



高等医药院校研究生教材

遗传药理学

PHARMACOGENETICS

主编 周宏灏



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

高等医药院校研究生教材

遗传药理学

PHARMACOGENETICS

主 编 周宏灏

编 者 (按姓氏拼音字母排序)

陈国林 陈小平 何 楠 刘 洁

刘亚利 刘昭前 欧阳冬生 王连生

余帮宁 钟向阳 周宏灏 朱 冰



人 民 军 医 出 版 社

People's Military Medical Press

北 京

图书在版编目(CIP)数据

遗传药理学/周宏灏主编. —北京:人民军医出版社,2003.10

ISBN 7-80157-913-5

I. 遗… II. 周… III. 遗传学. 药理学 IV. R968

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 042349 号

主 编:周宏灏

出 版 人:齐学进

策划编辑:吴 蔚

加工编辑:吴 蔚

责任审读:余满松

版式设计:赫英华

封面设计:吴朝洪

出 版 者:人民军医出版社

(地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号,邮编:100842,电话:(010)66882586,51927252,

传真:68222916,网址:www.pmmpp.com.cn)

印 刷 者:北京天宇星印刷厂

装 订 者:桃园装订厂

发 行 者:新华书店总店北京发行所发行

版 次:2003 年 10 月第 1 版 2003 年 10 月第 1 次印刷

开 本:787×1092mm 1/16

印 张:15

字 数:353 千字

印 数:0001~3000

定 价:27.00 元

(凡属质量问题请与本社联系,电话:(010)51927289,51927290)

内 容 提 要

本书由我国著名的遗传药理学家周宏灏教授主编。内容介绍遗传药理学最重要也是最基本的问题及其进展,包括遗传药理学的遗传学基础,遗传药理学研究方法,细胞色素氧化酶、药物代谢转移酶、药物脱氢酶的遗传药理学,药物受体、药物受体反应性的遗传变异,药物反应的种族变异,心血管药物的遗传药理学,神经精神疾病、呼吸疾病、恶性肿瘤、免疫疾病的遗传药理学。全书系统地反映了当代遗传药理学的现状、新的进展和研究方向,有选择地介绍了一些研究方法。书中附有大量插图,有助于对抽象内容的理解。

本书适用于医药学教学、研究人员,高等医药院校研究生,药学工作者和新药开发研究人员,同时也是临床医生提高用药水平的参考书。

前 言

遗传药理学是阐明遗传在机体对药物和外源性物质反应个体变异中的作用,特别是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发生机制的一门新兴学科。近些年来,遗传药理学作为一门新兴学科,无论是研究内容与方法,还是临床应用进展都十分迅速,遗传药理学已成为生命科学中发展迅速和备受关注的重要领域,不仅是从事药理学和临床药理学工作者,而且生命科学领域其他学科的科研、教学和临床工作者,都或多或少地涉猎这一领域,进行了卓有成效的工作。

为了给我国高等医药院校的药理学研究生教学提供一个可供选择的教材,我们编写了这本《遗传药理学》。本教材的编写是根据研究生的培养目标,突出创新能力和综合素质的培养,拓宽研究生培养口径,满足多模式研究生培养的需要,促进研究生个性发展等原则。强调教材的“思考性、科学性、先进性、启发性、适用性”。注重基础理论、基本知识、基本技能的培养,力争基础性和前沿性相结合;基本原理原则和新进展结合。编写时力求做到内容新颖、材料精选、深入浅出。也注意适当介绍药理学的最新概念、技术和成就。希望通过这些努力,使学生不仅能获得遗传药理学学科的较为系统的基础知识,也能跟踪当代遗传药理学的前沿,以促进我国高等医学院校研究生教学质量的提高。

由于迄今无论是国际上还是国内还没有可供研究生用的遗传药理学教材,本书算是第一本。无论在内容、选材、编排等方面都靠我们自己摸索。因此,本书必定存在不少不尽如人意的地方。

本书在编写过程中得到了中南大学临床药理研究所全体同仁的大力支持,黄远飞老师精心绘制插图,王丹和刘洁老师以及全所研究生为本书的文稿收集和整理、文献检索等做了大量工作,在此一并致谢。

周宏灏

2003年6月于长沙

目 录

第一章 概论	(1)
第一节 遗传药理学的定义和历史	(1)
一、遗传药理学的定义	(1)
二、遗传药理学的起源和发展	(1)
三、人类基因组计划促进了遗传药理学的发展	(3)
第二节 遗传药理学的任务和内容	(4)
一、遗传药理学的目的和任务	(4)
二、遗传药理学的内容	(5)
第三节 遗传药理学多态性	(6)
一、概述	(6)
二、药物代谢动力学相关蛋白的遗传多态性	(7)
三、药物效应动力学相关蛋白的遗传多态性	(9)
第四节 遗传药理学的应用意义	(10)
一、遗传药理学在临床药物治疗个体化中的意义	(10)
二、遗传药理学在新药研制和开发中的意义	(14)
第二章 遗传药理学的遗传学基础	(16)
第一节 遗传的细胞学基础	(16)
一、细胞概述	(16)
二、细胞分裂	(18)
第二节 遗传的分子基础	(18)
一、DNA 和 RNA 的化学组成	(18)
二、DNA 和 RNA 的分子结构	(18)
三、DNA 和 RNA 的复制	(19)
四、DNA 和 RNA 的变性与复性	(20)
五、DNA 的损伤与修复	(21)
第三节 基因及其结构	(22)
一、外显子和内含子	(22)
二、侧翼顺序	(22)
第四节 基因的功能	(23)
一、基因的复制	(24)
二、基因的表达	(24)
三、基因突变	(26)

四、基因重组	(27)
第五节 人类基因组的结构	(27)
一、细胞核基因组	(27)
二、线粒体基因组	(29)
第六节 基因表达的调控	(30)
一、真核基因表达调控的特点	(30)
二、真核基因转录水平的调控	(31)
第七节 遗传规律和遗传方式	(32)
一、孟德尔-摩尔根遗传规律	(32)
二、表型与基因型	(33)
三、遗传变异的类型	(33)
四、遗传方式	(34)
第八节 群体中的基因和传递规律	(36)
一、基因频率	(37)
二、基因频率的计算	(37)
三、遗传平衡定律	(37)
四、群体遗传平衡时等位基因频率的推算	(37)
五、多态性	(38)
六、多态性等位基因频率的确定	(39)
第三章 遗传药理学研究方法	(41)
一、双生子研究方法	(42)
二、系谱研究	(44)
三、群体研究	(46)
四、组织与细胞水平研究	(46)
五、分子生物学研究	(47)
第四章 细胞色素 P450 药物氧化酶遗传药理学	(53)
第一节 细胞色素氧化酶	(53)
一、一般特征与分类	(53)
二、CYP450 命名与染色体定位	(53)
三、CYP450 进化、变异与遗传多态性	(55)
四、CYP450 的分子生物学特征	(56)
五、细胞色素 P450 氧化酶的研究历史	(59)
六、细胞色素 P450 氧化酶的性质和生理功能	(59)
七、人类 CYP450 酶蛋白的重组表达	(60)
第二节 细胞色素 P450 亚家族	(61)
一、CYP1	(61)
二、CYP2	(71)

三、CYP3	(83)
第三节 CYP450 的诱导和抑制	(89)
一、CYP450 的诱导	(89)
二、CYP450 的抑制	(92)
三、CYP450 诱导和抑制的临床意义	(94)
四、问题与展望	(98)
第五章 药物代谢转移酶遗传药理学	(100)
第一节 N-乙酰基转移酶	(100)
一、概述	(100)
二、NAT 的表型多态性	(100)
三、NAT 的基因多态性	(101)
四、NAT 多态性在药物代谢中的作用	(103)
五、NAT 多态性与疾病的关系	(105)
第二节 甲基转移酶	(106)
一、儿茶酚 O-甲基转移酶 (COMT)	(106)
二、硫嘌呤甲基转移酶 (TPMT)	(108)
三、组胺 N-甲基转移酶 (HNMT)	(112)
第六章 药物脱氢酶的遗传变异	(115)
第一节 乙醇脱氢酶	(115)
一、概述	(115)
二、表型多态性	(116)
三、基因多态性	(116)
四、临床意义	(119)
第二节 乙醛脱氢酶	(120)
一、概述	(120)
二、表型多态性	(120)
三、基因多态性	(121)
四、临床意义	(122)
第三节 三甲胺 N-氧化的遗传多态性	(124)
一、概述	(124)
二、表型多态性	(125)
三、基因多态性	(125)
四、临床意义	(126)
第七章 药物受体的遗传药理学	(129)
第一节 概述	(129)
一、受体的分类、一般结构及作用机制	(130)

二、受体作用的特点	(133)
三、受体活性的调节	(133)
四、受体与药物效应	(134)
五、受体遗传多态性与药物效应	(134)
六、研究药物受体多态性的意义	(137)
第二节 β 肾上腺素受体的遗传多态性	(138)
一、 β_1 肾上腺素受体的遗传多态性	(138)
二、 β_2 肾上腺素受体的遗传多态性	(140)
三、 β_3 肾上腺素受体的遗传多态性	(144)
第三节 α 肾上腺素受体的遗传多态性	(145)
一、 α_{1A} 肾上腺素受体的遗传多态性	(145)
二、 α_{2A} 肾上腺素受体的遗传多态性	(146)
三、 α_{2B} 肾上腺素受体的遗传多态性	(146)
第四节 阿片受体的遗传多态性	(146)
一、阿片受体多态性模型	(147)
二、 μ 阿片受体的遗传多态性	(147)
三、 δ 阿片受体的遗传多态性	(148)
第五节 血管紧张素受体的遗传多态性	(148)
一、微卫星 DNA 多态性	(148)
二、单核苷酸多态性	(148)
第六节 多巴胺受体的遗传药理学	(150)
一、D2 受体的遗传药理学	(150)
二、D3 受体的遗传药理学	(151)
三、D4 受体的遗传药理学	(151)
四、D1 和 D5 受体的遗传药理学	(151)
第七节 组胺受体的遗传药理学	(151)
一、 H_1 受体	(152)
二、 H_2 受体	(152)
三、 H_3 受体	(153)
四、 H_4 受体	(153)
第八章 药物受体遗传变异性疾病	(155)
第一节 胰岛素受体和胰岛素抵抗	(155)
一、概述	(155)
二、遗传特征	(156)
三、分子机制	(157)
四、临床意义	(158)
第二节 囊性纤维增生	(158)
一、概述	(158)

二、遗传特征	(159)
三、分子机制	(159)
四、临床意义	(160)
第三节 恶性高热	(160)
一、概述	(160)
二、遗传特征	(161)
三、分子机制	(161)
四、临床意义	(161)
第四节 色素性视网膜炎	(162)
一、概述	(162)
二、遗传特征	(162)
三、分子机制	(162)
四、临床意义	(163)
第五节 血管加压素抵抗	(163)
一、概述	(163)
二、遗传特征	(164)
三、分子机制	(164)
四、临床意义	(166)
第六节 抗雄激素物质及前列腺癌	(166)
一、概述	(166)
二、遗传特征	(166)
三、分子机制	(166)
四、临床意义	(167)
第七节 雌激素抵抗	(167)
一、概述	(167)
二、遗传特征	(168)
三、分子机制	(168)
四、临床意义	(168)
第九章 药物反应种族差异	(170)
第一节 概论	(170)
一、种族分类	(170)
二、遗传药理学种族因素的含义	(171)
三、种族在药物代谢和反应中的作用	(171)
四、药物代谢酶变异的类型和原因	(171)
五、群体差异的分类	(172)
六、药物反应种族差异产生的原因	(174)
第二节 心血管药物	(175)
一、 β 肾上腺素受体阻滞药	(175)

二、阿托品	(179)
三、钙通道阻滞药	(180)
第三节 中枢神经系统药物	(182)
一、三环类抗抑郁药	(182)
二、选择性五羟色胺重摄取抑制剂抗抑郁药	(183)
三、神经阻滞药	(183)
四、锂盐	(184)
五、苯二氮䓬类药	(184)
六、可待因	(184)
七、右美沙芬	(185)
八、吗啡	(185)
九、苯妥英	(186)
十、对乙酰氨基酚	(187)
十一、咖啡因、茶碱、可可碱	(187)
十二、咪达唑仑	(188)
第四节 其他类药物	(188)
一、奥美拉唑	(188)
二、华法林	(189)
三、氯唑沙宗	(191)
 第十章 心血管疾病的遗传药理学	 (193)
一、概述	(193)
二、心血管疾病的发生与候选基因的遗传多态性	(193)
三、遗传药理学与心血管疾病药物疗效的关系	(198)
 第十一章 神经精神疾病的遗传药理学	 (202)
一、概述	(202)
二、遗传药理学与神经精神疾病发生的关系	(202)
三、遗传药理学与神经精神疾病药物疗效的关系	(205)
 第十二章 呼吸系统疾病的遗传药理学	 (207)
一、概述	(207)
二、遗传药理学与支气管哮喘发生的关系	(207)
三、遗传药理学与支气管哮喘药物疗效的关系	(209)
 第十三章 药物代谢酶多态性与恶性肿瘤	 (212)
一、CYP1A1	(212)
二、CYP2D6	(214)
三、CYP2E1	(214)

四、其他 CYP	(215)
五、GST	(215)
六、NAT	(216)
第十四章 免疫疾病的遗传药理学.....	(217)
第一节 艾滋病的遗传药理学	(217)
一、概述	(217)
二、基因多态性与艾滋病发生的关系	(217)
三、基因多态性对艾滋病治疗的影响	(218)
第二节 系统性红斑狼疮的遗传药理学	(221)
一、概述	(221)
二、遗传药理学与系统性红斑狼疮发生的关系	(221)
三、遗传药理学与系统性红斑狼疮疗效的关系	(223)
第三节 1 型糖尿病的遗传药理学	(223)
一、概述	(223)
二、遗传药理学与 1 型糖尿病发生的关系	(223)

第一章 概 论

第一节 遗传药理学的定义和历史

一、遗传药理学的定义

影响个体对药物的反应有很多因素,如遗传、环境、食物、一般健康状态等,其中最重要的决定性因素是遗传。遗传药理学是研究由遗传变异引起的药物反应异常的学科。“遗传药理学”源于英文“pharmacogenetics”,由“pharmaco-”药物和“genetics”遗传学组合而成。其广义定义是研究任何有生命的物种因先天性遗传变异而发生的对外源性物质(xenobiotics)反应异常的学科。因此,遗传药理学的原则适用于所有的生物体,包括细菌、昆虫、哺乳动物、植物等,也涵盖了所有外源性物质。这符合古希腊语“pharmacogenetics”一词的含义,其时“pharmac-”一词包括魔力、药物、毒物之意,也就是说,不仅仅是指药物,意在“外源性物质”,即在宿主体外生成的具有生物活性的物质,与“内源性物质”(endobiotics)如激素等相对应。

在现代,前缀“pharmaco-”常表示狭义的药物,因此,遗传药理学实际上被限定为研究机体的遗传变异引起的药物反应异常的学科。而环境化合物引起的各种反应称为“生态遗传学”(ecogenetics),有时也用“毒物遗传学”(toxicogenetics)或者“环境遗传学”(environmental genetics)等。

药物基因组学(pharmacogenomics)是1997年在人类基因组计划获得进展的基础上提出的,它也是研究人类基因在药物反应中的作用,其研究范围比遗传药理学广泛,它涉及整个基因组中所有编码与药物代谢、体内转运、效应有关的蛋白质的基因,而遗传药理学则主要集中研究引起药物反应个体和群体差异的变异基因。但是,两者都是研究遗传在药物反应中的作用,同为一个学科,相互涵盖、相互补充。

二、遗传药理学的起源和发展

遗传药理学起源于1880~1910年间。其时,德国和瑞士的生理学和化学家首先发现,大多数药物在人体内先转化为不同的化合物,然后排出体外。英国学者Garrod提出,体内的酶参与了外源性物质在体内的转化过程,并认定缺乏这类酶的个体不能使药物在体内转化。在这个时期,Mendel发现遗传基本定律。随后,Garrod和法国学者Cuenot等相继提出关于遗传物质在药物的体内转化中起决定作用的理论,几乎同时还提出体内药物转化酶的功能与遗

传物质有关。Garrod 于 1909 年进一步指出,缺损基因的遗传可引起特异性酶缺失,从而导致诸如白化病(Albinism)、尿黑酸尿(alkaptonuria)、胱氨酸尿(cystinuria)、戊糖尿(pentosuria)等疾病,他称这些异常为“先天性代谢缺陷”,并在 1931 年指出,个体对药物反应的差异是遗传结构的差异所致。

20 世纪 40 年代后期,从镰状细胞性贫血和镰状细胞性状的研究首次找到直接证据说明个体对其环境的反应直接与蛋白有关,并证实这种疾病从父母向子代的遗传是常染色体遗传。

遗传药理学较重要的发展时期是在 20 世纪 50 年代。1953 年,DNA 双螺旋结构理论面世,从而确立了遗传的分子学基础。1956 年,人类染色体被显影,染色体数被确定,并迅速阐明染色体畸变(费城染色体)引起慢性髓细胞性白血病。这些发现促进了生物医学遗传学的研究。随后,电泳技术的应用和色谱方法的发展又使得复杂蛋白和较小分子蛋白的分离和分析得以实现,其结果是很快确认了蛋白多态性现象,其生物学意义也得到广泛研究。此时,人体内的外源性物质的代谢速率和药物反应遗传控制的新关系开始被注意。于是,由于酶的遗传变异导致的伯氨喹敏感、琥珀胆碱敏感、异烟肼引起的神经病变等,被作为药物反应中的第一批遗传性状而深入广泛研究。1963 年,Williams 提出两相酶参与药物体内代谢的理论后,相继发现更多的能引起药物治疗效应和毒性反应差异的药物代谢酶。1957 年,Motulsky 认为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,Vogel 则于 1959 年首先使用“遗传药理学”(pharmacogenetics)这一名词。在这 10 年中,研究者们获得了很多证据表明遗传缺损与药物反应异常有关。在遗传药理学中具有里程碑意义的工作有下述几项:

(1)1956 年,Carson 等发现,对伯氨喹敏感的红细胞内谷胱甘肽浓度降低,是由于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏所致。

(2)Kalow 和 Genest 于 1957 年证实,对肌松药琥珀胆碱的异常反应是血清胆碱酯酶的低亲和力和变异所致,而不是胆碱酯酶含量不足引起。他们建立了一种简单而有效的体外试验方法,用血清或血浆来诊断对药物的高敏个体,以区别非典型性、杂合子和纯合子普通胆碱酯酶三种表型。

(3)Evans 等于 1960 年报道的关于异烟肼代谢率遗传控制与慢、快乙酰化代谢者的区分为遗传药理学的一项经典研究。这一研究至今仍为研究药动学遗传性状的模板。

1960~1990 期间,药物代谢酶多态性成为遗传药理学发展的主体,并成为一门实验科学。在这个时期,可将人群分为慢代谢者(poor metabolizers, PM)、快代谢者(extensive metabolizers, EM)和超快代谢者(ultrarapid metabolizers, URM)三种表型的异喹啉氧化代谢酶(CYP2D6)多态性的研究十分深入和广泛,并成为药物代谢酶多态性研究的模板,促进了其他药物代谢酶多态性的研究。由于药物代谢酶表型性状在不同种族中发生率的显著不同,同时由于普萘洛尔药物代谢和反应种族差异的证实,种族差异(ethnic differences)作为一种遗传药理学现象,反映了遗传和环境因素在药物反应中的作用,被生物医学界广为接受,因此,药物反应种族差异成为这个时期遗传药理学的一个重要领域(表 1-1、1-2)。

表 1-1 遗传药理学发展中的重要事件

年 代	事 件
1866	Mendel 提出遗传定律
1906	Garrod 提出代谢的先天性畸形(Inborn errors of metabolism)概念
1932	发现苯硫脲味盲为常染色体隐性遗传性状
1956	发现 G 6 PD 遗传缺损
1957	进一步阐明药物代谢的遗传缺损是药物反应个体差异的原因
1959	提出“遗传药理学”概念
1960	发现乙酰化代谢多态性
1962	Kalow 发表“遗传药理学—遗传和药物反应”(Pharmacogenetics-Hereditry and response to drug)
1977~1979	发现异喹肼和司巴丁氧化代谢多态性
1988	发现异喹肼氧化酶(CYP2D6)的遗传缺陷
1988~2000	鉴定出各种 I 相和 II 相药物代谢酶以及转运蛋白多态性
1997	提出“药物基因组学”概念
2000	完成人类基因组的第一个作图;完成含有 142 万单核苷酸多态性的人类基因组序列变异的作图

表 1-2 人类药物代谢酶和受体及其他蛋白遗传多态性的发现时间

药物代谢酶			受体和其他蛋白		
多态性状	发现年份		多态性状	发现年份	
	遗传变异	基因		遗传变异	基因
琥珀酰胆碱敏感性增高	1957~1960	1990~1992	囊纤维化	1938	1989
G6PD 缺陷	1958	1988	长 Q-T 综合征	1957,1964	1991~1999
乙酰化代谢多态性	1959~1960	1991~1997	血管加压素耐受	1969	1992
葡苷酸转移酶多态性	1966~1969	1992	维生素 D 抵抗	1978~1990	1988
醛脱氢酶多态性	1972,1985~	1988	胰岛素受体耐受性	1988	1988~1993
	1989				
对氧磷酶多态性	1976	1993	夜间哮喘		1993~1995
CYP2D6 多态性	1977	1988~1993	血栓形成倾向	1993	1994
硫嘌呤甲基转移酶多态性	1980	1995	雌激素抵抗	1994	1994
CYP2C19 多态性	1984	1993~1994	婴儿高胰岛素症	1995	1995
谷胱甘肽转移酶	1986	1990	HIV 抵抗和 CCR5 受体		1996

在 20 世纪 80 年代,分子遗传学技术飞速发展,几乎渗透到每一个生物学领域,也为特定的基因变异和由之引起的遗传药理学性状的筛选和证实提供了敏感的方法。这些方法使人们可以了解遗传结构如何影响药物反应。

这些年来,遗传药理学的发展迅速,表现在细胞色素 P450 氧化代谢酶超家族中的一系列特异性氧化酶被纯化;其代谢底物,特别是具有遗传缺陷的一些氧化酶的特异性底物被大量发现。而且,从 DNA 水平对一些遗传药理学现象进行了深入研究,阐明了引起变异的特异性核苷酸突变和由这些突变产生的异常蛋白质的遗传基础。具有分子缺陷的药物代谢酶被不断发现,研究手段也在不断改善。随着基础研究的进展,对遗传缺损引起的异常临床表现及不良反应有了更多的认识,同时新的遗传药理学诊断方法也在临床中得到应用。

三、人类基因组计划促进了遗传药理学的发展

1990 年 10 月在美国正式启动的国际人类基因组计划(Human Genome Project,HGP)是

国际生物医学领域内的一项具有重大意义的研究项目。人类基因组计划的实施对基因作图、生物技术、遗传流行病学、群体遗传学、生态遗传学、遗传药理学、功能基因组学和蛋白组学等都将并已经产生巨大的影响。在遗传药理学方面,由于人类基因组计划的推进,为研究与药物代谢、体内转运和效应相关的基因及其功能意义提供了基础,遗传药理学研究范围空前扩大。在此背景下,1997年“药物基因组学”(Pharmacogenomics)一词应运而生。

药物基因组学是遗传药理学研究范围的扩充,它和遗传药理学一样,都是应用人类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病人或特定人群中的安全性、毒性、效应。传统的遗传药理学研究可能影响药物反应或代谢的候选基因的序列变异。而药物基因组学则强调所有基因在药物反应和代谢中的作用。而且,药物基因组学研究所识别的疾病易感基因可能成为新的药物靶点。从而导致新药开发、药物治疗个体化、疾病预防的新思路。目前的药物治疗,无论是药物选择还是药物剂量,都是把病人看作一个群体,而不是针对以遗传为基础的药物反应差异的个体病人。相反,药物基因组学可以建立针对少数病人亚群(虽然是同一种疾病表型,但有不同的遗传特征)的有效治疗。然而,以个体化和遗传为基础的药物治疗为目的的药物基因组学究竟能否或是在多大程度上改善治疗,并且更为经济有效地治疗病人,仍然需要时间来证实。要达到这些目的,需要新的方法,并且必须解决相关的法律和伦理问题,同时医护人员需要接受药物基因组学的专业训练,社会公众也必须了解在药物治疗和疾病处理中的遗传测试。

第二节 遗传药理学的任务和内容

一、遗传药理学的目的和任务

药物反应个体差异是临床用药中的常见现象,认识和阐明药物反应个体和群体间差异的产生机制是提高药物治疗效果、改善人们生活质量的重要课题。遗传药理学的任务是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)个体变异中的作用,特别是着重运用基因组顺序及其变异的信息来阐明药物反应个体差异的发生机制。也就是说,遗传药理学的任务是从生物化学、药理学、遗传学和基因组学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。这里所指的药物,包括小分子的有机物和诸如肽类和寡核苷酸类在内的大分子物质。这里所提的蛋白质和相关基因,包括细胞色素P450、N-乙酰基转移酶、磺基转移酶、UDP-葡萄糖醛酸基转移酶、P-糖蛋白、有机阴离子和阳离子的转运蛋白、 β 受体、多巴胺受体、5-羟色胺受体、脂氧化酶、磷酸二酯酶、GTP-结合蛋白及其他一些可能有关的蛋白质和相关基因等。

经过近20年的研究已证实许多对药物反应有决定作用的蛋白质具有显著功能意义的多态性特征。催化药物生物转化的酶的功能性多态性的发现,最早是通过药物治疗反应出现异常表型(如“快代谢”和“慢代谢”)的临床观察而得以实现的,比如代谢异烟肼的N-乙酰基转移酶-2(N-acetyltransferase-2, NAT2)和代谢异喹肼的细胞色素P4502D6(CYP2D6)的多态性。不仅是药物代谢酶,迄今还发现和阐明了若干有功能意义的、在疾病的病因和药物治疗中起作用的靶受体和靶蛋白的遗传变异体,如脂蛋白变异体在老年性痴呆综合征(Alzheimer病)和 β_2 肾上腺素能受体变异体在哮喘中的作用。若干年后,由于分子生物学、遗传学、基因组技术

的综合应用,可望促进更多影响药物治疗的靶酶或靶受体变异体的发现和阐明。

药物反应遗传变异的研究,无论是研究范围还是临床意义,近年来国际上的进展都十分迅速。例如,人体和实验动物的单核苷酸多态性(SNP)的发现和阐明就是一个例子。在很多情况下,单核苷酸多态性可导致蛋白功能损害或完全丧失(少数情况下也可能通过不同的机制引起功能增强)而引起药物代谢或反应发生改变。某些决定药物反应变异的蛋白和相关基因也与某些疾病的病理生理有关。而且,某些疾病可能由多基因决定(如动脉粥样硬化、某些癌症、神经退行性疾患),阐明这些疾病的病因也是有效治疗这些疾病的重要方面。

近些年来,遗传药理学已成为生命科学中发展迅速和备受关注的研究领域,这是因为它从基因到基因的表达来解释药物治疗效应和不良反应的根本机制,它运用分子生物学的最新技术和方法来研究药物的作用,也因为它是把分子水平的学科到临床水平的学科,包括药理学、生理学、遗传学、基因组学、临床医学、流行病学、统计学、生物信息学、生物计算机学等多学科联合到一起来阐明药物的作用和作用机制。

我国遗传药理学的研究在近十多年来有了很大的进步,某些研究领域也进入了国际先进行列。虽然存在研究经费和队伍的限制,但在今后很多年内如果充分利用我国众多人口和多民族的遗传资源,选择有基础的、具有优势的领域重点突破,必定会有长足的发展而跻身世界遗传药理学研究的先进行列。

二、遗传药理学的研究内容

药物反应个体差异是临床药物治疗中的极其常见现象。例如,在正常人群中药物代谢酶的动力学参数,如 Michaelis 常数、最大反应速率等差异范围很大,从体内实验获得的药物清除率相差 4~40 倍以上,这种差异因不同药物和人群而异。导致如此巨大差异的因素有环境因素、生理因素、病理因素等,但经大量孪生子研究和家系研究证明,遗传因素才是导致药物代谢反应个体和人群差异的决定性因素。遗传突变引起药物代谢和反应差异主要来自编码药物代谢酶、受体和药物转运蛋白的基因的遗传多态性。因此,药物代谢酶、受体、药物转运蛋白等的遗传多态性是遗传药理学的主要研究内容。

遗传药理学的主要研究内容:

- (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,特别是已知基因突变对药物代谢酶、受体及其他药物相关蛋白表达和由之引起的药物代谢、转运、效应、毒性差异中的作用。
- (2) 阐明引起药物不良反应的遗传变异。阐明在决定药物反应个体差异中起作用、最终可能有功能意义的候选蛋白和它们的相关基因及家族,以及导致药物反应多态性的常见基因多态性,例如,药物代谢酶;调控细胞内向和外向通透的转运蛋白;靶受体和靶酶;信号传递复合物。
- (3) 查找药物新基因,包括编码药物代谢酶、药物受体、药物转运蛋白、传导系统等蛋白的新基因。
- (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。
- (5) 阐明人类基因组计划发现的 SNP 中与药物作用有关的 SNP 及其对药物作用的意义。
- (6) 对家系、病人、人群进行遗传学和分子生物学方面的流行病学研究,包括系谱连锁分析、同胞配对研究、相关等位基因研究、相关全基因组研究、人群的流行病学研究,发现和阐明与药物反应变异相关的候选基因。