

SLCO1B3 基因多态性对狼疮性肾炎患者吗替麦考酚酯疗效的影响

谢晓纯^{1a}, 顾庆玲², 许百洁^{1b}, 莫守崎^{1b}, 蔡旭镇^{1a}, 黄丽娜^{1a}, 黄民², 李嘉丽^{2*} (1. 揭阳市人民医院, a.药学部; b.风湿免疫科, 广东 揭阳 522000; 2. 中山大学药学院临床药理研究所, 广州 510080)

摘要: 目的 探讨有机阴离子转运体 1B3(solute carrier organic anion transporter family, member 1B3, *SLCO1B3*) 基因多态性对狼疮性肾炎患者吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 药效学的影响。方法 以 2019 年 9 月—2021 年 4 月于揭阳市人民医院就诊的新确诊的或既往确诊的狼疮性肾炎患者为研究对象。受试者均使用 MMF 治疗, 且总疗程 ≥ 12 个月, 综合评估 MMF 的疗效。采用 Agena MassARRAY[®] 方法检测受试者 *SLCO1B3* 334T>G/699G>A (rs4149117/rs7311358) 基因型, 应用 SPSS 25.0 软件分析基因多态性与 MMF 药效学的相关性。结果 *SLCO1B3* 334T>G/699G>A 基因型频率符合 Hardy-Weinberg 平衡。334GG/699AA 携带者 MMF 疗效差的几率显著高于 334TT/699AA 和 334TG/699GA 携带者 ($P<0.001$); Logistics 回归显示 334GG/699AA 和尿蛋白 $>2.5\text{ g}\cdot(24\text{ h})^{-1}$ 是 MMF 疗效差的危险因素 [OR=4.038(1.731, 9.420), $P<0.001$; OR=4.157(1.705, 10.137), $P=0.002$]。经过联合分析表明, 携带 334GG/699AA 型且尿蛋白 $>2.5\text{ g}\cdot(24\text{ h})^{-1}$ 的患者疗效差的风险是非 334GG/699AA 携带者的 8.563 倍 [3.301, 22.216), $P<0.001$]。结论 *SLCO1B3* 334T>G/699G>A 与狼疮性肾炎患者 MMF 疗效有关, 334GG/699AA 携带者 MMF 疗效差的可能性更高。

关键词: 吗替麦考酚酯; 狼疮性肾炎; 药效学; *SLCO1B3*; 药物基因组学

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2024)01-0133-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20221573

引用本文: 谢晓纯, 顾庆玲, 许百洁, 等. *SLCO1B3* 基因多态性对狼疮性肾炎患者吗替麦考酚酯疗效的影响[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(1): 133-137.

Influence of *SLCO1B3* Polymorphisms on Pharmacodynamics of Mycophenolate Mofetil in Lupus Nephritis Patients

XIE Xiaochun^{1a}, GU Qingling², XU Baijie^{1b}, MO Shouqi^{1b}, CAI Xuzhen^{1a}, HUANG Lina^{1a}, HUANG Min², LI Jiali^{2*} (1. Jieyang People's Hospital, a. Department of Pharmacy, b. Division of Rheumatology, Jieyang 522000, China; 2. Institute of Clinical Pharmacology, School of Pharmacy, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of polymorphisms of solute carrier organic anion transporter family, member 1B3(*SLCO1B3*) gene on the pharmacodynamics of mycophenolate mofetil(MMF) in patients with lupus nephritis. **METHODS** Patients with lupus nephritis who were treated in Jieyang People's Hospital from September 2019 to April 2021 were selected. All subjects were treated with MMF for at least 12 months, or discontinued due to poor efficacy. The efficacy of MMF was evaluated. The *SLCO1B3* 334T>G/699G>A(rs4149117/rs7311358) genotype was detected using Agena MassARRAY[®], and the correlation between gene polymorphisms and MMF pharmacodynamics was analyzed using SPSS 25.0 software. **RESULTS** The genotype frequencies of *SLCO1B3* 334T>G/699G>A were in Hardy-Weinberg equilibrium. The probability of poor MMF treatment effect of 334GG/699AA carriers was significantly higher than that of 334TT/699AA and 334TG/699GA carriers($P<0.001$); Logistic regression showed that both 334GG/699AA and urine protein $>2.5\text{ g}\cdot(24\text{ h})^{-1}$ were the risk factors for poor MMF treatment[OR=4.038(1.731, 9.420), $P<0.001$; OR=4.157(1.705, 10.137), $P=0.002$]. Combined analysis showed that patients with both 334GG/699AA genotype and urine protein $>2.5\text{ g}\cdot(24\text{ h})^{-1}$ were at higher risk for poor efficacy[OR=8.563(3.301, 22.216), $P<0.001$]. **CONCLUSION** *SLCO1B3* 334T>G/699G>A is related to the efficacy of MMF treating lupus nephritis, and 334GG/699AA carriers are more likely to result in poor efficacy.

KEYWORDS: mycophenolate mofetil; lupus nephritis; pharmacodynamics; *SLCO1B3*; pharmacogenomics

系统性红斑狼疮是一种免疫性疾病, 可累及多个器官和系统, 较常见的有血液系统、消化系统和肾脏等。亚洲人种狼疮性肾炎的发生率较高, 且更易出现恶化性病变^[1]。2011 年 KDIGO 指

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金 (320.6750.2020-04-21)

作者简介: 谢晓纯, 女, 硕士, 主管药师

E-mail: xiexchun@mail3.sysu.edu.cn

*通信作者: 李嘉丽, 女, 博士, 副教授

E-mail:

lijiali5@mail.sysu.edu.cn

南提出吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 用于 III/IV/V 狼疮性肾炎的诱导和维持治疗^[2], 近年来各大指南更是提升了对 MMF 的推荐等级, II 型狼疮性肾炎也可考虑使用 MMF 治疗, 但仍有约五分之一的患者不能达到完全缓解或因不良反应而停药^[3-4]。

MMF 在肠道代谢为活性产物麦考酚酸 (mycophenolic acid, MPA), 后者主要经肝脏的尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸转移酶 (UDP-glucuronosyltransferases, UGT) 代谢为无活性产物 7-*O*-麦考酚酸葡萄糖苷 (mycophenolate-phenyl-glucuronide, MPAG), MPAG 可经肝肠循环再转化为 MPA 重新进入体循环^[5-6]。研究表明多药耐药蛋白 2 (multidrug resistance protein 2, MRP2, 由 *ABCC2* 基因编码)、有机阴离子转运多肽 (organic anion transporting peptide 1B1/1B3, OATP1B1 和 OATP1B3, 分别由 *SLCO1B1* 和 *SLCO1B3* 基因编码) 等转运体介导 MPAG 的肝肠循环^[7-8]。

MPA 药动学个体差异大, 可高达 10 倍以上, 且肝肠循环对 MPA 药动学的影响个体差异明显, 大约为 10%~60%^[9-10], 这可能与转运体相关基因多态性有关。转运体相关基因多态性可通过影响 MPA 肝肠循环从而影响 MMF 药动学和药效学。目前相关研究大部分基于肾移植患者, 已发表的仅有一项针对狼疮性肾炎患者的 MMF 药物基因组学的研究^[11]。转运体相关的基因多态性与 MMF 药效学相关性的研究更多地关注 *ABCC2* 和 *SLCO1B1* 基因多态性, *SLCO1B3* 基因多态性的研究相对较少。因此, 本研究通过分析 *SLCO1B3* 基因多态性与 MMF 疗效的关系, 以期对 MMF 的个体化用药提供证据, 提高狼疮性肾炎治疗成功率。

1 材料、对象与方法

1.1 研究对象

本研究回顾性分析 2019 年 9 月—2021 年 4 月于揭阳市人民医院就诊的既往确诊或新确诊的狼疮性肾炎患者。

纳入标准: ①患者明确诊断为系统性红斑狼疮, 同时累及肾脏; ②尿蛋白持续 $>0.5 \text{ g} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$, 或随机尿检查尿蛋白 3+, 或尿蛋白与肌酐比 $>500 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$; ③年龄为 12~65 岁; ④签署知情同意书; ⑤治疗方案符合本部分“治疗方案”, 疗效差患者观察至停止使用 MMF 为止, 其他患者至少观察至维持治疗期后。

排除标准: ①观察期间依从性差, 无法按时服药的患者; ②妊娠期和哺乳期的患者; ③合并其他肾脏疾病的患者 (如肾病综合征等); ④未签署知情同意书的患者; ⑤有抽烟或酗酒习惯的或观察期间抽烟或酗酒的患者; ⑥活动性肝炎的患者; ⑦同时合并其他免疫性疾病的患者; ⑧服用其他可影响 MMF 药动学或药效学的药物的患者, 比如利福平、消胆安或奥美拉唑等。

1.2 治疗方案

本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准 (批件号: 201904), 所有受试者均知情同意并签署知情同意书。免疫抑制剂使用方案: 采用吗替麦考酚酸酯片 (杭州中美华东制药有限公司, 国药准字 H20052083; 规格: 每片 0.25 g)、硫酸羟氯喹片 (上海上药中西制药有限公司, 国药准字 H19990263; 规格: 每片 0.1 g) 和激素联合治疗, 分为诱导期 (一般 ≤ 12 个月) 和维持期 (一般为 3 年), 诱导期 MMF 的剂量为 $0.75 \sim 1 \text{ g} \cdot \text{q}12\text{h}$, 根据患者肾脏情况由医师于维持期进行减量。激素初始剂量一般为 $0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (以泼尼松为例), 根据风湿指标和尿蛋白水平从第 2 个月开始每周减量 1 片 (甲泼尼龙 4 mg/泼尼松 5 mg) 至 50% 初始剂量后变为每 2 周减 1 片 (甲泼尼龙 4 mg/泼尼松 5 mg), 期间定期复查风湿指标和尿蛋白水平等评估后, 逐渐减量至维持剂量 $5 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

1.3 临床资料收集与疗效评价

临床资料包括年龄、性别、肌酐、血清白蛋白、补体 C3、C-反应蛋白、24 h 尿蛋白等。每位患者均采集 2 mL 静脉血, 置于 EDTA 管 -80°C 冰箱保存, 用于提取 DNA。

以下情况判定为疗效佳: 尿蛋白 $<0.3 \text{ g} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$ (或尿蛋白微量或阴性), 正常血清蛋白, 肌酐恢复至基础值的 125% 以内。

以下情况判定为疗效差: ①医师评估临床治疗效果不佳 (如尿蛋白 3 个月后仍未明显下降等) 而更改治疗方案的; ②至观察期结束 (MMF 治疗时间 >12 个月), 患者表现为部分缓解 [尿蛋白 $<2.9 \text{ g} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$ 且下降 $>50\%$, 伴有稳定的肾功能] 且每日 MMF 剂量 $\geq 1 \text{ g}$ 的。

1.4 基因检测

外周血 DNA 采用试剂盒 [天根生化科技有限公司, 血液/细胞/组织基因组 DNA 提取试剂盒 (货号: DP304)] 进行提取, 进行纯度和浓度测定并符

合要求后采用 Agena MassARRAY 分析仪 (美国 Agena 公司) 的 Agena MassARRAY® iPLEX 基因分型技术进行检测。其基本原理为 DNA 扩增后加入对应的 SNP 引物, 在 SNP 位点上延伸特定的 1 个碱基。之后在芯片点样后, 采用质谱的方法, 根据不同碱基分子量不同而进行判别。

1.5 统计方法

应用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计分析。计算各位点的基因型频率和等位基因频率, 通过 χ^2 检验验证 SNP 基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡。分别采用 Kruskal-Wallis 非参数检验、 χ^2 检验和 logistics 回归分析影响药效学指标的因素, 同时对结果进行 Bonferroni 校正。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入 110 例狼疮性肾炎的患者, 一般资料见表 1。其中女性 103 人, 男性 7 人, 与报道的女性系统性红斑狼疮发病率显著高于男性相符。患者平均年龄为 33.74 岁。根据患者治疗前 24 h 尿蛋白水平分为 2 组, 其中 70 例患者尿蛋白 $>2.5 \text{ g} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$, 40 例患者尿蛋白 $\leq 2.5 \text{ g} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$ 。

表 1 110 例狼疮肾炎患者的临床资料 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 1 Clinical and information of the 110 lupus nephritis patients studied ($\bar{x} \pm s$)

项目	数值
人数/例	110
性别(男/女)/例	7/103
年龄/岁	33.74 $\pm$ 12.86
血清白蛋白/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	42.23 $\pm$ 4.02
肌酐/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	61.07 $\pm$ 14.63
C3/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	0.94 $\pm$ 0.18
C-反应蛋白/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	3.13 $\pm$ 4.76
起始 MMF 剂量/g	1.42 $\pm$ 0.39
观察结束时 MMF 剂量/g	1.03 $\pm$ 0.52
观察结束时硫酸羟氯喹剂量/g	0.20 $\pm$ 0.11
观察结束时激素剂量/g	6.50 $\pm$ 4.44
用药时间/月	19.72 $\pm$ 6.35
治疗前尿蛋白水平	
尿蛋白 $>2.5 \text{ g} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$ /例	70
尿蛋白 $\leq 2.5 \text{ g} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$ /例	40

2.2 *SLCO1B3* 基因型分布和等位因频率

SLCO1B3 334T>G(rs4149117) 和 699G>A (rs7311358) 为完全连锁不平衡, 其基因分布频率、等位基因分布频率及 Hardy-Weinberg 平衡检验结果见表 2, 所检测的基因型均符合 Hardy-

Weinberg 平衡。

表 2 *SLCO1B3* 基因多态性频率分布
Tab. 2 Frequency distribution of *SLCO1B3* polymorphisms

基因	基因型 (n)	基因型 频率/%	等位 基因	等位基因 频率/%	Hardy- Weinberg P 值
334T>G	TT(5)	4.95	T	24.54	0.40
	TG(44)	43.56	G	75.46	
	GG(61)	60.40			
699G>A	GG(5)	4.95	A	24.54	0.40
	GA(44)	43.56	G	75.46	
	AA(61)	60.40			

2.3 *SLCO1B3* 334T>G/699G>A 基因多态性与疗效的相关性分析

MMF 治疗前, *SLCO1B3* 334T>G/699G>A 不同基因型的患者一般资料比较见表 3, 差异均无统计学意义。

表 3 不同基因型间的临床资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 3 Comparison of clinical data of different genotypes ($\bar{x} \pm s$)

项目	334GG/699AA	334TT/699GG+ 334TG/699GA	P
人数/例	61	49	
性别(男/女)/例	5/56	2/47	0.46
年龄/岁	34.39 $\pm$ 12.11	30.65 $\pm$ 11.21	0.24
血清白蛋白/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	41.52 $\pm$ 3.95	41.51 $\pm$ 4.12	0.86
肌酐/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	62.48 $\pm$ 15.06	57.88 $\pm$ 15.51	0.57
C3/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	0.96 $\pm$ 0.17	0.93 $\pm$ 0.20	0.34
C-反应蛋白/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	2.83 $\pm$ 4.27	3.95 $\pm$ 5.85	0.20
起始 MMF 剂量/g	1.45 $\pm$ 0.41	1.39 $\pm$ 0.37	0.25
观察结束时 MMF 剂量/g	1.55 $\pm$ 0.39	1.48 $\pm$ 0.37	0.38
观察结束时硫酸羟氯喹剂量/g	0.21 $\pm$ 0.12	0.20 $\pm$ 0.11	0.51
观察结束时激素剂量/g	7.17 $\pm$ 3.95	6.98 $\pm$ 5.85	0.24
用药时间/月	19.27 $\pm$ 6.83	20.07 $\pm$ 5.97	0.096
治疗前尿蛋白水平			
尿蛋白 $>2.5 \text{ g} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$ /例	43	27	0.095
尿蛋白 $\leq 2.5 \text{ g} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$ /例	18	22	

通过 χ^2 检验分析 334T>G/699G>A 与 MMF 治疗狼疮性肾炎疗效的相关性, 结果见表 4。结果显示, 334GG/699AA 携带者 MMF 疗效差的比例显著高于 334TT/699GG 和 334TG/699GA 携带者 (65.6% vs 30.6%, $P<0.001$)。治疗后尿蛋白水平在 334T>G/699G>A 不同基因型的差异分析显示, GG/AA 基因型携带者治疗后尿蛋白大于微量的比例显著高于其他组 (52.5% vs 28.6%, $P=0.012$), 这也从侧面反映了 334GG/699AA 基因型携带者 MMF 疗效相对较差。

采用 Logistics 回归分析影响疗效的因素，最终只有 *SCLOIB3* 334T>G/699G>A 和治疗前尿蛋白水平进入方程，结果见表 5。结果表明，334GG/699AA 基因型是 MMF 治疗狼疮性肾炎疗效差的危险因素 [OR=4.038(1.731, 9.420), $P<0.001$]; 治疗前尿蛋白 $>2.5\text{ g}\cdot(24\text{ h})^{-1}$ 是疗效差的危险因素 [OR=4.157(1.705, 10.137), $P=0.002$]。

表 4 *SLCO1B3* 基因型与 MMF 治疗狼疮性肾炎疗效的关系
Tab. 4 Relationship between *SLCO1B3* genotype and the efficacy of MMF in the treatment of lupus nephritis

基因型	GG/AA	TT/GG+TG/GA	<i>P</i>
疗效佳/例(%)	21 (34.4)	34 (69.4)	<0.001
疗效差/例(%)	40 (65.6)	15 (30.6)	
治疗后尿蛋白水平/例(%)			0.012
尿蛋白微量或阴性	29 (47.5)	35 (71.4)	
尿蛋白>微量	32 (52.5)	14 (28.6)	
总例数	61	49	

表 5 影响药效学指标的因素分析

Tab. 5 Analysis of factors affecting pharmacodynamic indexes

自变量	系数	OR	95%CI	<i>P</i>	模型 <i>P</i> 值
GG/AA vs TT/GG+	1.396	4.038	(1.731, 9.420)	0.001	<0.001
TG/G					
治疗前尿蛋白 $>2.5\text{ g}\cdot(24\text{ h})^{-1}$ vs $\leq 2.5\text{ g}\cdot(24\text{ h})^{-1}$	1.425	4.157	(1.705, 10.137)	0.002	
常数项	-1.705	0.182		<0.01	

对 2 个危险因素进行联合分析结果见表 6~7，结果表明携带 334GG/699AA 型且尿蛋白 $>2.5\text{ g}\cdot(24\text{ h})^{-1}$ 的狼疮性肾炎患者 MMF 疗效差的发生率最高，高于携带 334GG/699AA 型且尿蛋白 $<2.5\text{ g}\cdot(24\text{ h})^{-1}$ 的患者 [83.3% vs 54.1%, $P>0.05$ (Bonferroni 校正)] 和携带 TT/GG+TG/GA 的患者 [83.3% vs 30.6%, $P<0.05$ (Bonferroni 校正)]。进一步通过 Logistics 回归分析显示，携带 334GG/699AA 型且尿蛋白 $>2.5\text{ g}\cdot(24\text{ h})^{-1}$ 的患者疗效差的风险是非 334GG/699AA 携带者的 8.563 倍 [(3.301, 22.216), $P<0.001$]。

3 讨论

自 2011 年 MMF 被推荐用于治疗狼疮性肾炎以来，因相比环磷酰胺耐受性较佳而广泛使用。由于肝肠循环的存在，MPA 谷浓度与疗效的相关性差^[5]，临床上采用浓度时间曲线下面积 (AUC) 作为 MMF 的药动学指标。然而监测 AUC 需要采集多个时间点的标本，临床常规监测相对困难。因此，如有相关指标可预测 MMF 疗效，可通过对

表 6 *SLCO1B3* 基因型与 MMF 治疗狼疮性肾炎疗效的关系

Tab. 6 Correlation between *SLCO1B3* gene polymorphism and pharmacodynamic indexes

项目	GG/AA+24 h 尿蛋白 $>2.5\text{ g}$	GG/AA+24 h 尿蛋白 $\leq 2.5\text{ g}$	TT/GG+ TG/GA	<i>P</i>
疗效/例(%)	4 (16.7)	17 (45.9)	34 (69.4)	<0.001*
疗效差/例(%)	20(83.3)	20 (54.1)	15 (30.6)	
总例数	24	37	49	

注：* $P<0.05$ ，三组之间差异有统计学意义；但经过 Bonferroni 校正后，仅 GG/AA+24 h 尿蛋白 $>2.5\text{ g}$ 和 TT/GG+TG/GA 之间有统计学差异。

Note: * $P<0.05$, the difference between three groups was statistically significant; however, after Bonferroni correction, there was only a statistical difference between GG/AA and urine protein $>2.5\text{ g}\cdot(24\text{ h})^{-1}$ and TT/GG+TG/GA group.

表 7 影响药效学指标的因素分析 (合并分析)

Tab. 7 Analysis of factors affecting pharmacodynamic indexes (combined)

自变量	系数	OR	95% CI	<i>P</i>	模型 <i>P</i> 值
GG/AA+24 h 尿蛋白 $>2.5\text{ g}$ vs TT/GG+TG/GA	2.147	8.563	(3.301, 22.216)	<0.001	<0.001
GG/AA+24 h 尿蛋白 $\leq 2.5\text{ g}$ vs TT/GG+TG/GA	0.125	1.133	(0.358, 3.590)		
常数项	-0.818	0.441			

预测疗效差的患者进行有选择地监测 AUC，密切关注患者病情变化，及时更改治疗方案或调整药物剂量，减少 MMF 治疗的失败率。研究表明遗传因素是影响 MMF 药效的重要因素之一^[12]。鉴于肝肠循环对 MPA 药动学的重要影响，本研究通过分析参与 MPA 肝肠循环过程的 *SCLOIB3* 相关基因多态性与 MMF 疗效的相关性，发现 *SCLOIB3* 334T>G/699G>A 与疗效有关。

本研究中，携带突变纯合子 334GG/699AA 基因型的患者 MMF 疗效差的风险是非 334GG/699AA 携带者的 4.038 倍 ($P<0.001$)，推测 *SCLOIB3* 334T>G/699G>A 突变致 OATP1B3 转运能力下降，MPA 肝肠循环减少，最终导致体循环的 MPA 浓度下降，从而表现为 MMF 疗效差。2020 年的 1 项针对肺移植患者 MMF 疗效的研究表明，*SCLOIB3* 334T>G/699G>A 与一年生存率下降及排斥反应发生率上升有关，推测也可能与 334GG/699AA 型携带者 MPA 浓度较低有关，这与本研究结果相一致^[13]。基于肾移植术后患者的研究表明 334GG/699AA 携带者的 MPA 浓度显著降低^[8]，进一步验证了本研究的推测。然而另一项研究对象同样为肾移植患者的研究则显示携带 GG/AA 型的肾移植患者反而具有较高的 MPA AUC_{6-12 h}，而 MPA AUC_{0-12 h} 有相似的趋势，但统计学无差异^[14]。

这一矛盾的结果可能与肾移植患者的肾功能个体差异较大有关，特别是移植术后初期。此外，肾移植患者术后需要使用与 MMF 存在相互作用的免疫抑制剂也可能影响研究结果。而本研究中，狼疮性肾炎患者稳定期的肾功能基本正常，且不需要联合使用激素以外的免疫抑制剂，因此 *SCLOIB3* 334T>G/699G>A 与 MMF 治疗狼疮性肾炎疗效的相关性研究的混杂因素相对较少。

体外细胞实验表明 *SCLOIB3* 334T>G/699G>A 的突变导致肝细胞对 MPAG 的摄取下降，从而可能导致 MPA 浓度下降^[8]。另一个体外功能性研究也得出相同的结论^[15]。这与本研究推测的 *SCLOIB3* 334T>G/699G>A 突变致 OATP1B3 转运能力受损相符。

除了 334GG/699AA 基因型是 MMF 治疗狼疮性肾炎疗效差的危险因素外，本研究结果显示治疗前尿蛋白>2.5 g·(24 h)⁻¹ 的患者疗效差的可能性更高。24 h 尿蛋白反映了肾脏受累的程度，24 h 尿蛋白越多，肾脏受累越明显，MMF 疗效差的可能性更高，因此治疗前 24 h 尿蛋白与 MMF 疗效的关系与实际情况相符，但暂未见相关报道。通过联合分析表明携带 334GG/699AA 型且治疗前尿蛋白>2.5 g·(24 h)⁻¹ 的患者 MMF 疗效最差，是非携带者的 8.563 倍 ($P<0.001$)。这提示对于尿蛋白>2.5 g·(24 h)⁻¹ 且携带 334GG/699AA 型的患者需要警惕治疗失败的可能，此类患者诱导期 MMF 治疗起效后，在维持期减量要比较缓慢，指标监测需要更加地密集，以防治疗失败。

综上，本研究共纳入了 110 例狼疮性肾炎的患者，通过追踪随访评估 MMF 疗效，分析 *SLCO1B3* 334T>G/699G>A 与疗效的相关性。首次在狼疮性肾炎患者中发现 *SCLOIB3* 334T>G/699G>A 与 MMF 疗效差有关，特别是合并治疗前尿蛋白>2.5 g·(24 h)⁻¹ 的患者。此类患者应该警惕 MMF 治疗失败的可能性。然而本研究的样本量相对较少，后续需要进一步扩大样本量，对本研究结果进行验证。

REFERENCES

- [1] YAP D Y, CHAN T M. Lupus nephritis in Asia: Clinical features and management [J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2015, 1(2): 100-109.
- [2] RADHAKRISHNAN J, CATTRAN D C. The KDIGO practice

guideline on glomerulonephritis: Reading between the (guide)lines: Application to the individual patient [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(8): 840-856.

- [3] 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组. 2019 年中国狼疮性肾炎诊断和治疗指南 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(44): 3441-3455.
- [4] FANOIRAKIS A, KOSTOPOULOU M, ALUNNO A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(6): 736-745.
- [5] STAATZ C E, TETT S E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2007, 46(1): 13-58.
- [6] ALLISON A C, EUGUI E M. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action [J]. *Immunopharmacology*, 2000, 47(2/3): 85-118.
- [7] EL-SHEIKH A A, KOENDERINK J B, WOUTERSE A C, et al. Renal glucuronidation and multidrug resistance protein 2-/ multidrug resistance protein 4-mediated efflux of mycophenolic acid: Interaction with cyclosporine and tacrolimus [J]. *Transl Res*, 2014, 164(1): 46-56.
- [8] PICARD N, YEE S W, WOILLARD J B, et al. The role of organic anion-transporting polypeptides and their common genetic variants in mycophenolic acid pharmacokinetics [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 87(1): 100-108.
- [9] SHUM B, DUFFULL S B, TAYLOR P J, et al. Population pharmacokinetic analysis of mycophenolic acid in renal transplant recipients following oral administration of mycophenolate mofetil [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 56(2): 188-197.
- [10] MATSUNAGA N, WADA S, NAKANISHI T, et al. Mathematical modeling of the *in vitro* hepatic disposition of mycophenolic acid and its glucuronide in sandwich-cultured human hepatocytes [J]. *Mol Pharm*, 2014, 11(2): 568-579.
- [11] YAP D Y H, TAM C H, YUNG S, et al. Pharmacokinetics and pharmacogenomics of mycophenolic acid and its clinical correlations in maintenance immunosuppression for lupus nephritis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(5): 810-818.
- [12] BARRACLOUGH K A, LEE K J, STAATZ C E. Pharmacogenetic influences on mycophenolate therapy [J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(3): 369-390.
- [13] TAGUE L K, BYERS D E, HACHEM R, et al. Impact of *SLCO1B3* polymorphisms on clinical outcomes in lung allograft recipients receiving mycophenolic acid [J]. *Pharmacogenomics J*, 2020, 20(1): 69-79.
- [14] MIURA M, SATOH S, INOUE K, et al. Influence of *SLCO1B1*, *1B3*, *2B1* and *ABCC2* genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007, 63(12): 1161-1169.
- [15] LETSCHERT K, KEPPLER D, KÖNIG J. Mutations in the *SLCO1B3* gene affecting the substrate specificity of the hepatocellular uptake transporter OATP1B3 (OATP8) [J]. *Pharmacogenetics*, 2004, 14(7): 441-452.

收稿日期: 2022-12-21

(本文责编: 曹粤锋)