



第五讲

遗传药理学与临床合理用药

基础医学院药理学系

鄢友娥 副教授



主要内容

- ❖ 遗传药理学概述
- ❖ 遗传因素对药动学的影响
 - 药物代谢酶基因多态性
 - 药物转运体基因多态性
- ❖ 遗传因素对药效学的影响
 - 药物效应酶基因多态性
 - 药物受体基因多态性
- ❖ 遗传药理学与临床合理用药



第一节

遗传药理学概述



问题的提出



某些人由于对药物的作用非常敏感而产生特异质反应，另一些人对药物有很强的耐药性。

在环境因素一致条件下，不同个体对药物反应的差异主要取决于什么？



遗传药理学的定义

- ❖ 个体差异 (interindividual variation)
 - 定义：同一种药物对于同一种属，不同种族/品种、不同个体有不同反应；（两同三不同）
 - 影响药物作用的因素：药物因素（药物制剂和给药途径、药物相互作用）和机体因素（年龄、性别、遗传因素、疾病状态、心理因素等）；
 - 遗传因素是决定药物反应的决定性因素，遗传变异是药物反应个体差异的根本原因；



遗传药理学的定义

❖ 遗传药理学(Pharmacogenetics)

- 或药理遗传学，是研究DNA序列个体变异引起药物反应异常的学科；
- 研究机体遗传因素对药效学和药动学影响；
- 是近年来药理学与遗传学、生物化学、分子生物学等多学科相结合发展起来的边缘学科。

❖ 基因组药理学

是遗传药理学的一个分支，涉及研究人类基因谱中特定基因位点与药物效应之间的关系，强调整个基因组在药物反应和代谢中的作用。



遗传药理学的起源和发展

起源

- ❖ 19世纪后半叶，Garrod和Cuenot提出遗传物质在药物的体内转化中起决定作用的理论，并认为体内药物转化酶受遗传物质控制；
- ❖ 20世纪30年代，开始认识到个体对药物反应的不同是遗传结构差异所致；



遗传药理学的起源和发展

发展

- ❖ 1956年，Carson发现对伯氨喹敏感者G6PD缺乏；
- ❖ 1957年，Kalow证实对琥珀胆碱反应异常是胆碱酯酶的亲和力异常所致；
- ❖ 1957年，Mostusky认为对药物的异常反应是由于遗传决定的酶缺损而引起的；
- ❖ 1959年，Vogel首先应用“遗传药理学”一词；
- ❖ 1960年，Evans等发现了异烟肼代谢率的遗传差异；



遗传药理学的目的和任务

- ❖ 目的：认识和阐明药物反应个体和群体间差异的产生机制，提高药物治疗效果，改善人民生活质量；
- ❖ 任务：阐明遗传在机体对药物和外源性物质反应（治疗效应和不良反应）个体差异的发生机制。即从生物化学、药理学、遗传学和基因组学等多学科研究与药物反应有关的蛋白质和相关基因，阐明决定药物反应个体差异的根本机制；
- 蛋白质和相关基因**：药物代谢酶、药物转运体、受体、药物作用效应酶等；
- 多种对药物反应有决定作用的蛋白质具有显著功能意义**多态性**；



遗传药理学的研究内容

核心内容：药物代谢酶、药物转运蛋白、受体的遗传多态性

❖ 研究内容

- ① 阐明遗传因素在药物代谢和反应差异中的作用及其机制；
- ② 阐明引起药物不良反应的遗传变异；
- ③ 查找药物新基因；
- ④ 阐明基因组中与药物相关的蛋白及其功能以及编码基因
- ⑤ 阐明已发现的SNP中与药物作用有关的SNP及其对药物作用的意义
- ⑥ 发现和阐明与药物反应变异相关的候选基因
- ⑦ 阐明药物反应蛋白和相关基因在疾病发生等方面的作用
- ⑧ 阐明在药物作用中遗传和环境的相互作用及其机制



遗传药理学的研究方法

- ❖ 双生子法
- ❖ 系谱研究
- ❖ 群体研究
- ❖ 组织与细胞水平研究
- ❖ 分子生物学研究



遗传药理学的基本概念

❖ 基因 (gene)

储有遗传信息的DNA片段称为基因。

❖ 等位基因(allele)

位于一对同源染色体的相同位置上控制着相对性状的一对基因。

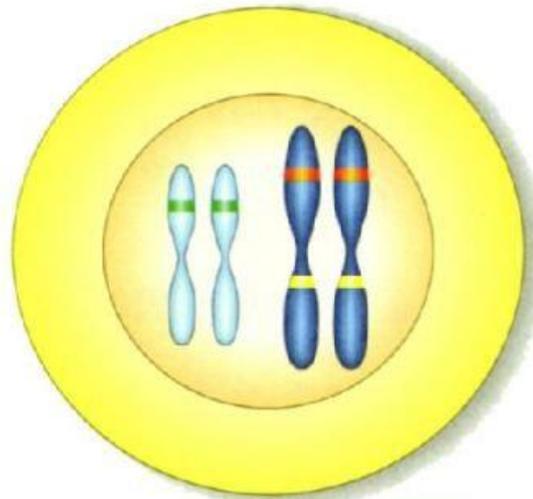


圖8-1 基因與染色體

染色體上三對不同顏色的
線條分別代表三種基因

遗传药理学的基本概念

❖ 基因型(genotype)

与药物作用有关的**基因结构**为基因型，即个体所拥有的一对等位位点的类型。在基因水平上描述遗传特征，例如血红蛋白S等位基因引起的镰状细胞贫血。

❖ 表型(phenotype)

药物疗效的个体差异为表型。即外在的特征（性状）。就药物代谢动力学而言，**表型常指机体对药物的代谢能力**。由基因型和环境因素共同作用导致生物体的可见性状。基因型不同，其表型并不一定不同。



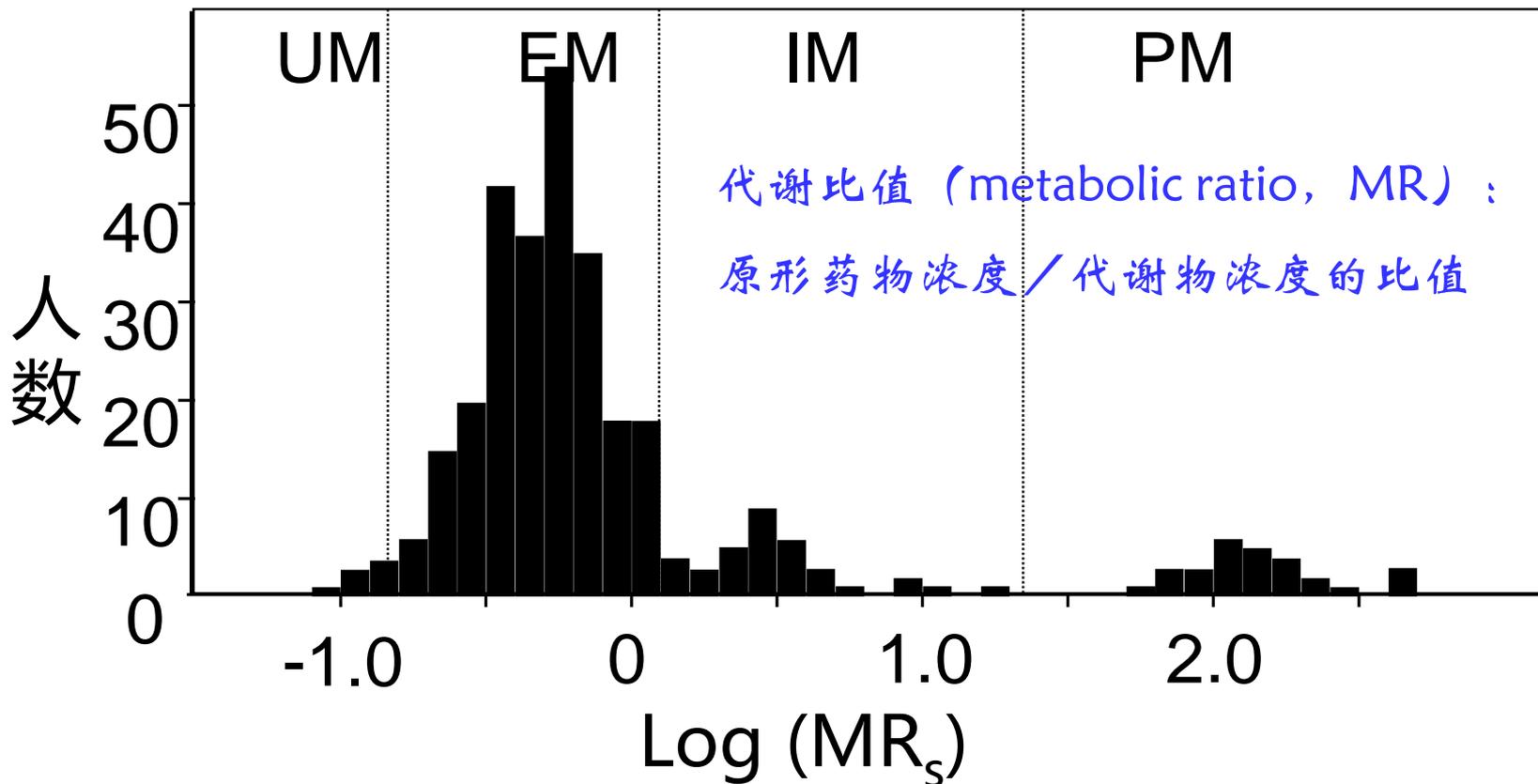
遗传药理学的基本概念

根据机体对药物的代谢能力的强弱可将个体分为不同的类型：

1. 弱代谢者 (poor metabolizers , PM)
2. 中代谢者 (Intermediate metabolizers , IM)
3. 强代谢者 (Extensive metabolizers , EM)
4. 超强代谢者 (Ultrarapid metabolizers , UM)



遗传药理学的基本概念



CYP2D6的表型分布

MRs: 司巴丁代谢率; (引自Zanger等, 2004)

遗传药理学的基本概念

❖多态性 (Polymorphism)

自然界中同种生物群体某些特征存在2种以上变异型的现象，称为多态性。不同表型称为**表型多态性**，不同基因型称为**基因多态性**。

❖单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism , SNP)

指DNA序列上发生的单个核苷酸碱基之间的变异，在人群中变异的发生频率大于或等于1%。



第二节

遗传因素对药动学的影响



概述

- ❖ 吸收：内因子缺乏与幼年型恶性贫血
- ❖ 分布：遗传性甲状腺素结合球蛋白缺陷与甲亢
- ❖ 代谢：CYP2C19的遗传多态性与抗溃疡治疗
- ❖ 排泄：有机阴离子转运肽基因突变与新生儿高胆红素血症



概述

生物转化 / 药物代谢 (biotransformation / drug metabolism)

- ❖ 定义：外源化学物在体内经多种酶催化的代谢转化
- ❖ 后果：代谢失；代谢活化，毒性增加
- ❖ 步骤：

I 相反应（第一步）氧化、还原、水解 极性增加

氧化代谢酶

II 相反应（第二步）结合反应 极性进一步增加

葡萄糖醛酸、硫酸、谷胱甘肽、甘氨酸

药物代谢转移酶



概述

❖ 常见引起药物代谢和转运缺陷的酶或蛋白

➤ 药物氧化代谢酶的基因多态性

CYP1A2、 CYP2C9、 CYP2C19、 CYP2D6、 CYP2E1、
CYP3A4/5

➤ 药物代谢转移酶的基因多态性

UGT、 GST、 NAT 、 HMNT 、 TPMP

➤ 药物转运体的基因多态性

P-gp 、 OATP、 OCT



药物氧化代谢酶的基因多态性

细胞色素P450 (Cytochrome P450, CYP450)

❖ 是一种以血红素为辅基的b族细胞色素超家族蛋白酶，因还原型细胞色素P₄₅₀与一氧化碳复合物在450 nm处有一吸收峰，故命名为细胞色素P₄₅₀ (CYP450)。CYP450参与药物在肝内降解的第I相反应。



药物氧化代谢酶的基因多态性

❖ CYP450是参与内源性物质和包括药物、环境化合物在内的外源性物质氧化代谢的主要酶系，涉及药物代谢的CYP450主要为CYP1、CYP2、CYP3家族中7种重要的亚型。

- CYP1A2 (代谢4%的药物)
- CYP2A6 (代谢2%的药物)
- CYP2C9 (代谢10%的药物)
- CYP2C19 (代谢2%的药物)
- CYP2D6 (代谢30%的药物)
- CYP2E1 (代谢2%的药物)
- CYP3A4 (代谢50%的药物)



7种与药物代谢有关的重要细胞色素P450酶

细胞色素 P450	底物	抑制剂	诱导剂
CYP1A2	咖啡因, 茶碱, 对乙酰氨基酚	咪拉茶碱, 喹诺酮类, 氟伏沙明	吸烟, 奥美拉唑
CYP2A6	香豆素	/	巴比妥类, 地塞米松
CYP2C9	甲苯磺丁脲, 苯妥英, 华法林	磺胺苯吡唑	利福平, 抗惊厥药
CYP2C19	(S)-美芬妥英, 奥美拉唑, 地西洋	苯环丙胺	利福平
CYP2D6	异喹胍, 右美沙芬, 美托洛尔	奎尼丁, 特比萘芬	/
CYP2E1	氯唑沙宗, 乙醇, 硝基苯酚	4-甲基吡唑	乙醇, 利福平
CYP3A4	咖啡碱, 环孢素, 二氢吡啶类, 利多卡因, 咪达唑仑	醋竹桃霉素, 孕二烯酮, 五羟黄酮	地塞米松, 利福平, 苯妥英, 苯巴比妥

细胞色素P450

CYP2D6

- ❖ CYP2D6是第一个被发现具有遗传多态性的P450酶。仅占肝脏中CYP总量的1%~2%。
- ❖ 基因定位：22q13.1
- ❖ 基因结构：全长9432 bp，编码497个氨基酸的蛋白
- ❖ 代谢底物：多达80余种，见表10-1
- ❖ 突变基因：70多种
- ❖ 人群分型为超强代谢者(UM)、强代谢者(EM)、中强代谢者(IM)、弱代谢者(PM)



CYP2D6

表10-1 经CYP2D6代谢的药物

类别	药物
β 受体阻断剂	烯丙洛尔、丁哌洛尔、美托洛尔、布尼洛尔
β 、 α 受体阻断剂	卡维洛尔
抗心律失常药	奎尼丁、英卡胺、司巴丁、氟卡胺、普罗帕酮、阿普林定
降压药	异喹胍、胍生、吲哚拉明
抗心绞痛药	哌克昔林、特罗地林
镇痛药	曲马多
抗精神病药	奋乃静、氟哌啶醇、利螺环酮、硫利达嗪、珠氯噻醇
止咳平喘药	可待因、甲氧苯丙胺、右美沙芬
降血糖药	苯乙双胍
三环类抗抑郁药	阿米替林、丙米嗪、氯丙米嗪、去甲丙米嗪、去甲替林
其他抗抑郁药	阿米夫胺、溴法罗明、马普替林、帕罗西汀、托莫西汀
5-HT拮抗剂	托烷司琼

CYP2D6

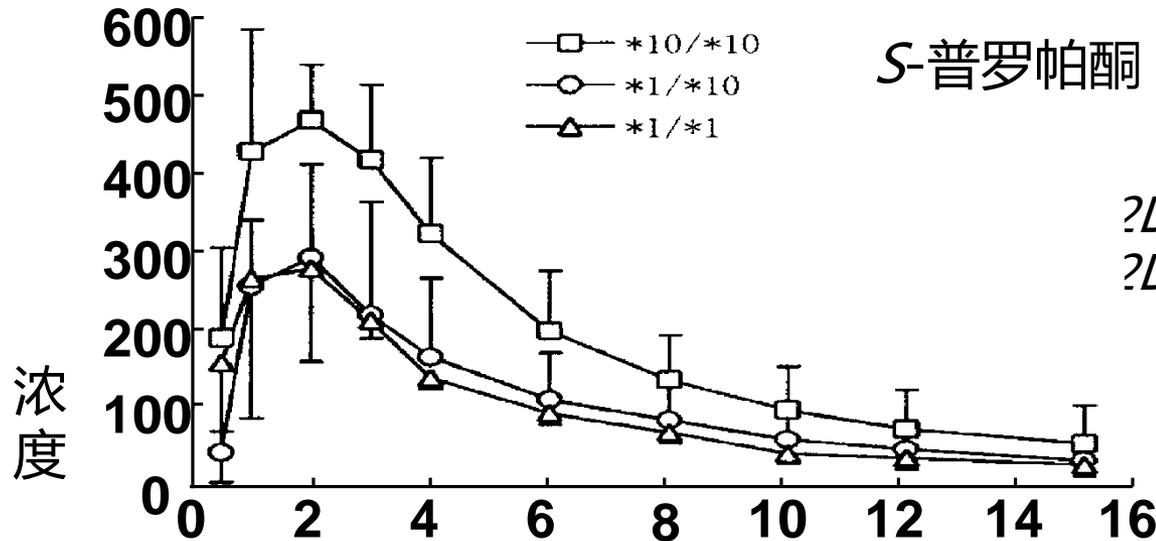
CYP2D6主要突变等位基因在不同人群中的分布

<i>CYP2D6</i> 等位基因	瑞典	中国	津巴布韦
*3	2	0	0
*4	22	0~1	2
*5	4	6	4
*10	-	51	6
*17	-	-	34

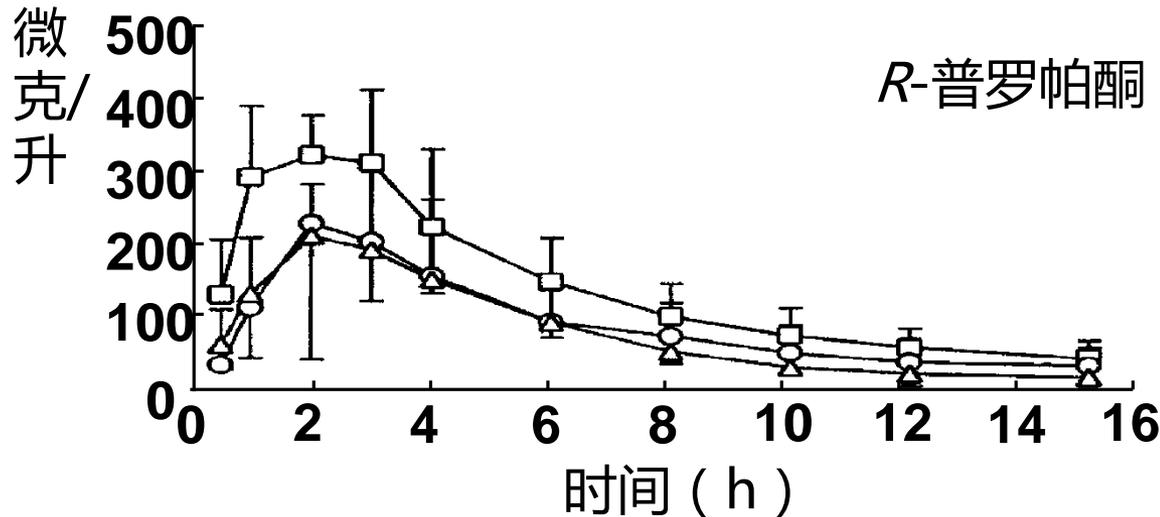
CYP2D6

S-普罗帕酮

抗心律失常药



R-普罗帕酮



不同基因型个体单次口服400 mg普罗帕酮后的药-时曲线

CYP2D6

对药物作用的影响及临床意义

- ❖ 甲氧氯普安对CYP2D6具有抑制作用，基因型不同，抑制程度也不同;
- ❖ 卡维地洛代谢受CYP2D6基因型影响；CYP2D6基因型与去甲替林稳态血药浓度间存在相关性
- ❖ CYP2D6多态性和药物不良反应有关：
 苯乙双胍在PM者发生严重的乳酸中毒，即和血浆药物浓度有关。
- ❖ CYP2D6的多态性和药物治疗作用有关：
 可待因是通过CYP2D6催化生成吗啡起作用，因而CYP2D6 PM者可待因无效。
- ❖ CYP2D6的多态性与疾病：
 PM者易发生红斑狼疮、EM易发生癌症



细胞色素P450

CYP2C19

- ❖ 阐明抗癫痫药 *S*-美芬妥英羟化代谢遗传多态性及其种族差异的分子机制是过去近20年中遗传药理学的重要成果之一。
- ❖ 基因定位：10q24.1-24.3
- ❖ 基因结构：9个外显子和5个内含子，全长约55kb
- ❖ 代谢底物：药物（*S*-美芬妥英、奥美拉唑、普萘洛尔、地西洋、氟脲、丙咪嗪、黄体酮等）
- ❖ 等位基因：18种
- ❖ 人群分型为强代谢型（EMs）、弱代谢型（PMs）



CYP2C19

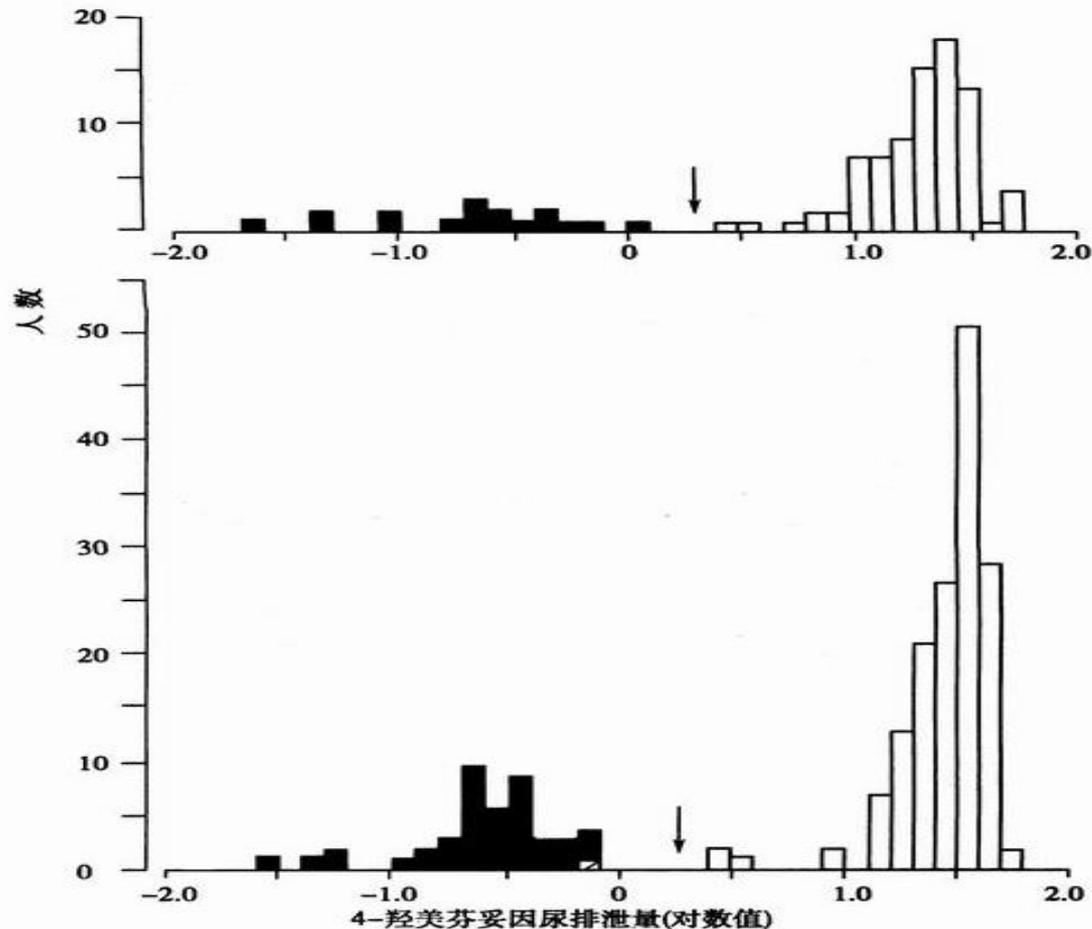


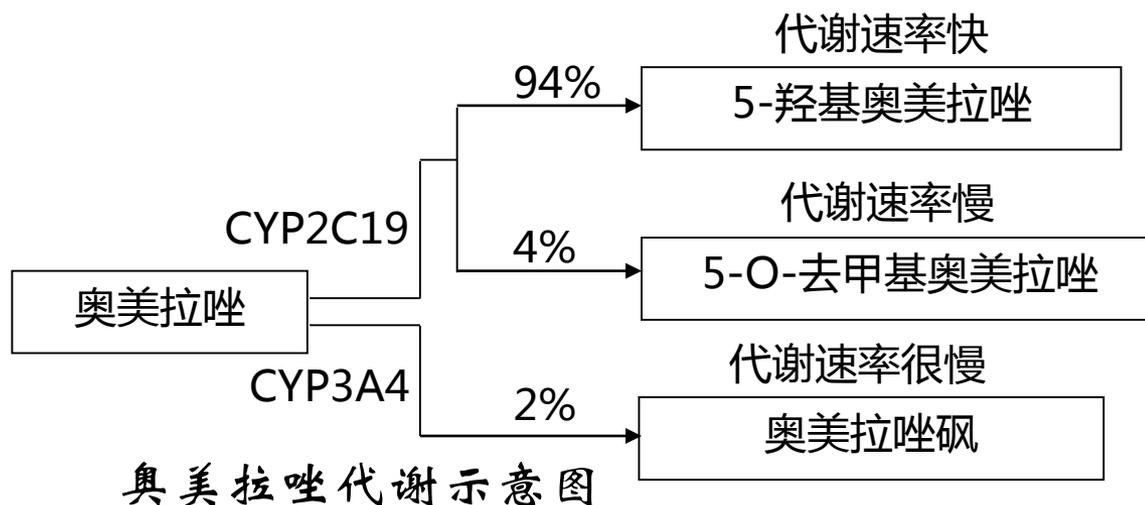
图 4-1 S-美芬妥因氧化酶 (CYP2C19) 在中国人 (上) 和日本人 (下) 中的表型分布。
图中实心框表示弱代谢者 (PM), 空心框表示强代谢者 (EM)

CYP2C19(S-美分妥因氧化酶)具有遗传多态性, 其酶活性在人群中呈二态分布, 存在强代谢者 (EM) 和慢代谢者 (PM) 两种表型。

CYP2C19

CYP2C19不同基因型受试者服用20mg奥美拉唑的主要药动学参数

	EM	PM
AUC($\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{h}$)	1644.6 \pm 745.8	6827.8 \pm 2454.2
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	513.9 \pm 294.8	666.8 \pm 381.5
CL(ml/h)	13.5 \pm 8.5	3.8 \pm 2.0



CYP2C19

对药物作用的影响

- ❖ CYP2C19基因突变影响CYP2C19活性、药物对其的诱导与抑制；
- ❖ PM和EM杂合子溃疡愈合率明显高于EM纯合子；
- ❖ CYP2C19*2可导致特罗地林严重的心脏毒副反应；
- ❖ CYP2C19的遗传多态性与癌症的发病有关：膀胱癌，白血病，肝癌



CYP3A3

❖ CYP3A主要存在于肝脏和小肠，占肝脏CYP的30%，为体内含量最丰富的代谢酶。CYP3A在不同个体肝脏中表达量差异可达100倍。

❖ 基因定位：q21.3-22.1

❖ 代谢底物：介导50%经CYP450代谢的药物作用，如咪达唑仑、芬太尼、洛伐他汀、辛伐他汀

❖ 等位基因：

CYP3A4：30余种，*CYP3A4*1B* ~ *CYP3A4*19*

CYP3A5：*CYP3A5*1A* ~ *CYP3A5*7*

CYP3A7：*CYP3A7*1A* ~ *CYP3A5*1E*

❖ 对药物作用的影响

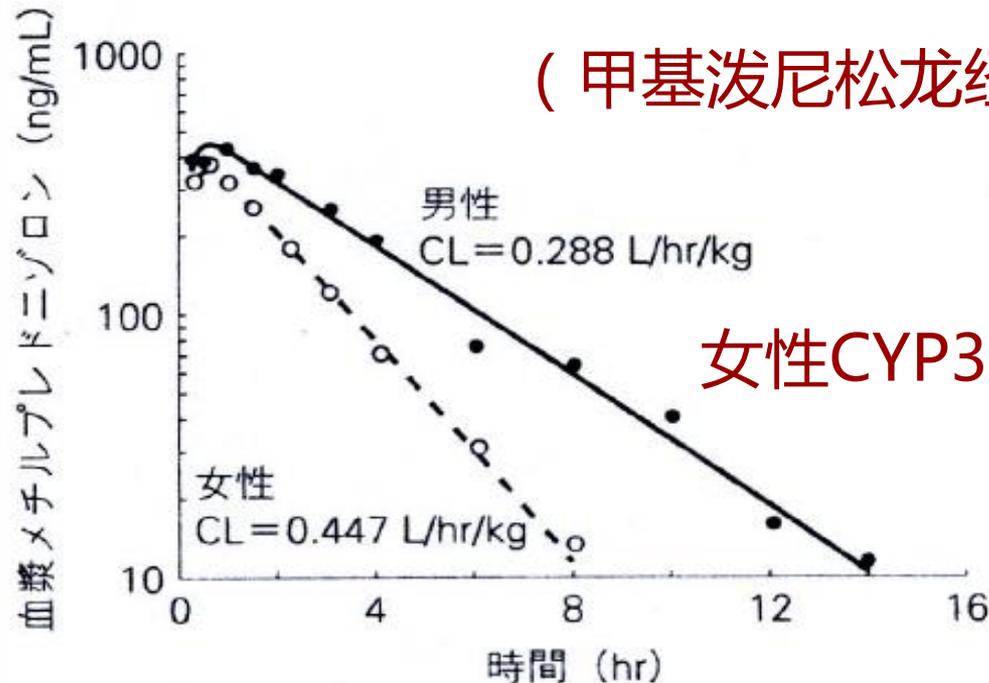
*CYP3A5*3* / **3*-- 咪达唑仑代谢活性降低

CYP3A活性存在性别差异，其底物清除率：女>男



CYP3A3

甲基泼尼松龙药代动力学的性别差异



甲基泼尼松龙的性别差异

0.6 mg/kg のメチルプレドニゾロンを静注.

黄体期の女性を選択

[Lew KH et al, Clin Pharmacol Ther, 54: 402
(1993)]

CYP2C9

- ❖ 基因定位：10q24.2
- ❖ 基因结构：9个外显子、8个内含子，全长55kb
- ❖ 编码490个氨基酸的蛋白
- ❖ 功能：催化约12%临床常用药物，包括药物（华法林、甲苯磺丁脲）、前药（如环磷酰胺）和前致癌物、激素和内源性物质（如孕酮、睾酮）
- ❖ 等位基因多态性（11种）：*CYP2C9*2~*12*
- ❖ 对药物作用的影响：是决定华法林的需求剂量和苯妥英钠的清除率的主要亚型

*CYP2C9*3*、*CYP2C9*2* — 华法林（出血）

*CYP2C9*3* — 甲苯磺丁脲、格列吡嗪（半衰期延长）



CYP1A2

- ❖ 基因定位：15号染色体
- ❖ 基因结构：7个外显子、6个内含子，全长7.8kb
- ❖ 功能：重要药物氧化代谢酶，代谢非那西丁、他克林、咖啡因和氨茶碱，内源性物质（ 17β -雌二醇、雄烯二酮）、前致癌物
- ❖ 等位基因多态性(15种)：
 - 4种具有功能意义：CYP1A2*1F、CYP1A2*1C、CYP1A2*1K和CYP1A2*7。
- ❖ 对药物作用的影响及临床意义
 - 对CYP1A2的影响：CYP1A2*1F引起CYP1A2诱导性增强，而CYP1A2*1C、CYP1A2*1K和CYP1A2*7导致CYP1A2活性降低。
 - CYP1A2活性增强可能是结肠癌、膀胱癌和肺癌的危险因素。
 - CYP1A2的C734A基因多态性可能与抗精神病药物所导致的迟发性运动功能障碍有关。



CYP2E1

- ❖ 基因定位：10号染色体
- ❖ 基因结构：9个外显子和8个内含子
- ❖ 代谢底物：毒物、致癌物、药物、乙醇
- ❖ 等位基因：遗传多态性代谢酶
- ❖ 对药物和疾病的影响
和肿瘤、疾病性肥胖有关



药物代谢转移酶基因多态性

N-乙酰基转移酶 (N-acetyltransferase, NAT)

❖亚型：NAT1、NAT2

❖基因定位：8p21.1-23.1，87%同源性

❖NAT2在体内参与20余种胍类化合物和致癌性芳香胺和杂环胺类化合物的生物激活或灭活代谢。

❖等位基因多态性：

NAT1：野生型：*NAT1*4*

突变型：*NAT1*3*、*NAT1*10*、*NAT1*11*

*NAT1*14*、*NAT1*15*、*NAT1*17*

NAT2：野生型：*NAT2*4*

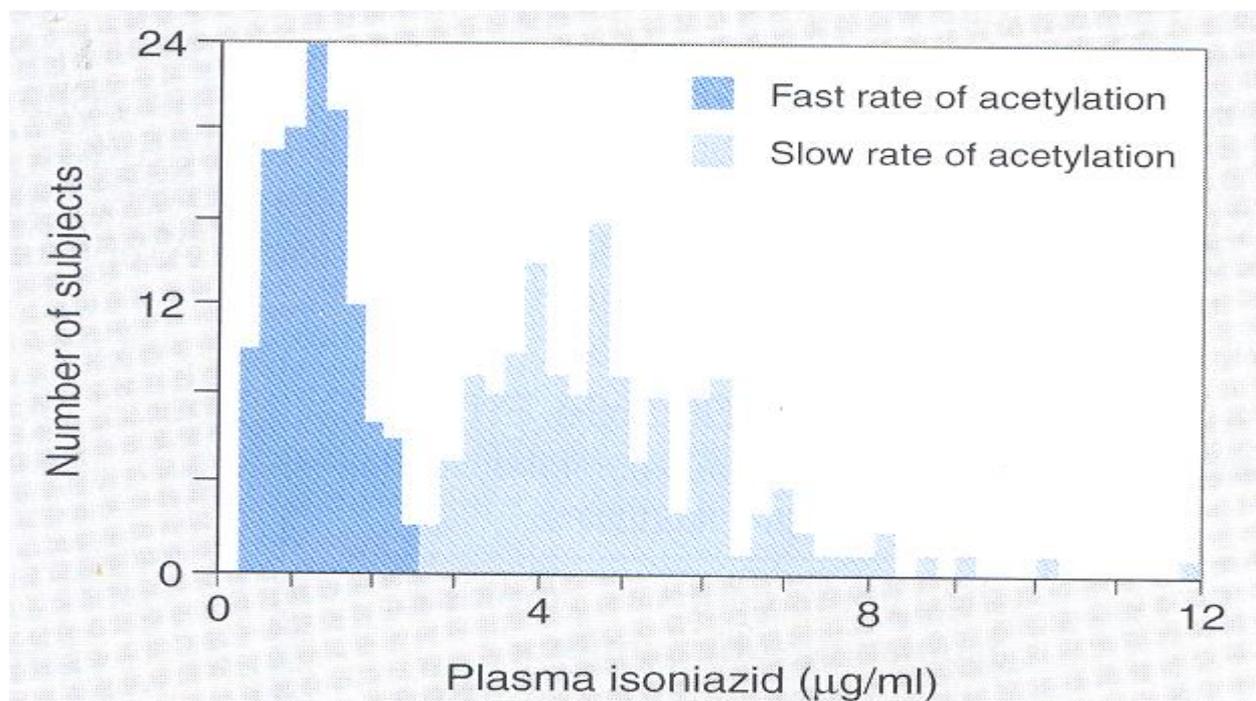
突变型：*NAT2*5A*、*NAT2*5B*、*NAT2*5C*

*NAT2*6A*、*NAT2*6B*、*NAT2*7B*

*NAT2*13*、*NAT2*14A*



药物代谢转移酶基因多态性



血浆异烟肼浓度与NAT2遗传多态性(Evans, 1960)

异烟肼大部分在肝脏内经NAT2乙酰化失活，临床上依据体内异烟肼乙酰化速度的快慢将人群分为两种类型：快代谢型和慢代谢型。遗传因素是影响异烟肼乙酰化速度的主要原因，表现为明显的种族差异。亚洲人慢乙酰化表型发生频率（10%~30%）显著低于白人（40%~70%）。

药物代谢转移酶基因多态性

❖ 临床意义

1. 乙酰化代谢多态性影响结核病治疗

快乙酰化者异烟肼血浓较低，痰菌消失慢，易出现耐药菌株；

2. 乙酰化代谢多态性与不良反应

慢乙酰化者形成较高血浓，药理作用增强，易发生外周神经炎

快乙酰化者体内异烟肼生成大量乙酰肼，故发生肝坏死的机率显著高于慢乙酰化代谢者。

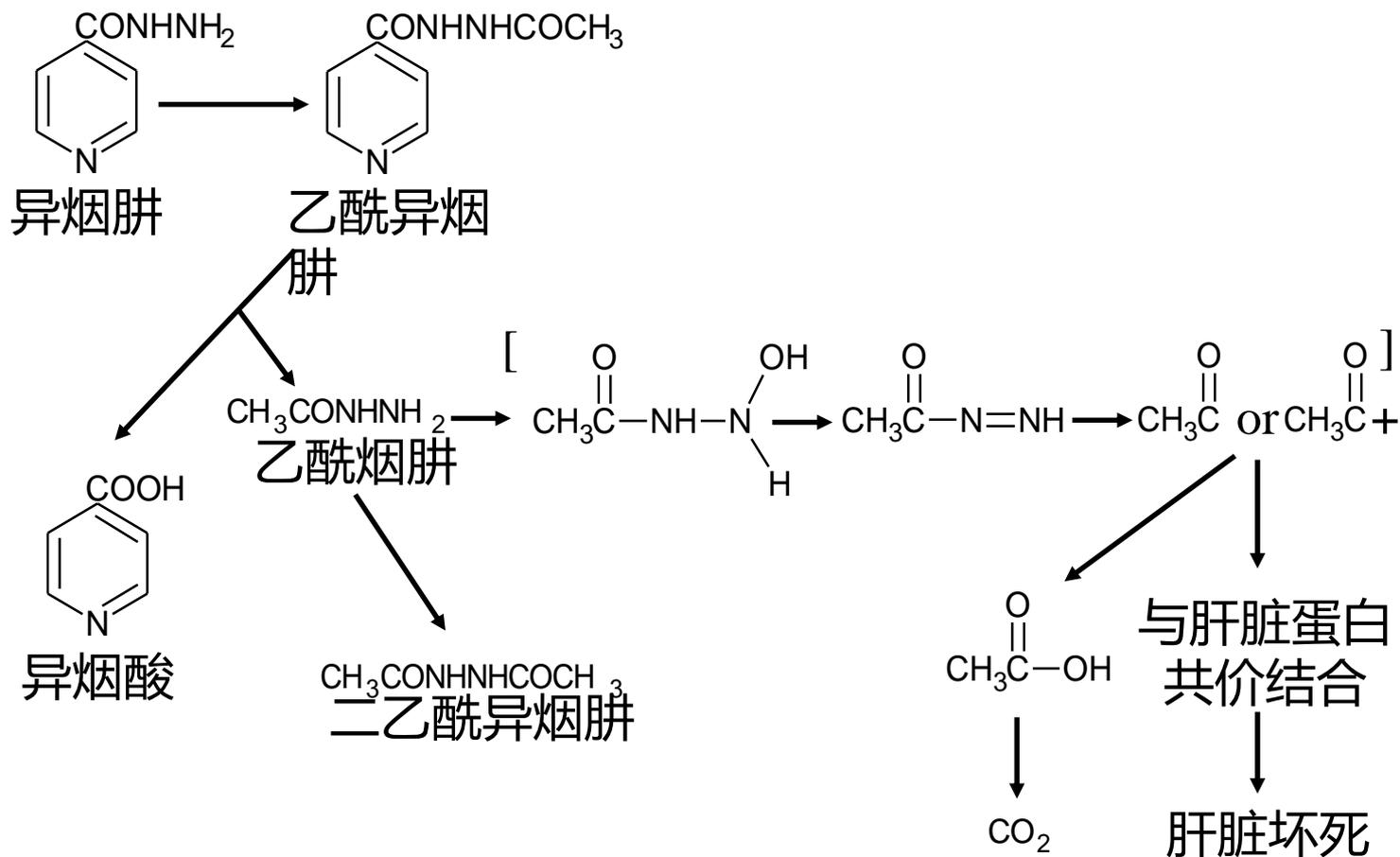
3. 乙酰化表型和某些自发性疾病的发生有密切关系

慢乙酰化者的肝脏和肠粘膜不能充分代谢致癌物芳香胺类物质，较易发生膀胱癌。

快乙酰化者风湿性关节炎发生机率增高，发病年龄提前。



异烟肼在体内的代谢过程



药物代谢转移酶基因多态性

表10-4 乙酰化代谢多态性与药物效应

药物	表型	临床意义
异烟肼	慢乙酰化	常规剂量时易发生外周神经炎
	快乙酰化	亚洲人肝毒性作用甚为普遍
		一周一次异烟肼的治疗方案用于开放性结核时疗效较差
肼屈嗪	慢乙酰化	可发生抗核抗体和系统性红斑狼疮样综合征
	快乙酰化	治疗高血压时需较大剂量
柳氮磺吡啶	慢乙酰化	治疗风湿性关节炎患者的疗效较好
		特别是血液、消化系统的不良反应发生率增高
	快乙酰化	高铁血红蛋白浓度升高
氨苯砜	慢乙酰化	血液系统不良反应较多
	快乙酰化	需较大剂量治疗疱疹样皮炎
普鲁卡因胺	慢乙酰化	易发生系统性红斑狼疮样综合征，或发生较早
	快乙酰化	用标准剂量治疗心脏患者时，易发生室性早搏

药物代谢转移酶基因多态性

乙酰化作用的种族差异

- ❖ 50%的美国人肝脏N-乙酰转移酶活性低(慢乙酰化者)，乙酰化反应需要时间长，这些药物更易引起不良反应(如异烟肼引起周围神经炎，肼屈嗪和普鲁卡因胺引起红斑样狼疮)
- ❖ 其他人群中，乙酰化反应快，需用较大剂量或较多给药次数，以获得期望的治疗效应；同时乙酰化产物在体内积聚，更易发生肝脏毒性



药物代谢转移酶基因多态性

尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸转移酶

(UDP-glucuronosyltransferase, UGT)

❖ 家族成员：19种，UGT1和UGT2最重要

❖ UGT1

➤ 基因定位：2q37

➤ 基因结构：13种不同外显子和4个共同外显子

➤ 亚家族成员：UGT1A1、1A3~10

➤ 对药物作用的影响：

UGT1A1*28 — 伊立替康（不良反应：迟发型腹泻和骨髓抑制）

UGT1A9*3 — 霉酚酸酯（药动学个体间巨大差异，亲和力下降，清除率降低）



药物代谢转移酶基因多态性

谷胱甘肽S-转移酶 (glutathione S-transferase, GST)

表10-2 人类GST分型及染色体定位

GST类型	GST亚型	染色体定位
GST- α	GSTA1、A2、A3、A4	6p12
GST- μ	GSTM1、M2、M3、M4、M5	1p13.3
GST- π	GSTP1	11q13
GST- θ	GSTT1、T2	22q11.2
GST- σ	GSTS1	14q24.3

❖ 基因多态性：GSTM1、GSTT1、GSTP1

❖ 对药物作用的影响：

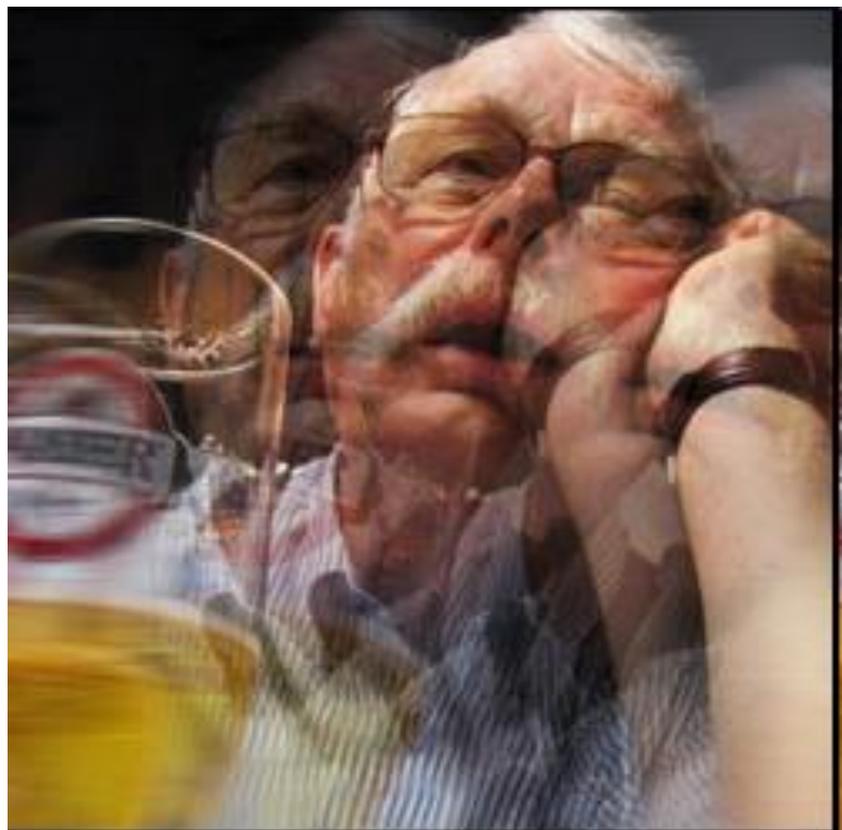
GSTP1 — 纯合子105Val 患者用氟尿嘧啶-奥沙利铂治疗后可延长生命达24.9月，远远高于野生型纯合子（7.9月）和杂合子（13.3月）



案例：酒精中毒

❖ 俗称醉酒，一次饮用大量酒类饮料会对中枢神经系统产生先兴奋后抑制作用，重度中毒可使呼吸、心跳抑制而死亡。

❖ 由遗传、身体状况、心理、环境和社会等多因素引起，但就个体差异而言，遗传因素是关键。

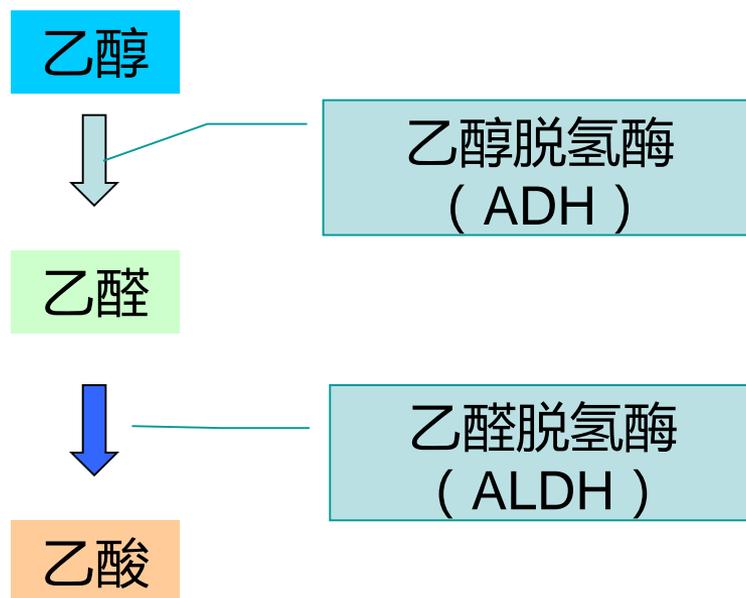


案例：酒精中毒

❖酒精不耐受：某些个体由于遗传的原因，对酒精敏感性增高而易出现酒精中毒；

❖代谢：

面红、心率加快、皮肤温度升高



❖东方人中的线粒体酶(ALDH2)的遗传性缺损的发生率高；50%的中国人乙醛脱氢酶发生变异，活性只有正常的13%-14%左右，不能顺利代谢乙醛。

案例：酒精中毒

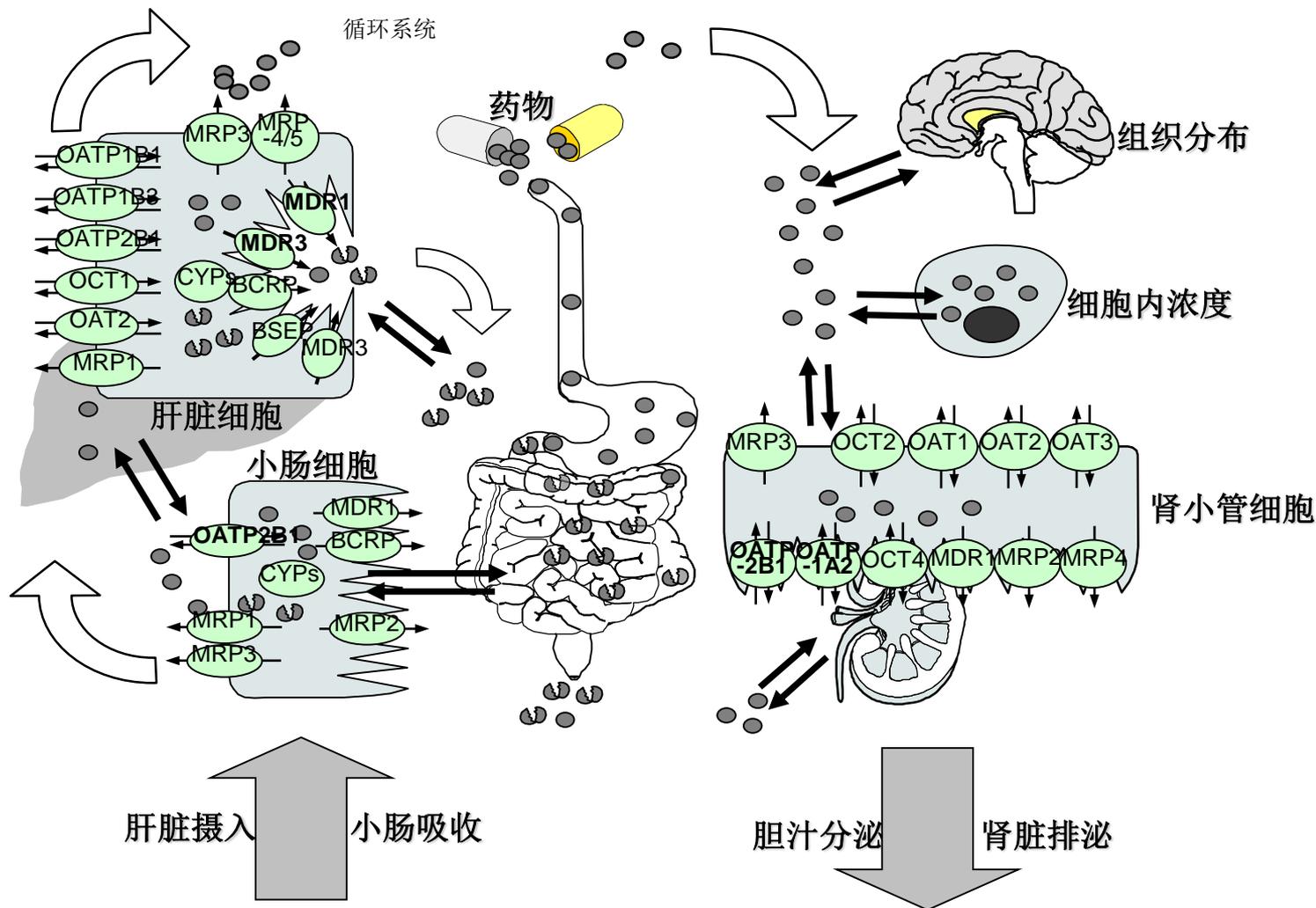
基因决定谁更能喝

欧美人（白人）比亚洲人（黄种人）更能喝

- ❖ 与中国人相比，欧洲白种人、美洲白种人、黑人乙醛脱氢酶变异的几率很小，因此大部分人的酒精都能顺利代谢；
- ❖ 多数黄种人ADH为 $\beta 2 \beta 2$ 型，而白种人为 $\beta 1 \beta 1$ 型，黄种人饮酒后体内乙醛积蓄的速度远快于白种人；白种人几乎全部都有ALDH1和ALDH2，而黄种人50%仅有ALDH1。



药物转运体基因多态性



药物转运体在药物跨膜转运中的作用

药物转运体基因多态性

P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)

❖ ATP依赖膜蛋白。能将细胞内的异物和外源性的化合物包括药物转运到胞外。P-糖蛋白最早在肿瘤细胞中发现，它可以导致肿瘤细胞对抗癌药物出现多药耐药现象。

❖ 基因定位：7q21.1，由*MDR1*基因编码

❖ 分子量：170 KD

❖ 作用底物：较为广泛，包括多种抗肿瘤药、抗生素、心血管系统药、强心苷类、 β -受体阻滞药等

❖ 基因多态性：48个SNPs，有种族差异

❖ 对药物作用的影响：

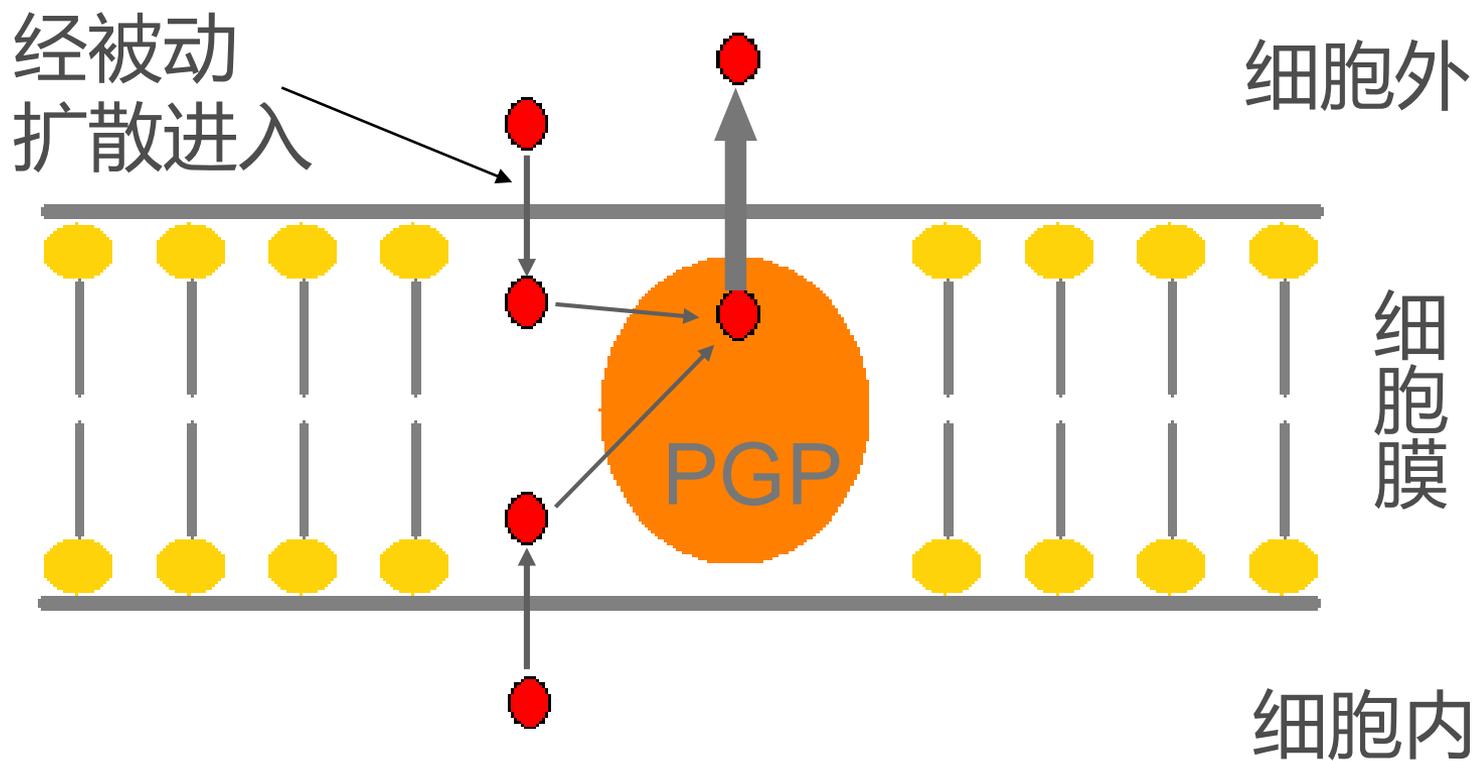
*MDR1*3435 TT基因型 — 地高辛 吸收的AUC高

*MDR1**2 — 依立替康 (肾脏清除率比野生型 *MDR1**1明显降低)



P-糖蛋白 (PGP)

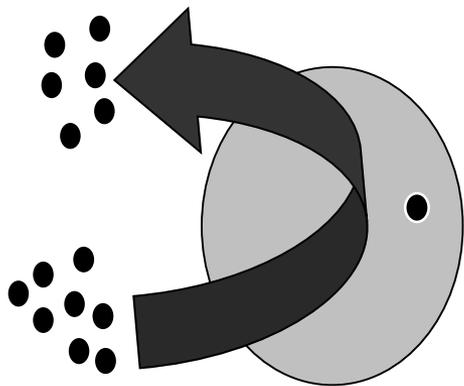
将药物主动转运出细胞膜



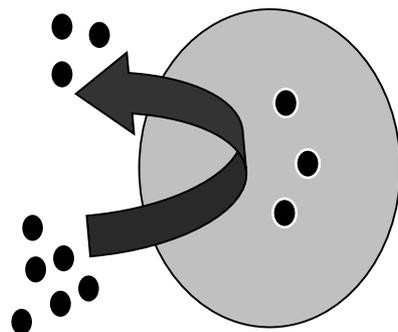
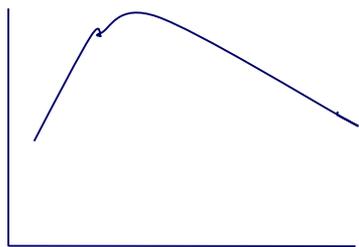
● = 亲脂性药物

P-糖蛋白 (PGP)

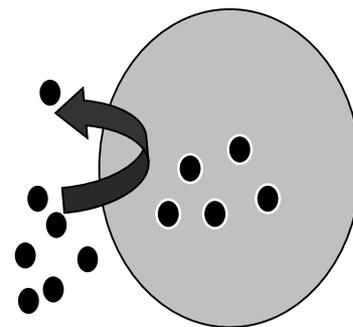
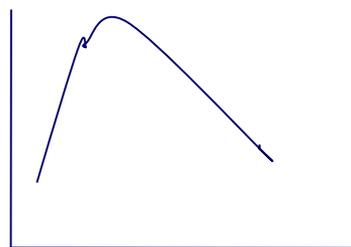
MDR13435位突变对药物转运功能的影响



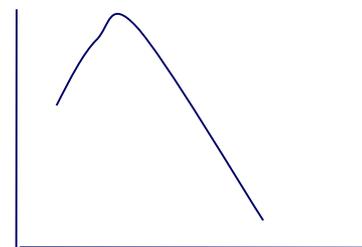
CC基因型



CT基因型



TT基因型



药物转运体基因多态性

有机阴离子转运体

(organic anion-transporting polypeptide, OATP)

❖将有机阴离子摄入近端肾小管。OAT转运的底物主要为抗病毒药物。

OAT通过影响药物的**肾脏排泄**而影响药物的药代动力学过程。

❖家族成员：11个

❖功能：转运多种内源物（如甲状腺激素、类前列腺素）和外源物（如心血管系统药、非甾体类肌松药）

❖基因多态性对药物作用的影响：

OATP1B1：*OATP1B1**5—普伐他汀清除率下降

OATP1B1：521T突变—瑞格列奈的AUC增加



药物转运体基因多态性

有机阳离子（organic cation transporter, OCT）

❖是肝脏摄入有机阳离子的重要转运体，其基因变异可能会影响底物的生物利用度。

❖主要家族成员：3个

❖功能：转运多种药物（如抗组胺药、抗心率失常药、 β 受体阻断剂）和内源性生物胺。

❖基因多态性对药物作用的影响：

OCT1：P283L和R287G可导致转运功能完全丧失

OCT1：P341L转运效能显著下降



第三节

遗传因素对药效学的影响



药物效应酶的基因多态性

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶

(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G-6-PD)

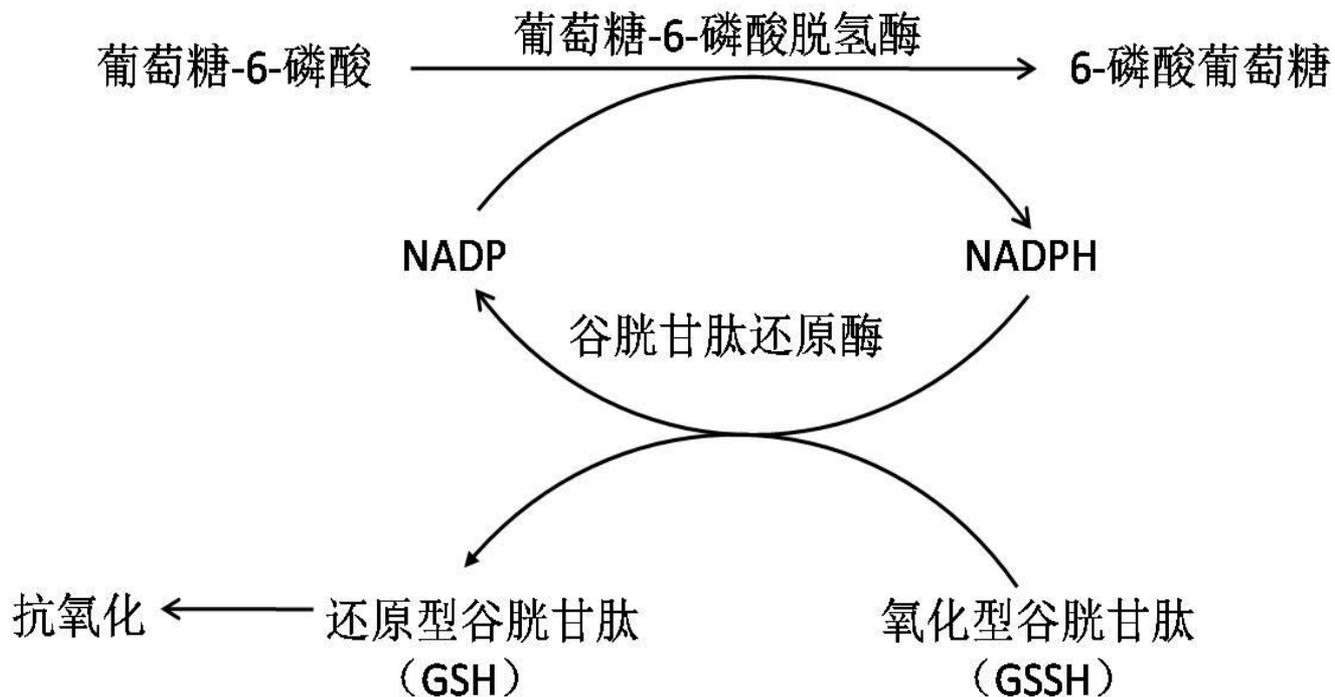


图1 磷酸戊糖旁路代谢与谷胱甘肽保护作用

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶

❖等位基因：在X染色体长臂，长20 kb，含一个长1548 bp的编码序列，表现多态性，有种族差异

❖对药物的影响：

G6PD缺陷是人类一种最常见的遗传性酶异常，可引起溶血性贫血。

如服用某些药物（如抗疟药、解热镇痛药、抗菌药）和食物（新鲜蚕豆）后，可出现急性溶血



药物效应酶的基因多态性

维生素K环氧化物还原酶

(vitamin K epoxide reductase, VKOR)

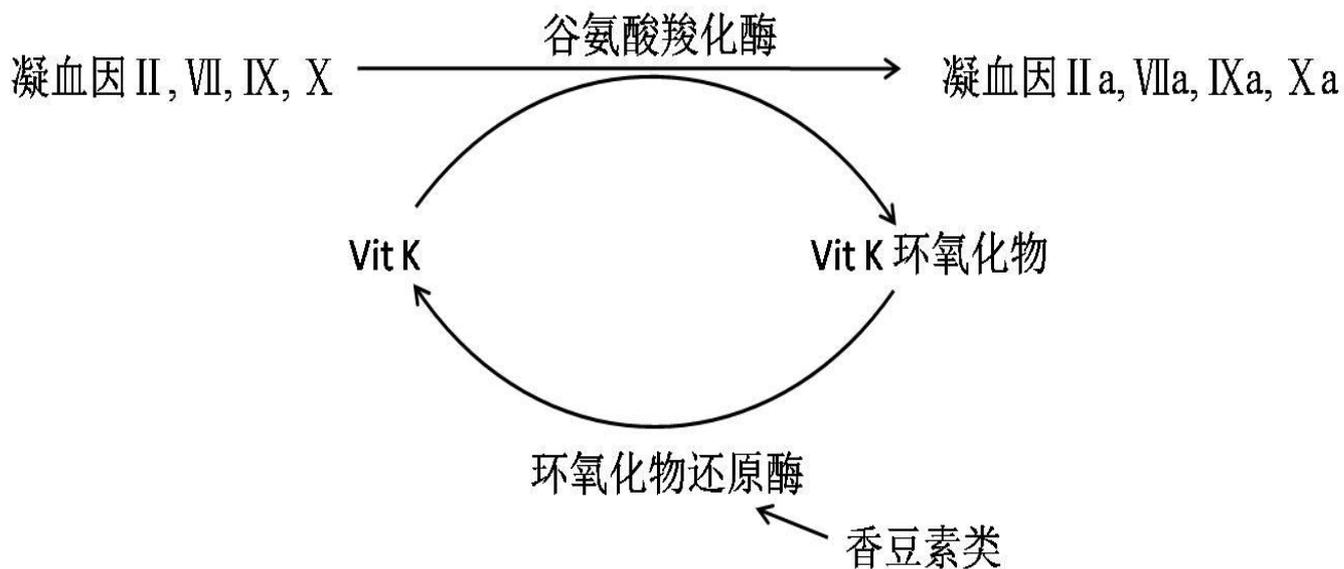


图10-2 香豆素类药物的抗凝作用

维生素K环氧化物还原酶

VKORC1基因（主要亚单位）

❖ 基因定位：16q11.2，全长约4kb

❖ 基因多态性

常见：C1173T、G3730A、G-1639A

G1639A与C1173T存在连锁不平衡效应

有种族和个体差异

❖ 对药物作用的影响：

1) 可出现香豆素类耐受（属常染色体显性遗传）

某些个体维生素K环氧化物还原酶发生变异，对香豆素类抗凝药的亲和力降低，因而对华法林等香豆素类抗凝药耐受

2) 影响华法林的用药剂量



药物受体基因多态性

β_1 肾上腺素受体 (β_1 adrenergic receptor)

❖ 基因定位：10q24-26，全长2.4 kb

❖ SNPs 位点：> 18个，11个置换，7个颠换

❖ 基因多态性：A145G、G1165C

❖ 对药物作用的影响

β_1 受体阻滞剂抗高血压病的治疗效果与Ser49Gly及Gly389Arg多态性的单倍体有关

β_1 肾上腺素受体单倍体可作为美托洛尔抗高血压疗效的预测指标



药物受体基因多态性

β_2 肾上腺素受体 (β_2 adrenergic receptor)

❖ 基因定位：5q31-32，全长1.8 kb

❖ SNPs 位点：9个

❖ 氨基酸多态性：Arg16Gly、Glu27Glu、Thr164Ile

❖ 对药物作用的影响

Arg16Gly多态性与受体的调节功能有关：促进 β_2 受体下调

a. 与疾病发生有关（Gly16受体与重症哮喘发生有关）

b. 与药物效应的个体差异有关（对沙丁胺醇的敏感性）

Glu27Glu：拮抗 β_2 受体下调

Thr164Ile：使 β_2 受体与一些激动剂的亲和力下降，也影响受体与腺苷环化酶的耦合



药物受体基因多态性

AT₁受体

❖ 基因定位：3q21-25，全长55 kb，有5个外显子，编码含359个氨基酸残基的受体蛋白

❖ SNPs 位点：5个，

T573C、A1062G、A1166C、G1517T、A1878G

❖ 对疾病及药物作用的影响

A1166C突变与高血压的发病显著相关；A1166C等位基因是高血压发病的危险因素；A1166C多态性与洛沙坦抑制高血压心脏病胶原蛋白形成有关



药物受体基因多态性

P2Y12 受体

❖ 基因定位：3q24-25

❖ SNPs 位点：5个

❖ 对药物作用的影响

P2Y12 基因多态性被认为是氯吡格雷（抗血小板药物）抵抗的机制之一



第四节

遗传药理学和临床合理用药



主要内容

- ❖ 临床药物治疗个体化
- ❖ 新药研制和开发



临床药物治疗个体化

❖根据个人的遗传信息，在正确的时间，应用正确的药物，给予正确的病人（the right drug for the right person at the right time）

❖改变“一药盖全，千人一量”的用药模式，向“量体裁衣、因人施药”新用药模式转变。

1.针对病人基因型选择合适的药物：可待因

2.针对病人基因型选择个体化用药剂量：普罗帕酮、华法林

3.早期发现疾病的遗传性易感因子，及早预防发病和采取有效措施



新药研制和开发

- ❖ 开发针对性强，对特定疾病和特定人群更安全、更有效的药物；
- ❖ 发现药物新作用靶点，开辟新药设计新途径；
- ❖ 提高新药研究与开发的效率；
- ❖ 改善药物开发和新药临床试验过程；
- ❖ 提高新药研制的成功率；
- ❖ 降低新药开发成本和医疗费用；
- ❖ 减少受试人群数量





第四节

遗传药理学的研究方法



主要内容

- ❖ 临床观察
- ❖ 人群调查研究
- ❖ 双生子研究
- ❖ 家谱研究
- ❖ 动物模型
- ❖ 细胞学研究
- ❖ 酶蛋白和受体分子水平的研究
- ❖ 遗传多态性
- ❖ 基因克隆和DNA重组



临床观察

- ❖ 全身麻醉药引起体温升高
- ❖ 琥珀胆碱引起长时间呼吸停止
- ❖ 对香豆素类抗凝血药的耐受性
- ❖ 别嘌呤醇诱发痛风性关节炎

在很多情况下这种不正常的药物反应是由于等位基因变异在单一基因位点 (genetic locus) 而引起的。



人群调查研究

❖人们在临床实践中发现药物效应或代谢个体差异的基础上进行人群调查研究，可初步确实个体间差异是否存在遗传因素的影响。一般通过测定血、尿、唾液等生物样品中原形药和其代谢物的浓度，求得原形药物浓度 / 代谢物浓度的比值，即代谢比值（metabolic ratio, MR），或测定不同个体对药物反应的程度后，制作分布频率曲线图。



双生子研究

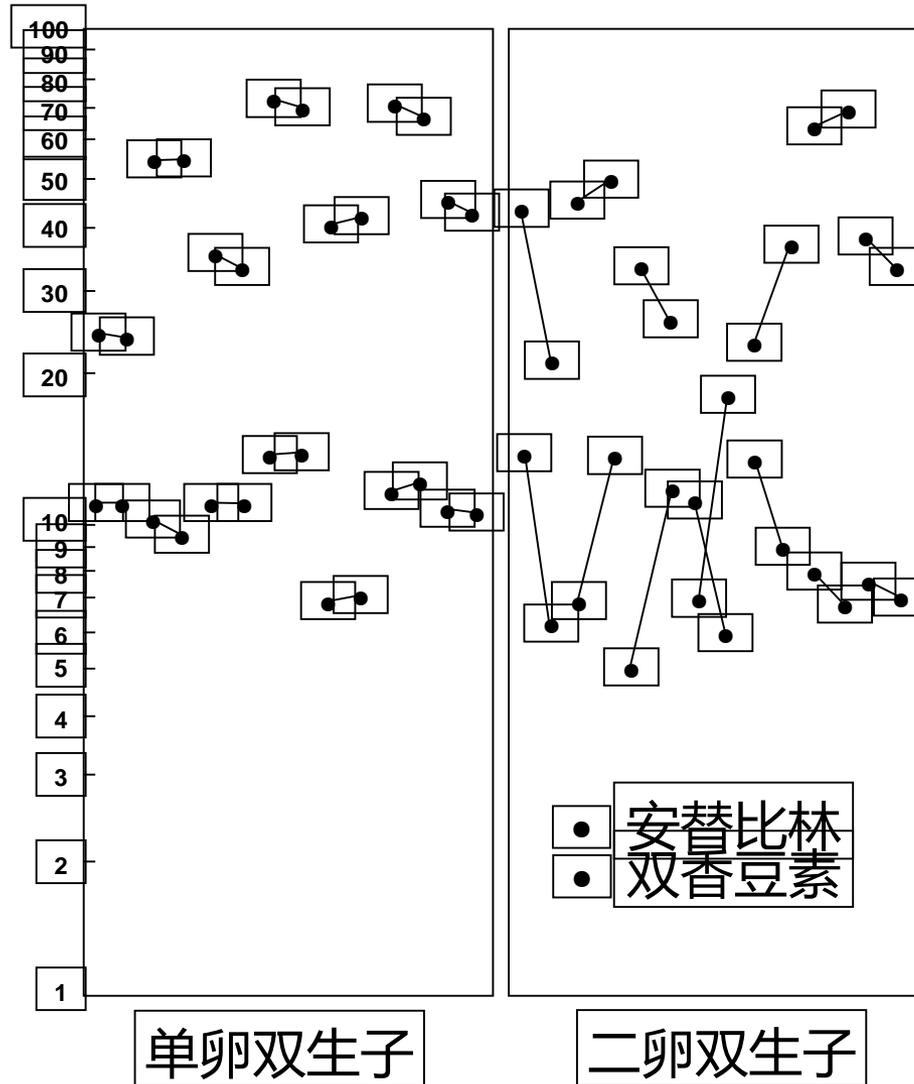
❖通过测定同卵双生子(monozygotic twin)和异卵双生子(dizygotic twin)的药物浓度或药物反应进行研究，一般规律是同卵双生子的药物代谢速度往往十分相似，而异卵双生子间可出现明显的差异。

❖双生子研究方法提供了区分环境与遗传因素在药物反应中作用的理想模式，是评价遗传因素对药物代谢差异影响的过筛性研究。



双生子研究

安替比林和双香豆素在同卵双生子和异卵双生子中的消除半衰期



家谱研究

❖家谱研究是确定遗传因素影响的重要步骤。在双生子研究的基础上一旦发现弱代谢者（或异常反应者）后可以进行家谱研究，即对其父母、子女或兄弟姐妹直系亲属进行研究，这样大致可以确定遗传因素在药物不同表型差异中的主要作用及其遗传的方式。



遗传系数 (heredity coefficient) / 遗传力 (heritability)

❖ 遗传因素产生的影响程度。区别遗传因素与后天环境因素对个体及种族的药物反应和药物代谢差异的影响。根据同卵双生子的遗传变异最小而异卵双生子的遗传变异性较大，按下列公式表示：

$$h^2 = \frac{\text{异卵双生子间方差} - \text{单卵双生子间方差}}{\text{异卵双生子间方差}}$$

式中h表示遗传系数，其范围为0 - 1。0表示没有遗传的因素或微不足道，而1表示完全受遗传因素影响。



遗传系数 (heredity coefficient) / 遗传力 (heritability)

❖ 苯巴比妥的遗传系数为0.99。香豆素、安替比林、保泰松、乙醇、去甲替林的遗传系数在0.88和0.98之间，表明这些药物的药理学特点与遗传因素关系密切。



动物模型

❖ 遗传药理学上的许多疾病可以在很多种动物中表现出来，为研究药物代谢动力学和药效学提供了可靠的模型。

- 华法林耐药性大鼠
- 对化学性致癌易感的小鼠
- 乙酰化多型性家兔
- 先天性高胆红素血症（EHBR）大鼠



细胞学研究

❖ 遗传药理学上的许多疾病可以在很多种动物中表现出来，为研究药物代谢动力学和药效学提供了可靠的模型。

- 华法林耐药性大鼠
- 对化学性致癌易感的小鼠
- 乙酰化多型性家兔
- 先天性高胆红素血症（EHBR）大鼠



酶蛋白和受体分子水平的研究

- ❖ 药酶、受体功能水平上的探讨：药酶、受体对药物亲和力降低（ K_m 增加）；最大反应速率降低（ V_{max} ）下降；反应的立体选择性改变。
- ❖ DNA / RNA水平的研究：基因删除、插入或重新排列；基因转录缺损，RNA顺序或RNA稳定性异常。



表型分型

❖通过检测个体的代谢能力来间接分析基因变异。选择某些药物代谢酶的特定底物作为探针药物，给受试者口服之后收集一定时间的血样或尿液，采用HPLC等手段分离测定血（尿）中原型药物和代谢物，计算原型药物/代谢物摩尔浓度比值(MR)，依据一定的分界点（antimode）将受试者区分为慢代谢(PM)、中代谢(IM)、快代谢(EM)和极快代谢者(UM)。

❖可直观地反映出受试者对某些药物在体内代谢的快慢程度。

1. 右美沙芬 - CYP2D6酶的表型测定
2. 美芬妥英 - 美芬妥因羟化酶 (CYP2C19)的 表型测定
3. 咖啡因 - N-乙酰化酶 (NAT2)的表型测定



基因分型

- ❖通过提取受试者DNA而直接分析基因变异，可以快速、准确地诊断出有药物代谢或受体活性异常的个体，且结果终身不变。目前常用的方法有聚合酶链反应（PCR）和限制性片段长度多态性分析（RFLP）。
- ❖直接测定个人的基因信息；损伤性较小；不受合并用药、激素水平和疾病状态的影响
- ❖特定的基因型：功能意义不明确；成本高



案例

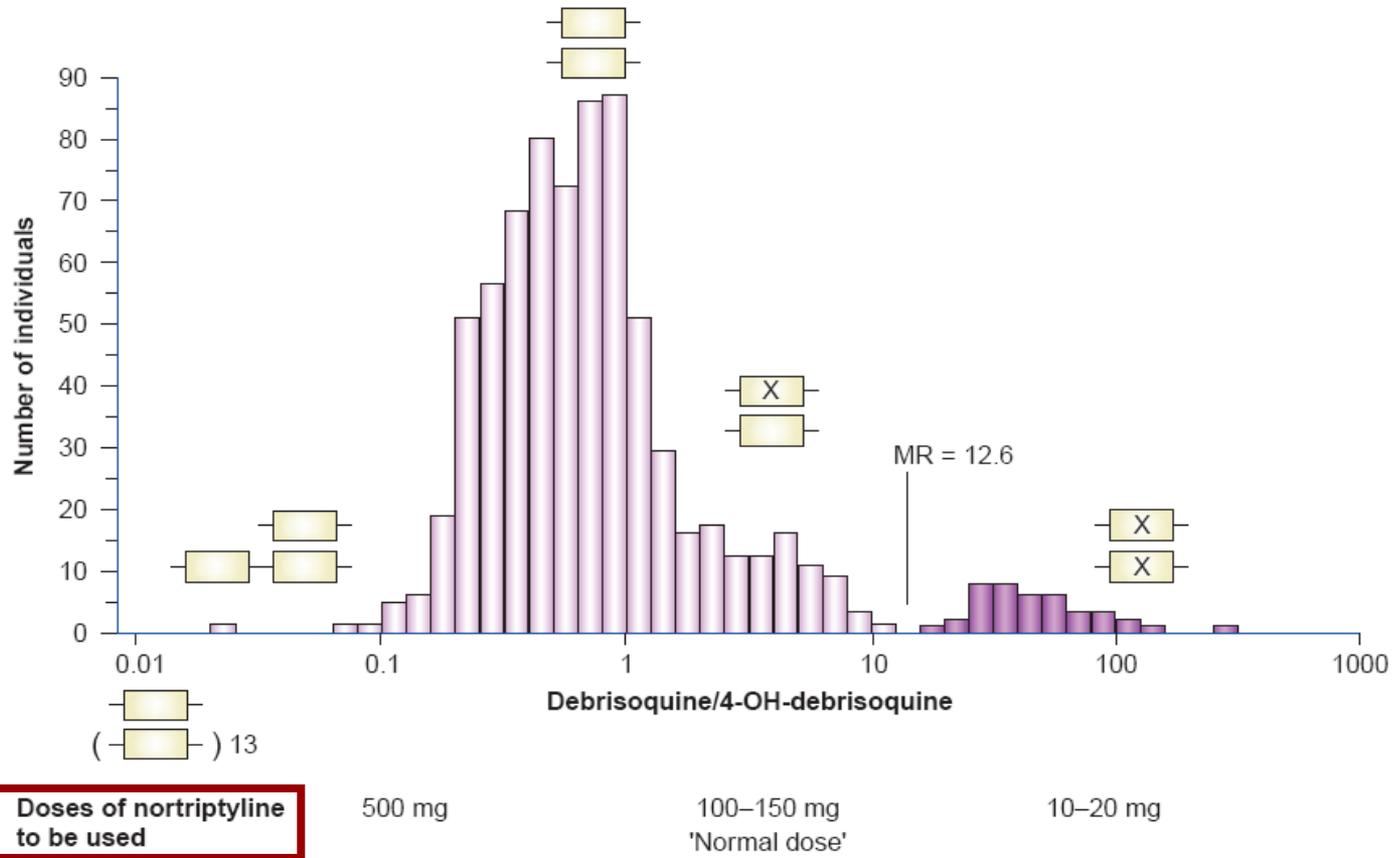


Case

It is May of 1975. Five interns at St. Mary's Hospital Medical School in England are taking part in a study of the effects of debrisoquin, an antihypertensive drug in use at the time. Blood pressure cuffs and containers for urine samples are arrayed nearby as each volunteer takes a single 40 mg pill. An hour passes without incident. Then one of the volunteers, a pharmacologist named Robert Smith, begins to feel dizzy and is unable to stand. Blood pressure measurements show severe orthostatic hypotension (70/50 mm Hg). Dr. Smith has to lie down to avoid syncope. Dr. Smith's symptoms gradually resolve, but he still has after-effects 2 days later. By contrast, his colleagues all feel fine the entire time. Once Dr. Smith feels better, he joins in his colleagues' intellectual interest in his disquieting experience.

案例

Figure 1. Distribution of the urinary debrisoquine metabolic ratios with schematic representation of *CYP2D6* genotypes, and tentative dosage adjustments for nortriptyline depending on the genotype.



A cross in the allele indicates a detrimental mutation in the allele.

MR: Metabolic ratio.

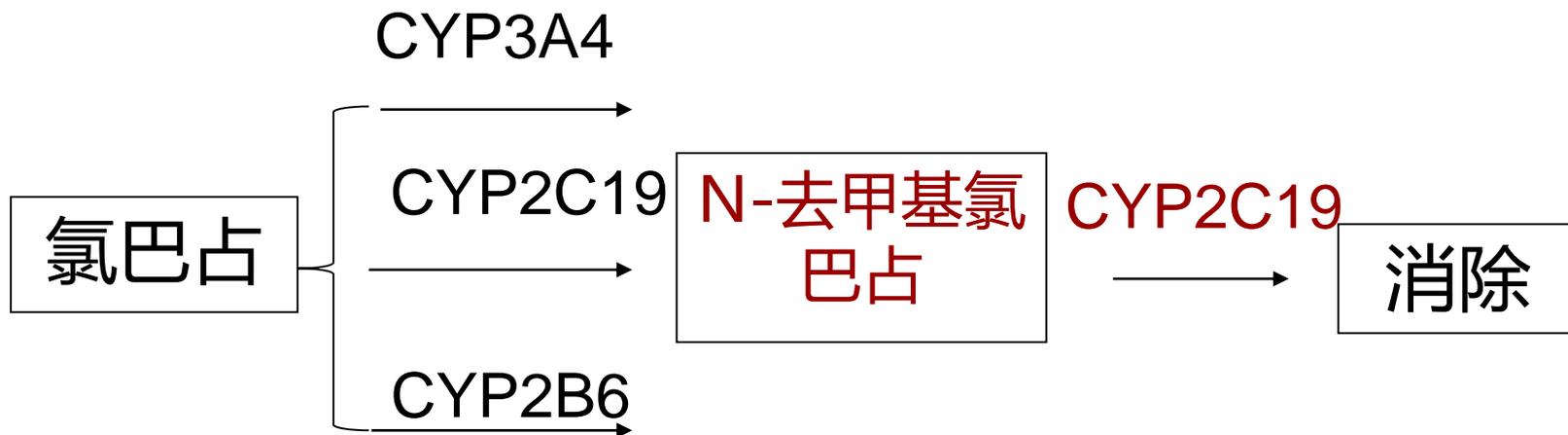
Reproduced from Bertilsson L, Dahl ML, Dalen P, Al-Shurbaji A: Molecular genetics of *CYP2D6*: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 53(2), 111-122 (2002) with permission.

讨论点

- 1.在上述案例中，为什么其中的一个自愿者服药后出现异常现象，其影响因素是什么？结合图1进行解释和说明。
- 2.请说明去甲替林剂量调整的依据。



氯巴占代谢



心血管系统讨论题

1. 目前你们所知的抗高血压药物临床应用情况如何？怎样治疗才是合理应用？每一个药物的主要特点是如何了解的？
2. 为什么作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物是目前治疗心力衰竭的一线药？
3. β 受体阻断药治疗心力衰竭作用特点及机制是什么？临床应用应注意哪些方面？

