

## CYP2C19多态性对奥美拉唑药代动力学的影响\*

罗薇 王鹤尧\*\* 刘丽宏\*\* 李鹏飞 祝锦 宫丽丽 于晓佳 邱葵 周虹 张征

首都医科大学附属北京朝阳医院药事部 (北京 100020)

【摘要】目的：研究中国健康受试者细胞色素 P450 2C19 (CYP2C19) 多态性对奥美拉唑体内药代动力学的影响。方法：筛选 12 名健康男性和 12 名健康女性受试者，采用随机分组、双交叉的试验方案，每组分别服用一种奥美拉唑 7d，洗脱期 7d，第 2 周期交换用药。用 LC-MS/MS 方法测定每周第 1 天和第 7 天多个时间点血药浓度，计算两种奥美拉唑的药代动力学参数。检测受试者基因位点 CYP2C19\*2 (681G>A) 和 CYP2C19\*3 (636G>A)，按照基因型分成快代谢型、中等代谢型和慢代谢型。结果：慢代谢型、中等代谢型和快代谢型在药代动力学参数  $t_{1/2}$ 、 $MRT_{0-t}$ 、 $CL$ 、 $V_d$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  中存在显著性差异 ( $P<0.05$ )，连续给药后基因多态性对药物代谢的影响相对减小。结论：CYP2C19 多态性与奥美拉唑的代谢密切相关，临床上应关注基因多态性对奥美拉唑代谢的影响。

【关键词】奥美拉唑；药代动力学；细胞色素 P450 2C19；基因多态性

【中图分类号】R975.2;R969.1

【文献标志码】A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.02.006

**Effect of CYP2C19 Polymorphisms on Pharmacokinetics of Omeprazole\*** Luo Wei, Wang He-yao\*\*, Liu Li-hong\*\*, Li Peng-fei, Zhu Jin, Gong Li-li, Yu Xiao-jia, Qiu Kui, Zhou Hong, Zhang Zheng. Pharmacy Department of Beijing Chao-Yang Hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China

【Abstract】Objective: To study the effect of CYP2C19 polymorphisms on the pharmacokinetics of omeprazole in chinese healthy subjects. Methods: We performed a randomized, two-period, crossover study involving 24 healthy subjects (12 men and 12 women). All healthy subjects were randomly assigned to omeprazole magnesium enteric-coated tablets or omeprazole capsules, After 7 days of washout period, omeprazole magnesium enteric-coated tablets group and omeprazole capsules group exchanged. The plasma concentrations of omeprazole were measured by LC-MS/MS on day 1, 7 of each period and the pharmacokinetic parameters were analyzed. Meanwhile, based on the analysis of the subjects' CYP2C19\*2(681G>A) and CYP2C19\*3(636G>A), they were classified into extensive metabolizers, intermediate metabolizers and poor metabolizers. Results:  $t_{1/2}$ ,  $MRT_{0-t}$ ,  $CL$ ,  $V_d$ ,  $AUC_{0-t}$  and  $AUC_{0-\infty}$  among 3 metabolizer groups were significant differences ( $P<0.05$ ). After repetitive administration, the effect of genetic polymorphism on drug metabolisms decreased. Conclusions: There was a close relationship between CYP2C19 genetic polymorphisms and the metabolism of omeprazole, and this should be concerned in clinical treatment.

【Key words】omeprazole; pharmacokinetics; CYP2C19; genetic polymorphism.

奥美拉唑 (Omeprazole) 是世界上第一个应用于临床的质子泵抑制剂，用于胃溃疡、十二指肠溃

疡、应激性溃疡、反流性食管炎和卓-艾综合征 (胃泌素瘤)。奥美拉唑为脂溶性弱碱性药物，易浓集

\*基金项目：药物使用安全与输血安全相关技术与标准研究(200902008)

\*\*通信作者：王鹤尧 E-mail: largedna@sina.com; 刘丽宏 E-mail: hongllh@yahoo.com.cn

于酸性环境中,主要经肝脏 CYP2C19 酶代谢产生 5-羟-奥美拉唑(5-OH-OME),然后经 CYP3A4 进一步代谢为 5-羟-磺基-奥美拉唑(5-OH-OME-SFN)。奥美拉唑也可先经过 CYP3A4 代谢产生磺基奥美拉唑(OME-SFN),再经过 CYP2C19 代谢为 5-OH-OME-SFN<sup>[1]</sup>。

药物代谢酶的基因多态性是药物发挥疗效,产生个体差异的重要因素。研究表明,CYP2C19 多态性是 CYP2C19 酶活性高低的主要原因,是奥美拉唑药动学和药效学存在个体差异的重要影响因素<sup>[1-2]</sup>。这一发现对提高奥美拉唑疗效,降低药物不良反应具有很高的临床指导意义。根据患者 CYP2C19 多态性可将患者分为快代谢型(EM)、中等代谢型(IM)和慢代谢型(PM)。EM 型患者的药物在体内代谢速度较快,血药浓度比 IM 型或 PM 型患者低<sup>[3]</sup>。CYP2C19 PM 型在高加索或欧洲人群中的发生率为 1.2%~3.8%,而在亚洲人群中高达 12.6%~22.5%<sup>[4]</sup>。在亚洲人群中与 PM 型相关的单核苷酸多态性(SNP)主要为 CYP2C19\*2 和 CYP2C19\*3 型,基因频率分别为 24%~25% 和 2%~3%<sup>[5-6]</sup>。

## 1 材料与方法

### 1.1 受试者与药品

筛选 12 名健康男性和 12 名健康女性志愿者,平均年龄( $28.21 \pm 3.13$ )岁,平均体重( $58.88 \pm 6.64$ )kg,平均身高( $164.38 \pm 11.98$ )cm,平均体质指数( $21.28 \pm 1.38$ )kg·m<sup>-2</sup>。血、尿常规均正常,无心、肝、肾、代谢异常等病史,无烟酒嗜好,2 周内未服用任何药物,试验期间禁烟酒及其它含咖啡因、可可碱、茶碱的饮料,禁止剧烈运动。受试者签署知情同意书,研究获得北京朝阳医院伦理委员会讨论通过。奥美拉唑胶囊(T 药)由江苏某药业有限公司提供,每粒 20 mg,奥美拉唑镁肠溶片(R 药)(阿斯利康制药有限公司),每片 20 mg。

### 1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器 API 3200 液相色谱-串联质谱仪(美国 Applied Biosystems 公司);LC-20A 高效液相色谱系统(日本岛津公司);1-13 高速离心机(德国 Sigma 公司);ABI 9700 PCR 扩增仪(美国

Applied Biosystems 公司);凝胶电泳成像仪(上海小源科技有限公司)。

1.2.2 试剂 奥美拉唑标准品:中国药品生物制品检定所提供;内标:地西洋对照品,中国药品生物制品检定所提供;乙腈和甲醇为色谱纯,其它试剂均为分析纯;空白人血浆由我院检验科提供;血液基因组 DNA 提取试剂盒和 Pfu DNA 聚合酶(天根生化科技有限公司)。

### 1.3 方法

1.3.1 试验方案 24 名受试者随机分为两组,禁食过夜,于次日 8:00 空腹口服奥美拉唑胶囊(20 mg)或奥美拉唑镁肠溶片(20 mg),以 200 mL 温开水送服,10:00 前禁水。受试者于 12:00 及 18:00 统一进食低脂标准餐,试验期间禁服茶、咖啡及酒类,禁止吸烟。每周连续给药 7d,每天早 8:00 给药 1 次,分别于试验第 1 天和第 7 天进行密集采血,于给药前 5 min 及给药后第 10 min、20 min、30 min、45 min、1 h、1.25 h、1.5 h、1.75 h、2 h、2.5 h、3 h、4 h、6 h、8 h、12 h 各取受试者经静脉留置针的前臂静脉血 3.0 mL,置肝素抗凝试管中,离心,分离血浆,保存于 -20℃ 冰箱中冷冻待药物浓度检测。第 1 周期后洗脱期 7d,然后第 2 周期两组交换用药,操作同上一周期。

1.3.2 奥美拉唑血药浓度测定及药代参数 ① 血浆样品处理 精密取血浆样本 100 μL 置 1.5 mL 离心管中,加入乙腈溶液 100 μL,加入地西洋内标溶液 200 μL,涡旋 30 s、离心 5 min (10000 rpm),取上清液 100 μL 进行 LC-MS/MS 分析,进样量 2 μL;② 色谱条件 色谱柱:沃特斯(Waters) Symmetry C18 色谱柱,5 μm 粒径,4.6 mm × 50 mm;流动相:甲醇 2 mmol·L<sup>-1</sup> 乙酸铵水溶液梯度洗脱;流速 1.1 mL·min<sup>-1</sup> (1:1 V/V 分流);柱温 25℃;进样量 2 μL;③ 质谱条件 离子源:离子喷雾离子化源,正离子模式;离子喷射电压:5500 V;温度:58℃;源内气体 1 (GS1, N<sub>2</sub>) 压力 345 kPa;气体 2 (GS2, N<sub>2</sub>) 压力 379.5 kPa;气帘气体 (N<sub>2</sub>) 压力 138 kPa;扫描方式为多重反应监测 (MRM);奥美拉唑、地西洋解簇电压 (DP) 分别为 25 V、50 V;碰撞能量 (CE) 分别为 15 eV、40 eV;用于定量分析的离子反应分别为 m/z 346.2 →

m/z 198.1和 m/z 285.0 →m/z193.1奥美拉唑, 奥美拉唑用于定性考察的离子对为m/z 346.2 →m/z151.1和 m/z 346.2 →m/z136.1地西洋; ④药代动力学参数包括消除半衰期 ( $t_{1/2}$ )、血药浓度达峰时间( $T_{max}$ )、平均体内滞留时间( $MRT_{0-t}$ )、清除率(CL)、表观分布容积( $V_d$ )、血药达峰浓度( $C_{max}$ )、0到t血药浓度-时间曲线下面积( $AUC_{0-t}$ )、0到 $\infty$ 血药浓度-时间曲线下面积( $AUC_{0-\infty}$ )。

采用 DAS 2.0 统计分析软件计算药代动力学参数,  $k_e$  由血药浓度对时间的半对数图斜率求算;  $t_{1/2}$  以公式求算:  $t_{1/2}=0.693/k_e$ ; AUC 采用梯形法计算,  $T_{max}$  和  $C_{max}$  采用实测值。

1.3.3 基因分型方法 *CYP2C19*\*2、*CYP2C19*\*3 测定采用PCR扩增和测序的方法; 由北京华大基因研究中心完成。①提取基因组DNA 用采血针抽取每名受试者静脉血2mL, 置于枸橼酸钠抗凝管中, 充分混匀, 从中吸取500mL全血, 用天根血液基因组DNA提取试剂盒(离心柱型)提取基因组DNA; ②PCR引物 *CYP2C19*\*2位点扩增的正向引物: TCAAAAGCAGGTATAAGTCTAGGAAA, 反向引物: TAGTCAATGAATCACAAATACGCAAG; *CYP2C19*\*3位点扩增的正向引物: TTTCCAATCATTTAGCTTCACCCTG, 反向引物: ATCCCAACTGAGACATCAAACACCT; ③PCR反应体系 10×Pfu 缓冲液 5.0 μL, 10 mmol·L<sup>-1</sup> dNTP 1.0 μL, 基因组DNA2.0 μL, 10 μmol·L<sup>-1</sup>正、反向引物各1.2 μL, Pfu DNA 聚合酶 (2.5 U·μL<sup>-1</sup>) 2.0 μL, 双蒸水加至50 μL; ④PCR扩增条件 第一步95℃预变性5 min, 第二步95℃变性30 s, 58℃退火30 s, 72℃延伸45 s, 进行35个循环, 第三步72℃继续再延伸7 min, 得到目标片段长度: *CYP2C19*\*2为476 bp, *CYP2C19*\*3为679 bp; ⑤确定基因型 测序结果与人类基因组中的*CYP2C19*\*2、*CYP2C19*\*3基因序列比对, 确定待测突变位点上的基因型。

1.3.4 统计学方法 采用SPSS13.0软件进行数据分析, 受试者按*CYP2C19*代谢型分组, 分为EM组(*CYP2C19*\*1/\*1)、IM组(*CYP2C19*\*1/\*2和*CYP2C19*\*1/\*3)和PM组(*CYP2C19*\*2/\*2和*CYP2C19*\*2/\*3), 分析受试者服用奥美拉唑药代动力学参数与*CYP2C19*代谢型相关性, 采用非参数统计方法, 多组之间比较采用Kruskal-Wallis检验, 两组

之间比较采用Mann-Whitney U检验。P≤0.05时差异有显著性。

2 结果

2.1 *CYP2C19*分型

PCR 扩增产物测序结果与人类基因组中的 *CYP2C19* 基因序列比较, 得出基因分型结果, *CYP2C19*\*2 和 *CYP2C19*\*3 等位基因频率及基因型频率见表 1, 分布结果经检验符合 Hardy-Weinberg 平衡。受试者 *CYP2C19* 各基因型发生例数及各代谢型所占比例见表 2。

表 1 *CYP2C19*\*2和*CYP2C19*\*3等位基因频率及基因型频率

基因	SNP	等位基因	频率/%	基因型	频率/%
<i>CYP2C19</i> *2	681G>A rs4244285	G	75.00	GG	58.33
		A	25.00	GA	33.33
				AA	8.33
<i>CYP2C19</i> *3	636G>A rs4986893	G	93.75	GG	87.50
		A	6.25	GA	12.50
				AA	0.00

表 2 24名健康受试者*CYP2C19*及代谢型所占百分比

代谢型	百分比/%
EM (12例)	50.0
IM (9例)	37.5
PM (3例)	12.5

2.2 *CYP2C19*多态性与奥美拉唑药代动力学参数

服用奥美拉唑第 1 天和第 7 天, PM 型比 EM 型或 IM 型的主要药代参数  $t_{1/2}$ 、 $MRT_{0-t}$ 、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  均显著性延长或升高, CL、 $V_d$  均显著性降低, PM 型比 EM 型或 IM 型各药代动力学参数的倍数见表 3。

表 3 PM型比EM型或IM型各药代参数的倍数

药物	$t_{1/2}$	$MRT_{0-t}$	CL	$V_d$	$C_{max}$	$AUC_{0-t}$	$AUC_{0-\infty}$
T药 第1天	2.87	2.76	0.16	0.45	1.78	5.72	5.97
R药 第1天	2.66	1.63	0.18	0.51	2.34	4.82	5.01
T药 第7天	2.12	2.04	0.29	0.67	1.08	2.86	2.97
R药 第7天	1.85	1.35	0.29	0.56	1.84	2.89	2.98

通过表 4 可以得出, 口服 T 药, 给药第 1 天, 3 个代谢组间, 药代参数  $t_{1/2}$ 、 $MRT_{0-t}$ 、CL、 $V_d$ 、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  存在显著性差异 ( $P<0.05$ ),  $T_{max}$  无显著性差异 ( $P>0.05$ )。  $t_{1/2}$ 、 $MRT_{0-t}$ 、 $C_{max}$ 、

$AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  排序为：PM>IM>EM， $CL$ 、 $V_d$  为：PM<IM<EM。第 7 天，药代参数  $t_{1/2}$ 、 $MRT_{0-t}$ 、 $CL$ 、 $V_d$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  3 组间存在显著性差异 ( $P<0.05$ )，而  $T_{max}$ 、 $C_{max}$  无显著性差异 ( $P>0.05$ )， $C_{max}$  在 3 组间第 1 天给药存在显著性差异，而第 7 天无显著性差异。

口服 R 药，给药第 1 天，3 个代谢组间，药代参数  $t_{1/2}$ 、 $MRT_{0-t}$ 、 $CL$ 、 $V_d$ 、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  存在显著性差异 ( $P<0.05$ )， $T_{max}$  无显著性差异 ( $P>0.05$ )。 $t_{1/2}$ 、 $MRT_{0-t}$ 、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  排序为：PM>IM>EM； $CL$ 、 $V_d$  为：PM<IM<EM。第 7 天，除  $T_{max}$ 、 $MRT_{0-t}$  无显著性差异 ( $P>0.05$ ) 外，药代参数  $t_{1/2}$ 、 $CL$ 、 $V_d$ 、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  在 3 组间存在显著性差异 ( $P<0.05$ )。

3 讨论

CYP2C19 酶是奥美拉唑的主要代谢酶，CYP2C19 位于 10q 24.1 ~ 24.3，在 CYP2C19 第五个外显子的 681 位点，发生单碱基 G>A 的突变，即 CYP2C19\*2 (rs4244285)，产生一个异常的拼接位点，并改变了阅读框架，提前产生终止密码子，表达成缺乏血红素结合位点的截短蛋白，使酶的活性完全丧失<sup>[7]</sup>；CYP2C19\*3 型 (rs4986893) 即位

于第四个外显子 636 位发生单碱基 G>A 突变，导致终止密码子提前产生，表达成截短蛋白，导致酶的活性部分丧失，最终导致药物代谢速度减慢<sup>[8]</sup>。由于其基因多态性的影响，酶的表达和功能有所差别，导致不同代谢型的个体间药物的吸收、分布、代谢等环节存在显著性差异。

本研究得出 CYP2C19\*2 和 CYP2C19\*3 等位基因突变频率分别为 25.00% 和 6.25%。PM 型占受试者总人数的 12.50%，与文献报道基本一致<sup>[4-6]</sup>。

24 名健康受试者基因型与主要药动学参数对比，CYP2C19\*2/\*2、CYP2C19\*2/\*3 均显著引起 CYP2C19 酶代谢活性降低，药物降解速度下降，血药浓度相对升高，引起药代参数显著变化。服用奥美拉唑第 1 天和第 7 天，PM 型比 EM 型或 IM 型的主要药代参数  $t_{1/2}$ 、 $MRT_{0-t}$ 、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  均显著性延长或升高， $CL$ 、 $V_d$  均显著性降低，此结果与 Shirai 等<sup>[9]</sup> 和 Sakai 等<sup>[10]</sup> 的研究结果一致。

连续多次给药后，两种剂型的奥美拉唑均具有明显的蓄积效应，PM 组比 EM 组或 IM 组的  $AUC_{0-t}$ 、 $AUC$  倍数减小，说明连续多次给药后基因多态性对药物代谢的影响相对变小，但 PM 的  $AUC_{0-\infty}$  仍是 EM 型或 IM 型的 2.98 倍。PM 型在本次试验中占受试者的 12.50%，在临床应用奥美

表4 PM、IM和EM型服用T药和R药各药代参数平均值及3组间非参数检验

	代谢型	$t_{1/2}/h$	$T_{max}/h$	$MRT_{0-t}/h$	$CL/L \cdot h^{-1}$	$V_d/L$	$C_{max}/ng \cdot mL^{-1}$	$AUC_{0-t}/ng \cdot mL^{-1} \cdot h^{-1}$	$AUC_{0-\infty}/ng \cdot mL^{-1} \cdot h^{-1}$
T药 第1天	PM	2.50	0.47	3.61	4.84	16.09	1439.22	4628.37	4846.87
	IM	1.00	0.41	1.52	19.26	26.53	905.40	1111.61	1114.89
	EM	0.77	0.44	1.15	39.52	42.94	739.45	583.38	585.46
	P	0.00*	0.22**	0.00*	0.00*	0.00*	0.01*	0.00*	0.00*
T药 第7天	PM	2.54	0.78	3.94	3.86	13.71	1208.87	5411.89	5655.49
	IM	1.42	0.59	2.41	8.53	16.47	1147.14	2564.85	2585.62
	EM	1.03	0.38	1.57	16.72	23.43	1097.89	1386.49	1389.29
	P	0.00*	0.16**	0.00*	0.00*	0.00*	0.85**	0.00*	0.00*
R药 第1天	PM	2.12	2.33	4.73	5.94	17.52	1021.80	3582.63	3735.27
	IM	0.99	2.31	3.16	22.11	29.76	541.35	1019.35	1023.25
	EM	0.65	2.25	2.70	41.30	37.80	357.29	535.61	537.77
	P	0.00*	0.95**	0.03*	0.00*	0.01*	0.00*	0.00*	0.00*
R药 第7天	PM	2.17	1.50	4.25	4.68	14.33	1287.70	4395.44	4563.94
	IM	1.35	1.81	3.24	10.46	19.16	858.30	2076.43	2096.26
	EM	1.04	2.10	3.06	20.70	30.26	582.93	1103.05	1105.54
	P	0.00*	0.57**	0.16**	0.00*	0.00*	0.00*	0.00*	0.00*

\*3组间药代参数有显著性差异( $P<0.05$ )； \*\*3组间药代参数无显著性差异 ( $P>0.05$ )



拉唑过程中，应充分考虑患者的基因多态性因素，PM 型的首次服用剂量及维持剂量应适当减量。

服用两种剂型的奥美拉唑，第 7 天的 AUC 较之第 1 天明显增高，产生明显的蓄积作用。导致这种现象的可能原因是：奥美拉唑抑制 CYP2C19 酶活性，在多次口服奥美拉唑后，肝脏的首关效应降低，服用奥美拉唑引起胃内 pH 升高，胃酸对奥美拉唑的酸降解减少<sup>[11-12]</sup>。

有研究证实，奥美拉唑的 AUC、CL 及 C<sub>max</sub> 与其抑酸效果有一定的关系<sup>[13]</sup>。质子泵抑制药抑酸作用的程度与暴露于药物的质子泵数量有关，而质子泵的暴露量主要取决于药物的 AUC，在动物模型中已证实奥美拉唑的最大抑酸效果与其 AUC 存在显著的相关性，AUC 可能是质子泵抑制药治疗效果的关键药代动力学参数<sup>[14]</sup>。对于 EM 型患者增加用药剂量或增加服药频率可以维持血药浓度相对恒定，从而有效抑制胃酸分泌。对于奥美拉唑与阿莫西林联合用药清除幽门螺杆菌的 EM 型患者，奥美拉唑 40 mg, tid、阿莫西林 750 mg, tid，可有效清除幽门螺杆菌<sup>[1,15]</sup>。

总之，CYP2C19 多态性与奥美拉唑的代谢密切相关，临床上在应用奥美拉唑过程中应关注基因多态性对药物代谢的影响。

#### 【参考文献】

- [1] Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, et al. Pharmacogenomics of proton pump inhibitors [J]. *Pharmacogenomics*, 2004, 5(2): 181-202.
- [2] Desta Z, Zhao X, Shin JG, et al. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(12): 913-58.
- [3] Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, et al. CYP2C19 genotype is associated with symptomatic recurrence of GERD during maintenance therapy with low-dose lansoprazole [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(7): 693-698.
- [4] Lee YC, Lin JT, Wang HP, et al. Influence of cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism and dosage of rabeprazole on accuracy of proton-pump inhibitor testing in Chinese patients with gastroesophageal reflux disease [J]. *J Gastroen Hepatol*, 2007, 22(8): 1286-1292.
- [5] Chen L, Qin S, Xie J, et al. Genetic polymorphism analysis of CYP2C19 in Chinese Han populations from different geographic areas of mainland China [J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(6): 691-702.
- [6] Zhou Q, Yu XM, Lin HB, et al. Genetic polymorphism, linkage disequilibrium, haplotype structure and novel allele analysis of CYP2C19 and CYP2D6 in Han Chinese [J]. *Pharmacogenomics J*, 2009, 9(6): 380-394.
- [7] Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, et al. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(22):15419-15422.
- [8] Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 52(4):349-355.
- [9] Shirai N, Furuta T, Moriyama Y, et al. Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15(12):1929-1937.
- [10] Sakai T, Aoyama N, Kita T, et al. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects [J]. *Pharm Res*, 2001, 18(6):721-727.
- [11] Hassan-Alin M, Andersson T, Bredberg E, et al. Pharmacokinetics of esomeprazole after oral and intravenous administration of single and repeated doses to healthy subjects [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2000, 56(9):665-670.
- [12] Hunfeld NG, Mathot RA, Touw DJ, et al. Effect of CYP2C19\*2 and \*17 mutations on pharmacodynamics and kinetics of proton pump inhibitors in Caucasians [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 65(5):752-760.
- [13] 胡祥鹏, 许建明, 胡永梅, 等. CYP2C19 基因多态性对奥美拉唑在中国人体内的药物动力学和药效学的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2005, 21(10):1210-1213.
- [14] Abelo A, Eriksson UG, Karlsson MO, et al. A turnover model of irreversible inhibition of gastric acid secretion by omeprazole in the dog [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 295(2): 662-669.
- [15] Furuta T, Sugimoto M, Shirai N, et al. CYP2C19 pharmacogenomics associated with therapy of *Helicobacter pylori* infection and gastro-esophageal reflux diseases with a proton pump inhibitor [J]. *Pharmacogenomics*, 2007, 8(9): 1199-1210.