

· 临床论著 ·

# 难治性胃食管反流病脾虚证 CYP2C19 基因表达及中药干预研究

肖茹萍 姜礼双 崔亚 陈健海 仲婕 卜平

**摘要** **目的** 探讨难治性胃食管反流病(RGERD)脾虚证 CYP2C19 基因表达情况及中药干预疗效,观察不同代谢型患者使用质子泵抑制剂(PPI)联合补中益气颗粒治疗效果。**方法** 对 82 例 RGERD 脾虚证患者行 PCR-RFLP 进行基因分型,分为强代谢型组 68 例和弱代谢型组 14 例。两组患者在服用 PPI 基础上,加用补中益气颗粒 4 周,观察两组患者反流性疾病问卷表(RDQ 量表)症状评分和总分及脾虚症状患者变化情况。**结果** 强代谢型组患者治疗后反流、烧心、非心源性胸痛评分及 RDQ 总分较治疗前显著下降( $P < 0.05$ ),其口淡、食少纳呆、神疲乏力、便溏患者例数也显著减少( $P < 0.05$ )。弱代谢型组患者治疗后反酸、反流、烧心、非心源性胸痛评分及 RDQ 总分虽下降,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),其食少纳呆、神疲乏力、便溏患者例数较治疗前显著减少( $P < 0.05$ )。**结论** RGERD 脾虚证药物干预效果与其 CYP2C19 基因表达相关,PPI 联合中药治疗 RGERD 对 CYP2C19 基因强代谢型疗效更为显著。

**关键词** 难治性胃食管反流病;脾虚证;CYP2C19;基因多态性

CYP2C19 Gene Expression of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease Patients with Pi Deficiency Syndrome and Intervention of Chinese Herbs XIAO Ru-ping, JIANG Li-shuang, CUI Ya, CHEN Jian-hai, ZHONG Jie, and BO Ping *Jiangsu Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Senile Diseases, Clinical Medical College of Yangzhou University, Jiangsu (225000)*

**ABSTRACT** **Objective** To observe the expression of CYP2C19 gene and the intervention of Chinese herbs (CHs) on refractory gastroesophageal reflux disease (RGERD) patients with Pi deficiency syndrome (PDS), and to observe the effect of proton pump inhibitor combined with Buzhong Yiqi Granule (BYG) on them with different metabolic types. **Methods** Totally 82 RGERD patients with PDS were genotyped by PCR-RFLP and assigned to strong metabolism group (68 cases) and weak metabolism group (14 cases). On the basis of PPI, all patients additionally took BYG for 4 successive weeks. Finally, the symptom score and total score of the RDQ scale (reflux disease questionnaire) and the symptoms of PDS were observed in the two groups. **Results** The scores of reflux, heartburn, noncardiogenic chest pain, and total score of the RDQ scale were significantly decreased after treatment in strong metabolism group ( $P < 0.05$ ). Besides, tastelessness, poor appetite, tiredness, and loose stool occurred significantly in less patients of strong metabolism group ( $P < 0.05$ ). In weak metabolism group scores of acid regurgitation, reflux, heartburn, noncardiogenic chest pain, and total score of the RDQ were decreased after treatment ( $P > 0.05$ ). In addition, poor appetite, tiredness, and loose stool occurred significantly in less patients of week metabolism group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The effect of drug intervention on RGERD patients with PDS was related to the expression of CYP2C19 gene. PPI combined with CHs for treatment of RGERD had more significantly effect on strong metabolic type of CYP2C19 gene.

**KEYWORDS** refractory gastroesophageal reflux disease; Pi deficiency syndrome; CYP2C19; genetic polymorphism

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81673736)

作者单位:扬州大学临床医学院江苏省中西医结合老年病防治重点实验室(江苏 225000)

通讯作者:卜平, Tel: 0514-87978872, E-mail: boping@yzu.edu.cn

DOI: 10.7661/j.cjim.20171207.453

难治性胃食管反流病 (refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD) 是指采用标准剂量的质子泵抑制剂 (PPI) 治疗 8 周后反酸和 (或) 反流等症状无明显改善的患者<sup>[1]</sup>。近来有研究发现 RGERD 与 CYP2C19 基因遗传相关, 因为该基因参与 PPI 在体内的代谢, 但 CYP2C19 存在显著的个体差异, 基因分型影响 PPI 在体内代谢的速度, 影响 PPI 的药物浓度, 从而影响治疗效果<sup>[2,3]</sup>。对于 PPI 治疗效果不佳的患者, 尤其是脾虚证患者, 本研究尝试使用 PPI 联合中药治疗, 探索中西医结合治疗 RGERD 的新方法。

## 资料与方法

1 诊断标准 依据 2016 年亚太地区胃食管反流病处理共识<sup>[1]</sup>, 采用标准剂量 PPI 治疗 8 周, 反酸、反流等症状无明显改善, 诊断为 RGERD。中医诊断参照胃食管反流病中医诊疗共识意见<sup>[4]</sup>及胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见<sup>[5]</sup>, RGERD 脾虚证主证: 烧心、胸骨后疼痛, 舌质淡, 边有齿痕, 脉细弱; 次证: 食少, 身体困重, 倦怠乏力, 口淡, 呕吐清水。主证必备, 次证两项以上即可诊断。

2 纳入标准及排除标准 纳入标准: (1) 年龄 20~70 岁; (2) 有反酸、反食、胃灼痛等 GERD 症状, 经奥美拉唑 (常州四药制药有限公司) 20 mg, 2 次/日, 8 周治疗后症状无明显缓解, 且符合上述中医脾虚证诊断标准; (3) 自愿加入本研究, 接受反流性疾病问卷表 (RDQ 量表)<sup>[6]</sup> 调查, 并签署“知情同意书”。排除标准: (1) 孕妇及哺乳期妇女; (2) 消化性溃疡、食管胃底静脉曲张、胃食管肿瘤及既往有胃食管手术史患者; (3) 患有严重心、肺、肝、肾等系统性疾病者; (4) 有严重认知障碍的精神病患者。

3 一般资料 选取 2014 年 8 月—2016 年 5 月江苏省苏北人民医院消化科门诊诊断为 RGERD 脾虚证患者 82 例。82 例 RGERD 脾虚证患者中, 男 43 例, 女 39 例, 年龄 20~70 岁, 平均 (53.28 ± 13.22) 岁, 通过 PCR-RFLP 法<sup>[7]</sup> 将 82 例患者分为强代谢 (extensive metabolism, EM) 型组和弱代谢 (poor metabolism, PM) 型组, EM 型组 68 例, 占 82.93%, 其中男 35 例, 女 33 例, 男女比 1.06:1, 平均年龄 (52.98 ± 13.53) 岁。PM 型组 14 例, 占 17.07%, 其中男 8 例, 女 6 例, 男女比 1.33:1, 平均年龄 (59.00 ± 9.12) 岁。两组患者性别、年龄、文化程度、职业比较 (表 1), 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

4 治疗方法 所有患者在研究期间需指定统一的饮食生活起居调理措施, 如戒烟、喝酒, 忌咖啡、浓

表 1 两组一般资料比较

项目	EM 型组 (68 例)	PM 型组 (14 例)	$t / \chi^2$	$P$
性别 (例)				
男	35	8	0.150	0.699
女	33	6		
男女比	1.06:1	1.33:1		
平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	52.98 ± 13.53	59.00 ± 9.12	2.518	0.116
文化程度 (例)				
文盲	9	5	4.157	0.245
小学及以下	25	4		
初中或高中	20	3		
大学及以上	14	2		
职业 (例)				
脑力	32	6	0.082	0.774
体力	36	8		

茶、辛辣食品, 避免餐后立刻卧床等。给予奥美拉唑 (常州四药制药有限公司, 批号: H10950086) 20 mg, 口服, 2 次/日, 同时服用补中益气颗粒 [组成: 炙黄芪、党参、炙甘草、当归、白术 (炒)、升麻、柴胡、陈皮、生姜、大枣, 辅料为糊精, 北京汉典制药有限公司, 批号: Z20040120] 3 g, 温水冲服, 水冲 150 mL, 早、中、晚各 1 次, 共服用 4 周。

5 CYP2C19 代谢分型判定 抽取 RGERD 脾虚证患者空腹外周血 2 mL, 置于 EDTA 抗凝管中, 采用 QIAamp 试剂盒 (德国 Qiagen 公司) 提取外周血 DNA, 设计特异性引物, 通过多聚酶链反应-限制性片段长度多态性 (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP) 法进行 CYP2C19 基因分型 (琼脂糖凝胶电泳, 紫外灯下观察带型), 从而判定 CYP2C19 基因型, 总共有 GG/GG、GG/GA、GA/GG、GG/AA、GA/GA、AA/GG。其中 EM 包括 GG/GG、GG/GA、GA/GG 3 种基因分型, PM 包括 GG/AA、GA/GA、AA/GG 3 种基因分型。

## 6 观察指标及方法

6.1 RDQ 量表症状评分 参照中国胃食管反流病研究协作组制定的评分标准<sup>[6]</sup>, 对两组患者反酸、反流、烧心、非心源性心痛 4 种症状, 按症状程度和发作频率计分。依症状程度计分: 无症状记 0 分, 在医师提醒下发现记 1 分, 症状明显, 影响日常生活, 偶尔服药记 3 分, 症状非常明显, 影响日常生活, 需长期服药记 5 分。症状介于 1~3 分记为 2 分, 介于 3~5 分记为 4 分。依发作频率计分: “无症状”、“<1 天/周”、“1 天/周”、“2~3 天/周”、“4~5 天/周”、“6~7 天/周”分别记为 0、1、2、3、4、5 分。RDQ 总分为程度计分与频率计分之和。

6.2 中医症状变化情况 观察两组患者在使用补

表 2 两组治疗前后各项症状评分及 RDQ 总分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	反酸	反流	烧心	非心源性胸痛	RDQ 总分
EM 型	68	治疗前	6.03 ± 2.05	4.91 ± 1.34	4.75 ± 2.44	4.09 ± 2.51	19.78 ± 5.18
		治疗后	5.62 ± 1.76	3.65 ± 1.64*	4.06 ± 2.13*	3.15 ± 2.25*	16.47 ± 4.76*
PM 型	14	治疗前	5.50 ± 1.70	3.43 ± 1.50	4.21 ± 1.48	3.79 ± 2.26	16.29 ± 4.03
		治疗后	4.93 ± 1.49	2.86 ± 1.10	3.64 ± 1.15	3.21 ± 1.42	15.21 ± 3.21

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$

中益气颗粒前后其口淡、食少纳呆、神疲乏力、便溏中医症状变化情况。

7 统计学方法 运用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验,计数资料分析采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1 两组治疗前后各项症状评分及 RDQ 总分比较(表 2) 与治疗前比较,EM 型组治疗后反流、烧心、非心源性胸痛及 RDQ 总分显著下降( $P < 0.05$ ),PM 型组治疗后反酸、反流、烧心、非心源性胸痛及 RDQ 总分虽有下降,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2 两组治疗前后脾虚证症状变化情况比较(表 3) 与治疗前比较,EM 型组治疗后口淡、食少纳呆、神疲乏力、便溏患者例数均明显减少( $P < 0.05$ ),PM 型组治疗后食少纳呆、神疲乏力、便溏患者例数明显减少( $P < 0.05$ ),其口淡患者虽有减少,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 3 两组治疗前后脾虚证症状患者变化情况 (例)

组别	例数	时间	口淡	食少 纳呆	神疲 乏力	便溏
EM 型	68	治疗前	53	47	50	42
		治疗后	41*	33*	28*	30*
PM 型	14	治疗前	9	9	10	11
		治疗后	4	5*	4*	4*

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$

## 讨 论

GERD 发病机制目前仍未完全明确,其发病可能与一过性食管下括约肌松弛过度、食管高敏性、食管上皮屏障功能障碍、酸反流有关。针对 GERD 的发病机制,目前临床上依旧采用抑制胃酸分泌、促胃肠动力及保护食管黏膜等药物治疗,但 GERD 患者的烧心和(或)反流等症状仍无明显改善。近来研究发现 GERD 与遗传因素相关,其中最主要的是 CYP2C19 基因,其多态性可直接影响 PPI 在体内的血药浓度,故 CYP2C19 基因多态性可影响 PPI 对 GERD 的治疗

效果<sup>[2]</sup>。有研究表明 CYP2C19 的基因多态性对奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑的代谢影响较大,而对埃索美拉唑的代谢影响较小,CYP2C19 基因多态性参与 PPI 治疗失败事件,说明两者有着密切联系<sup>[8]</sup>。

GERD 可归属为中医学的“食管瘕”、“吐酸”、“胸痛”、“胃脘痛”、“噎膈”、“嘈杂”等范畴。该病病位在食管,属胃气所主,多因情志不畅,肝失疏泄,气机升降失调;饮食不节、烟酒过度,损伤脾胃;或久病伤脾,脾气虚弱,土虚木郁,肝胃不和,诸因素以致痰、气、热、瘀结于食管,脾气不升,胃气不降而发病,其常见证型有肝胃郁热型、肝胃不和型及脾胃虚弱型,其中脾胃虚弱证表现最为复杂,这可能与其病程较长和患病较多有一定关系<sup>[9]</sup>。中医学认为,脾胃是水谷之海、气血生化之源,是人类赖以生存的重要脏腑,故称为“后天之本”。饮食经胃的腐熟,小肠泌别清浊,其营养精微物质需要通过脾气的升发功能,将其转输至全身,因而脾气具有上升的运动特点,脾气以升为健。饮食经胃腐熟需下行至小肠进一步消化吸收,因此,胃主通降,以降为和,脾升胃降,至关重要。

补中益气颗粒由炙黄芪、党参、炙甘草、当归、白术(炒)、升麻、柴胡、陈皮、生姜、大枣 10 味中药组成,采用动态温浸提取、 $\beta$ -环糊精包合挥发油、高速离心超滤、喷雾干燥制粒中药制剂技术制成的无蔗糖型颗粒。方中黄芪为君,补中益气、升阳固表;党参、白术、甘草甘温益气,补益脾胃为臣;陈皮调理气机,当归补血和营为佐;升麻、柴胡协同参、芪升举清阳为使,综合全方,一则补气健脾,使后天生化有源,一则升提中气,恢复中焦升降之功能。

本研究通过比较不同代谢型患者经补中益气、调和脾胃,观察反流、烧心等评分的改变,以及比较相关中医症状,探索 PPI 联合中药治疗 GERD 的疗效。因 CYP2C19 基因多态性影响 PPI 代谢,EM 型理论上需要加大 PPI 剂量或许可以达到理想的效果,本研究中发现,在加用补中益气颗粒后,EM 型组和 PM 型组的反酸、反流、烧心、非心源性胸痛及 RDQ 总分下降,并且口淡、食少纳呆、神疲乏力、便溏脾虚症状也显著减少,研究中还发现,与 PM 型组比较,EM 型组患

者结合补中益气颗粒后, RDQ 量表各评分及口淡、神疲乏力、便溏等脾虚症状下降更为明显, 表明 CYP2C19 EM 型患者在使用抑酸剂时加用补中益气颗粒, 疗效更为显著。

综上所述, 通过 PPI 联合补中益气颗粒来治疗 RGERD 脾虚证安全有效, 尤其对 EM 型 RGERD 效果更好, 故采用中西医结合的方法来提高 RGERD 脾虚证的治愈率, 是值得在临床中推广使用的。

### 参 考 文 献

[1] Fock KM, Talley N, Goh KL, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus[J]. Gut, 2016, 65(9): 1402 - 1415.

[2] Takeuchi T, Oota K, Harada S, et al. Characteristics of refractory gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms—Is switching proton pump inhibitors based on the patient's CYP2C19 genotype an effective management strategy? [J]. Intern Med, 2015, 54(2): 97 - 105.

[3] Kuo CH, Lu CY, Shih HY, et al. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradica-

tion[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(43): 16029 - 16036.

[4] 中华中医药学会脾胃病分会. 胃食管反流病中医诊疗共识意见(2009, 深圳)[J]. 中医杂志, 2010, 51(9): 844 - 847.

[5] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见(2010)[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(11): 1550 - 1553.

[6] 中国胃食管反流病研究协作组. 反流性疾病问卷在胃食管反流病诊断中的价值[J]. 中华消化杂志, 2003, 23(11): 651 - 654.

[7] 罗薇, 王鹤尧, 刘丽宏, 等. CYP2C19 多态性对奥美拉唑药代动力学的影响[J]. 临床药理学杂志, 2013, 11(2): 22 - 26.

[8] Furuta T, Sugimoto M, Shirai N. Individualized therapy for gastroesophageal reflux disease: potential impact of pharmacogenetic testing based on CYP2C19[J]. Mol Diagn Ther, 2012, 16(4): 223 - 234.

[9] 章光鑫, 周晓虹. 胃食管反流病的中医证型研究概况[J]. 河北中医, 2015, (5): 757 - 759.

(收稿: 2017 - 06 - 09 修回: 2017 - 11 - 18)

责任编辑: 李焕荣  
英文责编: 张晶晶

## 中国中医药信息研究会男科分会 2018 年学术年会暨 第二届中国中西医结合男科高峰论坛征文通知

由中国中医药信息研究会男科分会主办, 浙江中医药大学附属第二医院(浙江省新华医院)承办, 浙江省性学会协办的中国中医药信息研究会男科分会 2018 年学术年会暨第二届中国中西医结合男科高峰论坛、浙江省性学会性医学专业委员会学术年会将于 2018 年 4 月 20 - 22 日在杭州瑞立江汇酒店召开。大会将进行男科及性医学热点聚焦、专家面对面、经方(药)发掘与创新、男科品牌建设、性功能障碍头脑风暴等专题报告。现将征文通知如下。

**征文内容** (1) 信息技术在男科学中的应用; (2) 中医、中西医男科诊疗新技术、新方法、新进展; (3) 男科疾病(男性不育症、前列腺疾病、性功能障碍等)基础和临床研究; (4) 性医学、生殖医学、心理学等男科相关学科的研究进展; (5) 特色疗法治疗男科疾病的临床经验和体会; (6) 历代男科文献的发掘、整理与继承; (7) 其他与男科学相关的论文。

**征文要求** (1) 论文未公开发表, 来稿应为 500 ~ 1000 字论文摘要, 包括研究目的、方法、结果和结论等内容, 请勿写成过于简短的“内容提要”形式, 不要附图表, 并写明作者姓名、工作单位、通讯地址、邮政编码、联系电话及电子邮箱; (2) 论文一律用 Word 文档格式排版, 宋体, 小 4 号字, 1.5 倍行距; (3) 参会论文均采用网上投稿, 论文发送电子邮箱至 zyyx-nk@126.com (稿件收到会自动回复), 请在电子邮件主题栏注明“男科征文”字样, 征文截稿日期为 2018 年 2 月 28 日(以邮件发送时间为准)。

**联系方式** 浙江中医药大学附属第二医院(浙江省新华医院)泌尿外科, 黄晓军, 电话: 0571 - 85288275; 天津中医药大学第一附属医院男科, 耿强, 电话: 022 - 27432592; 中国中医科学院西苑医院男科, 王福, 电话: 010 - 62835134; 成都中医药大学第二附属医院男科, 俞旭君, 电话 028 - 85229280 转 214; 首都医科大学附属北京中医医院, 韩强, 010 - 52176045。