinese Han and Bai populations and identification of a new rare CYP2C19 mutant allele [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 281(1):604-609.
- [30] De Morais SM, Goldstein JA, Xie HG, et al. Genetic analysis of the S-mephenytoin polymorphism in a Chinese population [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1995, 58(4):404-411.
- [31] Man M, Farmen M, Dumauual C, et al. Genetic variation in metabolizing enzyme and transporter genes: comprehensive assessment in 3 major East Asian subpopula-

- tions with comparison to Caucasians and Africans [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(8): 929-940.
- [32] Ota T, Kamada Y, Hayashida M, et al. Combination analysis in genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A5 in the Japanese population [J]. *Int J Med Sci*, 2015, 12(1): 78-82.
- [33] Lee SS, Lee SJ, Gwak J, et al. Comparisons of CYP2C19 genetic polymorphisms between Korean and Vietnamese populations [J]. *Ther Drug Monit*, 2007, 29(4): 455-459.
- [34] Veiga MI, Asimus S, Ferreira PE, et al. Pharmacogenomics of CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 and MDR1 in Vietnam [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(4): 355-363.
- [35] Tassaneeyakul W, Mahatthanatrakul W, Niwatananun K, et al. CYP2C19 genetic polymorphism in Thai, Burmese and Karen populations [J]. *Drug Metab Pharmacokin*, 2006, 21(4): 286-290.
- [36] Tassaneeyakul W, Tawalee A, Tassaneeyakul W, et al. Analysis of the CYP2C19 polymorphism in a North-eastern Thai population [J]. *Pharmacogenetics*, 2002, 12(3): 221-225.
- [37] Jose R, Chandrasekaran A, Sam SS, et al. CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms: frequencies in the south Indian population [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2005, 19(1): 101-105.
- [38] Adithan C, Gerard N, Vasu S, et al. Allele and genotype frequency of CYP2C19 in a Tamilian population [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 56(3): 331-333.
- [39] Scott SA, Edelmann L, Kornreich R, et al. CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 allele frequencies in the Ashkenazi Jewish population [J]. *Pharmacogenomics*, 2007, 8(7): 721-730.
- [40] Bravo-Villalta HV, Yamamoto K, Nakamura K, et al. Genetic polymorphism of CYP2C9 and CYP2C19 in a Bolivian population: an investigative and comparative study [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005, 61(3): 179-184.
- [41] Halling J, Petersen MS, Damkier P, et al. Polymorphism of CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 and CYP2C8 in the Faroese population [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005, 61(7): 491-497.
- [42] Bozina N, Granic P, Lalic Z, et al. Genetic polymorphisms of cytochromes P450: CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 in Croatian population [J]. *Croat Med J*, 2003, 44(4): 425-428.
- [43] Tamminga WJ, Wemer J, Oosterhuis B, et al. The prevalence of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in a population of healthy Dutch volunteers [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2001, 57(10): 717-722.
- [44] Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2003, 59(4): 303-312.
- [45] Scordo MG, Caputi AP, D'Arrigo C, et al. Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population [J]. *Pharmacol Res*, 2004, 50(2): 195-200.
- [46] Sipeky C, Weber A, Szabo M, et al. High prevalence of CYP2C19\*2 allele in Roma samples: study on Roma and Hungarian population samples with review of the literature [J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(8): 4727-4735.
- [47] Herrlin K, Massele AY, Jande M, et al. Bantu Tanzanians have a decreased capacity to metabolize omeprazole and mephenytoin in relation to their CYP2C19 genotype [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1998, 64(4): 391-401.
- [48] Hamdy SI, 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.
- [49] Persson I, Aklillu E, Rodrigues F, et al. S-mephenytoin hydroxylation phenotype and CYP2C19 genotype among Ethiopians [J]. *Pharmacogenetics*, 1996, 6(6): 521-526.
- [50] Masimirembwa C, Bertilsson L, Johansson I, et al. Phenotyping and genotyping of S-mephenytoin hydroxylase (cytochrome P450 2C19) in a Shona population of Zimbabwe [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1995, 57(6): 656-661.

(编辑 刘清海)