

# ABCB1 基因多态性与肾移植患者围手术期服用他克莫司相关不良反应的相关性<sup>△</sup>

谢培华\*, 蔡宜朋, 陈泉金, 宋洪涛<sup>#</sup>(中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院药学科, 福州 350025)

中图分类号 R343.1<sup>2</sup>;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)19-2679-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.19.17

**摘要** 目的:探讨腺苷三磷酸(ATP)结合盒转运体B1(*ABCB1*)基因多态性与肾移植患者围手术期服用他克莫司相关不良反应的相关性。方法:选取2014年11月—2018年3月于我院行肾移植术且术后服用他克莫司的患者170例,检测其*ABCB1* C1236T(*rs1128503*)、*ABCB1* G2677T/A(*rs2032582*)和*ABCB1* C3435T(*rs1045642*)基因型。采用 $\chi^2$ 检验比较不同基因型患者间他克莫司相关不良反应的发生率,相关不良反应包括消化道反应、肺部感染、肾功能异常、肝功能异常、血糖升高、血脂升高、白细胞降低。采用Logistic回归模型进行单位点危险度分析。应用PHASE软件分析患者上述基因的主要单倍型,并分析其主要单倍型与他克莫司相关不良反应的相关性。结果:170例患者中,*ABCB1* C1236T(*rs1128503*)检测结果显示CC型21例(占12.3%)、CT型78例(占45.9%)、TT型71例(占41.8%);*ABCB1* G2677T/A(*rs2032582*)检测结果显示GG型25例(占14.7%)、GA+GT型95例(占55.9%)、AA+AT+TT型50例(占29.4%);*ABCB1* C3435T(*rs1045642*)检测结果显示CC型57例(占33.5%)、CT型82例(占48.2%)、TT型31例(占18.3%)。不同*ABCB1*基因型患者间消化道反应、肺部感染、肾功能异常、血糖升高、血脂升高、白细胞降低的发生率差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),但*ABCB1* C1236T(*rs1128503*)及*ABCB1* C3435T(*rs1045642*)不同基因型患者间肝功能异常的发生率差异有统计学意义( $P<0.05$ ),*ABCB1* G2677T/A(*rs2032582*)不同基因型患者间肝功能异常的发生率差异虽无统计学意义( $P=0.069$ ),但 $P<0.1$ 。Logistic回归分析显示,*ABCB1* C1236T(*rs1128503*)CC型[OR=4.959,95%CI(1.700,14.468), $P=0.003$ ]、*ABCB1* G2677T/A(*rs2032582*)GG型[OR=3.500,95%CI(1.164,10.524), $P=0.026$ ]以及*ABCB1* C3435T(*rs1045642*)CC型[OR=3.033,95%CI(1.012,9.095), $P=0.048$ ]均为他克莫司致相关肝功能异常的风险因子。*ABCB1* CGC单倍型为主要单倍型,其携带与否与他克莫司相关肝功能异常的发生率差异存在统计学意义( $P=0.002$ ),且是他克莫司相关肝功能异常的风险因子[OR=3.173,95%CI(1.512,6.656), $P=0.002$ ]。结论:携带*ABCB1* CGC单倍型的肾移植患者围手术期服用他克莫司出现肝功能异常的可能性较大。

**关键词** *ABCB1*基因多态性;他克莫司;不良反应;肝功能异常;肾移植

## Relationship between *ABCB1* Gene Polymorphism and Tacrolimus-related ADR in Renal Transplant Patients during Perioperative Period

XIE Peihua, CAI Yipeng, CHEN Quanjin, SONG Hongtao (Dept. of Pharmacy, No. 900 Hospital of the Joint Logistics Team, PLA, Fuzhou 350025, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the relationship between ATP-binding cassette subfamily B member 1 (*ABCB1*) polymorphism and tacrolimus-related adverse drug reactions in renal transplant patients during perioperative period. METHODS: Totally 170 patients who underwent renal transplantation from Nov. 2014 to Mar. 2018 in our hospital as well as were tested for their *ABCB1* C1236T (*rs1128503*), *ABCB1* G2677T/A (*rs2032582*) and *ABCB1* C3435T (*rs1045642*) genotype were selected in this study.  $\chi^2$  test was used to compare the incidence of tacrolimus-related ADR among patients with different genotypes. The related adverse reactions included digestive tract reaction, pulmonary infection, renal dysfunction, abnormal liver function, elevated blood sugar, elevated blood lipid and decreased white blood cells. Logistic regression model was used to analyze the unit point risk. The main haplotypes of the above genes were analyzed by PHASE software, and their correlation with tacrolimus-induced ADR was analyzed. RESULTS: Among 170 patients, 21 cases (12.3%) of CC type, 78 cases (45.9%) of CT type and 71 cases (41.8%) of TT type were detected by *ABCB1* C1236T (*rs1128503*). *ABCB1* G2677T/A (*rs2032582*) test showed that 25 cases (14.7%) were GG type, 95 cases (55.9%) were GA+GT type and 50 cases (29.4%) were AA+AT+TT type.

<sup>△</sup> 基金项目:福州总医院院立课题(No.2016L13)

\* 药师。研究方向:临床药学。电话:0591-22859783。E-mail: 306398202@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任药师,教授,博士生导师,博士。研究方向:药剂学、临床药学、药理学。电话:0591-22859459。E-mail: sohoto@vip.163.com

*ABCB1* C3435T (*rs1045642*) test showed that 57 cases (33.5%) were CC type, 82 cases (48.2%) were CT type and 31 cases (18.3%) were TT type. There was no significant difference in the incidence of digestive tract reaction, pulmonary infection, renal dysfunction, elevated blood sugar, elevated blood lipid and decreased white blood cells among patients with different *ABCB1* genotypes ( $P>0.05$ ). However, there was significant difference in the incidence of abnormal liver function between *ABCB1* C1236T (*rs1128503*) and *ABCB1* C3435T (*rs1045642*) genotypes ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of abnormal liver function among *ABCB1* G2677T/A (*rs2032582*) genotypes ( $P=0.069$ ), but  $P$  was lower than 0.1. Logistic regression analysis showed that *ABCB1* C1236T (*rs1128503*) CC genotype [OR=4.959, 95% CI (1.700, 14.468),  $P=0.003$ ], *ABCB1* G2677T/A (*rs2032582*) GG genotype [OR=3.500, 95% CI (1.164, 10.524),  $P=0.026$ ] and *ABCB1* C3435T (*rs1045642*) CC genotype [OR=3.033, 95% CI (1.012, 9.095),  $P=0.048$ ] were risk factors for tacrolimus-related abnormal liver function. *ABCB1* CGC haplotype was the main haplotype. There was significant difference in the incidence of abnormal liver function caused by tacrolimus between *ABCB1* CGC haplotype and non-*ABCB1* CGC haplotype ( $P=0.002$ ), and it was also a risk factor for tacrolimus-related liver dysfunction [OR=3.173, 95% CI (1.512, 6.656),  $P=0.002$ ]. CONCLUSIONS: The abnormal liver function of *ABCB1* CGC haplotype kidney transplantation patients is more likely to occur when tacrolimus is administered during the perioperative period.

**KEYWORDS** *ABCB1* gene polymorphism; Tacrolimus; Adverse drug reactions; Abnormal liver function; Renal transplant

他克莫司(Tacrolimus, FK506)作为一种钙调磷酸酶抑制剂(Calcineurin inhibitor, CNI),是在器官移植术后应用最为广泛的CNI之一<sup>[1]</sup>。但他克莫司治疗窗窄且个体差异大,临床应用中虽已根据患者血药浓度调整给药剂量,但患者用药后仍可能出现消化道反应、感染、肝毒性、肾毒性、血糖升高、血脂升高以及白细胞减少等他克莫司相关不良反应,从而影响外来器官等移植物的长期存活率<sup>[2]</sup>。因此,如果能找到方法以预测他克莫司相关不良反应的发生,从而进行有效预防,则可显著提高患者的生存质量及移植物的长期存活率。有研究表明,编码P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的*ABCB1*基因多态性曾被证实能够显著影响多种他克莫司相关不良反应的发生率<sup>[2-4]</sup>,因此,本研究拟在肾移植患者中开展回顾性分析,探究*ABCB1* C1236T(*rs1128503*)、*ABCB1* G2677T/A(*rs2032582*)及*ABCB1* C3435T(*rs1045642*)基因多态性与肾移植患者围手术期服用他克莫司相关不良反应的相关性,以期为他克莫司的临床合理应用提供参考。

## 1 资料来源

### 1.1 研究对象

选取2014年11月—2018年3月于福州总医院行肾移植术的患者。纳入标准:(1)患者年龄 $\geq 18$ 岁;(2)首次移植;(3)术后应用包括他克莫司在内的三联免疫抑制方案;(4)患者出现的不良反应与他克莫司的相关性评价结果为“可能”或“很可能”。排除标准:(1)入院前患有慢性乙肝、丙肝等肝疾病的患者或各项肝功能指标异常的患者;(2)给药前两周内服用过细胞色素P<sub>450</sub>(Cytochrom P<sub>450</sub>, CYP)3A酶诱导剂或抑制剂的患者;(3)因各种原因联用过除五酯胶囊外其他明确能够影响他克莫司血药浓度的药物的患者;(4)因各种原因停用他克莫司、换用环孢素A(CsA)或未严格按照试验设计给药方案用药的患者;(5)临床资料缺失或失访的患者。

### 1.2 给药方案

所有入组患者肾移植术后均应用三联免疫抑制方案:他克莫司+吗替麦考酚酯/麦考酚钠+糖皮质激素,患者他克莫司维持浓度控制在5~15 ng/mL之间,具体用药方案如下:(1)他克莫司胶囊:标准化给药0.08~0.12 mg/(kg·d),2次/d,术后第1天开始口服,服药3 d开始监测血药浓度,之后根据血药浓度监测结果调整给药剂量,要求患者他克莫司维持血药浓度控制在5~15 ng/mL之间;(2)吗替麦考酚酯片:0.5~2 g/d,2次/d,术后第1天开始口服;(3)麦考酚钠肠溶片:360~1 440 mg/d,2次/d,术后第1天开始口服;(4)糖皮质激素:术中静脉注射注射用甲泼尼龙琥珀酸钠,用量不超过1 000 mg;术后1~3 d,静脉注射注射用甲泼尼龙琥珀酸钠200~500 mg/d冲击治疗;术后4~30 d口服醋酸泼尼松片20~50 mg/d;术后2~3个月口服醋酸泼尼松片10~20 mg/d。

### 1.3 临床资料记录

查阅患者住院病历,记录如下资料:人口学资料(年龄、性别、身高及体质量);入院、出院时实验室检查指标(主要包括白细胞计数、粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、血小板计数、红细胞计数、血红蛋白、红细胞比容、白蛋白、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、总胆固醇、三酰甘油、总胆红素、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、肌酐、血糖);他克莫司初始给药剂量;术后住院期间他克莫司相关不良反应发生情况。他克莫司相关不良反应评价标准<sup>[5]</sup>见表1。

## 2 方法与结果

### 2.1 统计学方法

数据用 $\bar{x} \pm s$ 或%(例)表示,统计分析使用SPSS 22.0软件。以他克莫司相关不良反应发生率为主要评价指标。定量资料间比较,首先进行正态分布和方差齐性检验。应用独立样本 $t$ 检验或单因素方差分析(满足

表1 他克莫司相关不良反应评价标准

Tab 1 Evaluation criteria for tacrolimus-related ADR

不良反应	评价标准
消化道反应	与他克莫司剂量或血药浓度相关的恶心、呕吐、腹胀、便秘、腹泻等消化道症状
肺部感染	1.痰培养阳性或具有微生物所致的特征性病理改变或者与临床综合征相关的显著血清学变化,多数经肺部CT确诊;2.抗微生物药物治疗有效
肝功能异常	1.术后早期肝功能异常(主要为丙氨酸转氨酶>50 U/L、天冬氨酸转氨酶>40 U/L或总胆红素>20 μmol/L)伴他克莫司血药浓度高;2.肝功能异常用其他原因不能解释,但减少他克莫司用量可明显好转
肾功能异常	1.术后早期肾功能异常伴他克莫司浓度高,减少他克莫司用量可明显好转;2.血肌酐较前缓慢升高,尿素氮增高,肾小球滤过率减低、尿量减少,排除急性排斥反应、尿路梗阻等其他原因
血糖升高	术后早期应用他克莫司后新发的空腹血糖≥7.0 mmol/L;或餐后2 h血糖≥11.1 mmol/L
血脂升高	术后早期应用他克莫司后新发的血清总胆固醇≥240 mg/dL(6.2 mmol/L);或低密度脂蛋白≥130 mg/dL(3.4 mmol/L);或三酰甘油≥500 mg/dL(5.65 mmol/L)
白细胞减少	术后早期应用他克莫司后新发的白细胞计数持续低于 $4.0 \times 10^9 L^{-1}$ ,减少他克莫司用量可明显好转

方差齐性与正态分布), Mann-Whitney U 检验或 Kruskal-Wallis H 检验(不满足方差齐性与正态分布)比较不同基因型患者间的差异。定性资料采用 $\chi^2$ 检验,应用多项 Logistic 回归模型对 $\chi^2$ 检验中 $P < 0.1$ 的他克莫司相关不良反应进行单位点危险度分析,以比值比(Odds ratio, OR)和95%置信区间(Confidence interval, CI)表示不同 ABCB1 基因多态性患者发生他克莫司相关不良反应的相对危险度。

## 2.2 基因型检测分析结果

本研究入选患者170例,采用离心柱型全血DNA快速提取试剂盒提取全血样本中的DNA,应用Sequenom MassARRAY® SNP(Single nucleotide polymorphisms)检测系统对患者 ABCB1 C1236T(rs1128503)、ABCB1 G2677T/A(rs2032582)及 ABCB1 C3435T(rs1045642)基因型进行鉴定分型。计算入选患者各基因型频率和等位基因频率,并对各基因型分布进行哈迪-温伯格平衡定律(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)遗传平衡吻合度计算,当 $P > 0.05$ 时认为该基因型分布符合HWE遗传平衡定律。结果发现,入选患者的 ABCB1 C1236T(rs1128503)、ABCB1 G2677T/A(rs2032582)及 ABCB1 C3435T(rs1045642)基因型分布均符合HWE遗传平衡定律( $P > 0.05$ )。入组患者的基因分型结果见表2。

表2 入组患者的基因分型结果

Tab 2 Genotyping results of included patients

基因(ID)	基因型频率, n(%)			等位基因频率, %		P
	野生/野生	野生/突变	突变/突变	野生	突变	
ABCB1 C1236T (rs1128503)	CC	CT	TT	C	T	0.953
21(12.3)	78(45.9)	71(41.8)	35.3	64.7		
ABCB1 G2677T/A (rs2032582)	GG	GA+GT	AA+AT+TT	G	A+T	0.060
25(14.7)	95(55.9)	50(29.4)	42.6	57.4		
ABCB1 C3435T (rs1045642)	CC	CT	TT	C	T	0.874
57(33.5)	82(48.2)	31(18.3)	57.6	42.4		

## 2.3 患者临床资料比较

170例患者中,男性124例,女性46例。不同基因型

患者间男女比例、年龄、身高、体质量、体表面积差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),且入院时血肌酐、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、总胆红素、红细胞计数、血红蛋白、红细胞比容、血小板计数、白细胞计数、粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、白蛋白、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、总胆固醇、三酰甘油、肌肝、血糖以及他克莫司初始剂量差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 2.4 ABCB1 基因多态性与他克莫司相关不良反应的相关性

将170例患者根据 ABCB1 基因多态性进行分组,以 $\chi^2$ 检验比较不同基因型患者间他克莫司相关不良反应的发生率。结果表明, ABCB1 C1236T(rs1128503)、ABCB1 G2677T/A(rs2032582)及 ABCB1 C3435T(rs1045642)不同基因型肾移植患者间围手术期服用他克莫司相关消化道反应、肺部感染、肾功能异常、血糖升高、血脂升高、白细胞减少的发生率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。但 ABCB1 C1236T(rs1128503)、ABCB1 C3435T(rs1045642)不同基因型患者间他克莫司相关肝功能异常的发生率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); ABCB1 G2677T/A(rs2032582)不同基因型患者间他克莫司相关肝功能异常的发生率差异无统计学意义,  $P = 0.069 < 0.1$ 。不同 ABCB1 基因型患者间他克莫司相关不良反应的发生情况见表3。

表3 不同 ABCB1 基因型患者间他克莫司相关不良反应的发生情况

Tab 3 Occurrence of tacrolimus-related ADR in patients with different ABCB1 genotypes

他克莫司相关不良反应	基因(ID)	基因型	发生率, % (例数)	P
消化道反应	ABCB1 C1236T(rs1128503)	CC	28.6(6)	0.101
		CT	10.3(8)	
		TT	14.1(10)	
	ABCB1 G2677T/A(rs2032582)	GG	12.0(3)	0.503
		GA+GT	16.8(16)	
		AA+AT+TT	10.0(5)	
	ABCB1 C3435T(rs1045642)	CC	15.8(9)	0.904
		CT	13.4(11)	
		TT	12.9(4)	
肺部感染	ABCB1 C1236T(rs1128503)	CC	33.3(7)	0.233
		CT	28.2(22)	
		TT	18.3(13)	
	ABCB1 G2677T/A(rs2032582)	GG	16.0(4)	0.250
		GA+GT	29.5(28)	
		AA+AT+TT	20.0(10)	
	ABCB1 C3435T(rs1045642)	CC	26.3(15)	0.471
		CT	26.8(22)	
		TT	12.9(5)	
肾功能异常	ABCB1 C1236T(rs1128503)	CC	14.3(3)	0.265
		CT	6.4(5)	
		TT	14.1(10)	
	ABCB1 G2677T/A(rs2032582)	GG	4.0(1)	0.244

续表3

Continued tab 3

他克莫司相关不良反应	基因(ID)	基因型	发生率, % (例数)	P		
肾功能异常	ABCBI G2677T/A(rs2032582)	GA+GT	9.5(9)	0.111		
		AA+AT+TT	16.0(8)			
		TT	19.4(6)			
	ABCBI C3435T(rs1045642)	CC	7.0(4)			
		CT	7.3(6)			
		TT	19.4(6)			
肝功能异常	ABCBI C1236T(rs1128503)	CC	47.6(10)	0.009		
		CT	24.4(19)			
		TT	15.5(11)			
	ABCBI G2677T/A(rs2032582)	GG	40.0(10)		0.069	
		GA+GT	23.2(22)			
		AA+AT+TT	16.0(8)			
	ABCBI C3435T(rs1045642)	CC	36.8(21)		0.015	
		CT	17.1(14)			
		TT	16.1(5)			
	血糖升高	ABCBI C1236T(rs1128503)	CC		14.3(3)	0.322
			CT		23.1(18)	
			TT		14.1(10)	
ABCBI G2677T/A(rs2032582)		GG	32.0(8)	0.142		
		GA+GT	16.8(16)			
		AA+AT+TT	14.0(7)			
ABCBI C3435T(rs1045642)		CC	24.6(14)	0.349		
		CT	17.1(14)			
		TT	25.8(4)			
血脂升高		ABCBI C1236T(rs1128503)	CC	19.0(4)	0.790	
			CT	21.8(17)		
			TT	25.4(18)		
	ABCBI G2677T/A(rs2032582)	GG	12.0(3)	0.122		
		GA+GT	21.1(20)			
		AA+AT+TT	32.0(16)			
	ABCBI C3435T(rs1045642)	CC	15.8(9)	0.268		
		CT	25.6(21)			
		TT	29.0(9)			
	白细胞减少	ABCBI C1236T(rs1128503)	CC	14.3(3)		0.391
			CT	10.3(8)		
			TT	5.6(4)		
ABCBI G2677T/A(rs2032582)		GG	8.0(2)	0.939		
		GA+GT	8.4(8)			
		AA+AT+TT	10.0(5)			
ABCBI C3435T(rs1045642)		CC	12.3(7)	0.523		
		CT	7.3(6)			
		TT	6.5(2)			

## 2.5 ABCBI 基因多态性与他克莫司相关肝功能异常的相关性

采用 Logistic 回归模型对 ABCBI C1236T (rs1128503)、ABCBI G2677T/A (rs2032582) 及 ABCBI C3435T(rs1045642) 3 个位点与他克莫司相关肝功能异常进行单位点危险度分析。结果发现, ABCBI C1236T (rs1128503) CC 型 [OR=4.959, 95% CI (1.700, 14.468),  $P=0.003$ ]、ABCBI G2677T/A (rs2032582) GG 型 [OR=3.500, 95% CI (1.164, 10.524),  $P=0.026$ ] 以及 ABCBI C3435T(rs1045642) CC 型 [OR=3.033, 95% CI (1.012, 9.095),  $P=0.048$ ] 均为他克莫司相关肝功能异常的危险因子。不同 ABCBI 基因型患者与他克莫司相关肝功能

异常发生风险的 Logistic 回归分析结果见表 4。

表 4 不同 ABCBI 基因型患者与他克莫司相关肝功能异常发生风险的 Logistic 回归分析结果

Tab 4 Logistic regression analysis of the risk of ABCBI genotype and tacrolimus-related abnormal liver function

基因(ID)	基因型	肝功能异常例数	肝功能正常例数	P	OR(95%CI)
ABCBI C1236T(rs1128503)	CC	10	11	0.003	4.959(1.700, 14.468)
	CT	19	59	0.181	1.757(0.770, 4.008)
	TT	11	60		1.000(参照)
ABCBI G2677T/A(rs2032582)	GG	10	15	0.026	3.500(1.164, 10.524)
	GA+GT	22	73	0.314	1.582(0.647, 3.868)
	AA+AT+TT	8	42		1.000(参照)
ABCBI C3435T(rs1045642)	CC	21	36	0.048	3.033(1.012, 9.095)
	CT	14	68	0.905	1.071(0.350, 3.270)
	TT	5	26		1.000(参照)

## 2.6 ABCBI 单倍型与他克莫司相关肝功能异常的相关性

2.6.1 连锁不平衡 (Linkage disequilibrium, LD) 状态分析 采用在线软件 SHEsis (网址为 <http://analysis.bio-x.cn/myAnalysis.php>) 分析 ABCBI C1236T (rs1128503)、ABCBI G2677T/A (rs2032582) 及 ABCBI C3435T (rs1045642) 3 个位点间 LD 状况, 若 Lewontin 系数  $D'$  不为 0 且相关系数  $R^2 > 0.33$  表明位点间具有较强的 LD。结果发现, ABCBI C3435T(rs1045642) 与 ABCBI G2677T/A (rs2032582) 之间存在明确的 LD 现象 ( $D'=0.94$ ,  $R^2=0.60$ )。ABCBI C1236T(rs1128503) 与 ABCBI C3435T (rs1045642) 之间及 ABCBI C1236T(rs1128503) 与 ABCBI G2677T/A (rs2032582) 之间  $R^2$  虽  $< 0.33$ , 但  $D'$  较大 (分别为  $D'=0.81$ ,  $R^2=0.26$  及  $D'=0.64$ ,  $R^2=0.21$ ), 同样存在一定的 LD 现象。

2.6.2 单倍型分析 结合“2.6.1”项下结果和文献资料<sup>[6-7]</sup>, 应用 PHASE 软件对 ABCBI C1236T(rs1128503)、ABCBI G2677T/A (rs2032582) 及 ABCBI C3435T (rs1045642) 3 个位点进行单倍型分析。结果发现, ABCBI CGC 单倍型为主要单倍型。

2.6.3 ABCBI CGC 单倍型与他克莫司相关肝功能异常的相关性分析 根据 ABCBI CGC 单倍型携带与否将 170 例患者进行分组, 采用  $\chi^2$  检验和 Logistic 回归模型分析 ABCBI CGC 单倍型与他克莫司相关肝功能异常的相关性。结果发现, ABCBI CGC 单倍型携带者与非携带者间他克莫司相关肝功能异常的发生率差异存在统计学意义 ( $P=0.002$ ); ABCBI CGC 单倍型是他克莫司相关肝功能异常的危险因素 [OR=3.173, 95% CI (1.512, 6.656),  $P=0.002$ ]。ABCBI CGC 单倍型患者与他克莫司相关肝功能异常发生风险的  $\chi^2$  检验结果见表 5, Logistic 回归分析结果见表 6。

表5 *ABCB1* CGC单倍型患者与他克莫司相关肝功能异常发生风险的 $\chi^2$ 检验结果

Tab 5  $\chi^2$  test of the risk of tacrolimus-related abnormal liver function in patients with *ABCB1* CGC haplotype

<i>ABCB1</i> CGC单倍型	例数	他克莫司相关肝功能异常发生率, % (例数)	P
携带者	74	35.1(26)	0.002
非携带者	96	14.6(14)	

表6 *ABCB1* CGC单倍型患者与他克莫司相关肝功能异常发生风险的Logistic回归分析结果

Tab 6 Logistic regression analysis of the risk of *ABCB1* CGC haplotype and tacrolimus-related abnormal liver function

<i>ABCB1</i> CGC单倍型	肝功能异常例数(占比, %)	肝功能正常例数(占比, %)	P	OR(95%CI)
携带者	26(35.1)	48(64.9)	0.002	3.173(1.512, 6.656)
非携带者	14(14.6)	82(85.4)		1.000(参照)

### 3 讨论

本研究在170例肾移植患者中开展了回顾性分析后发现, *ABCB1* 基因多态性与肾移植患者围手术期服用他克莫司相关的消化道反应、肺部感染、肾功能异常、血糖升高、血脂升高以及白细胞减少均无显著相关。而在围手术期发生的他克莫司相关肝功能异常方面, *ABCB1* C1236T(rs1128503)及*ABCB1* C3435T(rs1045642)野生纯合(CC)型患者的发生风险均显著高于突变(CT、TT)型患者( $P < 0.05$ ), *ABCB1* G2677T/A(rs2032582)野生纯合(GG)型患者的发生风险同样高于突变(GA+GT、AA+AT+TT)型患者, 其差异虽无统计学意义( $P = 0.069$ ), 但结合其他两个位点的情况, 仍可认为*ABCB1* 基因多态性与他克莫司相关的肝功能异常存在显著的相关性。此后的Logistic回归分析则进一步证实, *ABCB1* C1236T(rs1128503)、*ABCB1* G2677T/A(rs2032582)及*ABCB1* C3435T(rs1045642)野生纯合型均为肾移植患者围手术期发生他克莫司相关肝功能异常的危险因子。考虑到本研究发现的风险因子皆为野生型等位基因, 且*ABCB1* C1236T(rs1128503)、*ABCB1* G2677T/A(rs2032582)及*ABCB1* C3435T(rs1045642)3个位点间存在一定的LD现象, 因此笔者将3个位点进行连锁, 分析找出了主要单倍型为*ABCB1* CGC单倍型, 再根据患者是否携带*ABCB1* CGC单倍型进行分组后发现, *ABCB1* CGC单倍型同样为他克莫司相关肝功能异常的危险因子, 进一步验证了上述发现。

*ABCB1* C1236T(rs1128503)、*ABCB1* G2677T/A(rs2032582)以及*ABCB1* C3435T(rs1045642)基因多态性是*ABCB1* 已被发现的70个位点中被研究最为广泛的

3个位点<sup>[8]</sup>。因此, 本研究纳入了以上3个位点进行着重分析, 结果虽未能证实*ABCB1* 基因多态性与他克莫司相关的其他不良反应存在显著相关, 但证实了其与他克莫司相关肝功能异常之间的相关性, 这是此前的研究鲜有报道的。因为他克莫司以往被认为很少导致肝损害, 甚至部分研究表明其具有一定的护肝作用<sup>[9]</sup>。但由于他克莫司主要通过CYP3A酶代谢, 再则肾移植患者合并用药多而复杂, 当他克莫司与其他肝毒性药物合用时很可能加重其肝毒性, 因此发生他克莫司相关肝功能异常的肾移植患者在临床中并不少见。分布于人体肝中的药物转运体P-gp可剂量依赖性地将各种药物或毒素由细胞膜内转运至细胞膜外, 是肝解毒功能的关键因素之一。多数研究认为*ABCB1* C1236T(rs1128503)<sup>[7, 10-11]</sup>、*ABCB1* G2677T/A(rs2032582)<sup>[7, 12-14]</sup>及*ABCB1* C3435T(rs1045642)<sup>[15-17]</sup>突变将降低其表达产物P-gp的活性, 从而提高他克莫司的血药浓度。*ABCB1* TTT单倍型携带者与CGC单倍型携带者患者相比, P-gp活性降低约80%~100%<sup>[18]</sup>。而P-gp能够阻止潜在毒素吸收, 促进其排泄, 因此其活性的降低往往导致药物毒性增加<sup>[19]</sup>, 但本研究得出的结论却恰恰相反, P-gp活性更高的*ABCB1* CGC单倍型携带者却表现出了更高的他克莫司相关肝功能异常发生风险。并且也有多名学者在非核苷类逆转录酶抑制剂奈韦拉平中也发现了极为类似的现象<sup>[20-22]</sup>, 他们的研究均表明P-gp活性更高的*ABCB1* C3435T(rs1045642)野生(CC)型的患者应用奈韦拉平后出现肝毒性的风险更高。

综上所述, 携带*ABCB1* CGC单倍型的肾移植患者, 围手术期服用他克莫司出现肝功能异常的可能性较大。但本研究为回顾性研究, 且部分基因型患者样本量有限, *ABCB1* 基因多态性与肾移植患者围手术期服用他克莫司相关不良反应的关系还需在样本量更大的前瞻性随机对照研究中进一步证明, 其具体机制也有待进一步明确。

### 参考文献

- [1] 蔡宜朋, 陈泉金, 谢培华, 等. 影响他克莫司血药浓度的基因多态性的研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(26): 3741-3744.
- [2] ROCCO CV, CALVIN JM, SHIRLEY C, et al. Association of extrarenal adverse effects of posttransplant immunosuppression with sex and *ABCB1* haplotypes[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015. DOI: 10.1097/MD.00000000000001315.
- [3] SÁNCHEZ-LÁZARO I, HERRERO MJ, JORDÁN-DE LUNA C, et al. Association of SNPs with the efficacy and

- safety of immunosuppressant therapy after heart transplantation[J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16(9):971-979.
- [ 4 ] SHILBAYEH S. The impact of genetic polymorphisms on time required to attain the target tacrolimus levels and subsequent pharmacodynamic outcomes in pediatric kidney transplant patients[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2014, 25(2):266-277.
- [ 5 ] MEANEY CJ, ARABI Z, VENUTO RC, et al. Validity and reliability of a novel immunosuppressive adverse effects scoring system in renal transplant recipients[J]. *BMC Nephrol*, 2014. DOI: 10.1186/1471-2369-15-88.
- [ 6 ] KRAVLJACA M, PEROVIC V, PRAVICA V, et al. The importance of MDR1 gene polymorphisms for tacrolimus dosage[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.12.020.
- [ 7 ] CUSINATO DA, LACCHINI R, ROMAO EA, et al. Relationship of CYP3A5 genotype and ABCB1 diplotype to tacrolimus disposition in Brazilian kidney transplant patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 78(2):364-372.
- [ 8 ] KNOPS N, LEVTCHENKO E, VAN DEN HEUVEL B, et al. From gut to kidney: transporting and metabolizing calcineurin-inhibitors in solid organ transplantation[J]. *Int J Pharm*, 2013, 452(1/2):14-35.
- [ 9 ] KATO T, SATO Y, KUROSAKI I, et al. FK506 may reduce early liver injury following living related liver transplantation[J]. *Hepatology*, 2006, 53(70):580-583.
- [10] YANG TH, CHEN YK, XUE F, et al. Influence of CYP3A5 genotypes on tacrolimus dose requirement: age and its pharmacological interaction with ABCB1 genetics in the Chinese paediatric liver transplantation[J]. *Int J Clin Pract*, 2015, 69(183):53-62.
- [11] MENDES J, MARTINHO A, SIMOES O, et al. Genetic polymorphisms in CYP3A5 and MDR1 genes and their correlations with plasma levels of tacrolimus and cyclosporine in renal transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(3):840-842.
- [12] THISHYA K, VATTAM KK, NAUSHAD SM, et al. Artificial neural network model for predicting the bioavailability of tacrolimus in patients with renal transplantation[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4):e0191921.
- [13] KIM IW, MOON YJ, JI E, et al. Clinical and genetic factors affecting tacrolimus trough levels and drug-related outcomes in Korean kidney transplant recipients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(5):657-669.
- [14] SODA M, FUJITANI M, MICHIUCHI R, et al. Association between tacrolimus pharmacokinetics and cytochrome P<sub>450</sub> 3A5 and multidrug resistance protein 1 exon 21 polymorphisms[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(6):1492-1498.
- [15] NAITO T, MINO Y, AOKI Y, et al. ABCB1 genetic variant and its associated tacrolimus pharmacokinetics affect renal function in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 445(5):79-84.
- [16] ZHANG X, WANG Z, FAN J, et al. Impact of interleukin-10 gene polymorphisms on tacrolimus dosing requirements in Chinese liver transplant patients during the early posttransplantation period[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(8):803-813.
- [17] CHAKKERA HA, CHANG YH, BODNER JK, et al. Genetic differences in Native Americans and tacrolimus dosing after kidney transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(1):137-141.
- [18] HODGES LM, MARKOVA SM, CHINN LW, et al. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein) [J]. *Pharma-cogenet Genom*, 2011, 21(3):152-161.
- [19] MARZOLINI C, PAUS E, BUCLIN T, et al. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 75(1):13-33.
- [20] HAAS DW, BARTLETT JA, ANDERSEN JW, et al. Pharmacogenetics of nevirapine-associated hepatotoxicity: an adult AIDS clinical trials group collaboration[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(6):783-786.
- [21] RITCHIE MD, HAAS DW, MOTSINGER AA, et al. Drug transporter and metabolizing enzyme gene variants and nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor hepatotoxicity[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(6):779-782.
- [22] CICCACCI C, BORGIANI P, CEFFA S, et al. Nevirapine-induced hepatotoxicity and pharmacogenetics: a retrospective study in a population from Mozambique[J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(1):23-31.

(收稿日期:2019-03-12 修回日期:2019-06-06)

(编辑:邹丽娟)