

雷贝拉唑联合四联疗法治疗不同 CYP2C19 基因代谢型幽门螺旋杆菌阳性慢性胃炎的疗效观察

靳 斌, 朱玉侠, 张永红, 赵梦云, 张雪丽, 王 林, 路 伟, 李 蓉, 孔祥云, 赵明星, 姜登鹤, 张丽秋
西安市第一医院, 陕西 西安 710002

摘要: **目的** 探讨雷贝拉唑钠肠溶片联合四联疗法治疗不同细胞色素氧化酶 P450 2C19 (CYP2C19) 基因代谢型幽门螺旋杆菌阳性慢性胃炎的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 2 月—2018 年 10 月在西安市第一医院消化科住院的 240 例幽门螺旋杆菌阳性慢性胃炎患者作为研究对象, 经基因检测确定了 CYP2C19 基因型, 其中快代谢型 (EM)、中等代谢型 (IM)、慢代谢型 (PM) 各 80 例。每种代谢型患者再随机分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组患者均行四联疗法, 静脉泵入注射用泮托拉唑钠, 40 mg 溶于生理盐水 50 mL, 2 次/d; 静脉泵入注射用阿莫西林钠克拉维酸钾, 1.2 g 溶于生理盐水 50 mL, 2 次/d; 口服胶体酒石酸铋胶囊 220 mg, 2 次/d; 口服克拉霉素片, 500 mg/次, 2 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服雷贝拉唑钠肠溶片, 1 片/次, 2 次/d。两组患者均连续治疗 14 d。完全停药 1 月后行呼气试验检测。观察患者的幽门螺旋杆菌根除率, 比较不良反应发生情况。**结果** EM 型治疗组与对照组根除率比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); IM 型、PM 型治疗组与对照组根除率比较, 差异无统计学意义。3 个治疗组中, PM 型根除率 (95.0%) 最高, IM 型根除率 (77.5%) 次之, EM 型根除率 (57.5%) 最低, 组间根除率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 个对照组中, PM 型根除率 (97.5%) 最高, IM 型根除率 (92.5%) 次之, EM 型根除率 (82.5%) 最低, 组间根除率比较差异无统计学意义。**结论** 以泮托拉唑静点为基础的四联疗法受 CYP2C19 基因多态性的影响小。但对于快代谢型加用雷贝拉唑钠肠溶片可提高幽门螺旋杆菌根除率, 效果较中等代谢型、慢代谢型明显。

关键词: 雷贝拉唑钠肠溶片; 四联疗法; 慢性胃炎; 幽门螺旋杆菌; CYP2C19; 基因多态性

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2019)07 - 2015 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.07.018

Clinical observation of rabeprazole combined with quadruple therapy for different CYP2C19 gene-metabolic *Helicobacter pylori*-positive chronic gastritis

JIN Bin, ZHU Yu-xia, ZHANG Yong-hong, ZHAO Meng-yun, ZHANG Xue-li, WANG Lin, LU Wei, LI Rong, KONG Xiang-yun, ZHANG Li-qiu, ZHAO Ming-xing, JIANG Deng-ge
First Hospital of Xi'an, Xi'an 710002, China

Abstract: Objective To observe the clinical curative effect of Rabeprazole Sodium Enteric-coated Tablets combined with quadruple therapy for different CYP2C19 gene-metabolic *Helicobacter pylori*-positive chronic gastritis. **Methods** Patients (240 cases) with *Helicobacter pylori*-positive chronic gastritis in First Hospital of Xi'an from February 2015 to October 2018 were selected, and was confirmed CYP2C19 genotype by genetic testing. Patients of extensive metabolizer, intermediate metabolizers, and poor metabolizer had 80 cases. Each metabolic patients were divided into control group (40 cases) and treatment group (40 cases). Patients in the control group were treated with quadruple therapy. Patients in the control group were iv administered with Pantoprazole sodium for injection, 40 mg dissolved in 50 mL normal saline, twice daily; also iv administered with Amoxicillin sodium and Clavulanate potassium for injection with 1.2 g dissolved in 50 mL normal saline, twice daily; and po administered with Colloidal Bismuth Tartrate Capsules 220 mg and Clarithromycin Tablets 500 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were po administered with Rabeprazole Sodium Enteric-coated Tablets on the basis of the control group, 1 tablet/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 14 d. One month after complete withdrawal, breath test was performed. After treatment, the eradication rate of *H. pylori* was

收稿日期: 2019-02-21

基金项目: 陕西省科学技术研究发展计划项目 (2016SF-197)

作者简介: 靳 斌 (1972—), 男, 四川人, 副主任医师, 医学博士, 从事消化系统疾病的诊断及治疗。E-mail: ylywt006@126.com

evaluated, and incidences of adverse reactions were compared. **Results** After treatment, the eradication rates in the EM-type treatment group was significantly lower than that in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference of eradication rate between IM-type treatment group and control group. Among the three treatment groups, PM type eradication rate (95.0%) was the highest, IM type eradication rate (77.5%) was the second, and EM type eradication rate (57.5%) was the lowest, and there was significant difference between groups ($P < 0.05$). Among the three control groups, PM type eradication rate (97.5%) was the highest, IM type eradication rate (92.5%) was the second, and EM type eradication rate (82.5%) was the lowest, and there was no significant difference between the two groups. **Conclusion** The quadruple therapy based on intravenous drip of pantoprazole is less affected by the CYP2C19 gene polymorphism. However, for fast metabolizing type, the combination with Rabeprazole Sodium Enteric-coated Tablets can increase the *H. pylori* eradication rate, which is more effective than the intermediate metabolite and slow metabolizing types.

Key words: Rabeprazole Sodium Enteric-coated Tablets; quadruple therapy; chronic gastritis; *Helicobacter pylori*; CYP2C19; gene polymorphism

幽门螺旋杆菌是一种革兰阴性杆菌，螺旋形，微需氧，1983 年首次从慢性活动性胃炎患者的胃黏膜活检组织中分离成功。幽门螺旋杆菌感染与慢性胃炎、消化性溃疡、MALT 淋巴瘤、胃癌等关系密切。1994 年，世界卫生组织属下的国际癌症研究机构将幽门螺旋杆菌列为人类胃癌的第 I 类致癌原，因此根除幽门螺旋杆菌是消化科医生一项重要的临床工作。在临床根除幽门螺旋杆菌的治疗中发现，有些患者一次可以根除成功，而有些患者经多次正规治疗仍不能彻底根除。同样的治疗方案对于不同的患者的根除效果确是不同的。研究认为，代谢酶基因多态性或许与此有关^[1]。西娜等^[2]比较雷贝拉唑四联疗法、奥美拉唑四联疗法进行胃溃疡的治疗，结果雷贝拉唑四联法根除率更高，疗效更显著，安全性相当，且受 CYP2C19 基因型影响程度较小。质子泵抑制剂如泮托拉唑主要由药物代谢酶 CYP2C19 代谢，认为 CYP2C19 基因代谢型不同可能对泮托拉唑的代谢能力也不同^[3]。本研究旨在比较以雷贝拉唑联合泮托拉唑为基础的一线治疗方案对幽门螺旋杆菌根除率与 CYP2C19 基因型多态性的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2015 年 2 月—2018 年 10 月在西安市第一医院消化科住院的 240 例幽门螺旋杆菌阳性慢性胃炎患者作为研究对象，其中男性 120 例，女性 120 例，年龄 25~70 岁；所有患者均经胃镜证实。本研究经过医院伦理委员会批准，患者均知情同意。

排除标准：排除存在严重心、肝、肾、肺疾病，恶性肿瘤，妊娠、哺乳期患者；排除对本研究所用药物过敏者；排除治疗前 4 周使用过质子泵抑制剂、

H₂ 受体抑制剂、抗生素和铋剂患者。

1.2 药物

注射用泮托拉唑钠由扬子江药业集团有限公司生产，规格 40 mg/支，产品批号 150202、170802；注射用阿莫西林钠克拉维酸钾由华北制药股份有限公司生产，规格 1.2 g/支，产品批号 150208、170107；克拉霉素分散片由扬子江药业集团有限公司生产，规格 0.125 g，产品批号 150216、170612；胶体酒石酸铋胶囊由山西新宝源制药有限公司生产，规格 55 mg（以铋计算），产品批号 150205、170618；雷贝拉唑钠肠溶片由晋城海斯制药有限公司生产，规格 20 mg/片，产品批号 20150106、20170121。

1.3 分组

治疗前所有经胃镜确诊慢性胃炎患者均进行 ¹³C 或 ¹⁴C 呼气试验，检测结果阳性确定为幽门螺旋杆菌阳性慢性胃炎患者。新鲜采集患者外周静脉血，使用核酸提取纯化试剂盒参照使用说明书操作提取基因组 DNA。根据人 CYP2C19 基因分型检测试剂盒说明，CYP2C19 基因*2(c.681G>A)和*3(c.636G>A)型反应体系（2G，2A，3G，3A）均做空白和质控对照，分别按反应液 23 μL、反应酶 1 μL、样本 DNA 2 μL 反应体系。按如下程序：37 °C、2 min；95 °C、3 min；95 °C、30 s；56 °C、30 s；65 °C、45 s，10 cycles；95 °C、30 s；56 °C、30 s（采集荧光，标记物为 ROX，FAM），65 °C、45 s，25 °C、1 min，4 °C 保持。取出 PCR 产物，2~8 °C 保存。空白体系 Ct（FAM）值与 Ct（ROX）值均应 ≥25。质控体系 Ct（ROX）值均应 ≤16。DNA 样本检测反应体系内参扩增曲线 Ct（ROX）≤20，在内参 Ct（ROX）正常情况下，计算目的检测信号 Ct（FAM）值与内参信号 Ct（ROX）的差值绝对值。

经基因检测确定了CYP2C19基因型入选的240例幽门螺旋杆菌阳性慢性胃炎患者，其中快代谢型(EM, CYP2C19*1/*1)、中等代谢型(IM, CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3)、慢代谢型(PM, CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3、CYP2C19*3/*3)各80例。每种代谢型患者再随机分为对照组和治疗组，每组各40例。其中EM型中男38例，女42例，平均年龄(45.2±6.8)岁，吸烟32例，饮酒24例；IM型中男36例，女44例，平均年龄(44.8±7.1)岁，吸烟35例，饮酒26例；PM型中男46例，女34例，平均年龄(43.9±6.5)岁，吸烟30例，饮酒22例。各组患者在年龄、性别、吸烟、喝酒等方面无明显统计学差异，具有临床可比性。

1.4 治疗方法

对照组患者均行四联疗法，静脉泵入注射用泮托拉唑钠，40 mg 溶于生理盐水 50 mL，2 次/d；静脉泵入注射用阿莫西林钠克拉维酸钾，1.2 g 溶于生理盐水 50 mL，2 次/d；口服胶体酒石酸铋胶囊 220 mg，2 次/d；口服克拉霉素片，500 mg/次，2 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服雷贝拉唑钠肠溶片，1 片/次，2 次/d。两组患者均连续治疗 14 d。完全停药 1 月后行呼气试验检测。

1.5 根除幽门螺旋杆菌的疗效评价标准

完全停药 1 月后复查 ¹³C 或 ¹⁴C 呼气试验，阴性者为根除成功，计算根除率。

$$\text{根除率} = \frac{\text{阴性例数}}{\text{总例数}}$$

1.6 不良反应观察

治疗期间，通过查房观察和询问病情，记录患者发生不良反应如恶心、腹胀、嗝气情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学处理。计数资料以百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 患者幽门螺旋杆菌根除率的比较

EM 型治疗组与对照组根除率比较，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；IM 型、PM 型治疗组与对照组根除率比较，差异无统计学意义。3 个治疗组中，PM 型根除率 (95.0%) 最高，IM 型根除率 (77.5%) 次之，EM 型根除率 (57.5%) 最低，组间根除率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 个对照组中，PM 型根除率 (97.5%) 最高，IM 型根除率 (92.5%) 次之，EM 型根除率 (82.5%) 最低，组间根除率比较差异无统计学意义。见表 1。

表 1 患者组间幽门螺旋杆菌根除率的比较

Table 1 Comparison on HP eradication rate among groups

基因型	组别	n/例	阴性/例	根除率/%
EM	对照	40	33	82.5
	治疗	40	23	57.5*
IM	对照	40	37	92.5
	治疗	40	31	77.5#
PM	对照	40	39	97.5
	治疗	40	38	95.0#

与相同基因型对照组比较：* $P < 0.05$ ；与不同基因型治疗组比较：
$P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group in same genotype; # $P < 0.05$ vs treatment group in different genotype

2.2 患者不良反应发生情况

6 组患者总共发生不良反应 21 例，均为轻度，其中 EM 治疗组 2 例恶心，1 例腹胀；EM 对照组 1 例腹胀，1 例嗝气；IM 治疗组 1 例恶心，2 例腹胀，1 例嗝气；IM 对照组 1 例腹胀，2 例嗝气；PM 治疗组 1 例恶心，3 腹胀，1 例嗝气；PM 对照组 2 例恶心，1 例腹胀，1 例嗝气。3 组不良反应发生率比较无显著差异，见表 2。

表 2 CYP2C19 基因型患者组间不良反应的比较

Table 2 Comparison on adverse reactions in three groups of CYP2C19 genotypes

基因型	组别	n/例	恶心/例	腹胀/例	嗝气/例	不良反应发生率/%
EM	对照	40	0	1	1	5.0
	治疗	40	2	1	0	7.5
IM	对照	40	0	1	2	7.5
	治疗	40	1	2	1	10.0
PM	对照	40	2	1	1	10.0
	治疗	40	1	3	1	12.5

3 讨论

幽门螺旋杆菌呈一种“S”形或弧形的需氧革兰阴性杆菌，可分为I型菌株[空泡毒素(VacA)基因阳性、细胞毒素相关蛋白(CagA)基因阳性]和II型菌株(VacA基因阳性，CagA基因阴性)。幽门螺旋杆菌可通过CagA、VacA、十二指肠溃疡启动基因(DuPA)、肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白(Tip α)等损害机体。现有大量实验显示幽门螺旋杆菌感染与胃肠道疾病密切相关^[4]。流行病学资料显示幽门螺旋杆菌在全球发病率超过50%，尤其在社会经济水平、公共卫生条件相对较低地区，发病率更高^[5]，因此幽门螺旋杆菌已被WHO癌症研究机构归为I类致癌原^[6]。

第5次全国幽门螺旋杆菌感染处理共识报告提出，目前推荐铋剂四联(质子泵抑制剂+铋剂+2种抗菌药物)作为主要的经验治疗根除幽门螺旋杆菌方案^[7]。其中泮托拉唑作为重要的质子泵抑制剂，其治疗消化性溃疡的疗效得到了广泛的认可。泮托拉唑在人体内的代谢与CYP2C19基因多态性也密切相关，主要经过P450(CYP2C19基因)代谢。泮托拉唑CYP2C19基因代谢的作用下产生去甲基作用，接着与硫基结合，形成磺基泮托拉唑。这种硫基结合产物成为血浆中最主要的代谢产物^[3]。基因多态性分为快代谢型、中等代谢型和慢代谢型。相关研究表明，泮托拉唑+枸橼酸铋钾+左氧氟沙星片+阿莫西林克拉维酸钾四联疗法根除幽门螺旋杆菌的疗程10d，受CYP2C19基因型影响不大^[8]。我国的方案是铋剂四联治疗2周，泮托拉唑静点为基础的四联疗法治疗14d在临床上使用的临床疗效与基因型的关系目前尚未见报道。

本研究中，以泮托拉唑静点为基础的四联疗法治疗14d方案根除幽门螺旋杆菌，CYP2C19不同代谢型疗效虽无显著差异，但中等代谢型、慢代谢型根除率较高，疗效比较满意，但快代谢型根除率较低。加用雷贝拉唑后，可较大地提高快代谢型根除率。雷贝拉唑主要经非酶途径代谢为硫醚雷贝拉唑，较少经CYP2C19氧化为去甲基雷贝拉唑以及

经CYP3A4氧化为次磺酰雷贝拉唑，对CYP2C19依赖较小。因此不同CYP2C19代谢型的人群对于雷贝拉唑的药动学特征影响较小，与药物或食物合用时，较少发生相互作用^[9]。提示对于快代谢型的患者可能需要加大质子泵抑制剂的剂量或改用受CYP2C19基因影响小的质子泵抑制剂以达到最佳的治疗效果。

综上所述，以泮托拉唑静点为基础的四联疗法受CYP2C19基因多态性的影响小。但对于快代谢型加用雷贝拉唑钠肠溶片可提高幽门螺旋杆菌根除率，效果较中等代谢型、慢代谢型明显。

参考文献

- [1] Lin Y, Wang H, Gu Z, et al. Effect of CYP2C19 gene polymorphisms on proton pump inhibitor, amoxicillin, and levofloxacin triple therapy for eradication of *Helicobacter Pylori* [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 2701-2707.
- [2] 西娜, 赵冠人, 王雪明, 等. CYP2C19基因多态性对雷贝拉唑与奥美拉唑四联治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡疗效的影响 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2015, 13(5): 36-40.
- [3] 刘英. CYP2C19基因多态性指导消化溃疡质子泵抑制剂及抗Hp治疗的价值 [J]. *海南医学*, 2014, 25(3): 372-375.
- [4] 卢圆媛, 尹伶. 幽门螺杆菌感染与疾病相关性研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(20): 3486-3489.
- [5] Nejati S, Karkhah A, Darvish H, et al. Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders [J]. *Microb Pathog*, 2018, 117: 43-48.
- [6] Wang M Y, Chen C, Shao C, et al. Intact long-type DupA protein in *Helicobacter pylori* is an ATPase involved in multifunctional biological activities [J]. *Microb Pathog*, 2015, 81: 53-59.
- [7] 刘文忠, 谢勇, 陆红, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 [J]. *胃肠病学*, 2017, 22(6): 346-360.
- [8] 黄译莹, 李玲玲, 孙环环, 等. CYP2C19基因多态性对含泮托拉唑四联法治疗幽门螺杆菌疗效的影响 [J]. *中国临床药学杂志*, 2018, 27(5): 325-328.
- [9] 柴蓉蓉, 孟鸽飞, 丁佳宁, 等. 质子泵抑制剂的药动学研究进展 [J]. *中国药师*, 2017, 20(2): 331-333.