

HPLC法对雷贝拉唑钠肠溶片血药浓度与CYP2C19基因多态性调控机制

叶芳, 颜胜

叶芳, 颜胜, 建德市中医院消化内科 浙江省杭州市 311600

叶芳, 主治医师, 主要从事消化内科方面的研究.

作者贡献分布: 本文实验由叶芳设计; 叶芳与颜胜共同完成实验并总结; 颜胜完成数据处理工作; 文章由叶芳写作完成.

通讯作者: 叶芳, 主治医师, 311600, 浙江省杭州市建德市新安江街道健康北路1号, 建德市中医院消化内科.
 1633206513@qq.com

收稿日期: 2016-08-23

修回日期: 2016-09-28

接受日期: 2016-10-08

在线出版日期: 2016-11-28

Association between blood concentration of rabeprazole enteric-coated tablets and CYP2C19 gene polymorphisms

Fang Ye, Sheng Yan

Fang Ye, Sheng Yan, Department of Gastroenterology, Jiande Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 311600, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Fang Ye, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Jiande Hospital of Traditional Chinese Medicine, 1 Jiankang North Road, Xin'anjiang Street, Hangzhou 311600, Zhejiang Province, China. 1633206513@qq.com

Received: 2016-08-23

Revised: 2016-09-28

Accepted: 2016-10-08

Published online: 2016-11-28

Abstract

AIM

To investigate the relationship between

blood concentration of rabeprazole sodium enteric-coated tablets and CYP2C19 gene polymorphisms.

METHODS

Three hundred volunteers were randomly selected from June 2012 to August 2015 at Jiande Hospital of Traditional Chinese Medicine. At 12 h after each of the volunteers took 20 mg of rabeprazole sodium enteric-coated tablets, blood samples were collected to measure blood drug concentration by high performance liquid chromatography (HPLC). Thereafter, CYP2C19*2, CYP2C19*3, and CYP2C19*17 mutations were detected. Based on the genotype, volunteers were divided into different groups to compare pharmacokinetic parameters between different groups.

RESULTS

Genotype analysis showed CYP2C19*1/*1 (homEMs) in 60 cases, CYP2C19*1/*2 (hetEMs) in 200, and CYP2C19*2/*2 (PMs) in 40. No CYP2C19*17 genotype was detected. Pharmacokinetic parameters were analyzed, which revealed no significant differences in T_{max} in the three groups ($P > 0.05$). However, $t_{1/2}$ was significantly different in any two groups ($P < 0.05$). AUC_{0-1} and $AUC_{0-\infty}$ showed a significant difference between patients with CYP2C19*1/*1 genotype and those with CYP2C19*1/*2 or CYP2C19*2/*2 ($P < 0.05$). C_{max} between patients with homEMs and hetEMs genotypes differed significantly ($P < 0.05$).

CONCLUSION

HPLC is a simple, accurate and suitable

背景资料

雷贝拉唑主要通过化学方法修饰胃壁细胞膜上的 K^+ -ATP、 H^+ 中的-SH基团, 从而抑制相关酶的活性。 K^+ -ATP的能力与质子泵抑制剂的酸活化率密切相关, 经研究发现, 雷贝拉唑钠肠溶片的酸活化速率远高于其他抑制剂, 并且可以快速起效。

同行评议者

蒋波涛, 副主任医师, 广州中医药大学附属重庆北碚中医院消化内科

■ 研发前沿

雷贝拉唑对CYP2C19基因活性的抑制能力较弱, 但CYP2C19突变基因携带者的AUC出现了明显升高。CYP2C19是一个含有将近500个氨基酸的多肽, 其编码基因含有较高的多态性并且可以遗传给下一代并且含有较高的多态性。最新研究发现, CYP2C19等位基因的遗传具有独立性, 并且在同一个位点两个突变基因也可以独立遗传。

method for the study of pharmacokinetics of rabeprazole sodium enteric-coated tablets. CYP2C19 gene polymorphisms have an influence on the blood concentration and pharmacokinetics of rabeprazole enteric-coated tablets.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rabeprazole sodium enteric-coated tablets; CYP2C19 gene polymorphism; Pharmacokinetics; Determination of plasma drug concentration

Ye F, Yan S. Association between blood concentration of rabeprazole enteric-coated tablets and CYP2C19 gene polymorphisms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(33): 4479-4483 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4479.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i33.4479>

摘要

目的

对雷贝拉唑钠肠溶片与CYP2C19基因多态性的相关性进行研究。

方法

随机选取2012-06/2015-08建德市中医院征集的300名志愿者, 让这些志愿者各自服用20 mg雷贝拉唑钠肠溶片, 并在12 h后收集血样, 用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)测定血药浓度; 在此之后, 分别对所有受试者的等位基因CYP2C19*2、CYP2C19*3、CYP2C19*17突变情况进行检测, 并依据检测的基因型将志愿者分为不同的表现型组, 再根据基因型和血药浓度研究不同表现型组中药动力学参数存在的差异。

结果

将300名志愿者的血药浓度数据进行统计分析, 结果显示其基因型表现情况为: CYP2C19*1/*1(homEMs, 60例)、CYP2C19*1/*2(hetEMs, 200例)、CYP2C19*2/*2(PMs, 40例), 无CYP2C19*17这一基因型。对药动力学参数进行对比分析, 结果发现3组中的 T_{max} 并无明显变化($P>0.05$); 任意两组进行对比, $t_{1/2}$ 均有显著差异($P<0.05$); 在homEMs、hetEMs和homEMs、PMs中, 肠溶片参数AUC₀₋₁、AUC_{0-∞}均存在较大差异($P<0.05$); C_{max} 在homEMs、hetEMs两组中差异显著($P<0.05$)。

结论

HPLC法在研究雷贝拉唑钠肠溶片人体药动学方面具有简便、准确的优点; CYP2C19基因多态性对雷贝拉唑钠肠溶片的 $t_{1/2}$ 、AUC、 C_{max} 均有影响。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 雷贝拉唑钠肠溶片; CYP2C19基因多态性; 药动学; 血药浓度测定

核心提要: 本文采用高效液相色谱法测定雷贝拉唑及其代谢产物的浓度, 从这3个等位基因入手, 探讨雷贝拉唑钠肠溶片与CYP2C19基因多态性相关性进行分析, 并得出相关结论。

叶芳, 颜胜. HPLC法对雷贝拉唑钠肠溶片血药浓度与CYP2C19基因多态性调控机制. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4479-4483 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4479.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i33.4479>

0 引言

雷贝拉唑主要通过化学方法修饰胃壁细胞膜上的K⁺-ATP、H⁺中的-SH基团, 从而抑制相关酶的活性^[1-3]。K⁺-ATP的能力与质子泵抑制剂的酸活化率密切相关, 经研究发现, 雷贝拉唑钠肠溶片的酸活化速率远高于其他抑制剂, 并且可以快速起效。在很大程度上, 质子泵抑制剂的代谢程度取决于CYP450酶, 而与其他PPIs相比, 雷贝拉唑的代谢受到CYP2C19基因的基因型差异影响因素最小。雷贝拉唑CYP2C19基因的依赖性并不是很强, 且其主要通过非酶途径代谢, 进而形成硫醚雷贝拉唑^[4-6]。目前研究表明, 雷贝拉唑对CYP2C19基因活性的抑制能力较弱, 但CYP2C19突变基因携带者的AUC出现了明显升高。CYP2C19是一个含有将近500个氨基酸的多肽, 其编码基因含有较高的多态性并且可以遗传给下一代并且含有较高的多态性。研究^[7,8]发现, CYP2C19等位基因的遗传具有独立性, 并且在同一个位点两个突变基因也可以独立遗传。除此之外, CYP2C19中酶的活性取决于酶含量的多少, 两者呈正相关趋势; CYP2C19基因的多态性也从另一方面反映着酶的多态性^[9-12]。由于CYP2C19*2、CYP2C19*3等位基因主要在中国患者临床上出现, 并且对CYP2C19*17的研究较少, 故本课题

■ 相关报道

有研究报道, CYP2C19中酶的活性取决于酶含量的多少, 两者呈正相关趋势; CYP2C19基因的多态性也从另一方面反映着酶的多态性。

表 1 单剂量口服雷贝拉唑钠肠溶片 20 mg 后平均血药浓度 ($\mu\text{g/L}$)

时间(h)	mean	SD
1	0	0
2	28.365	78.201
3	226.127	189.476
4	317.768	198.163
5	187.242	106.235
6	87.736	58.143

题从这3个等位基因入手, 研究雷贝拉唑钠肠溶片与CYP2C19基因多态性的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 随机选取2012-06/2015-08建德市中医院征集的健康志愿者300名, 检测所有受试者的等位基因CYP2C19*2、CYP2C19*3、CYP2C19*17突变情况, 并依据检测的基因型, 将志愿者分为不同的表现型组。对象纳入标准^[13]: (1)过往疾病史; (2)血常规、尿常规均正常, 心电图检测合格; (3)实验开始前24 h内未服用药物; (4)签订知情同意书。对象排除标准^[14]: 有严重疾病者或血尿常规检测、血生化检测不符者。雷贝拉唑钠肠溶片(20 mg, 10片/盒, 成都迪康药业有限公司); 去离子水(佛山市普天宇信水处理设备有限公司); TG16-WS台式高速离心机(上海卢湘仪仪器有限公司); 台式冷冻离心机(西安中团生物科技有限公司); 超纯水制造系统(北京泽祥永兴科技有限公司); BCD-330WTV美的冰箱。

1.2 方法

1.2.1 实验方案: 本次实验采取自身对照、随机交叉等方法, 将检测合格的300名志愿者禁食12 h后取清晨空腹血保存, 1 d后让这些志愿者各自服用20 mg雷贝拉唑钠肠溶片, 并在12 h后收集血样, 用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)测定血药浓度。服药期间禁止抽烟饮酒, 禁止服用其他药物。试验后对受试者进行血、尿常规检测, 记录其临床症状。

1.2.2 血浆中雷贝拉唑钠测定方法: 储备液的配制^[15-17]: 选取雷贝拉唑钠肠溶片20 mg, 溶解于NaOH-乙醇中, 储存在50 mL容量瓶内; 工作溶液配置: 取适量的雷贝拉唑储备液, 定容与25 mL容量瓶内, 并将工作液按照倍数进行

稀释。含药样品配制: 取适量的雷贝拉唑钠肠溶片, 按照制备工作液的方法制备A号工作液以及工作储备液。取适量的储备液和A号工作液在正常血浆中定容至50 mL, 混合均匀。

1.2.3 CYP2C19基因分型: (1)将10 mL的红细胞裂解液加入离心管中, 再把5 mL左右标准血样加入其中, 混合均匀后离心, 倒去上层清液; 进行红细胞裂解, 再将重悬的白细胞团分散并加入5 mL细胞核裂解液, 混合均匀后加入饱和氯化钠溶液1.5 mL, 搅拌均匀之后离心; 再取上层清液5 mL, 加入等体积异丙醇, 得絮状DNA沉淀物, 再将DNA沉淀、漂洗、晾干、重新水化溶解; (2)引物不能过长, 碱基应随机地分布在引物中, GC的含量一般控制在40%-60%。DNA测序的原理是双脱氧链终止法。高温状态下, 在一定反应物中, DNA的双链裂解, 再降温至合适温度, 使得引物与模板链结合起来, 进行PCR扩增。获得足够产物后加入适量去离子水, 通过毛细管电泳法进行DNA测序。

统计学处理 采用SPSS20.0软件对3组药动学参数数据进行分析, 用HPLC法测定雷贝拉唑及其代谢产物的浓度, 用3P87软件分析药时曲线数据, 数据用mean \pm SD表示, 结果以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 雷贝拉唑钠血药浓度测定结果 将测得的300名受试志愿者的血药浓度进行分析, 参与受试者单剂量口服雷贝拉唑钠肠溶片20 mg后其平均血药浓度如表1。

2.2 口服雷贝拉唑钠肠溶片后受试者的药动学参数 依据基因型分型的结果, 将纳入分析的志愿受试者分为3组, 即CYP2C19*1/*1(homEMs, 60例)、CYP2C19*1/*2(hetEMs, 200例)、CYP2C19*2/*2(PMs, 40例), 药动学参数如表2。由表2数据可知, 受试志愿者的药动学参数 T_{\max} 的均值比为1.0:1.0:1.2, 进行对比后差异无统计学意义($P>0.05$)。除此之外, 其他的药动学参数均值比都呈现PMs>hetEMs>homEMs趋势, 且差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 药动学参数多重比较 在homEMs、hetEMs和homEMs、PMs中, 雷贝拉唑钠肠溶片参数AUC₀₋₁、AUC_{0-∞}均存在较大差异对比结果具有统计学意义($P<0.05$); C_{\max} 在homEMs、hetEMs两组中差异显著且差异具

■创新点

CYP2C19*2、CYP2C19*3等位基因主要在中国患者临床上出现, 并且对CYP2C19*17的研究较少, 故本研究以这3个等位基因入手, 研究雷贝拉唑钠肠溶片与CYP2C19基因多态性的关系。

■应用要点

CYP2C19基因型能够影响雷贝拉唑钠肠溶片的药动学参数。服用肠溶片后, 药动学AUC₀₋₁、AUC_{0-∞}在homEMs、hetEMs和homEMs、PMs中存在较大差异; 而 $t_{1/2}$ 在任意两组之间均存在较大差异; 除此之外, C_{\max} 在homEMs和hetEMs两组之间差异明显。

■ 名词解释

雷贝拉唑钠肠溶片药品：属于消化系统，老年患者用药。本药主要通过肝脏代谢，一般高龄者功能低下，会产生不良反应，当不良反应严重时，要暂停用药。

表 2 3组受试者口服雷贝拉唑钠肠溶片后药动学参数

参数	homEMs	hetEMs	PMs	均值比
<i>n</i>	60	200	40	
AUC ₀₋₁	705.84 ± 162.56	987.61 ± 178.36	1552.15 ± 812.65	1.0 : 1.3 : 2.0
AUC _{0-∞}	725.24 ± 163.87	1012.68 ± 170.65	1637.85 ± 780.25	1.0 : 1.3 : 2.2
<i>t</i> _{1/2}	0.84 ± 0.16	1.06 ± 0.16	2.31 ± 0.73	1.0 : 1.4 : 2.6
C _{max}	375.88 ± 75.23	542.14 ± 97.93	558.42 ± 404.27	1.0 : 1.4 : 3.0
<i>T</i> _{max}	3.7 ± 0.9	3.6 ± 0.7	4.2 ± 1.7	1.0 : 1.0 : 1.2

表 3 药动学参数多重比较

雷贝拉唑钠肠溶片	<i>n</i>	α = 0.05的子集		
		1	2	3
AUC ₀₋₁ (Ln)				
homEM	60	6.450		
hetEM	200		6.780	—
PM	40		7.234	
显著性		1.000	0.107	
AUC _{0-∞} (Ln)				
homEM	60	6.778		
hetEM	200		6.305	—
PM	40		7.614	
显著性		1.000	0.057	
<i>T</i> _{max} (Ln)				
homEM	60	0.197		
hetEM	200		0.041	
PM	40			0.892
显著性		1.000	1.000	1.000

有统计学意义(*P*<0.05)(表3)。

3 讨论

由于雷贝拉唑钠具有不稳定性，使得在建立方法学建立之前需要对其稳定性进行考察。本课题从临床的状况入手，对雷贝拉唑钠在血浆的采集与分离方面所遇到的一系列问题，并将光照因素考虑在内，在保证雷贝拉唑钠稳定的前提下用HPLC法测定血药浓度，大大提高了测得结果的准确性。临床实验方面，本课题采用自身对照的方法，比较准确地反映了雷贝拉唑钠在受试者体内的药动学数据变化过程。DNA的提取方法步骤简单、操作方便，不仅节约了大量时间，而且提取出高纯度的DNA。采用毛细管电泳法进行DNA测序，提高了测量的准确率^[17-20]。CYP2C19是一个含有将近500个氨基酸的多肽，属于肝脏细胞色素P450酶系列的一种^[20-24]。之所以对CYP2C19基因型进行研究，是因为其纯合子、杂合子和突变基因型对药

物在体内的代谢作用具有显著性差异，正常情况下，PMs组个体的血药浓度明显高于EMs组，因此在服用等量的雷贝拉唑钠肠溶片时，PMs组更容易引发不良反应^[25-27]。此外，EMs组在等量雷贝拉唑钠肠溶片治疗时，也可能因血药浓度过低而失败，并且CYP2C19的不同基因型导致受试者的药动学参数也有所差别。

统计结果显示，CYP2C19基因型能够影响雷贝拉唑钠肠溶片的药动学参数。由数据分析得，服用肠溶片后，药动学参数AUC₀₋₁、AUC_{0-∞}在homEMs、hetEMs和homEMs、PMs中存在较大差异，且对比结果具有统计学意义；而*t*_{1/2}在任意两组之间均存在较大差异且差异具有统计学意义；除此之外，C_{max}在homEMs和hetEMs两组之间差异明显，且结果具有统计学意义。CYP2C9、CYP2C19酶是细胞色素P450系统中重要的药物代谢酶，共同参与许多重要药物的体内代谢。该基因具有高度多态性，在基因编码区和非编码区存在许多碱基突变，这种突变会进一步影响酶活性，导致酶底物药物清除率发生改变，从而导致药品不良反应的发生^[28-30]。

总之，本课题采用HPLC法测定样品，获得了准确的血药浓度，进而完成了对雷贝拉唑钠肠溶片与CYP2C19基因多态性的相关性研究。研究结果表明CYP2C19基因的多态性对雷贝拉唑钠肠溶片的*t*_{1/2}、C_{max}、AUC有影响，但由于本次试验并未对CYP2C19的其他等位基因进行研究，故在今后的实验中还需进行更为全面的考察。

4 参考文献

- 1 杨海斌, 周贤斌. 雷贝拉唑钠肠溶片在幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡中的疗效、安全性及优势分析. 中国医院药学杂志 2015; 35: 2123-2126
- 2 于丽秀, 周莹, 黎维勇, 吴建才. 比较空腹及餐后雷贝拉唑钠肠溶微丸型胶囊的人体生物利用度. 中国医院药学杂志 2015; 35: 1474-1478
- 3 Niu Q, Wang Z, Zhang Y, Wang J, Zhang P, Wang C, Yin X, Hou Y. Combination Use of Clopidogrel

- and Proton Pump Inhibitors Increases Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016 Aug 10. [Epub ahead of print] [PMID: 27512080 DOI: 10.1177/1074248416663647]
- 4 Román M, Ochoa D, Sánchez-Rojas SD, Talegón M, Prieto-Pérez R, Rivas Á, Abad-Santos F, Cabaleiro T. Evaluation of the relationship between polymorphisms in CYP2C19 and the pharmacokinetics of omeprazole, pantoprazole and rabeprazole. *Pharmacogenomics* 2014; 15: 1893-1901 [PMID: 25495411 DOI: 10.2217/pgs.14.141]
 - 5 陈琨, 蔡泓敏, 冯端浩, 赵冠人. CYP2C9和CYP2C19基因多态性对药物代谢的影响及个体化用药研究进展. *中国药物应用与监测* 2014; 11: 240-244
 - 6 刘雯, 苗佳. CYP2C19基因多态性与个体化治疗的研究进展. *华西医学* 2014; 29: 2382-2386
 - 7 Vicente J, González-Andrade F, Soriano A, Fanlo A, Martínez-Jarreta B, Sinués B. Genetic polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 in Ecuadorian Mestizo and Spaniard populations: a comparative study. *Mol Biol Rep* 2014; 41: 1267-1272 [PMID: 24430292 DOI: 10.1007/s11033-013-2971-y]
 - 8 Saber M M, Boroumand M, Behmanesh M. Investigation of CYP2C19 allele and genotype frequencies in Iranian population using experimental and computational approaches. *Thromb Res* 2014; 133: 272-275 [PMID: 24315317 DOI: 10.1016/j.thromres.2013.11.005]
 - 9 Stingl J, Viviani R. Polymorphism in CYP2D6 and CYP2C19, members of the cytochrome P450 mixed-function oxidase system, in the metabolism of psychotropic drugs. *J Intern Med* 2015; 277: 167-177 [PMID: 25297512 DOI: 10.1111/joim.12317]
 - 10 Chan MY, Tan K, Tan HC, Huan PT, Li B, Phua QH, Lee HK, Lee CH, Low A, Becker RC, Ong WC, Richards MA, Salim A, Tai ES, Koay E. CYP2C19 and PON1 polymorphisms regulating clopidogrel bioactivation in Chinese, Malay and Indian subjects. *Pharmacogenomics* 2012; 13: 533-542 [PMID: 22462746 DOI: 10.2217/pgs.12.24]
 - 11 袁红宇, 王永庆, 张宏文, 孟玲, 郝琨. 雷贝拉唑抑制胃酸分泌的药动学-药效学结合研究. *医药导报* 2014; 33: 699-702
 - 12 王彬, 薛玉生, 倪四峰, 于亮, 尚福军. 替格瑞洛与氯吡格雷的药效观察及与CYP2C19基因多态性的关系. *中华老年多器官疾病杂志* 2016; 15: 35-38
 - 13 钟皎, 赵文艳. 反相高效液相色谱法测定人血浆中雷贝拉唑钠浓度. *中国临床药理学杂志* 2015; 31: 751-753
 - 14 Wang RG, Zhu XZ, Song W. Pharmacokinetics of recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor in Macaca mulatta. *Zhongguo Yaoli Xuebao* 1998; 19: 50-53 [PMID: 10375759]
 - 15 Skierka JM, Black JL. Analysis of compound heterozygous CYP2C19 genotypes to determine cis and trans configurations. *Pharmacogenomics* 2014; 15: 1197-205 [PMID: 25141895 DOI: 10.2217/pgs.14.72]
 - 16 He LN, Yang AH, Cui TY, Zhai YR, Zhang FL, Chen JX, Jin CH, Fan YW, Wu ZJ, Wang LL, He X. Reactive metabolite activation by CYP2C19-mediated rhein hepatotoxicity. *Xenobiotica* 2015; 45: 361-372 [PMID: 25815638 DOI: 10.3109/00498254.2014.984794]
 - 17 Li X, Wang X, Li Y, Yuan M, Zhu J, Su X, Yao X, Fan X, Duan Y. Effect of exposure to acute and chronic high-altitude hypoxia on the activity and expression of CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and NAT2 in rats. *Pharmacology* 2014; 93: 76-83 [PMID: 24557547 DOI: 10.1159/000358128]
 - 18 孟正丽. CYP2C19基因多态性对雷贝拉唑药动学影响的研究. 成都: 西南交通大学, 2014
 - 19 西娜, 赵冠人, 王雪明, 李倩. CYP2C19基因多态性对雷贝拉唑与奥美拉唑四联治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡疗效的影响. *临床药物治疗杂志* 2015; 13: 36-40
 - 20 牛春燕, 罗金燕, 木尼拉, 王学勤. CYP2C19基因多态性与质子泵抑制剂对消化性溃疡患者抑酸效应的关系. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2151-2155
 - 21 梁嘉碧, 陈奕伸, 卓飞霞, 田琳, 冯文周, 胡海棠, 秦湘红. 细胞色素P450C19基因多态性对雷贝拉唑的药效学影响. *北方药学* 2015; 12: 101-102
 - 22 郭宝磊, 符伟国, 郭大乔, 史振宇, 王利新, 唐晓, 李炜淼. CYP2C19基因多态性与下肢动脉硬化闭塞腔内治疗后再缺血的相关性研究. *中华普通外科学文献(电子版)* 2015; 9: 11-15
 - 23 Oestreich JH, Best LG, Dobesh PP. Prevalence of CYP2C19 variant alleles and pharmacodynamic variability of aspirin and clopidogrel in Native Americans. *Am Heart J* 2014; 167: 413-418 [PMID: 24576527 DOI: 10.1016/j.ahj.2013.10.028]
 - 24 Yoshimura H, Kaikita K, Ono T, Iwashita S, Nakayama N, Sato K, Horio E, Tsujita K, Kojima S, Tayama S, Hokimoto S, Ogawa H. Lack of association between peri-procedural myocardial damage and CYP2C19 gene variant in elective percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels* 2015; 30: 572-579 [PMID: 24781308 DOI: 10.1007/s00380-014-0516-5]
 - 25 Jeong TD, Kim SM, Kim HJ, Lee W, Kwon SU, Min WK, Kang DW, Chun S. CYP2C19 genotype and early ischemic lesion recurrence in stroke patients treated with clopidogrel. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 440-446 [PMID: 25529343 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.014]
 - 26 曹良元, 闫国强. 20例不稳定型心绞痛治疗无效病人的氯吡格雷抵抗及CYP2C19基因多态性分析. *中西医结合心脑血管病杂志* 2014; 12: 248-249
 - 27 林云安. CYP2C19基因多态性对质子泵抑制剂联合阿莫西林与左氧氟沙星三联疗法根除幽门螺杆菌疗效的影响. 广州: 广州医科大学, 2015
 - 28 张日华, 赵福军, 汤琪云, 倪金良, 张国新. 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. *中华消化杂志* 2010; 30: 98-101
 - 29 刘东波, 李淑英, 李泽华, 刘欢欢, 常卫利, 郎艳, 郭慧荣. 细胞色素P450 2C19基因多态性与艾司西酞普兰临床效应的关系. *中国临床药理学杂志* 2013; 29: 887-889
 - 30 叶林虎, 孔令提, 肖冰心, 王倩, 何晓曦, 曹方瑞, 常琪. LC-MS/MS同时测定5种探针底物代谢产物和快速评价细胞色素P450同工酶的活性. *中国药物警戒* 2013; 10: 263-268

同行评价

本文准确地反映了雷贝拉唑钠在受试者体内的药动学数据变化过程, 具有一定的学术价值。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

