

五酯胶囊对他克莫司增效作用与 CYP3A5*3 基因多态性的相关性研究^Δ

杨 燕^{1,2*}, 辛华雯^{1,2#}, 刘 飞², 熊 磊², 李维亮², 余爱荣²(1. 南方医科大学药学院, 广州 510515; 2. 广州军区武汉总医院临床药理科, 武汉 430070)

中图分类号 R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0581-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.02

摘要 目的:探讨五酯胶囊对他克莫司增效作用与细胞色素 P₄₅₀(CYP)3A5*3(rs776746, 6986 A>G)基因多态性的相关性。方法:选择1997年1月—2015年12月于我院行肾移植术并于术后给予他克莫司维持治疗的患者170例,根据是否联用五酯胶囊将其分为五酯胶囊(+)组(74例)和五酯胶囊(-)组(96例)。两组患者均予他克莫司+吗替麦考酚酯+泼尼松对症治疗;五酯胶囊(+)组患者在此基础上加服五酯胶囊,每次1粒, bid。两组患者均连续治疗≥12个月。采用化学发光微粒子免疫分析技术检测患者用药后0、1、3、6、12个月他克莫司的血药谷浓度,并计算各时间点经日剂量校正后的血药浓度(C₀/D)值;采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析法检测患者 CYP3A5*3 基因多态性;采用协方差分析考察他克莫司 C₀/D 值与基因多态性的相关性。结果:170例患者中, CYP3A5 GG、AG、AA 基因型患者分别有65、83、22例,基因型频率分别为38.2%、48.8%和12.9%,符合 Hardy-Weinberg 平衡(P>0.05)。五酯胶囊(+)组 GG、AG+AA 基因型分布频率与五酯胶囊(-)组比较,差异有统计学意义(P<0.05)。用药1个月时,五酯胶囊(+)组 GG 基因型患者他克莫司 C₀/D 值显著高于五酯胶囊(-)组同基因型患者;用药1、3、6、12个月时,五酯胶囊(+)组 AG+AA 基因型患者他克莫司 C₀/D 值显著高于五酯胶囊(-)组同基因型患者,差异均有统计学意义(P<0.05)。而用药3、6、12个月时,两组 GG 基因型患者他克莫司 C₀/D 值比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。结论:五酯胶囊能提高 CYP3A5*3 AG+AA 基因型患者他克莫司的 C₀/D 值,而对 GG 基因型患者 C₀/D 值的影响不明显;当患者使用五酯胶囊作为他克莫司增效剂时,应考虑其 CYP3A5*3 基因分型。

关键词 CYP3A5*3; 基因多态性; 五酯胶囊; 他克莫司; 增效作用

Study on the Association of Synergistic Effects of Wuzhi Capsules on Tacrolimus with CYP3A5*3 Gene Polymorphism

YANG Yan^{1,2}, XIN Huawen^{1,2}, LIU Fei², XIONG Lei², LI Weiliang², YU Airong²(1. School of Pharmacy, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacology, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Command, Wuhan 430070, China)

mice lacking neuronal nitric oxide synthase is related to an alpha-adrenergic mechanism[J]. *Swiss Med Wkly*, 2007, 137(49/50): 700-704.

[8] 慕开达, 朱云霞, 张蓉, 等. 基于 NOS1AP 基因 SNP 分型的人肝脏全基因组差异表达研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4(增刊): 358-359.

[9] 江枫, 王从容, 胡承, 等. 中国人 NOS1AP 基因 rs127423-93 位点不同基因型的血清蛋白质组变化[J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4(增刊): 360.

[10] Wang T, Wang Y, Lv DM, *et al.* Effects of NOS1AP rs12742393 polymorphism on repaglinide response in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(2): 131-139.

[11] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2016, 8(6): 19-108.

[12] 赵艳辉, 冯玲. 强化瑞舒伐他汀钙治疗对非 ST 段抬高急性冠脉综合征患者的影响[J]. *中国药房*, 2015, 26(14): 1968-1970.

[13] 潘力健, 龚辉, 王昕. 瑞舒伐他汀对内皮细胞功能变化的影响[J]. *中国药房*, 2015, 26(29): 4069-4071.

[14] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5): 390-419.

[15] Birmingham BK, Bujac SR, Elsby R, *et al.* Impact of ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on pharmacokinetics of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin acid in Caucasian and Asian subjects: a class effect?[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(3): 341-355.

[16] Lin J, Zhang Y, Zhou H, *et al.* CYP2C9 genetic polymorphism is a potential predictive marker for the efficacy of rosuvastatin therapy[J]. *Clin Lab*, 2015, 61(9): 1317-1324.

[17] 戈吉祥, 高华, 孙萍, 等. 冠心病患者胰岛素抵抗状态的研究[J]. *医学综述*, 2011, 17(15): 2373-2375.

(收稿日期: 2016-03-20 修回日期: 2016-12-12)

(编辑: 张元媛)

Δ 基金项目: 武汉市医院重点专学科建设及公共事业计划项目 (No. 201161038346-04)

* 药师, 硕士研究生。研究方向: 药物基因组学。电话: 027-50772992。E-mail: 603937847@qq.com

通信作者: 主任医师, 博士生导师。研究方向: 临床药理学、临床药理学。电话: 027-50772991。E-mail: huawenxin@163.com

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the association of synergistic effects of Wuzhi capsules on tacrolimus with *CYP3A5**3 (6986A>G, rs776746) gene polymorphisms. METHODS: One hundred and seventy patients underwent renal transplantation receiving tacrolimus maintenance therapy after surgery were selected from our hospital during Jan. 1997-Dec. 2015, and then divided into Wuzhi capsules (+)group (74 cases) and Wuzhi capsules(-)group (96 cases) according to the use of Wuzhi capsules. Both groups received tacrolimus+mycophenolate mofetil+prednisone; Wuzhi capsules (+)group was additionally given Wuzhi capsules, one capsule each time, bid, for more than 12 months. Trough concentration of tacrolimus was detected by CMIA 0, 1, 3, 6, 12 months after medication, and the blood concentrations (C_0/D) were calculated at different time points after correcting daily dose. *CYP3A5**3 gene polymorphisms was detected by PCR-RFLP. The association of C_0/D value with gene polymorphism was investigated by analysis of covariance. RESULTS: Among 170 patients, there were 65 cases of *CYP3A5* GG genotype, 83 cases of AG genotype and 22 cases of AA genotype; genotype frequencies were 38.2%, 48.8% and 12.9%, which was in line with Hardy-Weinberg balance ($P>0.05$). There was statistical significance in the distribution frequencies of GG, AG+AA genotype between Wuzhi capsules (+) group and Wuzhi capsules (-) group ($P<0.05$). After 1 month of medication, C_0/D of tacrolimus in GG genotype was significantly higher in Wuzhi capsules (+)group than in Wuzhi capsules(-)group. After 1, 3, 6, 12 months of medication, C_0/D of tacrolimus in AG+AA genotype was significantly higher in Wuzhi capsules (+) group than in Wuzhi capsules(-) group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in C_0/D of tacrolimus in GG genotype between 2 groups after 3, 6, 12 months of treatment ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Wuzhi capsules can increase C_0/D of tacrolimus in *CYP3A5**3 AG+AA genotype, but have no significant effect on C_0/D of tacrolimus in GG genotype; *CYP3A5**3 genotype should be considered when using Wuzhi capsules as synergist of tacrolimus. **KEYWORDS** *CYP3A5**3; Gene polymorphism; Wuzhi capsules; Tacrolimus; Synergistic effects

他克莫司由于免疫抑制作用强、不良反应少,目前正逐渐取代环孢素,成为防治器官移植术后排斥反应的一线免疫抑制剂。但该药需长期服用、价格昂贵,且治疗窗狭窄、个体差异很大^[1]。相关研究表明,五酯胶囊可明显增加肾移植患者的他克莫司血药浓度,从而减少使用他克莫司剂量,减轻经济负担,同时还可改善肝功能和减少他克莫司引起的不良反应^[2-4]。他克莫司是P糖蛋白(P-gp)的底物,主要通过肝脏和肠壁的细胞色素P₄₅₀(CYP)同工酶(CYP3A4和CYP3A5)代谢^[5]。五酯胶囊的有效成分为木酯素衍生物,亦为CYP3A酶的底物,其对他克莫司的增效作用主要是通过CYP3A酶介导的代谢来实现^[6]。CYP3A4-392A>G对他克莫司的药动学影响作用有限,而CYP3A5对他克莫司的药动学影响更显著,CYP3A5*3(rs776746,6986A>G)AG+AA型患者所需要的他克莫司剂量是CYP3A5*3 GG型患者的2倍^[7]。五酯胶囊能否有效提高AG+AA型患者(高剂量人群)他克莫司的血药浓度,目前尚未见深入报道。故本研究采用回顾性分析方法,初步探讨五酯胶囊对他克莫司增效作用与CYP3A5*3基因多态性的相关性,以期为临床免疫抑制剂的个体化用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择1997年1月—2015年12月在我院行肾移植术并在术后给予他克莫司维持治疗的患者。纳入标准:(1)器官移植术后接受他克莫司+吗替麦考酚酯+泼尼松预防排斥反应;(2)年龄18~70岁;(3)肝功能稳定[丙氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)<正常范围上限的3倍];(4)未联用其他影响CYP3A酶和P-gp的药物(如地尔硫草、酮康唑、黄连素、联苯双酯等);(5)主要临床资料完整;(6)五酯胶囊服用时间≥12个月。排除标准:(1)合并真菌感染;(2)ALT或AST超过正常范围上

限的5倍;(3)肾肌酐清除率<20 mL/min;(4)合并严重的血液疾病或并发症。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

本研究共纳入患者170例,其中男性116例,女性54例,平均年龄(40.56±10.96)岁,平均体质量(60.11±10.65)kg。根据其是否联用五酯胶囊,分为五酯胶囊(+)组和五酯胶囊(-)组。

1.2 治疗方法

五酯胶囊(-)组患者采取常规药物对症治疗:他克莫司胶囊(爱尔兰 Astellas Pharma Co. Limited,注册证号:国药准字J20150101,规格:0.5 mg)0.5~4.5 mg, po, bid+吗替麦考酚酯片(商品名:骁悉,上海罗氏制药有限公司,批准文号:国药准字H20031277,规格:0.5 g)0.5~1 g, po, bid+醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,批准文号:国药准字H33021207,规格:5 mg)5~30 mg, po, qd;五酯胶囊(+)组患者在此基础上加服五酯胶囊(四川禾正制药有限责任公司,批准文号:国药准字Z10983013,规格:每粒含五味子甲素11.25 mg)1粒, po, bid。两组患者均连续治疗≥12个月。

1.3 他克莫司血药浓度的测定

所有患者于用药前及调整他克莫司剂量或合并使用五酯胶囊至少1周后^[8],于次日晨起空腹抽取静脉血5 mL。采血后3 h内,采用Architect I 1000型全自动免疫分析仪(美国Abbott公司),通过化学发光微粒免疫分析技术检测患者用药0、1、3、6、12个月后他克莫司血药谷浓度,并计算各时间点经日剂量校正后他克莫司的血药浓度值,即血药谷浓度/日剂量(C_0/D)[(ng/mL)/(mg/d)]。

1.4 基因多态性检测

使用Wizard DNA提取试剂盒(美国Promega Crop

公司),按其说明书方法提取患者外周血DNA。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析(PCR-RFLP)法检测其CYP3A5*3 6986 A>G的基因多态性,具体过程参照文献[8],基因型准确性采用测序法验证^[9]。CYP3A5*3 PCR引物序列和产物长度见表1。

表1 CYP3A5*3 PCR引物序列和产物长度

Tab 1 Primers for CYP3A5*3 PCR and length of products

基因型	引物序列	PCR产物长度, bp
CYP3A5*3	正向: 5'-CATGACTTAGTAGACAGATGAC-3'	293
	反向: 5'-GGTCCAACAGGGAAGAAATA-3'	

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。使用Kolmogorov-Smirnov检验进行正态性分析,符合正态分布且方差齐的采用参数方法,否则采用非参数方法。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本t检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(P_{25}, P_{75})表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切性

检验。采用 χ^2 检验来评价CYP3A5*3各基因型分布是否符合Hardy-Weinberg平衡。采用重复测量方差分析考察他克莫司C₀/D值随时间的变化趋势以及五酯胶囊对他克莫司C₀/D值的影响;采用协方差分析考察两组不同基因型患者他克莫司C₀/D值的差异[重复测量方差分析和协方差分析均以用药0个月时他克莫司C₀/D值和红细胞计数(RBC)作为协变量,将C₀/D进行自然对数转换成lnC₀/D,经检验满足正态分布和方差齐性后,进行方差分析]。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

170例受试患者中,五酯胶囊(+)组患者74例,其中男性51例,女性23例,平均年龄(39.21±10.91)岁;五酯胶囊(-)组患者96例,男性65例,女性31例,平均年龄(41.72±10.84)岁。两组患者性别、年龄、体质量、体质量指数(BMI)、移植时间、血肌酐、ALT、AST和血红蛋白水平比较,差异均无统计学意义(P>0.05);两组患者RBC比较,差异有统计学意义(P=0.046),详见表2。

表2 两组患者一般临床资料比较

Tab 2 Comparison of general clinical information between 2 groups

组别	n	男性/女性, 例	年龄($\bar{x} \pm s$), 岁	体质量 ($\bar{x} \pm s$), kg	BMI($\bar{x} \pm s$), kg/m ²	血肌酐中位数 (P_{25}, P_{75}), μmol/L	移植时间中位数 (P_{25}, P_{75}), 月	ALT中位数 (P_{25}, P_{75}), U/L	AST中位数 (P_{25}, P_{75}), U/L	RBC($\bar{x} \pm s$), ×10 ⁹ /L	血红蛋白中位数 (P_{25}, P_{75}), g/L
五酯胶囊(+)组	74	51/23	39.21±10.91	61.77±8.21	20.77±3.32	118.60(89.00, 149.60)	18.00(5.00, 72.00)	19.50(13.00, 29.50)	16.00(12.00, 21.00)	3.67±0.73	113.00(96.00, 128.00)
五酯胶囊(-)组	96	65/31	41.72±10.84	62.63±11.59	21.84±2.97	109.00(94.45, 142.50)	23.50(7.75, 57.50)	19.00(13.00, 28.00)	17.00(12.00, 22.00)	3.99±0.93	123.50(100.00, 138.00)
$\chi^2/t/U$		0.028	-1.255	-1.352	-1.568	-0.384	-1.024	-0.216	-0.278	-2.016	-1.817
P		0.867	0.211	0.179	0.120	0.701	0.306	0.829	0.781	0.046	0.069

2.2 基因型分布

170例患者中,CYP3A5*3 6986 A>G GG、AG、AA基因型分别为65、83、22例,基因型频率分别为38.2%、48.8%和12.9%,符合Hardy-Weinberg平衡(P>0.05)。

χ^2 检验结果显示,五酯胶囊(+)组与五酯胶囊(-)组患者GG、AG+AA基因型分布比较,差异有统计学意义(P<0.001),详见表3。

2.3 五酯胶囊对他克莫司C₀/D的影响

Mann-Whitney U检验结果显示,用药0个月时五酯胶囊(+)组他克莫司C₀/D值显著高于五酯胶囊(-)组,差异有统计学意义(P<0.05);而其余时间点两组患者他克莫司C₀/D值比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。为消除基线不平造成的影响,以患者用药0个月时他克莫司C₀/D值和RBC为协变量,进行重复测量方差分

表3 两组患者基因型分布比较[例(%)]

Tab 3 Distribution of genotypes between 2 groups [case(%)]

组别	n	基因型分布频率	
		GG	AG+AA
五酯胶囊(+)组	74	15(20.3)	59(79.7)
五酯胶囊(-)组	96	50(52.1)	46(47.9)
χ^2		17.909	
P		<0.001	

析。结果显示,在1~12个月内,分组主效应显著(P<0.05),时间主效应和时间、分组的交互效应均不显著(P>0.05),表明五酯胶囊(+)组他克莫司C₀/D值显著高于五酯胶囊(-)组,且他克莫司C₀/D值随时间变化的趋势不明显,两组之间的差异不随时间的改变而改变,详见表4。

表4 两组患者不同时期他克莫司C₀/D值比较[中位数(P_{25}, P_{75}), (ng/mL)/(mg/d)]

Tab 4 Comparison of tacrolimus C₀/D between 2 groups at different periods[median(P_{25}, P_{75}), (ng/mL)/(mg/d)]

组别	n	用药0个月	用药1个月	用药3个月	用药6个月	用药12个月	F [#]	P [#]
五酯胶囊(+)组	74	0.74(0.55, 1.03)	1.71(1.38, 2.39)	1.85(1.33, 2.32)	1.91(1.36, 2.54)	1.90(1.51, 2.55)	21.503	<0.001
五酯胶囊(-)组	96	1.58(0.96, 2.42)*	1.60(1.00, 2.62)	1.76(1.11, 2.41)	1.70(1.25, 2.50)	1.73(1.29, 2.71)		
U [*]		-5.794	-0.935	-0.795	-1.106	-0.889		
P [*]		<0.001	0.350	0.427	0.269	0.374		

注: *为Mann-Whitney U检验; #为经重复测量方差分析(以用药0个月时他克莫司C₀/D值和RBC为协变量)

Note: * by Mann-Whitney U tests; # by repeated measurement analysis of variance (taking tacrolimus C₀/D and RBC at 0 month as covariate)

2.4 CYP3A5*3基因多态性对五酯胶囊增效作用的影响

以用药0个月时RBC和他克莫司C₀/D为协变量,进行协方差分析。结果显示,用药1个月时,五酯胶囊(+)组GG基因型患者他克莫司C₀/D值显著高于五酯胶囊(-)组同基因型患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);用

药3、6、12个月时,两组GG基因型患者他克莫司C₀/D值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。用药1、3、6、12个月时,五酯胶囊(+)组AG+AA基因型患者他克莫司C₀/D值显著高于五酯胶囊(-)组同基因型患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表5。

表5 两组患者不同基因型、不同时期他克莫司C₀/D值比较[中位数(P₂₅, P₂₇), (ng/mL)/(mg/d)]

Tab 5 Comparison of tacrolimus C₀/D among different genotypes between 2 groups at different periods[median (P₂₅, P₂₇), (ng/mL)/(mg/d)]

基因型	组别	n	用药0个月	用药1个月	用药3个月	用药6个月	用药12个月
GG	五酯胶囊(+)组	15	1.08(0.87,2.35)	2.56(1.43,3.84)	2.20(1.35,3.22)	2.35(1.60,4.16)	2.05(1.87,3.09)
	五酯胶囊(-)组	50	2.22(1.52,3.22)	2.29(1.53,3.29)	2.25(1.53,2.70)	2.35(1.65,3.23)	2.36(1.60,3.18)
	F			5.658	0.757	1.106	0.134
	P			0.022	0.389	0.298	0.716
AG+AA	五酯胶囊(+)组	59	0.68(0.52,0.88)	1.66(1.38,2.13)	1.85(1.33,2.27)	1.88(1.31,2.40)	1.80(1.35,2.49)
	五酯胶囊(-)组	46	1.18(0.76,1.58)	1.18(0.85,1.88)	1.21(0.92,1.77)	1.40(0.98,1.70)	1.32(0.87,1.77)
	F			13.433	21.778	17.656	16.255
	P			<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

3.1 一般临床资料可比性

由表2可见,五酯胶囊(+)组患者的RBC明显低于五酯胶囊(-)组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而其余指标组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。有研究证实,他克莫司进入人体后,83.2%的药物与红细胞结合^[10]。五酯胶囊(+)组患者红细胞数量少,导致其结合他克莫司的量有所减少,可能是导致用药0个月时五酯胶囊(+)组患者他克莫司C₀/D值显著低于五酯胶囊(-)组患者的原因之一。本研究采用协方差分析和重复测量方差分析时,以患者RBC作为协变量,以尽可能消除两组患者治疗前RBC的差异对结果造成的影响。

3.2 五酯胶囊对他克莫司C₀/D值的影响

本研究结果提示,五酯胶囊能有效提高他克莫司C₀/D值,与已有研究结果^[2]一致。采用重复测量方差分析证实了服用五酯胶囊1~12个月内,他克莫司C₀/D值随时间变化的趋势不明显(时间主效应 $P > 0.05$)。已有文献提出,CYP3A酶可将咪达唑仑(与他克莫司体内代谢特征相似)代谢为1'-羟基咪达唑仑,加用五酯胶囊后,咪达唑仑的生物利用度显著提高,证明五酯胶囊可抑制CYP3A酶的代谢活性^[2]。有研究证实,多种木酯素类(五酯胶囊的主要成分)和他克莫司都是CYP3A酶的底物,相比他克莫司,木酯素类对CYP3A酶的亲和力更强,易与CYP3A酶竞争性结合,导致代谢他克莫司的CYP3A酶数量减少、他克莫司血药浓度升高^[6]。但尚无相关研究对CYP3A4和CYP3A5同工酶与五酯胶囊相互作用的强弱进行比较。

3.3 CYP3A5*3基因型对五酯胶囊与他克莫司相互作用的影响

国内有多家医院通过检测CYP3A5*3基因多态性来指导他克莫司的使用,高剂量人群(CYP3A5*3 AG+AA基因型患者)更需要使用他克莫司增效剂,以减少他克

莫司的使用剂量。该基因型是否可以指导他克莫司和五酯胶囊联合使用,尚未见深入报道。

CYP3A5*3 GG基因型可编码异常的信使核糖核酸(mRNA),使CYP3A5酶不能正常表达,导致他克莫司的代谢率下降,携带该基因型的患者为他克莫司低剂量人群;而AG+AA基因型患者体内可产生正常的mRNA,表达出大量的功能性CYP3A5酶,使他克莫司代谢率升高,携带该基因型的患者为他克莫司高剂量人群^[7]。为研究他克莫司不同剂量人群联合使用五酯胶囊时是否与CYP3A5*3基因多态性相关,本研究将CYP3A5*3基因型分为GG(非表达)型和AG+AA(表达)型,就五酯胶囊对他克莫司的增效作用与基因多态性的相关性进行了较为全面的考察。为排除患者基线不齐的影响,本研究采用了协方差分析。结果显示,当他克莫司与五酯胶囊联合使用时,CYP3A5*3不同基因型对他克莫司C₀/D值的影响有显著性差异:CYP3A5*3 AG+AA基因型患者对五酯胶囊的增效作用更加敏感(用药1~12个月);而对于CYP3A5*3 GG基因型患者,五酯胶囊的增效作用并不显著(用药1个月)。五酯胶囊能显著性提高CYP3A5*3 AG+AA基因型患者他克莫司C₀/D值,这与最近的前瞻性研究结果^[11]一致,但后者并未对CYP3A5*3 GG基因型患者进行研究。另一项研究考察了五酯胶囊对他克莫司药动学的影响,结果显示,五酯胶囊组CYP3A5*3 GA基因型患者他克莫司的剂量较对照组患者下降36%,但该研究未对CYP3A5*3 GG和AA基因型患者进行组间比较^[12]。

CYP3A酶的代谢受到底物、抑制物、酶数量等因素的影响。相同抑制物和底物所造成的个体差异性很大程度上是由代谢酶的数量所决定的^[13]。CYP3A5 AG+AA基因型可表达出更多的CYP3A5酶^[14]。五酯胶囊对AG+AA基因型患者更敏感,而对GG基因型患者无明显影响,但目前尚未见相关研究阐明这方面机制。笔者认

为,此机制可能为在 CYP3A5*3 表达型患者中,CYP3A5 酶活性高,可被五酯胶囊竞争性抑制,使患者体内他克莫司的血药浓度明显升高;而在 CYP3A5*3 非表达型患者中,mRNA 翻译出无功能的蛋白片段,不受五酯胶囊的影响。

此外,值得注意的是,有关 CYP3A5*3 基因型对他克莫司药物相互作用影响的结论并不一致:氨氯地平与他克莫司合用时,CYP3A5*3 AG+AA 基因型患者他克莫司的清除率更高^[15];地尔硫草与他克莫司合用时,CYP3A5*3 AG+AA 基因型患者他克莫司的 C₀/D 值更高^[9];酮康唑与他克莫司合用时,CYP3A5*3 GG 基因型患者他克莫司的 C₀/D 值更高^[16]。本研究的结果并不能应用于其他影响他克莫司代谢的药物,造成这种差异的机制仍有待进一步研究。

综上所述,五酯胶囊能显著提高 CYP3A5*3 AG+AA 型患者(他克莫司高剂量人群)他克莫司的 C₀/D 值,而对 CYP3A5*3 GG 型患者的影响不明显;当患者使用五酯胶囊作为他克莫司的增效剂时,建议考虑其 CYP3A5*3 基因分型。但本研究样本量较少,有待更大样本量、多因素分析进一步证实五酯胶囊对他克莫司的增效作用及其与 CYP3A5*3 基因多态性的相关性,三者间的分子机制亦需要进一步的研究予以阐明。

参考文献

[1] Patel N, Cook A, Greenhalgh E, et al. Overview of extended release tacrolimus in solid organ transplantation[J]. *World J Transplant*, 2016, 6(1): 144-154.

[2] Xin HW, Li Q, Wu XC, et al. Effects of Schisandra sphenanthera extract on the blood concentration of tacrolimus in renal transplant recipients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 6, 7(12): 1309-1311.

[3] 辛华雯,李馨,吴笑春,等.五酯胶囊与他克莫司合用对肾移植受者的成本与效果评估研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2011, 27(4): 295-298.

[4] Jiang W, Wang X, Xu X, et al. Effect of Schisandra sphenanthera extract on the concentration of tacrolimus in the blood of liver transplant patients[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2010, 48(3): 224-229.

[5] Provenzano A, Santeusano A, Mathis E, et al. Pharmacogenetic considerations for optimizing tacrolimus dosing in liver and kidney transplant patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(48): 9156-9173.

[6] Qin XL, Chen X, Zhong G, et al. Effect of tacrolimus on the pharmacokinetics of bioactive lignans of Wuzhi tablet (Schisandra sphenanthera extract) and the potential roles of CYP3A and P-gp[J]. *Phytomedicine*, 2014, 21 (5):

766-772.

[7] Staats CE, Goodman LK, Tett SE. Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: part I [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49 (3): 141-175.

[8] Xin HW, Liu H, Li Y, et al. Association of CYP3A4*18B and CYP3A5*3 polymorphism with cyclosporine-related liver injury in Chinese renal transplant recipients[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2014, 52(6): 497-503.

[9] Li JL, Wang XD, Chen SY, et al. Effects of diltiazem on pharmacokinetics of tacrolimus in relation to CYP3A5 genotype status in renal recipients: from retrospective to prospective[J]. *Pharmacogenomics J*, 2011, 11 (4): 300-306.

[10] Zahir H, McCaughan G, Gleeson M, et al. Factors affecting variability in distribution of tacrolimus in liver transplant recipients[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 57 (3): 298-309.

[11] 李嘉丽,王雪丁,王长希,等. CYP3A5*3 基因型联合五酯片干预他克莫司用药的前瞻性研究[C]//第十二次全国临床药理学学术会议论文集,武汉:中国药理学临床药理专业委员会,2010:286-288.

[12] 朱兰,王筱啸,李娟,等.长期服用五酯胶囊减少他克莫司剂量对肾移植受者他克莫司药动学的影响[J]. *中华器官移植杂志*, 2014, 35(9): 533-536.

[13] Gibbs MA, Thummel KE, Shen DD, et al. Inhibition of cytochrome P₁₅₀ 3A (CYP3A) in human intestinal and liver microsomes: comparison of K_i values and impact of CYP3A5 expression[J]. *Drug Metab Dispos*, 1999, 27 (2): 180-187.

[14] Canaparo R, Finnström N, Serpe L, et al. Expression of CYP3A isoforms and P-glycoprotein in human stomach, jejunum and ileum[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007, 34(11): 1138-1144.

[15] Zuo X, Zhou Y, Zhang B, et al. Effect of CYP3A5*3 polymorphism on pharmacokinetic drug interaction between tacrolimus and amlodipine[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2013, 28(5): 398-405.

[16] Chandel N, Aggarwal PK, Minz M, et al. CYP3A5*1/*3 genotype influences the blood concentration of tacrolimus in response to metabolic inhibition by ketoconazole[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19(6): 458-463.

(收稿日期:2016-07-10 修回日期:2016-12-21)

(编辑:张元媛)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅