

CYP2C19 基因多态性对艾司奥美拉唑治疗胃食管反流病疗效的影响

彭晋伟^a, 周保柱^a, 廖国斌^b, 汪涛^{a*}(中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院, a.药剂科, b.消化内科, 合肥 230031)

摘要: 目的 研究 CYP2C19 基因多态性对艾司奥美拉唑治疗胃食管反流病疗效的影响。方法 选择 2019 年 1 月—2019 年 8 月就诊于中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院消化内科胃食管反流病 92 例患者作为研究对象。采用 DNA 微阵列芯片法对患者进行基因分型, 其中 32 例为强代谢型(extensive metabolizer, EM), 36 例为中等代谢型(intermediate metabolizer, IM), 24 例为弱代谢型(poor metabolizer, PM)。应用注射用艾司奥美拉唑钠 40 mg qd 治疗 2 周方案, 分别于第 7 天、第 14 天测定 24 h 胃内 pH 值和消化内镜检查临床疗效。结果 在艾司奥美拉唑治疗第 7 天、第 14 天时, EM、IM、PM 代谢型患者 pH>4 总时间百分比有显著性差异($P<0.05$); 在艾司奥美拉唑治疗第 14 天, EM、IM、PM 代谢型患者临床疗效有显著性差异($P<0.05$)。结论 艾司奥美拉唑治疗胃食管反流病的抑酸作用和疗效与 CYP2C19 基因多态性密切相关。

关键词: 艾司奥美拉唑; 胃食管反流病; CYP2C19 基因多态性; 临床疗效; 胃内 pH 值

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)18-2254-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.18.016

引用本文: 彭晋伟, 周保柱, 廖国斌, 等. CYP2C19 基因多态性对艾司奥美拉唑治疗胃食管反流病疗效的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(18): 2254-2257.

Effects of CYP2C19 Gene Polymorphism on the Efficacy of Esomeprazole in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease

PENG Jinwei^a, ZHOU Baozhu^a, LIAO Guobin^b, WANG Tao^{a*}(The 901st Hospital of the PLA Joint Logistics Support Force, a.Department of Pharmacy, b.Department of Gastroenterology, Hefei 230031, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the effects of CYP2C19 gene polymorphism on the efficacy of esomeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease. **METHODS** A total of 92 patients with gastroesophageal reflux disease admitted to the department of gastroenterology of The 901st Hospital of the PLA Joint Logistics Support Force from January 2019 to August 2019 were selected. DNA microarray method was applied to perform genetic typing in the patients, and the patients were divided into three groups according to the genotype: 32 patients of extensive metabolizer(EM), 36 patients of intermediate metabolizer(IM), and 24 patients of poor metabolizer(PM). Using the 2-week regimen of esomeprazole 40 mg qd, 24-hour gastric pH and curative effects were respectively measured by digestive endoscopy on 7th and 14th day. **RESULTS** On the 7th day and 14th day after the treatment of esomeprazole, the total time percentages of pH> 4 in EM, IM and PM metabolic patients were significantly different($P<0.05$). On the 14th day after the treatment of esomeprazole, there was a significant difference in the clinical efficacy of EM, IM and PM metabolic patients($P<0.05$). **CONCLUSION** The acid inhibition and clinical efficacy of esomeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease are closely related to CYP2C19 gene polymorphism.

KEYWORDS: esomeprazole; gastroesophageal reflux disease; CYP2C19 genepolymorphism; clinical efficacy; gastric pH value

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种常见的胃肠道疾病, 成人发病率大约有 21%~59%^[1]。目前, 质子泵抑制剂被美国胃肠病学会及 2014 年中国 GERD 诊治指南推荐作为治疗 GERD 的首选药物。其中, 艾司奥美拉唑(又称埃索美拉唑)因其保持胃内 pH>4 时间长、代谢率低、血浆浓度高的特点, 常用于一线治疗。然而, 15%~20%的反流性食管炎和 40%~50%的非糜烂性反流病患者接受标准剂量质子泵抑制剂(艾司

奥美拉唑、泰妥拉唑等)治疗, 仍出现未痊愈或症状缓解不足情况^[2-3]。艾司奥美拉唑代谢途径主要为 CYP2C19 药物代谢酶, 其基因多态性影响药物的药动学(pharmacokinetics, PK)和药效学(pharmacodynamics, PD), 进而一定程度地影响艾司奥美拉唑的血浆浓度和抑制产酸的能力^[3]。

目前, CYP2C19 基因多态性对艾司奥美拉唑治疗 GERD 的疗效存在着截然相反的观点。Ichikawa 等^[4]在研究 CYP2C19 基因多态性对不同

作者简介: 彭晋伟, 女, 药师 Tel: (0551)65967572 E-mail: 435442217@qq.com
(0551)65967743 E-mail: wz135888@163.com

*通信作者: 汪涛, 女, 硕士, 副主任药师 Tel:

种类质子泵抑制剂治疗 GERD 疗效影响时,发现新一代质子泵抑制剂(艾司奥美拉唑和雷贝拉唑)不受 CYP2C19 基因型的影响。而张雪梅等^[5]报道,埃索美拉唑治疗老年消化性溃疡的疗效与 CYP2C19 基因多态性密切相关,CYP2C19 基因分型检测是评价疗效的重要工具。为了进一步探究 CYP2C19 基因多态性对艾司奥美拉唑治疗 GERD 的疗效是否存在影响,本研究采用标准剂量艾司奥美拉唑给药方案,比较对不同基因型患者疗效的差异,为个体化治疗提供理论依据和临床指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 1 月—2019 年 8 月连续就诊于中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院消化内科胃食管反流病患者 92 例。纳入标准:①患者均符合《内科学(第 8 版)》中胃食管反流病诊断标准且经内镜检查确诊;②自愿加入本研究。排除标准:①无法进行内镜检查者;②合并恶性肿瘤及心、肝、肾等脏器功能障碍者;③合并其他消化道疾病者;④存在上消化道手术史者等。患者平均年龄(41.3±12.6)岁;男性 53 例,女性 39 例。试验经医院医学伦理委员会批准,并签署知情同意书。

1.2 CYP2C19 基因型检测

患者取外周静脉血 2 mL,采用核酸提取试剂盒(沪徐械备,批号:20140007)提取和纯化血样中 DNA。应用 CYP2C19 微阵列芯片技术(上海百傲生物公司,国械注准 20173400643),按照试剂盒说明书进行操作,使用 Array Doctor V2.0 图像分析软件判断基因型。根据药物代谢能力的不同,通常将 CYP2C19 基因分 3 型:强代谢型(extensive metabolizer, EM)(*1/*1)、中等代谢型(intermediate metabolizer, IM)(*1/*2, *1/*3)、弱代谢型(poor metabolizer, PM)(*2/*2, *3/*3, *2/*3)。

1.3 治疗方案

患者上午静脉续滴注射用艾司奥美拉唑钠(正大天晴药业,国药准字 H20163103;批号:200323148) 40 mg qd,连续使用 2 周。分别于第 7 天、第 14 天测定 24 h 胃内 pH 值和消化内镜检查临床疗效。

1.4 观察指标

①pH 值^[6]:应用 Digitrapper MK III 型便携式 pH 监测仪测定胃内 24 h 的 pH 值。所有患者于上

午 8 点插管至胃体部,记录 1 h 基础 pH 值后静脉续滴艾司奥美拉唑钠,监测期间于中午 12 点和 18 点进食标准餐(面条流食,禁食酸性及辛辣食物),于次日 9 点拔管,观察抑酸效果(pH 中位数、pH 均值、pH > 4 总时间百分比 T%)指标。

②临床疗效^[7]:治疗后反酸、烧心等症状彻底或基本消失,消化内镜检查显示胃食管黏膜状态已完全恢复正常为显效;治疗后反酸、烧心等症状缓解,消化内科检查结果显示胃食管黏膜溃疡病灶面积缩小>50%,内镜检查结果显示胃食管黏膜状态好转≥1 个级别为有效;未达到以上标准为无效。统计显效、有效、无效例数指标。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用 *F* 检验;计数资料以率(%)表示,比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 时,为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CYP2C19 基因型分析

92 例胃食管反流病患者中有 32 例为 EM,36 例为 IM,24 例为 PM。各组代谢型年龄、性别无统计学差异,结果见表 1、图 1。

表 1 不同 CYP2C19 基因型患者一般情况比较

Tab. 1 Comparison of general information for patients with different CYP2C19 genotypes

代谢型	基因型	患者例数/例(%)	年龄/岁	性别(男/女)/例
EM	*1/*1	32(34.78)	38.22±13.83	20/12
IM	*1/*2	32(34.78)	40.98±13.10	19/17
	*1/*3	4(4.35)		
PM	*2/*2	11(11.96)	45.31±11.56	14/10
	*3/*3	8(8.70)		
	*2/*3	5(5.43)		

2.2 艾司奥美拉唑对不同 CYP2C19 基因型患者的抑酸效果比较

在艾司奥美拉唑治疗第 7 天、第 14 天时,EM、IM、PM 代谢型患者的 pH 中位数、pH 均值均无显著性差异;pH>4 总时间百分比有显著性差异(*P*<0.05)。结果见表 2。

2.3 艾司奥美拉唑对不同 CYP2C19 基因型患者的临床疗效比较

在艾司奥美拉唑治疗第 7 天,EM、IM、PM 代谢型患者临床疗效无显著性差异;在治疗艾司奥美拉唑第 14 天,EM、IM、PM 代谢型患者临床疗效有显著性差异(*P*<0.05)。结果见表 3。

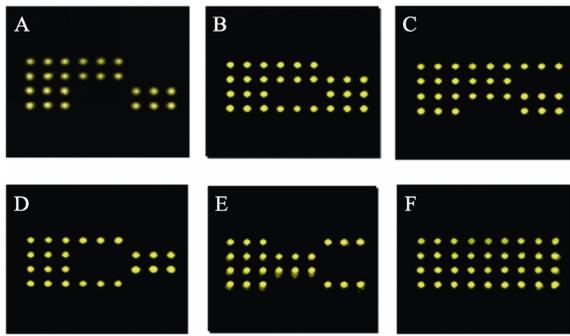


图1 CYP2C19不同基因型芯片图

A-*/*/1, 636GG/681GG; B-*/*/2, 636GG/681GA; C-*/*/3, 636GA/681GG; D-*/*/2, 636GG/681AA; E-*/*/3, 636AA/681GG; F-*/*/3, 636GA/681GA。

Fig. 1 Microarray of different CYP2C19 genotypes
A-*/*/1, 636GG/681GG; B-*/*/2, 636GG/681GA; C-*/*/3, 636GA/681GG; D-*/*/2, 636GG/681AA; E-*/*/3, 636AA/681GG; F-*/*/3, 636GA/681GA。

3 讨论

随着人们生活习惯、饮食结构的改变,GERD在全球的发病率呈上升趋势。1项荟萃分析显示,西方国家GERD发病率约为10%~20%,澳大利亚约为11.6%,中国约为3.1%,且有逐年上升趋势^[8]。质子泵抑制剂为GERD治疗的首选药物,70%~80%的反流性食管炎患者和60%的非糜烂性反流病患者经过8周PPIs治疗后可获得完全治愈^[9]。然而,仍有部分GERD患者使用质子泵抑制剂后,出现起效慢、个体差异大、抑酸不稳定性以及夜

间酸反跳等情况^[10]。因此,研究质子泵抑制剂个体化差异已成为治愈GERD亟待解决的问题。

细胞色素P450 2C19(CYP2C19)是CYP450超家族的一种同工酶,负责代谢大约2%的临床治疗药物(如艾司奥美拉唑、氯吡格雷等)。研究发现CYP2C19具有遗传多态性,目前已知35种等位基因,主要等位基因有*1,*2,*3,*17。CYP2C19基因多态性具体表现为酶活性的多样性,根据人群中CYP2C19的编码功能酶水平不同可分EM(*1/*1)、IM(*1/*2,*1/*3)、PM(*2/*2,*3/*3,*2/*3)^[11]。艾司奥美拉唑是新一代质子泵抑制剂,是奥美拉唑的S-异构体,与奥美拉唑最大的区别在于生物利用度更高。目前,国内外对于CYP2C19基因多态性影响奥美拉唑的PK/PD观点保持一致,但对于艾司奥美拉唑报道并不一致。

目前,CYP2C19基因多态性对艾司奥美拉唑治疗胃肠道疾病(GERD、幽门螺旋杆菌感染等)影响存在分歧,主要是CYP2C19在不同种族中分布不同导致的。其中,CYP2C19EM在白种人的分布率为56%~69%、在非裔美国人中为81%、在日本人中为27%~35%、在中国人中为38%、在韩国人中为13%^[12]。为了降低CYP2C19基因多态性对艾司奥美拉唑治疗GERD的疗效影响,临床对于调整剂量方案做出了大量研究。Lou等^[13]采用相同

表2 艾司奥美拉唑对不同CYP2C19基因型患者的抑酸效果比较

Tab. 2 Comparison of the acid inhibitory effect of esomeprazole on patients with different CYP2C19 genotypes

代谢型	pH 中位数		pH 均值		pH>4 总时间百分比/%	
	第7天	第14天	第7天	第14天	第7天	第14天
EM	5.30±1.07	5.67±1.23	4.97±0.72	5.30±0.34	282.55±88.08	291.95±91.06
IM	5.57±0.94	6.10±0.73	5.14±1.40	5.42±0.80	287.59±78.55	323.89±70.91
PM	5.40±1.39	6.60±0.23	5.27±1.04	5.63±0.67	371.21±30.19	397.67±30.15
P值	0.206	0.344	0.675	0.678	0.023	0.001

注:F检验方差分析,P>0.05即EM、IM、PM组总体均数相等;P<0.05即EM、IM、PM组总体均数不全相等。

Note:F-test analysis of variance,P>0.05 means that the overall means of EM, IM and PM are equal;P<0.05 means that the overall means of EM, IM and PM are not all equal.

表3 艾司奥美拉唑对不同CYP2C19基因型患者的临床疗效比较

Tab. 3 Comparison of the clinical efficacy of esomeprazole on patients with different CYP2C19 genotypes 例(%)

代谢型	例数	显效		有效		无效	
		第7天	第14天	第7天	第14天	第7天	第14天
EM	32	4(12.50)	12(37.50)	12(37.50)	10(31.25)	16(50.00)	10(31.25)
IM	36	6(16.66)	16(44.44)	15(41.67)	16(44.44)	15(41.67)	4(11.12)
PM	24	4(16.66)	16(66.67)	10(41.66)	6(25.00)	10(41.67)	2(8.33)

注: χ^2 检验分析,第7天,EM、IM、PM组临床疗效(显效、有效、无效) $\chi^2=0.891$, $P=0.735$;第14天,EM、IM、PM组临床疗效(显效、有效、无效) $\chi^2=2.016$, $P=0.031$ 。

Note: χ^2 test analysis, on the 7th day, the clinical efficacy of the EM, IM, PM group(marked, effective, ineffective) $\chi^2=0.891$, $P=0.735$; on the 14th day, the clinical efficacy of the EM, IM, PM group(marked, effective, ineffective) $\chi^2=2.016$, $P=0.031$.

日总剂量,3种不同给药方案(40 mg qd,20 mg bid,10 mg qid)研究艾司奥美拉唑的 PK 和 PD,发现其 PK 和 PD 存在差异,40 mg qd 给药方案对胃酸抑制不明显,而 20 mg bid 和 10 mg qid 给药方案对不同基因型患者的白天和夜间胃酸控制有效,CYP2C19 基因多态性影响最小。Sahara 等^[14]通过一项随机交叉研究,比较奥美拉唑(20 mg bid)、艾司奥美拉唑(20 mg bid)、兰索拉唑(30 mg bid)、雷贝拉唑(10 mg bid)抑酸效果,发现在 CYP2C19 EM 中,艾司奥美拉唑(20 mg bid)抑制胃酸最强,可作为最佳的剂量方案。

在本研究中,给予标准剂量艾司奥美拉唑(40 mg qd)治疗 CYP2C19 不同基因型 GERD 患者,比较对不同基因型疗效的影响。研究发现,在治疗艾司奥美拉唑第 7 天、第 14 天时,EM、IM、PM 代谢型患者 pH>总时间百分比有显著性差异;在治疗艾司奥美拉唑第 14 天,EM、IM、PM 代谢型患者临床疗效有显著性差异。实验结果提示 CYP2C19 基因多态性影响艾司奥美拉唑的抑酸作用和 GERD 的治疗疗效,这与相关文献报道相符^[5,15]。

综上所述,艾司奥美拉唑治疗 GERD 的抑酸作用和疗效与 CYP2C19 基因多态性密切相关。对于强代谢型 EM 患者,目前仅文献报道 20 mg bid 为最佳方案,尚不能在临床中推广使用,在今后研究中需采用大样本、多中心临床研究。

REFERENCES

- [1] ORR W C. Night-time gastro-oesophageal reflux disease [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 17(1): 113-120.
- [2] GALMICHE J P, BRULEY DES VARANNES S, DUCROTTÉ P, et al. Tenatoprazole, a novel proton pump inhibitor with a prolonged plasma half-life: Effects on intragastric pH and comparison with esomeprazole in healthy volunteers [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 19(6): 655-662.
- [3] CHIANG H H, WU D C, HSU P I, et al. Clinical efficacy of 60-mg dexlansoprazole and 40-mg esomeprazole after 24 weeks for the on-demand treatment of gastroesophageal reflux disease grades A and B: A prospective randomized trial [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2019(13): 1347-1356.
- [4] ICHIKAWA H, SUGIMOTO M, SAHARA S, et al. Su1126

influence of the cure rate of gastroesophageal reflux disease in relation to CYP2C19 genotype among different kinds of proton pump inhibitors [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(4): S476. Doi: 10.1016/S0016-5085(16)31642-0.

- [5] ZHANG X M, SONG W Q, ZHU Y L, et al. Effects of CYP2C19 gene polymorphism on esomeprazole in the treatment of elderly ulcer [J]. *Chin Mod Doctor(中国现代医师)*, 2016, 54(14): 1-4.
- [6] NIU C Y, LUO J Y, WANG X Q, et al. The acid-suppression effects of rabeprazole and esomeprazole between extensive metabolizers and poor metabolizers in relation to CYP2C19 genetic polymorphism [J]. *Chin J Clin Med(中国临床医学)*, 2004, 11(6): 1002-1004.
- [7] MAO L. Evaluation on clinical curative effect of esomeprazole in the treatment of reflux esophagitis [J]. *Chin J Clin Ratio Drug Use(临床合理用药杂志)*, 2019, 12(24): 79-81.
- [8] ZHANG L, ZOU D W. Epidemiology and risk factors of gastroesophageal reflux disease [J]. *Clin Focus(临床荟萃)*, 2017, 32(1): 1-4.
- [9] CHINESE MEDICAL ASSOCIATION OF GASTROENTEROLOGY. Consensus of Chinese experts on gastroesophageal reflux disease in 2014 [J]. *Chin J Dig(中华消化杂志)*, 2014, 34(10): 649-661.
- [10] HUO L M. Analysis of adverse reactions of proton pump inhibitors [J]. *Chin J Clin Ratio Drug Use(临床合理用药杂志)*, 2019, 12(18): 108-110.
- [11] HIROTA T, EGUCHI S, IEIRI I. Impact of genetic polymorphisms in CYP2C9 and CYP2C19 on the pharmacokinetics of clinically used drugs [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2013, 28(1): 28-37.
- [12] HUNFELD N G, TOUW D J, MATHOT R A, et al. A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and rabeprazole in relation to pharmacokinetics and CYP2C19 polymorphism [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(7): 810-818.
- [13] LOU H Y, CHANG C C, SHEU M T, et al. Optimal dose regimens of esomeprazole for gastric acid suppression with minimal influence of the CYP2C19 polymorphism [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, 65(1): 55-64.
- [14] SAHARA S, SUGIMOTO M, UOTANI T, et al. Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(9): 1129-1137.
- [15] MITSUO H, HITOSHI S, KATSUOMI I, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict exposures in healthy Japanese subjects with different CYP2C19 phenotypes: Esomeprazole case study [J]. *Int J Clin Pharm Th*, 2020, 58(1). Doi:10.5414/CP203488

收稿日期: 2019-11-24

(本文责编: 沈倩)