

亚洲人群MDR1 C3435T基因多态性与肾移植患者他克莫司血药浓度关系的Meta分析

王叶新^{1*}, 崔萌², 吴玉波^{1#}(1.哈尔滨医科大学附属第四医院药学部, 哈尔滨 150000; 2.广西壮族自治区妇幼保健院药剂科, 南宁 530000)

中图分类号 R96;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)03-0359-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.03.22

摘要 目的:系统评价亚洲人群多药耐药基因1(MDR1)C3435T基因多态性与肾移植患者他克莫司(FK506)血药浓度的关系,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、ELSEVIER、Cochrane图书馆、EBSCO、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库,收集有关亚洲人群MDR1 C3435T基因多态性与肾移植患者FK506血药浓度关系的研究,提取资料并进行质量评价后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入8篇文献,包含826例患者。Meta分析结果显示,MDR1 C3435T基因型中TT型携带者在肾移植术后6个月[MD=-26.49, 95%CI(-31.26, -21.72), $P<0.000$]、12个月[MD=-8.70, 95%CI(-13.81, -3.60), $P<0.000$]时FK506血药浓度/剂量值高于同期CT型携带者;CT型携带者在肾移植术后6个月[MD=-17.44, 95%CI(-21.10, -13.77), $P<0.000$]、12个月[MD=-15.13, 95%CI(-21.92, -8.33), $P<0.000$]时FK506血药浓度/剂量值高于同期CC型携带者。结论:亚洲人群肾移植术后FK506血药浓度/剂量值与MDR1 C3435T基因型相关,且TT型>CT型>CC型。由于纳入研究数量较少、样本量不大,该结论有待大样本、高质量的研究进一步证实。

关键词 多药耐药基因1;C3435T;他克莫司;亚洲;肾移植;Meta分析

Correlation between MDR1 C3435T Genotypes and Blood Concentration of Tacrolimus in Asian Renal Transplant Recipients: a Meta-analysis

WANG Ye-xin¹, CUI Meng², WU Yu-bo¹(1.Dept. of Pharmacy, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China; 2.Dept. of Pharmacy, Maternal and Child Health Care Center of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To review the correlation between multi-drug resistance gene (MDR1)C3435T gene polymorphism and blood concentration of tacrolimus (FK506) in renal transplant recipients systematically, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, ELSEVIER, The Cochrane Library, EBSCO, CBM, CNKI, Wanfang database, the studies about the correlation between MDR1 C3435T gene polymorphism and blood concentration of FK506 in renal transplant recipients were collected and evaluated in quality after extracting data; Rev Man 5.2 software was used to perform Meta-analysis. RESULTS: A total of 8 literatures were involved, including 826 patients. The results of Meta-analysis showed that 6 months [MD=-26.49, 95%CI(-31.26, -21.72), $P<0.000$] and 12 months [MD=-8.70, 95%CI(-13.81, -3.60), $P<0.000$] after renal transplant, the blood concentration/dose of FK506 in patients with MDR1 C3435T type TT genotype was higher than in CT genotype; 6 months [MD=-17.44, 95%CI(-21.10, -13.77), $P<0.000$] and 12 months [MD=-15.13, 95%CI(-21.92, -8.33), $P<0.000$] after renal transplant, that of patients with CT genotype was higher than CC genotype. CONCLUSIONS: The blood concentration/dose of FK506 is associated with MDR1 C3435T genotype in Asian renal transplant recipients, TT type>CT type>CC type. Due to small scale and number of included studies, more large-scale and high-quality studies are required for further validation.

KEYWORDS MDR1; C3435T; Tacrolimus; Asian; Renal transplant; Meta-analysis

他克莫司(Tacrolimus, FK506)是广泛应用于肝、肾等器官移植术后减少排斥反应发生的免疫抑制剂^[1]。FK506为脂溶性药物,主要经空肠和回肠吸收,口服吸收较快,首关效应明显,平均口服生物利用度为20%,且个体差异明显^[2-3]。FK506

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0451-82576798。E-mail:364986520@qq.com

通信作者:主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:循证药学、药物经济学、临床药学。电话:0451-82576860。E-mail:ydyxwyb@163.com

由多药耐药基因1(Multi-drug resistance gene1, MDR1)编码的P糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)转运,其中研究最多的是MDR1 3435位点C->T突变,其突变结果导致MDR1的表达量和P-gp的结构、功能发生明显改变^[4-6]。目前,已有Li Y等^[7]报道了MDR1基因多态性对FK506药动学的影响,但在C3435T方面,仅纳入571例亚洲人,且没有比较MDR1 C3435T基因多态性与肾移植患者FK506药动学关系在亚洲人群间的差异。因此,本文系统评价了亚洲人群MDR1 C3435T基因多态性对肾移植患者FK506血药浓度的影响,以为FK506临床用药剂

量的调整以及临床药理学研究提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的所有关于FK506与肾移植患者药动学关系的研究,语种不限。

1.1.2 研究对象 以FK506为基础免疫抑制剂来治疗的亚洲肾移植患者,排除使用了其他影响FK506血药浓度药物的患者。患者需要接受MDR1 C3435T基因多态性的检测,检测方法、患者年龄与性别不限。

1.1.3 干预措施 按照MDR1 C3435T基因型检测结果,将患者分为CC基因型组、CT基因型组及TT基因型组。

1.1.4 结局指标 术后不同时间各基因型组与FK506血药浓度/剂量值的关系。

1.1.5 排除标准 综述型文章;病例报道;重复研究及资料不全的文献;缺乏MDR1 C3435T基因多态性与FK506血药浓度/剂量值关系且通过联系作者等途径后仍无法获得的研究。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed(1966.1—2014.3)、ELSEVIER(1966.1—2014.3)、The Cochrane Library(2013年第7期)、EBSCO(1995.1—2014.3)、中国生物医学文献数据库(1978.1—2013.7)、中国期刊全文数据库(1994.1—2014.3)、万方数据库(1995.1—2014.3)。中文检索词:“MDR1 C3435T”“MDR1 C3435T基因型”“他克莫司”“FK506”;英文检索词:“MDR1 C3435T”“MDR1 C3435T genotype”“Tacrolimus”“FK506”。

1.3 资料提取与质量评价

由两位研究者独立提取相关信息,并交叉核对;如遇分歧,与第三位研究者讨论、协商解决。提取内容主要包括:第一作者、发表年份、人群、样本量、患者体质量、随访时间、MDR1

C3435T基因型、FK506血药浓度/剂量值。

参考付生军等^[8]报道的评价方法进行文献质量评价,具体评价内容包括:①样本量是否充分;②诊断标准是否明确;③分组匹配情况;④研究组间是否具有可比性;⑤基因检测方法是否合理;⑥数据是否充分等。以上6项,每满足1项记1分,总分≥3分为质量可靠。

1.4 统计学方法

由两位研究者独立输入数据,采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。首先,采用 q 检验进行异质性检验,若各研究间不存在统计学异质性($P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$),则采用固定效应模型进行数据合并分析;若各研究间存在统计学异质性($P < 0.1, I^2 > 50\%$),则采用随机效应模型进行数据合并分析,并考察异质性的来源,必要时进行亚组分析。其次,计算合并效应尺度。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,如果文献提供的是区间值,则依据Chowbay B等^[9]提供的公式将区间值换算为 $\bar{x} \pm s$ 。以合并后的效应尺度均数差(Mean difference, MD)及其95%可信区间(CI)进行描述和分析。

2 结果

2.1 文献检索流程

通过计算机检索和其他途径共检出632篇文献。剔除后获得文献427篇,排除与MDR1 C3435T无关的文献219篇、综述型文章97篇、病例报道22篇、与结局指标不相关的文献43篇、非亚洲人群的文献38篇。最终纳入8篇文献^[10-17],其中中文文献2篇^[11,17],英文文献6篇^[10,12-16],共826例患者。

2.2 纳入研究基本信息与质量评价结果

纳入研究基本信息详见表1。经过样本量是否充分、诊断标准是否明确等6项评分检查,得出所纳入的研究质量评价结果均为可靠。纳入研究质量评价结果详见表2。

表1 纳入研究基本信息($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 The basic characteristics of included studies($\bar{x} \pm s$)

第一作者及发表年份	人群	例数(各基因型例数) ^a	体质量,kg	随访时间	MDR1 C3435T基因型的术后FK506血药浓度(ng/ml)/剂量值[mg/(kg·d)]关系			
					CC基因型	CT基因型	TT基因型	
Kim IW(2012) ^[10]	韩国人	132(53/68/11)	60.1±10.4	1个月	95.54±44.17	118.39±91.26	130.04±82.50	
					3个月	114.16±59.70	106.52±60.12	126.68±69.68
					6个月	11.73±57.51	111.96±60.25	131.40±63.43
					12个月	123.87±71.16	115.48±55.94	148.29±62.81
侯明明(2010) ^[11]	中国人	129(36/69/24)	61.0±7.5	1个月	126.9±52.0	129.0±64.9	134.0±58.1	
					3个月	39±7	59±13	68±16
					6个月	39±7	59±14	67±15
Wang W(2005) ^[12]	中国人	86(26/37/23)	68±13	12个月	39±7	59±14	67±16	
					3个月	180±37	112±46	34±8
					1个月	80.1±58.4	77.6±38.6	78.5±44.8
Loh PT(2008) ^[13]	亚洲人	18(5/10/3)	59.2±7.9	3个月	16.8±87.7	112.0±60.6	113.7±73.1	
					3个月	16.8±87.7	112.0±60.6	113.7±73.1
Zhang X(2005) ^[14]	中国人	118(40/55/23)	60.6±10.2	1个月	80.1±58.4	77.6±38.6	78.5±44.8	
					3个月	16.8±87.7	112.0±60.6	113.7±73.1
Li L(2011) ^[15]	中国人	142(61/61/20)	58.4±10.0	12个月	91.4±46.9	100.0±53.7	99.8±48.6	
					1个月	0.05±0.02	0.05±0.03	0.05±0.02
Miura M(2008) ^[16]	日本人	95(10/47/38)		1个月	0.05±0.02	0.05±0.03	0.05±0.02	
					3个月	42.16±10.68	58.19±12.08	67.32±16.59
Wang W(2006) ^[17]	中国人	106(32/44/30)	66.5	3个月	42.12±10.67	58.06±12.72	67.21±16.29	
					6个月	42.12±10.67	58.06±12.72	67.21±16.29
					12个月	41.94±10.79	58.28±12.60	67.44±16.65

注:#表示括号内例数所属基因型与“C3435T基因型的术后FK506血药浓度/剂量值关系”各列基因型相对应

Note:# means the genotype of case number in brackets corresponds to the genotype list in the term of “correlation of C3435T genotype with postoperative blood concentration/dose of FK506”

2.3 Meta分析结果

共有8篇(项)研究纳入此次Meta分析^[10-17],由于各研究间存在统计学异质性($P < 0.000, I^2 = 95\%$),故采用随机效应模

型进行分析,详见图1、图2、图3。Meta分析结果显示,MDR1 C3435T基因型中CC基因型组的血药浓度/剂量值与CT基因型组比较,差异有统计学意义[MD=-8.63, 95% CI (-15.87, -1.39),

表2 纳入研究质量评价结果

Tab 2 The quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	样本量是否充分	诊断标准是否明确	分组匹配情况	研究组间是否具有可比性	基因检测方法是否合理	数据是否充分	质量评分
Kim IW(2012) ^[10]	是	是	是	是	是	是	6
侯明明(2010) ^[11]	是	是	是	是	是	否	5
Wang W(2005) ^[12]	是	是	是	是	是	是	6
Loh PT(2008) ^[13]	否	是	是	是	是	否	4
Zhang X(2005) ^[14]	是	是	是	是	是	是	6
Li L(2011) ^[15]	是	是	是	是	是	否	5
Miura M(2008) ^[16]	是	是	是	是	是	否	5
Wang W(2006) ^[17]	是	是	是	是	是	是	6

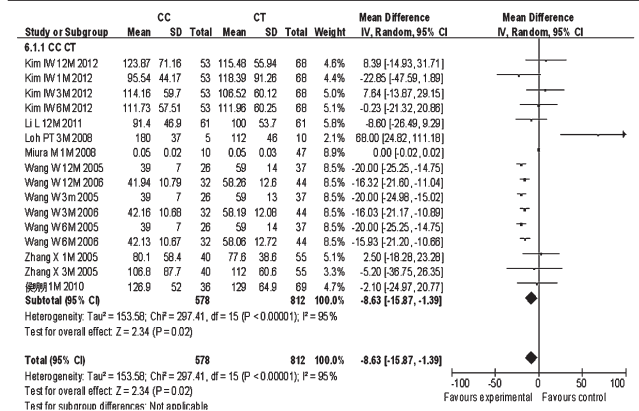


图1 MDR1 C3435T 基因型中CC型与CT型血药浓度/剂量的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the C/D relationship of CC genotype and CT genotype of MDR1 C3435T type

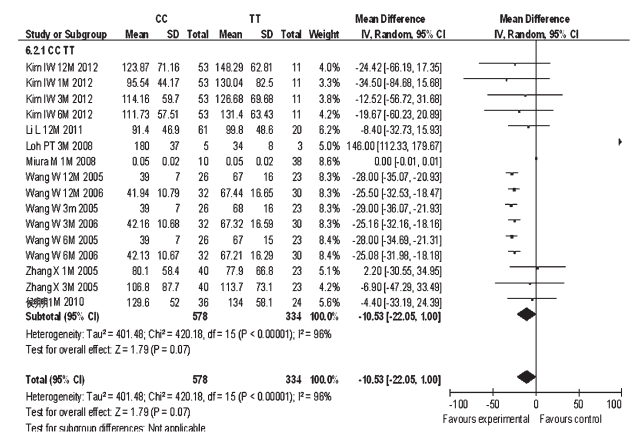


图2 MDR1 C3435T 基因型中CC型与TT型血药浓度/剂量的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the C/D relationship of CC genotype and TT genotype of MDR1 C3435T type

$P=0.02$], 而CC基因型组和TT基因型组[MD=-10.53, 95% CI(-22.05, 1.00), $P=0.07$]及CT基因型组与TT基因型组[MD=-5.20, 95% CI(-10.57, 0.16), $P=0.06$]比较差异无统计学意义。由于术后不同时间可能会影响FK506的代谢,故按照术后1个月、3个月、6个月、12个月进一步行亚组分析。

2.3.1 术后不同时间MDR1 C3435T基因型中CC型 vs. CT型与FK506血药浓度/剂量值的关系 8项研究均报道了MDR1 C3435T基因型中CC型 vs. CT型与FK506血药浓度/剂量值的

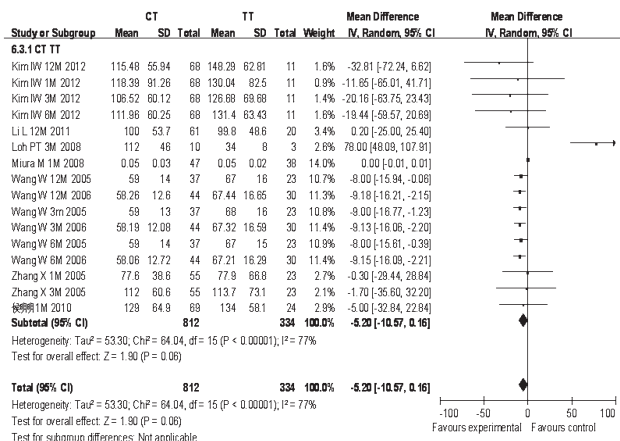


图3 MDR1 C3435T 基因型中CT型与TT型血药浓度/剂量值的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the C/D relationship of CT genotype and TT genotype of MDR1 C3435T type

关系,共654例患者^[10-17]。异质性检验结果显示,在术后1个月与6个月亚组内各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;而在术后3个月($P<0.000$, $I^2=82%$)、12个月($P=0.08$, $I^2=55%$)亚组内各研究间存在统计学异质性,采用随机效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,术后6个月和12个月,肾移植患者MDR1 C3435T基因型中CT型携带者FK506血药浓度/剂量值显著高于CC型携带者,两组比较差异有统计学意义;而术后1个月和3个月,CC型携带者FK506血药浓度/剂量值和CT型携带者比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。由此可知,肾移植术后6个月、12个月,要达到相同的血药浓度,CC型携带者服用FK506的剂量要大于CT型携带者。

2.3.2 术后不同时间MDR1 C3435T基因型中CC型 vs. TT型与FK506血药浓度/剂量值的关系 8项研究均报道了MDR1 C3435T基因型中CC型 vs. TT型与FK506血药浓度/剂量值的关系,共435例患者^[10-17]。异质性检验结果显示,术后1个月、6个月和12个月亚组内各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;而术后3个月亚组内各研究间存在统计学异质性($P<0.000$, $I^2=96%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图5。Meta分析结果显示,术后6个月和12个月,肾移植患者MDR1 C3435T基因型中TT型携带者FK506血药浓度/剂量值高于CC型携带者,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);而术后1个月、3个月,CC型携带者FK506血药浓度/剂量值和TT型携带者比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。由此可知,肾移植术后6个月、12个月,要达到相同的血药浓度,CC型携带者服用FK506的剂量要大于TT型携带者。

2.3.3 术后不同时间MDR1 C3435T基因型中CT型 vs. TT型与FK506血药浓度/剂量值的关系 8项研究均报道了MDR1 C3435T基因型中CT型 vs. TT型与FK506血药浓度/剂量值的关系,共566例患者^[10-17]。异质性检验结果显示,术后1个月、6个月、12个月亚组内各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;而在术后3个月亚组内各研究间存在统计学异质性($P<0.000$, $I^2=88%$),采用随机效应模型进行Me-

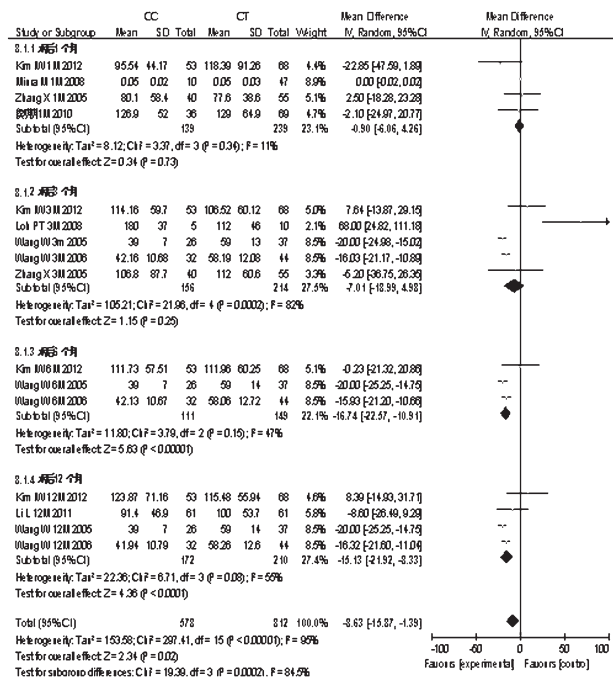


图4 术后不同时间MDR1 C3435T基因型中CC型与CT型血药浓度/剂量值的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of type of Meta-analysis of the C/D relationship of CC genotype and CT genotype of MDR1 C3435T type at different periods after renal transplant

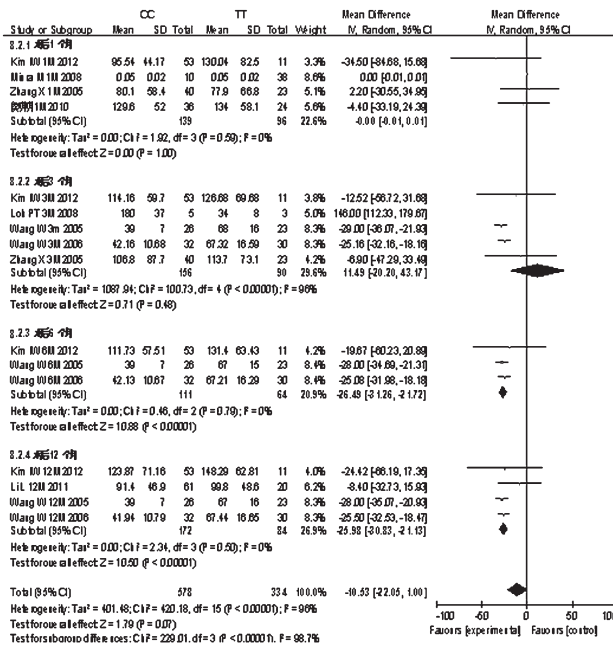


图5 术后不同时间MDR1 C3435T基因型中CC型与TT型血药浓度/剂量值的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the C/D relationship of CC genotype and TT genotype of MDR1 C3435T type at different periods after renal transplant

ta分析,详见图6。Meta分析结果显示,术后6个月和12个月,肾移植患者MDR1 C3435T基因型中TT型携带者FK506血药浓度/剂量值显著高于CT型携带者($P < 0.05$);而术后1个月、3

个月,CT型携带者FK506血药浓度/剂量值和TT型携带者比较差异无统计学($P > 0.05$)。由此可知,肾移植术后6个月、12个月,要达到相同的血药浓度,CT型携带者服用FK506的剂量要大于TT型携带者。

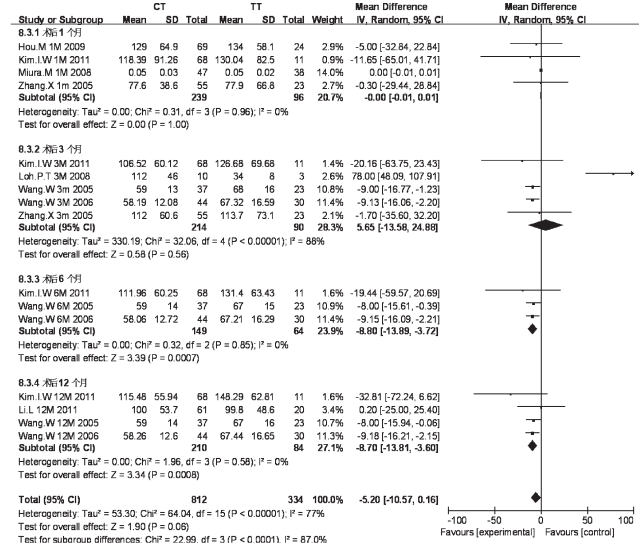


图6 术后不同时间MDR1 C3435T基因型中CT型与TT型血药浓度/剂量值的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the C/D relationship of CT genotype and TT genotype of MDR1 C3435T type at different periods after renal transplant

3 讨论

近几年,随着分子生物学技术和药物基因组学的发展和运用,不同个体间药物代谢和效应差异的分子遗传机制越来越受到研究者的重视^[18]。研究表明,20%~95%药物反应和个体差异都是由遗传因素引起的^[19]。有研究第一次系统地阐明了MDR1的基因多态性,其多态性对于不同人群的个体化药物治疗具有重要意义^[5,20]。P-gp是由MDR1编码的产物,其和外源性物质(如药物)结合后,通过水解ATP提供能量,将药物由细胞膜内转运至细胞膜外,以降低细胞内药物的浓度,从而影响药物的血药浓度^[21]。目前,在MDR1基因上发现已有29种多态性(SNPs),其中MDR1 C3435T对P-gp活性及相关药物的影响是近年来研究的热点。虽然MDR1 C3435T属于沉默突变,并不影响P-gp的氨基酸结构,但是C3435T与MDR1很多表型相关,包括MDR1基因表达产物P-gp的结构、功能以及P-gp对底物的转运。FK506是P-gp底物之一,MDR1 C3435T的基因多态性可能会导致服用相同剂量FK506在不同个体间产生较大的血药浓度差异。药物基因组学的研究从分子基因水平为FK506基因导向个体化治疗提供了一种新的思路和方法,越来越受到人们的关注^[22]。

本次系统评价的结果显示,亚洲肾移植患者在术后6个月[MD = -26.49, 95% CI (-31.26, -21.72), $P < 0.000$]、12个月[MD = -8.70, 95% CI (-13.81, -3.60), $P < 0.000$]时,MDR1 C3435T基因型中TT型携带者FK506的血药浓度/剂量值最高,CC型携带者FK506的血药浓度/剂量值最低。即在术后稳定期,要想达到相同的血药浓度,需要服用FK506的剂量为CC型携带者>CT型携带者>TT型携带者,而在术后早期则不受MDR1 C3435T基因型的影响。

Meta分析会受许多未知因素影响,本研究也存在着一定的局限性:首先,研究的种族为亚洲人群,有些种族为亚洲人的国家没有发表类似的文章或发表的文章数量有限,导致文献数目及质量受限。其次,尽管笔者进行了全面检索,但仍存在漏检和错误排除相关文献的可能,并且仍可能有一些阴性结果的文献因未发表而未能被纳入,故所得评价结果的证据强度有限。再次,由于C3435T基因型与FK506血药浓度关系研究的检测方法不一致,导致数据间差异较大及表现形式不统一,本研究仅纳入以ng/ml(血药浓度)、mg/kg·d(剂量值)为单位的研究,加之有的文献研究时间没有明确,因此结论可靠性有待验证。

综上所述,亚洲人群肾移植患者术后FK506血药浓度/剂量值与MDR1 C3435T基因型相关,且TT型>CT型>CC型。由于纳入研究数量较少、样本量不大,该结论有待大样本、高质量的研究进一步证实。

参考文献

[1] Yu S, Wu L, Jin J, et al. Influence of CYP3A5 gene polymorphisms of donor rather than recipient to tacrolimus individual dose requirement in liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2006,81(1):46.

[2] 陈靖,陈怡,万建新.他克莫司联合小剂量激素治疗IV型狼疮性肾炎6例临床观察[J].福建医药杂志,2005,27(1):110.

[3] Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus[J]. *Clin Pharmacokinetics*, 1995,29(6):404.

[4] Saeki T, Ueda K, Tanigawara Y, et al. Human P-glycoprotein transports cyclosporin A and FK506[J]. *J Biol Chem*, 1993,268(9):6 077.

[5] Anglicheau D, Verstuyft C, Laurentpuig P, et al. Association of the multidrug resistance-1 gene single nucleotide polymorphisms with the tacrolimus dose requirements in renal transplant recipients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(7):1 889.

[6] Sakaeda T, Nakamura T, Okumura K, et al. Pharmacogenetics of MDR1 and its impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs[J]. *Pharmacogenomics*, 2003,4(4):397.

[7] Yi L, Hu X, Cai B, et al. Meta-analysis of the effect of MDR1 C3435 polymorphism on tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients[J]. *Transplant Immunology*, 2012, 27(1):12.

[8] 付生军,刘静,李涛,等.CYP3A5基因型与肾移植患者他克莫司血药浓度关系的系统评价[J].中国循证医学杂志,2013,13(12):1 440.

[9] Chowbay B, Li H, David M, et al. Meta-analysis of the influence of MDR1 C3435T polymorphism on digoxin pharmacokinetics and MDR1 gene expression[J]. *Br J*

Clin Pharmacol, 2005,60(2):159.

- [10] Kim IW, Moon YJ, Ji E, et al. Clinical and genetic factors affecting tacrolimus trough levels and drug-related outcomes in Korean kidney transplant recipients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012,68(5):657.
- [11] 侯明明,宋洪涛,王庆华,等.肾移植患者MDR1C3435T基因多态性对他克莫司血药浓度/剂量比及疗效的影响[J].药学实践杂志,2010,28(1):29.
- [12] Wang W, Zhang XD, Ma LL. Relationship between MDR1 gene polymorphism and blood concentration of tacrolimus in renal transplant patients[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2005,85(46):3 277.
- [13] Loh PT, Lou HX, Zhao Y, et al. Significant impact of gene polymorphisms on tacrolimus but not cyclosporine dosing in Asian renal transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2008,40(5):1 690.
- [14] Zhang X, Zheng JM, Chen ZH, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 polymorphisms on tacrolimus concentration in the early stage after renal transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2005,19(5):638.
- [15] Li L, Li CJ, Zheng L, et al. Tacrolimus dosing in Chinese renal transplant recipients: a population-based pharmacogenetics study[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(8):787.
- [16] Miura M, Satoh S, Inoue K, et al. Influence of CYP3A5, ABCB1 and NR1I2 polymorphisms on prednisolone pharmacokinetics in renal transplant recipients[J]. *Steroids*, 2008,73(11):1 052.
- [17] 王玮,张小东,丁洁,等.肾移植患者的多药耐药基因外显子26基因型与术后他克莫司用量的关系[J].中华器官移植杂志,2006,27(12):728.
- [18] 储小曼,郭联庆,黄苍龙.CYP3A5和MDR1基因多态性对阿奇霉素药代动力学的影响[J].中国药科大学学报,2007,38(2):167.
- [19] Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics drug disposition, drug targets and side effects[J]. *N Engl J Med*, 2003,348(6):538.
- [20] Li YH, Wang YH, Li Y, et al. MDR1 gene polymorphisms and clinical relevance[J]. *Yi Chuan Xue Bao*, 2006, 33(2):93.
- [21] Frank M, Denton M, Alexander S, et al. Specific MDR1 P-glycoprotein blockade inhibits human alloimmune T cell activation in vitro[J]. *Immunol*, 2001,166(4):2 451.
- [22] 姜志平,王一任,徐萍,等.MDR1C3435T基因多态性对环孢素体内代谢影响的荟萃分析[J].中南药学,2008,6(1):111.

(收稿日期:2014-04-17 修回日期:2014-10-26)

(编辑:申琳琳)