

影响他克莫司血药浓度的基因多态性的研究进展

蔡宜朋^{1,2*}, 陈泉金¹, 谢培华¹, 宋洪涛^{1#} (1.南京军区福州总医院药学科, 福州 350025; 2.沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R975 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)26-3741-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.26.46

摘要 目的:了解影响他克莫司血药浓度的基因多态性的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就相关基因多态性对他克莫司血药浓度的影响的研究进展进行归纳和总结。结果与结论:细胞色素P₄₅₀(CYP)3A是他克莫司体内代谢过程的最主要代谢酶,而CYP3A5*3基因多态性与他克莫司的血药浓度有着极强的相关性,是目前研究最成熟的他克莫司体内代谢相关基因。基于基因多态性的他克莫司个体化给药可通过计算公式、数据库系统和相关指南进行。CYP3A5*1*1和CYP3A5*1*3基因型患者他克莫司推荐给药剂量为标准剂量的1.5~2.0倍。CYP3A4*18B、CYP氧化还原酶(POR)*28、多耐药基因1等相关基因多态性也被证实与他克莫司血药浓度个体差异有关,但具体作用结果仍存在争议。有待于进一步明确除CYP3A5外其他影响他克莫司血药浓度的相关基因多态性,并以此为基础设计出更为合理的、适用于我国人群的他克莫司给药模型,以及更合理的有统计学意义的试验方法,来证实该给药模型能有效控制患者血药浓度在合理范围内。

关键词 他克莫司;基因多态性;CYP3A5;个体化给药模型

他克莫司(Tacrolimus, FK506)属于钙调磷酸酶抑制剂(Calcineurin inhibitor, CNI),作为肾移植经典三联免疫抑制方案(环孢素/他克莫司+吗替麦考酚酯/麦考酚钠+糖皮质激素)的基础药物之一,是器官移植术后预防和治疗急性排斥反应的一线药物。他克莫司临床疗效显著,其免疫抑制的药效强度是环孢素A的10~100倍^[1],且他克莫司可更有效地保护移植器官,减少发生心血管事件的风险,提高移植器官的长期存活率,逐渐成为器官移植术后首选CNI药物^[2-3]。他克莫司治疗窗窄,口服生物利用度的个体差异大,相同剂量下部分患者的血药浓度低于预期水平,导致免疫抑制效率低,易发生排斥反应;部分患者血药浓度过高,易产生感染,以及难以与排斥反应区分的肾毒性,严重影响患者器官移植后的生存率。基因多态性是导致他克莫司药动学个体差异大的最主要原因。笔者查阅近

年来国内外相关文献,就基因多态性对他克莫司血药浓度影响的研究进展进行归纳和分析,为进一步完善个体化给药模型,保障他克莫司的安全用药提供依据。

1 他克莫司的药动学

他克莫司脂溶性强,难溶于水,口服后主要在胃肠道上部吸收,吸收迅速却不完全,存在较大的个体差异。他克莫司平均口服生物利用度仅25%,在肝、肾和心脏移植患者中为4%~89%^[4]。他克莫司吸收后分布广泛,可与红细胞和血浆蛋白结合,其蛋白结合率高达99%^[4]。他克莫司主要由肝脏及肠道中细胞色素P₄₅₀(CYP)3A酶系(CYP3A4和CYP3A5)代谢,在肝脏中主要经去甲基化、羟化和结合反应等产生近15种代谢产物。他克莫司受到多耐药基因1(MDR1/ABCB1)编码的P糖蛋白(P-gp)转运调节,P-gp主要分布于肝、肾和小肠,能

pseudomonas aeruginosa-induced septic shock severity[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(12):2 214.

[6] Haynes TE, Li P, Li X, et al. L-Glutamine or L-alanyl-L-glutamine prevents oxidant-or endotoxin-induced death of neonatal enterocytes[J]. *Amino Acids*, 2009, 37(1):131.

[7] 李曙平, 杜伟华, 李娟. 丙氨酰谷氨酰胺治疗高龄患者重症肺炎[J]. *药物流行病学杂志*, 2010, 19(5):245.

[8] 王廷丽. 丙氨酰-谷氨酰胺治疗烧伤后抗生素相关性腹泻的疗效分析[J]. *黑龙江医学*, 2013, 37(1):27.

[9] 张维丰. 联合加用丙氨酰谷氨酰胺的肠外营养对胃肠癌患者术后营养及免疫功能的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2012, 28(12):947.

[10] 诸敏, 王根宝, 沈汶华. 氨基酸分析法测定丙氨酰-谷氨酰胺的含量及输液配伍的稳定性[J]. *中国新药与临床杂志*, 2011, 30(5):376.

[11] 陈璐瑛, 覃防, 王琳, 等. 丙氨酰-谷氨酰胺的临床配制探讨[J]. *药品评价*, 2011, 8(14):31.

[12] 施海斌, 张军东, 廉云飞, 等. 含丙氨酰谷氨酰胺全合一营养液的配伍稳定性考察[J]. *上海医药*, 2014, 35(13):73.

[13] 张敏娟, 徐贞. 关于丙氨酰谷氨酰胺注射液的不合理用药分析[J]. *实用药物与临床*, 2014, 17(4):476.

[14] 卢莎, 刘丽萍. 静滴丙氨酰谷氨酰胺致定向力障碍1例[J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(19):2 798.

[15] Infusion Nurses Society. Infusion nursing standards of practice[J]. *J Infus Nurs*, 2011, 34(Suppl 1):S37.

[16] 郭道华, 胡永全, 邢蓉, 等. 临床药师干预丙氨酰谷氨酰胺注射液致严重呕吐2例[J]. *中国现代药物应用杂志*, 2013, 7(19):172.

[17] 陈慧, 赵瑞, 王华光, 等. 药学服务对丙氨酰-谷氨酰胺合理使用的干预效果[J]. *临床药物治疗杂志*, 2015, 13(2):74.

[18] 鄢秀英. 静脉滴注丙氨酰谷氨酰胺致过敏反应1例[J]. *华西药学*, 2012, 27(8):1 280.

[19] 陈集志, 万平. 丙氨酰谷氨酰胺注射液致肝损害伴药疹1例[J]. *中国药师*, 2014, 17(8):1 375.

[20] 陈集志, 徐兰, 汪启炉. 临床药师持续性干预对我院丙氨酰谷氨酰胺使用的效果分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2014, 11(4):231.

* 硕士研究生。研究方向:临床药理学。电话:0591-22859853。E-mail:454853177@qq.com

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

(收稿日期:2015-10-04 修回日期:2016-02-01)
(编辑:陶婷婷)

够通过将药物排入胆汁、尿液和肠腔中而减少药物的吸收。他克莫司的半衰期长,清除率低,血浆半衰期为3.5~40.5 h。他克莫司在消除前几乎被完全代谢,其代谢产物近97%通过胆汁排泄,<1%的药物以原型出现在尿液中^[6]。由此可见,参与他克莫司体内代谢过程的CYP3A和MDR1等相关基因的多态性很可能是造成他克莫司药动学个体差异的相关因素。

2 基因多态性对他克莫司血药浓度的影响

2.1 CYP3A5基因多态性

CYP3A5酶活性差异的主要原因是由于CYP3A5基因突变,CYP3A5基因位于7q21.1~22.1,包含13个外显子,全长31.8 kb,编码502个氨基酸,最常见的突变是CYP3A5*3突变,为第3内含子6986A/G(rs776746)突变,我国人群的发生率为77.8%^[7]。若CYP3A5*1被CYP3A5*3替换,可使CYP3A5酶丧失活性^[8],进而使主要经其代谢的他克莫司无法被正常代谢,造成他克莫司的体内蓄积和血药浓度的变化。

国内外学者关于CYP3A5*3对他克莫司血药浓度影响的观点较为一致。相较于CYP3A5*3/*3基因型,CYP3A5*1等位基因携带者需要更高的药物剂量才能达到相同的目标血药浓度。Lesche D等^[9]的研究纳入52例心脏移植患者,测量其术后第1、3、6、12个月的他克莫司血药谷浓度(c_{min}),研究评估了CYP3A4、CYP3A5、CYP氧化还原酶(POR)、孕烷X受体编码基因(NK112)与MDR1等多种基因多态性对他克莫司 c_{min} 的影响,结果显示CYP3A5的基因多态性对他克莫司血药浓度影响最大,且CYP3A5*1等位基因携带者需要2.2~2.6倍的药物剂量才可达CYP3A5*3/*3携带者相同的目标血药浓度。Nioka T等^[10]的研究纳入50例给予他克莫司的肾移植患者,结果显示移植前的第2次给药前,CYP3A5*3/*3基因型与CYP3A5*1等位基因携带者的 c_{min} 分别为0.97 ng/(ml·mg)和0.59 ng/(ml·mg),差异有统计学意义($P<0.001$);CYP3A5*1/*3对他克莫司给药的影响在移植后第14~28天逐渐增强,第14、21、28天分别增强7.2%、18.4%、19.5%。Yang TH等^[11]的研究分析了136对肝移植器官捐献者与接受者后发现,捐献者与接受者的CYP3A5基因多态性都会对他克莫司的血药浓度造成影响。以上研究均表明,CYP3A5*3是造成他克莫司血药浓度个体差异的主要因素之一,临床给予他克莫司并计算其初始剂量时,应将CYP3A5基因型作为参考因素之一。

Togashi M等^[12]的研究纳入有结缔组织疾病的患者,给予他克莫司单用或联用伊曲康唑,结果显示患者CYP3A5基因型与他克莫司剂量均相同的情况下,联用伊曲康唑的患者给药后12 h的他克莫司血药浓度较单用他克莫司的患者更高。伊曲康唑对CYP3A5与P-gp有抑制作用,不排除其他因素干扰的可能性,但一定程度上体现了除CYP3A5外CYP3A4与P-gp等其他基因多态性对他克莫司血药浓度的影响。

2.2 CYP3A4基因多态性

CYP3A4是肝脏和肠道中含量最丰富的同工酶,参与约45%~60%的临床常用药物的代谢。CYP3A4的表达同样存在个体差异。CYP3A4基因位于染色体7q21.1~22.1,包含13个外显子和12个内含子,长约27.2 kb,编码CYP3A4的基因单核苷酸多态性(SNP)已有40多个被确定。

目前,CYP3A4的SNP对他克莫司的血药浓度的影响尚存在争议。国外研究比较深入且观点较为一致的他克莫司血药浓度存在影响的基因为位于启动子区域的CYP3A4*1B(392A>G,rs2740574)以及距CYP3A4内含子7上游192个碱基对的内含子6上的功能性基因CYP3A4*22(rs35599367C>

T),该突变会降低CYP3A4信使RNA(mRNA)的水平和CYP3A4酶活性。Kurzwski M等^[13]的研究纳入241例接受他克莫司治疗的肾移植患者,探讨CYP3A4与 c_{min} 的相关性,结果显示CYP3A4*1B和CYP3A4*22在单变量分析中均与他克莫司的 c_{min} 显著相关。然而,也有证据显示CYP3A4*1B与他克莫司血药浓度差异的相关性可能是由CYP3A4*1B与CYP3A5*3等位基因间存在连锁不平衡相关导致^[14-16]。

CYP3A4*1B和CYP3A4*22突变在亚洲人群中的突变率几乎为0^[17-19],因此该突变不可能成为我国人群他克莫司血药浓度个体差异大的原因。早在2004年,日本学者通过大规模测序,在CYP3A4基因第10内含子上发现了新的高突变SNP位点CYP3A4*18B(或CYP3A4*1G)突变率为24.9%,该位点被证实为我国人群CYP3A4基因突变率最高的位点,该突变可能会提高CYP3A4酶活性^[20]。朱琳等^[21]进行CYP3A4*18B和CYP3A5*3基因多态性对我国肾移植患者他克莫司剂量及血药浓度影响的研究时发现,227例肾移植患者中,CYP3A4*18B基因型组患者他克莫司的初始给药剂量无明显差异,按体质量计算他克莫司给药剂量,给药3 d后,CYP3A4*1/*1基因型患者的血药浓度明显高于CYP3A4*1/*18B型和CYP3A4*18B/*18B型患者,且各基因型组间他克莫司药动学参数差异有统计学意义($P<0.01$)。在消除CYP3A5*3等位基因的影响后,3种CYP3A4*18B基因型组间他克莫司血药浓度无显著差异,这一结果可能为CYP3A4*18B与CYP3A5*3间存在一定的连锁不平衡相关。目前,关于CYP3A4*18B对他克莫司血药浓度影响的研究还在不断更新中。

2.3 CPY氧化还原酶(POR)*28基因多态性

POR是定位于内质网上的一种重要的黄素蛋白,作为所有肝微粒体POR的唯一电子供体,CYP只有接收到经其传递的电子才能与底物发生氧化还原反应,发挥代谢活性。

目前,已确定超过100个POR的SNP以及48个POR等位基因位点,其中突变率最高的为POR*28(rs1057868,C>T),在华裔美国人群中突变率约为36.7%^[22]。POR*28突变对不同的CYP酶活性影响不同,而且对于同一CYP酶,不同底物测得的酶活性也不尽相同。目前,关于POR*28对他克莫司血药浓度的影响也存在争议。2011年,de Jonge H等^[23]分析了298例给予他克莫司的肾移植患者的基因多态性与 c_{min} 之间的相关性,结果显示同为CYP3A5*1携带者,POR*28突变型患者口服相同剂量的他克莫司1 d后 c_{min} 明显降低,且POR*28T型患者调整剂量后想要达到有效的 c_{min} 需要更长时间。2013年,Zhang JJ等^[24]的研究纳入我国71名健康女性受试者的研究也提出了相同的观点。然而,Lesche D等^[9]的研究结果却与之相反,认为POR*28突变型患者在所有时间点均表达出更高的他克莫司 c_{min} ,虽然可能是由于未校正CYP3A5基因型所致,但这一结果与之前的体外研究结果相符。POR*28对他克莫司代谢的具体影响效果至今还存在争议,但不断有新的研究表明POR*28在CYP3A5表达型患者中确实影响着他克莫司的血药浓度。

2.4 MDR1基因多态性

药物转运体P-gp是MDR1编码的产物,主要作用是能量依赖性地将作用底物由细胞膜内转运至细胞膜外,即跨膜渗透泵的作用。P-gp表达增加可使底物大量被转运至膜外。MDR1基因位于染色体7q21.1~21.12,基因全长约209 kb,其基因多态性会影响P-gp的活性和功能。MDR1基因外显子121236C>T(rs1128503)、212677G>T/A(rs2032582)和263435

C>T(rs1045642)的SNP对他克莫司的血药浓度均有一定影响,但研究结果并不一致,存在较大争议。

Yang TH等^[11]的研究结果表明,在CYP3A5*1携带者中,MDR1 1236CC基因型携带者较非MDR1 1236CC基因型携带者达到目标血药浓度所需的他克莫司给药剂量更大,MDR1 1236CC基因型携带者更易发生急性肾损害与移植相关感染,但CYP3A5*3/*3基因型患者却没有这一区别。2013年,Shilbayeh S等^[20]的研究纳入38例给予他克莫司的肾移植患儿,结果显示与MDR1 3435TT基因型患儿相比,MDR1 3435C等位基因携带者的 c_{min} 剂量比(c_{min}/D)更高。2015年,Naito T等^[26]的研究结果却与之相反,纳入的70例给予同等剂量他克莫司治疗的风湿病患者,MDR1 3435TT基因型患者的血药浓度更高。Dessilly G等^[27]的研究发现MDR1 1199G>A基因突变型患者能够加速他克莫司的体内转运。但是,也有诸多学者的研究并未发现MDR1基因多态性能够显著影响他克莫司的药动学参数^[13,28-32]。这些研究结果可能与MDR1的SNP之间存在连锁不平衡相关,于是部分学者开始对其进行单倍体分析,将单个基因连锁的SNP进行组合分析,比仅分析单一的SNP更能准确了解其对某一药物的作用。他克莫司是CYP3A酶和P-gp的共同底物,胃肠道P-gp的活性能够调整CYP3A5酶对他克莫司的代谢,因此评价P-gp独立的功能应该选择不表达CYP3A5酶的患者,即携带CYP3A5*3/*3基因型的患者。2014年,Cusinato DA等^[33]的研究纳入108例肾移植接受者,按照基因型CYP3A5[包括CYP3A5*1/*1(11%)、CYP3A5*1/*3(31%)、CYP3A5*3/*3(58%)]与MDR1单倍体型[CGC/CGC(42%)、GCG/TTT(41%)、TTT/TTT(17%)]进行分组。结果显示,在CYP3A5*3/*3组患者中,MDR1 TTT/TTT患者较非TTT/TTT患者表现出更高的 c_{min}/D ,差异有统计学意义[167.8(130.4~218.0) vs. 119.4(100.2~166.3), $P=0.04$]。

3 基因多态性指导的他克莫司个体化给药模型

国内外对影响他克莫司血药浓度的相关基因多态性的研究已逐渐趋于成熟。2012年,Passsey C等^[34]分析681例肾移植患者他克莫司的口服清除速率(CL/F),得出他克莫司的个体化给药模型为 $CL/F(L/h) = 38.4 \times [(0.86, 6 \sim 10 \text{ d}) \text{ 或 } (0.71, 11 \sim 180 \text{ d})] \times [(1.69, \text{CYP3A5}^*1/*3) \text{ 或 } (2.00, \text{CYP3A5}^*1/*1)] \times (0.70, \text{若移植后使用无固醇类激素免疫抑制方案}) \times [(\text{年龄}/50) - 0.4] \times (0.94, \text{若联用钙离子拮抗药})$,然后根据公式计算他克莫司每日给药总剂量(D_0)= $CL/F \times c_{\text{min}} \times 24/1000$ 。中南大学湘雅三医院于2015年成功研发了他克莫司个体化用药数据库系统,该系统利用定量药理模型制订个体化给药方案。同年,临床药物基因组学应用联盟(Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC)出台了一份指南,鉴于目前CYP3A5基因型对他克莫司血药浓度个体差异的影响研究结果比较一致,指南给出了根据不同的CYP3A5基因型推荐的他克莫司初始给药剂量,CYP3A5*1/*1和CYP3A5*1/*3基因型患者的推荐剂量为标准剂量的1.5~2.0倍,而CYP3A5*3/*3基因型患者推荐使用标准剂量,该推荐方案适用范围包括肾脏移植、心脏移植、肺移植、造血干细胞移植以及供体和受体基因型一致的肝脏移植^[35]。

4 结语

目前,器官移植患者需要终身使用免疫抑制剂,并且个体差异大、不良反应严重,监测他克莫司的血药浓度已成为口服他克莫司患者的常规检查项目。临床主要通过监测他克莫司 c_{min} ,不断进行剂量调整来发挥药物的最佳疗效,并最大限度地降低不良反应,但根据血药浓度来调整他克莫司剂量并不能

最大限度地降低给药初期不良反应的发生。因此,预测患者维持治疗目标浓度所需的最佳药物剂量以尽快达到治疗目标浓度,成为他克莫司安全用药的关键。

CYP3A是他克莫司体内代谢过程的最主要代谢酶,而CYP3A5*3基因多态性与他克莫司的血药浓度有着极强的相关性,是目前研究最成熟的他克莫司体内代谢相关基因。CYP3A5、CYP3A4、POR和MDR1等其他基因多态性对他克莫司的影响程度还尚未达成共识,但随着他克莫司的个体化给药模型的建立,更多基因多态性将被逐渐加入给药模型中。国内外鲜有临床研究报道基于影响他克莫司基因多态性指导的给药模型能够将口服他克莫司患者的血药浓度控制在合理范围内,亦不能证实该给药模型能够使所有患者从中获益,例如降低急性排斥反应发生率、提高患者/移植肾存活率、提高移植器官功能以及降低术后不良反应的发生率等。

可以预见,他克莫司在未来5~10年依然可以在临床发挥巨大作用,在目前日渐成熟的研究基础上进一步发现并明确除CYP3A5外其他影响他克莫司血药浓度的相关基因多态性,并以此为基础设计出更为合理的、适用于我国人群的他克莫司给药模型,以及更合理的有统计学意义的试验方法,有助于有效控制患者血药浓度在合理范围内。

参考文献

- [1] Hart SN, Wang S, Nakamoto K, et al. Genetic polymorphisms in cytochrome P₄₅₀ oxidoreductase influence microsomal P₄₅₀ catalyzed drug metabolism[J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 18(1): 11.
- [2] Kaufman DB, Shapior R, Lucey MR, et al. Immunosuppression: practice and trends[J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(9): 38.
- [3] Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2011 annual data report kidney[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(1): 11.
- [4] Chen YH, Zheng KL, Chen LZ, et al. Study on clinical monitoring of tacrolimus (FK506) area under the curve of concentration-time after the first oral dose in kidney transplant recipients[J]. *Chin J Urol*, 2004, 25(11): 750.
- [5] Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(10): 623.
- [6] Möller A, Iwasaki K, Undre NA, et al. The disposition of 14C-labeled tacrolimus after intravenous and oral administration in healthy human subjects[J]. *Drug Metab Dispos*, 1999, 27(6): 633.
- [7] Hua YF, He J, Zhou HH, et al. CYP3A5*3 and CYP3A4*18 single nucleotide polymorphisms in a Chinese population[J]. *Clin Chim Acta*, 2005, 353(1/2): 187.
- [8] Yu KS, Cho JY, Shin SG, et al. Effect of the CYP3A5 genotype on the pharmacokinetics of intravenous midazolam during inhibited and induced metabolic states[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 76(2): 104.
- [9] Lesche D, Sigurdardottir V, Sistonen J, et al. CYP3A5*3 and POR*28 genetic variants influence the required dose of tacrolimus in heart transplant recipients[J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36(6): 710.
- [10] Niioka T, Kagaya H, Saito M, et al. Capability of utilizing CYP3A5 polymorphisms to predict therapeutic dosage of

- tacrolimus at early stage post-renal transplantation[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(1):1 840.
- [11] Yang TH, Chen YK, Xue F, *et al.* Influence of CYP3A5 genotypes on tacrolimus dose requirement: age and its pharmacological interaction with ABCB1 genetics in the Chinese paediatric liver transplantation [J]. *Int J Clin Pract*, 2015, 69(183):53.
- [12] Togashi M, Niioka T, Miura M, *et al.* Effect of CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms on the interaction between tacrolimus and itraconazole in patients with connective tissue disease [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(9):1 091.
- [13] Kurzawski M, Dabrowska J, Drozdziak M, *et al.* CYP3A5 and CYP3A4, but not ABCB1 polymorphisms affect tacrolimus dose-adjusted trough concentrations in kidney transplant recipients[J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(2):179.
- [14] Hesselink DA, van Schaik RH, van der Heiden IP, *et al.* Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 74(3):245.
- [15] Op den Buijsch RA, Christiaans MH, Stolk LM, *et al.* Tacrolimus pharmacokinetics and pharmacogenetics: influence of adenosine triphosphate-binding cassette B1 (ABCB1) and cytochrome (CYP) 3A polymorphisms [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2007, 21(4):427.
- [16] Shi XJ, Geng F, Jiao Z, *et al.* Association of ABCB1, CYP3A4*18B and CYP3A5*3 genotypes with the pharmacokinetics of tacrolimus in healthy Chinese subjects: a population pharmacokinetic analysis[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2011, 36(5):614.
- [17] Elens L, Bouamar R, Hesselink DA, *et al.* A new functional CYP3A4 intron 6 polymorphism significantly affects tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients [J]. *Clin Chem*, 2011, 57(11):1 574.
- [18] Shi Y, Li Y, Wang L, *et al.* Influence of CYP3A4, CYP3A5 and MDR-1 polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics and early renal dysfunction in liver transplant recipients[J]. *Gene*, 2013, 512(2):226.
- [19] Choi JH, Lee YJ, Park K, *et al.* Influence of the CYP3A5 and MDR1 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in healthy Korean subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 64(2):185.
- [20] Ozdemir V, Kalow W, Tang BK, *et al.* Evaluation of the genetic component of variability in CYP3A4 activity: a repeated drug administration method[J]. *Pharmacogenetics*, 2000, 10(5):373.
- [21] 朱琳, 宋洪涛, 王庆华, 等. CYP3A4*18B 和 CYP3A5*3 基因多态性对肾移植患者他克莫司剂量及浓度的影响 [J]. *药学学报*, 2012, 47(7):878.
- [22] Huang N, Agrawal V, Miller WL, *et al.* Genetics of P450 oxidoreductase: sequence variation in 842 individuals of four ethnicities and activities of 15 missense mutations [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2008, 105(5):1 733.
- [23] de Jonge H, Metalidis C, Kuypers DR, *et al.* The P₄₅₀ oxidoreductase *28 SNP is associated with low initial tacrolimus exposure and increased dose requirements in CYP3A5-expressing renal recipients[J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(9):1 281.
- [24] Zhang JJ, Zhang H, Miao LY, *et al.* Effect of the P₄₅₀ oxidoreductase *28 polymorphism on the pharmacokinetics of tacrolimus in Chinese healthy male volunteers[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(4):807.
- [25] Shilbayeh S, Zmeili R, Almardini RI. The impact of CYP3A5 and MDR1 polymorphisms on tacrolimus dosage requirements and trough concentrations in pediatric renal transplant recipients[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2013, 24(6):1 125.
- [26] Naito T, Mino Y, Aoki Y, *et al.* ABCB1 genetic variant and its associated tacrolimus pharmacokinetics affect renal function in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 445(5):79.
- [27] Dessilly G, Elens L, Panin N, *et al.* ABCB1 1199G>A genetic polymorphism(rs2229109) influences the intracellular accumulation of tacrolimus in HEK293 and K562 recombinant cell lines[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e91 555.
- [28] Li Y, Yan L, Shi Y, *et al.* CYP3A5 and ABCB1 genotype influence tacrolimus and sirolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients[J]. *Springerplus*, 2015, 4(1):637.
- [29] Buendía JA, Otamendi E, Kravetz MC, *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.
- [30] Chen YK, Han LZ, Xue F, *et al.* Personalized tacrolimus dose requirement by CYP3A5 but Not ABCB1 or ACE genotyping in both recipient and donor after pediatric liver transplantation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e109 464.
- [31] Provenzani A, Santeusano A, Mathis E, *et al.* Pharmacogenetic consideration for optimizing tacrolimus dosing in liver and kidney transplant patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(48):9 156.
- [32] Gómez-Bravo MA, Salcedo M, Fondevila C, *et al.* Impact of donor and recipient CYP3A5 and ABCB1 genetic polymorphisms on tacrolimus dosage requirements and rejection in Caucasian Spanish liver transplant patients[J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(11):1 146.
- [33] Cusinato DA, Lacchini R, Romao EA, *et al.* Relationship of CYP3A5 genotype and ABCB1 diplotype to tacrolimus disposition in Brazilian kidney transplant patients[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 78(2):364.
- [34] Passey C, Birnbaum AK, Brundage RC, *et al.* Dosing equation for tacrolimus using genetic variants and clinical factors [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 72(6):948.
- [35] Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, *et al.* Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 98(1):19.

(收稿日期:2016-02-28 修回日期:2016-07-26)
(编辑:陶婷婷)