

肾移植患者基因多态性对五酯胶囊增加他克莫司血药浓度的影响^Δ

冯 玘^{1*},杨春兰²,冯丽娟²,彭 凯¹,夏 泉²,许杜娟^{1#}(1.安徽医科大学药学院,合肥 230022;2.安徽医科大学第一附属医院药剂科,合肥 230022)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)04-0477-08
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.04.17

摘 要 目的:探讨肾移植患者 *CYP3A4*、*CYP3A5* 等基因多态性对五酯胶囊增加他克莫司血药浓度的影响。方法:选取2015年8月—2018年11月于安徽医科大学第一附属医院进行肾脏移植手术并行门诊复查的汉族肾移植患者194例,根据其是否联合使用五酯胶囊分为单药组(107例)和联合组(87例)。单药组患者术后口服他克莫司胶囊0.1~0.15 mg/kg, bid+吗替麦考酚酯胶囊0.5~0.75 g, bid或麦考酚钠肠溶片360~540 mg, bid+醋酸泼尼松片10 mg, qd;联合组患者在单药组基础上加服五酯胶囊2粒, bid。两组患者均用药至少7 d。收集患者的性别、年龄等临床资料;采用酶放大免疫分析技术检测他克莫司稳态血药谷浓度,并计算血药谷浓度/日剂量(*C/D*)值;采用聚合酶链反应检测患者 *CYP3A5* 基因 rs4646457、rs15524、rs776746, *CYP3A4* 基因 rs4646437、rs2242480、rs35599367, *ABCB1* 基因 rs1128503, *ABCC2* 基因 rs3740066, *NR1I2* 基因 rs3814055, *POR* 基因 rs1057868, *PPARA* 基因 rs4253728, *IL-3* 基因 rs181781, *IL-10* 基因 rs1800896, *CTLA4* 基因 rs4553808, *CYP2C19* 基因 rs4244285、rs4986893 位点的分型。采用 Kruskal-Wallis 检验或 Spearman 秩相关检验分析各因素与他克莫司 *C/D* 值的相关性,并进行多元线性回归分析。结果:194例肾移植患者中,仅检出 *CYP3A4* 基因 rs35599367、*PPARA* 基因 rs4253728 野生型,其余各基因的分型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡($P>0.05$)。单因素分析及多元线性回归分析结果显示,患者是否联用五酯胶囊以及 *CYP3A5* 基因 rs776746 位点多态性与他克莫司 *C/D* 值有关($P<0.05$)。单药组和联合组 *CYP3A5* 基因不同分型患者 *C/D* 值组内比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),且单药组 GG、AG 型患者 *C/D* 值均显著低于联合组同基因型患者($P<0.05$);两组 AA 型患者 *C/D* 值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:联合使用五酯胶囊与否、*CYP3A5* 基因 rs776746 位点多态性与汉族肾移植患者体内他克莫司的血药浓度有关;联用五酯胶囊能提高该基因 GG、AG 型患者体内他克莫司的血药浓度,而对 AA 型患者的影响并不明显。
关键词 他克莫司;五酯胶囊;肾移植;汉族;血药浓度;基因多态性

Effects of Gene Polymorphism on the Increasing of Tacrolimus Blood Concentration Induced by Wuzhi Capsules in Renal Transplantation Patients

FENG Qi¹, YANG Chunlan², FENG Lijuan², PENG Kai¹, XIA Quan², XU Dujuan¹(1. College of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230022, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of polymorphism of *CYP3A4*, *CYP3A5* and other genes on the increasing of tacrolimus blood concentration by Wuzhi capsules in renal transplantation patients. **METHODS:** Totally 194 patients in Han

[12] GU X, ZHANG Q, CHU YB, et al. Cost-effectiveness of afatinib, gefitinib, erlotinib and pemetrexed-based chemotherapy as first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer in China[J]. *Lung Cancer*, 2019. DOI: 10.18632/oncotarget.14310.

[13] BECK JR, PAUKER SG, GOTTLIEB JE, et al. A conven-

Δ 基金项目:安徽省科技攻关计划项目(No.1401045014);北京医药卫生健康公益基金会医学科学研究基金资助项目(No.YWJKJJHKYJJ-B16413)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 329570128@qq.com

通信作者:主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:临床药学。E-mail: xudujuan6365@163.com

nient approximation of life expectancy (the “DEALE”): II: use in medical decision-making[J]. *Am J Med*, 1983, 73(6):889-897.

[14] 皋文君,刘砚燕,袁长蓉.国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统:通用不良反应术语标准4.0版[J].*肿瘤*, 2012, 32(2):72-74.

[15] EICHLER HG, KONG SX, GERTH WC, et al. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? [J]. *Value Health*, 2004, 7(5): 518-528.

(收稿日期:2019-06-24 修回日期:2020-01-16)
(编辑:孙 冰)

nationality underwent renal transplantation and received outpatient follow-up after surgery were selected from the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University during Aug. 2015-Nov. 2018, and then divided into single drug group (107 cases) and combination group (87 cases) according to using of Wuzhi capsules or not. Single drug group was given Tacrolimus capsules 0.1-0.15 mg/kg, po, bid+Mycophenolate mofetil capsules 0.5-0.75 g, bid or Mycophenolate sodium enteric-coated tablets 360-540 mg, bid+Prednisone acetate tablets 10 mg, qd; combination group was additionally given two Wuzhi capsules, bid, on the basis of single drug group. Two groups were treated at least 7 d. The clinical data (such as patients' sex and age) were collected, and enzyme amplification immunoassay was used to detect steady-state valley concentration of tacrolimus, and calculate valley concentration/daily dose (*C/D*) value. PCR was adopted to detect patient genotyping of *CYP3A5* gene rs4646457, rs15524 and rs776746 locus, *CYP3A4* gene rs4646437, rs2242480 and rs35599367 locus, *ABCB1* gene rs1128503 locus, *ABCC2* gene rs3740066 locus, *NR1I2* gene rs3814055 locus, *POR* gene rs1057868 locus, *PPARA* gene rs4253728 locus, *IL-3* gene rs181781 locus, *IL-10* gene rs1800896 locus, *CTLA4* gene rs4553808 locus, *CYP2C19* gene rs4244285 and rs4986893 locus, respectively. The correlation of each factor and tacrolimus *C/D* value was analyzed by Kruskal-Wallis test or Spearman rank test. Multivariate linear regression was conducted. RESULTS: In 194 renal transplantation patients, only wild type at rs3599367 locus of *CYP3A4* gene and rs4253728 locus of *PPARA* gene were detected, and each genotype distribution of other genes was consistent with the Hardy-Weinberg equilibrium ($P>0.05$). Single factor analysis and multiple linear regression analysis showed that the combination of Wuzhi capsules and rs776746 polymorphism of *CYP3A5* gene were related to tacrolimus *C/D* value ($P<0.05$). There was statistical significance in tacrolimus *C/D* values among different genotypes of *CYP3A5* gene in single drug group and combination group ($P<0.05$). *C/D* value of GG and AG genotype in single drug group were significantly lower than combination group ($P<0.05$), while there was no statistical significance in tacrolimus *C/D* value of AA genotype between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Combination of Wuzhi capsules or not and polymorphism of *CYP3A5* gene rs776746 locus are associated with blood concentration of tacrolimus in renal transplantation patients in Han nationality. Combined use of Wuzhi capsules can increase blood concentration of tacrolimus in GG and AG genotype, but have no significant effect on AA genotype.

KEYWORDS Tacrolimus; Wuzhi capsules; Renal transplantation; Han nationality; Blood concentration; Gene polymorphism

他克莫司(Tacrolimus,以下简称“FK506”)作为器官移植术后常用的免疫抑制剂,具有很强的免疫抑制作用,但由于其治疗窗窄、药动学个体差异大,使得该药的临床应用受到了极大限制^[1-2]。导致FK506药动学个体差异的影响因素众多,其中患者遗传学特征是重要因素之一^[3-4]。FK506经由细胞色素P₄₅₀(CYP)3A4、CYP3A5酶代谢,同时也是P-糖蛋白(由*ABCB1*基因编码)的底物,因此其血药浓度可能会受到CYP3A4、CYP3A5以及三磷酸腺苷结合盒转运子B亚家族成员1(*ABCB1*)活性的影响^[5-7]。除此之外,近年来调控上述编码基因表达的其他遗传因素也逐渐受到了学者的关注,如CYP酶的氧化还原酶类(CYPOR,由*POR*基因编码)、孕烷X受体(PXR,由*NR1I2*基因编码)及其上游调控因子过氧化物酶体增殖物激活受体α(*PPARα*,由*PPARA/NR1C1*基因编码)^[8-9]。上述遗传因素可引起患者FK506用药剂量及血药浓度40%~60%的变化,而其余变化则可能是由药物药效学、机体免疫系统及其他未知遗传因素造成^[10-11]。目前,影响FK506剂量及血药浓度的与药效学有关的遗传因素主要包括白细胞介素3(*IL-3*)、*IL-10*、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(*CTLA4*)等编码基因的多态性,但现有研究尚存有争议^[12-15]。此外,联用药物的代谢酶(如CYP2C19)编码基因多态性也可能是影响因素之一^[16-17]。

五酯胶囊是由从南五味子中提取所得脂溶性活性部位制成的一种中成药,具有保肝、降酶的作用。相关研究表明,联用五酯胶囊可明显提高肾移植患者体内

FK506的血药浓度,从而可减少FK506的用药剂量,减轻患者的经济负担,同时还可缓解长期服用FK506所导致的肝损伤^[18-19]。但在临床实际应用中,部分患者即便加用了五酯胶囊,其体内FK506血药浓度的提升也并不明显^[20]。为探究其原因,本研究拟分析相关基因[代谢酶基因(*CYP3A5*、*CYP3A4*)^[5-6]、转运蛋白基因(*ABCB1*、*ABCC2*)^[7]、上游调控基因(*NR1I2*、*POR*、*PPARA*)^[8-9]、药效学相关基因(*IL-3*、*IL-10*、*CTLA4*)^[12-15]、联用药物代谢酶基因(*CYP2C19*)^[16-17]等]的多态性与五酯胶囊对FK506增效作用的相关性,旨在为肾移植患者的FK506个体化剂量调整提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2015年8月—2018年11月于安徽医科大学第一附属医院(以下简称“我院”)进行肾脏移植手术并行门诊复查的汉族患者。纳入标准:(1)手术后应用FK506+吗替麦考酚酯/麦考酚钠+泼尼松预防排斥反应;(2)年龄≥18岁;(3)肝肾功能正常;(4)主要临床资料完整;(5)服用稳定剂量的FK506+五酯胶囊或单用FK506的时间超过7 d。排除标准:(1)丙氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)超过正常值3倍的患者;(2)肾肌酐清除率小于15 mL/min者或透析患者;(3)除联合使用五酯胶囊2粒、bid以外其他的用法用量者;(4)联合使用唑类抗真菌药、大环内酯类抗菌药、钙离子拮抗药等可能影响FK506血药浓度的药物^[21]者;(5)妊娠期或哺乳期妇女。本研究经医院医学伦理委员会审核批准,所有

患者均知情同意并签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

根据是否联用五酯胶囊将患者分为单药组和联合组。单药组用药方案: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)初始剂量为0.1~0.15 mg/kg, bid[根据血药浓度调整其剂量,调整依据为:1个月内FK506血药浓度(谷浓度,下同)控制在10~15 ng/mL,2~3个月时为9~12 ng/mL,4~6个月时为7~10 ng/mL,6个月后为4~8 ng/mL]+吗替麦考酚酯胶囊(上海罗氏制药有限公司,批准文号:国药准字H20031240,规格:0.25 g)0.5~0.75 g, bid或麦考酚钠肠溶片(德国 Novartis Pharma GmbH 公司,注册证号:H20160051,规格:180 mg)360~540 mg, bid+醋酸泼尼松片(山东新华制药有限公司,批准文号:国药准字H37020647,规格:5 mg)10 mg, qd, 口服行维持治疗。联合组患者在上述方案基础上加用五酯胶囊(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)2粒, bid, 口服。

1.3 FK506血药浓度测定

所有患者单用他克莫司或联用五酯胶囊至少7 d^[22]后,于服药前空腹抽取静脉血5 mL,经乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝后分离血浆,于采血当日采用酶放大免疫分析技术以Viva-E EMIT[®]型血药浓度分析仪(德国 Siemens公司)检测各组患者FK506的血药谷浓度。计算经日剂量校正后的血药浓度值,即血药谷浓度/日剂量(C/D)[(ng/mL)/(mg/d)]值。对于超出检测线性范围的检测极值予以剔除。

1.4 患者基因型检测

1.4.1 DNA提取 采用DNA提取试剂盒(上海捷瑞生物工程有限公司)提取患者血样中的DNA。

1.4.2 引物合成与扩增 采用Agena Assay Design Suite V2.0 在线软件(<https://agenacx.com/online-tools/>)设计聚合酶链反应(PCR)引物和单碱基延伸引物,序列见表1。以9700 GeneAmp 型PCR扩增仪(美国 Applied Biosystems公司)进行扩增,反应体系(共5 μ L):DNA模板1 μ L,PCR缓冲液(含15 mmol/L $MgCl_2$)0.625 μ L,2.5 mmol/L 脱氧核糖核苷三磷酸(dNTP)1 μ L,25 mmol/L $MgCl_2$ 0.325 μ L,PCR上、下游引物各0.5 μ L,HotStar Taq 酶0.1 μ L,无核酶水0.95 μ L。反应条件:94 $^{\circ}C$ 预变性15 min;94 $^{\circ}C$ 变性20 s,56 $^{\circ}C$ 退火30 s,72 $^{\circ}C$ 延伸1 min,共45个循环;72 $^{\circ}C$ 再延伸3 min。扩增后,将未反应的dNTP去磷酸消化,反应体系(共2 μ L):无核酶水1.53 μ L、虾碱性磷酸酶缓冲液0.17 μ L、1 U/ μ L 碱性磷酸酶0.3 μ L。反应条件:于37 $^{\circ}C$ 下温育40 min,随后85 $^{\circ}C$ 加热5 min,使酶失活。除去多余碱性磷酸酶后,对产物进行单碱基延伸,反应体系(共2 μ L):无核酶水0.755 μ L、10 $\times$ iPLEX 延伸反应缓冲液0.2 μ L、终止化合物0.2 μ L、iPLEX 延伸反应酶0.041 μ L、10 μ mol/L 延伸引物0.804

μ L。反应条件:94 $^{\circ}C$ 预变性30 s;94 $^{\circ}C$ 变性5 s,52 $^{\circ}C$ 退火5 s,80 $^{\circ}C$ 延伸5 s,5个循环;前述环节重复共40个循环;最后72 $^{\circ}C$ 再延伸3 min。

表1 引物序列

Tab 1 Primer sequence

基因及位点	PCR 引物序列	单碱基延伸引物
CYP3A5 基因 rs4646457	上游:5'-ACGTTGGATGAGACATGCTGCCCAATCAAC-3'	5'-AATCAACTGACGA- ATTGAC-3'
	下游:5'-ACGTTGGATGATCTTCACCTCCCAATTGTC-3'	
CYP3A5 基因 rs15524	上游:5'-ACGTTGGATGGGCACAGCTTTCTTGAAGAC-3'	3'-GGAGAATGAGTTA- TTCTAAGGA-5'
	下游:5'-ACGTTGGATGAGATGGAACCCCTAAGTGAG-3'	
CYP3A5 基因 rs776746	上游:5'-ACGTTGGATGTTAATGTGGTCCAAACAGGG-3'	3'-GAAAGAGCTCTTT- TGTCTTTCA-5'
	下游:5'-ACGTTGGATGATGTACCACCCAGCTTAACG-3'	
CYP3A4 基因 rs4646437	上游:5'-ACGTTGGATGCTTCAAAAGATGCACAAGGG-3'	3'-TGATCTCACTGCT- GTAG-5'
	下游:5'-ACGTTGGATGAGGGCAGGCTATGCATAAG-3'	
CYP3A4 基因 rs2242480	上游:5'-ACGTTGGATGTAAGGTTTCACCTCCTCCCT-3'	3'-CCAATAAGGTGAG- TGGATG-5'
	下游:5'-ACGTTGGATGGCAGGAGGAAATTGATGCAG-3'	
CYP3A4 基因 rs35599367	上游:5'-ACGTTGGATGCAGAAGGTGTTATCAGGTGC-3'	3'-CTCCATCACACCC- AG-5'
	下游:5'-ACGTTGGATGCTCCTTGATCTCAGAGGTAG-3'	
ABCB1 基因 rs1128503	上游:5'-ACGTTGGATGAGCCACTGTTTCCAACAGG-3'	5'-TTGCACCTTCAGG- TTCAG-3'
	下游:5'-ACGTTGGATGTTTTTTTCTCACTCGTCTCG-3'	
ABCC2 基因 rs3740066	上游:5'-ACGTTGGATGTTAACAATACCAAGTCGCG-3'	5'-CTCCGAGGGATC- ACTTGTGACAT-3'
	下游:5'-ACGTTGGATGTTCACTCCACCTACCTTCTC-3'	
NR1I2 基因 rs3814055	上游:5'-ACGTTGGATGTACCTGAAGACAAGTGTGG-3'	5'-CCCCGTTGGCAA- TCCCAGGT-3'
	下游:5'-ACGTTGGATGGAGACCACGATTGAGCAAAAC-3'	
POR 基因 rs1057868	上游:5'-ACGTTGGATGTGTGGAGTACGAGACCAAGG-3'	3'-CCCGCGGTCTC- CCCC-5'
	下游:5'-ACGTTGGATGGACTTGCGCAGCAACATGG-3'	
PPARA 基因 rs4253728	上游:5'-ACGTTGGATGAACAATTGCGGAAGAACTGG-3'	5'-AGGAAGCAACAAC- AAGCA-3'
	下游:5'-ACGTTGGATGCATACCGCCCATACCTCAC-3'	
IL-3 基因 rs181781	上游:5'-ACGTTGGATGCTTTCTTCTACTGCTCTCCTC-3'	3'-AGGTGGAAGACTT- CTTCAAGATGA-5'
	下游:5'-ACGTTGGATGGGTAAGGGTGAAGTGTGAC-3'	
IL-10 基因 rs1800896	上游:5'-ACGTTGGATGATTCCATGGAGGCTGGATAG-3'	5'-ACCTATCCCTACT- TCCCC-3'
	下游:5'-ACGTTGGATGGACAACACTACTAAGGCTTC-3'	
CTLA4 基因 rs4553808	上游:5'-ACGTTGGATGCTGTGTGTTCTCTTGAGGG-3'	3'-GGAGGGGCAACA- GAGGTTTTT-5'
	下游:5'-ACGTTGGATGACAACCTAATGGGCACTTCC-3'	
CYP2C19 基因 rs4244285	上游:5'-ACGTTGGATGGCAATAATTTCCCACTATC-3'	3'-AGTAATTTGTTAT- GGGTTC-5'
	下游:5'-ACGTTGGATGTCCATCGATTCTTGGTGTC-3'	
CYP2C19 基因 rs4986893	上游:5'-ACGTTGGATGAACATCAGGATTGTAAGCAC-3'	3'-TGGCCTTACCTG- GAT-5'
	下游:5'-ACGTTGGATGGACTGTAAGTGTTTCTCAG-3'	

1.4.3 测序 碱基延伸反应完成后,各基因分型产物采用MassARRAY 系统[美国Sequenom公司,该系统基于基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱技术(MALDI-TOF- MS)]检测,结果使用MassARRAY Typer 4.0 软件进行分析。该试验由上海邃志生物科技股份有限公司完成。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析。采用 χ^2 检验分析各基因型分布是否符合Hardy-Weinberg 平衡。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Kolmogorov-Smirnov 检验进行正态性分析,符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的数据以 $M(P25, P75)$ 表示,组间比较采用Kruskal-Wallis 检验或Mann-Whitney U 检验。采用Kruskal-Wallis 检验或Spearman 秩相关检验分析各因素与他克莫司 C/D 值的相关性,将有统计学意义的因素作为自变量、他克莫司 C/D 值作为因变量进行多元线性回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

本研究共纳入患者194例。单药组107例,其中女性32例、男性75例,年龄18~65岁,体质量35~92 kg;联合组87例,其中女性19例、男性68例,年龄20~64岁,体质量36~92 kg。两组患者的性别、体质量、术后时间、白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)、ALT、AST、碱性磷酸酶(ALP)、血肌酐(Scr)等指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);而年龄、血细胞比容(HCT)、总胆红素(TBIL)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 基因型检测结果

分别对纳入的194例肾移植患者CYP3A5基因rs4646457、rs15524、rs776746, CYP3A4基因rs4646437、rs2242480、rs35599367, ABCB1基因rs1128503, ABCC2基因rs3740066, NR1I2基因rs3814055, POR基因rs1057868, PPARA基因rs4253728, IL-3基因rs181781, IL-10基因rs1800896, CTLA4基因rs4553808, CYP2C19基因rs4244285、rs4986893共16个多态性位点进行了分型检测。由于CYP3A4基因rs35599367、PPARA基因rs4253728仅检出了野生型,故暂未将其纳入后续分析;其余各基因型分布均符合Hardy-Weinberg平衡($P>0.05$),详见表2(部分患者由于提取DNA拷贝数较少,存在扩增失败的现象,故个别基因各分型患者合计值<194)。

2.3 各因素与FK506 C/D值相关性的单因素分析

将组别、人口统计学指标(性别、年龄、体质量)、术后时间、给药后的临床指标(包括ALT、AST、ALP、ALB、Scr等)和遗传因素(CYP3A5基因rs4646457、rs15524、rs776746, CYP3A4基因rs4646437、rs2242480, ABCB1基因rs1128503, ABCC2基因rs3740066, NR1I2基因rs3814055, POR基因rs1057868, IL-3基因rs181781, IL-10基因rs1800896, CTLA4基因rs4553808, CYP2C19基因rs4244285、rs4986893)作为自变量,FK506的C/D值作为因变量进行单因素分析。结果显示,患者的组别、ALP水平以及CYP3A5基因rs776746、IL-3基因rs181781的多态性与FK506的C/D值显著相关($P<0.05$),详见表3(表中,“-”对应因素为分类变量,采用Kruskal-Wallis检验,无相应 r 值;其余因素为数值变量,采用Spearman秩相关检验;此外,由于TBIL、TP对FK506的血药浓度无直接影响,故未纳入单因素分析)。

2.4 各因素与FK506 C/D值相关性的多元线性回归分析

进一步将“2.3”项下有统计学意义的自变量与FK506的C/D值进行多元线性回归分析,数值变量勿需进行哑变量设置, CYP3A5基因rs776746、IL-3基因rs181781多态性等分类变量的哑变量设置见表4。

在回归模型中,对FK506的C/D值(Y)影响有统计学意义的分类变量是CYP3A5基因rs776746(X_4 、 X_5)和组

表2 肾移植患者的基因型分布频率

Tab 2 Gene distribution frequencies of renal transplantation patients

基因及位点	患者数	基因型	例数	频率, %	χ^2	P
CYP3A5基因rs4646457	194	AA	84	43.30	0.02	0.99
		AC	88	45.36		
		CC	22	11.34		
CYP3A5基因rs15524	194	AA	90	46.39	0.15	0.93
		AG	86	44.33		
		GG	18	9.28		
CYP3A5基因rs776746	194	AA	22	11.34	0.16	0.92
		AG	83	42.78		
		GG	89	45.88		
CYP3A4基因rs4646437	194	GG	148	76.29	0.41	0.81
		GA	44	22.68		
		AA	2	1.03		
CYP3A4基因rs2242480	194	CC	104	53.61	0.06	0.97
		CT	77	39.69		
		TT	13	6.70		
ABCB1基因rs1128503	194	AA	90	46.39	0.15	0.93
		AG	86	44.33		
		GG	18	9.28		
ABCC2基因rs3740066	194	CC	125	64.43	1.46	0.48
		CT	58	29.90		
		TT	11	5.67		
NR1I2基因rs3814055	194	CC	122	62.89	4.69	0.10
		CT	57	29.38		
		TT	15	7.73		
POR基因rs1057868	194	CC	71	36.60	0.24	0.89
		CT	90	46.39		
		TT	33	17.01		
IL-3基因rs181781	194	GG	104	53.61	2.43	0.30
		GA	70	36.08		
		AA	20	10.31		
IL-10基因rs1800896	194	TT	162	83.51	1.57	0.46
		TC	32	16.49		
		CC	0	0.00		
CTLA4基因rs4553808	194	AA	153	78.87	4.52	0.10
		AG	35	18.04		
		GG	6	3.09		
CYP2C19基因rs4244285	192	GG	89	46.35	5.86	0.05
		GA	72	37.50		
		AA	31	16.15		
CYP2C19基因rs4986893	194	GG	181	93.30	0.23	0.89
		GA	13	6.70		

别(X_1),详见表5(表中,“常量”表示当自变量取值为0时因变量的值)。由表5可见,最佳回归模型得到的多元回归方程为 $Y=3.107-1.408X_5-0.829X_4+0.662X_1$ 。其中, X_4 的偏回归系数是-0.829,提示在其他因素不变的情况下,与GG型患者相比,AG型患者FK506的C/D值下降0.829倍; X_5 的偏回归系数是-1.408,提示在其他因素不变的情况下,与GG型患者相比,AA型患者FK506的C/D值下降1.408倍; X_1 的偏回归系数是0.662,提示在其他因素不变的情况下,与单药组比较,联合组患者FK506的C/D值上升0.662倍。

2.5 CYP3A5基因多态性与五酯胶囊增加FK506血药浓度的相关性

为进一步分析五酯胶囊对不同CYP3A5基因型患者

表3 各因素与FK506 C/D值相关性的单因素分析结果

Tab 3 Single factor analysis results of the correlation between each factor and C/D value of FK506

自变量	r	P	自变量	r	P
组别	-	0.012	CYP3A5 基因 rs4646457	-	0.103
性别	-	0.136	CYP3A5 基因 rs15524	-	0.534
年龄	0.060	0.406	CYP3A5 基因 rs776746	-	0.005
体质量	0.143	0.116	CYP3A4 基因 rs4646437	-	0.447
术后时间	-0.052	0.471	CYP3A4 基因 rs2242480	-	0.141
WBC	-0.044	0.544	ABCB1 基因 rs1128503	-	0.534
RBC	0.028	0.700	ABCC2 基因 rs3740066	-	0.427
HGB	0.074	0.308	NR1I2 基因 rs3814055	-	0.209
PLT	-0.062	0.394	POR 基因 rs1057868	-	0.782
ALT	0.130	0.072	IL-3 基因 rs181781	-	0.039
AST	0.056	0.440	IL10 基因 rs1800896	-	0.376
ALP	0.189	0.008	CTLA4 基因 rs4553808	-	0.613
Scr	0.043	0.555	CYP2C19 基因 rs244285	-	0.203
HCT	0.094	0.141	CYP2C19 基因 rs4986893	-	0.653
ALB	-0.010	0.886			

表4 各自变量(分类变量)的哑变量设置
Tab 4 Dummy variable setting of each variable (classified variable)

自变量	哑变量	赋值	
		0	1
组别	X ₁	单药组	联合组
IL-3 基因 rs181781	X ₂	GG, GA	AA
	X ₃	GG, AA	GA
CYP3A5 基因 rs776746	X ₄	GG, AA	AG
	X ₅	GG, AG	AA

表5 各自变量与FK506 C/D值相关性的多元线性回归分析结果

Tab 5 Multiple linear regression analysis results of each independent variable and C/D value of FK506

自变量	偏回归系数	95%置信区间(CI)	标准误	t	P
X ₁	0.662	0.239, 1.085	0.214	3.087	0.002
X ₄	-0.829	-1.264, -0.394	0.221	-3.760	<0.001
X ₅	-1.408	-2.080, -0.736	0.341	-4.135	<0.001
常量	3.107	2.809, 3.405	0.151	20.557	<0.001

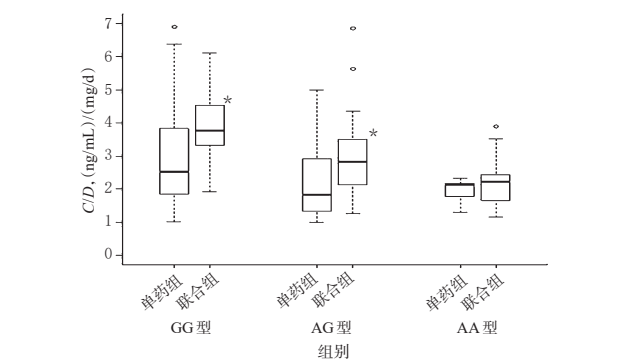
FK506 血药浓度的影响,本研究将患者按 CYP3A5 基因型和联合用药与否进行了分组,并进行组间比较。结果显示,单药组 CYP3A5 基因不同分型患者以及联合组 CYP3A5 基因不同分型患者 FK506 C/D 值组间比较,差异均有统计学意义(χ^2 分别为 6.017、25.078, $P=0.026$ 、 $P<0.001$)。单药组 GG、AG 型患者 FK506 C/D 值均显著低于联合组同基因型患者(Z 分别为 -3.273、-2.945, P 分别为 0.001、0.003),而两组 AA 型患者 FK506 C/D 值比较差异无统计学意义($Z=-0.313$, $P=0.762$),详见图 1(图中,最上方、最下方线段以及中间加粗线段分别表示对应组别某基因型患者 FK506 C/D 值的最大值、最小值和中位值,圆点为样本数据中的极端值)。

3 讨论

3.1 基因位点选择依据

影响肾移植患者体内 FK506 血药浓度的遗传因素

较多,涉及其代谢酶、转运体、代谢酶的氧化还原酶及其上游调控因子、药效学相关因子、联用药物的代谢酶等。其中,CYP3A5、CYP3A4 是 FK506 的关键代谢酶。



注:与单药组同基因型患者比较,* $P<0.05$
Note: vs. same genotype in single drug group, * $P<0.05$

图1 单药组和联合组不同 CYP3A5 基因型肾移植患者 FK506 C/D 值比较

Fig 1 Comparison of C/D values of FK506 in renal transplantation patients with different CYP3A5 genotypes between single drug group and combination group

3.1.1 CYP3A5 基因 CYP3A5 基因是目前相关研究的热点之一,其中位于第 3 号内含子的 rs776746 突变可造成编码蛋白的空白剪切,从而导致 FK506 在 GG 型(突变纯合型)患者体内的代谢变慢^[5],这是目前最为一致的结论。Wang P 等^[23]以 96 例肾移植患者为对象,考察了影响 FK506 等免疫抑制剂的代谢、转运及作用的 768 个多态性位点,除发现 CYP3A5 基因 rs776746 位点有显著影响外,还发现该基因 rs4646457、rs15524 位点也与 FK506 的血药浓度相关。

3.1.2 CYP3A4 基因 Li CJ 等^[12]研究发现,CYP3A4 基因 rs4646437 位点多态性与我国肾移植患者体内 FK506 血药浓度差异有关,且早期及稳定期 GG 型患者的 C/D 值最高,其次是 GA 型,AA 型患者最低。有文献指出,与 CYP3A4 基因其他位点相比,位于第 10 号内含子的 rs2242480 位点是亚洲(日本、中国)人群突变率最高的位点,但该突变对 CYP3A4 酶活性的影响尚不清楚。此外,位于 CYP3A4 基因第 6 内含子的 rs3599367 位点在亚洲人群中并未检出相应突变,故以其多态性指导亚洲人群的 FK506 个体化用药意义可能不大^[6],故本研究暂未予以考虑。

3.1.3 ABCB1、ABCC2 基因 目前研究较多的 ABCB1 基因多态性位点分别是位于该基因第 12 号外显子的 rs1128503 位点、第 21 号外显子的 rs2032582 位点和第 26 号外显子的 rs1045642 位点,其中 rs1128503 位点的相关研究较多,但现有结果尚不一致^[7,24-25],故本研究对该位点进行了考察。ABCC2 基因为多药耐药相关蛋白 2 (MRP2)的编码基因,有文献报道该基因 rs3740066 位点

的突变与肾移植患者体内较高的FK506血药浓度有关^[26]。

3.1.4 其他 由NR1I2基因编码的PXR是关键的转录调控因子,可参与到CYP3A4、CYP3A5、ABCB1等基因的表达中,从而对FK506的代谢和转运造成影响^[13]。CYPOR参与所有CYP酶系介导的体内代谢反应,是CYP酶发挥相应活性的限速步骤^[9],学者对其编码基因研究较多的位点是rs1057868。一项以我国83例肾移植患者为对象的研究结果显示,在CYP3A5表达型(即rs776746位点AA、AG型)患者中,POR基因rs1057868位点T等位基因携带者体内FK506的血药浓度显著低于非携带者($P<0.05$)^[27];而另一项研究却并未发现POR基因rs1057868位点多态性与我国肾移植患者体内FK506血药浓度的相关性^[12]。Li JL等^[28]研究发现,在CYP3A5非表达肾移植患者中,NR1I2基因rs3814055位点多态性与CYP3A4诱导活性有关,也与FK506血药浓度有关,TT型患者的C/D值显著低于非TT型。新近有研究指出,PPAR α 可影响CYP3A4酶的表型,后者约8%~9%的个体差异与PPARA基因rs4253728位点的突变有关^[14]。此外有研究指出,IL-3(rs181781)^[12]、IL-10(rs1800896)^[13]、CLTA4(rs4553808)^[14-15]、CYP3C19(rs4244285、rs4986893)^[16-17]等基因的多态性也可通过影响药效学相关指标、联用药物代谢酶活性等途径来影响肾移植患者体内FK506的血药浓度。

相关研究表明,联用五酯胶囊可明显提高肾移植患者体内FK506的血药浓度,并可缓解长期服用FK506所导致的肝损伤^[18-19]。鉴于此,本研究以我国肾移植患者对象,考察了上述基因位点多态性与五酯胶囊对FK506血药浓度影响的相关性。

3.2 影响因素及相关性结果分析

单因素分析结果显示,患者的组别、ALP水平以及IL-3基因rs181781、CYP3A5基因rs776746位点多态性均与其体内FK506血药浓度有关。将上述变量进行多因素线性回归分析,得回归模型为 $Y=3.107-1.408X_5-0.829X_4+0.662X_1$ 。这提示肾移植患者FK506的C/D值差异主要与其是否联合用药以及CYP3A5基因rs776746位点多态性有关。本研究结果还显示,单药与联合组CYP3A5基因不同分型患者FK506的C/D值比较差异均有统计学意义,与上述多因素回归分析的结果和已有研究^[17,29]的结果基本一致。有研究表明,五酯胶囊主要含有两种活性成分,分别为五味子甲素和五味子乙素,均为可逆的CYP3A4、CYP3A5酶抑制剂,可抑制FK506在肝脏中的代谢,从而使得药物浓度增加^[19]。然而笔者在临床应用中和查阅文献时发现,五酯胶囊对FK506的增效作用也存在一定的个体差异,患者体内FK506血药浓度可增加1.57~4.66倍^[20,30]。为此,本研究进一步考察了五酯胶囊增效作用的差异与CYP3A5基因多态性的相关性。

本研究结果表明,单药组GG、AG型患者C/D值均显著低于联合组同基因型患者,提示加用五酯胶囊可明

显提高CYP3A5基因GG、AG型患者FK506的C/D值;而两组AA型患者C/D值无显著差异,提示五酯胶囊对CYP3A5基因AA型患者的增效作用并不明显。笔者认为其可能机制为:对于CYP3A5基因GG、AG型患者,联用五酯胶囊后,其CYP3A5酶活性降低,药物代谢变慢,导致体内血药浓度增加;而对于该基因AA型患者,其体内FK506的代谢水平可能超过了五酯胶囊对CYP3A5酶活性的抑制作用,故是否联用五酯胶囊对患者体内FK506的血药浓度的影响不大。杨燕等^[31]也研究了五酯胶囊对FK506血药浓度的影响与CYP3A5基因多态性的相关性,但由于肾移植患者基本资料以及五酯胶囊联用时间的差异,故与本研究的结果并不一致。

本研究未发现其他遗传因素对FK506血药浓度的影响。Lunde I等^[32]研究发现,与其他患者相比,携带POR*28等位基因(即rs1057868位点突变型)的肾移植患者FK506的C/D值降低15%($P=0.04$),而携带PPARA突变等位基因的患者,其FK506的C/D值升高19%($P=0.01$)。Liu MZ等^[16]的研究纳入了382例肾移植患者,发现与IL-3基因rs181781位点GA型患者比较,AA型患者术后30、90 d时FK506的C/D值均显著升高($P<0.05$);此外,CTLA4基因rs4553808位点AG+GG基因型患者FK506的C/D显著低于AA患者($P=0.041$)。一项关于NR1I2基因多态性与肾移植患者FK506血药浓度的相关性研究结果表明,携带该基因rs3814055位点T突变等位基因患者体内FK506的C/D值均显著高于野生型患者($P<0.05$)^[13]。Li CJ等^[12]的研究发现,肾移植患者IL-10基因rs1800896位点TT型与TC型患者FK506的C/D值无显著差异($P=0.710$);Bosó V等^[17]报道,质子泵抑制剂奥美拉唑与FK506间存在相互作用,CYP2C19基因*2/*2(AA)型患者体内药物C/D值有所增加。上述研究与本研究结果的不一致可能与受试人群、种族、治疗方法等的差异有关,故尚需多中心、大样本的研究予以验证。

4 结语

综上所述,联合使用五酯胶囊与否、CYP3A5基因rs776746位点的多态性可影响我国汉族肾移植患者体内FK506的血药浓度。联用五酯胶囊可显著增加CYP3A5基因rs776746位点GG、AG型患者体内FK506的C/D值,而对该基因AA型患者的影响并不明显。本研究可为基于CYP3A5基因多态性指导FK506与五酯胶囊联用的个体化剂量调整提供依据。但本研究结论仍需大样本研究予以证实,且CYP3A5基因多态性影响肾移植患者体内FK506血药浓度的具体机制尚有待进一步探索。

参考文献

- [1] STRATTA P, QUAGLIA M, CENA T, et al. The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*,

- 2012,68(5):671-680.
- [2] 朱琳,宋洪涛,王庆华,等.肾移植受者他克莫司的血药浓度与CYP3A5*3基因多态性的关系[J].中国临床药理学杂志,2012,21(4):201-204.
- [3] EVANS WE,MCLEOD HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects[J]. *N Engl J Med*, 2003,348(20):538-549.
- [4] CHEN P,LI J,LI J, et al. Dynamic effects of CYP3A5 polymorphism on dose requirement and trough concentration of tacrolimus in renal transplant recipients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017,42(1):93-97.
- [5] ZHANG X,LIN G,TAN L, et al. Current progress of tacrolimus dosing in solid organ transplant recipients: pharmacogenetic considerations[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018. DOI:10.1016/j.biopha.2018.03.054.
- [6] 李嘉丽,黄民.器官移植术后免疫抑制剂的药物基因组学研究进展[J].药学进展,2018,42(4):243-258.
- [7] JOHNE A,KOPKE K,GERLOFF T, et al. Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2002,72(5):584-594.
- [8] RIEGERSPERGER M,PLISCHKE M,STEINHAUSER C, et al. The effect of ABCB1 polymorphisms on serial tacrolimus concentrations in stable austrian long-term kidney transplant recipients[J]. *Clin Lab*, 2016,62(10):1965-1972.
- [9] PANDEY AV,FLUCK CE. NADPH P₄₅₀ oxidoreductase: structure, function, and pathology of diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2013,138(2):229-254.
- [10] 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):787-795.
- [11] OETTING W, WU B, SCHLADT DP, et al. Attempted validation of 44 reported SNPs associated with tacrolimus troughs in a cohort of kidney allograft recipients[J]. *Pharmacogenomics*, 2018,19(3):175-184.
- [12] LI CJ, LI L, LIN L, et al. Impact of the CYP3A5, CYP3A4, COMT, IL-10 and POR genetic polymorphisms on tacrolimus metabolism in Chinese renal transplant recipients[J]. *PLoS One*, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0086206.
- [13] BARRACLOUGH KA, ISBEL NM, LEE KJ, et al. NR112 polymorphisms are related to tacrolimus dose-adjusted exposure and BK viremia in adult kidney transplantation[J]. *Transplant J*, 2012,94(10):1025-1032.
- [14] KLEIN K, THOMAS M, WINTER S, et al. PPARA: a novel genetic determinant of CYP3A4 in vitro and in vivo[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012,91(6):1044-1052.
- [15] LIU MZ, HE HY, ZHANG YL, et al. IL-3 and CTLA4 gene polymorphisms may influence the tacrolimus dose requirement in Chinese kidney transplant recipients[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017,38(3):415-423.
- [16] HOSOHATA K, MASUDA ST, TAKADA Y, et al. Impact of intestinal CYP2C19 genotypes on the interaction between tacrolimus and omeprazole, but not lansoprazole, in adult living-donor liver transplant patients[J]. *Drug Metab Dispos*, 2009,37(4):821-826.
- [17] BOSÓ V, HERRERO MJ, BEA S, et al. Increased hospital stay and allograft dysfunction in renal transplant recipients with CYP2C19 AA variant in SNP rs4244285[J]. *Drug Metab Dispos*, 2013,41(2):480-487.
- [18] 赵水瑜,刘红霞,郑青山,等.五酯胶囊对器官移植病人他克莫司稳态谷浓度影响的定量分析[J].中国临床药理学与治疗学,2016,21(10):1132-1136.
- [19] ZHANG H, BU F, LI L, et al. Prediction of drug-drug interaction between tacrolimus and principal ingredients of wuzhi capsule in chinese healthy volunteers using physiologically-based pharmacokinetic modelling[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018,122(3):331-340.
- [20] CHEN TQ, LIN MW, LU JW. Hyperkalemia induced by tacrolimus combined with Wuzhi-capsule following renal transplantation: one case report[J]. *J Clin Rehab Tissue Eng Res*, 2019,15(44):8341-8343.
- [21] VAN GELDER T. Drug Interactions with tacrolimus[J]. *Drug Safety*, 2002,25(10):707-712.
- [22] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009,9(S3):S1-S155.
- [23] WANG P, MAO Y, RAZO J, et al. Using genetic and clinical factors to predict tacrolimus dose in renal transplant recipients[J]. *Pharmacogenomics*, 2010,11(10):1389-1402.
- [24] MENDES J, MARTINHO A, SIMOES O, et al. Genetic polymorphisms in CYP3A5 and MDR1 genes and their correlations with plasma levels of tacrolimus and cyclosporine in renal transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2009,41(3):840-842.
- [25] 刘其雨,李立,李晓延,等. ABCB1 基因多态性对肝移植后他克莫司用量的影响[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(31):5717-5721.
- [26] GENVIGIR FDV, NISHIKAWA AM, FELIPE CR, et al. Influence of ABCC2, CYP2C8, and CYP2J2 polymorphisms on tacrolimus and mycophenolate sodium-based treatment in Brazilian kidney transplant recipients[J]. *Pharmacotherapy*, 2017,37(5):535-545.
- [27] ZHANG JJ, LIU SB, XUE L, et al. The genetic polymorphisms of POR*28 and CYP3A5*3 significantly influence the pharmacokinetics of tacrolimus in Chinese renal transplant recipients[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2015,53(9):728-736.
- [28] LI JL, LIU S, FU Q, et al. Interactive effects of CYP3A4, CYP3A5, MDR1 and NR112 polymorphisms on tacrolimus trough concentrations in early postrenal transplant recipients[J]. *Pharmacogenomics*, 2015,16(12):1-11.
- [29] 陈礼治,张义,焦正,等.五味子提取物制剂对他克莫司药

鼻内给予右美托咪定对比口服水合氯醛用于儿童程序化镇静有效性和安全性的Meta分析^Δ

刘克锋*,杨勇杰,张晓坚,康 建[#](郑州大学第一附属医院药学部,郑州 450052)

中图分类号 R720.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)04-0484-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.04.18

摘要 目的:系统评价鼻内给予右美托咪定对比口服水合氯醛用于儿童程序化镇静的有效性和安全性。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网数据库和万方数据库,收集鼻内给予右美托咪定(试验组)对比口服水合氯醛(对照组)用于儿童程序化镇静的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料后采用 Cochrane 5.1.0 偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价,采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 8 项 RCT,共计 1 413 例患儿。Meta 分析结果显示,试验组患儿镇静成功率[RR=1.13, 95% CI(1.02, 1.25), $P=0.02$]、镇静起效时间[MD=-1.07, 95% CI(-1.82, -0.31), $P=0.006$]、镇静持续时间[MD=-8.25, 95% CI(-14.02, -2.47), $P=0.005$]、苏醒时间[MD=-9.63, 95% CI(-15.40, -3.86), $P=0.001$]、恶心呕吐发生率[RR=0.05, 95% CI(0.02, 0.14), $P<0.000\ 01$]均显著优于对照组;两组患儿血氧饱和度 $<95\%$ 发生率[RR=0.60, 95% CI(0.24, 1.54), $P=0.29$]、低血压发生率[RR=1.18, 95% CI(0.51, 2.74), $P=0.71$]、心动过缓发生率[RR=1.33, 95% CI(0.18, 9.88), $P=0.78$]比较,差异均无统计学意义。结论:鼻内给予右美托咪定相较于口服水合氯醛用于儿童程序化镇静的效果更优,且安全性较好。

关键词 右美托咪定;鼻内给药;水合氯醛;口服;儿童;程序化镇静;有效性;安全性;Meta 分析

Meta-analysis of Efficacy and Safety of Intranasal Administration of Dexmedetomidine versus Oral Administration of Chloral Hydrate for Programmed Sedation in Children

LIU Kefeng, YANG Yongjie, ZHANG Xiaojian, KANG Jian (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of intranasal administration of dexmedetomidine versus oral administration of chloral hydrate for programmed sedation in children. **METHODS:** Retrieved from Cochrane Library, PubMed, Embase, CBM, CNKI and Wanfang database, randomized controlled trials (RCTs) about intranasal administration of dexmedetomidine (trial group) versus oral administration of chloral hydrate (control group) for programmed sedation in children were collected. Cochrane 5.1.0 bias risk assessment tool was used to evaluate the quality of the included literatures after literature screening and data extraction, and Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3 statistical software. **RESULTS:** A total of 8 RCTs were included, with a total of 1 413 children. Meta-analysis showed that the sedation success rate [RR=1.13, 95% CI (1.02, 1.25), $P=0.02$], sedation onset time [MD=-1.07, 95% CI (-1.82, -0.31), $P=0.006$], sedation duration [MD=-8.25, 95% CI (-14.02, -2.47), $P=0.005$], wake-up time [MD=-9.63, 95% CI (-15.40, -3.86), $P=0.001$], the incidence of nausea and vomiting [RR=0.05, 95% CI (0.02, 0.14), $P<0.000\ 01$] in the trial group were significantly better than those in control group. There was no statistical significance in the incidence of $SpO_2<95\%$ [RR=0.60, 95% CI(0.24, 1.54), $P=0.29$], incidence of hypotension [RR=1.18, 95% CI (0.51,

动学的影响[J].临床研究,2017,38(5):358-360.
[30] FU SX, WANG LM, ZHU YH. Effect of Wuzhi capsule on blood concentration of tacrolimus in renal graft recipients[J]. *Pharm Care Res*, 2009, 9(4): 275-278.

Δ 基金项目:国家重点研发计划精准医学研究重点专项 (No.2017YFC0909900)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药理学、循证医学。电话:0371-66862018。E-mail:liukefeng-num.1@163.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:药事管理、循证医学。电话:0371-66913047。E-mail:2455232597@qq.com

[31] 杨燕,辛华雯,刘飞,等.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[J].中国药房,2017,28(5):581-584.

[32] LUNDE I, BREMER S, MIDTVEDT K, et al. The influence of CYP3A, PPARG, and POR genetic variants on the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine in renal transplant recipients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(6): 685-693.

(收稿日期:2019-06-19 修回日期:2019-11-28)

(编辑:张元媛)