

艾普拉唑和氯吡格雷在人体内的药代动力学相互作用

盛宇辰^{1,2}, 周素凤², 谢利军², 周辰², 王洪允³, 邵凤^{1,2}

(1. 南京医科大学药学院, 江苏 南京 211166; 2. 南京医科大学第一附属医院 I 期临床试验中心, 江苏 南京 210029; 3. 北京协和医院临床药理研究中心, 北京 100730)

[摘要] **目的:** 在健康受试者中评估稳态条件下艾普拉唑对氯吡格雷药代动力学的影响。**方法:** 本研究采用随机、开放、交叉、自身对照试验设计。入组 40 例健康受试者, 随机分为 A、B 两组, 每组 20 例, A 组予氯吡格雷 75 mg, 每日 1 次, 连续给药 7 d; B 组予氯吡格雷 75 mg+艾普拉唑 10 mg, 每日 1 次, 连续给药 7 d。经 10 d 清洗期后, 两组交叉给药方案继续试验。测定氯吡格雷、氯吡格雷活性代谢物及氯吡格雷羧酸的血药浓度, 用于药代动力学分析。**结果:** 氯吡格雷活性代谢物的系统暴露量在总人群及 CYP2C19 强代谢者中, 几何均值比的 90% *CI* 均在 0.80~1.25 等效区间内。**结论:** 健康受试者中, 艾普拉唑与氯吡格雷未见具有临床显著意义的药代动力学相互作用; 在 CYP2C19 强代谢受试者中, 亦无明显临床相关性。

[关键词] 氯吡格雷; 艾普拉唑; 药物相互作用; 药代动力学; 质子泵抑制剂; CYP2C19; 活性代谢物

[中图分类号] R97 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-7783(2026)04-0347-05

DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y250184

[引用格式] 盛宇辰, 周素凤, 谢利军, 等. 艾普拉唑和氯吡格雷在人体内的药代动力学相互作用[J]. 江苏大学学报(医学版), 2026, 36(4): 347-351.

Pharmacokinetic interaction between ilaprazole and clopidogrel in humans

SHENG Yuchen^{1,2}, ZHOU Sufeng², XIE Lijun², ZHOU Chen², WANG Hongyun³, SHAO Feng^{1,2}

(1. School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing Jiangsu 211166; 2. Phase I Clinical Trial Unit, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Jiangsu 210029; 3. Clinical Pharmacology Research Center, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the effect of steady-state ilaprazole on the pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects. **Methods:** A randomized, open-label, crossover, self-controlled trial was conducted. A total of 40 healthy subjects were randomly assigned to two groups (Group A and Group B, $n=20$ each). Group A received clopidogrel 75 mg once daily for 7 consecutive days; Group B received clopidogrel 75 mg plus ilaprazole 10 mg once daily for 7 days. After a 10-day washout period, the two groups crossed over to the alternative regimen. Plasma concentrations of clopidogrel, its active metabolite, and clopidogrel carboxylic acid were determined for pharmacokinetic analysis. **Results:** The 90% *CI* of the geometric mean ratios for systemic exposure of clopidogrel active metabolite in the all subjects and CYP2C19 extensive metabolizers were within the range of 0.80 to 1.25. **Conclusion:** No clinically significant pharmacokinetic interaction was observed between ilaprazole and clopidogrel in healthy subjects, nor was there obvious clinical relevance in CYP2C19 extensive metabolizers.

[Key words] clopidogrel; ilaprazole; drug-drug interaction; pharmacokinetics; proton pump inhibitor; CYP2C19; active metabolite

氯吡格雷是抗血小板治疗的基础药物, 临床用于动脉粥样硬化性疾病、冠脉支架植入术后支架内

再狭窄及血栓性并发症的预防与治疗, 其主要不良反应为上消化道出血^[1-2]。质子泵抑制剂经指南推

荐用于预防和治疗抗血小板治疗所致的上消化道出血^[3]。

研究发现,部分质子泵抑制剂可能减弱氯吡格雷的抗血小板作用,机制与药物相互作用密切相关^[4]。氯吡格雷为前体药物,其抗血小板效应依赖 CYP2C19 代谢活化。CYP2C19 基因多态性导致快/慢代谢表型差异,直接影响氯吡格雷活性代谢物水平,引发疗效个体差异。因此,对 CYP2C19 具有抑制或诱导作用的联用药物,可显著干扰氯吡格雷代谢,影响抗血小板效果^[5]。多数质子泵抑制剂亦经肝脏细胞色素 P450 酶代谢,主要涉及 CYP2C19 与 CYP3A4^[6]。已证实奥美拉唑既是 CYP2C19 底物,又是其强抑制剂,可显著削弱氯吡格雷抗血小板活性;氯吡格雷说明书已修订,警示与奥美拉唑、埃索美拉唑等质子泵抑制剂的相互作用风险^[7-8]。

艾普拉唑为新一代苯并咪唑类质子泵抑制剂,国内已获批用于十二指肠溃疡及反流性食管炎治疗。现有研究显示,艾普拉唑不通过 CYP2C19 代谢,理论上不会干扰氯吡格雷体内代谢,对其药效影响较小。但该推测尚缺乏人体药代动力学研究证据,尤其稳态给药下艾普拉唑是否影响氯吡格雷及其活性代谢物暴露量尚不明确;CYP2C19 基因多态性是否影响二者相互作用程度,亦未见报道。因此,本研究在健康受试者中评估稳态联用艾普拉唑对氯吡格雷药代动力学的影响,并在 CYP2C19 强代谢纯合子受试者中分层分析,为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 受试者选择

受试者充分知情并签署书面知情同意书;年龄 18~55 岁(含边界值);男性体重 ≥ 50 kg,女性体重 ≥ 45 kg;体重指数(BMI) $19.0 \sim 26.0$ kg/m²(含边界值);筛选及基线期无临床意义的异常生命体征、体格检查、实验室检查及 12 导联心电图结果;能与研究者良好沟通并遵守试验要求。本试验共筛选 128 例,入组 40 例中国健康受试者(T-005~T-044);T-006 仅完成第一阶段,其余均完成试验。试验方案经南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准(伦理号:2020-MD-030)。

1.2 随机交叉对照试验设计与给药方案

本研究为单中心、随机、开放、交叉、自身对照试验。40 例健康受试者随机分为 A、B 两组,每组 20 例。试验药物:原研壹丽安(艾普拉唑肠溶片,5 mg/片,6 片/板,批号 200702)、波立维(硫酸氢氯

吡格雷片,75 mg/片,7 片/板,批号 9A890)。采用临床常规剂量与疗程,方案如下:

A 组:D1~D7 口服氯吡格雷 75 mg,1 次/d;D8~D17 为 10 d 清洗期;D18~D24 口服氯吡格雷 75 mg+艾普拉唑 10 mg,1 次/d。

B 组:D1~D7 口服氯吡格雷 75 mg+艾普拉唑 10 mg,1 次/d;D8~D17 为 10 d 清洗期;D18~D24 口服氯吡格雷 75 mg,1 次/d。

D4、D5、D6、D21、D22、D23 于给药前即刻采血监测谷浓度;D7、D24 于给药前即刻及给药后 0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48 h 采集血样,置于 EDTA-K₂ 抗凝管,1 min 内加入含衍生化试剂(MPB)的乙腈溶液(500 mmol/L MPB,25 μ L)。避光混匀,冰浴 10 min,4 $^{\circ}$ C、1 500 $\times$ g 离心 10 min,分装两份(检测样+备份样), -80 $^{\circ}$ C 冻存。采用经方法学验证的 LC-MS/MS 法测定氯吡格雷、活性代谢物(M01)及氯吡格雷羧酸(M02)血药浓度,用于药代动力学分析。试验期间监测生命体征、体格检查、心电图、实验室检查及不良事件,进行安全性评价。

1.3 血药浓度检测方法

1.3.1 色谱条件 A 相 0.1%甲酸乙腈,B 相 0.1%甲酸水溶液;进样量 10 μ L,流速 0.35 mL/min;Gemini 5 μ m C18 110A 柱(50 mm $\times$ 2.0 mm,5 μ m);柱温 40 $^{\circ}$ C。质谱:电喷雾离子源 API 4000 三重四极杆质谱,多反应监测模式。

1.3.2 定量离子对 氯吡格雷:m/z 322.1 $\rightarrow$ 212.1;内标:m/z 326.1 $\rightarrow$ 216.1。M01:m/z 504.1 $\rightarrow$ 155.1;内标:m/z 508.2 $\rightarrow$ 155.1。M02:m/z 308.1 $\rightarrow$ 198.0;内标:m/z 312.1 $\rightarrow$ 202.0。

1.3.3 样本前处理 氯吡格雷/M01:血浆 200 μ L+750 μ L 乙腈,涡旋 1 min,13 000 r/min 离心 10 min;取上清液 900 μ L 氮气吹干,100 μ L 复溶,进样 20 μ L。M02:血浆 200 μ L+750 μ L 乙腈,涡旋 1 min,13 000 r/min 离心 10 min;取上清液 20 μ L+750 μ L 复溶,进样 10 μ L。

1.4 药代动力学参数计算

绘制血药浓度-时间曲线,计算主要参数:曲线下面积(AUC)、最大血浆浓度($C_{\max}$)、稳态达峰时间($T_{\max}$)、消除半衰期($t_{1/2}$)等。采用 Phoenix WinNonlin 6.4 计算药代动力学参数,SAS 9.4 软件进行描述性统计分析,包括例数、算术平均值、几何平均值、最小值、最大值、变异系数等。计算联用艾普拉唑前、后氯吡格雷活性代谢物 AUC、 $C_{\max}$ 的 90%CI。

采用符号秩和检验进行非参数检验,若几何均值比 90%CI 落在 0.80~1.25,判定无临床显著药代动力学相互作用。

2 结果

2.1 血药浓度测定结果

40 例受试者单用氯吡格雷、联用氯吡格雷+艾普拉唑后,共获得 1 343 份血浆样本。氯吡格雷及其代谢物(M01、M02)平均血药浓度-时间曲线见图 1。单用与联用对浓度影响较小。

2.2 药代动力学分析结果

受试者的药代动力学参数见表 1。氯吡格雷单独给药后,血浆中原药的 C_{max} 为 (1.20 ± 1.51) ng/mL,因为该药物通过 CYP2C19 酶代谢,不同基因型个体的暴露差异较大。单独给药及联用艾普拉唑后主要活性代谢物 M01 的 C_{max} 和 AUC_{0-1} ,分别下降了约 25%和 12%,没有临床意义的显著变化。

等效性评价显示,氯吡格雷的 AUC_{tau} 、 AUC_{0-1} 的几何平均值约 1.25、1.23,90%CI 下限>0.80、上限略超 1.25;活性代谢物 M01 和 M02 的 AUC_{tau} 、 AUC_{0-1} 的几何平均值约 0.86、1.03,90%CI 均落在 0.80~1.25,氯吡格雷和活性代谢物 M01、M02 的 C_{max} 的 90%CI 均未完全落在 0.80~1.25。结果见表 2。

基因型分层显示,CYP2C19 强代谢者中,活性代谢物 M01 的 AUC_{tau} 、 AUC_{0-1} 的 90%CI 均在 0.80~1.25; C_{max} 的点估计值为 0.84,90%CI 略超下限,无临床意义。结果见表 3。

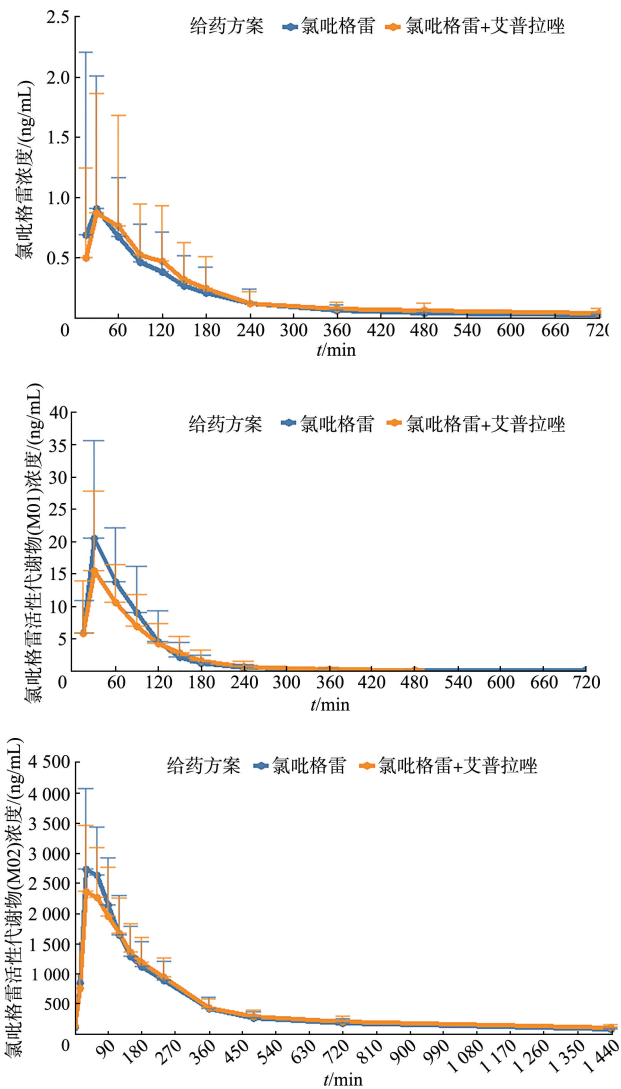


图 1 40 名健康受试者单用与联用艾普拉唑后氯吡格雷及代谢物血药浓度-时间曲线

表 1 氯吡格雷单独与联合艾普拉唑给药后药代动力学参数

化合物	参数	单独给药	变异系数/%	联合给药	变异系数/%
氯吡格雷	$C_{max}/(ng/mL)$	1.20 ± 1.51	126.0	1.06 ± 1.11	104.0
	$AUC_{0-1}/(h\cdot ng\cdot mL^{-1})$	2.04 ± 1.50	73.2	2.57 ± 2.00	77.6
	$t_{1/2}/h$	4.33 ± 3.83	88.4	7.58 ± 4.96	65.4
	T_{max}/h	0.50	—	0.50	—
M01	$C_{max}/(ng/mL)$	23.00 ± 14.00	61.0	17.30 ± 11.50	66.8
	$AUC_{0-1}/(h\cdot ng\cdot mL^{-1})$	26.60 ± 13.90	52.2	23.40 ± 12.90	55.4
	$t_{1/2}/h$	16.20 ± 16.40	101.0	13.60 ± 13.40	98.0
	T_{max}/h	0.50	—	0.50	—
M02	$C_{max}/(ng/mL)$	$3\,320\pm942$	28.4	$2\,850\pm862$	30.3
	$AUC_{0-1}/(h\cdot ng\cdot mL^{-1})$	$10\,700.00\pm3\,090.00$	29.0	$11\,000.00\pm3\,380.00$	30.7
	$t_{1/2}/h$	8.68 ± 2.12	24.5	10.10 ± 2.59	25.5
	T_{max}/h	0.75	—	1.00	—

C_{max} :最大血浆浓度; AUC_{0-1} :零时到末次采血时间浓度-时间曲线下面积; $t_{1/2}$:消除半衰期; T_{max} :稳态达峰时间

表 2 氯吡格雷单独与联合艾普拉唑给药后等效性评价

化合物	参数	几何平均值		点估计值	90%CI
		单用	联用		
氯吡格雷	$AUC_{0-12h}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$	1.69	2.13	1.25	1.05, 1.49
	$AUC_{0-12h}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$	1.62	1.99	1.23	1.03, 1.46
	$C_{max}/(ng/mL)$	0.81	0.73	0.90	0.74, 1.09
M01	$AUC_{0-12h}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$	0.23	0.20	0.86	0.81, 0.92
	$AUC_{0-12h}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$	0.23	0.20	0.86	0.81, 0.93
	$C_{max}/(ng/mL)$	0.19	0.14	0.74	0.64, 0.85
M02	$AUC_{0-12h}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$	10 169.80	10 765.50	1.03	1.01, 1.06
	$AUC_{0-12h}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$	10 281.90	10 612.50	1.03	1.01, 1.06
	$C_{max}/(ng/mL)$	3 162.49	2 716.66	0.86	0.80, 0.93

AUC_{0-12h} : 给药间隔内的浓度-时间曲线下面积; AUC_{0-12h} : 零时到末次采血时间浓度-时间曲线下面积; C_{max} : 最大血浆浓度

表 3 CYP2C19 强代谢者药代动力学等效性评价

化合物	参数	90%CI	点估计值
氯吡格雷	$AUC_{0-12h}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$	0.64, 1.76	1.06
	$AUC_{0-12h}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$	0.65, 1.64	1.03
	$C_{max}/(ng/mL)$	0.48, 1.18	0.75
M01	$AUC_{0-12h}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$	0.87, 1.05	0.96
	$AUC_{0-12h}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$	0.86, 1.08	0.96
	$C_{max}/(ng/mL)$	0.70, 1.02	0.84
M02	$AUC_{0-12h}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$	0.94, 1.07	1.00
	$AUC_{0-12h}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$	0.95, 1.10	1.02
	$C_{max}/(ng/mL)$	0.72, 1.03	0.87

AUC_{0-12h} : 给药间隔内的浓度-时间曲线下面积; AUC_{0-12h} : 零时到末次采血时间浓度-时间曲线下面积; C_{max} : 最大血浆浓度

3 讨论

药代动力学结果表明,与单用氯吡格雷相比,联用艾普拉唑不显著改变氯吡格雷及其活性代谢物的系统暴露。

本研究采用生物等效性方法评价药物相互作用,活性代谢物 M01 的 AUC 90%CI 落在 0.80 ~ 1.25,提示两药联用无临床意义的药代动力学相互作用。 C_{max} 的 90%CI 未完全等效,可能与个体变异大(变异系数=66.8%)有关;AUC 更能反映整体暴露且与持续抗血小板作用相关性更强,因此以 AUC 结果为主要判定依据。

氯吡格雷活化依赖 CYP2C19;艾普拉唑主要经 CYP3A4 代谢,对 CYP2C19 无明显抑制^[9-10],从代谢通路避免了竞争性抑制,本研究结果予以临床验证。

同期药效学研究显示^[11],校正基线后,血小板聚集抑制率、最大血小板聚集率、血小板反应指数在多数时间点无统计学差异;7 d 治疗后各时间点的血小板聚集抑制率无显著差异;4 h 血小板聚集抑制率的差异约 5.5%,远低于其他质子泵抑制剂^[12];最大血小板聚集率的差异<10%;血小板反应指数的差异在 -15% ~ 15% 无临床意义区间内^[13]。CYP2C19 强代谢者中,活性代谢物暴露量 90%CI 仍在等效范围内。

综上,健康受试者及 CYP2C19 强代谢受试者中,艾普拉唑与氯吡格雷均无临床显著的药代动力学相互作用,支持临床安全联用。

[参考文献]

[1] Kuszynski DS, Lauver DA. Pleiotropic effects of clopidogrel[J]. Purinergic Signal, 2022, 18(3): 253-265.

[2] 罗伟刚, 尹园园, 武湘云, 等. 血小板功能分析仪-200 P2Y 结果对缺血性卒中患者氯吡格雷二级预防预后的评估价值[J]. 河北医药, 2023, 45(21): 3235-3238, 3244.

[3] Luo X, Hou M, He S, et al. Efficacy and safety of concomitant use of proton pump inhibitors with aspirin-clopidogrel dual antiplatelet therapy in coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2023, 13: 1021584.

[4] 谢赞. 氯吡格雷和质子泵抑制剂联用的安全性[J]. 同济大学学报(医学版), 2011, 32(2): 106-109.

[5] 蔡泓敏, 赵冠人, 冯端浩. 多重耐药基因及细胞色素 P450 酶 2C19 基因多态性与氯吡格雷抗凝疗效的关系[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(5): 399-401.

[6]

Pereira NL, Rihal CS, So DYF, et al. Clopidogrel pharmacogenetics; state-of-the-art review and the TAILOR-PCI study [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2019, 12(4): e007811.

[7]

Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2010, 363(20): 1909–1917.

[8]

Xu Z, Chen L, Liu Y, et al. Study on the interaction between deuterium clopidogrel and omeprazole [J]. Pharmacology, 2022, 107(5/6): 308–316.

[9]

Priyadharshini A, Vijayakumar TM, Damodharan N, et al. Comparative *in vitro* assessment of CYP2C19 inhibition by ilaprazole and conventional proton pump inhibitors using a high throughput fluorometric assay[J]. Sci Rep, 2025, 15: 18158.

[10]

梁嘉碧, 陈奕伸, 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.

[11]

Ye Z, Chen P, Tan C, et al. Effects of ilaprazole on the steady-state pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers: an open-label randomized crossover study[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 952804.

[12]

Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects; randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies[J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89(1): 65–74.

[13]

Frelinger AL, Lee RD, Mulford DJ, et al. A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dexlansoprazole, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(14): 1304–1311.

[收稿日期]

2025–12–02

[编辑]

郭欣

(上接第 346 页)

[2]

赵惠娟, 戴园园. 拉考沙胺单药治疗对局灶性癫痫合并抑郁患儿外周血 IL-6 及 5-HT 表达的影响[J]. 徐州医科大学学报, 2024, 44(6): 442–446.

[3]

肖波涛, 高斌, 曹建华, 等. 儿童症状性癫痫 MRI 诊断分析[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(6): 877–880.

[4]

马倩, 任榕娜. 小儿癫痫病因及发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(4): 542–544.

[5]

严胜利, 尹延肖, 王新平, 等. sdEEG 联合血清 ZAG、NPY、miR-124 对药物难治性癫痫的临床诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(4): 747–751.

[6]

霍彦, 姚丽珍, 王刚. 血清脑源性神经营养因子、B 细胞活化因子、胶质酸性纤维蛋白与癫痫患者病情及认知功能的相关性分析[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(6): 154–157.

[7]

Tagami N, Yuda J, Goto Y. Current status of BAFF targeting immunotherapy in B-cell neoplasm [J]. Int J Clin Oncol, 2024, 29(11): 1676–1683.

[8]

师云波, 崔莹, 马耀华, 等. 癫痫患者血清 miR-130b-3p FGL2 及 HMGB1 的表达临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2025, 28(5): 583–587.

[9]

Paudel YN, Semple BD, Jones NC, et al. High mobility group box 1 (HMGB1) as a novel frontier in epileptogenesis: from pathogenesis to therapeutic approaches[J]. J Neurochem, 2019, 151(5): 542–557.

[10]

叶嘉颖, 杨炼红. 癫痫患者血清高迁移率族蛋白 1 与 TOLL 样受体 4 的表达及影响因素[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2021, 42(6): 839–845.

[11]

郭学廷, 王守美, 樊福强. 血浆 miR-124、miR-132 表达水平与癫痫患者病情及认知功能的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(4): 630–633.

[12]

于海艳, 孔慧, 王瑞. 癫痫患者血清 miR-128-3p 和 miR-211-5p 水平及其与脑电图异常程度的相关性研究[J]. 中国临床新医学, 2025, 18(9): 1027–1031.

[13]

秦建品, 陈明, 许诣, 等. miR-219a-5p 在癫痫患儿血清中的表达及临床意义[J]. 中国妇幼保健健康研究, 2022, 33(8): 23–27.

[14]

儿童癫痫持续状态协作组. 儿童癫痫持续状态诊断治疗的中国专家共识(2022) [J]. 癫痫杂志, 2022, 8(5): 383–389.

[收稿日期]

2024–11–01

[编辑]

郭欣