

自身免疫性疾病患者 *CYP3A4*、*CYP2C8* 和 *CYP3A5* 基因多态性与羟氯喹不良反应/血药浓度的相关性研究^Δ

高贝贝^{1*}, 潘梦璐², 杨春兰¹, 宋 帅¹, 帅宗文², 夏 泉^{1#} (1.安徽医科大学第一附属医院药剂科, 合肥 230022; 2.安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科, 合肥 230022)

中图分类号 R969;R593.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)09-1251-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.09.20

摘要 目的:研究自身免疫性疾病(AID)患者细胞色素P₄₅₀(CYP)酶的亚型 *CYP3A4*、*CYP2C8* 和 *CYP3A5* 的基因多态性与羟氯喹不良反应、血药浓度的相关性,为羟氯喹的临床个体化用药提供参考。方法:病例来自安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科2017年7月—2018年8月收治的因长期(>6个月)服用羟氯喹(日剂量为200~400 mg)出现不良反应的77例AID患者,收集患者信息、血样和不良反应发生情况,按不良反应发生部位分为肝功能正常组和肝功能异常组、肾功能正常组和肾功能异常组、眼部正常组和眼部异常组,采用高效液相色谱法测定羟氯喹全血药物浓度,MassARRAY系统检测患者 *CYP3A4*、*CYP2C8* 和 *CYP3A5* 的基因型,通过 χ^2 检验分析不同基因型患者羟氯喹不良反应的发生差异,通过两独立样本t检验和单因素方差分析不同基因型患者羟氯喹血药浓度的差异。结果:*CYP3A5* rs4646453位点在肾功能正常组与肾功能异常组的分布差异具有统计学意义($P<0.05$),肾功能异常组患者中CC基因型较AA+AC基因型的发生率高;*CYP2C8* rs10882526位点在肝功能正常组与肝功能异常组的分布差异具有统计学意义($P<0.05$),肝功能异常组患者中等位基因G较等位基因A的发生率高,AG基因型较AA基因型的发生率高。77例AID患者 *CYP3A4*、*CYP2C8* 和 *CYP3A5* 的基因多态性与血药浓度无显著相关性。在亚组分析时,58例系统性红斑狼疮(SLE)患者中 *CYP2C8* rs10882521的GT、GG和TT基因型的平均血药浓度分别为514.1、735.3、785.9 ng/mL,其中GG和TT基因型明显高于GT基因型($P<0.05$)。结论:AID患者携带 *CYP3A5* rs4646453 CC基因型服用羟氯喹肾功能异常的发生率更高,携带 *CYP2C8* rs10882526位点的等位基因G和AG基因型服用羟氯喹肝功能异常的发生率更高。SLE患者服用相同剂量羟氯喹,携带 *CYP2C8* rs10882521 GT基因型较其他基因型患者血药浓度低。

关键词 自身免疫性疾;细胞色素P₄₅₀;基因多态性;羟氯喹;不良反应;血药浓度

Study on Relationship of *CYP3A4*, *CYP2C8* and *CYP3A5* Gene Polymorphism with ADR/Blood Concentration of Hydroxychloroquine in Patients with Autoimmune Disease

GAO Beibei¹, PAN Menglu², YANG Chunlan¹, SONG Shuai¹, SHUAI Zongwen², XIA Quan¹ (1.Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; 2.Dept. of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the relationship of *CYP3A4*, *CYP2C8* and *CYP3A5* gene polymorphism with ADR/blood concentration of hydroxychloroquine in patients with autoimmune disease (AID), and to provide reference for individual medication of hydroxychloroquine. METHODS: Totally 77 AID patients, who were treated with hydroxychloroquine (daily dose of 200 mg to 400 mg) for a long-term (>6 months), were selected from the department of rheumatology and immunology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University during Jul. 2017 to Aug. 2018. The information, blood sample and ADR of them were collected. Those patients were divided into normal liver function group, abnormal liver function group, normal renal function group, abnormal renal function group, normal eye group and abnormal eye group according to the site of ADR. The concentration of hydroxychloroquine was determined by HPLC. Genotype of *CYP3A4*, *CYP2C8* and *CYP3A5* were detected by MassARRAY microarray system. The differences of hydroxychloroquine-induced ADR in different genotypes were analyzed by χ^2 test. The blood concentration difference of hydroxychloroquine in different genotypes were analyzed by independent sample *t*-test and one-way ANOVA. RESULTS: There was statistical significance in the distribution of *CYP3A5* rs4646453 locus between normal renal function group and abnormal renal function group ($P<0.05$). The incidence of CC genotype was higher than that of AA+AC

^Δ 基金项目:安徽省2018年度重点研究与开发计划项目 (No.1804h08020228)

* 硕士研究生。研究方向:临床药理学。电话:0551-62922154。E-mail:BarbieGao@yeah.net

通信作者:主任药师,博士。研究方向:治疗药物监测技术的临床应用。电话:0551-62922154。E-mail:xiaquan2010@163.com

genotype in abnormal renal function group. There was statistical significance in the distribution of *CYP2C8* rs10882526 locus between normal liver function group and abnormal liver function group ($P<0.05$). The incidence of allele G was higher than that of allele A in abnormal liver function group, and the incidence of AG genotype was higher

than that of AA genotype. There was no significant correlation of the gene polymorphisms of *CYP3A4*, *CYP2C8* and *CYP3A5* with blood concentration among 77 AID patients. In subgroup analysis, blood concentration of GT, GG and TT genotypes of *CYP2C8* rs10882521 in 58 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) were 514.1, 735.3 and 785.9 ng/mL, respectively; GG and TT genotypes were significantly higher than GT genotype ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: AID patients with *CYP3A5* rs4646453 CC genotype have a higher incidence of renal dysfunction due to taking hydroxychloroquine; patients with *CYP2C8* rs10882526 locus allele G and AG have a relatively high incidence of renal dysfunction due to taking hydroxychloroquine. When SLE patients taking the same dose of hydroxychloroquine, the blood concentration of hydroxychloroquine in patients carrying *CYP2C8* rs10882521 GT genotype is lower than other genotypes.

KEYWORDS Autoimmune disease; CYP; Gene polymorphism; Hydroxychloroquine; ADR; Blood concentration

自身免疫性疾病(AID)是由于机体免疫系统紊乱,对自身抗原产生免疫反应,损害自身组织而引起的一类疾病,包括系统性红斑狼疮(SLE)及类风湿性关节炎(RA)等^[1]。羟氯喹作为SLE的一线基础用药和RA治疗中改善病情的主要抗风湿药,随着其广泛应用,其有效性和安全性备受关注^[2]。羟氯喹半衰期长,药动学存在明显的个体差异,细胞色素P₄₅₀(CYP)单加氧酶系中的2D6、3A4、3A5和2C8亚型参与羟氯喹在肝中代谢的过程,代谢酶的基因多态性可能是导致不同个体药物浓度差异和不良反应的重要决定因素^[3-5]。本研究通过测定服用6个月以上羟氯喹的AID患者的血药浓度及*CYP3A4*、*CYP2C8*、*CYP3A5*的基因型,以及收集患者服用羟氯喹后的不良反应,分析患者*CYP3A4*、*CYP2C8*、*CYP3A5*基因多态性与羟氯喹不良反应、血药浓度的关系,为羟氯喹的临床个体化用药提供参考。

1 资料来源与方法

1.1 研究对象

77例研究对象均为2017年6月—2018年8月在安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科门诊因长期服用羟氯喹出现不良反应就诊患者,详细记录患者一般信息和用药信息。

1.1.1 纳入与排除标准 纳入标准:(1)症状符合RA和SLE相关诊断标准者^[6-7],无相关药物禁忌;(2)口服羟氯喹治疗时间为6个月以上;(3)每日服药剂量为200~400 mg。排除标准:(1)非SLE患者及RA患者;(2)妊娠期及哺乳期妇女;(3)资料不全者;(4)依从性差患者;(5)使用羟氯喹治疗前发生过肝肾功能异常或眼部不良反应者。

1.1.2 分组 羟氯喹不良反应包括肝肾功能异常、眼部不良反应、皮肤黏膜反应、消化道反应、心脏毒性等。目前,在临床上观察到肝肾功能异常和眼部不良反应较为常见,因此本研究根据患者口服羟氯喹后是否出现肝功能异常(转氨酶异常升高)分为肝功能正常组和肝功能异常组,是否出现肾功能异常(肌酐异常升高)分为肾功能正常组和肾功能异常组,是否出现眼部不良反应(睫状体调节障碍、视网膜炎、视野缺损等)分为眼部正常组和眼部异常组。

1.2 药品与仪器

羟氯喹对照品(美国Sigma-Aloaich公司,批号:90527-50MG,纯度:≥95%);硫酸羟氯喹(上海中西制药有限公司,批准文号:国药准字H19990263);DP318-02血液基因组DNA提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司);XW-80A涡旋机(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);E2695液相色谱仪(美国Waters公司);HC-3018R高速冷冻离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司);9700 GeneAmp PCR扩增仪(美国Applied Biosystems公司);MassArray™ Nanodispenser质谱点样仪、MassARRAY compact System质谱检测系统和G384+10 Spectrochip™质谱检测芯片(美国Agena公司)。

1.3 羟氯喹血药浓度测定

参考本课题组前期建立方法^[8],采集静脉血3 mL于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝采血管中,反复振荡混匀后取全血样品100 μL置于1.5 mL离心管中,加甲醇-硫酸铜溶液(7:1, V/V)200 μL,振荡2 min,涡旋3 min,14 000 r/min离心5 min,取上清液10 μL进样,通过高效液相色谱法测定羟氯喹血药浓度。对剩余血样进行编号、记录,并于-80 °C冻存备测基因型。色谱条件:色谱柱为Symmetry C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为0.05 mol/L高氯酸钠溶液-乙腈(70:30, V/V);检测波长为254 nm;柱温为35 °C;流速为0.8 mL/min;进样时间为12 min;进样量为10 μL。

1.4 基因检测

1.4.1 DNA提取 按照DP318-02血液基因组DNA提取试剂盒提取患者冻存血样DNA。

1.4.2 引物的合成和扩增 根据Assay Design Suite V2.0(Sequenom)在线软件设计聚合酶链式反应(PCR)引物和单碱基延伸引物。本研究对*CYP2C8*(rs10882521、rs10882526、rs7910936、rs11572081、rs11572103、rs1711-0453), *CYP3A4* (rs1851426、rs2242480、rs2246709、rs2740574、rs4646437、rs4646440、rs765598920)和*CYP3A5*(rs3800959、rs4646450、rs4646453)共16个单核苷酸多态性位点(SNPs)进行了分型检测。所有需要分型的DNA样本都稀释到5~10 ng/μL。取1 μL DNA样本与0.95 μL水、0.625 μL PCR缓冲液(含15 mmol/L MgCl₂)、1 μL的2.5 mmol/L脱氧核糖核苷三磷酸(dNTP)、0.325 μL的25 mmol/L MgCl₂、1 μL PCR引物以

及0.1 μL HotStar Taq 酶混合。PCR反应条件:94 ℃、15 min;94 ℃、20 s,56 ℃、30 s,72 ℃、1 min,共45个循环;最终72 ℃、3 min。PCR扩增后,剩余的dNTP将被去磷酸消化掉,反应体系包括1.53 μL水、0.17 μL SAP缓冲液、0.3 U碱性磷酸酶。该反应体系在37 ℃下温浴40 min,然后85 ℃加热5 min使酶失活。碱性磷酸酶处理后,针对SNPs的单碱基延伸引物在下列反应体系中进行:0.755 μL水、0.2 μL 10×延伸反应缓冲液(iPLEX缓冲液)、0.2 μL终止混合物、0.041 μL延伸反应酶(iPLEX酶),0.804 μL 10 μmol/L的延伸引物。

1.4.3 测序 SNPs分型采用美国Sequenom公司的MassARRAY系统完成,该系统是基于基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱技术(MALDI-TOF)。单碱基延伸反应在下列条件下进行:94 ℃、30 s;94 ℃、5 s,52 ℃、5 s,80 ℃、5 s,5个循环,共40个循环;最后72 ℃、3 min。在终止反应物中加入6 mg阳离子交换树脂脱盐,混合后加入25 μL水悬浮。使用MassARRAY™ Nanodispenser质谱点样仪将最终的分型产物点样到一块384孔的spectroCHIP上,并用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱进行分析。最终结果由MassARRAY Typer 4.0软件系统完成基因分型分析。

1.5 统计学方法

1.5.1 遗传学分析 Hardy-Weinberg equilibrium(HWE)检验:采用 χ^2 检验判断多态性位点的基因,统计基因型为纯合子和杂合子的期望频率,并将期望值与观察值进行比较, $P>0.001$ 认为该基因型频率符合HWE定律,表示所纳入患者具有群体代表性。

1.5.2 数据分析 采用SPSS 22.0软件进行统计分析处理。基因型之间计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同组基因型患者不良反应发生情况比较采用 χ^2 检验,羟氯喹血药浓度的组间比较采用两独立样本 t 检验和单因素方差分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般情况

共收集AID患者77例(SLE患者58例、RA患者19例),其中男性6例、女性71例,年龄分布在15~74岁,平均年龄为(40.3 ± 13.7)岁,口服羟氯喹疗程为(72.7 ± 65.3)个月。不良反应发生情况见表1。

表1 77例AID患者使用羟氯喹后不良反应发生情况

Tab 1 Occurrence of ADR in 77 AID patients receiving hydroxychloroquine

| 不良反应部位 | 例数(占比,%) | |
|--------|----------|----------|
| | 异常组 | 正常组 |
| 肝 | 9(11.7) | 68(88.3) |
| 肾 | 9(11.7) | 68(88.3) |
| 眼部 | 23(32.4) | 54(67.6) |

77例AID患者中,SLE患者58例,男性4例、女性54

例,年龄分布在15~56岁,平均年龄为(40.0 ± 14.1)岁,口服羟氯喹疗程(69.5 ± 55.0)个月;RA患者19例,男性2例、女性17例,年龄分布在26~74岁,平均年龄为(40.7 ± 13.9)岁,口服羟氯喹疗程(74.0 ± 66.7)个月。

2.2 HWE平衡检验

77例AID患者和58例SLE患者16个SNPs位点的分型检测结果显示,除了CYP2C8 rs11572081和rs11572103、CYP3A4 rs2740574和rs765598920未发生突变,无需进行统计分析外,其他12个SNPs位点HWE平衡检验的 P 均大于0.001,等位基因和基因型的观察值和期望值吻合良好,符合HWE定律,说明所纳入研究的样本具有群体代表性。77例AID患者和58例SLE患者基因型的HWE检验见表2。

表2 77例AID患者和58例SLE患者基因型的HWE检验

Tab 2 HWE equilibrium test of genotypes in 58 SLE patients with and 77 AID patients

| 患者 | 基因 | SNPs位点 | HWE检验 P | 基因 | SNPs位点 | HWE检验 P |
|----------|--------|------------|-----------|--------|-------------|-----------|
| 77例AID患者 | CYP2C8 | rs10882526 | 0.276 21 | CYP3A4 | rs4646437 | 0.479 42 |
| | CYP3A5 | rs4646453 | 0.781 24 | CYP3A5 | rs4646440 | 0.640 13 |
| | CYP3A5 | rs4646450 | 0.970 35 | CYP3A5 | rs3800959 | 0.513 17 |
| | CYP2C8 | rs10882521 | 0.149 10 | CYP3A4 | rs2740574 | NA |
| | CYP3A4 | rs2246709 | 0.412 91 | CYP2C8 | rs11572081 | NA |
| | CYP2C8 | rs7910936 | 0.888 54 | CYP2C8 | rs11572103 | NA |
| | CYP3A5 | rs17110453 | 0.134 00 | CYP3A4 | rs765598920 | NA |
| | CYP3A4 | rs2242480 | 0.870 16 | CYP3A4 | rs1851426 | NA |
| 58例SLE患者 | CYP2C8 | rs10882526 | 0.295 88 | CYP3A4 | rs4646437 | 0.093 38 |
| | CYP3A5 | rs4646453 | 0.310 43 | CYP3A5 | rs4646450 | 0.330 33 |
| | CYP3A5 | rs4646450 | 0.412 13 | CYP3A5 | rs3800959 | 0.240 36 |
| | CYP2C8 | rs10882521 | 0.155 72 | CYP3A4 | rs2740574 | NA |
| | CYP3A4 | rs2246709 | 0.088 08 | CYP2C8 | rs11572081 | NA |
| | CYP2C8 | rs7910936 | 0.614 27 | CYP2C8 | rs11572103 | NA |
| | CYP3A5 | rs17110453 | 0.138 65 | CYP3A4 | rs765598920 | NA |
| | CYP3A4 | rs2242480 | 0.552 12 | CYP3A4 | rs1851426 | NA |

注:NA表示未发生基因突变,无需进行统计分析

Note: NA means no genetic mutation, and no statistical analysis is needed

2.3 CYP3A4、CYP2C8和CYP3A5基因多态性与不良反应的相关性

对77例AID患者各位点不同基因型及等位基因与羟氯喹发生不良反应的相关性研究发现,在肾功能异常方面,仅CYP3A5 rs4646453位点在肾功能正常组与肾功能异常组的分布差异具有统计学意义($P=0.040 6$),肾功能异常组患者中CC基因型较AA+AC基因型的发生率高,而CYP3A4、CYP2C8各位点不同基因型间及等位基因间差异均无统计学意义($P>0.05$)。在肝功能异常方面,CYP2C8 rs10882526位点在肝功能正常组与肝功能异常组的分布差异具有统计学意义(等位基因 $P=0.015 9$,基因型 $P=0.01$),肝功能异常组患者中等位基因G较等位基因A的发生率高;肝功能异常组患者中AG基因型较AA基因型的发生率高,等位基因与基因型

频数分析结果一致。*CYP3A4*、*CYP3A5*及*CYP2C8*其他位点不同基因型和等位基因在肝功能正常组和肝功能异常组间无显著相关性($P>0.05$)。在眼部不良反应方面,*CYP3A4*、*CYP2C8*和*CYP3A5*各位点不同基因型和等位基因在眼部正常组和眼部异常组的分布差异均不具有显著相关性($P>0.05$)。*CYP3A5* rs4646453和*CYP2C8* rs10882526 基因型患者肝肾功能异常的情况统计见表3,*CYP2C8* rs10882526 等位基因患者肝功能异常的情况统计见表4。

表3 *CYP3A5* rs4646453和*CYP2C8* rs10882526 基因型患者肝肾功能异常的情况统计

Tab 3 Occurrence of abnormal liver and renal function in patients with *CYP3A5* rs4646453 and *CYP2C8* rs10882526 genotypes

| 基因 | SNPs位点 | 基因型 | 不良反应部位 | 正常组例数 | 异常组例数 |
|---------------|------------|-------|--------|-------|-------|
| <i>CYP3A5</i> | rs4646453 | AA+AC | 肾 | 32 | 1 |
| | | CC | 肾 | 36 | 8 |
| <i>CYP2C8</i> | rs10882526 | AA | 肝 | 56 | 4 |
| | | AG | 肝 | 12 | 5 |

表4 *CYP2C8* rs10882526 等位基因患者肝功能异常的情况统计

Tab 4 Occurrence of abnormal liver function in patients with *CYP2C8* rs10882526 allele

| 基因 | SNPs位点 | 等位基因 | 不良反应部位 | 正常组例数 | 异常组例数 |
|---------------|------------|------|--------|-------|-------|
| <i>CYP2C8</i> | rs10882526 | G | 肝 | 12 | 5 |
| | | A | 肝 | 124 | 13 |

2.4 *CYP3A4*、*CYP2C8*和*CYP3A5* 基因多态性与血药浓度的相关性

分析77例AID患者各位点不同基因型与羟氯喹血药浓度的相关性发现,*CYP3A4*、*CYP2C8*和*CYP3A5*基因多态性与羟氯喹血药浓度无显著相关性, P 均 >0.05 。

分析58例SLE患者各位点不同基因型与羟氯喹血药浓度的相关性发现,仅*CYP2C8* rs10882521与羟氯喹血药浓度显著相关,该基因的GT、GG和TT 3种基因型患者的羟氯喹平均血药浓度依次升高,其中GT基因型与GG、TT基因型患者比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。GG基因型与TT基因型患者间羟氯喹平均血药浓度比较差异无统计学意义($P>0.05$)。不同*CYP2C8*基因型SLE患者的羟氯喹平均血药浓度结果见表5。

3 讨论

羟氯喹和氯喹同属于4-氨基喹啉类抗疟药,由2个芳香环构成。二者的区别在于氯喹中的1个乙基在羟氯喹中被1个羟乙基所代替。羟氯喹是通过CYP酶亚型*CYP3A4*、*CYP2C8*、*CYP3A5*在肝代谢,去乙基羟氯喹为主要代谢物。羟氯喹口服给药75%~100%通过胃肠道吸收,约2~4.5 h后血药浓度达峰值。羟氯喹在血浆中大部分与血浆蛋白相结合,并缓慢达到稳态浓度。药物大部分沉积在肾上腺、肝、脾等组织上,血浆消除半衰期

表5 *CYP2C8*不同基因型SLE患者的羟氯喹平均血药浓度结果

Tab 5 Blood concentration of hydrochloroquine in SLE patients with different genotypes of *CYP2C8*

| 基因 | SNPs位点 | 基因型 | 例数 | 平均血药浓度,ng/mL |
|---------------|------------|-----|----|--------------|
| <i>CYP2C8</i> | rs10882521 | GT | 29 | 514.1 |
| | | GG | 21 | 735.3* |
| | | TT | 8 | 785.9* |

注:与GT基因型比较,* $P<0.05$

Note: vs. GT genotype, * $P<0.05$

为32 d左右,主要通过肾脏排泄,另一部分则通过粪便排泄^[9]。

Durcan L等^[10]在研究中发现,SLE患者的高疾病活动度与低浓度羟氯喹存在相关性,羟氯喹血药浓度 >500 ng/mL可作为临床起效的临界点。羟氯喹最被重视的不良反应是其引起的视网膜病变,与每日剂量、用药持续时间相关,总体发生率为7.5%,若服用羟氯喹4.0~5.0 mg/(kg·d),在前10年中视网膜毒性发生率低于2%,但在使用20年后,其毒性发生率上升到20%,这些数据表明,羟氯喹视网膜病变比以前认识的更常见,特别是在高剂量和长使用时间下,虽然从该研究中未发现完全安全的剂量,但每日5.0 mg/kg的剂量方案与患者长达10年眼部不良反应低发生率相关^[11-12]。本研究中眼部不良反应发生率大于20%,与已有上述文献报道相比数据偏高,可能原因是本研究中眼部不良反应包括眼胀、眼充血、视物模糊、自觉屈光不正等,较文献报道中眼部不良反应统计范围更广。然而,研究中所涉及的16个SNPs位点并未发现与服药后眼部不良反应之间的关联性,可能与本研究的样本量较少有关;Lee JY等^[5]报道羟氯喹代谢物去乙基羟氯喹与羟氯喹是导致羟氯喹血药浓度差异的原因之一,是否去乙基羟氯喹与眼部不良反应或其他相关不良反应有关目前还鲜有报道,所以这也是研究的下一个方向。研究表明,羟氯喹最终通过肾排出,肾功能不全患者对羟氯喹清除减少,会显著增加其血药浓度以及药物毒性的风险,但肾功能不全患者的羟氯喹用量尚未明确^[13]。本研究中笔者分析了*CYP3A5*基因多态性与肾功能异常之间的关系,结果表明患者携带*CYP3A5* rs4646453的CC基因型与AA+AC基因型在肾功能正常组与肾功能异常组的差异分布具有统计学意义。另外,笔者探索性地研究了长期使用羟氯喹治疗的AID患者中*CYP3A4*、*CYP2C8*和*CYP3A5*基因多态性与肝功能异常之间的关系,结果发现*CYP2C8* rs10882526位点的等位基因G与A、AA基因型和AG基因型在肝功能异常组与肝功能正常组的分布差异具有统计学意义。研究结果证实了在长期使用羟氯喹治疗的AID患者中,*CYP3A4*、*CYP2C8*和*CYP3A5*基因多态性与肝肾功

能异常之间具有相关性。

羟氯喹的疗效与其血药浓度呈正相关^[14]。但研究发现,羟氯喹半衰期较长,血药浓度波动大,口服6个月以上才能达到稳态,且个体差异较大,临床治疗中约有40%的患者对此药物不响应或不耐受^[15]。罗雪梅等^[16]在SLE患者体内CYP3A4基因多态性对羟氯喹血药浓度研究发现,CYP3A4*1G rs2242480等位基因突变导致羟氯喹血药浓度降低。而在笔者的研究中却没有发现该位点与羟氯喹血药浓度的相关性。目前,国内外关于羟氯喹药动学的研究较少,大多是基于氯喹的药动学对羟氯喹作出相应的推测^[17],笔者发现CYP2C8 rs10882521 GT基因型患者羟氯喹血药浓度偏低,提示在临床治疗中,该类患者可能需要更大剂量给药方可达到最佳疗效。

CYP酶的基因多态性可能是导致不同个体对药物的敏感性和不良反应存在差异的重要决定因素^[18]。患者携带CYP3A5 rs4646453位点的CC基因型服用羟氯喹后肾功能异常的发生率更高,患者携带CYP2C8 rs10882526位点的A基因型服用羟氯喹后肝功能异常的发生率相对较高。SLE患者服用相同剂量羟氯喹,携带CYP2C8 rs10882521位点的GT基因型较其他基因型患者羟氯喹血药浓度较低。因此,用药前注意相关基因检测和用药后检测羟氯喹血药浓度及肝肾功能异常,有助于减少羟氯喹的副作用。根据本研究结果,笔者建议医师可以初步尝试根据CYP3A5 rs4646453、CYP2C8 rs10882526基因型检测及羟氯喹血药浓度结果制订羟氯喹的个体治疗方案。本研究的不足之处在于样本量较少,且未纳入联合用药等其他影响因素,故仍需扩大研究样本量,探索更多可能的影响羟氯喹临床安全和疗效的因素。

参考文献

[1] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M]. 17版.北京:人民卫生出版社,2011:137-138.

[2] 闫琳毅,张海艇,林玮,等.自身免疫性疾病患者长期使用羟氯喹治疗的安全性[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2015,9(4):262-266.

[3] JALLOULI M, GALICIER L, ZAHR N, et al. Determinants of hydroxychloroquine blood concentration variations in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(8):2176-2184.

[4] AL-RAWI H, MEGGITT SJ, WILLIAMS FM, et al. Steady-state pharmacokinetics of hydroxychloroquine in patients with cutaneous lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2018, 27(5):847-852.

[5] LEE JY, VINAYAGAMOORTHY N, HAN K, et al. Association of polymorphisms of cytochrome P₄₅₀ 2D6 with blood hydroxychloroquine levels in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumato*, 2016, 68(1):

184-190.

[6] 中华医学会风湿病学分会. 2018中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(4):242-251.

[7] 中华医学会风湿免疫分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(5):342-346.

[8] 刘婷婷,余威,杨春兰,等.羟氯喹治疗自身免疫性疾病血药浓度影响因素分析[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2018, 23(12):1359-1363.

[9] YEON LEE J, LEE J, KI KWOK S, et al. Factors related to blood hydroxychloroquine concentration in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, 69(4):536-542.

[10] DURCAN L, CLARKE WA, MAGDER LS, et al. Hydroxychloroquine blood levels in systemic lupus erythematosus: clarifying dosing controversies and improving adherence[J]. *Rheumato*, 2015, 42(11):2092-2097.

[11] MELLES RB, MARMOR MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(12):1453-1460.

[12] CHIANG E, JAMPOL LM, FAWZI AA. Retinal toxicity found in a patient with systemic lupus erythematosus prior to 5 years of treatment with hydroxychloroquine[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(11):2001.

[13] O' LAUGHLIN JP, MEHTA PH, WONG BC. Life threatening severe QTc prolongation in patient with systemic lupus erythematosus due to hydroxychloroquine[J]. *Case Rep in Cardiol*, 2016. DOI: 10.1155/2016/4626279.

[14] CUNHA C, ALEXANDER S, ASHBY D, et al. Hydroxychloroquine blood concentration in lupus nephritis: a determinant of disease outcome? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(9):1604-1610.

[15] COSTEDOAT-CHALUMESU N, AMOURA Z, HULOT JS, et al. Very low blood hydroxychloroquine concentration as an objective marker of poor adherence to treatment of systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(6):821-824.

[16] 罗雪梅,姚瑶,葛卫红.细胞色素P₄₅₀ 3A4*1G与腺苷三磷酸结合转运蛋白G超家族成员2基因多态性对羟氯喹血药浓度的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(24):2572-2574.

[17] KIM KA, PARK JY, LEE JS, et al. Cytochrome P₄₅₀ 2C8 and CYP3A4/5 are involved in chloroquine metabolize in human liver microsomes[J]. *Arch Pharm Res*, 2003, 26(8):631-637.

[18] 周鹏,张璇,杨叶雅.汉族患者CYP3A4*18基因多态性与阿立哌唑血药浓度及不良反应的相关性研究[J]. *中国药房*, 2014, 25(28):2618-2620.

(收稿日期:2018-12-12 修回日期:2019-03-15)

(编辑:邹丽娟)