·论　　著·　　DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.14.009

福州地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性分析及方法学比较*

吴贻晨[1],陈　点[2,3],王尧城[2,3,4],余　鸿[2,3],赖　力[2,3,4△],黄　毅[2,3,4]

1.福建中医药大学第一临床学院,福建福州 350001;2.福建省立医院司法鉴定所,福建福州 350001;3.福建省心血管病重点实验室,福建福州 350001;4.福建医科大学省立临床医学院,福建福州 350001

摘　要:目的　研究福州地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性分布及其与氯吡格雷代谢相关性,并比较不同方法在 CYP2C19 基因检测方面的差异。**方法**　2021 年 3—7 月于福建省立医院采集 324 例福州地区汉族人群的静脉抗凝血,提取基因组 DNA,采用实时荧光定量 PCR 法与荧光 PCR 毛细管电泳法分别进行 CYP2C19 基因多态性检测,比较同一标本两种方法检测的等位基因及基因型结果。选取 100 例研究对象的 CYP2C19 基因分型检测结果对两种方法的一致性进行验证,两种方法间结果的一致性采用 Kappa 检验。计算福州地区汉族人群 CYP2C19 基因的等位基因频率与基因型频率。**结果**　采用实时荧光定量 PCR 法与荧光 PCR 毛细管电泳法分别检测 100 例福州地区汉族人群的 CYP2C19 基因多态性,两种方法一致性为 100%(Kappa=1.000,$P<0.05$)。在 324 例福州地区汉族人群中共检出 CYP2C19*1、CYP2C19*2、CYP2C19*3、CYP2C19*17 4 种等位基因,等位基因频率分别为 58.18%、37.65%、3.24%和 0.93%;共检出 CYP2C19*1/*1、CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3、CYP2C19*1/*17、CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3、CYP2C19*2/*17、CYP2C19*3/*17 8 种基因型,基因型频率分别为 34.26%、43.52%、3.09%、1.23%、14.20%、3.09%、0.31%、0.31%,未发现 CYP2C19*3/*3 和*17/*17 纯合子基因型。根据 CYP2C19 基因型分布将福州地区汉族人群氯吡格雷代谢类型分为强代谢型、中间代谢型和弱代谢型,其比例分别为 34.26%、47.84%和 17.90%。**结论**　实时荧光定量 PCR 法与荧光 PCR 毛细管电泳法在 CYP2C19 基因多态性检测中具有良好一致性,可应用于人群 CYP2C19 基因多态性检测;福州地区汉族人群中 CYP2C19*1 等位基因频率最高,CYP2C19*17 等位基因频率最低,含有 CYP2C19*2 等位基因的基因型是构成福州地区汉族人群氯吡格雷弱代谢型的主要类型,福州地区汉族人群中氯吡格雷中间代谢型比例最高,对临床使用抗凝药物氯吡格雷进行抗血栓治疗具有指导意义。

关键词:基因多态性;　CYP2C19;　氯吡格雷;　用药指导

中图法分类号:R446.9　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1672-9455(2022)14-1907-05

Analysis of genetic polymorphism of CYP2C19 in Fuzhou Han population and methods comparison*

WU Yichen[1],*CHEN Dian*[2,3],*WANG Yaocheng*[2,3,4],*YU Hong*[2,3],*LAI Li*[2,3,4△],*HUANG Yi*[2,3,4]

1.*Fujian University of Traditional Chinese Medicine 1st Clinical College*,*Fuzhou*,*Fujian* 350001,*China*;2.*Forensic Science Institute of Fujian Provincial Hospital*,*Fuzhou*,*Fujian* 350001,*China*;3.*Fujian Provincial Key Laboratory of Cardiovascular Disease*,*Fuzhou*,*Fujian* 350001,*China*;4.*Provincial Clinical College of Fujian Medical University*,*Fuzhou*,*Fujian* 350001,*China*

Abstract:Objective　To study the correlation between CYP2C19 gene distribution polymorphism and clopidogrel metabolism in Fuzhou Han population,and to discuss the consistency of CYP2C19 genotypes detected by using two PCR-based approaches. **Methods**　From March to July 2021,324 cases of intravenous anticoagulant blood samples from Fuzhou Han population were collected in Fujian Provincial Hospital,and genomic DNA was extracted. The polymorphism of CYP2C19 gene was detected by real-time fluorescence quantitative PCR and fluorescence PCR capillary electrophoresis respectively,the alleles and genotypes of the same sample detected by the two methods were compared. CYP2C19 genotyping results of 100 subjects were selected to verify the consistency of the two methods, and Kappa test was used to verify the consistency of results be-

*　**基金项目:**福建省卫生健康委员会中青年骨干人才培养项目(2020GGA004)。

作者简介:吴贻晨,男,技师,主要从事分子遗传学等方面研究。　△　**通信作者**,E-mail:amoeba2000@126.com。

tween the two methods. Allele frequency and genotype frequency of CYP2C19 gene in Fuzhou Han population were calculated. **Results** Real-time fluorescence quantitative PCR and fluorescence PCR capillary electrophoresis were used to detect CYP2C19 gene polymorphism in 100 cases of Han population in Fuzhou area. The consistency of the two methods was 100% (Kappa=1.000, $P<0.05$). Four alleles including CYP2C19*1, CYP2C19*2, CYP2C19*3 and CYP2C19*17 were detected in 324 cases of Han population in Fuzhou, with allele frequencies of 58.18%, 37.65%, 3.24% and 0.93% respectively. A total of 8 genotypes were detected including CYP2C19*1/*1, CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3, CYP2C19*1/*17, CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3, CYP2C19*2/*17 and CYP2C19*3/*17, genotype frequencies were 34.26%, 43.52%, 3.09%, 1.23%, 14.20%, 3.09%, 0.31%, 0.31% respectively. CYP2C19*3/*3 and *17/*17 were not detected. According to CYP2C19 genotype distribution, clopidogrel metabolism in Fuzhou Han population was divided into strong metabolic type, intermediate metabolic type and weak metabolic type, with the proportion of 34.26%, 47.84% and 17.90% respectively. **Conclusion** Fluorescence quantitative PCR and fluorescence PCR capillary electrophoresis CYP2C19 gene detection have good consistency and could be effectively applied in laboratory examination. The frequency of CYP2C19*1 allele was the highest in fuzhou Han population, and the frequency of CYP2C19*17 allele was the lowest. The genotype containing CYP2C19*2 allele was the main type of clopidogrel weak metabolic type in Fuzhou Han population, and the proportion of clopidogrel intermediate metabolic type was the highest in Fuzhou Han population. It has guiding significance for clinical antithrombotic therapy with clopidogrel.

Key words: genetic polymorphism; CYP2C19; clopidogrel; medication guidance

细胞色素 P450(CYP450)是一类在 450 nm 处有特异性吸收峰的亚铁血红素蛋白家族成员,是一组参与生物转化与代谢的重要同工酶。CYP2C 是 CYP450 的主要成分之一,约占总量的 20%,其中 CYP2C19 参与体内多种药物代谢,包括氯吡格雷等抗凝药物、三环类抗抑郁药物、抗癫痫药物、降糖药物及一些抗精神病药物等[1]。有研究报道,CYP2C19 基因多态性对相关药物的用量与疗效具有重要影响,患者的药物代谢率与有效剂量表现出明显的个体差异[2],因此开展 CYP2C19 基因多态性检测对指导临床用药具有重要的参考意义。本研究拟采用实时荧光定量 PCR 法与荧光 PCR 毛细管电泳法分别对福州地区汉族人群的 CYP2C19 基因多态性进行检测,对两种方法检测结果的一致性进行检验,并通过计算 CYP2C19 基因的等位基因、基因型及药物代谢类型的频率,探讨福州地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性分布及其与氯吡格雷代谢类型的相关性,为临床上开展 CYP2C19 基因快速检测与氯吡格雷用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 3－7 月在福建省立医院进行 CYP2C19 基因检测的 324 例福州地区汉族人群为研究对象。所有研究对象 3 代内均为长期居住在福州地区的汉族人群,自愿参与本研究,并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 基因组 DNA 提取采用全血基因组核酸提取试剂盒(离心柱法,武汉友芝友医疗科技股份有限公司)。采用 NanoDrop1000 型超微量紫外分光光度计(美国 Thermo 公司)对 DNA 提取液的浓度和纯度进行检测。实时荧光定量 PCR 法检测采用人类 CYP2C19 基因检测试剂盒(武汉友芝友医疗科技股份有限公司)和 SLAN-96R 型荧光定量 PCR 扩增仪(上海宏石医疗科技有限公司);荧光 PCR 毛细管电泳法检测采用 CYP2C19 基因检测试剂盒(北京阅微基因技术股份有限公司)、Veriti PCR 扩增仪(美国 AB 公司)及 3130 型基因分析仪(美国 AB 公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及资料收集 抽取所有研究对象静脉全血 2 mL,乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K_2)抗凝,－20 ℃保存。所有研究对象均询问家族史和民族、籍贯。

1.3.2 基因组 DNA 提取 取 200 μL 抗凝全血,严格按照试剂盒说明书进行操作,获得全血基因组 DNA 提取液 100 μL,－20 ℃保存。采用紫外分光光度计测得 DNA 提取液浓度均大于 10 ng/μL,吸光度 $(A)_{260/280}$ 为 1.8～2.0。取抗凝全血 1 μL,采用荧光 PCR 毛细管电泳法免提取直接扩增。

1.3.3 实时荧光定量 PCR 法检测 根据所检测的 CYP2C19 基因分别配制 3 个 PCR 反应体系:在 3 个 PCR 反应管中分别加入 CYP2C19*2、CYP2C19*3、CYP2C19*17 反应液各 23 μL,每管分别加入模版 DNA 2 μL,每管 PCR 反应总体系为 25 μL。PCR 扩增程序如下:(1)UNG 处理 37 ℃,10 min。(2)变性 95 ℃,5 min。(3)扩增 95 ℃,15 s;62 ℃,60 s;40 个循环,在 62 ℃时读取荧光信号。CYP2C19*2、

CYP2C19 * 3、CYP2C19 * 17 3 个等位基因的“野生型”和“突变型”引物均使用 FAM 和 VIC 荧光探针分别进行标记，以 ROX 荧光探针标记内标基因进行质量控制。每个反应管分别根据检测出的荧光探针信号的 Ct 值判定检测结果是否为“纯合野生”“杂合突变”及“纯合突变”等情况，以确定 CYP2C19 基因的等位基因和基因型。结果判断标准：CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3、CYP2C19 * 17 3 个反应管中仅“野生型”探针阳性表示该基因没有发生突变，为纯合野生；而仅“突变型”探针阳性则表示该基因发生了纯合突变；当“野生型”和“突变型”探针同时阳性表示该基因突变类型为杂合突变。CYP2C19 * 1 为编码正常酶活性的基因，当未检出纯合突变型等位基因或未同时检出两个杂合突变型等位基因时可标记为 CYP2C19 * 1。

1.3.4 荧光 PCR 毛细管电泳法检测　荧光 PCR 毛细管电泳法通过 FAM 荧光标记 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 和 CYP2C19 * 17 等位基因的“野生型”及“突变型”引物。根据检测体系说明书构建 20.0 μL 复合扩增反应体系，具体配制如下：PCR 反应液 10.0 μL，引物混合液 2.0 μL，模板 DNA 或全血 1.0 μL，酶混合液 0.5 μL，无核酸酶纯水补足至 20 μL。毛细管电泳法 PCR 扩增程序如下：(1)消化 50 ℃，10 min。(2)变性 95 ℃，5 min。(3)扩增 94 ℃，30 s；58 ℃，30 s；72 ℃，30 s；30 个循环。(4)延伸 72 ℃，5 min。(5)低温保存 4 ℃。制备 10.0 μL 毛细管电泳样品(包括 8.5 μL 去离子甲酰胺 HiDi、0.5 μL 分子内标 ROX500 和 1.0 μL PCR 产物)，并按照相应条件进行毛细管电泳检测，通过 Data collection V3.0 软件收集荧光信号，在 GeneMapper V3.2 软件上分析 CYP2C19 基因等位基因和基因型。结果判断标准：根据扩增产物的 DNA 片段长度及电泳迁移率不同，CYP2C19 * 3、CYP2C19 * 17 和 CYP2C19 * 2 等位基因片段在电泳分型图谱上按从小到大排列，通过分析软件对照 DNA 片段峰形标准图谱将“野生型”峰形标记为“WT”，“突变型”峰形则用相应等位基因名称标记，其中 CYP2C19 * 3 等位基因片段长度最小，CYP2C19 * 2 等位基因片段长度最大。CYP2C19 * 1 等位基因的判断方法与实时荧光定量 PCR 法一致。

1.4 统计学处理　采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计分析。计数资料以例数或百分率表示，两种方法一致性比较采用 Kappa 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结　果

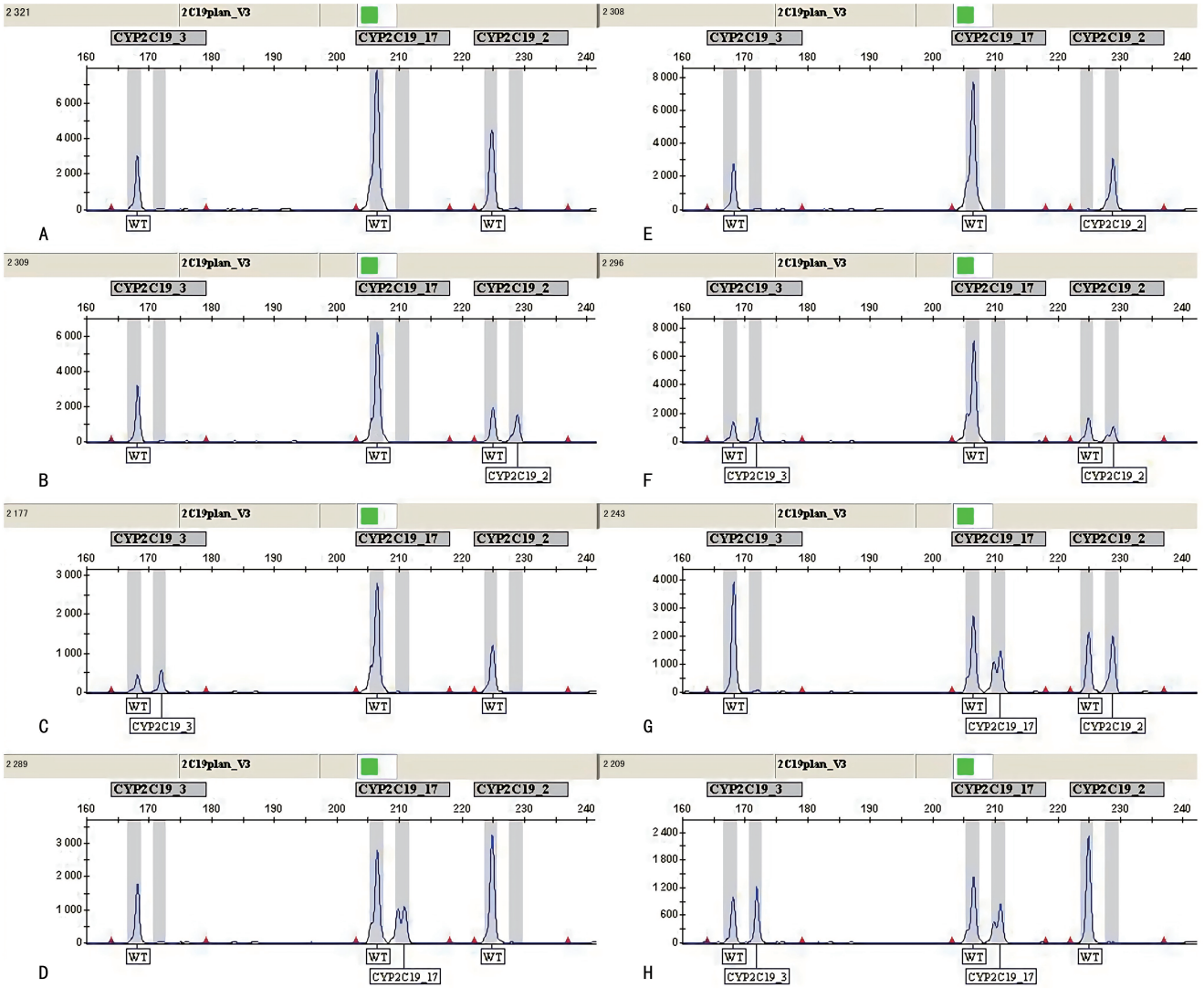
2.1 两种方法一致性分析　选取 100 例研究对象的 CYP2C19 基因分型检测结果对两种方法的一致性进行验证，两种方法的基因分型结果一致性为 100%(Kappa=1.000，$P<0.05$)。两种方法的基因分型结果见表 1。

表 1　两种方法基因分型结果($n=100$，n)

荧光 PCR 毛细管电泳法基因分型	实时荧光定量 PCR 法基因分型							
	* 1/ * 1	* 1/ * 2	* 1/ * 3	* 1/ * 17	* 2/ * 2	* 2/ * 3	* 2/ * 17	* 3 * 17
* 1/ * 1	35	0	0	0	0	0	0	0
* 1/ * 2	0	39	0	0	0	0	0	0
* 1/ * 3	0	0	3	0	0	0	0	0
* 1/ * 17	0	0	0	2	0	0	0	0
* 2/ * 2	0	0	0	0	15	0	0	0
* 2/ * 3	0	0	0	0	0	4	0	0
* 2/ * 17	0	0	0	0	0	0	1	0
* 3/ * 17	0	0	0	0	0	0	0	1

2.2 福州地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性分析及氯吡格雷代谢类型　324 例福州地区汉族人群中共检出 CYP2C19 * 1、CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 和 CYP2C19 * 17 4 种 CYP2C19 基因的等位基因，等位基因频率分别为 58.18%(377 例)、37.65%(244 例)、3.24%(21 例)、0.93%(6 例)；共检出 CYP2C19 * 1/ * 1、CYP2C19 * 1/ * 2、CYP2C19 * 1/ * 3、CYP2C19 * 1/ * 17、CYP2C19 * 2/ * 2、CYP2C19 * 2/ * 3、CYP2C19 * 2/ * 17 和 CYP2C19 * 3/ * 17 8 种 CYP2C19 基因的基因型，基因型频率分别为 34.26%(111 例)、43.52%(141 例)、3.09%(10 例)、1.23%(4 例)、14.20%(46 例)、3.09%(10 例)、0.31%(1 例)、0.31%(1 例)，未发现 CYP2C19 * 3/ * 3 和 * 17/ * 17 纯合子基因型。根据 CYP2C19 基因型分布将福州地区汉族人群氯吡格雷代谢类型分为强代谢型、中间代谢型和弱代谢型，其比例分别为 34.26%、47.84%和 17.90%。含有 CYP2C19 * 2 等位基因的基因型是构成福州地区汉族人群氯吡格雷弱代谢型的主要类型。

2.3 CYP2C19 基因分型结果验证　采用荧光 PCR 毛细管电泳法对所获得的 8 种 CYP2C19 基因型进行复核验证，其基因分型的电泳图谱见图 1。



注：A 为基因型 CYP2C19 * 1/ * 1；B 为基因型 CYP2C19 * 1/ * 2；C 为基因型 CYP2C19 * 1/ * 3；D 为基因型 CYP2C19 * 1/ * 17；E 为基因型 CYP2C19 * 2/ * 2；F 为基因型 CYP2C19 * 2/ * 3；G 为基因型 CYP2C19 * 2/ * 17；H 为基因型 CYP2C19 * 3/ * 17；横坐标中标记 CYP2C19_2/_3/_17 分别代表突变型 * 2/ * 3/ * 17；WT 代表野生型基因片段；纵坐标数值代表相对荧光单位(RFU)。

图 1　荧光 PCR 毛细管电泳法基因分型电泳图谱

3　讨　论

CYP2C19 在体内生物转化与药物代谢中具有重要作用，参与多种药物代谢。有研究报道，氯吡格雷等药物的代谢速率与有效药量的个体差异和 CYP2C19 的基因多态性有关，CYP2C19 基因多态性是影响临床上冠心病药物治疗及经皮冠状动脉介入手术后出现不良反应的重要原因[3-4]。CYP2C19 基因座位于染色体 10q24.2 上，由 9 个外显子构成，CYP2C19 基因野生型为 CYP2C19 * 1/ * 1。在亚洲人群中 CYP2C19 基因的 SNP 位点常见突变有 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 和 CYP2C19 * 17[5]，国内学者对不同地区、不同种族群体的 CYP2C19 基因多态性进行了大量研究，表明在中国人群中 CYP2C19 基因多态性存在地域和种族之间的差异[6]。本研究发现福州地区汉族人群中 CYP2C19 * 1/ * 1、CYP2C19 * 1/ * 2、CYP2C19 * 1/ * 3、CYP2C19 * 1/ * 17、CYP2C19 * 2/ * 2、CYP2C19 * 2/ * 3、CYP2C19 * 2/ * 17 和 CYP2C19 * 3/ * 17 8 种基因型频率分别为 34.26%、43.52%、3.09%、1.23%、14.20%、3.09%、0.31% 和 0.31%，根据 CYP2C19 基因型与氯吡格雷代谢类型的对应关系，可以将福州地区汉族人群的氯吡格雷代谢类型分为强代谢型、中间代谢型与弱代谢型，其比例分别为 34.26%、47.84%、17.90%，表明福州地区汉族人群以氯吡格雷中间代谢型为主，其弱代谢型比例与国内报道的广东、江浙及云南等其他地区人群无明显差异[7-10]。

目前 CYP2C19 基因检测的金标准是 DNA 测序法，能够准确反映 CYP2C19 基因各等位基因的突变情况，但由于测序法对仪器与实验环境要求较高、成本较高，多数临床实验室难以开展 DNA 测序进行 CYP2C19 基因检测，尤其是测序法存在耗时久、操作复杂等问题，难以满足临床 CYP2C19 基因快速检测的需求[8]。国内外也存在微电子 DNA 阵列法、PCR 熔解曲线法等方法检测 CYP2C19 基因多态性的报道[11-14]，但上述方法也存在反应步骤烦琐，易发生污

染等问题。本研究采用实时荧光定量 PCR 法与荧光 PCR 毛细管电泳法两种方法进行 CYP2C19 基因检测，以 100 例福州地区汉族人群为研究对象，比较检测结果的差异，研究结果表明荧光定量 PCR 法与荧光 PCR 毛细管电泳法在 CYP2C19 基因多态性检测方面具有良好一致性，均能够用于临床 CYP2C19 基因快速检测，对临床 CYP2C19 基因检测方法的选择具有参考价值。荧光 PCR 毛细管电泳法较实时荧光定量 PCR 法具有复合扩增、高通量检测及结果判读简单直观等优点，尤其采用抗凝全血标本免提取直接 PCR 扩增的方式，减少了提取及纯化基因组 DNA 的环节，大大缩短了检测时间及避免了提取过程中的标本间交叉污染，不仅可以满足临床检测需要，而且更适合大规模的基因筛查。

参考文献

[1] 徐晓晨，刘跃辉，塔娜，等. CYP2C19 基因多态性及与其代谢相关药物的研究[J]. 中国现代医生，2018，56(1)：165-168.

[2] 莫延红，牛璇，张兆辉. CYP2C19 基因多态性对临床常见药物代谢的影响[J]. 卒中与神经疾病，2019，26(4)：499-507.

[3] 郭琳娟，姜醒华，贺文凤，等. 冠心病患者 CYP2C19 基因突变及其对氯吡格雷抗血小板反应中生物活化作用的影响[J]. 中华心血管病杂志，2021，49(1)：43-48.

[4] 齐林，梁巍，乔辉，等. CYP2C19，CYP3A5 基因多态性与心肌梗死的相关性研究[J]. 中华医学遗传学杂志，2021，38(1)：87-91.

[5] 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.

[6] 李盛博，张凯军，马彦玲. CYP2C19 基因多态性对少数民族患者氯吡格雷个性化治疗的影响[J]. 新疆医学，2021，51(12)：1333-1336.

[7] 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，2014，44(12)：864-867.

[8] 张艳娇，杨雪婷，李烨，等. 云南地区冠心病患者 CYP2C19 基因多态性分布研究[J]. 中国医院药学杂志，2021，41(1)：42-45.

[9] 池宏波，杨英梅. 台州地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性研究[J]. 浙江医学，2020，42(9)：902-904.

[10] 蒋燕成，陈辉华，陈雅斌，等. 中国福建泉州地区心脑血管患者 CYP2C19、ABCB1 基因多态性的检测分析[J]. 现代检验医学杂志，2019，34(6)：10-15.

[11] 黄振勇，龙东娣，毛振敏，等. 实时荧光 PCR 探针法和 DNA 测序法应用于 CYP2C9 和 VKORC1 基因检测的对比研究[J]. 中国医学创新，2018，15(24)：123-127.

[12] PICKERING J W，MCMILLIN G A，GEDGE F，et al. Flow cytometric assay for genotyping cytochrome P450 2C9 and 2C19：comparison with a microelectronic DNA array[J]. Am J Pharmacog，2012：199-207.

[13] 邱华章，许鲁宁. 一种基于 SGI 和 DNA 探针的 CYP2C19 *2、*3 基因多态性检测的免标记荧光传感器研究[J]. 海峡药学，2021，33(4)：52-55.

[14] 陈玲. CYP2C19 基因多态性 PCR 熔解曲线法检测在冠心病患者中的临床应用[J]. 大家健康(学术版)，2016，10(14)：44-45.

(收稿日期：2021-11-22　修回日期：2022-03-22)

(上接第 1906 页)

理性疼痛的药物研究进展[J]. 中国医师杂志，2021，23(7)：1114-1117.

[7] SONG G，MA Z，LIU D，et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate severe acute pancreatitis by inhibiting necroptosis in rats[J]. Mol Cell Biochem，2019，459(1/2)：7-19.

[8] 朱妍，彭琳，张明超，等. 受体交互作用蛋白激酶 1 抑制剂 necrostatin-1 治疗狼疮性肾炎的实验研究[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志，2021，30(3)：239-245.

[9] 杨龙，刘芷含，张瑞成，等. Necrostatin-1 对 TLR4/NF-κB 途径的调控在大鼠脑缺血再灌注后小胶质细胞活化中的意义[J]. 中风与神经疾病杂志，2018，35(12)：1079-1082.

[10] YU R，JIANG S，TAO Y，et al. Inhibition of HMGB1 improves necrotizing enterocolitis by inhibiting NLRP3 via TLR4 and NF-κB signaling pathways[J]. J Cell Physiol，2019，234(8)：13431-13438.

[11] 贾子普，罗芳. 脉冲射频治疗外周神经病理性疼痛模型的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志，2015，21(4)：293-296.

[12] 黄涛，付波，王静，等. HCN2 在大鼠外周神经病理性疼痛发生中的作用[J]. 中国应用生理学杂志，2017，33(4)：294-298.

[13] 李骏驰，舒伟. 糖尿病性周围神经病理性疼痛的外科治疗研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志，2020，26(10)：725-729.

[14] 郑留柱，宋俊岭，汪凯. 脊髓电刺激配合红外照射治疗糖尿病性周围神经病理性疼痛的效果观察[J]. 中国实用医刊，2021，48(13)：80-83.

[15] 杜涛，袁文茜，曹伯旭，等. 慢性神经病理性疼痛[J]. 中国疼痛医学杂志，2021，27(7)：481-485.

[16] 张如月，武彩花，李熳，等. 长链非编码 RNA 调控神经病理性疼痛的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志，2021，27(7)：490-496.

[17] 张文娟，刘畅晴，王鑫，等. 鞘内给予外源性头蛋白对缓解神经病理性疼痛的作用[J]. 中南大学学报(医学版)，2021，46(7)：673-679.

[18] 邵寒雨，符元元，王娟，等. 背根神经节血红素加氧酶 1 过表达缓解小鼠神经病理性疼痛[J]. 中国疼痛医学杂志，2021，27(2)：105-112.

[19] 王开强，薛纯纯，谢磊，等. 神经病理性疼痛与睡眠障碍[J]. 中国疼痛医学杂志，2020，26(7)：522-525.

[20] 王楠楠，梁映霞，张蕊，等. 细胞程序性坏死抑制剂 Nec-1 可减轻神经病理性痛大鼠的痛觉过敏[J]. 临床麻醉学杂志，2019，35(7)：697-700.

(收稿日期：2021-11-09　修回日期：2022-03-16)