

肝药酶基因多态性及其对镇痛麻醉药品的影响

于景娴¹ 池里群^{1*} 秦红梅¹ 鄂文²

1 北京市海淀区妇幼保健院 (北京 100080)

2 北京大学医学部病理学系 (北京 100191)

【摘要】目的: 细胞色素 P450 是药物及其他外源性物质的主要代谢酶, 其亚家族成员之一 *CYP3A4* 的基因多态性是导致药物代谢个体差异的主要原因之一。笔者就 *CYP3A4* 及其他 *CYP450* 酶亚家族基因多态性对镇痛麻醉药品的影响进行讨论, 为临床个体化用药提供指导。**方法:** 通过查阅近期国内外文献及资料进行分析。**结果与结论:** 镇痛麻醉药品芬太尼、咪达唑仑、可待因、氯胺酮、曲马多、羟考酮等都会因 *CYP3A4* 及其他 *CYP450* 酶亚家族基因多态性的存在而在药效和不良反应等方面显现出个体差异性。为提高疗效、避免毒副作用的发生, 在临床使用镇痛麻醉药物过程中实行个体化用药十分必要。

【关键词】 *CYP3A4*; 基因多态性; 麻醉药物

【中图分类号】 R971.2

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.07.010

Gene Polymorphism of Cytochrome P450 and Its Influence on Anesthetic and Analgesic Drugs

YU Jing-xian¹, CHI Li-qun^{1*}, QIN Hong-mei¹, E Wen² 1. Haidian Maternal and Child Health Hospital, Beijing 100080, China; 2. Department of Pathology, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

【Abstract】Objective: The cytochrome P450 enzyme family are the main metabolizing enzymes for many drugs and xenobiotics, referred to as *CYP450*. Polymorphism of Cytochrome *P450 3A4 (CYP3A4)*, one of *CYP450* sub-family, is one of the main reasons leading to interindividual differences in drugs metabolism. The effect of *CYP3A4* and other *CYP450* sub-family gene polymorphism of anesthetic and analgesic drugs were discussed in this article in order to provide a guidance for personalized medicine. **Methods:** This article was conducted via searching recent domestic and abroad literatures. **Results and Conclusion:** Anesthetic and analgesic drugs, such as fentanyl, midazolam, ketamine, tramadol, codeine and oxycodone, may have different efficacy and adverse reactions in individuals due to polymorphism of *CYP3A4* and other *CYP450* sub-family. In order to improve the efficacy and avoid toxic and adverse effects of anesthetic and analgesic drugs, it is necessary to implement personalized medicine on clinical use of anesthetic and analgesic drugs.

【Keywords】 cytochrome *P450 3A4*; gene polymorphism; anesthetic and analgesic drugs

细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 是一组含有亚铁血红素的酶蛋白, 是肝脏中主要的药物代谢 I 相酶。CYP450 酶系组成复杂, 为一基因超家族, 目前已知至少有 18 个家族, 43 个亚家族, 包括 *CYP3A4*、*CYP3A5*、*CYP2D6*、*CYP2C9*、*CYP2C19* 等。其中 *CYP3A4* 属于 *CYP3A*

亚家族, 是人体中含量最丰富的 CYP450 酶, 在肝、肾、肺、胃肠等组织中广泛表达, 是最重要的药物代谢酶之一, 参与体内 45% ~ 60% 常用药物的代谢转化, 包括他汀类药物、抗病毒药物、麻醉药物、抗肿瘤药物、抗抑郁药等^[1-2]。*CYP3A4* 基因具有多态性, 其活性或蛋白含量

基金项目: 北京市科委首都市民健康项目 (z131100004013009)

* 通讯作者: 池里群 E-mail: chilibun@sina.com

存在较大的个体差异,底物的体内代谢可相差 10 倍以上。对 *CYP3A4* 基因多态性进行研究,有助于实现个体化用药、减少药物不良反应的发生,从而达到安全、合理、有效的用药目的。笔者主要就 *CYP3A4* 及其他 CYP450 酶亚家族基因多态性对镇痛麻醉药品体内代谢的影响进行综述,以期临床个体化用药提供指导依据。

1 *CYP3A4* 基因多态性

多项研究表明,药物引起的反应存在个体差异,相当一部分是由遗传因素如单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 造成。SNPs 是人类基因组 DNA 序列变异的主要形式,也是影响不同群体对药物反应的主要遗传因素。Rahmioglu 等^[3]的研究表明影响 *CYP3A4* 活性的因素中,遗传因素至少占 66%,而体重指数、吸烟习惯或数量、是否喝酒等仅占 20%。

1.1 *CYP3A4* 编码区的突变

1.1.1 *CYP3A4* 外显子的突变 不同种族间 *CYP3A4* SNPs 的发生频率不同,具有一定的种族特异性。最早发表的关于 *CYP3A4* 基因多态性研究是远端启动子变异 *CYP3A4*1B* (-392A>G, rs2740574),其在白种人的发生率约为 2% ~ 9%,在亚洲人发生频率几乎为零,但在非洲人中具有较高的发生率。研究发现此单核苷酸多态性是 5'-端侧翼区的突变,与多种癌症如前列腺癌、乳腺癌和白血病相关,可能是由于 *CYP3A4*1B* 多态性改变基因的转录效率从而影响 *CYP3A4* 酶活力,使得个体激素代谢水平不同而引起上述疾病^[4-5]。在中国人中确定的等位基因有 *CYP3A4*4*、*5 和 *6,发生频率分别为 1.5%, 0.98% 和 0.5%,而 *CYP3A4*15* 仅在黑种人中发现,*CYP3A4*3* 和 *CYP3A4*17* 仅在白种人中发现。

据报道^[6],中国汉族人 *CYP3A4* 突变等位基因主要为 *CYP3A4*3*、*CYP3A4*4*、*CYP3A4*5*、*CYP3A4*6* 和 *CYP3A4*18*。其中 *CYP3A4*18* 突变率最高,该基因突变可提高 *CYP3A4* 酶活性,

而 *CYP3A4*4* 突变可使 *CYP3A4* 酶活性降低,提示在临床用药上注意调整剂量。

1.1.2 *CYP3A4* 内含子的突变 最近发现的 SNPs rs35599367 内含子 6 的突变 (*CYP3A4*22* C>T) 显示了人肝脏等位基因 mRNA 表达的不一致性^[6]。在一组 93 例肝脏样本的实验中发现,此突变与性别或其他变量无关,但可以解释 7% 的 mRNA 表达变异。包含内含子 6、外显子 6 和外显子 7 的微基因在细胞培养中表达,再现了等位基因 T 的功能型,提示它可能是有功能的变异,有研究认为此变异可影响 RNA 的伸展率^[6-7],而最近一项包含 150 例肝样本的研究则认为此变异与蛋白含量减少有关^[8]。

然而有研究^[8]发现非裔美国人和高加索人 *CYP3A4* 内含子突变与 *CYP3A4* 表型之间不存在明显的相关性,但也有学者认为通过选择性的剪接可调节该酶的活性;或依据基因连锁不平衡原理来调控酶的编码基因及其附近调控基因的表达,以改变 *CYP3A4* mRNA 表达水平,间接影响 *CYP3A4* 酶的活性。

2 *CYP450* 其他亚家族基因多态性

CYP2D6 基因的编码酶又称异喹啉 4-羟化酶,也是 CYP450 家族中的一员。最早从代谢者肝微粒体中纯化出来,主要分布在肝脏、小肠和脑组织中。它占肝脏 P450 酶蛋白总量的 4%,能代谢约 30% 临床常用药物。单个或数个碱基的缺失、替换引起读码框架移位或大片段基因丢失是造成 *CYP2D6* 基因突变的原因。*CYP2D6* 基因也具有高度多态性,有 100 多种等位基因,在人群分布上具有显著的种族和地域差异^[6]。

CYP2C19 常见的等位基因为 *CYP2C19*2* 和 *CYP2C19*17*,它们的分布具有种族特异性。其中 *CYP2C19*2* 为 *CYP2C19* 的弱代谢型,在高加索人中发生突变频率为 3%~5%,在亚洲人中发生突变频率高达 12%~23%^[3]。而 *CYP2C19*17* 是有功能的等位基因,可增加转录,能促进 *CYP2C19* 底物超速代谢,其在欧洲人种中突变频率为 18%~28%,在非洲人种为

18%，在亚洲人种为 0.3%~4%^[4]。

3 CYP3A4 基因及其他 CYP450 亚家族基因多态性对镇痛麻醉药品体内代谢的影响

最近体外实验的研究较重视 *CYP3A4* 变异型对药物相互作用的影响，*CYP3A4* 变异型 (*3A4*2*、*3A4*7*、*3A4*16*、*3A4*18*) 被认为与药物相互作用有关^[9]。基因突变导致酶的活性发生变化，影响代谢药物的能力，根据酶的活性强度可分为超代谢型 (携带 *CYP2D6*1*、**2* 等位基因的扩增)、强代谢型 (携带 *CYP2D6*1*)、中代谢型和弱代谢型 (携带 *CYP2D6*3*、**4*、**6*、**10*)。有报道认为 *CYP2D6* 基因多态性是引起药物代谢多样性的主要原因。在乳腺患者中，携带 *CYP2D6*3*、**4*、**5*、**6*、**10* 和 **41* 的频率分别为 3.5%、21.7%、1.5%、1.0%、1.5% 和 6.6%^[10]。*CYP2C19* 基因多态性在环磷酰胺的生物转化过程中发挥重要的作用^[11]。

3.1 *CYP3A4* 酶参与多种镇痛麻醉药物的代谢

阿片类 (芬太尼、舒芬太尼、阿芬太尼) 镇痛麻醉药清除率在个体间存在变异可能是与 *CYP3A4* 表达的差异性及 *CYP3A4* 与相关药物的相互作用相关。

研究表明 *CYP3A4* 基因多态性对镇痛麻醉药的清除率有较大影响，在 *CYP3A4* 转录起始区 -287~-296，存在一个长度为 10 个碱基的特殊序列 (NFSE)，发生 A→G 的点突变，命名为 *CYP3A4*1B*。*CYP3A4*1A* 为 *CYP3A4* 野生型，健康志愿者的体内试验结果显示，突变型纯合子 (*CYP3A4*1B*) 镇痛麻醉药的清除率比野生型纯合子 (*CYP3A4*1A*) 低 30%。从而可能导致携带突变型纯合子的人群在接受较低剂量镇痛麻醉药时就可达到与野生型纯合子相当的镇痛麻醉效果，同时可降低药物的毒副作用。Miao 等^[12] 对 7 个静脉或口服镇痛麻醉药的临床试验进行 Meta 分析，共 116 个患者，结果显示 *CYP3A4*1A* 与 *CYP3A4*1B* 等位基因出现的频率有显著的种族差异。女性的体重校正系数和口服清除率比男性要高，但镇痛麻醉药的生物利用度并没有发现性别区别。

CYP3A4 基因多态性对芬太尼的药代动力学有较大影响，在汉族人群中 *CYP3A4*1G* 基因位于内含子 10，第 82 266 位的两个等位基因碱基突变为 A。Zhang 等^[13] 对中国 143 名妇科患者术后使用芬太尼静脉自控镇痛 (PCA) 进行研究，评估患者术后 24h 内芬太尼的用量、镇痛效果及不良反应发生率，结果显示 *CYP3A4*1G* 基因突变发生频率为 26.9%，突变型纯合子组 (**1G/*1G*) 痛阈显著高于突变型杂合子组 (**1/*1G*) 和野生型纯合子组 (**1/*1*)，但不良反应发生的频率在不同基因组之间没有显著差别。*CYP3A4*1G* 基因突变可增强芬太尼镇痛作用，分析原因可能是基因突变造成 *CYP3A4* 活性降低，从而导致芬太尼用量减少，临床表现为镇痛效应增强。提示应用芬太尼镇痛存在个体差异，应予以充分重视^[14]。

3.2 *CYP450* 其他亚族基因多态性对镇痛麻醉药品体内代谢的影响

CYP2D6 可将可待因代谢为强的阿片类药物吗啡，因此可待因作为止痛药的有效性和安全性受 *CYP2D6* 基因多态性的影响。有文献^[15] 报道 *CYP2D6* 弱代谢型的患者 (如携带 *CYP2D6*3*、*CYP2D6*4*) 使用可待因后几乎没有治疗作用，增加剂量只增加不良所应；*CYP2D6* 超代谢型的患者使用可待因后吗啡中毒的几率明显增加。有研究报道，*CYP2D6* 基因多态性也可导致曲马多、羟考酮药效和不良反应出现显著个体差异。Slanar 等^[16] 研究了 *CYP2D6* 基因多态性对 156 位关节镜患者术后使用曲马多的影响进行分析，试验表明 *CYP2D6* 超代谢型患者术后疼痛评分最低、镇痛效果最差，而慢代谢型患者术后疼痛评分最高、镇痛效果最好，但曲马多需要量及不良反应发生率并无显著差异。*CYP2D6* 可将羟考酮代谢为其活性代谢产物，但携带不同基因型 (弱代谢型与强代谢型) 的 *CYP2D6* 患者在静脉注射羟考酮的术后镇痛效果没有显著差异^[17]。

CYP2C9 基因多态性对氯胺酮代谢动力学也具有显著影响，*CYP2C9* 的突变基因型可减低

CYP2C9 酶的活性。

CYP3A5 基因多态性会影响芬太尼的代谢, Zhang 等^[18] 对 203 位行全子宫切除术或子宫肌瘤切除术的中国患者使用芬太尼全身麻醉的研究结果表明, *CYP3A5*3* 不是导致芬太尼镇痛作用个体差异的主要原因, 但是 *CYP3A5*3* 与 *CYP3A4*1G* 基因多态性的相互作用可显著影响其术后镇痛作用。

4 小结

CYP3A4 及其他 *CYP450* 亚家族基因结构及遗传多态性的种族差异, 是影响临床药物代谢、药物作用和不良反应个体差异的主要原因之一。同时, *CYP3A4* 能被多种药物竞争性抑制或诱导, 并受到某些蛋白受体的调控影响, 这也是造成药物间相互作用的主要原因。因此对 *CYP450* 基因多态性及其调控与表达的深入研究, 根据基因分型制定个体化给药方式, 能更好地预测药物的使用剂量, 降低药品毒副作用, 为指导临床个体化用药提供科学依据, 具有重要意义。

【参考文献】

- [1] Ohtsuki S, Schaefer O, Kawakami H, et al. Simultaneous absolute protein quantification of transporters, cytochromes P450, and UDP-glucuronosyl transferases as a novel approach for the characterization of individual human liver: comparison with mRNA levels and activities [J]. Drug Metab Dispos, 2012, 40(1):83-92.
- [2] Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, et al. Functional pharmacogenetics genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation[J]. Anal Bioanal Chem, 2008, 392(6):1093-1108.
- [3] Rahmioglu N, Heaton J, Clement, et al. Genetic epidemiology of induced CYP3A4 activity [J]. Pharmacogenet Genomics, 2011, 21(10):642-651.
- [4] Perera MA, Thirumaran RK, Cox NJ, et al. Prediction of CYP3A4 enzyme activity using haplotype tag SNPs in African Americans [J]. Pharmacogenomics, 2009, 9(1): 49-60.
- [5] Kudzi W, Dodoo AN, Mills JJ. Genetic polymorphisms in MDRI, CYP3A4 and CYP3A5 genes in a Ghanaian population: a plausible explanation for altered metabolism of ivermectin in humans [J]. BMC Med Genet, 2011, 11(111):1-8.
- [6] Wang D, Guo Y, Wrighton S, et al. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs [J]. Pharmacogenomics, 2011, 11(4):274-286.
- [7] Sadee W. The relevance of "missing heritability" in pharmacogenomics [J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 92(4): 428-430.
- [8] 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.
- [9] Akiyoshi T, Saito T, Murase S, et al. Comparison of the inhibitory profiles of itraconazole and cimetidine in cytochrome P450 3A4 genetic variants [J]. Drug Metab Dispos, 2011, 39(4): 724-728.
- [10] Lammers LA, Mathijssen RHJ Van Gelder, et al. Impact of CYP2D6-predicted phenotype on tamoxifen treatment outcome in patients with metastatic breast cancer [J]. Br J Cancer, 2010, 103(6): 765-771.
- [11] Pedersen RS, Brasch-Andersen C. Linkage disequilibrium between the CYP2C19*17 allele and wildtype CYP2C8 and CYP2C9 alleles: identification of CYP2C haplotypes in healthy Nordic populations [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2010, 66(12):1199-1205.
- [12] Miao J, Jin Y, Marunde RL, et al. Association of Genotypes of the CYP3A Cluster with Midazolam Disposition In Vivo [J]. Pharmacogenomics J, 2009, 9(5):319-326.
- [13] Zhang W, Chang YZ, Kan QC, et al. Effects of CYP3A4* 1G genetic polymorphism on analgesia with fentanyl [J]. Chin J Anesthesiol, 2009, 29(2):125-127.
- [14] Yuan RM, Zhang XW, Deng Q, et al. Impact of CYP3A4 *1G polymorphism on metabolism of fentanyl in Chinese patients undergoing lower abdominal surgery [J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(9-10):755-760.
- [15] Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger Hm, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for Codeine Therapy in the Context of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Genotype [J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 91(2):321-326.
- [16] Slanar O, Dupal P. Tramadol efficacy in patients with postoperative pain in relation to CYP2D6 and MDR1 polymorphisms [J]. Bratisl Lek Listy, 2012, 113(3):152-155.
- [17] Zwisler ST, Enggaard TP, Mikkelsen S, et al. Impact of the CYP2D6 genotype on post-operative intravenous oxycodone analgesia [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2010, 54(2):232-240.
- [18] Zhang W, Yuan JJ, Kan QC, et al. Influence of CYP3A5*3 polymorphism and interaction between CYP3A5*3 and CYP3A4*1G polymorphisms on post-operative fentanyl analgesia in Chinese patients undergoing gynaecological surgery [J]. Eur J Anaesthesiol, 2011, 28 (4):245-250.