

等判断心功能改善情况,结果加用呋塞米、米力农及西地兰治疗后心功能明显改善,总有效率 92%;超声心动图检测下列指标判断左心室功能:左心室舒张末期内径(LVDd)、左心室收缩末期内径(LVDs)、左心室射血分数(LVEF)、E 峰/A 峰(E Velocity/A velocity, E/A)、左心室排出量(CO)。使用全自动生化分析仪检测血 BUN、Scr 作为肾功能的判断指标。N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)作为心功能的判断指标。

**结果:**52 例治疗中显效 36 例、有效 12 例、无效 4 例,总有效率 92% (78.0%~99.0%);超声心动图:LVEF、LVDS、LVDd、E/A、CO 较治疗前均有改善( $t$  分别为 28.55、14.66,  $P$  分别为 0.004、0.008)。治疗后肾功能(BUN、Scr)较治疗前均有改善( $t$  分别为 6.059、2.831,  $P$  分别为 0.000、0.005),心功能 NT-proBNP 较治疗前均有改善( $t$  分别为 8.065、3.543,  $P$  分别为 0.001、0.006)。

**结论:**心肾综合征患者在常规抗心力衰竭治疗基础上,加用呋塞米、米力农及西地兰持续静脉使用,显示改善心肾综合征患者钠水潴留,临床症状。

## CYP3A5 基因多态性对心脏移植受者他克莫司的血药浓度/剂量比值和长期预后的影响

刘冰洋, 黄洁, 廖中凯, 柳青, 郑哲, 宋云虎,

王巍, 胡盛寿

北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院

**目的:**钙调磷酸酶抑制剂(CNI)他克莫司(Tac)是心脏移植术后三联免疫抑制治疗的常规药物, ISHLT 数据显示, 当前 Tac 在心脏移植受者中的使用率约为 90%。但 Tac 的治疗窗窄、药代动力学个体差异大, 如何制定个体化治疗剂量仍是临床医生面临的挑战。既往针对白种人的研究证实, 细胞色素 P450 3A 酶系中受者 CYP3A5 基因多态性影响器官移植术后 Tac 的血药浓度/剂量(C/D)比值, CYP3A5\*1 基因型对应 Tac 快代谢, \*3 基因型对应 Tac 慢代谢, 其基因突变率(\*3)

证, 且对心脏移植受者长期预后的影响仍不明确。本研究旨在探索受者 CYP3A5 基因多态性对黄种人心脏移植术后 Tac 的 C/D 比值和长期预后的影响。

**方法:**利用 MassARRAY® 分子量阵列技术平台对 41 例术后始终使用以 Tac 为基础的免疫抑制治疗的心脏移植受者进行 CYP3A5 基因多态性检测; 比较不同基因型受者术后 1 年内各时间点(1、3、6 和 12 个月)的 Tac C/D 值以及达到稳态 Tac 靶浓度所需要的 Tac 剂量的差异; 随访至 2018-03, 中位随访时间 6.48 (1.98~9.92) 年, 终点事件为全因死亡, 对不同基因型受者进行生存分析。

**结果:**41 例心脏移植受者中, 突变杂合子(\*1/\*3 型)受者 10 例(24.4%), 突变纯合子(\*3/\*3 型)受者 31 例(75.6%), CYP3A5 基因突变率为 87.8%。\*1/\*3 型和 \*3/\*3 型受者术后 1 年内各时间点的稳态 C/D 值分别为: 1 个月:  $134.23 \pm 57.30$  vs  $323.00 \pm 128.67$ ,  $P=0.000$ ; 3 个月:  $98.32 \pm 39.43$  vs  $292.07 \pm 141.08$ ,  $P=0.003$ ; 6 个月:  $90.00 \pm 21.31$  vs  $341.68 \pm 165.02$ ,  $P=0.002$  和 12 个月:  $96.02 \pm 29.33$  vs  $339.23 \pm 162.30$ ,  $P=0.018$ 。\*1/\*3 型受者在术后 1 年内各时间点达到稳态血药浓度所需的 Tac 剂量均高于 \*3/\*3 型受者, 分别为: 1 个月: 0.042 mg/kg (95% 可信区间: 0.025~0.058), 3 个月: 0.027 mg/kg (95% 可信区间: 0.001~0.052), 6 个月: 0.038 mg/kg (95% 可信区间: 0.008~0.068), 12 个月: 0.075 mg/kg (95% 可信区间: 0.045~0.104)。对上述 41 例受者随访至 2018-03, \*1/\*3 型受者全因死亡率为 20%, \*3/\*3 型受者全因死亡率为 9.7%; 二者平均生存时间(年)为 7.78 (95% 可信区间: 6.13~9.43) vs 9.18 (95% 可信区间: 8.38~9.98), Log-Rank 检验  $P=0.398$ 。

**结论:**在本组中国黄种人心脏移植受者中, CYP3A5 基因突变率为 87.8%, 低于白种人群现有报道。CYP3A5\*3/\*3 基因型对应 Tac 慢代谢, 其术后早期 Tac 的 C/D 值是 CYP3A5 \*1/\*3 型受者的 2.4~3.8 倍, 而后者达到稳态 Tac 血药浓度所需的 Tac 剂量是前者的 1.7~3.5 倍。此外, Tac 快代谢受者的长期生