

- ed with nephropathy in patients with type 2 diabetes. [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(2):594-602
- 2 Bouhanick B, Barigou M, Kantambadouno JB, *et al.* Glycaemic control and complications of diabetes: what about? [J]. Presse Med, 2013, 42(5):849-854
 - 3 Nishizato Y, Ieiri I, Suzuki H, *et al.* Polymorphisms of OATP - C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics [J]. Clin Pharmacol Ther, 2003, 73(6):554-565
 - 4 Namgoong S, Cheong HS, Kim JO, *et al.* Comparison of genetic variations of the SLC01B1, SLC01B3, and SLC02B1 genes among five ethnic groups [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2015, 40(3):692-697
 - 5 Gong IY, Kim RB. Impact of genetic variation in OATP transporters to drug disposition and response [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2013, 28(1):4-18
 - 6 Jiang F, Choi JY, Lee JH, *et al.* The influences of SLC01B1 and ABCB1 genotypes on the pharmacokinetics of simvastatin, in relation to CYP3A4 inhibition [J]. Pharmacogenomics, 2017, 18(5):459-469
 - 7 郝芳芳, 赖泳, 董榆, 等. 云南白族人群 MDR1 和 SLC01B1 基因多态性与冠心病的相关性 [J]. 广东医学, 2016, 37(9):1317-1321
 - 8 王瑾, 陈韬, 刘连, 等. ApoE 和 SLC01B1 基因多态性与冠心病的相关性 [J]. 心脏杂志, 2018, 30(2):150-153
 - 9 Lanktree MB, Thériault S, Walsh M, *et al.* HDL cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides as risk factors for CKD: a mendelian randomization study [J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71(2):166-172
 - 10 周秀艳. 2 型糖尿病微量白蛋白尿水平与血糖、血脂及血压水平的相关性 [J]. 中国实用医药, 2014, 9(10):54-55
 - 11 侯卫东. 非高密度脂蛋白胆固醇及其与高密度脂蛋白胆固醇比值和 2 型糖尿病早期肾病的相关性分析 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(16):103-104
 - 12 卢岚. 慢性肾脏病不同阶段脂质代谢异常特点分析 [J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(11):1487-1488
 - 13 Zhang Z, Yuan W, Sun L, *et al.* 1,25 - Dihydroxyvitamin D3 targeting of NF - kappaB suppresses high glucose - induced MCP - 1 expression in mesangial cells [J]. Kidney Int, 2007, 72(2):193-201
 - 14 Tomiyama C, Higa A, Dalboni MA, *et al.* The impact of traditional and non - traditional risk factors on coronary calcification in pre - dialysis patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(9):2464-2471
 - 15 范秋灵, 王力宁. 糖尿病肾病遗传学研究进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(3):243-246

(收稿日期:2018-08-15)

(修回日期:2018-09-14)

新活素对急性心肌梗死后心力衰竭的疗效及安全性分析

张风云 徐 晤 王向东 葛力其 段 洋 王志荣

摘 要 **目的** 分析急性心肌梗死后心力衰竭患者应用重组人脑利钠肽(新活素)治疗后的临床疗效及安全性。**方法** 收集分析笔者医院 2017 年 7 月~2018 年 8 月收治的急性心肌梗死后心力衰竭患者 70 例,随机分为新活素治疗组(36 例)和硝酸甘油治疗组(34 例),其中硝酸甘油组具体方法:10~100 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,根据患者体重调整用量后,持续 72h。新活素组具体方法:0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷量,根据患者体重调整用量后,给予患者静脉注射,10min 内完成;之后 0.0075~0.0200 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 给予患者进行静脉滴注,持续 72h。在用药治疗前后监测患者心率和 NT-proBNP 水平,在用药 24、48、72h 动态监测患者肾功能,包括肌酐(Scr)、尿素(Urea)、胱抑素 C(Cyc)及监测患者血压水平变化。**结果** 两组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。硝酸甘油组和新活素组患者治疗后 NT-proBNP 与治疗前基线水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),新活素组患者治疗心力衰竭的临床效果与硝酸甘油组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。用药早期(24h),新活素组肌酐水平与硝酸甘油组和新活素组基线水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。同时用药早期新活素组血压水平与硝酸甘油组和新活素组基线水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。而在用药 48h 和 72h 后,肾功能(包括肌酐、尿素、胱抑素 C)与血压水平在新活素组与硝酸甘油组以及新活素基线水平比较,差异无统计学意义。**结论** 新活素可显著改善急性心肌梗死患者心力衰竭的临床表现,用药早期(24h)可见肌酐水平升高及血压下降,但疗程结束对患者肾脏功能(包括肌酐、尿素、胱抑素 C)及血压水平无明显影响,其有效性和安全性值得在急性心肌梗死后心力衰竭患者群中推广。

关键词 急性心力衰竭 急性心肌梗死 新活素 临床效果 安全性

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(81700231)

作者单位:221000 徐州医科大学附属医院心内科

通讯作者:王志荣,电子邮箱:xzzrw@163.com

中图分类号 R541.7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.06.012

Clinical Effectiveness and Safety of Xin Huo Su in Patients with Acute Heart Failure Following Acute Myocardial Infarction. Zhang Fengyun, Xu Wu, Wang Xiangdong, et al. Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

Abstract Objective To investigate the clinical effectiveness and safety of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP, Xin Huo Su) in patients with acute heart failure (AHF) following acute myocardial infarction (AMI). **Methods** Totally 70 patients with AHF following AMI during July 2017 to July 2018 were enrolled in this clinical trial. Eligible patients were randomly assigned to Xin Huo Su ($n = 36$) or nitroglycerin ($n = 34$) group. Patients in the Xin Huo Su group received rhBNP $0.15 \mu\text{g}/\text{kg}$ bolus injection after randomization followed by an adjusted - dose $[0.0075 - 0.0200 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})]$ for 72 hours, while patients in nitroglycerin group received infusion of nitroglycerin with an adjusted - dose $[10 - 100 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})]$ for 72 hours. Standard clinical and laboratory data were collected. The vital signs including blood pressure, heart rate were monitored and the NT - proBNP level was tested before and after the above treatment. The levels of renal function including serum creatinine (SCr), Urea and cystatin C (Cyc) and blood pressure were measured at baseline and repeated at the end of the 24, 48 and 72 hours after infusion. **Results** Of the 70 patients enrolled, there were no significant differences in baseline characteristics between the two groups (all $P > 0.05$). Compared with baseline level before treatment, both group showed lower NT - proBNP levels ($P < 0.05$). Compared with nitroglycerin group, the clinical effectiveness of Xin Huo Su on heart failure was better ($P < 0.05$). The concentrations of SCr was higher in Xin Huo Su group than those in nitroglycerin group at 24h after treatments and with the baseline of Xin Huo Su group (all $P < 0.05$). In Xin Huo Su group, levels of SBP and DBP decreased significantly than those in nitroglycerin group at 24h and with the baseline of Xin Huo Su group (all $P < 0.05$). Levels of SCr, Urea, Cyc, SBP and DBP in Xin Huo Su group have no significantly changes at 48h and 72h compared with nitroglycerin group. **Conclusion** Xin Huo Su could modify the clinical symptom of AHF significantly. SCr was higher and blood pressure was lower in Xin Huo Su group at 24h compared with nitroglycerin group. However, Xin Huo Su has little side effect on the renal function and blood pressure after the whole course of treatment, its clinical effectiveness and safety can be widely used in patients with AHF following AMI.

Key words Acute heart failure; Acute myocardial infarction; Xin Huo Su; Clinical effectiveness; Safety

急性心力衰竭是急性心肌梗死后严重并发症,它的发生增加了急性心肌梗死治疗难度,恶化了急性心肌梗死预后,加重了家庭和社会经济负担,是全球范围内主要的公共卫生问题,其临床地位逐渐受到大家重视^[1,2]。尽管目前临床对于心力衰竭有很多治疗方案,包括药物治疗、器械辅助支持(包括呼吸机、IABP等)、干细胞为基础的细胞疗法等,但是药物治疗仍是心肌梗死后心力衰竭治疗的基石,具有不可撼动的地位^[3]。

重组人脑利钠肽,在 2001 年通过国家食品药品监督管理局批准上市的新药,目前已逐步应用于临床心力衰竭患者中^[4]。研究显示,无论是心肌梗死后心力衰竭还是非心肌梗死后心力衰竭,新活素对心力衰竭治疗都是有效的^[5-7]。但是关于重组人脑利钠肽对于肾脏功能影响的研究结果却是矛盾的,系统性回顾分析研究表明重组人脑利钠肽可能对肾脏有损害作用^[8,9]。近期我国多中心前瞻研究表明新活素在改善心力衰竭患者临床症状时,对肾功能有一定保护作用,可改善预后,安全性良好,但该研究主要集中于非急性心肌梗死后心力衰竭患者^[10]。此外,也有研究

表明其应用对肾功能没有影响,但是该实验也排除了心肌梗死后心力衰竭患者^[11]。那么重组人脑利钠肽对心肌梗死后心力衰竭的疗效如何,且其对这部分患者肾功能存在何种影响?这关系到临床医生面临急性心肌梗死后心力衰竭患者时的用药选择,是迫切需要探究的。本研究主要集中在重组人脑利钠肽应用于急性心肌梗死后心力衰竭患者的有效性和安全性的观察。

对象与方法

1. 一般资料:选取 2017 年 7 月 ~ 2018 年 8 月笔者医院收治的急性心肌梗死后心力衰竭患者 70 例,随机分为两组,其中硝酸甘油组 34 例,新活素组 36 例。(1)入选标准:①首次发生的急性心肌梗死患者;②Killip 分级为 II ~ III 级患者,临床或者实验室诊断为心力衰竭;③需要扩血管药物应用;④未行包括溶栓/支架置入等血管重建治疗。其中急性心肌梗死诊断主要包括心电图/心肌酶学等变化。(2)排除标准:①心源性休克患者;②瓣膜性心脏病患者;③6 个月内行 CABG 术治疗患者;④严重肝脏、肾脏功能不全(肌酐 $> 221 \mu\text{mol/L}$);⑤严重感染/出血倾向等;⑥

拒绝参加本实验患者。

2. 方法: (1) 硝酸甘油组: 应用硝酸甘油治疗, 具体方法: $10 \sim 100 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 根据患者体重调整用量后, 持续 72h。 (2) 新活素组: 应用新活素治疗, 具体方法: $0.15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷量, 根据患者体重调整用量后, 给予患者静脉注射, 10min 内完成; 之后照 $0.0075 \sim 0.0200 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 给予患者进行静脉滴注, 持续 72h。患者用药治疗期间密切关注患者各项生命指征, 若因用药出现较为严重不良反应, 如严重低血压以及其他不可耐受的情况等, 立即停止药物治疗。

3. 观察指标: (1) 临床信息收集: 详细询问患者既往病史, 根据心电图血压脉氧监护记录患者基本生命体征, 记录患者入院期间用药, 包括双抗、他汀、ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂等药物治疗。 (2) 临床疗效及心功能恢复观察: 心电监护提供患者心率、血压、血氧饱和度等基本生命体征变化。记录用药前后患者心率及 NT-proBNP 水平, 观察对比两组急性心力衰竭患者的临床疗效。①显效: 患者经治疗后呼吸困难等临床症状消失, 心功能等级提高超过 1 级; ②有效: 患者经治疗后呼吸困难等临床症状明显缓解, 心功能等级提高 1 级; ③无效: 患者经治疗后呼吸困难等临床症状未得到缓解, 甚至出现恶化现象, 心功能等级无变化。 (3) 肾功能及血压水平实验室检查指标: 采用实验室常规方法连续监测用药后 3 天内 (24、48、72h) 的肾功能 (包括 Scr、Urea、Cyc) 及血压水平变化等指标。

4. 统计学方法: 应用 SPSS 18.0 统计学软件对数据进行统计分析, 其中计数资料进行 χ^2 检验, 计量资

料以均数 $\pm$ 标准 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 进行 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基线资料: 总共 70 例患者入选本组实验, 其中新活素组 36 例, 硝酸甘油组 34 例。基线资料如表 1 所示, 在平均年龄、性别、相关危险因素 (高血压、糖尿病等) 等方面, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者的基础实验室检查、基础用药等方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 新活素组和硝酸甘油组基线资料 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	硝酸甘油组 ($n = 34$)	新活素组 ($n = 36$)	P
年龄 (岁)	60.88 ± 11.41	63.70 ± 15.13	0.56
男性	27 (79.41)	28 (77.78)	0.81
高血压	23 (67.65)	24 (66.67)	0.90
糖尿病	17 (50.00)	20 (55.56)	0.57
Killip 分级			
II	24 (70.59)	25 (69.44)	0.80
III	10 (29.41)	11 (30.56)	0.87
CK-MB 峰值 (ng/ml)	50.14 ± 15.90	55.98 ± 16.67	0.46
cTnI 峰值 (ng/ml)	1189.00 ± 240.11	1355.00 ± 260.34	0.31

2. 新活素组临床疗效及心功能指标优于硝酸甘油组: 硝酸甘油组和新活素组患者治疗后 NT-proBNP 与治疗前基线水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。新活素组心率与基线水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。新活素急性心力衰竭患者的临床疗效显著优于硝酸甘油组急性心力衰竭患者 ($P < 0.05$), 详见表 2。

表 2 新活素与硝酸甘油应用后心功能指标与临床疗效对比分析 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	n	时间	心功能指标		临床疗效			有效率 (%)
			HR (次/分)	NT-proBNP (pg/ml)	显效	有效	无效	
硝酸甘油组	34	治疗前	85.90 ± 31.23	1117.34 ± 856.70	6 (17.64)	17 (50.00)	11 (32.35)	67.64
		治疗后	82.24 ± 29.87	$881.23 \pm 701.45^*$				
新活素组	36	治疗前	91.46 ± 25.67	1290.15 ± 795.67	9 (25.00)	22 (61.11)	5 (13.89)	86.11
		治疗后	80.78 ± 31.66	$766.37 \pm 698.45^*$				

与同组治疗前比较, * $P < 0.05$

3. 用药疗程结束后, 新活素组肾功能无明显恶化: 用药早期 (24h), 新活素组肌酐水平较硝酸甘油组和新活素组基线水平升高 ($P < 0.05$)。同时, 用药早期, 新活素组血压水平较硝酸甘油组和新活素组基

线水平下降 ($P < 0.05$)。而在用药 48h 和 72h 后, 肾功能 (包括肌酐、尿素、胱抑素 C) 与血压水平在新活素组与硝酸甘油组以及新活素基线水平比较, 差异无统计学意义。详见表 3。

表 3 新活素与硝酸甘油安全性对比分析

组别	硝酸甘油组(<i>n</i> = 34)				新活素组(<i>n</i> = 36)			
	基础	24h	48h	72h	基础	24h	48h	72h
肌酐	83.21 ± 30.22	86.22 ± 31.34	85.33 ± 28.01	84.65 ± 32.89	85.12 ± 28.24	96.39 ± 30.46 ^{*#}	92.33 ± 26.99	91.21 ± 31.90
尿素氮	6.67 ± 0.78	6.93 ± 0.88	6.81 ± 0.83	6.77 ± 0.91	7.10 ± 0.63	7.81 ± 0.98	7.43 ± 0.88	7.21 ± 0.79
胱抑素 C	1.33 ± 0.16	1.40 ± 0.12	1.41 ± 0.18	1.36 ± 0.13	1.43 ± 0.21	1.53 ± 0.19	1.49 ± 0.22	1.46 ± 0.18
收缩压	122.63 ± 2.37	120.17 ± 2.36	115.66 ± 3.30	117.67 ± 2.74	121.11 ± 2.10	107.34 ± 2.34 ^{*#}	114.66 ± 2.11	115.67 ± 1.90
舒张压	79.58 ± 1.67	76.56 ± 2.68	75.23 ± 2.26	75.12 ± 1.78	77.10 ± 1.18	66.56 ± 1.76 ^{*#}	69.23 ± 1.88	70.12 ± 1.11

与硝酸甘油组比较, * *P* < 0.05; 与基础值比较, # *P* < 0.05

讨 论

急性心肌梗死是冠心病中最为严重的一种,是全球范围内致死率最高的疾病之一,心肌梗死后心力衰竭的发生加重了家庭和和社会的经济负担^[12]。尽管临床治疗手段不断丰富,药物治疗仍是心肌梗死后心力衰竭治疗的基石。但临床药物仅仅能延缓心力衰竭的进展,很难从根本上逆转心力衰竭的发生,而药物的不良反应往往令临床医师望而却步^[13]。

新活素是目前使用较为广泛的一种重组人脑钠肽物质,于 2001 年正式通过美国食品药品监督管理局管理的新药,是一种小分子物质,32 个氨基酸,相对分子质量仅 3464Da,半衰期仅 30min,与内源性脑利钠肽具有相同的氨基酸排序、空间结构和生物活性,因此具有相同的作用机制,主要表现为有内在抗交感神经兴奋作用、利尿作用等,目前已经广泛应用于急性心力衰竭的治疗中^[7]。有研究显示,新活素能显著加强患者的心脏收缩功能且不会影响心脏舒张功能;能显著的改善患者的肺循环、血流循环状态^[14]。本项研究结果提示,新活素组急性心力衰竭患者的临床疗效显著优于硝酸甘油组急性心力衰竭患者(*P* < 0.05)。

新活素治疗急性心力衰竭的效果是值得肯定的,但对于不良反应,尤其是对肾脏功能损伤这方面的研究结果是存在分歧的,而肾脏功能的恶化往往加大了急性心力衰竭的治疗难度^[15]。即使是基础肾功能正常患者,在发生急性心肌梗死后也常常会发生肾功能不全^[16]。其中多种机制参与心肌梗死后肾功能不全的发生,如急性心肌梗死低灌注状态导致肾脏血管灌注不全,血管收缩因子对肾脏髓质细胞的刺激,以及造影术中造影剂的使用^[8]。既往有实验研究表明新活素使用后恶化肾脏功能,可能与使用新活素后血压下降有关^[8]。也有研究表明新活素对肾脏功能无明显影响,但是在实验中排除了急性心肌梗死后心力衰竭的这部分患者^[11]。为了弥补既往实验存在的空白之

处,以更好地指导临床用药,在本实验选取的患者为急性心肌梗死后的心力衰竭患者,本实验研究表明,相比硝酸甘油组而言,临床中对急性心力衰竭患者进行治疗的过程中使用新活素早期(24h 内)可见肌酐水平升高(*P* < 0.05)以及血压水平的下降(*P* < 0.05),但在用药疗程结束后再次检测肾功能及血压水平,并未发现新活素对肾脏功能及血压水平有明显损害,这提示临床新活素对于急性心肌梗死后心力衰竭的治疗有效,且应用相对安全。本研究与既往研究结果略有差异,不能排除可能与本研究涉及的患者数量较少,存在实验误差有关,更大规模的实验、多中心的研究有待于进一步开展。

综上所述,本研究结果表明相对于硝酸甘油而言,新活素的临床疗效更为理想,能有效地缓解急性心力衰竭患者的临床症状及改善患者的各项心功能指标,且更加安全,值得在急性心肌梗死后心力衰竭患者中应用及推广。

参考文献

- Shahian DM, Liu X, Meyer GS, *et al.* Hospital teaching intensity and mortality for acute myocardial infarction, heart failure, and pneumonia [J]. *Med Care*, 2014, 52(1): 38 - 46
- Greco C, Rosato S, D'Errigo P, *et al.* Trends in mortality and heart failure after acute myocardial infarction in Italy from 2001 to 2011 [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184: 115 - 121
- 苗连海, 王峰. 心力衰竭诊治进展 [J]. *现代仪器与医疗*, 2018, 2: 14 - 16
- Fajardo J, Heywood JT, Patterson JH, *et al.* Natriuretic peptides for the treatment of acute heart failure: a focus on nesiritide in recent clinical trials [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2015, 13(7): 743 - 751
- 林小叶, 刁鸿英, 郭子源, 等. 新活素治疗充血性心力衰竭患者的疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 12: 2890 - 2891
- 解亚楠, 曹雪滨, 崔英凯. 新活素对急性心梗急诊 PCI 术后合并心衰患者的疗效观察 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2015, 30: 13 - 14, 18
- Miao ZL, Hou AJ, Zang HY, *et al.* Effects of recombinant human brain natriuretic peptide on the prognosis of patients with acute anterior myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary interven-

- tion: a prospective, multi - center, randomized clinical trial[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(1): 54 - 63
- 8 Ng TM, Ackerbauer KA, Hyderi AF, *et al.* Comparative effects of nesiritide and nitroglycerin on renal function, and incidence of renal injury by traditional and RIFLE criteria in acute heart failure[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2012, 17(1): 79 - 85
 - 9 Wang Y, Gu X, Fan W, *et al.* Effects of recombinant human brain natriuretic peptide on renal function in patients with acute heart failure following myocardial infarction[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(1): 239 - 245
 - 10 冯雪, 吴岳, 孟颖, 等. 重组人脑利钠肽对重症心力衰竭患者的疗效和安全性: 一项前瞻性多中心临床研究[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 6: 520 - 524
 - 11 Dandamudi S, Chen HH. The ASCEND - HF trial: an acute study of clinical effectiveness of nesiritide and decompensated heart failure [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2012, 10(5): 557 - 563
 - 12 Shah M, Patnaik S, Patel B, *et al.* The day of the week and acute heart failure admissions: relationship with acute myocardial infarction, 30 - day readmission rate and in - hospital mortality[J]. Int J Cardiol, 2017, 249: 292 - 300
 - 13 McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure[J]. N Engl J Med, 2010, 362(3): 228 - 238
 - 14 Young JB, Cheng M, Mills RM. Hemodynamics, diuretics, and nesiritide: a retrospective VMAC analysis[J]. Clin Cardiol, 2009, 32(9): 530 - 536
 - 15 Matejka J, Varvarovsky I, Rozsival V, *et al.* Heart failure is the strongest predictor of acute kidney injury in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST - elevation myocardial infarction[J]. Kardiol Pol, 2016, 74(1): 18 - 24
 - 16 Hsieh MJ, Chen YC, Chen CC, *et al.* Renal dysfunction on admission, worsening renal function, and severity of acute kidney injury predict 2 - year mortality in patients with acute myocardial infarction [J]. Circ J, 2013, 77(1): 217 - 223

(收稿日期: 2018 - 08 - 13)

(修回日期: 2018 - 09 - 14)

评价一种新 CYP2C9 突变型对药物代谢的影响

亢奋恒 张博文 戴大鹏 李传宝 蔡剑平

摘要 目的 在体外表达细胞色素 P2C9(32T > C), 构建酶促反应体系, 检测其对甲苯磺丁脲(tolbutamide)的代谢活性。**方法** 利用定向诱变技术, 以细胞色素 P2C9 野生型的互补 DNA 为反义链, 获得细胞色素 P2C9 * 3 以及细胞色素 P2C9(32T > C)的 complementary DNA, 利用杆状病毒穿梭载体 bacmid 抽提试剂盒获得 bacmid, 转染伪黏虫卵巢细胞, 充分表达后提取微粒体蛋白质, 并用免疫印迹法检测其表达量。在体外条件下, 测定各型细胞色素 P2C9 催化甲苯磺丁脲代谢的最大反应速率 V_m 和米氏常数 K_m , 评价新突变体的催化功能。**结果** 利用昆虫表达系统表达获得细胞色素 P2C9 * 1、细胞色素 P2C9 * 3 和细胞色素 P2C9(32T > C) 3 种微粒体蛋白质。免疫印迹结果显示, 新变异型蛋白表达水平接近于野生型。体外代谢实验结果显示, 细胞色素 P2C9(32T > C) 针对甲苯磺丁脲的体外清除率(V_m/K_m)明显低于野生型, 体外酶学活性为野生型的 12.40%。**结论** 在体外条件下, 细胞色素 P2C9(32T > C)对甲苯磺丁脲的代谢活性明显下降, 提示携带有该基因型的患者服用细胞色素 P2C9 的底物药时, 体内代谢速率可能会有不同程度的降低, 用药前需考虑调整剂量。

关键词 细胞色素 P2C9 新突变体 体外研究

中图分类号 R394

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.06.013

In Vitro Enzymatic Activity Analysis of a Novel CYP2C9 Allelic Isoform. Kang Fenheng, Zhang Bowen, Dai Dapeng, *et al.* The Key Laboratory of Geriatrics, Beijing Hospital (Peking University Fifth School of Clinical Medicine) & Beijing Institute of Geriatrics, National Health Commission, Beijing 100730, China

Abstract Objective To assess the metabolic characteristics of a novel cytochrome P450 2C9 variant. **Methods** Using the full - length complementary DNA of the wild cytochrome P450 2C9 * 1 gene as the template, the total length of complementary DNA of cytochrome P450 2C9(32T > C) and * 3 was obtained by PCR site - directed mutagenesis. According to the manufacturer's instruction, insect cell microsomes highly expressing three cytochrome P450 2C9 variants were obtained with Bac - to - Bac Baculovirus Expression System. Finally, as the substrate, tolbutamide were used to detect the activity of the recombinant enzyme. And the the differences between the en-

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31371280); 卫生部行业科研专项基金资助项目(201302008)

作者单位: 100730 北京医院(北京大学第五临床医学院)、国家卫生健康委员会北京老年医学研究所

通讯作者: 蔡剑平, 电子信箱: caijp61@vip.sina.com