

药物基因组学及其在合理用药中的应用

张惠娟(天津市第二中心医院药剂科,天津 300120)

中图分类号:Q789

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2003)01-0020-02

药物基因组学(pharmacogenomics)是20世纪90年代末发展起来的基于功能基因组学(functional genomics)与分子药理学的一门科学。它从基因水平研究基因序列的多态性与药物效应多样性之间的关系,即:研究基因本身及其突变体对不同个体药物作用效应差异的影响,以此为平台开发药物,指导合理用药,提高用药的安全性和有效性,避免不良反应,减少药物治疗的费用和风险^[1,2]。

1 药物基因组学的研究内容与方法

药物基因组学是基于药物反应的遗传多态性提出来的,遗传多态性是药物基因组学的基础。药物遗传多态性表现为药物代谢酶的多态性、药物受体的多态性和药物靶标的多态性等。这些多态性的存在可能导致许多药物治疗中药效和不良反应的个体差异^[3]。药物基因组学从基因水平揭示这些差异的遗传特征,鉴别基因序列中的差异,在基因水平研究药效的差异,并以药物效应及安全性为目标,研究各种基因突变与药效及安全性之间的关系。

药物基因组学的研究不同于一般的基因学研究,不是以发现新的基因,探明疾病的发生机制,预见发病风险及诊断疾病为目的,而是研究遗传因素对药物效应的影响,确定药物作用的靶点,研究从表型到基因型的药物反应的个体多样性。人体内有許多基因,每个基因都存在一系列的突变,但却只与一种疾病的病理相关,如肿瘤、风湿、糖尿病、心脑血管疾病、精神病等,因而在普通人群中,单个基因突变引发疾病的发生率是较低的,如肿瘤,常见的基因突变与疾病发生的相关性不超过5%,因此,任何单一基因突变时对疾病的预测或治疗价值都是有限的。相反,单一基因的突变对药物作用的影响则是十分明显的^[4-6]。因此,药物效应相关基因的研究比疾病相关基因的研究更具有临床使用价值。药物基因组学通过对包括选择药物起效、活化、排泄等过程相关的候选基因进行研究,鉴定基因序列的变异,估计它们在药物作用中的意义,用统计学原理分析基因突变与药效的关系。将基因的多态性与药物效应个体多样性紧密联系在一起并使它的研究结果更易于在临床得到应用^[1]。

药物基因组学将基因组技术如基因测序、统计遗传学、基因表达分析等用于药物的研究开发及更合理的应用^[7]。基因检测等技术的发展已经给鉴定遗传变异对药物作用的影响提供了前提条件。用高效的测定手段如凝胶电泳技术、包括聚合酶链反应、等位基因特异的扩增技术、荧光染色高通量基因检测技术,来检测一些与药物作用的靶点或与控制

药物作用、分布、排泄相关的基因变异^[8]。随着人类基因组计划(human genome project, HGP),DNA阵列技术(DNA array technology),高通量筛选系统及生物信息学的发展,为药物基因组学研究提供了多种手段和思路^[9]。近几年发展起来的以高度并行性、高通量、微型化和自动化为特点的DNA芯片(DNA chip)技术及质谱分析已作为基因检测的最新技术开始广泛应用于药物基因组学研究^[10,11]。

2 基因多态性与药物效应的多样性

研究发现,与药物代谢及处置相关的基因多态性在群体中表现出典型的个体表型差异。分子测序技术的发展,以发现基因多态性(如单核苷酸多态性, single nucleotide polymorphisms, SNPs,特别是起调节作用的基因的 SNP 或编码区 SNPs,即 cSNPs)为起始,通过生物化学或临床研究来评价基因多态性在患者中有无表型差异^[12,13]。许多与药物作用有关的基因已经克隆和功能鉴定,如目前研究较详细的细胞色素氧化酶 P450 基因(CYP),它具有四种多态形式 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 和 CYP2D6,其对药物的影响各不相同^[14]。

有基因序列的多态性产生的等位基因不仅与疾病如肿瘤、遗传病、Alzheimers 病和 Parkisons 病等相关,而且影响药物的代谢、活性、作用途径、不良反应等,使药物的效应呈现多态性^[3]。迄今,已经在整个人群中鉴定出数十种酶的活性因人而异,这可能决定了药物对患者产生有利、有害、甚至是致命的反应^[15]。最典型的例子如异烟肼治疗结核病患者的反应不一样,其差异是由于编码 N-乙酰转移酶(NAT-1 和 NAT-2)的基因差异所致。NAT-2 等位基因会造成“慢乙酰化”的表型,使药物的代谢缓慢,药物分子在体内停留的时间延长,以至发生肢端疼痛麻刺和虚弱等不良反应,而对 N-乙酰转移酶活性较高的“快乙酰化者”的患者,因能快速将异烟肼转化,则不发生这些毒副反应。利用 NAT 的基因多态性,进一步解释了慢乙酰化基因型患者常见的一些不良反应,如肝苯吡嗪诱发狼疮、异烟肼诱发的神经毒性及磺胺类诱发的过敏反应等^[16]。

3 药物基因组学在合理用药中的应用

合理用药的核心是个体化给药。药物基因组学通过对患者的基因检测,如对一些疾病相关基因的 SNP 检测,进而对特定药物具敏感性或抵抗性的患病人群的 SNP 差异检测,指导临床开出“基因合适”的药方,即“基因处方”,使患者得到最佳治疗效果,从而达到真正“用药个体化”的目的^[17]。

目前,已经有人将药物基因组学知识应用于高血压、哮喘、高血脂、内分泌、肿瘤等药物治疗中。如原发性高血压是多因素诱发的疾病,许多患者对高血压药物的不同药效和耐受性与遗传变异有关,Ferrari^[18]发现一种细胞骨骼蛋白(cytoskeletal protein)、内收蛋白(adducin)的基因多态性与高血压的发病、对钠敏感性以及对利尿剂的降压效果相关。因此在抗高血压治疗时需要用利尿剂时,可以对该患者预先进行基因检测,以确定选择使用此药与否。

利用对 β_2 肾上腺素受体的基因多态性与其对 β_2 激动剂的敏感性的关系的研究,发现 β_2 肾上腺素受体的基因多态性影响 β_2 受体激动剂福莫特罗(formoterol)的脱敏效果, β_2 受体激动剂改善肺通气作用在 Gly 纯合子个体明显比 Arg 纯合子个体要强,杂合子个体介于两者之间^[19,20]。

载脂蛋白 E(apolipoproteinE, APOE)的基因多态性,影响绝经后妇女用雌激素替代疗法(estrogen replacement therapy, ERT)时的血脂和脂蛋白浓度。人群中的 APOE 有 3 个等位基因: E2、E3、E4, ERT 能使具有 E2 型基因的妇女血中总胆固醇含量大大高于 E3、E4 型。提示医生在绝经期妇女使用 ERT 时可事先检测患者的 APOE 基因,对具有 E2 型基因的妇女在 ERT 治疗过程中需要密切监测甘油三酯浓度,而 E4 型基因可能是 ERT 的靶点,具有 E4 型基因妇女可能更适合此疗法^[21]。此外发现载脂蛋白 E(APOE)的基因型还能影响降血脂药苯扎贝特的降血脂作用, E4 型基因型患者用苯扎贝特治疗时,降胆固醇和低密度脂蛋白的作用明显小于 E2 和 E3 基因型。如此,通过对不同个体的药物代谢相关酶、转运因子、药物作用靶点的基因多态性的研究,对突变的等位基因进行分离和克隆,在分子诊断水平上建立以 PCR 为基础的基因型分析方法,在治疗患者各种疾病前检测其基因型,更精确的选择适当的治疗药物和合适的剂量以减少不良反应的发生,对患者的治疗具有很大的意义。

4 小结

药物基因组学研究基因突变与药效关系,从基因入手设计药物治疗方案,在理论上可以达到根治而无不良反应的效果。在临床合理用药中弥补了只根据血药浓度进行个体化给药的不足,为以前无法解释的药效学现象找到了答案,为临床个体化用药开辟了一个新的途径。可以预见,随着基因分析技术的飞速发展,越来越多的药物效应的个体差异与基因多态的关系被阐明,药物基因组学将更广泛地指导和优化临床用药。

参考文献

- [1] 陈建华,吴梧桐,药物基因组学、药物蛋白质质学与现代药物研究[J].中国药学杂志,2001,36(3):145.
- [2] Emilen G,Ponchon M, Caldas C, *et al.* Impact of genomics on drug discovery and clinical medicine[J]. QJM, 2000, 93:391.
- [3] William EE, Marry VR. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics[J]. Science, 1999,

286:487.

- [4] Aris P. Pharmacogenomics and diagnostics[J]. Nat Biotechnol, 1998,16(8):791.
- [5] Antonio R. Inventing the pharmacogenomics business[J]. Am J Health Syst Pharm, 1999,56(1):40.
- [6] Biousse V, Conard J, Brouzes C, *et al.* Frequency of the 20210 G/A mutation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene in 35 cases of cerebral venous thrombosis[J]. Stroke, 1998, 29(7):1398.
- [7] Norton RM. Clinical pharmacogenomics: applications in pharmaceutical R&D[J]. Drug Discov Today, 2001, 6:180.
- [8] Carulli GP, Artinger M, Swain PM, *et al.* High throughput analysis of differential gene expression[J]. J Cell Biochem (Suppl), 1998, 30:286.
- [9] Collins FS. Genetics: an explosion of knowledge is transforming clinical practice[J]. Geriatrics, 1999, 54:41.
- [10] Shi MM, Bleavins MR, de laiglesia FA. Technologies for detecting genetic polymorphism in pharmacogenomics[J]. Mol Diagn, 1999, 4:343.
- [11] 祝骥. DNA 芯片技术及其在药学研究中的应用[J]. 国外医学药学分册, 2000, 27(4):193.
- [12] McCarthy JJ, Hilifiker R. The use of single-nucleotide polymorphism maps in pharmacogenomics[J]. Nat Biotechnol, 2000, 18:505.
- [13] 杨昭庆, 洪坤学. 单核苷酸多态性的研究进展[J]. 国外医学遗传学分册, 2000, 23(1):4.
- [14] Guengerich FP. Pharmacogenomics of cytochrome P450 and other enzyme involved in biotransformation of xenobiotics[J]. Drug Dev Res, 2000, 49(1):4.
- [15] Persidis A. Pharmacogenomics and diagnostics[J]. Nat Biotechnol, 1998, 16:791.
- [16] Zielinska E, Niewiarowski W, Bodalske J, *et al.* Genotyping of the arylamine N-acetyltransferase polymorphism in prediction of idiosyncratic reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in infants[J]. Pharm World Sci, 1998, 20:123.
- [17] March R. Pharmacogenomics: the genomics of drug response[J]. Yeast, 2000, 17:16.
- [18] Feffari P. Pharmacogenomics: a new approach to individual therapy of hypertension? [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 1998, 7:217.
- [19] Tan S, Hall IP, Dewar J, *et al.* Association between beta 2-adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitization in moderately severe stable asthmatics[J]. Lancet, 1997, 350:995.
- [20] Hancox RJ, Sears MR, Taylor DR. Polymorphism of the beta 2-adrenoceptor and the response to longterm beta 2-agonist therapy in asthma[J]. Eur Respir J, 1998, 11(3):589.
- [21] Garry PJ, Baumgartner RN, Brodie SG, *et al.* Estrogen replacement therapy, serum lipids, and polymorphism of the apolipoprotein E gene[J]. Clin Chem, 1999, 45:1214.

收稿日期:2001-04-12