

基因多态性对质子泵抑制剂联合阿莫西林与克拉霉素三联疗法根除幽门螺杆菌效果的影响^{*}

姜小建(陕西省西安市中心医院检验科 710003)

【摘要】 目的 探讨 CYP2C19 基因多态性对质子泵抑制剂联合阿莫西林与克拉霉素三联疗法根除幽门螺杆菌(Hp)的影响。**方法** 选择 90 例 Hp 阳性的消化性溃疡患者,随机分成观察组与对照组,每组 45 例,所有患者均于治疗前测定 CYP2C19 基因型,分为 EM、IM 及 PM 型。观察组给予雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素口服,对照组给予奥美拉唑+阿莫西林+克拉霉素口服,两组均治疗 1 周。停药 4 周后检测 Hp 根除情况。**结果** 观察组与对照组 Hp 根除率分别为 85.7%和 77.8%,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组 EM、IM、PM 型 Hp 根除率及各基因分型比较,差异无统计学意义($P>0.05$);对照组 EM 与 IM、EM 与 PM 之间 Hp 根除率差异有统计学意义($P<0.01$),IM 与 PM 间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** CYP2C19 基因多态性对雷贝拉唑联合阿莫西林与克拉霉素三联疗法 Hp 根除率无明显影响,对奥美拉唑联合阿莫西林与克拉霉素三联疗法的 Hp 根除率影响较大。

【关键词】 CYP2C19 基因多态性; 质子泵抑制剂; 幽门螺杆菌根除率

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.21.005 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)21-2796-02

Effect of gene polymorphisms on triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin for eradication of helicobacter pylori* JIANG Xiao-jian (Department of Clinical Laboratory, the Central Hospital of Xi'an, Xi'an, Shaanxi 710003, China)

【Abstract】 Objective To study the CYP2C19 gene polymorphisms on triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin for eradication of helicobacter pylori(Hp). **Methods** 90 peptic ulcer patients of Hp positive were randomly divided into observation group and control group, 45 cases in each group. CYP2C19 genotype in all patients were measured before treatment, and divided into EM, IM and PM. The patients in observation group were given rabeprazole, amoxicillin and clarithromycin orally, and the patients in control group were given omeprazole, amoxicillin and clarithromycin orally. The two groups were treated for 1 week. Hp eradication was detected 4 weeks after drug withdrawal. **Results** The Hp eradication rate in observation group and control group were 85.7% and 77.8%, respectively. There was no statistical difference($P>0.05$). The each genotyping of EM, IM and PM Hp eradication rate in observation group had no statistical difference($P>0.05$). The difference of Hp eradication rate between EM and IM, EM and PM in control group were significant($P<0.01$), and there was no significant difference between IM and PM($P>0.05$). **Conclusion** CYP2C19 gene polymorphisms have no obvious influence on the Hp eradication rate of triple therapy with rabeprazole, amoxicillin and clarithromycin, but greatly affect the Hp eradication rate of the triple therapy with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin.

【Key words】 CYP2C19 gene polymorphisms; proton pump inhibitor; Helicobacter pylori eradication rate

消化性溃疡的主要致病因素是幽门螺杆菌(Hp)感染,目前国内外治疗 Hp 感染的方法主要是采用包括质子泵抑制剂(PPI)及两种抗菌药物在内的三联疗法,而大量研究提示, Hp 根除率的影响因素主要包括细菌对抗菌药物的敏感性、患者的依从性以及 CYP2C19 基因多态性^[1]。本研究旨在比较雷贝拉唑与奥美拉唑为主的三联疗法对 Hp 根除率的影响以及 CYP2C19 基因型对 Hp 根除率的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 2 月至 2013 年 1 月在本院内科就诊的消化性溃疡患者 90 例,均经电子胃镜证实为消化性溃疡,经¹⁴C 呼气试验确诊为 Hp 感染,其中男 52 例,女 38 例,年龄 19~73 岁,平均(43.7±12.6)岁;包括十二指肠溃疡 43 例,胃溃疡 45 例,胃溃疡合并十二指肠溃疡 2 例。排除以下标准:(1)急性上消化道出血;(2)恶性肿瘤、妊娠及药物过敏史者;(3)既往进行过 Hp 根除治疗者;(4)有胃大部切除术;(5)治疗

前 1 个月内使用抗菌药物或抑酸剂治疗者;(6)重症心、肝、肾功能不全者。随机分成观察组与对照组,每组 45 例,两组患者年龄、性别构成、临床症状及溃疡部位等基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 观察组采用雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素三联疗法,雷贝拉唑肠溶片(珠海润都民彤,10 毫克/片)口服,10 毫克/日,1 次/日,早晨空腹顿服;阿莫西林(昆明贝克诺顿制药,500 毫克/粒)口服,1 000 毫克/次,3 次/日;克拉霉素(哈药集团制药六厂,125 毫克/片)口服,250 毫克/次,每日 2 次。

对照组采用奥美拉唑+阿莫西林+克拉霉素三联疗法,奥美拉唑(国药集团工业有限公司,20 毫克/片)口服,20 毫克/次,2 次/日;阿莫西林(昆明贝克诺顿制药,500 毫克/粒)口服,1 000 毫克/次,3 次/日;克拉霉素(哈药集团制药六厂,125 毫克/片)口服,250 毫克/次,2 次/日。两组疗程均为 1 周,治疗前应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)检

* 基金项目:陕西省科学技术研究发展计划项目(2012K17-03-06)。

测方法行 CYP2C19 基因型的检测,确定表型如下:强代谢型(EM)、中间代谢型(IM)以及弱代谢型(PM)。

1.3 观察指标 所有患者治疗前及停药后 4 周进行¹⁴C 呼气试验,计算 Hp 根除率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行处理分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 *t* 检验,计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者 Hp 根除率比较 观察组 Hp 阴性 39 例、阳性 6 例,Hp 根除率为 89.67%,对照组 Hp 阴性 36 例、阳性 9 例,Hp 根除率为 80.00%,两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.631, P > 0.05$)。

2.2 两组患者各基因型检出率与 Hp 根除率比较 观察组各基因分型之间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),对照组 EM 分型与 IM 分型比较差异有统计学意义($P < 0.01$),EM 分型与 PM 分型比较差异有统计学意义($P < 0.01$),IM 分型与 PM 分型比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者各基因型检出率与 Hp 根除率比较

组别	基因分型	<i>n</i>	Hp 根除率 [<i>n</i> (%)]	χ^2	<i>P</i>
观察组	EM	13	10(76.92)	1.085	$>0.05^*$
	IM	27	24(88.89)	0.809	$>0.05^{\#}$
	PM	5	5(100.00)	1.708	$>0.05^{\Delta}$
对照组	RM	9	4(8.89)	9.476	$<0.01^*$
	IM	28	24(88.89)	1.287	$>0.05^{\#}$
	PM	8	8(100.00)	8.243	$<0.01^{\Delta}$

注:观察组中,EM 与 IM 比较,* $P > 0.05$;IM 与 PM 比较, $^{\#} P > 0.05$;EM 与 PM 比较, $^{\Delta} P > 0.05$ 。对照组中,EM 与 IM 比较,* $P < 0.01$;IM 与 PM 比较, $^{\#} P > 0.05$;EM 与 PM 比较, $^{\Delta} P < 0.01$ 。

3 讨 论

CYP2C19 的基因分型存在明显的多态性,研究发现,同等剂量的 PPI 用于根除 Hp 感染,其临床疗效与 CYP2C19 的基因分型密切相关,PM 分型者临床疗效相对最好^[2-3]。故在进行 Hp 根除治疗时,确定 CYP2C19 的基因分型有助于提高临床疗效和安全性^[4]。

近年来,以 PPI 为基础的三联 1 周疗法被推荐为根除 Hp 的首选治疗方案^[5]。阿莫西林及克拉霉素均为 pH 依赖性抗菌药物,其抗菌活性只有胃液 pH >5 时才能充分发挥强大的抑菌及杀菌作用,故三联疗法的方案中,PPI 抑酸强度及其稳定性决定了整个方案的治疗效果^[6]。CYP2C19 参与 PPI 的羟化代谢,CYP2C19 基因多态性也成为 PPI 疗效个体化差异的决定因素^[7]。雷贝拉唑不受 CYP2C19 基因多态性的影响,不同人群的个体差异小,血药浓度稳定。Padol 等^[8] 研究发现,以雷贝拉唑为基础的三联 1 周疗法,其 Hp 根除率在 PM、EM 及 IM 不同基因分型中差异无统计学意义,不受 CYP2C19 基因多态性的影响。

本研究结果显示,雷贝拉唑与奥美拉唑为基础的三联疗法均可有效清除 Hp,其根除率比较差异无统计学意义。雷贝拉唑方案在 PM、EM 及 IM 不同 CYP2C19 基因分型中 Hp 根除率差异无统计学意义,不同基因分型患者的 Hp 根除率均较高,充分表明,以雷贝拉唑为基础的三联疗法用于根除 Hp 临床效果稳定可靠,个体之间无明显差异,不受 CYP2C19 基因

多态性的影响,与 Padol 等^[8] 的研究结果一致。而奥美拉唑方案在 PM、EM 及 IM 不同 CYP2C19 基因分型 Hp 根除率则表现为差异有统计学意义,EM 基因分型的 Hp 根除率与 IM 型和 PM 型比较显著降低,EM 分型与 IM 分型、EM 分型与 PM 分型比较,均差异有统计学意义,只有 IM 分型与 PM 分型之间比较,差异无统计学意义,表明以奥美拉唑为基础的三联疗法用于根除 Hp,其根除率具有明显的个体差异,临床效果不稳定,受 CYP2C19 基因多态性的影响较大,PM 分型者效果相对较好^[9-10]。

综上所述,CYP2C19 基因多态性对雷贝拉唑联合阿莫西林与克拉霉素三联疗法 Hp 根除率无明显影响,对奥美拉唑联合阿莫西林与克拉霉素三联疗法的 Hp 根除率影响较大。临床治疗中,如以奥美拉唑为基础的三联疗法效果欠佳,应考虑到 CYP2C19 基因分型的因素,如有条件应对其基因分型进行检测,以科学指导用药,如无检测基因分型的条件,则应更换新一代的 PPI,如雷贝拉唑、埃索美拉唑等药物,以提高治疗效果。

参考文献

[1] 仇玉平,潘晓林,莫静,等. 细胞色素 P450 2C19 基因多态性对以质子泵抑制剂为基础的三联疗法根除幽门螺杆菌疗效的影响[J]. 中华消化科杂志,2010,30(2):98-101.

[2] 陈东燕,吴子刚,林煜光,等. CYP2C19 基因多态性对埃索美拉唑三联疗法根除幽门螺杆菌疗效的影响[J]. 国际消化杂志,2011,31(3):177-178.

[3] 严菊香. 质子泵抑制剂、左氧氟沙星、阿莫西林方案对幽门螺杆菌根除的疗效观察[J]. 淮海医药,2011,29(4):321-322.

[4] 陈东燕,孙艳荪,吴子刚,等. CYP2C19、MDR1 基因多态性与埃索拉唑三联变法根除幽门螺杆菌治疗效果的关系[J]. 实用医学杂志,2012,28(17):2880-2881.

[5] Fischbach L, Evans EL. Meta analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first line therapies for Helicobacter pylori[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007,26(3):343-357.

[6] 孟华辉. 影响消化性溃疡患者幽门螺杆菌根除疗效的相关因素分析[J]. 中国医师进修杂志,2012,35(13):36-38.

[7] Malfetheriner P, Megraud F, O' Morain C. Current conception the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report [J]. Gut, 2007, 56(6):772-781.

[8] Padol S, Yuan Y, Thabane M, et al. The effect of CYP2C19 polymorphisms on H. pylori eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies; a meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2006,101(7):1467-1475.

[9] 赵福军,王晓勇,王静,等. CYP2C19 基因多态性对亚洲人群中含质子泵抑制剂三联疗法幽门螺杆菌根除率影响的荟萃分析[J]. 胃肠病学,2008,13(10):611-615.

[10] Zhao FJ, Wang J, Yang YM. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for helicobacter pylori eradication; A meta-analysis[J]. Helicobacter, 2008,13(6):532-541.