

# 器官移植术后免疫抑制剂的药物基因组学研究进展

李嘉丽, 黄民\*

(中山大学药学院临床药理研究所, 广东 广州 510080)

**[摘要]** 器官移植是救治器官功能衰竭最有效的手段, 但术后急、慢性排斥反应是导致移植物功能丧失的重要原因之一, 因此免疫抑制剂的安全合理应用起着至关重要的作用。然而, 临床常用免疫抑制剂普遍具有治疗窗窄、药代动力学及药效动力学个体差异显著的特点, 导致其给药剂量难以把握。综述近年来器官移植术后常用免疫抑制剂, 包括他克莫司、环孢素、麦考酚酸类药物、西罗莫司、依维莫司、糖皮质激素及抗体类药物的药动学、药效学的相关遗传多态性的研究进展, 以期为器官移植术后免疫抑制剂临床个体化治疗提供参考。

**[关键词]** 器官移植; 免疫抑制剂; 药代动力学; 药效动力学; 药物基因组学

**[中图分类号]** R968; R979.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2018) 04-0243-16

## Research Progress in Pharmacogenomics of Immunosuppressants after Organ Transplantation

LI Jiali, HUANG Min

(Institute of Clinical Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

**[Abstract]** Organ transplantation is the most effective treatment for end-stage organ failure, however, post-operative acute and chronic rejection is one of the major reasons for the loss of graft function. Therefore, safe and reasonable use of immunosuppressants is of vital importance. However, the dosage of immunosuppressants is difficult to determine due to their narrow therapeutic window and considerable inter-individual variations in pharmacokinetics and pharmacodynamics. This paper reviewed the latest research progress in genetic polymorphisms related to pharmacokinetics and pharmacodynamics of commonly used immunosuppressants after organ transplantation, including tacrolimus, cyclosporine, mycophenolic acid, sirolimus, everolimus, glucocorticoids and antibodies, aiming to provide reference for the pharmacogenomics-guided personalized immunosuppression therapy after organ transplantation.

**[Key words]** organ transplantation; immunosuppressant; pharmacokinetics; pharmacodynamics; pharmacogenomics

器官移植是指用手术方式将一个器官整体或局部从一个个体转移到另一个个体的过程, 并使之迅速恢复功能。器官移植的目的是用来自供体的好的器官代替因致命性疾病而丧失功能的器官, 使被移植个体能重新拥有相应器官, 并正常工作。自1954年12月23日美国成功实施了世界首例器官移植手术——同卵双胞胎肾移植以来, 经过半个多世纪的发展, 目前人类已能成功移植肾、肝、胰腺与胰岛、甲状旁腺、心、肺、骨髓、角膜等除了人脑外几乎所有的重要组织和器官。器官移植是20世纪最令人瞩目的医学成就之一, 令无数濒临绝境的器官功能衰竭患者获得了重生, 被誉为“21世纪的医学之巅”。

根据国家卫计委(现“卫健委”)统计, 我国每

年约有30万因末期器官功能衰竭患者需要移植, 然而每年器官移植手术仅1万例左右, 供需比例为1:30, 缺口巨大<sup>[1]</sup>。在供体器官如此严重短缺的情况下, 如何做好移植术后移植器官功能保护, 成为亟待解决的问题。器官移植术后急、慢性排斥反应是器官移植术后常见也是最关键的临床问题, 是导致移植器官功能丧失的重要原因之一。临床上常采用免疫抑制剂预防和治疗器官移植术后的排斥反应, 因此免疫抑制剂的安全合理应用对器官移植患者至关重要, 成为影响患者生存率的重要因素。

目前, 临床上器官移植术后常用的免疫抑制剂主要有5类: 1) 钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI); 2) 麦考酚酸类; 3) 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂(mammalian target of rapamycin inhibitor, mTORi); 4) 糖皮质激素类; 5) 抗体类。然而, 这些药物普遍具有治疗窗窄、个体药动学及药效学差异显著的特点, 比如CNI家族中的他克莫司的治疗窗为5~20 μg·L<sup>-1</sup>, 口服生物利用度为4%~89%, 导致其给药剂量难以把握<sup>[2]</sup>。临床上虽进行常规的治疗药物监测,

**接受日期:** 2017-04-04

**项目资助:** 国家重点研发计划(No. 2017YFC0909303, No. 2016YFC0905001); 国家自然科学基金(No. 81320108027); 广东省新药设计与评价重点实验室(No. 2011A060901014)

**\*通讯作者:** 黄民, 教授, 博士生导师;

**研究方向:** 临床药理、药物基因组学、药物代谢和药代动力学;

**Tel:** 020-39943011; **E-mail:** huangmin@mail.sysu.edu.cn

但由于存在滞后性, 难以制定初始剂量。只有寻找到与药动学、药效学相关的“生物标志物”, 给每个患者制定出个体化的初始剂量, 使血药浓度尽快达到治疗窗发挥治疗作用, 才能从根本上解决问题。随着遗传药理学与药物基因组学的发展, 科学家们发现 20%~95% 的药物反应和处置的个体差异是由遗传因素引起<sup>[3]</sup>, 而免疫抑制剂的药物基因组学也成为近 10 余年来的研究热点。本文将对近年来器官移植术后常用免疫抑制剂的药动学、药效学的相关遗传多态性的研究进展进行综述, 为更加安全、合理、有效地进行器官移植术后免疫抑制剂临床个体化治疗提供参考。

## 1 钙调神经磷酸酶抑制剂

环孢素和他克莫司是 2 个经典的 CNI, 两者分别作用于亲环蛋白 (cyclophilin A, CyP A) 和 FK506 结合蛋白 (FK506 binding protein 12, FKBP12), 形成复合物后与钙调磷酸酶结合, 抑制活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of active T cells, NFAT) 的脱磷酸化作用, 阻止其进入细胞核, 抑制白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2) 及其他与生长和分化相关的细胞因子的转录<sup>[4]</sup>。由于他克莫司作用强 (药效强度是环孢素的 50~100 倍), 不良反应较环孢素少, 目前他克莫司在器官移植术后较环孢素更常用。这 2 个药物的代谢途径相同, 均经细胞色素 P450 酶系 (CYP450 或 P450) 中的 CYP3A4、CYP3A5 代谢<sup>[5]</sup>, 且为多药耐药基因 *MDR1* 编码的转运蛋白 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 的底物<sup>[6-7]</sup>。

### 1.1 他克莫司

**1.1.1 药动学相关基因多态性** 体外研究发现 CYP3A5 对他克莫司的固有清除率高于 CYP3A4<sup>[8]</sup>。位于 *CYP3A5* 基因第 3 内含子的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) (*CYP3A5*\*3, 6986A>G, rs776746) 能引起可变剪切, 产生不稳定的蛋白质, 从而使携带基因为 *CYP3A5*\*3/\*3 的人不表达 CYP3A5 (称为 CYP3A5 非表达型者), 因此被认为是决定 CYP3A5 蛋白表达水平的最主要因素<sup>[9]</sup>。大量研究表明, 该 SNP 与他克莫司药动学密切相关, CYP3A5 表达型 (\*1/\*1 或 \*1/\*3 型) 肾移植受体的他克莫司剂量校正谷浓度显著低于非表达型者 (\*3/\*3 型)<sup>[10-11]</sup>, CYP3A5 表达型患者的他克莫司平均所需剂量比 CYP3A5 非表达型者约高 40%~50%<sup>[12]</sup>; 对于肝移植则是供体 *CYP3A5*\*3 基因型与受体他克莫司浓度密切相关<sup>[13]</sup>。这

也是他克莫司遗传药理学研究中最为一致的结论, 目前已被列入包括美国临床药物基因组学实施联盟 (clinical pharmacogenetics implementation consortium, CPIC)、荷兰药物遗传工作组 (Dutch pharmacogenetics working group, DPWG) 颁布的相关指南及我国卫计委制订的《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南 (试行)》中<sup>[14-16]</sup>, 被药物基因组学知识库 (Pharm GKB) 推荐为 1A 级别<sup>[17]</sup>。

*CYP3A4*\*1B (-290A>G, rs2740574) 位于 *CYP3A4* 基因启动子区域, 能升高 CYP3A4 酶活性。研究发现 *CYP3A4*\*1/\*1 型肾移植患者他克莫司所需剂量显著低于 *CYP3A4*\*1B/\*1B 型携带者<sup>[18]</sup>。*CYP3A4*\*22 (rs35599367 C>T) 位于 *CYP3A4* 基因 6 号内含子, 是近年来新发现的与肝脏 CYP3A4 低表达及低活性相关的 SNP, 被认为是有前景的能指导个体化用药的位点<sup>[19]</sup>, 而 *CYP3A4*\*22 与他克莫司药动学的关系也是近年的关注热点。最早由 Elens 等<sup>[20]</sup>于 2011 年报道, *CYP3A4*\*22 等位基因携带者的他克莫司谷浓度显著高于 *CYP3A4*\*1/\*1 型者。而最近的一项在 1 345 例携带 2 个 *CYP3A5* 功能缺失突变的高加索肾移植患者中进行的全基因组关联分析研究 (genome-wide association study, GWAS) 中仅发现 *CYP3A4*\*22 与他克莫司的谷浓度相关<sup>[21]</sup>。因此, 有部分学者建议临床应结合 *CYP3A5*\*3 与 *CYP3A4*\*22 这 2 个位点的基因型指导他克莫司的个体化用药<sup>[22-24]</sup>。然而, 另有研究在心脏移植患者中依据这 2 个位点基因型指导用药后, 却并没有发现这比仅依据 *CYP3A5*\*3 基因型指导用药提供更多的信息<sup>[25]</sup>。目前, *CYP3A4*\*1B 和 *CYP3A4*\*22 并未在亚洲人群中发现, 因此其指导亚洲人群他克莫司个体化用药的意义有限。位于 *CYP3A4* 基因第 10 内含子的 *CYP3A4*\*1G (20230G>A, rs2242480) 是目前在日本人和中国人中发现的 *CYP3A4* 基因中发生频率最高的 SNP, 其对 CYP3A4 酶活性的影响尚未明确。Li 等<sup>[26]</sup>发现携带 *CYP3A4*\*1G 等位基因的肾移植受体的他克莫司剂量校正谷浓度显著低于 *CYP3A4*\*1/\*1 型携带者, 推测该突变与 CYP3A4 酶活性增加有关。因为 *CYP3A4*\*1G 与 *CYP3A5*\*3 存在中等强度的连锁不平衡, 另一项研究则推测 *CYP3A4*\*1G 对他克莫司药动学的影响可能来源于 *CYP3A5*\*3 的作用<sup>[10]</sup>, 因此该位点的功能有待进一步的确证。

国内外有关 *MDR1* 基因多态性与他克莫司浓度

的相关性研究众多,且主要集中在位于第12、21和26号外显子的1236 C>T (rs1128503, Gly412Gly)、2677 G>T/A (rs2032582, Ala893Ser/Thr)和3435 C>T (rs1045642, Ile1145Ile),这3个位点存在较强的连锁不平衡,但无论是单个SNP还是单倍型(haplotype)分析,不同研究小组的研究结论仍不一。由于MDR1单倍型分析比SNP分析更有利于反映基因型与表型之间的关系<sup>[27]</sup>,故本文主要介绍MDR1单倍型的研究情况。MDR1基因多态性与他克莫司浓度的相关性受CYP3A5、CYP3A4基因型的影响:Li等<sup>[10]</sup>在一项中国肾移植患者的研究中发现,在CYP3A5非表达型者中,MDR1 1236TT-2677TT-3435TT携带者他克莫司剂量校正谷浓度显著高于非携带者,然而,在CYP3A5表达型者中则未发现MDR1基因多态性与他克莫司浓度存在相关性;另一项比利时肾移植患者的研究中,发现在CYP3A5非表达型或CYP3A4\*22等位基因携带者中MDR1 1236TT-2677TT-3435TT与他克莫司浓度存在相关性,且该相关性在CYP3A4\*22等位基因携带者中更显著<sup>[28]</sup>。因此,推测在CYP3A低活性时P-gp的作用可能更显著。此外,早期研究发现MDR1基因型会影响细胞内尤其是外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)内他克莫司的浓度,携带MDR1 3435T等位基因者PBMC内他克莫司浓度显著高于非携带者<sup>[29]</sup>。

除了CYP3A5、CYP3A4及MDR1本身的基因多态性以外,其他对上述基因表达有影响或调控作用的遗传因素也陆续被纳入他克莫司药物基因组学研究,但尚未有一致性的结论。细胞色素P450酶的氧化还原酶类(cytochrome P450 oxidoreductase, POR)是人体内唯一的为细胞色素P450酶系传递电子的黄素蛋白,为细胞色素P450酶保持活性提供能量,并参与所有P450酶系介导的代谢反应,是CYP酶发挥活性的限速步骤<sup>[30]</sup>。目前研究最多的SNP是POR\*28(rs1057868C>T, Ala503Val)。有研究以咪达唑仑作为底物发现POR\*28突变可以导致CYP3A的活性增加<sup>[31]</sup>。同样地,Zhang等<sup>[32]</sup>在一项83例中国肾移植患者的研究中发现,在CYP3A5表达型者中,POR\*28等位基因携带者的他克莫司浓度低于非携带者。然而,在另一项中国肾移植患者及一项土耳其肾移植患者的研究中则未发现POR\*28与他克莫司浓度存在相关性<sup>[26,33]</sup>。孕烷X受体(pregane X receptor, PXR,由PXR/NRII2基因编码)作为关键的

转录调控因子在CYP3A4、CYP3A5及MDR1基因的表达调控中起到关键作用。Li等<sup>[10]</sup>发现在CYP3A5非表达者中,与CYP3A4诱导活性相关的PXR-25385 C>T (rs3814055)与他克莫司浓度存在相关性,-25385TT型携带者他克莫司剂量校正谷浓度显著低于非携带者。然而,在另一项研究中则发现他克莫司的清除率随着-25385 T等位基因数目的增加而降低<sup>[34]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ ,由PPARA/NR1C1编码)是近年来新发现的一个能影响CYP3A4表型的遗传因素,其中,PPARA c.209-1003G>A (rs4253728)和c.208+3819A>G (rs 48 23613)2个位点能解释人体肝脏中CYP3A活性8%~9%的个体差异<sup>[35]</sup>。Lunde等<sup>[36]</sup>的一项在挪威肾移植患者的研究中发现,c.208+3819 G等位基因携带者他克莫司剂量校正谷浓度比AA型者高,c.209-1003 AA型者他克莫司剂量校正谷浓度则比GG型者高。然而,另外一项在德国及丹麦肾移植患者中进行的研究则未发现PPARA基因多态性与他克莫司浓度存在相关性<sup>[37]</sup>。此外,白细胞介素(interleukin, IL)-2<sup>[38]</sup>、IL-3<sup>[39]</sup>、IL-6<sup>[40]</sup>、IL-10<sup>[26]</sup>、IL-18<sup>[41-42]</sup>、小泛素相关修饰蛋白4 (small ubiquitin-related modifier 4, SUMO4)<sup>[43-44]</sup>、黄素单加氧酶3 (flavincontaining monooxygenase 3, FMO3)<sup>[45]</sup>、儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)<sup>[26]</sup>、Toll样受体4 (toll-like receptor 4,TLR4)<sup>[46]</sup>、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CLTA4)<sup>[39]</sup>、肿瘤坏死因子 $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF $\alpha$ )<sup>[47]</sup>以及临床合并用药泼尼松/泼尼松龙的代谢酶11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶(11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, 11 $\beta$ -HSD1,由HSD11B1基因编码)<sup>[48-49]</sup>等基因的多态性都有报道与他克莫司浓度有相关性,但仅见于少量研究中且仍有待进一步的验证。

**1.1.2 药效学相关基因多态性** 他克莫司药效学相关药物基因组学研究相对较少,且暂无定论。一项在81例欧洲肾移植患者中开展的研究中纳入了钙调神经磷酸酶通路13个基因进行分析,包括他克莫司受体FKBP12(由FKBP1A基因编码)、钙调蛋白1-3 (calmodulin 1-3 isoforms,分别由CALM1、CALM2、CALM3基因编码)、钙调神经磷酸酶A (calcineurin A  $\alpha$  and  $\beta$  subunits,分别由PPP3CA和PPP3CB基因编码)和钙调神经磷酸酶B (calcineurin B  $\alpha$  subunit,由PPP3R1基因编码)、抑制活化T细胞核因子



NFAT (NFAT1、NFAT2、NFAT4, 分别由 *NFATC1*、*NFATC2*、*NFATC3* 基因编码)、IL-2 以及 IL-2  $\alpha$  链受体 (IL-2  $\alpha$ -chain receptor, 由 *IL2RA* 基因编码), 但未发现上述基因的多态性与他克莫司疗效及不良反应相关<sup>[50]</sup>。CYP2C8 和 CYP2J2 分布在肾脏中并参与催化花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 代谢为环氧二十碳三烯酸 (epoxyeicosatrienoic acids, EETs), 以维持正常的肾功能<sup>[51]</sup>, CNI 则会影响 EETs 的生成。Smith 等<sup>[52]</sup> 与 Genvigir 等<sup>[53]</sup> 分别在肝移植和肾移植患者中发现 CYP2C8\*3 与服用他克莫司后所致的肾毒性相关, 然而, 2 个研究均未发现 CYP2J2 基因多态性与他克莫司肾毒性存在相关性。此外, 由于 *MDR1* 基因在肾脏中也有表达, 有研究发现移植肾携带 *MDR1* 3435TT 型者罹患他克莫司所致肾组织损害的风险更高, 是由于他克莫司在肾脏中不能有效地外排造成蓄积所致<sup>[54-55]</sup>。

移植术后糖尿病 (posttransplant diabetes mellitus, PTDM) 也是他克莫司的一个主要的不良反应, 近年来也备受关注。Khan 等<sup>[56]</sup> 在一项 140 例印度肾移植患者的研究中发现了与糖尿病易感性相关的 2 个 SNP——转录因子 7 样 2 (transcription factor 7 like 2, TCF7L2) 的 rs7903146 以及溶质载体家族 30/ 锌转运体成员 8 (solute carrier family 30 zinc transporter member 8, SLC30A8) 的 rs13266634 与 PTDM 相关, 而 Quaglia 等<sup>[57]</sup> 在一项由 163 例意大利肾移植患者参加的研究中也发现了 TCF7L2 rs7903146 与 PTDM 相关。Romanowski 等<sup>[58]</sup> 在 323 例波兰肾移植患者中发现了瘦蛋白 (leptin, LEP) rs2167270 与 PTDM 相关。Dabrowska-Zamojcin 等<sup>[59]</sup> 在 315 例波兰肾移植患者中发现单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1/CCL2) rs1024611 与 PTDM 相关。Romanowski 等<sup>[60]</sup> 在 169 例高加索肾移植患者的研究中, 发现 IL17F rs763780 TC 基因型是发生 PTDM 的危险因素。Gervasini 等<sup>[61]</sup> 在西班牙肾移植患者中对 P450 介导的花生四烯酸代谢通路中的基因进行了筛查, 发现 CYP4F2 V433M 与患者发生 PTDM 相关。Lancia 等<sup>[62]</sup> 在 98 例法国儿童肾移植患者的研究中, 发现 *POR*\*28/\*28 基因型及 *MDR1* 3435C 等位基因携带者更容易发生 PTDM。

## 1.2 环孢素

**1.2.1 药动学相关基因多态性** 由于近年来器官移植术后他克莫司较环孢素常用, 环孢素药物基因组学研究也较他克莫司少。目前, 有关环孢素药动学相关基因

多态性的研究也主要集中在 *CYP3A4*、*CYP3A5*、*MDR1* 以及能影响或调控上述基因表达的因素上, 但至今仍未有一致的结论。

环孢素主要由 CYP3A4 代谢, 而 CYP3A5 的作用较弱<sup>[63]</sup>。Żochowska 等<sup>[64]</sup> 发现携带 *CYP3A4*\*1/\*1B 基因型的肾移植患者环孢素所需剂量显著高于 *CYP3A4*\*1/\*1 携带者, *CYP3A5*\*1/\*3 基因型者环孢素所需剂量显著高于 *CYP3A5*\*1/\*1 携带者。然而, Bouamar 等<sup>[65]</sup> 研究中未发现 *CYP3A4*\*1B 和 *CYP3A5*\*3 基因型与肾移植患者环孢素药动学存在相关性。Xin 等<sup>[66]</sup> 发现携带 *CYP3A4*\*1/\*1 基因型的中国肾移植患者环孢素谷浓度显著高于 *CYP3A4*\*1G/\*1G 型携带者; 而另一项同样在中国肾移植患者中开展的研究未发现 *CYP3A4*\*1G 基因型与环孢素浓度存在相关性<sup>[67]</sup>。Lunde 等<sup>[36]</sup> 在挪威肾移植患者中发现 *CYP3A4*\*22 等位基因携带者环孢素剂量校正浓度 (给药后 2 h) 比非携带者高 53%; 而 Moes 等<sup>[68]</sup> 在荷兰肾移植患者中也发现 *CYP3A4*\*22 等位基因携带者环孢素清除率比非携带者低 15%。尽管如此, *CYP3A4*\*22 在亚洲人群中暂未发现, 限制了其在亚洲人群中的应用。

在 *MDR1* 基因方面, 虽然目前还没有定论, 但更倾向于 *MDR1* 基因多态性与环孢素浓度存在一定的关联性。Zhang 等<sup>[67]</sup> 在中国肾移植患者中发现, *MDR1* 2677TT 型以及 3435TT 型携带者的环孢素剂量校正谷浓度显著高于其他基因型者, 进一步考虑单倍型, 1236TT-2677TT-3435TT 型携带者的环孢素剂量校正谷浓度显著高于非携带者, 且单倍型的影响较单个 SNP 更显著。早前的研究也发现 *MDR1* 基因型会影响 PBMC 内环孢素的浓度, 携带 *MDR1* 3435T 等位基因者 PBMC 内环孢素浓度显著高于非携带者<sup>[69]</sup>。

Elens 等<sup>[70]</sup> 在荷兰肾移植患者中发现, 在 *CYP3A5*\*3/\*3 携带者及 *CYP3A4*\*22 非携带者中, *POR*\*28/\*28 携带者环孢素剂量校正谷浓度比非携带者低 15%。然而, Lunde 等<sup>[36]</sup> 在挪威肾移植患者中未发现 *POR*\*28 基因型与环孢素浓度存在相关性。Fanta 等<sup>[71]</sup> 在芬兰肾移植患者中发现, 携带 *PXR* g-25385C-g.-24381A-g.-205-200GAGAAG-g.7635G-g.8055C 单倍型者的环孢素口服生物利用度比非携带者低 10%。Ferrareso 等<sup>[72]</sup> 在意大利肾移植患者中发现 *PXR* g-205\_-200delGAGAAG 基因型与环孢素浓度存在相关性。Zhang 等<sup>[67]</sup> 在中国肾移植患者中则未发现 *PXR*

25385C>T、24622A>T、24446C>A、24113G>A、4356C>T、601A>G、7635G>A、11156A>C、6994C>T与术后初期环孢素浓度相关。Lunde等<sup>[36]</sup>在挪威肾移植患者中并未发现c.209-1003G>A(rs4253728)和c.208+3819A>G(rs4823613)与环孢素浓度存在相关性。Zhang等<sup>[67]</sup>在中国肾移植患者中发现编码NF-κB(nuclear factor kappa B)p50亚单位的*NFKB1*基因-94 ins/del ATTG基因型与术后初期环孢素浓度存在相关性,在*MDR1* 2677TT-3435TT携带者中,-94 ATTG ins/ins基因型携带者环孢素剂量校正谷浓度显著高于-94 ATTG del/del基因型携带者。M Kotowski等<sup>[47]</sup>发现TNFα-308GG型携带者环孢素剂量显著高于GA型携带者。

**1.2.2 药效学相关基因多态性** Jacobson等<sup>[73]</sup>在一项对1 000例美国肾移植患者进行的研究中发现,*CYP2C9*、C组着色性干皮病偶联因子(xeroderma pigmentosum, complementation group C, XPC)、配对盒4(paired box 4, PAX4)、5-甲基四氢叶酸-高半胱氨酸甲基转移酶(5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyl-transferase reductase, MTRR)、巨轴突蛋白(gigaxonin, GAN)的基因多态性与环孢素所致肾毒性相关。Pouche等<sup>[50]</sup>的一项在欧洲肾移植患者中开展的钙调神经磷酸酶通路相关基因多态性的研究中,并未发现环孢素受体Cyp A(由*PPIA*基因编码)、*CALM1*、*CALM2*、*CALM3*、*PPP3CA*、*PPP3CB*、*PPP3R1*、*NFATC1*、*NFATC2*、*NFATC3IL-2*、*IL2RA*的基因多态性与环孢素疗效及不良反应相关。然而,Moscoso-Solorzano等<sup>[74]</sup>在西班牙290例服用环孢素的患者中发现*PPIA*启动子区域-11G>C与环孢素所致肾毒性相关;Xu等<sup>[75]</sup>在155例服用环孢素的中国肾移植患者的研究中,则发现*NFATC1* rs3894049 GC基因型是发生急性排斥反应的危险因素,*NFATC1* rs2280055 TT型携带者则具有更稳定的估算肾小球滤过率。尿调节素(uromodulin, UMOD)的遗传多态性被发现与估算肾小球滤过率以及慢性肾病的发生风险有关<sup>[76]</sup>。Abdel-Hady Algharably等<sup>[77]</sup>在393例服用环孢素的欧洲肾移植患者的研究中发现,移植肾携带*UMOD* rs12917707T突变等位基因发生移植物失功的风险较低。一项荟萃分析发现*TGF-β1*+869T>C、+915G>C及*MDR1* 3435 C>T与环孢素所致牙龈增生无关<sup>[78]</sup>。Woillard等<sup>[79]</sup>在法国肾移植患者及其供体的研究中发现,移植肾携带*MDR1* 1236T-2677T-

3435T单倍型者罹患肾功能下降及移植物失功的风险更高。

## 2 麦考酚酸类

麦考酚酸(mycophenolic acid, MPA)是新一代抗代谢免疫抑制剂,主要通过抑制次黄嘌呤核苷酸脱氢酶(inosine 5'-monophosphate dehydrogenase, IMPDH),抑制鸟嘌呤的从头合成途径,选择性阻断T和B淋巴细胞的增殖,发挥免疫抑制作用<sup>[80]</sup>。目前临床上主要有2种剂型:吗替麦考酚酯胶囊(mycophenolate mofetil, MMF)和麦考酚钠肠溶片(enteric-coated mycophenolate sodium, EC-MPS)。MMF是MPA的前体药物,两者均通过在体内转化为活性成分MPA而发挥药物效应。MMF口服后在羧酸酯酶(carboxylesterases, CES)的作用下迅速并完全地水解成MPA,EC-MPS则在到达肠道之后开始崩解释放药物。MPA在体内主要经尿苷二磷酸-葡萄糖醛基转移酶(UDP-glucuronosyltransferases, UGTs)催化代谢为非活性代谢物霉酚酸葡萄糖醛酸苷(mycophenolic acid glucuronide, MPAG)。MPA在肝脏中主要由UGT1A9代谢,在胃肠道中则主要由CYP1A8代谢,UGT1A1、UGT1A7、UGT1A10则起次要作用。MPAG通过肝内多药耐药相关蛋白2(multidrug resistance-associated protein 2, MRP2,由*ABCC2*基因编码)转运入胆汁,随胆汁排入肠道后经细菌分解为MPA,并再次经血液循环进入肝脏,形成肝肠循环。另有少量的乙酰葡萄糖醛酸苷(mycophenolic acid acyl-glucuronide, AcMPAG)由肝脏的UGT2B7催化产生<sup>[81]</sup>。此外,MPAG还被证实是有机阴离子转运多肽1B1(organic anion transporting polypeptides 1B1, OATP1B1,由*SLCO1B1*基因编码)和1B3(OATP1B3,由*SLCO1B3*基因编码)的底物<sup>[82]</sup>。研究发现,P-gp蛋白也参与MPA的口服吸收<sup>[83]</sup>。尽管没有直接的证据证明MPA及其代谢物是乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP,由*ABCG2*基因编码)的底物,但部分药物基因组学研究的发现推测其也可能参与MPA的肝肠循环过程<sup>[84]</sup>。

MPA的主要不良反应是消化道不适、骨髓造血系统的症状和感染,也可引发淋巴瘤。MPAG对IMPDH没有抑制作用,AcMPAG可能通过抑制IMPDH、白细胞的增殖和诱导细胞因子的释放表现出生物活性。另有研究认为,服用MMF后引起的白细胞减少和胃肠道

功能紊乱可能与 AcMPAG 相关<sup>[85]</sup>。

## 2.1 药动学相关基因多态性

目前有关 MPA 药动学相关基因多态性的研究虽众多, 但尚未有一致的结论。

前体药物 MMF 需经过羧酸酯酶 CES 水解才能释放 MPA 发挥药效, 然而, 截至目前仅见一项在 80 例日本肾移植患者的研究中探讨了 CES2 基因多态性对 MPA 药动学的影响, 且并未发现 CES2 4595A>G (IVS2b-152 A>G, rs2303218)、8721C>T (IVS10a-108 C>T, rs2241409) 及 -1548 A>G (rs3890213) 与 MPA 药动学存在相关性<sup>[86]</sup>。

UGT1A9 是 MPA 肝内代谢的主要酶。UGT1A9 -2152C>T (rs17868320) 与 -275T>A (rs6714486) 是最早报道的与 MPA 暴露量相关的 SNP, 携带突变等位基因的比利时肾移植患者 MPA 暴露量显著低于非携带者<sup>[87]</sup>。Fukuda 等<sup>[88]</sup> 则未发现这 2 个 SNP 与美国儿童肾移植患者 (32 例) MPA 暴露量存在相关性; Ruiz 等<sup>[89]</sup> 也未发现这 2 个 SNP 与西班牙肺移植患者 (51 例) MPA 谷浓度存在相关性, 可能与这 2 个研究样本量较少有关, 且后者仅分析了 MPA 的谷浓度, 因 MPA 谷浓度与药物暴露量相关性欠佳, 该研究准确性待商榷。Johnson 等<sup>[90]</sup> 发现合并使用的 CNI 种类会影响这 2 个 SNP 对 MPA 暴露量的作用, 只有在合并使用环孢素的肾、胰腺移植的患者中观察到这 2 个 SNP 与 MPA 的暴露量存在相关性。Kuypers 等<sup>[87]</sup> 发现服用 1 g·d<sup>-1</sup> 的 MMF 时, UGT1A9\*3 (98T>C, rs 72551330) 携带者具有更高的 MPA 暴露量, Ruschel 等<sup>[91]</sup> 则未发现该位点与巴西肾移植患者血浆中 MPA 及 MPAG 的水平相关。然而, 这 3 个位点突变率很低, 尤其是在亚洲人群中暂未发现, 限制了其临床应用。其他研究较多的位点还包括 -440T>C (rs2741045)、-331G>T (rs2741046)、-1818T>C (rs13418420)、I399C>T (rs2741049)、-118dT<sub>9/10</sub> (rs35426722) 等。2015 年的一项在中国肾移植患者中进行的研究探讨了上述基因多态性与 MPA、MPAG 暴露量的关系, 发现 -440TC/-331GT 型携带者经剂量校正的 MPAG 暴露量显著高于 -440CC/-331TT 型携带者, 而 -1818CC 型携带者经剂量校正的 MPAG 暴露量显著低于非携带者<sup>[92]</sup>。然而, Han 等<sup>[93]</sup> 在对韩国肾移植患者进行的群体药动学研究发现 -118dT<sub>9/10</sub> 是重要的影响因素, 而 -440T>C、-331G>T 未能被纳进模型。

UGT1A8 是 MPA 肝外代谢的主要酶。目前研究较多的是 UGT1A8\*2 (518C>G, rs1042597), 该突变已被证实与酶活性降低相关。Xie 等<sup>[92]</sup> 在对中国肾移植患者进行的研究中发现 UGT1A8\*2 等位基因携带者经剂量校正的 MPAG<sub>0-12h</sub> 显著高于非携带者。另一项同样是对中国肾移植患者的研究中则未发现该位点与 MPA 及 MPAG 的暴露量相关<sup>[94]</sup>, 然而该研究仅纳入了 37 例患者, 样本量过低有可能影响了结果的准确性。

UGT2B7 主要参与次要代谢产物 AcMPAG 的生成。Pithukpakorn 等<sup>[95]</sup> 在泰国肾移植患者中发现携带 UGT2B7\*2 (802C>T, rs7439366) 等位基因的患者具有更高的 MPA 暴露量。然而 Xie 等<sup>[92]</sup> 在对中国肾移植患者的研究中未发现 UGT2B7-900G>A (rs7438135) 与 MPA/MPAG 暴露量相关, 此位点与 UGT2B7\*2 存在完全连锁不平衡。Yu 等<sup>[96]</sup> 在中国肾移植患者中发现 UGT2B7\*3 (211G>T, rs12233719) 与 MPA 暴露量相关, GT 型患者的 MPA 暴露量显著高于 GG 型及 TT 型携带者。Xie 等<sup>[92]</sup> 的研究中则未发现该位点与 MPA/MPAG 暴露量相关, 然而, 该研究首次发现 UGT2B7 IVS1+985AG (rs62298861) 基因型携带者经剂量校正的 MPA AUC<sub>0-12h</sub> 比 AA 型携带者高 48%, 并且能解释 MPA AUC<sub>0-12h</sub> 个体差异的 11.2%。Genvigir 等<sup>[53]</sup> 并未在巴西肾移植患者中发现 UGT2B7 c.372A>G (rs28365063) 与患者 MPA 暴露量存在相关性。一项体外研究发现, CYP2B7 基因一个新的错义突变 (Asp121Asn) 可使 MPAG 的生成降低 40%, 但是该突变发生率很低 (仅在 305 例加拿大健康人中发现 2 例)<sup>[97]</sup>。因此, CYP2B7 Asp121Asn 对体内 MPAG 形成以及对不同种族人群 MPA 类药物用药的指导作用仍有待进一步探究。

UGT1A1、UGT1A7 和 UGT1A10 在 MPA 的代谢中起次要作用, 目前有关这 3 个基因的遗传多态性与器官移植患者 MPA 药动学关系的研究相对较少。Miura 等<sup>[84]</sup> 在日本肾移植患者中发现 UGT1A1\*6 (G71R, rs4148323) 及 UGT1A1\*2 等位基因携带者经剂量校正的 MPA AUC<sub>0-12h</sub> 显著高于 UGT1A1\*1/\*1 携带者。Miura 等<sup>[84]</sup> 和 Inoue 等<sup>[98]</sup> 在日本肾移植患者中均未发现 UGT1A7\*1、\*2、\*3 与 MPA 药动学存在相关性。Xie 等<sup>[92]</sup> 在中国肾移植患者中发现 UGT1A7 622T>C (rs11692021) TT 型携带者经剂量校正的 MPAG AUC<sub>0-12h</sub> 显著高于 CC 型携带者。Inoue 等<sup>[98]</sup> 欲在日本肾移植患者中探讨 UGT1A10 \*2 (177G>A) 及 \*3 (605C>A) 对



MPA 药动学的影响, 但未在研究人群中发现突变型携带者。近期, 肖超等<sup>[99]</sup>通过体外研究验证了 *UGT1A10* 415G>A (rs10187694) 对 MMF 代谢的影响, 发现突变型 MPAG 的生成量是野生型的 84.00%, 该位点对体内 MPAG 的生成有待进一步的研究。

Picard 等<sup>[82]</sup>采用转染了 OATP 的人胚胎肾 (HEK) 细胞验证了 MPAG 是 OATP1B1 和 OATP1B3 的底物。在 *SLCO1B1* 基因方面, 目前的研究主要集中在 2 个与转运活性相关的具有高度连锁不平衡的错义突变 521T>C (Val174Ala, rs4149056) 和 388A>G (Asn130Asp, rs2306283) 上。Han 等<sup>[93]</sup>发现携带 *SLCO1B1* 388G 等位基因的韩国肺移植患者 MPA 的表现清除率 (CL/F) 显著低于 AA 型携带者。Bouamar 等<sup>[100]</sup>在一项欧洲多中心的肾移植患者研究中, 发现无论是合并环孢素还是他克莫司, 均未发现 *SLCO1B1* 521T>C 及 388A>G 与 MPA 暴露量相关。对于 *SLCO1B3*, 目前研究较多的是 2 个与转运活性相关具有高度连锁不平衡的错义突变 334T>G (Ser112Ala, rs4149117)、699G>A (Met233Ile, rs7311358) 上。Bouamar 等<sup>[100]</sup>发现在合并使用他克莫司时, 334TT 型携带者 MPA 暴露量显著低于 GT 型携带者, 然而在合并使用环孢素的患者中未发现此趋势。Han 等<sup>[93]</sup>则未发现这 2 个 SNP 与韩国肺移植患者的 MPA 药动学存在相关性。

El-Sheikh 等<sup>[101]</sup>通过 HEK293 细胞以及 Mrp2 缺陷大鼠离体肾脏灌流实验发现, MPA 及 MPAG 都是 MRP2 的底物, 目前的研究主要集中于 3 个 SNP——*ABCC2* 3972C>T (rs3740066)、1249G>A (rs2273697)、-24C>T (rs717620)。Fukuda 等<sup>[88]</sup>在美国儿童肾移植患者中发现 *ABCC2* -24C>T 是影响该人群 MPA 暴露量的重要因素。Lloberas 等<sup>[102]</sup>在 66 例稳定期肾移植患者的研究中发现 *ABCC2* -24C>T 会导致 MPA 清除率升高, 影响 MPA 暴露量, 但对 MPAG 暴露量无影响, 并发现了 *ABCC2* 3972C>T 也表现出相同的趋势但无统计意义, 由于这 2 个位点存在较强的连锁不平衡, 因此被认为主要来自 -24C>T 的作用。Zhang 等<sup>[103]</sup>发现携带 *ABCC2*-1249A 等位基因的中国肾移植患者相比于携带野生型的患者具有更高的剂量校正的 AcMPAG 暴露量。然而, Han 等<sup>[93]</sup>在韩国肺移植患者中进行的群体药动学研究未发现这 3 个 SNP 与 MPA 的药动学参数相关。最近的一项在 68 对肾移植供受体的研究中则发现, 受体 *ABCC2*-24C>T

和 1249G>A 基因型并不会影响受体 MPA 的处置, 反而, 供体携带 1249A 等位基因会使受体 MPA 的清除增加、药物暴露量减少<sup>[104]</sup>。

Wang 等<sup>[83]</sup>通过 *MDR1a/1b* (-/-) 小鼠模型证实, P-gp 参与了 MPA 的口服吸收, 但目前有关 *MDR1* 基因多态性与器官移植患者 MPA 及其代谢物药动学的相关性研究较罕见。Bouamar 等<sup>[100]</sup>研究未发现 *MDR1* 1236C>T、2677G>T/A、3435C>T 与肾移植患者 MPA、MPAG、AcMPAG 暴露量相关。Miura 等<sup>[84]</sup>也未发现 *MDR1* 3435C>T 与日本肾移植患者 AcMPAG 暴露量相关。

虽然目前仍未有直接证据证明 MPA 及其代谢物是 BCRP 的底物, 但也有将其基因多态性纳入 MPA 药物基因组学研究的报道。最早由 Miura 等<sup>[84]</sup>在日本肾移植患者中发现 *ABCG2* 421C>A (rs2231142) 与 MPAG 暴露量存在相关性, A 等位基因携带者比非携带者具有更高的经剂量校正的 MPAG AUC<sub>0-12h</sub>, 推测 *ABCG2* 在 MPAG 的胆汁排泄过程中起到重要的作用。然而, Geng 等<sup>[94]</sup>在中国肾移植患者中未发现 *ABCG2* 421C>A 与 MPA 及 MPAG 暴露量存在相关性。因此, 有关 MPA 及其代谢物与 BCRP 的确切关系有待进一步明确。

## 2.2 药效学相关基因多态性

人类 IMPDH 酶主要有 IMPDH1 和 IMPDH2 这 2 种亚型, MPA 对 IMPDH2 的抑制作用是 IMPDH1 的 5 倍, 但在细胞内嘌呤合成过程中起主导作用的却是 IMPDH1。目前, 有关 *IMPDH1*、*IMPDH2* 基因多态性与 MPA 疗效及不良反应的关系暂无定论。

*IMPDH1* 的研究主要集中在位于第 7 内含子的 rs2278293 (IVS7+125G>A) 和 rs2278294 (IVS8-106G>A), 但目前暂未有这 2 个 SNP 对 *IMPDH1* 酶活性影响的研究。Wang 等<sup>[105]</sup>在一项 191 例肾脏移植患者 (其中 18% 亚洲人, 13% 高加索人, 50% 西班牙人, 10% 非裔美国人) 的研究中最先报道了这 2 个 SNP 的突变等位基因携带者术后 1 年的急性排斥发生率显著低于野生型携带者, 但这 2 个 SNP 与白细胞减少症无关。同样地, 孙慕斌等<sup>[106]</sup>在肾移植患者中也发现了这 2 个 SNP 与术后 1 年的急性排斥反应相关。Ohmann 等<sup>[107]</sup>在日本儿童心脏移植患者中发现, rs2278293A 及 rs2278294A 等位基因与发生胃肠道不耐受相关。Varnell 等<sup>[108]</sup>在美国儿童及青年肾移植患者的研究中发现, rs2278294 以及与其有中等强

度连锁不平衡的 rs2228075 与患白细胞减少症的持续时间有关。对于 *IMPDH2*, 研究最多的则是一个内含子 SNP——3757T>C (rs11706052)。研究发现, 该突变与酶活性升高相关<sup>[109]</sup>。Grinyó 等<sup>[110]</sup> 发现携带突变等位基因的欧洲肾移植患者在 3 个月内甚至 12 个月内发生活检结果为急性排斥的概率比非携带者高 3 倍, 但孙慕斌等<sup>[106]</sup> 并未发现该 SNP 与中国肾移植患者术后 1 年的急性排斥反应相关。Pazik 等<sup>[111]</sup> 在波兰肾移植患者中发现, 3757C 等位基因与淋巴细胞计数升高、淋巴球减少症风险降低相关, 但并未发现该位点与急性排斥发生风险、中性粒细胞减少症、严重感染及胃肠道不良反应相关。然而, 在一项迄今纳入肾移植患者例数最多 (1 040 例)、随访时间最长 (5 年) 的研究中, 则未发现上述这 3 个 SNP 与术后 5 年内的排斥发生风险及移植存活存在相关性<sup>[112]</sup>。Woillard 等<sup>[113]</sup> 在法国肾移植患者中也未发现上述 3 个 SNP 与急性排斥及腹泻存在相关性。

除了 *IMPDH1* 和 *IMPDH2* 外, 其他一些基因的多态性也被纳入研究。Jacobson 等<sup>[114]</sup> 在一项纳入 978 例肝、肾移植患者的研究中发现, 携带 *IL-12A* rs568408 及 *CYP2C8* rs11572076 突变等位基因的患者发生贫血的风险上升 84% 和 162%, 而检查点蛋白 1 (checkpoint homolog protein 1, HUS1) rs1056663 突变基因携带者发生贫血的风险下降 45%。然而, Bouamar 等<sup>[115]</sup> 在 338 例荷兰肾移植患者的研究中发现 *CYP2C8* rs11572076 与贫血及白细胞减少的发生相关, 但并未发现 *IL-12A* rs568408 及 *HUS1* rs1056663 与 MPA 不良反应相关。Vu 等<sup>[116]</sup> 在 109 例美国肾移植患者中则发现, 肝细胞核因子 1 $\alpha$  (hepatocyte nuclear factors, HNF1 $\alpha$ ) rs1169288 (I27L A>G) 与发生早期及远期腹泻相关, 而 *UGT1A8*\*2、*UGT1A9* rs6744284 仅与发生早期腹泻相关。Varnell 等<sup>[108]</sup> 发现 *UGT2B7* -900A>G 与美国儿童及青年肾移植患者白细胞减少症发生风险相关。然而, Woillard 等<sup>[113]</sup> 在法国肾移植患者中未发现 *ABCC2*、*SLCO1B3*、*UGT1A8*、*UGT1A9*、*UGT2B7*、*UGT2C8*、*HUS1* 和 *IL-12A* 基因多态性与急性排斥及腹泻存在相关性。

### 3 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂

器官移植术后常用的 mTORi 包括西罗莫司 (sirolimus, 又称为雷帕霉素, rapamycin) 和依维莫司

(everolimus)。这 2 个药物都是大环内酯类抗生素, 在结构上都与他克莫司相似, 可与 FKBP-12 结合, 生成一个免疫抑制复合物, 随后与 mTOR 结合, 并抑制其活性。此种抑制阻遏了细胞因子驱动的 T 细胞的增殖, 即抑制细胞周期中 G<sub>1</sub> 期向 S 期的发展<sup>[117]</sup>。西罗莫司和依维莫司都经过肝脏和肠道的 *CYP3A4*、*CYP3A5* 代谢, 其中 *CYP3A4* 对 2 个药物的催化活性更强<sup>[118-119]</sup>, 2 个药物也都是 P-gp 的底物<sup>[120]</sup>。

#### 3.1 西罗莫司

**3.1.1 药动学相关基因多态性** 研究发现, 只有在合并使用 CNI 时, 才能更好地分析 *CYP3A4*、*CYP3A5*、*MDR1* 基因型对西罗莫司代谢的影响, 因为环孢素和他克莫司都是 *CYP3A* 和 P-gp 的抑制剂, 合用的情况下所导致的药物相互作用会掩盖遗传因素的作用<sup>[121]</sup>。Rodríguez-Jiménez 等<sup>[122]</sup> 在 48 例肾移植患者中发现 *CYP3A5*\*3 基因型与术后早期西罗莫司浓度密切相关, *CYP3A5*\*3/\*3 基因型携带者西罗莫司经剂量校正谷浓度显著高于 *CYP3A5*\*1/\*3 者。两项在中国肾移植患者中进行的研究也发现了相同的现象<sup>[123-124]</sup>。Tamashiro 等<sup>[125]</sup> 发现 *CYP3A5*\*1D (g.31611C>T, rs15524) 也与肾移植患者西罗莫司浓度相关, TT 型携带者西罗莫司剂量校正谷浓度显著高于 TC 及 CC 型携带者。Anglicheau 等<sup>[121]</sup> 发现 *CYP3A4*\*1B 与法国肾移植患者西罗莫司所需剂量存在相关性, *CYP3A4*\*1B 等位基因携带者需要更高剂量的西罗莫司。Woillard 等<sup>[126]</sup> 在法国肾移植患者中以及 Li 等<sup>[123]</sup> 在中国肾移植患者中均未发现 *CYP3A4*\*22 与西罗莫司浓度存在相关性, 后者还未发现 *CYP3A4*\*18A (878T>C, rs28371759) 与西罗莫司浓度存在相关性。

有关 *MDR1* 基因多态性的研究存在较多的争议。Lee 等<sup>[124]</sup> 在中国肾移植患者中发现, *MDR1* 1236CC-2677GG-3435CC 型携带者西罗莫司经剂量校正谷浓度比非携带者低 30%。然而, 另一项同在中国肾移植患者中进行的研究未发现 *MDR1* 这 3 个 SNP 与西罗莫司浓度存在相关性<sup>[123]</sup>。

在其他基因方面, Woillard 等<sup>[126]</sup> 在法国肾移植患者中未发现 *POR*\*28、*PPARA* rs4253728 与西罗莫司浓度存在相关性。Sam 等<sup>[127]</sup> 在美国肾移植患者中发现, *IL-10* 1082GG 型携带者经剂量校正谷浓度比非携带者高 24%。

**3.1.2 药效学相关基因多态性** 目前仅见 1 篇有关西罗



莫司药效学方面较系统的研究。Woillard 等<sup>[128]</sup>在 180 例法国肾移植患者中系统分析了西罗莫司药效学通路上的 *MTOR*、p70 核糖体蛋白 S6 激酶 (p70 ribosomal protein S6 kinase, p70S6K, 由 *RPS6KB1* 基因编码)、雷帕霉素靶蛋白复合物 1 调节相关蛋白基因 (regulatory associated protein of mTOR complex 1, RPTOR) 的基因多态性与西罗莫司不良反应的关系, 发现 *MTOR* rs1770345A- rs2300095G- rs2076655A- rs1883965A- rs12732063A 单倍型与血红蛋白减少相关。

### 3.2 依维莫司

目前有关依维莫司的药物基因组学研究相对较少, 且鲜见药效学方面较系统的研究。Schoeppler 等<sup>[129]</sup>在美国肺移植患者中并未发现 *CYP3A4*\*1B、*CYP3A5*\*3 与依维莫司浓度存在相关性。由于 *CYP2C8* 被报道也参与依维莫司某些代谢物的生成过程<sup>[119]</sup>, Schoeppler 等<sup>[129]</sup>的研究也纳入了 *CYP2C8*\*2、\*3、\*4 进行分析, 然而也未发现这 3 个 SNP 与依维莫司浓度存在相关性, 但该研究中大部分患者合用 CNI 和地尔硫草, 有可能会影响结果的分析。Moes 等<sup>[68]</sup>在荷兰肾移植患者中未发现 *CYP3A4*\*22、*CYP3A5*\*3 与西罗莫司药动学存在相关性。Lesche 等<sup>[130]</sup>在荷兰心脏移植患者中发现, 当谷浓度达到治疗窗时, *CYP3A5*\*1/\*3 基因型携带者依维莫司剂量比 \*3/\*3 基因型携带者高  $0.02 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 然而该研究纳入患者较少 (37 例), 且少数患者合并使用了 CNI, 也有可能对结果产生影响。

在 *MDR1* 基因方面, 目前仅见少数几篇报道, 但均未发现与依维莫司药动学存在相关性<sup>[129-132]</sup>。在其他基因方面, 虽然 *POR*、*PXR* 基因多态性也被纳入少数几项研究中, 但均未发现与依维莫司药动学存在相关性<sup>[129-131]</sup>。

## 4 糖皮质激素

糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 是一类具有重要生理及药理作用的甾体激素, 其对机体的发育、生长、代谢以及免疫功能等起着重要调节作用, 是机体应激反应最重要的调节激素, 是临床上使用最为广泛而有效的抗炎和免疫抑制剂。在器官移植术后免疫抑制治疗中, 糖皮质激素是三联用药方案 (CNI/mTORi+ 麦考酚酸类+糖皮质激素) 中的重要组成部分。与前面 3 种免疫抑制剂不同的是, 糖皮质激素常作为背景用药, 其药动学和药效学个体差异较少受到关注。

糖皮质激素主要通过与其受体 (glucocorticoid, GR, 由 *NR3C1* 基因编码) 结合成复合物, 可激活或抑制多种细胞因子、细胞因子受体、细胞凋亡因子、趋化因子、黏附因子、T 细胞增殖等, 产生抗炎-免疫反应<sup>[133]</sup>。泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼松是目前器官移植术后最常用的糖皮质激素, 三者都是 *CYP3A* 和 P-gp 的底物<sup>[134-136]</sup>。此外, 也有研究发现, 谷胱甘肽硫基转移酶 (glutathione-S-transferase, GSTs) 也参与激素的代谢<sup>[137]</sup>。

### 4.1 药动学相关基因多态性

目前有关 GC 的药动学相关基因多态性研究较少。Mirua 等<sup>[138]</sup>在日本肾移植患者中分析了 *CYP3A5*、*MDR1* 以及 *PXR* 与术后 28 d 泼尼松龙药动学的相关性, 发现 *PXR* 7635A>G 与泼尼松龙浓度密切相关, 7635G 等位基因携带者泼尼松龙 AUC<sub>0-24 h</sub> 和 C<sub>max</sub> 显著低于非携带者, 推测 G 等位基因携带者肠道泼尼松龙代谢能力更高。该课题组随后对稳定期 (术后 1 年) 肾移植患者继续进行研究, 综合分析了 *CYP3A5*、*MDR1*、*PXR* 以及 *NR3C1* 基因多态性对泼尼松龙药动学的影响, 发现 *NR3C1 Bcl1* (rs41423247 C>G) 是影响泼尼松龙药动学个体差异的重要因素, G 等位基因携带者具有更高的经剂量校正 AUC<sub>0-24 h</sub>, 推测泼尼松龙通过 GR 转录激活 *CYP3A4* 启动子的作用可能对肠道 *CYP3A4* 尤为敏感<sup>[136]</sup>。

### 4.2 药效学相关基因多态性

Zheng 等<sup>[139]</sup>发现 *MDR1* 3435C>T、*IL-10* 基因型是美国儿童心脏移植患者术后 1 年产生激素依赖的危险因素。Numakura 等<sup>[140]</sup>发现 *NR3C1 Bcl1G* 等位基因是移植术后 1 年发生血脂障碍的危险因素。Rekers 等<sup>[141]</sup>在肾移植患者中发现, 供体 *CYP3A5* 基因型以及移植肾 *CYP3A5* 蛋白表达水平是急性排斥反应时发生激素耐受的影响因素。

## 5 抗体类

近年来在器官移植领域中, 抗体诱导疗法的应用也越来越广泛, 其是指在移植术前和术中或术后即刻给予生物蛋白制剂——抗体进行治疗, 目的是降低或调节 T 淋巴细胞在移植体进入体内后对异基因抗原呈递的免疫应答, 达到预防急性排斥反应、增强免疫抑制的目的<sup>[142]</sup>。目前, 临床上在器官移植领域应用的抗体类制剂有多克隆抗胸腺细胞球蛋白

(antithymocyte globulin, ATG)、静脉用丙种球蛋白 (intravenous gamma globulin, IVIG)、IL-2 受体拮抗剂巴利昔单抗 (basiliximab, OKT3)、抗 Tac 单抗达利珠单抗 (daclizumab)、抗 CD52 单抗阿仑单抗 (alemtuzumab, Campath-1)、选择性 T 细胞 CD28-CD80/86 共刺激因子阻断剂贝拉西普 (belatacept)、补体抑制剂依库珠单抗 (ecolizumab)、抗 CD20 药物利妥昔单抗 (rituximab) 等。然而, 有关器官移植领域抗体类药物的药物基因组学研究少见。

Courivaud 等<sup>[143]</sup>在 159 例法国肾移植患者中发现, 环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 编码基因启动子区域 -763G>C 与 ATG 致淋巴细胞减少症后的 CD4 T 细胞重建延迟相关, C 等位基因增加移植术后 CD4 T 淋巴细胞减少症的发生风险。Ternanta 等<sup>[144]</sup>在 194 例法国肾移植患者中发现, 免疫球蛋白 Fc 段  $\gamma$  受体 IIIa (Fc $\gamma$ RIIIa/CD16A) 编码基因 *FCGR3A* rs17857127 (559C>T, Val158Phe) 也与 ATG 所致淋巴细胞减少症相关。Shaw 等<sup>[145]</sup>在 186 对英国肾移植患者及供体中发现, 半胱天冬蛋白酶 8 (Caspase-8) 编码基因 *CASP8* rs3834129 (-652 6Ndel AGTAAG) 与阿仑单抗所致 T 细胞凋亡及更差的生存率相关。

## 6 结语

随着药物基因组学以及 DNA 分析检测技术的发展, 基于遗传因素指导临床用药的药物越来越多。已有很多研究发现了与各种免疫抑制剂药动力学或药效学相关的遗传因素, 然而只有 *CYP3A5\*3* 与他克莫司药动力学的关系是一致公认的。而且, 虽然多个国家颁布的个体化用药指南中建议 *CYP3A5* 表达型者的推荐用量为临床常规用量的 1.5~2 倍, 但由于 *CYP3A5\*3* 与他克莫司疗效及不良反应的相关性暂未有定论, 也限制了其临床应用。在目前已报道的结果中, 很大一部分是来源于个别的研究, 并且各研究结论不一, 有待继续验证, 究其原因可能包括: 1) 样本量, 对于相同的趋势, 样本量的差别对统计效能的影响显著; 2) 合并用药情况, 除了免疫抑制剂, 移植患者还常合用其他药物, 而药物相互作用可能会掩盖遗传因素的作用; 3) 临床上常采用多联免疫抑制方案, 各种免疫抑制剂的疗效及不良反应有所重叠, 单独分析一个药物的作用时无法排除其他药物作用的干扰。因此, 基于大样本量的支持、采用大数据挖掘技术对整个治疗方案进行综合评估才能更贴近临床实际情况, 以获得更可靠的数据, 解决目前存在的治疗困境。

## 【参考文献】

- [1] 朱有华, 张雷. 积极推进我国器官捐赠和移植的历史性转型[J]. 中华器官移植杂志, 2013, 34 (7): 385-386.
- [2] Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1995, 29 (6): 404-430.
- [3] Evans W E, McLeod H L. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (6): 538-549.
- [4] Barbarino J M, Staatz C E, Venkataramanan R, et al. PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23 (10): 563-585.
- [5] Staatz C E, Tett S E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43 (10): 623-653.
- [6] Christians U, Strom T, Zhang Y L, et al. Active drug transport of immunosuppressants: new insights for pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Ther Drug Monit*, 2006, 28 (1): 39-44.
- [7] Masuda S, Inui K. An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients[J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 112 (1): 184-198.
- [8] Kamdem L K, Streit F, Zanger U M, et al. Contribution of *CYP3A5* to the *in vitro* hepatic clearance of tacrolimus[J]. *Clin Chem*, 2005, 51 (8): 1374-1381.
- [9] Hustert E, Haberl M, Burk O, et al. The genetic determinants of the *CYP3A5* polymorphism[J]. *Pharmacogenetics*, 2001, 11 (9): 773-779.
- [10] Li J L, Liu S, Fu Q, et al. Interactive effects of *CYP3A4*, *CYP3A5*, *MDR1* and *NR1I2* polymorphisms on tacrolimus trough concentrations in early postrenal transplant recipients[J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16 (12): 1355-1365.
- [11] Oetting W S, Wu B, Schladt D P, 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] Tang J T, Andrews L M, van Gelder T, et al. Pharmacogenetic aspects of the use of tacrolimus in renal transplantation: recent developments and ethnic considerations[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, 12 (5): 555-565.
- [13] Liu J, Ouyang Y, Chen D, et al. Donor and recipient P450 gene

- polymorphisms influence individual pharmacological effects of tacrolimus in Chinese liver transplantation patients[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 57: 18-24.
- [14] Birdwell K A, Decker B, Barbarino J M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for *CYP3A5* genotype and tacrolimus dosing[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 98 (1): 19-24.
- [15] Swen J J, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89 (5): 662-673.
- [16] 周宏灏, 陈小平, 张伟, 等. 药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)[EB/OL][2018-04-24]. <http://www.nhfpc.gov.cn/zyygj/s3593/201507/fca7d0216fed429cac797cdafa2ba466.shtml>.
- [17] Pharmgkb. Clinical annotation for rs776746 related to tacrolimus-dosage/pk (1A) [J/OL][2018-04-24]. <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA451578/clinicalAnnotation/981203719>.
- [18] Yousef A M, Qosa H, Bulatova N, et al. Effects of genetic polymorphism in *CYP3A4* and *CYP3A5* genes on tacrolimus dose among kidney transplant recipients[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2016, 10 (3): 156-163.
- [19] Elens L, van Gelder T, Hesselink D A, et al. *CYP3A4*\*22: promising newly identified *CYP3A4* variant allele for personalizing pharmacotherapy[J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 14 (1): 47-62.
- [20] Elens L, Bouamar R, Hesselink D A, et al. A new functional *CYP3A4* intron 6 polymorphism significantly affects tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients[J]. *Clin Chem*, 2011, 57 (11): 1574-1583.
- [21] Oetting W S, Wu B, Schladt D P, et al. Genome-wide association study identifies the common variants in *CYP3A4* and *CYP3A5* responsible for variation in tacrolimus trough concentration in Caucasian kidney transplant recipients[J]. *Pharmacogenomics J*, 2017. doi: 10.1038/tpj.2017.49.
- [22] Elens L, Haufroid V. Genotype-based tacrolimus dosing guidelines: with or without *CYP3A4*\*22?[J]. *Pharmacogenomics*, 2017, 18 (16): 1473-1480.
- [23] Woillard J B, Mourad M, Neely M, et al. Tacrolimus updated guidelines through popPK modeling: how to benefit more from *CYP3A* pre-emptive genotyping prior to kidney transplantation[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 358.
- [24] Andreu F, Colom H, Elens L, et al. A new *CYP3A5*\*3 and *CYP3A4*\*22 cluster influencing tacrolimus target concentrations: a population approach[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56 (8): 963-975.
- [25] Deininger K M, Vu A, Page R L, et al. *CYP3A* pharmacogenetics and tacrolimus disposition in adult heart transplant recipients[J]. *Clin Transplant*, 2016, 30 (9): 1074-1081.
- [26] Li C J, 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, 9 (1): e86206.
- [27] 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.
- [28] Vanhove T, Annaert P, Lambrechts D, et al. Effect of *ABCB1* diplotype on tacrolimus disposition in renal recipients depends on *CYP3A5* and *CYP3A4* genotype[J]. *Pharmacogenomics J*, 2017, 17 (6): 556-562.
- [29] Capron A, Mourad M, De Meyer M, et al. *CYP3A5* and *ABCB1* polymorphisms influence tacrolimus concentrations in peripheral blood mononuclear cells after renal transplantation[J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11 (5): 703-714.
- [30] Pandey A V, Fluck C E. NADPH P450 oxidoreductase: structure, function, and pathology of diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 138 (2): 229-254.
- [31] Yang G, Fu Z, Chen X, et al. Effects of the CYP oxidoreductase *Ala503Val* polymorphism on CYP3A activity *in vivo*: a randomized, open-label, crossover study in healthy Chinese men[J]. *Clin Ther*, 2011, 33 (12): 2060-2070.
- [32] Zhang J J, Liu S B, 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.
- [33] Jannot A S, Vuillemin X, Etienne I, et al. A lack of significant effect of *POR*\*28 allelic variant on tacrolimus exposure in kidney transplant recipients[J]. *Ther Drug Monit*, 2016, 38 (2): 223-229.
- [34] Benkali K, Premaud A, Picard N, et al. Tacrolimus population pharmacokinetic-pharmacogenetic analysis and Bayesian estimation in renal transplant recipients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2009, 48 (12): 805-816.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Bruckmueller H, Werk A N, Renders L, *et al.* Which genetic determinants should be considered for tacrolimus dose optimization in kidney transplantation? A combined analysis of genes affecting the *CYP3A* locus[J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37 (3): 288-295.
- [38] Seyhun Y, Cifteci H S, Kekik C, *et al.* Genetic association of interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, transforming growth factor-beta, tumour necrosis factor-alpha and blood concentrations of calcineurin inhibitors in Turkish renal transplant patients[J]. *Int J Immunogenet*, 2015, 42 (3): 147-160.
- [39] Liu M Z, He H Y, 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.
- [40] Chen D, Fan J, Guo F, *et al.* Novel single nucleotide polymorphisms in interleukin 6 affect tacrolimus metabolism in liver transplant patients[J]. *PLoS One*, 2013, 8 (8): e73405.
- [41] Zhang X, Xu J, Fan J, *et al.* Influence of *IL-18* and *IL-10* polymorphisms on tacrolimus elimination in chinese lung transplant patients[J]. *Dis Markers*, 2017, 2017: 7834035.
- [42] Fan J, Zhang X, Ren L, *et al.* Donor *IL-18* rs5744247 polymorphism as a new biomarker of tacrolimus elimination in Chinese liver transplant patients during the early post-transplantation period: results from two cohort studies[J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16 (3): 239-250.
- [43] 刘晓曼, 李嘉丽, 王洪阳, 等. 小泛素相关修饰蛋白 4 基因多态性与肾移植患者他克莫司浓度相关性的研究 [J]. *药学报*, 2015, 50 (2): 180-184.
- [44] Zhang T, Liu Y, Zeng R, *et al.* Association of donor small ubiquitin-like modifier 4 rs237025 genetic variant with tacrolimus elimination in the early period after liver transplantation[J]. *Liver Int*, 2018, 38 (4): 724-732.
- [45] Ren L, Teng M, Zhang T, *et al.* Donors *FMO3* polymorphisms affect tacrolimus elimination in Chinese liver transplant patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2017, 18 (3): 265-275.
- [46] Wang Z, Wu S, Chen D, *et al.* Influence of *TLR4* rs1927907 locus polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics in the early stage after liver transplantation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70 (8): 925-931.
- [47] M Kotowski M, Bogacz A, Bartkowiak-Wieczorek J, *et al.* The influence of the tumor necrosis factor-alpha-308G>A polymorphism on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients after kidney transplantation[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2016, 67 (6): 819-826.
- [48] Liu X, Li J, Fu Q, *et al.* Associations of *HSD11B1* polymorphisms with tacrolimus concentrations in Chinese renal transplant recipients with prednisone combined therapy[J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43 (4): 455-458.
- [49] Joob B, Wiwanitkit V. *HSD11B1* rs846908 polymorphisms and tacrolimus concentrations: quantum chemical analysis and implication in patients with renal transplantation[J]. *J Nephropharmacol*, 2017, 6 (1): 19-20.
- [50] Pouche L, Koitka M, Stojanova J, *et al.* A candidate gene approach of the calcineurin pathway to identify variants associated with clinical outcomes in renal transplantation[J]. *Pharmacogenomics*, 2016, 17 (4): 375-391.
- [51] Zeldin D C, Moomaw C R, Jesse N, *et al.* Biochemical characterization of the human liver cytochrome P450 arachidonic acid epoxygenase pathway[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1996, 330 (1): 87-96.
- [52] Smith H E, Jones J P 3rd, Kahlorn T F, *et al.* Role of cytochrome P450 2C8 and 2J2 genotypes in calcineurin inhibitor-induced chronic kidney disease[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18 (11): 943-953.
- [53] Genvigir F D V, Nishikawa A M, Felipe C R, *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.
- [54] Ma J, Divers J, Palmer N D, *et al.* Deceased donor multidrug resistance protein 1 and caveolin 1 gene variants may influence allograft survival in kidney transplantation[J]. *Kidney Int*, 2015, 88 (3): 584-592.
- [55] Tavira B, Gomez J, Diaz-Corte C, *et al.* The donor *ABCB1* (MDR-1) C3435T polymorphism is a determinant of the graft glomerular filtration rate among tacrolimus treated kidney transplanted patients[J]. *J Hum Genet*, 2015, 60 (5): 273-276.
- [56] Khan I A, Jahan P, Hasan Q, *et al.* Validation of the association of *TCF7L2* and *SLC30A8* gene polymorphisms with post-transplant diabetes mellitus in Asian Indian population[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2015, 4 (2): 87-92.
- [57] Quaglia M, Terrazzino S, Musetti C, *et al.* The role of *TCF7L2* rs7903146 in diabetes after kidney transplant: results from a single-center cohort and meta-analysis of the literature[J]. *Transplantation*, 2016, 100 (8): 1750-1758.
- [58] Romanowski M, Dziedziejko V, Maciejewska-Karłowska A, *et al.* Adiponectin and leptin gene polymorphisms in patients with post-transplant diabetes mellitus[J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16 (11): 1243-1251.

- [59] Dabrowska-Zamojcin E, Romanowski M, Dziedziczko V, *et al.* *CCL2* gene polymorphism is associated with post-transplant diabetes mellitus[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 32: 62-65.
- [60] Romanowski M, Domanski L, Pawlik A, *et al.* Interleukin-17 gene polymorphisms in patients with post-transplant diabetes mellitus[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19 (17): 3152-3156.
- [61] Gervasini G, Luna E, Garcia-Cerrada M, *et al.* Risk factors for post-transplant diabetes mellitus in renal transplant: role of genetic variability in the CYP450-mediated arachidonic acid metabolism[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 419: 158-164.
- [62] Lancia P, Adam de Beaumais T, Elie V, *et al.* Pharmacogenetics of post-transplant diabetes mellitus in children with renal transplantation treated with tacrolimus[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018. doi: 10.1007/s00467-017-3881-3.
- [63] Dai Y, Iwanaga K, Lin Y S, *et al.* *In vitro* metabolism of cyclosporine A by human kidney CYP3A5[J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68 (9): 1889-1902.
- [64] Zochowska D, Wyzgal J, Paczek L. Impact of *CYP3A4\*1B* and *CYP3A5\*3* polymorphisms on the pharmacokinetics of cyclosporine and sirolimus in renal transplant recipients[J]. *Ann Transplant*, 2012, 17 (3): 36-44.
- [65] Bouamar R, Hesselink D A, van Schaik R H, *et al.* Polymorphisms in *CYP3A5*, *CYP3A4*, and *ABCB1* are not associated with cyclosporine pharmacokinetics nor with cyclosporine clinical end points after renal transplantation[J]. *Ther Drug Monit*, 2011, 33 (2): 178-184.
- [66] Xin H W, Liu H M, Li Y Q, *et al.* Association of *CYP3A4\*18B* and *CYP3A5\*3* polymorphism with cyclosporine-related liver injury in Chinese renal transplant recipients[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2014, 52(6): 497-503.
- [67] Zhang Y, Li J L, Fu Q, *et al.* Associations of *ABCB1*, *NFKB1*, *CYP3A*, and *NR1I2* polymorphisms with cyclosporine trough concentrations in Chinese renal transplant recipients[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34 (4): 555-560.
- [68] Moes D J, Swen J J, den Hartigh J, *et al.* Effect of *CYP3A4\*22*, *CYP3A5\*3*, and *CYP3A* combined genotypes on cyclosporine, everolimus, and tacrolimus pharmacokinetics in renal transplantation[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2014, 3: e100.
- [69] Crettol S, Venetz J P, Fontana M, *et al.* Influence of *ABCB1* genetic polymorphisms on cyclosporine intracellular concentration in transplant recipients[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18 (4): 307-315.
- [70] Elens L, Hesselink D A, Bouamar R, *et al.* Impact of *POR\*28* on the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine A in renal transplant patients[J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36 (1): 71-79.
- [71] Fanta S, Jonsson S, Karlsson M O, *et al.* Long-term changes in cyclosporine pharmacokinetics after renal transplantation in children: evidence for saturable presystemic metabolism and effect of *NR1I2* polymorphism[J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50 (5): 581-597.
- [72] Ferrareso M, Turolo S, Belinghieri M, *et al.* The potential of steroids and xenobiotic receptor polymorphisms in forecasting cyclosporine pharmacokinetic variability in young kidney transplant recipients[J]. *Pediatr Transplant*, 2012, 16 (6): 658-663.
- [73] Jacobson P A, Schladt D, Israni A, *et al.* Genetic and clinical determinants of early, acute calcineurin inhibitor-related nephrotoxicity: results from a kidney transplant consortium[J]. *Transplantation*, 2012, 93 (6): 624-631.
- [74] Moscoso-Solorzano G T, Ortega F, Rodriguez I, *et al.* A search for cyclophilin-A gene variants in cyclosporine A-treated renal transplanted patients[J]. *Clin Transplant*, 2008, 22 (6): 722-729.
- [75] Xu Q, Qiu X, Jiao Z, *et al.* *NFATC1* genotypes affect acute rejection and long-term graft function in cyclosporine-treated renal transplant recipients[J]. *Pharmacogenomics*, 2017, 18 (4): 381-392.
- [76] Gorski M, Tin A, Garnaas M, *et al.* Genome-wide association study of kidney function decline in individuals of European descent[J]. *Kidney Int*, 2015, 87 (5): 1017-1029.
- [77] Abdel-Hady Algharably E, Beige J, Kreutz R, *et al.* Effect of *UMOD* genotype on long-term graft survival after kidney transplantation in patients treated with cyclosporine-based therapy[J]. *Pharmacogenomics J*, 2017. doi: 10.1038/tpj.2017.14.
- [78] Wang K, Wang Z, Si S, *et al.* Lack of association between *TGF-beta1* and *MDR1* genetic polymorphisms and cyclosporine-induced gingival overgrowth in kidney transplant recipients: a meta-analysis[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49 (6): 1336-1343.
- [79] Woillard J B, Rerolle J P, Picard N, *et al.* Donor P-gp polymorphisms strongly influence renal function and graft loss in a cohort of renal transplant recipients on cyclosporine therapy in a long-term follow-up[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 88 (1): 95-100.
- [80] Lamba V, Sangkuhl K, Sanghavi K, *et al.* PharmGKB summary: mycophenolic acid pathway[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2014, 24 (1): 73-79.
- [81] Picard N, Ratanasavanh D, Premaud A, *et al.* Identification of the UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in mycophenolic acid

- phase II metabolism[J]. *Drug Metab Dispos*, 2005, 33 (1): 139-146.
- [82] Picard N, Yee S W, Woillard J B, *et al.* The role of organic anion-transporting polypeptides and their common genetic variants in mycophenolic acid pharmacokinetics[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87 (1): 100-108.
- [83] Wang J, Figurski M, Shaw L M, *et al.* The impact of P-glycoprotein and Mrp2 on mycophenolic acid levels in mice[J]. *Transpl Immunol*, 2008, 19 (3/4): 192-196.
- [84] Miura M, Kagaya H, Satoh S, *et al.* Influence of drug transporters and UGT polymorphisms on pharmacokinetics of phenolic glucuronide metabolite of mycophenolic acid in Japanese renal transplant recipients[J]. *Ther Drug Monit*, 2008, 30 (5): 559-564.
- [85] Shipkova M, Wieland E, Schutz E, *et al.* The acyl glucuronide metabolite of mycophenolic acid inhibits the proliferation of human mononuclear leukocytes[J]. *Transplant Proc*, 2001, 33 (1/2): 1080-1081.
- [86] Fujiyama N, Miura M, Satoh S, *et al.* Influence of carboxylesterase 2 genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients[J]. *Xenobiotica*, 2009, 39 (5): 407-414.
- [87] Kuypers D R, Naesens M, Vermeire S, *et al.* The impact of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A9 (*UGT1A9*) gene promoter region single-nucleotide polymorphisms *T-275A* and *C-2152T* on early mycophenolic acid dose-interval exposure in de novo renal allograft recipients[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78 (4): 351-361.
- [88] Fukuda T, Goebel J, Cox S, *et al.* *UGT1A9*, *UGT2B7*, and *MRP2* genotypes can predict mycophenolic acid pharmacokinetic variability in pediatric kidney transplant recipients[J]. *Ther Drug Monit*, 2012, 34 (6): 671-679.
- [89] Ruiz J, Herrero M J, Boso V, *et al.* Impact of single nucleotide polymorphisms (SNPs) on immunosuppressive therapy in lung transplantation[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16 (9): 20168-20182.
- [90] Johnson L A, Oetting W S, Basu S, *et al.* Pharmacogenetic effect of the UGT polymorphisms on mycophenolate is modified by calcineurin inhibitors[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, 64 (11): 1047-1056.
- [91] Ruschel L R, Schmitt V M, Silva A B, *et al.* Study on the association of *UGT1A9* gene c.98T>C polymorphism and mycophenolic acid plasma levels in renal transplant patients[J]. *Genet Mol Res*, 2017, 16(2). doi: 10.4238/gmr16029598.
- [92] Xie X C, Li J, Wang H Y, *et al.* Associations of UDP-glucuronosyl-transferases polymorphisms with mycophenolate mofetil pharmacokinetics in Chinese renal transplant patients[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36 (5): 644-650.
- [93] Han N, Yun H Y, Kim I W, *et al.* Population pharmacogenetic pharmacokinetic modeling for flip-flop phenomenon of enteric-coated mycophenolate sodium in kidney transplant recipients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70 (10): 1211-1219.
- [94] Geng F, Jiao Z, Dao Y J, *et al.* The association of the *UGT1A8*, *SLCO1B3* and *ABCC2/ABCG2* genetic polymorphisms with the pharmacokinetics of mycophenolic acid and its phenolic glucuronide metabolite in Chinese individuals[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413 (7/8): 683-690.
- [95] Pithukpakorn M, Tiwawanwong T, Lalerd Y, *et al.* Mycophenolic acid AUC in Thai kidney transplant recipients receiving low dose mycophenolate and its association with *UGT2B7* polymorphisms[J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2014, 7: 379-385.
- [96] Yu Z C, Zhou P J, Wang X H, *et al.* Population pharmacokinetics and Bayesian estimation of mycophenolic acid concentrations in Chinese adult renal transplant recipients[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38 (11): 1566-1579.
- [97] Girard-Bock C, Benoit-Biancamano M O, Villeneuve L, *et al.* A rare *UGT2B7* variant creates a novel *N*-glycosylation site at codon 121 with impaired enzyme activity[J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44 (12): 1867-1871.
- [98] Inoue K, Miura M, Satoh S, *et al.* Influence of *UGT1A7* and *UGT1A9* intronic I399 genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients[J]. *Ther Drug Monit*, 2007, 29 (3): 299-304.
- [99] 肖超, 孙红成, 邓贵龙, 等. *UGT1A10* 基因 SNP rs10187694 对吗替麦考酚酯代谢的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27 (12): 9-14.
- [100] Bouamar R, Hesselink D A, van Schaik R H, *et al.* Mycophenolic acid-related diarrhea is not associated with polymorphisms in *SLCO1B* nor with *ABCB1* in renal transplant recipients[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, 22 (6): 399-407.
- [101] El-Sheikh A A, Koenderink J B, Wouterse A C, *et al.* Renal glucuronidation and multidrug resistance protein 2-/ multidrug resistance protein 4-mediated efflux of mycophenolic acid: interaction with cyclosporine and tacrolimus[J]. *Transl Res*, 2014, 164 (1): 46-56.
- [102] Lloberas N, Torras J, Cruzado J M, *et al.* Influence of *MRP2* on MPA pharmacokinetics in renal transplant recipients-results of the Pharmacogenomic Substudy within the Symphony Study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26 (11): 3784-3793.



- [103] Zhang W X, Chen B, Jin Z, *et al.* Influence of uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferases and *ABCC2* genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of mycophenolic acid and its metabolites in Chinese renal transplant recipients[J]. *Xenobiotica*, 2008, 38 (11): 1422-1436.
- [104] Božina N, Lalić Z, Nad-Škegro S, *et al.* Steady-state pharmacokinetics of mycophenolic acid in renal transplant patients: exploratory analysis of the effects of cyclosporine, recipients' and donors' *ABCC2* gene variants, and their interactions[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73 (9): 1129-1140.
- [105] Wang J, Yang J W, Zeevi A, *et al.* *IMPDH1* gene polymorphisms and association with acute rejection in renal transplant patients[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83 (5): 711-717.
- [106] 孙慕斌, 何军, 祁小飞, 等. 次黄嘌呤脱氢酶基因多态性与肾移植患者急性排斥反应的关系 [J]. *中华实验外科杂志*, 2014, 31 (12): 2678-2681.
- [107] Ohmann E L, Burckart G J, Brooks M M, *et al.* Genetic polymorphisms influence mycophenolate mofetil-related adverse events in pediatric heart transplant patients[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29 (5): 509-516.
- [108] Varnell C D, Fukuda T, Kirby C L, *et al.* Mycophenolate mofetil-related leukopenia in children and young adults following kidney transplantation: influence of genes and drugs[J]. *Pediatr Transplant*, 2017, 21 (7). doi: 10.1111/petr.13033.
- [109] Sombogaard F, van Schaik R H, Mathot R A, *et al.* Interpatient variability in *IMPDH* activity in MMF-treated renal transplant patients is correlated with *IMPDH* type II 3757T > C polymorphism[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19 (8): 626-634.
- [110] Grinyó J, Vanrenterghem Y, Nashan B, *et al.* Association of four DNA polymorphisms with acute rejection after kidney transplantation[J]. *Transpl Int*, 2008, 21 (9): 879-891.
- [111] Pazik J, Oldak M, Podgorska M, *et al.* Lymphocyte counts in kidney allograft recipients are associated with *IMPDH2* 3757T>C gene polymorphism[J]. *Transplant Proc*, 2011, 43 (8): 2943-2945.
- [112] Shah S, Harwood S M, Dohler B, *et al.* Inosine monophosphate dehydrogenase polymorphisms and renal allograft outcome[J]. *Transplantation*, 2012, 94 (5): 486-491.
- [113] Woillard J B, Picard N, Thierry A, *et al.* Associations between polymorphisms in target, metabolism, or transport proteins of mycophenolate sodium and therapeutic or adverse effects in kidney transplant patients[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2014, 24 (5): 256-262.
- [114] Jacobson P A, Schladt D, Oetting W S, *et al.* Genetic determinants of mycophenolate-related anemia and leukopenia after transplantation[J]. *Transplantation*, 2011, 91 (3): 309-316.
- [115] Bouamar R, Elens L, Shuker N, *et al.* Mycophenolic acid-related anemia and leucopenia in renal transplant recipients are related to genetic polymorphisms in *CYP2C8*[J]. *Transplantation*, 2012, 93 (10): e39-40.
- [116] Vu D, Tellez-Corrales E, Yang J, *et al.* Genetic polymorphisms of *UGT1A8*, *UGT1A9* and *HNF-1alpha* and gastrointestinal symptoms in renal transplant recipients taking mycophenolic acid[J]. *Transplant Immunology*, 2013, 29 (1/2/3/4): 155-161.
- [117] Webster A C, Lee V W, Chapman J R, *et al.* Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Transplantation*, 2006, 81 (9): 1234-1248.
- [118] Emoto C, Fukuda T, Venkatasubramanian R, *et al.* The impact of *CYP3A5*\*3 polymorphism on sirolimus pharmacokinetics: insights from predictions with a physiologically-based pharmacokinetic model[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80 (6): 1438-1446.
- [119] Picard N, Rouguieg-Malki K, Kamar N, *et al.* *CYP3A5* genotype does not influence everolimus *in vitro* metabolism and clinical pharmacokinetics in renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2011, 91 (6): 652-656.
- [120] Lamoureux F, Picard N, Boussera B, *et al.* Sirolimus and everolimus intestinal absorption and interaction with calcineurin inhibitors: a differential effect between cyclosporine and tacrolimus[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2012, 26 (4): 463-472.
- [121] Anglicheau D, Le Corre D, Lechaton S, *et al.* Consequences of genetic polymorphisms for sirolimus requirements after renal transplant in patients on primary sirolimus therapy[J]. *Am J Transplant*, 2005, 5 (3): 595-603.
- [122] Rodríguez-Jiménez C, Garcia-Saiz M, Perez-Tamajon L, *et al.* Influence of genetic polymorphisms of *CYP3A5* and *ABCB1* on sirolimus pharmacokinetics, patient and graft survival and other clinical outcomes in renal transplant[J]. *Drug Metab Pers Ther*, 2017, 32 (1): 49-58.
- [123] 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.
- [124] Lee J, Huang H, Chen Y, *et al.* *ABCB1* haplotype influences the

- sirolimus dose requirements in Chinese renal transplant recipients[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2014, 35 (3): 164-172.
- [125] Tamashiro E Y, Felipe C R, Genvigir F D V, *et al.* Influence of *CYP3A4* and *CYP3A5* polymorphisms on tacrolimus and sirolimus exposure in stable kidney transplant recipients[J]. *Drug Metab Pers Ther*, 2017, 32 (2): 89-95.
- [126] Woillard J B, Kamar N, Coste S, *et al.* Effect of *CYP3A4*\*22, *POR*\*28, and *PPARA* rs4253728 on sirolimus *in vitro* metabolism and trough concentrations in kidney transplant recipients[J]. *Clin Chem*, 2013, 59 (12): 1761-1769.
- [127] Sam W J, Chamberlain C E, Lee S J, *et al.* Associations of *ABCB1* 3435C>T and *IL-10*-1082G>A polymorphisms with long-term sirolimus dose requirements in renal transplant patients[J]. *Transplantation*, 2011, 92 (12): 1342-1347.
- [128] Woillard J B, Kamar N, Rousseau A, *et al.* Association of sirolimus adverse effects with m-TOR, p70S6K or Raptor polymorphisms in kidney transplant recipients[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, 22 (10): 725-732.
- [129] Schoeppler K E, Aquilante C L, Kiser T H, *et al.* The impact of genetic polymorphisms, diltiazem, and demographic variables on everolimus trough concentrations in lung transplant recipients[J]. *Clin Transplant*, 2014, 28 (5): 590-597.
- [130] Lesche D, Sigurdardottir V, Setoud R, *et al.* Influence of *CYP3A5* genetic variation on everolimus maintenance dosing after cardiac transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2015, 29 (12): 1213-1220.
- [131] Moes D J, Press R R, den Hartigh J, *et al.* Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of everolimus in renal transplant patients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2012, 51 (7): 467-480.
- [132] Lemaitre F, Bezian E, Goldwirt L, *et al.* Population pharmacokinetics of everolimus in cardiac recipients: comedications, *ABCB1*, and *CYP3A5* polymorphisms[J]. *Ther Drug Monit*, 2012, 34 (6): 686-694.
- [133] Coutinho A E, Chapman K E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 335 (1): 2-13.
- [134] Pichard L, Fabre I, Daujat M, *et al.* Effect of corticosteroids on the expression of cytochromes P450 and on cyclosporin A oxidase activity in primary cultures of human hepatocytes[J]. *Mol Pharmacol*, 1992, 41 (6): 1047-1055.
- [135] Yates C R, Chang C, Kearbey J D, *et al.* Structural determinants of P-glycoprotein-mediated transport of glucocorticoids[J]. *Pharm Res*, 2003, 20 (11): 1794-1803.
- [136] Miura M, Inoue K, Kagaya H, *et al.* Inter-individual difference determinant of prednisolone pharmacokinetics for Japanese renal transplant recipients in the maintenance stage[J]. *Xenobiotica*, 2009, 39 (12): 939-945.
- [137] Marino S, Verzeznassi F, Tamaro P, *et al.* Response to glucocorticoids and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia: role of polymorphisms of genes involved in glucocorticoid response[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 53 (6): 984-991.
- [138] Miura M, Satoh S, Inoue K, *et al.* Influence of *CYP3A5*, *ABCB1* and *NR1I2* polymorphisms on prednisolone pharmacokinetics in renal transplant recipients[J]. *Steroids*, 2008, 73 (11): 1052-1059.
- [139] Zheng H X, Webber S A, Zeevi A, *et al.* The impact of pharmacogenomic factors on steroid dependency in pediatric heart transplant patients using logistic regression analysis[J]. *Pediatr Transplant*, 2004, 8 (6): 551-557.
- [140] Numakura K, Kagaya H, Yamamoto R, *et al.* Characterization of clinical and genetic risk factors associated with dyslipidemia after kidney transplantation[J]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 179434.
- [141] Rekers N V, Flaig T M, Mallat M J K, *et al.* Donor genotype and intragraft expression of *CYP3A5* reflect the response to steroid treatment during acute renal allograft rejection[J]. *Transplantation*, 2017, 101 (9): 2017-2025.
- [142] Golshayan D, Pascual M. Tolerance-inducing immunosuppressive strategies in clinical transplantation: an overview[J]. *Drugs*, 2008, 68 (15): 2113-2130.
- [143] Courivaud C, Bamouid J, Ferrand C, *et al.* The *COX-2* gene promoter polymorphism -765 delays CD4 T-cell reconstitution after lymphocyte depletion with antithymocyte globulins[J]. *Hum Immunol*, 2011, 72 (11): 1060-1063.
- [144] Ternant D, Buchler M, Thibault G, *et al.* Influence of FcγRIIIA genetic polymorphism on T-lymphocyte depletion induced by rabbit antithymocyte globulins in kidney transplant patients[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2014, 24 (1): 26-34.
- [145] Shaw B E, Lee F, Krishnamurthy S, *et al.* Caspase-8 polymorphisms result in reduced alemtuzumab-induced T-cell apoptosis and worse survival after transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50 (2): 237-243.