

细胞色素P2C19检测与消化性溃疡个体化治疗和PPI合理应用

叶子兴¹ 朱峰²

1 北京协和医学院 (北京 100730)

2 北京协和医院 消化内科 (北京 100730)

【摘要】 质子泵抑制剂 (PPI) 的抑酸作用是消化性溃疡治疗的基础, 既有利于溃疡面愈合, 也为抗生素根除幽门螺杆菌创造合适的 pH 条件; 然而相同剂量的 PPI 对不同患者效果不同。PPI 的代谢酶为细胞色素 (CY) P2C19 酶, 由 *CYP2C19* 表达产生。在对 PPI 反应较好的患者中该基因常发生突变, 成为 *CYP2C19*2* 和 *CYP2C19*3*。由于该突变基因所表达的蛋白质无功能, 所以 *CYP2C19* 酶整体活性降低, 个体对 PPI 代谢能力减弱, 使 PPI 可作用更长时间。个体依据基因型及 PPI 代谢的速率可分为纯合快代谢型、杂合快代谢型和慢代谢型。快代谢型消化性溃疡 (PU) 患者通常需要三联治疗方可治愈, 而对于慢代谢型患者通常二联方案即可。同时 *CYP2C19* 也影响 PPI 与其它药物如氯吡格雷间的相互作用。

【关键词】 *CYP2C19*; 质子泵抑制剂; 消化性溃疡

【中图分类号】 R975.2; R969.3; R573.1

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.02.011

Detection of *CYP2C19* Gene and the Individualized Treatment of Peptic Ulcer or Rational Use of PPI Ye Zi-xing¹, Zhu Feng². 1 Peking Union Medical College; 2 Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China.

【Abstract】 PPI is the foundation of the treatment of peptic ulcer, which facilitates the healing of ulcer and provides a favorable environment for antibiotics to kill *H. pylori*. *CYP2C19* enzyme, the metabolizer of PPI expressed by *CYP2C19* gene, can mutate to *CYP2C19*2* or *CYP2C19*3* genes. The enzyme expressed by either of these two genes has as strong activity as *CYP2C19* enzyme itself, thus the patients with these mutant genes will leave PPI a longer time to function. Individuals can be classified into mainly three groups: homozygous extensive metabolizer (homoEM), heterozygous extensive metabolizer (hetEM) and poor metabolizer (PM). For EM patients, a triple treatment is usually needed, while for PM ones, a bigeminy treatment is always enough. *CYP2C19* genotype can also exert an influence on the interaction between PPI and other medicines, like clopidogrel. By gene detection, we can make sure what gene this patient bears and give an effective and economical therapy accordingly. This article summarize the *CYP2C19* gene polymorphism and the relationship between *CYP2C19* genotype and therapeutic effect on peptic ulcer, the significance of *CYP2C19* gene detection for individualized treatment of peptic ulcer and the importance of translation from scientific research to clinical practice.

【Key words】 *CYP2C19* gene; proton pump inhibitor; peptic ulcer

药物发挥作用不仅与其自身属性, 而且与服药者对药物的代谢密切相关。随着分子生物学的发展, 人类可以在基因及蛋白质水平上理解发病机制、药物代谢及药物相互作用, 并通过转化医学将科研成

果应用于临床诊治, 逐步实现疾病的个体化治疗。

质子泵抑制剂 (PPI) 作为临床治疗消化性溃疡 (PU) 的常用药物已有数十年。由于不同患者对 PPI 反应的不同, 使得医师无法为每位患者提

供最佳治疗。越来越多的研究显示,细胞色素(CY) P2C19 对 PPI 代谢以及氯吡格雷和 PPI 的相互作用有重要影响。

1 CYP2C19多态性与PPI代谢型

CYP2C19 酶是 CYP450 酶的重要同工酶,通常存在于内质网中,催化多种药物在肝脏中的代谢反应,常用药的代谢中有近 10% 与之相关^[1-2]。CYP2C19 酶由 490 个氨基酸组成,由位于第 10 号染色体(10q24.1-q24.3)上的 *CYP2C19* 编码,全序列包含 9 个外显子和 5 个内含子^[3]。

CYP2C19 具有较强的多态性,目前已知的等位基因有 21 个^[4],编码的相应酶对 PPI 代谢活性也各有不同。其中最多见、对代谢影响较大的突变基因为 *CYP2C19**2 与 *CYP2C19**3,前者由原基因第 5 号外显子的 681 位上的 G 变为 A 产生,其所编码的酶因被截短而失活;后者由原基因第 4 号外显子的 636 位上 G 变为 A 产生,使关键的异亮氨酸变为亮氨酸,同样导致其编码的酶失活。CYP2C19 酶主要存在于肝脏中,其在 PPI 的代谢中起到重要作用^[1],由突变基因产生的 *CYP2C19**2 和 *CYP2C19**3 酶对 PPI 的代谢速率明显慢于 *CYP2C19* 酶。

CYP2C19 及其突变基因均存在于常染色体上;个体根据基因型不同可分为野生纯合子(wt/wt)、杂合子(wt/mt)和两个等位基因均突变(mt/mt)的个体,以上三类基因型对应的代谢类型根据代谢 PPI 的速率分为纯合快代谢型(homoEM)、杂合快代谢型(hetEM)和慢代谢型(PM)。在 PM 个体中,药物能在人体内存留较长时间;而在 hetEM 和 homoEM 个体内,药物被很快代谢,作用时间短;基因的变异程度决定 CYP2C19 酶在人体内数量,从而决定 PPI 在体内存留时间,存留时间越长则药效越强,反之越弱。有研究显示,中国人中 PM 占 15% ~ 17%,远高于 PM 在非洲黑人、巴拿马印第安人中的比例^[1]。因此在对中国人应用 PPI 进行治疗时考虑到 PM 存在的可能性更为重要,甚至可基于 *CYP2C19* 的检测对该疾病进行个性化治疗。绝大多数东方人 PM 个体均由 *CYP2C19**2 和 *3 这两种突变基因引起^[5]。

2 PU治疗中的抑酸治疗

虽然目前认为根除幽门螺杆菌是治愈 PU 的关键,但是 1910 年 Schwartz 提出的“无酸无溃疡”的名言至今仍然适用。

2.1 PPI在抑酸中的作用

酸性物质的腐蚀作用对 PU 形成至关重要,因此溃疡面的治愈就是要降低溃疡部位酸性,使被酸腐蚀的黏膜重新恢复。PPI 就是通过阻断胃黏膜壁细胞泌酸达到抑酸目的,从而促进黏膜恢复的。

对于 homoEM、hetEM 和 PM 的 PU 患者,在不使用其它药物的情况下,达到相同抑酸效果时患者需使用 PPI 的剂量不同。研究表明对禁食 > 12h 的 EM(含 homoEM 和 hetEM)和 PM 患者给予 20mg 奥美拉唑,抑酸效果差异明显;其中 24h 抑酸效应:胃内 pH>4 总时间,EM 和 PM 个体分别是 (7.22 ± 2.1) h 和 (10.65 ± 2.3)h, $P < 0.05$;夜间抑酸效应:胃内 pH>4 总时间,EM 和 PM 分别是 (2.25 ± 1.2) h 和 (3.67 ± 1.2) h, $P < 0.05$ ^[6]。另一项涉及 15 例患者的研究也同样证实,给予相同剂量奥美拉唑后,PM 患者胃 pH 明显高于 hetEM 和 homoEM 患者,而后两种代谢型患者的胃 pH 相似;并且在白天给所有患者以相同剂量奥美拉唑后,夜间 hetEM 和 homoEM 患者胃中 pH 再次下降,而 PM 患者几乎不降;这也说明奥美拉唑在 hetEM 和 homoEM 患者中代谢快而在 PM 患者中代谢较慢^[7]。

可见,不同 PPI 代谢型的患者对相同 PPI 剂量反应不同,PM 患者 PPI 作用时间长于 EM 患者。

2.2 PPI在根除幽门螺杆菌中的作用

PPI 不仅有良好的抑酸效果,而且在以抑酸为基础的三联和四联幽门螺杆菌根治性治疗中也发挥重要作用。*CYP2C19* 通过改变 PPI 代谢型对幽门螺杆菌根除率产生较大影响。PPI 与抗生素联用形成三联疗法;三联疗法再联合 CYP2C19 酶抑制药如克拉霉素则形成四联疗法。虽然 PPI 无法直接根除幽门螺杆菌,但维持胃内正常 pH 却对抗菌药物发挥作用十分重要。

对于 PM 患者,由于 PPI 代谢较缓慢,抑酸作用可维持相对长时间,通常三联疗法对幽门螺杆菌治疗作用良好;而对于 homoEM 和 hetEM 患者,由于 PPI 仅维持在较低水平,故三联疗法效果常不

理想, 常使用三联疗法。众多临床研究也证实了三联疗法的优势。Tanigawara 等^[8]在对 homoEM、hetEM 和 PM 患者使用奥美拉唑 (20mg bid) 联合阿莫西林 (500mg qid) 进行 1 周治疗后, homoEM 和 hetEM 患者的幽门螺杆菌根除率分别为 40% 和 42%, 明显低于 PM 患者; 在 Chaudhry 等^[9]的研究中, 当在此二联疗法基础上联用克拉霉素 (200mg qid) 进行为期 1 周的治疗后, homoEM 和 hetEM 患者的幽门螺杆菌根除率分别达到 75% 和 88%。克拉霉素通过减弱 homoEM 和 hetEM 患者中 CYP2C19 酶的活性以延长奥美拉唑作用时间, 提高 homoEM 和 hetEM 患者的幽门螺杆菌根除率。

2.3 对PPI治疗的影响

虽然大多数研究表明 CYP2C19 对 PPI 治疗有较大影响, 但仍有一些研究显示二者之间在一些情况下无明显相关性。Ji 等^[10]仅使用奥美拉唑 (20mg qd) 对 PU 进行治疗, 其第 6 周治愈率在 EM 和 PM 患者中分别为 87.5% 和 86.4%, 二者没有显著性差异。在三联疗法治疗时, 对 58 例患者使用奥美拉唑 (20mg bid) 联合阿莫西林 (500mg tid) 与克拉霉素 (200mg tid) 进行 1 周治疗, 结果 3 种代谢型个体幽门螺杆菌根除率为 76.2%、88.9% 和 90.0%^[11], 3 种代谢型的幽门螺杆菌根除率差异不如 Chaudhry 等的研究结果显著。

这些研究表明在某些情况下, 奥美拉唑的 3 种代谢型并不完全和幽门螺杆菌根除率对应。可能原因: ①奥美拉唑的代谢虽然主要与 CYP2C19 相关, 但 CYP3A4 也会对 PPI 代谢产生一定影响; Sapone 等^[8]的研究表明, 对 hetEM 患者, 若其 CYP3A4 亦为杂合子, 如 CYP3A4 wt/*1B (或 *2 或 *3), 幽门螺杆菌根除率也可明显升高; ②奥美拉唑代谢速率与患者年龄相关, Ishizawa 等^[12]的研究表明 EM 老年人其实际的代谢活性可以存在很大个体差异, 老年人 EM 和 PM 个体的实际代谢活性的差距较年轻人小得多; 对 28 名老年和 23 名年轻日本人的奥美拉唑代谢情况进行的研究显示, 服药 6h 后老年人和年轻人的奥美拉唑稳态分布容积分别为 (219 ± 115)mL · kg⁻¹ 和 (107 ± 44.5) mL · kg⁻¹, 年轻人的分布容积明显小于老年人。如果根据个体的代谢类型进行统计, homoEM、hetEM 和 PM 3

者的稳态分布容积之间的差别明显较小, 甚至 PM 代谢型个体稳态分布容积小于 homoEM 和 hetEM 个体, 分别为 (110 ± 51) mL · kg⁻¹、(178 ± 142) mL · kg⁻¹、(173 ± 79) mL · kg⁻¹, 可见此时代谢类型已不是影响奥美拉唑代谢的主要因素, 年龄成为主要影响因素; ③奥美拉唑代谢率还可能与其它未知因素相关。

总之, 虽然 CYP2C19 在幽门螺杆菌根除中十分重要, 但并不是影响根除率的唯一因素, 对其它因素的研究仍有待加深。

3 对PPI与其它药物相互作用的影响

阿司匹林与氯吡格雷是对冠心病进行预防和治疗的关键药物, 由于其应用增加了溃疡和消化道出血的风险, 且后两者同样可发展为致命疾病, 所以在应用氯吡格雷和阿司匹林的同时联合 PPI 以促进溃疡的愈合就成了不错的选择。然而有研究显示氯吡格雷和 PPI 联合应用会降低氯吡格雷药效, 从而增加心血管事件风险。Burkard 等^[13]的研究显示, 在经皮冠状动脉介入术 (PCI) 后的患者中, 应用 PPI 为发生心肌梗死的两个独立危险因素之一。而 Fernando 等^[14]所进行的随机双盲安慰剂对照试验亦显示埃索美拉唑与氯吡格雷联合应用可降低氯吡格雷的抗血小板作用。

氯吡格雷只有在肝脏中被 CYP2C19 酶等细胞色素酶转化为氯吡格雷活性代谢产物 (CL-AM) 才能抑制血小板聚集。有研究显示, 当联合应用奥美拉唑 (20 ~ 40mg qd) 与氯吡格雷时, CYP2C19 酶对氯吡格雷的代谢作用减弱, 使 CL-AM 水平降低, 其对血小板聚集的抑制作用亦可降低 20%^[15]。

在 CYP2C19 不同的个体中, 氯吡格雷与奥美拉唑的相互作用也不尽相同。在 homoEM 个体中, 当联合应用奥美拉唑与氯吡格雷时, 平均血小板聚集抑制 (IPA) 为 51.2%; 在 hetEM 或 PM 个体中联合应用二者后, 平均 IPA 明显下降至 33.3%, 说明 homoEM 个体中奥美拉唑对氯吡格雷的抑制作用明显大于 hetEM 或 PM 个体^[16]。

总之, CYP2C19 和个体对 PPI 的代谢类型密切相关, 直接影响 PPI 的抑酸作用; 同时其也影响 PPI 与氯吡格雷的相互作用。PM 患者可以使用较 homoEM 和 hetEM 患者小剂量的 PPI 而达到相

同的抑酸、根除幽门螺杆菌以及治疗 PU 的效果。homoEM 个体中奥美拉唑对氯吡格雷的抑制作用明显大于 hetEM 或 PM 个体。虽然 PPI 是临床广泛使用且疗效较确切的药物, 其在使用时仍需个体化用药; 而临床许多药物的代谢过程更复杂、治疗窗更窄、不良反应更大、药物间相互作用更加广泛, 因此更需精细调节用药剂量以最大限度发挥药物作用、减少不良反应。

【参考文献】

- [1] Zhou SF, Di YM Chan E, et al. Clinical Pharmacogenetics and Potential Application in Personalized Medicine [J]. *Curr Drug Metab*, 2008, 9 (8): 738-784.
- [2] Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, et al. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2008, 392 (6): 1093-1108.
- [3] 李晓宇, 刘皋林. CYP450 酶特性及其应用研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2008, 13 (8): 942-946.
- [4] Satyanarayana CR, Devendran A, Sundaram R, et al. Genetic Variations and Haplotypes of the 5' Regulatory Region of CYP2C19 in South Indian Population [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2009, 24 (2): 185-193.
- [5] Rosemary J, Adithan C. The Pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: Ethnic Variation and Clinical Significance [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2007, 2 (1): 93-109.
- [6] 牛春燕, 罗金燕, 木尼拉, 等. CYP2C19 基因多态性与质子泵抑制剂对消化性溃疡患者抑酸效应的关系 [J]. *世界华人消化杂志*, 2007, 15 (19): 2151-2155.
- [7] 胡祥鹏. CYP2C19 基因多态性对奥美拉唑药代动力学和药效学影响的研究 [D]. 安徽: 安徽医科大学内科学, 2006.
- [8] Tanigawara Y, Aoyama N, Kita T, et al. CYP2C19 genotype-related efficacy of omeprazole for the treatment of infection caused by *Helicobacter pylori* [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1999, 66(5): 528-534.
- [9] Chaudhry AS, Kochhar R, Kohli KK. Genetic polymorphism of CYP2C19 & therapeutic response to proton pump inhibitors [J]. *Indian J Med Res*, 2008, 127 (6): 521-530.
- [10] Ji S, Kim HS, Kim JW, et al. Comparison of the efficacy of rabeprazole 10 mg and omeprazole 20 mg for the healing rapidity of peptic ulcer diseases [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21 (9): 1381-1387.
- [11] Inaba T, Mizuno M, Kawai K, et al. Randomized open trial for comparison of proton pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in relation to CYP2C19 genotype [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17 (7): 748-753.
- [12] Ishizawa Y, Yasui-Furukori N, Takahata T, et al. The effect of aging on the relationship between the cytochrome P450 2C19 genotype and omeprazole pharmacokinetics [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44 (11): 1179-1189.
- [13] Burkard T, Kaiser CA, Brunner-La Rocca H, et al. Combined clopidogrel and proton pump inhibitor therapy is associated with higher cardiovascular event rates after percutaneous coronary intervention: a report from the BASKET trial [J]. *J Intern Med*, 2012, 271(3): 257-263.
- [14] Fernando H, Bassler N, Habersberger J, et al. Randomized double-blind placebo-controlled crossover study to determine the effects of esomeprazole on inhibition of platelet function by clopidogrel [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9 (8): 1582-1589.
- [15] Tantry US, Kereiakes DJ, Gurbel PA. Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors: Influence of Pharmacological Interactions on Clinical Outcomes and Mechanistic Explanations [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4 (4): 365-380.
- [16] Furuta T, Iwaki T, Umemura K. Influences of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70 (3): 383-392.