

肝肾移植患者 CYP3A5 和 MDR1 基因多态性与他克莫司浓度/剂量比的关系

孙家钰¹, 王宪刚^{1,2}, 邹远高³, 王艳萍⁴, 梁德荣¹, 梁茂植¹, 苗佳^{1△}

1. 四川大学华西医院 国家药物临床试验机构(成都 610041); 2. 内江市第一人民医院 呼吸内科(内江 641000);
3. 四川大学华西医院 医学实验科 免疫药理实验室(成都 610041); 4. 四川大学华西医院 肿瘤分子诊断实验室(成都 610041)

【摘要】 目的 研究肝肾移植患者细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 3A5 和多耐药 (multidrug resistance 1, MDR1) 基因多态性与他克莫司浓度/剂量比 (C/D 值) 的关系, 探讨指导临床个体化用药的可行性。方法 采用酶扩大免疫法测定 60 例肝肾移植患者他克莫司稳态谷浓度, 以单位体质量服药日剂量校正血药浓度为浓度/剂量比 (C/D 值); 采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (RT-PCR) 法检测患者 CYP3A5 A6986G 和 MDR1 C3435T、G2677T/A 及 T1236C 的单核苷酸多态性 (SNPs), 比较不同基因型患者之间他克莫司 C/D 值。结果 携带 CYP3A5 *1/*1 型者 5 例, *1/*3 22 例, *3/*3 33 例, 凡携带有 *1 等位基因者的 C/D 值 (130.40±53.94) 明显低于 *3/*3 型患者的 C/D 值 (198.12±90.80, $P<0.01$)。MDR1 基因 C3435T 位点 C/C 型 22 例, C/T 型 23 例, T/T 型 15 例; T1236C 位点 T/T 型 8 例, T/C 型 32 例, C/C 型 20 例; G2677T/A 位点 G/G 型 9 例, G/T 型 24 例, G/A 型 5 例, T/A 型 8 例, T/T 型 14 例, A/A 型 0 例。MDR1 的 T1236C、G2677T/A 和 C3435T 各基因型的他克莫司 C/D 值未发现明显差异。结论 CYP3A5 A6986G 基因多态性可以作为他克莫司个体化用药的依据, CYP3A5 *3/*3 携带者较携带有一条 CYP3A5 *1 等位基因的患者可减少他克莫司的给药剂量。MDR1 的 T1236C、G2677T/A 和 C3435T 基因多态性与他克莫司血药浓度之间的关系尚需扩大样本量进一步研究。

【关键词】 他克莫司 细胞色素 P450 3A5 多耐药基因 1 P-糖蛋白 单核苷酸多态性

Association of CYP3A5 and MDR1 Genetic Polymorphisms with the Blood Concentration of Tacrolimus in Chinese Liver and Renal Transplant Recipients SUN Jia-yu¹, WANG Xian-gang^{1,2}, ZOU Yuan-gao³, WANG Yan-ping⁴, LIANG De-rong¹, LIANG Mao-zhi¹, MIAO Jia^{1△}.

1. Institute of Drug Clinical Trial, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Respiratory Medicine, the First People's Hospital of Neijiang, Neijiang 641000, China; 3. Immunopharmacology laboratory of Medical Experiments Division, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Tumor Molecular Diagnostic Laboratory, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: miaosiyi1971@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the association of CYP3A5 and MDR1 genetic polymorphisms with the concentration/dose (C/D) ratio of tacrolimus for the feasibility of individualized medication. **Methods** The concentration of tacrolimus was detected by enzyme-multiplied immunoassay technique, and was adjusted by weight and dosage to C/D ratios. The single nucleotide polymorphisms of CYP3A5 A6986G and MDR1 C3435T, G2677T/A, T1236C were determined by TaqMan[®] RT-PCR. The differences of C/D ratio were compared among all of the genotype groups. **Results** There were 5 cases with CYP3A5 *1/*1, 22 cases with CYP3A5 *1/*3, and 33 cases with CYP3A5 *3/*3. The C/D ratios of the patients with at least one CYP3A5 *1 allele (130.40±53.94) was significantly lower than those with CYP3A5 *3/*3 (198.12±90.80) ($P<0.01$). For MDR1, there were 22, 23 and 15 recipients carried C/C, C/T and T/T respectively in C3435T, and 8, 32 and 20 recipients carried T/T, T/C and C/C respectively in T1236C. The carriers with G/G, G/T, G/A, T/A, T/T were 9, 24, 5, 8 and 14 respectively in G2677T/A. No significant difference was found in the C/D ratios of tacrolimus among different MDR1 genotypes. **Conclusions** Determination of CYP3A5 genotype could help individualize tacrolimus dose regimen prospectively. The patients with CYP3A5 *3/*3 require less dose of tacrolimus to reach the same concentrations comparing with the patients with at least one CYP3A5 *1 allele.

【Key words】 Tacrolimus Cytochrome P450 3A5 Multidrug resistance 1 P-glycoprotein Single nucleotide polymorphisms

免疫抑制剂的应用可以大大提高器官移植的成功率,他克莫司是近年来运用最广泛的免疫抑制剂之一。它作为钙通道拮抗剂^[1],通过阻断 Ca^{2+} 依赖性 T 细胞活化途径而发挥强大的免疫抑制作用,广泛应用于肝、肾等器官移植术后抗排斥反应^[2]。但是,他克莫司狭窄的治疗窗和血药浓度显著的个体差异严重影响了其临床应用^[3],较低的血药浓度会导致排斥反应,太高的血药浓度则易出现术后感染、药物性肾毒性等不良反应。

研究显示,他克莫司是细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP)3A5 编码的药物代谢酶 CYP3A5 的底物和多药耐药 (multidrug resistance 1, MDR1) 基因编码的 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 的转运底物^[4]。不同个体间 CYP3A5 和 MDR1 的基因多态性,可能是造成药物代谢酶 CYP3A5 和 P-gp 的表达水平以及生物活性差异,进而影响他克莫司血药浓度的主要原因。许多研究者通过对不同 CYP3A5 和 MDR1 基因型的移植患者他克莫司浓度的比较研究,试图探讨以基因型作为一种预示指标,指导临床个体化应用他克莫司的可行性。但是,目前的研究结果尚不统一。

本研究以 60 例 2009 年在四川大学华西医院行肝肾移植术的患者作为研究对象,通过检测患者他克莫司的稳态谷浓度,及其 CYP3A5 A6986G 和 MDR1 C3435T、G2677T/A 和 T1236C 的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs), 考察 CYP3A5 和 MDR1 基因多态性与肝肾移植患者他克莫司浓度/剂量比的关系,为临床个性化用药提供依据。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

V-Twin-B 他克莫司浓度检测仪 (德国 DADE BEHRIN 公司); Bio-red IQ4 Real-time PCR 仪 (美国 Bio-red 公司); 1500 多功能酶标仪 (美国 Thermo 公司)。Emit 2000 Tacrolimus Assay (SA070452 Dade Bethring Syva); TIANamp Genomic DNA Kit, 批号: 080530; TaqMan Genotyping Master Mix, Lot # No. 080926, ABI 公司提供; TaqMan Drug Metabolism Genotyping Assays, Product P/N 4362291, ABI 公司提供; 无水乙醇, 分析纯, 批号: 20080625 (成都科龙化工试剂厂)。

1.2 对象

选择 2009 年在四川大学华西医院接受肝肾移

植术患者 60 例, 其中肝移植 30 例, 肾移植 30 例, 男性 49 例, 女性 11 例; 年龄 19~65 岁, 平均 43.64 岁。均为首次行同种异体移植术, 供肾热缺血时间均 < 8 min, 冷缺血时间均 < 12 h, 供肝热缺血时间均 < 5 min, 冷缺血时间均 < 8 h; 供受者之间 HLA 配型错配点均在 3 个以下; 患者在移植术 1 月后肝、肾功能均稳定。均采用甲基泼尼松龙 (MP) + 骁悉 (MMF) + 他克莫司三联免疫抑制治疗, 术后常规给予 MP 0.5 g/d 静滴, 于第 4 d 改口服强的松 80 mg/d, 以后每日递减 10 mg/d 至 20 mg/d 维持, 术后 3 月降至 15 mg/d; MMF 1.0 g, Bid; 他克莫司在术后初始剂量 0.15 mg/(kg·d), 分早晚 8 点两次口服, 以后根据目标浓度调整他克莫司剂量, 一般术后 1 月内血药谷值浓度控制在 15~20 ng/L, 2~3 月内血药谷值浓度控制在 10~15 ng/L, 4 月后血药谷值浓度控制在 5~10 ng/L。

1.3 急性排斥反应 (ACR) 诊断标准^[5,6]

肾移植 ACR: 突发高热 (37.5~38.5 °C), 移植肾处胀痛, 伤口渗液或腹腔引流液增多, 体质量增加, 尿量锐减或血尿; 血清肌酐急剧升高超过原有水平 25%; 彩超检查提示移植肾血管阻力升高、锥体长大; 大剂量 MP 0.5~1.0 g/d 冲击治疗症状缓解; 移植肾穿刺活检证实为 ACR。

肝移植 ACR: 除临床观察、生化检查、影像学检查外, 主要依据 Banff 标准病理学检查。排斥活动指数 (RAI) 总积分为 9 分。RAI 小于 3 分为非确定型 ACR; 3~4 分为轻度 ACR; 5~7 分为中度 ACR; 8~9 分为重度 ACR。

1.4 试验方案

移植术后早期患者, 口服固定剂量他克莫司达 5 个半衰期 (半衰期为 30 h 左右) 后, 也就是口服他克莫司 6 d 后, 在下次晨服药前抽取静脉血 3 mL, EDTA 抗凝。2 mL 用于测定他克莫司谷浓度, 1 mL 用于基因组 DNA 提取。

1.5 他克莫司血药浓度测定及校正

采用酶扩大免疫法 (EMIT) 测定浓度。取患者 EDTA 抗凝全血 0.1 μL 于一离心管内, 加入 0.4 μL 甲醇和沉淀剂, 立即漩涡混匀, 反应 7 min 后, 12 000 r/min 离心 8 min, 转上清液于测定管中, 上机检测他克莫司的血药浓度。由于每位患者的服药剂量不同, 故以他克莫司浓度/剂量比值 (C/D 值) 对血药浓度进行校正, 即 C/D 值 = 他克莫司血药浓度 (ng/mL) / 患者每日单位体质量的服药剂量 [mg/(kg·d)]。

1.6 SNPs 检测

采用 TIANamp Genomic DNA Kit 试剂盒提取患者全血标本的基因组 DNA, 用紫外分光光度法测定 DNA 浓度与纯度。采用美国 ABI 公司的 TaqMan[®] Real-Time PCR 检测 CYP3A5 A6986G 和 MDR1 C3435T、G2677T/A 和 T1236C 的单核苷酸多态性, PCR 扩增引物和探针荧光染料及序列见表 1。每个反应体系加入 12.5 μ L Genotyping Master Mix、1.25 μ L Primer/probe mix、6.25 μ L 超纯水、5 μ L DNA 样品(含 DNA 约为 3~20 ng), 空白对照加入超纯水 5 μ L, 使每个反应体系总容积为 25 μ L。2 000 r/min, 离心 2 min, 彻底去除 PCR 管内小气泡后进样检测。PCR 反应条件为: 95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min, 92 $^{\circ}$ C 变性 15 s, 60 $^{\circ}$ C 复性、延伸 90 s, 50 个循环。采用 BIO-RAD 的 CFX Manager[™] 软件判读 PCR 扩增曲线和 SNP 分型。分型结果经基因测序确证。

1.7 统计学方法

正态计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 分类指标描述各类的例数及百分比。多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用两样本均数比较的 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 他克莫司血药浓度分析

所有患者他克莫司平均血药谷浓度为 (7.00 ± 3.35) ng/mL, 平均 C/D 值为 167.65 ± 83.12 。肝、肾移植患者他克莫司的 C/D 值比较差异无统计学意义 $[(158.16 \pm 83.62)$ vs. (177.14 ± 82.95) , $P > 0.05$], 故可以合并肝肾移植患者, 考察基因多态性与他克莫司 C/D 值的关系。男、女患者的他克莫司 C/D 值差异亦无统计学意义 $[(174.65 \pm 86.89)$ vs. (136.45 ± 56.74) , $P > 0.05$]

2.2 CYP3A5、MDR1 基因的 SNPs 研究

表 1 PCR 扩增引物和 TaqMan 探针荧光序列及染料

Table 1 Primer sequence, sequence and reporter dye of TaqMan probe

Gene name	SNPs	Primer sequence	Reporter dye	Probe sequence
CYP3A5	6986 A>G	F: 5'-CATCAGTTAGTAGACAGATGA-3'	VIC	5'-ATGTGGTCCAAACAGGGAAGAGATA[T]-3'
		R: 5'-GGTCCAAACAGGGAAGAAATA-3'	FAM	5'-TGAAAGACAAAAGAGCTCTTTAAAG-3'
MDR1	3435 C>T	F: 5'-TGCTGGTCCTGAAGTTGATCTGTGAAC-3'	VIC	5'-TGTTGGCCTCCTTTGCTGCCCTCAC[A]-3'
		R: 5'-ACATTAGGCAGTGACTCGATGAAGGCA-3'	FAM	5'-TGTTGGCCTCCTTTGCTGCCCTCAC[G]-3'
	2677 G>A	F: 5'-TGCAGGCTATAGGTTCCAGG-3'	VIC	5'-ATCTCTTCTGTGACACCACCCGGC-3'
		R: 5'-TTTAGTTTGACTCACCTTCCCG-3'	FAM	5'-TATTTAGTTTGACTCACCTTCCAG[C]-3'
	2677 G>T	F: 5'-TGCAGGCTATAGGTTCCAGG-3'	VIC	5'-ACCTTCTAGTTCTTTCTTATCTTTTC-3'
		R: 5'-TTTAGTTTGACTCACCTTCCCG-3'	FAM	5'-TATTTAGTTTGACTCACCTTCCAG[T]-3'
1236 T>C	F: 5'-TCTTTGTCACCTTATCCAGC-3'	VIC	5'-ACCTTCTAGTTCTTTCTTATCTTTTC-3'	
	R: 5'-TCTCACCATCCCCTCTGT-3'	FAM	5'-TATTTAGTTTGACTCACCTTCCAG[A]-3'	
			VIC	5'-GCCACTCTGCACCTTCAGGTTCCAG[A]-3'
			FAM	5'-CCCTTCAAGATCTACCAGGACGAGT-3'
			FAM	5'-GCCACTCTGCACCTTCAGGTTCCAG[G]-3'
			FAM	5'-CCCTTCAAGATCTACCAGGACGAGT-3'

基因分型结果显示: CYP3A5 *1/*1 野生型纯合子的患者 5 例, 杂合子 CYP3A5 *1/*3 为 22 例, 突变型纯合子 CYP3A5 *3/*3 为 33 例。MDR1 C3435T 基因的 C/C 型患者 22 例, C/T 型患者 23 例, T/T 型患者 15 例。MDR1 T1236C 基因的 T/T 型患者 8 例, T/C 型患者 32 例, C/C 型患者 20 例。MDR1 G2677T/A 基因的 GG 型患者 9 例, G/T 型患者 24 例, G/A 型 5 例, T/A 型 8 例,

T/T 型 14 例, A/A 型 0 例。CYP3A5、MDR1 基因突变频率见表 2。

2.3 SNPs 与他克莫司 C/D 值的关系

对 CYP3A5 3 种不同基因型患者的他克莫司 C/D 值进行比较, C/D 值由低到高依次为 *1/*1 型、*1/*3 型和 *3/*3 型。方差分析结果显示, *1/*1 型与 *3/*3 型患者 ($P=0.015$)、*1/*3 型与 *3/*3 型 ($P=0.006$) 患者之间的他克莫司

表 2 CYP3A5、MDR1 基因的 SNPs 突变频率[例数(%)]

Table 2 Genotype frequency and allele frequency of the CYP3A5, MDR1 [case (%)]

SNPs	Genotype frequency	Allele frequency
CYP3A5 6986 A>G	AA 5 (8.33)	A 32 (26.67)
	AG 22 (36.67)	G 88 (73.33)
	GG 33 (55.00)	
MDR1 3435 C>T	CC 22 (36.67)	C 67 (55.83)
	CT 23 (38.33)	T 53 (44.17)
	TT 15 (25.00)	
MDR1 2677 G>T/A	GG 9 (15.00)	G 47 (39.17)
	GT 24 (40.00)	
	GA 5 (8.33)	
	TA 8 (13.33)	T 60 (50.00)
	TT 14 (23.33)	A 13 (10.83)
MDR1 1236 T>C	AA 0 (0.00)	
	TT 8 (13.33)	T 48 (40.00)
	TC 32 (53.33)	C 72 (60.00)
	CC 20 (33.33)	

C/D 值差异有统计学意义;因 *1/*3 型杂合子患者携带有 *1 等位基因,保留了部分功能,故将 *1/*1 型和 *1/*3 型患者的数据合并后与 *3/*3 型纯合子患者数据比较,差异亦有统计学意义($P=0.001$)。采用方差分析对 MDR1 C3435T、T1236C、G2677T/A 基因野生型、突变杂合子、变异型患者数据进行比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),因杂合子患者可能有部分野生型患者的功能,故对杂合子和野生型患者的数据合并与变异型患者的数据比较,结果显示差异仍无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 CYP3A5、MDR1 不同基因型患者的他克莫司 C/D 值比较

Table 3 Tacrolimus C/D ratio in the different CYP3A5, MDR1 genotyping individual

Gene	SNPs	Genotype	Tacrolimus C/D ratio [ng/mL per mg/(kg·d)]	
CYP3A5	A6986G	*1/*1	86.28±18.95 [#]	
		*1/*3	140.43±54.49 [#]	
		*3/*3	198.12±90.80	
		*1/*1+*1/*3	130.40±53.97 [#]	
MDR1	C3435T	CC	167.64±74.75	
		CT	169.35±95.34	
		TT	165.07±80.28	
		CC+CT	168.51±84.92	
	T1236C	TT	166.17±101.96	
		TC	166.26±87.39	
		CC	170.50±71.79	
		TT+TC	166.24±89.09	
		G2677T/A	GG	200.12±77.43
			GT+GA	157.58±90.63
	TT+AA+TA	167.64±74.75		
	GG+GA+GT	167.66±88.59		

[#] $P<0.05$, vs. genotype *3/*3

2.4 SNPs 与不良反应的关系

60 例患者中 3 例发生 ACR,其 CYP3A5 基因

型均为 CYP3A5 *1/*3;7 例发生术后感染,其中 5 例为 CYP3A5 *3/*3 携带者,2 例为 CYP3A5 *1/*3 携带者。且 CYP3A5 *3/*3 携带者他克莫司不良反应发生率为 15.15%(5/33),较 CYP3A5 *1/*3 携带者的不良反应发生率 9.10%(2/22)和 CYP3A5 *1/*1 携带者的不良反应发生率 0.00% 高。3 例发生 ACR 患者的 MDR1 C3435T 的基因型分别为 C/T、C/T、T/T,MDR1 T1236C 的基因型分别为 T/C、T/C、C/C,MDR1 G2677T/A 的基因型分别为 G/T、G/T、T/T。7 例发生术后感染患者的 MDR1 C3435T 的基因型 1 例 C/C,3 例 C/T,3 例 T/T;MDR1 T1236C 的基因型 1 例 T/T,3 例 T/C,3 例 C/C;MDR1 G2677T/A 的基因型 3 例 G/T,3 例 G/A,1 例 T/T。

3 讨论

SNPs 是基因组水平上由单个核苷酸变异引起的 DNA 序列多态性,在人群中的发生频率大于 1%,占有所有已知多态性的 90% 以上。正是由于这些 SNPs 的存在,导致了群体与群体之间、个体与个体之间对疾病的易感性和药物敏感性等的差异^[7]。开展对人类基因组 SNPs 的研究,将为研究人类群体遗传学特征、多基因病和复杂性疾病如肿瘤、糖尿病、心血管疾病、自身免疫性疾病等的相关基因以及个体化用药提供科学基础。

本试验检测了 60 例患者的 CYP3A5、MDR1 基因的 SNPs,结果显示 CYP3A5 A6986G 突变频率为 73.33%;MDR1 基因的 C3435T 的突变频率为 44.17%,T1236C 的突变频率为 60.00%,G2677T/A 中 T 的突变频率为 50.00%,A 的突变频率为 10.83%,这与 2007 年 Li 等^[8] 研究报道一致。

他克莫司为脂溶性药物,首过效应明显,平均口服生物利用度为 4%~89%。其个体间差异最主要的原因在于肝脏以及肠道 CYP3A 亚家族的代谢和肠黏膜 P-gp 的“抗吸收作用”等^[8]。

CYP3A5 6986A>G 突变导致 CYP3A5 蛋白质的剪接缺陷使其失去蛋白酶功能。只有携带至少一个 *1 等位基因的个体才能表达 CYP3A5 蛋白^[3,9]。本研究发现 60 例肝肾移植患者的 CYP3A5 基因多态性与他克莫司 C/D 值有关。CYP3A5 *1/*1 和 CYP3A5 *1/*3 基因型患者 C/D 值明显低于 CYP3A5 *3/*3 基因型患者,与文献^[10] 报道相符。同时,临床资料显示,CYP3A5 *3/*3 携带

者他克莫司不良反应发生率(15.15%)较 CYP3A5 * 1/* 3 携带者发生率(9.10%)和 CYP3A5 * 1/* 1 携带者发生率(0.00%)高,但由于样本量不够,ACR 和术后感染的发生率与患者基因型的关系需进一步扩大样本量研究加以证实。

P-gp 在他克莫司的吸收和首过清除中发挥重要作用。Masuda 等^[11]对 104 例肝移植术患者研究发现,肠道 MDR1 的 mRNA 表达水平会显著影响他克莫司的清除率,但他们认为 MDR1 的 C3435T 和 G2677T/A 基因多态性与 MDR1 的表达水平以及他克莫司的 C/D 值之间无明显相关性。而国内有文献^[12]报道 50 例肝移植患者术后 1 月 MDR1 基因 C3435T CC 型受体他克莫司的 C/D 值显著低于 CT 和 TT 型。Wang 等^[13]对 91 例无 CYP3A5 表达的肺移植患者的 MDR1 的 3 种 SNP 进行单倍型分析,在移植后的 1 个月、3 个月、1 年均发现 CGC-CGC 患者 L/D(level/dose)值明显低于 CGC-TTT 和 TTT-TTT 单倍型患者(L/D 值分别为 1.45、3.10、3.97 ng/mL per mg/d)。但也有相关研究并未发现 MDR1 基因单倍型和他克莫司的剂量相关性^[14,15]。MDR1 基因多态性对他克莫司血药浓度的影响尚存争议。

本研究结果显示 MDR1 的 C3435T、T1236C、G2677T/A 的基因多态性与他克莫司的 C/D 值之间无明显关系,这与目前国内外某些研究结果相符。但这也可能与本研究样本量不足、P-gp 在体内多个器官表达、底物种类多样且作用过程复杂、各底物之间相互作用有关;也可能由于患者不同的病理生理状态、种族因素以及 SNPs 未知的遗传连锁突变等多种因素影响。

综上所述,本研究结果证实了肝肾移植患者 CYP3A5 * 3 基因多态性与他克莫司 C/D 值有关,CYP3A5 * 1 等位基因携带者的 C/D 值明显低于 CYP3A5 * 3/* 3 携带者的 C/D 值,而 MDR1 C3435T、G2677T/A 和 T1236C 的基因多态性与他克莫司的 C/D 值之间尚未发现相关性。因此,临床上可以通过分析患者的遗传背景,根据药物代谢相关酶基因多态性对药物血药浓度的影响,预先合理调整免疫抑制剂的应用剂量,实现他克莫司的临床个体化应用,从而尽可能减少排斥反应和不良反应的发生,提高患者生存质量。MDR1 的基因多态性与他克莫司的相关性的研究还需要通过扩大样本量和完善相关研究设计方法以及考虑药物代谢酶和转

运体其它基因的 SNPs 连锁突变等因素进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, *et al.* Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs*,2003;63(12):1247-1297.
- 2 金 昭,蔡卫民. 他克莫司基因组学在肝移植的应用和研究进展. *中国临床药理学杂志*,2008;24(2):165-168.
- 3 Macphee IAM, Fredericks S, Tai T, *et al.* Tacrolimus pharmacogenetics polymorphisms associated with expression of cytochrome P4503A5 and P-glycoprotein correlate with dose requirement. *Transplantation*,2002;74(11):1486-1489.
- 4 Kuypers DIL. Immunosuppressive drug monitoring—what to use in clinical practice today to improve renal graft outcome. *Transpl Int*,2005;23(18):140-150.
- 5 张 智,陈 洁. 肾移植术后急性排斥反应的诊断进展. *实用医学杂志*,2012;28(16):2669-2670.
- 6 陈佑江. 肝移植急性与超急性排斥反应. *器官移植内科学杂志*,2009;4(3):161-163.
- 7 Davidson S. Research suggests importance of haplotypes over SNPs. *Nat Biotechnol*,2000;18(11):1134-1135.
- 8 Li D, Zhang GL, Lou YQ, *et al.* Genetic polymorphisms in MDR1 and CYP3A5 and MDR1 haplotype in mainland Chinese Han, Uygur and Kazakh ethnic groups. *J Clin Pharm Ther*, 2007;32(1):89-95.
- 9 Mancinelli LM, Frassetto L, Floren LC, *et al.* The pharmacokinetics and metabolic disposition of tacrolimus: a comparison across ethnic groups. *Clin Pharmacol Ther*,2001; 69(1):24-31.
- 10 Zhang X, Liu ZH, Zheng JM, *et al.* Influence of CYP3A5 and MDR1 polymorphisms on tacrolimus concentration in the early stage after renal transplantation. *Clin Transplant*,2005;19(5): 638-643.
- 11 Masuda S, Goto M, Okuda M, *et al.* Initial dosage adjustment for oral administration of tacrolimus using the intestinal MDR1 level in living-donor liver transplant recipients. *Transplant Proc*,2005;37(4):1728-1729.
- 12 Wang WL, Jin J, Zheng SS, *et al.* Tacrolimus dose requirement in relation to donor and recipient ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms in Chinese liver transplant patients. *Liver Transplant*,2006;12(5):775-780.
- 13 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 nonexpressors. *Transplant Immunol*,2006;15(3):235-240.
- 14 Haufroid V, Mourad M, Van KV, *et al.* The effect of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on cyclosporine and tacrolimus dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients. *Pharmacogenetics*, 2004; 14 (3):147-154.
- 15 Mai I, Perloff ES, Bauer S, *et al.* MDR1 haplotypes derived from exons 21 and 26 do not affect the steady-state pharmacokinetics of tacrolimus in renaltransplant patients. *Br J Clin Pharmacol*,2004;58(5):548-553.

(2012-12-21 收稿,2013-04-29 修回)

编辑 吕 熙