

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.08.014

三明地区冠心病和缺血性脑卒中患者氯吡格雷代谢相关基因 CYP2C19、PON1 的多态性分布研究^{*}

徐 晖¹, 张金秀¹, 姜洪满¹, 黄水金^{2△}

1. 三明市中西医结合医院药学部, 福建三明 365001; 2. 三明医学科技职业学院医护系, 福建三明 365001

摘 要:目的 研究三明地区冠心病和缺血性脑卒中患者氯吡格雷代谢相关基因 CYP2C19 和 PON1 的多态性分布情况。方法 获取 2019 年 7 月至 2023 年 7 月在三明市中西医结合医院进行氯吡格雷代谢相关基因检测患者的基本信息和检测结果, 通过阅读病历将患者分组, 采用 SPSS 统计软件对数据进行统计分析。结果 三明地区冠心病和缺血性脑卒中患者 CYP2C19 * 2 基因的基因型分布以 GA 基因型频率最高, 等位基因 A 的突变频率为 33.13%; CYP2C19 * 3 基因的基因型分布以 GG 基因型频率最高, 等位基因 A 的突变频率为 6.25%; PON1 基因的基因型分布以 CT 基因型频率最高, 等位基因 T 突变概率为 36.56%。CYP2C19 * 2、* 3 和 PON1 基因位点的突变频率在冠心病患者和缺血性脑卒中患者之间、男性患者和女性患者之间的分布情况比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 PON1 基因突变概率较高, 是该地区氯吡格雷代谢相关基因检测的重要位点; CYP2C19 和 PON1 基因多态性与患者疾病类型、性别之间未发现相关性。

关键词: 氯吡格雷; 基因多态性; CYP2C19; PON1; 三明地区; 冠心病; 缺血性脑卒中
中图法分类号: Q343.1+2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2025)08-1081-04

Study on gene polymorphism distribution of CYP2C19 and PON1 related to clopidogrel metabolism in patients with coronary heart disease and ischemic stroke in Sanming area^{*}

XU Hui¹, ZHANG Jinxiu¹, JIANG Hongman¹, HUANG Shuijin^{2△}

1. Department of Medicine, Sanming Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Sanming, Fujian 365001, China; 2. Department of Healthy Care, Sanming Vocational College of Medical Science and Technology, Sanming, Fujian 365001, China

Abstract: **Objective** To study the distribution of gene polymorphisms of CYP2C19 and PON1 genes related to clopidogrel metabolism in patients with coronary heart disease and ischemic stroke in Sanming area. **Methods** The basic information and test results of patients with clopidogrel metabolism related gene detection in Sanming Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital from July 2019 to July 2023 were gained. The patients were grouped by reading medical records, and the data were statistically analyzed by SPSS statistical software. **Results** The distribution of CYP2C19 * 2 genotype in patients with coronary heart disease and ischemic stroke in Sanming area was the highest frequency of GA genotype and allele A frequency of 33.13%. The distribution of CYP2C19 * 3 genotype was the highest frequency of GG genotype and allele A frequency of 6.25%; The distribution of PON1 genotype was the highest frequency of CT genotype and allele T frequency of 36.56%. There was no statistically significant difference in the mutation frequency of CYP2C19 * 2, * 3 and PON1 gene loci between patients with coronary heart disease and ischemic stroke, and between males and females ($P > 0.05$). **Conclusion** The PON1 gene mutation probability is high, which is an important loci for clopidogrel metabolism-related gene detection in this region; no correlation was found between CYP2C19 and PON1 gene polymorphisms and disease type and gender of patients.

Key words: clopidogrel; gene polymorphism; CYP2C19; PON1; Sanming area; coronary heart disease; ischemic stroke

氯吡格雷是临床常用的口服抗血小板药物, 可用于预防和治疗因血小板高聚集引起的循环障碍疾病。然而, 氯吡格雷的抗血小板治疗效果却存在较大的个体化差异, 低反应者对血小板聚集抑制不足, 易导致

血栓风险增加, 而高反应者对血小板抑制过度, 易引发出血风险^[1]。患者规律使用氯吡格雷, 但仍然出现支架内血栓、卒中复发等不良心脑血管事件, 从而导致患者残疾或死亡, 即出现氯吡格雷抵抗^[2-3]。氯吡

^{*} 基金项目: 2022 年福建中医药大学校管课题临床专项项目 (XB2022130)。

作者简介: 徐晖, 男, 副主任药师, 主要从事临床药学方向的研究。△ 通信作者, E-mail: xuhui19890926@126.com。

格雷抵抗的发生率为 4%~30%^[4], 药物代谢酶 CYP2C19 和 PON1 的基因多态性是重要的内部因素^[5-7]。基因多态性存在地域、种族的差异, 甚至不同类型患者之间也存在差异。三明地区 CYP2C19 和 PON1 的基因分布频率及不同类型的冠心病和缺血性脑卒中患者之间 CYP2C19 和 PON1 基因突变频率相关研究报道较少见。因此, 本研究探讨了三明地区冠心病和缺血性脑卒中患者氯吡格雷代谢相关基因 CYP2C19 和 PON1 的基因多态性及不同疾病类型、不同性别患者之间 CYP2C19 和 PON1 基因分布频率的差异, 丰富了本地区基因库信息, 为临床优化冠心病和缺血性脑卒中患者治疗方案提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 7 月至 2023 年 7 月在三明市中西医结合医院进行氯吡格雷代谢相关基因检测的 640 例住院患者的临床资料。纳入标准: (1)符合冠心病或缺血性脑卒中的诊断标准^[8-9]; (2)年龄 ≥18 岁; (3)接受 CYP2C19 和(或)PON1 基因检测且有基因检测报告。排除标准: (1)户籍地非三明地区; (2)基本信息不全。本研究经三明市中西医结合医院医学伦理委员会审核批准(2022-KY-007)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 通过查询电子病历系统收集患者性别、年龄等基本信息, 以及 CYP2C19 * 2、* 3 和 PON1 基因检测结果, 分析 CYP2C19 * 2、* 3 和 PON1 基因型、等位基因在不同性别、疾病间的多态性分布情况。

1.2.2 基因检测方法与基因分型 基因检测方法: 采用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管采集所有研究对象外周静脉血 2 mL, 并充分混匀。采用荧光染色原位杂交分析技术对血液标本进行 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3、PON1 基因型检测。基因分型: CYP2C19 基因型分为野生型 * 1/* 1, 杂合型 * 1/* 2、* 1/* 3、* 1/* 17、* 2/* 17、* 3/* 17、* 2/* 3, 突变纯合型 * 2/* 2、* 3/* 3、* 17/* 17; PON1 基因型分为野生型(GG)、杂合型(GA)、突变纯合型(AA)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件分析数据。计数资料以例数或百分率表示, 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 * 2、* 3 和 PON1 基因的基因型及等位基因分布 本研究共纳入 640 例患者, 至少检测 2 个位点(CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3) 640 例, 检测 3 个位点(CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 和 PON1) 413 例。CYP2C19 * 2、* 3 和 PON1 基因分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律 ($P > 0.05$)。CYP2C19 * 2 基因以 GA 基因型频率最高, 等位基因 A 的突变频率为 33.13%; CYP2C19 * 3 基因以 GG 基因型频率最高, 等位基因 A 的突变频率为 6.25%;

PON1 基因分布以 CT 基因型频率最高, 等位基因 T 突变频率为 36.56%。见表 1。

表 1 CYP2C19 * 2、* 3 和 PON1 基因的基因型分布					
基因	基因型	基因型实际分布[n(%)]	基因型理论分布(n)	χ^2	P
CYP2C19 * 2	GG	284(44.38)	286.27	0.158	0.924
	GA	288(45.00)	283.62		
	AA	68(10.62)	70.25		
CYP2C19 * 3	GG	562(87.81)	562.50	0.113	0.945
	GA	76(11.88)	75.00		
	AA	2(0.31)	2.50		
PON1	CC	163(39.47)	166.22	0.463	0.793
	CT	198(47.94)	191.58		
	TT	52(12.59)	55.20		

2.2 CYP2C19 * 2、* 3 和 PON1 基因在不同性别间多态性分布 本研究纳入经 CYP2C19 * 2、* 3 基因检测的男性患者 382 例, 女性患者 258 例, 以及经 3 个位点检测的 246 例男性患者和 167 例女性患者, 分析 CYP2C19 * 2、* 3 和 PON1 基因在男女患者间基因多态性分布发现: CYP2C19 * 2、* 3 和 PON1 基因的不同基因型在男性患者和女性患者之间的分布情况比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。CYP2C19 * 2、* 3 和 PON1 基因不同等位基因在男性患者和女性患者之间的分布情况比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 CYP2C19 * 2、* 3 和 PON1 基因的基因型在不同性别间的多态性分布					
基因	基因型	男性(n)	女性(n)	χ^2	P
CYP2C19 * 2	GG	179	105	4.091	0.129
	GA	169	119		
	AA	34	34		
CYP2C19 * 3	GG	337	225	1.674	0.433
	GA	43	33		
	AA	2	0		
PON1	CC	99	65	0.122	0.941
	CT	117	80		
	TT	30	22		

2.3 CYP2C19 * 2、* 3 和 PON1 基因在不同疾病间多态性分布 本研究纳入冠心病患者 291 例、缺血性脑卒中患者 349 例, 分析 CYP2C19 * 2、* 3 和 PON1 基因在冠心病患者和缺血性脑卒中患者间基因多态

性分布发现:CYP2C19 * 2、* 3 和 PON1 基因不同基因型在冠心病患者和缺血性脑卒中患者之间的分布情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。CYP2C19 * 2、* 3 和 PON1 基因不同等位基因在冠心病患者和缺血性脑卒中患者之间的分布情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 3 CYP2C19 * 2、* 3 和 PON1 基因的等位基因在不同性别间的多态性分布

基因	等位基因	男性(<i>n</i>)	女性(<i>n</i>)	χ^2	<i>P</i>
CYP2C19 * 2				3.787	0.052
	G	527	329		
	A	237	187	0.031	0.860
CYP2C19 * 3	G	717	483	0.114	0.736
	A	47	33		
PON1	C	315	210		
	T	177	124		

表 4 CYP2C19 * 2、* 3 和 PON1 基因的基因型在不同疾病间的多态性分布

基因	基因型	冠心病(<i>n</i>)	缺血性脑卒中(<i>n</i>)	χ^2	<i>P</i>
CYP2C19 * 2				1.116	0.572
	GG	135	149		
	GA	128	160		
	AA	28	40	0.380	0.827
CYP2C19 * 3	GG	253	309	1.218	0.544
	GA	37	39		
	AA	1	1		
PON1					
	CC	68	95		
	CT	93	105		
	TT	25	27		

表 5 CYP2C19 * 2、* 3 和 PON1 基因的等位基因在不同疾病间的多态性分布

基因	等位基因	冠心病	缺血性脑卒中	χ^2	<i>P</i>
CYP2C19 * 2				1.098	0.295
	G	398	458		
	A	184	240	0.371	0.543
CYP2C19 * 3	G	543	657	1.030	0.310
	A	39	41		
PON1	C	229	295		
	T	143	159		

3 讨 论

目前,我国冠心病和缺血性脑卒中的发病率呈现持续上升趋势,冠心病和缺血性脑卒中是影响人寿命的三大“杀手”之一。如果能够利用先进的医疗技术和手段为心脑血管患者治疗提供高效、安全的治疗方案,将大大提高患者的生命质量,节约社会医疗资源。伴随药物基因组学研究的进展,基于药物基因检测的药物个体化治疗应运而生。

有研究表明,人类的某些基因位点与氯吡格雷的治疗效果有关。CYP2C19、PON1 基因上重要位点的基因突变是引起氯吡格雷疗效差异的重要因素^[10-12]。氯吡格雷是无活性的前体药物,只有在肝脏中转化为有活性的代谢产物后,才可选择性、不可逆地与血小板膜表面腺苷二磷酸受体(P2Y12)结合,进而发挥抗血小板作用。CYP2C19 酶是细胞色素酶 CYP450 家族中的重要成员,是人体重要的药物代谢酶之一,氯吡格雷在肝脏经 CYP2C19 酶代谢生成活性代谢产物,CYP2C19 基因多态性可导致酶的不同代谢活性。目前临床在处方氯吡格雷之前建议进行 CYP2C19 基因检测,对于氯吡格雷相关基因检测结果异常的患者,通过增加氯吡格雷剂量或更换药物以达到提高治疗效果的目的。

然而,临床发现 CYP2C19 并不能完全解释氯吡格雷抵抗现象^[13-14],随着药物基因组学研究进展,人们逐渐发现 PON1 基因多态性也是氯吡格雷抵抗现象产生的重要原因之一。PON1 基因编码的 PON1 蛋白是一种 Ca^{2+} 依赖性高密度脂蛋白相关内酯酶,在肝脏中参与氯吡格雷代谢^[15-16]。研究表明,PON1 基因多态性可影响 PON1 活性表达,是预测氯吡格雷疗效重要因子,与 CC 基因型相比较,CT 基因型和 TT 基因型氯吡格雷抵抗风险增加^[17]。WU 等^[18]研究指出,CT 基因型和 TT 基因型与血小板高反应性(HPR)有关($OR = 2.078, P = 0.014$)。研究表明 PON1 基因突变会增加缺血、心肌梗死、支架血栓等事件发生风险^[19]。

本研究人群中 CYP2C19 * 2、* 3 和 PON1 基因分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律($P>0.05$),表明研究对象具有群体代表性。CYP2C19 * 2 基因的基因型分布以 GA 基因型频率最高,等位基因 A 突变频率为 33.13%;CYP2C19 * 3 基因的基因型分布以 GG 基因型频率最高,等位基因 A 突变频率为 6.25%,表明三明地区冠心病和缺血性脑卒中患者 CYP2C19 基因的 * 2 位点较 * 3 位点突变频率高,CYP2C19 * 2 基因对氯吡格雷代谢的影响更大,是影响氯吡格雷代谢的主导因素。文献证实 PON1 基因多态性会影响氯吡格雷的治疗效果,但在实际临床治疗中,增加检测位点就意味着增加成本,医生和患者在关注治疗效果的同时也会关注治疗成本,如果 PON1(T>C,rs662)在该地区的分布以 C 等位基因为主,此时检测该位点的意义就会降低,如果该地区

的分布以 T 等位基因为主,此时检测该位点检测意义升高。本研究发现 PON1 基因的基因型分布以 CT 基因型频率最高,等位基因 T 突变概率为 36.56%,表明服用氯吡格雷患者检测该位点具有重要意义,为该地区选择氯吡格雷相关基因检测位点,制订基因检测方案提供参考。

目前,三明地区氯吡格雷代谢相关基因 CYP2C19 和 PON1 多态性研究主要集中在经皮冠状动脉介入术后患者,患者类型单一。氯吡格雷不仅可以应用于心血管疾病患者,还可以应用于脑血管疾病患者,不同疾病类型的患者及不同性别患者之间氯吡格雷相关基因位点的突变频率是否存在显著差异,哪些类型的患者突变频率更高,明确这些问题将会从多方面多角度为临床进行氯吡格雷基因检测提供参考,本研究发现 CYP2C19 * 2、* 3 和 PON1 基因位点的突变频率在冠心病患者和缺血性脑卒中患者之间、男性和女性之间的分布情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。关于氯吡格雷代谢相关基因 CYP2C19 和 PON1 基因多态性与性别、年龄、疾病类型等之间的相关性仍存在争议^[20-22],而本研究未发现患者疾病类型、性别与 CYP2C19 和 PON1 基因多态性的相关性,这可能与研究对象的选择标准和样本量不同等因素相关。本研究将为三明地区冠心病和缺血性脑卒中的抗血小板治疗提供个体化用药参考,提高抗血小板疗效,降低血栓风险。

参考文献

[1] TAN D S Y,AW J W X,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.

[2] WIVIOTT S D,ANTMAN E M. Clopidogrel resistance:a new chapter in a fast-moving story[J]. Circulation,2004,109(25):3064-3067.

[3] 梁欣,陈世财,夏彬彬,等. 细胞色素 P4502C19,PON1 及 ABCB1 基因多态性与氯吡格雷代谢的关联分析[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(7):585-588.

[4] SIMON T,VERSTUYFT C,MARY-KRAUSE M,et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events[J]. N Engl J Med,2009,360(4):363-375.

[5] RIAZ S,MUHAMMAD DIN S,USMAN TAREEN M,et al. Genetic polymorphism of CYP2C19 in pakistani population[J]. Iran J Pharm Res,2019,18(2):1097-1102.

[6] 王慧娟,吴金虎,陈永刚,等. CYP2C19 基因多态性分布及不同治疗方案对心血管不良事件的影响[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(19):1946-1949.

[7] 董林,包进,赵昕亚,等. 冠心病 PCI 术后氯吡格雷药效与 CYP2C19 多态性的关系[J]. 中国临床研究,2019,32(9):1230-1233.

[8] 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.

[9] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 缺血性卒中基层诊疗指南(实践版·2021)[J]. 中华全科医师杂志,2021,20(9):947-958.

[10] MARCHINI J F M,PINTO M R,NOVAES G C,et al. Decreased platelet responsiveness to clopidogrel correlates with CYP2C19 and PON1 polymorphisms in atherosclerotic patients[J]. Braz J Med Biol Res,2017,50(1):e5660.

[11] 李世武,陈瑶,张继红,等. PON1 基因 Q192R 多态与氯吡格雷临床疗效及安全关联性的 Meta 分析(英文)[J]. 中国新药与临床杂志,2015,34(9):707-720.

[12] ZHANG Z W,CHEN M X,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(1):1.

[13] SHULDINER A R,O'CONNELL J R,BLIDEN K P,et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy[J]. JAMA,2009,302(8):849-857.

[14] YIN T,MIYATA T. Pharmacogenomics of clopidogrel: evidence and perspectives[J]. Thromb Res,2011,128(4):307-316.

[15] RAJKOVIC M G,RUMORA L,BARISIC K. The paraoxonase 1,2 and 3 in humans[J]. Biochem Med (Zagreb),2011,21(2):122-130.

[16] MACKNESS M,MACKNESS B. Human paraoxonase-1 (PON1):gene structure and expression,promiscuous activities and multiple physiological roles[J]. Gene,2015,567(1):12-21.

[17] 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.

[18] WU H Y,QIAN J Y,XU J F,et al. Besides CYP2C19, PON1 genetic variant influences post-clopidogrel platelet reactivity in Chinese patients[J]. Int J Cardiol,2013,165(1):204-206.

[19] PARK K W,PARK J J,KANG J,et al. Paraoxonase 1 gene polymorphism does not affect clopidogrel response variability but is associated with clinical outcome after PCI[J]. PLoS One,2013,8(2):e52779.

[20] 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(6):41-44.

[21] 国荣,刘森,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.

[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.