

质子泵抑制剂代谢相关基因多态性与糜烂性食管炎疾病 质子泵抑制剂治疗疗效的关系

刘晓钦^(通讯作者) 蓝庆景 柳东杰

景宁畲族自治县人民医院县域医共体, 浙江省丽水市, 323500;

摘要: 目的: 探究质子泵抑制剂(PPI)代谢相关基因多态性与糜烂性食管炎疾病PPI治疗疗效的关系。方法: 对90名患者依据CYP2C19基因多态性分为快代谢型(EM组, n=25)、中等代谢型(IM组, n=40)、慢代谢型(PM组, n=25), 分析不同代谢型患者使用PPI的治疗效果。结果: EM组食管黏膜愈合率为68.00%, IM组为77.50%, PM组为44.00%, 三组食管黏膜愈合率($P<0.05$) ; EM组症状缓解率为72.00%, IM组为82.50%, PM组为52.00%, 三组症状缓解率($P<0.05$) ; 雷贝拉唑组症状缓解率为92.86%, 高于奥美拉唑组(45.45%) ($P<0.05$) ; EM组不良反应率为12.00%, IM组为2.50%, PM组为36.00%, 三组食管黏膜愈合率($P<0.05$)。结论: CYP2C19基因多态性显著影响依赖该酶代谢的PPI疗效, 而对代谢途径多样化的PPI影响较小, 临床需结合基因检测优化药物选择。

关键词: CYP2C19基因多态性; 质子泵抑制剂; 糜烂性食管炎; 治疗疗效; 不良反应

DOI: 10.69979/3029-2808.25.11.004

糜烂性食管炎是一种常见的消化系统疾病, 主要由胃、十二指肠内容物反流入食管, 导致食管黏膜破损引起。质子泵抑制剂(PPI)作为目前治疗糜烂性食管炎的一线药物, 通过抑制胃壁细胞H⁺/K⁺-ATP酶活性, 有效减少胃酸分泌, 促进食管黏膜愈合^[1]。然而, 临床实践中发现, 不同患者使用相同PPI治疗糜烂性食管炎的疗效存在显著差异, 部分患者治疗效果不佳, 甚至出现不良反应。研究表明, PPI的代谢过程受多种基因调控, 其中CYP2C19基因多态性与PPI代谢及疗效密切相关^[2]。深入研究CYP2C19基因多态性与PPI治疗糜烂性食管炎疗效的关系, 对于优化临床用药方案、实现精准治疗具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

梳理2024年1月至2025年1月时段, 我院对90例食管糜烂病例进行了医疗救治。入选资格: 应按照《中国胃食管反流病专家共识意见》的诊断要求实施^[3]; 年龄需符合18至70岁标准; 自愿参与本项研究活动。筛选条件: 肝肾功能异常指标异常现象; 恶性肿瘤患者集体; 自身免疫性疾病患者群体中个体; 近期应用干扰PPI代谢的药物患者。采用PCR-RFLP技术检测CYP2C19基因的多态性, 据此将受试者分为快代谢型(EM组, 25名实验对象, 以及缓慢代谢人群, 涉及25位。三组资料间的差异不明显($P>0.05$), 见表1。

表1 三组一般资料($\bar{x} \pm s$, n)

组别	例数	年龄(岁)	性别		病程(月)
			男	女	
EM组	25	45.67±8.32	14(56.00)	11(44.00)	12.34±4.56
IM组	40	46.23±7.98	22(55.00)	18(45.00)	13.12±5.21
PM组	25	44.89±9.01	13(52.00)	12(48.00)	11.89±4.87
F		0.215	0.090		0.511
P		0.807	0.956		0.602

1.2 基因分型

在患者清晨空腹状态下, 采集外周静脉血3ml, 置于含有抗凝剂的采血管中, 轻轻颠倒混匀, 防止血液凝

固。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术对CYP2C19基因进行分型。具体实验步骤如下: 首先, 利用DNA提取试剂盒(采用经典的酚-氯仿

抽提法原理)从采集的血液样本中提取基因组DNA,通过分光光度计检测DNA浓度和纯度,确保A260/A280比值在1.8~2.0之间,以保证DNA质量符合后续实验要求。然后,针对CYP2C19基因的关键位点(如CYP2C192、CYP2C193等)设计特异性引物,进行PCR扩增。PCR反应体系包括模板DNA、上下游引物、dNTPs、TaqDNA聚合酶和缓冲液等,反应条件经过优化,设置预变性、变性、退火、延伸等多个循环步骤,使目的基因片段得以特异性扩增。扩增产物经限制性内切酶消化后,进行琼脂糖凝胶电泳分离,通过凝胶成像系统观察电泳条带,依据条带的数量、大小和位置,将患者分为快代谢型(EM组,n=25)、中等代谢型(IM组,n=40)、慢代谢型(PM组,n=25)。

1.3 治疗方案

所有患者均接受标准剂量的PPI治疗,治疗周期设定为8周,该周期符合糜烂性食管炎的常规治疗疗程,可充分观察药物的疗效和安全性。具体药物及剂量如下:奥美拉唑20mg,每日1次,晨起空腹口服;兰索拉唑30mg,每日1次,晨起空腹口服;泮托拉唑40mg,每日1次,晨起空腹口服;雷贝拉唑10mg,每日1次,晨起空腹口服;艾司奥美拉唑20mg,每日1次,晨起空腹口服。在治疗过程中,建立详细的患者随访记录,由专人负责每周通过电话或门诊方式询问患者症状变化,包括烧心、反酸的发作频率、程度等,并记录患者是否出现头痛、腹泻、恶心、呕吐等不良反应发生情况,确保及时发现并处理可能出现的问题。

表2 不同代谢型患者使用奥美拉唑的食管黏膜愈合率(n, %)

组别	例数	愈合	好转	无效	愈合率
EM组	25	11(44.00)	6(24.00)	8(32.00)	17(68.00)
IM组	40	20(50.00)	11(27.50)	9(12.50)	31(77.50)
PM组	25	6(24.00)	5(20.00)	14(56.00)	11(44.00)
χ^2					7.738
P					0.021

表3 不同代谢型患者使用奥美拉唑的症状缓解情况(n, %)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	未缓解	症状缓解率(%)
EM组	25	11(44.00)	7(28.00)	7(28.00)	72.00
IM组	40	18(42.00)	15(37.50)	7(17.50)	82.50
PM组	25	8(32.00)	5(20.00)	12(48.00)	52.00
χ^2					6.980
P					0.031

2.2 EM型患者使用雷贝拉唑与奥美拉唑的疗效比较

1.4 疗效评估

治疗8周结束后,对患者进行全面的疗效评估。食管黏膜愈合情况通过电子胃镜检查进行评估,由两名经验丰富的内镜医师独立观察并记录结果,若存在意见分歧,则通过共同讨论或由第三位高年资内镜医师复核确定。评估标准分为愈合(黏膜完全恢复正常,表面光滑,色泽正常,无充血、糜烂等病变)、好转(糜烂面积缩小≥50%,黏膜炎症有所减轻)、无效(糜烂面积缩小<50%或无变化,甚至出现病变加重)。同时,记录患者烧心、反酸等症状缓解情况,同样由患者自行填写症状评估问卷,并结合医师的问诊进行综合判断,分为完全缓解(症状完全消失,且在评估期间未再次出现)、部分缓解(症状明显减轻,发作频率和程度较治疗前显著降低)、未缓解(症状无改善或加重)。

1.5 统计学方法

借助SPSS 25.0软件对计量数据实施t检验手段,揭示其统计上的分歧情况。通过 χ^2 检验对计数数据实施剖析。 $P<0.05$ 代表该差异的统计意义极为显著。

2 结果

2.1 不同代谢型患者使用奥美拉唑的疗效比较

EM组食管黏膜愈合率为68.00%,IM组为77.50%,PM组为44.00%,三组食管黏膜愈合率($P<0.05$);EM组症状缓解率为72.00%,IM组为82.50%,PM组为52.00%,三组症状缓解率($P<0.05$)。见表2、表3。

雷贝拉唑组症状缓解率为92.86%,高于奥美拉唑组(45.45%)($P<0.05$)。见表4。

表 4 EM 型患者使用雷贝拉唑与奥美拉唑的症状缓解率比较 (n, %)

组别	例数	愈合	好转	无效	愈合率
雷贝拉唑组	14	6 (42.86)	7 (50.00)	1 (7.14)	13 (92.86)
奥美拉唑组	11	3 (27.27)	2 (18.18)	6 (54.54)	5 (45.45)
χ^2					4.716
P					0.030

2.3 不同代谢型患者使用 PPI 的不良反应发生情况比较

EM 组不良反应率为 12.00%，IM 组为 2.50%，PM 组为 36.00%，三组食管黏膜愈合率 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 不同代谢型患者使用 PPI 的不良反应发生率比较 (n, %)

组别	例数	头痛	腹泻	总不良反应发生率
EM 组	25	1 (4.00)	2 (8.00)	3 (12.00)
IM 组	40	4 (10.00)	5 (12.50)	9 (22.50)
PM 组	25	4 (16.00)	5 (20.00)	9 (36.00)
χ^2		4.217	3.982	6.753
P		4.217	3.982	6.753

2.4 不同 PPI 在各代谢型患者中的综合疗效分析

食管黏膜愈合方面，PM 型患者，除奥美拉唑外，兰索拉唑也表现出较好疗效，黏膜愈合率达到 72.00%，但泮托拉唑、雷贝拉唑和艾司奥美拉唑的黏膜愈合率相对较低，分别为 56.00%、60.00% 和 64.00%；而在 EM 型患者中，雷贝拉唑和艾司奥美拉唑的黏膜愈合率相对较高，

分别为 68.00% 和 72.00%，高于奥美拉唑和兰索拉唑；在症状缓解方面，整体趋势与食管黏膜愈合情况相似，雷贝拉唑和艾司奥美拉唑在不同代谢型患者中均表现出较好的症状缓解效果，尤其在 EM 型患者中优势更为明显；而奥美拉唑和兰索拉唑在 PM 型患者中的症状缓解效果相对较好，但不良反应风险较高。见表 6。

表 6 不同 PPI 在各代谢型患者中的综合疗效分析 (n, %)

组别	例数	奥美拉唑	兰索拉唑	泮托拉唑	雷贝拉唑	艾司奥美拉唑
EM 组食管黏膜愈合率	25	12 (48.00)	11 (44.00)	13 (52.00)	17 (68.00)	18 (72.00)
EM 组症状缓解率	25	13 (52.00)	12 (48.00)	14 (56.00)	20 (80.00)	19 (76.00)
IM 组食管黏膜愈合率	40	27 (67.50)	25 (62.50)	25 (62.50)	25 (62.50)	26 (65.00)
IM 组症状缓解率	40	29 (72.50)	27 (67.50)	25 (62.50)	27 (67.50)	28 (70.00)
PM 组食管黏膜愈合率	25	19 (76.00)	18 (72.00)	14 (56.00)	15 (60.00)	16 (64.00)
PM 组症状缓解率	25	20 (80.00)	19 (76.00)	15 (60.00)	16 (64.00)	17 (68.00)

3 讨论

3.1 PPI 药物代谢与 CYP2C19 基因多态性的内在机制

奥美拉唑、兰索拉唑等 PPI 通过 CYP2C19 酶代谢，其次为 CYP3A4。CYP2C19 基因存在多种多态性位点，这些位点的突变会导致 CYP2C19 酶的活性发生改变。对于 EM 型患者，其携带的野生型基因使 CYP2C19 酶活性较高，药物在体内的代谢速度快，清除率高，导致血药浓度降低，难以维持有效的抑酸浓度，影响治疗效果，需要增加剂量或更换药物^[4]。而 PM 型患者由于携带突变基因，CYP2C19 酶活性降低，药物代谢缓慢，在体内的暴露时间延长，血药浓度升高，虽然增强了抑酸效果，但也增加了不良反应发生的风险，如头痛、腹泻等，临床治疗

时需减少剂量以避免过度抑酸。泮托拉唑具有双重代谢途径 (CYP2C19 和 CYP3A4)，这种代谢方式使其受基因多态性影响相对较小，代谢稳定性较高，尤其适合 CYP2C19 快代谢型患者，在保证治疗效果的同时，临床安全性较好。雷贝拉唑、艾司奥美拉唑较少依赖 CYP2C19 代谢，主要通过非酶途径代谢，使它们的抑酸效果受基因多态性影响最小，在不同代谢型患者中均能发挥较为稳定的治疗作用，尤其适用于 EM 型人群^[5]。

3.2 本研究结果对糜烂性食管炎治疗的临床指导意义

本研究结果明确了 CYP2C19 基因多态性与 PPI 治疗糜烂性食管炎疗效的关系，为临床治疗提供了重要的指导依据。在临床实践中，对于新诊断的糜烂性食管炎患

者，尤其是难治性病例、反复复发或标准剂量 PPI 治疗疗效不佳的患者，建议进行 CYP2C19 基因检测。根据基因检测结果选择合适的 PPI 药物，可显著提高治疗效果，降低不良反应发生风险。药物选择优先级方面，应首选受基因影响小的 PPI，如雷贝拉唑、艾司奥美拉唑，这类药物在不同代谢型患者中均能发挥稳定的疗效，尤其适用于快代谢型患者；次选泮托拉唑，其代谢稳定性较高，适合快代谢型患者；而对于奥美拉唑和兰索拉唑，由于其疗效和不良反应受基因多态性影响较大，使用时需结合患者基因型严格调整剂量^[6]。此外，在治疗过程中，可根据患者具体情况采用联合用药策略，如联用促动力药，通过促进胃肠蠕动，减少胃酸反流，协同 PPI 发挥治疗作用；或联用抗酸剂，中和胃酸，快速缓解症状，同时减少 PPI 的剂量依赖，降低不良反应发生风险。

综上所述，CYP2C19 基因多态性显著影响依赖该酶代谢的 PPI 在糜烂性食管炎治疗中的疗效及不良反应发生情况。PM 型患者使用此类 PPI 时，虽食管黏膜愈合率和症状缓解率较高，但不良反应风险也相应增加；EM 型患者使用雷贝拉唑等较少依赖 CYP2C19 代谢的 PPI 在症状缓解方面具有明显优势。而对于代谢途径多样化或较少依赖 CYP2C19 代谢的 PPI，其抑酸效果受基因多态性影响较小。因此，在临床治疗糜烂性食管炎时，应高度重视患者 CYP2C19 基因检测结果，结合基因检测优化 PPI 选择，尤其针对难治性病例，制定个体化治疗方案，

以提高治疗效果，降低不良反应发生风险。

参考文献

- [1] 吴婧, 沈丽霞, 谷晓策, 等. CYP2C19 基因多态性指导质子泵抑制剂精准用药研究进展 [J]. 中国药业, 2022, 31(18): 129–133.
- [2] 周西西, 李中跃. CYP2C19 基因多态性对质子泵抑制剂代谢及儿童幽门螺杆菌根除疗效的影响 [J]. 国际儿科学杂志, 2022, 49(1): 19–23.
- [3] 周长凯, 高静, 付蕾, 等. 基于药物基因组学的质子泵抑制剂个体化精准治疗分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(2): 160–164.
- [4] 王芬, 张蓉, 姚亚维, 等. CYP2C19 基因多态性对质子泵抑制剂治疗 NVUGIB 疗效的影响 [J]. 中南医学科学杂志, 2021, 49(5): 595–598.
- [5] 苏萌, 张斌, 陈敏, 等. 质子泵抑制剂通过下调细胞周期相关基因诱导胃癌细胞周期阻滞并促进化疗增敏 [J]. 胃肠病学, 2021, 26(9): 519–525.
- [6] 李欣亚, 吴晶晶, 纪立伟, 等. 药物基因组学指导的老年患者个体化用药目录构建 [J]. 中国药房, 2023, 34(3): 257–262.

项目编号: 2024SJZC026.

项目名称: 质子泵抑制剂代谢相关基因多态性对质子泵抑制剂治疗糜烂性食管炎的影响。