

ỨNG DỤNG QUY TRÌNH REAL - TIME PCR PHÁT HIỆN ĐIỂM ĐA HÌNH CYP2C19*2 TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH TRÀ VINH

Ngô Anh Duy¹, Trần Thiện Trung², Nguyễn Tuấn Anh³, Nguyễn Tiên Thành⁴

APPLICATION OF THE REAL – TIME PCR FOR THE DETECTION OF CYP2C19*2 SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM IN PATIENS WITH GASTRITIS AT TRA VINH GENERAL HOSPITAL

Ngo Anh Duy¹, Tran Thien Trung², Nguyen Tuan Anh³, Nguyen Tien Thanh⁴

Tóm tắt – Mục tiêu của nghiên cứu là xác định tỉ lệ đột biến CYP2C19*2 trên bệnh nhân viêm dạ dày tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh. Phương pháp nghiên cứu cắt ngang trên 280 mẫu sinh thiết dạ dày qua nội soi của bệnh nhân viêm dạ dày. Xác định kiểu gene của CYP2C19*2 bằng phương pháp real – time PCR dùng mẫu dò TaqMan. Quản lí số liệu và phân tích kết quả bằng phần mềm Excel 2010 và SPSS 20.0. Kết quả cho thấy tỉ lệ kiểu gene GG (51,8 %), AG (39,6 %) và AA (8,6 %). Tỉ lệ allele G (0,716) và A (0,284). Bên cạnh đó, mối liên quan giữa kiểu gene CYP2C19*2 với tuổi ($p=0,891$) và giới ($p=0,652$) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Từ khóa: CYP2C19*2, điểm đa hình, real - time PCR, viêm dạ dày.

Abstract – The aim of this study is to identify CYP2C19*2 single nucleotide polymorphisms in patients with gastritis at TraVinh General Hospital. A cross-sectional study was conducted in 280 endoscopic gastric biopsy samples of patients with gastritis at TraVinh General Hospital. CYP2C19*2 genotypes were determined by real-

time PCR method using TaqMan probes. Data were stored and analyzed by IBM SPSS Statistic (version 20.0; Armonk, New York, USA) and Excel 2010. The prevalence of GG, AG and AA genotypes were 51.8, 39.6 and 8.6% correspondingly. The ratio of allele G and A were 0.716 and 0.284 respectively. The correlation of CYP2C19*2 polymorphisms with age ($p=0.891$), gender ($p=0.652$) was not significantly distinguished

Keywords: CYP2C19*2, single nucleotide polymorphism, real - time PCR, gastritis.

I. GIỚI THIỆU

Viêm dạ dày là tình trạng xảy ra khi dạ dày bị viêm hoặc sưng. Viêm dạ dày có thể xảy ra bất ngờ (viêm dạ dày cấp tính) hoặc kéo dài (viêm dạ dày mạn tính). Bệnh không nguy hiểm và có thể nhanh chóng chuyển biến tốt hơn sau khi điều trị. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, viêm dạ dày có thể dẫn đến loét dạ dày và tăng nguy cơ ung thư. Viêm dạ dày do vi khuẩn *Helicobacter pylori* là nguyên nhân gây bệnh thường gặp nhất. Với sự tiến bộ của y học hiện tại, vi khuẩn *Helicobacter pylori* hoàn toàn có thể diệt trừ bằng các phác đồ kháng sinh và thuốc kháng tiết dịch vị. Tuy nhiên, tại Việt Nam, do tỉ lệ nhiễm vi khuẩn kháng thuốc khá cao nên việc tuân thủ điều trị đúng thuốc và đúng phác đồ của bác sĩ là điều hết sức cần thiết.

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) là một enzym thuộc siêu họ cytochrom P450, tham gia vào quá trình chuyển hóa của các chất ngoại lai, bao gồm các thuốc kháng tiểu cầu như clopidogrel, thuốc chống động kinh như mephenytoin,

^{1,4}Khoa Y - Dược, Trường Đại học Trà Vinh
^{2,3}Đại học Y - Dược Thành phố Hồ Chí Minh
Ngày nhận bài: 12/06/2018; Ngày nhận kết quả bình duyệt: 19/09/2018; Ngày chấp nhận đăng: 26/03/2019
Email: ngoanhduy@tvu.edu.vn

^{1,4}School of Medicine and Pharmacy, Tra Vinh University
^{2,3}University of Medicine and Pharmacy Ho Chi Minh city

Received date: 12th June 2018 ; Revised date: 19th September 2018; Accepted date: 26th March 2018

diazepam và một số loại thuốc an thần... [1], [2]. Khả năng chuyển hóa của CYP2C19 có thể được phân loại như sau: chuyển hóa siêu nhanh (Ultrarapid metabolizer - UM), chuyển hóa bình thường (Extensive metabolizer - EM), chuyển hóa trung gian (Intermediate metabolizer - IM), hoặc chuyển hóa kém (Poor Metabolizer - PM) [3]. Điều này có thể dẫn đến sự khác nhau trong phản ứng chuyển hóa thuốc và đáp ứng giữa các cá thể.

Thuốc ức chế bơm Proton (PPI) được chuyển hóa bởi hệ thống cytochrome P450 trong gan chủ yếu thông qua đường sử dụng enzyme S-mephenytoin 4'-hydroxylase, được trung gian bởi kiểu gene CYP2C19. Đa hình di truyền đối với enzyme CYP2C19 đã được xác định, dẫn đến giảm sự trao đổi chất của các PPI. Các chất chuyển hóa có thể được phân loại thành ba nhóm: loại hoang dại, được gọi là chất chuyển hóa đồng hợp tử (chứa hai allele không biến đổi), chất chuyển hóa dị hợp tử (chứa một allele đột biến và một allele hoang dại) và loại có chứa cả hai allele đột biến. Ở những bệnh nhân mang dị hợp tử và đặc biệt mang cả hai allele đột biến, sự trao đổi chất của PPI chậm hơn nhiều [4].

rs4244285 (c.681G>A) là đa hình xác định của allele CYP2C19*2, đây là dạng đột biến đồng hoán thay G bằng A ở exon 5 làm xuất hiện một vị trí cắt nối intron-exon bất thường. Đột biến này làm khung đọc mRNA bị cắt ngắn hơn bình thường và tạo ra dạng enzym không có hoạt tính CYP2C19*2. CYP2C19*2 là dạng allele mã hóa cho enzym CYP2C19 mất hoạt tính phổ biến nhất với tần số xuất hiện khoảng 12% ở người da trắng, 15% ở người Mỹ gốc Phi và 29-35% ở người châu Á [5], [6]. Phát hiện điểm đa hình CYP2C19*2 có thể cung cấp thông tin cần thiết cho việc lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp với bản chất di truyền, tăng hiệu quả điều trị cho bệnh nhân, hướng tới nền y học cá thể (personal medicine).

Trà Vinh là một trong những tỉnh nghèo của vùng Tây Nam Bộ, bao gồm thành thị, nông thôn, vùng sâu, vùng xa, vùng dân tộc ít người với địa hình, trình độ, thành phần cư dân phong phú và phức tạp. Được sự quan tâm của Tỉnh và Trung ương, nhìn chung cơ sở hạ tầng, trang thiết bị y tế của Tỉnh đã phần nào đáp ứng được công tác khám chữa bệnh cho nhân dân trên địa bàn. Tuy nhiên, để góp phần nâng cao chất lượng y tế, chăm sóc và nâng cao sức khỏe của nhân dân hơn nữa, chúng ta cần dựa vào những tiến bộ của

ngành xét nghiệm, đặc biệt là xét nghiệm sinh học phân tử. Các quy trình phát hiện đột biến hoặc điểm đa hình sẽ giúp ích nhiều cho việc điều trị bệnh của bệnh nhân trong một số tình huống cụ thể. Xác định đột biến CYP2C19*2 sẽ hỗ trợ hiệu quả cho việc sử dụng nhiều loại thuốc khác nhau như thuốc chống kết tập tiểu cầu (clopidogrel), chống ung thư, an thần, sốt rét, trong đó, đặc biệt với PPIs để điều trị các bệnh viêm dạ dày. Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện nhằm ứng dụng quy trình real-time PCR để xác định tỉ lệ đột biến CYP2C19*2 ở bệnh nhân viêm dạ dày tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh.

II. TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của Lee et al. [7] trên 165 người Việt Nam và 377 người Hàn Quốc khỏe mạnh cho thấy tỉ lệ phân bố của các allele CYP2C19*1, *2 và *3 ở người Việt Nam lần lượt là 69%, 24% và 5%. Tỉ lệ kiểu gene chuyển hóa kém (*2/*2; *2/*3; *3/*3) ở người Việt Nam lần lượt là 4,2%; 2,4% và 0,6%. Nghiên cứu cũng cho thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ allele và kiểu gene chuyển hóa kém giữa người Hàn Quốc và người Việt Nam ($p=0,074$). Công trình nghiên cứu của Lee và cộng sự đã xác định được tỉ lệ phân bố của các allele CYP2C19*1, *2 và *3 ở người Việt Nam, đồng thời so sánh về tần số allele và tần số kiểu gene chuyển hóa kém giữa người Hàn Quốc và người Việt Nam. Tuy nhiên, đối tượng mà Lee nghiên cứu là người Việt Nam khỏe mạnh, không phải đối tượng bệnh nhân viêm dạ dày.

Nghiên cứu của Anca et al. [8] trên 200 bệnh nhân Rumania cho thấy 148 bệnh nhân (74%) có kiểu gene CYP2C19*1/*1; allele CYP2C19*2 hiện diện ở 52 bệnh nhân, trong đó 48 bệnh nhân (24%) có kiểu gene CYP2C19*1/*2, 3 bệnh nhân (1,5%) có kiểu gene CYP2C19*2/*2, và 1 bệnh nhân (0,5%) có kiểu gene CYP2C19*2/*4. Bốn bệnh nhân này được dự đoán là có kiểu hình chuyển hóa kém đối với kiểu gene CYP2C19. Trong khi đó, CYP2C19*3 không được tìm thấy ở bất kỳ bệnh nhân nào, không có trong dị hợp tử, cũng không ở trạng thái đồng hợp tử. Tỉ lệ allele cho CYP2C19*2, *3 và *4 lần lượt là 13,75%, 0% và 0,25%. Tỉ lệ kiểu gene CYP2C19 trong dân số Rumania không chệch khỏi trạng thái cân bằng theo định luật Hardy-Weinberg.

Nghiên cứu của Yu Chen et al. [9] tiến hành phân tích gene CYP2C19*2 của 336 bệnh nhân đặt stent mạch vành cho thấy có 145 bệnh nhân có

kiểu gene đồng hợp GG chiếm 43,2%; 144 bệnh nhân có kiểu gene dị hợp AG chiếm 42,9% và 47 bệnh nhân có kiểu gene đồng hợp AA chiếm 13,9%. Theo Yu Chen et al. [9], tần suất xuất hiện allele *2 ở 336 bệnh nhân người Trung Quốc là 56,8% (191 trường hợp). Công trình nghiên cứu của Yuchen và cộng sự đã phân tích được gene CYP2C19*2 ở 336 bệnh nhân bị bệnh mạch vành. Cho nên nghiên cứu này sẽ phục vụ tốt cho công tác điều trị bệnh nhân bị bệnh mạch vành, trong khi bệnh nhân viêm dạ dày thì công trình này chưa nghiên cứu.

Nghiên cứu của Hui - Lin Tang et al. [10] cho thấy những bệnh nhân có kiểu gene AA thì tỉ lệ chữa khỏi *H. pylori* cao hơn là 80% so với 60% những người có kiểu gene GG sử dụng omeprazole và lansoprazole. Vì vậy, các bệnh nhân có kiểu gene GG có thể cần phải sử dụng liều điều trị cao hơn. Do đó, Hui - Lin Tang et al. [10] cho rằng cần sử dụng liều cao omeprazole hoặc lansoprazole hoặc các PPIs không chuyển hoá qua CYP2C19 như rabeprazole để giảm thiểu hoặc thậm chí tránh được ảnh hưởng của kiểu gene CYP2C19.

Một trong những nghiên cứu của chúng tôi [11] thực hiện tại Cơ sở 2, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh với mục tiêu chính là tối ưu hóa quy trình real-time PCR để tìm những điều kiện phản ứng tốt nhất và sau đó thử nghiệm trên 379 mẫu ADN có nguồn gốc từ bệnh nhân viêm dạ dày đã xác định được tỉ lệ kiểu gene GG (50,4%), AG (42,7%) và AA (6,9%). Tỉ lệ allele G (0,718) và A (0,282) cũng được xác định.

Tóm lại, các công trình nghiên cứu trước đã xác định được tần số phân bố của các allele CYP2C19*1, *2 và *3 ở người Việt Nam, đồng thời so sánh về tần số allele và tần số kiểu gene chuyển hóa kém giữa người Hàn Quốc và người Việt Nam nhưng trên các đối tượng là người khỏe mạnh và bệnh nhân bị bệnh mạch vành. Đồng thời, một số công trình nghiên cứu về tối ưu hóa quy trình phát hiện điểm đa hình CYP2C19*2 và chạy thử nghiệm trên mẫu tại một bệnh viện thuộc địa bàn Thành phố Hồ Chí Minh. Tuy nhiên, chúng ta chưa có công trình nghiên cứu nào công bố về tần số allele CYP2C19*2 ở bệnh nhân viêm dạ dày nhằm phục vụ cho công tác điều trị tại một tỉnh nghèo của vùng Tây Nam Bộ như tỉnh Trà Vinh.

III. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

A. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang được thực hiện trong thời gian từ tháng 11/2017 đến tháng 5/2018 tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh.

B. Đối tượng nghiên cứu

Các mẫu sinh thiết dạ dày qua nội soi của bệnh nhân viêm dạ dày.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Các mẫu sinh thiết dạ dày qua nội soi của bệnh nhân đến khám và điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh được chẩn đoán viêm dạ dày (chẩn đoán qua nội soi).

C. Phương pháp real-time PCR

Nghiên cứu sử dụng hóa chất đã tối ưu cho quy trình xác định kiểu gene CYP2C19*2 ứng dụng công nghệ real-time PCR với mẫu dò TaqMan cho phép xác định chính xác kiểu gene của CYP2C19*2 ở bệnh nhân viêm dạ dày với khoảng phát hiện rộng, độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Thành phần real - time PCR cơ bản ban đầu bao gồm: PCR buffer 1X; MgCl₂ 3 mM; dNTP 0,2 mM; mỗi xuôi và mỗi ngược nồng độ 0,2 μM; mẫu dò hoang dại và đột biến nồng độ 0,1 μM; h - Taq 0,04 U/μl. Chu trình nhiệt như sau: 95°C – 15 phút; 45 chu kì (95°C trong 20 giây, 60°C trong 30 giây) [11].

D. Phương pháp thống kê

Quản lí và phân tích số liệu thông qua phần mềm Excel 2010 và SPSS 20.0. Sự cân bằng allele trong quần thể khảo sát được tính theo chương trình online tại website: <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>.

IV. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Tỉ lệ kiểu gene CYP2C19*2

Quy trình real - time PCR được ứng dụng để xác định tỉ lệ đột biến CYP2C19*2 trên bệnh nhân viêm dạ dày tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh. Tần số và tỉ lệ đột biến CYP2C19*2 được xác định như Bảng 1. Tỉ lệ kiểu gene GG, GA và AA lần lượt là 51,8%, 39,6% và 8,6%. Tần số của allele G và allele A lần lượt là 0,72 và 0,28. Tỉ lệ allele G và A trong quần thể khảo sát tuân thủ sự cân bằng theo định luật Hardy-Weinberg với giá trị Chi-square test là 0,18 (nhỏ

Bảng 1: Tỷ lệ kiểu gene CYP2C19*2

Kiểu gene CYP2C19*2	GG	AG	AA	Tổng
Tần số (n)	145	111	24	280
Tỷ lệ (%)	51,8 %	39,6 %	8,6 %	100 %

hơn giá trị Chi-square tra bảng, 3,84 với $p=0,05$).

Mối liên quan giữa tỷ lệ kiểu gene CYP2C19*2 với tuổi:

Tỷ lệ kiểu gene được phân chia theo độ tuổi thể hiện ở Bảng 2. Tuổi trung bình của bệnh nhân là $56,9 \pm 17,2$; trong đó, tuổi nhỏ nhất là 16 và tuổi cao nhất là 93. Sự phân bố kiểu gene theo nhóm tuổi là như nhau ($p=0,891$). Hay nói cách khác, nhóm tuổi không ảnh hưởng đến tỷ lệ kiểu gene xác định được trong quần thể mẫu khảo sát.

Bảng 2: Tỷ lệ kiểu gene CYP2C19*2 theo nhóm tuổi

Độ tuổi	Kiểu gene, n (%)			Tổng
	GG	AG	AA	
<20	5 (1,8)	1 (0,3)	0 (0,0)	6 (2,1)
20-29	7 (2,5)	10 (3,6)	1 (0,4)	18 (6,5)
30-39	17 (6,1)	4 (1,4)	2 (0,7)	23 (8,2)
40-49	22 (7,9)	15 (5,3)	2 (0,7)	39 (13,9)
50-59	30 (10,7)	27 (9,7)	2 (0,7)	59 (21,1)
60-70	39 (13,9)	28 (10,0)	8 (2,9)	75 (26,8)
>70	25 (8,9)	26 (9,3)	9 (3,2)	60 (21,4)
Tổng	145 (51,8)	111 (39,6)	24 (8,6)	280 (100)

Mối liên quan giữa tỷ lệ kiểu gene CYP2C19*2 với giới:

Trong số 280 mẫu sinh thiết dạ dày đã xác định được kiểu gene CYP2C19*2, tỷ lệ kiểu gene được phân chia theo giới thể hiện ở Bảng 3. Sự phân bố kiểu gene ở hai giới là như nhau ($p=0,652$). Hay nói cách khác, giới không ảnh hưởng đến tỷ lệ kiểu gene xác định được trong quần thể mẫu khảo sát.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ từng kiểu gene GG, GA và AA lần lượt là 51,8%, 39,6% và 8,6%. Kết quả này không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,509$) với nghiên cứu trước đó trên 379 mẫu bệnh nhân viêm dạ dày tại Cơ sở 2, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh [11], với tỷ lệ các kiểu gene GG, GA và

Bảng 3: Tỷ lệ kiểu gene CYP2C19*2 theo giới

Độ tuổi	Kiểu gene, n (%)			Tổng
	GG	AG	AA	
Nam	86 (30,7)	57 (20,4)	11 (3,9)	154 (55)
Nữ	59 (21,1)	54 (19,3)	13 (4,6)	126 (45)
Tổng	145 (51,8)	111 (39,6)	24 (8,6)	280 (100)

AA tương ứng là 50,4%, 42,7% và 6,9%. Kết quả cho thấy tỷ lệ kiểu gene GG và AA tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh cao hơn so với tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh lần lượt là 1,4% và 1,7% [11]. Tương tự, nghiên cứu của Altay et al. [4] ở bệnh nhân Thổ Nhĩ Kỳ mắc chứng khó tiêu thì tỷ lệ kiểu gene AG của CYP2C19*2 là 13%. Kiểu gene AA chỉ chiếm tỷ lệ 1% trong quần thể nghiên cứu. Trong khi đó, tỷ lệ kiểu gene GG là 86%. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi có tần số kiểu gene AA và AG cao hơn.

Tần số allele CYP2C19*2 (13,8%) trong nghiên cứu của Anca et al. [8] cho thấy tương đối thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (28,4%). Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Yu Chen et al. [9] khi phân tích kiểu gene CYP2C19*2 của 336 bệnh nhân đặt stent mạch vành. Trong nghiên cứu này, 145 bệnh nhân có kiểu gene GG (43,2%), 144 bệnh nhân có kiểu gene AG (42,9%) và 47 bệnh nhân có kiểu gene AA (13,9%). Mặc dù phân tích trên những nhóm bệnh nhân khác nhau, cùng là người Việt Nam, tỷ lệ allele CYP2C19*2 khá tương đồng với nhau. Ví dụ nghiên cứu nhỏ trên 78 người Việt Nam khỏe mạnh của Veiga et al. [12] cho thấy allele CYP2C19*2 chiếm 31%. Tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi (28,4%) trên 280 bệnh nhân viêm dạ dày.

V. KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

Nghiên cứu đã ứng dụng quy trình real-time PCR để xác định tỷ lệ đột biến CYP2C19*2 trên bệnh nhân viêm dạ dày tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh. Trên cơ sở kiểu gene của bệnh nhân, kết hợp với các dữ liệu lâm sàng, cận lâm sàng, các bác sĩ có thể cân nhắc đưa ra phương án tư vấn và điều trị tối ưu nhất cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(3):317–323.
- [2] Scott SA, Sangkuhl K, Shuldiner AR, Hulot JS, Thorn CF, Altman RB, et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. *Pharmacogenet Genomics.* 2012;22(2):159–165.
- [3] Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol.* 1975;94(4):441–448.
- [4] Altay C, Orhan K, Hakan S, Cem A, Bura Tolga K, Omer F, et al. The prevalence of CYP2C19 mutations in Turkish patients with dyspepsia. *Turk J Gastroenterol.* 2009;20(3):161–164.
- [5] Morton J Kern, Arnold H Seto, Charles M Parise. Antithrombotic and Antiplatelet Therapy for Percutaneous Coronary Interventions. *Morton J Kern, The Cardiac Catheterization Handbook, Elsevier Saunders, Philadelphia.* 2013.
- [6] Müller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schönig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost.* 2003;89(5):783–778.
- [7] Lee SS, Lee SJ, Gwak J, Jung HJ, Thi-Le H, Song IS, et al. Comparisons of CYP2C19 Genetic Polymorphisms Between Korean and Vietnamese Populations. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2007;29(4):455–459.
- [8] Anca D Buzoianu, Adrian P Trifa, Radu A Popp, Mariela S Militaru, Claudia F Militaru, Corina I Bocsan, et al. Screening for CYP2C19*2, *3 and *4 gene variants in a Romanian population study group. *Farmacia.* 2010;58(6).
- [9] Yu Chen, Xiaohong Huang, Yong Tang, Yuquan Xie, Yachen Zhang. Both PON1 QQ192R and CYP2C19*2 influence platelet response to clopidogrel and ischemic events in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(6):9266–9274.
- [10] Hui-Lin Tang, Yan Li, Yong-Fang Hu, Hong-Guang Xie, Suo-Di Zhai. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One.* 2013;8(4):62162.
- [11] Ngô Anh Duy, Nguyễn Tuấn Anh, Trần Thiện Trung. Tối ưu hóa quy trình real-time PCR phát hiện SNP CYP2C19*2. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh.* 2017;21(5):173–181.
- [12] Veiga MI, Asimus S, Ferreira PE, Martins JP, Cavaco I, Ribeiro V, et al. Pharmacogenomics of CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 and MDR1 in Vietnam. *Eur J ClinPharmacol.* 2009;65(4):63–355.