

心血管遗传药理学

主 编 周宏灏 刘昭前



 人民卫生出版社

心血管遗传药理学

主 编 周宏灏 刘昭前

副主编 尹继业 张 伟

编 委 (以姓氏笔画为序)

王连生 毛小元 尹继业

成 瑜 刘 洁 刘英姿

刘昭前 李 智 李 曦

李振宇 张 伟 陈 尧

陈小平 范 岚 欧阳冬生

周宏灏 胡 凯 郭 栋

郭 莹 唐 洁 彭静波

谭志荣

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

心血管遗传药理学 / 周宏灏, 刘昭前主编. —北京:
人民卫生出版社, 2016

ISBN 978-7-117-22624-0

I. ①心… II. ①周… ②刘… III. ①心脏血管
疾病-遗传学-药理学 IV. ①R972

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 094366 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

心血管遗传药理学

主 编: 周宏灏 刘昭前

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市尚艺印装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 710×1000 1/16 印张: 16

字 数: 254 千字

版 次: 2016 年 6 月第 1 版 2016 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-22624-0/R·22625

定 价: 58.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前 言

遗传药理学是研究机体的遗传变异引起的药物反应异常的学科，为药物基因组学和个体化医学的发展作出了重要的贡献。遗传药理学起源于1880到1910年间，而较重要的发展时期是在20世纪50年代，1959年首次使用“遗传药理学（pharmacogenetics）”这一名词。1963年Williams提出两相酶参与药物体内代谢的理论后，相继发现了更多的能引起药物效应和毒性差异的药物代谢酶。近些年来，随着人类基因组计划的实施和完成，遗传药理学得到了迅速的发展，不仅对多种药物代谢酶的基因多态性现象的本质及机制有了更加深入的研究，也对各种药物转运体、药物作用靶点的遗传药理学性质和特征进行了广泛研究，特别是最近10年来，在应用遗传药理学和药物基因组学理论指导临床个体化药物治疗方面取得了突破性进展。我们相信以基因为导向的个体化药物治疗将促进用药模式从“千人一药，万人一量”向以“一人一药一量”的新模式转变，促进临床更安全、有效、经济用药，这对有效节约社会医疗成本、提高广大人民群众的健康水平具有重要的临床意义。

随着社会的发展，遗传药理学也日益受到重视，已经被各个国家和政府不同程度的认可。众所周知，药物都是有毒性的。同种药物、同一剂量应用于不同的个体时会产生不同的效应，对有的患者可能无效，导致病情延误；对有的患者可能出现严重的药物不良反应，甚至死亡，给人民的生命和健康带来巨大的痛苦。因此，如何避免药物的毒副作用以及提高药物的安全性和有效性是各国政府急需解决的重大民生健康问题。心血管疾病主要包括高血压、动脉粥样硬化、冠心病、心肌梗死和脑卒中等，是严重威胁人类健康和导致死亡的首要原因。不同个体在心血管药物疗效和毒副反应方面存在明显差异。遗传多态性影响多种心血管药物的反应，包括抗心律失常药、抗凝血药及调血脂药等。然而在很多研究中，基因变异对心血管疾病药物治疗反应的结果是不一致的，其潜在作用及作用机制是未知的。

我们在总结过去多年研究工作经验的基础上,结合现代医学发展要求,编写了《心血管遗传药理学》。通过此书,试图帮助广大医药工作者和临床医师学习遗传因素对心血管疾病发生与发展的影响,基因变异对心血管疾病药物治疗反应的作用,为心血管疾病的安全、合理用药以及个体化药物治疗提供参考和借鉴。

《心血管遗传药理学》介绍了遗传药理学定义、发展与任务,基因变异与心血管药物反应,动脉粥样硬化的心血管遗传药理学,原发性高血压的遗传基础及临床意义,心脏肥大的遗传药理学,心力衰竭的遗传药理学,心脏离子通道的遗传药理学,胰岛素抵抗与心血管疾病的遗传药理学,炎症因子对心血管疾病遗传药理学的影响,血栓性疾病的遗传药理学。

遗传药理学已成为生命科学中发展迅速和备受关注的一门新兴学科,它从基因到基因的表达来解释药物治疗效应和不良反应差异的作用机理,并运用分子生物学的最新技术和方法来研究药物的作用,同时与药理学、遗传学、生理学、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系起来阐明药物的作用和作用机理。

由于本书是我国第一本《心血管遗传药理学》专著,有些观点有待临床实践的验证与充实,其次由于编者的时间和水平有限,存在的缺点与不当之处恳请广大读者与同道批评指正。

周宏灏 刘昭前

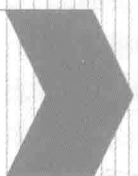
2016年2月于长沙

目 录

第一章 绪论	1
第一节 遗传药理学的定义和发展史	1
第二节 遗传药理学的任务和研究内容	5
第三节 遗传药理学多态性	7
第四节 药物反应种族差异和个体差异	14
第五节 遗传药理学的应用意义	23
第二章 遗传药理学与心血管疾病的治疗	31
第一节 单倍型图	31
第二节 单倍型图绘制	34
第三节 基于单倍型的心血管药物反应相关性研究	38
第三章 基因变异与心血管药物反应	40
第一节 概述	40
第二节 心血管药物代谢	43
第三节 心血管药物代谢酶	44
第四节 心血管药物转运体	54
第五节 基因多态性与心血管药物效应	58
第四章 动脉粥样硬化的心血管病遗传药理学	74
第一节 概述	74
第二节 动脉粥样硬化的遗传分析：风险分层和遗传药理学	75
第三节 人和动物模型基因分析之间的相互关系： 发病研究和寻找治疗靶点	78

第四节	脂质代谢基因多态性对降脂药物疗效的影响	85
第五节	基因多态性对于调血脂药疗效的影响	102
第六节	展望	107
第五章	原发性高血压的遗传药理学	110
第一节	概述	110
第二节	单基因对血压的调节	110
第三节	原发性高血压的全基因组学研究	114
第四节	高血压候选基因	116
第五节	高血压动物基因模型	119
第六节	靶器官损害遗传基础	121
第七节	基因型与表型	123
第六章	心肌肥厚的遗传药理学	125
第一节	概述	125
第二节	孟德尔遗传式心肌肥厚	126
第三节	非孟德尔遗传式心肌肥厚	134
第七章	心力衰竭的遗传药理学	139
第一节	心力衰竭的类型	139
第二节	心力衰竭的易感基因	140
第三节	心力衰竭预后相关基因	143
第四节	影响心力衰竭治疗效果的相关基因	145
第八章	心律失常的遗传药理学	148
第一节	概述	148
第二节	长QT综合征所致心律失常	149
第三节	钠通道功能缺失所致心律失常	157
第四节	遗传药理学研究对心律失常治疗的意义	158
第九章	胰岛素抵抗与心血管疾病的遗传药理学	160
第一节	胰岛素抵抗与代谢综合征	160

第二节	胰岛素抵抗增加心血管疾病风险的机制·····	163
第三节	胰岛素抵抗候选基因的多态性·····	170
第四节	口服降糖药物的遗传药理学·····	174
第十章	炎症因子与心血管疾病遗传药理学·····	183
第一节	一氧化氮对心血管疾病的影响·····	183
第二节	白细胞与内皮细胞黏附分子的遗传药理学·····	201
第三节	金属蛋白酶影响心血管疾病的发生和发展·····	209
第十一章	血栓性疾病的遗传药理学研究·····	227
第一节	血栓性疾病相关基因·····	227
第二节	血栓性疾病相关药物的遗传药理学·····	234



第一章 绪 论

第一节 遗传药理学的定义和发展史

一、遗传药理学的定义

决定个体对药物的反应有很多因素，如年龄、体重、性别、生活环境、饮食习惯、药物相互作用、重要器官的功能和疾病等，但最重要的决定性因素是与药物作用相关的基因变异。遗传药理学是研究基因变异与药物反应的关系的一门学科。“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，其实“pharmacon”一词不只是为了指的药物，而意在“外源性物质”，即在宿主体外生成的具有生物活性的物质，和“内源性物质（endobiotics）”如激素相对应。

在现代，前缀“pharmaco-”常表示狭义的“药物”，因此，现今的遗传药理学就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。而遗传学家和其他领域的学者将对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。农学家关心的杀虫剂耐受性或者细菌学家关心的细菌对抗生素的耐受性实际都与遗传药理学现象有关，但他们倾向于称之为反应变异，而不涉及遗传药理学。

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与药物相关的基因,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,因此相互同为一个学科领域,相互涵盖、相互替代。

二、遗传药理学的起源和发展

遗传药理学起源于 1880—1910 年间。德国和瑞士的生理和化学家首先发现人体在体内先将大多数药物转化成不同的化合物后排出体外。英国学者 Garrod 提出是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在体内转化药物。同期 Mendel 发现遗传基本定律。随后, Garrod 和法国 Cuenot 等相继提出了遗传物质在药物的体内转化中起决定作用的理论,并几乎同时提出体内药物转化酶的功能与遗传物质有关。Garrod 于 1909 年进一步认为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、尿黑酸尿、胱氨酸尿、戊糖尿等疾患,他称这些异常为“先天性代谢缺陷”,并进而在 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,关于镰刀细胞性贫血和镰刀细胞性状的研究首次提供直接证据说明个体对其环境的反应直接和蛋白有关,并进而证实这种疾病是常染色体遗传。

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进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,其结果是蛋白多态性现象被很快确认,其生物学意义也得到广泛研究。此时,人体内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作为药物反应中的第一批遗传性状而被深入广泛研究。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。1963 年 Williams 提出两相酶参与药物体内代谢的理论后,相继发现了更多的能引起药物效应

和毒性差异的药物代谢酶。在这十年当中,研究者们获得了很多证据支持遗传缺损和药物异常反应之间的联系,较重要的具有里程碑意义的工作有: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)的缺乏所致;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,区别非典型性、杂合子携带者和纯合子普通胆碱酯酶三种表型。③ Evans 等于 1960 年报告的关于异烟肼代谢率遗传控制和慢、快乙酰化代谢者的区分为遗传药理学的一项经典研究,并成为研究药代动力学遗传性状的模板。

1960—1990 期间,药物代谢酶多态性成为遗传药理学发展的主体,并使之成为一门实验科学。在这个时间,异喹肼氧化代谢酶(CYP2D6)多态性的研究十分深入、广泛,并成为药物代谢酶多态性研究的模板,人群被分为慢代谢者(poor metabolizers, PMs)、快代谢者(extensive metabolizers, EMs)和超快代谢者(ultrarapid metabolizers, URM)三种表型。这一研究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(racial/ethnic differences)作为一种遗传药理学现象,并能反映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。

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。这些方法使得人们可以了解遗传组成如何影响药物反应。

近些年来,随着人类基因组计划的实施和完成,遗传药理学得到了迅速的发展。不仅对多种药物代谢酶的基因多态性现象和本质、机制有了更加深入的研究,也对各种药物转运体、药物靶点的遗传药理学性质和特征进行了广泛研究,特别是在应用遗传药理学理论指导临床个体化药物治疗方面进行了探索,并开始了临床应用,使得临床药物治疗实现“量体裁衣”的因人定药定量的理想治疗模式得以展现。

三、遗传药理学和药物基因组学的联系和区别

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已经产生了巨大的影响。在遗传药理学方面,由于人类基因组计划的推进,为研究与药物相关基因及其在药物代谢和反应的影响提供了更多、更完整的信息,人类基因组序列的完全揭示将最终提供所有药物作用相关的药物代谢酶、药物受体、药物转运蛋白以及其他蛋白的基因及其变异,遗传药理学研究范围也空前扩大,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患者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,也就是整个基因组在药物反应和代谢中的作用。许多基因在药物反应和毒性中起作用,使得寻找药物候选基因变得十分复杂。近年建立的基因组技术的快速和特异性使得从整个基因组中寻找相关基因与其变异得以实现。而且,药物基因组学分析能识别疾病易感基因,这些易感基因可能成为新的药物靶点。所有这些将导致新药开发新方法、药物治疗个体化、疾病预防新思路。当今药物治疗无论是药物选择,还是药物剂量,都是把患者看作一个群体,而不是针对以遗传为基础的药物反应差异的个体患者。相反,药物基因组学可以帮助针对少数患者亚群(虽然是同一种疾病表型,但有不同的遗传特征)的有效治疗。当然,究竟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能否或是在多大程度上改善并更为经济地治疗患者仍然需要时间来证实。要达到这些目的,需要新的方法、必须解决相关的法律和伦理问题、医护人员需要受到药物基因组学的专业训练、社会公众也必须被告知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研究内容

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理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序列和序列变异的信息来阐明药物反应个体差异的发生机理。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原因。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、多特异性药物耐受蛋白、 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。

经过近二十年来的研究,已证实了多种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(发生率等于或大于1%的常见遗传性状变异)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; NTA2)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,而且,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,如脂蛋白在阿尔茨海默病和 β_2 肾上腺素受体变异体在哮喘中的作用。今后一些年,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。

近年来国际上对药物反应遗传变异的研究,在研究范围和临床意义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(SNPs)的发现和阐明就是一个例子。在很多情况下,由单基因多态性引起的药

物反应性状的变异可能导致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）。食物、年龄、性别或环境暴露等也可改变药物反应性状。某些决定药物反应变异的蛋白和相关基因也同时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、神经退行性疾病），阐明这些疾病的病因也是有效治疗这些疾患的重要方面。

我国遗传药理学的研究在近十多年来有了很大的进步，在某些领域也进入了国际研究行列。虽有研究经费和队伍的限制，但如果在今后很多年内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、有优势的领域重点突破，必定会有长足的发展，跻身世界遗传药理学的先进研究行列。

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 (K_m)、最大反应速率 (V_{max}) 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，这种差异因药物和人群而异。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，但大量双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。遗传变异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。

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，特别是已知基因变异对药物代谢酶、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：药物生物转化（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、上述系统和物质的控制与调节、上述系统和物质的相互作用和多效反应。

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、患者、人群进行遗传学的和分子生物学方面的流行病学研究,发现和阐明与药物反应变异相关的候选基因。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。

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,包括影响恶性肿瘤生成的药物反应蛋白和相关基因及多态性的遗传学、分子生物学和流行病学研究;与心血管、肺、血液学系统有关的药物反应蛋白和相关基因;小儿反应蛋白和相关基因的发育;环境对药物反应蛋白和相关基因的影响;参与精神疾患和认知障碍治疗的药物反应蛋白和相关基因;可能参与老年人中药物不良反应和药物相互作用的药物反应蛋白和相关基因;参与酒精效应或是改变酒精效应的药物反应蛋白和相关基因。

8. 阐明在药物作用中遗传和环境的相互作用及其机制。

第三节 遗传药理学多态性

一、概述

遗传药理学多态性是一种孟德尔或单基因性状,由同一正常人群中的同一基因位点上具有多个等位基因引起,并由此导致药物和机体的相互反应出现多种表型,这多个等位基因中的任何一对等位基因决定的表型的发生频率应在 1% 以上。如果发生率低于 1%,则称为罕见性状,由自发性突变引起。应当指出,把发生频率定在高于 1% 才能成为常见型或多态性是人为的。

表型是在环境影响下基因型所产生的机体的物理表现和可见性状,具有可见的表现或适合定量的生物学指标。就药物代谢酶而言,其在组织内存在的活性,称功能性表型,通过测定应用探针药(酶的底物)后的血浆代谢产物浓度确定。如测定咖啡因、异喹肼和美芬妥因的血浆或

尿中代谢产物分别确定 CYP1A2、CYP2D6 和 CYP2C19 的表型。

基因型是生物机体的遗传结构，是基因的总称，就某种表型而言，则是形成这种表型性状的遗传结构。表型反映个体之间的遗传药理学差异的最终结果，而基因型则是反映差异的根本原因。

人的基因位于成对的染色体，因此每一种基因都有一对，故称等位基因。如果这一对等位基因均未发生碱基对的突变或缺失，则个体即为这一基因的野生型纯合子，因野生型等位基因均被定名为 $*1$ ，故个体为 $*1/*1$ ；如果个体有一个等位基因发生突变或缺失，则为杂合子，通常用 $*1/*2$ ， $*1/*3 \dots *1/*n$ 表示；若两个等位基因均发生突变，则为突变等位基因的纯合子，以所具有的两个突变等位基因如 $*2/*2$ 或 $*2/*3$ 等表示。

基因型和表型的关系是基因型编码表型。一般来说，具有两个野生型等位基因的个体所编码的蛋白质功能是正常的，具有两个突变等位基因所编码的蛋白功能是异常的，而具有一个突变等位基因的蛋白功能可能居于两者之间。但是药物代谢或反应相关蛋白的基因型并不一定和临床表型相关，因为许多 DNA 变异是无效多态性，也就是说它们在人群中不产生“药理学”表型差异。例如，如果突变等位基因在人群中的频率是 1%（DNA 多态性），但仅在纯合子个体中引起的不同的药物反应，而这种纯合子表型仅有 1/10000，因此不符合与“临床性”遗传多态性。因此，遗传药理学多态性的定义应当包括基因型和表型频率。

遗传多态性在药物代谢方面或是药物效应方面的相关蛋白中非常普遍。因此成为遗传药理学领域中的重要研究内容。检测引起药物代谢或反应变异的遗传多态性的过程由于人类基因组计划的实施而发生了根本的变化。在前基因组时代（1950—2000），是先在临床工作中发现药物反应或代谢异常的个体，然后通过家系研究肯定确系遗传所致而确立表型多态性，再在不同表型人群中分析、比较发现其基因变异，即确立基因多态性。在后基因组时代，则更多的是先阐明候选基因（如参与候选药物代谢、转运、作用靶点的基因）的基因多态性，然后通过大样本人群研究，确立基因多态性和药物效应的关系。

二、药物代谢动力学相关蛋白的遗传多态性

1. 药物转运蛋白 药物在体内通过细胞膜的主要转运方式是被动扩散，但药物转运蛋白在药物口服经肠道吸收、体内药物排泄入胆汁和尿

内、药物向诸如心血管组织、肿瘤细胞等作用部位的分布等过程中的作用已日渐受到重视。

药物转运蛋白控制药物的吸收、分布和消除。P-糖蛋白 (PGP) 和多药耐药基因 (MDR1) 的蛋白产物都是能量依赖性溢泵, 使底物从细胞内溢出。PGP 的表达是影响许多药物吸收的重要因素, 也与一些抗癌药的耐药有关。在人类, P-糖蛋白和多药耐药基因具有多态性, 野生型 MDR1 等位基因 (*MDR1*1*) 和突变型 MDR1 等位基因 (*MDR1*2*) 引起非索芬那定 (fexofenadine) 血药浓度差异, **1/*1* 个体的血浆 AUC 比 **2/*2* 个体高 40%, 而 **1/*2* 个体的 AUC 则居中, 说明在具有突变等位基因 **2* 的个体中 PGP 活性增高。MDR1*2 在欧裔美国人中发生率为 62%, 而在非洲裔美国人中则仅为 13%, 表现了显著的种族差异, 因此在不同种族中应用为 PGP 底物的药物时, 需注意种族因素的影响。

2. 药物代谢酶 大多数药物代谢酶均产生有临床意义的遗传多态性, 包括参与 I 相代谢的 CYP450 超家族 (CYP1A1/2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5/7)、乙醛脱氢酶 (ALDH)、乙醇脱氢酶 (ADH)、二氢嘧啶脱氢酶 (DPD)、酯酶、环氧化物酶、多巴胺 β 羟化酶 (DH)、超氧化物歧化酶 (SOD) 等。参与 II 相代谢的 *N*-乙酰基转移酶 (NAT1/2)、谷胱甘肽转移酶 A/M/T/P (GST-A、GST-M、GST-T、GST-P)、儿茶酚氧位甲基转移酶 (COMT)、硫嘌呤甲基转移酶 (TPMT)、组胺甲基转移酶 (HMT)、尿苷三磷酸葡萄糖醛酸基转移酶 (UGTs)、磺酰基转移酶 (PST) 等 (表 1-1)。

直到不久前, 药物代谢酶多态性的发现是以人群中个体之间的表型差异为线索而被发现的。但是, 随着近来分子测序技术的飞速发展, 遗传药理学性状的发现发生了巨大的改变。基因多态性, 如单核苷酸多态性 (SNPs), 尤其是发生在基因调控区或编码区的单核苷酸多态性 (cSNPs) 则是首先通过分子生物学方法, 然后再通过临床患者检验是否具有表型意义而被发现的。

药物代谢酶多态性的临床结果是引起作为其底物的药物的药理学作用延长、发生药物不良反应或不良反应增强、不能使前药代谢产生药理作用、药物有效剂量增加、药物经由其他代谢途径代谢率提高、加重药物相互作用。