

心排出量稳定,改善因全麻诱导造成容量不足及低血压;T3、T4 时对照组 HR、MAP 上升幅度大于参附组($P < 0.05$),这表明参附具有双向调节血压和抗应激作用;参附组 T5 时 MAP、HR、CO、CI 和 SV 恢复至 T0 时,而对照组 T5 时各指标显著低于 T0 时($P < 0.05$),与参附强心及增加 HR 等升压作用有关。

3.5 有学者认为,参附注射液对正常的窦房结功能无影响,对病理状态下过快或过慢的 HR 有双向调节作用,而对正常的 HR 无作用^[7,8]。本研究两组麻醉诱导后 HR 对照组较参附组明显下降;两组在气管插管后 HR 均有上升,但参附组上升幅度小于对照组,表明参附对 HR 具有双向调节作用。

综上所述,参附注射液具有强心及增加 HR 等升压作用,可改善麻醉诱导造成的心排出量降低,能有效维持冠心病患者麻醉诱导期间血流动力学稳定。

参考文献

1 王裕生. 中药药理与应用[M]. 北京:人民卫生出版社,1983:16 -

24.

- 2 Jansen M, Fass J, Tittel A, et al. Influence of postoperative epidural analgesia with bupivacaine on intestinal motility, transit time, and anastomotic healing[J]. World J Surg, 2012, 26(3):303 - 306.
- 3 项余华, 罗 苹, 曹志得, 等. 参附注射液在老年冠心病患者围手术期中的应用[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2011, 17(5):471 - 473.
- 4 Manecke GR Jr, Auger WR. Cardiac output determination from the arterial pressure wave: clinical testing of a novel algorithm that does not require calibration[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2007, 21(1):3 - 7.
- 5 王宏宇, 苏中宏, 史宏伟, 等. FloTrac/Vigileo 系统在单肺通气心输出量监测中应用的探讨[J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(8):758 - 759.
- 6 李 巍, 张 兵, 李 峥, 等. 参附注射液在重度烧伤休克期的应用[J]. 中国中医急救, 2011, 20(7):1058 - 1059.
- 7 郑虎昆. 中药现代研究与应用[M]. 北京:学苑出版社, 1997:109 - 110.
- 8 黄泰康. 常用中药成分与药理手册[M]. 北京:中国医药科技出版社, 1994:925.

[收稿日期 2015-03-12][本文编辑 刘京虹]

临床研究·论著

心衰患者 ACE 及 CYP2D6 遗传多态性与培哚普利疗效的关联性研究

彭 俊, 黄自明, 郭观华

作者单位: 524000 广东, 湛江中心人民医院心内科

作者简介: 彭 俊(1975-), 男, 大学本科, 学士学位, 副主任医师, 研究方向: 冠脉介入。E-mail: pengj1975@126.com

[摘要] 目的 探讨心衰患者 ACE 及 CYP2D6 遗传多态性与培哚普利疗效的关联性。方法 选取 158 例心衰患者, 应用 PCR 方法检测其 ACE 及 CYP2D6 多态性, 给予培哚普利治疗, 对治疗前后的左室舒张末期内径(LVDD)、左室射血分数(LVEF)和血浆血管紧张素 II(Ang II)进行检测。结果 DD/CC、DD/CT 和 DD/TT 型患者经治疗后, LVDD 明显缩小, 且血浆 Ang II 水平下降的幅度最大。结论 ACE 基因的多态性与培哚普利的治疗效果有关联性, CYP2D6 基因多态性对培哚普利的疗效无明显影响。

[关键词] ACE 基因多态性; 培哚普利

[中图分类号] R 541.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)08-0742-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.08.12

The correlation between ACE and CYP2D6 polymorphism and the effect of perindopril PENG Jun, HUANG Zi-ming, GUO Guan-hua. Department of Cardiology, Zhanjiang Central People's Hospital, Guangdong 524000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between ACE and CYP2D6 polymorphism and the effect of perindopril. **Methods** The genotype was determined by PCR in 158 patients. The differences of left ventricular end-diastolic diameters(LVDD), left ventricular ejection fractions(LVEF) and Ang II level before and after perindo-

pril treatment were detected. **Results** The patients with DD/CC, DD/CT and DD/TT phenotype had a great decrease in LVDD and Ang II after perindopril treatment. **Conclusion** ACE polymorphisms correlates to the effect of perindopril treatment. CYP2D6 polymorphism does not correlate to the perindopril treatment.

[Key words] ACE polymorphisms; Perindopril

许多心血管病治疗药物,如地高辛、抗凝药、抗心律失常药、降压药、调脂药等,个体有效治疗剂量存在相当大的差异,药物反应的遗传多态性是产生这些差异的主要原因之一^[1-3]。如血管紧张素转换酶(ACE)基因多态性影响血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)的保护作用^[4,5];细胞色素 P4502D6(CYP2D6)基因多态性影响多种药物和毒物的生物转化及其活性变异^[6,7]。本研究对心衰患者 ACEI/D 及 CYP2D6 遗传多态性与培哚普利疗效的关联性进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2013-01 ~ 2014-06 我院收治的心衰患者 158 例,其中男 108 例,女 50 例。基础心脏病:冠心病 62 例,扩张性心肌病 28 例,风湿性心脏病 8 例,高血压性心脏病 60 例。心功能分级(NYHA):Ⅱ级 22 例,Ⅲ级 79 例,Ⅳ级 57 例。病例选择:(1)年龄为 18 ~ 80 岁的充血性心力衰竭患者(NYHA 分级Ⅱ ~ Ⅳ级),性别不限。(2)扩张型心肌病诊断依据 1995 年 WHO 诊断标准。(3)稳定性充血性心力衰竭,至少有 3 个月病史。(4)筛选时,经超声心动图证实射血分数 ≤ 0.4 。(5)在随机前 2 周,患者用于治疗心力衰竭的常规药物剂量已经稳定(除外血管紧张素转换酶抑制剂)。剔除合并近 1 个月内急性心肌梗死/不稳定性心绞痛/风湿活跃,有严重瓣膜反流或肝肾功能损害及内分泌疾病者,有禁忌证不能使用或耐受 ACEI 或 β 受体阻滞剂者,1 周内使用过 ACEI 或 β 受体阻滞剂者均不纳入本次研究。158 例患者均口服培哚普利(商品名雅施达,法国产)4 mg qd,共服用 8 周。

1.2 方法

1.2.1 DNA 提取 取枸橼酸钠抗凝的静脉新鲜全血 0.8 ml,采用经改良的酚/氯仿抽提法提取 DNA,并用紫外分光光度计(Eppendorf)测定吸光度 A260 和 A280 值。DNA 用 TE 缓冲液溶解后 4℃ 下备用。

1.2.2 基因多态性 应用 PCR 仪(广州达安,型号:DA7600)进行扩增。(1)CYP2D6 基因多态性分析采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术。取 PCR 产物加 Hph I 限制性内切酶,37℃ 消化 12 h,2% 琼脂糖凝胶电泳,紫外灯下观察结果,记录并拍照。(2)ACE 基因多态性分析采用聚合酶链

反应(PCR)技术。反应产物经琼脂糖凝胶电泳,紫外灯下观察结果,记录并拍照。

1.2.3 血浆血管紧张素 II (Ang II) 水平测定 取左肘前静脉全血 2 ml,置预冷离心管(含 0.3 mol/L EDTA-Na 20 μ l,0.34 mol/L 8-羟基喹啉 20 μ l,0.32 mol/L 二巯基丙醇 10 μ l)摇匀。低温离心分离血浆,4℃ 保存待测。采用放射免疫法在冰水浴中测定。试剂盒由北京北方生物技术研究所提供。

1.2.4 左室舒张末期内径(LVDD)和左室射血分数(LVEF) 采用美国产惠普 Hp5500 型彩色超声诊断仪测量 LVDD 并计算 LVEF。

1.2.5 平均动脉压(MAP)、血清钠离子浓度及血肌酐(Scr)检测 MAP 测量采用校正的汞柱式血压计,测两次坐位右上臂肱动脉血压,测量间隔至少 2 min,取均值。血清钠离子浓度测量:抽取静脉血,常规方法测定血清钠离子浓度。血肌酐水平测定取清晨空腹静脉血 3 ml,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,严格按照操作手册进行。

1.3 统计学方法 应用 SPSS10.0 软件包进行数据处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,如有差异,组间两两比较采用 SNK 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CYP2D 和 ACE 基因等位基因分布频率 158 例心衰患者中,ACE 基因 II 型 50 例(31.6%),ID 型 76 例(48.1%),DD 型 32 例(20.2%),I 等位基因频率为 55.70%,D 等位基因频率为 44.30%;CYP2D6 基因型 CC 型 41 例(25.9%),CT 型 73 例(46.2%),TT 型 44 例(27.8%),C 等位基因频率为 49.05%,T 等位基因频率为 50.95%。经 χ^2 检验,所调查人群基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P > 0.5$)。见表 1。

表 1 158 例心衰患者 CYP2D 和 ACE 基因等位基因分布频率(n)

ACE	CYP2D			合计
	CC	CT	TT	
II	15	12	23	50
ID	20	40	16	76
DD	6	21	5	32
合计	41	73	44	158

2.2 心衰患者不同基因型间基线资料比较 不同基因型患者在平均动脉压(MAP)、血清钠离子浓度、血肌酐(Scr)等方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 158例心衰患者不同基因型间基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HR (bpm)	MAP (mmHg)	Na ⁺ (mmol/L)	Scr (μmol/L)
II/CC	15	85 ± 14	97 ± 15	139.5 ± 5.4	105.6 ± 28.3
II/CT	12	87 ± 15	98 ± 14	138.5 ± 5.6	104.4 ± 31.1
II/TT	23	86 ± 14	101 ± 17	141.6 ± 5.2	105.1 ± 30.0
ID/CC	20	85 ± 16	99 ± 16	140.0 ± 4.8	104.8 ± 29.8
ID/CT	40	87 ± 17	98 ± 14	142.0 ± 5.8	104.5 ± 29.2
ID/TT	16	86 ± 18	97 ± 13	139.8 ± 4.0	108.6 ± 25.8
DD/CC	6	86 ± 17	98 ± 15	138.9 ± 4.2	107.1 ± 26.7
DD/CT	21	88 ± 15	97 ± 15	140 ± 4.7	106.1 ± 27.9
DD/TT	5	85 ± 16	99 ± 17	141 ± 4.4	108.2 ± 29.9
F	-	23.990	30.881	27.512	34.663
P	-	0.751	0.637	0.716	0.458

2.3 心衰患者治疗前后各项指标变化情况比较 治疗前不同基因型患者的LVEF无明显差异($P > 0.05$),而DD/CC、DD/CT和DD/TT患者LVDD及Ang II水平更高。经过治疗后,各组患者之间各项指标差异均无统计学意义($P > 0.05$),说明DD/CC、DD/CT和DD/TT型患者LVDD明显缩小,且血浆Ang II水平下降的幅度最大。见表3。

表3 158例心衰患者治疗前后LVDD、LVEF及Ang II的变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVDD(mmHg)		LVEF(%)		Ang(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
II/CC	15	62 ± 4	58 ± 2*	31 ± 6	45 ± 5*	65 ± 12	49 ± 18*
II/CT	12	62 ± 5	59 ± 2*	30 ± 8	43 ± 4*	66 ± 14	48 ± 16*
II/TT	23	69 ± 3	65 ± 3*	31 ± 7	44 ± 6*	68 ± 11	49 ± 17*
ID/CC	20	63 ± 4	60 ± 5*	29 ± 7	44 ± 6*	78 ± 13	48 ± 15*
ID/CT	40	67 ± 2	63 ± 2*	30 ± 6	45 ± 4*	77 ± 15	47 ± 16*
ID/TT	16	66 ± 2	63 ± 2*	32 ± 5	43 ± 5*	80 ± 14	51 ± 19*
DD/CC	6	69 ± 5*	60 ± 3*	31 ± 7	45 ± 4*	92 ± 17*	50 ± 17*
DD/CT	21	67 ± 4*	63 ± 5*	30 ± 6	44 ± 5*	89 ± 15*	48 ± 14*
DD/TT	5	69 ± 2*	59 ± 3*	31 ± 6	48 ± 5*	91 ± 16*	49 ± 15*
F	-	48.137	26.172	31.574	37.149	98.278	29.177
P	-	0.013	0.241	0.161	0.149	0.002	0.125

注:治疗后与治疗前比较,* $P < 0.05$;治疗前与II/CC组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

3.1 ACE基因位于染色体17q23,全长21 kb,共包含26个外显子和25个内含子^[8]。ACE基因第16位内含子序列中一段Alu序列的插入或缺失,即形成ACE基因I/D多态性,进而影响血液中Ang II水平。ACE基因存在II、ID和DD型3种多态性。ACE水平主要受到遗传因素决定。先前的研究发现,DD型者有更高的ACE活性和循环内生性Ang II水平,ID型次之,II型最低。本研究也证实,携带DD基因型的患者,Ang II的水平最高。此外,我们还发现经过培哚普利治疗之后,LVDD明显缩小,同时血浆Ang II下降幅度较大,提示ACE基因的多态性与培哚普利的治疗效果有相关性^[9]。治疗之前,II型患者的LVDD更大,Ang II水平更高,体内已经存在较高水平的内分泌激活,故推测使用相似剂量的培哚普利时,DD基因型者对药物更为敏感。此外,还有研究表明,ACEI药物对患者的预后也有明显改善作用^[10,11]。受限于随访时间,ACE基因多态性对预后是否有影响,有待进一步的研究。

3.2 编码CYP2D6酶的基因位于22q13,含有9个外显子和8个内含子,总长达7kb,CYP2D6酶主要分布在肝脏^[12,13]。CYP2D6基因多态性对药物代谢产生的影响包括导致药物代谢丧失、性质改变及药物代谢率下降或增强。编码CYP2D6基因多态性,是引起多种药物在体内代谢的个体差异和种族差异的主要原因,影响体内血药浓度值,也是影响药物相互作用的重要原因^[14]。虽然CYP2D6在肝脏中的含量仅占2%,但其参与临床20%~25%的药物代谢,并影响了约50%的临床药物动力学。然而,我们的研究结果显示,ACE基因型相同时,不同CYP2D6基因型的患者对培哚普利的疗效差异无统计学意义,提示CYP2D6酶可能对培哚普利的代谢无明显影响。但本研究受限于患者数量以及回访率等问题,可能结果存在偏差,需要增加样本量进一步深入研究。

本研究联合分析了ACE和CYP2D6基因多态性与培哚普利疗效的关联性,但影响药物敏感性的相关基因还有很多,是否有其他相关基因与相应的治疗药物有关,还需要将来进一步的研究,最终实现个体化治疗。

参考文献

- 1 Yang CH, Cheng YH, Chuang LY, et al. Drug-SNPing: an integrated drug-based, protein interaction-based tagSNP-based pharmacog-

- enomics platform for SNP genotyping [J]. *Bioinformatics*, 2013, 29 (6):758-764.
- 2 Guo X, Liu Z, Wang X, et al. Large scale association analysis for drug addiction: results from SNP to gene[J]. *Scientific World Journal*, 2012,2012;939584.
- 3 Mah JT, Low ES, Lee E. In silico SNP analysis and bioinformatics tools: a review of the state of the art to aid drug discovery[J]. *Drug Discov Today*,2011,16(17-18):800-809.
- 4 Urhan Küçük M, Sucu N, Sahan Firat S, et al. Role of ACE I/D gene polymorphisms on the effect of ramipril in inflammatory response and myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass grafts[J]. *Eur J Clin Pharmacol*,2014,70(12):1443-1451.
- 5 Settin A, El-Baz R, Ismaeel A, et al. Association of ACE and MTHFR genetic polymorphisms with type 2 diabetes mellitus: Susceptibility and complications [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2014. [Epub ahead of print]
- 6 Wang D, Papp AC, Sun X. Functional characterization of CYP2D6 enhancer polymorphisms[J]. *Hum Mol Genet*, 2015,24(6):1556-1562.
- 7 Zeng Z, Liu Y, Liu Z, et al. CYP2D6 polymorphisms influence tamoxifen treatment outcomes in breast cancer patients: a meta-analysis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72(2):287-303.
- 8 Shahmoradi S, Ahmadi-pour A, Salehi M. Evaluation of ACE gene I/D polymorphism in Iranian elite athletes [J]. *Adv Biomed Res*, 2014, 3:207.
- 9 Ueda S, Elliott HL, Morton JJ, et al. Enhanced pressor response to angiotensin I in normotensive men with the deletion genotype(DD) for angiotensin-converting enzyme[J]. *Hypertension*,1995,25(6):1266-1269.
- 10 Pinto YM, van Gilst WH, Kingma JH, et al. Deletion-type allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with progressive ventricular dilation after anterior myocardial infarction. Captopril and Thrombolysis Study Investigators[J]. *J Am Coll Cardiol*,1995, 25(7):1622-1626.
- 11 de Groote P, Helbecque N, Lamblin N, et al. Beta-adrenergic receptor blockade and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with chronic heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6(1):17-21.
- 12 Gressier F, Verstuyft C, Hardy P, et al. Response to CYP2D6 substrate antidepressants is predicted by a CYP2D6 composite phenotype based on genotype and comedications with CYP2D6 inhibitors [J]. *J Neural Transm*,2015,122(1):35-42.
- 13 Fasinu PS, Tekwani BL, Nanayakkara NP, et al. Enantioselective metabolism of primaquine by human CYP2D6 [J]. *Malar J*,2014, 13:507.
- 14 de Waal PW, Sunden KF, Furge LL. Molecular dynamics of CYP2D6 polymorphisms in the absence and presence of a mechanism-based inactivator reveals changes in local flexibility and dominant substrate access channels [J]. *PloS One*, 2014, 9 (10): e108607.

[收稿日期 2015-02-02][本文编辑 杨光和]

学术交流

肠内排列术治疗广泛粘连性肠梗阻的效果观察

马宏杰

作者单位: 742500 甘肃,陇南市成县人民医院普外科

作者简介: 马宏杰(1964-),男,大学本科,学士学位,副主任医师,研究方向:普外科疾病的诊治。E-mail:1239132579@qq.com

[摘要] 目的 观察肠内排列术治疗广泛粘连性肠梗阻的效果。方法 将该院收治的 60 例广泛粘连性肠梗阻患者按照随机数字表法分为对照组和观察组各 30 例,对照组采用肠粘连松解术治疗,观察组采用肠内排列术治疗,比较两组的治疗效果。结果 观察组手术时间、术中出血量、术后并发症发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但观察组术后通气时间、住院时间均明显短于对照组($P<0.05$),观察组手术治疗的成功率为 100.0%,明显高于对照组的 73.3%($P<0.05$),同时观察组术后复发率也明显低于对照组。结论 对广泛粘连性肠梗阻患者实施肠内排列术,治疗成功率高,疗效显著,值得临床推广应用。

[关键词] 广泛粘连性肠梗阻; 肠内排列术; 治疗; 效果

[中图分类号] R 657 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1674-3806(2015)08-0745-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.08.13

The effect of application of the intestinal arrangement operation on a wide range of adhesive intestinal obstruction MA Hong-jie. Department of General Surgery, Chengxian People's Hospital of Longnan City, Gansu 742500, China