

基于 CYP2C19 基因多态性比较 2 种疗法在 HP 阳性十二指肠球部溃疡中的应用

赵寅生 王教学 吴黎黎 王芝涛 黄其峰 贾健安

【摘要】目的 探讨 2 种三联疗法在幽门螺杆菌(HP)阳性的十二指肠球部溃疡患者中的应用效果,及其与 CYP2C19 基因多态性之间的关系。**方法** 以 2018 年 1 月至 2020 年 11 月中国人民解放军联勤保障部队第 901 医院收治的 156 例 HP 阳性的十二指肠球部溃疡患者作为研究对象,根据患者的入院日期,分为对照组和观察组,其中 2018 年 1 月至 2019 年 1 月就诊患者为对照组,共 78 例,给予奥美拉唑三联疗法(奥美拉唑+阿莫西林+克拉霉素);2019 年 2 月至 2020 年 11 月入院患者为观察组,共 78 例,给予雷贝拉唑三联疗法(雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素)。采用 DNA 微阵列基因芯片法检测分析所有患者的 CYP2C19 基因型[分为快代谢型(EM),中间代谢型(IM),慢代谢型(PM)],观察 2 种治疗方法对 HP 阳性十二指肠球部溃疡患者的临床治疗效果和不良反应情况,并分析治疗效果与 CYP2C19 基因多态性的关系。**结果** 两组患者不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组各代代谢型之间临床治愈率、HP 根除率差异无统计学意义($P>0.05$);对照组 EM 型临床治愈率、HP 根除率低于 PM 和 IM 型,差异有统计学意义($P<0.05$)。相同代谢型之间,观察组 EM 型患者临床治愈率、HP 根除率高于对照组 EM 型患者,差异有统计学意义($P<0.05$),IM 型和 PM 型患者观察组与对照组临床治愈率、HP 根除率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 在 HP 阳性十二指肠溃疡患者的治疗中,奥美拉唑的疗效受 CYP2C19 基因型多态性的影响较大,而对雷贝拉唑的疗效影响较小。

【关键词】 基因多态性;三联疗法;十二指肠球部溃疡,HP 阳性
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.02.009

十二指肠球部溃疡患者中约 80% 为幽门螺旋杆菌阳性,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)感染对其愈合和复发具有较大的影响,及时去除 HP 感染对于溃疡治疗有重要作用^[1]。目前,临床上最有效的清除和抑制幽门螺旋杆菌感染的治疗方案是采用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)药物为基础的三联疗法^[2-3]。CYP2C19 是细胞色素 P450 同工酶家族的重要成员,在 PPI 药物的代谢过程中起着至关重要的作用。有研究^[4]表明, PPI 的代谢依赖于肝脏细胞色素 P450 酶系,药效学和药动学均受到 CYP2C19 基因多态性的影响,且不同的 PPI 受到的影响程度不同。故本研究对 156 例 HP 阳性的十二指肠球部溃疡患者进行分组,采用 2 种治疗方案,观察 2 种治疗方案的临床效果,并分析其与 CYP2C19 基因多态性之间的关系,旨在为其临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择中国人民解放军联勤保障部队第 901 医院 2018 年 1 月至 2020 年 11 月收治的 156 例

HP 阳性十二指肠球部溃疡患者作为研究对象,按照就诊日期分组,2018 年 1 月至 2019 年 1 月就诊患者为对照组,2019 年 2 月至 2020 年 11 月就诊患者为观察组,每组患者各 78 例。两组患者基线资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较

项目	对照组($n=78$)	观察组($n=78$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	43.25±3.16	43.33±3.11	0.159	0.437
性别(男/女,例)	45/33	48/30	0.240	0.624
病程(年)	3.39±0.36	3.45±0.32	0.100	0.136
身体质量指数(kg/m ²)	22.56±0.58	22.74±0.63	0.206	0.418
饮酒[例(%)]	18(23.08)	20(25.64)	0.139	0.709
吸烟[例(%)]	10(12.82)	9(11.54)	0.060	0.807
内镜下溃疡平均直径(cm)	1.88±0.35	1.91±0.39	0.506	0.307
内镜下溃疡人均数量(个)	2.39±0.41	2.46±0.43	1.041	0.150

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①经病理学检查或 C¹⁴-尿素呼吸试验证实为 HP 感染者;②近期末服用治疗幽门螺旋杆菌药物者。排除标准:①相关药物过敏者;②上消化道手术史者;③妊娠哺乳期妇女;④癌症及急性上消化道出血者。所有患者均已知晓此研究并签署知情同意书。

1.3 方法 对照组患者给予奥美拉唑三联疗法治疗:

基金项目:安徽省自然科学基金项目(项目编号:2008085QH372)
作者单位:230031 安徽合肥 中国人民解放军联勤保障部队第 901 医院检验科(赵寅生,吴黎黎,黄其峰,贾健安),消化科(王教学),血液科(王芝涛)
通信作者:黄其峰,283852739@qq.com

奥美拉唑肠溶胶囊(国药准字 H20065588,浙江京新药业股份有限公司)20 mg + 阿莫西林胶囊(国药准字 H21021274,吉林敖东集团大连药业股份有限公司)1.0 g + 克拉霉素缓释片(国药准字 H20052746,莱阳市江波制药有限责任公司)0.5 g,1天2次,口服1周后继续给予20 mg/d的奥美拉唑进行胃酸抑制治疗,1周为1个疗程,共治疗2个疗程。观察组患者给予雷贝拉唑三联疗法治疗:雷贝拉唑肠溶胶囊(国药准字 H20061220,济川药业集团有限公司)20 mg + 阿莫西林胶囊(国药准字 H21021274,吉林敖东集团大连药业股份有限公司)1.0 g + 克拉霉素缓释片(国药准字 H20052746,莱阳市江波制药有限责任公司)0.5 g,1天2次,口服1周后之后继续给予20 mg/d的雷贝拉唑进行胃酸抑制治疗,1周为1个疗程,共治疗2个疗程。所有患者均电话随访,记录治疗期间不良反应及胃肠道改善情况,治疗4周后所有患者复查胃镜,观察溃疡恢复情况并进行HP测定。

1.4 基因型检测

1.4.1 仪器及试剂 全血基因组DNA提取试剂盒、CYP2C19检测试剂盒、BR-526全自动杂交仪、ET-3.0生物芯片阅读仪均来自于上海百傲;PCR扩增仪为东胜ETC811。

1.4.2 检测方法

1.4.2.1 样本DNA的提取和制备 治疗前采集患者静脉血2 mL于EDTA抗凝管,充分混匀,通过磁珠提取法进行DNA的提取和纯化。使用TE缓冲溶液将DNA的浓度控制在10~60 ng/ μ L。

1.4.2.2 PCR的扩增 于扩增管中配制25 μ L PCR反应体系:1 μ L的反应液A,5 μ L的DNA模板,19 μ L的反应扩增液体;将扩增管置于扩增仪中,按照此条件循环扩增:首先在50 $^{\circ}$ C条件下反应5 min,接着在94 $^{\circ}$ C条件下进行5 min的预变性,之后在94 $^{\circ}$ C条件下反应25 s,然后在48 $^{\circ}$ C条件下反应40 s,最后72 $^{\circ}$ C条件下反应30 s,按照这样的条件进行35个循环,72 $^{\circ}$ C 5 min。每个样本需要扩增2个位点,681G/A,636G/A位点的特异性引物均来自自扩增试剂盒。

1.4.2.3 杂交显色和结果的判读 取全自动杂交仪,将基因芯片放入其中,之后将显色液、洗液、抗体液、杂交反应液以及预杂交液加入到相应的位置,杂交。完成后,通过生物芯片阅读仪对芯片进行阅读,最后的数据分析和图像扫描采用基因芯片图像分析软件进行。根据CYP2C19的基因型,可以将其代谢型分为:快代谢型(extensive metabolizer, EM),基因型为*1/*1

(681GG, 636GG);中间代谢型(intermediate metabolizer, IM)基因型为*1/*2(681GA, 636GG)、*1/*3(681GG, 636GA);慢代谢型(poor metabolizer, PM),基因型为*2/*2(681AA, 636GG)、*2/*3(681GA, 636GA)、*3/*3(681GG, 636AA)。见图1。

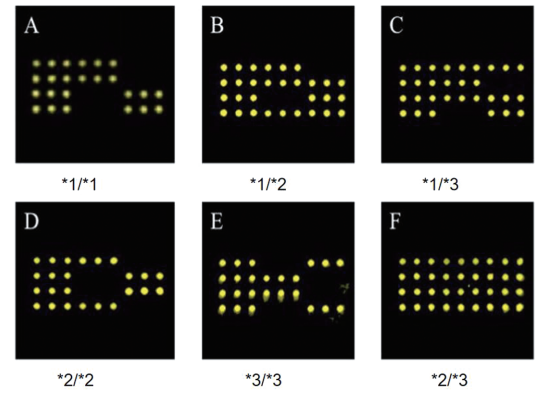


图1 CYP2C19 基因型

1.5 疗效评价 治疗4周后,胃镜下观察溃疡变化情况,患者临床症状消失,且溃疡愈合或处于瘢痕期,为临床治愈;患者临床症状减轻,溃疡好转,未有愈合,为有效;患者症状无变化或加重,为无效^[5]。停药4周后,做HP检查。HP检查使用C¹⁴-尿素呼吸试验,结果阳性为根除失败,阴性为根除成功。

1.6 统计学方法 采用SPSS 20.00对数据进行整理分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用t检验。计数资料以率和构成比表示,多组比较和组间两两比较,均采用 χ^2 检验,如期望数>5,则选择皮尔逊 χ^2 检验,如期望数<5,则选择似然比 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,计数资料多组间两两比较 $P < 0.05/n$ 。

2 结果

2.1 CYP2C19 基因型分布 两组患者CYP2C19基因型分布差异无统计学意义($\chi^2 = 0.115, P = 0.944$)。见表1。

表1 两组患者CYP2C19 基因型分布

组别	例数	EM	IM	PM
对照组	78	35(44.87)	31(39.74)	12(15.39)
观察组	78	33(42.31)	32(41.03)	13(16.66)

注:EM为快代谢型,IM为中间代谢型,PM为慢代谢型。

2.2 两组患者不良反应发生情况比较 对照组中不良反应共5例,发生率为6.41%,1例头晕,2例轻度腹泻,2例消化不良;观察组中不良反应共4例,发生率为5.13%,1例头晕,2例轻度腹泻,1例消化不良。

两组患者不良反应差异无统计学意义($\chi^2=0.000, P=1.000$)。

2.3 两组患者 CYP2C19 不同基因型临床治愈率比较

观察组各代谢型之间临床治愈率差异无统计学意义($P>0.05$);对照组 EM 型临床治愈率低于 PM 和 IM 型,差异有统计学意义($P<0.05$)。相同代谢型之间,观察组 EM 型患者临床治愈率高于对照组 EM 型患者,差异有统计学意义($P<0.05$),IM 型和 PM 型患者观察组与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 CYP2C19 基因型与治愈率的关系

项目	对照组	观察组	χ^2 值	P 值
EM	51.43(18/35)	84.85(28/33)	10.572	0.001
IM	87.10(27/31) ^①	93.75(30/32)	0.221	0.638
PM	83.33(10/12) ^①	92.31(12/13)	0.158	0.874
χ^2 值	11.180	1.054		
P 值	0.004	0.590		

注:EM 为快代谢型,IM 为中间代谢型,PM 为慢代谢型;与同组 EM 相比,^① $P<0.05$ 。

2.4 两组患者 CYP2C19 基因型与 HP 根除率的关系

观察组各代谢型之间 HP 根除率差异无统计学意义($P>0.05$);对照组 EM 型 HP 根除率低于 PM 和 IM 型,差异有统计学意义($P<0.05$)。相同代谢型之间,观察组 EM 型患者 HP 根除率高于对照组 EM 型患者,差异有统计学意义($P<0.05$),IM 型和 PM 型患者观察组与对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 CYP2C19 基因型与 HP 根除率的关系

项目	对照组	观察组	χ^2 值	P 值
EM	74.29(26/35)	96.97(32/33)	5.227	0.022
IM	96.77(30/31) ^①	96.88(31/32)	0.001	0.982
PM	100.00(12/12) ^①	100.00(13/13)	-	-
χ^2 值	11.003	0.740		
P 值	0.004	0.691		

注:EM 为快代谢型,IM 为中间代谢型,PM 为慢代谢型;与同组 EM 相比,^① $P<0.05$ 。

3 讨论

细胞色素 P450 酶系是一组由超家族基因编码合成的同工酶,其功能结构均存在一定程度的相关性^[6]。而 CYP2C19 是最为常见的一种肝微粒体,虽然含量相对较低,但在东方人群中高达 20%^[7]。我国

CYP2C19 等位基因主要是 *1, *2, *3 型,其中 CYP2C19 *1 是野生型,编码的酶具有正常的活性;CYP2C19 *2 和 CYP2C19 *3 均为突变型,其中 CYP2C19 *2 是人体外显子中的 681 位点发生 G-A 突变,CYP2C19 *3 是 636 位点发生 G-A 突变,突变的 *2 和 *3 型编码的酶无活性,进而影响药物的代谢^[8]。相关研究^[9]显示,CYP2C19 基因多态性对 PPI 的影响较明显^[10],中国人群 CYP2C19 基因的检测可通过对 *2、*3 位点的检测覆盖。

奥美拉唑是一种代谢产物为美拉唑砒的脂溶性代谢产物,具有一定的弱碱性,通过其代谢产物与 CYP2C19 酶结合发挥作用。由于其结合能力远超 CYP3A4,故奥美拉唑的药物代谢主要是通过 CYP2C19 进行调控,具有显著的个体特性^[11]。雷贝拉唑是第二代质子泵抑制剂,通过非酶途径在人体代谢,生成一种名为雷贝拉唑硫醚的化合物,只有少部分经过 CYP3A4 和 CYP2C19 的代谢^[11]。目前,临床上关于 CYP2C19 基因多态性对三联疗法治疗 HP 阳性十二指肠溃疡的影响结论不一^[12]。有研究^[13]指出,杂合子强代谢者和弱代谢者 HP 根除率明显高于纯合子强代谢者。但也有研究者^[14]认为,雷贝拉唑对 HP 感染治疗及胃酸分泌的抑制效果不受 CYP2C19 的影响。本研究中,对照组 EM 型的临床治愈率和 HP 根除率均明显低于 PM 和 IM 型,与相关研究^[13]符合,表明奥美拉唑对 EM 型患者的治疗效果较差;而观察组中各代谢型在临床治愈率和 HP 根除率差异不明显,提示雷贝拉唑受 CYP2C19 基因多态性的影响较小。另本研究中,观察组 EM 型患者临床治愈率和 HP 根除率均明显高于对照组 EM 患者,这可能与雷贝拉唑的强效抑制胃酸分泌有关。有研究^[15]表明,雷贝拉唑抑制胃酸分泌的效果更佳,尤其夜间的抑制效果更好,患者进行雷贝拉唑治疗后 2 h,体内胃酸 HP 升高显著,此时微酸环境可更好的发挥抗生素的疗效。另外雷贝拉唑与质子泵的结合是可逆的,治疗结束后,机体可恢复胃酸分泌且副作用小,安全性较高。

综上所述,奥美拉唑和雷贝拉唑三联疗法对 HP 阳性十二指肠溃疡患者均有较好的治疗效果,在 EM 型患者中雷贝拉唑的疗效明显优于奥美拉唑,且雷贝拉唑受 CYP2C19 基因型多态性的影响相对较小,故在 CYP2C19 基因不明时,可以考虑优先使用雷贝拉唑。

参考文献

- [1] YANG F, GE G, SHEN W, et al. The influence of the Chuyou Yuyang granule on the Toll - like receptor/nuclear factor - κ B signal pathway in *Helicobacter pylori* - positive peptic ulcer patients[J]. *J Cell Biochem*, 2019,120(8):13745 - 13750.
- [2] CELAL U, HATICE E T, ZUHAL A S, et al. The relation of cytotoxin - associated gene - A seropositivity with vitamin B12 deficiency in *Helicobacter pylori* - positive patients[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 9(5):145 - 151.
- [3] NAHID - SAMIEI M, RAHIMIAN G, SHAFIGH M, et al. Enhanced frequency of CD19⁺ IL - 10⁺ B cells in human gastric mucosa infected by *Helicobacter pylori* [J]. *Am J Med Sci*, 2020, 359(6):347 - 353.
- [4] PAN W, ZHANG H, WANG L, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and kidney damage in patients with peptic ulcer[J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1):1028 - 1034.
- [5] 职鹏. 三联疗法联合生长抑素治疗 Hp 阳性十二指肠溃疡合并上消化道出血的疗效及对炎性因子水平的影响[J]. *临床医学*, 2020,40(12):104 - 106.
- [6] DORE M P, SORO S, NIOLU C, et al. Clinical features and natural history of idiopathic peptic ulcers; a retrospective case - control study[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2019, 54(3):1 - 7.
- [7] SAŁAGACKA - KUBIAK A, ŻEBROWSKA - NAWROCKA M, JELEŃ A, et al. CYP2C19 * 2 polymorphism in Polish peptic ulcer patients[J]. *Pharmacol Rep*, 2019,71(2):272 - 275.
- [8] 吴黎黎,张素梅,邵璇璇,等. 安徽省上消化系统疾病患者 CYP2C19 基因多态性研究[J]. *预防医学*, 2021,33(1):31 - 34.
- [9] DEGUCHI H, YAMAZAKI H, YAMAMOTO Y, et al. Association between parental history of *Helicobacter pylori* treatment failure and treatment failure in the offspring[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019,5(3):25 - 29.
- [10] 周洁,吕小林,聂益军,等. 南昌地区消化道溃疡患者奥美拉唑药物相关 CYP2C19 基因多态性分布[J]. *实验与检验医学*, 2020,38(5):813 - 815,846.
- [11] 温伟杰. CYP2C19 多态性对奥美拉唑和阿莫西林、克拉霉素三联疗法治疗幽门螺杆菌疗效的影响[J]. *中国现代医生*, 2018,56(19):35 - 37.
- [12] 蒲强红,吕秋菊. 中国人群中 CYP2C19 基因多态性对质子泵抑制药治疗十二指肠溃疡疗效影响的 Meta 分析[J]. *中国药师*, 2017,20(9):1596 - 1600.
- [13] 刘群. 研究奥美拉唑、雷贝拉唑对十二指肠溃疡患者的抑酸效应及与 CYP2C19 基因多态性的关系[J]. *中国实用医药*, 2016,11(33):53 - 55.
- [14] 张韬,辛汉,矫正,等. CYP2C19 基因多态性对兰索拉唑治疗胃溃疡临床疗效及不良反应的影响[J]. *实用临床医学*, 2015,16(8):7 - 8,29.
- [15] 张宇光,孙艳莉,周晓初,等. CYP2C19 基因多态性对胃溃疡患者抗 Hp 治疗的影响[J]. *成都医学院学报*, 2013, 8(3):310 - 312.

(2021 - 06 - 24 收稿)

(本文编校:张迪,崔月婷)