

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.02.014

CYP2C19 基因多态性对铋剂四联方案根除幽门螺杆菌疗效影响的 Meta 分析*

蒲强红, 吕秋菊

(四川省乐山市人民医院药学部, 四川 乐山 614000)

摘要:目的 系统评价药物代谢酶 CYP2C19 基因多态性与铋剂四联方案根除幽门螺杆菌疗效的关系, 为临床提供循证参考。方法 检索 PubMed, Embase, CBM, CNKI, WanFang data, CQVIP 等数据库, 收集 CYP2C19 基因多态性与铋剂四联方案根除幽门螺杆菌感染的临床研究, 采用 RevMan 5.3 和 Stata 13.1 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 8 篇文献共 897 例患者。Meta 分析结果显示, 不考虑治疗类型(初治或复治), CYP2C19 纯合子强代谢型(EM)、中间代谢型(IM)与弱代谢型(PM)间的总体根治率无统计学差异[EM 比 IM: 83.2% 比 83.5%, $OR=0.93$, 95% $CI(0.63, 1.36)$; EM 比 PM: 83.2% 比 88.2%, $OR=0.71$, 95% $CI(0.39, 1.31)$; IM 比 PM: 83.5% 比 88.2%, $OR=0.79$, 95% $CI(0.43, 1.45)$; $P>0.05$]。亚组分析结果表明, 初治或复治患者中 CYP2C19 3 种表型间根治率无统计学差异($P>0.05$)。结论 CYP2C19 基因多态性并不影响铋剂四联方案作为初治或复治的幽门螺杆菌根除率, 提示选择铋剂四联疗法作为根除方案, 可能不需要检测 CYP2C19 基因的多态性。

关键词: CYP2C19; 基因多态性; 幽门螺杆菌; 铋剂四联方案; Meta 分析; 合理用药

中图分类号: R969.4; R975

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)02-0043-05

Influence of CYP2C19 Genetic Polymorphism on the Efficacy of Bismuth-Based Quadruple Therapy in Eradicating *Helicobacter Pylori*: a Meta-Analysis

PU Qianghong, LYU Qiuju

(Department of Pharmacy, The People's Hospital of Leshan, Leshan, Sichuan, China 614000)

Abstract: Objective To systematically review the relationship between CYP2C19 genetic polymorphism of drug metabolizing enzyme and the efficacy of bismuth-based quadruple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*, and to provide an evidence-based reference for clinical practice. **Methods** Such databases as PubMed, Embase, CBM, CNKI, WanFang data, and CQVIP were electronically searched for clinical studies on CYP2C19 genetic polymorphism and bismuth-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. Meta-analysis was performed by RevMan 5.3 and Stata 13.1 software. **Results** A total of 8 literature involving 897 patients were included. Meta-analysis results showed that regardless of the type of treatment (initial treatment or retreatment), there was no significant difference in the total eradication rates of *Helicobacter pylori* among the extreme metabolic (EM) type, intermediate metabolic (IM) type and poor metabolic (PM) type of CYP2C19 homozygote [EM vs. IM: 83.2% vs. 83.5%, $OR=0.93$, 95% $CI(0.63, 1.36)$. EM vs. PM: 83.2% vs. 88.2%, $OR=0.71$, 95% $CI(0.39, 1.31)$. IM vs. PM: 83.5% vs. 88.2%, $OR=0.79$, 95% $CI(0.43, 1.45)$, $P>0.05$]. Subgroup analysis results showed that the eradication rates of *Helicobacter pylori* were not significantly different among EM, IM and PM phenotypes of CYP2C19 when bismuth-based quadruple therapy was used as initial treatment or retreatment. **Conclusion** CYP2C19 genetic polymorphism doesn't affect the efficacy of bismuth-based quadruple therapy as initial treatment or retreatment to the eradication rates of *Helicobacter pylori* infection, therefore CYP2C19 genetic polymorphism tests were not required if bismuth-based quadruple therapy was chosen as eradication treatment.

Key words: CYP2C19; genetic polymorphisms; *Helicobacter pylori*; bismuth-based quadruple therapy; Meta-analysis; rational drug use

幽门螺杆菌感染是多种胃肠道疾病如消化性溃疡、功能性消化不良、慢性胃炎、胃癌等的重要致病因素, 临床对其根除方案有标准三联疗法、铋剂四联疗法、伴同疗法等。以往研究发现, CYP2C19 基因的多态性可影响标准三联方案的根除率, 尤其是会影响主要经 CYP2C19 代谢的奥美拉唑与兰索拉唑的药代动力学参数与抑酸效应^[1-3]。由于幽门螺杆菌对克拉霉素及甲硝

唑的耐药率持续上升($>15\%$), 导致标准三联方案根除率降低($<80\%$), 继而铋剂四联方案被临床广泛用于幽门螺杆菌感染初治或复治[初治方案(标准三联或不含铋剂方案)根除失败患者]。CYP2C19 基因多态性对标准三联方案的 Meta 分析已有报道^[1-3]。本研究中基于国内外已发表的相关临床研究进行系统评价, 评估 CYP2C19 基因多态性对铋剂四联方案根除幽门螺杆菌

*基金项目: 四川省医学科研青年创新课题[Q16035]。

第一作者: 蒲强红, 男, 博士研究生, 副教授, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电话)0833-2119476(电子信箱)243937683@qq.com。

感染疗效的影响,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

研究类型:国内外公开发表的关于 CYP2C19 基因多态性与铋剂四联方案根除幽门螺杆菌感染的临床研究,语种仅限于中文和英文;研究对象:以铋剂四联方案根除幽门螺杆菌感染的人群,年龄、性别不限,并进行 CYP2C19 基因型检测,基因型检测方法不限;暴露因素:按 CYP2C19 基因型检测结果将受试人群分为纯合子强代谢型(EM)、中间代谢型(IM)与弱代谢型(PM) 3 个队列;结局指标:CYP2C19 基因型与铋剂四联方案对幽门螺杆菌感染根治率的关系。

1.2 文献排除标准

非临床研究、综述性文献、病例报道、会议摘要、重复研究及资料不全文献。

1.3 检索策略^[3-4]

计算机检索 PubMed, Embase, CBM, CNKI, WanFang data, CQVIP 等数据库,检索年限自建库至 2017 年 8 月 23 日。中文检索词:铋、多态性、基因型、CYP2C19、幽门螺杆菌。英文检索词:bismuth, polymorphism, genotype, CYP2C19, *Helicobacter pylori* 及其相应的不同表达,同时根据各数据库的特点,结合自由词和各数据库的主题词,运用布尔逻辑符、通配符和范围运算符等制订检索式。通过手工方式筛选纳入文献。

1.4 文献筛选、数据提取与质量评价^[3-6]

制订文献资料提取表格,由 2 名评价者按纳入标准与排除标准独立筛选文献,提取数据并交叉核对,如遇分歧,则通过讨论、协商解决。提取内容包括第一作者、发表时间、研究人群、基因型检测方法、干预方案、干预疗程、治疗类型、年龄、性别、幽门螺杆菌根治例数与 CYP2C19 各表型例数[来自符合方案集(Per-protocol)分析数据]。

质量评价采用 Strega 工具,主要评价指标包括样本量是否充足,诊断标准是否明确,分组匹配是否清晰,研究组间是否具有可比性,基因检测方法是否合理,数据是否充分。每项记 1 分,总分不低于 3 分认为质量可靠。

1.5 统计学处理

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。首先选用 χ^2 检验判断各研究结果的异质性,若 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$, 表明无异质性,则选用固定效应模型分析;若 $P < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$, 表明有异质性,则选用随机效应模型分析,并分析产生异质性的原因。将所有研究按治疗类型(初治或复治)进行亚组分析。如纳入数据不能进行 Meta 分析,则做描述性分析。采用 Stata 13.1 软件评估发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过网络和人工检索,共检索到 78 篇文献,其中中文文献 18 篇,英文文献 60 篇。按流程筛选,最终纳入 8 篇文献^[7-14],共 897 例受试者。

2.2 纳入研究的基本特征和质量评价

纳入研究的基本特征见表 1。质量评价结果显示,诊断标准均明确;除文献[11]分组不匹配外,其他文献分组均匹配;各研究组间均有可比性;基因检测方法均合理;数据均充分;除文献[7]和[11]样本量不充分外,其他文献均充分;质量评分文献[7]为 5 分,文献[11]为 4 分,其余均为 6 分。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 幽门螺杆菌根治率比较

EM 型与 IM 型间:EM 型组与 IM 型组的各项研究中无统计学异质性($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$, 下同),故采用固定效应模型分析总体效应。Meta 分析结果显示,不管治疗类型为初治还是复治,CYP2C19 基因多态性中 EM 型与 IM 型间均无差异[83.2% 比 83.5%, $OR = 0.93$, 95% $CI(0.63, 1.36)$, $P > 0.05$]。亚组分析时,因各亚组的纳入研究无统计学异质性,故亦采用固定效应模型分析。亚组分析结果显示,无论初治或复治,CYP2C19 基因多态性中 EM 型与 IM 型间同样无差异[初治:90.5% 比 86.9%, $OR = 0.95$, 95% $CI(0.58, 1.55)$;复治:73.6% 比 76.3%, $OR = 0.90$, 95% $CI(0.49, 1.64)$, $P > 0.05$]。详见图 1。

EM 型与 PM 型间:EM 型组与 PM 型组的各项研究中无统计学异质性,故采用固定效应模型分析总体效应。Meta 分析结果显示,不管治疗类型(初治或复治),CYP2C19 基因多态性中 EM 型与 IM 型间无差异[83.2% 比 88.2%, $OR = 0.71$, 95% $CI(0.39, 1.31)$, $P > 0.05$]。亚组分析时,因各亚组纳入研究无统计学异质性,故亦采用固定效应模型分析。分析结果显示,无论初治或复治,CYP2C19 基因多态性中 EM 型与 PM 型间同样无统计学差异[初治:90.5% 比 90.1%, $OR = 0.76$, 95% $CI(0.35, 1.63)$;复治:73.6% 比 82.8%, $OR = 0.64$, 95% $CI(0.24, 1.76)$; $P > 0.05$]。详见图 2。

IM 型与 PM 型间:IM 型组与 PM 型组的各项研究中无统计学异质性,故采用固定效应模型分析总体效应。Meta 分析结果显示,不管初治或复治,CYP2C19 基因多态性中 IM 型与 PM 型间均无差异[83.5% 比 88.2%, $OR = 0.79$, 95% $CI(0.43, 1.45)$, $P < 0.05$]。亚组分析时,因各亚组的纳入研究无统计学异质性,故采用固定效应模型分析。分析结果显示,无论初治或复治,CYP2C19 基因多态性中 IM 型与 PM 型间同样无统计学

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	研究人群	基因检测 方法	干预方案	疗程	治疗 类型	年龄 ($\bar{X} \pm s$)	性别 (男/女,例)	CYP2C9 基因型 (根治/基因型,例)		
								EM	IM	PM
SRINARONG C 2014 ^[7]	消	PCR-RFLP	碱 1 048 mg, 兰 30 mg, 阿 1.0 g, 克 1.0 g, bid	7 d	初治	NA	NA	10/11	9/10	4/4
				14 d	初治	NA	NA	10/10	11/12	2/2
PRAPITPAIBOON H 2015 ^[8]	非消	NA	碱 1 048 mg, 右 60 mg bid, 阿 1.0 g, 克 1.0 g, 左 0.5 g qd	7 d	初治	49.72 ^s	16/34	21/24	17/20	5/5
				14 d	初治	55.64 ^s	28/22	28/29	14/14	6/6
ZHOU LY 2016 ^[9]	HP	RT-PCR	枸 220 mg, 埃 20 mg, 阿 1.0 g, 克 0.5 g, bid	10 d	初治	44.10 $\pm$ 13.3	188/162	112/133	122/142	37/41
SU J 2017 ^[10]	HP	PCR-RFLP	胶 200 mg, 埃 20 mg, 阿 1.0 g, 克 0.5 g, bid	7 d	初治	43.19 $\pm$ 12.59	45/45	24/31	31/37	10/13
			胶 200 mg, 埃 20 mg, 克 0.5 g, bid, 左 0.5 g, qid	7 d	初治	42.56 $\pm$ 11.25	46/44	34/37	35/40	9/10
HSU PI 2008 ^[11]	HP	PCR-RFLP	碱 300 mg qid, 雷 20 mg, 阿 0.5 g bid, 左 0.5 g qd	10 d	复治	53.90 $\pm$ 12.1	11/26	5/7	16/20	2/2
WU DC 2011 ^[12]	HP	PCR-RFLP	碱 120 mg qid, 埃 40 mg bid, 阿 0.5 g qid, 四 0.5 g/甲 0.25 g qid	7 d	复治	53.9 $\pm$ 11.3	60/60	28/42	26/40	7/9
ZHANG LY 2015 ^[13]	HP	RT-PCR	枸 220 mg, 雷 10 mg, 阿 1.0 g, 米 0.1 g, bid	10 d	复治	47.8 $\pm$ 12.3	31/32	22/26	26/29	5/5
SONG ZQ 2016 ^[14]	消	RT-PCR	枸 220 mg, 埃 20 mg, 阿 1.0 g bid, 左 0.5 g qd	14 d	复治	44.4 $\pm$ 14.2	71/61	23/31	32/42	10/13

注:消为消化不良,非消为非溃疡性消化不良,HP为幽门螺杆菌阳性;碱为碱式水杨酸铋,兰为兰索拉唑,阿为阿莫西林,克为克拉霉素,右为右兰索拉唑,左为左氧氟沙星,枸为枸橼酸铋钾,埃为埃索美拉唑,胶为胶体果胶铋,雷为雷贝拉唑,四为四环素,甲为甲硝唑,米为米诺环素;^s表示未提供标准差;NA表示数据无法得到;bid为每日2次,qd为每日1次,qid为每日4次。

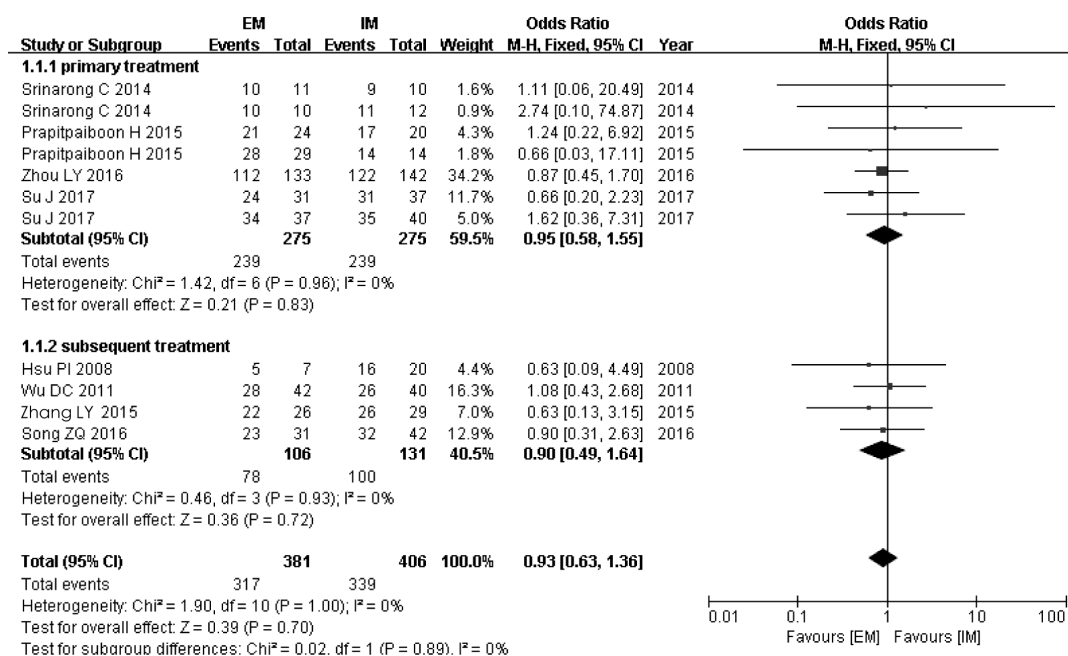


图1 CYP2C9基因多态性中EM型与IM型间幽门螺杆菌根治率的Meta分析森林图

差异[初治:86.9%比90.1%, $OR=0.83$,95% $CI(-0.38,1.78)$;复治:76.3%比82.8%, $OR=0.73$,95% $CI(0.27,1.97)$], $P>0.05$]。详见图3。

2.4 发表偏倚分析

以CYP2C9基因多态性中EM型与IM型进行发表偏倚评估,Egger's检验 $P=0.606$,Begg's检验 $P=0.755$ 。漏斗图对称,图点均在95%置信区间内,提示发表偏倚

较小,结果较可靠。详见图4。

3 讨论

CYP2C9又称为S-美芬妥英羟化酶,主要参与代谢抗血小板药氯吡格雷与质子泵抑制剂。临床根据其基因型的改变及引起酶代谢活性的不同,将其分为3种表型:纯合子强代谢型(EM,CYP2C9*1/*1);中间代谢型(IM),亦称杂合子强代谢型(HEM,CYP2C9*1/*2,

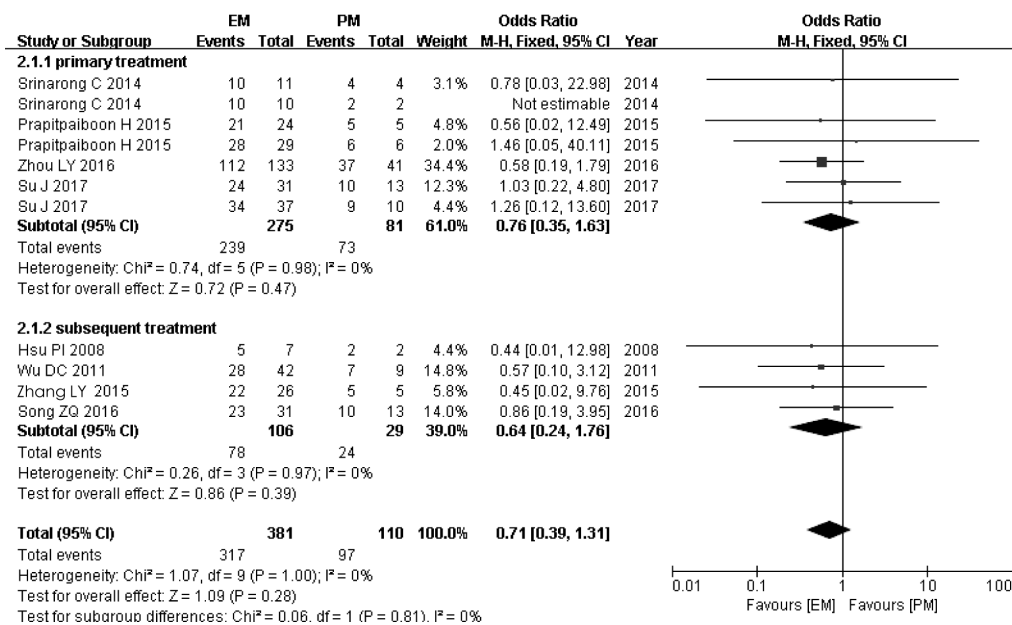


图 2 CYP2C19 基因多态性中 EM 型与 PM 型间幽门螺杆菌根治率的 Meta 分析森林图

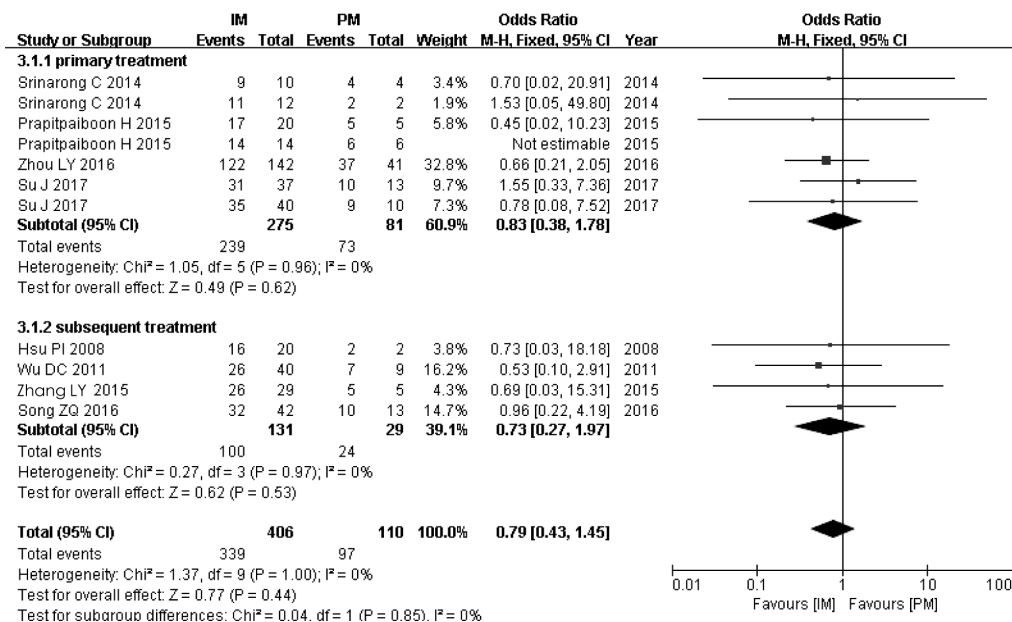


图 3 CYP2C19 基因多态性中 IM 型与 PM 型间幽门螺杆菌根治率的 Meta 分析森林图

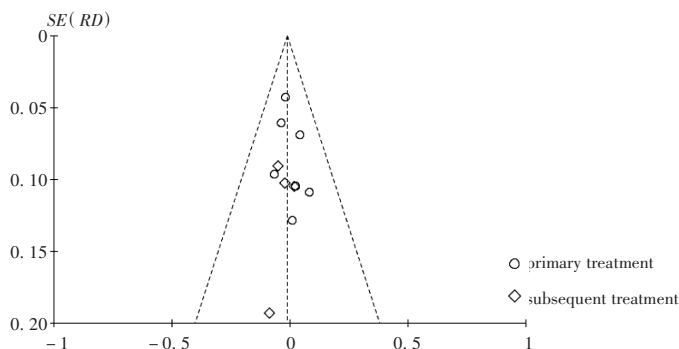


图 4 CYP2C19 基因多态性中 EM 型与 IM 型发表偏倚评估漏斗图

CYP2C19 * 1 / * 3); 弱代谢型 (PM, CYP2C19 * 2 / * 2, CYP2C19 * 3 / * 3, CYP2C19 * 2 / * 3)。研究发现,

CYP2C19 基因多态性可影响标准三联方案的幽门螺杆菌感染根除率, CYP2C19 的 EM 型携带者根除率明显低于 IM 或 PM 型, 尤其是奥美拉唑与兰索拉唑^[1-3]。但本研究表明, 无论总体效应还是亚组分析 (初治或复治), CYP2C19 基因多态性似乎不影响铋剂四联方案的幽门螺杆菌感染根除率。可能的主要原因为, 本 Meta 分析纳入的 8 项研究中有 6 项使用埃索美拉唑或雷贝拉唑, 仅 2 项使用兰索拉唑或右兰索拉唑。研究发现, 埃索美拉唑或雷贝拉唑三联方案的幽门螺杆菌根除疗效并不受 CYP2C19 基因多态性影响, 故含铋剂联合埃索美拉唑或雷贝拉唑四联方案的幽门螺杆菌根除疗效可能也不会受 CYP2C19 基因多态性影响^[1-2]。

兰索拉唑三联方案的幽门螺杆菌根除疗效虽受 CYP2C19 基因多态性影响,但加入铋剂组成四联方案后,其幽门螺杆菌根除疗效似乎不受 CYP2C19 基因多态性影响,提示联合铋剂可克服 CYP2C19 基因多态性对兰索拉唑的疗效影响^[7]。由于此项研究纳入受试者数量较少(50 例),故铋剂联合兰索拉唑四联方案是否受 CYP2C19 基因多态性影响还需要大样本、高质量的研究来进一步验证。此外,中国人群中与 EM 基因型相比,IM 型与 PM 型基因中奥美拉唑的 $AUC_{0-\infty}$ 分别升高 1.8 倍、6.5 倍,而兰索拉唑的 $AUC_{0-\infty}$ 分别升高 0.7 倍、3.0 倍,表明奥美拉唑的疗效可能更易受 CYP2C19 基因多态性影响^[15-16]。未来还需研究铋剂联合奥美拉唑四联方案的幽门螺杆菌根除疗效是否受 CYP2C19 基因多态性影响。

本 Meta 分析可能存在以下局限性:1)纳入文献的局限性。虽然漏斗图与 Egger 及 Begg 线性回归检验对发表偏倚进行了定性和定量评价,结果均不存在显著的发表偏倚,但仅纳入中文和英文文献,其他语种文献未被纳入,可能对研究结果造成一定偏倚。2)仅纳入公开发表文献。仍可能有一些阴性结果的文献因未公开发表而未被纳入分析,也会影响本研究结果。

综上所述,CYP2C19 基因多态性不影响铋剂四联方案作为初治或复治的幽门螺杆菌感染根除疗效,提示选择铋剂四联疗法作为根除方案,可能不需要检测 CYP2C19 基因多态性。此外,因本研究中主要纳入不受 CYP2C19 基因多态性影响的埃索美拉唑或雷贝拉唑组成的铋剂四联方案,未来还需进一步研究受 CYP2C19 基因多态性影响由奥美拉唑或兰索拉唑组成的铋剂四联方案。由于纳入研究数量较少,样本量不大,且质量一般,因此该结论有待大样本、高质量的研究来进一步验证。

参考文献:

- [1] TANG HL, LI Y, HU YF, et al. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62162.
- [2] ZHAO F, WANG J, YANG Y, et al. 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.
- [3] 吕秋菊,李秀英,刘欢,等.中国人群中 CYP2C19 基因多态性对质子泵抑制剂三联疗法根除幽门螺杆菌疗效影响的 Meta 分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(11): 1097-1103.
- [4] 吕秋菊,蒲强红. CYP2C19 基因多态性对质子泵抑制剂治疗胃食管反流病疗效影响的 Meta 分析[J]. *基层医学论坛*, 2016, 20(28): 3918-3920.
- [5] LITTLE J, HIGGINS JP, IOANNIDIS JP, et al. Strengthening the Reporting of Genetic Association studies (STREGA) - an extension of the STROBE statement[J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2009, 39(4): 247-266.
- [6] 付生军,刘静,李涛,等. CYP3A5 基因型与肾移植患者他克莫司血药浓度关系的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(12): 1440-1445.
- [7] SRINARONG C, SIRAMOLPIWAT S, WONGCHAUM A, et al. Improved eradication rate of standard triple therapy by adding bismuth and probiotic supplement for *Helicobacter pylori* treatment in Thailand[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 2014, 15(22): 9909-9913.
- [8] PRAPITPAIBOON H, MAHACHAI V, VILAICHONE RK. High Efficacy of Levofloxacin - Dexamprazole - Based Quadruple Therapy as a First Line Treatment for *Helicobacter pylori* Eradication in Thailand[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 2015, 16(10): 4353-4356.
- [9] ZHOU L, ZHANG J, SONG Z, et al. Tailored versus Triple plus Bismuth or Concomitant Therapy as Initial *Helicobacter pylori* Treatment: A Randomized Trial[J]. *Helicobacter*, 2016, 21(2): 91-99.
- [10] SU J, ZHOU X, CHEN H, et al. Efficacy of 1st-line bismuth-containing quadruple therapies with levofloxacin or clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* infection: A 1-week, open-label, randomized trial[J]. *Medicine*, 2017, 96(7): e5859.
- [11] HSU PI, WU DC, CHEN A, et al. Quadruple rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after two treatment failures[J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2008, 38(6): 404-409.
- [12] WU DC, HSU PI, TSENG HH, et al. *Helicobacter pylori* infection: a randomized, controlled study comparing 2 rescue therapies after failure of standard triple therapies[J]. *Medicine*, 2011, 90(3): 180-185.
- [13] ZHANG LY, ZHOU LY, SONG ZQ, et al. Minocycline quadruple versus tailored therapy in the retreatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Journal of Digestive Diseases*, 2015, 54(12): 1013-1017.
- [14] SONG Z, ZHOU L, ZHANG J, et al. Levofloxacin, bismuth, amoxicillin and esomeprazole as second-line *Helicobacter pylori* therapy after failure of non-bismuth quadruple therapy[J]. *Digestive and liver disease*, 2016, 48(5): 506-511.
- [15] QIAO HL, HU YR, TIAN X, et al. Pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in Chinese subjects in relation to the CYP2C19 genotype[J]. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2006, 62(2): 107-112.
- [16] HU XP, XU JM, HU YM, et al. Effects of CYP2C19 genetic polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of omeprazole in Chinese people[J]. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2007, 32(5): 517-524.

(收稿日期:2018-06-02)