

CYP3A5基因多态性与肾移植后钙调神经蛋白抑制剂慢性肾毒性的相关性**

石磊, 保泽庆, 朱云松, 曾晓辉, 龚丽娟, 姚丽雯, 赵树进

Correlation between CYP3A5 genetic polymorphism and calcineurin inhibitor-induced chronic nephrotoxicity following renal transplantation

Shi Lei, Bao Ze-qing, Zhu Yun-song, Zeng Xiao-hui, Gong Li-xian, Yao Li-wen, Zhao Shu-jin

Department of Pharmacy, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Area Command of Chinese PLA, Guangzhou 510010, Guangdong Province, China

Shi Lei★, Master, Professor, Chief physician, Department of Pharmacy, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Area Command of Chinese PLA, Guangzhou 510010, Guangdong Province, China zmj012@sohu.com

Correspondence to: Zhao Shu-jin, Doctor, Professor, Chief physician, Department of Pharmacy, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Area Command of Chinese PLA, Guangzhou 510010, Guangdong Province, China gzszjzhs@163.com

Supported by: the Society Plan of Science and Technology Project of Guangdong Province, No. 2005B30701004*

Received: 2010-07-18
Accepted: 2010-12-31

Abstract

BACKGROUND: Calcineurin inhibitor is one of the important first-line drugs utilized in antirejection therapy following organ transplantation, which performed metabolism in CYP3A subfamily comprising CYP3A5. However, the correlation between CYP3A5 genetic polymorphism and calcineurin inhibitor-induced chronic nephrotoxicity remains poorly understood. **OBJECTIVE:** To observe the relationship between CYP3A5 genetic polymorphism calcineurin inhibitor-induced chronic nephrotoxicity in Chinese population. **METHODS:** Blood samples and clinical data were collected from 200 Chinese patients with calcineurin inhibitor drug-induced chronic nephrotoxicity and 200 Chinese kidney allograft recipients without chronic nephrotoxicity as the controls. DNA was extracted from the blood samples, and the frequencies of CYP3A5 genotypes were analyzed using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). The relationship between the polymorphisms of CYP3A5 and the calcineurin inhibitor drug-induced chronic nephrotoxicity was analyzed. **RESULTS AND CONCLUSION:** The frequencies of the 3 gene types CYP3A5 *1/*1, *1/*3, and *3/*3 were 51% (102/200), 34.5% (69/200) and 14.5% (29/200) respectively in patients with calcineurin inhibitor drug-induced chronic nephrotoxicity, and 49.5% (99/200), 45% (90/200), and 5.5% (11/200), respectively in the control group. A statistical difference was found between the cases and the controls ($\chi^2 = 9.000, P < 0.05, OR = 1.638, 95\%CI = 1.078 - 2.488$). Logistic regression analysis showed that the polymorphism of CYP3A5*1/*1 and CYP3A5*1/*3 remained a significant independent risk factor for calcineurin inhibitor drug-induced chronic nephrotoxicity after kidney allograft. Polymorphisms of CYP3A5 were found to be significantly associated with the risk of calcineurin inhibitor drug-induced chronic nephrotoxicity, possibly as a result of higher concentrations of toxic metabolites.

Shi L, Bao ZQ, Zhu YS, Zeng XH, Gong LX, Yao LW, Zhao SJ. Correlation between CYP3A5 genetic polymorphism and calcineurin inhibitor-induced chronic nephrotoxicity following renal transplantation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(5): 806-809. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 钙调神经蛋白抑制剂是实体器官移植后抗排斥治疗中重要的一线药物之一, 主要通过包括 CYP3A5 在内的 CYP3A 亚家族进行代谢。但关于 CYP3A5 基因多态性与钙调神经蛋白抑制剂慢性肾毒性的相关研究国内外鲜有报道。

目的: 观察 CYP3A5 基因多态性与中国人人群中钙调磷酸酶抑制剂慢性肾毒性发生的关系。

方法: 分别收集 200 例肾移植后出现慢性肾毒性的中国人种患者设为肾毒组; 200 例肾移植至少 12 个月没有出现慢性肾毒性的中国人种患者设为对照组, 取两组血样和临床数据。采用聚合酶链反应-限制性内切酶片段长度多态性技术分别检测两组的 CYP3A5 突变位点基因型。通过统计学分析 CYP3A5 的基因多态性与钙调神经蛋白抑制剂慢性肾毒性之间的关系。**结果与结论:** 慢性肾毒组中 CYP3A5 基因型 *1/*1+*1/*3(显示 CYP3A5 活性)和 *3/*3(不显示 CYP3A5 活性)分别占 39.5%(79/200)和 60.5%(121/200); 对照组中 CYP3A5 基因型 *1/*1+*1/*3(显示 CYP3A5 活性)和 *3/*3(不显示 CYP3A5 活性)分别占 28.5%(57/200)和 71.5%(143/200)。两组间差异有显著性意义($\chi^2=9.000, P < 0.05, OR=1.638, 95\%CI=1.078-2.488$)。通过 Logistic 回归分析 CYP3A5*1/*1 和 CYP3A5*1/*3 是显著的引起 CNI 慢性肾毒性的危险因素($P < 0.05, OR=1.638, 95\%CI=1.078-2.488$)。提示, CYP3A5 的基因多态性可能增加肾移植患者慢性肾毒性的遗传易感性; 参与钙调神经蛋白抑制剂慢性肾毒性疾病的发生。

关键词: 慢性肾毒性; 钙调神经蛋白抑制剂; CYP3A5; 基因多态性; 相关性
doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.05.011

石磊, 保泽庆, 朱云松, 曾晓辉, 龚丽娟, 姚丽雯, 赵树进. CYP3A5 基因多态性与肾移植后钙调神经蛋白抑制剂慢性肾毒性的相关性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(5):806-809. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

临床常用的钙调神经蛋白抑制剂(calcineurin inhibitors, CNI), 如环孢素A或他克莫司等免疫抑制剂作为实体器官移植后抗排斥治疗中最重要的第一线药物, 已经被广泛使用了超过25年。多年临床用药证明环孢素A与他克莫司能有效防止同种异体移植物的排斥反应

发生和提高患者移植术后短期内人与肾的生存率; 但遗憾的是无论环孢素还是他克莫司都具有肾毒性; CNI的肾毒性分两种, 急性和慢性肾毒性^[1]。急性肾毒性与药物引起的肾脏入球小动脉收缩有关, 是可逆的, 常无持久的病理改变。随CNI剂量减低或停用, 肾脏血液动力学紊乱改善, 肾功能可恢复正常。然而, CNI的慢性肾毒性机制至今仍不清楚^[2], 同时血药浓度监测并不能有效预防CNI慢性肾毒性的发

生, 目前没有治疗CNI慢性肾毒性的有效手段。因此研究确定CNI慢性肾毒性的易感因素能有效改善CNI慢性肾毒性的临床治疗。

由于CNI的代谢物在患者血液中的浓度要远远高于CNI原药^[3]; 虽然部分CNI代谢物具有免疫抑制作用^[4], 但一些代谢物在老鼠肾脏中却表现出减小肾小球滤过率和形成肾小管空泡化^[5], 亦有研究发现人类血中CNI的代谢物浓度与肾功能不全具有相关^[6], 提示这些代谢物或许在CNI慢性肾毒性形成中具有非常重要的作用^[7-11], 同时CNI主要通过包括CYP3A5在内的CYP3A亚家族进行代谢^[8]。但关于CYP3A5基因多态性与CNI慢性肾毒性的相关研究国内外鲜有报道, 实验通过病例对照的方式, 观察CYP3A5基因多态性与CNI慢性肾毒性发生的相关性, 旨在从遗传学角度解释CNI慢性肾毒性的病因, 以期更深入地了解CNI慢性肾毒性的发生机制。

1 对象和方法

设计: 病例对照, 基因多态性分析。

时间及地点: 实验于2008-11/2010-03在解放军广州军区广州总医院医学实验科完成。

对象: 选取肾移植患者200例设为对照组, 纳入标准为Christians等^[6]提出的标准: ①接受了肾脏移植的患者, 且术后没有发生排斥或移植物失功。②主要使用钙调神经蛋白抑制剂进行免疫抑制治疗, 且在接受肾移植后, 定期复诊至少12个月。③患者自愿参加研究。④年龄大于18岁, 小于70岁。⑤无其他严重疾病。⑥血清肌酐值持续 $<141.44 \mu\text{mol/L}$ 。同时纳入慢性肾毒性患者200例, 设为肾毒组, 纳入标准亦为Hauser等^[6]提出的标准: ①筛选标准与对照组①~⑤相同。②在移植后超过3个月的时间里, 血清肌酐值至少 $>141.44 \mu\text{mol/L}$ 但 $<397.8 \mu\text{mol/L}$; 或爬行肌酐值大约超过基准线的20%; 当改变使用非钙调神经磷酸酶抑制剂类免疫抑制剂后的6个月内, 肌酐值缓慢降低到基准线。

主要试剂、仪器:

试剂及仪器	来源
全血 DNA 提取试剂盒	天根生化科技有限公司
梯度 PCR 基因扩增仪	杭州博日科技有限公司

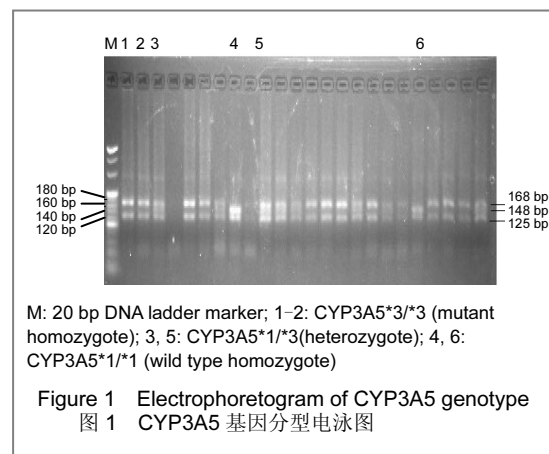
方法:

CYP3A5基因型检测: 采用聚合酶链反应扩增

及限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术对样本CYP3A5酶基因型进行检测。分别抽取两组入选患者外周静脉血2 mL(EDTA抗凝)。全血DNA提取试剂盒提取血样基因组DNA。对CYP3A5第3个内含子中的已知点突变A-G(CYP3A5*3)进行扩增, 参考文献设计引物序列^[10-11]: 上游序列5' -CTT TAA AGA GCT CTT TTG TCT CTC A-3'; 下游序列5' -CCA GGA AGC CAG ACT TTG AT-3'。

PCR反应体系及条件: 总体积25 μL , 含有基因组DNA 2 μL , 上下游引物各1 μL , 10 \times Buffer 2.5 μL , dNTP 2 μL , Taq酶 0.4 μL , 双蒸水补足至25 μL 。反应混合物置梯度PCR仪进行循环反应, 94 $^{\circ}\text{C}$ 预热5 min, 按94 $^{\circ}\text{C}$, 60 s; 50 $^{\circ}\text{C}$, 60 s; 72 $^{\circ}\text{C}$, 60 s; 进行35个循环, 最后72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸5 min。

酶切反应: 取PCR扩增反应产物, 经SspI内切酶37 $^{\circ}\text{C}$ 消化酶切3 h。PCR扩增反应产物和酶切产物于2%琼脂糖凝胶, 电泳分离。在凝胶成像系统中观察结果并照相保存, 根据扩增引物酶切后片段的长度和数目, 对CYP3A5基因进行分型, 见图1。



主要观察指标: 通过观察肾毒组和对照组的CYP3A5基因分型电泳图, 观察两组间的CYP3A5基因型分布频率差异是否具有显著性意义。

统计学分析: 由第二作者使用spss 11.5软件以卡方检验检测等位基因和基因型分布是否符合Hardy-Weinberg平衡; 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合正态分布且方差齐性数据的组间比较采用t检验, 否则采用成组的Wilcoxon检验, 计数资料用卡方检验。

病因相关危险因素的分析采用Logistic回归模型, 采用双侧检验, 以 $P < 0.05$ 作为差别有显著性意义的检验标准。

解放军广州军区
广州总医院药学部,
广东省广州市
510010

石磊★, 女, 1962年生, 河北省唐山市人, 汉族, 1991年北京大学(原北京医科大学)毕业, 硕士, 教授, 主任医师, 主要从事临床药理学方面的研究。
zmj012@sohu.com

通讯作者: 赵树进, 博士, 教授, 主任医师。解放军广州军区广州总医院药学部, 广东省广州市510010
gzszjzhs@163.com

中图分类号: R617
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225
(2011)05-00806-04

收稿日期: 2010-07-18
修回日期: 2010-12-31
(20100518001/D · Z)

2 结果

2.1 两组患者基线资料分析 两组年龄、性别、身高及体质量等比较, 差异无显著性意义($P > 0.05$), 见表1。

表1 钙调神经蛋白抑制剂慢性肾毒性实验组和对照组的临床资料
Table 1 Clinical data of patients in two groups

Parameter	Control group (n=200)	Experimental group (n=200)	P
Gender (Female/Male)	73/127	72/128	0.897
Age (yr)	52(18-65)	54(19-67)	0.583
Height (x±s, cm)	167±10	167±10	0.673
Body weight (x±s, kg)	56.0±10.7	57.0±10.7	0.596
CYP3A5 (*1/*1+*1/*3:*3/*3)	79:121	57:143	0.020

在两组间的CYP3A5*1/*1+CYP3A5*1/*3基因型(表现CYP3A5活性)与CYP3A5*3/*3基因型(无CYP3A5活性)的分布频率差异有显著性意义($P < 0.05$)。

2.2 两组多态性基因型和等位基因比较 肾毒组中有121例CYP3A5*3/*3(突变型纯合子)患者、60例CYP3A5*1/*3(杂合子)患者和19例CYP3A5*1/*1(野生型纯合子)患者; 对照组中有143例CYP3A5*3/*3(突变型纯合子)患者、42例CYP3A5*1/*3(杂合子)患者和15例CYP3A5*1/*1(野生型纯合子)患者, 见图2。

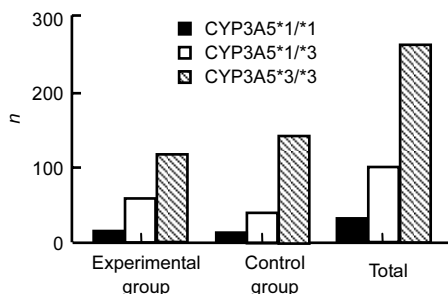


Figure 2 Distribution of CYP3A5 genetic polymorphism in two groups

图2 肾毒组、对照组和总体的CYP3A5基因多态性分布

对肾移植后钙调神经磷酸酶抑制剂慢性肾毒性与CYP3A5基因型的关系进行单因素Logistic回归模型拟合分析显示, 见表2。

表2 CYP3A5基因的多态性基因型和等位基因
Table 2 Genetic polymorphism and allele of CYP3A5

Parameter	Experimental group (n/%)	Control group (n/%)	OR	95%CI	P
Genotype					
*1/*1+*1/*3	79/39.5	57/28.5	1.638	1.078-2.488	0.020
*3/*3	121/60.5	143/71.5	1		
Allele					
*1	98/24.5	72/18	1.478	1.050-2.081	0.025
*3	302/75.5	328/72	1		

表2可见, CYP3A5基因型与CNI慢性肾毒性的发生有关($P < 0.05$), 基因型为CYP3A5*1/*1与CYP3A5*1/*3组的优势比为1.638, 95%置信区间为1.078~2.488。

3 讨论

如果要取得移植肾的长期存活, 必须考虑导致移植肾丧失功能的病因学问题。目前, 已经证明慢性移植肾病(chronic allograft nephropathy, CAN)和CNI的肾毒性是导致移植肾丧失功能的主要原因, 而同时CNI肾毒性在CAN的自然病程中又起到了重要的作用^[12]。因此, 如何对应用CNI所产生的肾毒性进行有效防治一直被众多学者所关注, 随着CNI肾毒性产生机制研究的进展, 可能影响CNI肾毒性产生的各种因素也陆续进入器官移植界的研究范围内, 除了以往从患者病理、生理等因素进行CNI肾毒性的预防和治疗外, 个体间的基因多态性对于CNI肾毒性的影响亦已经展开。Hu等^[9]对供肾者和接受移植患者的多药耐药基因(MDR1)的基因多态性与环孢素慢性肾毒性的相关性进行研究, 发现供肾者肾内的MDR1基因多态性是肾移植后CNI肾毒性形成的重要影响因素; 其中供肾者肾内的MDR1 3435TT基因型是CNI肾毒性形成的危险因素, 这可能与MDR1多态性影响了P糖蛋白(P-gp)的活性及功能有关^[13-14]。CNI肾毒性的产生与移植肾P糖蛋白的表达不足相关, 提示移植肾本身的基因多态性对CNI慢性肾毒性的形成亦具有影响。此外, 张鑫等^[15]在接受了肝移植患者中研究了患者体内参与体内代谢花生四烯酸(AA)的CYP2C8与CYP2J2基因的多态性, 发现CYP2C8*3基因型是他克莫司肾毒性形成的危险因素。因此, 供者或受者本身的基因多态性对CNI慢性肾毒性的形成可能都具有影响。虽然不少研究认为CNI的代谢物与CNI肾毒性的形成可能有一定的相关性^[3-8], 但是CNI代谢酶CYP3A的基因多态性与CNI慢性肾毒性形成的关系, 目前却鲜有相关报道。

CNI主要通过包括CYP3A5在内的CYP3A亚家族进行代谢, CYP3A是细胞色素P450酶的一个亚家族, CYP3A主要分布在肝和小肠, 是参与药物代谢和口服药物首过效应的主要酶系^[16-17]。CYP3A亚家族在人体内有CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7及CYP3A43共4种亚型, 它们串联排列于7q22.1长约231 kb的基因座内。CYP3A5存在30多个等位基因(<http://www.cypalleles.ki.se/cyp3a5.htm>)^[18-19]。已研究发现, CYP3A5的基因突变是产生酶活性差异的最主要原因, 其中最具功能意义且在不同种族间的突变位点是CYP3A5*3。CYP3A5*3在外显子3(6986A > G)的突变, 引起可变剪切, 产生了不稳定的蛋白质, 使得携带突变型纯合子个体(CYP3A5*3/*3), 不表达CYP3A5。因而, 不论研究对药物代谢影响, 还

是与疾病发生的相关性,均聚于其身。国内外研究报道证实CYP3A5*3对环孢素的药动学和药效学有影响。Yates等^[20]对64例接受肾移植手术的荷兰患者的研究结果显示CYP3A5的表达水平与环孢素的清除率,血药峰浓度(C_{max})和血药浓度-时间曲线下面积之间存在相关性。胡永芳等^[13]的研究显示:在中国汉族人体内,肾脏移植后CYP3A5的基因多态性与环孢素的药动学个体的差异存在相关性。携带CYP3A5*3/*3等位基因的个体与基因型为CYP3A5*1/*1或CYP3A5*1/*3的个体相比,使用低剂量的环孢素就可以达到治疗所需的血药浓度水平。

实验应用PCR-RFLP方法检测了200名CNI慢性肾毒性患者和200名肾移植对照者的CYP3A5基因的多态性。单因素Logistic回归模型分析显示,携带CYP3A5*1/*1或CYP3A5*1/*3基因的肾移植患者获得CNI慢性肾毒性的风险是携带CYP3A5*3/*3基因型个体的1.638倍同时95%CI的区间下限大于1,证明了CYP3A5基因多态性与中国人群中肾移植后患者发生慢性肾毒性具有相关性,这与近期以欧洲白种人为研究对象的研究结论一致^[21]。可能是由于CYP3A5*1/*1或CYP3A5*1/*3基因(表达CYP3A5活性)需要更高的CNI药物剂量以保持与CYP3A5*3/*3(不表达CYP3A5活性)相同的血药浓度水平,导致携带表达CYP3A5活性基因的患者体内的CNI代谢物浓度更高^[22-23]。希望实验为器官移植后预防和治疗慢性肾毒性的发生提供了一个新的思路。

总之,CNI慢性肾毒性的发病机制复杂,可能是多基因决定和受多种因素影响。随着分子遗传学研究的不断深入,CYP3A5基因多态性在其中的确切发病机制将进一步被阐明。

4 参考文献

- Zheng KL. Beijing: Scientific & Technological Literature Publishing House. 2006:11.
- 郑克立. 肾移植理论与实践[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2006, 11.
- 両角国男. 免疫抑制剂致药物性肾损害[J]. 日本医学介绍, 2006, 27(8): 351-354.
- Roby KA, Shaw LM. Effects of cyclosporine and its metabolites in the isolated perfused rat kidney. J Am Soc Nephrol. 1993;4(2): 168-177.
- Yatscoff RW, Rosano TG, Bowers LD. The clinical significance of cyclosporine metabolites. Clin Biochem. 1991;24(1):23-35.
- Copeland KR, Thliveris JA, Yatscoff RW: Toxicity of cyclosporine metabolites. Ther Drug Monit. 1990;12(6):525-532.
- Christians U, Kohlhaw K, Budniak J, et al. Cyclosporine metabolite pattern in blood and urine of liver graft recipients. I. Association of cyclosporine metabolites with nephrotoxicity. Eur J Clin Pharmacol. 1991;41(4):285-290.
- Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M, et al. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(2):481-508.
- Du J, Yu L, Wang L, et al. Differences in CYP3A4*1G genotype distribution and haplotypes of CYP3A4, CYP3A5 and CYP3A7 in 3 Chinese populations. Clinica Chimica Acta. 2007;383:172-174.
- Hu YF, Tu JH, Tan ZR, et al. Association of CYP3A4*18B polymorphisms with the pharmacokinetics of cyclosporine in healthy subjects. Xenobiotica. 2007;37(3):315-327.
- Gao Y, Zhang LR, Fu Q. CYP3A4*1G polymorphism is associated with lipid-lowering efficacy of atorvastatin but not of simvastatin. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64(9):877-882.
- Qiu XY, Jiao Z, Zhang M, et al. Association of MDR1, CYP3A4*18B, and CYP3A5*3 polymorphisms with cyclosporine pharmacokinetics in Chinese renal transplant recipients. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64(11):1069-1084.
- de Jonge H, Kuypers DR. Pharmacogenetics in solid organ transplantation: current status and future directions. Transplant Rev (Orlando). 2008;22(1):6-20.
- Hu YF, Zhou HH. Zhongguo Yaolixue Tongbao. 2005;21(3):257-261. 胡永芳, 周宏灏. CYP3A4, CYP3A5和MDR1基因多态性对环孢素处置的影响[J]. 中国药理学通报, 2005, 21(3):257-261.
- van Schaik RH, van der Heiden IP, van den Anker JN, et al. CYP3A5 variant allele frequencies in Dutch Caucasians. Clin Chem. 2002;48(10):1668-1671.
- Zhang, Liu ZH, Zheng JM. Shenzhangbing yu Touxi Shenyizhi Zazhi. 2004;13(4):313-317. 张鑫, 刘志红, 郑敬民. 细胞色素P450 3A5和多药耐药基因1基因多态性在肾移植患者他克莫司血药浓度监测中的应用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2004, 13(4):313-317.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. Transplantation. 2004;78(4):557-565.
- Azarpira N, Aghdaie MH, Behzad-Behbahanie A, et al. Association between cyclosporine concentration and genetic polymorphisms of CYP3A5 and MDR1 during the early stage after renal transplantation. Exp Clin Transplant. 2006;4(1):416-419.
- Wang YX, Li JL, Deng XY. Zhongguo Linchuang Yaolixue Zazhi. 2008;24(1):78-82. 王一西, 李嘉丽, 邓小莹. 基因多态性对器官移植中免疫抑制剂疗效影响的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2008, 24(1):78-82.
- Smith HE, Jones JP 3rd, Kahlorn TF, et al. Role of cytochrome P450 2C8 and 2J2 genotypes in calcineurin inhibitor-induced chronic kidney disease. Pharmacogenet Genomics. 2008;18(11): 943-953.
- Yates CR, Zhang W, Song P, et al. The effect of CYP3A5 and MDR1 polymorphic expression on cyclosporine oral disposition in renal transplant patients. J Clin Pharmacol. 2003;43(6):555-564.
- Ding ZH, Zhao JQ, Chen FY. Zhenduanxue Lilun yu Shijian. 2007; 6(4):388-390. 丁昭珩, 赵劲秋, 陈芳源. 细胞色素P450 酶系3A 亚家族中CYP3A5的研究进展[J]. 诊断学理论与实践, 2007, 6(4):388-390.
- Daly AK. Significance of the minor cytochrome P450 3A isoforms. Clin Pharmacokinet. 2006;45(1):13-31.
- Bao ZQ, Shi L, Zhao SJ. Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi. 2009; 30(11):699-701. 保泽庆, 石磊, 赵树进. CYP3A基因多态性与环孢素个体化用药研究进展[J]. 中华器官移植杂志, 2009, 30(11):699-701.

来自本文课题的更多信息一

基金资助: 广东省科技计划项目社会发展计划 (2005B30701004)。

作者贡献: 设计、实施、评估均由第二作者完成, 经过培训, 采用盲法评估。第一作者成文, 第二作者审校, 第一、二作者对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 参与实验的患病个体及其家属自愿参加, 在充分了解本治疗方案的前提下签署“知情同意书”; 治疗方案获医院伦理委员会批准。

本文创新性:

提供证据: 检索 CNKI, PubMed 数据库, 检索时间 2010-04, 检索关键词设定为慢性肾毒性; 钙调神经蛋白抑制剂; CYP3A5; 基因多态性; 相关性。

创新点说明: 由于 CYP3A5*1/*1 或 CYP3A5*1/*3 基因(表达 CYP3A5 活性)需要更高的 CNI 药物剂量以保持与 CYP3A5*3/*3(不表达 CYP3A5 活性)相同的血药浓度水平, 导致携带表达 CYP3A5 活性基因的患者体内的 CNI 代谢物浓度更高。希望实验为器官移植后预防和治疗慢性肾毒性的发生提供了一个新的思路。