

[文章编号] 1007-3949(2011)19-01-0055-06

• 临床研究 •

肾移植后高血压人群中 CYP3A4 * 1G、CYP3A5 * 3和 MDR1 C3435T 基因多态性对氨氯地平降压疗效的影响

文 娟, 黄志军, 袁 洪, 邢晓为, 赵秋平, 席兰艳

(中南大学湘雅三医院临床药理中心, 湖南省长沙市 410013)

[关键词] 肾移植; 高血压; 氨氯地平; 基因多态性; CYP3A4 CYP3A5 MDR1

[摘要] 目的 探讨 CYP3A4 * 1G、CYP3A5 * 3和 MDR1 C3435T 基因多态性对肾移植后高血压人群氨氯地平降压疗效的影响。方法 筛选 70 名肾移植后高血压患者并给予氨氯地平 5 mg/d 干预 4 周, 应用 PCR-RFLP 方法检测相关基因型, 根据基因型进行分组, 比较不同基因型高血压患者血压下降水平。结果 3 例自动退出试验, 67 例患者完成试验。经氨氯地平治疗后收缩压和舒张压下降值分别为 18.8 ± 6.9 mmHg 和 12.7 ± 5.4 mmHg 差异有统计学差异 ($P < 0.05$)。CYP3A5 * 3 * 3 基因型舒张压下降幅度 (15.0 ± 5.0 mmHg) 显著高于 CYP3A5 * 1 * 3 基因型 (11.3 ± 5.3 mmHg) 和 CYP3A5 * 1 * 1 基因型 (10.0 ± 4.1 mmHg) ($P < 0.05$), 但三组间收缩压下降幅度差异无显著性 ($P > 0.05$); CYP3A4 * 1G * 1G 基因型携带者舒张压下降幅度 (8.6 ± 4.1 mmHg) 显著低于 CYP3A4 * 1G * 1 基因型 (13.2 ± 5.2 mmHg) 和 CYP3A4 * 1 * 1 基因型 (13.1 ± 5.5 mmHg) ($P < 0.05$), 三组间收缩压下降幅度差异无统计学意义 ($P > 0.05$); MDR1 C3435T 各基因型在治疗前后收缩压和舒张压下降幅度差异均无显著性 ($P > 0.05$); CYP3A4 * 1G 和 CYP3A5 * 3 具有连锁性, 以 GGGG、AAAA、AGAG 基因型最常见, 其中 GGGG 基因型治疗前后舒张压下降幅度高于其他三组 ($P < 0.05$)。结论 在肾移植后高血压治疗中, CYP3A5 * 3 和 CYP3A4 * 1G 基因多态性可影响氨氯地平的降压疗效, CYP3A5 * 3 * 3 基因型的舒张压下降幅度最大, CYP3A4 * 1G * 1G 基因型的舒张压下降幅度最小, CYP3A4 * 1G / CYP3A5 * 3 组成的单倍体中 GGGG 基因型对舒张压下降幅度最大, MDR1 C3435T 未发现与氨氯地平降压疗效相关。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

The Effect of CYP3A4 * 1G, CYP3A5 * 3 and MDR1 C3435T Gene Polymorphism on Anti hypertensive Effect of Amlodipine in Hypertensive Patients After Renal Transplantation

WEN Juan, HUANG Zhijun, YUAN Hong, XING Xiaowei, ZHAO Qiuping and XILan-Yan

(Clinical Pharmacological Center, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410013, China)

[KEY WORDS] Renal Transplantation; Hypertension; Amlodipine; Polymorphism; CYP3A4 CYP3A5 MDR1(ABCB1)

[ABSTRACT] **Aim** To analyse the association of CYP3A4 * 1G, CYP3A5 * 3 and MDR1 C3435T gene polymorphism with the antihypertensive effect of amlodipine. **Methods** A total of 70 patients were screened who were diagnosed as hypertension in the first year after transplantation. The patients were assigned to receive amlodipine (5 mg/d) for 4 weeks. PCR-RFLP were applied to detect CYP3A4 * 1G, CYP3A5 * 3 and MDR1 C3435T gene polymorphism, and antihypertensive effects were analyzed according to genotype. **Results** After 4-weeks treatment, mean reductions in systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were 18.8 ± 6.9 mmHg and 12.7 ± 5.4 mmHg respectively ($P < 0.05$). Patients with CYP3A5 * 3 * 3 genotype (15.0 ± 5.0 mmHg) had higher DBP reduction than those with CYP3A5 * 1 * 3 (11.3 ± 5.3 mmHg) and CYP3A5 * 1 * 1 genotype (10.0 ± 4.1 mmHg) ($P < 0.05$). No significant relationship was found between CYP3A5 * 3 gene polymorphism and SBP reduction ($P > 0.05$); Patients with CYP3

[收稿日期] 2010-10-21

[作者简介] 文娟, 博士研究生, 研究方向为高血压病个体化治疗, E-mail 为 whitesnow1984wen@163.com。通讯作者袁洪, 博士, 教授, 研究方向为高血压病个体化治疗, E-mail 为 yuanhong01@vip.sina.com。黄志军, 博士研究生, 研究方向为心血管病基因治疗。

A^{4*} 1G^{*} 1G genotype (8.6 ± 4.1 mmHg) had lower DBP reduction than those with CYP3A^{4*} 1G^{*} 1 genotype (13.2 ± 5.2 mmHg) and CYP3A^{4*} 1^{*} 1 genotype (13.1 ± 5.5 mmHg) ($P < 0.05$). No significant relationship was found between CYP3A^{5*} 3 gene polymorphism and SBP reduction ($P > 0.05$); And no significant relationship was found between MDR1 C3435T and BP reduction ($P > 0.05$). A linkage disequilibrium exists between CYP3A^{4*} 1G and CYP3A^{5*} 3 allele. GGGG, AAAA and AGAG were the most common combination. Patients with GGGG genotype can reach higher DBP reduction than other ones. **Conclusion** CYP3A^{5*} 3 and CYP3A^{4*} 1G gene polymorphisms can affect antihypertensive effect of an lodipine in hypertensive patients after renal transplantation. DBP reduction in patients with CYP3A^{5*} 3^{*} 3 genotype is higher, and DBP reduction in patients with CYP3A^{4*} 1G^{*} 1G genotype is lower compared with other genotypes. Patients with GGGG genotype have higher DBP reduction in all the haplotypes composed by CYP3A^{4*} 1G and CYP3A^{5*} 3. MDR1 3435T gene polymorphism was not found to be related to the effect.

肾移植后高血压 (post-transplantation hypertension, PTH) 是肾移植后常见的并发症, 发生率高达 60% ~ 85%^[1]。PTH 与移植受者肾功能损伤、心血管疾病发生率及病死率密切相关, 也是导致移植肾慢性排斥的一个重要的非免疫性因素, 对移植肾长期存活可产生重要影响。但目前 PTH 的血压控制个体差异较大, 具体机制不明。氨氯地平是 PTH 人群中常用的降压药, 主要通过 CYP3A4/CYP3A5 代谢和 P 糖蛋白转运, 有研究证实 CYP3A^{5*} 3 及 P 糖蛋白的编码基因 MDR1 相关基因多态性与钙拮抗剂的代谢和转运个体差异有关^[2,3], 但是否影响 PTH 人群的降压疗效尚有待进一步研究。本研究拟从 CYP3A4、CYP3A5 和 MDR1 基因多态性来探讨 PTH 患者中氨氯地平疗效个体差异的相关机制。

1 对象与方法

1.1 病例选择

收集湘雅三医院 2004 年 1 月 ~ 2007 年 9 月肾移植后患者, 入选标准为: ①年龄 18 ~ 60 岁; ②诊断为高血压 (收缩压 ≥ 140 mmHg 或/和舒张压 ≥ 90 mmHg 或需要服用降压药物); ③肾移植后拟采用他克莫司/环孢素 + 霉酚酸酯 + 糖皮质激素的免疫抑制方案。排除标准: ①术前群体反应性抗体 (PRA) $> 30\%$; ②多器官移植和二次移植; ③肾动脉狭窄所致高血压; ④严重的瓣膜性心脏病、心肌病、6 个月内不稳定型心绞痛、经皮经腔冠状动脉成形术或冠状动脉旁路术后; ⑤伴有严重肝肾功能障碍; ⑥有胃肠道疾患影响药物吸收; ⑦对研究药物有过敏反应史患者; ⑧正在服用避孕药或有可能妊娠的妇女; ⑨治疗期须合用其他可能影响他克莫司/环孢素代谢的药物的患者。共有 70 例患者自愿参加试验并签署知情同意书, 其中男 40 例, 女 30 例。

1.2 给药方法及疗效判断标准

给予等剂量的苯磺酸氨氯地平 (5 mg/片, 东瑞

制药有限公司) 降压治疗, 指导患者在每日同一时间 (8:00 ~ 9:00) 服药, 随访当日不服药。给药方案为氨氯地平 5 mg 口服, 一天一次, 共 4 周, 每周随访一次。降压疗效参考卫生部《心血管药物临床指导原则》进行判断: 显效为舒张压下降超过 10 mmHg 并达到正常范围 ($\leq 140/90$ mmHg), 或者虽未降到正常范围, 但已经下降了 20 mmHg 或以上; 有效为舒张压下降不及 10 mmHg 但已达到正常范围, 或者舒张压下降 10 ~ 19 mmHg 但未达到正常范围, 如为收缩性高血压, 收缩压下降 30 mmHg 以上; 无效为未达到以上标准者。

1.3 CYP3A^{4*} 1G 基因多态性检测

抽取静脉血 3 mL EDTA 抗凝, 低渗溶血法分离白细胞, 酚氯仿抽提法提取 DNA。采用聚合酶链反应限制性片长多态性 (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP) 法鉴定基因多态性。设计引物序列^[4], 上游为 5'-CAC CCT GAT GTC CAG CAG AAA CT-3', 下游为 5'-AAT AGA AAG CAG ATG AAC CAG AG CC-3', 由上海生工公司生产。PCR 仪 (Eppendorf 9600 型) 进行 PCR 扩增, 反应条件为 94℃ 预变性 1 min, 94℃ 变性 40 s, 62℃ 退火 40 s, 72℃ 延伸 40 s, 循环 32 次, 最后再 72℃ 延伸 5 min, 产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳进行分析, 出现 287 bp 条带判定为 CYP3A^{4*} 1G 基因。PCR 扩增产物 4 μ L, 加入 RsaI 酶 1 μ L, 10 × buffer 4 μ L, 双蒸馏水 11 μ L, 37℃ 水浴 6 h, 2% 琼脂糖凝胶电泳进行分析 (图 1, Figure 1)。标准 PCR Marker 为 MBI 公司提供, 内切酶由 Fermentas 公司提供。

1.4 CYP3A5 基因多态性检测

提取血白细胞 DNA。设计 PCR 引物^[5], 上游引物 5'-CATGACTTAGTAGACAGATGA-3', 下游引物 5'-GGTCCAAACAGGGAACAAATA-3'。用 PCR 仪进行扩增, 反应条件为 94℃ 预变性 1 min, 94℃ 变性 30 s, 58℃ 退火 45 s, 72℃ 延伸 45 s, 循环 32 次, 最后再

72℃延伸 5 min, 产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳进行分析, 出现 293 bp 条带判定为 CYP3A5 基因。PCR 扩增产物 5 μL, 加入限制性内切酶 Ssp I 酶 1 μL, 10 × buffer 2 μL, 双蒸馏水 12 μL, 37℃水浴 8 h, 2% 琼脂糖凝胶电泳进行分析 (图 2 Figure 2)。

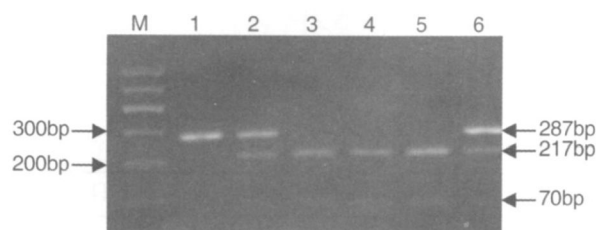


图 1. CYP3A4 *1G PCR-RFLP 电泳图 M 为 DNA 分子量标记, 1 为 CYP3A4 *1G *1G, 2, 6 为 CYP3A4 *1 *1G, 3, 4, 5 为 CYP3A4 *1 *1。

Figure 1. The PCR-RFLP of CYP3A4 *1G

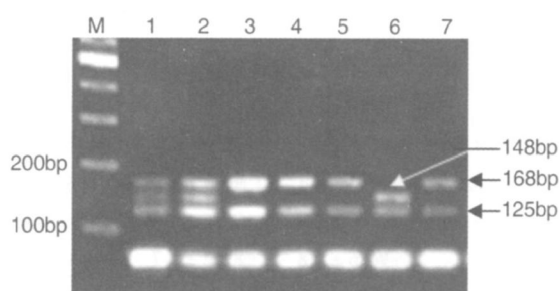


图 2. CYP3A5 *3 PCR-RFLP 的电泳图 M 为 DNA 分子量标记, 1, 2 为 CYP3A5 *1 *3, 3, 4, 5, 7 为 CYP3A5 *3 *3, 6 为 CYP3A5 *1 *1。

Figure 2. The PCR-RFLP of CYP3A5 *3

1.5 MDR1 C3435T 基因多态性检测

提取血白细胞 DNA。设计 PCR 引物^[6], 上游引物 5'-TGT TTT CAG CTG CTT GAT GG-3', 下游引物 5'-AAG GCA TGT ATG TTG GCC TC-3'。用 PCR 仪进行 PCR 扩增, 反应条件为 94℃预变性 1 min, 94℃变性 45 s, 62℃退火 40 s, 72℃延伸 45 s, 循环 32 次, 最后再 72℃延伸 5 min, 产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳进行分析, 出现 197 bp 条带判定为 MDR1 基因。PCR 扩增产物 4 μL, 加入 MboI 酶 1 μL, 10 × buffer 4 μL, 双蒸馏水 11 μL, 37℃水浴 6 h, 2% 琼脂糖凝胶电泳进行分析 (图 3 Figure 3)。

1.6 统计学方法

遗传平衡用 Hardy-Weinberg 平衡定律检验。SPSS11.0 统计软件包处理数据。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后血压比较用重复测量数据的方差检验, 多个样本均数间的两两比较采用最小有意义差

异 t 检验 (LSD- t 检验); 基因型在不同组别间分布用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

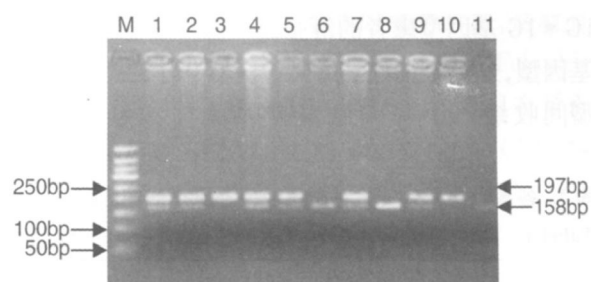


图 3. MDR1 C3435T PCR-RFLP 的电泳图 M 为 DNA 分子量标记, 3, 10 为 MDR1 TT 基因型, 1, 2, 4, 5, 7, 8, 9 为 TC 基因型, 6, 8, 11 为 CC 基因型。

Figure 3. The PCR-RFLP of MDR1 C3435T

2 结果

2.1 整体情况分析

70 例肾移植后高血压患者中 3 例自动退出试验, 67 例患者完成试验, 失访率为 4%; 其中男性 39 例, 女性 28 例, 平均年龄 38.6 ± 11.9 岁, 平均体重 62.6 ± 11.1 kg。CYP3A5* 1* 1 (AA)、CYP3A5* 1* 3 (AG) 和 CYP3A5* 3* 3 (GG) 基因型分别有 8 例 (11.9%)、31 例 (46.3%) 和 28 例 (41.8%); G 等位基因频率 (64.9%) 高于 A 等位基因 (35.1%)。MDR1 CC、MDR1 TC 和 MDR1 TT 基因型分别有 22 例 (32.9%)、28 例 (41.8%) 和 17 例 (25.3%); T 等位基因频率 (46.3%) 低于 C 等位基因 (53.7%)。CYP3A4* 1* 1 (GG)、CYP3A4* 1G* 1 (AG) 和 CYP3A4* 1G* 1G (AA) 基因型分别有 34 例 (50.7%)、26 例 (38.8%) 和 7 例 (10.5%); G 等位基因频率 (70.1%) 高于 A 等位基因 (29.9%)。各基因型频率及等位基因频率分布经检验符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P > 0.05$)。不同基因型患者间年龄、性别、身高、体重、入选收缩压、入选舒张压、体质指数 (body mass index, BMI) 及肝肾功能指标比较差异无统计学意义。

2.2 药物干预后不同基因型和单倍体血压下降值

完成试验的 67 例患者治疗前收缩压和舒张压分别为 151.2 ± 10.1 mmHg 和 99.2 ± 7.6 mmHg 治疗后收缩压和舒张压分别为 132.4 ± 9.8 mmHg 和 86.1 ± 7.3 mmHg 收缩压下降值为 18.8 ± 6.9 mmHg 舒张压下降值为 12.7 ± 5.4 mmHg 收缩压和舒张压治疗前后相比差异有显著性 ($P < 0.05$)。其中

CYP3A5* 3* 3基因型患者舒张压下降幅度显著大于 CYP3A5* 1* 1和 CYP3A5* 1* 3基因型, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但三种基因型间收缩压下降幅度差异无统计学意义 ($P > 0.05$); CYP3A4* 1G* 1G基因型患者的舒张压下降水平低于其他两基因型, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但三种基因型间收缩压下降幅度差异无统计学意义 ($P >$

0.05); MDR1 C3435T各基因型治疗前后收缩压、舒张压下降幅度差异均无显著性 ($P > 0.05$)。CYP3A4* 1G和 CYP3A5* 3组成单倍体进行分型, 以 GGGG、AAAA 和 AGAG 最常见, GGGG 治疗前后舒张压下降幅度高于其他三组, 与 AAAA 组和其他单倍体比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1, Tabel 1)。

表 1. 各基因型和单倍体对氨氯地平降压疗效的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. The effect of different genotype and haplotype on antihypertensive effect of an lodipine

分 组		收缩压 (mmHg)			舒张压 (mmHg)		
		治疗前	治疗后	变化值	治疗前	治疗后	变化值
CYP3A4* 1G	GG	151.8 ± 10.2	134.0 ± 10.0	17.8 ± 7.8	100.4 ± 7.8	86.4 ± 8.0	13.1 ± 5.5
	AG	150.2 ± 11.0	130.3 ± 9.9	19.9 ± 6.4	98.2 ± 7.8	88.3 ± 6.1	13.2 ± 5.2
	AA	151.9 ± 6.1	132.9 ± 8.1	19.0 ± 3.1	96.9 ± 5.4	85.0 ± 6.8	8.6 ± 4.1 ^a
MDR1 C3435T	CC	150.3 ± 8.5	132.3 ± 8.0	18.0 ± 4.6	98.0 ± 8.1	86.6 ± 7.0	11.4 ± 4.6
	TC	152.8 ± 11.2	133.1 ± 11.9	19.7 ± 8.7	99.7 ± 7.2	85.7 ± 7.4	13.0 ± 6.0
	TT	149.7 ± 10.5	131.5 ± 8.6	18.2 ± 6.1	99.7 ± 7.8	85.9 ± 6.3	13.8 ± 5.2
CYP3A5* 3	AA	155.3 ± 6.9	136.8 ± 6.6	18.5 ± 2.6	101.5 ± 5.0	91.5 ± 7.5	10.0 ± 4.1
	AG	150.2 ± 10.3	130.9 ± 9.3	19.4 ± 6.5	97.1 ± 7.4	84.7 ± 8.1	11.3 ± 5.3
	GG	151.1 ± 10.7	132.9 ± 10.9	18.1 ± 8.1	100.7 ± 8.1	85.0 ± 7.6	15.0 ± 5.0 ^a
CYP3A4* 1G / CYP3A5* 3	GG GG	151.6 ± 10.9	133.7 ± 10.9	17.9 ± 8.4	101.1 ± 7.6	85.2 ± 8.0	14.8 ± 5.0
	AA AA	154.0 ± 5.8	136.4 ± 5.9	17.6 ± 4.7	99.6 ± 3.3	90.0 ± 6.3	9.6 ± 4.3 ^b
	AG AG	150.7 ± 11.6	131.0 ± 10.2	19.7 ± 6.7	98.3 ± 7.4	85.6 ± 6.6	12.7 ± 5.2
	其他	150.1 ± 7.4	130.9 ± 8.2	19.2 ± 5.2	96.6 ± 8.8	87.2 ± 7.7	9.4 ± 5.1 ^b

a为 $P < 0.05$ 与其他两种基因型组比较; b为 $P < 0.05$ 与 GGGG 组比较。

2.3 降压总有效率

在 CYP3A5* 3的三种基因型中, GG 基因型组降压总有效率显著高于 AA 型组和 AG 型组 ($P < 0.05$), 但 AA 型组与 AG 型组间比较差异无显著性; MDR1 C3435T 和 CYP3A4* 1G 的各基因型组之间降压总有效率差异无显著性 (表 2 Tabel 2)。

表 2. 各基因型疗效比较

Table 2. Therapeutic effect of different genotype

分 组	基因型	例数	显效 + 有效 (例)	无效 (例)	总有效率
CYP3A4* 1G	GG	34	26	8	76.5%
	GA	26	19	7	73.1%
	AA	7	4	3	57.1%
MDR1 C3435T	CC	22	15	7	68.2%
	TC	28	21	7	75.0%
	TT	17	13	4	76.5%
CYP3A5* 3	AA	8	3	5	37.5%
	AG	31	20	11	64.5%
	GG	28	26	2	92.9% ^a

a $P < 0.05$ 为与 AA 基因和 AG 基因型组比较。

3 讨 论

PTH 是肾移植后十分常见的并发症, 发生率高达 90%, 其发病与移植受者肾功能损伤、心血管疾病发生率及病死率密切相关, 也是导致移植肾慢性排斥的一个重要的非免疫性因素, 对移植肾长期存活可产生重要影响^[7]。可见肾移植后积极进行规范的降压治疗, 保持平稳的血压, 对延长移植物和受者的存活时间都具有积极的意义。而药物疗效的个体差异成为制约降压治疗的主要因素。随着人类基因组计划的实施和药物基因组学研究的不断深入, 证实了药物代谢酶、转运蛋白和受体的基因多态性是影响药物反应的重要因素, 基于此提出的“基因导向型个体化药物治疗”的观点引起了国际上的广泛关注, 并已成为高血压个体治疗差异评价的趋势之一^[8]。

氨氯地平主要通过 CYP3A 家族代谢和 P 糖蛋白转运, 两者对药物的分布和代谢发挥重要影响。细胞色素 P450 酶系 (CYP) 是代谢药物的主要酶系,

其中以 CYP3A 酶系作用最强。50% 以上临床常用药物的氧化、还原反应都通过 CYP3A4 和 CYP3A5 催化来完成。迄今为止, CYP3A4 有 39 个等位基因(包括单倍体型)已经确定(www.hm.ki.se/CYPalleles),但由于其在人群中的频率低($< 5\%$)、对 CYP3A4 酶活性改变有限等原因,尚不能完全解释其表达和功能活性的个体差异性。CYP3A4*1G 位于 CYP3A4 第 10 内含子,该位点是 82266 位的 G 向 A 突变,突变率达 18.9%,是目前发现的突变率最高的位点。其最先是由 Fukushima-Uesaka 等人^[9]通过对 416 名日本人的 CYP3A4 启动子区直接测序后发现。在我们的研究中发现 A 等位基因频率为 29.9%,比 McLeod 等^[8]报道的 22.1% (汉族人群)略高,与高远等^[10]报道的 27.9% 相近。Zhang 等^[11]研究证实 CYP3A4*1G 基因多态性可降低 CYP3A4 的活性,并能降低其代谢底物芬太尼的代谢, Hu 等^[12]在健康人群中发现有该突变的人群中环孢素有较低的 C_{max} 和更快速的药物清除率,推测该核苷酸突变可引起 CYP3A4 活性的增强。丘小燕等^[13]也发现 CYP3A4*1G 突变基因型携带者需服用更高剂量的环孢素。但以上研究多集中于基因多态性与药物代谢方面,而血药浓度与药物疗效是否呈正相关尚待进一步研究,因此我们的研究中分析 CYP3A4*1G 基因多态性与氨氯地平降压疗效的相关性,结果发现 CYP3A4*1G 突变纯合子携带者的舒张压下降水平低于其他组,这可能与 CYP3A4*1G 突变使酶活性增强,加快氨氯地平清除有关。

CYP3A5*3 即 6986 位的 A 向 G 突变,是 CYP3A5 最为常见的突变, CYP3A5*3 携带者可产生隐蔽剪接位点并提前终止密码子引起 mRNA 的异常编码,导致蛋白表达的缺失^[14]。在中国肾移植后人群中的相关研究中该基因突变的频率为 65% ~ 74%^[13 15 16]。在我们的研究中, CYP3A5*3 突变率高达 64.9%,与前述报道基本相符。Langae 等^[17]通过 722 例高血压患者的 CYP3A5 基因分析认为,携带 CYP3A5*1/*3 基因型者可以影响人体对钙拮抗剂的反应。Zhao 等^[18]证实 CYP3A5*3 可降低尼莫地平的口服清除率和药物反应性, Kim 等^[19]发现在韩国人群健康受试者中携带 CYP3A5*3/*3 者氨氯地平血药浓度低于其他基因型携带者。本研究分析发现,携带 CYP3A5*3/*3 基因型的肾移植后高血压患者舒张压下降值显著大于 CYP3A5*1/*1 基因型者,其降压有效率亦明显高于其他两组,

考虑是由于携带突变基因型患者中氨氯地平清除率下降,降压疗效增强。两种代谢酶突变型对氨氯地平疗效的作用均体现在舒张压,可能与氨氯地平在肾移植后高血压人群中对舒张压的降压疗效优于收缩压有关。

CYP3A 同工酶具有重叠的底物活性,这就有可能在“高活性”等位基因出现相加效应。Fukushima-Uesaka 等人^[9]发现 CYP3A4 与 CYP3A5 具有紧密连锁性,尤其以 CYP3A4 中的 1026+12(如 CYP3A4*1G)与 CYP3A5*3 两个单核苷酸多态性最为重要,在我们的研究也发现两者存在连锁性。我们用 CYP3A4/5 单倍体分析方法来评估 CYP3A4*1G 和 CYP3A5*3 的综合效应,结果发现 CYP3A4 和 CYP3A5 基因型既没有增加也没有减弱先前的单独分析 CYP3A4*1G 或 CYP3A5*3 对氨氯地平疗效的影响。

P 糖蛋白是 MDR1 基因的蛋白产物,主要分布于胃肠道、血脑屏障、胆道等处细胞膜上,其本质是一种细胞膜上的转运蛋白,作用是将药物从细胞内泵出至细胞外,减少药物在胃肠等处的吸收,从而降低血药浓度,影响药物的疗效^[20]。基因型中特殊的单核苷酸多态性是导致 P 糖蛋白功能差异的主要因素,到目前为止 MDR1 基因序列中已发现有 28 个单核苷酸多态性,而外显子 26 的 3435 位点多态性是最重要的单核苷酸多态性之一。在我们的研究中, T 等位基因的突变频率为 46.3%,与先前报道的肾移植后患者中 41.5% 相似^[21]。MDR1 三种基因型中收缩压及舒张压下降值无明显差异,这与 Zhao 等^[18]对尼莫地平药代动力学和药物反应性研究结果中相一致,但与 Kim 等^[3]研究结果存在矛盾,这可能与 Kim 等人研究尚不能完全代替其药物疗效,且性别差异和民族差异或许可以解释该结果的不一致性^[22],此外由于氨氯地平在体内由 P 糖蛋白和 BSEP 等四种转运蛋白共同转运,单个 P 糖蛋白的作用可能不足以影响氨氯地平的降压疗效,这有待进一步探索。

[参考文献]

- [1] Kasiske BL, Ballantyne CM. Cardiovascular risk associated with immuno-suppression in renal transplantation [J]. Transplant Rev 2002, 16: 1.
- [2] Langae TY, Gong Y, Yarandi HN, et al. Association of CYP3A5 polymorphisms with hypertension and antihypertensive response to verapamil [J]. Clin Pharmacol Ther 2007, 81 (3): 386-391.
- [3] Kim KA, Park PW, Park JY. Effect of ABCB1 (MDR1)

- haplotypes derived from G2677T/C3435T on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy subject [J]. *Br J Clin Pharmacol* 2007, 63 (1): 53-58.
- [4] Du J, Yu L, Wang L, et al. Differences in CYP3A4/G genotype distribution and haplotypes of CYP3A4, CYP3A5 and CYP3A7 in 3 Chinese populations [J]. *Clin Chim Acta* 2007, 383 (1-2): 172-174.
- [5] Miao LY, Huan CR, Hou JQ, et al. Association study of ABCB1 and CYP3A5 Gene polymorphisms with sirolimus trough concentration and dose requirements in Chinese renal transplant recipients [J]. *BioPharm Drug Dispos* 2008, 29 (1): 1-5.
- [6] 王玮, 张小东, 马麟麟, 等. 肾移植中他克莫司的血药浓度与多药耐药基因多态性的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2005, 85 (46): 3277-281.
- [7] 张杰秀, 华立新, 钱立新. 肾移植术后高血压 [J]. *国外医学泌尿系统分册*, 2004, 24 (3): 372-375.
- [8] McLeod HL. Molecular therapeutics: are we making progress [J]. *Curr Opin Mol Ther* 2003, 5 (6): 573-574.
- [9] Fukushima-Uesaka Saito Y, Watanabe H, et al. Haplotypes of CYP3A4 and their close linkage with CYP3A5 haplotypes in a Japanese population [J]. *Hum Mutat* 2004, 23 (1): 100.
- [10] Gao Y, Zhang LR, Fu Q. CYP3A4*1G polymorphism is associated with lipid-lowering efficacy of atorvastatin but not of simvastatin [J]. *Eur J Clin Pharmacol* 2008, 64 (9): 877-882.
- [11] Zhang W, Chang YZ, Kan QC, et al. CYP3A4*1G genetic polymorphism influences CYP3A activity and response to fentanyl in Chinese gynecologic patients [J]. *Eur J Clin Pharmacol* 2010, 66 (1): 61-66.
- [12] Hu YF, Tu JH, Tan ZR, et al. Association of CYP3A4*18B polymorphism with the pharmacokinetics of cyclosporine in healthy subjects [J]. *Xenobiotica* 2007, 37 (3): 315-327.
- [13] Qiu XY, Jiao Z, Zhang M, et al. Association of MDR1, CYP3A4*18B, and CYP3A5*3 polymorphisms with cyclosporine pharmacokinetics in Chinese renal transplant recipients [J]. *Eur J Clin Pharmacol* 2008, 64 (11): 1069-084.
- [14] 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.
- [15] Chu XM, Hao HP, Wang GJ, et al. Influence of CYP3A5 genetic polymorphism on cyclosporine A metabolism and elimination in Chinese renal transplant recipients [J]. *Acta Pharmacol Sin* 2006, 27 (11): 1504-508.
- [16] Hu YF, Qiu W, Liu ZQ, et al. Effects of genetic polymorphisms of CYP3A4, CYP3A5 and MDR1 on cyclosporine pharmacokinetics after renal transplantation [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006, 33 (11): 1093-098.
- [17] Langae TY, Gong Y, Yarandi HN, et al. Association of CYP3A5 polymorphisms with hypertension and antihypertensive response to verapamil [J]. *Clin Pharmacol Ther* 2007, 81 (3): 386-391.
- [18] Zhao Y, Zhai D, He H, et al. Effects of CYP3A5, MDR1 and CACNA1C polymorphisms on the oral disposition and response of nifedipine in a Chinese cohort [J]. *Eur J Clin Pharmacol* 2009, 65 (6): 579-584.
- [19] Kim KA, Park PW, Lee OJ, et al. Effect of CYP3A5*3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in healthy Korean subjects [J]. *Clin Pharmacol Ther* 2006, 80 (6): 646-656.
- [20] Zhou SF. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition [J]. *Xenobiotica* 2008, 38 (7-8): 802-832.
- [21] 王伟, 张小东, 丁洁, 等. 肾移植患者的多药耐药基因外显子 26 基因型与术后他克莫司用量的关系 [J]. *中华器官移植杂志*, 2006, 27 (12): 728-730.
- [22] Yi SY, Hong KS, Lin HS, et al. A variant 2677A allele of the MDR1 gene affects fexofenadine disposition [J]. *Clin Pharmacol Ther* 2004, 76: 418-427.

(此文编辑 许雪梅)