

基因多态性对氨氯地平药动学、药效学影响的研究进展^Δ

杜雪^{1,2*}, 刘涛^{1#}(1.南充市中心医院心血管内科, 四川南充 637000; 2.川北医学院临床医学系, 四川南充 637000)

中图分类号 R969.1; R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-2005-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.38

摘要 目的:了解基因多态性对氨氯地平药动学和药效学的影响。方法:笔者查阅近年来国内外相关文献,就药物基因组学对氨氯地平药动学和药效学的影响进行归纳和总结。结果:细胞色素P₄₅₀(CYP)3A、转运体多药耐药(MDR)1、L型电压依赖性钙通道C和D亚单位基因(CACNA1C和CACNA1D)、心钠素前体基因(NPPA)和G蛋白B3亚单位D等基因部分位点是影响氨氯地平药动学、药效学的重要因素。结论:基因多态性与氨氯地平药动学、药效学显著相关。

关键词 氨氯地平;基因多态性;药物基因组学;药动学;药效学

氨氯地平作为长效二氢吡啶类钙离子通道阻滞药的
代表药物之一,具有降压持续时间长、疗效稳定的特
点,临床应用广泛^[1]。美国抗高血压和降脂治疗预防心

肌梗死试验(ALLHAT)结果显示,单用氨氯地平降压达
标率为66.3%,而我国人群单用氨氯地平降压达标率为
58.6%^[1-2]。经研究证实,基因多态性是造成药物临床疗

享,将会减少药物重整工作的难度,大大降低医疗成本,
减少用药差错^[12]。(3)人员配置。根据需要药物重整的
患者数量,配备相应数量的临床药师,避免因药师数
量不足导致药物重整工作质量下降。(4)全员培训。对
医护士进行全员培训,提高药师的药物重整能力以及
医护士的理解能力;加强药师与医护的沟通与协作,避
免重复劳动;加强患者及其家属的用药安全意识,从而
保障药物重整工作的顺利进行^[13]。

综上所述,由临床药师对入院患者进行药物重整,
可减少临床用药偏差,最大程度地保证患者用药安全。
但该药物重整服务仍处于起步阶段,需要进一步完善相
应的服务模式,使之成为分工明确的常态化、强制性工作。

参考文献

[1] Pronovost P, Weast B, Schwarz M, et al. Medication reconciliation: a practical tool to reduce the risk of medication errors[J]. *J Crit Care*, 2003, 18(4):201-205.
[2] Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, USA. Using medication reconciliation to prevent errors[J]. *Sentinel Event Alert*, 2006, 23(35):1-4.
[3] 刘莹, 崔向丽, 刘丽宏. 国内外药物重整研究进展[J]. *中国药学杂志*, 2015, 50(24):2099-2102.
[4] 刘治军. 国外临床药师药物重整工作简介[J]. *药品评价*, 2012, 9(32):6-9.
[5] Reeder TA, Mutnick A. Pharmacist-versus physician-obtained medication histories[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2008, 65(1):857-860.

[6] Bayliff CD, Einarson TR. Physician assessment of pharmacists' interventions: a method of estimating cost avoidance and determining quality assures[J]. *Can J Hosp Pharm*, 1990, 43(4):167-171.
[7] 万古霉素临床应用剂量专家组. 万古霉素临床应用剂量中国专家共识[J]. *中华传染病杂志*, 2012, 30(11):641-646.
[8] Nester TM, Hale LS. Effectiveness of a pharmacist-acquired medication history in promoting patient safety[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2002, 59(22):2221-2225.
[9] 蔡艳, 张抗怀, 作文英, 等. 药学问诊在药物重整服务中的作用[J]. *中国药房*, 2014, 25(38):3627-3629.
[10] Wolff CM, Nowacki AS, Yeh JY, et al. A randomized controlled trial of two interventions to improve medication reconciliation[J]. *J Am Board Fam Med*, 2014, 27(3):347-355.
[11] Karapinar-Carkit F, Borgsteede SD, Zoer J, et al. The effect of the COACH program (continuity of appropriate pharmacotherapy, patient counselling and information transfer in healthcare) on readmission rates in a multicultural population of internal medicine patients[J]. *BMC Health Serv Res*, 2010, doi:10.1186/1472-6963-10-39.
[12] Poon EG, Blumenfeld B, Hamann C, et al. Design and implementation of an application and associated services to support interdisciplinary medication reconciliation efforts at an integrated healthcare delivery network[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2006, 13(6):581-592.
[13] Zuo XC, Yang M, Zhang BK, et al. To advance the reform of clinical pharmacy education through teaching medication reconciliation[J]. *Pharm Educ*, 2012, 28(3):15-18.

Δ 基金项目:四川省医学会“施惠达”科研课题项目(No.SHD11-15)
* 硕士研究生。研究方向:心血管内科。电话:0817-2258604。

E-mail: zitongss@sina.com

通信作者:主任医师,教授。研究方向:心血管内科。电话:0817-2258604。E-mail: nclt456@sina.com

(收稿日期:2016-05-24 修回日期:2016-11-04)
(编辑:张元媛)

效差异的主要原因之一^[3]。随着人类基因组计划的完成及二代基因组测序技术的兴起,以个体化治疗为基础的精准医学模式必将成为医学科学发展的必然结果。鉴于此,笔者查阅近年来国内外相关文献,拟就药物基因组学对氨氯地平药动学和药效学的影响进行归纳和总结,以期为其个体化给药提供参考。

1 细胞色素 P₄₅₀(CYP)3A 基因多态性对氨氯地平药动学、药效学的影响

CYP 代谢酶系统是人体药物代谢最重要的酶系统,CYP3A 是 CYP 最主要的亚家族,CYP3A4 和 CYP3A5 是组成该亚家族最重要的成员,主要分布在肝组织中,参与约 50% 的药物代谢^[4]。氨氯地平作为 CYP3A 酶的底物之一,主要经肝 CYP3A4 酶和 CYP3A5 酶催化代谢成无活性的代谢产物^[5],其在肝的代谢过程主要通过脱氢作用形成产物 M9,M9 由 CYP3A4 酶和 CYP3A5 酶催化代谢的比例为 100:11,差异有统计学意义($P<0.05$)。基于此,Zhu Y 等^[6]的研究显示,氨氯地平的代谢主要取决于 CYP3A4 酶,与 CYP3A5 酶无关。目前,已发现超过 30 余种 CYP3A4 核苷酸多态性。刘盈等^[7]的研究给予氨氯地平降压,结果显示 CYP3A4*1G*1G 基因型患者舒张压(DBP)明显低于 CYP3A4*1G*1 与 CYP3A4*1*1 基因型患者,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示可能与 CYP3A4*1G 突变使酶活性增强,进而增加氨氯地平的清除有关。Bhatnagar V 等^[8]的研究发现,携带 CYP3A4 T16090C C 等位基因的患者和携带 CYP3A4 A392G A 等位基因的女性患者更容易达到平均动脉压(MAP)目标值,其中 CYP3A4 A392G 基因突变只对女性患者有影响,可能是由于药物转运体 P-糖蛋白(P-gp)在男性中表达为女性的 3~4 倍的原因^[9]。

CYP3A4 酶和 CYP3A5 酶底物相似,CYP3A5 酶对底物有更强的代谢能力^[9]。CYP3A5 基因多态性与氨氯地平的代谢和消除相关,其多个突变等位基因中,第 3 个内含子 CYP3A5*3(6986 A→G)核苷酸多态性影响酶的表达,是引起酶活性差异的主要原因,CYP3A5*3 纯合子的 mRNA 表达水平显著少于野生型 CYP3A5*1 等位基因携带者,导致 CYP3A5 酶活性降低或缺失,故 CYP3A5*3*3 携带者被称作是 CYP3A5 蛋白不表达个体^[10],且 CYP3A5*3 等位基因在人群分布具有种族差异,白种人群中约为 93%,亚洲人群约为 74%,我国人群约为 75%^[11]。由此可见,CYP3A5*3*3 很可能是引起药物疗效差异的重要原因。Cai J 等^[12]的研究显示,携带 CYP3A5*3*3 基因型的高血压患者使用氨氯地平较 CYP3A5*1*1 型患者降压疗效显著($P<0.05$)。由此推测,CYP3A5*3 等位基因携带者在氨氯地平的代谢过程中比 CYP3A5*1 携带者具有更高的血药浓度。然而,Zhang YP 等^[13]的研究发现,CYP3A5*1 携带者比 CYP3A5*3*3 对氨氯地平有更低的表观清除率及相对高的血药浓度($P<0.05$);Zhou LY 等^[14]的研究显示,

CYP3A5*3 和 CYP3A4*1G 具有较强的“连锁效应”,并且二者与钙拮抗药(地尔硫草)的代谢与消除均有重要的相关性,其中 CYP3A5*3 和 CYP3A4*1*1 基因型携带者比 CYP3A5*1*1 和 CYP3A4*1G 基因型携带者有更高的药物分布容积、药-时曲线下面积以及更多的代谢产物($P<0.05$)。笔者认为,CYP3A5 基因多态性是引起氨氯地平个体代谢差异的重要因素,但现有文献尚不能对此作出明确解释,并可能存在其他基因[孕烷 X 受体(PXR)或者三磷酸腺苷结合盒转运子 B 亚家族成员 1(ABCB1)等]与 CYP3A5 共同作用于氨氯地平的代谢与消除。

2 转运体多药耐药(MDR)1 基因多态性对氨氯地平药动学、药效学的影响

MDR1 位于染色体 7q21-12,其编码的 P-gp 位于小肠和胆道上皮细胞中,属于三磷酸腺苷(ATP)结合转运蛋白。P-gp 通过将不同药物由细胞膜内转运至细胞外,起到调控药物代谢的作用。目前,已发现 MDR1 的单核苷酸多态性超过 50 种,其中与氨氯地平代谢相关的主要包括 C1236T、C3435T、G2677T/A 等 3 个基因位点。刘盈等^[7]的研究发现,携带 MDR1 C1236T CC 基因型的高血压患者服用氨氯地平后,收缩压(SBP)下降幅度显著高于 MDR1 C1236T CT 和 MDR1 C1236T TT 基因型患者,MDR1 G2677T/A 各基因型中 AA 基因型患者血压下降幅度最大($P<0.05$);另有研究显示,MDR1 3435C>T 突变能够影响氨氯地平的血浆浓度,但其各基因型患者治疗前后 SBP 和 DBP 下降幅度的差异并无统计学意义($P>0.05$)^[15]。此外,CYP3A5*3 和 MDR1 C3435T 间存在“连锁效应”。Huang Y 等^[16]的研究就 CYP3A5 和 MDR1 基因多态性进行分析,预测氨氯地平对肾移植后高血压患者的有效性。结果发现,氨氯地平对同时携带 CYP3A5*3*3 和 MDR1 3435 CT/TT 基因的患者具有较好的降压疗效。由于 MDR1 基因突变影响了 P-gp 的表达及其活性,从而改变了底物药物的药动学特征,且 MDR1 各基因多态性位点与其他核苷酸多态性构成的单倍体对药物代谢可能存在某种协同效应,从而增强或减弱药物的疗效。

3 钙离子通道受体基因多态性对氨氯地平药动学、药效学的影响

L 型电压依赖性钙通道(L-VDDC)受体由 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 β 、 γ 和 δ 等 5 个亚单位组成,其中 $\alpha 1$ 亚单位为其主要功能亚单位。 $\alpha 1$ C 亚基对血管功能和血压有重要的调控作用,也是钙离子通道阻滞药的主要结合部位和作用靶点^[17]。研究显示,L-VDDC 的 C 亚单位基因(CACNA1C)和 D 亚单位基因(CACNA1D)多态性与氨氯地平临床疗效的个体差异相关^[18]。Bremer T 等^[19]研究纳入给予单一钙离子通道拮抗药的高血压患者(高加索人群)120 例,结果显示 CACNA1C 核苷酸多态性位点 rs2238032、rs2239050、rs2239128 与氨氯地平和非洛地平的降压效果存在显著

相关性,其中rs2238032位点对降压疗效的影响最为显著,其治疗有效的患者比例达67%,而携带rs2239050和rs2239128位点的患者均为52%;rs2238032 TT基因型患者对钙离子通道拮抗药的降压反应明显强于GG基因型;rs2239050 GG基因型较CC基因型有更好的降压效果,rs2239128各基因型间降压效果存在差异,上述差异均有统计学意义($P<0.05$)。

景林德等^[20]的研究发现,CACNA1C基因单核苷酸多态性位点rs2239050和rs2239128与氨氯地平的降压效果存在相关性,但差异均无统计学意义($P>0.05$),可能与该研究的样本量小有关。INVEST-GENE研究^[21]提示,CACNA1C单核苷酸多态性位点rs1051375 GG基因型患者的降压效果弱于A等位基因携带者($P<0.05$),与景林德等^[20]的研究结果相反。 $\alpha 1C$ 亚基作为钙离子通道阻滞药的主要结合部位和作用靶点,CACNA1C基因突变必然会改变钙离子通道受体的表达与活性,使氨氯地平的临床疗效显示出个体差异。因此,上述研究呈现出相互矛盾的结果,其可能的原因与基因分布频率的种族差异、环境、研究样本量等因素有关,故仍需进一步的研究证实。

Kamide K等^[18]的研究纳入给予多种二氢吡啶类钙离子通道阻滞药的日本高血压患者161例,旨在探讨CACNA1C多个位点基因多态性与患者降压效果的相关性。结果显示,rs2238032、rs2239050和rs2239128并未显示出关联性;CACNA1D的5个位点(rs219847 G>A、rs312481 G>A、rs3774414 C>T、rs3774425 G>A、rs3774426 C>T)的突变等位基因频率大于5%。CACNA1D rs312481 G>A、rs3774426 C>T基因多态性与原发性高血压患者给予钙离子通道阻滞药的降压效果显著相关,rs312481 G>A GG基因型患者给予钙离子通道阻滞药较GA+AA基因型对SBP和DBP的敏感性更高,rs3774426 C>T CC基因型患者降压效果显著优于CT和TT基因型,CACNA1C 527974 G>A GA+AA的患者降压效果显著优于其他基因型($P<0.05$)。

钙离子通道辅助 β 亚基(CACNB2)编码电压门控离子通道 $\beta 2$ 亚基,定位于染色体10p12,主要通过 α 亚基结合调节L-VDDC活性,改变钙离子内流的数量,影响 $\alpha 1$ 亚基的功能。李清贤等^[22]的研究显示,CACNB2的6个单核苷酸多态性位点(rs11014166 A>T、rs7069292 T>C、rs10764319 C>T、rs7099380 A>G、rs2228645 C>T和rs2357928 A>G)中,rs11014166 AA基因型患者服用钙离子通道阻滞药的降压有效率高于AT+TT基因型患者($P<0.05$)。目前,对于CACNA1D和CACNB2与钙离子通道阻滞药的相关性研究尚不充分,但可以确定二者对钙离子通道阻滞药的药动学有不可忽视的影响。

4 心钠素前体基因(NPPA)基因多态性对氨氯地平药动学、药效学的影响

NPPA位于人染色体1p36.22,由3个外显子和2个

内含子组成,其编码产物为心房钠尿肽(ANP)前体^[22]。NPPA可能对某些降压药的临床疗效有一定的调节作用。Lynch AI等^[23]的研究纳入38 462例高血压患者,分别采用4种不同类型的降压药进行治疗(氯噻酮、氨氯地平、赖诺普利和多沙唑嗪)。结果显示,NPPA T2238C CC基因型携带者对氯噻酮的降压反应优于其他3组($P<0.001$);而氨氯地平组TT基因型携带者和氯噻酮组CC基因型携带者对心血管系统疾病的预后获益较其他基因型患者更明显($P<0.05$)。

5 G蛋白B3亚单位(GNB3)基因多态性对氨氯地平药动学、药效学的影响

GNB3位于染色体12p13,其编码产物G蛋白是具有内源鸟苷三磷酸(GTP)酶活性的一类细胞内信号转导蛋白,G蛋白与G蛋白偶联受体之间的交互作用,是细胞内信号传导过程中的关键步骤,其基因多态性可能通过影响G蛋白的表达与活性,从而影响氨氯地平的临床疗效。Zhang ZL等^[24]的研究显示,G蛋白在高血压的发生与进展中发挥着重要作用,GNB3 C825T与替米沙坦降压疗效相关,TT基因型携带者治疗4周后的DBP和MAP均较CC基因型携带者高($P<0.01$),而氨氯地平组患者的基因型与SBP、DBP和MAP均无关。目前,GNB3基因多态性与氨氯地平药动学的相关性研究尚不充分,仍需进一步研究证实。

6 其他相关基因多态性对氨氯地平药动学、药效学的影响

阳国平^[25]的研究发现,CYP氧化还原酶(POR)A503V基因多态性可导致肝CYP3A酶活性增加,并对氨氯地平的代谢存在一定的影响,但差异无统计学意义($P>0.05$)。另有研究显示,孕烷X受体(PXR)11156A>C、11193T>C、8055C>T和PXR*1B/*1B一定程度上可影响健康人氨氯地平的药动学参数,但对连续服用氨氯地平的原发性高血压患者的稳态谷浓度和降压效果并无显著影响^[26]。Suonsyrjä T等^[27]对208例芬兰高血压患者进行研究,结果表明内收蛋白a亚单位(ADD1)Gly460Trp、血管紧张素原(AGT)Met235Thr、血管紧张素转换酶(ACE)插入/缺失和血管紧张素II-1型受体(AGTR1)1166A/C等位点的基因多态性对氨氯地平的降压效果均没有显著影响。

7 结语

影响氨氯地平疗效个体差异的基因较多,其中CYP3A、MDR1和钙离子通道受体基因多态性均与氨氯地平疗效个体差异明显相关,但现有文献尚不能对此作出明确解释。由于可能存在影响的多态性位点较多,单个位点的影响作用容易被忽视,因此需要联合多个基因及位点研究药物疗效差异的共同影响因素。目前,大部分研究集中于对氨氯地平药动学的影响,且研究结果存在争议。部分研究样本量较小,人群分布单一,有待大样本、高质量的研究将药物基因组学充分应用于临床,

以实现精准医疗,优化个体化治疗方案,使患者的临床治疗最大获益。

参考文献

- [1] ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [J]. *JAMA*, 2002, 288(23):2981-2997.
- [2] 柯元南,黄峻,诸骏仁,等.缬沙坦/氨氯地平复方剂对单药控制不良的轻中度高血压患者的疗效观察[J].*中华心血管病杂志*,2009,37(9):794-799.
- [3] Hiltunen TP, Donner KM, Sarin AP, et al. Pharmacogenomics of hypertension: a genome-wide, placebo-controlled cross-over study, using four classes of antihypertensive drugs[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(1):e001521.
- [4] Bhatnagar V, Garcia EP, O'Connor DT, et al. CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms and blood pressure response to amlodipine among African-American men and women with early hypertensive renal disease[J]. *Am J Nephrol*, 2010, 31(2):95-103.
- [5] Lee JE, van Heeswijk R, Alves K, et al. Effect of the hepatitis C virus protease inhibitor telaprevir on the pharmacokinetics of amlodipine and atorvastatin[J]. *Antimicrobial Agents Chemother*, 2011, 55(10):4569-4574.
- [6] Zhu Y, Wang F, Li Q, et al. Amlodipine metabolism in human liver microsomes and roles of CYP3A4/5 in the dihydropyridine dehydrogenation[J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(2):245-249.
- [7] 刘盈,伍俊妍,丁亮,等.细胞色素P₄₅₀3A4与P₄₅₀3A5及多药耐药基因多态性对氨氯地平降压疗效影响研究[J].*中国临床药理学杂志*,2014,30(11):983-987.
- [8] 阳喜定,杨永玉,阳国平,等.氨氯地平药物基因组学研究进展[J].*中国临床药理学杂志*,2013,29(9):713-715.
- [9] Emoto C, Iwasaki K. Enzymatic characteristics of CYP3A5 and CYP3A4: a comparison of in vitro kinetic and drug-drug interaction patterns[J]. *Xenobiotica*, 2006, 36(2/3):219-233.
- [10] Zuo XC, Zhou YN, Zhang BK, et al. Effect of CYP3A5*3 polymorphism on pharmacokinetic drug interaction between tacrolimus and amlodipine[J]. *Drug Metab Pharmacokin*, 2013, 28(5):398-405.
- [11] Yousef AM, Bulatova NR, Newman W, et al. Allele and genotype frequencies of the polymorphic cytochrome P₄₅₀ genes (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 and CYP2C19) in the Jordanian population[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(10):9423-9433.
- [12] Cai J, Huang Z, Yang G, et al. Comparing antihypertensive effect and plasma ciclosporin concentration between amlodipine and valsartan regimens in hypertensive renal transplant patients receiving ciclosporin therapy[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2011, 11(6):401-409.
- [13] Zhang YP, Zuo XC, Huang ZJ, et al. CYP3A5 polymorphism, amlodipine and hypertension[J]. *J Hum Hypertens*, 2014, 28(3):145-149.
- [14] Zhou LY, Zuo XC, Chen K, et al. Significant impacts of CYP3A4*1G and CYP3A5*3 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of diltiazem and its main metabolites in Chinese adult kidney transplant patients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2016, 41(3):341-347.
- [15] Guo C, Pei QI, Tan H, et al. Effects of genetic factors on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in primary hypertensive patients[J]. *Biomed Rep*, 2015, 3(2):195-200.
- [16] Huang Y, Wen G, Lu Y, et al. CYP3A4*1G and CYP3A5*3 genetic polymorphisms alter the antihypertensive efficacy of amlodipine in patients with hypertension following renal transplantation[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2017, 55(2):109-118.
- [17] 孙倩,李清贤,宋喜发,等. CACNA1C 基因多态性与钙通道阻滞剂降压疗效的关系[J].*中华心血管病杂志*, 2012, 40(1):3-7.
- [18] Kamide K, Yang J, Matayoshi T, et al. Genetic polymorphisms of L-type calcium channel alpha1C and alpha1D subunit genes are associated with sensitivity to the antihypertensive effects of L-type dihydropyridine calcium-channel blockers[J]. *Circ J*, 2009, 73(4):732-740.
- [19] Bremer T, Man A, Kask K, et al. CACNA1C polymorphisms are associated with the efficacy of calcium channel blockers in the treatment of hypertension[J]. *Pharmacogenomics*, 2006, 7(3):271-279.
- [20] 景林德,刘玉清,贾友宏,等. 体质指数和L型钙离子通道 α 1C基因多态性对小剂量氨氯地平降压疗效的交互作用[J].*中华高血压杂志*,2012, 20(1):61-66.
- [21] Beitelshes AL, Navare H, Wang D, et al. CACNA1C gene polymorphisms, cardiovascular disease outcomes, and treatment response[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2009, 2(4):362-370.
- [22] 李清贤,孙倩,宋喜发,等. CACNB2 基因多态性与钙离子通道阻滞剂降压疗效的相关性研究[J].*医学研究杂志*,2012, 41(3):46-49.
- [23] Lynch AI, Boerwinkle E, Davis BR, et al. Pharmacogenetic association of the NPPA T2238C genetic variant with cardiovascular disease outcomes in patients with hypertension[J]. *JAMA*, 2008, 299(3):296-307.
- [24] Zhang ZL, Li HL, Wen ZP, et al. Influence of G-protein β -Polypeptide 3 C825T polymorphism on antihypertensive response to telmisartan and amlodipine in Chinese patients[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(1):8-14.
- [25] 阳国平.中国汉族人群氨氯地平PK/PD的药物基因组学研究[D].长沙:中南大学,2012.
- [26] 张桂香,袁洪,阳国平,等. PXR*1B 基因多态性与氨氯地平稳态谷浓度和降压疗效的相关性研究[J].*中国临床*

复方芍药胶囊治疗糖尿病周围神经病变作用机制的研究进展[△]

周晶晶*, 杨婉花#, 崔恒菁(上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200025)

中图分类号 R961.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-2009-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.39

摘要 目的:探讨复方芍药胶囊对糖尿病周围神经病变(DPN)可能的作用机制。方法:查阅近年来国内外相关文献,就DPN的发病机制和复方芍药胶囊中主要组分对DPN可能的作用机制进行归纳和总结。结果:DPN发病机制与氧化应激、神经发生促炎性变化等密切相关。复方芍药胶囊治疗DPN可能涉及多重机制,川芎、赤芍通过调控超氧化物歧化酶(SOD)水平、一氧化氮合酶(NOS)蛋白活性表达,清除氧自由基,抑制氧化应激;黄精、地骨皮和海藻等调节血糖,抑制微血管功能障碍导致的神经功能受损与退化,主要机制可能与降低血清一氧化氮(NO)和NOS水平相关;桑枝通过影响丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号途径p-ERK的蛋白表达,抑制诱导型NOS(iNOS)、环氧合酶(COX)-2等靶基因及蛋白表达发挥抗炎作用。结论:复方芍药胶囊主要通过抑制机体氧化应激治疗DPN,其他作用机制还包括控制血糖和抗炎,具体作用靶点与调控SOD水平、NOS活性以及MAPK信号通路密切相关。

关键词 糖尿病周围神经病变;复方芍药胶囊;氧化应激;超氧化物歧化酶;一氧化氮合酶;作用机制

糖尿病周围神经病变(DPN)是常见的糖尿病慢性并发症之一,约60%~90%的糖尿病患者存在不同程度的DPN^[1]。DPN的疾病进展主要与多元醇通路、晚期糖基化终末产物蓄积、蛋白激酶C通路和己糖胺通路等4种通路相关^[2]。氧化应激被认为是上述通路共同的上游机制,并诱导了周围神经的损伤^[3]。临床针对DPN发病机制的药物治疗效果并不理想,暂以严格控制饮食和血糖为基本原则,辅以对因治疗,包括改善微循环(前列腺素E₂)、改善代谢紊乱(依帕司他)、营养神经(单唾液酸神经节苷脂)、修复神经(甲钴胺)、抗氧化应激(α -硫辛酸)等。近年来,中医药治疗DPN取得了较大进展,中医理论将DPN归属“消渴痹症”范畴,病起消渴日久,血行瘀滞,脉络阻滞。我院制剂复方芍药胶囊(批准文号:沪药制字Z04100601)的组分包括川芎、赤芍、黄精、地骨皮、桑枝、海藻等,可一定程度地缓解DPN症状,但其作用机制尚未明确。笔者查阅近年来国内外相关文献,就复方芍药胶囊组分对DPN可能的作用机制进行归纳和总结,以期为其作用机制的深入研究提供参考。

1 DPN的发病机制

DPN的发病机制尚未完全阐明,主要与代谢紊乱所致的氧化应激、血管性缺血缺氧、神经生长因子(NGF)缺乏等相关。早期的研究发现,高血糖所致的各种细胞损伤均存在活性氧(ROS)过度表达的共同特征^[4]。一氧化氮(NO)是ROS三种游离基形式之一,当氧游离基超

过人体抗氧化能力时,即产生氧化应激,这种不平衡状态会诱导并促进ROS的生成。糖尿病患者的氧化应激与ROS过度表达、抗氧化剂活性大幅下降有关,抗氧化剂可考虑作为预防与治疗DPN的方法之一^[5]。Kasznicki J等^[6]的研究显示,氧化应激标志物通常选择超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽(GSH)、过氧化物酶(GPX)等抗氧化剂。DPN患者(2型糖尿病)红细胞中的SOD和GPX活性以及血清中总抗氧化物(TAS)活性水平均较健康人群显著降低。

糖尿病患者神经组织发生促炎性变化,从而呈现DPN的症状与疾病进展。一氧化氮合酶(NOS)是NO的重要合成酶,NO参与调节神经的血液供给与微血管病变,导致后继损伤,NOS和环氧合酶2(COX-2)等均受核转录因子- κ B(NF- κ B)调控,这些炎症标志物的蛋白水平在DPN患者中均呈降低趋势^[6]。

2 复方芍药胶囊组分的作用机制

2.1 川芎、赤芍

复方芍药胶囊组方中的君药为川芎和赤芍。川芎有活血行气、止痛之功,为活血化瘀之要药,常用于血瘀诸证、风湿痹痛和肢体麻木;赤芍有祛瘀、止痛之功,为血瘀阻滞之良药^[7]。中医药理论认为,血瘀为DPN的主要病理机制,脉络阻滞,肌肤、四末失于营养,从而导致肢体麻木、发凉和酸痛。川芎的主要生物碱单体为川芎嗪^[7],川芎嗪治疗DPN(2型糖尿病)疗效较好,患者经治

药理学与治疗学,2010,15(10):1143-1147.

[△] 基金项目:上海市科研计划项目(No.12401903000);上海市临床药学重点专科建设项目

* 药师。研究方向:中药学。电话:021-64370045。E-mail: maxineta@163.com

通信作者:主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:医院药学。电话:021-64674478。E-mail: yangwanhuaxy@163.com

[27] Suonsyrjä T, Hannila-Handelberg T, Fodstad H, *et al*. Renin-angiotensin system and alpha-adducin gene polymorphisms and their relation to responses to antihypertensive drugs: results from the GENRES study[J]. *Am J Hypertens*, 2009, 22(2): 169-175.

(收稿日期:2016-06-15 修回日期:2017-03-20)

(编辑:陶婷婷)