

新疆地区冠心病患者氯吡格雷吸收与代谢相关基因 *CYP2C19*、*ABCB1*、*PON1* 的多态性分布研究[△]

袁双丽^{1,2*}, 袁圆², 安晓婕¹, 郗显琨¹, 颜明智¹, 冯文玲¹, 赵军^{2#}(1.新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830054; 2.新疆医科大学第一附属医院药学部, 乌鲁木齐 830011)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)19-2388-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.19.14



摘要 目的:研究新疆地区冠心病患者中氯吡格雷吸收与代谢相关基因 *CYP2C19*(*2,*3,*17)、*ABCB1* C3435T、*PON1* Q192R 多态性的关系,并探讨其人群特征和合并疾病特点。方法:选择2016年1月—2020年6月在新疆医科大学第一附属医院住院期间行氯吡格雷吸收与代谢相关基因检测的1 126例冠心病患者为研究对象,对不同 *CYP2C19* 代谢表型及 *ABCB1* C3435T、*PON1* Q192R 基因型患者的性别、年龄、体质量指数(BMI)、民族以及合并高血压、糖尿病的比例进行分析比较。结果:在1 126例患者中,携带 *CYP2C19**2,*3和*17基因型的分别有1 126例,携带 *ABCB1* C3435T基因型的有1 109例,携带 *PON1* Q192R基因型的有1 123例,各基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律($P>0.05$)。携带 *CYP2C19* 的超快代谢型(UM)患者有66例(5.86%),快代谢型(EM)患者有459例(40.76%),中间代谢型(IM)患者有476例(42.27%),慢代谢型(PM)患者有125例(11.10%);其中UM代谢表型患者中BMI>24的比例显著高于IM、PM代谢表型患者($P<0.05$);UM代谢表型患者中汉族的比例显著低于EM、IM、PM代谢表型患者($P<0.05$),维吾尔族的比例显著高于EM、IM、PM代谢表型患者($P<0.05$)。携带 *ABCB1* C3435T野生型(CC)、杂合型(CT)、突变纯合型(TT)基因型的患者分别有355、538、216例;其中TT基因型患者中汉族的比例显著低于CC、CT基因型患者($P<0.05$),维吾尔族的比例显著高于CC、CT基因型患者($P<0.05$);TT基因型患者中合并糖尿病的比例显著高于CT基因型患者($P<0.05$)。携带 *PON1* Q192R野生型(GG)、杂合型(GA)、突变纯合型(AA)基因型的患者分别有365、519、239例;其中AA基因型患者中汉族的比例显著低于GG、GA基因型患者($P<0.05$),维吾尔族的比例显著高于GG、GA基因型患者($P<0.05$);AA基因型患者中汉族的比例以及BMI≤24的比例均显著低于GA基因型患者($P<0.05$),维吾尔族的比例、BMI>24的比例以及合并高血压的比例均显著高于GA基因型患者($P<0.05$)。结论:不同 *CYP2C19* 代谢表型及 *ABCB1* C3435T、*PON1* Q192R 基因型患者间均存在明显的民族差异,且 *CYP2C19* UM代谢表型患者中BMI>24的比例较高, *ABCB1* C3435T TT基因型患者中合并糖尿病的比例较高, *PON1* Q192R AA基因型患者中BMI>24及合并高血压的比例较高。

关键词 氯吡格雷;代谢表型;基因多态性;新疆地区;冠心病

Study on Gene Polymorphism Distribution of Clopidogrel Absorption and Metabolism Related Gene *CYP2C19*, *ABCB1* and *PON1* in Patients with Coronary Heart Disease in Xinjiang Uygur Autonomous Region

YUAN Shuangli^{1,2}, YUAN Yuan², AN Xiaojie¹, LI Yukun¹, YAN Mingzhi¹, FENG Wenling¹, ZHAO Jun²(1. School of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the relationship of polymorphism of clopidogrel absorption and metabolism related genes *CYP2C19* (*2, *3, *17), *ABCB1* C3435T and *PON1* Q192R in patients with coronary heart disease in Xinjiang Uygur Autonomous Region, and to explore the characteristics of population and combined diseases. METHODS: A total of 1 126 patients with coronary heart disease who underwent clopidogrel absorption and metabolism related gene testing during hospitalization in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2016 to June 2020 were included as the study subjects. The gender, age, body mass index (BMI), nationality and the proportion of combined with hypertension and diabetes were compared among different *CYP2C19* metabolic phenotypes and *ABCB1* C3435T and *PON1* Q192R genotypes. RESULTS: Among 1 126 patients, 1 126 had *CYP2C19* *2, *3 and *17 genotypes, 1 109 had *ABCB1* C3435T genotype and 1 123 had *PON1* Q192R

[△] 基金项目:国家重点研发计划课题(No.2017YFC0910001)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 2310836086@qq.com

通信作者:主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:临床药学、药剂学。电话:0991-4363438。E-mail: zhaojun700326@163.com

genotype. The distribution of each genotype was in line with Hardy-Weinberg balance ($P>0.05$). There were 66 (5.86%), 459 (40.76%), 476 (42.27%) and 125 (11.10%) patients with *CYP2C19* ultra-rapid metabolizer (UM), extensive metabolizer (EM), intermediate metabolizer (IM) and poor

metabolizer (PM), respectively. The proportion of patients with UM metabolism phenotype with BMI>24 was significantly higher than those of patients with IM and PM metabolism phenotypes ($P<0.05$). The proportion of Han nationality patients with UM metabolic phenotype was significantly lower than those of patients with EM, IM and PM metabolic phenotypes ($P<0.05$); the proportion of Uyghur nationality was significantly higher than that of patients with EM, IM and PM metabolic phenotypes ($P<0.05$). There were 355, 538 and 216 patients with *ABCB1* C3435T wild-type (CC), heterozygous (CT) and mutant homozygous (TT) genotypes, respectively; the proportion of Han nationality in TT genotype patients was significantly lower than that in CC and CT genotype patients ($P<0.05$), and the proportion of Uyghur nationality was significantly higher than that in CC and CT genotype patients ($P<0.05$); the proportion of TT genotype patients with diabetes was significantly higher than that of patients with CT genotype ($P<0.05$). There were 365, 519 and 239 patients with *PON1* Q192R wild-type (GG), heterozygous (GA) and mutant homozygous (AA), respectively; the proportion of Han nationality in AA genotype patients was significantly lower than that in GG and GA genotype patients ($P<0.05$), and the proportion of Uyghur nationality was significantly higher than that of GG and GA genotype patients ($P<0.05$); the proportion of Han nationality and BMI \leq 24 in patients with AA genotype were significantly lower than those with GA genotype ($P<0.05$), and the proportion of Uyghur nationality, BMI>24 and hypertension were significantly higher than those in GA genotype patients ($P<0.05$). CONCLUSIONS: There are significant nationality differences among patients with different *CYP2C19* metabolic phenotypes and *ABCB1* C3435T and *PON1* Q192R genotypes. In addition, patients with BMI>24 account for high proportion among *CYP2C19* UM metabolism genotype; patients with diabetes account for high proportion among *ABCB1* C3435T TT genotype; patients with BMI>24 and hypertension account for high proportion among *PON1* Q192R AA genotype.

KEYWORDS Clopidogrel; Metabolic phenotype; Gene polymorphism; Xinjiang Uyghur Autonomous Region; Coronary heart disease

《中国心血管健康与疾病报告2020概要》显示,我国心血管疾病的患病率处于持续上升阶段,现患心血管疾病的人数约3.30亿,其中冠心病患者约1 139万^[1]。氯吡格雷是常用的抗血小板聚集药物,也是治疗和预防心脑血管疾病的常规药物^[2]。因其可降低缺血性终点事件的发生风险而被广泛应用于冠心病的治疗中,但其疗效具有明显的个体差异^[3-4]。氯吡格雷是前体药物,口服后主要在小肠吸收,该吸收过程受*ABCB1*基因编码的外向转运体P-糖蛋白的调节;吸收后的药物需经细胞色素P₄₅₀(CYP)酶(主要是CYP2C19)、对氧磷酶1(PON1)等酶代谢为活性产物,从而发挥其抗血小板作用^[5]。因此现有研究认为,参与编码氯吡格雷吸收与代谢相关蛋白的基因*ABCB1*、*CYP2C19*、*PON1*的多态性将导致氯吡格雷抗血小板治疗的个体差异^[6]。

相关研究显示,*CYP2C19**2、*3可使CYP2C19酶活性降低,*CYP2C19**17可使CYP2C19酶活性增强,从而影响药物疗效^[7];*ABCB1* C3435T基因变异后可使P-糖蛋白的表达量改变,从而干扰药物的吸收^[8];*PON1* Q192R基因变异后可使活性代谢物的形成速率改变,从而影响体内活性代谢物的浓度^[9]。以往的研究主要是通过检测*CYP2C19**2、*3、*17基因型来判断氯吡格雷的疗效与安全性,后来有学者在临床治疗中发现*CYP2C19*野生型患者仍有疗效不佳的现象发生;之后又有研究发现,*ABCB1*、*PON1*这2个基因对氯吡格雷的吸收和代谢也起着重要作用^[10-12]。此外,冠心病患者往往伴随着多种疾病,其中合并高血压、糖尿病的比例较高,且合并有高血压或糖尿病的患者再发心血管事件的风险较高^[13-14]。鉴于此,本研究拟探讨新疆地区冠心病患者中氯吡格雷吸收

与代谢相关基因*CYP2C19*(*2、*3、*17)、*ABCB1* C3435T、*PON1* Q192R多态性的关系,并探讨其人群特征和合并疾病特点,为临床上采用氯吡格雷治疗冠心病及其预后分析提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性研究的方法,连续纳入2016年1月—2020年6月在新疆医科大学第一附属医院住院期间行氯吡格雷吸收与代谢相关基因检测,且符合纳入与排除标准的1 126例冠心病患者为研究对象。纳入标准:(1)符合《稳定性冠心病诊断与治疗指南》中冠心病的诊断标准^[15];(2)行*CYP2C19**2、*3、*17和*ABCB1* C3435T、*PON1* Q192R基因检测,并有基因检测报告者;(3)否认有家族遗传病史者。排除标准:(1)晚期肝或肾功能不全者;(2)妊娠及哺乳期妇女;(3)有恶性肿瘤病史、合并严重的感染性疾病者;(4)基本资料不完整者。

1.2 基本资料收集及比较

收集并纳入患者的性别、年龄、体质指数(BMI)、民族以及合并高血压或糖尿病等基本信息,以及*CYP2C19**2、*3、*17、*ABCB1* C3435T和*PON1* Q192R基因的检测结果。之后对不同*CYP2C19*代谢表型及*ABCB1* C3435T、*PON1* Q192R基因型患者的性别、年龄、BMI、民族以及合并高血压或糖尿病的比例进行比较分析。

1.3 基因分型

*CYP2C19*基因型分为野生型*1/*1,突变杂合型*1/*2、*1/*3、*1/*17、*2/*17、*3/*17,突变纯合型*2/*2、*3/*3、*2/*3、*17/*17;根据药物代谢快慢将*CYP2C19*基

因型分为4种代谢表型:超快代谢型(UM)*17/*17、*1/*17,快代谢型(EM)*1/*1,中间代谢型(IM)*1/*2、*1/*3、*2/*17、*3/*17,慢代谢型(PM)*2/*2、*2/*3、*3/*3^[16]。*ABCB1 C3435T*基因型分为野生型(CC)、杂合型(CT)、突变纯合型(TT)。*PON1 Q192R*基因型分为野生型(GG)、杂合型(GA)、突变纯合型(AA)。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行数据分析。计数资料以频数和百分数表示,先采用 χ^2 检验判断各等位基因和基因型频率是否符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律,若 $P>0.05$ 即表示符合,表明样本具有群体代表性;采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法比较*CYP2C19*不同代谢表型和*ABCB1 C3435T*、*PON1 Q192R*不同基因型患者的性别、年龄、BMI、民族以及合并高血压或糖尿病的比例差异,当差异具有统计学意义时($P<0.05$),采用Bonferroni法进行*CYP2C19*不同代谢表型和*ABCB1 C3435T*、*PON1 Q192R*不同基因型患者间的两两比较。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg遗传平衡检验结果

本研究共纳入1 126例患者,其中携带*CYP2C19**2、*3和*17基因型的有1 126例,携带*ABCB1 C3435T*基因型的有1 109例,携带*PON1 Q192R*基因型的有1 123例。*CYP2C19**2、*3、*17和*ABCB1 C3435T*、*PON1 Q192R*基因分布均符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律($P>0.05$),表明该样本具有群体代表性,详见表1。

表1 *CYP2C19**2、*3、*17和*ABCB1 C3435T*、*PON1 Q192R*基因分布的Hardy-Weinberg遗传平衡检验结果

Tab 1 Hardy-Weinberg equilibrium analysis result of *CYP2C19**2、*3、*17 and *ABCB1 C3435T*、*PON1 Q192R* gene distribution

基因	基因型	例数(比例,%)	等位基因	例数(比例,%)
<i>CYP2C19</i> *2	GG	602(53.46)	G	1 633(72.51)
	GA	429(38.10)	A	619(27.49)
	AA	95(8.44)		
<i>CYP2C19</i> *3	GG	1 020(90.59)	G	2 143(95.16)
	GA	103(9.15)	A	109(4.84)
	AA	3(0.27)		
<i>CYP2C19</i> *17	CC	1 035(91.92)	C	2 155(95.69)
	CT	85(7.55)	T	97(4.31)
	TT	6(0.53)		
<i>ABCB1 C3435T</i>	CC	355(32.01)	C	1 248(56.27)
	CT	538(48.51)	T	970(43.73)
	TT	216(19.48)		
<i>PON1 Q192R</i>	GG	365(32.50)	G	1 249(55.61)
	GA	519(46.22)	A	997(44.39)
	AA	239(21.28)		

2.2 不同*CYP2C19*代谢表型患者的基本资料比较

本研究中*CYP2C19* UM、EM、IM、PM代谢表型的患者分别有66、459、476、125例,分别占5.86%、40.76%、

42.27%、11.10%。4种代谢表型患者间性别、年龄以及合并高血压或糖尿病的比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。UM、EM、IM和PM代谢表型患者中BMI>24的比例分别为87.88%、74.29%、69.75%、68.80%,其中UM代谢表型患者的该比例显著高于IM、PM代谢表型患者($P<0.05$)。UM、EM、IM、PM代谢表型患者中汉族的比例分别为15.15%、59.26%、66.18%、71.20%,维吾尔族的比例分别为69.70%、27.23%、25.00%、17.60%。 χ^2 检验结果显示,不同代谢表型患者之间汉族和维吾尔族的比例总体比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。经多重比较发现,当UM代谢表型患者分别与EM、IM、PM代谢表型患者比较时,汉族和维吾尔族的比例差异均有统计学意义($P<0.05$);但当EM代谢表型患者分别与IM、PM代谢表型患者比较以及IM代谢表型患者与PM代谢表型患者比较时,汉族和维吾尔族的比例差异均无统计学意义($P>0.05$)。此外,本研究还涉及回族、蒙古族、哈萨克族、柯尔克孜族、满族、锡伯族、白族、朝鲜族、藏族、东乡族、俄罗斯族等民族的患者,由于上述民族患者的样本量较小,故未对其进行逐一分析;但将上述民族的患者合并在一起统称为其他民族后,总体比较各代谢表型患者间其他民族的比例时发现,差异均无统计学意义($P>0.05$)。不同*CYP2C19*代谢表型的频率分布见表2,不同*CYP2C19*代谢表型患者的基本资料比较见表3。

表2 不同*CYP2C19*代谢表型的频率分布

Tab 2 Frequency distribution of different *CYP2C19* metabolic phenotypes

代谢表型	例数	比例, %	
UM	66	5.86	
<i>CYP2C19</i> *1/*17	60	5.33	
	6	0.53	
EM	459	40.76	
<i>CYP2C19</i> *1/*1	459	40.76	
	476	42.27	
IM	<i>CYP2C19</i> *1/*2	381	33.84
	<i>CYP2C19</i> *1/*3	70	6.22
	<i>CYP2C19</i> *2/*17	20	1.78
	<i>CYP2C19</i> *3/*17	5	0.44
PM	125	11.10	
	<i>CYP2C19</i> *2/*2	94	8.35
	<i>CYP2C19</i> *2/*3	29	2.57
	<i>CYP2C19</i> *3/*3	2	0.18

2.3 不同*ABCB1 C3435T*基因型患者的基本资料比较

ABCB1 C3435T CC、CT、TT基因型的患者分别有355、538、216例。不同*ABCB1 C3435T*基因型患者的年龄、BMI、合并高血压的比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。3种基因型患者中男性与女性的比例总体比较,差异有统计学意义($P<0.05$);但经多重比较发现,各基因型患者间的性别比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。CC、CT、TT基因型患者中合并糖尿病

表3 不同CYP2C19代谢表型患者的基本资料比较[例(%)]

Tab 3 Data comparison of patients with different CYP2C19 metabolic phenotypes[case(%)]

项目	UM	EM	IM	PM
性别				
男	54(81.82)	379(82.57)	380(79.83)	100(80.00)
女	12(18.18)	80(17.43)	96(20.17)	25(20.00)
年龄,岁				
<60	36(54.55)	186(40.52)	211(44.33)	47(37.60)
60~75	27(40.91)	199(43.36)	203(42.65)	61(48.80)
>75	3(4.55)	74(16.12)	62(13.03)	17(13.60)
民族				
汉族	10(15.15) ^{***}	272(59.26)	315(66.18)	89(71.20)
维吾尔族	46(69.70) ^{***}	125(27.23)	119(25.00)	22(17.60)
其他民族	10(15.15)	62(13.51)	42(8.82)	14(11.20)
BMI,kg/m ²				
≤24	8(12.12) ^{***}	118(25.71)	144(30.25)	39(31.20)
>24	58(87.88) ^{***}	341(74.29)	332(69.75)	86(68.80)
合并高血压	39(59.09)	303(66.01)	322(67.65)	76(60.80)
合并糖尿病	20(30.30)	174(37.91)	169(35.50)	46(36.80)

注:与EM代谢表型患者比较,* $P<0.05$;与IM代谢表型患者比较,[#] $P<0.05$;与PM代谢表型患者比较,[△] $P<0.05$

Note: vs. EM metabolic phenotype patients, * $P<0.05$; vs. IM metabolic phenotype patients, [#] $P<0.05$; vs. PM metabolic phenotype patients, [△] $P<0.05$

的比例分别为36.06%、32.90%、43.98%,其中TT基因型患者中合并糖尿病的比例显著高于CT基因型患者($P<0.05$)。CC、CT、TT基因型患者中汉族的比例分别为68.17%、62.64%、45.37%,维吾尔族的比例分别为21.69%、25.84%、42.13%。不同基因型患者间汉族和维吾尔族的比例总体比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。经多重比较发现,TT基因型患者分别与CT、CC基因型患者比较,汉族和维吾尔族的比例差异均有统计学意义($P<0.05$),但CT基因型患者与CC基因型患者之间汉族和维吾尔族的比例差异无统计学意义($P>0.05$)。不同ABCB1 C3435T基因型患者的基本资料比较见表4。

2.4 不同PON1 Q192R基因型患者的基本资料比较

PON1 Q192R GG、GA、AA基因型患者分别有365、519、239例。不同PON1 Q192R基因型患者间性别、年龄、合并糖尿病的比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。GG、GA、AA基因型患者中汉族的比例分别为70.41%、61.27%、46.03%,维吾尔族的比例分别为18.90%、27.17%、41.84%,不同基因型患者间汉族和维吾尔族的比例总体比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。经多重比较发现,当AA基因型患者分别与GA、GG基因型患者比较时,汉族和维吾尔族的比例差异均有统计学意义($P<0.05$);当GA基因型患者与GG基因型患者比较时,汉族和维吾尔族的比例差异有统计学意义($P<0.05$)。GG、GA、AA基因型患者中BMI>24的比例分别为71.51%、70.13%、79.92%,其中AA基因型

表4 不同ABCB1 C3435T基因型患者的基本资料比较[例(%)]

Tab 4 Data comparison of patients with different ABCB1 C3435T genotypes [case(%)]

项目	CC(n=355)	CT(n=538)	TT(n=216)
性别			
男	273(76.90)	448(83.27)	180(83.33)
女	82(23.10)	90(16.73)	36(16.67)
年龄,岁			
<60	137(38.59)	235(43.68)	104(48.15)
60~75	166(46.76)	230(42.75)	84(38.89)
>75	52(14.65)	73(13.57)	28(12.96)
民族			
汉族	242(68.17)	337(62.64)	98(45.37) ^{**}
维吾尔族	77(21.69)	139(25.84)	91(42.13) ^{**}
其他民族	36(10.14)	62(11.52)	27(12.50)
BMI,kg/m ²			
≤24	105(29.58)	142(26.39)	56(25.93)
>24	250(70.42)	396(73.61)	160(74.07)
合并高血压	222(62.54)	362(67.29)	144(66.67)
合并糖尿病	128(36.06)	177(32.90)	95(43.98) [*]

注:与CC基因型患者比较,* $P<0.05$;与CT基因型患者比较,[#] $P<0.05$

Note: vs. CC genotype patients, * $P<0.05$; vs. CT genotype patients, [#] $P<0.05$

患者中BMI>24的比例显著高于GA基因型患者($P<0.05$);GG、GA、AA基因型患者中合并高血压的比例分别为65.21%、62.81%、73.22%,其中AA基因型患者中合并高血压的比例显著高于GA基因型患者($P<0.05$)。不同PON1 Q192R基因型患者的基本资料比较见表5。

表5 不同PON1 Q192R基因型患者的基本资料比较[例(%)]

Tab 5 Data comparison of patients with different PON1 Q192R genotypes[case(%)]

项目	GG(n=365)	GA(n=519)	AA(n=239)
性别			
男	288(78.90)	425(81.89)	198(82.85)
女	77(21.10)	94(18.11)	41(17.15)
年龄,岁			
<60	156(42.74)	228(43.93)	96(40.17)
60~75	157(43.01)	223(42.97)	108(45.19)
>75	52(14.25)	68(13.10)	35(14.64)
民族			
汉族	257(70.41)	318(61.27) [*]	110(46.03) ^{**}
维吾尔族	69(18.90)	141(27.17) [*]	100(41.84) ^{**}
其他民族	39(10.68)	60(11.56)	29(12.13)
BMI,kg/m ²			
≤24	104(28.49)	155(29.87)	48(20.08) [*]
>24	261(71.51)	364(70.13)	191(79.92) [*]
合并高血压	238(65.21)	326(62.81)	175(73.22) [*]
合并糖尿病	126(34.52)	181(34.87)	101(42.26)

注:与GG基因型患者比较,* $P<0.05$;与GA基因型患者比较,[#] $P<0.05$

Note: vs. GG genotype patients, * $P<0.05$; vs. GA genotype patients, [#] $P<0.05$

3 讨论

CYP2C19酶参与了氯吡格雷的两步代谢过程,是氯吡格雷活化的关键酶^[8]。根据药物代谢速度的快慢,CYP2C19的多个基因型被分为4种代谢表型——UM、EM、IM、PM代谢表型^[16]。研究显示,CYP2C19慢代谢者发生主要不良心血管事件(MACE)的比例显著高于快代谢者^[17];CYP2C19*17/*17基因型患者发生出血的风险显著高于野生型患者,其中*17等位基因与经氯吡格雷治疗的冠心病患者对氯吡格雷的反应增强和出血风险增加呈正相关^[18]。本研究发现,CYP2C19不同代谢表型患者间存在明显的民族差异,UM、EM、IM、PM代谢表型患者中汉族的比例分别为15.15%、59.26%、66.18%、71.20%,维吾尔族的比例分别为69.70%、27.23%、25.00%、17.60%。其中,UM代谢表型患者中维吾尔族的比例明显高于汉族比例,PM代谢表型患者中维吾尔族的比例明显低于汉族比例,这与既往研究相似^[19]。根据本研究结果,笔者推测维吾尔族患者使用氯吡格雷后可能较易发生出血性事件,而汉族患者使用氯吡格雷后可能较易发生缺血性事件。另外,本研究中还涉及了包括回族、蒙古族、哈萨克族、柯尔克孜族、满族、锡伯族等在内的其他民族,但由于样本量较少,故未逐一进行分析与讨论。既往研究关于CYP2C19基因型与性别、年龄、合并糖尿病等之间的相关性存有争议^[20-22],而本研究未发现患者性别、年龄、合并糖尿病或高血压与CYP2C19各代谢表型间的相关性,笔者初步推断这可能与研究对象的样本量及研究对象的选择标准不同等有关。

小肠上皮细胞的P-糖蛋白能影响氯吡格雷从消化道入血的过程,而*ABCB1* C3435T基因的突变碱基T可直接影响P-糖蛋白的表达,CT或TT型基因将使P-糖蛋白表达增多,进而使进入细胞内的氯吡格雷转出增多,最终降低氯吡格雷的生物利用度^[23]。有研究表明,*ABCB1*基因多态性与早期支架血栓形成相关^[24]。本研究发现,*ABCB1* C3435T各基因型患者间存在明显的民族差异,CC、CT、TT这3种基因型患者中汉族的比例分别为68.17%、62.64%、45.37%,维吾尔族的比例分别为21.69%、25.84%、42.13%。根据此结果,笔者推测维吾尔族患者可能存在较低的氯吡格雷生物利用度,使用常规剂量后可能较易出现氯吡格雷抵抗。郭荔等^[25]探讨了糖尿病对大鼠P-糖蛋白表达水平的影响,发现糖尿病模型大鼠回肠与肝组织中*ABCB1* mRNA的表达量明显高于正常大鼠,由此推测出糖尿病会影响大鼠体内*ABCB1* mRNA的表达,进而改变P-糖蛋白的表达,最终影响P-糖蛋白的底物药物——恩诺沙星在大鼠体内的药动学过程。而氯吡格雷也是*ABCB1*基因编码产物——P-糖蛋白的底物之一^[11]。本研究发现,*ABCB1* C3435T TT基因型患者中合并糖尿病的比例最高。有研究显

示,冠心病合并糖尿病患者使用常规剂量的氯吡格雷后其抗血小板效果较弱,仍呈现较高的血小板聚集率^[26-27];且*ABCB1*基因编码的P-糖蛋白在腺苷三磷酸(ATP)供能下可将进入细胞内的氯吡格雷泵出到细胞外,从而影响药物吸收^[28]。故笔者推测,氯吡格雷常规剂量治疗后,在冠心病合并糖尿病患者中的药物生物利用度可能较低,从而不能有效地抑制血小板聚集。

有研究发现,PON1可能是氯吡格雷代谢过程的关键酶,携带了PON1 192Q(A)等位基因的患者体内该酶的活性可能较低,同时氯吡格雷活性代谢物浓度也较低,造成氯吡格雷对血小板的抑制能力较弱,因而增加了行经皮冠状动脉介入术患者支架内血栓形成的风险^[9]。但PON1 Q192R基因多态性对氯吡格雷临床疗效的影响目前尚存有争议^[29]。本研究结果显示,PON1 Q192R不同基因型患者间存在明显的民族差异:GG、GA、AA基因型患者中汉族的比例分别为70.41%、61.27%、46.03%,维吾尔族的比例分别为18.90%、27.17%、41.84%。故笔者推测,维吾尔族患者体内PON1酶活性可能较低。张若尘等^[30]研究发现,在冠心病患者中PON1与BMI存在联系,随着BMI的增加,PON1水平逐渐下降,冠心病合并肥胖患者的PON1水平明显低于体质量超重的冠心病患者和体质量正常的冠心病患者。本研究发现,PON1 Q192R不同基因型患者间BMI存在显著差异,其中AA基因型患者中BMI>24的比例较高。本研究还发现,AA基因型患者中合并高血压的比例较高。鉴于PON1在氯吡格雷代谢过程中的作用及携带A等位基因者发生MACE的风险较高^[12],故笔者推测冠心病合并高血压患者体内PON1酶活性可能较低,从而使氯吡格雷活性代谢物浓度降低,进而影响药物疗效。

综上所述,不同CYP2C19代谢表型及*ABCB1* C3435T、PON1 Q192R基因型患者间均存在明显的民族差异,且CYP2C19 UM代谢表型患者中BMI>24的比例较高,*ABCB1* C3435T TT基因型患者中合并糖尿病的比例较高,PON1 Q192R AA型患者中BMI>24及合并高血压的比例较高。但本研究仅为单中心研究,可能存在一定的片面性,且尚未对基因分析结果与氯吡格雷的疗效进行关联分析。在后续研究中,尚需开展多中心、大样本临床试验,进一步探究吸收与代谢相关基因多态性对氯吡格雷疗效的影响。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告2020概要[J].中国循环杂志,2021,36(6):521-545.
- [2] 宋慧群,吴洪亮,李丁亚,等. CYP2C19基因多态性及氯吡格雷抵抗对策研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2018,21(19):2093-2097.

- [3] Caprie Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) [J]. *Lancet*, 1996, 348 (9038) : 1329-1339.
- [4] JIANG X L, SAMANT S, LESKO L J, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel[J]. *Clin Pharmacokinetics*, 2015, 54(2):147-166.
- [5] ZHANG Z, CHEN M, ZHANG L, et al. The impact of cytochrome 450 and paraoxonase polymorphisms on clopidogrel resistance and major adverse cardiac events in coronary heart disease patients after percutaneous coronary intervention[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2020, 21 (5) : 232-240.
- [6] 陈琳,郭成贤,阳国平.影响氯吡格雷反应个体差异的非遗传与遗传因素研究进展[J].*中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20(10):1177-1182.
- [7] 邢元,李为民.氯吡格雷抵抗中基因多态性研究进展[J].*国际心血管病杂志*, 2014, 41(2):91-94.
- [8] 李嘉欣,刘凯旋,李岩,等. ABCB1、CES1 和 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗的相关性研究进展[J].*药学进展*, 2015, 39(11):817-822.
- [9] BOUMAN H J, SCHÖMIG E, VAN WERKUM J W, et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy[J]. *Nat Med*, 2011, 17(1):110-116.
- [10] 任晓蕾,张春燕,詹轶秋,等. CYP2C19、ABCB1 及 PON1 基因检测指导缺血性卒中患者氯吡格雷个体化用药[J].*中国药房*, 2018, 29(19):2671-2674.
- [11] 白净. ABCB1 基因多态性与氯吡格雷抵抗的相关性研究[D].西安:第四军医大学, 2012.
- [12] CHEN Y, HUANG X, TANG Y, et al. Both PON1 Q192R and CYP2C19*2 influence platelet response to clopidogrel and ischemic events in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(6):9266-9274.
- [13] HU D Y, PAN C Y, YU J M. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China heart survey[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27 (21):2573-2579.
- [14] 吴林娣.冠心病合并高血压患者的临床特点及再发心脏事件的预测研究[D].济南:山东大学, 2012.
- [15] 王斌,李毅,韩雅玲.稳定性冠心病诊断与治疗指南[J].*中华心血管病杂志*, 2018, 46(9):680-694.
- [16] SCOTT S A, SANGKUHL K, STEIN C M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update[J].*Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(3):317-323.
- [17] TAN D, AW J, WINTHER M, et al. CYP2C19 phenotype in South-East Asian acute coronary syndrome patients and impact on major adverse cardiovascular events[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(1):52-58.
- [18] DAI Z, CHEN H, WU X. Relationship between cytochrome P450 2C19*17 genotype distribution, platelet aggregation and bleeding risk in patients with blood stasis syndrome of coronary artery disease treated with clopidogrel[J]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 2012, 10(6) : 647-654.
- [19] 李晖,任智慧,韩素霞,等.新疆汉族、维吾尔族急性冠脉综合征患者CYP2C19基因多态性分布[J].*山西医科大学学报*, 2019, 50(5):537-542.
- [20] 国荣,刘淼,王宇玫,等.北京地区汉族冠心病患者CYP2C19基因多态性分析[J].*医学研究杂志*, 2015, 44(11):101-105.
- [21] 张闻多,张永勇,季福绥.不同氯吡格雷代谢人群在急性冠脉综合征患者中的分布特点[J].*中国医刊*, 2014, 49(6):41-44.
- [22] HOKIMOTO S, TABATA N, AKASAKA T, et al. Gender differences in impact of CYP2C19 polymorphism on development of coronary artery disease[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65(2):148-152.
- [23] AMEYAW M M, REGATEIRO F, LI T, et al. MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity[J]. *Pharmacogenetics*, 2001, 11(3):217-221.
- [24] CAYLA G, HULOT J S, O'CONNOR S A, et al. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis[J]. *JAMA*, 2011, 306 (16) : 1765-1774.
- [25] 郭荔,胡冬民,戴小华,等.糖尿病大鼠P-糖蛋白编码基因 ABCB1 mRNA 的表达及其对口服恩诺沙星药动学的影响[J].*江苏农业学报*, 2017, 33(4):874-880.
- [26] ANGIOLILLO D J. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(4):531-540.
- [27] 王志军,王泽宇,王硕,等.冠心病合并糖尿病患者氯吡格雷抵抗分析及随访[J].*实用医学杂志*, 2017, 33(3):447-450.
- [28] 李志强,张建平,路文革.氯吡格雷抵抗的基因多态性研究进展[J].*中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(24):114-116.
- [29] 邓树强.对氧磷酶-1Q192R 基因多态性与氯吡格雷治疗冠心病疗效之间相关性的研究进展[J].*牡丹江医学院学报*, 2019, 40(5):106-109.
- [30] 张若尘,马爱群,卢群. PON1 浓度在冠心病合并肥胖患者中的变化及其与代谢状态、炎性反应的相关性[J].*中国分子心脏病学杂志*, 2020, 20(4):3459-3463.

(收稿日期:2021-05-14 修回日期:2021-08-13)

(编辑:林 静)