

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.04.008

黄豆苷元对不同基因型健康受试者氯沙坦药代动力学的影响*

肖昌琼, 陈锐[△]

(湖南省郴州市第一人民医院中心医院药学部临床药学科, 湖南 郴州 423000)

摘要:目的 探讨黄豆苷元对不同基因型健康受试者氯沙坦药代动力学的影响。方法 筛选中国男性健康受试者18名(CYP2C9*1/*1、CYP2C9*1/*3、CYP2C9*1/*13基因型各6名)。执行双周期、自身前后对照方案,第一阶段随机分为对照组和试验组,受试者分别口服黄豆苷元片或安慰剂15d,第15天两组受试者均口服氯沙坦50mg;经过14d洗脱期后交叉重复试验。均分别于口服氯沙坦后0,0.25,0.5,0.75,1,1.5,2,2.5,3,4,6,8,12h时采集静脉血,并采用高效液相色谱串联质谱法测定血浆样品中氯沙坦及其代谢产物E-3174的药代动力学参数。结果 两组受试者均完成试验,无药品不良反应/事件发生。试验组中,与CYP2C9*1/*1亚组比较,CYP2C9*1/*3亚组和CYP2C9*1/*13亚组受试者血浆E-3174峰浓度(C_{max})显著降低($P<0.05$);对照组3个亚组受试者血浆E-3174的 C_{max} 无显著差异($P>0.05$);试验组和对照组3个亚组受试者血浆氯沙坦的 C_{max} 无显著差异($P>0.05$);与对照组比较,试验组CYP2C9*1/*1基因型受试者血浆E-3174的 C_{max} 显著降低($P<0.05$)。结论 黄豆苷元对CYP2C9*1/*1正常基因型健康受试者氯沙坦的代谢无显著影响;对于CYP2C9*1/*3及*13突变等位基因型健康受试者,可影响氯沙坦代谢生成E-3174而降低后者的血药浓度,其临床意义有待进一步证实。

关键词:黄豆苷元;基因多态性;药代动力学;氯沙坦;E-3174

中图分类号:R932;R285.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)04-0030-05

Effect of Daidzein on Pharmacokinetics of Losartan in Healthy Volunteers with Different Genotypes

XIAO Changqiong, CHEN Rui

(Department of Clinical Pharmacy, The Central Hospital of the First People's Hospital of Chenzhou City, Chenzhou, Hunan, China 423000)

Abstract: Objective To investigate effect of daidzein on the pharmacokinetics of losartan in healthy volunteers with different genotypes. **Methods** Totally 18 Chinese healthy male volunteers with the genotypes of CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, CYP2C9*1/*13 were enrolled in this study with six volunteers each. The experiment was conducted in a 2-period crossover study and self-control study. In the first stage, the volunteers were randomly divided into the control group and the experimental group, the volunteers in the experimental group took Daidzein Tablets for 15 d, and the volunteers in the control group took placebo for 15 d, and the volunteers in both groups took 50 mg of losartan orally on the 15th day, the cross and repeated tests were carried out after 14 d washing out period. Venous blood samples were collected at 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8 and 12 h after oral administration of losartan. The pharmacokinetic parameters of losartan and its metabolite E-3174 in plasma samples were determined by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry (HPLC-MS). **Results** The volunteers in the two groups completed the trial, no adverse drug reactions/events occurred. In the experimental groups, the C_{max} of plasma E-3174 in CYP2C9*1/*3 subgroup and CYP2C9*1/*13 subgroup was significantly lower than that in CYP2C9*1/*1 subgroup ($P<0.05$). There was no significant difference in C_{max} of plasma E-3174 among the three subgroups ($P>0.05$). In the experimental groups, there was no significant difference in C_{max} of plasma E-3174 among the three subgroups ($P>0.05$). There was no significant difference in C_{max} of losartan between the three subgroups of the experimental groups and the three subgroups of the control groups ($P>0.05$). Compared with that in the control group, the C_{max} of plasma E-3174 in volunteers with CYP2C9*1/*1 genotype in the experimental group was significantly lower ($P<0.05$). **Conclusion** Daidzein has no significant effect on the metabolism of losartan in healthy volunteers with CYP2C9*1/*1 genotype, but it can affect the metabolism of losartan to E-3174 and reduce the plasma concentration of E-3174 in healthy volunteers with CYP2C9*1/*3 and its variant (CYP2C9*13) genotypes. However, its clinical significance needs to be further confirmed.

Key words: daidzein; gene polymorphism; pharmacokinetics; losartan; E-3174

植物雌激素是具有弱雌激素作用的杂环多酚类化合物,广泛存在于多种物质中,如蔬菜、豆类、水果等,尤其是亚麻籽、三叶草及豆制品中。植物性雌激素主要包括异黄酮、香豆雌酚和木脂素三大类。植物雌激素具有

抗增生、诱导细胞凋亡、抗氧化、增强免疫力等多种生物活性^[1-3],故其在性激素依赖性肿瘤的防治方面备受关注^[4]。黄豆苷元是具有较强雌激素活性的植物激素,能扩张冠状动脉、脑动脉、股动脉,增强脑血流量和四肢血

*基金项目:湖南省中医药科研计划项目[2021139];湖南省郴州市级重点研发及技术创新引导专项[ZDYF2020091];湖南省郴州市第一人民医院教学改革课题[CJG2020-8]。

第一作者:肖昌琼,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)xiaochangqiong2000@163.com。

[△]通信作者:陈锐,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为神经康复学,(电子信箱)382752368@qq.com。

液循环,减弱血管阻力,降低血液黏度,减少心肌耗氧量,改善心功能,增加末梢血流量,改变血液流变学,并具有改善心律及降压作用,临床多用于高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)、脑血栓、突发性耳聋、眩晕症等的辅助治疗,也可用于妇女更年期综合征的治疗。氯沙坦是选择性血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,临床广泛用于高血压和心力衰竭的治疗^[5]。氯沙坦在体内主要由 CYP2C9 代谢为羧酸代谢产物 E-3174,二者共同作用可阻断血管紧张素Ⅱ的生理作用,从而发挥降压作用^[6]。CYP2C9 * 2 和 CYP2C9 * 3 可降低白种人体内氯沙坦的代谢水平^[7],故携带 CYP2C9 突变等位基因的个体可能会出现代谢减慢或降低,从而发生药物中毒或降低药物疗效。在中国人群中,除了野生型 CYP2C9 * 1,已发现的最主要的基因型为 CYP2C9 * 3,频率约为 3.3%。本研究中探讨了黄豆苷元对不同 CYP2C9 基因型健康受试者氯沙坦及其代谢产物 E-3174 药代动力学的影响。现报道如下。

1 仪器、试药与研究对象

1.1 仪器

T1 型聚合酶链式反应(PCR)仪(德国 Biometra 公司);QuattroMicro API 型串联四极杆液质联用仪,包括 Waters 2695 型高效液相色谱仪、温控自动进样器、温控柱温箱、电喷雾离子化源(ESI)及 MassLynx 4.0 数据处理系统(美国 Waters 公司);KL512 型氮吹仪(北京康林科技有限责任公司)。

1.2 试药

黄豆苷元片(河南中孚药业有限公司,批号为 151209);氯沙坦片(浙江杭州默沙东药业有限公司,批号为 T034534);氯沙坦钾对照品(批号为 100597-201703,纯度为 99.7%),E-3174 对照品(批号为 2001116,纯度为 99.5%),均购于美国 Sigma-Aldrich 公司;引物(上海博亚生物技术有限公司);DNA marker、内切酶、T4DNA 连接酶、LA Taq 酶、dNTP(宝生物工程<大连>有限公司);牛血清白蛋白(BSA,华美生物工程有限公司);普通琼脂糖(美国 Bio-Rad 公司);乙腈、甲醇均为色谱纯,其余试剂均为国产分析纯,水为重蒸水。

1.3 研究对象

将医院数据库中 200 名健康志愿者以限制性片段长度多态性聚合酶链反应(PCR-RFLP)法进行 CYP2C9 基因分型。选取志愿者前臂外周静脉取外周血,离心、分离血浆,抽提 DNA,分离不同长度 DNA 片段。

CYP2C9 * 3 基因分型:上游 5'-TGCACGAG-GTCCAGAGGTAC-3',下游 5'-ACAAACTTACCTTGG-GAATGAGA-3';反应总体积为 25 μ L。PCR 条件,98 $^{\circ}$ C 预变性 30 s,96 $^{\circ}$ C 变性 30 s,56 $^{\circ}$ C 退火 30 s,78 $^{\circ}$ C 延伸 30 s,循环 34 次;74 $^{\circ}$ C 10 min,4 $^{\circ}$ C 5 min 终止反应。扩增

产物 15 μ L 与 10 mol/L Buffer 2 μ L 及 Kpn 内切酶 1 μ L 混合,37 $^{\circ}$ C 水浴 4 h,酶切产物在 3% 琼脂糖凝胶上电泳观察 DNA 片段。

CYP2C9 * 13 基因分型:上游 5'-TACAAATA-CAATGAAAATATCA-3',下游 5'-CTAACAACCA-GACTCATAATG-3',反应总体积为 25 μ L。PCR 条件,96 $^{\circ}$ C 预变性 30 s,94 $^{\circ}$ C 变性 30 s,54 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 40 s,循环 34 次;延伸 70 $^{\circ}$ C 10 min,4 $^{\circ}$ C 5 min 终止反应。扩增产物 10 μ L 与 10 mol/L NEB 2 μ L、10 $\times$ BSA 0.2 μ L、Bstn I 内切酶混合,37 $^{\circ}$ C 水浴 4 h,酶切产物在 3% 琼脂糖凝胶上电泳观察 DNA 片段。

筛选出 18 例男性受试者(对照组和试验组),包括 CYP2C9 * 1/* 1、CYP2C9 * 1/* 3 与 CYP2C9 * 1/* 13 基因型各 6 例(3 个亚组),年龄(20.5 $\pm$ 1.9)岁,身高(165.3 $\pm$ 2.6)cm,体质量(56.6 $\pm$ 5.9)kg;身体健康,既往无肝肾疾病、出血性疾病、心脑血管疾病、神经系统疾病、血液系统疾病史;无药物过敏史,无吸烟、饮酒史。本试验方案经医院医学伦理委员会批准,受试者知情同意。

2 方法与结果

2.1 对照品溶液制备及血浆样品提取、处理

对照品溶液制备:1)氯沙坦对照品溶液。取氯沙坦钾对照品 5.91 mg,精密称定,置 25 mL 容量瓶中,加甲醇-水(50:50, V/V)溶解定容,得 217 μ g/mL 氯沙坦对照品贮备液;用空白血浆稀释成氯沙坦质量浓度为 1 085,543,217,109,54,22,11,5,2.2,1.1,0.5 ng/mL 的系列对照品溶液。2)E-3174 对照品溶液。称取 5.0 mg E-3174 对照品,置 25 mL 容量瓶中,加甲醇-水(50:50, V/V)溶解定容,摇匀,得质量浓度为 200 μ g/mL 的 E-3174 贮备液;用空白血浆稀释成 E-3174 质量浓度为 1 000,500,200,100,50,20,10,5,2,1,0.5 ng/mL 的系列对照品溶液。均置 4 $^{\circ}$ C 贮藏,备用。

血浆样品提取:本试验按双周期、自身前后对照方案进行,第一阶段随机分为对照组和试验组,受试者分别口服黄豆苷元片或安慰剂 15 d,第 15 天两组受试者均口服氯沙坦 50 mg;经过 14 d 洗脱期后交叉重复试验。均分别于口服氯沙坦后 0,0.25,0.5,0.75,1,1.5,2,2.5,3,4,6,8,12 h 时采集静脉血 5 mL,置含乙二胺四乙酸(EDTA)的玻璃试管中,-20 $^{\circ}$ C 贮藏,备用。

血浆样品处理:取 200 μ L 血浆样品,置 15 mL 玻璃离心管中,加入 250 μ L 0.5% 甲酸溶液,混匀,加入 2 mL 甲基叔丁基醚(MTBE),涡旋振荡 3 min,4 000 r/min 离心 12 min,-40 $^{\circ}$ C 冷冻 35 min,取上清液 1.5 mL,置另一离心管中;40 $^{\circ}$ C 下、水浴氮气挥干,加入 200 μ L 流动相,振荡,溶解,即得。

2.2 血药浓度测定方法建立

色谱条件:色谱柱为 ThermoHypurity C₁₈ 柱(150mm $\times$

2.1 mm, 5 μ m), 流动相为乙腈-0.1% 甲酸溶液(60:40, V/V), 流速为 0.2 mL/min, 柱温为 41 $^{\circ}$ C, 自动进样瓶温为 20 $^{\circ}$ C。

质谱条件: 采用 ESI 正离子多反应模式检测, 正负离子同时检测, 全扫描模式, 毛细管电压为 3.6 kV, 取样锥孔电压 30V, 萃取锥孔电压 3V, ESI 源温为 100 $^{\circ}$ C, 去溶剂温度为 350 $^{\circ}$ C, 锥孔气体流速为 50 L/h, 去溶剂气体流速为 350 L/h。氯沙坦检测离子为 m/z 423.2 $\rightarrow$ m/z 405.1, 207.1, 192.1, 氩气碰撞能量分别为 10, 20, 25 eV; E-3174 检测离子为 m/z 437.1 $\rightarrow$ m/z 235.2, 207.2, 氩气碰撞能量分别为 20, 25 eV。

适用性试验: 按选定试验条件进样测定, 记录质谱。结果氯沙坦和 E-3174 的保留时间分别为 2.45 min 和 2.78 min, 各峰峰形对称, 血浆中杂质在与氯沙坦和 E-3174 对照品相同保留时间处无干扰峰, 详见图 1。氯沙坦和 E-3174 最低检出浓度分别为 1.5, 2.5 ng/mL。

线性关系考察: 分别精密量取 2.1 项下系列对照品溶液, 按选定试验条件进样测定, 记录离子响应强度。以氯沙坦、E-3174 质量浓度 (X , ng/mL) 为横坐标、离子响应强度 (Y) 为纵坐标进行线性回归, 得氯沙坦、E-3174 回归方程分别为 $Y_{\text{氯}} = 0.0874641X_{\text{氯}} + 0.0852054$, $Y_{\text{E}} = 0.0271464X_{\text{E}} + 0.0637231$ (r 均为 0.9999)。结果表明, 氯沙坦、E-3174 质量浓度分别在 2.2 ~

1 085.0 ng/mL, 2.0 ~ 1 000.0 ng/mL 范围内与离子响应强度线性关系良好。

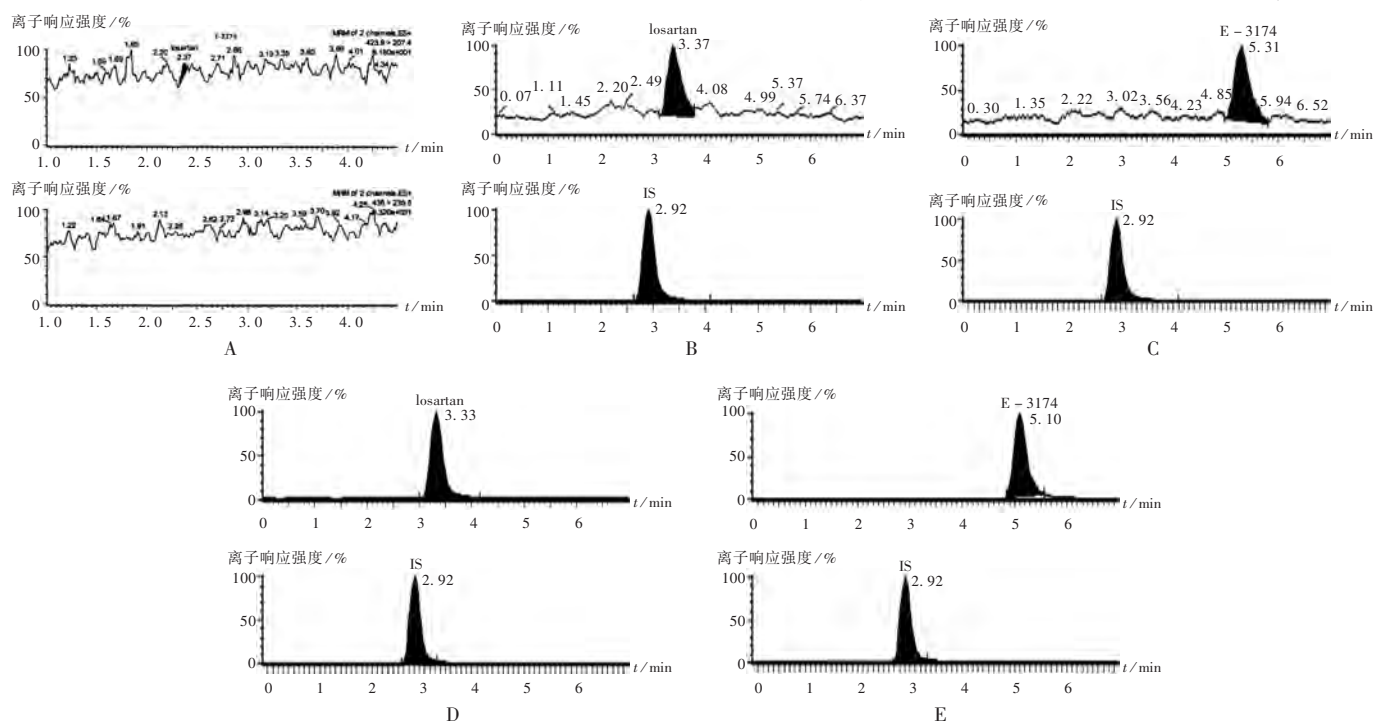
精密密度试验: 取 2.1 项下氯沙坦、E-3174 对照品溶液适量, 按选定试验条件连续进样测定 6 次, 记录离子响应强度。结果氯沙坦、E-3174 离子响应强度的 RSD 均小于 15% ($n=6$), 表明仪器精密密度良好。

稳定性试验: 取 2.1 项下血浆样品溶液适量, 反复冻融, 按选定试验条件连续进样测定 6 次, 记录离子响应强度, 结果 5, 54, 543 ng/mL 氯沙坦和 5, 50, 500 ng/mL E-3174 离子响应强度的 RSD 均低于 15%。于 -40 $^{\circ}$ C 下放置 30 d, 按选定试验条件连续进样测定 6 次, 记录离子响应强度, 结果 RSD 分别在 6.8% ~ 13.6% 和 7.2% ~ 12.9% 范围内, 均符合化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则要求。

加样回收试验: 取已知含量的血浆样品适量, 共 6 份, 分别加入一定质量浓度的氯沙坦、E-3174 对照品溶液, 同法制备血浆样品溶液, 再按选定试验条件进样测定, 记录离子响应强度, 并计算回收率。结果见表 1。

2.3 药代动力学分析

药代动力学参数采用非房室模型分析, 采用高效液相色谱串联质谱(HPLC-MS)法检测氯沙坦血药浓度, 测定血浆浓度和达峰时间; 采用梯形法计算药时曲线下面积(AUC), 得峰浓度(C_{max})和达峰时间(t_{max}); 将对数



A. 空白血浆 B. 空白血浆 + 氯沙坦对照品 C. 空白血浆 + E-3174 对照品
D. 服药后血浆样品中氯沙坦 E. 服药后血浆样品中 E-3174

图 1 高效液相色谱质谱图

A. Blank plasma B. Blank plasma + losartan control C. Blank plasma + E-3174 control D. Losartan in plasma samples after administration
E. E-3174 in plasma samples after administration

Fig. 1 HPLC-MS chromatograms

表 1 加样回收试验结果 ($n=6$)
Tab. 1 Results of recovery tests ($n=6$)

待测成分	样品含量($\mu\text{g/mL}$)	加入量($\mu\text{g/mL}$)	测得量($\mu\text{g/mL}$)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
氯沙坦	56.81	28.92	86.13	101.38	101.71	3.61
	56.62	29.24	86.37	101.74		
	57.84	44.36	101.66	98.78		
	56.70	44.60	101.64	100.76		
	56.41	53.92	109.70	98.83		
	56.58	52.14	113.28	108.75		
E-3174	51.01	49.38	105.78	110.92	105.80	5.07
	52.04	47.28	104.49	110.93		
	53.34	51.38	108.52	107.40		
	54.45	52.48	109.78	105.43		
	55.24	53.44	110.48	103.37		
	59.01	55.38	112.58	96.73		

化(自然对数)的浓度-时间曲线消除相各点按最小二乘法原理进行线性回归,得直线的斜率即为清除率常数(K_e),清除半衰期($t_{1/2}$)按公式 $t_{1/2}=0.693/K_e$ 计算。采用 SPSS 11.0 统计学软件分析,计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 one-way ANOVA 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对照组中,与 CYP2C9 * 1/* 1 亚组比较, CYP2C9 * 1/* 3 亚组和 CYP2C9 * 1/* 13 亚组受试者血浆 E-3174 的 $C_{\max}$ 显著降低 ($P < 0.05$);试验组中, 3 亚组受试者血浆 E-3174 的 $C_{\max}$ 无显著差异 ($P > 0.05$)。试验组和对照组 3 个亚组受试者血浆氯沙坦的 $C_{\max}$ 无显著差异 ($P > 0.05$)。与对照组比较,试验组 CYP2C9 * 1/* 1

基因型受试者血浆 E-3174 的 $C_{\max}$ 显著降低 ($P < 0.05$)。详见表 2、图 2、图 3 和表 3。

3 讨论

大豆类和大豆类植物性雌激素对人体健康的影响正逐渐受到关注^[8]。黄豆苷元是大豆中的主要异黄酮类物质,可通过影响细胞凋亡或死亡、细胞周期、血管形成等发挥抗肿瘤作用^[4,9]。黄豆苷和槲皮素均为大豆异黄酮,槲皮素可逆转多药耐药性,诱导 CYP3A 的代谢活性,其诱导作用呈基因多态性^[10]。黄豆苷元可显著影响

表 2 两组受试者血浆样品中氯沙坦药代动力学参数比较
($\bar{X} \pm s, n=6$)
Tab. 2 Comparison of pharmacokinetic parameters of losartan in plasma samples of volunteers in the two groups ($\bar{X} \pm s, n=6$)

指标	基因型	试验组	对照组
AUC_{0-12} ($\text{ng} \cdot \text{h/mL}$)	CYP2C9 * 1/* 1	399.88 ± 167.00	387.00 ± 177.00
	CYP2C9 * 1/* 3	499.00 ± 308.14	489.00 ± 132.00
	CYP2C9 * 1/* 13	600.99 ± 302.14	576.00 ± 149.00
$C_{\max}$ (ng/mL)	CYP2C9 * 1/* 1	198.04 ± 121.89	187.00 ± 58.00
	CYP2C9 * 1/* 3	191.60 ± 132.55	198.00 ± 64.35
	CYP2C9 * 1/* 13	288.04 ± 100.87	301.00 ± 104.00
$t_{\max}$ (h)	CYP2C9 * 1/* 1	2.17 ± 1.66	2.08 ± 0.41
	CYP2C9 * 1/* 3	2.37 ± 0.63	1.98 ± 0.56
	CYP2C9 * 1/* 13	1.57 ± 0.89	1.67 ± 0.69
$t_{1/2}$ (h)	CYP2C9 * 1/* 1	1.81 ± 6.96	1.65 ± 0.60
	CYP2C9 * 1/* 3	2.69 ± 2.87	2.30 ± 0.70
	CYP2C9 * 1/* 13	2.07 ± 0.98	1.78 ± 0.80

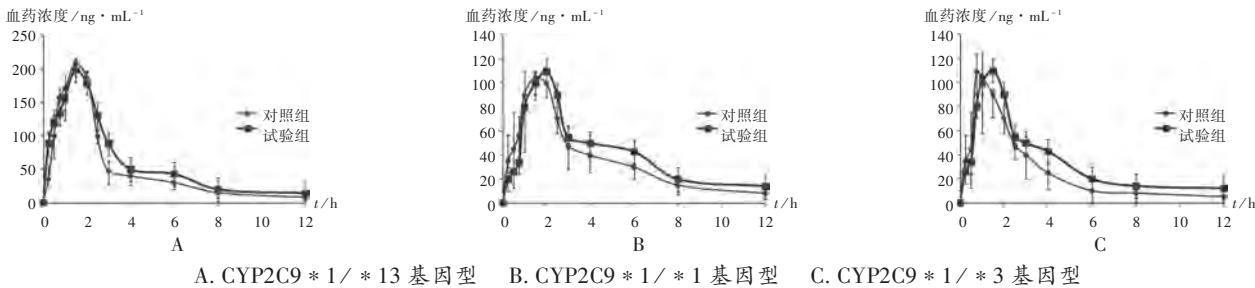


图 2 受试者氯沙坦血药浓度曲线

A. CYP2C9 * 1/* 13 genotype B. CYP2C9 * 1/* 1 genotype C. CYP2C9 * 1/* 3 genotype

Fig. 2 The plasma concentration curve of losartan of volunteers

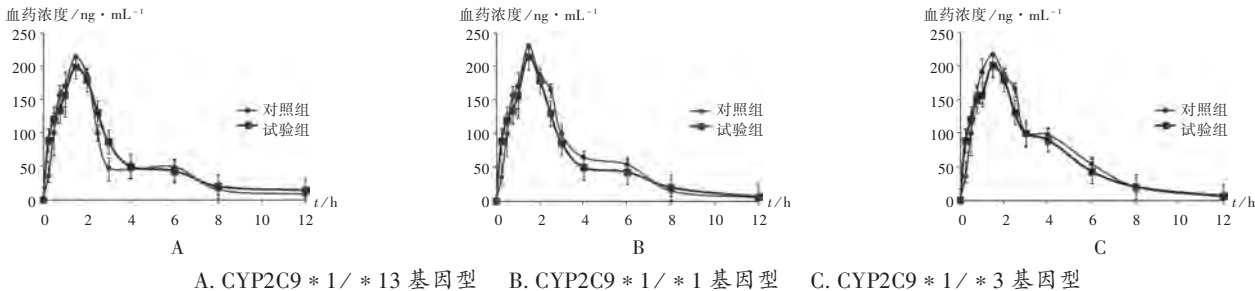


图 3 受试者 E-3174 血药浓度曲线

A. CYP2C9 * 1/* 13 genotype B. CYP2C9 * 1/* 1 genotype C. CYP2C9 * 1/* 3 genotype

Fig. 3 The plasma concentration curve of E-3174 of volunteers

表 3 两组受试者血浆样品中 E-3174 药代动力学参数比较
($\bar{X} \pm s, n=6$)

Tab. 3 Comparison of pharmacokinetic parameters of E-3174 in plasma samples of volunteers in the two groups($\bar{X} \pm s, n=6$)

指标	基因型	试验组	对照组
AUC_{0-12h}	CYP2C9 * 1 / * 1	2171.1 ± 400.28	2514.00 ± 789.00
(ng · h/mL)	CYP2C9 * 1 / * 3	1779.2 ± 308.14	1868.00 ± 736.00
	CYP2C9 * 1 / * 13	1871.1 ± 302.14	1832.00 ± 644.00
C_{max} (ng/mL)	CYP2C9 * 1 / * 1	398.04 ± 121.89	437.00 ± 110.00
	CYP2C9 * 1 / * 3	291.60 ± 132.55*	332.00 ± 136.00*
	CYP2C9 * 1 / * 13	279.04 ± 100.87*	320.00 ± 88.00*
t_{max} (h)	CYP2C9 * 1 / * 1	4.17 ± 1.66	4.08 ± 0.41
	CYP2C9 * 1 / * 3	3.67 ± 0.63	3.33 ± 0.56
	CYP2C9 * 1 / * 13	4.57 ± 0.89	4.28 ± 0.69
$t_{1/2}$ (h)	CYP2C9 * 1 / * 1	3.81 ± 6.96	3.70 ± 1.10
	CYP2C9 * 1 / * 3	4.69 ± 2.87	5.02 ± 0.90
	CYP2C9 * 1 / * 13	5.07 ± 0.98	5.30 ± 1.70

注:与 CYP2C9 * 1 / * 1 基因型比较, * $P < 0.05$ 。

Note: Compared with CYP2C9 * 1 / * 1 genotype, * $P < 0.05$.

健康受试者血浆他林洛尔代谢,且他林洛尔的药代动力学参数不受 MDR1 第 3435 位基因型影响^[11]。槲皮素和黄豆苷元对转运体及细胞色素代谢酶的影响作用提示它们对其他经细胞色素代谢酶代谢的药物体内存在相互作用。

氯沙坦属血管紧张素 II 1 型(AT1)受体拮抗剂,临床广泛用于高血压的治疗,其主要活性代谢产物 E-3174 的活性强于母药。CYP2C9 是氯沙坦代谢中的主要细胞色素代谢 P450 酶,在人体内具有高度基因多态性,至今已发现 30 种突变等位基因^[12]。CYP2C9 在中国人群中的突变等位基因型主要为 CYP2C9 * 1 / * 3 和 CYP2C9 * 1 / * 13 两种^[13]。这两种基因可降低 E-3174 的 C_{max} ,但对氯沙坦的药代动力学参数无显著影响。体内约有 13.6% 的氯沙坦代谢成 E-3174。有报道,连续口服细胞色素氧化酶诱导剂利福平 7 d 后,再口服氯沙坦 50 mg,可使氯沙坦和 E-3174 的 AUC 分别降低 35% 和 40%^[14]。同时,体外研究也表明,利福平对原代培养的人肝细胞模型上的 CYP2C9 和 CYP3A4 酶有更强的诱导活性^[15]。

本研究中,两组受试者均完成试验,无药品不良反应/事件发生。试验组中,与 CYP2C9 * 1 / * 1 亚组比较,CYP2C9 * 1 / * 3 亚组和 CYP2C9 * 1 / * 13 亚组受试者血浆 E-3174 的 C_{max} 均显著降低;对照组 3 个亚组受试者血浆 E-3174 的 C_{max} 无显著差异;试验组和对照组 3 个亚组受试者血浆氯沙坦的 C_{max} 无显著差异;与对照组比较,试验组 CYP2C9 * 1 / * 1 基因型受试者血浆 E-3174 的 C_{max} 显著降低。

综上所述,黄豆苷元对 CYP2C9 * 1 / * 1 正常基因型健康受试者氯沙坦的代谢无显著影响;对于 CYP2C9 * 1 / * 3 及其 * 13 突变等位基因型健康受试者,可影响氯沙坦代谢生成 E-3174,从而降低 E-3174 的血药浓度,其

临床意义有待进一步证实。

参考文献

- [1] PARK SJ, MYOUNG H, KIM YY, et al. Anticancer effects of genistein, green tea catechins, and cordycepin on oral squamous cell carcinoma[J]. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg, 2008, 34(1):1-10.
- [2] POTTER SM, BAUM JM, TENG H, et al. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women[J]. Am J Clin Nutr, 1998, 68(6):1375-1379.
- [3] GOLDWYN S, LAZINSKY A, WEI H. Promotion of healthy by soy isoflavones: efficacy, benefit and safety concerns[J]. Drug Metabol Drug Interact, 2000, 17(1-4):261-289.
- [4] BANERJEE S, LI YW, WANG ZY, et al. Multi-Targeted Therapy of Cancer by Daidzein[J]. Cancer Lett, 2008, 269(2):228-242.
- [5] KIDD RS, CURRY TB, GALLAGHER S, et al. Identification of a null allele of CYP2C9 in an African-American exhibiting toxicity to phenytoin[J]. Pharmacogenetics, 2001, 11(9):803-808.
- [6] GUO Y, ZHANG Y, WANG Y, et al. Role of CYP2C9 and its variants(CYP2C9 * 3 and CYP2C9 * 13) in the metabolism of lornoxicam in humans[J]. Drug Metab Dispos, 2005, 33(6):749-753.
- [7] MIZUTANI T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians[J]. Drug Metab Rev, 2003, 35(2/3):99-106.
- [8] TANABE M, IEIRI I, NAGATA N, et al. Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR-1) gene[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2001, 297(3):1137-1143.
- [9] BRUCE PB, LAKSHMI P, ALESSANDRA B, et al. Evaluation of CYP450 inhibitory effects and steady-state pharmacokinetics of daidzein in combination with cholecalciferol and citrated zinc bisglycinate in postmenopausal women[J]. Int J Womens Health, 2011, 3:139-150.
- [10] DUAN KM, WANG SY, OUYANG W, et al. Effect of quercetin on CYP3A activity in Chinese Healthy participants[J]. Clin Pharmacol, 2012, 52(6):940-946.
- [11] 肖昌琼, 陈锐. 黄豆苷元对不同基因型健康受试者他林洛尔药代动力学的影响[J]. 中华生物医学工程杂志, 2016, 22(3):244-247.
- [12] DALY AK, RETTIE AE, FOWLER DM, et al. Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and Clinical Considerations[J]. Journal of Personalized Medicine, 2018, 8(1):1-12.
- [13] GASPERINI M, STARITA L, SHENDURE J. The power of multiplexed functional analysis of genetic variants[J]. Nat Protoc, 2016, 11(1):1782-1787.
- [14] GARCIA-MARTIN E, MARTINEZ C, LADERO JM, et al. High frequency of mutations related to impaired CYP2C9 metabolism in a Caucasian population[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2001, 57(1):47-49.
- [15] SCHWARZ UI, WILBURN B, CHOO EF, et al. Identification of three new CYP2C9 variants[J]. Clin Pharmacol Ther, 2001, 69(2):69-71.

(收稿日期:2020-06-05)