

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.04.037

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.04.037

药物基因组学影响肾移植术后他克莫司疗效的研究进展

李欢 综述 周玉生, 李荣 审校

(南华大学药物药理研究所, 湖南 衡阳 421001)

[摘要] 他克莫司(tacrolimus, FK506)是从链霉菌属中分离出来的钙调磷酸酶抑制剂, 是用于预防器官移植排斥反应的一线免疫抑制剂。他克莫司作为免疫抑制剂, 具有良好的治疗效果。然而, 其治疗窗狭窄和药动学个体差异巨大, 容易导致免疫抑制不足或过度抑制而诱导肾毒性、糖尿病等不良反应, 目前是困扰临床实践的关键问题。

[关键词] 他克莫司; 药物基因组学; CYP3A; MDR1; SUMO4

Research progress of pharmacogenomics on the curative effect of tacrolimus after renal transplantation

LI Huan, ZHOU Yusheng, LI Rong

(Department of Pharmacology, University of South China, Hengyang Hunan 421001, China)

Abstract Tacrolimus (Tacrolimus, FK506) is a calcineurin inhibitor isolated from *Streptomyces*, and it is a first-line immunosuppressive agent for the prevention of organ transplant rejection. Tacrolimus is an immunosuppressive agent with good therapeutic effect. However, the narrow therapeutic window and pharmacokinetics of individual differences easily lead to insufficient immunosuppression or excessive immunosuppression and adverse reactions induced by renal toxicity and diabetes, which remains a critical problem in clinical practice.

Keywords tacrolimus; pharmacogenomics; CYP3A; MDR1; SUMO4

他克莫司(tacrolimus, FK506)是从链霉菌中发酵分离出来的一种新型的大环内酯类免疫抑制剂, 属于钙调神经磷酸酶抑制剂家族, 可相对特异性地抑制淋巴细胞的增殖^[1]。其免疫抑制作用较环孢素(CsA)强10~100倍^[2], 主要是通过抑制IL-2的释放, 全面抑制T淋巴细胞的作用。自上个世纪90年代以来, 他克莫司因具有良好的治疗效果和肝肾毒性小的特点, 广泛应用于器官移植后的抗

排斥治疗, 也是目前肾移植术后广泛使用的免疫抑制剂。另一方面, 他克莫司的治疗窗狭窄, 药物动力学中的个体差异大。

1 药物基因组学

药物基因组学(pharmacogenomics)主要研究不同的基因序列与药物之间的多种效应的关系, 也

收稿日期 (Date of reception): 2017-01-17

通信作者 (Corresponding author): 李欢, Email: 642610447@qq.com

可以说是研究基因多样性和药物效应之间相互作用、相互关系的一门学科。许多科学家认为编码药物代谢的酶、靶点等的基因多态性是导致不同的个体之间对药物的反应不同的主要原因。

2 CYP3A 基因多态性与他克莫司

他克莫司进入体内后主要经细胞色素P450(CYP3A)酶代谢。CYP3A分为CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7和CYP3A43等亚型, 其中CYP3A4和CYP3A5是CYP3A亚族的主要成分, 是参与他克莫司代谢的主要催化酶。

2.1 CYP3A4

CYP3A4主要存在于肝、肾和肠道中, 遗传因素导致不同个体间CYP3A4酶活性的差异。有研究表明: CYP3A4*1B虽然能够上调CYP3A4基因的表达, 但是在中国人中的分布频率极低^[3], 且CYP3A4*1B对他克莫司疗效影响研究的结果存在很大的差异^[4]。CYP3A4*18B是目前所知的在亚洲人群CYP3A4中SNPs突变频率最高的位点, 位于第10个内含子, 其突变可能会提高CYP3A4酶活性。有研究^[5-7]表明: 在排除其他因素影响的前提下, 给予同样剂量的他克莫司, 含突变CYP3A4*18基因型的患者其C/D值显著低于野生纯合子型患者。Shi等^[8]发现携带突变CYP3A4*18基因型的患者想要达到目标血药浓度可能需要服用更高剂量的他克莫司。目前有关CYP3A4*18基因多态性对他克莫司药动学的影响还在进一步的研究更新。

2.2 CYP3A5

CYP3A5的基因突变是产生酶活性差异的最主要原因, 只有携带等位基因CYP3A5*1者才会显著表达CYP3A5。在这些人群中, CYP3A5占其肝脏CYP3A含量的近50%^[9]。在各种器官移植受体的研究中, 均发现携带CYP3A5*3/*3纯合子受体的剂量校正谷浓度水平高于CYP3A5*1野生型受体携带者, 这表明携带突变CYP3A5*3/*3基因型患者对他克莫司的生物利用度要高^[10-12]。Uesugi等^[13]发现: CYP3A5*3基因多态性和移植术后时间是影响他克莫司药动学的两个相关因素。

TSuehiya等^[14]研究显示携带CYP3A5*1基因型的患者比CYP3A5*3/*3基因型的每日需服用更高剂量的他克莫司, 才能够达到相似的血药谷浓度水平。Yu等^[15]研究发现不表达CYP3A5的受试者的AUC和谷浓度比CYP3A5*1携带者均要低。此外,

Zhao等^[16]研究发现供体的CYP3A5基因型比受体的CYP3A5基因型对他克莫司药动学的个体差异起更加重要的作用。

以上研究均显示: CYP3A5*3是影响他克莫司药动学个体差异的主要因素之一, 我们应将CYP3A5基因型作为临床给予他克莫司并计算其初始剂量时的参考因素。

3 MDR1/ABCB1 基因多态性与他克莫司

多药耐药基因1(MDR1/ABCB1)是目前研究较多、功能较明确的编码跨膜转运蛋白P-gp的基因。而跨膜转运蛋白P-gp主要作用是能量依赖性地将作用底物(如他克莫司)由细胞膜内转运至细胞膜外, 降低细胞内药物浓度, 使机体对该药产生耐药性。MDR1基因的多态性通过改变P-gp的活性从而影响他克莫司的药代动力学参数。刘其雨等^[17]研究发现: MDR1不同位点的基因多态性, 其中MDR12677G>T/A及1236C>T对他克莫司剂量影响不大, 无统计学意义, MDR13435C>T的基因多态性可能与他克莫司用量有关。但是, 还是有不少研究^[18-20]表明ABCB1基因多态性不能显著影响他克莫司的药代动力学参数。

4 小泛素相关修饰蛋白4(small ubiquitin-related modifier 4, SUMO4) 基因多态性与他克莫司

SUMO4位于信号转导通路中核因子B(NF-κB)的上游, 是小泛素相关修饰蛋白的成员, 可竞争性抑制NF-κB活化的负性调节作用, 导致NF-κB无法正常发挥其转录调控作用^[21]。CYP3A和MDR1基因的表达经由PXR-RXR调控。NF-κB通过竞争性结合视黄醇类X受体(retinoid X receptor, RXR), 抑制CYP3A和MDR1基因的表达^[22]。SUMO4的基因多态性通过影响NF-κB的活性或表达, 可能会对CYP3A和MDR1的表达产生影响, 导致他克莫司的个体药动学差异。

5 SLCO1B3 基因多态性与他克莫司

SLCO1B3基因编码脂肪酸化合物有机阴离子转运多肽1B3(OATP1B3)。OATP1B3属于溶质转运体超家族, 而溶质转运体在人体的肝细胞、小肠上皮细胞等组织中广泛存在。溶质转运体承担从细胞外向细胞内的药物和营养物质转运, 尤其

对药物在肝的转运具有重要的影响。*SLCO1B3*分布于肝基底外膜,主要负责的是将血液中的物质转运至肝细胞中^[23]。大量研究表明*SLCO1B3*的基因多态性与多种药物的血药浓度及药代动力学有很大关系,目前研究较多的*SLCO1B3*的基因多态性位点T334G和G699A,这两个位点间对*OATP1B3*的转运活性影响最大^[24]。Miura等^[25]研究发现*SLCO1B3*基因多态性与吗替麦考酚酯的药动学密切相关,最新的研究^[26]表明*SLCO1B3*基因多态性可能与他克莫司的吸收和排泄有关系。

6 孕烷 X 受体 (pregnane X receptor, PXR) 基因多态性与他克莫司

PXR是新发现的核受体亚族的成员之一,参与FK506的吸收代谢等过程的调控。其作用机制是配体通过激活PXR,调控靶基因的转录,引起相应靶基因表达的改变,参与他克莫司的代谢、转运等。其调控的靶基因主要包括药物 I 相代谢酶如CYP3A4, CYP3A5等多种肝酶CYP, 药物 II 相代谢酶如UGT, GST, 药物 III 相代谢酶如MDR1, MRP2等。PXR作为重要的转录调控因子,可诱导CYP3A和MDR1基因的表达。所以, PXR的多态性,可能会引起相应的靶基因表达的改变,从而对FK506的代谢产生影响。王金平等^[27]对60例肾移植患者服用FK506后进行PXR-C2438A基因分型,结果显示A/A基因型患者比C/A和C/C基因型患者需用更高剂量的他克莫司才能达到相似的血药浓度。可见PXR基因多态性可能在他克莫司的代谢中发挥重要作用。

7 结语

免疫抑制剂的广泛使用大大提高了移植的成功率和移植器官的存活与功能。他克莫司作为基础的免疫抑制剂具有治疗指数窄、药代动力学差异大的特点,需要采用不同的个体化剂量。他克莫司药物基因组学研究的最终目的是要为每一个病人选择最合适的剂量,从而使药物的功效最大、毒副作用最小,提高移植的长期存活率。药物基因组学方法是否能够使移植受体的免疫抑制剂的使用达到最优化还需要进一步进行前瞻性研究加以明确。CYP3A, MDR1和SUMO4等基因多态性对FK506的疗效的影响也需进一步明确。

总之,通过以药物基因组学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,能有效控制患者血药浓度在合理范围内,并研究其对长期生存的影响,将具有更广阔的前景和社会经济价值。

参考文献

1. 卫生部合理用药专家委员会. 中国医师/药师临床用药指南[M]. 重庆: 重庆出版社, 2009: 980-981.
Expert Committee on rational use of drugs. Chinese physician/pharmacist clinical medication guide[M]. Chongqing: Chongqing Press, 2009: 980-981.
2. Mas VR, Dumur CI, Scian MJ, et al. MicroRNAs as biomarkers in solid organ transplantation[J]. Am J Transplant, 2013, 13(1): 11-19.
3. Ball SE, Scatina J, Kao J, et al. Population distribution and effects on drug metabolism of a genetic variant in the 5' promoter region of CYP3A4[J]. Clin Pharmacol Ther, 1999, 66(3): 288-294.
4. Roy JN, Barama A, Poirier C, et al. Cyp3A4, Cyp3A5, and MDR-1 genetic influences on tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients[J]. Pharmacogenet Genomics, 2006, 16(9): 659-665.
5. 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]. 药理学报, 2012, 47(7): 878-883.
ZHU Lin, SONG Hongtao, WANG Qinghua, et al. Effect of CYP3A4*18B, CYP3A5*3 gene polymorphism on dosage and concentration of tacrolimus in renal transplant patients[J]. Acta Pharm Sinica, 2012, 47(7): 878-883.
6. 侯明明, 侯颖, 宋洪涛, 等. 肾移植患者CYP3A4基因多态性对他克莫司疗效和不良反应的影响[J]. 中国药房, 2010, 21(26): 2427-2429.
HOU Mingming, HOU Ying, SONG Hongtao, et al. Effects of CYP3A4 gene polymorphism on tacrolimus efficacy and adverse reactions in patients with renal transplantation[J]. China Pharmacy, 2010, 21(26): 2427-2429.
7. 李丹滢, 陈燕华, 方芸. CYP3A4/5单倍体将影响他克莫司血药谷浓度[A]//第13次临床药理大会论文汇编, 2012: 149-153.
LI Danying, CHEN Yanhua, FANG Yun. CYP3A4/5 haploid will affect the blood trough concentration of tacrolimus[A]//Thirteenth Times of Clinical Pharmacology Symposium Proceedings, 2012: 149-153.
8. 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): 614-624.
9. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression[J]. Nat Genet, 2001, 27(4): 383-391.

10. Goto M, Masuda S, Kiuchi T, et al. CYP3A5*1-carrying graft liver reduces the concentration/oral dose ratio of tacrolimus in recipients of living-donor liver transplantation[J]. *Pharmacogenetics*, 2004, 14(7): 471-478.
11. Zheng H, Zeevi A, Schuetz E, et al. Tacrolimus dosing in adult lung transplant patients is related to cytochrome P4503A5 gene polymorphism[J]. *J Clin Pharmacol*, 2004, 44(2): 135-140.
12. Macphree IA, Fredericks S, Mohamed M, et al. Tacrolimus pharmacogenetics: the CYP3A5*1 allele predicts low dose-normalized tacrolimus blood concentrations in whites and South Asians[J]. *Transplantation*, 2005, 79(4): 499-502.
13. Uesugi M, Masuda S, Katsura T, et al. Effect of intestinal CYP3A5 on postoperative tacrolimus trough levels in living-donor liver transplant recipients[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2006, 16(2): 119-127.
14. Wei-lin W, Jing J, Shu-sen Z, et al. Tacrolimus dose requirement in relation to donor and recipient ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms in Chinese liver transplant patients[J]. *Liver Transpl*, 2006, 12(5): 775-780.
15. Yu S, Wu L, Jin J, et al. Influence of CYP3A5 gene polymorphisms of donor rather than recipient to tacrolimus individual dose requirement in liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2006, 81(1): 46-51.
16. Zhao Y, Song M, Guan D, et al. Genetic polymorphisms of CYP3A5 genes and concentration of the cyclosporine and tacrolimus[J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(1): 178-181.
17. 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*, 2011, 15(31): 5717-5721.
LIU Qiyu, LI Li, LI Xiaoyan, et al. Influence of ABCB1 polymorphisms on tacrolimus dosage requirements in patients following liver transplantation[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2011, 15(31): 5717-5721.
18. 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: 637.
19. 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): 441-448.
20. 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): e109464.
21. Wang CY, She JX. SUMO4 and its role in type 1 diabetes pathogenesis[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008, 24(2): 93-102.
22. Gu X, Ke S, Liu D, et al. Role of NF-kappaB in regulation of PXR-mediated gene expression: a mechanism for the suppression of cytochrome P-450 3A4 by proinflammatory agents[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(26): 17882-17889.
23. Tsujimoto M, Hirata S, Dan Y, et al. Polymorphisms and linkage disequilibrium of the OATP8 (OATP1B3) gene in Japanese subjects[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2006, 21(2): 165-169.
24. Seithel A, Glaeser H, Fromm MF, et al. The functional consequences of genetic variations in transporter genes encoding human organic anion-transporting polypeptide family members[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4(1): 51-64.
25. Miura M, Satoh S, Inoue K, et al. Influence of SLCO1B1, 1B3, 2B1 and ABCC2 genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007, 63(12): 1161-1169.
26. Boivin AA, Cardinal H, Barama A, et al. Influence of SLCO1B3 genetic variations on tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2013, 28(3): 274-277.
27. 王金平, 李澎瀛, 李雯, 等. 基于孕烷X受体基因多态性指导肾移植受者他克莫司的个体化用药[J]. *中国药房*, 2013, 24(22): 2049-2050.
WANG Jinping, LI Penghao, LI Wen, et al. Guidance for individual administration of tacrolimus in kidney-transplanted patients according to pregnane X receptor genetic polymorphism[J]. *China Pharmacy*, 2013, 24(22): 2049-2050.

本文引用: 李欢, 周玉生, 李荣. 药物基因组学影响肾移植术后他克莫司疗效的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(4): 868-871. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.04.037

Cite this article as: LI Huan, ZHOU Yusheng, LI Rong. Research progress of pharmacogenomics on the curative effect of tacrolimus after renal transplantation[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(4): 868-871. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.04.037