

PX-478 改善辐照诱导的心肌细胞凋亡的作用

PX-478 ameliorates irradiation-induced apoptosis of cardiomyocytes

李启杨¹, 张尚祖¹, 李洋洋¹,
杨更强¹, 张利英^{1,2}

(1. 甘肃中医药大学 甘肃省高校重大疾病分子
医学与中医药防治研究重点实验室 敦煌医学与
转化教育部重点实验室, 甘肃 兰州 730000;
2. 甘肃省心血管病研究所, 甘肃 兰州 730050)

LI Qi-yang¹, ZHANG Shang-zu¹,
LI Yang-yang¹,
YANG Geng-qiang¹,
ZHANG Li-ying^{1,2}

(1. Key Laboratory for Molecular
Medicine of Major Diseases and The
Prevention and Treatment With
Traditional Chinese Medicine Research in
Gansu Colleges and Universities, Key
Laboratory of Dunhuang Medicine and
Transformation Ministry of Education,
Gansu University of Traditional Chinese
Medicine, Lanzhou 730000, Gansu
Province, China; 2. Gansu Institute of
Cardiovascular Diseases, Lanzhou
730050, Gansu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目
(82260882); 中国博士后科学基金
资助项目(2021M693794)

作者简介: 李启杨(1998-), 男, 博士研究生, 主
要从事中西医结合防治肿瘤的研究
工作

通信作者: 张利英, 教授, 硕士生导师
MP: 13669375649

E-mail: zhangliying201212@163.com

摘要:目的 研究缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)抑制剂(PX-478)改善辐射诱导的心肌细胞凋亡的有效性及其分子机制。方法 将H9c2细胞分为空白组、模型组、低剂量实验组和高剂量实验组。低剂量实验组和高剂量实验组分别用5和10 mol·L⁻¹的PX-478含药培养基培养,其他各组用正常培养基,培养24 h后,除空白组外,其余各组给予6 Gy X射线辐照建立放射性心脏损伤模型,继续培养24 h。用细胞计数-8法检测细胞活力,用蛋白质印迹法检测蛋白相对表达水平,用Annexin-V/PI流式凋亡检测法检测细胞的凋亡情况。结果 空白组、模型组、低剂量实验组和高剂量实验组的HIF-1 α 蛋白相对表达水平分别为0.89 $\pm$ 0.01、1.05 $\pm$ 0.01、0.64 $\pm$ 0.02和0.52 $\pm$ 0.02,水通道蛋白1(AQP1)蛋白相对表达水平分别为0.79 $\pm$ 0.02、0.94 $\pm$ 0.02、0.74 $\pm$ 0.01和0.59 $\pm$ 0.01,AQP4蛋白相对表达水平分别为0.89 $\pm$ 0.01、1.03 $\pm$ 0.01、0.68 $\pm$ 0.01和0.50 $\pm$ 0.01,B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)蛋白相对表达水平分别为0.78 $\pm$ 0.02、0.58 $\pm$ 0.02、1.00 $\pm$ 0.03和0.82 $\pm$ 0.03,Bcl-2关联X蛋白(Bax)蛋白相对表达水平分别为0.66 $\pm$ 0.01、0.96 $\pm$ 0.01、0.77 $\pm$ 0.01和0.27 $\pm$ 0.03,胱天蛋白酶3(Caspase-3)蛋白相对表达水平分别为0.83 $\pm$ 0.01、1.10 $\pm$ 0.01、0.71 $\pm$ 0.02和0.30 $\pm$ 0.01,凋亡率分别为(4.05 $\pm$ 0.60)%、(17.82 $\pm$ 0.63)%、(9.35 $\pm$ 0.41)%和(9.07 $\pm$ 0.57)%。空白组、低剂量实验组和高剂量实验组的上述指标与模型组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 P <0.05)。结论 PX-478可以通过抑制辐照后H9c2细胞HIF-1 α /AQP轴的异常激活,调节水液代谢,改善辐射诱导的心肌细胞水肿,减轻细胞凋亡。**关键词:** PX-478; 辐射; 放射性心脏损伤; 缺氧诱导因子-1 α ; 水通道蛋白1; 水通道蛋白4; 凋亡

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.03.008

中图分类号: R97 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)03-0335-05

Abstract: Objective To investigate the efficacy of the hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) inhibitor PX-478 in improving radiation-induced apoptosis in cardiomyocytes and to elucidate its molecular mechanisms. **Methods** H9c2 cells were divided into blank group, model group, experimental-L group and experimental-H group. The experimental-L, -H groups were cultured with PX-478 at concentrations of 5 and 10 mol·L⁻¹, respectively, while the other groups were cultured in normal medium. After 24 h of culture, all groups except the blank group were irradiated with 6 Gy X-rays to establish a model of radiation-induced cardiac injury and were subsequently cultured for another 24 h. Cell viability was assessed using the cell counting kit-8 assay; relative protein expression levels were determined

by Western blotting; and apoptosis was detected using Annexin V/PI flow cytometry. **Results** The relative expression levels of HIF-1 α protein in the blank group, model group, experimental-L group and experimental-H group were 0.89 ± 0.01 , 1.05 ± 0.01 , 0.64 ± 0.02 and 0.52 ± 0.02 ; the relative expression levels of aquaporin-1 (AQP1) protein were 0.79 ± 0.02 , 0.94 ± 0.02 , 0.74 ± 0.01 and 0.59 ± 0.01 ; AQP4 protein levels were 0.89 ± 0.01 , 1.03 ± 0.01 , 0.68 ± 0.01 and 0.50 ± 0.01 ; B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) protein levels were 0.78 ± 0.02 , 0.58 ± 0.02 , 1.00 ± 0.03 and 0.82 ± 0.03 ; Bcl-2-associated X protein (Bax) levels were 0.66 ± 0.01 , 0.96 ± 0.01 , 0.77 ± 0.01 and 0.27 ± 0.03 ; Caspase-3 levels were 0.83 ± 0.01 , 1.10 ± 0.01 , 0.71 ± 0.02 and 0.30 ± 0.01 ; the apoptosis rates were $(4.05 \pm 0.60)\%$, $(17.82 \pm 0.63)\%$, $(9.35 \pm 0.41)\%$ and $(9.07 \pm 0.57)\%$, respectively. The above indicators in the blank, experimental-L, experimental-H groups showed statistically significant differences compared to the model group (all $P < 0.05$). **Conclusion** PX-478 can improve radiation-induced cardiomyocyte edema and reduce apoptosis by inhibiting the abnormal activation of the HIF-1 α /AQPs axis in H9c2 cells after irradiation, thereby regulating fluid metabolism.

Key words: PX-478; radiation; radiation-induced heart disease; hypoxia inducible factor-1 α ; aquaporin 1; aquaporin 4; apoptosis

放射性心脏损伤(radiation-induced heart disease, RIHD)是头颈部及胸部肿瘤放疗时极易发生的心血管并发症,其主要病理损伤为心肌纤维化^[1]。现有的研究过度关注辐射引起的心肌纤维化,并不能为临床患者带来益处。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)是人体广泛存在的缺氧诱导因子,在应激时广泛参与物质运输、细胞凋亡等^[2]。水通道蛋白(aquaporins, AQPs)在多种心血管疾病进展中发挥作用^[3]。PX-478作为一种HIF-1 α 抑制药,可以缓解心肌炎和动脉粥样硬化^[4]。本研究旨在探讨PX-478抑制HIF-1 α /AQPs轴的异常激活减轻辐射诱导的心肌细胞凋亡,从而早期阻断RIHD的进展。

材料与方法

1 材料

细胞 H9c2细胞,购自苏州海星生物科技有限公司。

药品与试剂 PX-478,规格:每瓶10 mg,纯度: $\geq 98\%$,批号:HY-10231,美国MedChemExpress(MCE)生物科技有限公司生产;二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO),规格:每瓶50 mL,纯度: $\geq 99.5\%$,批号:D8371,北京索莱宝科技有限公司生产。细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8)试剂盒,深圳SUNVIEW生物科技公司生产;Annexin V-FITC/PI凋亡检测试剂盒,杭州联科生物技术股份有限公司生产; β -肌动蛋白(Anti- β -actin)抗体、HIF-1 α 抗体、B淋巴细胞瘤-2(B-cell

lymphoma-2, Bcl-2)抗体、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)抗体,均为美国ImmunoWay公司生产;水通道蛋白1(aquaporin1, AQP1)抗体、水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4)抗体,均为武汉三鹰生物技术有限公司生产;胱天蛋白酶3(Caspase-3)抗体,美国GeneTex公司生产。

仪器 IMARK酶标仪、Chemi Doc凝胶成像分析系统,均为美国Bio-Rad公司产品;XL-100流式细胞仪,美国Becton Dickinson公司产品。

2 实验方法

2.1 细胞培养

H9c2细胞用含有10%胎牛血清和1%双抗的DMEM培养基,置于37℃、5%CO₂的恒温加湿培养箱中培养。

2.2 模型构建^[5]

用不同剂量X射线0、2、4、6、8、16 Gy干预H9c2细胞24 h后,通过CCK-8和蛋白质印迹法筛选出可以诱导H9c2细胞损伤较为明显的X射线剂量。

2.3 细胞分组与处置方法^[6]

将生长密度达到80%的细胞,以适合浓度接种到6孔板,以正常培养基培养。将细胞分为空白组、模型组、低剂量实验组和高剂量实验组。培养24 h后,除空白组外,其余各组给予6 Gy X射线辐照,并将低剂量实验组用5 mol·L⁻¹的PX-478含药培养基培养,高剂量实验组用10 mol·L⁻¹的PX-478含药培养基培养,其他各组用正常培养基培养,培养24 h后收集细胞检测。

2.4 CCK-8法检测细胞活力^[6]

将对数生长期的H9c2细胞按每孔 2×10^3 个密度接种到96孔板,细胞贴壁后按照“2.3”中的处置方式

处理。检测前 1 h 每孔加入 CCK-8 液 10 μL , 置于培养箱孵育 1 h, 用酶标仪测定 450 nm 处的光密度 (optical density, OD) 值。细胞活力 = $(\text{OD}_{\text{给药组}} - \text{OD}_{\text{空白组}}) / (\text{OD}_{\text{对照组}} - \text{OD}_{\text{空白组}}) \times 100\%$ 。

2.5 蛋白质印迹法检测水液代谢关键蛋白的表达情况^[7]

按“2.3”给药方式处理 24 h 后, 用 RIPA 裂解 H9c2 细胞, 离心收集总蛋白。用二喹啉甲酸 (bicinchoninic acid, BCA) 法定量, 经十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳后, 将蛋白转至聚偏氟乙烯 (polyvinylidene fluoride, PVDF) 膜, 5% 脱脂牛奶室温封闭 2 h, TBST 洗膜, 室温孵育一抗 2 h, 含 Tris 和吐温的缓冲液 (tris buffered saline with Tween, TBST) 洗膜, 室温孵育二抗 1 h, TBST 洗膜后曝光。以 β -actin 为内参, 用 Image J 软件分析目的条带的灰度值, 检测 HIF-1 α 、AQP1、AQP4 和凋亡相关蛋白相对表达水平。

2.6 流式细胞术测定细胞凋亡情况^[8]

按“2.3”给药方式处理 24 h 后, 用不含乙二胺四乙酸 (ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA) 胰酶消化收集各组细胞, 以 1 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min 后, 用预冷磷酸盐缓冲液 (phosphate buffer solution, PBS) 重悬细胞, 继续上述条件离心后, 弃 PBS, 加入 1 $\times$ Binding Buffer 200 μL 重悬细胞, 并过滤转入流式上样管。每管加入 Annexin V-FITC 溶液 5 μL 和 PI 溶液 10 μL , 室温孵育 10 min, 再加入 1 $\times$ Binding Buffer 300 μL 后, 上机检测。

3 统计学处理

用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较用单因素方差分析法。

结 果

1 不同剂量 X 射线对 H9c2 细胞活力的影响

0 Gy 组、2 Gy 组、4 Gy 组、6 Gy 组、8 Gy 组和 16 Gy 组的细胞活力分别为 1.00 ± 0.03 、 0.95 ± 0.01 、 0.83 ± 0.02 、 0.82 ± 0.03 、 0.75 ± 0.01 和 0.78 ± 0.03 。与 0 Gy 相比, 2 Gy 及以上剂量均可明显抑制 H9c2 细胞的细胞活力 (均 $P < 0.01$)。

2 不同辐照剂量干预对 H9c2 细胞 HIF-1 α /AQPs 蛋白的影响

0 Gy 组、2 Gy 组、4 Gy 组、8 Gy 组和 16 Gy 组的 HIF-1 α 蛋白相对表达水平分别为 0.51 ± 0.01 、 0.79 ± 0.01 、 0.83 ± 0.01 、 1.43 ± 0.02 、 1.47 ± 0.02 和 0.98 ± 0.01 , AQP1 蛋白相对表达水平分别为 0.52 ± 0.01 、 0.56 ± 0.01 、 0.96 ± 0.01 、 1.07 ± 0.02 、

1.74 ± 0.01 和 1.22 ± 0.02 , AQP4 蛋白相对表达水平分别为 0.54 ± 0.01 、 0.80 ± 0.01 、 0.83 ± 0.01 、 1.43 ± 0.02 、 1.47 ± 0.02 和 1.43 ± 0.02 。与 0 Gy 相比, 2 Gy 及以上剂量均可显著升高 H9c2 细胞的 HIF-1 α 、AQP1、AQP4 蛋白的相对表达水平 (均 $P < 0.05$), 见图 1。

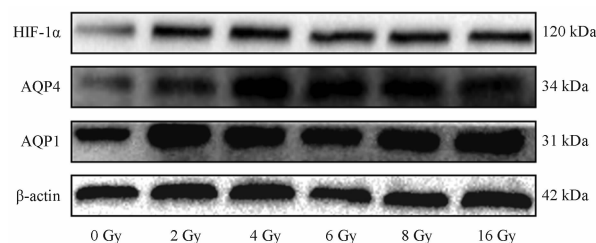


图 1 不同剂量 X 射线干预对 H9c2 细胞缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、水通道蛋白 1 (AQP1)、AQP4 蛋白表达的影响

Figure 1 Effects of different doses of X-ray intervention on the protein expression of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), aquaporin 1 (AQP1), AQP4 in H9c2 cells

3 PX-478 对 H9c2 细胞细胞活力的影响

0、5、10、20、40、80、160 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ PX-478 处理后细胞活力分别为 1.00 ± 0.03 、 1.02 ± 0.04 、 1.01 ± 0.04 、 0.94 ± 0.03 、 0.56 ± 0.04 、 0.16 ± 0.01 和 0.10 ± 0.01 。5、10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ PX-478 与 0 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ PX-478 相比, 未表现出明显抑制 H9c2 细胞活力 (均 $P > 0.05$), 20、40、80、160 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 处理后明显抑制 H9c2 细胞活力 (均 $P < 0.05$)。

低剂量实验组和高剂量实验组分别用 5 和 10 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 PX-478 含药培养基培养, 其余各组用正常培养基, 培养 24 h 后, 除空白组外, 其余各组给予 6 Gy X 射线辐照建立放射性心脏损伤模型, 继续培养 24 h。

空白组、模型组、低剂量实验组、高剂量实验组的 HIF-1 α 蛋白相对表达水平分别为 0.89 ± 0.01 、 1.05 ± 0.01 、 0.64 ± 0.02 和 0.52 ± 0.02 , AQP1 蛋白相对表达水平分别为 0.79 ± 0.02 、 0.94 ± 0.02 、 0.74 ± 0.01 和 0.59 ± 0.01 , AQP4 蛋白相对表达水平分别为 0.89 ± 0.01 、 1.03 ± 0.01 、 0.68 ± 0.01 和 0.50 ± 0.01 , Bax 蛋白相对表达水平分别为 0.66 ± 0.01 、 0.96 ± 0.01 、 0.77 ± 0.01 和 0.27 ± 0.03 , Bcl-2 蛋白相对表达水平分别为 0.78 ± 0.02 、 0.58 ± 0.02 、 1.00 ± 0.03 和 0.82 ± 0.03 , Caspase-3 蛋白相对表达水平分别为 0.83 ± 0.01 、 1.10 ± 0.01 、 0.71 ± 0.02 和 0.30 ± 0.01 。模型组与空白组相比, 细胞 HIF-1 α 、AQP1、AQP4、Bax、Caspase-3 蛋白相对

表达水平均显著增加(均 $P < 0.05$), Bcl-2 蛋白相对表达水平显著降低($P < 0.05$);低剂量实验组、高剂量实验组与模型组相比, HIF-1 α 、AQP1、AQP4、Bax、Caspase-3 蛋白相对表达水平均显著降低, Bcl-2 蛋白相对表达水平均显著升高(均 $P < 0.05$), 见图 2。

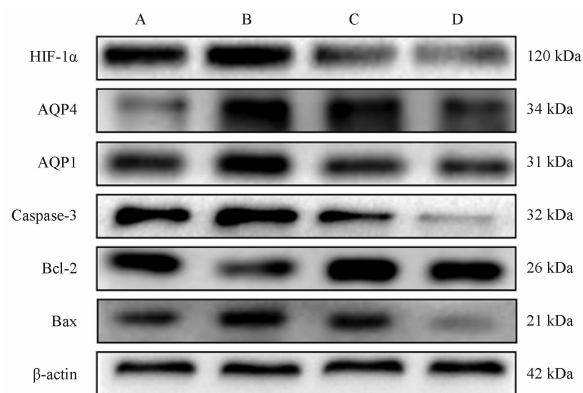


图 2 PX-478 干预对 H9c2 细胞 HIF-1 α 、AQP1、AQP4 和凋亡相关蛋白表达的影响

Figure 2 Effect of PX-478 intervention on the expression of HIF-1 α , AQP1, AQP4 and apoptosis-related proteins in H9c2 cells

A: Blank group, cells were cultured in normal medium; B: Model group, cells were cultured in normal medium and irradiated with 6 Gy X-rays; C-D: Experimental-L, -H groups, cells were cultured with PX-478 at concentrations of 5 and 10 mol $\cdot$ L $^{-1}$, respectively, and irradiated with 6 Gy X-rays; Bcl-2: B-cell lymphoma-2; Bax: Bcl-2 associated X protein.

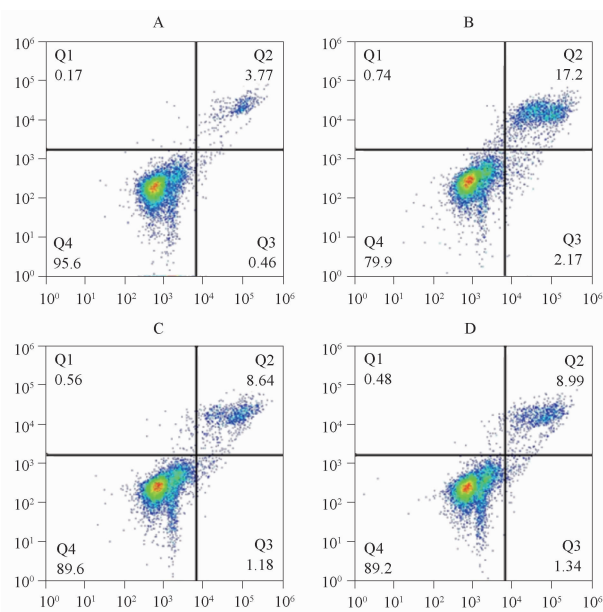


图 3 PX-478 干预对 H9c2 细胞凋亡水平的影响

Figure 3 Effect of PX-478 intervention on apoptosis levels in H9c2 cells

A-D refer to figure 2.

4 PX-478 减少 H9c2 细胞凋亡

空白组、模型组、低剂量实验组、高剂量实验组的 H9c2 细胞凋亡率分别为 (4.05 $\pm$ 0.60)%、(17.82 $\pm$ 0.63)%、(9.35 $\pm$ 0.41)% 和 (9.07 $\pm$ 0.57)%。模型组与空白组相比, 细胞凋亡率显著增加($P < 0.05$);低剂量实验组和高剂量实验组与模型组相比, 细胞凋亡率均显著减少(均 $P < 0.05$), 见图 3。

讨 论

放疗极大提高了癌症患者的生存率,但不可避免地多器官系统造成损伤^[9]。虽然,心脏最初被认为是一个相对耐辐射的器官,但大量临床数据表明,放疗与心血管事件的发生密切相关^[10-11]。RIHD 的特征是心脏组织的急性和慢性变化,其病理过程包括内皮功能障碍、炎症、纤维化和肥大^[12],但引起 RIHD 的内在分子机制尚不明确。因此,揭示 RIHD 的内在分子机制是减轻 RIHD 的关键。本研究结果显示,2 Gy 以上 X 射线辐照会导致 HIF-1 α /AQP 轴异常激活, HIF-1 α 介导的水液代谢紊乱可能是 RIHD 发生的潜在机制。HIF-1 α 抑制药(PX-478)5 和 10 μ mol $\cdot$ L $^{-1}$ 干预 24 h 后均可以抑制该轴的激活并减少 H9c2 细胞凋亡。

RIHD 的发病机制与内皮损伤、炎症反应、细胞凋亡和氧化应激引起的各种细胞因子的产生和作用有关^[12]。辐射可以增加 H9c2 细胞凋亡^[5,8],但具体的分子机制尚未明确。研究表明, HIF-1 α 可以调控 AQP4 的表达参与多种水肿的发生^[13-14], HIF-1 α 表达水平降低会减少 AQP1 表达减轻心肌梗死所致的心肌细胞凋亡^[15], 归芪白术方可以抑制 HIF-1 α /AQP4 轴的激活减轻辐射诱导的肠水肿^[16]。同时,在大鼠心肌梗死模型中, PX-478 可以抑制 miR-155-5p/HIF-1 α /血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)轴,来减轻心脏损伤^[17]。这些结果显示, HIF-1 α /AQP 轴异常激活可能是 RIHD 发生的潜在机制,本课题组探究了该信号轴与凋亡之间的关系,并通过抑制该信号轴是否会减轻凋亡。本研究结果也发现, HIF-1 α /AQP 轴的异常激活在 RIHD 发生发展中发挥着关键作用,通过 PX-478 抑制该信号轴能够减轻 H9c2 心肌细胞凋亡。

综上所述, HIF-1 α 可能是 RIHD 的关键靶点, HIF-1 α /AQP 轴异常激活介导的心肌细胞凋亡可能是其内在分子机制,通过靶向抑制 HIF-1 α /AQP 轴可能成为早期防治 RIHD 的关键。本研究为后续的天然小分子应用以及药物开发提供了参考,以期临床

治疗 RIHD 提供新的思路。

参考文献:

- [1] YU M, XIE W, TANG Z, *et al.* Radiopaque and X-ray-responsive nanomedicine for preventive therapy of radiation-induced heart disease[J/OL]. *Small*, 2023,19(46):e2303803. 2023-07-14 [2024-03-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37452441/>.
- [2] SEMENZA G L. Hypoxia-inducible factors: Roles in cardiovascular disease progression, prevention, and treatment[J]. *Cardiovasc Res*, 2023,119(2):371-380.
- [3] SHANGZU Z, DINGXIONG X, CHENGJUN M, *et al.* Aquaporins: Important players in the cardiovascular pathophysiology[J/OL]. *Pharmacol Res*, 2022, 183: 106363. 2022-07-26 [2024-03-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35905892/>.
- [4] HUA X, HU G, HU Q, *et al.* Single-cell RNA sequencing to dissect the immunological network of autoimmune myocarditis[J]. *Circulation*, 2020,142(4):384-400.
- [5] ZHANG Z Y, LI Y, LI R, *et al.* Tetrahydrobiopterin protects against radiation-induced growth inhibition in H9c2 cardiomyocytes[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016,129(22):2733-2740.
- [6] HUANG P, ZHANG Y, WANG F, *et al.* Astaxanthin protects against pirarubicin-induced H9c2 cardiomyocytes by adjusting microRNA-494-3p-mediated MDM4/p53 signalling pathway[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2023,75(12):1521-1529.
- [7] ZHANG H Z, KIM M H, LIM J H, *et al.* Time-dependent expression patterns of cardiac aquaporins following myocardial infarction[J]. *J Korean Med Sci*, 2013,28(3):402-408.
- [8] NIE Q, HUAN X, KANG J, *et al.* MG149 inhibits MOF-mediated p53 acetylation to attenuate X-ray radiation-induced apoptosis in H9c2 cells[J]. *Radiat Res*, 2022,198(6):590-598.
- [9] ABE J, MARTIN J F, YEH E T. The future of onco-cardiology: We are not just "side effect hunters"[J]. *Circ Res*, 2016,119(8):896-899.
- [10] TAYLOR C, CORREA C, DUANE F K, *et al.* Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: Evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials[J]. *J Clin Oncol*, 2017,35(15):1641-1649.
- [11] DARBY S C, EWERTZ M, MCGALE P, *et al.* Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013,368(11):987-998.
- [12] WANG H, WEI J, ZHENG Q, *et al.* Radiation-induced heart disease: A review of classification, mechanism and prevention[J]. *Int J Biol Sci*, 2019,15(10):2128-2138.
- [13] XIONG A, LI J, XIONG R, *et al.* Inhibition of HIF-1 α -AQP4 axis ameliorates brain edema and neurological functional deficits in a rat controlled cortical injury (CCI) model[J]. *Sci Rep*, 2022,12(1):2701.
- [14] DING J Y, KREIPKE C W, SPEIRS S L, *et al.* Hypoxia-inducible factor-1 α signaling in aquaporin upregulation after traumatic brain injury[J]. *Neurosci Lett*, 2009,453(1):68-72.
- [15] LI L, WENG Z, YAO C, *et al.* Aquaporin-1 deficiency protects against myocardial infarction by reducing both edema and apoptosis in mice[J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13807. 2015-09-08 [2024-03-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26348407/>.
- [16] LI Y, ZHANG L, ZHANG Y, *et al.* Potential molecular mechanism of Guiqi Baizhu decoction in radiation-induced intestinal edema by regulating HIF-1 α , AQP4 and Na⁺/K⁺-ATPase[J/OL]. *Phytomedicine*, 2022,107:154445. 2022-09-09 [2024-03-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36130463/>.
- [17] LI X, LIU R, LIU W, *et al.* *Panax quinquefolium* L. and *Salvia miltiorrhiza* Bunge. enhances angiogenesis by regulating the miR-155-5p/HIF-1 α /VEGF axis in acute myocardial infarction[J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2023,17:3249-3267. 2023-11-07 [2024-03-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37954484/>.

· 信息动态 ·

国家药监局药审中心关于发布《基于疾病登记的真实世界数据应用指导原则(试行)》的通告 (2024年第48号)

引自:国家药品监督管理局 药审中心. 国家药监局药审中心关于发布《基于疾病登记的真实世界数据应用指导原则(试行)》的通告(2024年第48号)[EB/OL]. 2024-11-12 [2024-12-02]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a8d3a782d45feebfcc700e79f3d8632>.

为指导申办者在药品临床研发中规范合理的应用基于疾病登记的真实世界数据,药审中心研究起草了《基于疾病登记的真实世界数据应用指导原则(试行)》。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》(药监综药管〔2020〕9号)要求,经国家药品监督管理局审查同意,现予发布,自2024-11-12起施行。

该指导原则的内容主要包括疾病登记的定义、疾病登记数据的应用场景、疾病登记数据库的建立、从临床研究角度对疾病登记数据的评估、疾病登记数据的递交及与审评机构的沟通交流等。