



CYP3A5和MDR1基因型对尿毒症患者肾移植术后早期他克莫司血药浓度和肌酐水平的影响

温燕, 朱德康, 傅尚希, 邓易, 张凤, 陈万生

Effect of CYP3A5 and MDR1 gene polymorphism on blood concentration of tacrolimus and creatinine level in uremic patients during the early phase of kidney transplantation

WEN Yan, ZHU Dekang, FU Shangxi, DENG Yi, ZHANG Feng, CHEN Wansheng

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.1006-0111.202009087>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

肾移植患者用他克莫司替换环孢素A后的疗效及不良反应的回顾性分析

A retrospective analysis of the efficacy and adverse reactions for the renal transplant patients converted from cyclosporine A to tacrolimus

药 学 实 践 杂 志. 2018, 36(1): 75-79 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.016

环孢素注射液在肾移植患者中的血药浓度与基因多态性的相关性研究

Study on correlation between plasma concentration of cyclosporine injection and gene polymorphism in renal transplant patients

药 学 实 践 杂 志. 2020, 38(4): 334-339 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.201911107

他克莫司阳离子微乳原位凝胶的制备及体外释放研究

Preparation and *in vitro* release of tacrolimus-loaded cationic nanoemulsion-based *in-situ* gel

药 学 实 践 杂 志. 2020, 38(4): 307-311, 317 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.201911075

CYP2C19基因多态性对PCI术后患者氯吡格雷血药浓度、血小板抑制率和安全性的影响

Effect of CYP2C19 gene polymorphism on clopidogrel concentration, platelet inhibition rate and safety in patients after PCI

药 学 实 践 杂 志. 2021, 39(5): 472-475 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202008029

SLCO1B1 521 T>C和APOE基因多态性对阿托伐他汀调脂疗效及安全性的影响

Effects of SLCO1B1 521 T>C and APOE gene polymorphisms on lipid-lowering efficacy and adverse reactions of atorvastatin

药 学 实 践 杂 志. 2021, 39(3): 245-248 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202012013

UGT1A1基因多态性对药物代谢和临床作用影响的进展

Research progress on the effect of UGT1A1 gene polymorphisms on drug metabolism and clinical efficacy

药 学 实 践 杂 志. 2018, 36(6): 488-492 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.06.003



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 药物与临床 ·

CYP3A5 和 MDR1 基因型对尿毒症患者肾移植术后早期他克莫司血药浓度和肌酐水平的影响

温 燕^a, 朱德康^b, 傅尚希^c, 邓 易^a, 张 凤^a, 陈万生^a (海军军医大学: a. 第二附属医院药剂科, 上海 200003, b. 教务处, 上海 200433, c. 第二附属医院器官移植科, 上海 200003)

[摘要] 目的 评价真实临床实践中 CYP3A5(CYP3A5*3, 6986A>G)及 MDR1(C3435>T, G2677>T/A, C1236>T)基因多态性对尿毒症患者接受肾移植术后早期他克莫司血药浓度的影响及其最佳治疗浓度。方法 以入选 2013~2017 年单中心的 131 例首次肾移植术且术后以他克莫司为基础进行三联免疫治疗的患者为对象, 开展回顾性研究, 考察患者基因多态性对他克莫司的日剂量、血药浓度、血药浓度/剂量比值和肌酐水平的影响。结果 在维持他克莫司靶浓度(10~15 ng/ml)的前提下, 肾移植术后 4 周内基因型为 CYP3A5*3/*3(GG)肾移植受者的给药剂量低于基因型 CYP3A5*1/*1(AA)和 CYP3A5*1/*3(AG)。患者血药浓度在 10~13 ng/ml 内时, 其肌酐水平最接近正常值。结论 CYP3A5 基因多态性影响肾移植受者他克莫司的血药浓度, 未发现 MDR1 基因多态性对他克莫司血药浓度的影响。早期肾移植血药浓度控制在 10~13 ng/ml 时, 患者移植肾功能最接近正常人肾功能水平。

[关键词] 肾移植; 他克莫司; 肌酐; CYP3A5; MDR1

[中图分类号] R969.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2022)02-0165-06

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202009087

Effect of CYP3A5 and MDR1 gene polymorphism on blood concentration of tacrolimus and creatinine level in uremic patients during the early phase of kidney transplantation

WEN Yan^a, ZHU Dekang^b, FU Shangxi^c, DENG Yi^a, ZHANG Feng^a, CHEN Wansheng^a (Naval Medical University of the PLA: a. Department of Pharmacy, Second affiliated Hospital, Shanghai 200003, b. Department of Academic Administrative Affairs, Shanghai 200433, China, c. Department of Organ Transplantation, Shanghai 200003, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of CYP3A5 and MDR1 gene polymorphisms on blood concentration of tacrolimus and creatinine level in uremic patients during the early phase after kidney transplantation in real clinical practice. **Methods** 131 patients who underwent kidney transplantation for the first time with triple immunotherapy based on tacrolimus in single-center from 2013 to 2017 were enrolled for retrospective study. Tacrolimus daily dose, blood concentration, blood concentration-to-dose ratio, and serum level were compared according to the various genotypes of CYP3A5 and MDR1 polymorphisms in renal transplantation recipients, respectively. **Results** The dosage of tacrolimus in CYP3A5*3/*3 (GG) kidney transplantation recipients within 4 weeks after kidney transplantation was lower than those of CYP3A5*1/*1 (AA) and CYP3A5*1/*3 (AG). The serum creatinine levels of patients whose tacrolimus concentration in the range of 10-13 ng/ml were close to the normal value. **Conclusion** CYP3A5 gene polymorphism affects the blood concentrations of tacrolimus in renal transplant recipients. No association has been found between the blood concentrations of tacrolimus and MDR1 gene polymorphism. Tacrolimus concentration in the range of 10-13 ng/ml might contribute to restore the early kidney graft function.

[Key words] tacrolimus; kidney transplantation; creatinine; CYP3A5; MDR1

[基金项目] 院创新型临床研究资助(2020YLCYJ-Y25);上海市临床药学重点专科建设项目(2016-40044-002);上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设项目(2016ZB0303);上海市“医苑新星”青年医学人才资助(2020 临床药师项目);国家自然科学基金(81573793)

[作者简介] 温 燕, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Tel: 021-81886192, E-mail: yckwenyan@163.com

[通信作者] 张 凤, 博士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学与系统生物学, Tel: 021-81886192, E-mail: fengzhangky@aliyun.com; fengzhang@smmu.edu.cn

钙调神经磷酸酶抑制剂(CNI)于20世纪90年代引入器官移植领域,是大多数实体器官移植免疫抑制方案的基石^[1-2]。目前,94%的肾移植受者在移植后使用基于CNI的免疫抑制方案出院,90%以上的受者接受他克莫司治疗^[3-4]。他克莫司主要通过细胞色素P450(如CYP3A4和CYP3A5等)代谢,由P-糖蛋白(P-gp)进行转运。研究表明,CYP3A5酶是他克莫司在人体主要的代谢酶,MDR1(编码P-gp的基因)的基因多态性也是肾移植术后他克莫司血药浓度的影响因素^[5-6]。

《器官移植免疫抑制剂临床应用技术》(2019版)建议他克莫司服药后一个月内血药浓度需控制在8~12 ng/ml^[7],各移植中心的靶浓度根据具体给药方案、血药浓度检测试剂盒的规定而确定。我院器官移植中心靶浓度为10~15 ng/ml。但由于通常器官移植术后5~7 d他克莫司的药物浓度达到稳态,这使得他克莫司首次给药剂量与首次的血药浓度检测值可能存在一定的时间差,因此需要尽早对给药剂量进行干预,以达到提高他克莫司的疗效和减少其不良反应的目的。

由于肾功能通常不会在肾移植术后完全恢复,移植受者具有慢性肾脏病第2或第3期的特征^[8],因此,本研究对我院在2013年至2017年做肾移植手术的尿毒症患者的CYP3A5(CYP3A5*3, 6986A>G)及MDR1(C3435>T, G2677>T/A, C1236>T)基因型进行检测,探讨其对于他克莫司血药浓度、血药浓度/剂量比值的影响,以及与最佳治疗浓度范围和患者肌酐水平的相关性,为开展早期肾移植患者的免疫抑制剂个体化管理,避免浓度过低造成免疫不足或浓度过高产生不良反应提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2013年7月至2017年7月在上海长征医院被诊断为尿毒症,并接受同种异体肾移植的131例受者。其中男性患者89例,女性患者42例,年龄区间在6~68岁,无其他严重疾病。所有被选取的研究对象均签署了知情同意书。

入选标准:①首次进行肾移植手术的患者;②在治疗过程中使用他克莫司作为免疫抑制剂;③符合诊断标准,无其他严重疾病。排除标准:排除术前术后使用CYP3A酶诱导剂或抑制剂。

用药方案:临床诊断患者为慢性肾衰竭尿毒症期,后接受肾移植手术,术后采用他克莫司+霉酚酸类药物+激素的三联方案作为免疫抑制治疗方案。

他克莫司初始剂量为0.1 mg/(kg·d),分2次给药。

1.2 研究方法

1.2.1 基因测序

患者于入院检查时抽取外周血2 ml(EDTA-2K抗凝管),焦磷酸测序方法检测CYP3A5(CYP3A5*3, 6986A>G)及MDR1(C3435>T, G2677>T/A, C1236>T)的基因型。

1.2.2 他克莫司血药浓度测定

患者前1晚8时服用他克莫司,次日早晨8时服药前抽取外周血2 ml(EDTA-2K抗凝管),通过微粒子酶免疫分析(美国雅培公司ARCHITECT i1000SR)检测他克莫司浓度。

1.2.3 数据收集

收集整理以上患者的他克莫司血药浓度、给药剂量、肌酐水平、红细胞比容,使用统计学方法比较患者基因型对于血药浓度的影响,研究免疫抑制剂最佳浓度范围。

1.3 统计方法

使用SPSS20.0软件进行统计学分析,计量资料均以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 χ^2 检验考察肾移植受者基因型上的等位基因分布是否符合Hardy-Weinberg平衡定律,采用非参数检验Mann-Whitney U检验比较2组组间是否存在显著性差异,使用Kruskal-Wallis检验多个独立样本之间是否存在显著性差异, $P\leq 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 肾移植受者血药浓度、给药剂量以及浓度/剂量比情况

患者在术后3周内的平均血药浓度趋近于14 ng/ml,如图1。患者术后每周他克莫司的平均给药剂量均在逐步减少,分别为(3.7 \pm 1.4)、(3.4 \pm 1.6)、(3.0 \pm 1.5)、(2.7 \pm 1.4)mg/d,如图2,但是不同患者的给药剂量差异较大,每周最大差异分别达到6.15倍、16.6倍、9.86倍和11.67倍。患者在术后1个月内的血药浓度与给药剂量的比值存在一个逐渐增大的过程,如图3,在第3周左右出现最大值。

2.2 基因型检测结果

CYP3A5*3(A6986G)常见基因型为AA、AG、GG;MDR1(C1236T)常见基因型为CC、CT、TT;MDR1(G2677T/A)常见基因型为GG、GA、AA、GT、TT、AT;MDR1(C3435T)常见基因型为CC、CT、TT。在131例接受肾移植手术的尿毒症患者中,通过焦磷酸测序法测得患者CYP3A5和MDR1基因型的分布情况,详情见表1。经过 χ^2 检验,结

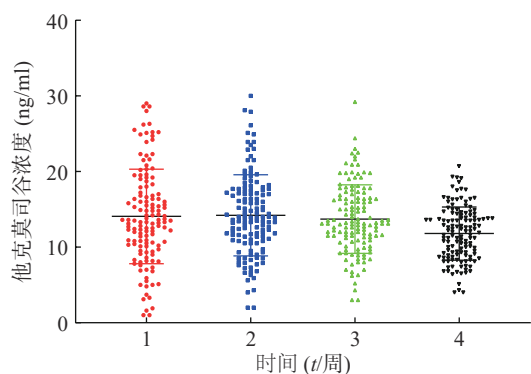


图1 肾移植受者他克莫司血药浓度与时间的变化趋势

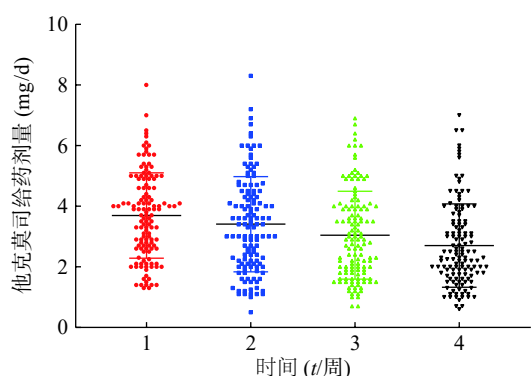


图2 肾移植受者他克莫司给药剂量与时间的变化趋势

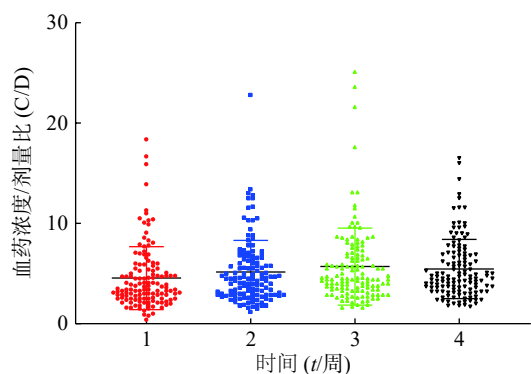


图3 肾移植受者他克莫司血药浓度/给药剂量与时间的变化趋势

果显示以上各基因型的分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P>0.05$)。

2.3 CYP3A5 基因多态性对他克莫司血药浓度的影响 (表 2)

术后 1~2 周内基因型为 CYP3A5*1/*1(AA) 和基因型为 CYP3A5*1/*3(AG) 的肾移植受者在血药浓度、给药剂量和浓度剂量比方面无显著性差异($P>0.05$)。第 3 周和第 4 周剂量浓度比值方面存在显著性差异($P<0.05$)，基因型为*1/*1(AA) 的浓度剂量比较小，其他各组在血药浓度和给药剂量方面无显著性差异($P>0.05$)。

表 1 CYP3A5 与 MDR1 的基因型分布情况

基因	基因型	例数	百分比(%)
CYP3A5*3 (A6986G)	AA	7	5.3
	AG	56	42.7
	GG	68	51.9
MDR1 (C1236T)	CC	49	37.4
	CT	63	48.1
	TT	19	14.5
MDR1 (G2677T/A)	GG	29	22.1
	GA	20	15.3
	AA	1	0.8
	GT	46	35.1
	TT	17	13
MDR1 (C3435T)	CC	54	41.2
	CT	58	44.3
	TT	19	14.5

表 2 CYP3A5 基因多态性与肾移植患者他克莫司血药浓度、给药剂量以及浓度/剂量比的关系

基因型	时间 (周)	血药浓度 (ng/ml)	给药剂量 (m/mg)	浓度/剂量比 (C/D)
CYP3A5*1/*1 (AA)	1	13.3±6.0	4.4±2.1	3.6±3.0
	2	12.4±3.9	4.7±2.3	3.0±1.3
	3	12.6±4.7	4.5±2.0	3.0±0.9
	4	11.4±3.4	4.4±1.9	2.9±1.2
CYP3A5*1/*3 (AG)	1	13.6±5.4	4.3±1.3	3.5±2
	2	14.7±5.4	4.1±1.4	4.0±2.0
	3	14.3±4.4	3.6±1.3	4.4±1.7
	4	12.0±3.3	3.1±1.3	4.3±1.6
CYP3A5*3/*3 (GG)	1	14.9±6.6	3.1±1.2	5.6±3.7
	2	14.4±5.1	2.7±1.3	6.4±3.6
	3	13.7±4.4	2.4±1.2	7.1±4.7
	4	11.9±3.5	2.2±1.2	6.7±3.3

术后 1~4 周内基因型为 CYP3A5*1/*1(AA) 和基因型为 CYP3A5*3/*3(GG) 的肾移植受者在血药浓度方面无显著性差异($P>0.05$)，第 1 周内基因型为*1/*1(AA) 与*3/*3(GG) 的患者在给药剂量和浓度剂量比方面无显著性差异($P>0.05$)，但前者的平均给药剂量大于后者。在第 2 周到第 4 周*1/*1(AA) 和*3/*3(GG) 的患者在给药剂量和浓度剂量比值存在显著性差异($P<0.05$)。

术后 1~4 周内基因型为 CYP3A5*1/*3(AG) 和基因型为 CYP3A5*3/*3(GG) 的肾移植受者在血

药浓度方面无显著性差异($P>0.05$),在给药剂量和浓度剂量比方面具有显著性差异($P<0.05$)。

2.4 MDR1 基因多态性对血药浓度的影响

术后 1~4 周 MDR1(C1236T)(表 3),MDR1(G2677T/A)(表 4)以及 MDR1(C3435T)(表 5)各基因的基因型患者,仅在 MDR1(G2677T/A)基因型的患者术后第 2 周的血药浓度方面存在显著性差异($P<0.05$),其余各基因的基因型患者血药浓度,给药剂量和浓度/剂量比方面均无显著性差异($P>0.05$)。

表 3 MDR1 (C1236T) 基因多态性与他克莫司血药浓度、给药剂量以及浓度/剂量比的关系

基因型	时间(周)	血药浓度 (ng/ml)	给药剂量 (m/mg)	浓度/剂量比 (C/D)
MDR1(C1236T) CC	1	12.6±4.6	3.7±1.4	4.1±2.5
	2	15.4±5.3	3.4±1.7	5.2±1.9
	3	13.8±4.0	3.0±1.6	6.3±5.2
	4	12.0±2.6	2.8±1.7	5.7±3.4
MDR1(C1236T) CT	1	15.1±6.8	3.7±1.4	4.6±2.9
	2	13.6±4.9	3.5±1.6	5.0±3.5
	3	13.7±5.1	3.2±1.5	5.2±3.4
	4	11.8±3.4	2.9±1.4	5.1±2.8
MDR1(C1236T) TT	1	13.7±5.5	3.7±1.4	4.6±3.7
	2	15.0±5.4	3.4±1.6	5.3±3.1
	3	14.1±3.4	3.0±1.4	6.0±3.8
	4	12.0±3.7	2.6±1.3	5.8±3.0

2.5 他克莫司血药浓度对血肌酐水平的影响

以患者术后 1 个月的血药浓度为依据,将患者分为 5 组,由表 6 可知:各组的肌酐水平存在显著性差异($P<0.05$),而各组患者红细胞比容、年龄及性别则无显著性差异($P>0.05$)。可以看出他克莫司血药浓度控制在 10~13 ng/ml 时患者的肌酐水平最接近于正常值。

3 讨论

在《中国肾移植后免疫抑制治疗指南》中,他克莫司+霉酚酸类药物+激素类药物的三联疗法已经成为临床上治疗肾移植后免疫排斥反应的默认疗法。指南中规定,以肾移植受者服用他克莫司后次日晨服药前的谷浓度作为检测指标,在接受手术后 1 个月内血药浓度要控制在 10~15 ng/ml,3 个月以内为 8~15 ng/ml,一年以内为 5-12 ng/ml^[1]。本研究发现肾移植术后 1 个月时,为了维持目标血药浓度,不同受者之间他克莫司所需要的剂量差异

表 4 MDR1 (G2677T/A) 基因多态性与他克莫司血药浓度、给药剂量以及浓度/剂量比的关系

基因型	时间(周)	血药浓度 (ng/ml)	给药剂量 (m/mg)	浓度/剂量比 (C/D)
MDR1(G2677T/A) AA	1	12.5±0	3.9±0	3.2±0
	2	18.5±0	3.6±0	5.1±0
	3	9.9±0	3.4±0	2.9±0
	4	12.6±0	3.3±0	3.8±0
MDR1(G2677T/A) AT	1	15.8±6.2	3.8±1.5	5.0±3.7
	2	13.1±4.8	3.5±1.6	5.3±5.0
	3	12.6±4.1	3.4±1.6	4.3±1.9
	4	12.2±3.6	3.4±1.7	4.5±2.3
MDR1(G2677T/A) GA	1	13.5±6.6	3.4±1.2	4.5±2.8
	2	12.0±5.0	3.1±1.3	4.3±1.8
	3	13.2±4.6	2.9±1.3	5.4±2.8
	4	11.7±3.0	2.7±1.3	5.7±3.5
MDR1(G2677T/A) GG	1	14.1±6.0	3.9±1.6	4.1±2.2
	2	16.3±5.9	3.5±1.8	5.8±3.4
	3	15.9±5.0	3.0±1.8	7.6±6.1
	4	11.2±3.0	2.6±1.6	5.7±3.2
MDR1(G2677T/A) GT	1	14.7±6.6	3.7±1.5	4.8±3.5
	2	14.6±4.6	3.5±1.6	5.1±2.5
	3	13.6±4.3	3.0±1.4	5.5±2.9
	4	11.7±3.7	2.5±1.1	5.5±2.8
MDR1(G2677T/A) TT	1	12.8±4.0	3.5±1.1	4.4±3.4
	2	14.5±4.9	3.4±1.3	5.3±3.2
	3	13.7±2.3	3.1±1.2	5.2±2.5
	4	13.5±3.4	2.7±1.2	6.0±3.0

表 5 MDR1 (C3435T) 基因多态性与他克莫司血药浓度、给药剂量以及浓度/剂量比的关系

基因型	时间(周)	血药浓度 (ng/ml)	给药剂量 (m/mg)	浓度/剂量比 (C/D)
MDR1(C3435T) CC	1	14.7±6.6	3.8±1.4	4.4±2.5
	2	14.8±5.5	3.4±1.6	5.3±3.0
	3	14.7±4.9	3.0±1.5	6.7±5.2
	4	11.8±3.0	2.6±1.4	5.8±3.4
MDR1(C3435T) CT	1	14.6±5.9	3.7±1.5	4.8±3.6
	2	14.1±4.8	3.5±1.6	5.1±3.3
	3	13.4±4.2	3.1±1.5	5.0±2.2
	4	11.7±3.7	2.8±1.4	5.0±2.4
MDR1(C3435T) TT	1	11.9±4.8	3.4±1.1	4.1±3.4
	2	14.4±5.5	3.3±1.3	5.2±3.2
	3	13.2±2.7	2.9±1.2	5.2±2.5
	4	13.0±3.6	2.6±1.2	5.9±2.9

表6 他克莫司血药浓度与患者性别、年龄、红细胞比容和肌酐值的关系

项目	血药浓度 (ng/ml) V>16	血药浓度(ng/ml) 16>VI≥13	血药浓度(ng/ml) 13>III≥10	血药浓度(ng/ml) 10>II≥7	血药浓度(ng/ml) 17>I≥4
性别	16 (M); 6 (F)	10 (M); 10 (F)	35 (M); 12 (F)	22 (M); 8 (F)	2 (M); 2 (F)
年龄(y)	42.5±13.9	39.2±15.2	41.7±13.2	40.9±14.8	32.3±6.8
红细胞比容(%)	31.9±4.7	31.3±4.3	34.5±12.1	34.2±9.9	28.7±8.5
肌酐(μmol/L)	216.7±196.8	157.6±123.3	128.8±67.3	159.5±266.4	174.8±47.5

最高可高达 16.6 倍,此情况与前期文献报道的最大差异可高达 12 倍的情况一致^[9]。

研究发现,CYP3A5*3 的基因型突变出现在中国人群中的概率高达 78.8%^[10],因此,CYP3A5 基因型检测已经成为目前器官移植患者使用他克莫司个体化给药的必备手段。本研究的结果表明,术后 1~4 周基因型为 AG 的患者在给药剂量及浓度剂量比方面与基因型为 GG 的患者存在显著性差异($P<0.05$),术后 2~4 周基因型为 AA 的患者在给药剂量及浓度剂量比方面与基因型为 GG 的患者存在显著性差异($P<0.05$)。CYP3A5*3 等位基因的存在对他克莫司血药浓度具有显著性影响。可以看出不同基因型的患者在他克莫司血药浓度维持在治疗浓度的时候,带有 CYP3A5*3 等位基因的患者给药剂量小于带有 CYP3A5*1 等位基因的患者。浓度/剂量比也反映了 CYP3A5 等位基因的出现会导致他克莫司代谢的降低,而且 CYP3A5*3 等位基因的数量越多,对代谢的影响就越大。即对他克莫司的代谢速率,纯合子>杂合子>野生型,野生型的基因型代谢速率可能近似于杂合子和纯合子的 50%~70%。因此,在临床上对这类患者需要降低他克莫司的给药剂量,以避免出现毒副作用。

对于不同 MDR1 基因型的患者,仅发现患者为 MDR1(G2677T/A)基因的情况下,术后第 2 周他克莫司血药浓度具有显著性差异($P<0.05$),其余均无显著性差异。在 131 例肾移植受者中,仅有 1 例 MDR1(G2677T/A)AA 的患者,可能导致分析的不准确。现有关于 MDR1 基因多态性对他克莫司血药浓度的影响意见也各不相同。Meta 分析显示亚洲人群肾移植患者术后他克莫司血药浓度/剂量值与 MDR1 基因 C3435T 多态性相关,其相关性为 TT>CT>CC。有报道认为 MDR1 基因 G2677T/A 突变型的患者中,他克莫司的血药浓度比野生型个体高 44.7%^[11]。本研究表明,CYP3A5(*1*1)每日对他克莫司剂量需求最高,CYP3A5(*3*3)最低,与文献报道一致^[12]。以往的研究表明,当 CYP3A5 基因型出现突变时,MDR1 基因对他克莫司血药浓度

的影响很小^[13-14]。如果将研究局限于 CYP3A5 基因型为 AA 的患者中,则携带 4~6 个 MDR1 等位基因的患者较携带 0~3 个等位基因的患者具有较高的剂量要求^[15]。由于本研究中 CYP3A5 基因型为 AA 的患者仅有 7 例,受限于样本量过小,难以说明 MDR1 基因型对于他克莫司血药浓度的影响。

临床实践和众多的文献表明,遗传因素是造成肾移植受者他克莫司谷浓度及浓度/剂量比个体差异的重要原因,我们的研究结果也与之一致。更重要的是,我们发现同一基因型的患者,他克莫司的浓度/剂量比在早期呈现逐渐减小的趋势,与之对应的给药剂量随着移植时间延长逐渐减小,且肌酐逐渐降低接近至正常人水平,说明患者肾功能处于恢复期。当患者血药浓度为 10~13 ng/ml 的时候,患者移植的肾功能最接近正常人肾功能水平。因此,采用现代分子生物学技术在移植术前检测患者的基因型,这对依据其基因型确定器官移植术后免疫抑制剂的剂量、改善患者预后有重要的指导意义。

【参考文献】

- [1] 石炳毅,袁铭.中国肾移植受者免疫抑制治疗指南(2016版)[J].器官移植,2016,7(5):327-331.
- [2] RODRÍGUEZ FABA O, BOISSIER R, BUDDE K, et al. European association of urology guidelines on renal transplantation: update 2018[J]. Eur Urol Focus, 2018, 4(2): 208-215.
- [3] BENTATA Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity[J]. Artif Organs, 2020, 44(2): 140-152.
- [4] SHRESTHA B M. Two decades of tacrolimus in renal transplant: basic science and clinical evidences[J]. Exp Clin Transplant, 2017, 15(1): 1-9.
- [5] VAN GELDER T, VAN SCHAİK R H, HESSELINK D A. Pharmacogenetics and immunosuppressive drugs in solid organ transplantation[J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(12): 725-731.
- [6] EVANS W E, MCLEOD H L. Pharmacogenomics: drug disposition, drug targets, and side effects[J]. N Engl J Med, 2003, 348(6): 538-549.
- [7] 田普训,敖建华,李宁,等.器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范(2019版)[J].器官移植,2019,10(3):213-226.
- [8] LIABEU F S, CHEDDANI L, MASSY Z. Uremic toxins and

- clinical outcomes: the impact of kidney transplantation[J]. *Toxins (Basel)*. 2018, 10 (6): 229.
- [9] ANGLICHEAU D, VERSTUYFT C, LAURENT-PUIG P, et al. Association of the multidrug resistance-1 gene single-nucleotide polymorphisms with the tacrolimus dose requirements in renal transplant recipients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(7): 1889-1896.
- [10] HU Y F, HE J, CHEN G L, et al. CYP3A5*3 and CYP3A4*18 single nucleotide polymorphisms in a Chinese population[J]. *Clin Chim Acta*, 2005, 353(1-2): 187-192.
- [11] 赵富磊, 李骞, 张峻. 基因多态性对肾移植患者他克莫司药代动力学影响的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(23): 2489-2492.
- [12] PRASAD N, JAISWAL A, BEHERA M R, et al. Melding pharmacogenomic effect of MDR1 and CYP3A5 gene polymorphism on tacrolimus dosing in renal transplant recipients in northern India[J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(1): 28-38.
- [13] FREDERICKS S, MORETON M, REBOUX S, et al. Multidrug resistance gene-1 (MDR-1) haplotypes have a minor influence on tacrolimus dose requirements[J]. *Transplantation*, 2006, 82(5): 705-708.
- [14] LOH P T, LOU H X, ZHAO Y, et al. Significant impact of gene polymorphisms on tacrolimus but not cyclosporine dosing in Asian renal transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(5): 1690-1695.
- [15] GERVASINI G, GARCIA M, MACIAS R M, et al. Impact of genetic polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics and the clinical outcome of renal transplantation[J]. *Transpl Int*, 2012, 25(4): 471-480.
- [收稿日期] 2020-09-26 [修回日期] 2022-01-04
[本文编辑] 崔俐俊

(上接第 160 页)

不受温度、相对湿度和不同硅胶板等条件改变的影响。说明本文所建立的薄层色谱方法作为定性鉴定方法具有很强的适用性。

表 2 景天止痛膏主成分含量的测定结果 (n=3)

批号	三七皂苷R ₁ (mg/g)	人参皂苷R _{g₁} (mg/g)	人参皂苷R _{b₁} (mg/g)
20140201	0.393	1.963	1.232
20140301	0.407	1.978	1.239
20140401	0.421	1.997	1.265

本文采用薄层色谱法鉴别了景天止痛膏制剂中当归、川芎、元胡、三七总皂苷,并建立了高效液相色谱法三七皂苷 R₁、人参皂苷 R_{g₁}、人参皂苷 R_{b₁} 含量的测定方法。本研究结果,可为该制剂生

产过程中的质量控制及检验提供参考,有助于更好把控药品疗效与临床用药安全。

【参考文献】

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)2020年版[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [2] 杨秀伟, 王洪平, 王英平, 等. 不同产地人参根和根茎中人参皂苷的含量分析[J]. *药物分析杂志*, 2017, 37(1): 30-36.
- [3] 魏鑫, 刘畅, 姚一鸣, 等. 苗药景天三七质量标准研究[J]. *微量元素与健康研究*, 2020, 37(6): 39-43.
- [4] 张仕瑾, 兰杨, 王娅俐, 等. 黄芪三七合剂质量标准研究[J]. *中国药业*, 2021, 30(6): 58-61.
- [5] 倪琳, 李莉, 徐勤科, 等. 冠心丸质量标准研究[J]. *海峡药学*, 2020, 32(9): 64-69.
- [收稿日期] 2021-09-09 [修回日期] 2022-01-20
[本文编辑] 陈盛新