

基因多态性对肾移植术后他克莫司药动学影响的研究进展

杜悦¹, 张恕芳¹, 牟燕², 李妍^{2*} [1. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)药学院, 山东 泰安 271000; 2. 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)临床药学, 济南 250014]

摘要: 肾移植是终末期肾脏疾病有效的治疗手段, 为降低肾移植术后排斥反应风险, 患者术后需长期服用免疫抑制剂, 他克莫司为目前最广泛应用的钙调蛋白类免疫抑制剂。然而, 在临床应用, 他克莫司表现出治疗窗窄、药动学个体差异大等特点。在影响其个体间差异的相关因素中, 基因多态性是研究的热点之一。本文通过检索文献, 就常见的基因多态性对他克莫司药动学的影响进行综述, 旨在阐明特定基因型对他克莫司药动学的影响, 为提高他克莫司个体化治疗水平提供参考。

关键词: 他克莫司; 基因多态性; 肾移植; 药动学

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)21-2741-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.21.018

引用本文: 杜悦, 张恕芳, 牟燕, 等. 基因多态性对肾移植术后他克莫司药动学影响的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(21): 2741-2747.

Advances in the Effects of Gene Polymorphisms on Pharmacokinetics of Tacrolimus After Kidney Transplantation

DU Yue¹, ZHANG Shufang¹, MU Yan², LI Yan^{2*} [1. School of Pharmacy, Shandong First Medical University(Shandong Academy of Medical Sciences), Tai'an 271000, China; 2. Clinical Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University(Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan 250014, China]

ABSTRACT: Kidney transplantation is an effective treatment for end-stage renal disease. Patients need to take immunosuppressants for a long time to reduce the risk of rejection after transplantation. Although tacrolimus is the most widely used calmodulin immunosuppressant, it exhibits narrow therapeutic window and large individual differences in pharmacokinetics. Among the relevant factors affecting their individual differences, gene polymorphism is one of the hot spots in the recent researches. Through the literature retrieval, the article reviews the effects of familiar gene polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus, which aims to elucidate the influence of specific genes on the pharmacokinetics of tacrolimus and provide a reference for improving the level of individualized treatment of tacrolimus.

KEYWORDS: tacrolimus; gene polymorphism; kidney transplantation; pharmacokinetics

他克莫司(tacrolimus, FK506)是 1984 年发现并从链霉菌属中分离而得的大环内酯类免疫抑制剂, 属钙调神经磷酸酶抑制剂^[1]。作为强力新型的免疫抑制剂, 他克莫司在提高移植物存活率、降低患者病死率及预防急性排斥反应方面优于环孢素^[2], 但存在治疗窗窄、个体间药动学差异大等特点^[3]。肾移植术后, 他克莫司的初始给药剂量常根据患者体质量来确定, 并通过测定其血药谷浓度(trough concentration, C_0)及时调整给药方案^[4]。研究发现, 参与他克莫司药动学过程的代谢酶、转运体等编码基因的多态性是导致其血药浓度出现

个体差异的重要因素^[5], 但国内外研究结论尚不一致。因此, 本文按药物代谢酶基因多态性、药物转运蛋白基因多态性及相关受体基因多态性分类, 就常见的基因多态性对肾移植术后他克莫司药动学影响的研究进行综述, 为临床开展基因多态性检测, 个体化制定他克莫司的给药方案提供参考依据。

1 药物代谢酶相关基因多态性

1.1 细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP)3A 酶基因多态性

CYP3A 酶由 CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7

基金项目: 国家重点研发项目精准专项医疗集成应用示范体系建设项目(2017YFC0910004); 济南市科技计划项目(201602171)

作者简介: 杜悦, 女, 硕士生 Tel: 15550847501 E-mail: 506734789@qq.com *通信作者: 李妍, 女, 博士, 主任药师 Tel: (0531)89268776 E-mail: li_xyan@126.com

及 CYP3A4 3 种同工酶构成。4 种亚型对应的基因串联排列在 7 号染色体上, 氨基酸序列具有同源性, 使得同工酶之间存在底物谱重叠的特性。CYP3A 酶家族作为肝脏 CYP 蛋白最主要的组成部分, 临床使用的药物 60% 以上都由其代谢。他克莫司在体内主要经 CYP3A4、CYP3A5 酶代谢, 其编码基因的多态性会影响酶的表达及活性, 从而影响他克莫司的药动学过程, 使他克莫司的血药浓度表现出个体差异。而 CYP3A7、CYP3A43 同工酶对他克莫司的代谢贡献不大, 对其研究也较少^[6]。

1.1.1 CYP3A4 人类 CYP3A4 基因位于染色体 7q21.1-22.1, 基因长度约为 27 kbp。目前 CYP3A4 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)研究较多的为 CYP3A4*1B、CYP3A4*22 及 CYP3A4*1B。

CYP3A4*1B(rs2242480 G>A)位于 CYP3A4 基因的 10 号内含子中, 在中国人群 CYP3A4 SNPs 中突变频率最高, 达 29.4%~31.3%^[7-8]。研究证实, 服用相同剂量的 FK506 后, 相比非携带者(CYP3A4*1/*1 型), CYP3A4*1B 携带者(CYP3A4*1/*1B 型或 CYP3A4*1B/*1B 型)FK506 谷浓度/剂量(trough concentration/dose, C₀/D)值显著降低, 需要更高剂量的 FK506 才能到相同的目标血药浓度^[8]。当 CYP3A4*1B 携带者的用药剂量为非携带者的 1.0~1.2 倍时, 携带者的 C₀ 却比非携带者低 1.3~1.6 倍, C₀/D 低 1.3~1.7 倍($P<0.05$)^[9]。然而, 考虑到 CYP3A4*1B 与 CYP3A5*3 等位基因间的连锁不平衡^[7], 经分层分析发现, 消除 CYP3A5*3 影响后 CYP3A4*1B 各基因型组间 FK506 C₀/D 并不具备显著性差异, 但按照 CYP3A4*1B 分层后, CYP3A5*3 基因多态性与 FK506 C₀/D 却仍显著相关($P<0.01$)^[10]。这表明 CYP3A4*1B 并不能单独影响 FK506 的血药浓度, 并且 CYP3A5*1 携带者中, 有 78.3% 同为 CYP3A4*1B 携带者^[7], 推测 CYP3A4*1B 对 FK506 药动学的影响很大程度依赖于 CYP3A5 的 SNPs。因此, 笔者认为 CYP3A4*1B 对 FK506 血药浓度的影响与 CYP3A5*3 连锁不平衡相关联, 根据患者 CYP3A4*1B 基因多态性来调整 FK506 给药方案意义不大。

CYP3A4*22(rs35599367 C>T)位于 CYP3A4 基因的 6 号内含子中, 与 CYP3A4 酶活性降低有关^[11]。CYP3A4*22 携带者(CYP3A4*1/*22 型或

CYP3A4*22/*22 型)体内 FK506 清除减少, 相比 CYP3A4*1/*1 型患者, CYP3A4*1/*22 型患者服用 FK506 后血药浓度-时间曲线下面积(area under the concentration-time curve, AUC)显著升高($P=0.016$)^[12]。Bruckmueller 等^[11]发现 CYP3A4*22 携带者 AUC 能达到 CYP3A4*1/*1 患者的 1.4 倍, 峰浓度(C_{max})为 2.0 倍。多中心研究^[13]也表明, CYP3A4*22 携带者(仅限于欧洲裔美国人)FK506 C₀/D 较 CYP3A4*1/*1 型患者高出 1.34 倍。有研究表示^[14], 在肾移植术后 10 d, CYP3A4*22 携带者 FK506 的用药剂量要比 CYP3A4*1/*1 型患者减少约 30% 才能达到目标血药浓度。但 CYP3A4*22 等位基因频率在欧洲裔美国人和美洲原住民中较高(分别为 5%, 4%), 而在亚洲人群中几乎为零^[13], 因此 CYP3A4*22 不会成为亚洲人群 FK506 药动学个体间差异的主要影响因素。

CYP3A4*1B(rs2740574-392 A>G)位于 CYP3A4 基因的启动子中, 研究表示该突变与 CYP3A4 酶活性增强有关, 相比 CYP3A4*1B 携带者(CYP3A4*1/*1B 型或 CYP3A4*1B/*1B 型), 野生纯合(CYP3A4*1/*1)型患者 FK506 日剂量需求更低, 而 C₀/D 却显著升高^[15]。CYP3A4*1B 与 CYP3A5*1 等位基因间存在连锁不平衡^[5,16], CYP3A5*1 携带者 CYP3A5 酶表达对 FK506 的代谢活性, 使 FK506 血药浓度下降。当 CYP3A5 酶对 FK506 发挥作用时, CYP3A4*1B 对 FK506 药动学的影响值得怀疑。虽然在术后 1 周至 1 年里, 观察到 CYP3A4*1B 携带者 FK506 C₀/D 更低($P<0.001$), 并表现出 FK506 高剂量需求($P=0.026$), 但多元线性回归分析仅证实 CYP3A5 基因型是 FK506 血药浓度的预测变量, 没有数据能充分证明 CYP3A4*1B 基因多态性是血药浓度的独立影响因素^[12,16]。而 Shi 等^[15]研究中纳入的主要为欧洲患者, 在中国汉族人群中 CYP3A4*1B 突变频率近乎为零^[17], 因此 CYP3A4*1B 对中国肾移植患者 FK506 的血药浓度几乎无影响。

1.1.2 CYP3A5 CYP3A5*3(rs776746, 6986 A>G)位于 CYP3A5 基因的 3 号内含子中, 是 CYP3A5 SNPs 中研究最多、最常见的类型, 也是造成肾移植患者 FK506 药动学个体间差异的主要原因。CYP3A5*3/*3 型患者体内 CYP3A5 酶活性丧失; 而 CYP3A5*1 携带者(CYP3A5*1/*1 型或 CYP3A5*1/*3 型)CYP3A5 酶功能正常或部分缺失^[18]。CYP3A5*3 基因频率具有种族差异(中国汉族人群

为 76.24%^[19]，欧洲裔美国人为 93%，非裔美国人为 30%^[13]，巴西人为 70.9%^[16]，但在大多数种族中，CYP3A5 酶功能缺失是最常见的类型^[6]。

近年来，关于 CYP3A5*3 与 FK506 血药浓度关系的报道较一致。CYP3A5 基因多态性对 FK506 C₀ 的影响趋势为 CYP3A5*1/*1 型 < CYP3A5*1/*3 型 < CYP3A5*3/*3 型^[9]。CYP3A5*3/*3 型患者体内 FK506 清除减少，在相同给药剂量下，其 C₀/D 能达到 CYP3A5*1 携带者的 2.1~2.5 倍 (P<0.05)^[9]，且 CYP3A5*1/*1 型 < CYP3A5*1/*3 型 < CYP3A5*3/*3 型 (P<0.05)^[20]。而对 FK506 剂量需求的影响趋势却与 C₀ 和 C₀/D 相反，CYP3A5*1/*1 型 > CYP3A5*1/*3 型 > CYP3A5*3/*3 型^[9]。在中国汉族肾移植受者所建的群体药动学模型中证实 CYP3A5*3 与 FK506 血药浓度和表观清除率 (clearance rate/bioavailability, CL/F) 密切相关^[19]，不论在移植术后早期 (1 周至 6 个月) 还是晚期 (2 年)，CYP3A5*3 突变都与 FK506 暴露量增加有关^[16,21]。研究证实，根据 CYP3A5 基因检测结果制订他克莫司给药剂量方案，可使患者尽早达治疗目标，与接受标准剂量的患者相比，基因检测指导给药组达到目标 C₀ 范围内的患者显著增多 (43.2% vs 29.1%，P=0.03)，并且在 2 组移植存活率和患者生存率无差异的情况下，基因检测指导给药组达到目标 C₀ 时间缩短的同时，剂量调整次数也明显减少^[22]。因此，CYP3A5 基因型检测可对 FK506 用药剂量起到确切的预测作用。

2015 年，临床药物遗传学实施联合会针对不同的 CYP3A5 基因型患者，推荐了 FK506 不同的初始剂量，CYP3A5*3/*3 型患者按照标准剂量 (0.15 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 服用，而 CYP3A5*1/*1 型和 CYP3A5*1/*3 型患者的推荐剂量为标准剂量的 1.5~2.0 倍^[23]。临床上对患者开展 CYP3A5 基因型检测，便于在肾移植术后及早确定 FK506 初始剂量，缩短 CYP3A5*1 携带者达到 FK506 目标血药浓度的时间，降低因剂量不足而发生急性免疫排斥反应的风险。2019 年，在 FK506 个体化治疗的共识报告中，基于群体药动学模型，提出根据患者 CYP3A5*3 及 CYP3A4*22 基因多态性来推荐 FK506 初始剂量的建议，即 CYP3A5*3/*3 + CYP3A4*22 基因型患者为 0.14 mg·kg⁻¹·d⁻¹，CYP3A5*3/*3 + CYP3A4*1/*1 基因型患者为 0.2~0.25 mg·kg⁻¹·d⁻¹，CYP3A5*1 + CYP3A4*1/*1 基

因型患者为 0.3~0.4 mg·kg⁻¹·d⁻¹^[24]。相比 CYP3A5 基因型，CYP3A5 基因型联合 CYP3A4 基因型能更精确地调整 FK506 的初始剂量，有利于提高 FK506 的个体化治疗水平。

1.2 细胞色素 P450 氧化还原酶 (cytochrome P450 oxidoreductase, POR) 基因多态性

POR 是肝微粒体 CYP 家族唯一的电子供体，只有让 CYP 酶接受其提供的电子才能参与体内药物代谢^[7]。POR 基因位于染色体 7q11.2，其 SNPs 中以 POR*28(rs1057868, 1508 C>T) 最为常见，在中国人人群中 POR*28 突变频率为 39.8%~42.6%^[7,19]。POR*28 通过诱导氨基酸取代 (Ala503Val) 改变 POR 自身活性，从而影响 CYP 酶对 FK506 代谢^[25]。

POR*28 与 CYP3A5*3 等位基因间不存在连锁不平衡^[7]，有文献报道，相比 POR*28 CC 型患者，POR*28 T 基因携带者 FK506 C₀/D 降低 11%，且效应独立于 CYP3A5*3 基因多态性^[18]。但也有报道称 POR*28 只是 CYP3A5*1 携带者 FK506 高剂量的标志物^[25]。Zhang 等^[7]对 83 例患者进行亚组分析，发现 POR*28 基因多态性能使 CYP3A5*1 携带者 FK506 C₀/D 降低 1.50~1.84 倍 (P<0.05)，而对 CYP3A5*3/*3 型患者则没有这种变化；同时群体药动学分析显示 CYP3A5*1-POR*28 T 联合基因携带者 FK506 清除增多，CL/F 值相比 POR*28 CC 型患者高出 1.25 倍 (P<0.05)。在 Hu 等^[26]研究中也表示肾移植初期对于 CYP3A5*1 携带者 (尤其 CYP3A5*1/*1 型)，应结合 POR 基因型来调整 FK506 给药剂量，POR*28 T 基因携带者剂量需求明显更低。可由于肾移植术后治疗方案的差异，目前 POR*28 基因多态性对 FK506 药动学影响的结论存在分歧。Jannot 等^[27]纳入 229 例肾移植患者，即使是 CYP3A5*1 携带者，POR*28 对 FK506 C₀、C₀/D 也没有任何显著性影响。笔者推测，相比 CYP3A5 基因多态性的强烈影响，POR*28 对 FK506 药动学可能只具有边缘效应。因此，不建议在临床上开展 POR 基因型检测来预测给药剂量。

2 药物转运蛋白相关基因多态性

2.1 ATP 结合盒转运蛋白 B1 基因 (ATP binding cassette transport protein B1 gene, ABCB1) 多态性

ABCB1 基因亦称多药耐药基因 1 (multi-drug resistance gene-1, MDR1)，位于染色体 7q21.1，负责编码 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)。P-gp 是一类外排转运蛋白，广泛存在于肠黏膜屏障、肝细

胞小管膜、血脑屏障、肾小管细胞、胰腺细胞和淋巴细胞的质膜中,在他克莫司的吸收、消除和组织分布中有重要作用^[28]。*ABCB1* SNPs 中研究较多的是 rs1128503, 1236 C>T(12 号外显子)、rs2032582, 2677 G>T/A(21 号外显子)和 rs1045642, 3435 C>T(26 号外显子), 在中国人群中突变频率分别为 56.7%, 55.8%及 33.2%^[29]。*ABCB1* 基因多态性可能通过影响 P-gp 活性而影响靶细胞内他克莫司的血药浓度^[5]。

然而,关于 *ABCB1* SNPs 对 FK506 血药浓度的影响并不一致。Staatz 等^[5]发现 3435 TT 突变基因型与 P-gp 活性降低有关,导致 3435 TT 型患者 FK506 C_0/D 更高。但也有研究显示 C3435T 各基因型间 FK506 C_0/D 和 D 均无显著性差异^[7,10,30]。Stefanović 等^[21]对 53 例患者进行回顾性研究,分别在肾移植术后 6 个月和 24 个月观察到 3435 TT 型患者比 3435 C 基因携带者(3435 CC 型+3435 CT 型)FK506 的剂量需求更低($P<0.05$), C_0/D 却更高($P<0.05$),但消除 *CYP3A5*1* 影响后, C3435T 各基因型间 FK506 C_0 、 C_0/D 和 D 的比较却不再有显著性差异,经多因素分析, *ABCB1* C3435T 并不是 FK506 C_0/D 差异的影响因素。而 C1236T 基因多态性被证实能显著影响 *CYP3A5*3/*3* 型患者 FK506 的血药浓度(肾移植术后 7 d 及 14 d 对 C_0/D 的影响趋势为 1236 CT 型<1236 TT 型, $P<0.05$; 术后 14 d 对 D 的影响趋势为 1236 CT 型>1236 TT 型, $P<0.05$),而对 *CYP3A5*1* 携带者 FK506 的 C_0 、 C_0/D 及 D 却没有显著影响^[31]。在肾移植术后稳定期(>6 个月)也有着相似的规律,对于 *CYP3A5*3/*3* 型患者 FK506 的 C_0 及 C_0/D , 1236 CC 型显著低于 1236 CT 型+ 1236 TT 型($P<0.05$)^[32]。在 Soda 等^[30] 研究中,与非 2677 A 基因携带者相比, 2677 A 基因携带者 *CL/F* 值明显降低($P<0.05$), *AUC/D* 和 C_0/D 显著升高($P<0.01$ 或 $P<0.05$),对 FK506 剂量需求更低($P<0.01$)。但 Prasad 等^[33]却发现 2677 T/A 突变纯合(2677 TT+2677 AA)型患者 P-gp 活性显著高于 G2677T/A 其他基因型患者, P-gp 对 FK506 外排量增多, T/A 突变纯合型患者需要服用更高剂量 FK506 才能达到目标血药浓度。这与以往 *ABCB1* 突变基因致使 P-gp 活性降低,从而提高 FK506 血药浓度的结论完全相反^[21,29-30]。C1236T、G2677T/A 分别与 C3435T 存在连锁不平衡,对于 *CYP3A5*3/*3* 型患者, *ABCB1* TTT 单倍型携带者

FK506 C_0/D 显著高于非单倍型携带者($P<0.05$)^[29]。Li 等^[34]也只在 *CYP3A5*3/*3* 型患者中观察到 *ABCB1* TTT/ TTT 双倍型患者 FK506 C_0/D 显著高于非携带者($P=0.007$)。笔者推测, *ABCB1* 突变后可能会降低 P-gp 活性而减少对 FK506 外排,增加 FK506 吸收而表现为血药浓度升高。但 *ABCB1* 基因多态性对 FK506 血药浓度的影响只能在 *CYP3A5*3/*3* 型患者中才得以体现,可能是 *CYP3A5*1* 基因存在时,其降低 FK506 血药浓度的效应大于 *ABCB1* 突变后升高 FK506 血药浓度的效应。

目前 *ABCB1* 基因多态性影响 FK506 药动学的具体机制仍不清楚,无法利用 *ABCB1* 基因型调整 FK506 用药剂量。因此,不同患者 *ABCB1* 不同位点的不同突变与 FK506 药动学之间的关系需要更多研究来确定。

2.2 *SLCO1B1* & *SLCO1B3* 基因多态性

有机阴离子转运多肽是一类摄入型转运体,负责内外源性物质以及药物的转运。有机阴离子转运多肽 1B1(OATP1B1)和 1B3(OATP1B3)在肝脏中表达较高,能将药物从肝门静脉血液摄取到肝细胞中进行代谢和清除,编码基因分别为 *SLCO1B1*、*SLCO1B3*^[28]。

Boivin 等^[35]首次表明, *SLCO1B3* T334G、G699A 与术后早期 FK506 暴露相关, 334GG-699AA 型患者 FK506 C_0/D 显著高于其他基因型患者($P=0.04$),但差异仅存在术后 3~7 d。鉴于该研究纳入的病例数过少(38 例),笔者认为 *SLCO1B3* 的效应带有一定的偶然性,应该扩大样本容量,在设计更加严谨的实验中继续探究 *SLCO1B3* 与 FK506 血药浓度之间的联系。Liu 等^[36]表示不论 *CYP3A5* 基因表达与否, *SLCO1B1* rs4149032 各基因型均未对 FK506 C_0/D 产生影响。通过对 89 例患者的回顾性研究,只有 *CYP3A5*3/*3* 基因型存在时, *SLCO1B1* rs2306283 CC 型患者 FK506 C_0/D 显著高于 T 基因携带者。由此推测 rs2306283 T 等位基因的存在可能会提高 OATP1B1 的转运活性,通过摄取转运增加肝细胞内的 FK506,加速其清除。但 OATP1B1 转运体的功能只有在 *CYP3A5* 酶活性丧失时才得以体现,当 *CYP3A5*1* 基因存在时, *CYP3A5* 酶对 FK506 代谢活性强可能掩盖 OATP1B1 对 FK506 的转运作用。由于国内外相关研究较少, *SLCO1B1* 和 *SLCO1B3* 基因多态性与

FK506 药动学的相关性仍需要在多种族人群中进一步探讨,以期能根据其基因多态性解释 FK506 药动学个体间差异,为术后 FK506 给药个体化提供理论依据。

3 相关受体基因多态性

3.1 孕烷 X 受体(pregnane X receptor, PXR)基因多态性

PXR 编码基因为 *NR1I2*。PXR 在人体肝脏中表达,负责在转录水平上调节药物代谢酶和转运体,这包括 *CYP3A4*、*CYP3A5* 及 *ABCB1* 等靶基因。因此,在药物的吸收、代谢等过程中,PXR 基因多态性可能会引起受其调控的靶基因表达的改变,从而间接影响 FK506 药动学过程^[37]。

Bruckmueller 等^[11]仅在 136 例德国患者中观察到 *NR1I2* rs2276707 T 携带者有略低的 C_0/D ,但在丹麦人群及整个队列中该效应却并不显著,经多元线性回归分析后也没有保留 *NR1I2* 这一影响因素。而 Kurzwski 等^[37]和 Hu 等^[38]分别在 240 例、165 例白人患者中证实 rs2276707 C>T 对 FK506 C_0/D 没有显著性影响。笔者推测 rs2276707 位点的突变对 FK506 药动学影响极小,Bruckmueller 等^[11]研究观察到的差异性可能具有偶然性,还不能确定其基因多态性与 FK506 剂量优化之间的相关性。此外,研究显示 rs3814055 C>T 能影响 FK506 C_0/D 比值:CC 型<CT 型<TT 型,这种影响在排除 *CYP3A5*1* 基因多态性后依然存在,并且 *CYP3A5*1* 与 rs3814055 C 基因在降低 FK506 C_0/D 方面是相互独立的^[37]。这提示 rs3814055 T 突变基因可能会降低肝脏内 PXR 的表达,使 *ABCB1* 基因编码的 P-gp 表达量下降,减少 FK506 外排量而升高血药浓度;同时也可能下调 *CYP3A4*、*CYP3A5* 表达,使其编码的代谢酶活性降低,对 FK506 清除减少而升高血药浓度。基于前人已经发现的相关位点,应进一步在不同种族的人群中开展更加严谨的研究来验证二者之间的联系,从而解释 PXR 基因多态性影响 FK506 药动学的具体机制。

3.2 过氧化物酶体增殖激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR- α)基因多态性

PPAR- α 是过氧化物酶体增殖激活受体核受体的一种类型。研究指出 PPAR- α 编码基因(*PPARA* 或 *NR1C1*)的多态性会影响肝脏中 *CYP3A4* 酶的表达,进而影响 FK506 的代谢过程^[39]。

Lunde 等^[40]首次证实 *PPARA* 突变对肾移植患者 FK506 的暴露有统计学意义。rs4253728 G>A 和 rs4823613 A>G 之间存在连锁不平衡($P<0.001$),联合效应表明至少一个突变基因的存在能使 FK506 C_0/D 高出 19%($P=0.01$);观察 2 种序列的独立效应,对比得出 rs4823613 A>G 突变后对 FK506 C_0/D 的影响更为显著,rs4823613 G 基因的表达会降低 *CYP3A4* 酶的活性,使其对底物 FK506 的代谢减少而升高血药浓度。但有研究却得出相反的观点,rs4253728 G>A 和 rs4823613 A>G 对 FK506 C_0/D 无明显影响,*PPARA* 基因多态性只与巨细胞病毒感染数量增加有关,与术后新发糖尿病也不相关^[41-42]。这可能与研究纳入的样本量过少而没能检测到不同基因型间 FK506 浓度的微小差异有关。再者,由于 *CYP3A4* 酶的活性为高度诱导,除去遗传因素,也会受到环境因素和患者因素(年龄、移植原因等)的影响。因此,笔者认为 *PPARA* rs4253728 G>A 和 rs4823613 A>G 与肾移植患者 FK506 药动学之间关联性并不明确,还不能认定 *PPARA* 基因多态性一定是 FK506 药动学个体间差异的影响因素。

4 小结

他克莫司作为肾移植术后的首选治疗药物,由于存在治疗窗窄、药动学个体差异大等特点,患者需要给药剂量个体化。从遗传学角度解释其药动学个体间差异性,根据相关基因的基因多态性调整给药剂量是当下研究的热点之一。目前,利用 *CYP3A5* 基因型推荐他克莫司初始剂量具有临床指导意义,但 *CYP3A5* 基因多态性只是他克莫司药动学个体间差异的部分遗传因素,而其他相关基因也起到一定作用。*CYP3A4* SNPs 中,*CYP3A4*18B* 与中国人群他克莫司药动学联系较大,而 *CYP3A4*22* 和 *CYP3A4*1B* 在中国汉族人群中突变频率近为零,不会对他克莫司药动学产生重大影响。关于 *POR*、*ABCB1*、*SLCO1B1*、*SLCO1B3*、*PXR* 及 *PPARA* 基因多态性对他克莫司药动学影响的研究结论尚不一致,具体的影响机制仍然需要在日后的研究中继续探索。当然,除去遗传因素,年龄、性别、药物间相互作用、食物成分以及移植后时间等因素都可能影响他克莫司的药动学过程。因此,明确各因素与他克莫司药动学之间的联系,根据患者服用他克莫司后血药浓度的变化及时调整给药剂量,有望提高肾移植患者他克莫司的个体化治疗水平。

REFERENCES

- [1] WALLEMACQ P E, REDING R. FK506 (tacrolimus), a novel immunosuppressant in organ transplantation: Clinical, biomedical, and analytical aspects[J]. *Clin Chem*, 1993, 39(11): 2219-2228.
- [2] LIU J Y, YOU R X, GUO M, et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppressant after renal transplantation: A meta-analysis and economics evaluation[J]. *Am J Ther*, 2016, 23(3): e810-e824.
- [3] PULK R A, SCHLADT D S, OETTING W S, et al. Multigene predictors of tacrolimus exposure in kidney transplant recipients[J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16(8): 841-854.
- [4] YU M, LIU M Z, ZHANG W, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation[J]. *Curr Drug Metab*, 2018, 19(6): 513-522.
- [5] GONG L X, YUAN J, RUI J Z, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in Chinese recipients with kidney transplantation[J]. *Pharm Today(今日药学)*, 2016, 26(9): 626-629.
- [6] CHEN L, PRASAD G V R. CYP3A5 polymorphisms in renal transplant recipients: Influence on tacrolimus treatment[J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2018(11): 23-33.
- [7] ZHANG J J, LIU S B, XUE L, et al. The genetic polymorphisms of POR*28 and CYP3A5*3 significantly influence the pharmacokinetics of tacrolimus in Chinese renal transplant recipients[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2015, 53(9): 728-736.
- [8] XI L Y, YUAN H, MING Y Z, et al. Effects of CYP3A4*1G and CYP3A5*3 polymorphism on the concentration/dose ratio of tacrolimus in renal transplant recipients with hypertension [J]. *Chin J Clin Pharm Ther(中国临床药理学与治疗学)*, 2015, 20(12): 1382-1387.
- [9] GUO Y Y, ZHANG Y. Influence of CYP3A5/3A4 polymorphism on rational medication of FK506 in patients with renal recipients during early period of postoperation[J]. *Tianjin Pharm(天津药学)*, 2016, 28(6): 3-9.
- [10] ZHU L, CHANG S, QU Z H, et al. Association of CYP3A4, CYP3A5 and MDR1 polymorphisms with individual tacrolimus dosage regimen in renal transplant recipients[J]. *Chin J Nephrol Dial Transplant(肾脏病与透析肾移植杂志)*, 2017, 26(6): 522-527.
- [11] BRUCKMUELLER H, WERK A N, RENDERS L, et al. Which genetic determinants should be considered for tacrolimus dose optimization in kidney transplantation? A combined analysis of genes affecting the CYP3A locus[J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37(3): 288-295.
- [12] ABDEL-KAHAAR E, WINTER S, TREMMEL R, et al. The impact of CYP3A4*22 on tacrolimus pharmacokinetics and outcome in clinical practice at a single kidney transplant center [J]. *Front Genet*, 2019(10): 871. Doi: 10.3389/fgene. 2019. 00871.
- [13] MOHAMED M E, SCHLADT D P, GUAN W H, et al. Tacrolimus troughs and genetic determinants of metabolism in kidney transplant recipients: A comparison of four ancestry groups[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(10): 2795-2804.
- [14] PALLET N, JANNOT A S, EL BAHRI M, et al. Kidney transplant recipients carrying the CYP3A4*22 allelic variant have reduced tacrolimus clearance and often reach supratherapeutic tacrolimus concentrations[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(3): 800-805.
- [15] SHI W L, TANG H L, ZHAI S D. Effects of the CYP3A4*1B genetic polymorphism on the pharmacokinetics of tacrolimus in adult renal transplant recipients: A meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0127995.
- [16] GENVIGIR F D V, CAMPOS-SALAZAR A B, FELIPE C R, et al. CYP3A5*3 and CYP2C8*3 variants influence exposure and clinical outcomes of tacrolimus-based therapy[J]. *Pharmacogenomics*, 2020, 21(1): 7-21.
- [17] LEE J S, CHEONG H S, KIM L H, et al. Screening of genetic polymorphisms of CYP3A4 and CYP3A5 genes[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2013, 17(6): 479-484.
- [18] PHUPRADIT A, VADCHARAVIVAD S, INGSATHIT A, et al. Impact of POR and CYP3A5 polymorphisms on trough concentration to dose ratio of tacrolimus in the early post-operative period following kidney transplantation[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(5): 549-557.
- [19] ZHU W, XUE L, PENG H W, et al. Tacrolimus population pharmacokinetic models according to CYP3A5/CYP3A4/POR genotypes in Chinese Han renal transplant patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2018, 19(13): 1013-1025.
- [20] XU J W, HUANG P F, HAN W D, et al. Study on correlation of CYP3A5*3 gene polymorphisms with tacrolimus blood drug level and clinical efficacy[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2020, 37(18): 2236-2240.
- [21] STEFANOVIĆ N Z, CVETKOVIĆ T P, JEVIĆ STOIMENOV T M, et al. Investigation of CYP 3A5 and ABCB1 gene polymorphisms in the long-term following renal transplantation: Effects on tacrolimus exposure and kidney function[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(3): 1149-1156.
- [22] THERVET E, LORIOT M A, BARBIER S, et al. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87(6): 721-726.
- [23] BIRDWELL K A, DECKER B, BARBARINO J M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 98(1): 19-24.
- [24] BRUNET M, VAN GELDER T, ÅSBERG A, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy: Second consensus report[J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(3): 261-307.
- [25] NAKAMURA T, FUKUDA M, MATSUKANE R, et al. Influence of POR*28 polymorphisms on CYP3A5*3-associated variations in tacrolimus blood levels at an early stage after liver transplantation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2287.
- [26] HU N, CAO J J, QIAN Q, et al. Effect of CYP3A5 and POR polymorphism on dosage and concentration of tacrolimus in renal transplant patients during hospital stay[J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2020, 40(1): 65-70.
- [27] JANNOT A S, VUILLEMIN X, ETIENNE I, et al. A lack of significant effect of POR*28 allelic variant on tacrolimus exposure in kidney transplant recipients[J]. *Ther Drug Monit*,

- 2016, 38(2): 223-229.
- [28] TRON C, LEMAITRE F, VERSTUYFT C, et al. Pharmacogenetics of membrane transporters of tacrolimus in solid organ transplantation[J]. Clin Pharmacokinet, 2019, 58(5): 593-613.
- [29] ZHANG Y Q, CHEN J S, LI J Y, et al. Influence of multidrug resistant gene polymorphisms and haplotype on blood concentration of tacrolimus in individuals in stable phases after renal transplantation[J]. J Pharm Pract(药学实践杂志), 2015, 33(5): 415-418.
- [30] SODA M, FUJITANI M, MICHUUCHI R, et al. Association between tacrolimus pharmacokinetics and cytochrome P450 3A5 and multidrug resistance protein 1 exon 21 polymorphisms[J]. Transplant Proc, 2017, 49(6): 1492-1498.
- [31] HU N, TANG Y F, QIAN Q, et al. Effect of CYP3A5 and ABCB1 polymorphism on dosage and concentration of tacrolimus and renal function in renal transplant recipients at early postoperative period[J]. Central South Pharm(中南药学), 2019, 17(4): 489-494.
- [32] MA D L, YANG Y Y, ZHANG W W, et al. Influences of ABCB1 polymorphism on the dose adjusted blood concentration of tacrolimus and renal function in renal transplant recipients with cytochrome P450 3A5*3/*3 genotype[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2017, 33(19): 1874-1877.
- [33] PRASAD N, JAISWAL A, BEHERA M R, et al. Melding pharmacogenomic effect of MDR1 and CYP3A5 gene polymorphism on tacrolimus dosing in renal transplant recipients in northern India[J]. Kidney Int Rep, 2020, 5(1): 28-38.
- [34] LI J L, LIU S, FU Q, et al. Interactive effects of CYP3A4, CYP3A5, MDR1 and NR112 polymorphisms on tacrolimus trough concentrations in early postrenal transplant recipients[J]. Pharmacogenomics, 2015, 16(12): 1355-1365.
- [35] BOIVIN A A, CARDINAL H, BARAMA A, et al. Influence of SLCO1B3 genetic variations on tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2013, 28(3): 274-277.
- [36] LIU S, CHEN R X, LI J, et al. Associations of SLCO1B1 polymorphisms with tacrolimus concentrations in Chinese renal transplant recipients[J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2016, 51(8): 1240-1244.
- [37] KURZAWSKI M, MALINOWSKI D, DZIEWANOWSKI K, et al. Analysis of common polymorphisms within NR112 and NR113 genes and tacrolimus dose-adjusted concentration in stable kidney transplant recipients[J]. Pharmacogenetics Genom, 2017, 27(10): 372-377.
- [38] HU R, BARRATT D T, COLLIER J K, et al. CYP3A5*3 and ABCB1 61A>G significantly influence dose-adjusted trough blood tacrolimus concentrations in the first three months post-kidney transplantation[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2018, 123(3): 320-326.
- [39] KLEIN K, THOMAS M, WINTER S, et al. PPARA: A novel genetic determinant of CYP3A4 *in vitro* and *in vivo*[J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 91(6): 1044-1052.
- [40] LUNDE I, BREMER S, MIDTVEDT K, et al. The influence of CYP3A, PPARA, and POR genetic variants on the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine in renal transplant recipients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2014, 70(6): 685-693.
- [41] URZAWSKI M, MALINOWSKI D, DZIEWANOWSKI K, et al. Impact of PPARA and POR polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics and new-onset diabetes in kidney transplant recipients[J]. Pharmacogenet Genomics, 2014, 24(8): 397-400.
- [42] MADSEN M J, BERGMANN T K, BRØSEN K, et al. The pharmacogenetics of tacrolimus in corticosteroid-sparse pediatric and adult kidney transplant recipients[J]. Drugs R&D, 2017, 17(2): 279-286.

收稿日期: 2020-09-04
(本文责编: 李艳芳)