

# 新疆维吾尔族患者 CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性分布及不同种族间的比较<sup>Δ</sup>

安琳娜\*, 曹红, 林筱琦<sup>#</sup>(新疆医科大学第一附属医院药学部, 乌鲁木齐 830054)

中图分类号 R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)24-3332-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.24.08

**摘要** 目的:为建立适合新疆维吾尔族患者的华法林个体化给药模型提供研究基础。方法:检测200例新疆维吾尔族患者中 CYP2C9 和 VKORC1 的基因型,并与世界不同种族人群基因型及等位基因频率进行比较。结果:新疆维吾尔族 CYP2C9\*1/\*1 基因型频率低于韩国、日本、美国及中国汉族,高于土耳其;\*1/\*2 杂合突变型频率低于土耳其、瑞典、英国,高于韩国、日本及中国汉族;\*1/\*3 杂合突变型频率高于日本、韩国、中国汉族、英国、美国;\*3/\*3 基因频率高于上述人群( $P<0.05$ )。新疆维吾尔族\*1 等位基因频率低于中国汉族、日本、韩国、美国,高于土耳其;\*2 等位基因高于中国汉族、日本、韩国,低于土耳其、瑞典、英国;\*3 等位基因高于中国汉族、日本、韩国、瑞典、英国和美国( $P<0.05$ )。VKORC1-1639AA 型频率高于美国、瑞典、英国,低于新加坡、日本、中国台湾、中国汉族;AG 型频率高于新加坡、日本、中国台湾、中国汉族;GG 型频率高于新加坡、日本、中国台湾、中国汉族,低于美国、瑞典、英国( $P<0.05$ )。新疆维吾尔族 A 型等位基因频率低于中国汉族、中国台湾、日本、新加坡,高于美国、瑞典和英国;G 型等位基因高于中国汉族、中国台湾、日本、新加坡,低于美国、瑞典、英国( $P<0.05$ )。结论:新疆维吾尔族患者 CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性分布与亚洲及欧美人群均存在明显差异。

**关键词** 维吾尔族;基因多态性;华法林;CYP2C9;VKORC1

## Distribution of the Genetic Polymorphism of CYP2C9 and VKORC1 in Uighurian Patients in Xinjiang and Comparison among Different Ethnic Populations

AN Lin-na, CAO Hong, LIN Xiao-qi (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide basis for the establishment of warfarin individualized administration model that is suitable for Uighurian patients in Xinjiang. METHODS: The genotypes of CYP2C9 and VKORC1 in 200 Uighurian patients in Xinjiang were detected and compared with the genotypes and allele frequency of different ethnic populations in world. RESULTS: The frequency of CYP2C9\*1/\*1 homozygous wild type in Xinjiang Uighurian patients was lower than South Korea, Japan, the United States and Han nationality in China, higher than Turkey; the frequency of \*1/\*2 heterozygous mutant was lower than Turkey, Sweden and the United Kingdom, higher than South Korea, Japan and Han nationality in China; the frequency of \*1/\*3 heterozygous mutant was higher than Japan, South Korea, Han nationality in China, the United Kingdom and the United States; the frequency of \*3/\*3 was higher than the populations above ( $P<0.05$ ). \*1 allele in Xinjiang Uighurian patients was lower than Han nationality in China, Japan, South Korea and the United States, higher than Turkey ( $P<0.05$ ). \*2 allele was higher than Han nationality in China, Japan and South Korea, lower than Turkey, Sweden and the United Kingdom ( $P<0.05$ ). \*3 allele was higher than Han nationality in China, Japan, South Korea, Sweden, the United Kingdom and the United States ( $P<0.05$ ). The frequency of VKORC1-1639AA in Xinjiang Uighurian patients was higher than the United States, Sweden, the United Kingdom, lower than Singapore, Japan, Taiwan, China and Han nationality in China. The frequency of type AG was higher than Singapore, Japan, Taiwan, China, Han nationality in China. The frequency of type GG was higher than Singapore, Japan, Taiwan, China, Han nationality in China, lower than the United States, Sweden and the United Kingdom ( $P<0.05$ ). Type A allele in Xinjiang Uighurian patients was lower than Han nationality in China, Taiwan, China, Japan and Singapore, higher than the United States, Sweden and the United Kingdom; type G was higher than Han nationality in China, Taiwan, China, Japan and Singapore, lower than the United States, Sweden and the United Kingdom ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: The distribution of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphism in Uighurian patients in Xinjiang are obviously different from Asian, European and American populations.

**KEYWORDS** Uyur nationality; Gene polymorphism; Warfarin; CYP2C9; VKORC1

华法林为口服抗凝药,可广泛用于血栓栓塞性疾病。大

<sup>Δ</sup> 基金项目:新疆医科大学第一附属医院内科研基金项目 (No. 2013ZRQN21)

\* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0991-4361291。E-mail: anlinna@126.com

<sup>#</sup> 通信作者:副主任医师。研究方向:临床药学。电话:0991-4361291。E-mail: 108lxq@163.com

量研究表明,CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性是影响华法林维持剂量的主要遗传因素<sup>[1]</sup>。CYP2C9 是人体重要的代谢酶,携带 CYP2C9\*2 或 CYP2C9\*3 突变基因的患者比携带 CYP2C9\*1 的患者应给予更低的华法林维持剂量<sup>[2-3]</sup>。VKORC1 是维生素 K 依赖性凝血因子生成过程的限速酶,华法林可通过抑制该酶而产生抗凝作用。研究表明,该基因与华法林的剂量相关,CYP2C9 和 VKORC1 的基因变异频率在不同人群

中差异较大<sup>[1]</sup>。在本研究中笔者对新疆维吾尔族患者CYP2C9和VKORC1的基因多态性进行了研究,以为建立适合此类患者的华法林个体化给药模型提供研究基础。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取2011年7月—2014年6月我院住院的无血缘关系的维吾尔族患者200例,入院后开始服用华法林。排除标准:肝、肾血清白蛋白水平异常;充血性心力衰竭;服用阿司匹林、氯吡格雷及维生素K等影响国际标准化比值(INR)的药物;入组前3周服用过利福平;进食不佳;妊娠期或哺乳期妇女。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

### 1.2 药品与仪器

华法林钠片,规格:2.5 mg/片,生产厂家:上海信谊九福药业;血液基因组DNA提取试剂盒、华法林敏感性基因检测试剂盒、聚合酶链式反应扩增仪、e-Hyb全自动杂交仪、BE-2.0生物芯片识读仪均由上海百傲科技股份有限公司提供。

### 1.3 研究方法

1.3.1 DNA提取方法 采集所有患者术前2 d外周静脉血2 ml,加入乙二胺四乙酸-k<sub>2</sub>抗凝,置-20℃冰箱保存。使用血液基因组DNA提取试剂盒快速提取基因组DNA,置-20℃保存。采用基因芯片法检测CYP2C9基因和VKORC1基因的基因型。

1.3.2 用药方法 所有患者于每日16:00时口服华法林,起始剂量为2.5 mg/d,3 d后根据INR调整用药剂量。

### 1.4 观察指标

观察患者CYP2C9和VKORC1基因型及等位基因频率分布、不同种族人群基因型及等位基因频率分布。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。采用频数计数法计算各基因型及等位基因频率。采用R×C列表的 $\chi^2$ 检验比较不同种族间基因型频率及基因频率之间的差异。所有统计检验均为双侧概率检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基本资料

本研究共纳入患者200例,其中男性89例,女性111例;年龄19~77岁,平均44.02岁;身高147~185 cm,平均167.27 cm;体质量47~88 kg,平均66.23 kg。

### 2.2 CYP2C9基因型及等位基因频率分布

200例患者中,CYP2C9基因型以\*1/\*1最为多见,\*3/\*3基因型频率较低,未发现\*2/\*2和\*2/\*3突变型,结果详见表1。

表1 CYP2C9基因型及等位基因频率分布

Tab 1 Distribution of frequencies of genotypes and alleles of CYP2C9

基因	基因型	例数	占比,%	等位基因	例数	占比,%		
CYP2C9	*1/*1	145	72.5	*1	340	85.0		
	*1/*2	18	9.0					
	*1/*3	32	16.0					
	*2/*2	0	0	*2			18	4.5
	*2/*3	0	0					
	*3/*3	5	2.5	*3			42	10.5

### 2.3 VKORC1基因型及等位基因频率分布

200例患者中,VKORC1-1639G>A基因型以AA型较为多见,GG型较少;VKORC1-1173C>T基因型以TT型较为多见,CC型较少,-1639G>A与-1173C>T两个多态性位点呈现完全连锁不平衡,结果详见表2。

表2 VKORC1基因型及等位基因频率分布

Tab 2 Distribution of frequencies of genotypes and alleles of VKORC1

基因	基因型	例数	占比,%	等位基因	例数	占比,%		
VKORC1-1639G>A	AA	79	39.5	A	257	64.3		
	AG	99	49.5					
	GG	22	11.0					
VKORC1-1173C>T	TT	79	39.5	T	257	64.3		
	TC	99	49.5					
	CC	22	11.0	C			143	35.8

### 2.4 不同种族CYP2C9基因型及等位基因频率分布

新疆维吾尔族\*1/\*1基因型频率低于中国汉族、日本、韩国、美国,高于土耳其( $P<0.05$ ),与瑞典、英国比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );\*1/\*2杂合突变型频率低于土耳其、瑞典、英国,高于中国汉族、日本、韩国( $P<0.05$ ),与美国比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );\*1/\*3杂合突变型频率高于中国汉族、日本、韩国、英国、美国( $P<0.05$ ),与土耳其、瑞典比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );未检出\*2/\*2、\*2/\*3基因型;\*3/\*3基因频率高于上述人群( $P<0.05$ )。新疆维吾尔族\*1等位基因频率明显低于中国汉族、日本、韩国、美国,高于土耳其( $P<0.05$ ),与瑞典、英国比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );\*2等位基因高于中国汉族、日本、韩国,低于土耳其、瑞典、英国( $P<0.05$ ),与美国比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );\*3等位基因高于中国汉族、日本、韩国、瑞典、英国和美国( $P<0.05$ ),与土耳其比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),结果详见表3。

### 2.5 不同种族VKORC1基因型及等位基因频率分布

表3 不同种族CYP2C9基因型及等位基因频率分布(%)

Tab 3 Distribution of frequencies of genotypes and alleles of CYP2C9 in different ethnic populations(%)

人群	n	基因型频率						等位基因频率		
		*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3	*1	*2	*3
新疆维吾尔族	200	72.50	9.00	16.00	0	0	2.50	85.00	4.50	10.50
中国汉族 <sup>[4]</sup>	2 002	94.12*	0.28*	5.36*	0	0	0.24*	96.94*	0.14*	2.92*
日本 <sup>[5]</sup>	318	97.17*	0*	2.83*	0	0	0*	98.58*	0*	1.42*
韩国 <sup>[6]</sup>	547	97.74*	0*	2.83*	0	0	0*	98.87*	0*	1.13*
土耳其 <sup>[7]</sup>	499	61.72*	18.04*	17.23	1.00	1.10	0.80*	79.36*	10.62*	10.02
瑞典 <sup>[8]</sup>	1 490	66.31	18.59*	11.88	1.41	1.28	0.54*	81.54	11.34*	7.11*
英国 <sup>[9]</sup>	561	69.87	19.07*	9.45*	0.53	1.07	0*	84.13	10.61*	5.26*
美国 <sup>[10]</sup>	120	89.17*	5.00	2.50*	0	0	0*	94.58*	2.50	1.25*

注:与新疆维吾尔族比较,\* $P<0.05$

Note: vs. Uighurian patients in Xinjiang, \* $P<0.05$

新疆维吾尔族AA基因型频率高于美国、瑞典、英国,低于中国汉族、中国台湾、日本、新加坡;AG型频率明显高于中国汉族、中国台湾、日本、新加坡,与美国、瑞典、英国比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );GG型频率高于中国汉族、中国台湾、日本、新加坡,低于美国、瑞典、英国;新疆维吾尔族A型等位基因低于中国汉族、中国台湾、日本、新加坡,高于美国、瑞典、英国;G型等位基因高于中国汉族、中国台湾、日本、新加坡,明显低于美国、瑞典、英国( $P<0.05$ ),详见表4。

表4 不同种族VKORC1基因型及等位基因频率分布(%)  
Tab 4 Distribution of frequencies of genotypes and alleles of VKORC1 in different ethnic populations(%)

人群	n	VKORC1-1639A/G基因型频率			VKORC1-1639A/G等位基因频率	
		AA	AG	GG	A	G
新疆维吾尔族	400	39.50	49.50	11.00	64.25	35.75
瑞典 <sup>①</sup>	1461	14.92*	48.87	36.21*	39.36*	60.64*
英国 <sup>②</sup>	297	19.53*	55.55	24.92*	47.31*	52.69*
中国汉族 <sup>③</sup>	960	77.53*	20.93*	1.55*	87.99*	12.01*
中国台湾 <sup>④</sup>	219	81.28*	18.72*	0*	90.64*	9.36*
日本 <sup>⑤</sup>	239	83.68*	15.48*	0.84*	91.42*	8.58*
新加坡 <sup>⑥</sup>	139	74.82*	25.18*	0*	87.41*	12.59*
美国 <sup>⑦</sup>	347	12.10*	45.24	42.65*	34.73*	65.27*

注:与新疆维吾尔族比较,\* $P<0.05$

Note: vs. Uighurian patients in Xinjiang, \* $P<0.05$

### 3 讨论

华法林已被广泛用于血栓栓塞性疾病或有血栓栓塞高危的患者,目前临床尚无其他抗凝药物可代替华法林。由于华法林治疗窗窄,其治疗剂量非常接近发生抗凝过量的剂量,但维持剂量个体间差异大,其剂量范围可能为0.5~10 mg/d。华法林药物基因组学的研究解释了华法林个体差异存在的原因,与华法林作用通路相关的基因变异都可能会影响华法林的稳定维持剂量,CYP2C9和VKORC1基因的多态性是影响华法林维持剂量的主要遗传因素。

本研究结果显示,CYP2C9基因型以\*1\*1最为多见,\*3/3基因型频率较低,未发现\*2/\*2和\*2/\*3突变型;与世界其他地区人群相比,\*1/\*2杂合突变型频率低于土耳其、瑞典、英国,高于中国汉族、日本、韩国;\*1/\*3杂合突变型频率高于中国汉族、日本、韩国、英国、美国。这表明,CYP2C9基因多态性分布具有显著的地区和种族差异,携带CYP2C9\*2或CYP2C9\*3突变等位基因的患者需要降低华法林维持剂量。因此,如果不考虑其他基因因素,仅考虑CYP2C9基因型,新疆维吾尔族患者服用华法林时,可能需要比亚洲其他地区人群更低的给药剂量。

本研究结果还显示,VKORC1-1639A/G的AA、AG、GG基因型频率与VKORC1-1173T/C的TT、TC、CC基因型频率完全一致。这表明,在今后的研究中,只需对其中一个位点进行检测。此外,新疆维吾尔族AA型频率高于美国、瑞典、英国,低于中国汉族、中国台湾、日本、新加坡;AG型频率高于中国汉族、中国台湾、日本、新加坡;GG型频率高于中国汉族、中国台湾、日本、新加坡,低于美国、瑞典、英国。有研究表明,在不考虑其他变异基因的影响下,GG基因型患者所需华法林剂量最高,AG基因型剂量次之,AA基因型最低<sup>[13]</sup>。因此,如果不考虑其他基因因素,仅考虑VKORC1基因型,新疆维吾尔族患者服用华法林时,可能需要比亚洲其他地区人群更高的给药剂量。

综上所述,建议临床有必要在探讨CYP2C9和VKORC1基因对华法林维持剂量和抗凝治疗效果影响的同时,考虑药

物基因组学、人口学特征和临床资料等因素,建立新疆维吾尔族患者华法林个体剂量预测模型,以更精确地评估不同患者的用药剂量,减少华法林剂量调整时间,降低治疗初始阶段因华法林过量而导致的严重出血风险。

### 参考文献

- [1] Wadelius M, Chen LY, Eriksson N, et al. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism[J]. *Hum Genet*, 2007, 121(1):23.
- [2] Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy[J]. *JAMA*, 2002, 287(13):1690.
- [3] Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis[J]. *Genet Med*, 2005, 7(2):97.
- [4] 徐仁爱,戴大鹏,胡利明,等.中国汉族人群CYP2C9常见多态性位点的检测及其与国外其他人群的比较研究[J]. *医学研究杂志*, 2011, 40(6):27.
- [5] Imai J, Jeiri I, Mamiya K, et al. Polymorphism of the cytochrome P450 (CYP) 2C9 gene in Japanese epileptic patients: genetic analysis of the CYP2C9 locus[J]. *Pharmacogenetics*, 2000, 10(1):85.
- [6] Yoon YR, Shon JH, Kim MK, et al. Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 mutant alleles in a Korean population[J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 2001, 51(3):277.
- [7] Aynacioglu AS, Brockmoller J, Bauer S, et al. Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin[J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 1999, 48(3):409.
- [8] Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting[J]. *Blood*, 2009, 113(4):784.
- [9] Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment [J]. *Blood*, 2000, 96(5):1816.
- [10] Dickmann LE, Rettie AE, Kneller MB, et al. Identification and functional characterization of a new CYP2C9 variant (CYP2C9\*5) expressed among African Americans [J]. *Mol Pharmacol*, 2001, 60(2):382.
- [11] 马心超,杨剑,黄晨蓉,等.江苏地区汉族人群中维生素K环氧化物还原酶亚单位1、细胞色素P450 2C9的基因多态性[J]. *苏州大学学报:医学版*, 2009, 29(2):279.
- [12] 刘媛,钟诗龙,杨敏,等.华法林药代学和药动学通路突变等位基因在中国汉族人群中的分布[J]. *北京大学学报:医学版*, 2011, 43(6):798.
- [13] Yuan HY, Chen JJ, Lee MT, et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity[J]. *Hum Mol Gene*, 2005, 14(13):1745.

(收稿日期:2015-04-01 修回日期:2015-06-25)

(编辑:陈宏)