

高原低氧环境下心血管药物药代动力学特征的研究进展

Research advances on pharmacokinetic characteristics of cardiovascular drugs in high – altitude hypoxic environments

马琴琴^{1,2,4}, 张 瑞^{1,2,4},
格桑罗布^{1,2,3}

(1. 西藏自治区人民医院, 2. 西藏高原医学研究所, 3. 西藏自治区高原病临床医学研究中心, 4. 西藏自治区人类适应高原转化医学研究重点实验室, 西藏自治区 拉萨 850000)

MA Qin – qin^{1,2,4},
ZHANG Rui^{1,2,4},
GESANG Luo – bu^{1,2,3}

(1. Xizang Autonomous Region People's Hospital, 2. High Altitude Medical Research Institute of Xizang Autonomous Region, 3. High Altitude Medical Research Institute of Xizang Autonomous Region, 4. Key Laboratory of Transitional Medicine for Human Adaptation to the High – Altitude of Xizang Autonomous Region, Xizang Autonomous Region People's Hospital, Lhasa 850000, Xizang Autonomous Region, China)

基金项目: 西藏自治区科技厅基金资助项目 (XZ202401JD0013 和 XZ202501YD0014)

作者简介: 马琴琴 (1995 –), 女, 研究实习生, 主要从事药代动力学相关的研究和

工作

通信作者: 格桑罗布, 主任医师, 博士生导师
MP: 13549010066
E – mail: kelsangnorbu@hotmail.com

摘要:高原环境以低氧、低温、高辐射和低湿度为特征, 其中低氧对人体生理功能影响尤为显著。心血管疾病作为高原地区常见慢性病, 严重威胁生命健康。目前药物治疗是其主要干预手段, 但低氧环境会影响药物在体内的药代动力学过程, 影响用药安全性与疗效。因此, 研究高原低氧环境下心血管药物的药代动力学特征具有重要意义。鉴于当前相关研究尚不充分, 本文综述了高原低氧对心血管药物关键药代动力学参数的影响及其潜在作用机制, 旨在为高原地区心血管药物的合理应用提供理论依据。

关键词:心血管药物; 药代动力学; 高原; 低氧

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.22.017

中图分类号:R969.1

文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2025)22-3262-08

Abstract: The high – altitude environment is characterized by hypoxia, low temperatures, strong radiation, and low humidity, with hypoxia exerting profound effects on human physiological functions. Cardiovascular disease, a prevalent chronic condition in plateau regions, poses a serious threat to health. While pharmacotherapy is the primary intervention, the hypoxic environment significantly alters the pharmacokinetic processes of cardiovascular drugs *in vivo*, thereby compromising their safety and efficacy. Consequently, investigating the pharmacokinetic characteristics of cardiovascular drugs under high – altitude hypoxia is crucial. Given the current scarcity of research in this area, this review summarizes the impact of high – altitude hypoxia on key pharmacokinetic parameters of cardiovascular drugs and explores potential mechanisms of action, aiming to provide a theoretical basis for the rational clinical use of these drugs in plateau areas.

Key words: cardiovascular drugs; pharmacokinetics; high – altitude; hypoxia

医学界定海拔 2500 米以上为高原^[1]。我国高原环境以低氧、低气压为主要特征, 低氧致组织缺氧是干扰机体生理功能的核心因素, 对心血管系统影响显著, 使高原居民高血压等心血管疾病患病率显著增高, 临床以抗高血压药等治疗为主^[2]。随着高海拔地区活动人口增加, 高原低氧环境对药物药代动力学的影响受关注。高原应激引发的肺泡氧分压降低等生理改变, 可能干扰药物吸收、分布等过

程,改变其药代动力学特征,影响疗效^[3]。不同心血管药物在该环境下的药代动力学参数变化差异显著,而其是指导临床给药方案的核心依据,故系统研究高原环境下心血管药物的药代动力学特征有重要临床价值。目前平原地区相关研究较充分^[4-5],虽有高原环境药物动力学变化的零星报道^[6],但针对心血管药物的系统性研究仍匮乏。本文综述高原低氧对其影响的最新进展,旨在为高原临床合理用药等提供依据,及为深入探究相关人体药代动力学特征奠定基础。

1 高原低氧环境对心血管系统的影响

平原居民急进高原后,低氧构成核心生理应激^[7]。心血管系统作为氧输送的核心枢纽,对高原低氧呈现高度敏感性^[8]。其通过代偿性调节(心率增快、心输出量波动、血管张力改变、红细胞增多及血液流变学异常)维持机体供氧^[9-12],但可能增加一些心

血管问题的风险。
因此,高原应用心血管药物需考虑低氧环境对心血管系统的影响,并根据需要进行调整,以确保患者得到安全有效的治疗。建议心血管病患者进入高原前行心肺功能风险评估,并制定针对性防护策略以减轻低氧相关心血管损害。

2 高原低氧环境对心血管药物药代动力学参数的影响

近年研究已揭示多种药物(磺胺甲恶唑、对乙酰氨基酚、盐酸二甲双胍、地西泮、地塞米松等)在缺氧条件下的药代动力学特征^[13-16]。但由于实验条件的限制,仅有少部分针对某些心血管相关药物在高原地区和平原地区的药代动力学差异性进行了比较研究,部分心血管药物在低氧环境下的药代动力学参数变化如表 1 所示:

表 1 低氧环境下心血管药物代谢参数的变化
Table 1 Changes in cardiovascular drug metabolism parameters under hypoxic conditions

实验对象	药物	缺氧条件	给药途径	MRT	C _{max}	T _{1/2}	T _{max}	AUC	V	CL	参考文献
健康志愿者	苯磺酸氨氯地平	高原世居藏族组(3650 m)	口服	-	-	-	↓	-	-	-	[17]
健康志愿者	呋塞米	急进高原组(3600 m)	口服	↓	↓	↑	-	↓	-	↓	[18]
大鼠	普萘洛尔	平原组(55 m),急进高原组(4010 m)	灌胃	↑	↑	↑	-	↑	↓	↓	[19-20]
大鼠	美托洛尔	平原组(55 m),急进高原组(4010 m)	灌胃	↑	-	↑	↑	-	-	-	[20]
大鼠	呋塞米	平原组(55 m),急进高原组(4010 m)	灌胃	↑	↑	↑	↓	↑	-	↓	[21]
大鼠	硝苯地平	常氧组(海拔 390 m)、急性低氧组(海拔 4300 m)	灌胃	-	-	↑	-	↑	-	↓	[22]
大鼠	波生坦	常氧组(海拔 390 m)、急性低氧组(海拔 4300 m)	灌胃	-	-	↑	-	↑	-	↓	[22]
大鼠	辛伐他汀	常氧组(海拔 390 m)、急性低氧组(海拔 4300 m)、慢性低氧组(海拔 4300 m)	灌胃	-	-	↑	-	↑	-	↓	[22]
大鼠	阿托伐他汀钙	暴露在低压氧舱 14 d,模拟海拔(5500 m)	灌胃	↓	↑	-	-	↑	↓	-	[23]
大鼠	西地那非	低海拔组(50 m)、短期暴露组 1(2300 m)、短期暴露组 2(4300 m)	灌胃	↑	↑	↑	-	↑	↓	↓	[24]
大鼠	阿司匹林	平原组(1500 m),高原组(4100 m)	灌胃	-	↑	-	-	↑	-	-	[25]

注:↑:升高;↓:降低;-:无变化或缺少数据;MRT(Mean residence time):平均驻留时间;C_{max}(Maximum concentration):最大血药浓度;T_{1/2}(Half-life):半衰期;T_{max}(Time to maximum concentration):达峰时间;AUC(Area under the curve):药-时曲线下面积;V(Apparent volume of distribution):表观分布容积;CL(Clearance):清除率。

高原低氧环境不仅会改变药物的药代动力学参数,还可能直接影响其疗效。高子昭等^[26]的研究显示,与平原地区使用相同剂量的硝苯地平相比,高原环境下该药对血压控制的总有效率下降 31.47%,对心率指标的控制效果下降 23.69%,表明其在短期内未能有效控制血压,并伴随心率加快。黄琴等^[27]的研究结果表明,阿托伐他汀的清除率(clearance, CL)和表观分布容积(apparent volume of distribution, V)分别与总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的变化率呈正相关,提示较低的 CL 和 V 值

与更好的降脂疗效相关。此外,SUN 等^[25]的动物实验研究指出,高原环境增强了阿司匹林对血小板栓素 B2 生成的抑制作用,这与该药在高海拔环境下吸收增加的现象一致。因此,大鼠表现出更高的出血倾向,提示在高原使用阿司匹林时需密切监测血药浓度。
综上所述,高原低氧环境能够显著影响药物的药代动力学特征。多数药物表现出药-时曲线下面积(area under the curve, AUC)、半衰期(half-life, T_{1/2})以及平均驻留时间(mean residence time, MRT)增加,同时 CL 降低。低氧很可能是导致高海拔地区

药物药代动力学参数改变的关键因素,并可能进一步影响这些药物的安全性与有效性。然而,目前大多数相关研究基于动物模型(如大鼠),也有学者针对人体在低氧环境下药物代谢状况展开研究,其药物代谢变化结果有着不同表现。由于动物与人体内药物代谢酶其活性水平有着较大区别,其作用机制与人类可能存在差异。在开展人体研究时,还需综合考虑种族、饮食习惯等多种因素的影响。此外,现有关于高原环境下心血管药物药代动力学研究,多采用低压氧舱模拟高原条件,难以完全还原真实高原环境(低压、低氧和紫外辐射强等)中的复杂情况。研究的药物也多集中于少数高原常用药物(如硝苯地平、普萘洛尔等),而对于利伐沙班等新型抗凝药物的研究几乎处于空白状态。因此,为更好地指导高原地区临床合理用药,扩大研究药物范围、深入探索不同药物在高原低氧环境下的药代动力学特征,具有重要的现实意义与研究价值。

3 缺氧条件下药物代谢变化的机制

缺氧条件下大多数药物的代谢都会减慢,这些代谢过程可能会受到多种因素的影响。缺氧对药物代谢的影响机制主要涉及高原缺氧环境下的肠道菌群失衡、药物代谢酶活性改变及药物转运体功能异常,以下从这三方面展开详细阐述。

3.1 高原缺氧环境对肠道菌群的影响

肠道菌群作为宿主共生的复杂微生物群落,在药物代谢中发挥重要作用^[28]。高原低氧环境可致肠道微生物生态失衡,主要表现为:①代谢功能抑制,降低菌群代谢活性,导致阿司匹林等药物吸收异常^[29];②菌群结构失衡,如多样性降低与功能群改变(ZHANG等证实硝苯地平生物利用度升高与菌群组成变化直接相关)^[30];③生物转化紊乱:改变药物暴露特征,如普萘洛尔半衰期延长^[20]。

越来越多的研究发现肠道微生物菌群主要通过两种潜在的机制影响药物代谢。肠道微生物群能分泌多种酶,直接催化药物代谢,影响药物在体内的吸收和代谢过程。其中, β -葡萄糖醛酸酶是肠道微生物群产生的主要酶类之一,它能催化葡萄糖醛酸缀合物水解,在人体胃肠道药物代谢中发挥着关键作用^[31]。肠道菌群也可通过调节宿主药物代谢酶及转运体的表达间接作用于药物生物转化^[32-33]。ISHII等报道了肠道菌群可能影响细胞色素P450 3A(cytochrome P450 3A, CYP3A)的表达^[34]。也有研究表明,肠道菌群可以产生胆汁盐水解酶来水解胆汁酸,从而影响胆汁酸池的稳定性。肠内的胆汁酸也可以通过

肠肝循环作用于肝脏。胆汁酸是胆汁酸核受体和维生素D受体的重要配体。不同的胆汁酸具有不同的配体选择性,核受体的激活可以调节肝脏药物代谢酶CYP3A的表达^[35]。

研究表明,肠道菌群环境改变会影响核受体的表达与活性,进而调控药物代谢酶和转运蛋白的转录,影响药物体内代谢。因此,研究高海拔缺氧环境下肠道菌群对药物代谢的影响,可预测药物代谢情况、避免不良反应,对高原临床用药安全意义重大。

3.2 高原缺氧环境对肝药酶的影响

肝药酶是影响药物代谢的主要因素之一,近年来低氧对药物代谢酶的影响引起广泛关注^[36]。CYP450作为体内药物代谢的关键酶,对氧浓度极为敏感。研究表明,低氧环境会显著改变其表达或活性,低氧对CYP450酶活性和表达的影响,见表2。

此外,在低氧环境中,一些细胞因子和核受体(nuclear receptors, NRs)的改变也会影响P450酶的活性,从而影响药物代谢^[47-48]。细胞因子如白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1),肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF),干扰素(Interferon, IFN),促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)以及缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)的分泌显著增加,这些因子进入细胞核后,能够调控CYP450酶的活性及其表达水平^[49]。当在培养体系中加入抗IFN- γ 和IL-1 β 的抗体时,CYP1A1和CYP1A2的下调现象被抑制,而EPO则促进了CYP3A6的上调^[50]。HIF-1由 α 和 β 两个亚基构成,HIF-1 α 在正常氧条件下几乎不表达,但在缺氧环境中其表达迅速升高,随后与HIF-1 β 结合形成二聚体,进而抑制HIF-1/AhR异源二聚体的形成及CYP1A的表达^[51]。已有研究证明核受体(nuclear receptors, NRs),对CYPs的表达和活性有一定影响^[52]。组成型雄甾烷受体(constitutive androstane receptor, CAR)和孕烷X受体(pregnenolone X receptor, PXR)是重要的核受体。CAR主要调控CYP2B、CYP1A和CYP3A的基因转录。PXR和CAR均可调控CYP2C9、CYP2C19和CYP2C18的表达。

另外高原低氧对II相代谢酶的影响也有一定报道,通过对比不同海拔高度下大鼠NAT2酶的变化特征发现,无论是在2800 m还是4300 m的高原环境中,大鼠NAT2的酶活性及其表达水平均呈现明显降低趋势^[41]。此外,研究还观察在急性低氧和慢性低氧条件下,大鼠肝脏UGT1A1的蛋白表达量均出现显著下降^[44]。这些发现表明,高原低氧环境可能通过

表 2 低氧环境对 CYP450 酶表达和活性的影响

Table 2 Effects of hypoxic environment on the expression and activity of CYP450 enzymes

种属	缺氧条件	酶	活性	表达	参考文献
家兔	急性暴露于氧浓度(FiO ₂)为 12% 的环境中 24 h	CYP450	↓	—	[37]
家兔	低压氧舱模拟高原低氧环境急性缺氧(48 h)	CYP1A1	↓	↓	[38]
		CYP1A2			
		CYP3A6		↑	
家兔	急性暴露于氧浓度(FiO ₂)为 8% 的环境中 48 h	CYP1A1	—	↓	[39]
		CYP1A2			
		CYP2B4			
		CYP2C5			
		CYP2C16		↑	
		CYP3A6			
家兔	急性暴露于中度缺氧环境中 48 h	CYP2B4	↓	↓	[40]
		CYP2B6			
		CYP2C5			
		CYP2C9			
		CYP2C16			
		CYP2C19			
大鼠	2 800 m 和 4 300 m 海拔环境下慢性低氧	CYP2D1	↑	↑	[41]
		CYP3A1	↓	↓	
		CYP2E1			
		CYP3A1			
		CYP2E1			
	2 800 m 和 4 300 m 海拔环境下急性低氧	CYP2D1	—	—	
		CYP3A1			
		CYP2E1			
大鼠	慢性缺氧	CYP2E1	↓	—	[42]
		CYP3A1			
	急性缺氧	CYP2E1	—	—	
		CYP3A1			
大鼠	急性缺氧	CYP3A4	↓	—	[43]
大鼠	2 800 m 和 4 300 m 海拔的高原环境	NAT2	↓	↓	[41]
大鼠	急性低氧和慢性低氧条件	UGT1A1	—		[44]
人	暴露于海拔 4 559 m 处高原低氧环境中 7 天	CYP1A2	—	—	[45]
		CYP2C19			
		CYP2D6	↓		
		CYP3A4			
人	急性缺氧	CYP3A4	—	—	[46]

注: ↑: 上升; ↓: 下降; —: 无变化

影响Ⅱ相代谢酶的表达和活性,进而影响机体的代谢功能。以上的一些研究表明,高原低氧在高海拔地区药物的药代动力学变化中起着关键作用。

3.3 高原缺氧环境对药物转运体的影响

药物跨膜转运是其药效产生的关键环节,主要依赖三类机制:被动扩散、载体介导转运(含促进扩散与主动转运)及膜动转运。其中载体转运由两类蛋白介导:①ATP 结合盒(ATP-binding cassette, ABC)家族转运体:ATP 驱动外排药物,降低胞内浓度;②溶质载体(solute carriers, SLC)转运体:易化底物内流,增加胞内蓄积。二者在特定组织的极性表达共同调控药物的吸收、分布与清除动力学。

实验数据表明,氧气浓度降低会对药物转运体的表达产生显著影响。在家兔模型中,当氧气浓度维持在 8% 并持续作用 48 h 后,肝脏组织内多重耐药基因 1(multidrug resistance 1, MDR1)蛋白水平呈现明显上升趋势^[42]。针对大鼠的实验进一步验证了这一现象,DOPP 等^[53]研究发现,在低氧条件下,大鼠肝脏 MDR1 mRNA 的相对表达量显著增加。通过高原环境模拟实验,研究人员观察到 MDR1 在不同组织中的表达呈现差异性:小肠组织中其蛋白和 mRNA 表达分别减少了 71.3% 和 50.1%,而肝脏组织则分别提高了 1.33 和 1.15 倍,肾脏组织分别增加了 1.83 和 0.49 倍^[54-55]。周雪姣^[56]利用 SD 大鼠进行的研究显示,

高原低氧环境对MDR1、多药耐药相关蛋白1(multi-drug resistance-associated protein 1, MRP1)和乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)等药物转运体均产生显著影响,其蛋白和mRNA表达均出现下降,这可能引起底物外排减少和肠道吸收增加。值得注意的是,低氧暴露时长同样是调节药物转运体表达的关键变量,在模拟海拔5000米的环境中,无论是24小时还是72小时,大鼠体内的肽转运蛋白1(peptide transporter 1, PEPT1)、有机阴离子转运多肽1B1(organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1)、有机阴离子转运蛋白1(organic anion transporter 1, OAT1)、有机阳离子转运蛋白1(organic cation transporter 1, OCT1)、MDR1和多药耐药性相关蛋白2(multidrug resistance-associated protein 1, MRP2)等转运体的表达均呈现上升趋势^[57]。延长低氧时间能增加MRP2在肠道和肝脏内蛋白表达。MRP2的表达在低氧暴露24 h后增加,在低氧暴露72 h后减少^[58]。据LI等人^[59]的实证分析,当家兔处于缺氧条件持续48小时后,MDR1的生成量显著增加了85%。罗冰峰等^[55]的实验进一步证实,在模拟急性高原缺氧环境中,肝细胞内MDR1和MRP2的蛋白及mRNA水平均呈现时间依赖性增长,其中24小时达到最高值,随后在72小时逐步下降。这种变化趋势可能与缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)的转录调节机制有关,体现了肝细胞对急性缺氧环境的适应性调节。由此可见,缺氧对药物转运体表达的作用具有复杂性,主要受个体差异和缺氧持续时间两个关键因素的影响。

当前研究表明,缺氧对药物转运体的调节主要涉及HIF-1、NF- κ B通路、核受体及炎症因子。相关研究显示,低氧环境下HIF、p53蛋白(tumor protein p53, TP53)、MAPK及NF- κ B通路会促使MDR1表达上调,且可同时诱导细胞内HIF-1和MRP1的mRNA表达,如HepG2细胞中过表达HIF-1后,MRP1的mRNA表达显著升高^[60-61]。

3.4 肠道菌群介导药物代谢的机制

在高海拔缺氧环境中,肠道微生物群会发生紊乱,从而导致肠道微生物群的组成和结构发生变化。首先,在缺氧条件下,肠道微生物群可能会发生改变,进而导致关键菌株和代谢产物的结构和数量发生变化。胆汁酸是体内一种重要的功能性代谢产物,由肠道菌群调节。初步研究发现,高原低氧环境会导致大鼠肠道菌群的物种多样性降低,而粪便革兰氏染色结果显示,革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的数量均呈下

降趋势。这可能会导致肠道中产生胆盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)的细菌数量减少。胆盐水解酶值降低会导致结合型胆汁酸的解离减弱,从而导致结合型胆汁酸含量增加以及肠道中游离胆汁酸含量上升。胆汁酸含量减少,进而引发肠道胆汁酸紊乱^[62]。有研究证实了高原缺氧引起的胆汁酸组成失衡是小肠FXR表达增加的潜在机制,并提出了“肠道菌群-胆汁酸-FXR轴”通路。FXR对CYP3A1的负调控作用也在细胞模型中得到了验证^[63]。

核受体是酶和转运体活性的主要调节因子,肠道微生物代谢物可作为信号分子通过激活核受体间接调节药物代谢。例如,石胆酸(lithocholic Acid, LCA)作为PXR和CAR的主要胆汁酸配体,可诱导二者激活并调节药物转运体表达;肠道微生物群产生的安多丙酸和色氨酸代谢物作为内源性配体,能激活PXR和AHR,进而调控靶基因MDR1的表达^[64-65]。

低氧环境下,药物代谢关键因素(代谢酶、药物转运体、肠道菌群)及HIF-1、miRNA、炎症因子均会发生变化。本研究认为,药物代谢酶、转运蛋白与HIF-1、炎症因子、核受体存在相互作用,其机制为多因素调节。目前相关研究较少,多因素调控机制研究将成为低氧环境药物代谢动力学的新方向,也为该领域参数变化研究提供理论依据。

4 讨论与展望

随着进入高海拔地区的人群日益增多,高原低氧环境下的药物代谢变化已成为研究热点。从平原急进高原时,机体在急性或慢性缺氧胁迫下,易引发不同程度的高原病。另外,低氧环境会显著改变心血管系统的生理状态,进而可能影响药物的体内过程,本文综述了高海拔暴露后生理和药代动力学的一系列变化,并深入探讨了其背后涉及肝药酶、药物转运体及肠道菌群的相互作用机制。目前,关于高原环境下心血管药物药代参数变化的研究存在局限:仅涉及极少数高原常用心血管药物,但对其它新型抗凝药物的研究几乎处于空白,并且研究多依赖低压氧舱模拟高原环境,难以反映真实高原情况包括强烈的紫外线辐射、温度变化等其他因素对肠道微生物群和药物代谢的影响;研究对象以大鼠等哺乳动物为主,人体药代动力学参数研究较少。另外尽管人体研究虽能提供更多信息,但因高海拔对受试者存在健康风险(如引发急性高原病等)及伦理问题,面临挑战,限制了相关研究。由于高海拔地区具有多样化的地理和民族特征,目前的研究尚未充分考虑不同人群和个体之间的差异,导致对整体人群的全面理解不足。机制方面,

在现有的研究中,高海拔环境对药物代谢酶的影响,尤其是关键代谢酶(如肝脏中的细胞色素 P450 酶)的调控机制,已得到了一定程度的了解。同时,关于转运体在高海拔环境中对药物吸收、分布和排泄的作用的一些重要发现也已取得。此外,肠道微生物群作为药物代谢中的一个新兴因素,在高海拔环境中的作用逐渐受到关注,但是,高海拔环境中的药物代谢酶的具体调控机制尚未得到充分理解,尤其是在分子和细胞层面。深入理解这些机制对于揭示高海拔环境对药物代谢的影响至关重要。目前,已经有研究者利用新方法去开展研究,EWELINA 等^[66]开发一种能够从唾液中测定拉莫三嗪浓度的方法,这将显著提高采样过程中的患者舒适度。LUO 等^[67]探究益生菌对非酒精性脂肪性肝病大鼠肠道微生物群的调节作用,结果表明,益生菌调节大鼠胆汁酸受体肠道微生物/法尼醇 X 受体/生长因子 15 信号通路,缓解了高脂饮食小鼠的非酒精性脂肪性肝病。NAGARAJA 等^[68]建立了适用于韩国患者地高辛药代动力学的群体模型,明确了药代动力学参数与人口统计学数据以及患者特异性协变量之间的关系。因此,未来需利用新方法和理论,安全有效地开展更多人体药代动力学研究,尤其要关注高原缺氧环境下预防或治疗心血管疾病药物的药代动力学,以明确高海拔暴露对药代动力学的临床意义。

参考文献:

- [1] 张建起,石蕊,张芯,等.高原环境对心血管系统的影响及其防治措施[J]. 武警医学, 2022, 33(9): 812—817.
- [2] 马明仁,庄凯鹏,王菲,等.高原低氧环境致心血管系统损伤与微小 RNA 的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2022, 27(05): 481—485.
- [3] ZHOU X, NIAN Y, QIAO Y, *et al.* Hypoxia plays a key role in the pharmacokinetic changes of drugs at high altitude [J]. *Curr Drug Metab*, 2018, 19(11): 960—969.
- [4] 张晓蕊,孙雅晴,赵晴,等.替格瑞洛药代动力学及血药浓度测定方法的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(23): 2902—2906.
- [5] 刘岳,汪芳.沙库巴曲缬沙坦的药代动力学和药效学特点[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(02): 198—200.
- [6] 黄隆基,张晓静,罗林,等.高原环境对格列酮药代动力学参数的影响[J]. 浙江大学学报(医学版), 2022, 51(04): 389—396.
- [7] 高子昭,王荣,赵安鹏.高原环境影响治疗监测药物代谢的研究进展[J]. 药实践杂志, 2020, 38(2): 105—109.
- [8] MIKOAJCZAK K, KAROLINA C, PILECKI W, *et al.* The impact of temporary stay at high altitude on the circulatory system [J/OL]. *J Clin Med*, 2021, 10(8): 1622. 2021-04-12 [2025-07-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33921196/>.
- [9] 范媛媛,吴岑岑,祖凌云.高海拔环境对心血管系统生理指标及疾病的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 10(13): 1267—1269.
- [10] BILO G, CARAVITA S, TORLASCO C, *et al.* Blood pressure at high altitude: Physiology and clinical implications [J]. *Kardiol Pol*, 2019, 77(6): 596—603.
- [11] STEMBRIDGE M, AINSLIE P N, SHAVE R. Mechanisms underlying reductions in stroke volume at rest and during exercise at high altitude [J]. *Eur J Sport Sci*, 2016, 16(5): 577—584.
- [12] SAREBAN M, PERZ T, MACHOLZ F, *et al.* Preserved right ventricular function but increased right atrial contractile demand in altitude-induced pulmonary hypertension [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(1): 1069—1076.
- [13] 李向阳,刘永年,李永平,等.磺胺甲噁唑在平原汉族、高原世居汉族和藏族健康人体的药物代谢动力学研究[J]. 药学报, 2011, 46(09): 1117—1122.
- [14] ZHU J B, YANG J X, NIAN Y Q, *et al.* Pharmacokinetics of acetaminophen and metformin hydrochloride in rats after exposure to simulated high altitude hypoxia [J/OL]. *Frontiers in pharmacology*, 2021, 12: 692349. 2021-06-18 [2025-07-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34220516/>.
- [15] SHEN X, LI G, WANG L, *et al.* Quantification of acipimox in plasma and tissues by LC-MS/MS: Application to pharmacokinetic comparison between normoxia and hypoxia [J/OL]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6413. 2022-09-28 [2025-07-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36234950/>.
- [16] GONG W, LIU S, XU P, *et al.* Simultaneous quantification of diazepam and dexamethasone in plasma by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic comparison between normoxic and hypoxic rats [J]. *Molecules*, 2015, 20(4): 6901—6912.
- [17] 张瑞,格桑罗布,黄菊,等.高原世居藏族健康人苯磺酸氨氯地平的药代动力学特征研究[J]. 中国医药, 2023, 18(9): 1381—1385.
- [18] ARANCIBI A, NELLAELLA G M, PAULO S C, *et al.* Effects of high altitude exposure on the pharmacokinetics of furosemide in healthy volunteers [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2024, 42(6): 314—320.
- [19] 李文斌,贾正平,谢华,等.急进高原对普萘洛尔药代动力学参数的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2013, 38(9): 909—914.
- [20] 张娟红,王荣,谢华,尹强,等.急进高原对普萘洛尔和美托洛尔在大鼠体内药代动力学的影响[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(11): 1616—1620.
- [21] 李文斌,王荣,谢华,等.急进4010米高原对呋塞米药代动力学参数的影响[J]. 药学报, 2012, 47(12): 1718—1721.
- [22] ZHU J, DUAN Y, DUO D, *et al.* High-altitude hypoxia influences the activities of the drug-metabolizing enzyme CYP3A1 and the pharmacokinetics of four cardiovascular system drugs [J/OL]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(10): 1303.
- [23] 黄琴,罗林,王兆彦,等.高原缺氧对阿托伐他汀钙在高脂血症大鼠体内药代动力学及药效学的影响[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(7): 1227—1233.

- [24] ZHANG J, WANG R. Changes in CYP3A4 enzyme expression and biochemical markers under acute hypoxia affect the pharmacokinetics of sildenafil [J/OL]. *Front Physiol*, 2022, 13: 755769. 2022 - 01 - 27 [2025 - 07 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35153825/>.
- [25] SUN Y M, ZHANG Z H, ZHAO A P, *et al.* Effects of intestinal flora on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aspirin in high - altitude hypoxia [J/OL]. *Plos One*, 2020, 15 (3): e0230197. 2020 - 03 - 12 [2025 - 07 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32163488/>.
- [26] 高子昭. 高原低氧对硝苯地平药动学及血压变化的相关性研究[D]. 宁夏 银川:宁夏医科大学, 2021.
- [27] 黄琴. 高原低氧环境对阿托伐他汀药动学及药效学的影响研究[D]. 甘肃 兰州:兰州大学, 2023.
- [28] MARCHESI J R, RAVEL J. The vocabulary of microbiome research: A proposal [J/OL]. *Microbiome*. 2015, 3: 31. 2015 - 07 - 30 [2025 - 07 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26229597/>.
- [29] ZHANG J H, SUN Y M, WANG R, *et al.* Gut microbiota - mediated drug - drug interaction between amoxicillin and aspirin [J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 16194. 2019 - 11 - 07 [2025 - 07 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31700098/>.
- [30] ZHANG J, CHEN Y, SUN Y, *et al.* Plateau hypoxia attenuates the metabolic activity of intestinal flora to enhance the bioavailability of nifedipine[J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 1175—1181.
- [31] POLLET R M, D'AGOSTINO E H, WALTON W G, *et al.* An atlas of β - Glucuronidases in the human intestinal microbiome[J]. *Structure*, 2017, 25(7): 967—977.
- [32] PAVLOVIĆ N, GOLOČORBIN - KON S, DANIĆ M, *et al.* Bile acids and their derivatives as potential modifiers of drug release and pharmacokinetic profiles [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1283—1305. 2018 - 11 - 08 [2025 - 07 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30467479/>.
- [33] ZARRINPAR A, CHAIX A, XU Z Z, *et al.* Antibiotic - induced microbiome depletion alters metabolic homeostasis by affecting gut signaling and colonic metabolism[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2872.
- [34] ISHII M, TODA T, IKARASHI N, *et al.* Effects of intestinal flora on the expression of cytochrome P450 3A in the liver[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2012, 132(3): 301—310.
- [35] JUŘICA J, DOVRTĚLOVÁ G, NOSKOVÁ K, *et al.* Bile acids, nuclear receptors and cytochrome P450 [J]. *Physiol Res*, 2016, 65(4): S427—S440.
- [36] 李向阳, 刘永年, 袁明, 等. 高原低氧对药物代谢酶 CYP2C9 和 2C19 活性及蛋白表达的影响 [J]. *药学报*, 2012, 47(2): 188—193.
- [37] PROULX M, SOUICH P D. Acute moderate hypoxia in conscious rabbits: Effect on hepatic cytochrome P450 and on reactive oxygen species [J]. *J Pharm & Pharmacol*, 2011, 47(5): 392—397.
- [38] KURDI J, MAURICE H, EL - KADI A O, *et al.* Effect of hypoxia alone or combined with inflammation and 3 - methylcholanthrene on hepatic cytochrome P450 in conscious rabbits [J]. *Br J Pharmacol*, 1999, 128(2): 365—373.
- [39] FRADETTE C, BATONGA J, TENG S, *et al.* Animal models of acute moderate hypoxia are associated with a down - regulation of CYP1A1, 1A2, 2B4, 2C5, and 2C16 and up - regulation of CYP3A6 and P - glycoprotein in liver [J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35(5): 765—771.
- [40] FRADETTE C, DU S P. Hypoxia - inducible factor - 1 and activator protein - 1 modulate the upregulation of CYP3A6 induced by hypoxia [J]. *Br J Pharmacol*, 2003, 140(6): 1146—1154.
- [41] LI X, WANG X, LI Y, *et al.* Effect of exposure to acute and chronic high - altitude hypoxia on the activity and expression of CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and NAT2 in rats [J]. *Pharmacology*, 2014, 93(2): 76—83.
- [42] DUAN Y, ZHU J, YANG J, *et al.* A decade's review of miRNA: A center of transcriptional regulation of drugmetabolizing enzymes and transporters under hypoxia [J]. *Curr Drug Metab*, 2021, 22(9): 709—725.
- [43] ZHU J B, DUAN Y B, DUO D L, *et al.* High - altitude hypoxia influences the activities of the drug - metabolizing enzyme CYP3A1 and the pharmacokinetics of four cardiovascular system drugs [J/OL]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(10): 1303. 2022 - 10 - 21 [2025 - 07 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36297415/>.
- [44] DUAN Y B, ZHU J B, YANG J X, *et al.* Regulation of high - altitude hypoxia on the transcription of CYP450 and UGT1A1 mediated by PXR and CAR [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 574176. 2020 - 09 - 17 [2025 - 07 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33041817/>.
- [45] JÜRGENS G. Acute hypoxia and cytochrome P450 - mediated hepatic drug metabolism in humans [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2002, 71(4): 214—220.
- [46] STREIT M, GOGGELMANN C, DEHNERT C, *et al.* Cytochrome P450 enzyme - mediated drug metabolism at exposure to acute hypoxia (corresponding to an altitude of 4 500 m) [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005, 61(1): 39—46.
- [47] FRADETTE C, DU S P. Effect of hypoxia on cytochrome P450 activity and expression [J]. *Curr Drug Metab*, 2004, 5(3): 257—271.
- [48] 王梦悦, 李向阳. 高原低氧影响心血管药物体内代谢的研究进展 [J]. *医药导报*, 2024, 43(6): 935—940.
- [49] JÜRGENS G, CHRISTENSEN H R, LOFT S, *et al.* Acute hypoxia and cytochrome P450 - mediated hepatic drug metabolism in humans [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2002, 71(4): 214—220.
- [50] DUAN Y, ZHU J, YANG J, *et al.* A decade's review of miRNA: A center of transcriptional regulation of drugmetabolizing enzymes and transporters under hypoxia [J]. *Curr Drug Metab*, 2021, 22(9): 709—725.
- [51] Merry H E, Phelan P, Doaks M, *et al.* Functional roles of tumor necrosis factor - alpha and interleukin 1 - Beta in hypoxia and reoxygenation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(4): 1200—1205.
- [52] COKIC B B, COKIC V P, SURECH S, *et al.* Nitric oxide and hypoxia stimulate erythropoietin receptor via MAPK kinase in endothelial cells [J/OL]. *Microvasc Res*, 2014, 92: 34—40.

- 2014-02-08 [2025-07-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24518819/>.
- [53] DOPP J M, MORAN J J, ABEL N J, *et al.* Influence of intermittent hypoxia on myocardial and hepatic P-glycoprotein expression[J]. *Pharmacotherapy*, 2009, 29(4): 365-372.
- [54] 李文斌, 罗冰峰, 王荣, 等. 缺氧大鼠小肠中 P-gp 的变化及其对左氧氟沙星吸收的影响[J]. *药学报*, 2016, 51(9): 1412-1416.
- [55] 罗冰峰, 尹强, 王荣, 等. 缺氧对大鼠药物转运体 MDR1、MRP2 表达的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(9): 1169-1174.
- [56] 周雪姣. 高原低氧对药物转运体 MDR1、MRP1 和 BCRP 的影响[D]. 青海 西宁: 青海大学, 2018.
- [57] 靳婷, 罗冰峰, 张晓云, 等. 缺氧对大鼠 6 种药物转运体基因表达影响的差异性研究[J]. *解放军药学报*, 2017, 33(4): 297-301.
- [58] GORCZYCA L, DU J, BIRCSAK K M, *et al.* Low oxygen tension differentially regulates the expression of placental solute carriers and ABC transporters [J]. *FEBS Lett*, 2021, 595(6): 811-827.
- [59] LI H, HE J, JIA W. The influence of gut microbiota on drug metabolism and toxicity [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, 12(1): 31-40.
- [60] 张明霞, 王荣, 李文斌, 等. 高原缺氧对药物转运体影响的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(3): 316-321.
- [61] LEE J W, BAE S H, JEONG J W, *et al.* Hypoxia-inducible factor (HIF-1) α : Its protein stability and biological functions [J]. *Exp Mol Med*, 2004, 36(1): 1-12.
- [62] QIU F, SUN Y, LI W, *et al.* A review on drug-metabolizing enzymes, transporters, and gut microbiota on pharmacokinetics in high-altitude environment[J]. *Curr Drug Metab*, 2025, 25(10): 719-733.
- [63] 张雅婷. 高原低氧条件下肠道菌群-胆汁酸-FXR 轴对大鼠小肠 CYP3A1 酶表达的影响研究[D]. 甘肃 兰州: 兰州大学, 2021.
- [64] TODA T, SAITO N, IKARASHI N, *et al.* Intestinal flora induces the expression of CYP3A in the mouse liver [J]. *Xenobiotica*, 2009, 39(4): 323-334.
- [65] IIIÉS P, KRASULOVÁ K, VYHLÍDALOVÁ B, *et al.* Indole microbial intestinal metabolites expand the repertoire of ligands and agonists of the human pregnane X receptor [J/OL]. *Toxicol Lett*, 2020, 334: 87-93. 2020-09-28 [2025-11-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002526/>.
- [66] DZIURKOWSK E, MICHALAK A, PLENIS A, *et al.* New method for the determination of lamotrigine in human saliva using SPE-LC-DAD [J]. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2025, 30(15): 3237.
- [67] LUO M, YAN J, WU L, *et al.* Probiotics alleviated nonalcoholic fatty liver disease in high-fat diet-fed rats via gut microbiota/FXR/FGF15 signaling pathway [J/OL]. *Journal of immunology research*, 2021, 2264737. 2021-08-17 [2025-07-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458376/>.
- [68] NAGARAJA N. V, PARK Y J, JEON S, *et al.* Population pharmacokinetics of digoxin in Korean patients. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 2000, 38(6): 291-297.

(收稿日期 2025-07-31)

· 科学文摘 ·

基于代谢与结构分析助力药物脱靶效应研究

引自: CHOWDHURY S, *et al.* Empowering drug off-target discovery with metabolic and structural analysis [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3390.

阐明细胞内药物靶点是一个困难的问题。虽然组学数据的机器学习分析是一种有前景的方法,但从大规模趋势到特定靶点仍然是一个挑战。在这里,我们开发了一个分层工作流程,基于代谢组学数据分析和生长拯救实验来聚焦特定靶点。我们运用该框架来理解多价二氢叶酸还原酶靶向抗生素化合物分化簇 15-3 (cluster of differentiation 15-3, CD15-3) 的细胞内分子相互作用。我们利用机器学习、代谢建模和蛋白质结构相似性分析全局代谢组学数据,以优先确定候选药物靶点。过表达和体外活性测定证实了其中一个预测候选靶点 6-羟甲基-7,8-二氢蝶呤焦磷酸激酶是 CD15-3 的脱靶效应靶点。这项研究展示了如何将已建立的机器学习方法与机理分析相结合,以提高药物靶点发现工作流程的分辨率,从而发现代谢抑制剂的脱靶效应。