

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.01.003

1 043 例汉族双相情感障碍患者 CYP2C19 基因多态性及代谢表型分析^{*}

徐 鹏, 胡国艳, 邱萍英, 何柯新, 洪剑浩, 林裕龙[△]

(广州医科大学附属脑科医院检验科, 广州 510370)

摘 要:目的 探讨汉族双相情感障碍患者 CYP2C19 基因多态性及代谢表型的分布, 为临床合理用药提供理论参考和指导。方法 以 DNA 微阵列技术检测 1 043 例双相情感障碍患者的 CYP2C19 基因多态性及代谢表型(快代谢型, 中等代谢型, 慢代谢型), 用基因计数法计算基因型频率和等位基因频率, 同时分析基因多态性发生频率与性别的相关性。结果 所有检测对象中, CYP2C19 *1/*1、*1/*2、*1/*3、*2/*2、*2/*3、*3/*3 基因型的频率分别为 40.6%、40.5%、5.2%、9.9%、3.4%、0.5%; CYP2C19 基因快代谢型、中等代谢型、慢代谢型 3 种代谢表型所占比例分别为 40.5%、45.8%、13.7%; 不同性别之间 CYP2C19 基因型及代谢表型差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 汉族双相情感障碍人群 CYP2C19 基因多态性以 *1/*1 及 *1/*2 为主, 681 位点的变异率高于 636 位点, 检测 CYP2C19 基因多态性及代谢表型有助于临床合理用药。

关键词:双相情感障碍; CYP2C19 基因多态性; 代谢表型

中图分类号: R446

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)01-0009-03

Analysis of CYP2C19 gene polymorphism and metabolic phenotype in 1 043 bipolar disorder patients of Han nationality^{*}

XU Peng, HU Guoyan, QIU Pingying, HE Kexin, HONG Jianhao, LIN Yulong[△]

(Department of Laboratory, the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510370, China)

Abstract: **Objective** To investigate the polymorphism of CYP2C19 gene and the distribution of metabolic phenotypes in bipolar disorder patients of Han nationality in Southern China, and the relationship between sex and CYP2C19 gene polymorphism will be explored. **Methods** DNA microarray was used to detect the CYP2C19 gene polymorphism and metabolic phenotype in 1 043 bipolar disorder patients, gene counting methods were used to calculate the genotype frequency and allele frequency, and the relationship between different gender and the frequency of genetic polymorphism was analyzed. **Results** Six detected genotype(CYP2C19 *1/*1, *1/*2, *1/*3, *2/*2, *2/*3, *3/*3) frequency were 40.6%, 40.5%, 5.2%, 9.9%, 3.4%, 0.5%, the frequency of 3 metabolic phenotypes(extensive metabolizer, intermediate metabolizer, poor metabolizer) were 40.5%, 45.8%, 13.7% respectively. There was no significant difference in CYP2C19 genotype and metabolic phenotype between different gender groups. **Conclusion** *1/*1 and *1/*2 are the main polymorphism of CYP2C19 in bipolar disorder patients of Han nationality, 681 loci's mutation frequency is higher than that of 636, detection of the CYP2C19 gene polymorphism and metabolic phenotypes contribute to the clinical reasonable medication.

Key words: bipolar disorder; CYP2C19 gene polymorphism; metabolic phenotype

双相情感障碍(BD)是一种常见的重性精神疾病, 全球有超过 3 亿 5 千万例患者^[1-2], 其临床表现多样、病程复杂、自杀风险大、预后转归不良, 严重影响患者的日常生活和社会功能。心境稳定剂、非典型抗精神病药物和抗抑郁药物是改善患者临床症状的重要手段^[3]; 但临床实践中由于个体药物代谢能力的差异, 治疗无效和药物不良反应^[4](ADR)事件时有发生。

近年来药物基因组学研究发现, 药物代谢酶(如 CYP2C19)的基因多态性是导致酶活性差异及临床药物代谢个体差异的主要原因之一^[5-6]。

CYP2C19 是 P450 酶系超家族中的一种重要药物代谢酶, 其活性强弱决定药物代谢速率的快慢。CYP2C19 的基因具有高度的遗传多态性, 其中 CYP2C19 *1 是编码正常催化酶活性的野生型基因,

^{*} 基金项目: 广东省科技计划资助项目(2016A020215022)。

作者简介: 徐鹏, 男, 主管技师, 主要从事分子生物学诊断方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: ly15775541@126.com。

CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 是最常见的功能缺失型等位基因,覆盖中国人群 99% 以上的缺失型等位基因,与药物代谢关系也最为密切。因此本研究主要针对 CYP2C19 * 1、CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 这 3 种等位基因进行探讨分析。

目前国内少有关于双相情感障碍人群的 CYP2C19 基因多态性和代谢表型的大样本量研究报道,本研究通过选取本院收治的 1 043 例双相情感障碍患者进行 CYP2C19 基因多态性研究,为临床合理用药提供理论参考和指导。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 1 月至 2016 年 11 月在广州医科大学附属脑科医院住院的双相情感障碍患者 1 043 例,对其临床资料进行回顾性分析。其中男 594 例、女 449 例,平均年龄(33.3±10.7)岁。所有患者均为汉族,符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10)双相情感障碍诊断标准,为使基因型分布更具有客观性,本研究排除所有有血缘关系的家族性患者以及诊断不明确或合并其他精神障碍的患者。

1.2 仪器与试剂 Baio CYP2C19 基因检测试剂盒(DNA 微阵列芯片法)、Baio DNA 提取纯化试剂盒、BaiO 杂交显色试剂盒、引物合成、聚合酶链反应(PCR)仪、e-Hyb 全自动杂交仪、BaiO BE-2.0 生物芯片识读仪等主要试剂与仪器均由上海百傲科技有限公司提供。

1.3 方法 用乙二胺四乙酸抗凝管抽取所有患者空腹外周静脉血 2 mL,用 DNA 提取试剂盒提取基因组全血 DNA,−20 ℃存储备用;利用上海百傲科技有限公司的 CYP2C19 基因芯片检测系统检测目的基因,依次进行全血 DNA 提取模板、PCR 扩增目的基因、芯片杂交显色、芯片色斑信号放大、ArrayDoctorV2.0 扫描及判读结果,给出 CYP2C19 基因 SNP 信息,并设阳性及阴性对照进行质量控制,各步骤严格按照仪器及 Baio CYP2C19 基因检测试剂盒说明进行操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学处理。用 Hardy-Weinberg 平衡进行群体遗传分析以检验样本的群体代表性,用基因计数法计算基因型频率和等位基因频率,不同性别之间 CYP2C19 基因型和代谢表型以百分率及例表示,组间比较用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验 对收集到的 1 043 例双相情感障碍患者 CYP2C19 基因 G681A 位点的检测数据进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验,计算检验结果 $P=0.702$;CYP2C19 基因 G636A 位点的 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律

检验结果 $P=0.077$ 。两位点基因型频率的平衡检验差异均无统计学意义($P>0.05$),样本具有本区域群体代表性。见表 1。

表 1 CYP2C19 基因型 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验					
位点	基因型[n(%)]			χ^2	P
	G/G	G/A	A/A		
681	482(46.2)	458(43.9)	103(9.9)	0.146	0.702
636	948(90.9)	90(8.6)	5(0.5)	3.119	0.077

2.2 CYP2C19 基因型分布和等位基因分布 本研究人群中,* 1/* 1 型基因频率 40.6% 最多,* 1/* 2 型基因频率次之,* 3/* 3 型基因频率最少;不同性别间的 CYP2C19 的基因型频率差异无统计学意义($\chi^2=2.839,P=0.725$),见表 2。CYP2C19 等位基因型别频率分布以 * 1 型 63.4% 最多,* 2 次之,* 3 型最少;不同性别间的等位基因型别频率分布差异无统计学意义($\chi^2=2.087,P=0.352$),见表 3。CYP2C19 单核苷酸多态性(SNP)分布显示,681 位点 G>A 碱基突变率(31.8%)明显高于 636 位点的 G>A 碱基突变率(4.8%),差异有统计学意义($P<0.01$),见表 4。

表 2 CYP2C19 基因型分布[n(%)]				
CYP2C19 基因型	表型	男	女	合计
* 1/* 1(636 GG,681 GG)	快代谢	240(40.4)	183(40.7)	423(40.6)
* 1/* 2(636 GG,681 GA)	中代谢	243(40.9)	179(39.9)	422(40.5)
* 1/* 3(636 GA,681 GG)	中代谢	26(4.4)	28(6.2)	54(5.2)
* 2/* 2(636 GG,681 AA)	慢代谢	62(10.4)	41(9.1)	103(9.9)
* 2/* 3(636 GA,681 GA)	慢代谢	21(3.5)	15(3.3)	36(3.4)
* 3/* 3(636 AA,681 GG)	慢代谢	2(0.3)	3(0.7)	5(0.5)

表 3 CYP2C19 等位基因型别频率分布[n(%)]			
CYP2C19 等位基因型别	男	女	合计
* 1	749(63.0)	573(63.8)	1 322(63.4)
* 2	388(32.7)	276(30.7)	664(31.8)
* 3	51(4.3)	49(5.5)	100(4.8)

注:每例受检者 2 条等位基因,故每个位点总数均为 2 086 条

表 4 CYP2C19 基因多态性分布[n(%)]		
位点	G	A
681	1 422(68.2)	664(31.8)*
636	1 986(95.2)	100(4.8)

注:每例受检者 2 条等位基因,故每个位点总数均为 2 086 条;与 636 位点比较,* $P<0.01$

2.3 CYP2C19 代谢表型频率分布 中等代谢型(* 1/* 2、* 1/* 3)频率最多,快代谢型(* 1/* 1)频率次之,慢代谢型(* 2/* 2、* 2/* 3、* 3/* 3)频率最

少;不同性别间的 CYP2C19 表型分布差异无统计学意义($\chi^2=0.217,P=0.897$)。见表 5。

表 5 CYP2C19 代谢型分布[n(%)]

代谢表型	男	女	合计
快代谢型	239(40.2)	183(40.8)	422(40.5)
中等代谢型	271(45.6)	207(46.1)	478(45.8)
慢代谢型	84(14.1)	59(13.1)	143(13.7)

3 讨 论

双相情感障碍在世界范围内发病率高达2%~5%^[2],好发于各个年龄阶段,表现为反复发作的心境和活动水平明显紊乱,严重影响患者的日常生活和社会功能,患者往往需要长期甚至终身服药以控制病情。临床治疗中常规凭借经验用药的方式易引发药物不良反应。随着药物基因组学的发展,药物代谢酶基因多态性的研究越来越受到临床医师的重视,充分评估、权衡患者的基因特征实施个体化治疗有助于控制临床 ADR 事件的发生。

CYP2C19 是人体内的一种重要的药物代谢酶,参与多种治疗双相情感障碍药物(如丙戊酸盐、西酞普兰、氟西汀等)在人体内的代谢^[7]。其基因具有高度的遗传多态性,目前已报道并命名的等位基因共有 48 种,其中 CYP2C19 * 1 是具有正常催化酶活性的野生型基因,CYP2C19 * 17 为催化酶活性增强的等位基因,其余均为功能缺失型等位基因;中国人群中 99% 以上的功能缺失型等位基因均为 CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 型等位基因^[8]。功能缺失型等位基因会导致酶活性降低,代谢能力下降,常规剂量的药物也会导致较高的血药水平。大量研究表明,CYP2C19 基因型存在着广泛的地域、种族差异^[9-10],调查不同人群的 CYP2C19 基因多态性的分布特征有助于指导临床用药。

本研究中,CYP2C19 基因型和等位基因频率分析显示,* 1/* 1 型比例占双相情感障碍患者的 40.6%,提示有 59.4% 的患者 CYP2C19 的基因存在变异(发生单突变或双突变),突变率较高;681 位点的变异频率明显高于 636 位点,等位基因杂合子变异(G/A)远高于纯合子变异(A/A);所有受检对象中,仅发现 5 例 * 3/* 3(636AA,681GG)基因型。上述数据可推测有约 60.0% 的双相情感障碍患者在服用经 CYP2C19 酶代谢的药物时存在潜在的药物蓄积风险。快代谢型、中等代谢型、慢代谢型 3 种代谢表型所占比例分别为 40.5%、45.8%、13.7%,虽然慢代谢型的比例最少,但鉴于我国人口基数及双相情感障碍的高发病率,慢代谢型双相情感障碍患者的数量仍然

十分庞大。慢代谢型患者在使用经 CYP2C19 代谢的药物时,需注意降低服药剂量以避免 ADR 事件的发生。

本研究中,不同性别人群之间 CYP2C19 基因型及表型差异无统计学意义($P>0.05$),提示在与 CYP2C19 基因多态性分布的研究中,不必过多地考虑性别因素。

综上所述,本研究样本量较大,群体代表性良好,统计结果对于双相情感障碍人群的 CYP2C19 基因多态性分布研究具有一定的指导意义。

参考文献

[1] WHITEFORD H A,DEGENHARDT L,REHM J,et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2013, 382 (994): 1575-1586.

[2] ALSAIF M,HAENISCH F,GUEST P C,et al. Challenges in drug target discovery in bipolar disorder[J]. Expert Opin Ther Targets,2013,17(5):565-577.

[3] GEDDES J R,MIKLOWITZ D J. Treatment of bipolar disorder[J]. Lancet,2013,381(9878):1672-1682.

[4] HAYES J,MARSTON L,WALTERS K,et al. Adverse renal,endocrine,hepatic and metabolic events during maintenance mood stabilizer treatment for bipolar disorder:a population based cohort study[J]. PLoS One, 2016, 13 (8):e1002058.

[5] SAMER C F,LORENZINI K I,ROLLASON V,et al. Applications of CYP450 testing in the clinical setting[J]. Mol Diagn Ther,2013,17(3):165-184.

[6] MOORE T R,HILL A M,PANGULURI S K. Pharmacogenomics in psychiatry: implications for practice[J]. Recent Pat Biotechnol,2014,8(2):152-159.

[7] MIKSYS S,TYNDALE R F. Cytochrome P450-mediated drug metabolism in the brain[J]. J Psychiatry Neuro Sci, 2013,38(3):152-163.

[8] VARENHORST C,JAMESS,ERLINGE D,et al. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease[J]. Eur Heart J, 2009,30(14):1744-1752.

[9] 简斌,张涛,肖俊会,等. 云南汉族人群 CYP2C19 基因多态性分析[J]. 昆明医科大学学报,2015,36(11):17-19.

[10] 秦延海,买买提明·古丽扎尔,阿不来提·帕丽达. 维吾尔族,哈萨克族,汉族人群 CYP2C19 基因多态性分析[J]. 重庆医学,2015,44(33):4632-4634.