

法莫替丁对酒石酸美托洛尔在人肝微粒体中代谢的影响

徐冉, 冯恩富, 熊宇宇, 朱加德, 何功浩

(中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院 临床药学科, 云南 昆明 650032)

[摘要] **目的** 通过体外人肝微粒体孵育体系考察酒石酸美托洛尔的酶促反应动力学, 并探究法莫替丁对酒石酸美托洛尔代谢的影响。**方法** 建立 LC-MS/MS 方法测定人肝微粒体孵育体系中酒石酸美托洛尔的浓度。构建人肝微粒体孵育体系, 确定最佳孵育时间和蛋白浓度; 采用底物减少法, 计算酒石酸美托洛尔的酶促反应动力学参数 (V_{max} 和 K_m); 将系列浓度的法莫替丁与酒石酸美托洛尔共同孵育, 并测定酒石酸美托洛尔的浓度, 考察法莫替丁对酒石酸美托洛尔代谢的影响。**结果** 酒石酸美托洛尔在人肝微粒体的最佳孵育时间为 60 min, 最佳蛋白浓度为 1.0 mg/mL; 酶促反应动力学参数 $V_{max} = 0.07 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg protein}$, $K_m = 7.84 \mu\text{mol}/\text{L}$ 。**结论** 法莫替丁对酒石酸美托洛尔在人肝微粒体孵育体系中的代谢未产生显著的抑制作用, 提示两药联合使用较安全。

[关键词] 酒石酸美托洛尔; 法莫替丁; 人肝微粒体; LC-MS/MS; 酶促反应动力学

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X(2025)02 - 0017 - 06

The Effect of Famotidine on the Metabolism of Metoprolol Tartrate in Human Liver Microsomes

XU Ran, FENG Enfu, XIONG Yuyu, ZHU Jiade, HE Gonghao

(Department of Clinical Pharmacy, 920th Hospital of Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army, Kunming Yunan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To explore the enzymatic reaction kinetics of metoprolol tartrate in an in vitro human liver microsome incubation experiment and to explore the effect of famotidine on the metabolism of metoprolol tartrate. **Methods** An LC-MS/MS method was developed to accurately measure the concentration of metoprolol tartrate in a human liver microsomal incubation system. A human liver microsome incubation system was established to determine the optimal incubation time and protein concentration; using the substrate depletion method, the enzymatic reaction kinetics parameters of metoprolol tartrate (such as V_{max} and K_m). Series concentrations of famotidine were co-incubated with metoprolol tartrate, and the concentration of metoprolol tartrate was measured to evaluate the effect of famotidine on its metabolism. **Results** The optimal incubation time for metoprolol tartrate in human liver microsomes was found to be 60 minutes, with an optimal protein concentration of 1.0 mg/mL. The enzymatic reaction kinetics parameters were $V_{max} = 0.07 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg protein}$ and $K_m = 7.84 \mu\text{mol}/\text{L}$. **Conclusion** The results indicated that famotidine did not produce a significant inhibitory effect on the metabolism of metoprolol tartrate in human liver microsome incubation system, suggesting that the combination of these two drugs may be relatively safe.

[Key words] Metoprolol tartrate; Famotidine; Human liver microsomes; LC-MS/MS; Kinetics of enzymatic reactions

[收稿日期] 2024 - 09 - 18

[基金项目] 国家自然科学基金(81960664); 云南省教育厅科学研究基金(2024Y254); 云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目(202405AC350037); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金(202101AY070001-300)

[作者简介] 徐冉(1999~), 女, 云南曲靖人, 在读硕士研究生, 主要从事药物相互作用研究工作。

[通信作者] 何功浩, E-mail: gonghow@hotmail.com

组胺 H2 受体拮抗剂 (histamine H2 receptor antagonists, H2RAs) 是治疗胃食管反流病和消化性溃疡病的常用药物^[1], 但近年来的研究表明其在心血管系统也发挥重要的药理作用。据报道 H2RAs 可以改善心衰症状和患者预后^[2-4]。此外, 笔者实验室前期研究发现 H2RAs 对心衰患者有心脏保护作用, 可以降低重症心衰患者全因死亡率^[5-6], 且安全性更好。这些研究结果提示 H2RAs 可能成为新的心衰治疗药物。因此, 进一步阐明 H2RAs 与其他一线抗心衰药物联用的安全性具有重要意义。

β 受体阻滞剂是目前心衰治疗指南推荐的一线药物^[7-8]。已有研究表明, H2RAs 与 β 受体阻滞剂具有相似的药理作用^[9-11]。在降低重症心衰患者长期 (> 1 年) 全因死亡率方面, H2RAs 的疗效与 β 受体阻滞剂相当, 且二者联用疗效更显著^[12]。这些结果提示, H2RAs 和 β 受体阻滞剂联合有望成为治疗心衰的潜在策略。然而, 这两种药物联用的药动学相互作用和安全性尚不明确。因此, 本研究采用代表性的 H2RAs (法莫替丁) 和 β 受体阻滞剂 (酒石酸美托洛尔), 建立人肝微粒体温孵体系, 应用 LC-MS/MS 测定药物浓度, 考察在人肝微粒体中法莫替丁对酒石酸美托洛尔代谢的影响, 为两药合用的安全性提供依据。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

高效液相色谱仪-串联质谱仪 (Agilent 1200SL-G6410B), 质谱仪由 G1322A 脱气机, G1312B-SL 泵, G1367C 进样器和 G1316B 柱温箱几部分组成。酒石酸美托洛尔对照品 (批号: 100084-202204; 含量 99.9%), 法莫替丁对照品 (批号: 100305-202105; 含量 99.6%) 均由中国食品药品检定研究院生产。D6-酒石酸美托洛尔 (批号: 1-OMK-160-1) 由加拿大 Toronto Research Chemicals 公司生产。混合男性人肝微粒体, 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 发生系统 (由 A 液和 B 液组成) 均由武汉普莱特生物医药有限公司生产。

1.2 对照品溶液和内标溶液的配制

称取适量的酒石酸美托洛尔对照品和法莫替丁对照品, 用 50% 甲醇溶解, 分别得到 $1.46 \times 10^3 \mu\text{mol/L}$ 的酒石酸美托洛尔储备液和 $2.97 \times 10^3 \mu\text{mol/L}$ 的法莫替丁储备液。称取 D6-酒石酸美托洛尔适量, 用甲醇溶解配制成浓度为 $144.71 \mu\text{mol/L}$ 的储备液, 临用前稀释为 $0.43 \mu\text{mol/L}$

的溶液。上述储备液置于 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 保存。

1.3 色谱与质谱条件

1.3.1 色谱条件 色谱分析采用 Gemini-NX C₁₈ (4.8 mm \times 50 mm, 1.8 μm) 色谱柱, 柱温: $35 \text{ }^\circ\text{C}$; 流动相: A 相为 0.1% 甲酸水, B 相为甲醇, 进样体积: $5 \mu\text{L}$; 保留时间: 8 min, 流速: 0.4 mL/min , 内标为 D6-酒石酸美托洛尔。采用梯度洗脱程序: $0.0 \sim 0.1 \text{ min}$, 95% \rightarrow 55% A; $0.1 \sim 3.0 \text{ min}$, 55% A; $3.0 \sim 3.3 \text{ min}$, 55% \rightarrow 5% A; $3.3 \sim 4.3 \text{ min}$, 5% A; $4.3 \sim 4.5 \text{ min}$, 5% \rightarrow 95% A; $4.5 \sim 8.0 \text{ min}$, 95% A。

1.3.2 质谱条件 质谱分析采用电喷雾离子源 (ESI); 在多反应监测模式 (MRM) 下进行正离子扫描; 毛细管电压: 4000 V ; 雾化器压力: 30 psi; 干燥气流温度、速度分别为: $350 \text{ }^\circ\text{C}$ 、 12 L/min ; 酒石酸美托洛尔的定量离子对为 m/z 268.2 \rightarrow 116.1; D6-酒石酸美托洛尔的定量离子对为 m/z 274.2 \rightarrow 122.1; 酒石酸美托洛尔的逃逸电压及碰撞能分别为 90 V , 16 eV ; D6-酒石酸美托洛尔的逃逸电压及碰撞能分别为 95 V , 15 eV 。

1.4 人肝微粒体温孵体系的建立及样品处理

1.4.1 温孵体系建立 体外人肝微粒体温孵体系由适宜浓度的混合男性人肝微粒体 $10 \mu\text{L}$, 酒石酸美托洛尔溶液 $2 \mu\text{L}$, NADPH 发生系统 A 液 $10 \mu\text{L}$, B 液 $2 \mu\text{L}$, 其余为磷酸盐缓冲液 (PH 7.4), 最终体积为 $200 \mu\text{L}$ 。临用前将上述溶液分别置于 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 水浴中预热 5 min, 混合后得到温孵体系, 置于 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 水浴中孵育一定时间后, 取出样品, 立即放入 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中冷冻 5 min 终止反应。

1.4.2 样品处理 取上述孵育后的样品, 解冻后立即加入 $0.43 \mu\text{mol/L}$ 的内标溶液 $50 \mu\text{L}$, 涡旋混匀后再加入 $300 \mu\text{L}$ 冰甲醇, 涡旋振荡 2 min, 以 $1.05 \times 10^4 \text{ r/min}$ 离心 10 min 沉淀蛋白, 取上清液 $200 \mu\text{L}$ 注入 HPLC 小瓶中进行 LC-MS/MS 分析。

1.5 分析方法验证

1.5.1 专属性和线性关系考察 取灭活的肝微粒体 $10 \mu\text{L}$, 加入酒石酸美托洛尔工作液 $2 \mu\text{L}$, 再加入磷酸盐缓冲液 (PH 7.4) 使其最终体积为 $200 \mu\text{L}$, 涡旋混匀 1 min 后加入内标溶液 $50 \mu\text{L}$, 按照 “1.4.2” 项下的方法处理并进样测定, 考察该方法的专属性。将酒石酸美托洛尔储备液用 50% 甲醇溶液依次稀释后得到系列酒石酸美托洛尔工作液, 再向空白温孵体系中加入酒石酸美托洛尔工作液 $2 \mu\text{L}$, 配制成浓度分别为 0.36 、 0.72 、 1.46 、 2.92 、 5.84 和 $11.68 \mu\text{mol/L}$ 的样品, 按 “1.4.2” 项下的方法处理并进样分析。以酒石酸美托洛尔的浓度为横坐标 (x), 纵坐标 (y) 为酒

石酸美托洛尔峰面积与内标的峰面积比值, 绘制标准曲线, 计算回归方程。

1.5.2 精密度和准确度 取酒石酸美托洛尔储备液适量, 用50%甲醇稀释后取2 μL 加入空白孵育体系, 得到定量下限(0.36 $\mu\text{mol/L}$)样品、低浓度(0.72 $\mu\text{mol/L}$)、中浓度(5.84 $\mu\text{mol/L}$)、高浓度(9.93 $\mu\text{mol/L}$)4个不同水平的各6份质控样品, 按“1.4.2”项下的方法在1 d内处理和重复3 d处理样品后测定, 计算其日内、日间精密度及准确度。

1.5.3 提取回收率和基质效应 空白肝微粒体中加入低、中、高浓度的质控样品, 按“1.4.2”项下的方法处理样品后进行LC-MS/MS分析计算峰面积, 将其峰面积与提取后再加质控溶液和内标后分析所得峰面积比较来确定提取回收率。基质效应是通过计算低、中、高浓度样品在水中与空白肝微粒体中待测物特征峰与其内标峰之比, 计算基质因子。计算公式如下: 基质因子 = (微粒体中基质分析物的峰面积与内标峰面积之比/标准溶液中分析物的峰面积与内标峰面积比) \times 100%^[13]。

1.5.4 稳定性 分别配制酒石酸美托洛尔低浓度(0.72 $\mu\text{mol/L}$)、中浓度(5.84 $\mu\text{mol/L}$)、高浓度(9.93 $\mu\text{mol/L}$)的质控样品, 每个浓度平行6份, 按“1.4.2”项下的方法处理, 将样品放置在自动进样器中12 h后再进行LC-MS/MS分析, 考察质控样品放置在自动进样器中的稳定性。

1.6 酶促反应动力学研究

1.6.1 孵育时间优化 体外肝微粒体孵育体系中, 加入酒石酸美托洛尔对照品溶液2 μL , 最终浓度为5.84 $\mu\text{mol/L}$, 加入质量浓度为0.5 mg/mL的人肝微粒体蛋白2 μL , 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中孵育, 分别于0、30、60、90、120、150 min后从水浴中取出样品, 按“1.4.2”项下的方法处理, 每个时间点平行测定3份。考察酒石酸美托洛尔代谢随孵育时间的变化, 确定最佳孵育时间。

1.6.2 人肝微粒体蛋白浓度优化 人肝微粒体孵育体系中, 酒石酸美托洛尔的最终浓度为5.84 $\mu\text{mol/L}$, 加入2 μL 系列浓度的人肝微粒体蛋白, 最终浓度分别为0、0.2、0.5、0.8、1.0、1.2 mg/mL, 置于37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中孵育60 min, 每个蛋白浓度平行设计3个样本, 按“1.4.2”项下的方法处理后进样分析, 计算酒石酸美托洛尔的浓度变化量(ΔC), 确定孵育体系中的最佳蛋白浓度。

1.6.3 酶促反应动力学参数的测定 孵育体系中酒石酸美托洛尔的浓度依次为0.73、1.46、2.92、5.84、8.76、11.68 $\mu\text{mol/L}$, 人肝微粒体孵育蛋白

的质量浓度是1.0 mg/mL, 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中孵育60 min, 按照“1.4.2”项下的方法处理后进样分析, 每个浓度平行测定3个样品, 计算酒石酸美托洛尔的平均剩余量。横坐标(x)用酒石酸美托洛尔的浓度表示, 纵坐标(y)为浓度变化量, 绘制酶促反应动力学曲线, 计算酶促反应动力学参数。

1.6.4 法莫替丁对酒石酸美托洛尔代谢的影响

分别取酒石酸美托洛尔的工作液2 μL , 加入到已优化的孵育体系中, 使体系中法莫替丁的浓度分别为7.41、14.82、29.63、74.09、148.17 $\mu\text{mol/L}$, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育60 min, 处理样品后进样分析, 计算酒石酸美托洛尔剩余量。以法莫替丁浓度为横坐标(x), 酒石酸美托洛尔浓度为纵坐标(y)绘图, 考察法莫替丁对酒石酸美托洛尔代谢的影响。

1.7 统计学分析

根据底物消除法, 应用GraphPad Prism软件进行统计分析, 得到酒石酸美托洛尔的酶促反应动力学参数, 包括米氏常数(K_m)、最大反应速率(V_{max})和固有清除率(CL_{int}), 以及法莫替丁抑制酒石酸美托洛尔代谢的 IC_{50} 值, 组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分析方法验证结果

2.1.1 专属性和线性 按照“1.5.1”项下操作后进样分析, 酒石酸美托洛尔的保留时间为4.55 min, D6-酒石酸美托洛尔的保留时间为4.56 min, 待测物和内标的色谱峰分离度良好, 温孵体系中的内源性物质对待测物无明显干扰。肝微粒体孵育样品和对照品溶液的典型色谱图, 见图1。酒石酸美托洛尔在0.36 ~ 11.68 $\mu\text{mol/L}$ 内线性关系良好, 其线性方程为 $y = 8.1207x + 0.2439$ ($R^2 = 0.9996$), 定量下限为0.36 $\mu\text{mol/L}$ 。

2.1.2 精密度和准确度 人肝微粒体孵育体系中酒石酸美托洛尔的精密度和准确度结果见表1。分析物的低、中、高浓度质控样品的日内精密度(RSD)在2.26% ~ 4.60%之间, 日间精密度(RSD)在0.52% ~ 9.59%之间, 准确度(relative error, RE)在-2.65% ~ 3.08%之间。酒石酸美托洛尔的日内、日间精密度和准确度均位于 $\pm 15\%$ 以内, 符合“生物样品分析指导原则”要求。

2.1.3 基质效应和提取回收率 酒石酸美托洛尔的基质效应和提取回收率结果见表2。在低、中、高浓度下($n = 6$)酒石酸美托洛尔的基质因子分别为 97.22 ± 0.01 、 97.13 ± 0.02 、 95.41 ± 0.01 。酒

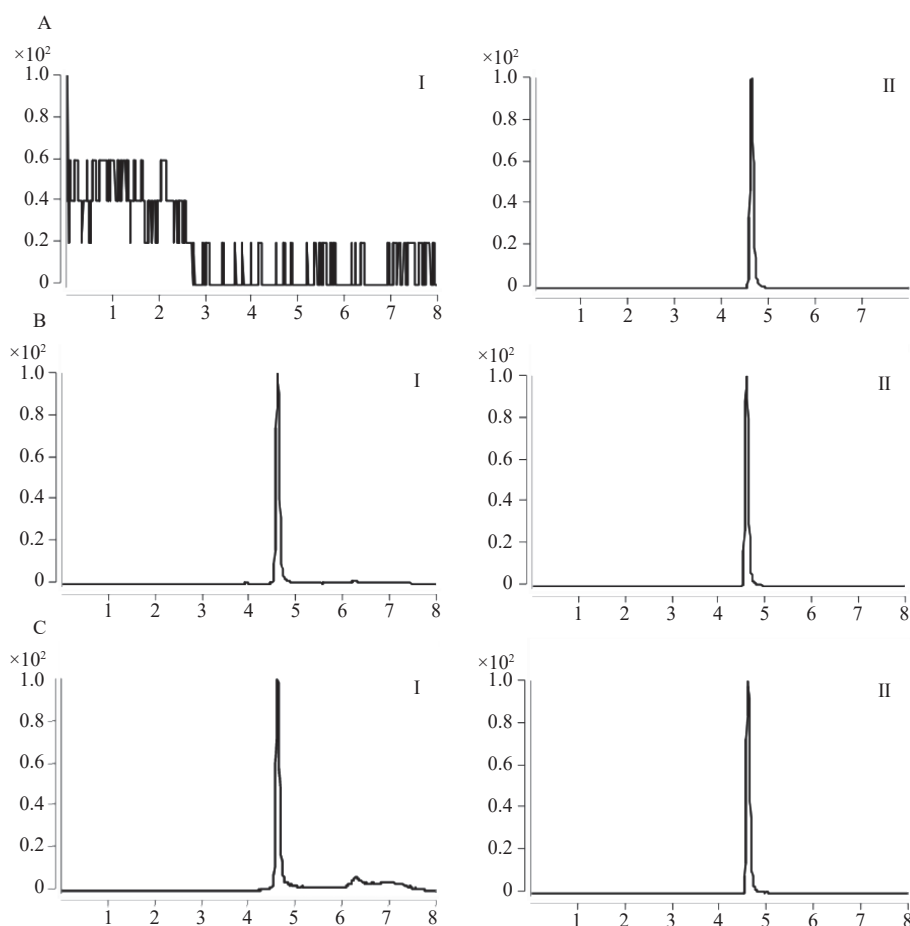


图 1 酒石酸美托洛尔 (I) 和 D6-酒石酸美托洛尔 (II) 的典型色谱图

Fig. 1 Typical chromatograms of metoprolol tartrate (I) and D6-metoprolol tartrate (II)

A: 空白孵育样品; B: 酒石酸美托洛尔 + 内标样品; C: 肝微粒体孵育样品。

表 1 酒石酸美托洛尔的精密度与准确度结果($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Tab. 1 Results of precision and accuracy for metoprolol tartrate($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

理论浓度($\mu\text{mol/L}$)	日内精密度		日间精密度		准确度
	实测浓度($\mu\text{mol/L}$)	RSD(%)	实测浓度($\mu\text{mol/L}$)	RSD(%)	
0.36	0.37 ± 0.02	4.60	0.38 ± 0.02	2.51	3.08
0.73	0.70 ± 0.03	4.12	0.71 ± 0.05	0.52	-2.65
5.84	5.81 ± 0.16	2.77	5.76 ± 0.26	9.59	-1.31
9.92	9.97 ± 0.23	2.26	10.04 ± 0.39	4.86	1.13

石酸美托洛尔的提取回收率分别为 94.36%、94.75%、91.16%。结果显示酒石酸美托洛尔的提

表 2 酒石酸美托洛尔的提取回收率与基质效应结果($\bar{x} \pm s$)

理论浓度($\mu\text{mol/L}$)	提取回收率	RSD(%)	基质效应	RSD(%)
0.73	94.36 ± 0.04	4.37	97.22 ± 0.01	1.35
5.84	94.75 ± 0.03	2.95	97.13 ± 0.02	1.99
9.92	91.16 ± 0.04	4.15	95.41 ± 0.01	1.10

取回收率高, 无明显基质效应。

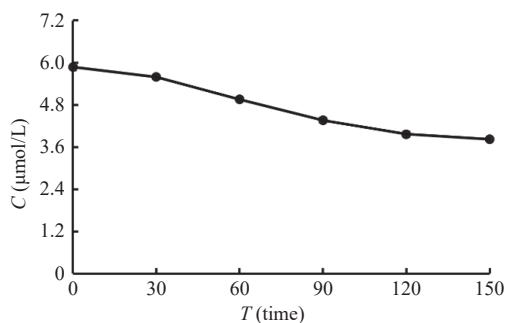
2.1.4 稳定性 按照“1.5.4”项下操作, 结果见表 3, 酒石酸美托洛尔的低、中、高浓度质控样品, 放置自动进样器 12 h 后测量浓度, RSD 值均小于 10%, 符合要求, 稳定性良好。

2.2 酒石酸美托洛尔在人肝微粒体中酶促反应动力学

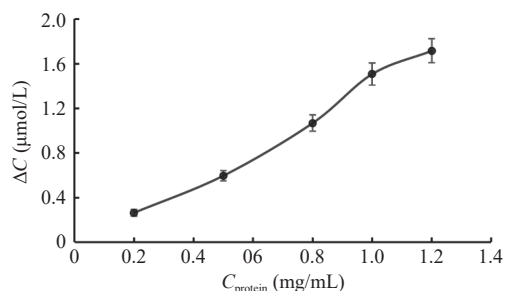
2.2.1 最佳孵育时间 人肝微粒体中酒石酸美托洛尔剩余浓度随孵育时间的变化, 见图 2。在 0 ~ 60 min 内, 孵育体系中酒石酸美托洛尔的剩余量随时间逐渐下降, 60 min 后下降趋于缓和。因此, 最终确定孵育时间为 60 min。

表3 酒石酸美托洛尔的稳定性试验结果($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)Tab.3 Stability test results of metoprolol tartrate($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

理论浓度 ($\mu\text{mol/L}$)	实测浓度($\mu\text{mol/L}$)	RSD(%)
0.73	0.69 ± 0.02	2.76
5.84	5.74 ± 0.01	1.05
9.92	9.81 ± 0.08	0.86

图2 孵育时间对酒石酸美托洛尔在肝微粒体中代谢的影响
Fig.2 Effect of incubation time on the metabolism of metoprolol tartrate in liver microsomes

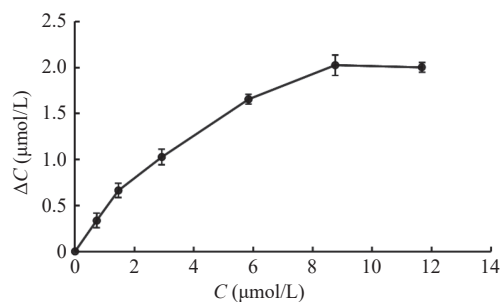
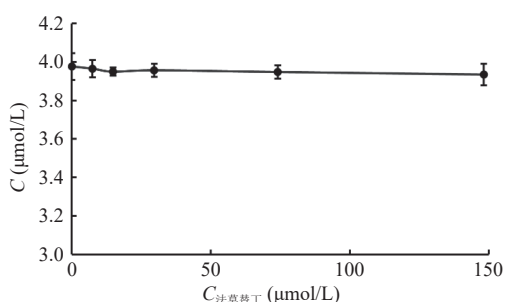
2.2.2 蛋白浓度的影响 体外温孵体系中, 人肝微粒体蛋白浓度对酒石酸美托洛尔代谢的影响, 结果见图3。酒石酸美托洛尔的减少量在肝微粒体蛋白质量浓度为 0.0~1.0 mg/mL 内逐渐增加, 1.0 mg/mL 后, 减少速率趋于缓和。因此, 最终确定人肝微粒体蛋白浓度为 1.0 mg/mL。

图3 蛋白浓度对酒石酸美托洛尔在肝微粒体中代谢的影响
Fig.3 Effect of protein concentration on the metabolism of metoprolol tartrate in liver microsomes

2.2.3 酶促反应动力学参数的测定 酒石酸美托洛尔的酶促反应动力学曲线, 见图4。经计算酒石酸美托洛尔的米氏常数(K_m)值为 $7.84 \mu\text{mol/L}$, 酒石酸美托洛尔的最大反应速率(V_{max})为 $0.07 \mu\text{mol/min/mg protein}$, 清除率(CL_{int})为 $8.49 \times 10^{-3} \text{ mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ 。

2.2.4 法莫替丁对人肝微粒体中酒石酸美托洛尔代谢的影响 加入系列浓度的法莫替丁对照品溶液到肝微粒体孵育体系中和酒石酸美托洛尔共同孵育后, 测定酒石酸美托洛尔的浓度, 计算其减

少量。结果显示法莫替丁对酒石酸美托洛尔的代谢无明显影响, 见图5。

图4 酒石酸美托洛尔在肝微粒体中的酶促反应动力学曲线
Fig.4 Enzymatic reaction kinetics curve of metoprolol tartrate in liver microsomes图5 法莫替丁对酒石酸美托洛尔在人肝微粒体中代谢的影响
Fig.5 Effect of famotidine on the metabolism of metoprolol tartrate in human liver microsomes

3 讨论

本研究建立了定量肝微粒体温孵体系中酒石酸美托洛尔药物浓度的 LC-MS/MS 方法, 在优化方法过程中发现, 以甲醇为有机相, 水相中加入 0.1% 的甲酸时待测物峰形更尖锐, 方法的灵敏度和准确度更高。制备样品采用蛋白质沉淀法处理, 按照“生物样品分析指导原则”, 对建立的 LC-MS/MS 方法进行精密度、准确度、定量下限、稳定性等进行验证, 其验证结果符合要求^[13], 最终建立了分析时间短、操作简便、灵敏度高的 LC-MS/MS 方法。通过不断优化孵育条件, 确定了孵育时间和最佳蛋白浓度, 建立了酒石酸美托洛尔在人肝微粒体中的孵育体系, 计算酒石酸美托洛尔的相关酶促反应动力学参数, 进一步探究法莫替丁对酒石酸美托洛尔代谢的影响, 为酒石酸美托洛尔的体外微粒体研究提供了一定的参考。

本实验以酒石酸美托洛尔为底物, 建立法莫替丁与酒石酸美托洛尔在人肝微粒体中的共同孵

育体系,考察法莫替丁对酒石酸美托洛尔代谢的影响。结果显示,酒石酸美托洛尔的 K_m 值为 $7.84 \mu\text{mol/L}$,法莫替丁在 $7.41 \sim 148.17 \mu\text{mol/L}$ 内,对酒石酸美托洛尔在人肝微粒体中的代谢无明显影响。因 $10 \mu\text{mol/L} < \text{IC}_{50} < 50 \mu\text{mol/L}$,即为弱抑制作用^[14],故法莫替丁对酒石酸美托洛尔几乎未产生抑制作用。这些结果提示,酒石酸美托洛尔与法莫替丁的联合使用展现出较好的安全性,它们之间可能不存在显著的药物代谢性相互作用,从而不影响各自的治疗效果,为临床联合用药提供了积极的参考。

当前研究虽揭示了酒石酸美托洛尔与法莫替丁联合应用的潜在安全性,但仍存在一定的局限性。首先,体外实验环境与复杂的体内生理过程之间存在本质差异,因此体外研究结果不能直接等同于体内实际效应,需要临床试验来进一步验证两药联合的安全性。此外,药物的体内代谢过程复杂受多种因素的影响,如:患者之间的个体差异、生理状态、并存疾病及药物间的相互作用等,均可能影响药物代谢^[15]。体外实验可以为体内研究提供理论基础及作用机制分析,对体内研究具有重要意义。为了更准确地评估酒石酸美托洛尔与法莫替丁在真实患者中的联合应用效果,需要深入开展体内研究,尤其是通过大样本、多中心、随机对照临床试验,全面考察两药合用对患者病情、药物代谢动力学及安全性的影响。

[参考文献]

- [1] Leary P J, Tedford R J, Bluemke D A, et al. Histamine H2 receptor antagonists, left ventricular morphology, and heart failure risk: the MESA study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(13): 1544–1552.
- [2] Yoshihisa A, Takiguchi M, Kanno Y, et al. Associations of acid suppressive therapy with cardiac mortality in heart failure patients[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(5): e005110.
- [3] Adelborg K, Sundbøll J, Schmidt M, et al. Use of histamine H2 receptor antagonists and outcomes in patients with heart failure: A nationwide population-based cohort study[J]. *Clin Epidemiol*, 2018, 10: 521–530.
- [4] Fremont-Smith M, Gherlone N, Smith N, et al. Models for COVID-19 early cardiac pathology following SARS-CoV-2 infection[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 113: 331–335.
- [5] Zhang J, Cai W K, Zhang Z, et al. Cardioprotective effect of histamine H2 antagonists in congestive heart failure: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(15): e0409.
- [6] Huang Y H, Cai W K, Yin S J, et al. Histamine H2 receptor antagonist exposure was related to decreased all-cause mortality in critical ill patients with heart failure: A cohort study[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(14): 1854–65.
- [7] Cleland J G F, Bunting K V, Flather M D, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: An individual patient-level analysis of double-blind randomized trials[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(1): 26–35.
- [8] Dybro A M, Rasmussen T B, Nielsen R R, et al. Metoprolol improves left ventricular longitudinal strain at rest and during exercise in obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2023, 36(2): 196–204.
- [9] Zeng Z, Shen L, Li X, et al. Disruption of histamine H2 receptor slows heart failure progression through reducing myocardial apoptosis and fibrosis[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014, 127(7): 435–448.
- [10] He G H, Xu G L, Cai W K, et al. Is histamine H2 receptor a real promising target for prevention or treatment of heart failure?[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(18): 2029.
- [11] Levick S P. Histamine receptors in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(4): 1355–1372.
- [12] Zhang X S, Cai W K, Wang P, et al. Histamine H2 receptor antagonist exhibited comparable all-cause mortality-decreasing effect as β -blockers in critically ill patients with heart failure: A cohort study[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1273640.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部 [S]. 2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 466–471.
- [14] 高琳, 宋可心, 任纪平, 等. Cocktail 探针药物法评价木犀草素对大鼠 CYP450 酶活性影响 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(6): 590–595.
- [15] 李珊, 路明, 柳熠鑫, 等. 细胞色素 P4503A4 酶介导的水飞蓟素对吉非替尼代谢的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(11): 1587–1591.