

· 综述 ·

肾脏疾病的精准药物治疗

安雅晶^{1,2}, 赵荣生^{1*}

(1. 北京大学第三医院 药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100083)

【摘要】 精准药物治疗是精准医学的重要内容, 是基于患者个体特征制定治疗方案的个性化医疗模式。肾脏疾病种类繁多, 发病机制复杂, 患者个体差异大, 精准治疗尤为重要。肾脏疾病精准治疗的目标是研究发现与治疗相关的生物标志物, 以及通过药物相关基因或特定目标基因进行治疗干预。目前, 肾脏疾病精准药物治疗在生物标志物、药物遗传学等方面取得了一定进展, 本文主要就相关研究进展进行综述。

【关键词】 肾脏疾病; 精准药物治疗; 生物标志物; 药物基因组学

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)09-0001-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.09.001

Precision drug therapy of kidney diseases

AN Ya-jing^{1,2}, ZHAO Rong-sheng^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutics Sciences Peking University, Beijing 100083, China)

【Abstract】 Precision drug therapy is an important part of precision medicine, which emphasizes personalized medical model based on patients' individual characteristics. There are many types of kidney diseases, with complex pathogenesis and large individual differences. Precision therapy is particularly important. The goal of precision therapy of renal disease is to identify biomarkers related to therapy, and give therapeutic intervention through drugs related genes or specific target genes. At present, precision drug therapy of kidney diseases has made some progress in biomarkers, pharmacogenetics and other aspects. This paper reviewed the progress of these studies.

【Key words】 kidney diseases; precision drug therapy; biomarkers; pharmacogenetics

精准医学的概念始于个体化医学^[1], 由美国国家研究委员会在2011年首次提出^[2], 即根据每位患者的特点调整医学治疗措施。不仅要求根据传统的症状和体征对疾病进行分类, 还要求根据疾病的分子基础进行分类, 并在分子层面找到最适合的药物或治疗手段。相比传统医疗模式, 精准医学的概念涵盖了精准诊断、精准治疗(包括精准药物治疗)和精准预防等多方面, 是一种更强调根据患者个体特征制定治疗方案的个性化医疗模式。目前, 精准医学的研究领域涉及药物遗传学与生物标志物、肿瘤靶向治疗、基础向临床的转化研究等。随着人类

基因组学的发展, 药物基因组学也得以迅速发展, 越来越多与疾病诊断和治疗相关的新型生物标志物被发现, 新的检测技术也不断被开发应用, 为指导临床个体化用药、新药研发提供了重要的帮助。此外, 慢病的精准医疗、基础技术研究、相关政策研究等也是精准医学重要的研究领域。

精准药物治疗是精准医学的重要内容^[3]。精准药物治疗实现的前提是精准的诊断, 包括对疾病类型、严重程度等作出准确的诊断。基因检测是指导精准药物治疗的重要手段之一。基因检测有助于指导临床医生选择治疗药物及处方合适的用药剂量,

【收稿日期】2017-07-16

【项目基金】北京大学第三医院临床重点项目《基于尿磷脂谱的药源性肾脏损伤早期诊断技术的研究》(BYSY2015012)

【作者简介】安雅晶, 女, 在读硕士研究生; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)82266675; E-mail: ayj919@163.com

【通讯作者】*赵荣生, 男, 博士, 主任药师, 副教授, 硕士生导师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)82265743; E-mail: zhao_rongsheng@163.com

评估患者接受某种药物是否有发生严重不良反应的风险从而加以防范,检测病毒基因型耐药性并选择合适的药物等。目前,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)已将越来越多的药物基因信息标注在说明书中,但我国目前只有极少数药物在说明书中明确需要用基因信息指导用药。

1 肾脏疾病的诊断和治疗

肾脏疾病根据病因、病理机制、病变部位、疾病进程等不同,分为许多类型。肾脏疾病发病机制复杂,不同的病因可能表现为相似的症状和体征,诊断和治疗存在一定困难。肾脏疾病的诊断评估主要依据尿液检查结果、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)测定、影像学检查及肾穿刺活检病理结果综合评定,但传统的诊断手段尚存在一定不足。如肾穿刺活检,即肾穿刺活体组织检查法,系基于B超引导以穿刺针刺入活体的肾组织,取少量肾组织于显微镜下检查,进行病理学分析,可作为各型肾炎或肾病综合征的鉴别诊断依据,但该检查存在诸多禁忌,且有创操作可能给患者带来生理及心理上的不适和风险。另外,活检只取一小部分肾脏组织,若未采集到肾脏病变部位,某些病理类型(如局灶节段性肾小球硬化)可能无法准确判断。GFR作为评估肾功能的重要指标,不能直接测定,目前多采用肌酐(Cr)带入公式计算,得到估测肾小球滤过率(eGFR)来进行评估,然而不同人群使用不同公式计算的结果存在差异,为肾功能评估带来一定不准确性。

肾脏疾病病因复杂,可能发生肾性高血压、肾性贫血、肾性骨病、水电解质紊乱、感染、心衰等合并症,而患者尤其是老年患者往往存在心脑血管疾病、糖尿病等合并症,患者个体差异大,普遍存在联合用药,诊治较为复杂,这也为肾脏疾病的精准治疗提出了更高的要求。

2 肾脏疾病的精准药物治疗

相较于肿瘤、心血管等领域,肾脏疾病的精准治疗起步稍晚^[4-5]。肾脏疾病精准治疗的目标之一是确定比经典的血清肌酐或蛋白尿更能短期内预测治疗成败的生物标志物,另一重要目标是通过药物相关基因或特定目标基因指导治疗干预。目前,在

生物标志物、药物遗传学等方面取得了一定进展。

国际上先后开展了几项大型的肾脏疾病队列研究^[2],如欧洲肾脏cDNA样本库、北美人群的肾病综合症研究网络和临床表型及生物资源样本库,这些研究为肾脏疾病的精准医疗奠定了良好的基础。

2.1 新型生物标志物(biomarkers)与精准治疗

随着基因组学、蛋白质组学和代谢组学等系统生物学技术不断发展,逐渐开辟出新的发现生物标志物的方法。这些生物标志物的发现可用于解释肾损伤发展机制,弥补当前疾病诊断的不足,辅助药物的选择等多个方面。

Ju等^[6]利用欧洲肾脏CDNA样本库的数据和样本,选择表皮生长因子(EGF)进一步研究作为慢性肾脏病(CKD)的生物标志物。结果显示EGF的尿液水平(归一化为肌酐,EGF/Cr)与eGFR相关,并与活检时的肾小管间质损伤程度成反比关系。通过3个独立的患者队列,研究者证明尿EGF/Cr水平与eGFR下降的风险之间存在显著的反向关系。Betz等^[7]使用肽酶法鉴别糖尿病肾病大鼠模型中的候选尿生物标志物,也证明了尿EGF预测无糖尿病患者CKD进展的作用,证实低尿EGF/Cr水平与eGFR更高风险独立相关。这两项研究结果的一致性支持进一步评估尿EGF/Cr作为CKD生物标志物。

Yang等^[8]评价了尿磷脂作为CKD生物标志物的可行性,结果发现肾小球肾炎组和肾小管间质损伤组尿液中磷脂酰胆碱浓度(PCs)(16:0/16:0, 16:0/22:3, 16:0/18:1和16:0/18:2)显著高于健康对照组,且PCs水平与血清Cr呈显著正相关。Li等^[9]建立了基于高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)的定量测定方法,评价尿液中二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)作为肾损伤生物标志物的准确性和特异性,证实DPPC可将肾脏疾病患者与健康志愿者进行良好的区分。根据现有研究,尿磷脂可作为肾脏损伤的敏感生物标志物,有深入研究的价值。

随着组学研究的深入发展,越来越多与肾脏疾病相关的新型生物标志物正在被研究发现,具有良好特异性和临床价值的标志物是目前的研究重点。

2.2 药物基因组学与精准治疗

药物基因组学可以从遗传学角度解释药物作用的个体差异,并能精确指导患者的合理用药,合理化配置医疗资源,减少不必要的浪费^[10]。药物基

基因组学是基因检测指导肾脏疾病精准药物治疗的重要基础,目前在常用免疫抑制剂方面已经取得了一定进展^[11],其中代谢酶基因多态性对药物作用的影响是药物基因组学研究的重要内容。

2.2.1 环磷酰胺 (CTX) CTX 在肾脏疾病的治疗中具有重要地位,用于多种病理类型肾脏疾病的诱导缓解和维持治疗。作为一种前药,CTX 由细胞色素 P450 酶 (CYP450) 代谢为活性成分 4-羟基环磷酰胺 (4-OHCPA),其中 CYP2B6、CYP3A4、CYP3A5、CYP2C9、CYP2C19 等为重要的代谢酶亚型。4-OHCPA 极不稳定,易通过 β 消除反应生成磷酸氮芥和丙烯醛。4-OHCPA 及磷酸氮芥在谷胱甘肽硫转移酶 (GST) 的催化下形成水溶性复合物从尿液中排出^[12]。

系统性红斑狼疮 (SLE) 是继发性肾小球肾炎的常见病因。多个研究评估了 CYP 药物遗传学对狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 患者 CTX 药代动力学、疗效和临床结局的影响。CYP2B6 和 CYP2C19 分别将约 45% 和 12% 的 CTX 转化为 4-OHCPA^[13]。目前已发现多个编码区有义突变可改变 CYP450 酶活性,从而影响 CTX 的疗效及不良反应。其中, *CYP2B6*5* 和 *CYP2C19*2* 两种主要突变可能影响 CTX 对肾脏的反应,分别引起细胞色素 P450 酶系统 CYP2B6 和 CYP2C19 失活。Takada 等^[14]的研究认为,功能等位基因缺失会导致药物清除率的显著降低,有 *CYP2B6*5* 或 *CYP2C19*2* 纯合子的 LN 患者 CTX 治疗反应较差,更可能发展为终末期肾病或出现血清肌酐升高大于 2 倍的结局。然而,Winoto 等^[15]的研究同样考察了携带 *CYP2B6*5* 或 *CYP2C19*2* 的 LN 患者口服或静脉给药 CTX 的疗效,结果表明这部分患者与其他患者在完全缓解或部分缓解率,以及缓解时间方面没有显著差异。

Ngamjanyaporn 等^[16]和 Takada 等^[14]的两篇研究评估了 CYP 基因型对 CTX 不良反应的影响。Ngamjanyaporn 等^[16]对泰国 SLE 患者 ($n=26$) 进行的病例对照研究,调查了 *CYP2C19*2* (G681A) 是否与接受 CTX 治疗的女性的卵巢毒性改变相关。Takada 等^[14]采用回顾性队列研究方式评估了 *CYP2B6*、*CYP3A5*、*CYP2C9* 和 *CYP2C19* 多态性与 CTX 冲击治疗增殖性 SLE 女性患者 ($n=62$) 早期卵巢功能衰竭的关系。结果显示,携带 *CYP2C19*2* 等位基因的狼疮患者,卵巢毒性的

风险降低,这可能与 *CYP2C19*2* 等位基因存在时 4-OHCPA 活性代谢物形成的减少有关。

GST 通过与谷胱甘肽结合从而对 CTX 及其代谢产物进行解毒。Zhong 等^[17]研究了 *GSTM1*、*GSTT1* 和 *GSTP1* 的多态性是否与进行静脉注射 CTX 治疗的汉族 SLE 患者 ($n=102$) 短期不良反应 (骨髓毒性,胃肠道作用,感染) 有关。结果发现, *GSTP1* 启动子 (I-105V) 的多态性与骨髓毒性和胃肠道毒性风险增加相关,而与感染无关。

2.2.2 硫唑嘌呤 (AZA) AZA 用于 LN 或多发性血管炎等肾小球性肾炎患者的维持治疗,疗效相对肯定且价格低廉。AZA 进入体内后在肝脏经 GST 快速转化为 6-巯基嘌呤,随后由次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶代谢为活性代谢物,即具有细胞毒性的 6-巯鸟嘌呤核苷酸类似物。硫嘌呤甲基转移酶 (TPMT) 灭活硫鸟嘌呤核苷酸,生成甲巯基嘌呤核苷酸,而黄嘌呤氧化酶通过形成硫酸灭活硫代鸟嘌呤核苷酸,TPMT 在代谢中起关键作用^[18]。肌苷三磷酸焦磷酸酶 (ITPA) 将毒性硫代磷酸三磷酸盐转换回硫酸肌苷单磷酸。

TPMT 和 ITPA 代谢途径受到基因多态性的影响,而 TPMT 和 ITPA 活性可能与 AZA 的不良反应密切相关。关于酶活性与基因多态性对 AZA 用于肾脏疾病影响的报道有限。有 1 例病例报告^[19]描述了 LN 患者的 TPMT 药物基因组学信息。该患者在使用 AZA ($2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) 开始治疗后 14 d 内发展为严重的骨髓抑制和败血症死亡。基因分型显示该患者为 *TPMT*1/*3C* 杂合性,功能评估显示红细胞中的硫鸟嘌呤核苷酸水平较低。ITPA 多态性可导致 ITPA 酶活性降低,一项炎症性肠病患者的研究显示^[20],ITPA 多态性可能与 AZA 不良反应升高有关。国内一项针对使用 AZA 的肾移植受者 ($n=155$) 基因多态性的研究中^[21],12 例产生了血液毒性的患者 TPMT 活性明显低于未发生不良反应的对照组,但其中仅 2 例患者为 *TPMT*3C* 突变基因杂合子;另有 5 例胃肠紊乱症状患者 ITPA 活性低或缺乏,基因型分别为 ITPA (94C>A) 突变基因杂合子和 ITPA (94C>A) 突变基因纯合子。鉴于有数据表明 TPMT 和 ITPA 活性或 TPMT 和 ITPA 多态性与 AZA 不良反应有关,对于肾脏病患者,尤其使用大剂量药物的患者,进行酶活性和药物基因组学检测是合理的。

临床药物基因组学实施联盟 (Clinical

Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) 制定的 TPMT 基因型与巯嘌呤剂量指南^[22], 推荐对使用 AZA 治疗的患者进行药物基因组学检测。指南建议 TPMT 杂合子或 TPMT 中等活性的患者以靶剂量的 30%~70% 作为起始剂量; TPMT 纯合变异、突变或 TPMT 活性低或缺乏的患者则应考虑替代药物, 若使用 AZA 治疗应大幅减少起始剂量并根据骨髓抑制程度和其他特定疾病的指南调整 AZA 剂量。

2.2.3 吗替麦考酚酯 (MMF) MMF 可用于 LN、紫癜性肾炎、系统性血管炎肾脏损害及多种肾小球肾炎的治疗以及肾移植术后抗排斥反应等。MMF 为无活性的前药, 经水解产生活性代谢物霉酚酸 (MPA), MPA 主要在肝脏经尿苷二磷酸葡萄糖苷酸转移酶 (UGT) 作用生成无活性的代谢产物霉酚酸葡萄糖苷酸 (MPAG), 这一过程主要经 UGT1A9 代谢; 同时部分 MPA 经 UGT287 酶作用形成霉酚酸酰基葡萄糖苷酸。UGT 由具有几种启动子多态性的 UGT1A9 基因编码^[23], 如 T-275A 和 C-2152T。这些单核苷酸多态性与 UGT1A9 肝脏表达较高相关, 可能引起 MMF 的免疫抑制作用降低。Joy 等^[24] 研究评估了 UGT1A7、UGT1A9、UGT2B7 和 ABCB1 多态性对 LN 和 ANCA 相关血管炎患者体内 MMF 药代动力学的影响, 发现 UGT1A7 (T622C) 和 UGT2B7 (C802T) 基因型与表观口服清除率增加有关。张伟霞等^[25] 对中国成年肾移植 ($n=98$) 和肝移植 ($n=79$) 受者口服 MMF 后 MPA 及其代谢产物的药动学和药效学进行了研究, 发现 UGT1A9*1b 的基因变异可影响 MPA 和 MPAG 的曲线下面积 (area under curve, AUC), 表明 MPA 的代谢酶基因多态性可以在一定程度上影响 MPA 及其代谢物的血药浓度。

2.2.4 他克莫司 (TAC) TAC 属于钙调磷酸酶抑制剂, 可用于器官移植抗排斥、SLE 和某些原发性肾小球疾病及难治性肾病综合征的治疗, 但在药效学和药动学方面却有明显的个体差异。影响 TAC 利用率和药物清除的酶主要是 CYP3A, 尤其是 CYP3A4 和 CYP3A5。CYP3A5 基因型对 TAC 血药浓度影响很大, 是 TAC 剂量调整最相关的基因型。2015 年 CPIC 发布了 CYP3A5 基因型与 TAC 剂量的指南^[26]。指南就如何根据 CYP3A5 基因型指导 TAC 初始剂量提出了建议。对于快代谢型和中间代谢型, 需要增加 TAC 初始剂量以尽快达到

治疗浓度, 指南推荐采用标准剂量的 1.5~2 倍剂量 (但不超过 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 随后根据治疗药物监测 (TDM) 结果调整; 慢代谢型则使用正常剂量。CYP3A5 基因型见表 1。

表 1 CYP3A5 基因型常见类型

代谢型	基因型	常见类型
快代谢型	个体携带两个功能等位基因	*1/*1
中间代谢型	个体携带一个功能等位基因和一个非功能等位基因	*1/*3、*1/*6、*1/*7
慢代谢型	个体携带两非功能性等位基因	*3/*3、*6/*6、*7/*7、*3/*6、*3/*7、*6/*7

Pallet 等^[27] 一项针对肾移植受者 ($n=186$) 的研究发现, CYP3A4*22d 等位基因变异与 TAC 代谢显著改变相关, 且携带 CYP3A4*22d 的患者更常发生超过治疗浓度的现象, 这可能与 CYP3A4*22 降低 CYP3A4 酶活性有关。因此该等位基因对 TAC 剂量调整也有一定影响。

2.2.5 环孢素 A (CsA) CsA 同样属于钙调磷酸酶抑制剂, 常用于原发性肾小球疾病、难治性肾病综合征和移植后抗排斥反应等。与 TAC 类似, 其代谢主要受到 CYP3A 的影响。关于 CsA 药物基因组学的研究更多地集中于器官移植受者, 且结果尚存在一定争议; 而关于肾脏疾病治疗的研究十分有限。胡永芳等^[28] 回顾性分析了肾移植术后 1 个月患者 CsA 血药浓度的变化, 研究发现 CYP3A5*3 和 CYP3A4*18B 基因多态性对 CsA 药动学有一定影响。相比基因型为 CYP3A5*3/*3 的患者, 基因型为 CYP3A5*1/*1 的患者需要更高的剂量才可能达到 CsA 的靶浓度。然而也有研究^[29] 认为 CsA 浓度仅与 CYP3A4 的基因多态性有关, 而与 CYP3A5 的基因多态性无关。

总而言之, 根据目前的研究证据, 在 CYP2C19、CYP2B6 和 GSTP1 基因型的患者中, CTX 治疗可能需要在肾病临床结局与不良反应间权衡利弊。对于 AZA 和 TAC, 根据药物基因检测结果进行初始剂量调整, 而后依据其他诊疗指南或 TDM 结果及时调整是合理的。其他更多药物与患者基因型的关系仍需更多研究揭示。

3 展望

肾脏疾病发病机制复杂, 并发症、合并症较多, 患者个体差异较大, 因此更加需要对肾脏疾病进行精准医疗。随着生物信息学、系统生物学、大数据

等技术手段的不断发展进步,新型生物标志物的不断发现,结合药物基因组学进展指导治疗干预,才能更好实践肾脏疾病的精准药物治疗。

【参考文献】

- [1] 杜建,唐小利.精准医学的内涵演化、重点领域与我国发展对策[J].中国科学基金,2016,30(1):20-26.
- [2] New NRCU, Disease T O. Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease[M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
- [3] 杨凌.精准药物治疗的核心理念与科学内涵[J].药学进展,2017,41(2):94-96.
- [4] Wyatt C M, Schlondorff D. Precision medicine comes of age in nephrology: identification of novel biomarkers and therapeutic targets for chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2016, 89(4):734-737.
- [5] Chan J Y, Choudhury Y, Tan M H. Predictive molecular biomarkers to guide clinical decision making in kidney cancer: current progress and future challenges[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2015, 15(5):631-646.
- [6] Ju W, Nair V, Smith S, et al. Tissue transcriptome-driven identification of epidermal growth factor as a chronic kidney disease biomarker[J]. Sci Transl Med, 2015, 7(316):193.
- [7] Betz B B, Jenks S J, Cronshaw A D, et al. Urinary peptidomics in a rodent model of diabetic nephropathy highlights epidermal growth factor as a biomarker for renal deterioration in patients with type 2 diabetes[J]. Kidney Int, 2016, 89(5):1125-1135.
- [8] Yang W L, Bai Q, Li D D, et al. Changes of urinary phospholipids in the chronic kidney disease patients[J]. Biomarkers, 2013, 18(7):601-606.
- [9] 李丹丹,熊歆,白琼,等. LC-MS/MS 法测定尿二棕榈酰磷脂酰胆碱含量的方法学建立及其作为肾损伤标志物的研究(英文)[J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2015, 24(2):73-79.
- [10] 杨兵,李慧博,刘志艳,等. 药物基因组学及临床应用进展[J]. 临床药物治疗杂志,2016,14(6):1-6.
- [11] Schena F P. Biomarkers and personalized therapy in chronic kidney diseases[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2014, 23(8):1051-1054.
- [12] 陈玲燕,王雪丁,黄民. 环磷酸胺的药物基因组学研究进展[J]. 药学报,2014,49(7):971-976.
- [13] Zhang J, Tian Q, Yung Chan S, et al. Metabolism and Transport of Oxazaphosphorines and the Clinical Implications[J]. Drug Metab Rev, 2005, 37(4):611-703.
- [14] Takada K, Arefayene M, Desta Z, et al. Cytochrome P450 pharmacogenetics as a predictor of toxicity and clinical response to pulse cyclophosphamide in lupus nephritis[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(7):2202-2210.
- [15] Winoto J, Song H, Hines C, et al. Cytochrome P450 polymorphisms and the response of lupus nephritis to cyclophosphamide therapy[J]. Clin Nephrol, 2011, 75(5):451-457.
- [16] Ngamjanyaporn P, Thakkinstian A, Verasertniyom O, et al. Pharmacogenetics of cyclophosphamide and CYP2C19 polymorphism in Thai systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatol Int, 2011, 31(9):1215-1218.
- [17] Zhong S, Huang M, Yang X, et al. Relationship of glutathione S-transferase genotypes with side-effects of pulsed cyclophosphamide therapy in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Br J Clin Pharmacol, 2006, 62(4):457-472.
- [18] 陈冬莹,王晓东,詹钟平,等. 硫唑嘌呤治疗系统性红斑狼疮的不良反应与硫唑嘌呤甲基转移酶活性的关系[J]. 中山大学学报(医学科学版),2011,32(6):777-780.
- [19] Boonsrirat U, Angsuthum S, Vannaprasaht S, et al. Azathioprine-induced fatal myelosuppression in systemic lupus erythematosus patient carrying TPMT*3C polymorphism[J]. Lupus, 2008, 17(2):132-134.
- [20] Von A N, Armstrong V W, Behrens C, et al. Association of inosine triphosphatase 94 C>A and thiopurine S-methyltransferase deficiency with adverse events and study drop-outs under azathioprine therapy in a prospective Crohn disease study[J]. Clin Chem, 2005, 51(12):2282-2288.
- [21] 辛华雯,熊晖,吴笑春,等. 肾移植受者 TPMT 和 ITPA 基因多态性与硫唑嘌呤所致不良反应关系的研究[J]. 华南国防医学杂志,2009,23(1):30-35.
- [22] Relling M V, Gardner E E, Sandborn W J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Thiopurine Methyltransferase Genotype and Thiopurine Dosing: 2013 Update[J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 93(4):324-325.
- [23] 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.
- [24] Joy M S, Boyette T, Hu Y, et al. Effects of uridine diphosphate glucuronosyltransferase 2B7 and 1A7 pharmacogenomics and patient clinical parameters on steady-state mycophenolic acid pharmacokinetics in glomerulonephritis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2010, 66(11):1119-1130.
- [25] 张伟霞. 基因多态性对霉酚酸药动与药效学影响的研究[D]. 上海:上海交通大学,2010.
- [26] 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.
- [27] Pallet N, Jannot A S, El B M, et al. Kidney transplant recipients carrying the CYP3A4*22 allelic variant have reduced tacrolimus clearance and often reach supratherapeutic tacrolimus concentrations[J]. Am J Transplant, 2015, 15(3):800-805.
- [28] 胡永芳,翟所迪,邱雯. CYP3A5*3 和 CYP3A4*18B 基因多态性对肾移植患者环孢素药代动力学的影响[J]. 中国药理学通报,2009,25(3):378-382.
- [29] Amundsen R, Asberg A, Ohm I K, et al. Cyclosporine A- and tacrolimus-mediated inhibition of CYP3A4 and CYP3A5 in vitro[J]. Drug Metab Dispos, 2012, 40(4):655-661.