

# CYP2C19 基因多态性对兰索拉唑药动学影响的系统评价<sup>Δ</sup>

刘 一<sup>1\*</sup>, 贾 琳<sup>1</sup>, 黄 婧<sup>1</sup>, 徐国防<sup>2</sup>, 周 媛<sup>3</sup>, 任晓蕾<sup>1</sup>, 张春燕<sup>1</sup>, 冯婉玉<sup>1#</sup>(1.北京大学人民医院药剂科, 北京 100044; 2.郑州人民医院, 郑州 450000; 3.玉溪市人民医院药学部, 云南 玉溪 653100)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)21-2933-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.21.18

**摘要** 目的:系统评价CYP2C19基因多态性对兰索拉唑药动学的影响,为其临床个体化用药提供循证依据。方法:计算机检索PubMed、EMBASE、Web of science、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库,收集有关CYP2C19基因多态性对兰索拉唑药动学影响的回顾性研究,对符合纳入标准的研究进行资料提取和质量评价,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入11项回顾性研究,合计200例健康受试者,基因类型分为纯合子快代谢型(EM)、杂合子快代谢型(HEM)及慢代谢型(PM)。Meta分析结果显示,CYP2C19基因多态性显著影响兰索拉唑的峰浓度( $c_{max}$ )、血药浓度-时间曲线下面积(AUC)、半衰期( $t_{1/2}$ )、达峰时间( $t_{max}$ )和清除率(CL/F)。 $c_{max}$ 、AUC PM组>HEM组>EM组;CL/F EM组>HEM组>PM组; $t_{1/2}$  PM组>HEM组和EM组,而HEM组与EM组比较差异无统计学意义; $t_{max}$  HEM组和PM组均>EM组,而HEM组与PM组比较差异无统计学意义。结论:CYP2C19基因多态性对兰索拉唑的药动学有显著影响,是引起兰索拉唑药物治疗效应与不良反应个体间差异的重要因素,临床应针对不同基因类型的患者施以个体化的治疗方案。

**关键词** 兰索拉唑;CYP2C19;药动学;基因多态性;系统评价

## Effect of CYP2C19 Genetic Polymorphism on Lansoprazole Pharmacokinetics: A Systematic Review

LIU Yi<sup>1</sup>, JIA Lin<sup>1</sup>, HUANG Jing<sup>1</sup>, XU Guofang<sup>2</sup>, ZHOU Yuan<sup>3</sup>, REN Xiaolei<sup>1</sup>, ZHANG Chunyan<sup>1</sup>, FENG Wanyu<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China; 3. Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Yuxi City, Yunnan Yuxi 653100, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the effect of CYP2C19 genetic polymorphism on lansoprazole pharmacokinetics, and provide evidence-based reference for clinical individualized medication of lansoprazole. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBASE, Web of science, Cochrane Library and CJFD, retrospective studies about the effect of CYP2C19 genetic polymorphism on lansoprazole pharmacokinetics were collected, Meta-analysis was performed by Rev Man 5.2 software after data extract and quality evaluation. RESULTS: Totally 11 retrospective studies were included, involving 200 patients. The gene type included homozygote express metabolizers (EM), heterozygous express metabolizers (HEM) and slow metabolizers (PM). Results of Meta-analysis showed CYP2C19 polymorphism significantly affected  $c_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$ ,  $t_{max}$  and CL/F. The  $c_{max}$  and AUC in group PM were higher than group HEM and group EM; CL/F in group EM was higher than group HEM and group PM;  $t_{1/2}$  in group PM was higher than group HEM and group EM, while there was no significant difference in the  $t_{1/2}$  between group HEM and group EM;  $t_{max}$  in HEM and group PM were higher than group EM, while there was no significant difference in the  $t_{max}$  between group PM and group HEM. CONCLUSIONS: CYP2C19 genetic polymorphism shows obvious effect on lansoprazole pharmacokinetics, which is the key factor for causing efficacy of lansoprazole and individual differences among adverse reactions, and clinic should take into account individualized dose regimen of lansoprazole.

**KEYWORDS** Lansoprazole; CYP2C19; Pharmacokinetics; Genetic polymorphism; Systematic review

- [52] 涂胜豪,胡永红.雷公藤治疗类风湿关节炎的疗效和生活质量评价[J].湖南中医学院学报,2006,26(2):25.
- [53] 王秀娟,王玉明,张秦,等.清热养阴除湿丸治疗活动期类风湿关节炎40例疗效观察[J].北京中医药,2009,28(7):521.
- [54] 徐建华,丁长海,倪立青,等.阿克他利/甲氨蝶呤治疗类

- 风湿关节炎双盲随机对照研究[J].中国临床药理学杂志,2001,17(1):22.
- [55] 徐胜前.阿克他利治疗类风湿关节炎29例[J].中国临床药理学杂志,2007,16(5):287.
- [56] 杨艳萍.阿克他利与甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的比较[J].中国新药与临床杂志,2001,20(3):177.
- [57] 张传海.来氟米特治疗类风湿关节炎的临床观察[J].中国基层医药,2009,16(3):433.
- [58] 张红.沙利度胺治疗类风湿性关节炎23例疗效观察[J].内科,2011,6(1):38.

(收稿日期:2015-09-11 修回日期:2016-05-29)

(编辑:申琳琳)

Δ 基金项目:国家科技重大专项重大新药创制项目(No.2012ZX09303019)

\*副主任药师,硕士。研究方向:临床药理学与临床药学。电话:010-88325020。E-mail:lyi1267@126.com

# 通信作者:主任药师,博士生导师,博士。研究方向:医院药学。电话:010-88325750。E-mail:renminyaojike@sina.com

兰索拉唑(Lansoprazole)是继奥美拉唑后的第二代质子泵抑制剂类抗溃疡药物,其生物利用率比奥美拉唑高30%,亲脂性也强于奥美拉唑<sup>[1-2]</sup>。该药可高选择性地作用于胃酸分泌过程中的H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶,从而抑制由多种化学介质引起的胃酸分泌,临床上主要用于胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎、卓-艾综合征(胃泌素瘤)的治疗,对幽门螺杆菌亦有抑制作用<sup>[3]</sup>。

兰索拉唑在肝脏中主要被CYP2C19和CYP3A4代谢,分别生成5-羟基兰索拉唑和兰索拉唑砒,其中经CYP2C19催化的羟化反应为其主要代谢途径<sup>[4]</sup>。多项研究表明,兰索拉唑临床给药后个体间血药浓度差异较大,峰值浓度可相差10倍左右<sup>[5]</sup>。因此,对于存在多态性、多代谢途径的兰索拉唑来说,探讨CYP2C19基因多态性对其药动学的影响,能更科学、全面地解释兰索拉唑临床疗效个体差异的原因。目前,虽然国内外有多项研究报道了CYP2C19基因多态性对兰索拉唑药动学的影响,但结论并不一致。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了CYP2C19基因多态性对兰索拉唑药动学的影响,旨在为其临床个体化用药提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

计算机检索PubMed、EMbase、Web of science、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库,检索时限均从各数据库建库起至2014年7月。中文检索词包括“CYP2C19”“多态性”“基因型”“兰索拉唑”;英文检索词包括“CYP2C19”“Polymorphism”“Genotype”“Lansoprazole”。

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究类型 国内外有关CYP2C19基因多态性对兰索拉唑药动学影响的回顾性研究。语种限定为中文和英文。

1.2.2 研究对象 使用兰索拉唑的健康受试者,年龄、性别、种族均不限;受试者需经CYP2C19基因型检测及兰索拉唑血药浓度检测,检测方法不限。按基因型检测结果,将受试者分为纯合子快代谢型(EM, CYP2C19 \*1/\*1)、杂合子快代谢型(HEM, CYP2C19 \*1/\*2或\*1/\*3)及慢代谢型(PM, CYP2C19\*2/\*2, \*2/\*3或\*3/\*3)。

1.2.3 结局指标 观察不同基因型组受试者相对应的兰索拉唑的药动学指标,包括①峰浓度( $c_{max}$ )、②血药浓度-时间曲线下面积(AUC)、③半衰期( $t_{1/2}$ )、④达峰时间( $t_{max}$ )、⑤清除率(CL/F)。

1.2.4 排除标准 ①病例报道;②会议摘要;③综述型文献;④每组基因型与对应结局指标缺失且联系作者仍无法获得的文献。

### 1.3 资料提取与质量评价

由两位评价者经统一培训后,按照文献纳入与排除标准独立阅读并筛选文献,相互进行交叉核对,意见不同时则通过讨论或征求第三方的意见解决。制定标准数据提取表后,由两位评价者独立提取相关信息,包括文献题目、作者、人口学特征、基因型、试验设计以及兰索拉唑给药方式、日剂量、药动学参数( $c_{max}$ 、AUC、 $t_{1/2}$ 、 $t_{max}$ 、CL/F)等。

以美国国立卫生研究院-人类基因组研究所(NHI-NH-GRI)研究工作组2007年制定的遗传关联性研究报告规范<sup>[6]</sup>为基础,并依据文献[7]选取其中14条标准用于遗传关联性研究的质量评价,具体包括计算把握度、对照组特征、病例组特征、连锁不平衡检测、多态性的鉴定、计算错误率、哈迪-温伯格(Hardy-Weinberg)平衡、盲法、多重检验校正、协变量调整、危险因素分析、人群分层分析、重复性、功能验证性试验等。各条标准均以“是”(满足此条标准)、“否”(不满足)和“不清楚”(文献中未提及)评价。由两位评价者分别对纳入分析的每篇文献逐条进行评价,如有不同意见则通过讨论或由第三方裁决。

### 1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。由于基因型对个体药动学的影响较大,可能导致研究间存在较大的异质性,因此采用 $\chi^2$ 检验进行异质性检验。若各研究间无统计学异质性( $P>0.05, I^2<50%$ ),则采用固定效应模型合并效应量分析;反之,则首先采用固定效应模型进行分析,然后采用随机效应模型进行分析,最后再对两项结果进行验证。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,如果文献提供的是区间值,则依据Chowbay B等<sup>[8]</sup>提供的公式将文献中的区间值换算为 $\bar{x} \pm s$ 。以合并后的效应标准差(MD)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息与方法学质量评价结果

按照检索策略初步检索并通过阅读题目、摘要及全文,按纳入与排除标准筛选,最终纳入11项回顾性研究<sup>[9-19]</sup>,合计200例健康受试者。其中,英文文献8篇<sup>[11-14, 16-19]</sup>,中文文献3篇<sup>[9-10, 15]</sup>。纳入研究基本信息见表1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	n	年龄,岁	男性/女性,例	试验设计	地区	CYP2C19基因型,例			给药方式	剂量,mg	结局指标
						EM	HEM	PM			
曾晓晖(2013) <sup>[9]</sup>	24	23.67±1.52	12/12		中国	12	0	12	口服	30	①②③④⑤
唐云彪(2012) <sup>[10]</sup>	12	20~25	6/6		中国	2	4	6	静脉滴注	30	①③
Zalloum I(2012) <sup>[11]</sup>	26	28.5±3.14	26/0		约旦	19	7	0	口服	30	①②③④
Zhang D(2011) <sup>[12]</sup>	24	21~31	24/0		中国	12	8	4	口服	30	①②③④⑤
Xu HR(2010) <sup>[13]</sup>	22	19~24	22/0	开放	中国	9	8	5	口服	30	①②③④⑤
Hunfeldt NG(2008) <sup>[14]</sup>	11	20~29	5/6	随机、双向交叉、双盲	高加索	5	4	0	口服	15	②
向 倩(2008) <sup>[15]</sup>	12		12/0		中国	9	0	3	口服	30	①②③④
Qiao HL(2006) <sup>[16]</sup>	18	19~25	15/3	随机、三向交叉	中国	6	6	6	口服	30	①②③④
Hu YR(2004) <sup>[17]</sup>	18	21.2±1.3	16/2		中国	9	0	9	口服	30	②③④⑤
Ieiri I(2001) <sup>[18]</sup>	15	20~26	10/5	随机、交叉	日本	5	5	5	口服	30	①②③④
Sakai T(2001) <sup>[19]</sup>	18	26.2±3.0	15/3	开放、随机、交叉	日本	6	6	6	口服	30	①②③

纳入文献均未根据等位基因的出现频率及把握度进行样本量的计算;11篇文献对不同基因型的特征均描述充分<sup>[9-19]</sup>;纳入文献均未进行连锁不平衡分析;1篇文献给出了多态性的

鉴定序列或序列结果图,可以说明多态性的鉴定结果<sup>[17]</sup>;11篇文献用相同或不同方法进行了基因型结果的监测<sup>[9-19]</sup>;纳入文献均未进行Hardy-Weinberg平衡检测,未描述是否采用盲法,

未进行多重检验校正和协变量调整,未进行危险因素分析,未进行人群分层分析,未进行功能检测。

## 2.2 Meta 分析结果

2.2.1  $c_{max}$  9项研究报道了  $c_{max}$ <sup>[9-13,15-16,18-19]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P < 0.05, I^2 = 59%$ ),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图1。Meta分析结果显示, $c_{max}$  PM组 > HEM组 > EM组,差异均有统计学意义。

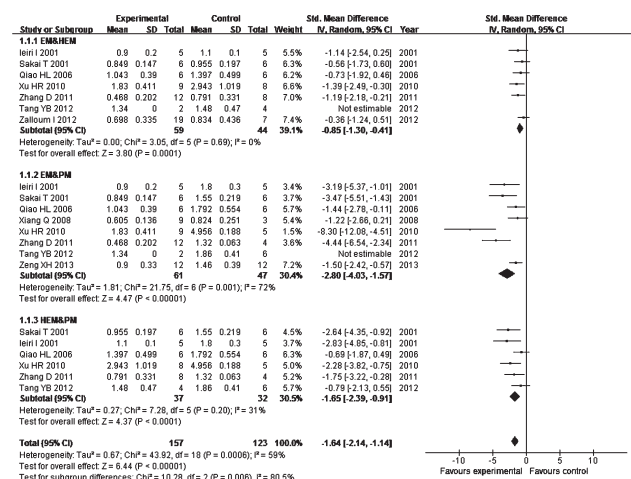


图1 CYP2C19基因多态性对  $c_{max}$  影响的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the effect of CYP2C19 genetic polymorphism on  $c_{max}$

2.2.2 AUC 10项研究报道了AUC<sup>[9,11-19]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P < 0.05, I^2 = 65%$ ),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,AUC PM组 > HEM组 > EM组,差异均有统计学意义。

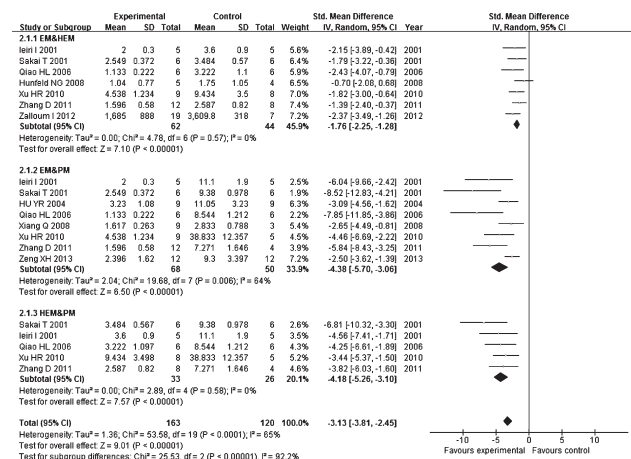


图2 CYP2C19基因多态性对AUC影响的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the effect of CYP2C19 genetic polymorphism on AUC

2.2.3 CL/F 4项研究报道了<sup>[9,12-13,17]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P = 0.39, I^2 = 0$ ),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,CL/F EM组 > HEM组 > PM组,差异均有统计学意义。

2.2.4  $t_{1/2}$ 和  $t_{max}$   $t_{1/2}$ 和  $t_{max}$ 的Meta分析结果见表2。由表2可知, $t_{1/2}$  PM组 > HEM组,PM组 > EM组,而HEM组与EM组比较差异无统计学意义; $t_{max}$  HEM组 > EM组,PM组 > EM组,而HEM组与PM组比较差异无统计学意义。

### 2.3 敏感性分析

采用两种不同效应模型对药动学参数进行敏感性分

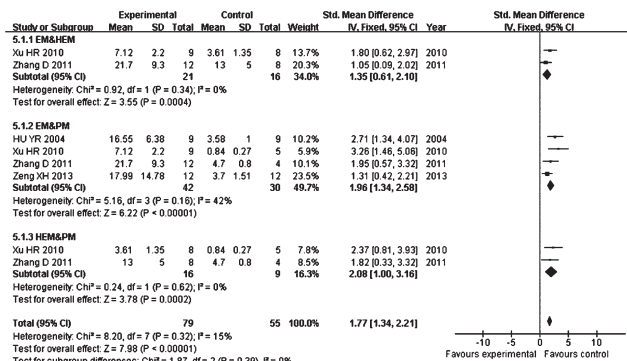


图3 CYP2C19基因多态性对CL/F影响的Meta分析森林图

Fig 3 Meta analysis of the effect of CYP2C19 genetic polymorphism on CL/F

表2 CYP2C19基因多态性对  $t_{1/2}$ 和  $t_{max}$ 影响的Meta分析结果

Tab 2 Results of Meta-analysis of the effect of CYP2C19 genetic polymorphism on  $t_{1/2}$  and  $t_{max}$

指标	基因型	试验项数	受试者	MD(95%CI)	异质性检验, $P$	$I^2$ , %	$P$
$t_{1/2}$	PM vs. HEM	7	103	-2.89(4.26, -1.53)	0.01	79	<0.001
	PM vs. EM	9	126	-3.54(-4.75, -2.33)	0.004	66	<0.001
	HEM vs. EM	6	69	-0.48(-1.09, 0.13)	0.07	49	0.12
$t_{max}$	PM vs. HEM	4	47	-0.63(-1.26, 0.00)	0.07	37	<0.001
	PM vs. EM	7	106	-0.51(-0.94, -0.08)	0.03	57	0.02
	HEM vs. EM	5	85	-0.51(-0.98, -0.05)	0.30	17	0.03

析。结果发现, $c_{max}$ 、AUC和CL/F更换效应模型后,所得结果基本一致,说明此次Meta分析结果较可靠。但  $t_{1/2}$ 在更换为固定效应模型后,EM组与HEM组的比较结果发生改变,HEM组 > EM组[MD = -0.51, 95% CI (-0.94, -0.09),  $P = 0.02$ ],差异有统计学意义。 $t_{max}$ 在更换为随机效应模型后,EM组与PM组的比较结果亦发生改变,EM组与PM组比较差异无统计学意义[MD = -0.58, 95% CI (-1.26, 0.10),  $P = 0.10$ ]。

## 3 讨论

本次系统评价共纳入11项回顾性研究,合计200例健康受试者。Meta分析结果显示,CYP2C19基因多态性与兰索拉唑的药学参数( $c_{max}$ 、AUC和CL/F)存在显著相关性:对  $c_{max}$ 、AUC而言,主要表现为PM组 > HEM组 > EM组;对于CL/F而言,主要表现为EM组 > HEM组 > PM组。3种基因型受试者药学参数存在差异的原因在于CYP2C19 \*2和CYP2C19 \*3基因变异的发生。PM组、HEM组与EM组相比,兰索拉唑的代谢能力减弱,导致其CL/F下降,同时AUC增大。

与预期不同的是, $t_{1/2}$  HEM组与EM组比较差异无统计学意义, $t_{max}$  HEM组与PM组比较差异无统计学意义。这表明,除了CYP2C19基因多态性之外,兰索拉唑的代谢还受到许多其他因素的影响。而排除其他因素的影响,单独研究CYP2C19基因多态性对兰索拉唑代谢过程的影响,可能成为此类研究今后的发展方向。由于纳入研究的局限,无法对这些因素进行逐一分析,期待进一步的临床试验能综合考虑患者各种因素的影响。

另外,此次系统评价还存在一定的研究偏倚<sup>[20]</sup>:纳入研究的试验设计方法、兰索拉唑的给药剂量、血药浓度测定方法等不完全相同;研究人群种族有所不同;纳入的文献仅有中、英文文献,且总共纳入的例数较少。

综上所述,CYP2C19基因多态性对兰索拉唑的药学有显著影响,是引起兰索拉唑药物治疗效应与不良反应个体间差异的重要因素,临床应针对不同基因类型的患者施以个体

化的治疗方案。受纳入研究方法学质量和样本量限制,此结论有待更多设计严格、长期随访的大样本研究加以验证。

## 参考文献

- [1] Robinson M. Review article: the pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors--overview and clinical implications[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004,20 (Suppl 6):1.
- [2] 黄云俊.新一代质子泵抑制剂兰索拉唑的药理与临床应用新进展[J].*中国新药杂志*,1997,6(2):107.
- [3] Iwahi T, Satoh H, Nakao M, *et al*. Lansoprazole, a novel benzimidazole proton pump inhibitor, and its related compounds have selective activity against *Helicobacter pylori*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991, 35 (3) : 490.
- [4] Furuta T, Shirai N, Xiao F, *et al*. Effect of high-dose lansoprazole on intragastric pH in subjects who are homozygous extensive metabolizers of cytochrome P<sub>450</sub> 2C19[J]. *Clin Pharma Ther*, 2001,70(5):484.
- [5] Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008,64(10):935.
- [6] Chanock SJ, Manolio T, Boehnke M, *et al*. Replicating genotype-phenotype associations[J]. *Nature*,2007,447(7 145): 655.
- [7] Flores C, Pino-Yanes Mdel M, Villar J. A quality assessment of genetic association studies supporting susceptibility and outcome in acute lung injury[J]. *Crit Care*, 2008, 12(5):R130.
- [8] Chowbay B, Li HH, David M, *et al*. Meta-analysis of the influence of MDR1 C3435T polymorphism on digoxin pharmacokinetics and MDR1 gene expression[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2005,60(2):159.
- [9] 曾晓晖,石磊,关慧,等.中国CYP2C19强代谢者和弱代谢者的兰索拉唑及其代谢产物的药代动力学[J].*中国临床药理学杂志*,2013, 29(4):269.
- [10] 唐云彪,隋因,史国兵,等.CYP2C19酶基因多态性对兰索拉唑在健康中国汉族人体内药动学的影响[J].*解放军药学报*,2012,28(2):121.
- [11] Zalloum I, Hakooz N, Arafat T. Genetic polymorphism of CYP2C19 in a Jordanian population: influence of allele frequencies of CYP2C19\*1 and CYP2C19\*2 on the pharmacokinetic profile of lansoprazole[J]. *Mol Biol Rep*, 2012,39(4):4 195.
- [12] Zhang D, Wang X, Yang M, *et al*. Effects of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics of lansoprazole and its main metabolites in healthy Chinese subjects[J]. *Xenobiotica*,2011,41(6):511.
- [13] Xu HR, Chen WL, Li XN, *et al*. The effect of CYP2C19 activity on pharmacokinetics of lansoprazole and its active metabolites in healthy subjects[J]. *Pharm Biol*, 2010, 48(8):947.
- [14] Hunfeld NG, Mathot RA, Touw DJ, *et al*. Effect of CYP2C19\*2 and \*17 mutations on pharmacodynamics and kinetics of proton pump inhibitors in Caucasians[J]. *Br J Clin Pharmacol*,2008,65(5):752.
- [15] 向倩,刘玉旺,赵侠,等.细胞色素P<sub>450</sub>2C19、3A5和多药耐药基因多态性对兰索拉唑代谢的影响[J].*中国临床药理学杂志*,2008,24(6):497.
- [16] Qiao HL, Hu YR, Tian X, *et al*. Pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in Chinese subjects in relation to the CYP2C19 genotype[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006,62(2):107.
- [17] Hu YR, Qiao HL, Kan QC. Pharmacokinetics of lansoprazole in Chinese healthy subjects in relation to CYP2C19 genotypes[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25 (8) : 986.
- [18] Ieiri I, Kishimoto Y, Okochi H, *et al*. Comparison of the kinetic disposition of and serum gastrin change by lansoprazole versus rabeprazole during an 8-day dosing scheme in relation to CYP2C19 polymorphism[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2001,57(6/7):485.
- [19] Sakai T, Aoyama N, Kita T, *et al*. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects[J]. *Pharm Res*,2001,18(6):721.
- [20] 王璞珏,唐惠林,荆珊,等.CYP2C19基因多态性对奥美拉唑药动学影响的系统评价[J].*中国药理学杂志*,2013,48 (5):374.

(收稿日期:2015-08-28 修回日期:2016-05-18)

(编辑:申琳琳)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅