

传统合成改善病情抗风湿药的遗传药理学研究进展

吴明如, 葛卫红*

(南京大学医学院附属鼓楼医院药学部, 江苏 南京 210008)

[摘要] 近年来, 风湿病学研究迅速发展, 类风湿关节炎(RA)诊疗指南持续更新, 药物治疗策略不断优化。基于《2018年中国类风湿关节炎诊疗指南》, 结合《2015年美国风湿病学会(ACR)RA治疗指南》、《2016年欧洲风湿病防治联合会(EULAR)RA治疗指南》的治疗策略与用药建议, 分析各指南推荐传统合成改善病情抗风湿药(csDMARDs)甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺吡啶、羟氯喹的遗传药理学研究进展。相关药物遗传药理学研究主要集中于药物转运体、代谢酶、作用靶点等方面, 研究结果可作为临床用药选择方面的参考依据, 但尚需大样本多人群的临床试验验证。

[关键词] 类风湿关节炎; 诊疗指南; 传统合成改善病情抗风湿药; 遗传药理学

[中图分类号] R593.22

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094(2019)04-0249-12

Research Advances in the Pharmacogenetics of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

WU Mingru, GE Weihong

(Department of Pharmacy, The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

[Abstract] In recent years, with the rapid development of rheumatology, guidelines for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis(RA) and the drug treatment strategies have been updated constantly. Based on the 2018 Chinese guideline for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis and combined with the 2015 ACR guideline and the 2016 EULAR guideline, this article analyzed the research advances in the pharmacogenetics of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs), including methotrexate, leflunomide, sulfasalazine and hydroxychloroquine. The relevant studies had focused on the research of drug transporter, drug-metabolizing enzyme, and drug target. The results of the study can be used as a reference for clinical drug selection though verification from clinical trials in large populations is still needed.

[Key words] rheumatoid arthritis; guideline; conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; pharmacogenetics

类风湿关节炎(RA)是一种以侵袭性关节炎为主要临床表现的自身免疫性疾病, 可发生于任何年龄。流行病学调查显示: RA的全球发病率为0.5%~1%, 其中中国大陆地区发病率为0.42%, 患病人群约为500万, 男女患病比为1:4^[1]。RA不仅造成患者身体功能、生活质量和社会参与度下降, 而且会给患者家庭和社会带来巨大的经济负担。随着风湿病学研究深入, 各国RA诊疗指南持续更新, 药物治疗策略得到不断优化。本文基于2018年中国最新RA诊疗指南, 结合指南推荐抗风湿药的治疗策略, 分析相关药物遗传药理学研究进展, 以期对诊疗决策及临床研究提供部分参考意见, 促进个体化用药进展和临床转化。

接受日期: 2018-09-19

***通讯作者:** 葛卫红, 教授, 主任药师;

研究方向: 临床药学, 利用各种药学技术手段开展合理用药;

Tel: 025-83105660; **E-mail:** 6221230@sina.com

1 《2018年中国类风湿关节炎诊疗指南》药物治疗策略解读

《2018中国类风湿关节炎诊疗指南》(以下简称2018年指南)系中华医学会风湿病学分会关于RA的第3版指南, 较第2版指南——《类风湿关节炎诊断及治疗指南》(2010年版)^[2](以下简称2010年指南)在诊疗方面有较大的更新。

2010年指南治疗原则强调“治疗的目的在于控制病情、改善关节功能和预后。应强调早期治疗、联合用药和个体化治疗的原则。治疗方法包括一般治疗、药物治疗、外科手术和其他治疗等。”在该版指南中对当时(2010年)RA各种治疗药物, 尤其生物制剂的使用做了详细介绍, 2010年指南推荐抗风湿药见图1。主要包括: 1) 非甾体抗炎药(NSAIDs), 如布洛芬、双氯酚酸、美洛昔康、塞来昔布等; 2) 改善病情抗风湿药(DMARDs), 如甲氨蝶呤(MTX)、柳氮磺吡啶(SASP)、金诺芬、硫唑嘌呤等; 3) 生物制剂,

如依那西普、英夫利昔单抗、阿那白滞素、阿巴西普等;
4) 糖皮质激素; 5) 植物药制剂, 如雷公藤、白芍总

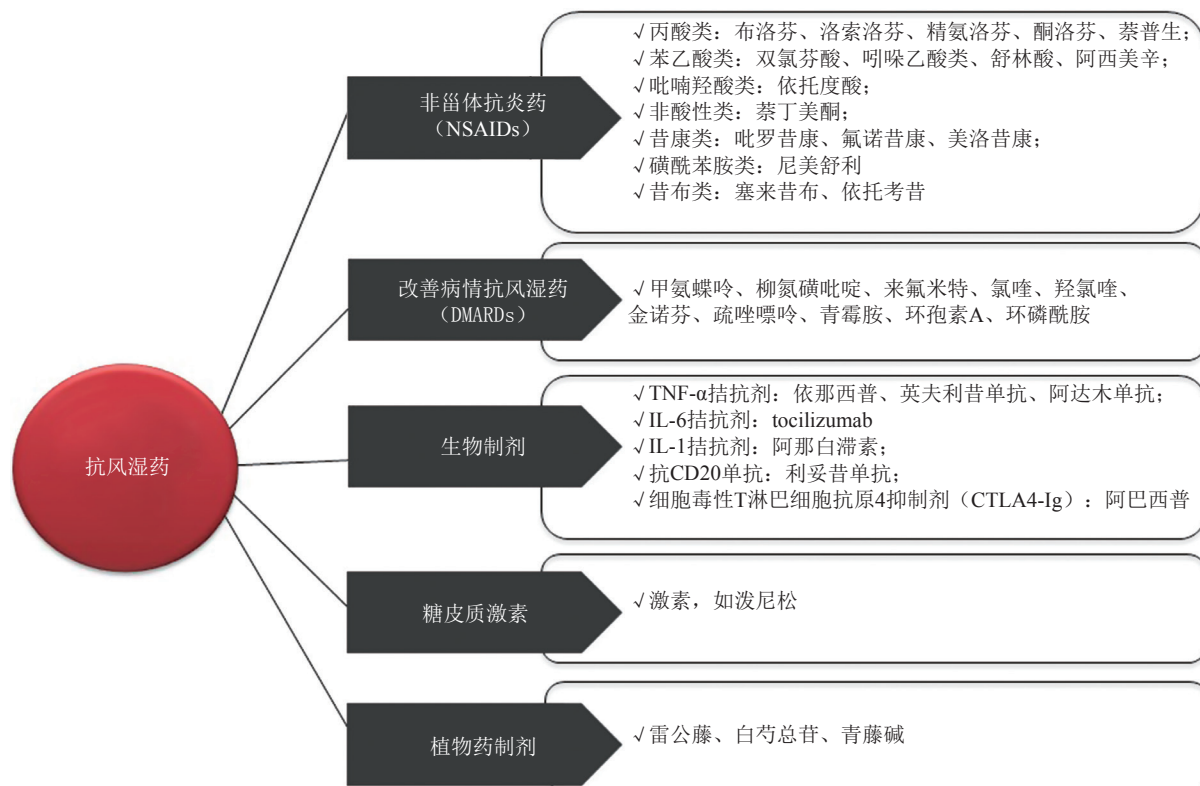


图1 《类风湿关节炎诊断及治疗指南》(2010年版) 推荐抗风湿药

Figure 1 Treatment recommendations in 2010 Chinese Guideline for the Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis

2018年指南治疗原则强调“早期、规范治疗, 定期监测与随访。治疗目标是达到疾病缓解或低疾病活动度, 即达标治疗, 最终目的为控制病情、减少致残率, 改善生活质量。”新版指南更加强调早期达标治疗的重要性和必要性。药物治疗方面意见体现在“推荐意见6~9”^[1]。

“推荐意见6: RA患者已经确诊, 应尽早开始传统合成改善病情抗风湿药(csDMARDs)治疗。推荐首选MTX单用。存在MTX禁忌时, 考虑单用来氟米特(LEF)或SASP。”

同时, 指南中提出羟氯喹(HCQ)一般不单独使用, 建议与其他DMARDs联用。可见, 2018年指南再次肯定了csDMARDs在早期RA患者治疗中的基石地位。但需要指出的是2010年指南中推荐的传统的金制剂、青霉胺、疏唑嘌呤、环孢素等由于缺少循证医学证据, 《2015年美国风湿病学会(ACR)RA治疗指南》(下简称2015年ACR指南)^[3]和《2016年欧洲风湿病防

治联合会(EULAR)RA治疗指南》(下简称2016年EULAR指南)已未再推荐上述各种药的使用^[4]。在2018年指南中亦未推荐以上各种药的使用。

“推荐意见7: 单一csDMARDs治疗未达标时, 建议联合另1种或2种csDMARDs进行治疗; 或1种csDMARDs联合1种生物制剂DMARDs进行治疗; 或1种csDMARDs联合1种靶向合成DMARDs(tsDMARDs)进行治疗。”

2016年EULAR指南将DMARDs分为合成DMARDs(sDMARDs)和生物DMARDs(bDMARDs)两大类。其中sDMARDs又分为csDMARDs和tsDMARDs。MTX、LEF、SASP、HCQ属于csDMARDs的范畴; 托法替布属于tsDMARDs的范畴。bDMARDs又分为生物制剂(boDMARDs)和生物类似物(bsDMARDs)两大类。其中, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)拮抗剂、白介素-6(IL-6)拮抗剂属于boDMARDs的范畴。2018年指南中再次肯定了TNF- α 拮抗剂和IL-6受体单

克隆抗体在 RA 治疗中的作用。2010 年指南中 TNF- α 拮抗剂列入了依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗 3 个品种,2018 年指南只推荐了这一类药物,并未建议具体品种,因为临床实践中发现该类药物治疗效果相似。IL-6 受体单克隆抗体托珠单抗在第 2、3 版指南中均有推荐。2010 年指南推荐的 IL-1 拮抗剂阿那白滞素、抗 CD20 单抗利妥昔单抗、细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 抑制剂 (CTLA4-Ig) 阿巴西普由于循证证据的缺乏,新指南在综合效益风险评估后均未推荐。tsDMARDs 是当前一类新的治疗策略,目前该大类中只有 1 个品种即小分子口服靶向制剂——托法替布应用于临床,并于 2017 年 3 月在中国获准上市。2016 年 EULAR 指南中,托法替布被推荐为与 TNF- α 拮抗剂、IL-6 拮抗剂等生物药地位相当的治疗药物^[4]。2018 年指南中指出 TNF- α 拮抗剂、托珠单抗和托法替布在使用方面无优先顺序,三者之间可以更替与 csDMARDs 联合使用。

“推荐意见 9: RA 患者在使用 bDMARDs 或 tsDMARDs 达标后,可考虑对其减量,但减量过程中需严密监测,谨防复发,减量过程中,如 RA 患者处于持续临床缓解状态 1 年以上,临床医师或可根据实际

情况讨论是否停用,但是推荐级别为 1C 级别。”

较 2010 年第 2 版相对粗犷的用药推荐,2018 年中国指南依据最新循证医学证据更加强调流程和序贯治疗。2015 年 ACR 指南、2016 年 EULAR 指南均将“早发现、早治疗、达标治疗、个体化”治疗贯穿于 RA 治疗的新理念中。2016 年 EULAR 指南指出“任何治疗策略的制定必须由患者和风湿科医生共同决策”,强调个体化治疗的重要性:临床诊疗过程中,风湿科医生应综合患者的疾病活动度、有无骨破坏、病程长短、是否有合并症以及年龄、性别、经济情况等多种因素制定个性化的治疗方案。但在临床用药过程中“千人一药、千人一方”的状况普遍存在,相关指南均未给出药物个体化治疗的建议。2016 年 EULAR 指南的展望中指出下一版的指南更新或将纳入精准用药的相关推荐,以使患者获得最佳治疗效果和最低不良反应。在此背景下,基于 2015 年 ACR 指南、2016 年 EULAR 指南、2018 年中国指南中均推荐了 csDMARDs——MTX、LEF、SASP、HCQ,本文同时从遗传药理学方面分析这 4 种药物个体化治疗研究进展。相关 csDMARDs 基本情况见表 1。

表 1 《2018 中国类风湿关节炎诊疗指南》推荐传统合成改善病情抗风湿药物基本情况一览表

Table 1 Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs recommended in 2018 Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis

药物	作用机制	适应证	起效时间/月	常用剂量	不良反应
甲氨蝶呤 (MTX)	作用尚不明确,抑制叶酸、腺苷、核苷酸合成,从而起到抗炎和抗增殖的作用	中国获批口服制剂说明书未涉及类风湿关节炎 (RA) 的治疗的适应证	1~2	每周 7.5~20 mg	胃肠道症状、口腔炎、皮疹、骨髓抑制、肝脏毒性等
来氟米特 (LEF)	抗增殖活性的免疫抑制剂,主要抑制二氢乳清酸脱氢酶的活性,从而影响活化淋巴细胞的嘧啶合成,具有抗炎作用	适用于成人 RA,有改善病情作用	1~2	10~20 mg, 每日 1 次	腹泻、瘙痒、转氨酶升高、脱发、皮疹
柳氮磺吡啶 (SASP)	作用尚不明确,可能与其在动物和体外试验中表现出的抗炎和免疫调节作用有关	对水杨酸类或其他非甾体抗炎药疗效不显著的成人 RA 和幼年 RA	1~2	500~1 000 mg, 每日 3 次	皮疹、胃肠道反应,转氨酶可逆性升高,脱发等,偶有骨髓抑制;对磺胺过敏者不宜服用
羟氯喹 (HCQ)	效应尚不明确,包括与巯基的相互作用、干扰磷酸酯酶等酶的活性、稳定溶酶体膜、抑制前列腺素的形成、抑制多形细胞的趋化作用和吞噬细胞的作用等	RA, 青少年慢性关节炎, 盘状和系统性红斑狼疮 (SLE), 以及由阳光引发或加剧的皮肤病变	2~4	200 mg, 每日 2 次	偶有皮疹、腹泻, 视网膜毒性等

2 传统合成改善病情抗风湿药的遗传药理学

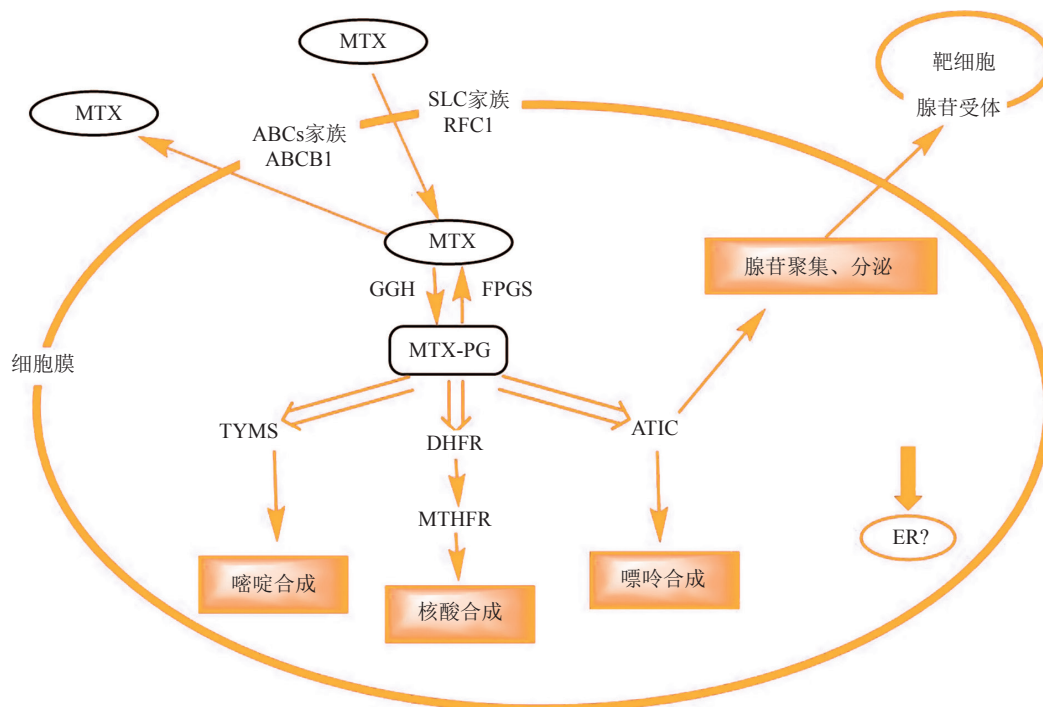
2.1 甲氨蝶呤的遗传药理学

小剂量 MTX 作为早期 RA 的单药治疗首选方案,也是 RA 治疗的锚定药。大剂量 MTX 可用于各型急性白血病、头颈部癌、肺癌,各种软组织肉瘤、银屑病、乳腺癌等多种疾病。小剂量 MTX 主要用于 RA 的治疗,常用方案为口服,每周 7.5~20mg,一般 1~2 个月起效。

然而,其疗效存在种族差异,如汉族人群 MTX 一般起始治疗剂量每周 7.5 mg,最高耐受剂量每周 20 mg^[5];事实上我国很多患者由于消化道不良反应通常不能耐受超过每周 15 mg 的剂量,而在高加索 RA 患者中,MTX 起始推荐剂量一般为每周 10 mg,并迅速加量至每周 25~30 mg,给药途径为口服或皮下注射^[6]。在同一种族中通过充分的剂量优化后,依然存在疗效及不良反应方面

的差异, 文献报道至少 30% 的患者无效^[7], 大部分患者最终需要合并其他药物共同控制 RA^[8]。目前, MTX 剂量优化及选择主要依赖临床药效和安全性的观察, 此过程至少需持续 3~6 个月, 且需要更长时间来最终决定是否改变剂量或合并其他药物治疗。这种“试错型”剂量调整或改变用药方案策略会延迟患者受益, 可能置 30% 的 RA 患者于长期无效治疗之境而贻误病情, 并可能引起胃肠道不良反应等毒副作用。已有大量研究表明: 基因多态性与 MTX 治疗的敏感性相关, 其疗效和不良反应差异受多种因素控制, 主要涉及药物转运体、药物代谢酶、作用靶点等方面^[9]。业界认为 MTX 可通过细胞膜上溶质转运蛋白 (solute carrier, SLC) 家族成员的还原型叶酸载体 1 (reduced folate carrier, RFC1) 转运至红细胞、淋巴细胞等细胞内, 胞内 MTX 同时

又被细胞膜上三磷酸腺苷结合盒转运体 (ATP-binding cassette transporter, ABC 转运体) 家族成员 ABCB1 排出至胞外。胞内的 MTX 被叶酸聚谷氨酸合成酶 (FPGS) 代谢为多聚谷氨酸酸化 MTX (MTX-PG), 此为动态过程, MTX-PG 同时又被 γ -谷氨酰水解酶 (GGH) 水解, 又生成 MTX。MTX-PG 一方面可抑制胸腺核苷酸合成酶 (TYMS), 从而干扰 DNA 合成途径; 另一方面 MTX-PG 可抑制二氢叶酸还原酶 (DHFR)、亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 生成, 从而干扰叶酸代谢; 再一方面 MTX-PG 可抑制氨基咪唑羧酰胺核糖转移酶 (ATIC), 从而干扰腺苷 (adenosine) 的胞内聚集并分泌至胞外的过程, 腺苷可能是 MTX 发挥抗炎作用的主要原因^[10]。MTX 的作用机制见图 2 所示。



SLC: 溶质转运蛋白; RFC1: 还原型叶酸载体1; ABC: 三磷酸腺苷结合盒转运体; MTX-PG: 多聚谷氨酸酸化MTX; GGH: γ -谷氨酰水解酶; FPGS: 叶酸聚谷氨酸合成酶; TYMS: 胸腺核苷酸合成酶; DHFR: 二氢叶酸还原酶; ATIC: 氨基咪唑羧酰胺核糖转移酶; MTHFR: 亚甲基四氢叶酸还原酶; ER: 雌激素受体

图2 简化的甲氨蝶呤作用机制

Figure 2 Abbreviated illustration of the mechanism of methotrexate

2.1.1 药物转运体编码基因多态性与甲氨蝶呤的临床表现 目前, 研究认为 MTX 仅可被细胞膜上 SLC 转运至细胞内。SLC 是一个超家族, 迄今已发现至少 395 个成员和 52 个家族, 其家族成员中 RFC1 被认为是 MTX 转运的主要转运体, 系 SLC 家族第 19 个家族的第 1 个成员 (SLC19A1)^[11]。RFC1 的遗传多样性不仅可能影响 RFC1 的功能和表达^[12], 同时可能影响

MTX 的转运^[11]。目前, RFC1 的 80G/A 是相对研究最多的单核苷酸多态性 (SNP) 的位点, 它影响着 MTX 的胞内转运^[10]、胞内 MTX 的浓度^[13]、MTX-PG 的浓度^[14]。但有关研究结果的结论却并不一致: 一方面研究发现 RFC1 80A 基因突变可能会提高 RA 患者对于 MTX 的应答率^[10,12-13,15-17], 并延长疾病缓解期^[18], 这似乎提示着携带 RFC1 80A 等位基因或许可作为判断

患者对药物疗效提高的标志物;另一方面研究发现,*RFC1* 80G 携带者在使用 MTX 时可能总的不良反应及胃肠道不良反应发生率也会提高^[15,19-21]。43T/C 位点的变异可能减少 *RFC1* 的表达,从而影响 MTX 的摄取,进而影响 MTX 的疗效和毒性反应^[22]。其他被研究的位点 *SLC19A1* rs7499、*SLC46A1* rs2239907、*SLCO1B1* rs149056 可能增加 MTX 的毒性反应的风险,*SLC19A1* 单倍型 rs7499、rs1051266、rs2838956 可能具有帮助识别 MTX 的毒性反应的能力^[23-24]。转运至胞内的 MTX 又被细胞膜上 ABC 转运体排出胞外。ABC 转运体也是一个超家族,目前已经发现 7 个亚家族,超过 50 个成员,ABCB1 是 ABC 第 2 个家族的第 1 个成员,编码的蛋白是 P-糖蛋白(P-gp),是 MTX 的外排转运体^[9]。ABC 转运体的基因变异可能影响耐多药相关蛋白 1-4、多重耐药蛋白等外排蛋白的功能,通过影响胞内 MTX 的浓度,进而影响药物的疗效及不良反应^[25-26]。*ABCB1* 的 3435C/T 突变发生率较高,可能加快症状的缓解及相关不良事件的发生^[10,25]、2677GA/T 位点突变可能也与 MTX 的疗效及安全性有关,而 1236C/T 位点突变未被发现与 MTX 的疗效及安全性有关^[27]。

2.1.2 药物代谢酶编码基因多态性与甲氨蝶呤的临床表现

胞内的 MTX 可被 FPGS 代谢为 MTX-PG, MTX-PG 为药效活性成分。MTX-PG 被 GGH 水解,又生成 MTX。在 GGH 和 FPGS 编码基因中,已有多 SNP 被检测到,包括 GGH 中的 401C/T、354G/T、124T/G、452C/T、1102A/G; FPGS 中的 1994A/G、2572C/T、114G/A^[26]。既往研究发现,GGH T16C 与 MTX 的疗效有关,C 等位基因可能减少 GGH 的活性,导致 MTX 的外排,提高胞内 MTX-PG 的水平;携带 GGH 16C 等位基因的患者(携带或不携带 GGH 452C-16T)在使用 MTX 治疗 3 个月后,临床症状改善更加明显^[26]。GGH-401CC 基因型则增加 MTX 的总的不良反应的发生率^[15]。目前,对于 FPGS 的基因多样性的研究相对较少,大多数研究不支持 GGH 和 FPGS 多样性可能会影响 MTX 的反应性的结论。

2.1.3 作用靶点编码基因多态性与甲氨蝶呤的临床表现

MTX-PG 可干扰叶酸代谢途径,通过抑制 DNA 合成、修复和细胞增殖中相关酶的活动,一方面直接抑制 TYMS、DHFR、ATIC;另一方面间接抑制叶酸代谢途径中的 MTHFR。*DHFR* 317A/G 可能与患者对 MTX 的应答率下降有关^[25]。常见 19-bp 基因缺失可能影响

DHFR 的复制,但可能对 MTX 的疗效及不良反应发生并不产生影响^[28]。另外,携带 473G/A 和 35289A/G 的 SNP 未发现可能影响 MTX 的疗效;rs12517451、rs10072026、rs1643657 位点突变可能与 MTX 的不良反应事件的发生有关^[25]。

MTHFR 是目前 MTX 遗传药理学研究最多的代谢酶。大量研究证明:MTHFR 具有基因多态性,其中 667 位点、1298 位点的多态性最常见,这 2 个位点突变均会影响叶酸的代谢。中国人群中,约 29% *MTHFR* 基因为 677TT 型(纯合突变),44% 为 677CT(杂合突变)型,3.9% 为 1298CC 型^[29]。677CT 等位基因可能降低 MTX 治疗应答率^[15,20],但却可能提高病情控制率^[30]。然而,近期的一份荟萃研究显示:*MTHFR* 677CT 可能增加 MTX 在亚洲和高加索 RA 患者人群中的总的毒性反应^[31]。另 2 项研究发现,MTX 对于携带 1298C 等位基因的患者的治疗效果较差^[20,26]。但有趣的是,当使用大剂量 MTX 时,携带 1298C 等位基因的患者治疗效果可能更好,表现为延缓病情进展,并降低 C 反应蛋白(CRP)水平^[32-33]。携带 1298C 等位基因可能增加血管内皮功能障碍的风险,从而引起动脉粥样硬化等心血管不良事件的发生,而已知心血管疾病风险是罹患 RA 的独立危险因素^[34]。近期 Fan 等^[35]发表的一项荟萃分析纳入了 10 个研究,其中 1 325 例系“*MTHFR* 1298C 与 MTX 疗效相关”的病例,2 777 例系“*MTHFR* 1298C 与 MTX 不良反应的相关”的病例,结果表明 *MTHFR* 1298C 与 MTX 的疗效或不良反应均无相关性,但亚组分析表明 MTX 在携带 *MTHFR* 1298C 的南亚人群中的疗效下降。尽管相关研究可能有所限制,但目前多数学者支持 MTHFR 在 677T 等位基因和 1298C 等位基因的变异将最有可能作为预测 MTX 相关不良反应的标志物。另外,MTHFR 在白血病、多发性卵巢综合征等疾病方面的基因多态性也是当前研究的热点。

在 TYMS 基因多态性方面,研究最多的是位于 28 bp 重复(repeats)片段、1494 缺失(del6)片段。1 个多态性区域包含 2 个或 3 个 28 bp 重复片段(即 2R 或 3R)与 TS 酶的表达及 MTX 的疗效有关^[36]。携带 3R 等位基因的 RA 患者和携带 2R 等位基因的患者相比,TYMS 的 mRNA 的表达增多、RA 疾病的活动度提高、MTX 治疗时引起的骨髓抑制的风险增高,需加大剂量才能达到相同的治疗效果^[28,37-38]。携带 TYMS 2R 等位基因是减少 MTX 的毒性反应的保护性因素^[28]。近期有

研究发现, 携带 3R 等位基因和 MTX 的疗效相关^[29], 可能的解释是 3R 等位基因可引起 TS 的表达, 进而使 MTX-PG 对于 TS 的抑制作用降低^[39]。含有 1494del16 缺失片段的患者 TYMS mRNA 的稳定性和表达下降, MTX 的治疗效果可能提高^[25, 37]。

目前, 大量研究发现 *ATIC* 基因变异也可能影响了 MTX 治疗效果^[27], *ATIC* 347C/G 基因多态性可能与

MTX 的疗效及不良反应均有关^[12-13, 25]。675C 等位基因可能增强 MTX 临床应答^[40], 而携带 26293T/C 的患者可能对 MTX 的应答率下降^[25]。另有研究显示, 雌激素受体 1 (ESR1) 和雌激素受体 2 (ESR2) 与 MTX 的疗效及不良反应无相关性^[41]。MTX 作用机制通路中最可能存在基因多态性的位点及结果见表 2。

表 2 甲氨蝶呤作用机制通路中可能存在基因多态性的位点

Table 2 Possible gene polymorphisms in the methotrexate pathway in patients with rheumatoid arthritis

基因	基因型	rs 序列	遗传药理学	参考文献
<i>SLC19A1</i>	80G/A	rs1051266	增加对MTX的应答, 降低不良反应	[12-21]
	43T/C	rs1131596	可能影响疗效和毒性反应	[22]
	16G/A	rs7499	增加MTX的毒性反应	[23-24]
<i>ABCB1</i>	3435C/T	rs1045642	提高疗效、增加不良事件的发生	[10, 25-26]
	2677G/T, A	rs2032582	与MTX的疗效及安全性有关	[27]
	1236C/T	rs1128503	与MTX的疗效及安全性无关	[27]
<i>GGH</i>	16T/C	rs1800909	与MTX的疗效及安全性有关	[26]
	401C/T	rs3758149	增加总的不良反应	[15]
<i>FPGS</i>	1994A/G	rs10106		[26]
	2572C/T	rs1544105	与MTX的疗效及安全性可能无关	[26]
	114G/A	rs10760502		[26]
<i>DHER</i>	317A/G	rs408226	降低对MTX的应答	[25]
	19-bp ins/del	rs70991108		[28]
	473G/A	rs1650697	与MTX的疗效及安全性无关	[28]
		rs12517451		[25]
	242+68A/G	rs10072026	与MTX的不良反应有关	[25]
	243-2589A>G	rs1643657		[25]
<i>MTHFR</i>	677C/T	rs1801133	结论有争议	[15, 20, 30-31]
	1298A/C	rs1801131	结论有争议	[20, 26, 32-33]
<i>TYMS</i>	28 bp repeats	rs45455694	与MTX的疗效及安全性有关	[36-37]
	1494del16	rs16430	增加对MTX的应答	[25, 37]
<i>ATIC</i>	347C/G	rs2372536	与MTX的疗效及安全性有关	[12-13, 25]
	675T/C	rs4673993	增加对MTX的应答	[40]
	26293T/C	rs12995526	降低对MTX的应答	[25]
<i>ESR1</i>	A>G	rs9340799		[41]
	T>C	rs2234693	与MTX的临床效应有关	
<i>ESR2</i>	G>A	rs4986938		
	G>A	rs1256049		

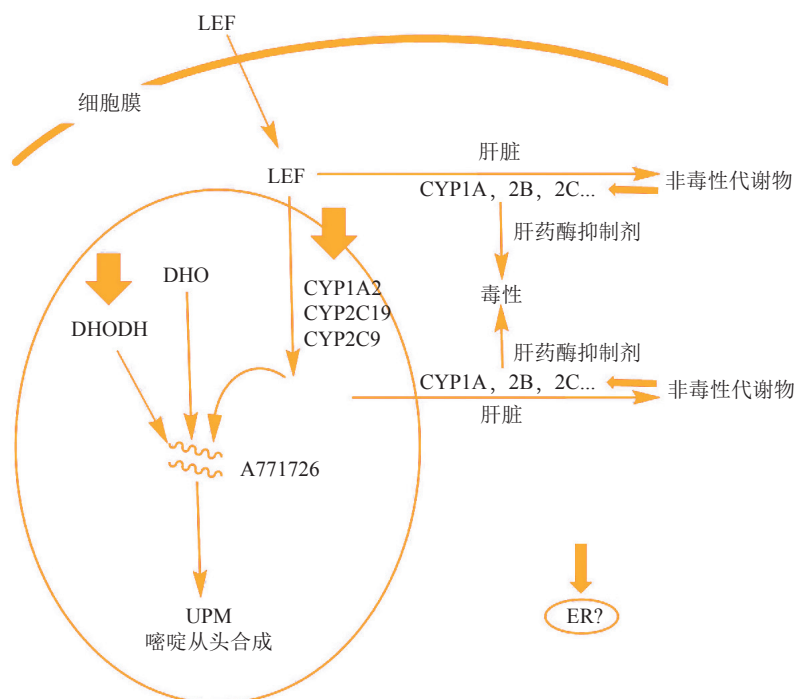
2.2 来氟米特遗传药理学

来氟米特系作为不能耐受 MTX 的早期 RA 的替代药物。国内常用剂量为 $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 最初 3 d 给予负荷剂量 $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 之后根据病情给予维持剂量 10 或 $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 口服。但是 40%~70% 的患者在治疗的第 1 年内会由于不良反应事件 (如转氨酶升高、恶心、腹泻等) 的发生而停药^[12]。通常认为, SNPs 影响了 LEF 的药效/药动学参数, 进而影响了 LEF 的疗效和不

良事件的发生。LEF 为前药, 口服可迅速吸收, 在胃肠道与肝中迅速转化为活性代谢产物 A771726, 药物大概在 7 周后达到稳态血药浓度, 根据药物浓度不同, 其发挥作用的机制也不同。A771726 一方面可逆性地抑制二氢乳酸脱氢酶 (DHODH), 从而影响活化淋巴细胞的嘧啶从头合成, 发挥抗增殖效应, 这种抑制作用的强弱取决于靶细胞对嘧啶从头合成途径的依赖程度; 另一方面高浓度 A771726 能够抑制 T、B 淋巴

胞的T细胞受体和B细胞受体相关酪氨酸激酶的活性,阻断信号传导,从而抑制活化淋巴细胞因子TNF和IL-17的产生^[42]。通过检测A771726的浓度可能有助于预测LEF的治疗作用和不良反应的指标。有文献报道

A771726的稳态血药浓度和类风湿关节炎患者病情评价评分(DAS28)有关^[43],也与LEF引起的相关不良事件有关^[44]。LEF的作用机制及代谢途径见图3。



LEF: 来氟米特; DHO: 二氢乳酸; DHODH: 二氢乳酸脱氢酶; UMP: 尿嘧啶核苷酸; ER: 雌激素受体

图3 简化的来氟米特作用机制及代谢途径

Figure 3 Abbreviated illustration of the mechanism of leflunomide and its metabolic pathway

2.2.1 代谢酶编码基因多态性与来氟米特临床表现 LEF口服后大部分被肝药酶细胞色素P450(CYP450)代谢成A771726。CYP450分布于全身各组织,在肝脏中含量最多。CYP450是一个超家族,由一个共同的祖先基因衍生进化而来。迄今为止,人类CYP450已发现至少18个家族,确定了60多个基因^[9]。CYP1A2、CYP2C19、CYP3A4在LEF代谢成A771726的过程中发挥着重要作用。目前,CYP1A2基因多态性被认为是影响LEF毒性的一个重要的预测因子。有研究探讨在105例RA患者中CYP1A2*1F、CYP1C19*2、CYP2C9*2、CYP1C19*17、CYP2C19*3的携带是否影响LEF的疗效或不良反应,结果发现携带CYP1A2*1F CC、CYP1A2*1F A等位基因的患者发生LEF相关的毒性反应的概率提高9.7倍,而CYP2C9、CYP2C19多基因型和LEF的毒性的关系暂未观察到^[45]。另有研究观察了LEF治疗的RA患者中CYP1A2和CYP2C19基因多态性对A771726的药动学的影响,该研究纳入了67例RA患者,采用高效液相色谱法监测A771726稳态

血药浓度;结果表明携带CYP2C19*2等位基因的患者较未携带者其A771726口服清除率提高71%;A771726平均稳态血药浓度与疗效有关,A771726的血浆浓度越高,CRP下降越明显,表现为抗炎作用越强;A771726的稳态血药浓度和LEF的不良反应发生率之间的关系暂未观察到^[46]。另有研究显示,CYP3A4基因多态性与LEF的疗效及不良反应可能也无关^[47]。以上研究表明:CYP2C19的基因多态性影响了A771726的血药浓度,从而可能影响RA患者对于LEF治疗的应答率,但可能并不影响LEF的安全性。

DHODH是一个单功能蛋白,位于线粒体膜的表面。人类DHODH基因序列进化中高度保守,只存在1个由于编码错误而导致的多基因型。携带DHODH AA基因型的RA患者的关节肿胀数、视觉模拟评分法(VAS)评分更低。O'Doherty等^[48]分析了56例使用LEF治疗的病人,发现携带DHODH单倍型的患者对于药物的应答率下降,这表明这种单倍型的功能性的变异可能会引起患者对LEF的敏感性下降。

2.2.2 其他基因多态性与来氟米特临床表现 大量研究表明女性对 LEF 的反应性不及男性^[49-50]。雌二醇受体水平可能参与调控了 LEF 在胞内的作用, 雌激素受体 (ESR) 的状态可能影响 LEF 对于 RA 患者的疗效, 携带 *ESR1* rs9340799 AA 和 rs2234693 TT 等位基因的患者对 LEF

的敏感性提高 (治疗 12 个月后); *ESR1* rs9340799-rs2234693AT 单倍型携带者对药物的敏感性更高, G-C 单倍型对药物的敏感性可能下降; *ESR2* 基因 rs4986938 和 rs1256049 基因多态性则与药物的疗效无关^[51]。LEF 代谢途径中最可能存在基因多态性的位点 (见表 3)。

表 3 来氟米特作用途径中可能存在基因多态性的位点

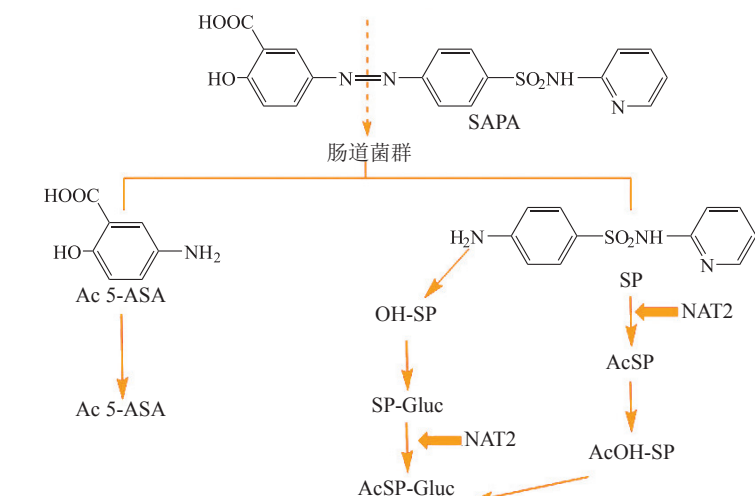
Table 3 Possible gene polymorphisms in the LEF pathway in patients with rheumatoid arthritis

基因	基因型	rs 序列	药物遗传学	参考文献
<i>CYP1A2</i>	<i>CYP1A2</i> : 734C>A, <i>CYP1A2</i> *1F -9-154C>A, 32035C>A, 45832474C>A, 75041917C>A	rs762551	携带A等位基因的患者毒性增大 (n=105)	[45]
<i>CYP2C19</i>	24154G>A, 24154G>C, 47346080G>A, 7346080G>C,	rs4244285	影响药效学参数 (n=67)	[45-46]
	96541616G>A, 6541616G>C, <i>CYP2C19</i> *2, <i>CYP2C19</i> : 681G>A	rs4244285	无影响 (n=105)	[45-46]
<i>CYP3A4</i>			无影响	[47]
<i>DHODH</i>	19A>C, 25656881 A>C, 5040 A>C, 72042682 A>C, <i>DHODH</i> : 19C>A, Gln7Lys, Lys7Gln	rs3213422	携带A等位基因的患者毒性增大 (n=105)	[48]
	72042825T>G	rs3213423	TT表型患者的疗效降低 (n=105)	[48]
<i>ESR1</i>	152163335T>C, 156705T>C, 453-397T>C, 56332792T>C, <i>ESR1</i> : c.454-397T>C	rs2234693	无影响 (n=115)	[51]
	152163381A>G, 156751A>G, <i>ESR1</i> : XbaI, <i>ESR1</i> , c.454-351A>G	rs9340799		[51]

2.3 柳氮磺吡啶遗传药理学

SASP 作为不能耐受 MTX 的早期 RA 患者的替代药物, 临床上适应证也包括轻至重度的溃疡性结肠炎。SASP 治疗 RA 的机制尚未完全明确, 有部分研究认为其可能是限制相关炎症细胞因子的产生, 如抑制 IL-6、TNF α 等, 并促进中性粒细胞凋亡等。SASP 临床常见不良反应包括恶心、消化不良、皮疹、头痛、腹痛等。一些剂量依赖性的不良反应可通过减少剂量得到缓解。SASP 口服给药时肠道细菌将 SASP 分解成磺胺嘧啶

(SP) 和 5-氨基水杨酸 (5-ASA), SP 在肠道内吸收较好, 代谢效率较高, 5-ASA 在肠道吸收效果相对较差, SASP 的不良反的发生与磺胺嘧啶有关。磺胺嘧啶在 *N*-酰胺转移酶 (NAT) 的作用下可转成乙酰化磺胺嘧啶, 因此此途径的代谢率取决于乙酰化代谢表型。慢乙酰化代谢表型的患者更容易对磺胺嘧啶产生不良反应。血浆 SASP 的水平和其代谢产物 SP 主要受 *N*-酰胺转移酶 2 (NAT2) 的基因多态性影响。SASP 的作用机制和代谢途径见图 4。



SAPA: 柳氮磺吡啶; SP: 磺胺嘧啶; AcSP: 乙酰磺胺嘧啶; NAT2: *N*-酰胺转移酶2

图 4 简化的柳氮磺吡啶代谢途径图

Figure 4 Abbreviated illustration of the metabolic pathway of sulfasalazine

NAT 主要催化 SP 进行乙酰化代谢,人体 NAT 主要分为 NAT1 和 NAT2 这 2 种亚型,二者由独立的基因进行编码^[9]。NAT2 存在明显的基因多态性,一些突变可以导致其酶活性的改变,主要有 3 种表型,即慢代谢型、中间代谢型和快代谢型。亚洲人群中的慢代谢型比例为 10%~30%,而欧美人群的慢代谢型比例为 40%~70%^[8]。目前已发现至少 88 种不同类型的 NAT2 等位基因,其中野生型被命名为 NAT2*4^[9]。NAT2 的基因多态性在 SASP 的代谢中发挥重要作用。Wiese 等^[52]研究显示:血浆 SAPA 受 NAT2 和 ABCG2 的影响,早期 RA 患者接受包括 SASP 在内的 DMARDs 治疗,在纠正常规变量后,部分患者由于 NAT2 表型影响而发生毒性反应。Kita 等^[53]研究也表明:NAT2 慢代谢者发生不良反应的发生率(62.5%)较快代谢者不良反应的发生率(8.1%)高,并且存在统计学差异。

2.4 羟氯喹药物遗传药理学

HCQ 可单药治疗症状较轻的 RA 患者,临床更常见的是与 MTX 二联或与 MTX、SASP 三联使用。横断面研究显示我国 HCQ 的联合用药占 95%^[1]。临床常用剂量为 200 mg,每日 2 次。HCQ 是系统性红斑狼疮(SLE)的基础用药,在无禁忌证的情况下,可以长期使用^[54]。因此,临床上 HCQ 更广泛地用于 SLE 患者,但存在个体差异,对约 40% 的患者无效^[55]。HCQ 的遗传药理学研究主要针对 SLE 展开。口服的 HCQ 75% 以上经胃肠道吸收,入血后与血浆蛋白结合,经

ABCG2 等转运蛋白转运后^[56],30%~60% 经肝代谢,被 CYP2D6、CYP3A4、CYP3A5、CYP2C8 等酶作用代谢为去乙基羟氯喹(DHCQ)、去乙基氯喹(DCQ)和双去乙基氯喹(BDCQ),其中 DHCQ 为主要代谢产物,而 BDCQ 浓度最低^[57]。一项队列研究发现,HCQ 治疗盘状红斑狼疮的过程中,尽管 CYP2C8 变异引起患者对药物的应答率增高,但在延缓病情进展方面并未显示出效果^[55]。罗雪梅等^[58]研究发现,CYP3A4*1G 等位基因突变可使 HCQ 血药浓度降低,而 ABCG2 等位基因突变对 HCQ 的血药浓度无明显影响。Lee 等^[59]研究了韩国人群中最易发生基因变异的 CYP(CYP2D6*10, CYP3A5*3, CYP3A4*18B)的基因多态性是否影响血中 HCQ、DHCQ 浓度([HCQ]、[DHCQ])以及 [DHCQ]:[HCQ] 比值,结果纳入的 194 例 RA 患者在服用 HCQ 3 个月,调整了年龄、性别、剂量、SLE 疾病活动指数评分后,携带 CYP2D6*10(rs1065852)的 G/G 的基因型的患者 [DHCQ]:[HCQ] 比值最大,在基因型为 A/A 的患者中比值最小;携带 CYP2D6*10(rs1135840)的 C/C 基因型患者 [DHCQ]:[HCQ] 比值最大,在基因型为 G/G 的患者中最小;CYP3A5*3 和 CYP3A4*18B 与 [HCQ]、[DHCQ] 以及 [DHCQ]:[HCQ] 比值均未发现相关性。该研究认为,[DHCQ]:[HCQ] 比值可能与韩国人群中 CYP2D6 的基因多态性有关,HCQ 的代谢途径见图 5;HCQ 代谢途径中可能存在基因多态性的位点见表 4。

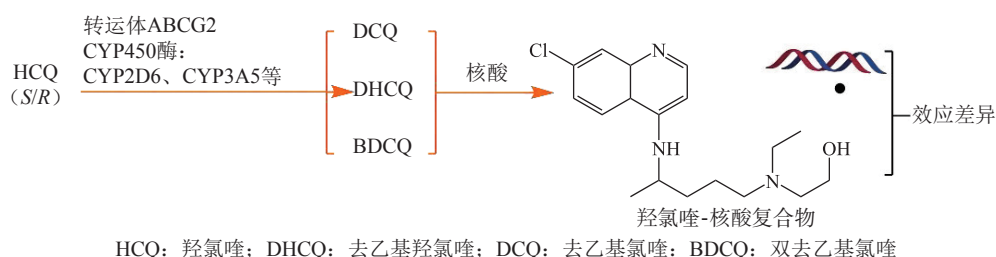


图 5 简化的羟氯喹代谢途径

Figure 5 Abbreviated illustration of the metabolic pathway of hydroxychloroquine

表 4 羟氯喹代谢途径中可能存在基因多态性的位点

Table 4 Possible gene polymorphisms in the hydroxychloroquine pathway in patients with systemic lupus erythematosus

基因	基因型	rs 序列	药物遗传学	参考文献
ABCG2	GG、GT、TT		与[DHCQ]、[HCQ]无关 (n=46)	[58]
CYP3A4*1	G/G、G/A、A/A		降低[HCQ] (n=46)	[58]
CYP2D6*10	A/A、A/G、G/G	rs1065852	与 [DHCQ]:[HCQ]有关 (n=194)	[59]
	C/C、C/G、G/G	rs1135840		
CYP3A5*3	T/T、T/C、C/C	rs776746	与 [DHCQ]、[HCQ]和[DHCQ]:[HCQ]无关 (n=194)	[59]
	A/A、A/G、G/G	rs2242480		

3 结语

目前, RA 的发病机制尚未完全明确, 通常认为系多种因素共同作用的结果。2018 年指南的发布对于促进临床患者合理诊疗给予了有效指导。在用药方面, 由于治疗药物新的循证医学证据的积累, 新版指南较 2010 年版指南用药推荐更加明确。肯定了包括 MTX 在内的 csDMARDs 在治疗过程的首选地位, 并重点推荐了 MTX、LEF、SASP 及 HCQ; 肯定了 bDMARDs 在 RA 治疗过程中的作用并作为单一 csDMARDs 治疗未达标时的联合用药的选择, 另外, 重点推荐了 TNF- α 拮抗剂及 IL-6 拮抗剂托珠单抗; 同时首次推荐了口服小分子靶向制剂 JAK 抑制剂托法替布。新版指南中也明确了“类风湿关节炎的诊疗流程”。相信随着新指南在临床的推广, RA 患者的治疗获益将提高。虽然 ACR、EULAR 及中国 RA 指南都在强调个体化用药, 但各指南均未纳入个体化用药的建议, “千人一方、千人一药”的现状还可能存在很久, 不同患者可能由于个体差异而未达到有效治疗并可能增加药物相关不良事件的发生。随着相关基因标志物的检出, 或许对改善这一临床现状有一定的参考和应用的价值。

csDMARDs 中的 MTX、LEF、SASP、HCQ 广泛应用于临床, 但仍难于预测药物对哪些人群更有效, 哪些更易发生不良反应。药物遗传药理学的大量研究表明基因多态性与药物的疗效和不良反应可能有关。目前, MTX、LEF、SASP、HCQ 的药物遗传药理学研究大部

分集中在研究药物转运体 (SLC 家族、ABC 转运体)、药物代谢酶 (I 相药物代谢酶 CYP450 家族、II 相药物代谢酶 NAT 家族)、药物受体 (雌激素受体) 和作用靶点 (如 TYMS 酶等) 等方面, 截至 2019 年 3 月 15 日, 在 Pharma GKB 数据库中收载 MTX 有关遗传多态性的临床注释 128 条, 证据级别 2A~4 级; LEF 收载临床注释 4 条, 证据级别 3~4 级; SASP 收载临床注释 7 条, 其中对于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏的患者, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 警示需要注意磺胺引起的不良反应, 其他位点的基因多态性的效应证据级别多在 3~4 级; 未收载 HCQ 临床注释。这些研究进展为临床药物选择提供了一些思路, 但一些因素仍制约着相关研究结果, 如研究结论的多样性及非重复性。对于有望可作为临床标志物的基因位点, 如 *MTHFR* 677TT、*NAT2**4 等也仍需大量大样本、多中心、设计严谨合理的研究验证, 这需要国家支持和多方共同努力。同时需指出以上主要基于 SNP 的研究, 药物的疗效和毒性往往是多基因、多位点综合作用的结果, 很多非遗传因素也会产生干扰, 如联合用药、吸烟和饮食等生活习惯以及环境等因素的复杂性决定了寻找有临床意义的药物相关基因位点非常困难, 同时也提示仅仅依靠药物基因组学或治疗药物监测不能为指导患者用药提供全面的参考信息以进行精准用药, 必须将多种方法相结合, 充分考虑可能对药物疗效及安全性产生影响的因素。

【参考文献】

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 342-249.
- [2] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.
- [3] Singh J A, Saag K G, Bridges S L Jr, et al. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res*, 2016, 68(1): 1-25.
- [4] Smolen J S, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 960-977.
- [5] Li R, Zhao J X, Su Y, et al. High remission and low relapse with prolonged intensive DMARD therapy in rheumatoid arthritis (PRINT): a multicenter randomized clinical trial [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(28): e3968 [2018-09-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4956780/>. Doi: 10.1097/MD.0000000000003968.
- [6] Nair S C, Jacobs J W, Bakker M F, et al. Determining the lowest optimally effective methotrexate dose for individual ra patients using their dose response relation in a tight control treatment approach [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0148791 [2018-09-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4795693/>. Doi: 10.1371/journal.pone.0148791. eCollection 2016.
- [7] Pincus T, Gibson K A, Castrejón I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis [J]. *Bull Hosp Jt Dis*, 2013, 71(Suppl 1): S9-19.
- [8] O'Dell J R, Curtis J R, Mikuls T R, et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a twoyear randomized, double-blind trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(8): 1985-1994.
- [9] 王拥军, 赵志刚. 精准医疗与药物治疗个体化实操手册 [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2017: 47-55.
- [10] Zhang L L, Yang S, Zhang X J, et al. Genetic polymorphisms affect

- efficacy and adverse drug reactions of DMARDs in rheumatoid arthritis[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2014, 24(11): 531-538.
- [11] Inoue K, Yuasa H. Molecular basis for pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in rheumatoid arthritis therapy[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2014, 29(1): 12-19.
- [12] Szekanecz Z, Meskó B, Poliska S, et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in rheumatology[J]. *Immunol Res*, 2013, 56(2/3): 325-333.
- [13] Hayashi H, Fujimaki C, Daimon T, et al. Genetic polymorphisms in folate pathway enzymes as a possible marker for predicting the outcome of methotrexate therapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2009, 34(3): 355-361.
- [14] Malik F, Ranganathan P. Methotrexate pharmacogenetics in rheumatoid arthritis: a status report[J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 14 (3): 305-314.
- [15] Dervieux T, Greenstein N, Kremer J. Pharmacogenomic and metabolic biomarkers the folate pathway and their association with methotrexate effects during dosage escalation in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54 (10): 3095-3103.
- [16] Hughes L B, Danila M I, Bridges S L. Recent advances in personalizing rheumatoid arthritis therapy and management[J]. *Per Med*, 2009, 6(2): 159-170.
- [17] Kung T N, Dennis J, Ma Y, et al. *FRC1* 80G>A is a genetic determinant of methotrexate efficacy in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2014, 66 (5): 1111-1120.
- [18] Hayashi H, Tazoe Y, Tsuboi S, et al. A single nucleotide polymorphism of reduced folate carrier 1 predicts methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2013, 28 (2): 164-168.
- [19] Takatori R, Takahashi K A, Tokunaga D, et al. *ABCB1* C3435T polymorphism influences methotrexate sensitivity in rheumatoid arthritis patients[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2006, 24 (5): 546-554.
- [20] Wessels J A, de Vries-Bouwstra J K, Heijmans B T, et al. Efficacy and toxicity of methotrexate in early rheumatoid arthritis are associated with single-nucleotide polymorphisms in genes coding for folate pathway enzymes[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54 (4): 1087-1095.
- [21] Campalani E, Arenas M, Marinaki A M, et al. Polymorphisms in folate pyrimidine, and purine metabolism are associated with efficacy and toxicity of methotrexate in psoriasis[J]. *J Invest Dermatol*, 2007, 127 (8): 1860-1867.
- [22] Chatzikiriakidou A, Georgiou I, Voulgari P V, et al. Transcription regulatory polymorphism -43T>C in the 5'-flanking region of *SLC19A1* gene could affect rheumatoid arthritis patient response to methotrexate therapy[J]. *Rheumatol Int*, 2007, 27(11): 1057-1061.
- [23] Kooloos W M, Huizinga T W, Guchelaar H J, et al. Pharmacogenetics in treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(5): 164-175.
- [24] Gervasini G. Polymorphisms in methotrexate pathways: what is clinically relevant, what is not and what is promising[J]. *Curr Drug Metab*, 2009, 10 (6): 547-566.
- [25] Zhu H, Deng F Y, Mo X B, et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics for rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate treatment: the 2013 update[J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15 (4): 551-566.
- [26] van der Straaten R J, Wessels J A, de Vries-Bouwstra J K, et al. Exploratory analysis of four polymorphisms in human *GGH* and *FPGS* genes and their effect in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2007, 8(2): 141-150.
- [27] Kato T, Hamada A, Mori S, et al. Genetic polymorphisms in metabolic and cellular transport pathway of methotrexate impact clinical outcome of methotrexate monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, 27 (2): 192-199.
- [28] Chaabane S, Marzouk S, Akrouf R, et al. Genetic determinants of methotrexate toxicity in Tunisian patients with rheumatoid arthritis: a study of polymorphisms involved in the MTX metabolic pathway[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2016, 41(4): 385-393.
- [29] 李静, 郑伶俐, 陈静, 等. 基因突变检测在个体化用药中的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(4): 1002-1008.
- [30] Kurzawski M, Pawlik A, Safranow K, et al. 677C>T and 1298A>C *MTHFR* polymorphisms affect methotrexate treatment outcome in rheumatoid arthritis[J]. *Pharmacogenomics*, 2007, 8(10): 1551-1559.
- [31] Shao W, Yuan Y, Li Y. Association between *MTHFR* C677T polymorphism and methotrexate treatment outcome in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2017, 22 (5): 275-285.
- [32] Urano W, Taniguchi A, Yamanaka H, et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene were associated with both the efficacy and the toxicity of methotrexate used for the treatment of rheumatoid arthritis, as evidenced by single locus and haplotype analyses[J]. *Pharmacogenetics*, 2002, 12(3): 183-190.
- [33] Taniguchi A, Urano W, Tanaka E, et al. Validation of the associations between single nucleotide polymorphisms or haplotypes and responses to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a proposal for prospective pharmacogenomic study in clinical practice[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2007, 17(6): 383-390.
- [34] Palomino-Morales R, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez T R, et al. A1298C polymorphism in the *MTHFR* gene predisposes to cardiovascular risk in rheumatoid arthritis[J/OL]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12 (2): R71[2018-09-19]. <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar2989>.
- [35] Fan H, Li Y, Zhang L, et al. Lack of association between *MTHFR* A1298C polymorphism and outcome of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis patients: evidence from a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Rheum Dis*, 2017, 20(5): 526-540.
- [36] Horie N, Aiba H, Oguro K, et al. Functional analysis and *DMNA* polymorphism of the tandemly repeated sequences in the 5'-terminal regulatory region of the human gene for thymidylate synthase[J]. *Cell Struc Funct*, 1995, 20(3): 191-197.
- [37] Lima A, Seabra V, Bernardes M, et al. Role of key *TYMS* polymorphisms on methotrexate therapeutic outcome in Portuguese rheumatoid arthritis

- patients[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e10816[2018-09-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4184792/>. Doi: 10.1371/journal.pone.0108165. eCollection 2014.
- [38] Ghodke-Puranik Y, Puranik A S, Shintre P, *et al*. Folate metabolic pathway single nucleotide polymorphisms: a predictive pharmacogenetic marker of methotrexate response in Indian(Asian) patients with rheumatoid arthritis[J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16(18): 2019-2034.
- [39] Jekic B, Lukovic L, Bunjevacki V, *et al*. Association of the *TYMS* 3G/3G genotype with poor response and *GGH* 354GG genotype with the bone marrow toxicity of the methotrexate in RA patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(3): 377-383.
- [40] Lima A, Bernardes M, Sousa H, *et al*. *SLC19A1* 80G allele as a biomarker of methotrexate-related gastrointestinal toxicity in Portuguese rheumatoid arthritis patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(6): 807-820.
- [41] Pawlik A, Dziedzic V, Kurawski M, *et al*. Effect of *ESR1* and *ESR2* gene polymorphisms on rheumatoid arthritis treatment with methotrexate[J]. *Pharmacol Rep*, 2012, 64(1): 185-190.
- [42] 程娟, 李俊, 宋钰. A771726 在大鼠体内肝肠循环的研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2010, 45(3): 338-342.
- [43] van Roon E N, Jansen T L, van de Laar M A, *et al*. Therapeutic drug monitoring of A77 1726, the active metabolite of leflunomide: serum concentrations predict response to treatment in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(4): 569-574.
- [44] Chan V, Charles B G, Tett S E. Population pharmacokinetics and association between A77 1726 plasma concentrations and disease activity measures following administration of leflunomide to people with rheumatoid arthritis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 60(3): 257-264.
- [45] Wiese M D, Schnabl M, O'Doherty C, *et al*. Polymorphisms in cytochrome P450 2C19 enzyme and cessation of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis[J/OL]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(4): R163[2018-09-19]. <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar3911>.
- [46] Bohanec-Grabar P, Rozman B, Tomsic M, *et al*. Genetic polymorphism of *CYP1A2* and the toxicity of leflunomide treatment in rheumatoid arthritis patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, 64(9): 871-876.
- [47] Zanger U M, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation[J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 138(1): 103-141.
- [48] O'Doherty C, Schnabl M, Spargo L, *et al*. Association of *DHODH* haplotype variants and response to leflunomide treatment in rheumatoid arthritis[J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(12): 1427-1434.
- [49] Kvien T K, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg M S. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 10(6): 212-222.
- [50] Sokka T, Toloza S, Cutolo M, *et al*. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study[J/OL]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(1): R7[2018-09-19]. <https://link.springer.com/article/10.1186/ar2591>.
- [51] Dziedzic V, Kurawski M, Safranow K, *et al*. The effect of *ESR1* and *ESR2* gene polymorphisms on the outcome of rheumatoid arthritis treatment with leflunomide[J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(1): 41-47.
- [52] Wiese M D, Alotaibi N, O'Doherty C. Pharmacogenomics of NAT2 and ABCG2 influence the toxicity and efficacy of sulphasalazine containing DMARD regimens in early rheumatoid arthritis[J]. *Pharmacogenomics J*, 2014, 14(4): 350-355.
- [53] Kita T, Sakaeda T, Adachi S, *et al*. *N*-acetyltransferase 2 genotype correlates with sulfasalazine pharmacokinetics after multiple dosing in healthy Japanese subjects [J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(10): 1176-1180.
- [54] 国家风湿病数据中心及 CSTAR 专家共识组. 羟氯喹治疗风湿性疾病专家共识 [J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(3): 148-150.
- [55] Wahie S, Daly A K, Cordell H J, *et al*. Clinical and pharmacogenetic influences on response to hydroxychloroquine in discoid lupus erythematosus: a retrospective cohort study [J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(10): 1981-1986.
- [56] Márki -Zay J, Tauberné Jakab K, Szerény P, *et al*. MDR -ABC transporters: biomarkers in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(5): 779-787.
- [57] Yeon Lee J, Lee J, Ki Kwok S, *et al*. Factors related to blood hydroxychloroquine concentration in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, 69(4): 536-542.
- [58] 罗雪梅, 姚瑶, 葛卫红. 细胞色素 P450 3A4* 1G 与腺苷三磷酸结合转运蛋白 G 超家族成员 2 基因多态性对羟氯喹血药浓度的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(24): 2572-2574.
- [59] Lee J Y, Vinayagamoorthy N, Han K, *et al*. Association of polymorphisms of cytochrome P450 2D6 with blood hydroxychloroquine levels in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(1): 184-190.



【专家介绍】葛卫红：主任药师，硕士生导师。南京大学医学院附属鼓楼医院药学部行政主任，《药学进展》编委。1984年毕业于南京药学院，获药理学学士学位，2007年毕业于南京医科大学，获硕士学位。本科毕业至今先后在常州第四制药厂、南京鼓楼医院工作。其间曾到上海医药工业研究院制剂研究室、南京军区总医院临床药理科、日本名古屋赤十字病院药学部、美国罗德岛州立医院药学部、英国德蒙福特大学药学院及附属医院进修学习。目前主要研究方向是临床药学（合理用药），包括药物基因组学、药物代谢动力学、药物相互作用等。作为课题负责人主持过多项省厅级和市局级研究课题。近年来发表论文50余篇（SCI收录14篇）。主编或参编专著和教材6部；已承担省“科教强卫”创新团队项目、省“六大人才”项目、省卫计委面上科研项目等10多项的研究课题；获中华医学科技奖等省级以上奖励3项。