

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.18.033

CYP2C19 基因多态性指导质子泵抑制剂精准用药研究进展

吴 婧¹, 沈丽霞¹, 谷晓策², 王春燕^{1Δ}

(1. 中国人民解放军海军第九七一医院药剂科, 山东 青岛 266071; 2. 中国人民解放军 92038 部队, 山东 青岛 266000)

摘要:目的 为临床精准使用质子泵抑制剂(PPI)提供参考。方法 查阅国内外相关指南和文献,分析 CYP2C19 基因多态性,对第 1 代质子泵抑制剂(奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑)和第 2 代质子泵抑制剂(雷贝拉唑、艾司奥美拉唑和艾普拉唑)临床使用的影响,并提出精准用药建议。结果 对于 CYP2C19 基因型为中间代谢型和慢代谢型,且经慢性治疗(>12 周)已取得一定疗效的患者,临床药物基因组学实施联盟指南建议 PPI 每日剂量减半并监测后续疗效,而荷兰药物遗传学工作组指南则认为无须调整 PPI 剂量。CYP2C19 基因多态性对奥美拉唑的影响较明确,正常代谢型患者增加约 2 倍正常剂量有益于提高疗效,慢代谢型患者在保证疗效的前提下 PPI 适当减量可能会降低药品不良反应发生率;对雷贝拉唑、艾普拉唑影响较小,用此两药时不必过多考虑该基因的多态性;对泮托拉唑、兰索拉唑和艾司奥美拉唑的影响尚无定论。结论 临床使用奥美拉唑可参考 CYP2C19 基因多态性,使用雷贝拉唑、艾普拉唑时不必过多考虑,而 CYP2C19 基因多态性对泮托拉唑、兰索拉唑和艾司奥美拉唑临床使用的影响仍需大量临床试验验证。

关键词: 质子泵抑制剂; CYP2C19; 基因多态性; 精准用药

中图分类号: R961; R975+.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2022)18-0129-05

Research Progress of CYP2C19 Gene Polymorphism Guiding the Individualized Use of Proton Pump Inhibitors

WU Jing¹, SHEN Lixia¹, GU Xiaocai², WANG Chunyan¹

(1. Department of Pharmacy, No. 971 Hospital of the Navy of the PLA, Qingdao, Shandong, China 266071; 2. Unit 92038 of the PLA, Qingdao, Shandong, China 266000)

Abstract: **Objective** To provide a reference for the precise use of proton pump inhibitors (PPI) in the clinic. **Methods** The relevant guidelines and literature at home and abroad were searched to analyze the effect of CYP2C19 gene polymorphism on the clinical use of the first-generation PPI (omeprazole, lansoprazole and pantoprazole) and the second-generation PPI (rabeprazole, esomeprazole and ilaprazole), and the suggestions on precise use of PPI were put forward. **Results** For patients with intermediate metabolizer (IM) type, poor metabolizer (PM) type of CYP2C19 gene who have achieved certain efficacy after slow treatment (>12 weeks), the Guidelines of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) suggest that the daily dose of PPI should be reduced by half and the follow-up efficacy should be monitored, while the Guidelines of the Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) believes that there is no need to adjust the dose of PPI. The effect of CYP2C19 gene polymorphism on omeprazole is

第一作者: 吴婧, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为治疗药物浓度监测, (电子信箱) wj108code@163.com。

^Δ通信作者: 王春燕, 女, 硕士, 主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱) wangchunyan401@126.com。

培训实践与体会[J]. 药学教育, 2019, 35(5): 53-56.

[10] 吴文辉, 朱 晶, 曹 宇. 上海市医疗机构药学人员队伍现状[J]. 中国卫生资源, 2021, 24(5): 586-591.

[11] 蒲强红, 唐 艳, 朱瑾钊. 临床药师对抗菌药物使用强度指标的干预研究[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(28): 4042-4044.

[12] 蔡文卫. 临床药师药学干预对抗生素使用情况的影响[J]. 临床合理用药, 2018, 11(33): 101-102.

[13] SHEN J, SUN Q, ZHOU X, et al. Pharmacist interventions on antibiotic use in inpatients with respiratory tract infections in a Chinese hospital[J]. Int J Clin Pharm, 2011, 33(6): 929-933.

[14] WANG J, DONG M, LU Y, et al. Impact of pharmacist interventions on rational prophylactic antibiotic use and cost saving in elective cesarean section[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2015, 53(8): 605-615.

[15] GRILL E, WEBER A, LOHMANN S, et al. Effects of pharmaceutical counselling on antimicrobial use in surgical wards: intervention study with historical control group[J]. Pharmacoeconom Drug Saf, 2011, 20(7): 739-746.

[16] 赵明琴, 栗 珊, 陈 乾, 等. 临床药师实施临床路径合理用药监管效果评价[J]. 中国药业, 2021, 30(7): 90-93.

[17] 王壮飞, 满春霞, 韩 晟, 等. 8 省市县级公立医院医生知识水平对抗菌药物注射剂使用率影响研究[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(7): 752-756.

[18] TORRES NF, SOLOMON VP, MIDDLETON LE. Patterns of self-medication with antibiotics in Maputo City: a qualitative study[J]. Antimicrobial Resistance and Infection Control, 2019, 8: 161.

[19] AKPAN RM, UDOH EI, AKPAN SE, et al. Community pharmacists' management of self-limiting infections: a simulation study in Akwa Ibom State, South-South Nigeria[J]. African Health Sciences, 2021, 21(2): 576-584.

(收稿日期: 2022-03-10; 修回日期: 2022-04-27)

clear; in patients with normal metabolizer (NM) type, increasing the normal dose by about two times is help to improve the efficacy, while in patients with PM type, appropriate reduction of PPI may reduce the incidence of adverse drug reactions on the premise of ensuring the efficacy. The effect of *CYP2C19* gene polymorphism on rabeprazole and ilaprazole is little, so it is unnecessary to consider the gene polymorphism when using these two drugs. The effect of *CYP2C19* gene polymorphism on pantoprazole, lansoprazole and esomeprazole are still uncertain. **Conclusion** When omeprazole is used in the clinic, *CYP2C19* gene polymorphism can be considered, but it is unnecessary to consider when using rabeprazole and ilaprazole. The effect of *CYP2C19* gene polymorphism on the clinical use of pantoprazole, lansoprazole and esomeprazole still needs to be verified by a large number of clinical trials.

Key words: proton pump inhibitors; *CYP2C19*; gene polymorphism; precision medicine

药物反应的个体差异受性别、年龄、脏器功能和并发症等多因素影响。随着药物基因组学的发展,药物代谢、转运以及药物靶点的基因变异可影响药物的体内浓度和敏感性,从而导致个体对药物反应的差异。临床药物个体化治疗是精准医疗的重要组成部分,也是临床药学的基本内涵,其目标是提高药物疗效和(或)降低药物毒性^[1]。对药物反应相关基因(或表达产物)的检测是实施个体化药物治疗的前提^[2]。目前,药物基因组学已成为指导个体化用药、预测严重药品不良反应(ADR)发生风险以及新药研发的重要工具。质子泵抑制剂(PPI)作为抑酸剂被广泛用于胃食管反流病、胃和十二指肠溃疡、糜烂性食管炎和幽门螺杆菌(HP)感染等疾病的治疗和预防。细胞色素 P450 2C19(*CYP2C19*)参与大部分 PPI 的主要代谢途径,故 *CYP2C19* 基因多态性影响了 PPI 的暴露、药效和副作用,可能导致药物反应的个体差异。在此,查阅国内外指南及文献,总结了 *CYP2C19* 基因多态性指导第 1 代 PPI(奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑)和第 2 代 PPI(雷贝拉唑、艾司奥美拉唑和艾普拉唑)临床使用的研究并提出建议,为临床精准使用 PPI 提供参考。

1 PPI 的代谢

多数 PPI 的主要代谢途径经 *CYP2C19* 和细胞色素 P4503A4 酶(*CYP3A4*),但不同 PPI 通过细胞色素 P450 系统同工酶代谢的比例有差异^[3],详见表 1。奥美拉唑完全由细胞色素 P450 系统代谢,主要部分经 *CYP2C19* 代谢成羟基奥美拉唑和去甲奥美拉唑,其余部分经 *CYP3A4* 代谢成奥美拉唑酮。奥美拉唑与 *CYP2C19* 具有较高的亲和力,与 *CYP2C19* 的其他底物存在竞争性抑制;艾司奥美拉唑是奥美拉唑的 S 消旋异构体,但主要通过 *CYP3A4* 代谢生成艾司奥美拉唑酮^[4];兰索拉唑主要通过 *CYP2C19* 和 *CYP3A4* 代谢生成酮、羟基化合物和少量硫化物;泮托拉唑在肝内经 *CYP2C19* 和 *CYP3A4* 广泛代谢,主要代谢产物为去甲基泮托拉唑硫酸酯;雷贝拉唑血浆中的主要代谢物是经非酶还原反应产生的硫脒结合体,其他小部分由 *CYP2C19* 和 *CYP3A4* 代谢生成去甲基雷贝拉唑和雷贝拉唑酮^[5]; *CYP3A4* 是艾普拉唑的主要代谢酶,目前无法确切表明艾普拉唑也经

表 1 PPI 代谢酶

Tab. 1 Metabolic enzymes of PPI

药物		主要代谢酶	次要代谢酶
第 1 代	奥美拉唑	<i>CYP2C19</i>	<i>CYP3A4</i>
	兰索拉唑	<i>CYP2C19</i> 和 <i>CYP3A4</i>	
	泮托拉唑	<i>CYP2C19</i>	<i>CYP3A4</i>
第 2 代	雷贝拉唑	主要经非酶途径代谢	仅少部分通过 <i>CYP2C19</i> 和 <i>CYP3A4</i> 代谢
	艾司奥美拉唑	<i>CYP3A4</i>	<i>CYP2C19</i>
	艾普拉唑	<i>CYP3A4</i>	

CYP2C19 代谢^[6]。

2 *CYP2C19* 基因多态性

CYP2C19 基因主要在肝脏表达,小肠也有少量表达。*CYP2C19* 基因具有高度遗传多态性,有 37 个已知的变异等位基因,包括罕见的拷贝数变异(CNV)^[7-8]。等位基因按功能分为正常功能(如 *CYP2C19**1)、功能下降(如 *CYP2C19**9)、功能丧失(如 *CYP2C19**2 和 *CYP2C19**3)和功能增强(如 *CYP2C19**17)。*CYP2C19**1 为野生型,最常见;*CYP2C19**2 为较常见的无功能等位基因,在大洋洲人群中的等位基因频率为 60%,亚洲人群中为 25%~30%,欧洲和非洲人群中为 15%;*CYP2C19**3 在亚洲人群中的基因频率是 2%~7%,在大洋洲人群中是 15%,其他无功能或功能下降的变异等位基因(如*4~*8)频率通常小于 1%^[9]。功能增强的等位基因 *CYP2C19**17 在欧洲、非洲和近东人群中较为常见,等位基因频率为 20%;亚洲人群中功能增强 *CYP2C19**17 等位基因频率较低,因此快代谢型(RM)或超快代谢型(UM)的人群非常少,正常代谢型[NM:*1/*1;或称强代谢型(EM)],中间代谢型(IM:*1/*2,*1/*3)以及慢代谢型(PM:*2/*2,*3/*3,*2/*3)^[10]较多。基于 *CYP2C19* 基因型预测的表型见表 2(like 表示“可能的”,表 3 同)^[10]。

3 依据 *CYP2C19* 表型指导精准用药临床研究和建议

3.1 第 1 代 PPI

多数评估 PPI 的 *CYP2C19* 基因多态性研究在亚洲人群中进行,故关于 RM 和 UM 的研究很少。临床药物基因组学实施联盟(CPIC)指南对于 RM 和 UM 人群的推

表2 CYP2C19预测表型

Tab. 2 Assignment of predicted CYP2C19 phenotype		
预测表型	基因型	CYP2C19双倍型举例
UM	携带功能增强等位基因2个	*17/*17
RM	携带功能正常、增强等位基因各1个	*1/*17
NM	携带功能正常等位基因2个	*1/*1
like IM	携带功能正常、下降等位基因各1个/携带功能下降、增强等位基因各1个/携带功能下降等位基因2个	*1/*9, *9/*17, *9/*9
IM	携带功能正常、丧失等位基因各1个/携带功能丧失、增强等位基因各1个	*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17
like PM	携带功能丧失、下降等位基因各1个	*2/*9, *3/*9
PM	携带功能丧失等位基因2个	*2/*2, *3/*3, *2/*3

荐剂量是基于其与NM的药物代谢动力学(简称药动学)差异以及NM和IM/PM之间的有效性差异而提出的,详见表3。荷兰药物遗传学工作组(DPWG)则对UM表型的奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑使用给出了详细的剂量建议^[11],详见表4。NM人群的PPI代谢正常,同等剂量下与弱代谢人群(IM和PM,下同)相比治疗失败风险更高,因此CPIC指南考虑将治疗HP感染和糜烂性食管炎的剂量增加50%~100%(见表3)。同等剂量下弱代谢人群(IM和PM)由于血药浓度较高,长期使用可能会比NM, RM或UM人群具有更高的PPI相关不良事件风险。因此,对于IM和PM的慢性治疗(>12周)且已达到疗效的患者,CPIC指南建议将每日剂量减少50%并监测后续疗效。而DPWG指南则认为IM和PM人群无需调整剂量。

我国学者在研究CYP2C19基因多态性指导PPI制剂精准用药方面也做了大量工作。

抗HP治疗:朱明媚等^[12]研究发现,使用奥美拉唑三联疗法(奥美拉唑+阿莫西林+甲硝唑),在相同剂量下EM组HP根除率最低,而增加(2倍)剂量可提高EM组根除率且未出现药品不良反应(ADR)。西娜等^[13]研究发现,使用奥美拉唑四联疗法(奥美拉唑+阿莫西林+克拉霉素+枸橼酸铋钾)时,提高EM组(3倍)和IM组(2倍)奥美拉唑的剂量,可显著提高治疗的总有效率和HP根除率,而ADR发生率差异无统计学意义。黄译莹等^[14]研究了CYP2C19基因多态性对HP治疗的影响,发现各表型使用含泮托拉唑的四联疗法(泮托拉唑+枸橼酸铋钾+左氧氟沙星片+阿莫西林克拉维酸钾),HP根除率无显著差异,而PM组ADR发生率较高,组间差异有统计学意义。有Meta分析提示,中国人群中CYP2C19基因多态性可能影响奥美拉唑三联疗法根除HP的疗效,但不影响艾司奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑等^[15];而奥美拉唑加左氧氟沙星的铋剂四联方案,各

表3 CPIC指南关于质子泵抑制剂的使用建议

Tab. 3 Recommendations for the use of PPI in CPIC Guidelines			
预测表型	表型检测结果	治疗建议	建议级别
UM	与NM相比,PPI血药浓度降低;治疗失败风险增加	起始日剂量增加1倍;每日剂量可分次给予;监测疗效	可选
RM	与NM相比,PPI血药浓度降低;治疗失败风险增加	起始日剂量按标准给予;考虑将治疗HP感染和糜烂性食管炎的剂量增加50%~100%;每日剂量可分次给予;监测疗效	中等
NM	PPI正常代谢,与IM和PM相比,能有更高的治疗失败风险	起始日剂量按标准治疗剂量给予;考虑将治疗HP感染和糜烂性食管炎的剂量增加50%~100%;每日剂量可分次给予;监测疗效	中等
like IM	与NM相比,PPI血药浓度水平可能升高,可能增加疗效和潜在毒性	对于慢性治疗(>12周,下同)且已达到疗效的患者,考虑将每日剂量减半并监测后续疗效	可选
IM	与NM相比,PPI血药浓度水平升高,可增加疗效和潜在毒性	对于慢性治疗且已达到疗效的患者,考虑将每日剂量减半并监测后续疗效	可选
like PM	与NM相比,PPI血药浓度水平可能升高,可能增加疗效和潜在毒性	对于慢性治疗且已达到疗效的患者,考虑将每日剂量减半并监测后续疗效	中等
PM	与NM相比,PPI血药浓度水平升高,可增加疗效和潜在毒性	对于慢性治疗且已达到疗效的患者,考虑将每日剂量减半并监测后续疗效	中等

表4 DPWG指南关于质子泵抑制剂的使用建议

Tab. 4 Recommendations for the use of PPIs in DPWG Guidelines		
药物	表型	建议
奥美拉唑/兰索拉唑/泮托拉唑	UM	根除HP治疗:分别使用3/4/5倍以上的正常剂量;如消化不良症状持续存在,建议就医
		其他适应证:警惕效果降低;如有必要,可分别使用3/4/5倍以上正常剂量;建议患者报告持续的消化不良症状
	IM	血药浓度越高,疗效越好,且副作用未增加
雷贝拉唑	PM	同IM
	UM	无足够证据支持剂量调整
	IM	无须调整剂量,较高的血药浓度不会导致雷贝拉唑副作用增加
艾司奥美拉唑	PM	同IM
	UM	无须调整剂量,虽会导致药物更快失活,但无足够证据支持其对疗效和副作用有影响
	IM	无须剂量调整,虽会导致较高的血药浓度,但无足够证据支持其对疗效和副作用有影响
	PM	同IM

表型间的HP根除率无统计学差异^[16]。

胃溃疡治疗:王向辉等^[17]研究发现,无论HP阳性或阴性的患儿,奥美拉唑IM组和PM组的疗效均显著优于EM组,而IM组和PM组间差异无统计学意义,HP根除率结果基本一致。张韬等^[18]研究认为,CYP2C19基

因多态性并不影响含兰索拉唑的三联疗法(兰索拉唑+阿莫西林+枸橼酸铋钾)的临床总有效率,但ADR发生率(PM组>IM组>EM组)差异有统计学意义。有Meta分析提示,中国人群中CYP2C19基因多态性影响奥美拉唑治疗消化性溃疡的疗效(EM组愈合率显著低于IM组和PM组,但IM组和PM组之间差异无统计学意义),但不影响艾司奥美拉唑、雷贝拉唑、艾普拉唑等的疗效^[19]。

非静脉曲张上消化道出血(NVUGIB)治疗:王芬等^[20]研究发现,奥美拉唑PM组治疗总有效率显著高于EM组,止血时间和住院时间EM组显著长于IM组,PM组最短。

胃食管反流病治疗:肖茹萍等^[21]研究认为,CYP2C19基因多态性可影响奥美拉唑的疗效(PM组疗效高于EM组),也有Meta分析认为,CYP2C19基因多态性不影响PPI对胃食管反流病的治愈率^[22],但由于纳入文献数量较少(仅4篇)且有1篇为雷贝拉唑(主要经非酶途径代谢)相关,因此参考价值不大。

CYP2C19基因多态性与第1代PPI不良事件发生的相关性方面,陈良等^[23]研究发现,常规剂量下IM组和PM组的ADR发生率均较EM组高,其中PM组最高。ADR主要体现在消化系统(便秘、腹泻、恶心)、肝胆系统(肝酶升高、总胆红素升高)、神经系统(头痛、失眠)和皮肤(皮疹)方面,推测是由于清除速率降低而造成了药物蓄积,不同表型与ADR种类无明显联系。

第1代PPI中,奥美拉唑疗效受CYP2C19基因多态性影响较明显,结合国外指南建议和国内临床研究,对于NM(即EM)适当增加(约2倍)剂量有助于提高疗效;而对于PM,在保证疗效的前提下,适当减少剂量可能会降低ADR发生率。我国关于CYP2C19基因多态性对泮托拉唑和兰索拉唑疗效影响的研究较少,目前基本认为无影响,而CPIC指南对这两种药物给出了与奥美拉唑同样的剂量推荐,因此还需大规模的临床试验进一步验证。

3.2 第2代PPI

CPIC指南认为,就研究数量和相关程度而言,很少有证据表明CYP2C19基因型与艾司奥美拉唑和雷贝拉唑的血药浓度、有效性和毒性相关,并且在现有的证据中,关于CYP2C19基因型对艾司奥美拉唑和雷贝拉唑的药动学和治疗反应的影响并不一致,故并未对这两种药物给出剂量推荐,且DPWG指南也未给出。

曹绍华等^[24]研究发现,EM组、IM组及PM组胃食管反流病(GERD)患者,接受为期8周的雷贝拉唑治疗

后,内镜复查总有效率皆较高,且无显著差异,故认为雷贝拉唑治疗胃食管反流的疗效确切,并且个体差异较小,基本不受CYP2C19基因多态性的影响。但对于艾司奥美拉唑,彭晋伟等^[25]研究发现,应用标准剂量的艾司奥美拉唑静脉滴注2周治疗GERD,结果EM组、IM组和PM组临床疗效有显著差异。张雪梅等^[26]研究发现,应用三联疗法(艾司奥美拉唑+阿莫西林+甲硝唑)治疗老年消化性溃疡2周后,再单用艾司奥美拉唑治疗2周,EM组、IM组和PM组有效率存在明显差异,IM组较高,HP清除率有明显差异,PM组较高且PM组的镜下溃疡愈合率显著优于EM组和IM组。艾普拉唑是我国自主研发的PPI,尚未证实其通过CYP2C19代谢。梁嘉碧等^[27]研究发现,EM、IM、PM组十二指肠溃疡口服艾普拉唑肠溶片治疗2周和4周后,总有效率无显著差异。

第2代PPI中,雷贝拉唑、艾普拉唑的血药浓度理论上基本不受CYP2C19基因多态性的影响,临床研究有所证实。艾司奥美拉唑的代谢虽对CYP2C19的依赖性较小,但临床研究结果提示,仍需关注其在不同CYP2C19基因型患者中的临床疗效。《儿童质子泵抑制剂合理使用专家共识(2019年版)》中建议,对于HP感染根除治疗效果不理想的患儿,除了考虑抗生素耐药,还要考虑CYP2C19基因多态性对PPI的影响;对于UM/RM/EM患儿,推荐使用艾司奥美拉唑或雷贝拉唑,无条件检测者可参考CYP2C19基因多态性原则增加奥美拉唑的剂量。

4 展望

目前,我国对于CYP2C19基因多态性指导PPI使用的研究较少,缺乏大规模临床试验验证,因此在剂量推荐方面存在空白。对于目前没有条件进行基因检测的患者,可首选受CYP2C19基因多态性影响较小的第2代PPI治疗。应加强药物基因组学方面的研究,并应用到临床治疗中。对于使用PPI的患者,特别是初次使用及使用后出现原因不明的ADR或无法达到预期疗效的患者,应推荐检测CYP2C19基因多态性,一方面可识别出PPI暴露较低的患者(快代谢型),可适当增加药物剂量;另一方面可识别出PPI暴露较高的慢病患者(慢代谢型),可考虑适当降低PPI剂量,以减少长期使用PPI带来的ADR。

参考文献

- [1] 张 风,徐德铎,焦晓栋,等. 临床药物个体化治疗技术体系研究进展[J]. 药学进展,2021,45(2):91-99.
- [2] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)概要[J]. 实用器

- 官移植电子杂志, 2015, 3(5): 257 - 267.
- [3] ROBINSON M, HORN J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know [J]. *Drugs*, 2003, 63(24): 2739 - 2754.
- [4] SCHWAB M, KLOTZ U, HOFMANN U, et al. Esomeprazole-induced healing of gastroesophageal reflux disease is unrelated to the genotype of CYP2C19: evidence from clinical and pharmacokinetic data [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78(6): 627 - 634.
- [5] 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.
- [6] 刘 腾, 徐春敏, 赵志刚. 新型质子泵抑制剂艾普拉唑的综合评价与临床应用进展[J]. *药品评价*, 2016, 13(22): 8 - 12.
- [7] CPIC. CPIC Guideline for Proton Pump Inhibitors and CYP2C19 [EB/OL]. (2020-06-23)[2021-10-18]. <https://cpicpgx.org/guidelines/cpic-guideline-for-proton-pump-inhibitors-and-cyp2c19/>.
- [8] PharmGKB. Gene-specific Information Tables for CYP2C19 [EB/OL]. (2020-01-20)[2021-10-18]. <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c19RefMaterials>.
- [9] LIMA JJ, THOMAS CD, HOFMANN U, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C19 and proton pump inhibitor dosing [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 109(6): 1417 - 1423.
- [10] CAUDLE KE, DUNNENBERGER HM, FREIMUTH RR, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) [J]. *Genet Med*, 2017, 19(2): 215 - 223.
- [11] SWEN JJ, NIJENHUIS M, DE BOER A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte - an update of guidelines [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(5): 662 - 673.
- [12] 朱明媚, 张 永, 郭宏丽, 等. CYP2C19 基因多态性对奥美拉唑治疗儿童幽门螺旋杆菌疗效的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(4): 380 - 382.
- [13] 西 娜, 赵冠人, 王雪明, 等. CYP2C19 基因分型指导下奥美拉唑四联治疗幽门螺旋杆菌阳性慢性胃炎的研究[J]. *实用药物与临床*, 2015, 18(9): 1027 - 1031.
- [14] 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旋杆菌疗效的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 27(5): 325 - 328.
- [15] 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旋杆菌疗效影响的 Meta 分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(11): 1097 - 1103.
- [16] 吕秋菊, 蒲强红. CYP2C19 基因多态性对含左氧氟沙星方案根除幽门螺旋杆菌疗效影响的 Meta 分析[J]. *中国医药导刊*, 2017, 19(11): 1174 - 1180.
- [17] 王向辉, 于 静, 高若飞. CYP2C19 基因多态性对奥美拉唑治疗小儿胃溃疡效果的影响[J]. *实验与检验医学*, 2020, 38(2): 286 - 288.
- [18] 张 韬, 辛 汉, 矫 正, 等. CYP2C19 基因多态性对兰索拉唑治疗胃溃疡临床疗效及不良反应的影响[J]. *实用临床医学*, 2015, 16(8): 7 - 8.
- [19] 蒲强红, 吕秋菊. 中国人群中 CYP2C19 基因多态性对质子泵抑制剂治疗消化性溃疡疗效影响的 Meta 分析[J]. *中国药师*, 2017, 20(9): 1596 - 1600.
- [20] 王 芬, 张 蓉, 姚亚维. 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.
- [21] 肖茹萍, 陈 阳, 卜 平. 难治性胃食管反流病与 CYP2C19 基因多态性的相关性研究[J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(11): 58 - 61.
- [22] 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.
- [23] 陈 良, 魏政熙, 阮君山, 等. CYP2C19 基因多态性对 PPI 不良反应发生率的影响[J]. *临床消化病杂志*, 2015, 27(6): 329 - 332.
- [24] 曹绍华, 高学德, 张金冉, 等. CYP2C19 基因多态性与胃食管反流病质子泵抑制剂治疗疗效的关系[J]. *现代消化及介入治疗*, 2020, 25(7): 889 - 892.
- [25] 彭晋伟, 周保柱, 廖国斌, 等. CYP2C19 基因多态性对艾司奥美拉唑治疗胃食管反流病疗效的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(18): 2254 - 2257.
- [26] 张雪梅, 宋文琦, 朱艳丽, 等. CYP2C19 基因多态性对埃索美拉唑治疗老年消化性溃疡疗效的影响[J]. *中国现代医生*, 2016, 54(14): 1 - 4.
- [27] 梁嘉碧, 陈奕仲, 洪仲思, 等. CYP2C19 基因多态性对艾普拉唑在中国人体内的药效学影响[J]. *北方药学*, 2015, 12(8): 71 - 72.

(收稿日期: 2021-11-15; 修回日期: 2022-03-12)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号: 78-130, 各地邮局均可订阅; 补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真: (023) 86592565

网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业在线投稿系统