



Chapter 5

Pharmacogenetics

遗传药理学



学习目标

- 1. 掌握遗传药理学的任务和研究内容；遗传因素对药动学和药效学的影响；**
- 2. 熟悉遗传药理学的研究方法；肿瘤化疗、抗精神病药物和心血管疾病治疗的遗传药理学；**
- 3. 了解遗传药理学的发展和药物基因组学。**



第一节 概述

- 遗传药理学的发展
- 药物基因组学
- 遗传药理学的任务和研究内容
- 遗传药理学研究方法



一、遗传药理学的发展

- 遗传药理学的概念

是研究遗传因素（基因变异）与药物反应关系的一门学科。

是药理学和遗传学的交叉学科。



一、遗传药理学的发展

- **1953年DNA**双螺旋结构理论问世
- **1956年**人类染色体被显影，染色体数被确定
- **1957年Motulsky**认为机体对药物的异常反应有时是由于遗传决定的酶缺损而引起的
- **1959年Vogel**首先创用“遗传药理学”这一名词。
- **1963年Williams**提出两相酶参与药物体内代谢，继而提出药物代谢酶具有多态性



二、药物基因组学

- 药物基因组学（**pharmacogenomics**）

是研究人类基因遗传特征对药物反应影响的一门新兴学科。

应用人类**DNA**序列及其变异开发和应用药物，运用遗传信息预测药物在个体患者或特定人群中的疗效和安全性。



二、药物基因组学研究的内容

- ①人类基因组的全貌以及个体之间的差异；
- ②单核苷酸多态性的分布及其对生理功能的影响；
- ③单核苷酸多态性及其组合对个体之间药物作用差异的影响；
- ④药物对基因表达的影响；
- ⑤基因组学在发现药物作用靶标和研发新药中的应用；
- ⑥基因组学在个体给药方案研究中的应用。



三、遗传药理学的任务

遗传药理学的任务是阐明遗传在机体对药物反应个体变异中的作用，特别是着重运用基因组顺序和顺序变异的信息来阐明药物反应个体差异的发生机制。



三、遗传药理学的研究内容

- ①阐明遗传变异在药物代谢和反应差异中的作用和机制；
- ②阐明基因调控的大分子变异的机制与临床意义；
- ③查找与药物反应变异相关新基因，包括编码药物代谢酶、药物转运蛋白、药物受体等蛋白的新基因；
- 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；



三、遗传药理学的内容

- ⑤阐明人类基因组计划发现的**SNP**中与药物有关的**SNP**及其对药物作用的影响；
- ⑥阐明药物反应蛋白和相关基因在疾病发生中的作用；
- ⑦阐明药物对基因的影响，遗传缺陷的药物和基因治疗。



四、遗传药理学研究方法

1. 人群调查研究

人们在临床实践中发现药物代谢和药物效应存在个体差异的基础上进行人群调查研究。

2. 双生子研究

通过测定同卵双生子和异卵双生子的药物浓度或药物反应进行研究，是评价遗传因素对药物代谢差异影响的过筛性研究。



四、遗传药理学研究方法

3. 家谱研究

确定遗传因素影响的重要步骤。

4. 细胞学研究

应用人体血淋巴细胞、单核细胞、头发毛囊、皮肤和胎盘进行研究，并分析其表型。



四、遗传药理学研究方法

5. 分子水平研究

在酶蛋白/受体、**DNA/RNA**水平上进行研究，探讨酶蛋白和受体遗传变异对药物代谢及效应的影响，阐明遗传变异对药物代谢和效应影响的分子机制。



第二节 遗传因素与临床用药

一、遗传因素对药动学的影响

对药物吸收、转运、代谢的影响

二、遗传因素对药效学的影响

1. 药物受体

2. 离子通道

3. 酶

4. 药物耐受性

5. 其他



（一）对药物吸收的影响

- 幼年恶性贫血：由于遗传缺陷导致胃黏膜缺乏内因子，消化道吸收维生素**B₁₂**障碍，因此幼年恶性贫血患者治疗时应注射维生素**B₁₂**；
- 先天性叶酸吸收障碍：与二氢叶酸还原酶、甲酰四氢叶酸还原酶、四氢叶酸甲基转移酶等缺陷有关。



（二）对药物转运的影响

- 药物转运蛋白控制药物的吸收、分布和消除。
 - **P-糖蛋白（P - glycoprotein, P-gp）和多药耐药基因(multidrug resistance gene 1, MDR1)**的蛋白产物都是能量依赖性溢出泵，使底物从细胞内溢出。 **P-gp** 和**MDR1**具有多态性
- P-糖蛋白的表达是影响许多药物吸收的重要因素，也与肿瘤的耐药有关。**



（三）对药物代谢的影响

药物代谢酶多态性，可影响底物药物的作用强度和时时间、不良反应和毒性。

涉及多种酶，包括细胞色素**P₄₅₀**（**cytochrome P₄₅₀**，简称**CYP**）超家族、乙醛脱氢酶、乙醇脱氢酶、脂酶、环氧化酶、**N**-乙酰基转移酶、二氢嘧啶脱氢酶、巯嘌呤甲基转移酶、酚磺酰基转移酶等。



1. 细胞色素P₄₅₀多态性

CYP为一类亚铁血红素-硫醇盐蛋白的超家族，在哺乳动物主要存在微粒体和线粒体中，在人类有功能意义的约有**50种**。

人类肝中与药物代谢有关的**CYP**主要是**CYP1A1、1A2、2C9、2C19、2D6、2E1及3A4等**。



人类部分CYP和底物药物

CYP	底物药物
CYP1A1	苯并芘、卡波罗孟等
CYP1A2	对乙酰氨基酚、非那西丁、茶碱、利多卡因、维拉帕米、丙咪嗪等
CYP2C9	双氯芬酸、布洛芬、苯妥因、甲苯磺丁脲、华法林等
CYP2C19	地西洋、蔡普生、普萘洛尔、奥美拉唑、甲苯磺丁脲、双氯芬酸、布洛芬等
CYP2D6	地昔帕明、去甲替林、阿米替林、氯氮平、美多洛尔、美西律、噻吗洛尔等
CYP2E1	乙醇、氯唑沙宗、氟烷、恩氟烷、异氟烷、七氟烷、甲氧氟烷等 对乙酰氨基酚、胺碘酮、红霉素、环孢素、氢化可的松、咪康唑、地西洋、咪
CYP3A4	达唑仑、维拉帕米、利多卡因、硝苯地平、尼群地平、洛伐他汀、阿芬太尼、 三唑仑、奥美拉唑、特非那定、阿司咪唑、炔雌醇、黄体酮、睾酮、奎尼丁等



2. *N*-乙酰基转移酶多态性

N-乙酰基转移酶代谢的药物有异烟肼、吡屈嗪、普鲁卡因胺、氨鲁米特、咖啡因、硝西泮、氯硝西泮和一些磺胺类等药物

人群中存在快乙酰化者和慢乙酰化者，其发生率存在种族差异，*N*-乙酰基转移酶的生成由常染色体等位基因所控制。

异烟肼乙酰化多态性影响临床抗结核病治疗的疗效和神经病变及肝损害的发生率。异烟肼、吡屈嗪和普鲁卡因胺的慢乙酰化者易发生系统性红斑狼疮。



3. 乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶多态性

乙醇在人体内主要被乙醇脱氢酶（**ADH**）和乙醛脱氢酶（**ALDH**）催化代谢，乙醇在体内的消除速率主要与该两酶的活性有关。

乙醇的代谢存在个体差异和种族差异，白种人对乙醇的耐受性较高。

白种人兼有**ALDH1**和**ALDH2**调控乙醛脱氢酶，而中国人缺乏**ALDH2**，乙醛的消除速率偏低，乙醛消除速度缓慢，故饮酒时较白种人易发生酒精中毒。



4. 过氧化氢酶缺陷

正常人使用双氧水消毒创面时产生大量气泡，清除坏死组织，创面呈现鲜红色。但在过氧化氢酶缺陷者的创面不产生气泡，创面呈黑色，易口腔感染和患齿槽溃疡等疾病。



5. 二氢嘧啶脱氢酶缺陷

二氢嘧啶脱氢酶（**DPD**）在体内参与尿嘧啶、胸腺嘧啶和**5-氟尿嘧啶（5-FU）**的代谢，当该酶活性低下时，**5-FU**可引起严重的毒性反应。



6. 水解代谢缺陷

假性胆碱酯酶缺陷属常染色体隐性单基因性遗传缺陷。

琥珀胆碱在体内可迅速被血浆中假性胆碱酯酶水解而失活，其肌肉松弛作用仅能维持几分钟。假性胆碱酯酶缺陷者使用琥珀胆碱，其骨骼肌松弛作用可持续几小时，易引起呼吸麻痹，导致死亡。

受水解代谢缺陷影响的药物还有可卡因、普鲁卡因、阿司匹林和海洛因等药物。



7. 甲基转移酶缺陷

- 儿茶酚胺氧位甲基转移酶（**COMT**）催化肾上腺素、去甲肾上腺素和儿茶酚胺类药物的氧位甲基化
- **COMT**分为高活性和低活性两种。
- 红细胞**COMT**变异属常染色体隐性遗传，且与其他组织该酶活性变异是一致的。



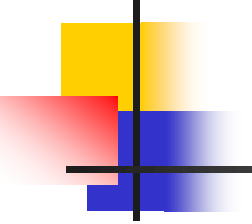
二、遗传因素对药效学的影响

(一) 药物受体

- **β 受体基因多态性**

患者支气管平滑肌上的 β 受体数目少，或对 β 受体激动药的敏感性降低，导致 β 受体激动药治疗哮喘效果差；

- 多巴胺受体基因多态性影响多巴胺和抗精神病药物的作用；

- 
- 血管紧张素Ⅱ的**1**型受体（**T₁-R**）基因多态性，使有的机体对缩血管药的反应性增强，也影响血管紧张素转化酶和钙通道阻滞药的作用；
 - **5**-羟色胺受体基因多态性改变了氯氮平的作用；
 - 磺酰脲类受体基因多态性影响**2**型糖尿病患者对磺酰脲类降糖药物的反应性。



（二）离子通道

Q-T间期延长综合征（LQTS）

是由基因缺陷引起的心肌复极异常的疾病，心电图**Q-T**间期延长，发生心律失常，易出现恶性心律失常而晕厥或猝死。



(三) 酶

1. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G-6-PD) 缺陷

当**G-6-PD**缺乏时，**NAPDH**生成减少，**GSSG**蓄积，具有氧化作用的药物，如阿司匹林、伯氨喹及磺胺类药物就可使红细胞膜上的巯基氧化，红细胞膜破坏，产生溶血现象。



2. 高铁血红蛋白还原酶缺陷

高铁血红蛋白还原酶缺陷患者，特别在接触硝酸酯类药物时，体内高铁血红蛋白蓄积，组织缺氧，出现发绀症状。

3. 谷胱甘肽还原酶缺陷

谷胱甘肽还原酶缺陷引起**GSH**减少，使用具有氧化作用的药物也能引起溶血。谷胱甘肽还原酶缺陷属常染色体显性遗传缺陷。



4. δ -氨基乙酰丙酸（**DALA**）合成酶活性增加

卟啉症是在常染色体显性遗传变异的影响下，**ALA**合成酶活性增加的结果，表现为腹痛、肌麻痹和精神症状。

5. 亚甲基四氢叶酸还原酶（**MTHFR**）缺陷

酶的罕见点突变造成该酶完全失活，引起严重智力发育迟缓和早发的心血管疾病。



6. 羟甲基戊二酰辅酶A还原酶（HMG-CoA还原酶）缺陷

HMG-CoA还原酶是肝细胞合成胆固醇过程中的限速酶，是他汀类药物直接作用的靶酶，抑制该酶的活性，即能有效地减少内源性胆固醇的合成。



（四）药物耐受性

1. 双香豆素耐受性

- 许多凝血因子在肝中合成需要维生素K参与，凝血因子谷氨酸残基 γ -羧化，维生素K转变为环氧化物而失活。
- 正常人肝中维生素K环氧化物还原酶能使维生素K环氧化物还原而恢复活性。
- 对香豆素类耐受者维生素K还原酶变异，与香豆素类的亲和力降低。
- 属常染色体显性遗传。



2. 其他药物耐受性

- 抗维生素**D**佝偻病对维生素**D**耐受，此病患者需用极大剂量的维生素**D**（比常用量大**1000**倍）才能有效；
- 胰岛素**A**型受体病患者对胰岛素耐受；
- 原发性雄激素耐受性综合征主要对雄激素耐受。



（五）其他影响

某些个体应用氟烷、甲氟烷和琥珀胆碱时出现恶性高热，皮质激素引起青光眼，氟烷引起肝炎，氯霉素引起再生障碍性贫血，这些都可能与遗传因素有关。



第三节 抗肿瘤药的遗传药理学

遗传因素影响抗肿瘤药物的药动学和药效学。

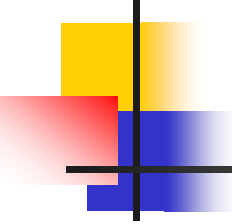
- 细胞膜上药物转运体变异
- 与药物代谢相关的酶活化或失活
- 与药物作用相关的靶蛋白表达量和功能改变
- 药物作用的靶分子下游信号转导蛋白的表达和功能改变
- **DNA**修复系统变化
- 识别细胞损伤和启动或抑制细胞凋亡的信号通路的完整性改变。



一、巯嘌呤

巯嘌呤（**6-MP**）主要用于急性淋巴细胞性白血病治疗。

- 巯嘌呤甲基转移酶（**TPMT**）是**6-MP**重要的代谢酶，且**TPMT**活性个体差异明显，
- 研究表明，**TPMT**中等活性和较低活性的患者只能接受**6-MP**常规化疗剂量的**10%~50%**

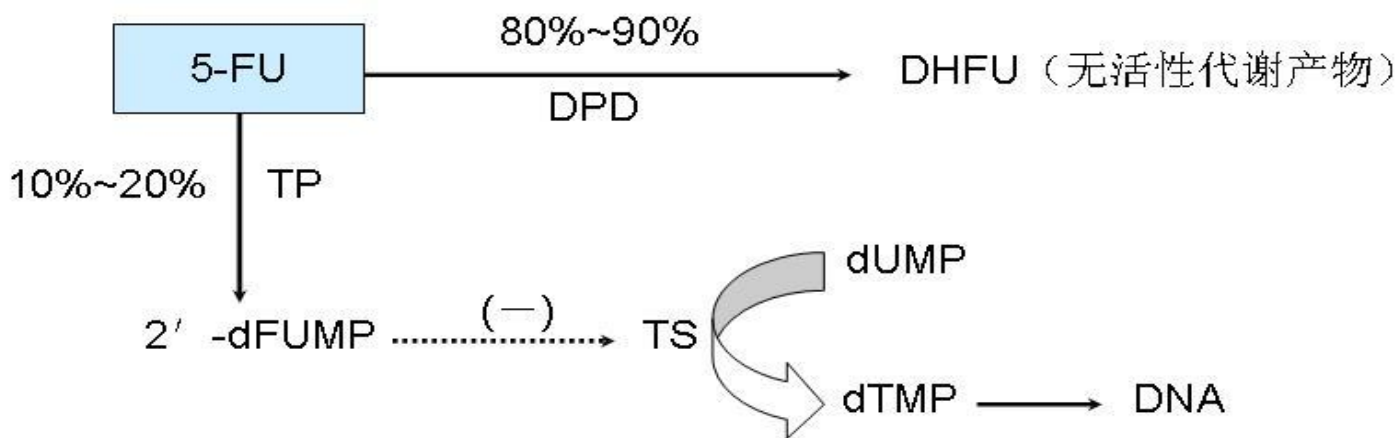
- 
-
- **TPMT**活性中等和活性缺陷者骨髓抑制的风险性增加。
 - 临床上在使用**6-MP**治疗急性淋巴性白血病时，可以通过**TPMT**基因检测，制订合理给药方案，预测疗效和毒性。



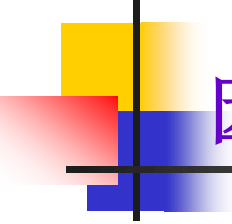
二、氟尿嘧啶

氟尿嘧啶（**5-FU**）是尿嘧啶**5**位的氢被氟取代的衍生物。

- 是目前临床应用最广泛的抗肿瘤药物，对消化系统癌（如食管癌、胃癌、肠癌、胰腺癌和肝癌等）及乳腺癌疗效较好；对宫颈癌、卵巢癌、绒毛膜上皮癌、膀胱癌、头颈部肿瘤也有效。
- 骨髓抑制和消化道反应明显。



5-FU的代谢和效应



不同患者用**5-FU**疗效和毒性明显差别，遗传因素是导致个体差异的主要原因之一。

遗传因素包括编码代谢酶**DPD**和药物作用的靶标蛋白**TS**的基因变异，造成**DPD**和**TS**的表达改变。上述遗传变异也影响**5-FU**的前药的疗效和毒性。

- **DPD**活性降低可导致**5-FU**严重毒性反应
- 研究表明**TS**蛋白过表达可引起**5-FU**耐药。



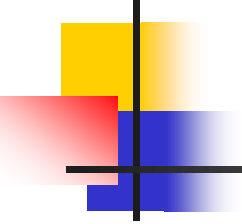
第四节 抗精神病药的遗传药理学

- 抗精神病药主要用于治疗精神分裂症，其作用机制主要阻断脑内的多巴胺（**dopamine, DA**）受体和**5-羟色胺（5-HT）**受体
- 临床使用药物根据化学结构分为：吩噻嗪类（如氯丙嗪）、硫杂蒽类、丁酰苯类和其他类。



一、抗精神病药不良反应的遗传药理学

长期使用抗精神病药后，患者出现一种特殊而持久的运动障碍，表现为口-面部不自觉的刻板运动如吸吮、舔舌、咀嚼等，以及广泛舞蹈样手足徐动症，称为迟发性运动障碍（**tardive dyskinesia, TD**）

- 
- **CYP1A2**是氯氮平、奥氮平和氟哌啶醇等抗精神病药物的主要代谢途径之一。
CYP1A2具有多态性，研究报告
CYP1A2*1F变异与药物引起的迟发性运动障碍不良反应有关。
 - 研究结果提示迟发性运动障碍与多巴胺基因有关。



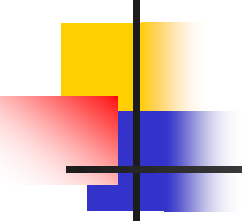
二、遗传因素对氯氮平药动学的影响

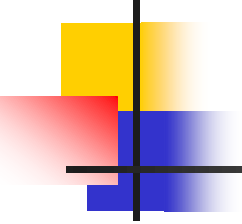
- 氯氮平的临床疗效具有明显的差异，有的患者的阳性及阴性症状均可完全缓解，有的患者无效，有的患者可以产生严重的不良反应。



二、遗传因素对氯氮平药动学的影响

- 临床研究指出：氯氮平的最佳有效剂量存在巨大的个体差异，范围为**50~900mg/d**。
- 其生物利用度及清除率存在巨大的变异，氯氮平血药浓度的个体差异在长期治疗中可高达**45**倍。

- 
-
- 氯氮平被几种亚型的肝药酶所代谢，主要有**CYP1A2**。
 - 研究结果提示**CYP1A2**及其调节因子的基因多态性导致了氯氮平治疗效果的波动性。

- 
- 氯氮平与**D4**受体具有高亲和力，主要是选择性阻断中脑-边缘通路和中脑-皮质通路的**D4**受体，还与阻断**5-HT2A**受体、协调**5-HT**和**DA**系统平衡有关。
 - **D4**受体基因具有高度多态性，且主要分布于脑额叶前部皮质（该区域与精神分裂症的认知功能紊乱有关）。



三、遗传因素对氯氮平药效学的影响

- **5-HT**系统功能与精神分裂症和其他精神失常的情绪障碍有关。
- **5-HT**受体具有多态性，分为**7**种亚型（**5-HT1**～**7**）。
- **5-HT2A**受体变异和抗精神病药物（氯氮平、利培酮）的治疗效果有关，**5-HT2C**受体变异与氯氮平的反应和迟发性运动障碍有关。



第五节 心血管疾病治疗药物的遗传药理学

- 心血管系统疾病属于常见病，主要包括高血压、动脉粥样硬化、冠心病、心功能不全等，是严重威胁人类健康和导致死亡的首要原因。
- 研究表明，心血管系统疾病的病因与遗传有关，遗传变异影响药物的反应性。



一、心血管疾病的遗传药理学

- 1. 原发性高血压**
- 2. 冠心病**
- 3. 心力衰竭**



1.原发性高血压

- 原发性高血压世界各国的发病率高达**10%~20%**，许多心血管疾病与原发性高血压有关。
- 其发病原因主要是遗传和环境两个方面
- 高血压是遗传易感性和环境因素相互作用的结果。

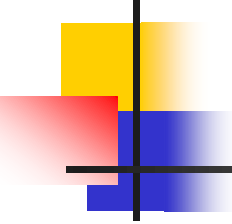


(1) 肾素-血管紧张素-醛固酮系统

血管紧张素原基因的研究显示位于**1**号染色体的**AGT**基因与原发性高血压有关。

血管紧张素转换酶基因多态性与心脏及血管的病变密切相关，并且可能影响到抗高血压药物的效应。血管紧张素转换酶抑制剂(**ACEI**)及钙通道阻滞药的效应与**ACE**基因的多态性有关。

醛固酮合成酶基因多态性影响血浆中的醛固酮水平



(2) 内皮型一氧化氮合酶 (**eNOS**) **eNOS**基因位于**7**号染色体，其**26**号外显子的突变可能导致内源性**NOS**活性的变异，研究发现**Glu298**等位基因与高血压、冠心病等心血管疾病有相关性。

(3) **β_2** 肾上腺素受体 研究发现 **β_2 AR**基因多态性与原发性高血压的发病明显相关，具有**Gly16**和**Glu27**基因型的个体患高血压风险高。 **β_2 AR**基因变异与激动剂引起的血管舒张有一定的相关性。



2.冠心病

- 冠心病的发生受到许多相关因素的影响，如年龄、性别、饮食、环境和遗传等
- 冠心病与基因变异相关，可引起冠心病发作的基因多态性包括：载脂蛋白**E**、胆固醇酯转运蛋白、**C**反应蛋白、白细胞介素-**6**、凝血因子



3.心力衰竭

- 鉴别家族性及非家族性心力衰竭时的基因变异有利于阐明心力衰竭的机制。
- 临床上通过基因测定，鉴别具有特异遗传易感性基因的患者。
- 鉴别基因变异可对心血管疾病在临床症状出现前进行药物干预治疗，提高疗效，降低该病发病率及死亡率。



二、心血管药物代谢的遗传理学

CYPs在药物代谢中起着重要的作用

- 抗高血压药、抗心律失常药、 β 受体阻断药和钙通道阻滞药等心血管药物的代谢存在着明显个体差异。
- 多种**CYP**亚型参与心血管药物代谢，如**CYP1A2**、**CYP2B6**、**CYP2C9**、**CYP2D6**、**CYP2E1**及**CYP3A4**等。