



目的: 探讨慢性风湿性心脏病 (CRHD) 患者CYP3A4同工酶基因多态性与超声心动图 (EchoCG)、肺活量和内皮功能的关系。

材料与amp;方法: 128例慢性风湿性心脏病患者 (15.6%男性和84.4%女性) 接受了检查。从静脉血白细胞中分离DNA后, 用多态标记A392A、A392G、G392G进行基因分型, 采用PCR方法, 电泳检测结果为“SNP-EXPRESS” (RPC Litech, 俄罗斯)。在Affinity 50装置 (Philips, 荷兰) 上进行超声心动图检查, 在AngioScan01装置 (AngioScan - Electronics, 俄罗斯) 上评估内皮功能, 在SpiroLab II肺量计 (MIR Medical, 意大利) 上评估呼吸功能。

结果. 6分钟步行测试的距离在两组中没有显著差异: A392A— 327.47 ± 6.71 m, A392G— 303.63 ± 26.19 m, G392G— 338.87 ± 20.12 m ($p=0.505$), 以及二尖瓣开口面积: A392A— $1.74 (1.67; 1.81)$ cm², A392G— $1.68 (1.45; 1.92)$ cm², G392G— $1.65 (1.67; 1.81)$ cm² ($p=0.214$)。EchoCG参数显示, G392G纯合子组左心室线性尺寸最小 (舒张末期大小为 $4.83 (4.72; 4.95)$ cm, 最终收缩期大小为 $2.97 (2.79; 3.14)$ cm, 右心室为 $2.45 (2.32; 2.58)$ cm, 右心房为 $4.09 (3.56; 4.62)$ cm及左室肥厚 (室间隔厚度为 $0.88 (0.81; 0.95)$ cm, 后壁为 $0.88 (0.81; 0.95)$ cm)。两组患者的咬合指数振幅差异无统计学意义, 即CYP3A4单核苷酸取代对小阻力动脉系统没有影响, 而通道间的相移值 (反映大动脉状态) 有显著差异。G392G的多态性以最差指标来区分: A392A组的变化很小。轮廓分析结果显示, G392G组的增强指数最高, 反映了最大的血管刚度。在研究队列患者中, CYP3A4多态性对呼吸功能参数没有影响。根据肺活量指标, 阻塞性和限制性指标值均未达到统计学意义, 虽然肺活量76.5% ($71.1; 82.0$) 和1s形成呼气量84.6% ($79.0; 90.3$) 在纯合子中最大, 肺活量在纯合子A392A中最大85.6% ($82.3; 88.8$)。

结论. 在慢性风湿性心脏病患者中, G392G为纯合子, 显示了左心室腔的肥厚和大小的最小指标, 以及右心室腔的最小值。未获得CYP3A4多态性对CRHD患者外呼吸功能参数的影响。

关键词: 慢性风湿性心脏病; 二尖瓣狭窄; CYP3A4同工酶的多态性

大多数药物进入人体后会发发生物转化, 导致药物活性发生变化, 亲脂性降低, 亲水性增加, 最终目的是将药物从体内清除[1]。生物转化的主要部分发生在肝脏, 尽管肠、肺、肾和皮肤也可能参与这一过程[2]。生物制剂的主要酶之一是细胞P450, 共有1000多种同素酶, 其中5种提供了90%的药物代谢: CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、CYP1A2[3]。CYP3A4同工酶提供高达40-50%的临床使用药物的生物转化: 慢钙通道阻滞剂[4], 大环内酯类抗生素, 他汀类药物 (阿托伐他汀和辛伐他汀) [5], R-华法林[6], 直接口服抗凝药物 (利伐沙班, 阿哌沙班和较小程度的依度沙班) [7]。

影响细胞色素P450同工酶活性的因素之一是单核苷酸取代, 近几十年来在各种疾病中都得到了积极的研究。在心脏病患者中, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统[8]基因多态性或单核苷酸替代在动脉高血压中更常被评估[9]。在慢性风湿性心脏病 (CRHD) 患者中, CYP3A4同工酶基因多态性与心血管系统器质性和/或功能改变之间的关系几乎没有研究。

目的是探讨慢性风湿性心脏病患者CYP3A4同工酶基因多态性与超声心动图 (EchoCG)、肺活量和内皮功能的相关性。

材料与amp;方法。

对128例确诊为CRHD（强制性二尖瓣狭窄）的患者（女性为84.4%，男性为15.6%）进行了检查。这些患者在州盆地地区临床心脏病诊疗所（梁赞）接受了检查，并签署了知情同意书。

所有受试者均接受药物治疗，包括受体阻滞剂、螺内酯和血管紧张素转换酶抑制剂。

排除标准：诊断为慢性风湿性心脏病但未发现二尖瓣狭窄、植入心电刺激器、心脏瓣膜、糖尿病、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病的外科干预。

采用6分钟步行试验（6MWT）确定慢性心力衰竭（CHF）的功能等级。

在Affinity

50装置（Philips，荷兰）上进行了超声心动图，评估心脏的线性尺寸、瓣膜和瓣膜上的反流水平，包括：

- 左心室（LV）舒张末期大小（CDR），
- 左心室（LV）最终收缩期大小（FSS），
- 左心房（LA）的大小，
- 右心房（RA）的大小，
- 右心室（RV）的大小，
- 室间隔厚度（IVST），
- 左心室（LV）后壁的厚度（TPW），
- 二尖瓣开口面积（SMo），
- 左心室（LV）射血分数（EF），
- 二尖瓣（MV）、三尖瓣（TV）和主动脉瓣（AV）出现反流。

在AngioScan01装置（AngioScan-

Electronics，俄罗斯）上研究内皮功能。使用SpiroLab
Medical，意大利）对外呼吸功能（ERF）进行了评估，如下：

II型肺活量计（MIR

- 肺活量（VC），
- 吸气储备量（IRV），
- 呼气储备量（ERV）
- 吸气能力（IC），
- 用力肺活量（FVC），
- 一秒用力呼气容积（FEV1），
- FEV1/FVC比值（Genslar指数），
- 峰值体积速度（PVV），
- 1分钟肺通气（MPV）。

从静脉血白细胞中分离DNA后，用多态标记A392A、A392G、G392G进行基因分型，采用PCR方法，电泳检测结果为“SNP-EXPRESS”（RPC
Litech，俄罗斯）。这项研究是在俄罗斯卫生部联邦国家预算教育机构Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov的中央研究实验室的基础上进行的。

CYP3A4（rs2740574位点A392A）的频率为：A392A—85.94%（110例受试者），A392G—7.81%（10例受试者），G392G—6.25%（8例受试者）。基因型频率不符合Hardy-Weinberg平衡（ $\chi^2=41.87$ ， $p=0.001$ ）。两组患者在性别、身高、体重、年龄、动脉高血压发生率（ $\chi^2=5708$ ， $p=0.058$ ）、房颤发生率（ $\chi^2=4220$ ， $p=0.121$ ）等方面具有可比性。

23.0程序中进行统计处理。定量指标分布的正态性采用Shapiro-Wilk标准进行评估。计算算术平均数(M)、平均数的误差(m)、平均数的95%置信区间(CI)、达到的显著性水平(p)。ANOVA分析用于多重比较。各组定性指标采用 χ^2 标准进行比较。对Exp B进行了回归分析。p<0.05为差异有统计学意义。

研究结果与讨论

两组研究对象在6分钟步行测试的距离上具有可比性：CYP3A4 A392A—327.47±6.71 m, A392G—303.63±26.19 m, G392G—338.87±20.12 m (p=0.505)。

CYP3A4多态性患者的EchoCG参数比较显示, A392A组和A392G组左心室大小最大(表1)。两组患者按SMo有可比性。在瓣膜功能不全的研究中, G392G CYP3A4组二尖瓣和主动脉瓣的反流程度最低。同时, G392G患者左心室大小也最小:

- A392G: 最终收缩期大小(FSS) Exp B值为0.088 (0.010;0.736), p=0.025; 舒张末期大小(CDR) Exp B值为8.119 (1.783;36.690), p=0.007;

- G392G: 最终收缩期大小(FSS) Exp B值为0.003 (0.001;0.105), p=0.003; 舒张末期大小(CDR) Exp B值为2.125 (0.210;21.480), p=0.523,

以及左心室肥厚严重程度的最低指标(左心室的IVST和TPW)。

G392G组最低的EchoCG值为心脏的右边(RV和RA):

- A392G: 对于右心室, Exp B为8.794 (0.941;8,176), p=0.057; 对于右心房, Exp B为0.317 (0.052;1.922), p=0.212;

- G392G: 对于右心室, Exp B为0.002 (0.001;0.278), p=0.013; 对于右心房, Exp B为0.731 (0.258;2.067), p=0.554。

根据左、右心室的线性尺寸, A392G组的空腔增加最大。

两组患者的咬合指数振幅差异无统计学意义, 即CYP3A4单核苷酸取代对小阻性动脉系统没有影响, 而通道间的相移值(反映大动脉状态)有显著差异(见图2)。G392G的多态性以最差指标来区分: A392A组的变化很小。轮廓分析结果显示, G392G组的增强指数最高, 反映了最大的血管刚度。

外呼吸功能的主要指标: 肺活量、用力肺活量、一秒用力呼气容积都无显示各组间无差异(表3)。吸气储备量差异的意义是有争议的, 因为在组中发现了一个很大的置信区间。A392A组吸气能力(IC)的增加可能与CYP3A4

A392A组单核苷酸取代和心脏功能状态的改变(EchoCG参数, 表1)有关。然而, 由于吸气储备量和肺活量没有统计学上的显著变化, 很难将所获得的数据与慢性心衰联系起来。

由于细胞色素P450参与了大部分左心房的代谢, 在左心房使用频率和伴随病理的频率相当的情况下, 可以假设讨论中参数的变化可能与CYP3A4多态性有关。如G392G纯合度时, 左心室、右心室的线性尺寸值、左心室肥厚的指标最小, 二尖瓣、主动脉瓣反流的指标最小。

同时, 我们认为杂合子A392G和纯合子G392G的酶活性较高, 由于两组患者使用基本药物治疗慢性心力衰竭的频率相当, 可以认为, 在某些情况下, 标准治疗可能会对慢性风湿性心脏病患者的EchoCG值产生负面影响。在G392G组中, 酶活性增加, 可导致药物治疗的有效性下降[2]。由于SMo(影响EchoCG参数)两组患者之间没有显著差异, 可以认为心腔线性尺寸的改变和左室肥厚的严重程度与基因多态性有关。另一方面, 左心室肥厚的严重程度可能是主动脉瓣和三尖瓣反流程度的更大意义所在, 这可能是导致心脏左右腔扩张的原因之一。虽然A392A组和A392G组的EchoCG指标相似, 但这可能是EchoCG指标增加的一个更合理的解释。换句话说, 在CYP3A4多态性的情况下, 不能排除单核苷酸取代对心脏腔体大小的影响。

得到的动脉床变化结果与EchoCG值略有不同。因此，与A392G组和G392G组相比，纯合子A392A组在大动脉系统中血管刚度指标最好。这可能是由于后两组中P450活性较高，导致药物对血管壁的保护作用减弱[8]。同时，小阻性动脉闭塞试验各参数无显著性差异。

虽然文献中有关于评估基因多态性对肺病理发展的贡献的工作，但对肺量测定的主要值的分析没有显示任何变化[9]。作者还预测了由于慢性心力衰竭而引起的肺量指标的变化，因为最近几年外呼吸功能的变化被认为是慢性心力衰竭失代偿的敏感预测指标。

结论

因此，在G392G纯合子的慢性风湿性心脏病患者中，左心室和右心室的肥厚程度最小，大小也最小。

两组患者的咬合指数振幅差异无统计学意义，即CYP3A4单核苷酸取代对小阻性动脉系统没有影响，而通道间的相移值（反映大动脉状态）有显著差异。G392G的多态性以最差指标来区分：A392A组的变化很小。轮廓分析结果显示，G392G组的增强指数最高，反映了最大的血管刚度。

在研究队列患者中，CYP3A4多态性对呼吸功能参数没有影响。

表 1慢性风湿性心脏病患者CYP3A4多态性的EchoCG参数（n=128），M（95% CI）

变数	A392A	A392G	G392G	p
左心房, cm	4.8 (4.7;4.9)	5.8 (4.7;6.9)	4.9 (4.4;5.4)	0.144
左心室舒张末期大小, cm	5.7 (5.6;5.8)	5.9 (5.2;6.6)	4.8 (4.7;5.0)	0.001
左心室最终收缩期大小, cm	3.8 (3.7;3.8)	3.76 (3.2;4.3)	2.97 (2.8;3.1)	0.001
左心室射血分数, %	61.4 (60.4;62.3)	64.0 (62.4;65.7)	68.7 (65.7;71.7)	0.001
室间隔厚度, mm	10.2 (9.8;10.5)	11.1 (10.2;12.0)	8.8 (8.1;9.5)	0.001
左心室后壁的厚度, mm	10.2 (9.8;10.5)	9.1 (9.0;9.2)	8.8 (8.1;9.5)	0.004
右心室, cm	2.7 (2.6;2.8)	2.9 (2.8;3.1)	2.5 (2.3;2.6)	0.001
RA, cm	4.6 (4.4;4.8)	4.4 (4.0;4.8)	4.1 (3.6;4.6)	0.040
SMo, sm^2	1.7 (1.7;1.8)	1.7 (1.5;1.9)	1.7 (1.7;1.8)	0.214
二尖瓣返流, 程度	2.3 (2.2;2.4)	2.3 (1.9;2.7)	1.3 (1.0;1.6)	0.001
主动脉瓣放流, 程度	2.3 (2.2;2.4)	1.8 (1.7;2.0)	1.50 (1.0;2.0)	0.001
三尖瓣放流, 程度	2.0 (1.9;2.1)	2.2 (2.0;2.4)	2.3 (2.0;2.7)	0.255

表 2慢性风湿性心脏病患者CYP3A4多态性的内皮功能参数（n=128），M（95% CI）

变数	A392A	A392G	G392G	p
幅度闭塞指数	1.8 (1.7;1.9)	1.8 (1.4;2.2)	1.8 (1.1;2.4)	0.434
通道间的相移, ms	-6.2 (-7.3;-5.2)	-10.8 (-13.3;-8.4)	-16.5 (-20.6;-12.5)	0.001
增长（增加）指数, %	11.6 (9.8;13.5)	11.70 (1.1;22.3)	19.2 (11.7;26.6)	0.005
血管壁的年龄, 年份	68.2 (65.0;71.4)	66.7 (55.1;78.3)	67.7 (60.7;74.7)	0.458

表 3慢性风湿性心脏病患者CYP3A4多态性的主要肺活量指标（n=128），M（95% CI）

变数	A392A	A392G	G392G	p
用力肺活量, %	73.8 (71.8;75.8)	74.4 (69.2;79.5)	76.5 (71.1;82.0)	0.294
一秒用力呼气容积, %	81.9 (79.7;84.1)	78.1 (72.3;83.8)	84.6 (79.0;90.3)	0.543
一秒用力呼气容积/用力肺活量	118.5 (117.0;120.0)	115.4 (111.0;119.7)	119.0 (116.7;121.4)	0.068
峰值体积速度, %	104.1 (100.7;107.5)	99.8 (83.5;116.2)	100.2 (93.3;107.1)	0.986
吸气储备量, %	87.0 (83.5;90.5)	75.3 (73.8;76.7)	83.9 (75.4;92.3)	0.174
呼气储备量, %	22.1 (19.0;25.3)	8.3 (4.7;11.8)	31.7 (10.0;53.4)	0.024
吸气能力, %	111.9 (107.6;116.2)	89.9 (82.3;97.4)	107.9 (103.1;112.8)	0.002
肺活量, %	85.6 (82.3;88.8)	75.3 (73.8;76.7)	83.9 (75.4;92.3)	0.359
1分钟肺通气, %	66.0 (63.0;67.9)	56.2 (42.0;70.3)	66.3 (59.1;73.4)	0.070