

NOS1AP 基因多态性对瑞舒伐他汀钙调脂效果的影响[△]

宋金方^{1*}, 赵懿清¹, 葛重宇¹, 高秋芳^{1#}, 朱君^{2#} (1. 无锡市第三人民医院药学部, 江苏无锡 214000; 2. 无锡市第三人民医院心内科, 江苏无锡 214000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0577-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.01

摘要 目的: 探讨一氧化氮合酶1转接蛋白(NOS1AP)基因rs12742393位点A/C多态性对瑞舒伐他汀钙调脂效果的影响。方法: 选取2014年1月—2015年6月于我院心内科接受治疗的冠心病患者236例, 予瑞舒伐他汀钙等对症治疗12周。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析法检测各患者NOS1AP基因rs12742393位点A/C多态性, 采用光电比色法分别于治疗前和治疗后第4、12周检测其血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平, 分析患者基因型与血脂水平变化的相关性。结果: 236例冠心病患者中, AA、AC、CC基因型分别有131(55.5%)、98(41.5%)和7例(3.0%), 各基因型和等位基因频率均符合Hardy-Weinberg平衡($P>0.05$); 血脂正常患者132例, 合并高脂血症患者104例, 两者各基因型和等位基因频率比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。104例冠心病合并高脂血症患者在治疗前, AA与AC+CC基因型患者TG、TC、LDL-C和HDL-C水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后第4、12周, 各基因型患者TG、TC和LDL-C水平均较治疗前显著降低; 治疗后第4周, AC+CC基因型患者LDL-C水平显著低于AA基因型患者, 且较治疗前的变化幅度显著大于AA基因型患者, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 各基因型患者HDL-C水平与治疗前比较, 治疗后第4、12周AA基因型患者TG、TC、HDL-C水平及其较治疗前的变化幅度与AC+CC基因型患者比较, 以及治疗后第12周AA基因型患者LDL-C水平及其较治疗前的变化幅度与AC+CC基因型患者比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论: NOS1AP基因rs12742393位点A/C多态性与冠心病患者合并高脂血症有关, 该位点C等位基因可能通过影响LDL-C水平来增强冠心病合并高脂血症患者对瑞舒伐他汀钙调脂效果的反应性。

关键词 冠心病; 基因多态性; NOS1AP基因; 瑞舒伐他汀钙; 调脂

Effects of NOS1AP Gene Polymorphism on Lipid-regulating Response of Rosuvastatin Calcium

SONG Jinfang¹, ZHAO Yiqing¹, GE Chongyu¹, GAO Qiufang¹, ZHU Jun² (1. Dept. of Pharmacy, Wuxi Third People's Hospital, Jiangsu Wuxi 214000, China; 2. Dept. of Cardiology, Wuxi Third People's Hospital, Jiangsu Wuxi 214000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of NOS1AP rs12742393 A/C gene polymorphism on lipid-regulating response of rosuvastatin calcium. **METHODS:** Two hundred and thirty six patients with coronary heart disease (CHD) were selected from cardiology department of our hospital during Jan. 2014-Jun. 2015, and then given rosuvastatin calcium and other symptomatic treatment for 12 weeks. Polymorphism of NOS1AP rs12742393 A/C was detected by PCR-RFLP. The serum levels of TG, TC, HDL-C and LDL-C were detected by photoelectric colorimetry before treatment and 4, 12 weeks after treatment. The serum relationship of genotype with the level of blood lipid was analyzed. **RESULTS:** Among 236 CHD patients, there were 131 cases of AA genotype(55.5%), 98 cases of AC genotype(41.5%) and 7 cases of CC genotype(3.0%); genotype and allele frequencies met the Hardy-Weinberg balance ($P>0.05$). There were 132 patients with normal blood lipid and 104 patients with hypercholesterolemia; there was statistical significance in genotype and allele frequencies ($P<0.05$). Among 104 CHD patients with hypercholesterolemia before treatment, there was no statistical significance in the levels of TG, TC, LDL-C and HDL-C between AA genotype and AC+CC genotype ($P>0.05$). 4th and 12th week after treatment, the levels of TG, TC and LDL-C in different genotypes were all decreased significantly; 4th week after treatment, the level of LDL-C in AC+CC genotype was significantly lower than AA genotype, and the change compared to before treatment was significantly more than AA genotype, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the level of HDL-C among different genotypes compared to before treatment; there was no statistical significance in the levels of TG, TC and HDL-C 4th, 12th week after treatment and their changes compared to before treatment between AA genotype and AC+CC genotype; there was no statistical significance in the level of LDL-C 12th week after treatment and their changes between AA genotype and AC+CC genotype ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** NOS1AP rs12742393 A/C gene polymorphism is asso-

△ 基金项目: 江苏省药学会-奥赛康医院药学基金(No.201513)

* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学、药物基因组学。电话: 0510-81195715。E-mail: songjinfang1987@126.com

#a 通信作者: 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0510-81195715。E-mail: 460035545@qq.com

#b 通信作者: 主治医师, 硕士。研究方向: 冠心病诊治。电话: 0510-81195191。E-mail: 13813454165@126.com

ciated with CHD complicated with hypercholesterolemia; the C allele of *NOS1AP* rs12742393 may strengthen the response of CHD patients with hypercholesterolemia to rosuvastatin calcium through influencing the level of LDL-C.

KEYWORDS Coronary heart disease; Gene polymorphism; *NOS1AP* gene; Rosuvastatin calcium; Lipid-regulating

一氧化氮合酶1转接蛋白(Nitric oxide synthase 1 adaptor protein, *NOS1AP*)又称为神经型一氧化氮合酶羧基末端PDZ结合配体(Carboxy-terminal PDZ ligand of nNOS, CAPON),其编码基因位于染色体1q23.3,长度为299 kb,通过与神经型一氧化氮合酶(Neuronal nitric oxide synthase, nNOS)结合区相互作用来调节nNOS活性^[1]。多项独立的临床研究报道,*NOS1AP*基因多态性与QT间期延长、药物致QT间期延长、慢性心力衰竭患者猝死、冠心病等存在一定的相关性^[1-5]。临床和基础研究一致表明,*NOS1AP*基因变异与冠心病的病理生理机制关系密切,可增加冠心病易感性以及冠心病患者猝死风险^[3, 5-7],且*NOS1AP*基因rs12742393位点CC基因型与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平变化和胰岛素抵抗指数升高有关^[8-10]。

瑞舒伐他汀钙是3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,通过抑制HMG-CoA还原酶而发挥降血脂的作用。临床上需给予冠心病患者他汀类药物强化降脂、稳定斑块治疗,并推荐以血浆LDL-C水平为评价目标^[11]。瑞舒伐他汀钙作为强化治疗药物临床应用价值很高,然而临床实践发现其疗效存在显著的个体差异^[12-13]。目前,尚未见*NOS1AP*基因多态性影响瑞舒伐他汀钙调脂效果的相关文献报道。鉴于此,本研究初步探讨了*NOS1AP*基因rs12742393位点A/C多态性对瑞舒伐他汀钙调脂效果的影响,以期为患者个体化治疗提供药物基因组学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会批准后,选取2014年1月—2015年6月于我院心内科接受治疗的冠心病患者236例,其中男性133例,女性103例,年龄41~72岁,平均年龄(63.81±6.92)岁。纳入标准:(1)经冠状动脉造影确诊为冠心病(至少有1支冠状动脉管腔直径狭窄≥50%);(2)无调脂药或影响细胞色素P₄₅₀(CYP)3A4酶活性药物的使用史;(3)肝肾功能正常。排除标准:有严重烟酒嗜好、脑血管意外病史、妊娠、哺乳、严重创伤、甲状腺功能异常及其他代谢相关性疾病患者。所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 材料

Applied Biosystems 2720型聚合酶链反应(PCR)仪(美国Thermal Cycler公司);COBAS 8000型全自动生化分析仪(瑞士罗氏公司);Tanon-1600R型凝胶成像系统(上海天能科技有限公司)。

瑞舒伐他汀钙片(Astrazeneca UK Limited,注册证号:H20110562,规格:10 mg);DNA提取试剂盒(上海赛百盛基因技术有限公司,批号:20140204);PCR缓冲液、

dNTPs和TaqDNA聚合酶(北京全式金生物技术有限公司,批号:0110419);PCR扩增引物[生工生物工程(上海)有限公司]^[10];限制性内切酶Bsr I [纽英伦生物技术(北京)有限公司,批号:0101503]。

1.3 治疗方案

所有患者于入院次日起,根据病情给予硝酸酯类、 β 受体阻滞药、钙通道阻滞药、抗血小板药等常规治疗,并在医师指导下口服瑞舒伐他汀钙片10 mg, qd。治疗期间患者保持正常饮食,持续治疗12周以上。

1.4 DNA提取与基因多态性检测

所有患者均抽取静脉血2 mL,置于乙二胺四乙酸钠(EDTA-Na)抗凝管中,于-20℃条件下冷冻保存。取上述血液样品500 μ L,按DNA提取试剂盒说明书方法操作,提取患者基因组DNA。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析(PCR-RFLP)法对*NOS1AP*基因rs12742393位点A/C多态性进行检测。正向引物:5'-GGTGAATGTGTACAAAGGAGAAGG-3',反向引物:5'-CAAAGTCAAATGGACCACAAAGAG-3'。PCR反应体系和条件参考文献[8]。PCR扩增产物与限制性内切酶Bsr I混匀后,于65℃下酶切消化4 h,酶切产物用2.0%琼脂糖凝胶进行电泳分离,通过凝胶成像系统进行分析。

1.5 血脂水平检测

所有患者于治疗前及治疗后第4、12周晨起空腹抽取静脉血3 mL,置含促凝剂的采血管中,颠倒混匀5~10次,静置15 min,以1 200 \times g离心5 min。采用光电比色法、使用全自动生化分析仪测定其血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和LDL-C水平。

1.6 统计学方法

采用SPSS 16.0软件对数据进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用率表示,组间比较以及基因型分布是否符合遗传Hardy-Weinberg平衡均采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *NOS1AP*基因rs12742393位点基因变异频率

236例冠心病患者中,AA基因型患者131例(55.5%)、AC+CC基因型患者105例[其中,AC基因型98例(41.5%)、CC基因型7例(3.0%)]。A和C等位基因频率分别为76.3%和23.7%。 χ^2 检验结果显示,*NOS1AP*基因rs12742393位点各基因型和等位基因频率均符合Hardy-Weinberg平衡($P > 0.05$),表明样本具有群体代表性。

2.2 *NOS1AP*基因分型与高脂血症的关系

根据《中国成人血脂异常防治指南(2007年)》的诊断标准^[1],236例冠心病患者中,血脂正常的患者有132例,合并高脂血症的患者有104例。血脂正常患者NOS1AP基因rs12742393位点各基因型和等位基因频率与合并高脂血症患者比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 NOS1AP基因rs12742393位点各基因型和等位基因在血脂正常和合并高脂血症冠心病患者中的分布[例(%)]

Tab 1 Distribution of genotypes and alleles of NOS1AP rs12742393 in CHD patients with normal blood lipid and with hypercholesterolemia[case(%)]

血脂情况	n	基因型			等位基因	
		AA	AC	CC	A	C
血脂正常	132	83(62.9)	46(34.8)	3(2.3)	212(80.3)	52(19.7)
高脂血症	104	48(46.2)	52(50.0)	4(3.8)	148(71.2)	60(28.8)
χ^2		6.633			5.381	
P		0.036			0.002	

2.3 瑞舒伐他汀钙治疗前后临床指标比较

104例冠心病合并高脂血症患者经瑞舒伐他汀钙连续治疗12周后,TG、TC和LDL-C水平较治疗前显著下

表2 104例冠心病合并高脂血症患者瑞舒伐他汀钙治疗前后临床指标比较($\bar{x} \pm s, n=104$)

Tab 2 Comparison of clinical indexes among 104 CHD patients with hypercholesterolemia before and after rosuvastatin calcium treatment($\bar{x} \pm s, n=104$)

时期	BMI,kg/m ²	WHR	SBP,mmHg	DBP,mmHg	TG,mmol/L	TC,mmol/L	HDL-C,mmol/L	LDL-C,mmol/L
治疗前	26.12±4.11	0.92±0.25	136.4±16.1	85.4±14.1	2.35±0.97	6.22±0.93	1.29±0.92	3.86±1.04
治疗12周后	25.94±3.95	0.93±0.21	134.6±10.7	83.6±13.3	1.90±0.79	4.91±0.74	1.34±0.89	2.32±0.81
t	0.322	0.312	0.949	0.947	3.668	11.24	0.396	11.91
P	0.748	0.755	0.343	0.344	<0.001	<0.001	0.692	<0.001

表3 不同基因型冠心病合并高脂血症患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of general information among CHD patients with hypercholesterolemia and different genotypes($\bar{x} \pm s$)

基因型	n(男/女),例	年龄,岁	BMI,kg/m ²	WHR	SBP,mmHg	DBP,mmHg
AA	58(33/25)	65.07±10.11	25.81±3.94	0.93±0.99	125.9±15.2	85.7±12.6
AC+CC	46(25/21)	66.49±9.42	24.32±4.11	0.88±1.20	129.8±12.3	88.9±13.5
$t\chi^2$	0.068	0.733	1.879	0.232	1.411	1.246
P	0.795	0.465	0.063	0.816	0.161	0.216

表4 不同基因型冠心病合并高脂血症患者血脂水平比较($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

Tab 4 Comparison of blood lipid among CHD patients with hypercholesterolemia and different genotypes($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

基因型	n	TG			TC			HDL-C			LDL-C		
		治疗前	治疗后第4周	治疗后第12周	治疗前	治疗后第4周	治疗后第12周	治疗前	治疗后第4周	治疗后第12周	治疗前	治疗后第4周	治疗后第12周
AA	58	2.20±0.93	1.89±1.21 [#]	1.83±0.85 [#]	6.21±0.81	3.99±1.15 [#]	3.89±1.25 [#]	1.21±0.31	1.31±0.48	1.29±0.76	3.36±0.91	2.66±0.75 [#]	2.06±0.97 [#]
AC+CC	46	2.18±0.75	1.86±1.02 [#]	1.79±0.86 [#]	6.13±0.79	4.01±1.01 [#]	4.13±1.26 [#]	1.25±0.37	1.24±0.45	1.37±0.84	3.25±0.98	2.08±0.78 [#]	2.04±0.88 [#]
t		0.118	0.135	0.237	0.515	0.093	0.969	0.600	0.759	0.509	0.592	3.848	0.109
P		0.906	0.893	0.813	0.614	0.926	0.335	0.550	0.450	0.612	0.555	<0.001	0.914

注:与治疗前比较,[#] $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,[#] $P < 0.05$

降,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而治疗前后各患者体质量指数(BMI)、腰臀比(WHR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和HDL-C水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表2(表中,1 mmHg=0.133 kPa)。

2.4 NOS1AP基因多态性对瑞舒伐他汀钙调脂效果的影响

104例冠心病合并高脂血症患者中,AA与AA+AC基因型患者性别、年龄、BMI、WHR、血压等一般情况差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

治疗前,AA与AA+AC基因型患者TG、TC、LDL-C和HDL-C水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后第4、12周,不同基因型患者TG、TC和LDL-C水平均较治疗前显著降低;治疗后第4周,AC+CC基因型患者LDL-C水平显著低于AA基因型患者,且较治疗前的变化幅度(差值1)显著大于AA基因型患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。而各基因型患者HDL-C水平与治疗前比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后第4、12周,AA与AC+CC基因型患者TG、TC、HDL-C水平及其较治疗前的变化幅度(差值1及差值2)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后第12周,AA与AC+CC基因型患者LDL-C水平及其较治疗前的变化幅度(差值2)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表4、表5。

2.5 安全性评价

治疗期间,236例接受瑞舒伐他汀钙治疗的患者中有3例出现胃肠道反应,其中血脂正常冠心病患者1例(AA基因型),合并高脂血症冠心病患者2例(AA基因型1例、AC基因型1例),上述患者均能够耐受并继续接受治疗。未见其他不良反应发生。

3 讨论

瑞舒伐他汀钙是HMG-CoA还原酶竞争性抑制剂,经过美国食品与药物管理局(FDA)以及临床实践证实,

表5 不同基因型冠心病合并高脂血症患者血脂水平变化幅度比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)Tab 5 Comparison of the change of blood lipid among CHD patients with hypercholesterolemia and different genotypes($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

基因型	n	TG		TC		HDL-C		LDL-C	
		差值1	差值2	差值1	差值2	差值1	差值2	差值1	差值2
AA	58	0.31±0.93	0.37±0.91	2.22±0.69	2.32±0.89	-(0.10±0.31)	-(0.08±0.49)	0.70±0.23	1.30±0.44
AC+CC	46	0.32±0.82	0.39±0.83	2.12±0.83	2.00±0.95	0.01±0.29	-(0.12±0.41)	1.17±0.31	1.21±0.31
t		0.057	0.116	0.671	1.768	1.849	0.444	8.874	1.175
P		0.954	0.908	0.504	0.080	0.067	0.658	<0.001	0.243

该药可使低密度脂蛋白、TG、TC水平分别下降45.63%、10.35%和33.46%，使高密度脂蛋白水平升高8.14%，是预防和治疗心血管疾病的重要药物^[15-16]。然而，瑞舒伐他汀钙的药动学过程和药效学在不同个体间都存在一定差异。造成药物治疗效果个体差异的因素有很多，如环境因素与患者遗传因素、病理状态、生理因素、饮食习惯等，其中遗传因素是不可忽视的因素之一^[10,12]。目前，他汀类药物相关的药物基因组学研究主要集中于探讨药物代谢酶以及药物转运体的基因多态性对药物在人体内药动学过程的影响，然而较少有针对疾病病理、生理机制紧密相关分子蛋白的编码基因多态性对他汀类药物药效学影响的研究报道^[12-13]。以基因敲除动物为载体的研究表明，敲除nNOS编码基因可能导致小鼠血管内皮功能受损，并发生胰岛素抵抗^[6-7]；临床观察和蛋白质组学研究均发现，NOS1AP基因rs12742393位点A/C变异与糖尿病易感性及患者的胰岛素抵抗具有较强的相关性^[8-9]，而胰岛素抵抗对于冠心病的发生和发展具有重要作用^[17]。临床研究表明，NOS1AP基因多态性可影响血脂水平和胰岛素抵抗程度，且NOS1AP基因变异可以升高冠心病易感性以及冠心病患者不良事件的发生率^[3,5,10]。冠脉造影诊断明确的冠心病患者，不论是否存在血脂异常，如无禁忌则均需接受他汀类药物调脂治疗^[11]。因此，本研究选择NOS1AP基因rs12742393位点A/C多态性作为遗传标记，探索该基因多态性对瑞舒伐他汀钙调脂效果的影响。

本研究结果显示，合并高脂血症冠心病患者NOS1AP基因rs12742393位点基因型和等位基因频率分布与血脂正常冠心病患者比较，差异均有统计学意义($P < 0.05$)，表明NOS1AP基因rs12742393位点A/C多态性与血脂异常存在一定的关联，与文献^[10]报道一致。NOS1AP基因rs12742393位点A/C多态性与冠心病合并血脂异常的相关性可以部分解释NOS1AP基因多态性影响冠心病、冠心病猝死、慢性心力衰竭猝死等心血管事件发生的原因^[2-3,5]。

本研究结果显示，冠心病患者在服用瑞舒伐他汀钙12周后，TG、TC、LDL-C水平均有明显下降($P < 0.05$)，而HDL-C水平的改善却无统计学意义($P > 0.05$)，表明瑞舒伐他汀钙的调脂作用主要体现在对TG、TC和LDL-C水平的改善上。此外，虽然治疗12周后未能观察到HDL-C水平的明显改善($P > 0.05$)，但AA基因型患者与AC+CC基因型患者比较，HDL-C水平变化呈现

一定的趋势，可能是HDL-C水平变化幅度较小且本研究样本量有限所致。在治疗后第4周，AC+CC基因型患者与AA基因型患者比较，LDL-C水平下降程度较大，差异有统计学意义($P < 0.05$)；而治疗后第12周，这种差异消失，说明C等位基因携带者对瑞舒伐他汀钙降低LDL-C作用早期反应性较好，表现为LDL-C水平得到较早的控制。相关研究证实，NOS1AP基因多态性影响机体胆固醇代谢是导致冠心病易感性个体差异的因素之一^[5]，这可能也是NOS1AP基因多态性影响调脂效果的原因，但确切机制还有待进一步探讨。整个研究过程中，仅观察到3例患者出现消化道症状，且均可耐受，说明瑞舒伐他汀钙具有良好的安全性。

综上所述，NOS1AP基因rs12742393位点A/C多态性与冠心病患者合并高脂血症有关，该位点C等位基因可能通过影响LDL-C水平来增强冠心病合并高脂血症患者对瑞舒伐他汀钙调脂效果的反应性。但本研究并未对NOS1AP基因多态性影响血脂水平以及与药物作用效果的分子机制进行探讨，故有待于更进一步的深入研究。

参考文献

- [1] Aberg K, Adkins DE, Liu Y, et al. Genome-wide association study of antipsychotic induced QTc interval prolongation[J]. *Pharmacogenomics J*, 2012, 12(2): 165-172.
- [2] 黄雷, 袁自闯, 余彦耿, 等. 心脏NOS1AP基因常见遗传变异与QTc间期及心源性猝死[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(7): 1181-1183.
- [3] Westaway SK, Reinier K, Huertas-Vazquez A, et al. Common variants in CASQ2, GPD1L and NOS1AP are significantly associated with risk of sudden death in patients with coronary artery disease[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4(4): 397-402.
- [4] Liu X, Pei J, Hou C, et al. A Common NOS1AP genetic polymorphism rs12567209 G>A, is associated with sudden cardiac death in patients with chronic heart failure in the Chinese Han population[J]. *J Card Fail*, 2014, 20(4): 244-251.
- [5] Huang Y, Lian J, Huang RS, et al. Positive association between rs10918859 of the NOS1AP gene and coronary heart disease in male Han Chinese[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2013, 17(1): 25-29.
- [6] Shankar RR, Wu Y, Shen HQ, et al. Mice with gene disruption of both endothelial and neuronal nitric oxide synthase exhibit insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2000, 49(5): 684-687.
- [7] Turini P, Thalmann S, Jayet PY, et al. Insulin resistance in

五酯胶囊对他克莫司增效作用与 CYP3A5*3 基因多态性的相关性研究^Δ

杨 燕^{1,2*}, 辛华雯^{1,2#}, 刘 飞², 熊 磊², 李维亮², 余爱荣²(1. 南方医科大学药学院, 广州 510515; 2. 广州军区武汉总医院临床药理科, 武汉 430070)

中图分类号 R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0581-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.02

摘要 目的:探讨五酯胶囊对他克莫司增效作用与细胞色素 P₄₅₀(CYP)3A5*3(rs776746, 6986 A>G)基因多态性的相关性。方法:选择1997年1月—2015年12月于我院行肾移植术并于术后给予他克莫司维持治疗的患者170例,根据是否联用五酯胶囊将其分为五酯胶囊(+)组(74例)和五酯胶囊(-)组(96例)。两组患者均予他克莫司+吗替麦考酚酯+泼尼松对症治疗;五酯胶囊(+)组患者在此基础上加服五酯胶囊,每次1粒, bid。两组患者均连续治疗≥12个月。采用化学发光微粒子免疫分析技术检测患者用药后0、1、3、6、12个月他克莫司的血药谷浓度,并计算各时间点经日剂量校正后的血药浓度(C₀/D)值;采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析法检测患者 CYP3A5*3 基因多态性;采用协方差分析考察他克莫司 C₀/D 值与基因多态性的相关性。结果:170例患者中, CYP3A5 GG、AG、AA 基因型患者分别有65、83、22例,基因型频率分别为38.2%、48.8%和12.9%,符合 Hardy-Weinberg 平衡(P>0.05)。五酯胶囊(+)组 GG、AG+AA 基因型分布频率与五酯胶囊(-)组比较,差异有统计学意义(P<0.05)。用药1个月时,五酯胶囊(+)组 GG 基因型患者他克莫司 C₀/D 值显著高于五酯胶囊(-)组同基因型患者;用药1、3、6、12个月时,五酯胶囊(+)组 AG+AA 基因型患者他克莫司 C₀/D 值显著高于五酯胶囊(-)组同基因型患者,差异均有统计学意义(P<0.05)。而用药3、6、12个月时,两组 GG 基因型患者他克莫司 C₀/D 值比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。结论:五酯胶囊能提高 CYP3A5*3 AG+AA 基因型患者他克莫司的 C₀/D 值,而对 GG 基因型患者 C₀/D 值的影响不明显;当患者使用五酯胶囊作为他克莫司增效剂时,应考虑其 CYP3A5*3 基因分型。

关键词 CYP3A5*3; 基因多态性; 五酯胶囊; 他克莫司; 增效作用

Study on the Association of Synergistic Effects of Wuzhi Capsules on Tacrolimus with CYP3A5*3 Gene Polymorphism

YANG Yan^{1,2}, XIN Huawen^{1,2}, LIU Fei², XIONG Lei², LI Weiliang², YU Airong²(1. School of Pharmacy, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacology, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Command, Wuhan 430070, China)

- mice lacking neuronal nitric oxide synthase is related to an alpha-adrenergic mechanism[J]. *Swiss Med Wkly*, 2007, 137(49/50): 700-704.
- [8] 慕开达, 朱云霞, 张蓉, 等. 基于 NOS1AP 基因 SNP 分型的人肝脏全基因组差异表达研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4(增刊): 358-359.
- [9] 江枫, 王从容, 胡承, 等. 中国人 NOS1AP 基因 rs127423-93 位点不同基因型的血清蛋白质组变化[J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4(增刊): 360.
- [10] Wang T, Wang Y, Lv DM, *et al.* Effects of NOS1AP rs12742393 polymorphism on repaglinide response in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(2): 131-139.
- [11] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2016, 8(6): 19-108.
- [12] 赵艳辉, 冯玲. 强化瑞舒伐他汀钙治疗对非 ST 段抬高急性冠脉综合征患者的影响[J]. *中国药房*, 2015, 26(14): 1968-1970.
- [13] 潘力健, 龚辉, 王昕. 瑞舒伐他汀对内皮细胞功能变化的影响[J]. *中国药房*, 2015, 26(29): 4069-4071.
- [14] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5): 390-419.
- [15] Birmingham BK, Bujac SR, Elsby R, *et al.* Impact of ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on pharmacokinetics of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin acid in Caucasian and Asian subjects: a class effect?[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(3): 341-355.
- [16] Lin J, Zhang Y, Zhou H, *et al.* CYP2C9 genetic polymorphism is a potential predictive marker for the efficacy of rosuvastatin therapy[J]. *Clin Lab*, 2015, 61(9): 1317-1324.
- [17] 戈吉祥, 高华, 孙萍, 等. 冠心病患者胰岛素抵抗状态的研究[J]. *医学综述*, 2011, 17(15): 2373-2375.
- (收稿日期: 2016-03-20 修回日期: 2016-12-12)
- (编辑: 张元媛)
- Δ 基金项目: 武汉市医院重点专学科建设及公共事业计划项目 (No. 201161038346-04)
- * 药师, 硕士研究生。研究方向: 药物基因组学。电话: 027-50772992。E-mail: 603937847@qq.com
- # 通信作者: 主任医师, 博士生导师。研究方向: 临床药理学、临床药理学。电话: 027-50772991。E-mail: huawenxin@163.com