

细胞色素 P₄₅₀ 基因多态性对心血管药物代谢的影响

陈泉金*, 宋洪涛[#](南京军区福州总医院临床药理学室, 福州 350025)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4166-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.48

摘要 目的:了解细胞色素 P₄₅₀(CYP)基因多态性对心血管药物代谢及疗效的影响。方法:查阅近年来国内外相关文献,就 CYP 基因多态性对抗凝血、抗血小板、抗高血压、抗心律失常的心血管药物代谢的影响进行归纳和总结。结果与结论:CYP 基因多态性对心血管药物的代谢及疗效有明显影响,不同基因型患者对药物反应各异,根据患者的基因型选用合适的药物和给药剂量,可指导临床用药的选择和给药剂量的调整,提高药物治疗的有效率,减少药品不良反应的发生。

关键词 药物基因组学;基因多态性;细胞色素 P₄₅₀酶;个体化用药;心血管药物

临床给药剂量从以受试者为对象的基础上获得,同种药物用于不同患者会出现不同的治疗效果,大部分患者疗效显著,部分患者无效或产生严重的药品不良反应,其个体差异与基因多态性密切相关^[1]。目前,美国食品与药物管理局(FDA)网站上公布有 141 种药物的遗传标签,使用前建议对患者进行相关基因多态性检测^[2]。这些药物主要包括抗肿瘤药、中枢神经系统药和循环系统药,检测的遗传标签分别是药物代谢酶、药物转运体和药物靶点相关的基因,其中涉及细胞色素 P₄₅₀(CYP)基因检测的药物多达 52 种(36.88%),CYP 参与 90% 以上的临床药物代谢,其基因多态性是导致不同个体药物代谢差异的重要影响因素^[3]。本文拟就华法林、氯吡格雷、普萘洛尔、美托洛尔、卡维地洛和普罗帕酮等心血管药物对不同基因型的个体在给药剂量和疗效等方面存在的差异进行简要概述。

1 CYP

人体内参与药物代谢的酶包括 CYP、N-乙酰基转移酶(NAT1/2)、葡萄糖醛酸转移酶(UGT)和硫嘌呤甲基转移酶(TPMT)等,其中 CYP 是一组结构和功能相关的超家族基因编码的同工酶,主要为 CYP1、CYP2、CYP3 基因家族,大量存在于肝微粒体中,可参与前体药物活化和药物代谢,90% 以上临床药物氧化代谢主要是通过 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 这 5 种同工酶介导。

基因多态性导致药物代谢个体差异^[4]。根据药物代谢能力可将患者分为 4 种类型:弱代谢者(PM)、中代谢者(IM)、强代谢者(EM)和超强代谢者(UM)。PM 对治疗剂量的药物容易发生严重不良反应,EM/UM 则会使得疗效减弱或无效,但对于需经 CYP 活化的前体药物则相反,通过检测 CYP 的基因多态性有利于个体安全用药。

2 心血管药物的 CYP 基因多态性研究

与心血管药物的代谢关系密切的 CYP 为 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4。目前,已经上市的药物中 20%~25% 都由 CYP2D6 代谢,其代谢底物包括β受体阻滞药、抗抑郁药、抗心律失常药和抗精神病药等。CYP2C9 参与甲苯磺丁脲、格列吡嗪、苯妥英钠、华法林和氟比洛芬等

药物代谢。CYP2C19 参与氯吡格雷、奥美拉唑和地西泮等药物代谢。CYP3A4 是人类肝细胞中数量最多的 CYP,担负 50% 以上临床药物代谢^[5]。掌握药物代谢酶相关的基因多态性与药物代谢及疗效的关系,有助于医师进行综合评估,选择合适的药物及给药剂量,实现安全、有效、经济、合理用药。

2.1 抗凝血药

华法林是临床上心脑血管领域应用广泛的香豆素类抗凝血药,其有效剂量范围狭窄、个体间差异显著以及剂量过高会导致严重出血危险,用药期间必须测定凝血酶原时间(PT)和国际标准化比值(INR)。华法林是由 S-华法林和 R-华法林组成的外消旋体。S-华法林是药物活性成分,可被 CYP2C9 代谢为 7-羟基华法林,是维生素 K 环氧化物还原酶(VKOR)的抑制剂,而 VKOR 主要由 VKORC1 基因编码,因此 CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性是调整华法林给药剂量的重要影响因素,也是 FDA 公布的华法林药物的两种基因型标记^[6]。CYP2C9*2 和 CYP2C9*3 是最常见的突变体,其表达的 CYP2C9 酶活性显著低于野生型,导致 S-华法林的清除率降低 40%~70%,用量减少 20%~40%^[6]。

华法林正常给药剂量为 4~6 mg/d,但是不同个体给药剂量范围扩大至 0.5~30 mg/d。CYP2C9 突变对华法林给药剂量的影响约为 10%,VKORC1 基因型的影响程度约为 25%,其他因素如患者年龄、性别、饮食、药物和体质量指数的影响约为 20%^[7]。FDA 根据 CYP2C9 和 VKORC1 基因型分型提供了华法林的推荐使用剂量,详见表 1^[8]。

表 1 华法林的推荐使用剂量(mg/d)

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5~7	5~7	3~4	3~4	3~4	0.5~2
GA	5~7	3~4	3~4	3~4	0.5~2	0.5~2
AA	3~4	3~4	0.5~2	0.5~2	0.5~2	0.5~2

2.2 抗血小板药

氯吡格雷、普拉格雷及替格瑞洛均为血小板膜上受体(P2Y₁₂)抑制剂。氯吡格雷和普拉格雷为无活性前体药物,经 CYP 代谢转化为活性物质后才能发挥抗血小板聚集效应;替格瑞洛为非前体药物,不经肝脏代谢活化即可直接发挥效应。氯吡格雷经不同的 CYP 两步代谢活化,CYP2C19 参与并发挥主要作用,其与氯吡格雷剂量反应差异的相关性为 5%~12%^[9-10]。

* 药师,硕士。研究方向:临床药理学。电话:0591-22859078。E-mail:fuzhoucjq@163.com

[#] 通信作者:主任药师,博士生导师,博士。研究方向:药剂学、药理学、临床药理学。电话:0591-22859459。E-mail:sohoto@vip.163.com

CYP2C19基因的突变体CYP2C19*2和CYP2C19*3均属于无活性等位基因突变,而CYP2C19*17却可以增加酶活性导致氯吡格雷敏感性和出血风险增加^[11]。PM发生中风或死亡的风险是正常代谢患者的1.5~3.0倍,FDA对氯吡格雷的经皮冠状动脉介入治疗(PCI)设有黑框警告,提醒医师注意PM使用氯吡格雷的严重不良反应,建议用药前检测CYP2C19基因型,必要时更换其他合适的P2Y₁₂受体抑制剂,如替格瑞洛^[12-13]。Mega JL等^[14]的研究表明,CYP2C19*1/*2突变杂合子患者在维持剂量225 mg/d下抗血小板效应相当于野生型(CYP2C19*1/*1)患者75 mg/d的维持剂量效果;CYP2C19*2/*2突变纯合子患者维持剂量300 mg/d,仍未达到与野生型患者相同的疗效。

2.3 抗高血压药

普萘洛尔、美托洛尔和卡维地洛都属于β受体阻滞药,其代谢、疗效与CYP2D6基因多态性密切相关。大部分脂溶性β受体阻滞药如普萘洛尔、美托洛尔都由CYP2D6代谢,水溶性β受体阻滞药如阿替洛尔和纳多洛尔则以原药形式由肾脏排泄^[15]。参与卡维地洛代谢的有CYP2D6和CYP2C9,代谢产物活性减弱。CYP2D6*4在亚洲人群中发生频率为23%,CYP2D6*10在我国发生频率最高,两者表达的CYP2D6酶活性均降低^[16-17]。Bijl MJ等^[18]和Voora D等^[19]的研究中,CYP2D6*4/*4 PM服用相同剂量的美托洛尔的疗效与CYP2D6*1/*1 EM相比,心率减少8.5次/min,舒张压降低4.8 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),认为PM发生心动过缓的危险性较EM高。FDA将CYP2D6基因型列为普萘洛尔、美托洛尔和卡维地洛的药物遗传标签。

抗高血压药物有β受体阻滞药、钙通道阻滞药、血管紧张素转换酶抑制剂以及血管紧张素Ⅱ受体拮抗药等。除了β受体阻滞药与CYP基因多态性密切相关外,Dorfman R等^[20]的研究指出,血管紧张素Ⅱ受体拮抗药氯沙坦代谢速率降低与CYP2C9*3等位基因突变有关。Bae JW等^[21]的研究表明,CYP2C9*1/*3和CYP2C9*1/*13仅能降低氯沙坦代谢产物E-3174的生成,对临床疗效并无影响,CYP2C9基因型对氯沙坦的影响程度需要进一步评估,FDA也并未将氯沙坦列入需要检测CYP2C9基因型的名单。

2.4 抗心律失常药

普罗帕酮和奎尼丁均为钠通道阻滞药,有快速抗心律失常作用,均属CYP2D6作用底物。CYP2D6基因多态性对普罗帕酮的药动学和药效学有重要影响,普罗帕酮被肝内CYP2D6酶羟基化生成5-羟基普罗帕酮,CYP2D6酶的活性具有个体差异,CYP2D6*4变异基因型酶活性下降,使普罗帕酮的清除率降低,在低剂量下就可以更大程度降低运动或异丙肾上腺素引起的心率加快^[22]。Cai WM等^[23]的研究发现,我国CYP2D6*10/*10突变纯合子患者和CYP2D6*1/*1野生型患者给予同剂量的普罗帕酮450 mg/d,前者的达峰浓度(c_{max})和室性早搏抑制率均为后者的2倍,且野生型、突变杂合子以及突变纯合子患者之间的心电图QT间期差异均有统计学意义($P<0.05$)。有可能CYP2D6*10基因型患者体内酶活性降低,导致普罗帕酮的血药浓度升高,对室性心律失常疗效更佳。鉴于CYP2D6变异基因型可引起普罗帕酮疗效的差异,FDA建议应用普罗帕酮前检测CYP2D6基因型。

3 结语

药物基因型检测在指导临床个体化用药方面具有重要的应用前景,能指导临床用药的选择和给药剂量的调整,提高药

物治疗的有效率,减少药品不良反应的发生。目前,仅对部分药物(如华法林、氯吡格雷、硝酸甘油和叶酸等)开展基因型检测且处于起步阶段,要实现诸如华法林的个体化推荐使用剂量的用药模式,还需要国内外学者的共同努力。

参考文献

- [1] Tutton R. Pharmacogenomic biomarkers in drug labels: what do they tell us?[J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(3): 297.
- [2] US Food and Drug Administration. *Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labels*[EB/OL]. [2014-08-18]. http://www.fda.gov/drugs/science_research/research_areas/pharmacogenetics/ucm083378.htm.
- [3] Ma Q, Lu AY. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine[J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(2): 437.
- [4] 李纳. 中国人5种CYP450亚型酶基因多态性与混合探针底物代谢差异的相关性研究[D]. 上海: 复旦大学, 2011.
- [5] Au N, Rettie AE. Pharmacogenomics of 4-hydroxycoumarin anticoagulants [J]. *Drug Metab Rev*, 2008, 40(2): 355.
- [6] Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis[J]. *Genet Med*, 2005, 7(2): 97.
- [7] Klein TE, Altman RB, Eriksson N, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(8): 753.
- [8] Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 90(4): 625.
- [9] Wiviott SD, Braunwal dE, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2 001.
- [10] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1045.
- [11] Xie HG, Zou JJ, Hu ZY, et al. Individual variability in the disposition of and response to clopidogrel: pharmacogenomics and beyond[J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 129(3): 267.
- [12] Ellis KJ, Stouffer GA, McLeod HL, et al. Clopidogrel pharmacogenomics and risk of inadequate platelet inhibition: US FDA recommendations[J]. *Pharmacogenomics*, 2009, 10(11): 1 799.
- [13] Rocca B, Petrucci G. Personalized medicine, pharmacogenetics, and clopidogrel: unraveling variability of response [J]. *Mol Interv*, 2010, 10(1): 12.
- [14] Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease[J]. *JAMA*, 2011, 306(20): 2 221.
- [15] 翟晓燕. 国人CYP2D6*10基因多态性研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2008.

罗氟司特治疗慢性阻塞性肺疾病的研究进展

魏佳*,程德云#(四川大学华西医院呼吸内科,成都 610041)

中图分类号 R974 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4168-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.49

摘要 目的:为临床合理使用罗氟司特治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对罗氟司特治疗 COPD 的药效学、药动学、药物相互作用、临床有效性和安全性等方面的进展进行归纳和总结。结果:罗氟司特具有强大的抗炎作用和中等程度的支气管扩张作用,可以有效改善肺功能,显著降低中/重度 COPD 患者的平均恶化率,预防急性加重;其活性代谢产物 *N*-氧化物(RNO)在体内可以逆转糖皮质激素依赖,单用或与糖皮质激素联用均能发挥强大的抗炎效应,且不增加 COPD 患者严重不良心血管事件的发生率。结论:在充分评估患者严重程度和急性加重风险的基础上,罗氟司特联合支气管扩张剂治疗能使患者获益,但尚需进一步开展国际性、大规模、多中心综合临床研究。

关键词 慢性阻塞性肺疾病;急性加重;磷酸二酯酶-4 抑制剂;罗氟司特

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续性气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病,其气流受限呈进行性发展,与肺部对有害气体或颗粒的异常炎症反应有关。COPD 具有高死亡率和致残率,造成了严重的经济和社会负担。据世界卫生组织(WHO)估计,至 2020 年, COPD 可能成为全球第三大致死性疾病,位居世界疾病经济负担的第 5 位^[1]。COPD 有着明显的异质性,在病理上以小气道的炎症及重构、肺气肿和肺血管重构为特征,慢性炎症反应导致小气道重构、肺实质损伤、肺泡附件丧失、弹性回缩力下降、呼吸功能受损,炎症细胞、免疫细胞和平滑肌细胞参与了这一过程^[2]。急性加重是指咳嗽、咳痰、呼吸困难加重或痰量增加或脓性痰。感染是急性加重的常见原因,但非感染因素也可能引起急性加重,如空气污染、气候变化等^[3]。急性加重频率 > 2 次/年的患者预后不佳, COPD 患者反复出现急性加重,严重的气道炎症反应会加速肺组织损伤,加快肺功能恶化,缩短 COPD 的自然病程^[4]。因此,预防急性加重是治疗 COPD 的关键。

《GOLD 指南》(2011 年版)提出将患者按照 COPD 评估测试量表(CAT)评分、呼吸困难评估量表(mMRC)分级及疾病风险(肺功能、近 1 年急性加重史)分为 A、B、C、D 型,对不同分型患者制订药物治疗方案。2014 年版《GOLD 指南》对药物治疗方案作出了调整,推荐磷酸二酯酶-4(PDE-4)抑制剂作为第二选择方案,且在预防急性加重的药物选择中亦推荐使用该类药物,详见表 1。

表 1 《GOLD 指南》(2014 年版)中 COPD 药物治疗方案

患者类型	首选方案	第二方案	替代方案
A	SABA(pm)/SAMA(pm)	SABA+SAMA/LABA/LAMA	茶碱
B	LABA/LAMA	LABA+LABA	SABA/SABA+SAMA/ SAMA/茶碱
C	ICS+LABA/LAMA	LABA+LABA/LAMA+PDE-4 抑制剂/ LABA+PDE-4 抑制剂	SABA/SABA+ SAMA/SAMA/茶碱
D	LAMA/ICS+LABA/ICS+ LABA+LABA	ICS+LABA+LABA/ICS+LABA+ PDE-4 抑制剂/LAMA+PDE-4 抑制剂	羧甲基半胱氨酸/SABA/ SABA+SAMA/SAMA/茶碱

注: SABA: 短效 β_2 受体激动药; SAMA: 短效抗胆碱能药物; LABA: 长效 β_2 受体激动药; LAMA: 长效抗胆碱能药物; ICS: 吸入糖皮质激素

[16] 刘洁,刘昭前,刘英姿,等. β_1 肾上腺素受体与 CYP2D6 基因多态性对美托洛尔抗高血压治疗的药代动力学和药效学影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(10): 1 130.

[17] Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P₄₅₀ 2D6 and its clinical significance: Part I [J]. *Clin Pharmacokinetics*, 2009, 48(11): 689.

[18] Bijl MJ, Visser LE, van Schaik RH, et al. Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower heart rate and blood pressure in beta-blocker users[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85(1): 45.

[19] Voora D, Ginsburg GS. Clinical application of cardiovascular pharmacogenetics [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60

(1): 9.

[20] Dorfman R, Khayat Z, Sieminowski T, et al. Application of personalized medicine to chronic disease: a feasibility assessment[J]. *Clin Transl Med*, 2013, 2(1): 16.

[21] Bae JW, Choi CI, Lee HI, et al. Effects of CYP2C9*1/*3 and *1/*13 on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2012, 50(9): 683.

[22] Mörike K, Kivistö KT, Schaeffeler E, et al. Propafenone for the prevention of atrial tachyarrhythmias after cardiac surgery: a randomized, double-blind placebo-controlled trial[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84(1): 104.

[23] Cai WM, Xu J, Chen B, et al. Effect of CYP2D6*10 genotype on propafenone pharmacodynamics in Chinese patients with ventricular arrhythmia[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, 23(11): 1 040.

* 博士研究生。研究方向:慢性阻塞性肺疾病。电话:028-85423331。E-mail:weijia08221@hotmail.com

通信作者:教授,博士生导师。研究方向:慢性阻塞性肺疾病与肺动脉高压基础与临床研究。电话:028-85423331。E-mail:chengdeyun@sohu.com

(收稿日期:2014-11-19 修回日期:2015-09-09)

(编辑:陶婷婷)