

CYP3A5*3 基因多态性与他克莫司血药浓度及临床疗效的相关性研究

许建文, 黄品芳*, 韩文迪, 林翠鸿, 柯蒙, 刘亦伟(福建医科大学附属第一医院药学部, 福州 350001)

摘要: 目的 探讨 CYP3A5*3 在中国人群中的分布, 明确其与他克莫司稳态谷浓度及临床疗效的相关性。方法 收集 55 例慢性肾小球肾炎患者的 268 份他克莫司稳态谷浓度, 酶免疫扩大分析法测定其浓度值, 采用 TL998A 荧光检测仪进行 CYP3A5*3 基因型测定。分析 CYP3A5*3 不同基因型对他克莫司谷浓度及临床疗效的影响。结果 268 份他克莫司稳态谷浓度中, $5 \sim 10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 与 $10 \sim 20 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度范围他克莫司的临床有效率 (82.0%, 82.6%) 显著高于 $<5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ (45.5%) ($P < 0.05$), 同时 $5 \sim 10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 与 $10 \sim 20 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度范围他克莫司的临床有效率相近。CYP3A5*3 各基因型(GA、GG、AA)患者他克莫司在血药谷浓度、日剂量和谷浓度/剂量(C/D)值两两比较结果显示: 突变杂合子 GA 型和突变纯合子 GG 型患者血药谷浓度高于野生型 AA 型患者, 且突变杂合子 GA 患者高于突变纯合子 GG 患者 ($P < 0.05$); 突变纯合子 GG 患者的他克莫司日剂量显著低于突变杂合子 GA 和野生型 AA 患者, 且突变杂合子 GA 患者显著低于野生型 AA 患者 ($P < 0.05$); 突变纯合子 GG 患者的他克莫司 C/D 显著高于突变杂合子 GA 和野生型 AA 患者, 且突变杂合子 GA 患者显著高于野生型 AA 患者 ($P < 0.05$)。CYP3A5*3 基因型不同的患者临床有效率相近。结论 CYP3A5*3 基因多态性对中国肾小球肾炎患者他克莫司血药浓度有显著影响, 等位基因 G 携带者他克莫司 C/D 值更高, 且每日所需剂量更低; 但 CYP3A5*3 基因多态性可能与临床疗效无关。

关键词: 他克莫司; 基因多态性; 血药浓度; CYP3A5*3; 慢性肾小球肾炎

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)18-2236-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.18.012

引用本文: 许建文, 黄品芳, 韩文迪, 等. CYP3A5*3 基因多态性与他克莫司血药浓度及临床疗效的相关性研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(18): 2236-2240.

Study on Correlation of CYP3A5*3 Gene Polymorphisms with Tacrolimus Blood Drug Level and Clinical Efficacy

XU Jianwen, HUANG Pinfang*, HAN Wendi, LIN Cuihong, KE Meng, LIU Yiwei(Department of Pharmacy, Affiliated First Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the distribution of CYP3A5*3 in Chinese population, and clarify its correlation with blood drug level and clinical efficacy of tacrolimus. **METHODS** Two hundred and sixty-eight tacrolimus steady state minimal concentration samples were collected from 55 patients with chronic glomerulonephritis. The blood drug level of tacrolimus was measured by enzyme multiplied immunoassay technique. The genotypes of CYP3A5*3 were determined by TL998A fluorescence detector. The association between different CYP3A5*3 genotypes and the blood drug level and clinical efficacy of tacrolimus were analyzed. **RESULTS** In 268 parts of tacrolimus steady state minimal concentration, the curative effect of $5 \sim 10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ (82.0%) and $10 \sim 20 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ (82.6%) were significantly higher than that of $<5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($P < 0.05$). And the clinical efficiency of tacrolimus in the range of $5 \sim 10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ and $10 \sim 20 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ were similar. Use the pairwise comparison methods to compare steady state minimal concentration, daily dose, minimal concentration/daily dose(C/D) showed that the steady state minimal concentration of tacrolimus with GA and GG genotype patients were significantly increased than that of AA genotypes, and GA genotype recipients were higher than that of GG genotypes ($P < 0.05$). Tacrolimus dose of GG genotype patients were significantly lower than those of GA and AA genotypes, and GA genotype patients were lower than that of AA genotypes ($P < 0.05$). C/D value of GG genotype patients were significantly higher than those of GA and AA genotypes, and GA genotype recipients were higher than that of AA genotypes ($P < 0.05$). However, the clinical efficacy of tacrolimus with mutant type and wild type of CYP3A5*3 were similar. **CONCLUSION** CYP3A5*3 genetic polymorphism significantly influences tacrolimus concentration in Chinese chronic glomerulonephritis patients, and G allele carriers have higher C/D values and need smaller tacrolimus daily dose. CYP3A5*3 genetic polymorphism may be not associated with clinical efficacy.

KEYWORDS: tacrolimus; gene polymorphisms; blood concentration; CYP3A5*3; chronic glomerulonephritis

基金项目: 福建省卫生计生委青年科研课题(2015-1-54); 福建省医学创新课题(2017-CX-31); 福建医科大学启航基金(2017XQ1054)

作者简介: 许建文, 男, 硕士, 药师 Tel: (0591)87981246 E-mail: 409550585@qq.com *通信作者: 黄品芳, 女, 主任药师, 副教授 Tel: (0591)87981331 E-mail: 2363869908@qq.com

慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis, CGN)是以大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症和水肿为临床特征的一组症候群。激素抵抗及激素耐受型肾病综合征是治疗中比较棘手的临床类型,目前推荐激素联合免疫抑制剂治疗^[1]。他克莫司是从链霉菌属中分离出的大环内酯类免疫抑制剂,通过专一结合及抑制钙调蛋白磷酸酶活性、抑制白介素-2 信号转导及 T 细胞活化发挥免疫抑制作用,减少肾小球损伤引起的蛋白尿^[2-3]。他克莫司免疫抑制作用强、不良反应少,近年来已被临床推荐用于 CGN 的治疗^[4],然其治疗窗窄、药动学个体差异大,需定期监测谷浓度以维持目标治疗窗。

他克莫司药动学个体差异主要受细胞色素 P₄₅₀ (cytochrome P₄₅₀, CYP)同工酶 CYP3A5 活性的影响, CYP3A5 是他克莫司的主要代谢酶, CYP3A5*3 (6986G>A)是 CYP3A5 中突变频率最大的位点^[5-6]。对肾移植、心脏移植患者的研究发现, CYP3A5*3 位点的不同基因型对他克莫司浓度影响不同^[7-10]。然而器官移植与 CGN 两者群体的病理生理均不相同,器官移植群体 CYP3A5*3 基因多态性对他克莫司剂量浓度的影响,未必适合 CGN 群体。CYP3A5*3 基因多态性对膜性肾病患者他克莫司初始剂量存在影响^[11],但 CYP3A5*3 基因突变对 CGN 患者他克莫司剂量及疗效、不良反应的作用差异未见报道。本研究旨在考察 CYP3A5*3 基因多态性对他克莫司稳态谷浓度的影响,明确 CGN 患者 CYP3A5*3 基因多态性对临床疗效的影响。

1 材料、对象与方法

1.1 病例选择

入选 2015 年 5 月—2018 年 1 月就诊福建医科大学附属第一医院肾内科,诊断为 CGN 的患者 55 例,收集他克莫司血样 268 份。本研究经福建医科大学附属第一医院伦理委员会批准(闽医大附一伦理医技审[2015]062 号)。所有患者均签署知情同意书。纳入标准:接受他克莫司(Astellas Ireland Co., Ltd)治疗;年龄≥18 岁。排除标准:依从性差,未空腹服药;发生严重感染、腹泻等药物不良反应;重要信息缺失;非稳态谷浓度。疗效判定:依据《2014 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识》分为有效和无效,有效包括完全缓解(24 h 尿蛋白定量<0.3 g,肾功能正常,人血白蛋白>35 g·L⁻¹)、部分缓解(24 h 尿蛋白定量>0.3 g,但<3.5 g,肾功能稳定);无效包括未缓解(24 h 尿蛋白定量>3.5 g)、复

发(经治疗后缓解的患者重新出现 24 h 尿蛋白定量>3.5 g)。

1.2 给药方法

本研究纳入的患者,他克莫司初始给药剂量为 0.03~0.05 mg·kg⁻¹·d⁻¹,定期监测血药浓度,复查 24 h 尿蛋白定量、血脂、肝肾功能等病理生理指标变化,并及时根据血药浓度(5~10 ng·mL⁻¹)调整给药剂量。

1.3 血药浓度检测

采用酶免疫扩大法(enzyme multiplied immunoassay technique, EMIT)定量分析他克莫司血药浓度。患者连续服用他克莫司≥5 次后,接着每次服药前 0.5 h 内采集静脉血 2 mL 置 EDTA 抗凝管。根据 Viva-E/V-Twin 自动生化分析仪(德国 Siemens Healthcare Diagnostics Inc.)及 Emit[®] 2 000 他克莫司检测试剂(德国 Siemens Healthcare Diagnostics Inc.)说明书操作定量分析他克莫司浓度。该方法定量范围为 2~30 ng·mL⁻¹,日内和日间精密密度<20%。

1.4 基因型检测

患者空腹静脉血 2 mL 置 EDTA 管,根据 TL998A 荧光检测仪及试剂盒(北京华夏时代基因科技发展有限公司,批号:20150323,20170123)要求进行样品处理及 CYP3A5*3 基因型测定。

1.5 信息采集

建立他克莫司服药记录单,准确记录患者性别、年龄、体质量、服药剂量、采血时间、服药时间、基因型、血药浓度、疗效相关生化指标等信息。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计量资料采用 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验,采用 Levene 检验对正态分布的变量进行方差齐性检验。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析;非正态分布资料用中位数 P₂₅ 以及四分位数 P₇₅ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验或 MANN-Whitney U 检验。率的比较采用 χ^2 检验。 χ^2 检验等位基因频率是否符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入 55 例 CGN 患者,其性别、年龄、体质量、他克莫司剂量和稳态谷浓度等方面的一般资料见表 1。

2.2 患者血药浓度

55 例患者中,共测得稳态谷浓度 268 份,其中

49.25%的血样本谷浓度 $<5\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ；0.75%的血样本谷浓度 $>20\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ；达到他克莫司临床应用指南中建议浓度($5\sim 10\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)的患者仅占41.42%，结果见表2。

表1 患者一般资料($\bar{x}\pm s$)

Tab. 1 Patients' baseline characteristics ($\bar{x}\pm s$)

变量	值(范围)
性别(男/女)/例	36/19
样本数/份	268
年龄/岁	48.16 $\pm$ 18.19(19~79)
体质量/kg	65.18 $\pm$ 11.46(43~93)
他克莫司日剂量/ $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$	1.98 $\pm$ 0.86(1~6)
血药浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	5.64 $\pm$ 3.71(2.0~30.0)
血清肌酐/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	101.2 $\pm$ 59.07(32.0~433.7)
白蛋白/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	26.46 $\pm$ 7.48(11.4~49.2)

表2 患者血药谷浓度

Tab. 2 Distribution of trough concentration of patients

血药谷浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	例数/ <i>n</i>	占比/%
<5	132	49.25
$5\sim 10$	111	41.42
$10\sim 20$	23	8.58
>20	2	0.75

2.3 血药谷浓度与临床疗效的关联性

研究发现他克莫司稳态谷浓度在 $5\sim 10\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 与 $10\sim 20\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时，其临床有效率(82.0%，82.6%)显著高于 $<5\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ (45.5%)($P<0.05$)，且 $5\sim 10\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 与 $10\sim 20\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度范围他克莫司的临床有效率相近，结果见表3。

表3 他克莫司血药谷浓度与临床疗效的关联性

Tab. 3 Relationship between the curative effect and trough concentration of tacrolimus

血药谷浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	有效/ <i>n</i> (%)	无效/ <i>n</i> (%)
$<5(n=132)$	60(45.5)	72(54.5)
$5\sim 10(n=111)$	91(82.0) ¹⁾	20(18.0)
$10\sim 20(n=23)$	19(82.6) ¹⁾	4(17.4)
$>20(n=2)$	2(100) ¹⁾	0

注：与 $<5\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组比较，¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with the $<5\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ group, ¹⁾ $P<0.05$.

表4 基因型频率分布

Tab. 4 Genotype and allele frequency

基因位点	基因型/ <i>n</i> (%)			等位基因频率		<i>P</i> 值
	GG	GA	AA	<i>p</i> [*]	<i>q</i> [*]	
CYP3A5 6986G>A	17(30.91)	27(49.09)	11(20.00)	0.554 5	0.354 5	0.962 4

注：^{*}*p*、*q* 分别为等位基因 A、G 的概率。

Note: ^{*}*p* and *q* were the probabilities of allele A and G, respectively.

2.4 基因多态性分布

GG 基因型患者 17 例(30.91%)，GA 基因型患者 27 例(49.09%)，AA 基因型患者 11 例(20.00%)。这 3 个位点的基因型分布频率均符合 Hardy-Weinberg 平衡，结果见表4。

2.5 基因多态性与谷浓度和谷浓度/剂量比(C/D)的关联性

CYP3A5*3 各基因型(GA、GG、AA)患者他克莫司血谷浓度、日剂量和 C/D 值上比较差异均有统计学意义($P<0.05$)，进一步两两比较结果显示：突变杂合子 GA 型和突变纯合子 GG 型患者他克莫司血药谷浓度高于野生型 AA 型患者，且突变杂合子 GA 患者高于突变纯合子 GG 患者；突变纯合子 GG 患者的他克莫司日剂量显著低于突变杂合子 GA 和野生型 AA 患者，且突变杂合子 GA 患者显著低于野生型 AA 患者；突变纯合子 GG 患者的他克莫司 C/D 显著高于突变杂合子 GA 和野生型 AA 患者，且突变杂合子 GA 患者显著高于野生型 AA 患者，结果见表5。

2.6 CYP3A5*3 基因多态性与临床疗效的关联性

3 种基因型患者两两比较，CYP3A5*3 突变纯合 GG 基因型、突变杂合 GA 基因型与野生 AA 型的患者服用他克莫司的临床有效率相近，结果见表6。

3 讨论

他克莫司是 CGN 患者免疫抑制剂联合给药方案中的基础药物，并已取代环孢素成为 CGN 患者常用的治疗药物，其合理使用对 CGN 患者的长期生活状态及预后具有重要意义。由于其口服生物利用度不稳定、血浆蛋白结合率高、药动学个体差异大和血药浓度影响因素多等^[12]特点，临床应用时需定期监测谷浓度以维持所需的治疗窗，以保证疗效和减少不良反应，因此他克莫司也成为最需要个体化治疗的药物之一^[13]。本研究首次综合考量 CYP3A5*3 基因型对 CGN 群体他克莫司剂量及血药浓度、临床疗效的作用，对该群体合理使用他克莫司、减少药物不良反应具有重要的参考意义。

研究表明，CYP3A5*3 基因多态性对肾移植患者他克莫司剂量及浓度存在影响^[14]，然缺乏临床疗效和不良反应发生时他克莫司的血药浓度及基因突变

表 5 CYP3A5*3 基因多态性与他克莫司谷浓度和谷浓度/剂量比的关联性

Tab. 5 Relationship between gene polymorphisms of CYP3A5*3 and the minimal concentration of tacrolimus and the ratio of minimal concentration/daily dose

基因型	n	血药谷浓度/ng·mL ⁻¹	日剂量/mg·kg ⁻¹	C/D
GA	27	6.49±3.85	2.26±0.61	3.50±1.63
GG	17	5.63±2.38 ¹⁾	1.05±0.77 ¹⁾	4.62±1.62 ¹⁾
AA	11	4.11±4.69 ¹⁾²⁾	2.67±1.29 ¹⁾²⁾	2.54±1.80 ¹⁾²⁾

注：与 GA 组比，¹⁾P<0.05；与 GG 组比，²⁾P<0.05。

Note: Compared with GA group, ¹⁾P<0.05; compared with GG group, ²⁾P<0.05.

表 6 CYP3A5*3 基因多态性与他克莫司临床疗效的关联性
Tab. 6 Relationship between gene polymorphisms of CYP3A5*3 and the clinical efficacy of tacrolimus

基因型	n	有效/n(%)	无效/n(%)
GG	27	12(70.6)	5(29.4)
GA	17	20(74.1)	7(25.9)
AA	11	8(72.7)	3(27.3)

率相关性研究。且肾移植与 CGN 二者群体的病理生理存在差异，CGN 患者他克莫司治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)目标浓度为 5~<10 ng·mL⁻¹，器官移植患者则根据移植器官、手术后时间、移植排斥反应的不同，他克莫司 TDM 目标浓度均有变化^[1-4]。目标浓度的不同可能造成 CYP3A5*3 基因多态性对 2 个群体他克莫司的剂量浓度的影响存在差异。CYP3A5*3 基因突变对 CGN 患者他克莫司代谢及临床疗效的影响仍存在争议^[15-16]。因此，考察 CYP3A5*3 基因多态性对国人 CGN 群体他克莫司药动学及疗效的影响仍有必要。

本研究结果显示，谷浓度在他克莫司临床应用指南建议的 5~<10 ng·mL⁻¹ 范围仅 111 份(41.42%)。然而，通过比较不同浓度范围他克莫司的疗效，发现其稳态谷浓度在 5~<10 ng·mL⁻¹ 与 10~20 ng·mL⁻¹ 时，其临床有效率(82.0%，82.6%)显著高于<5 ng·mL⁻¹ 浓度范围(45.5%)(P<0.05)，且 5~<10 ng·mL⁻¹ 与 10~20 ng·mL⁻¹ 浓度范围他克莫司的临床有效率相近。因此，加强 CGN 患者他克莫司血药浓度的监测并根据病情制定用药方案，在保证疗效的前提下减少不良反应及药物耐受性的产生，能够减低患者的经济负担，节约社会资源。

细胞色素 P₄₅₀3A(CYP3A)酶系中 CYP3A5 的基因多态性是影响他克莫司药物代谢的重要因素^[16-18]，因此探讨 CYP3A5*3 基因多态性对 CGN 患者他克莫司药物代谢的影响很有必要。CYP3A5 基因位于 7 号染色体上，拥有多个单核苷酸多态性，在国人中的突变率为 71%~76%^[19]，其中 CYP3A5*3 是 CYP3A5

中突变频率最大的位点。CYP3A5 内含子 3 上 A6986G 的突变可导致对应的 mRNA 剪切为终止密码子，使翻译过程提前终止，阻断了有活性的 CYP3A5 的表达，进而减慢他克莫司的代谢^[6-20]。这也解释了本研究结果中成人 CGN 群体 CYP3A5*3 突变纯合型(GG)和 CYP3A5*3 突变杂合型(GA)患者治疗时如想达到相同的血药浓度，所需的他克莫司日剂量比野生型(AA)更低。因此，建议对于 CYP3A5*3 野生型(AA)的患者，适当增加他克莫司的初始剂量，并监测其血药浓度，以期更快达到治疗浓度，减少不良反应及频繁更改方案带来的风险和不便。

目前 CGN 患者疗效评价指标包括血生化中白蛋白、尿常规中尿蛋白、24 h 尿蛋白以及其他肾功能指标^[21]。本研究纳入血生化白蛋白、24 h 尿蛋白、血清肌酐及肾小球滤过率等肾功能指标评价患者疗效，结果显示，CYP3A5*3 突变纯合 GG 基因型与突变杂合 GA 基因型与野生 AA 型的患者服用他克莫司的临床有效率相近。但本研究缺乏尿常规中尿蛋白、尿蛋白定性等相关参数来综合评价 CYP3A5*3 基因多态性与他克莫司临床疗效的相关性，也未能进一步研究不同基因型剂量、谷浓度与效应的相关性，故待后续研究予以完善。

综上，CYP3A5*3 基因多态性对我国 CGN 患者他克莫司的血药浓度有显著影响，等位基因 G 携带者他克莫司 C/D 值更高，且每日所需剂量更低；但 CYP3A5*3 基因多态性可能与临床疗效无关。由于本研究纳入的样本量有限，且临床疗效评价指标较少，故无法明确 CYP3A5*3 基因多态性是否能直接影响 CGN 患者的临床疗效，仍需增加样本量、纳入更多疗效评价指标进一步确证，以期为成人 CGN 群体他克莫司个体化给药方案的制定提供参考。

REFERENCES

- [1] CYBULSKY A V, WALSH M, KNOLL G, et al. Canadian society of nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis: Management of glomerulonephritis in adults [J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(3): 363-377.
- [2] CHHABRA D, SKARO A I, LEVENTHAL J R, et al. Long-term kidney allograft function and survival in prednisone-free regimens: Tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(3): 504-512.
- [3] ERICZON B G, VARO E, TRUNEČKA P, et al. Pharmacokinetics of prolonged-release tacrolimus versus immediate-release tacrolimus in de novo liver transplantation: A randomized phase III substudy [J]. Clin Transplant, 2017, 31(6): e12958.

- [4] BARBOUR S, BEAULIEU M, GILL J, et al. The need for improved uptake of the KDIGO glomerulonephritis guidelines into clinical practice in Canada: A survey of nephrologists [J]. Clin Kidney J, 2014, 7(6): 538-545.
- [5] GIJSEN V M G J, VAN SCHAIK R H N, SOLDIN O P, et al. P450 oxidoreductase *28 (POR*28) and tacrolimus disposition in pediatric kidney transplant recipients: A pilot study [J]. Ther Drug Monit, 2014, 36(2): 152-158.
- [6] TERRAZZINO S, QUAGLIA M, STRATTA P, et al. The effect of CYP3A5 6986A>G and ABCB1 3435C>T on tacrolimus dose-adjusted trough levels and acute rejection rates in renal transplant patients [J]. Pharmacogenetics Genom, 2012, 22(8): 642-645.
- [7] UNO T, WADA K, MATSUDA S, et al. Impact of the CYP3A5*1 allele on the pharmacokinetics of tacrolimus in Japanese heart transplant patients [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2018, 43(6): 665-673.
- [8] VANHOVE T, DE JONGE H, DE LOOR H, et al. Relationship between *in vivo* CYP3A4 activity, CYP3A5 genotype, and systemic tacrolimus metabolite/parent drug ratio in renal transplant recipients and healthy volunteers [J]. Drug Metab Dispos: Biol Fate Chem, 2018, 46(11): 1507-1513.
- [9] SHI D H, XIE T C, DENG J, et al. CYP3A4 and GCK genetic polymorphisms are the risk factors of tacrolimus-induced new-onset diabetes after transplantation in renal transplant recipients [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2018, 74(6): 723-729.
- [10] QU L H, LU Y Y, YING M K, et al. Tacrolimus dose requirement based on the CYP3A5 genotype in renal transplant patients [J]. Oncotarget, 2017, 8(46): 81285-81294.
- [11] YANG M, WEI C M. Prediction of initial dosage of tacrolimus in patients with idiopathic membranous nephropathy by testing CYP3A5 genetic polymorphisms [J]. Chin J Nephrol(中华肾脏病杂志), 2015, 31(10): 736-743.
- [12] ALVAREZ-ELÍAS A C, GARCÍA-ROCA P, VELÁSQUEZ-JONES L, et al. CYP3A5 genotype and time to reach tacrolimus therapeutic levels in renal transplant children [J]. Transplant Proc, 2016, 48(2): 631-634.
- [13] ZONG Y P, WANG Z J, ZHOU W L, et al. Effects of CYP3A5 polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics in pediatric kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. World J Pediatr, 2017, 13(5): 421-426.
- [14] ZHU L, SONG H T, WANG Q H, et al. Effect of CYP3A4*18B, CYP3A5*3 gene polymorphism on dosage and concentration of tacrolimus in renal transplant patients [J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2012, 47(7): 878-883.
- [15] BUENDÍA J A, OTAMENDI E, KRAVETZ M C, et al. Combinational effect of CYP3A5 and MDR-1 polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics in liver transplant patients [J]. Exp Clin Transplant, 2015, 13(5): 441-448.
- [16] CHOI Y, JIANG F, AN H, et al. A pharmacogenomic study on the pharmacokinetics of tacrolimus in healthy subjects using the DMETTM Plus platform [J]. Pharmacogenomics J, 2017, 17(2): 174-179.
- [17] LUO X, ZHU L J, CAI N F, et al. Prediction of tacrolimus metabolism and dosage requirements based on CYP3A4 phenotype and CYP3A5*3 genotype in Chinese renal transplant recipients [J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(4): 555-560.
- [18] KATSAKIORI P F, PAPAPETROU E P, GOUMENOS D S, et al. Tacrolimus and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors: An interaction study in CYP3A5 non-expressors, renal transplant recipients [J]. Indian J Pharmacol, 2011, 43(4): 385-388.
- [19] LIAO K, AO J H, ZHAO G R. Correlation of CYP3A5*3 gene polymorphisms with sirolimus blood concentration in Chinese stable renal transplant recipients [J]. Chin J of Organ Transplantation(中华器官移植杂志), 2013, 34(5): 260-264.
- [20] CHEN S Y, LI J L, MENG F H, et al. Individualization of tacrolimus dosage basing on cytochrome P450 3A5 polymorphism-a prospective, randomized, controlled study [J]. Clin Transplant, 2013, 27(3): E272-E281.
- [21] BRUCKMULLER 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.

收稿日期: 2019-08-04
(本文责编: 李艳芳)