

IMPDH1 基因多态性与肾移植患者麦考酚酸类药物药效学的相关性分析

周守宁¹, 覃利², 刘思¹, 刘龙山³, 张亦舒¹, 张桓熙³,
王长希³, 黄民¹, 李嘉丽^{1*}

(1. 中山大学药学院临床药理研究所, 广东 广州 510080; 2. 中山大学附属第六医院药学部, 广东 广州 510655;
3. 中山大学附属第一医院器官移植中心, 广东 广州 510080)

摘要: 探讨 *IMPDH1* 基因多态性对肾移植患者麦考酚酸类药物药效学的影响。纳入 315 例肾移植术后进行三联免疫疗法 (麦考酚酸类药物+他克莫司+泼尼松) 的患者。采用 Agena MassARRAY[®] 方法检测患者 *IMPDH1* 基因型。通过高效液相色谱法检测术后稳定期患者麦考酚酸 (MPA) 及其主要代谢物麦考酚酸葡萄糖苷酸 (MPAG) 的血浆药物浓度。应用 SPSS 21.0 软件对 *IMPDH1* 基因多态性 (rs10954183、rs12536006、rs13242340、rs2278293、rs2288549) 与肾移植患者排斥、术后感染等指标的相关性进行分析。结果显示, *IMPDH1* rs2288549 AG 型是肾移植患者术后出现急性排斥反应的危险因素 (OR=6.629, $P<0.05$); *IMPDH1* rs2278293 CT 型是肾移植患者术后出现感染的危险因素 (OR=2.812, $P<0.05$)。以上研究表明, *IMPDH1* rs2288549 是肾移植患者术后出现急性排斥反应的影响因素, *IMPDH1* rs2278293 是肾移植患者术后出现感染的影响因素, 上述 SNP 可作为参考优化临床用药方案, 提高疗效, 降低不良反应的发生率。

关键词: 肾移植; 麦考酚酸; 药效学; 急性排斥; 感染; 药物基因组学

中图分类号: R969

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 05-0765-06

Associations of *IMPDH1* polymorphisms with pharmacodynamics of mycophenolic acid in renal transplant patients

ZHOU Shou-ning¹, QIN Li², LIU Si¹, LIU Long-shan³, ZHANG Yi-shu¹, ZHANG Huan-xi³,
WANG Chang-xi³, HUANG Min¹, LI Jia-li^{1*}

(1. Institute of Clinical Pharmacology, School of Pharmacy, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China;

2. Department of Pharmacy, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China;

3. Organ Transplant Center, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: The study was designed to investigate the effect of *IMPDH1* gene polymorphism on the pharmacodynamics of mycophenolic acid in the renal transplant patients. 315 patients with renal transplantation were treated with triple immunotherapy (mycophenolic acid + tacrolimus + prednisone). The Agena MassARRAY assay was used to detect the *IMPDH1* genotypes in patients above. The plasma drug concentration of mycophenolic acid (MPA) and its main metabolite mycophenolic acid glucuronide (MPAG) was detected by high performance liquid chromatography (HPLC). The correlation between *IMPDH1* gene polymorphism (rs10954183,

收稿日期: 2018-01-12; 修回日期: 2018-03-12.

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2017YFC0909303, 2016YFC0905001); 国家自然科学基金资助项目 (81320108027); 广东省重点实验室建设项目 (2011A060901014).

*通讯作者 Tel: 86-20-39943034-806, E-mail: lijiali5@mail.sysu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0050

rs12536006, rs13242340, rs2278293, rs2288549) and rejection and postoperative infection in renal transplant recipients were analyzed by SPSS 21 software. The result showed that *IMPDH1* rs2288549 GG is a risk factor for acute rejection after renal transplantation ($P < 0.05$), and *IMPDH1* rs2278293 CT is a risk factor for infection after renal transplantation ($P < 0.05$). Above all, *IMPDH1* rs2288549 is an important factor of acute rejection after renal transplantation, *IMPDH1* rs2278293 is an important factor affecting the emergence of infection after renal transplantation. The SNPs may help to optimize clinical medication to reduce the incidence of adverse reaction.

Key words: renal transplantation; mycophenolic acid; pharmacodynamics; acute rejection; infection; pharmacogenomics

据统计,我国每年约有6000例新增肾移植患者,肾移植数实际累计超过2万例次,居世界第二^[1]。成功的肾移植可以为终末期肾病患者提供有效的治疗。然而,肾移植术后急性排斥反应、感染等因素都可能导致肾移植治疗的失败,影响患者的生存质量。制定合理的免疫抑制剂用药方案是提高肾移植成功率的关键。

麦考酚酸类药物(MPA)是临床常用的免疫抑制剂,是肾移植术后常规三联免疫疗法(麦考酚酸类药物+钙调蛋白酶抑制剂+皮质醇类激素)的关键用药。该类药主要通过介导非竞争性抑制淋巴细胞的次黄嘌呤核苷酸脱氢酶(*IMPDH*),阻止淋巴细胞的增殖,达到免疫抑制的目的。然而,麦考酚酸类药物的个体化用药面临着许多问题。不同个体在使用麦考酚酸治疗后的反应存在较大差异,无法有效控制不良反应的发生。遗传因素是药物出现药动学和药效学个体差异的重要因素,阐明该因素在药物治疗中的作用将有助于推动个体化合理用药。*IMPDH1*是MPA的主要作用位点,广泛存在于体内的组织细胞,可能与MPA的疗效存在关联性。

本研究拟探讨*IMPDH1*基因多态性与肾移植患者麦考酚酸类药物药理学的相关性,以急性排斥指标作为主要疗效指标,各类感染作为不良反应指标进行研究,为临床个体化合理用药提供帮助。

材料与方 法

药品和仪器 吗替麦考酚酯片(骁悉,MMF,瑞士罗氏制药有限公司);麦考酚钠肠溶片(米芙,MPS,瑞士诺华制药有限公司);他克莫司(普乐可复,爱尔兰安斯泰来制药集团);泼尼松(广东华南药业集团有限公司);注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(甲强龙,美国辉瑞制药有限公司);麦考酚酸(纯度 $\geq 98.90\%$,批号:028K2572,美国西格玛奥德里奇公司);麦考酚酸葡萄糖苷酸(MPAG,纯度 $\geq 99\%$,批号:0810006,

英国分析服务国际有限公司);萘普生(纯度 $\geq 99\%$,批号:038K5158,英国阿法埃莎化学有限公司)。高效液相色谱检测系统、高效液相色谱数据采集处理工作站(美国Waters公司);Agena MassARRAY分析仪(美国Agena公司);ABI PCR仪(美国ABI公司)。

病例选择 分析2008年4月~2017年8月于中山大学附属第一医院行肾移植术的315例肾移植患者。本研究经中山大学附属第一医院伦理委员会批准。上述患者均签署知情同意书。入选标准:①首次接受肾移植术的患者;②术后进行三联免疫疗法的患者:麦考酚酸类药物+他克莫司+泼尼松;③术后3年内接受随访获悉疗效及不良反应发生情况的患者。排除标准:①联合器官移植及二次移植的患者;②乙肝表面抗原阳性者及肝功能异常的患者;③入选前或者观察期间发生严重外科并发症的患者;④观察期间依从性差,无法按时服药的患者;⑤观察期间进行过血液透析治疗的患者;⑥观察期间临床情况和病历资料不全者。

免疫抑制方案^[2,3] 本研究所有患者均于肾移植术后采用三联免疫疗法(麦考酚酸类药物+他克莫司+泼尼松)。麦考酚酸类药物包括吗替麦考酚酯片(MMF)和麦考酚钠肠溶片(MPS),其中MMF的剂量为0.5~0.75 g,每12 h服用一次;MPS的剂量为0.36~0.72 g,每12 h服用一次。他克莫司初始给药剂量为0.05~0.075 mg·kg⁻¹,每12 h服用一次,根据谷浓度监测值调整剂量,将谷浓度控制在5~15 ng·mL⁻¹。术后3天内静脉滴注甲强龙,每天500 mg;术后第4天改为口服泼尼松,每天30 mg,术后第3个月剂量减至10~15 mg。

采样方案 在本研究中,根据上述的病例选择标准,采集入组患者的血样。对于服用吗替麦考酚酯片(MMF)的患者主要基于有限取样法^[4],考察用药后0.5、1.5、4和9 h共4个时间点的MPA血药浓度,并计算MPA和MPAG的AUC_{0-12h}。对于服用麦考酚钠

肠溶片 (MPS) 的患者, 考察用药前和用药后 1、2.5、4、5、6、7、8、9、10.5 和 12 h 共 11 个时间点的 MPA 血药浓度, 并计算 MPA 和 MPAG 的 AUC_{0-12h} 。此外, 本研究留取患者的外周血用于提取对应患者的 DNA, 用以进行后续的基因型检测。

MPA 血药浓度的测定^[4] 采用本实验室前期建立的高效液相色谱法 (HPLC) 同时检测血浆 MPA 及 MPAG 的浓度。MPA 的定量线性范围为 $0.1 \sim 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, MPAG 的定量线性范围为 $0.5 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。血药浓度的计算由 HPLC 系统自带的 Empower 高效液相色谱数据采集处理工作站完成并保存原始记录。MPA 浓度检测的时间为术后 8 天至术后 3 年内发生排斥反应或者术后感染后。

外周血 DNA 的提取 参考优化 Loparev 等^[5]的提取方法。

基因型检测^[2] 采用基于基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱 (MALDI-TOF MS) 的 Agena Mass-ARRAY® iPLEX 基因分型技术进行检测: 该基因检测技术主要是将 DNA 样本进行 PCR 扩增, 加入设计好的 SNP 序列特异延伸引物, 在 SNP 位点上延伸特定的 1 个碱基。接着将样品与芯片基质共结晶, 使用瞬时纳秒强激光激发。核酸分子解吸附转变为亚稳态离子, 在非电场漂移区内按照其质荷比率实现分离。上述亚稳态离子在真空小管中飞行到达检测器, 离子质量越小, 越快到达, 从而判定不同的碱基类型, 实现对 SNP 的检测。

信息采集 收集满足入选标准患者的一般临床资料[性别、年龄、身高、体重、肌酐 (Cr)、肌酐清除率 (CL_{cr})、白蛋白 (ALB)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、肾脏来源、冷缺血时间、人白细胞抗原 (HLA) 配型、肾功能延迟恢复 (DGF)]、用药情况以及其对应 3 年内通过复诊和随访等获悉的药效学资料 (急性排斥、二次急性排斥、总感染、肺部感染、上呼吸道感染、尿路感染和胃肠道感染)。

数据统计 应用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计分析。计算各位点的基因型频率和等位基因频率, 通过卡方检验验证 SNP 基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡。采用 5 种遗传模型 (显性模型、共显性模型、隐性模型、超显性模型和附加模型) 对基因型数据进行统计分析。采用 Kruskal-Wallis 非参数检验和卡方检验分析临床因素、药效学指标与相关基因多态性的相关性, 同时对结果进行 Bonferroni 校正; 采用 logistics 回归分析影响药效学指标的因素, 纳入

临床资料、基因型、药物浓度进行分析。本研究运用了显性模型、隐性模型、超显性模型、共显性模型和附加模型对基因型数据进行分析。在显性模型中, 设定等位基因 A 为风险因素, 将基因型 AA 和 Aa 合并与基因型 aa 进行比较分析; 在隐性模型中, 设定等位基因 a 为风险因素, 将基因型 Aa 和 aa 合并与基因型 AA 进行比较分析; 在超显性模型中, 设定 Aa 具有显性遗传效应, 将基因型 AA 和 aa 合并与基因型 Aa 进行比较分析; 在共显性模型中, 单独对 AA、Aa 和 aa 进行分析; 在附加模型中, 对等位基因 A 和 a 分别进行统计分析。

结果

1 一般资料

本研究 315 例肾移植患者的一般资料及药动学资料见表 1。其中肾脏来源包括活体移植、脑死亡器官捐献移植、心脏死亡器官捐献移植、脑心双死亡器官捐献移植、其他类型 (表中分别以 1~5 表示); HLA 配型以 HLA 错配数作为分类依据, HLA 错配数 < 4 以 0 表示, HLA 错配数 ≥ 4 以 1 表示。

Table 1 Clinical and information of the 315 patients studied. Cr: Creatinine; CL_{cr} : Creatinine clearance; ALB: Albumin; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; HLA: Human leukocyte antigen

Item	Value
Number of patients	315
Sex (male/female)	204/111
Age (years)	35.95 ± 11.96
Weight /kg	56.70 ± 12.93
Cr / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	139.59 ± 93.51
CL_{cr} / $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$	57.51 ± 20.12
ALB / $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	41.95 ± 4.29
ALT / $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	27.25 ± 24.86
AST / $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	20.53 ± 10.78
Donor type (1/2/3/4/5)	100/51/47/19/98
Cold ischemia time /h	13.80 ± 7.19
HLA matching type (0/1)	73/11
Delayed graft function (No/Yes)	299/16

2 药动学资料

本研究共纳入 315 例肾移植患者, 其中服用 MMF 的患者为 142 例, 服用 MPS 的患者为 173 例。在服用 MMF 的患者中, MPA 和 MPAG 的 AUC 均值分别为 52.64 ± 23.83 和 $929.80 \pm 737.12 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$; 在服用 MPS 的患者中, MPA 和 MPAG 的 AUC 均值分别为 57.34 ± 34.21 和 $1268.86 \pm 785.04 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

3 药效学资料

本研究纳入的药效学指标包括疗效指标和不良反应指标。所有患者的不良反应均参照《药物不良反应监察指南》，由临床合作医师结合患者的症状、体征及相关检验结果进行判断并记录。本研究纳入的药效学资料包括急性排斥、二次急性排斥、感染（包括肺部感染、上呼吸道感染、尿路感染、胃肠道感染），具体资料见表 2。

Table 2 Clinical information of pharmacodynamic index. ^aThe total number of infections includes the combined infection

Item	Negative	Positive	Incidence rate/%
Acute rejection	271	24	8.14
Second set acute rejection	291	4	1.36
Infection	261	54 ^a	17.14
Pulmonary infection	268	27	9.15
Upper respiratory tract infection	108	15	12.20
Urinary tract infection	283	12	4.07
Gastrointestinal infection	118	5	4.07

4 基因型频率与等位基因频率分布情况

本研究共纳入 5 个 *IMPDH1* SNP: rs10954183、rs12536006、rs13242340、rs2278293 和 rs2288549。上述位点的基因频率分布、等位基因分布频率及 Hardy-Weinberg 平衡检验结果见表 3。rs10954183、rs12536006、rs13242340、rs2278293 和 rs2288549 均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P > 0.05$)。在本研究中, 5 个 SNP 的基因型检出率 (call rate) 均大于 95%。

5 药动学因素与药效学指标的相关性分析

本研究人群分为 MMF+MPS 组、MMF 组和 MPS 组, 结果见表 4。在 MMF+MPS 组人群中, MPA 的 AUC 值与上呼吸道感染的发生存在一定的相关性 ($P < 0.05$), 经 Bonferroni 校正后该差异不具有统计学差异; 在 MPS 组人群中, AUC-MPA 与二次急性排斥

的发生存在一定的相关性 ($P < 0.05$), 经 Bonferroni 校正后该差异不具有统计学差异。

6 *IMPDH1* 基因多态性与药效学指标的相关性分析

通过卡方检验分析 *IMPDH1* 基因多态性与药效学指标的相关性 (表 5): *IMPDH1* rs2288549 与肾移植患者术后出现急性排斥反应具有相关性 ($P < 0.05$), AG 型患者急性排斥的发生率高于 GG 型患者, 经 Bonferroni 校正后该差异不具有统计学差异; 在超显性模型中, *IMPDH1* rs2278293 与肾移植患者术后感染具有相关性 ($P < 0.05$), CC+TT 型患者感染的发生率低于 CT 型患者, 经 Bonferroni 校正后该差异不具有统计学差异。

Table 3 Frequency distribution of *IMPDH1* polymorphisms

SNP	Genotype	n	Frequency /%	Allele	Allele frequency /%	H-W P-value
rs10954183	CC	77	36.67	C	58.81	0.21
	CT	93	44.29	T	41.19	
	TT	40	19.05			
rs12536006	AA	39	18.40	A	40.33	0.20
	AG	93	43.87	G	59.67	
	GG	80	37.74			
rs13242340	AA	40	19.05	A	41.19	0.21
	AC	93	44.29	C	58.81	
	CC	77	36.67			
rs2278293	CC	64	30.48	C	53.57	0.30
	CT	97	46.19	T	46.43	
	TT	49	23.33			
rs2288549	AG	19	11.11	A	5.56	0.44
	GG	152	88.89	G	94.44	

采用 logistics 回归分析影响药效学指标的因素 (表 6): ① 在显性模型中, *IMPDH1* rs2288549 AG 型是肾移植患者术后出现急性排斥反应的危险因素 (OR = 5.200, $P < 0.05$), OR 值的 95% 置信区间为 1.081~25.014, 该因素可以解释 12.1% 急性排斥的发

Table 4 Association of pharmacokinetic factors and pharmacodynamic index. MMF: Mycophenolate mofetil; MPS: Mycophenolate sodium; MPA: Mycophenolic acid; MPAG: Mycophenolic acid glucuronide. ^a $P < 0.05$ (The difference remained significant before the Bonferroni correction, but none of the difference remained significant after the Bonferroni correction)

Group	AUC	P-value						
		Acute rejection	Second set acute rejection	Infection	Pulmonary infection	Upper respiratory tract infection	Urinary tract infection	Gastrointestinal infection
MMF+MPS	MPA	0.365	0.057	0.371	0.918	0.047 ^a	0.795	0.850
	MPAG	0.312	0.243	0.492	0.594	0.542	0.309	0.984
MMF	MPA	0.183	0.706	0.587	0.689	0.304	0.695	0.774
	MPAG	0.659	0.212	0.115	0.125	0.617	0.050	0.817
MPS	MPA	0.896	0.027 ^a	0.416	0.543	0.066	0.486	0.893
	MPAG	0.654	0.456	0.660	0.981	0.954	0.815	0.857

Table 5 Correlation between *IMPDH1* gene polymorphism and pharmacodynamic indexes. ^a $P < 0.05$ (The difference remained significant before the Bonferroni correction, but none of the difference remained significant after the Bonferroni correction)

Pharmacodynamic index	SNP	Genotype	Acute rejection		Total	P-value
			Negative	Positive		
Acute rejection	rs2288549	AG	13	6	19	$P=0.014^a$
		GG	121	15	136	
		Total	134	21	155	
Infection	rs2278293	CC+TT	102	11	113	$P=0.042^a$
		CT	78	19	97	
		Total	180	30	210	

Table 6 Analysis of factors affecting pharmacodynamic indexes. OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

Pharmacodynamic index	Independent factor	Coefficient	OR	95% CI	P-value	Nagelkerke R square	Model P-value
Acute rejection	<i>IMPDH1</i> rs2288549	1.649	5.200	(1.081, 25.014)	0.040	0.121	0.044
	Constant	-7.000	0.001		0.001		
Infection	<i>IMPDH1</i> rs2278293	1.226	3.409	(1.101, 10.557)	0.033	0.113	0.029
	Constant	-2.143	0.117		0.021		

生; ② 在超显性模型中, *IMPDH1* rs2278293 CT 型是肾移植患者术后出现感染的危险因素 (OR = 3.409, $P < 0.05$), OR 值的 95% 置信区间为 1.101 ~ 10.557, 该因素可以解释 11.3% 感染的发生。

讨论

麦考酚酸类药物是肾移植术后三联免疫疗法的关键部分, 该类药物的个体化合理用药, 有助于建立更加合理的个体化给药方案, 从而达到更好的疗效, 减少不良反应的发生。本研究以遗传因素作为切入点, 探讨 *IMPDH1* 基因多态性对肾移植患者麦考酚酸类药物药效学指标的影响, 为肾移植术后患者用药方案调整和预后评估提供参考。*IMPDH1* 是 MPA 的主要作用靶点, 于体内不同组织细胞广泛表达, 对细胞内嘌呤的合成具有重要作用^[6]。目前, 有关 *IMPDH1* 基因多态性与患者服用麦考酚酸类药物后疗效及不良反应的关系也引起关注。本研究主要通过 *IMPDH1* 基因遗传多态性研究文献、NCBI dbSNP 数据库、麦考酚酸相关研究文献筛选拟纳入研究的 SNP^[6-9], 且对相关 SNP 频率分布进行初步研究, 剔除罕见突变、不满足 Hardy-Weinberg 平衡的 SNP。综合上述的数据搜集和已有研究结果, 本研究选择纳入了上述 5 个 *IMPDH1* 的 SNP 进行分析研究。

MPA 作为临床常用的抗排药, 患者在治疗过程中是否发生排斥是重要的疗效指标, 已有多项研究对 *IMPDH1* 基因多态性与移植术后多种排斥反应的相关性进行探讨。Wang 等^[7]发现 *IMPDH1* rs2278293 与术后 1 年发生 BPAR 相关; Kagaya 等^[8]发现 *IMPDH1*

rs2278293 AA 型是急性排斥的保护因素; Cao 等^[6]提出 *IMPDH1* rs2278293 与异基因造血干细胞移植患者发生急性移植抗宿主病 (aGVHD) 相关。然而本研究并未发现该位点与术后 3 年发生的急性排斥相关, 推测可能与研究人群、病种及药效学指标的差异相关, 后续研究需要进一步扩大样本量, 同时补充功能学的研究进一步深入探讨。本研究发现 *IMPDH1* rs2288549 AG 型是肾移植患者术后出现急性排斥反应的危险因素, 尚未有相关报道研究该位点与不良反应具有相关性。该位点在 HapMap-HCB 数据库的突变率为 6.98%, 位于 7 号染色体内含子区域, 推测其频率较低的突变型等位基因 A 对 *IMPDH1* 非翻译区的表达产生了影响, 影响了 *IMPDH1* 酶的表达, 使得携带 A 等位基因的个体对药物敏感性较低, 对细胞内嘌呤的合成影响较小, 从而增加了排斥反应的风险。

控制肾移植患者术后感染将有效提高肾移植患者生存率^[9]。本研究发现 *IMPDH1* rs2278293 CT 型是肾移植患者术后出现感染的危险因素。针对不良反应资料, 本研究在统计中纳入了肺部感染、上呼吸道感染、尿路感染、胃肠道感染等不同感染相关资料, 分别分析了 *IMPDH1* 相关基因型与总感染数及各类感染的相关性。目前尚无 *IMPDH1* 与移植术后感染具有相关性的研究报道。本次研究发现 *IMPDH1* rs2278293 CT 型是肾移植患者术后出现感染的危险因素。该位点在 HapMap-HCB 数据库的突变率为 45.56%, 位于 7 号染色体内含子区域, 野生型与突变型的频率分布接近, 推测该位点通过影响 *IMPDH1* 非

翻译区的表达, 携带 CT 型的患者 *IMPDH1* 酶活性较强, 导致机体对药物敏感性比预想中的高, 从而导致了感染的发生。本次研究还发现 MPA 浓度与肾移植患者术后出现感染具有相关性, 但未能纳入 logistics 模型, 推测遗传因素导致药物靶点 *IMPDH1* 活性个体差异对不良反应的发生可能具有更重要的影响。同样地, 本次研究还分析了他克莫司浓度与肾移植患者术后出现感染的相关性, 然而该因素未能纳入模型。由于感染的发生还受到药物治疗方案、手术、环境等多种因素的影响, 研究过程中可能存在多种干扰, 后期研究需要纳入更多的因素进行分析, 补充相关的基础研究。

此外, 本研究的样本量偏小, 尤其是发生排斥的患者仅 24 例, 可能会导致诸如 logistics 回归分析中 OR 的 95% 置信区间较宽等问题, 后续需要进一步扩大样本量, 对本研究结果进行验证。

随着药物基因组学的发展, 为了更准确地分析不同个体间的差异, 探讨药物疗效的内在因素, 更好地实现个体化精准医疗, 针对遗传因素的研究成为了当前的研究热点, 越来越多的研究聚焦于遗传因素与药物用药方案优化的研究^[10,11]。本研究以 *IMPDH1* 基因多态性为研究重点, 结合考虑患者的一般临床数据、相关药物浓度, 探讨影响患者药效学指标的遗传因素。本研究发现 *IMPDH1* 相关基因型与相关疗效和不良反应具有相关性, 可作为参考指标, 优化临床用药方案, 提高用药疗效, 降低不良反应的发生率。

References

- [1] Li J. Ethical Dilemma of Organ Shortage and Its Strategy in China (我国供体器官短缺的伦理困境及其对策) [D]. Nanchang: Jiangxi Normal University, 2009.
- [2] Qi L, Li JL, Liu XM, et al. Associations of VDR polymorphisms with tacrolimus concentrations in Chinese renal transplant recipients [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2017, 52: 760–765.
- [3] Ren B, He QY, Xu Q, et al. Prediction of mycophenolic acid exposure in renal transplantation recipients by artificial neural network [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2009, 44: 1397–1401.
- [4] Huang JW. The Dissociation of Dosage Form and Pharmacogenetic Factors with Drug Exposure and Adverse Reaction of Mycophenolic Acid in Renal Transplant Recipients (剂型和药动学遗传因素与肾移植患者霉酚酸暴露量及不良反应相关性研究) [D]. Guangzhou: Sun Yat-sen University, 2011.
- [5] Loparev VN, Cartas MA, Monken CE, et al. An efficient and simple method of DNA extraction from whole blood and cell lines to identify infectious agents [J]. J Virol Methods, 1991, 34: 105–112.
- [6] Cao W, Xiao H, Lai X, et al. Genetic variations in the mycophenolate mofetil target enzyme are associated with acute GVHD risk after related and unrelated hematopoietic cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2012, 18: 273–279.
- [7] Wang J, Yang JW, Zeevi A, et al. *IMPDH1* gene polymorphisms and association with acute rejection in renal transplant patients [J]. Clin Pharmacol Ther, 2008, 83: 711–717.
- [8] Kagaya H, Miura M, Saito M, et al. Correlation of *IMPDH1* gene polymorphisms with subclinical acute rejection and mycophenolic acid exposure parameters on day 28 after renal transplantation [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2010, 107: 631–636.
- [9] Zukowska A, Kotfis K, Kaczmarczyk M, et al. Impact of graft infection on long-term survival after kidney transplant [J]. Transplant Proc, 2014, 46: 2752–2754.
- [10] Picard N, Marquet P. The influence of pharmacogenetics and cofactors on clinical outcomes in kidney transplantation [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2011, 7: 731–743.
- [11] Hronova K, Sima M, Svetlik S, et al. Pharmacogenetics and immunosuppressive drugs [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2014, 7: 821–835.