

肺移植患者术后使用他克莫司1年 *CYP3A5*、*CYP3A4*、*ABCB1*、*POR*28* 基因多态性与他克莫司个体化用药的关系研究^Δ

杜雯雯*, 王晓星, 张丹, 李朋梅(北京中日友好医院药学部, 北京 100029)

中图分类号 Q343.1*2;R617 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)01-0080-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.01.14

摘要 目的:研究肺移植患者术后使用他克莫司1年 *CYP3A5*、*CYP3A4*、*ABCB1*、*POR*28* 基因多态性与他克莫司给药剂量(*D*)和稳态血药浓度/给药剂量比值(c_0/D)的关系。方法:采用回顾性分析方法,选取2017年5月—2018年5月期间在中日友好医院接受肺移植术的46例受试者为研究对象,统计受试者术后使用他克莫司1年后他克莫司的 c_0 和 *D*,并计算 c_0/D 。收集受试者 *CYP3A5* (*rs776746*)、*CYP3A4* (*rs2242480*、*rs28371759*)、*ABCB1* (*rs1045642*、*rs2032582*、*rs1128503*)和 *POR*28* (*rs1057868*)位点的基因型,对基因多态性与 *D*、 c_0/D 的关系进行统计学分析。结果:本研究中涉及位点的基因型频率均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P>0.05$)。维持他克莫司 c_0 在治疗窗范围内的条件下,受试者的 *CYP3A5* (*rs776746*)和 *CYP3A4* (*rs2242480*)基因型多态性对他克莫司的 *D*、 c_0/D 有显著影响 ($P<0.05$);其他位点各基因型之间的 *D*、 c_0/D 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。联合 *CYP3A5* (*rs776746*)和 *CYP3A4* (*rs2242480*)两个位点分析受试者 *CYP3A* 代谢型发现,同时携带 *CYP3A5* (*rs776746*)*1 和 *CYP3A4* (*rs2242480*)*1G 等位基因的快代谢型受试者与只携带 *CYP3A5* (*rs776746*)*1 或 *CYP3A4* (*rs2242480*)*1G 等位基因的正常代谢型受试者和不携带 *CYP3A5* (*rs776746*)*1 和 *CYP3A4* (*rs2242480*)*1G 等位基因的慢代谢型受试者比较, *D*、 c_0/D 差异具有统计学意义 ($P<0.05$),其中快代谢型受试者的他克莫司 *D* 最高,慢代谢型受试者的他克莫司 *D* 最低。结论:检测 *CYP3A5* (*rs776746*)和 *CYP3A4* (*rs2242480*)基因多态性对肺移植患者术后使用他克莫司1年后他克莫司的个体化给药具有指导意义。

关键词 他克莫司;基因多态性;肺移植;术后1年;血药浓度;给药剂量;*CYP3A5*;*CYP3A4*;*ABCB1*;*POR*28*

Association Research between *CYP3A5*, *CYP3A4*, *ABCB1* and *POR*28* Genetic Polymorphisms and Individualized Use of Tacrolimus in Lung Transplant Recipients after One Year of Tacrolimus Administration

DU Wenwen, WANG Xiaoxing, ZHANG Dan, LI Pengmei (Dept. of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the association between *CYP3A5*, *CYP3A4*, *ABCB1* and *POR*28* genetic polymorphisms and drug dosage (*D*) and steady blood concentration/dosage (c_0/D) of tacrolimus in lung transplant recipients after one year of tacrolimus administration. **METHODS:** By retrospective analysis, a total of 46 recipients who underwent lung transplantation in China-Japan Friendship Hospital during May 2017-May 2018 were selected. The c_0 and *D* of tacrolimus were measured and

- 吸道感染合并热性惊厥的疗效观察[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(6):110-114.
- [14] 陆睿,邹璐檐,吉学元,等.小儿牛黄清心散治疗上呼吸道感染合并热性惊厥36例疗效观察[J].中国中西医结合儿科学,2013,5(6):547-548.
- [15] 《中国药物经济学评价指南》课题组.中国药物经济学评价指南:2011版[J].中国药物经济学,2011,6(3):6-9,11-48.
- [16] 李洪超.药物经济学评价中的增量分析[J].中国药物经济学,2008,3(3):48-54.
- [17] 左根永,吴晶.成本-效果象限方法的演变及对净成本收益的解释[J].中国药物经济学,2010,5(5):64-72.
- [18] 李晓光,胥婕,李璐.帕拉米韦氯化钠注射液治疗无并发症的急性单纯性流行性感冒的临床疗效及安全性[J].中国临床药理学杂志,2016,32(5):387-389.
- [19] 李铮,钱素云.儿童常用流感药物的特点及选择[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(18):1366-1369.
- [20] 中华医学会儿科分会神经学组.热性惊厥的诊断治疗与管理专家共识(2016)[J].中华儿科杂志,2016,54(10):723-727.
- [21] 田磊,岳彩宾,管欣,等.真实世界研究与随机对照试验在临床实践及卫生决策中应用的比较[J].中国医院药学期刊,2019,39(3):274-277.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81503339)
* 主管药师,博士。研究方向:药物基因组学。电话:010-84205563。E-mail:wenwendu523@126.com
通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:010-84205330。E-mail:lipengmei@yeah.net

(收稿日期:2019-05-14 修回日期:2019-11-28)
(编辑:邹丽娟)

collected after one year of tacrolimus administration, and c_0/D was calculated. Recipients' genotypes of *CYP3A5* (*rs776746*), *CYP3A4* (*rs2242480*, *rs28371759*), *ABCB1* (*rs1045642*, *rs2032582*, *rs1128503*) and *POR*28* (*rs1057868*) were collected. The relationship between genetic polymorphism and D , c_0/D was analyzed statistically. RESULTS: The genotype frequency in this study were all in accordance with Hardy-Weinberg equilibrium ($P>0.05$). While maintaining tacrolimus c_0 within therapeutic range, genetic polymorphism of *CYP3A5* (*rs776746*) and *CYP3A4* (*rs2242480*) influenced D and c_0/D of tacrolimus significantly ($P<0.05$). There was no statistical significance in D or c_0/D among different genotypes of other sites ($P>0.05$). There was statistical significance in D or c_0/D among extensive metabolism type recipients with *CYP3A5* (*rs776746*) *1 and *CYP3A4* (*rs2242480*) *1G alleles, normal metabolism type recipients with only *CYP3A5* (*rs776746*) *1 or *CYP3A4* (*rs2242480*) *1G alleles and poor metabolism type recipients without *CYP3A5* (*rs776746*) *1 and *CYP3A4* (*rs2242480*) *1G alleles ($P<0.05$). D of tacrolimus was the highest in extensive metabolism type recipient and the lowest in poor metabolism type recipient. CONCLUSIONS: The detection of genetic polymorphism of *CYP3A5* (*rs776746*) and *CYP3A4* (*rs2242480*) has guiding significance for individualized medication of tacrolimus after one year of tacrolimus administration.

KEYWORDS Tacrolimus; Geng polymorphism; Lung transplant; One year after operation; Blood concentration; Drug dosage; *CYP3A5*; *CYP3A4*; *ABCB1*; *POR*28*

他克莫司(FK506)是移植术后常用的免疫抑制剂之一^[1]。他克莫司的治疗窗窄、个体间药动学差异大、药物相互作用多,当其浓度过低时会导致排异反应,浓度过高时又会引起药物相关的毒性^[2-4],因此需要常规监测其血药浓度来调整剂量。肺移植术后不同时期他克莫司的目标浓度范围有所不同,受试者自身因素也千差万别,使用统一剂量不足以使每名受试者都达到目标浓度;而且由于剂量与血药浓度之间的相关性较差,受试者可能需要接受频繁的采血监测和剂量调整才能达到目标浓度。因此,作为常规血药浓度监测结果的补充,药物基因组学可能对他克莫司剂量调整提供指导性信息。现有国内外研究表明,他克莫司相关的研究集中在细胞色素P₄₅₀(Cytochrome P₄₅₀, *CYP*)3A酶系和多药耐药性蛋白(ATP-binding cassette subfamily B member 1, *ABCB1*)的基因多态性^[5-7]。他克莫司在体内主要经*CYP3A5*和*CYP3A4*酶代谢,上述位点相关的基因多态性可以解释一部分他克莫司个体间药动学差异;*ABCB1*基因编码的P-糖蛋白(Permeability-glycoprotein, P-gp)是药物外排转运蛋白,其功能强弱会影响他克莫司的生物利用度;细胞色素P₄₅₀氧化还原酶(Cytochrome P₄₅₀ oxidoreductase, *POR*) *28基因多态性可通过影响*CYP3A*活性进而影响体内他克莫司的代谢过程。本研究旨在探索肺移植1年后他克莫司给药剂量(D)、稳态血药浓度/给药剂量比值(c_0/D)与*CYP3A5* (*rs776746*)、*CYP3A4* (*rs2242480*, *rs28371759*)、*ABCB1* (*rs1045642*, *rs2032582*, *rs1128503*)和*POR*28* (*rs1057868*)基因多态性之间的相关性,以此指导肺移植术后他克莫司的个体化给药,降低药物相关毒性和排异反应发生率。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用回顾性分析方法,选取2017年5月—2018年5月在中日友好医院接受肺移植术的受试者46例。纳入标准:(1)肺移植术后使用包含他克莫司的免

疫抑制方案;(2)肺移植术后满1年。排除标准:(1)二次移植的受试者;(2)联合使用可能对他克莫司代谢有影响的药物(如伏立康唑);(3)丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶超过120 U/L的受试者。

所有受试者术后均采用他克莫司胶囊(商品名:普乐可复,爱尔兰 Astellas Pharma Co. Limited,批准文号:国药准字J20150101,规格:0.5 mg)+霉酚酸制剂[吗替麦考酚酯分散片(商品名:赛可平,杭州中美华东制药有限公司,批准文号:国药准字H20052083,规格:0.25 g)或吗替麦考酚酯胶囊(商品名:骁悉,上海罗氏制药有限公司,批准文号:国药准字H20031240,规格:0.25 g)或麦考酚钠肠溶片(商品名:米芙,瑞士 Novartis Pharma Schweiz AG,进口药品注册证号:H20160051,规格:180 mg)]+激素[甲泼尼龙片(商品名:美卓乐, Pfizer Italia Srl,进口药品注册证号:H20150245,规格:4 mg)或醋酸泼尼松片(天津天药药业股份有限公司,批准文号:国药准字H12020689,规格:5 mg)]三联免疫抑制治疗方案。根据药品说明书、中国肺移植免疫抑制治疗及排斥反应诊疗规范(2019版)^[8]和中日友好医院肺移植中心操作规程共同确定免疫抑制剂用量。他克莫司术后起始剂量为0.02~0.04 mg/(kg·d),每日剂量分早晚两次口服,定期通过血药浓度监测结果进行剂量调整。吗替麦考酚酯胶囊/吗替麦考酚酯分散片的起始剂量为500 mg/d,分两次口服,然后根据患者血常规、药-时曲线下面积(AUC)等指标进行剂量调整。麦考酚钠肠溶片的起始剂量为360 mg/d,分两次口服,然后根据患者血常规、AUC等指标进行剂量调整。激素类药物在术后3 d采用静脉给药,剂量为1 mg/(kg·d),分两次给药,然后转为口服,剂量为0.5 mg/(kg·d),并逐步减量为5~10 mg/d长期维持。

1.2 血药浓度监测

服用他克莫司达稳态后,受试者于次日清晨服用他克莫司前,抽取静脉血2 mL,置于含乙二胺四乙酸二钠

(EDTA)的抗凝管中,采用化学发光微粒子免疫分析法,使用他克莫司测定试剂盒(美国 Abbott 公司)在 Architect i1000SR 分析仪(美国 Abbott 公司)上进行血药浓度测定。所收集血药浓度数据为受试者肺移植术后 1 年以上的稳态血药浓度(c_0 , ng/mL),并处在目标治疗浓度范围 5~15 ng/mL 内。查阅电子病历系统,获取受试者的他克莫司给药剂量 $[D, \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 和 c_0 ,由于每个受试者的 D 不同,故参考文献[9],对其进行校正,计算 c_0/D ($\text{g}\cdot\text{d}/\text{L}$)。

1.3 CYP3A5、CYP3A4、ABCB1 和 POR*28 基因型测定

使用测定他克莫司血药浓度的血液样本,利用血液 DNA 提取试剂盒(北京全式金生物技术有限公司)提取标本 DNA,储存于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱待检测。由生工生物工程(上海)股份有限公司负责本研究中涉及位点 CYP3A5 ($rs776746$)、CYP3A4 ($rs2242480$, $rs28371759$)、ABCB1 ($rs1045642$, $rs2032582$, $rs1128503$)和 POR*28($rs1057868$)的引物合成。DNA 样本经多重聚合酶链式反应(PCR)后,将反应产物用 3730 XL 测序仪(美国 ABI 公司)进行测序,通过计算机软件得出相应位点的基因型。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行分析。采用 χ^2 检验检测 CYP3A5 ($rs776746$)、CYP3A4 ($rs2242480$, $rs28371759$)、ABCB1 ($rs1045642$, $rs2032582$, $rs1128503$)和 POR*28($rs1057868$)的各基因型频率分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡。计量数据用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 Shapiro-Wilk 检验检测计量数据是否符合正态分布,采用非参数统计法对非正态分布的计量数据(例如 D 、 c_0/D)进行统计分析:基因型分为两组[CYP3A5 ($rs776746$)、CYP3A4($rs2242480$, $rs28371759$)]的数据分析采用 Mann-Whitney 检验,基因型分为 3 组[ABCB1 ($rs1045642$, $rs2032582$, $rs1128503$) 和 POR*28 ($rs1057868$)]的数据分析采用 Kruskal-Wallis 检验。以有显著影响的基因型进行联合分析,确定快代谢型、正常代谢型、慢代谢型患者,不同代谢型患者的数据分析采用 Kruskal-Wallis 检验。数据展示采用数据原型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者一般临床资料

46 例受试者中,39 例为男性,7 例为女性,平均年龄(58.6 ± 11.0)岁。基础疾病中,间质性肺炎 20 例(占 43.5%),特发性肺间质纤维化 15 例(占 32.6%),慢性阻塞性肺病 8 例(占 17.4%),肺动脉高压 2 例(占 4.3%),矽肺 1 例(占 2.2%)。受试者他克莫司的 c_0 均值为(9.2 ± 1.0) ng/mL,均在目标浓度 5~15 ng/mL 内。受试者的临床资料见表 1。

2.2 CYP3A5、CYP3A4、ABCB1 和 POR*28 基因分型结果

检测结果表明,CYP3A5 ($rs776746$)、CYP3A4

表 1 受试者的临床资料($n=46$)

Tab 1 Clinical datas of subjects($n=46$)

项目	数据
年龄($\bar{x}\pm s$),岁	58.5 \pm 11.0
性别(男/女),例	39/7
体质量($\bar{x}\pm s$),kg	65.9 \pm 11.9
身高($\bar{x}\pm s$),m	1.7 \pm 0.1
基础疾病, n (占比,%)	
间质性肺炎	20(43.5)
特发性肺间质纤维化	15(32.6)
慢性阻塞性肺病	8(17.4)
肺动脉高压	2(4.3)
矽肺	1(2.2)
他克莫司 D [中位值(范围)],mg/(kg·d)	0.06(0.02~0.22)
他克莫司 c_0 ($\bar{x}\pm s$),ng/mL	9.2 \pm 1.0

($rs2242480$, $rs28371759$)、ABCB1 ($rs1045642$, $rs2032582$, $rs1128503$)和 POR*28($rs1057868$)位点的基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡($P>0.05$)。受试者 CYP3A5 ($rs776746$)、CYP3A4 ($rs2242480$, $rs28371759$)、ABCB1 ($rs1045642$, $rs2032582$, $rs1128503$)和 POR*28 ($rs1057868$)的基因型分布见表 2,等位基因分布见表 3。

表 2 受试者 CYP3A5 ($rs776746$)、CYP3A4 ($rs2242480$, $rs28371759$)、ABCB1 ($rs1045642$, $rs2032582$, $rs1128503$)和 POR*28($rs1057868$)的基因型分布($n=46$)

Tab 2 Genotype distribution of the recipients with CYP3A5 ($rs776746$), CYP3A4 ($rs2242480$, $rs28371759$), ABCB1 ($rs1045642$, $rs2032582$, $rs1128503$) and POR*28($rs1057868$) ($n=46$)

基因	分型	例数	频率,%
CYP3A5($rs776746$)	GG(*3/*3)	28	60.9
	GA(*1/*3)	17	37.0
	AA(*1/*1)	1	2.2
CYP3A4($rs2242480$)	CC(*1/*1)	28	60.9
	CT(*1/*1G)	17	37.0
	TT(*1G/*1G)	1	2.2
CYP3A4($rs28371759$)	TT(*1/*1)	45	97.8
	CT(*1/*18)	1	2.2
	CC(*18/*18)	0	0
ABCB1($rs1045642$)	CC	15	32.6
	CT	26	56.5
	TT	5	10.9
ABCB1($rs2032582$)	GG	7	15.2
	GT/GA	19	41.3
	TT/AA/TA	20	43.5
ABCB1($rs1128503$)	CC	5	10.9
	CT	26	56.5
	TT	15	32.6
POR*28($rs1057868$)	CC	13	28.3
	CT	24	52.2
	TT	9	19.6

2.3 CYP3A5、CYP3A4、ABCB1 和 POR*28 基因型患者他克莫司的 D 和 c_0/D 比较

术后 1 年,在维持他克莫司在目标浓度内的情况下,CYP3A5 ($rs776746$)非表达者(*3/*3 基因型受试者)所

表3 受试者 *CYP3A5* (*rs776746*)、*CYP3A4* (*rs2242480*、*rs28371759*)、*ABCB1* (*rs1045642*、*rs2032582*、*rs1128503*) 和 *POR*28* (*rs1057868*) 的等位基因分布 ($n=46$)

Tab 3 Allele frequency distribution of the recipients with *CYP3A5* (*rs776746*), *CYP3A4* (*rs2242480*, *rs28371759*), *ABCB1* (*rs1045642*, *rs2032582*, *rs1128503*) and *POR*28* (*rs1057868*) ($n=46$)

基因	分型	频率, %	P
<i>CYP3A5</i> (<i>rs776746</i>)	G	79.3	0.387
	A	20.7	
<i>CYP3A4</i> (<i>rs2242480</i>)	C	79.3	0.387
	T	20.7	
<i>CYP3A4</i> (<i>rs28371759</i>)	T	98.9	0.941
	C	1.1	
<i>ABCB1</i> (<i>rs1045642</i>)	C	60.9	0.206
	T	39.1	
<i>ABCB1</i> (<i>rs2032582</i>)	G	35.9	0.488
	T/A	64.1	
<i>ABCB1</i> (<i>rs1128503</i>)	C	39.1	0.206
	T	60.9	
<i>POR*28</i> (<i>rs1057868</i>)	C	54.3	0.727
	T	45.7	

需 *D* 明显低于 *CYP3A5* (*rs776746*) 表达者 (*1/*1 或 *1/*3 基因型受试者), 差异有统计学意义 ($P < 0.001$, Mann-Whitney 检验); *CYP3A4* (*rs2242480*)*1G 未携带者 (*1/*1 基因型受试者) 所需 *D* 也明显低于 *CYP3A4* (*rs2242480*)*1G 携带者 (*1/*1G、*1G/*1G 基因型受试者), 差异有统计学意义 ($P < 0.001$, Mann-Whitney 检验); 其余各基因型受试者间所需 *D* 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, Mann-Whitney 检验或 Kruskal-Wallis 检验)。

CYP3A5 (*rs776746*)*3/*3 基因型受试者的 c_0/D 明显高于 *CYP3A5* (*rs776746*)*1/*1、*1/*3 基因型受试者, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$, Mann-Whitney 检验); *CYP3A4* (*rs2242480*)*1/*1 基因型受试者的 c_0/D 明显高于 *CYP3A4* (*rs2242480*)*1/*1G、*1G/*1G 基因型受试者, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$, Mann-Whitney 检验); 其余各基因型受试者间 c_0/D 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, Mann-Whitney 检验或 Kruskal-Wallis 检验)。提示 *CYP3A5* (*rs776746*) 和 *CYP3A4* (*rs2242480*) 两个位点的基因多态性会影响他克莫司 *D* 和 c_0/D 。*CYP3A5* (*rs776746*)、*CYP3A4* (*rs2242480*、*rs28371759*)、*ABCB1* (*rs1045642*、*rs2032582*、*rs1128503*) 和 *POR*28* (*rs1057868*) 不同基因型受试者他克莫司 *D* 和 c_0/D 的比较结果见表 4。

2.4 *CYP3A5* 和 *CYP3A4* 基因型联合分析不同代谢型患者他克莫司 *D* 和 c_0/D 的比较

同时携带 *CYP3A5* (*rs776746*) *1 和 *CYP3A4* (*rs2242480*)*1G 等位基因的受试者为快代谢型, 共 14 例; 只携带 *CYP3A5* (*rs776746*)*1 或 *CYP3A4* (*rs2242480*)*1G 等位基因 (不同时携带) 的受试者为正常代谢型, 共

表4 *CYP3A5* (*rs776746*)、*CYP3A4* (*rs2242480*、*rs28371759*)、*ABCB1* (*rs1045642*、*rs2032582*、*rs1128503*) 和 *POR*28* (*rs1057868*) 不同基因型受试者他克莫司 *D* 和 c_0/D 的比较

Tab 4 Comparison of tacrolimus *D* and c_0/D among the recipients with *CYP3A5* (*rs776746*), *CYP3A4* (*rs2242480*, *rs28371759*), *ABCB1* (*rs1045642*, *rs2032582*, *rs1128503*) and *POR*28* (*rs1057868*)

基因	基因型	n	D[中位数(范围)], mg/(kg·d)	P	$c_0/D(\bar{x} \pm s)$, g·d/L	P
<i>CYP3A5</i> (<i>rs776746</i>)	*1/*1,*1/*3	18	0.12(0.05,0.22)	2×10^{-6}	93.08 ± 45.20	4.0×10^{-4}
	*3/*3	28	0.04(0.02,0.18)		222.65 ± 97.26	
<i>CYP3A4</i> (<i>rs2242480</i>)	*1/*1	28	0.05(0.02,0.15)	8.2×10^{-5}	208.51 ± 89.66	9.9×10^{-5}
	*1/*1G,*1G/*1G	18	0.12(0.02,0.22)		115.08 ± 97.44	
<i>CYP3A4</i> (<i>rs2242480</i>)	*1/*1	45	0.06(0.02,0.22)	0.090	165.93 ± 95.25	0.090
	*1/*18,*18/*18	1	0.02		442.61	
<i>ABCB1</i> (<i>rs1045642</i>)	CC	15	0.10(0.02,0.22)	0.144	161.67 ± 139.66	0.126
	CT	26	0.06(0.02,0.18)		164.97 ± 76.80	
	TT	5	0.04(0.03,0.08)		239.10 ± 83.92	
<i>ABCB1</i> (<i>rs2032582</i>)	GG	7	0.09(0.02,0.18)	0.822	161.96 ± 129.42	0.727
	GT/GA	19	0.06(0.02,0.22)		177.64 ± 119.71	
	TT/AA/TA	20	0.06(0.03,0.18)		170.04 ± 77.54	
<i>ABCB1</i> (<i>rs1128503</i>)	CC	5	0.09(0.03,0.18)	0.709	142.17 ± 93.77	0.803
	CT	26	0.06(0.02,0.18)		174.77 ± 104.35	
	TT	15	0.06(0.02,0.22)		176.97 ± 107.46	
<i>POR*28</i> (<i>rs1057868</i>)	CC	13	0.07(0.02,0.18)	0.538	161.65 ± 123.97	0.447
	CT	24	0.07(0.02,0.22)		169.41 ± 97.92	
	TT	9	0.06(0.02,0.11)		193.59 ± 89.02	

8 例; 不携带 *CYP3A5* (*rs776746*)*1 和 *CYP3A4* (*rs2242480*)*1G 等位基因的受试者为慢代谢型, 共 24 例。快代谢型、正常代谢型、慢代谢型受试者间 *D*、 c_0/D 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$, Kruskal-Wallis 检验), 且快代谢型受试者他克莫司的 *D* 最高, 慢代谢型受试者他克莫司的 *D* 最低。*CYP3A5* (*rs776746*)、*CYP3A4* (*rs2242480*) 不同代谢型受试者他克莫司 *D* 和 c_0/D 的比较结果见表 5。

表5 *CYP3A5* (*rs776746*)、*CYP3A4* (*rs2242480*) 不同代谢型受试者他克莫司 *D* 和 c_0/D 的比较

Tab 5 Comparison of tacrolimus *D* and c_0/D among the recipients with different metabolism type of *CYP3A5* (*rs776746*) and *CYP3A4* (*rs2242480*)

<i>CYP3A</i> 代谢型	n	D[中位数(范围)], mg/(kg·d)	P	$c_0/D(\bar{x} \pm s)$, g·d/L	P
快代谢型	14	0.12(0.05,0.22)	8×10^{-6}	89.16 ± 47.52	1.5×10^{-3}
正常代谢型	8	0.08(0.02,0.18)		156.30 ± 127.48	
慢代谢型	24	0.04(0.02,0.09)		225.46 ± 84.53	

3 讨论

3.1 他克莫司的研究现状

他克莫司自 1989 年应用于肝移植后, 目前在肺移植中的应用已经超过了环孢素。多数研究中, 使用他克莫司的移植受试者的生存率和器官存活率都要高于环孢素, 而且排异反应发生率更低^[10-12], 因此我院肺移植受试

者术后常规会使用他克莫司进行免疫抑制治疗。

现阶段国内外他克莫司研究多集中于肝、肾移植术后用药分析,对于肺移植受试者可获得的文献数据有限。因此,本研究旨在探索肺移植术后影响他克莫司 c_0/D 的遗传因素,为确定维持正常浓度范围所需的他克莫司口服剂量提供帮助。关于他克莫司在不同器官移植中遗传因素的研究多集中在CYP3A和ABCB1基因多态性上^[13]。

3.2 CYP3A5基因多态性对他克莫司D和 c_0/D 的影响

CYP3A5(rs776746)是CYP3A5基因常见的突变位点,该位点在人群中的突变率约为70%^[14]。CYP3A5(rs776746)位点A突变为G,信使核糖核酸(mRNA)降解翻译出无功能的蛋白片段,导致CYP3A5酶活性降低。与CYP3A5表达者[CYP3A5(rs776746)*1/*1或*1/*3]相比,CYP3A5非表达者[CYP3A5(rs776746)*3/*3]需要较低剂量的他克莫司即可达到同样的浓度水平^[15-16]。本研究中发现,术后1年的日常血药浓度监测中,CYP3A5(rs776746)表达者的 c_0/D 要低于CYP3A5(rs776746)非表达者,同时达到目标血药浓度时所需的剂量要高于非表达者,且差异均有统计学意义($P < 0.001$)。

3.3 CYP3A4基因多态性对他克莫司D和 c_0/D 的影响

在CYP3A4相关的基因多态性中,CYP3A4(rs2242480)和CYP3A4(rs28371759)是亚洲人群中研究涉及过的位点^[17-18]。CYP3A4(rs2242480)*1G突变可以增强CYP3A4酶的活性,导致携带该等位基因的患者他克莫司的 c_0/D 降低^[19-20]。本研究中也发现,CYP3A4(rs2242480)*1G携带者[CYP3A4(rs2242480)*1/*1G和*1G/*1G]的 c_0/D 低于未携带者[CYP3A4(rs2242480)*1/*1],而且达到目标血药浓度时所需的D要高于未携带者,差异有统计学意义($P < 0.001$)。CYP3A4(rs28371759)位点突变率较低,本研究仅有1例受试者发生突变,故并未得出有统计学意义的结论,与文献中的报道相符^[18]。

3.4 ABCB1和POR*28基因多态性对他克莫司D和 c_0/D 的影响

ABCB1是位于肠上皮细胞顶膜上的药物外排转运蛋白,其功能强弱会影响他克莫司的生物利用度^[21]。POR*28(rs1057868)位点基因多态性可通过影响CYP3A活性进而影响体内他克莫司的代谢过程。ABCB1和POR*28的基因多态性与他克莫司个体化用药之间的相关性一直存在争议。尽管有许多研究显示阴性结果,仍有研究发现二者之间具有一定的相关性。有报道显示,ABCB1基因多态性与肺移植受试者中他克莫司的给药剂量相关^[22]。Lunde I等^[23]研究显示,在肾移植术后早期,POR*28(rs1057868)等位基因携带者使用他克莫司后的 c_0/D 明显低于POR*28(rs1057868)等位基因不携带者($P = 0.04$)。本研究中发现,他克莫司的D和 c_0/D 在ABCB1(rs1045642、rs2032582、rs1128503)和

POR*28(rs1057868)各基因型间无差异($P > 0.05$)。造成这种结论不一致的原因可能是由于研究人群的数量、种族、基因突变背景、移植类型等因素引起的。本研究样本量小,后续需要扩大样本量来得到更为准确的结论。

3.5 结合CYP3A5和CYP3A4基因型多态性对他克莫司D和 c_0/D 的影响

结合CYP3A5基因多态性和其他位点基因多态性来分析他克莫司用药的研究已有报道。国内有结合CYP3A5(rs776746)和白细胞介素10(IL-10)基因多态性对肺移植受试者术后他克莫司个体化用药的分析报道^[24],也有结合CYP3A5(rs776746)和CYP3A4(rs2242480)基因型分析对肾移植受试者他克莫司剂量影响的报道^[25];此外,国外有综合CYP3A5(rs776746)和CYP3A4(rs355-99367)基因型在心脏受试者人群中的研究^[26]。本研究中发现,由于只有CYP3A5(rs776746)和CYP3A4(rs2242480)位点基因多态性与肺移植术后1年他克莫司所需D和 c_0/D 之间具有相关性,因此结合上述两种基因多态性对他克莫司个体化用药进行了分析。本研究结果发现,快代谢型受试者的D显著高于正常代谢型和慢代谢型受试者, c_0/D 显著低于正常代谢型和慢代谢型受试者,本研究结果与文献[27-28]报道一致。

4 结语

肺移植患者术后应用他克莫司时,通过检测CYP3A5(rs776746)和CYP3A4(rs2242480)位点的基因多态性,可以判断患者的CYP3A代谢型,对于快代谢型患者建议使用高剂量的他克莫司,这样可能会更快达到目标血药浓度范围。但本研究样本量较小,后续仍需进一步扩大样本量来深入探索影响他克莫司浓度个体差异的因素,以期合理指导肺移植术后患者的他克莫司个体化用药。

参考文献

- [1] PENNINGTON CA, PARK JM. Sublingual tacrolimus as an alternative to oral administration for solid organ transplant recipients[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2015, 72(4): 277-284.
- [2] LASKOW DA, VINCENTI F, NEYLAN JF, et al. An open-label, concentration-ranging trial of FK506 in primary kidney transplantation: a report of the United States multicenter FK506 kidney transplant group[J]. *Transplantation*, 1996, 62(7): 900-905.
- [3] AFSHAR K. Future direction of immunosuppression in lung transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2014, 19(6): 583-590.
- [4] SIKMA MA, HUNAULT CC, VAN DE GRAAF EA, et al. High tacrolimus blood concentrations early after lung transplantation and the risk of kidney injury[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(5): 573-580.
- [5] PROVENZANI A, SANTEUSANIO 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] MIANO TA, FLESCH JD, FENG R, et al. Early tacrolimus concentrations after lung transplant are predicted by combined clinical and genetic factors and associated with acute kidney injury[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019. DOI: 10.1002/cpt.1629.
- [7] 刘璐, 宋沧桑, 张阳, 等. 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[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(23):2440-2446.
- [8] 中华医学会器官移植学分会. 中国肺移植免疫抑制治疗及排斥反应诊疗规范: 2019 版[J]. *中华移植杂志(电子版)*, 2019, 13(2):94-98.
- [9] CALABRESE DR, FLOREZ R, DEWEY K, et al. Genotypes associated with tacrolimus pharmacokinetics impact clinical outcomes in lung transplant recipients[J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(8):e13332.
- [10] GRIFFITH BP, BANDO K, HARDESTY RL, et al. A prospective randomized trial of FK506 versus cyclosporine after human pulmonary transplantation[J]. *Transplantation*, 1994, 57(6):848-851.
- [11] TREEDE H, GLANVILLE AR, KLEPETKO W, et al. Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2012, 31(8):797-804.
- [12] GUETHOFF S, MEISER BM, GROETZNER J, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine A in combination with mycophenolate mofetil after heart transplantation[J]. *Transplantation*, 2013, 95(4):629-634.
- [13] BRUNET M, VAN GELDER T, ÅSBERG A, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy: second consensus report[J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(3):261-307.
- [14] LIU F, OU YM, YU AR, et al. Long-term influence of CYP3A5, CYP3A4, ABCB1, and NR112 polymorphisms on tacrolimus concentration in Chinese renal transplant recipients[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2017, 21(22):663-673.
- [15] 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.
- [16] LUO X, ZHU LJ, CAI NF, et al. Prediction of tacrolimus metabolism and dosage requirements based on CYP3A4 phenotype and CYP3A5*3 genotype in Chinese renal transplant recipients[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(4):555-560.
- [17] 石伟龙, 唐惠林, 翟所迪. CYP3A4*1G 基因多态性对肾移植受者他克莫司给药剂量及血药浓度影响的系统评价[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(4):292-296.
- [18] CHO JH, YOON YD, PARK JY, et al. Impact of cytochrome P₄₅₀ 3A and ATP-binding cassette subfamily B member 1 polymorphisms on tacrolimus dose-adjusted trough concentrations among Korean renal transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(1):109-114.
- [19] MIURA M, SATOH S, KAGAYA H, et al. Impact of the CYP3A4*1G polymorphism and its combination with CYP3A5 genotypes on tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(7):977-984.
- [20] ZHOU LY, ZUO XC, CHEN K, et al. Significant impacts of CYP3A4*1G and CYP3A5*3 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of diltiazem and its main metabolites in Chinese adult kidney transplant patients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2016, 41(3):341-347.
- [21] HEBERT MF. Contributions of hepatic and intestinal metabolism and P-glycoprotein to cyclosporine and tacrolimus oral drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1997, 27(2/3):201-214.
- [22] WANG J, ZEEVI A, MCCURRY K, et al. Impact of ABCB1 (MDR1) haplotypes on tacrolimus dosing in adult lung transplant patients who are CYP3A5 *3/*3 non-expressors[J]. *Transpl Immunol*, 2006, 15(3):235-240.
- [23] LUNDE I, BREMER S, MIDTVEDT K, et al. The influence of CYP3A, PPARA, 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.
- [24] 徐雯, 张晓庆, 樊军卫, 等. 肺移植术后受体 CYP3A5 和白介素-10 基因多态性与他克莫司个体化用药的关系[J]. *中国药房*, 2015, 26(35):4931-4934.
- [25] 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]. *药学报*, 2012, 47(7):878-883.
- [26] DEININGER KM, VU A, PAGE RL, et al. CYP3A pharmacogenetics and tacrolimus disposition in adult heart transplant recipients[J]. *Clinical Transplantation*, 2016, 30(9):1074-1081.
- [27] 卫泽武, 王学彬, 张文文, 等. CYP3A5*3 基因多态性对稳定期肾移植受者他克莫司血药浓度及肾功能的影响[J]. *中国药房*, 2018, 29(2):183-187.
- [28] 周红, 张菁, 伍三兰, 等. CYP3A4/5、POR 基因多态性与中国成年心脏移植受者他克莫司血药浓度相关性的研究[J]. *中国药学杂志*, 2017, 52(19):1710-1714.

(收稿日期:2019-07-31 修回日期:2019-10-03)

(编辑:邹丽娟)