

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.18.017

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230505.1726.041\(2023-05-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230505.1726.041(2023-05-05))

潮汕地区脑梗死患者 CYP2C19 基因多态性分析*

陈 暖¹, 陈鑑强¹, 彭学宏², 肖颖秀³

(汕头大学医学院第一附属医院:1. 检验科;2. 胸外科;3. 神经内科, 广东汕头 515041)

[摘要] **目的** 分析潮汕地区脑梗死患者 CYP2C19 基因多态性的分布特点。**方法** 采用 PCR 和 DNA 微阵列芯片法检测 345 例脑梗死患者的 CYP2C19 基因型,统计不同性别、年龄、不同梗死类型患者的基因型、等位基因频率及代谢型等信息,分析其中的分布差异。**结果** 345 例脑梗死患者共检测出 5 种基因型,其中,杂合突变型 * 1 / * 2 的检出率最高(137 例,占 39.71%),其次为野生型 * 1 / * 1(124 例,占 35.94%),双突变型 * 2 / * 2(47 例,占 13.62%),杂合突变型 * 1 / * 3(19 例,占 5.51%),双突变型 * 2 / * 3(18 例,占 5.22%),未检出双突变型 * 3 / * 3 基因型;快代谢型(EM)124 例,占 35.94%,中代谢型(IM)156 例,占 45.22%,慢代谢型(PM)65 例,占 18.84%;不同性别、年龄、不同类型脑梗死患者的基因型、等位基因及代谢型分布的差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 潮汕地区脑梗死患者 CYP2C19 基因型、等位基因频率、代谢型分布与性别、年龄、梗死类型无关。中代谢型患者所占比例最高,建议有条件者先行 CYP2C19 基因多态性检测,并根据 CYP2C19 基因分型指导脑梗死患者个体化精准用药。

[关键词] 脑梗死;CYP2C19;基因多态性;氯吡格雷

[中图法分类号] R743.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)18-2810-05

Analysis of CYP2C19 gene polymorphism in patients with cerebral infarction in Chaoshan area*

CHEN Nuan¹, CHEN Jianqiang¹, PENG Xuehong², XIAO Yingxiu³

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Thoracic Surgery; 3. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou, Guangdong 515041, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the polymorphism of CYP2C19 gene in patients with cerebral infarction in Chaoshan area. **Methods** The CYP2C19 genotype of 345 patients with cerebral infarction was detected by PCR and DNA microarray chip. The genotype, allele frequency and metabolic type of patients with different sex, age and infarction types were analyzed. **Results** There were 345 patients with cerebral infarction, and a total of five genotypes were detected. Among them, heterozygous mutant * 1 / * 2 had the highest detection rate (137 cases, 39.71%), followed by wild type * 1 / * 1 (124 cases, 35.94%), double mutant * 2 / * 2 (47 cases, 13.62%), heterozygous mutant * 1 / * 3 (19 cases, 5.51%), double mutant * 2 / * 3 (18 cases, 5.22%), no double mutant * 3 / * 3 genotype was detected; There were 124 cases of extensivemetabolizer (EM), accounting for 35.94%, 156 cases of intermediate metabolizer (IM), accounting for 45.22%, and 65 cases of poor metabolizer (PM), accounting for 18.84%. There were no significant differences in the distribution of genotypes, alleles and metabolites among different gender, age and types of cerebral infarction patients ($P>0.05$). **Conclusion** The distribution of CYP2C19 genotype, allele frequency and metabolic type in patients with cerebral infarction in Chaoshan area were not related to sex, age or type of infarction. The proportion of patients with intermediate metabolizer is the highest, so it is suggested that those with conditions should first detect CYP2C19 gene polymorphism, and guide individual precision medicine for cerebral infarction patients according to CYP2C19 genotype during treatment.

[Key words] cerebral infarction; CYP2C19; gene polymorphism; clopidogrel

* 基金项目:广东省汕头市医疗卫生科技计划项目(210517166494954)。 作者简介:陈暖(1975—),副主任技师,主要从事分子诊断学研究。

脑梗死又称缺血性中风,是临床常见的脑部疾病^[1],世界卫生组织《全球疾病》数据报告,脑梗死是全球人口死亡的第二大原因,也是导致残疾的主要原因^[2-3]。目前,治疗脑梗死的基石是抗血小板治疗^[4]。抗血小板治疗可以减少缺血性脑损伤的体积,使脑梗死早期复发的风险降低,从而降低早期的死亡率,改善幸存者的长期预后。然而,抗血小板治疗也可能增加患者致命或致残性颅内出血的风险^[5]。脑梗死抗血小板治疗过程中最常用的两种药物是阿司匹林和氯吡格雷。PACIARONI 等^[6]研究显示,与阿司匹林相比,氯吡格雷单药治疗发生主要不良心脑血管事件、复发性卒中和出血事件的风险更低。实验研究和临床研究表明,氯吡格雷治疗个体反应差异很大,部分接受氯吡格雷治疗的患者对氯吡格雷治疗无反应或不能达到预期的抗血小板效果,在临床上称为氯吡格雷耐药(CR)^[7]。合并 CR 的患者发生复发性缺血性卒中(RIS)或其他血管事件的风险增加^[8-10]。氯吡格雷是硫代吡啶类化合物,对 P2Y12 受体有不可逆的抑制作用^[11]。它们是必须在肝脏中代谢的前药物^[12]。氯吡格雷的活性代谢物与 P2Y12 的半胱氨酸残基共价结合,阻止与二磷酸腺苷(ADP)的结合,抑制了血小板的聚集^[13]。多项研究表明,氯吡格雷耐药与细胞色素 P450 基因突变相关。该基因编码的酶是氯吡格雷代谢和催化过程中的关键酶,约 45% 由 CYP2C19 蛋白介导,CYP2C19 是 CYP450 酶第二亚家族中的重要成员^[14-15],是人体重要的药物代谢酶,而 CYP2C19 基因多态性可以部分解释氯吡格雷药效的可变性^[16],任何一个环节的突变都会削弱氯吡格雷抑制血小板聚集的作用,从而导致血栓形成。

目前,潮汕地区氯吡格雷的使用较为普遍,氯吡格雷耐药患者并不在少数,但相关研究及报道却不多。本研究旨在对潮汕地区脑梗死患者 CYP2C19 基因型检测结果进行统计,分析其基因分布情况,从个体基因差异的角度为潮汕地区脑梗死患者的个体化精准治疗提供基因组学的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 7 月至 2021 年 8 月汕头大学医学院第一附属医院住院的脑梗死患者 345 例,年龄 25~90 岁。入组标准:符合中华医学会神经病学分会脑血

管病学组制订的脑梗死诊断标准,潮汕籍,汉族,无家族遗传病史,相互之间无血缘关系。根据代谢状态分为快代谢型(extensive metabolizers, EM)、中代谢型(intermediate metabolizers, IM)和慢代谢型(poor metabolizers, PM) 3 种^[17]。研究经过本院伦理委员会审查通过且患者知情同意。

1.2 仪器与试剂

自动核酸提取仪(LabAid820)、GenePro(TC-E)PCR 扩增仪、全自动杂交仪(BR-526-24)、生物芯片识读仪(BE-2.0);核酸提取试剂(厦门致善科技有限公司)、CYP2C19 基因检测试剂盒(上海百傲科技有限公司)。

1.3 方法

抽取患者静脉血 2 mL,放入含有 EDTA 抗凝剂的采血管中。采用 PCR 和 DNA 微阵列芯片法进行 CYP2C19 基因型检测。步骤:DNA 提取、试剂配制、点样、扩增、杂交显色、芯片扫描、基因型图像分析。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件进行统计分析,计数资料以例数或百分数表示,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 基因多态性

345 例患者共检出 5 种 CYP2C19 基因型:野生型 * 1/* 1 (636GG, 681GG)、杂合突变型 * 1/* 2 (636GG, 681GA)、杂合突变型 * 1/* 3 (636GA, 681GG)、双突变型 * 2/* 2 (636GG, 681AA)、双突变型 * 2/* 3 (636GA, 681GA)。分别检出 124 例 (35.94%)、137 例 (39.71%)、19 例 (5.51%)、47 例 (13.62%)、18 例 (5.22%)。等位基因 CYP2C19 * 1 404 例 (58.55%)、CYP2C19 * 2 249 例 (36.09%)、CYP2C19 * 3 37 例 (5.36%)。EM 124 例 (35.94%)、IM 156 例 (45.22%)、PM 65 例 (18.84%)。

2.2 CYP2C19 基因频率及 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验

在所有病例中,基因多态性 CYP2C19 * 2 中等位基因(G)频率为 63.91%,等位基因(A)频率为 36.09% ($\chi^2 = 0.234, P > 0.05$);基因多态性 CYP2C19 * 3 中等位基因(G)频率为 94.64%,等位基因(A)频率为 5.36% ($\chi^2 = 0.031, P > 0.05$),以上两个基因频率均符合遗传平衡法则,见表 1。

表 1 CYP2C19 基因频率及 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验[n(%)]

基因多态性	基因型	实际例数	基因型频率 (%)	理论例数	基因型频率 (%)	等位基因	n	基因型频率 (%)	Hardy-Weinberg 平衡检验
CYP2C19 * 2	GG(p2)	143	41.45	140.91	40.84	G(P)	441	63.91	$\chi^2=0.234$ $P>0.05$
	GA(2pq)	155	44.93	159.15	46.13	A(q)	249	36.09	
	AA(q2)	47	13.62	44.94	13.02	—	—	—	

续表 1 CYP2C19 基因频率及 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验[*n*(%)]

基因多态性	基因型	实际例数	基因型频率 (%)	理论例数	基因型频率 (%)	等位基因	<i>n</i>	基因型频率 (%)	Hardy-Weinberg 平衡检验
CYP2C19 * 3	GG(p2)	308	89.28	309	89.57	G(P)	653	94.64	$\chi^2=0.031$
	GA(2pq)	37	10.72	36	10.43	A(q)	37	5.36	$P>0.05$
	AA(q2)	0	—	—	—		—	—	

n:等位基因 G 和 A 的实际频数。

2.3 不同性别病例的基因型、等位基因、代谢型频率分布

本研究将脑梗死患者按性别分为男、女两个组，男、女性脑梗死患者 CYP2C19 基因型分布差异无统计学意义($\chi^2=4.732, P=0.316$)；等位基因频率分布差异无统计学意义($\chi^2=2.830, P=0.243$)；代谢型分布差异无统计学意义($\chi^2=2.467, P=0.291$)，见表 2。

2.4 不同年龄段病例的基因型、等位基因、代谢型频率分布

本研究将脑梗死患者按发病年龄分为青年组(25~45 岁)10 例；中年组(46~69 岁)219 例；老年组(>69 岁)116 例。不同年龄的脑梗死患者 CYP2C19 基因型分布差异无统计学意义($\chi^2=5.894, P=0.659$)；等位基因频率分布差异无统计学意义($\chi^2=3.824, P=0.430$)；代谢型分布差异无统计学意义($\chi^2=2.557, P=0.635$)，见表 3。

表 2 不同性别病例的基因型、等位基因、代谢型频率分布 [*n*(%)]

基因多态性	<i>n</i>	男(<i>n</i> =203)	女(<i>n</i> =142)	χ^2	<i>P</i>
基因型				4.732	0.316
CYP2C19 * 1/ * 1	124	73(58.87)	51(41.13)		
CYP2C19 * 1/ * 2	137	87(63.50)	50(36.50)		
CYP2C19 * 1/ * 3	19	10(52.63)	9(47.37)		
CYP2C19 * 2/ * 2	47	26(55.32)	21(44.68)		
CYP2C19 * 2/ * 3	18	7(38.89)	11(61.11)		
等位基因				2.830	0.243
CYP2C19 * 1	404	243(60.15)	161(39.85)		
CYP2C19 * 2	249	146(58.63)	103(41.37)		
CYP2C19 * 3	37	17(45.95)	20(54.05)		
代谢型				2.467	0.291
EM	124	73(58.87)	51(41.13)		
IM	156	97(62.18)	59(37.82)		
PM	65	33(50.77)	32(49.23)		

表 3 不同年龄段病例的基因型、等位基因、代谢型频率分布 [*n*(%)]

基因多态性	<i>n</i>	青年组	中年组	老年组	χ^2	<i>P</i>
基因型					5.894	0.659
CYP2C19 * 1/ * 1	124	4(3.23)	81(65.32)	39(31.45)		
CYP2C19 * 1/ * 2	137	5(3.65)	88(64.23)	44(32.12)		
CYP2C19 * 1/ * 3	19	0	13(68.42)	6(31.58)		
CYP2C19 * 2/ * 2	47	1(2.13)	24(51.06)	22(46.81)		
CYP2C19 * 2/ * 3	18	0	13(72.22)	5(27.78)		
等位基因					3.824	0.430
CYP2C19 * 1	404	13(3.22)	263(65.10)	128(31.68)		
CYP2C19 * 2	249	7(2.81)	149(59.84)	93(37.35)		
CYP2C19 * 3	37	0	26(70.27)	11(29.73)		
代谢型					2.557	0.635
EM	124	4(3.23)	81(65.32)	39(31.45)		
IM	156	5(3.21)	101(64.74)	50(32.05)		
PM	65	1(1.54)	37(56.92)	27(41.54)		

2.5 不同类型脑梗死患者 CYP2C19 的基因型、等位基因、代谢型频率分布

本研究对 345 例脑梗死患者按临床分型分为血

栓性脑梗死组 261 例、腔隙性脑梗死组 80 例、脑栓塞组 4 例。不同类型脑梗死患者 CYP2C19 基因型分布差异无统计学意义($\chi^2=10.174, P=0.253$)；等位基

因频率分布差异无统计学意义($\chi^2=7.124, P=0.129$);代谢型分布差异无统计学意义($\chi^2=5.910, P=0.206$),见表4。

表4 不同类型脑梗死患者 CYP2C19 的基因型、等位基因、代谢型频率分布[n(%)]

基因多态性	n	血栓性脑梗死组	腔隙性脑梗死组	脑栓塞组	χ^2	P
基因型					10.174	0.253
CYP2C19 * 1/ * 1	124	87(70.16)	34(27.42)	3(2.42)		
CYP2C19 * 1/ * 2	137	106(77.37)	30(28.30)	1(0.73)		
CYP2C19 * 1/ * 3	19	14(73.68)	5(26.32)	0		
CYP2C19 * 2/ * 2	47	36(76.60)	11(23.40)	0		
CYP2C19 * 2/ * 3	18	18(100)	0	0		
等位基因					7.124	0.129
CYP2C19 * 1	404	294(72.77)	103(25.50)	7(1.73)		
CYP2C19 * 2	249	196(78.71)	52(20.88)	1(0.40)		
CYP2C19 * 3	37	32(86.49)	5(13.51)	0		
代谢型					5.910	0.206
EM	124	87(70.16)	34(27.42)	3(2.42)		
IM	156	120(76.92)	35(22.44)	1(0.64)		
PM	65	54(83.08)	11(16.92)	0		

3 讨 论

已知人类 CYP 超家族包括 14 个家族 26 个亚家族,50 多个具有催化功能的亚型参与了临床 70% 以上药物的代谢。CYP1、CYP2 和 CYP3 是参与药物代谢的主要家族,CYP3A4、CYP3A5 和 CYP2C19 共同参与氯吡格雷的代谢,CYP2C19 在多种重要药物的代谢中起主导作用^[18]。CYP2C19 多态性导致多种药物分解的个体间和种族间变异,心脑血管疾病患者对氯吡格雷的临床反应差异较大,也与 CYP2C19 基因多态性密切相关^[19-21]。美国食品和药物管理局在氯吡格雷标签上使用了一种方框警告,描述了 CYP2C19 的药物遗传学和药物反应之间的关系,特别是注意到该药物在 PM 患者中的有效性降低^[22]。在亚洲人中,最常见的基因型是 CYP2C19 * 1、CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3、CYP2C19 * 5 和 CYP2C19 * 6,第 1 个最重要的非功能等位基因是 CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3。CYP2C19 * 2 在人群中出现频率高于 CYP2C19 * 3,在上述基因型中,不携带 CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 等位基因编码的酶的活性最高^[23],即 CYP2C19 * 1/ * 1,它被定义为快代谢型。此外,携带 2 个非功能等位基因(* 2/ * 2 / * 3 和 * 3/ * 3 编码)的酶的活性最低,被定义为慢代谢型^[24];携带非功能性等位基因(* 1/ * 2 或 * 1/ * 3 编码)的酶的活性介于这 2 个之间,被定义为中代谢型。目前,人们对于氯吡格雷耐药的发生机制尚未完全了解,其影响因素可分为内部因素和外部因素^[13]。外部因素包括患者的生活习惯、服药依从性、

药物相互作用等,内部因素主要包括个体遗传差异,而 CYP2C19 基因多态性就是一个重要的内部因素。

本研究采用 PCR 和 DNA 微阵列芯片法,在 345 例脑梗死患者中,共检出 5 种 CYP2C19 基因型:野生型 * 1/ * 1(636GG,681GG) 124 例,占 35.94%;杂合突变型 * 1/ * 2(636GG,681GA) 137 例,占 39.71%;杂合突变型 * 1/ * 3(636GA,681GG) 19 例,占 5.51%;双突变型 * 2/ * 2(636GG,681AA) 47 例,占 13.62%;双突变型 * 2/ * 3(636GA,681GA) 18 例,占 5.22%。未检出双突变型 * 3/ * 3(636AA,681GG),这在一定程度上说明这种基因型在潮汕地区人群中的分布频率较低。上述结果显示,潮汕地区脑梗死患者 CYP2C19 的基因型、等位基因及代谢型分布的差异与性别、年龄无明显相关性($P>0.05$)。本文还研究了 CYP2C19 基因型分布频率与脑梗死的类型的相关性,结果显示,基因型分布频率与脑梗死的类型无明显相关性($P>0.05$)。但因收集到的脑栓死患者病例数较少,所以该结果还有待收集更多病例后再做进一步的确认。另外,本研究结果还显示,中代谢型患者例数最多(45.22%),慢代谢型患者例数最少(18.84%),这与我国其他地区的研究结果^[25-26]相似,提示可能存在较高抵抗率。临床药物基因学实施联盟(CPIC)指南建议具有 CYP2C19 慢代谢型和中代谢型的患者应考虑改变治疗^[27],因此在治疗过程中,可以先进行 CYP2C19 基因多态性检测,再根据基因分型帮助临床医生将患者转向更有效的抗血小板治疗,如普拉格雷或替格瑞洛,以克服其对氯吡格雷的不良反

应,使脑梗死患者得到更为个体化的精准用药。

本研究旨在用上述指标为潮汕地区不同类型脑梗死患者提供氯吡格雷用药指导,为个体化抗血小板聚集治疗方案提供基因组学依据。脑梗死患者可根据 CYP2C19 基因多态性来调整用药,在不增加复发风险和不良反应的前提下最大化治疗效果,这对潮汕地区患者开展个性化抗血小板治疗具有重要意义。

参考文献

- [1] BONG J B,KANG H G,CHOO I S. Acute cerebral infarction after pyrethroid ingestion[J]. *Geriatr Gerontol Int*,2017,17(3):510-521.
- [2] QIU Y M,ZHANG C L,CHEN A Q,et al. Immune cells in the BBB disruption after acute ischemic stroke: targets for immune therapy? [J]. *Front Immunol*,2021,12:678744.
- [3] LIU Z,YANG C,WANG X,et al. Blood-based biomarkers:a forgotten friend of hyperacute ischemic stroke [J]. *Front Immunol*,2021,1:634717.
- [4] LAZAROVICI P,MARCINKIEWICZ C,LELKES P I. From snake venom's disintegrins and C-type lectins to anti-platelet drugs[J]. *Toxins*,2019,11(5):303.
- [5] 吴丹,杨胜利,路靖,等. 冠心病患者支架术后根据检测药物代谢酶 CYP2C19 基因调整抗血小板治疗的价值[J]. *中国循环杂志*,2015,30(3):216-219.
- [6] PACIARONI M,INCE B,HU B,et al. Benefits and risks of clopidogrel *vs.* aspirin monotherapy after recent ischemic stroke:a systematic review and meta-analysis[J]. *Cardiovasc Ther*,2019:1607181.
- [7] ZHANG Q,ZHONG Z,LI B,et al. Effects of different CYP2C19 genotypes on prognosis of patients complicated with atrial fibrillation taking clopidogrel after PCI[J]. *Exp Ther Med*,2018,16(4):3492-3496.
- [8] YI X,ZHOU Q,ZHANG Y,et al. Variants in clopidogrel-relevant genes and early neurological deterioration in ischemic stroke patients receiving clopidogrel[J]. *BMC Neurol*,2020,20(1):159.
- [9] YI X,LIN J,ZHOU Q,et al. Clopidogrel resistance increases rate of recurrent stroke and other vascular events in chinese population[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*,2016,25(5):1222-1228.
- [10] YI X,LIN J,WANG Y,et al. Association of cytochrome p450 genetic variants with clopidogrel resistance and outcomes in acute ischemic stroke[J]. *J Atheroscler Thromb*,2016,23(10):1188-2000.
- [11] HAGHIGHI F,YESYLEVSKYY S,DAVANI S,et al. Membrane environment modulates ligand-binding propensity of P2Y12 receptor[J]. *Pharmaceutics*,2021,13(4):524.
- [12] LAN H,YING T,XI-HUA S,et al. Anti-platelet therapy in mild cerebral infarction patients on the basis of CYP2C19 metabolizer status [J]. *Cell Transplant*,2019,28(8):1039-1044.
- [13] SHI G X,ZHAO Z H,YANG X Y,et al. Correlation study of CYP2C19 gene polymorphism and clopidogrel resistance in Han Chinese patients with cerebral infarction in Guizhou region[J]. *Medicine*,2021,100(6):e24481.
- [14] DOGAN A. CYP2C19 * 2 and CYP2C19 * 3 allelomorphism in Turkish population[J]. *Int J Cardiol*,2017,239:12.
- [15] 郝芳. 急性心肌梗死合并心源性休克患者临床特点分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*,2014,12(2):249-251.
- [16] CHEN Y B,ZHOU Z Y,LI G M,et al. Influences of an NR1I2 polymorphism on heterogeneous antiplatelet reactivity responses to clopidogrel and clinical outcomes in acute ischemic stroke patients[J]. *Acta Pharmacol Sin*,2019,40(6):762-768.
- [17] LIN Y A,WANG H,GU Z J,et al. Effect of CYP2C19 gene polymorphisms on proton pump inhibitor, amoxicillin, and levofloxacin triple therapy for eradication of helicobacter Pylori[J]. *Med Sci Monit*,2017,23:2701-2707.
- [18] 余芬,何静. 氯吡格雷在老年缺血性脑卒中患者的应用及 CYP2C19 基因多态性对预后的影响[J]. *安徽医药*,2017,21(11):2066-2069.
- [19] LI Y J,CHEN X,TAO L N,et al. Association between CYP2C19 polymorphisms and clinical outcomes in patients undergoing stent procedure for cerebral artery stenosis[J]. *Sci Rep*,2021,11(1):5974.
- [20] HAN Y,LV H H,LIU X,et al. Influence of genetic polymorphisms on clopidogrel response and clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke CYP2C19 genotype on clopidogrel response [J]. *CNS*,2015,21(9):692-697. (下转第 2819 页)

- 置入鼻肠管的临床应用[J]. 重庆医学, 2021, 50(19): 3271-3274.
- [14] 华美芳, 韩秋英, 梁成强, 等. 以护士为主导的营养支持团队在神经外科重症患者中的实践[J]. 中华急危重症护理杂志, 2021, 2(3): 211-215.
- [15] J T S, ALEX M, JULES B, et al. Cortrak feeding tube placement: interpretation agreement of the 'GI flexure' system versus X-ray[J]. Br J Nurs, 2020, 29(12): 662-668.
- [16] 刘芳, 高岚, 王晓英, 等. 神经重症患者肠内喂养护理专家共识[J]. 中华护理杂志, 2022, 57(3): 261-264.
- [17] 朱仁义, 陆月华, 沈旭平, 等. 胃幽门超声短轴切面内鼻肠管截面计数法定位重症病人留置鼻肠管的价值[J]. 肠外与肠内营养, 2021, 28(5): 296-303.
- [18] SWARTZLANDER T K, CARLAN S J, LOC KSMITH G, et al. Sonographic confirmation of the correct placement of a nasointestinal tube in a woman with hyperemesis gravidarum: case report[J]. J Clin Ultrasound, 2013, 41(Suppl. 1): 18-21.
- [19] 黄晓霞, 郭芝廷, 毛越, 等. 21 例鼻肠管置管异位的原因分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(12): 1400-1402.
- [20] BLUMENSTEIN I, SHASTRI Y M, STEIN J. Gastroenteric tube feeding: techniques, problems and solutions[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(26): 8505-8524.
- [21] 张茜, 李璇. 精细化肠内营养与血糖管理方案在重型颅脑损伤合并应激性高血糖病人中的应用研究[J]. 护理研究, 2021, 35(24): 4456-4460.
- [22] 聂立敏, 刘艳霞, 李彦茹, 等. 复方泛影葡胺在急性胰腺炎患者鼻肠营养管位置判定中的价值[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(2): 150-152.
- [23] 王樑, 刘竞辉, 郭少春, 等. 鼻胃管减压联合鼻肠管营养支持在神经外科重症患者术后加速康复中的作用[J]. 中华神经外科杂志, 2020, 36(8): 796-800.
- [24] 潘小东, 张京臣, 汤鲁明, 等. 鼻胃管减压联合鼻肠管营养支持对重症神经系统疾病患者预后的影响[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2017, 10(4): 230-234.
- [25] 张美齐, 陈环, 张可, 等. 采用床旁超声波对重症患者鼻肠管速定位方法的观察[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(29): 2307-2310.
- [26] 贾灵芝, 李雪梅, 景国强, 等. 床边判断重症患者盲插鼻肠管尖端通过幽门方法的研究[J]. 滨州医学院学报, 2016, 39(1): 44-45.
- [27] KEVIN P M, WANDA L W, JULIE L K, et al. Feeding tube insertion and placement confirmation using electromagnetic guidance: a team review[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2018, 42(1): 247-254.

(收稿日期: 2022-11-10 修回日期: 2023-05-20)

(编辑: 石 芸)

(上接第 2814 页)

- [21] ALHAZZANI A A, MUNISAMY M, KAR UN-AKARAN G. Pharmacogenetics of CYP2C19 genetic polymorphism on clopidogrel response in patients with ischemic stroke from Saudi Arabia[J]. Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia), 2017, 22(1): 31-37.
- [22] WANG Y, CAI H, ZHOU G, et al. Effect of CYP2C19 * 2 and * 3 on clinical outcome in ischemic stroke patients treated with clopidogrel[J]. J Neurol Sci, 2016, 369: 216-219.
- [23] WANG X Q, SHEN C L, WANG B N, et al. Genetic polymorphisms of CYP2C19 2 and ABCB1 C3435T affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel in 401 patients with acute coronary syndrome[J]. Gene, 2015, 558(2): 200-207.
- [24] 陈建秋, 章颖, 胡彬彬, 等. CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷治疗急性脑梗死的疗效影响[J]. 中国现代医生, 2017, 55(23): 6-9.
- [25] 林小青, 丁记者, 欧阳华. 厦门地区脑梗死患者氯吡格雷代谢酶 CYP2C19 基因多态性的分布特征及临床检测意义[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(6): 738-741.
- [26] 马国重, 邵雪, 何锦照, 等. 广东河源地区脑梗死患者氯吡格雷 CYP2C19 相关基因多态性分析[J]. 临床医学工程, 2019, 26(10): 1449-1450.
- [27] ZHENG L J, LIU N, YANG K, et al. Clinical application and importance of one-step human CYP2C19 genotype detection[J]. J Int Med Res, 2018, 46(12): 4965-4973.

(收稿日期: 2023-02-02 修回日期: 2023-05-28)

(编辑: 石 芸)