

新编 遗传药理学

XINBIAN YICHUANYAOLIXUE

主 编 周宏灏 张 伟



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

新编 遗传药理学

教育部高等学校药学类专业教学指导委员会规划教材
教育部高等学校药学类专业第五轮审核通过教材

主 编 周 俊 曹 伟



人民卫生出版社

新编遗传药理学

XINBIAN YICHUANYAOLIXUE



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

新编遗传药理学/周宏灏,张 伟主编. —北京:人民军医出版社,2011.1
ISBN 978-7-5091-4206-6

I. ①新… II. ①周…②张… III. ①遗传学:药理学 IV. ①R968

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 214676 号

策划编辑:路 弘 文字编辑:佟玉珍 责任审读:吴铁双
出 版 人:石 虹

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8061

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印刷:三河市祥达印装厂 装订:京兰装订有限公司

开本:710mm×1010mm 1/16

印张:15 字数:298千字

版、印次:2011年1月第1版第1次印刷

印数:0001~2000

定价:59.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内容提要

遗传因素对药物效应的影响已为国际所公认,也成为影响药物疗效和毒副作用的重要原因。本书介绍遗传药理学的最新进展,包括基因分型方法、生物信息学与药物基因组学、药物不良反应的遗传药理学,重大疾病的遗传药理学,以及相关法律法规问题。全书全面反映了当今遗传药理学的现状、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。适合医学、药学研究生和有一定科研经验的医学工作者阅读参考。

前 言

药物反应个体差异是临床用药中普遍存在的现象,也是影响新药开发的重要因素,认识和阐明药物反应个体或群体差异的遗传机制是提高药物治疗水平、促进新药开发和改善药物疗效的重要课题。遗传药理学是着重运用人类基因组及其变异序列信息,阐明药物反应个体差异发生机制的一门学科,其任务是阐明遗传因素对药物和外源性物质在机体反应中的作用。

遗传药理学自 1959 年问世以来,已有 50 多年,并已成为生命科学中发展极其迅速和备受关注的研究领域。它从基因表达水平解释药物安全性或有效性个体差异的根本机制,运用分子生物学的最新技术和方法研究药物的作用,整合了包括药理学、生理学、遗传学、临床医学、流行病学、统计学、生物信息学等多门相关学科的内容,目前已经实现从实验室研究走向,指导临床个体化药物治疗的全新阶段。

为了给我国医药学工作者和制药企业提供一本较为系统的阐述遗传药理学的参考书,我们组织编写了这本专著,其主要对象是从事医学基础学科教学和科研、从事临床医学和临床药学的专业人员,以及高等医学院校的研究生和本科生,从事新药开发和新药临床研究的研究人员的专业参考书。

本书在编写过程中得到了中南大学临床药理研究

所和遗传药理研究所全体同仁的支持,并获得国家“重大新药创制”专项基金(2009ZX09501-032、2009ZX09304-003)、国家“863 计划”重点项目(2009AA022703、2009AA022704、2009AA022710)和国家自然科学基金项目(30801421)的资助,在此表示衷心的感谢。

由于医药科技发展迅速,加之编者水平所限,缺点和疏漏之处,敬请同行专家和广大读者批评指正。

编 者

2010 年 10 月

目 录

第 1 章 绪论	1
第一节 遗传药理学的定义和历史	1
第二节 遗传药理学的任务和研究内容	4
第三节 遗传药理学多态性	6
第四节 药物反应种族差异和个体差异	12
第五节 遗传药理学的应用意义	20
第 2 章 基因分型方法	27
第一节 高通量分型方法	27
第二节 检测原理	28
第三节 焦磷酸测序	29
第四节 质谱	30
第五节 微阵列分析	31
第六节 5'核酶分析	32
第七节 光纤微珠芯片	34
第 3 章 生物信息学与药物基因组学	36
第一节 什么是生物信息学	37
第二节 生物数据库	39
第三节 药物基因组学相关生物数据库	42
第四节 药物基因组学专用基因芯片平台	56
第 4 章 遗传药理学发展引发的潜在社会、伦理和法律问题	62
第一节 生命伦理学的理论原则及其局限性	62
第二节 遗传药理学的应用	64
第三节 遗传药理学应用的社会、伦理和法律问题	66
第四节 遗传药理学引发的种族和社会问题——政策推论	70
第 5 章 药物不良反应的遗传药理学	73
第一节 概述	75
第二节 药物使用与不良反应的个体差异	75

第三节	药物不良反应的遗传机制	77
第四节	总结与展望	85
第 6 章	呼吸系统疾病的遗传药理学	88
第一节	呼吸系统疾病与候选基因多态性	88
第二节	遗传药理学与支气管哮喘药物疗效的关系	92
第 7 章	心血管治疗学与基因多态性:基因变异在疾病诊断与药物反应中的作用	96
第一节	人类基因组中的基因多态性	96
第二节	心血管系统疾病中的基因多态性	98
第三节	基因多态性与药物的疗效	111
第 8 章	抗精神病药物反应的遗传学:遗传药理学和药物基因组学调查和临床应用	119
第一节	遗传药理学和药物基因组学研究	119
第二节	遗传药理学、药物基因组学的临床应用	125
第 9 章	传染性疾病的遗传药理学	128
第一节	具体的传染性疾病的遗传药理学	129
第二节	其他值得关注的遗传药理学标记物	138
第三节	免疫遗传学	144
第 10 章	风湿病遗传药理学	149
第一节	RA 治疗方案的选择	149
第二节	风湿病遗传药理学及其药物	150
第三节	生物疗法	157
第 11 章	造血系统遗传药理学	161
第一节	凝血系统的遗传药理学	161
第二节	白血病治疗药物相关的遗传药理学	174
第 12 章	肿瘤遗传药理学	177
第一节	药物靶点遗传药理学基础	177
第二节	药物靶标与药物代谢酶	178
第三节	DNA 修复系统和细胞凋亡因子	192
第四节	药物运载体-ATP 结合盒式蛋白超家族	194
第五节	药物治疗遗传靶标的临床应用	194
第六节	展望	197
第 13 章	胃肠道病的遗传药理学	199
第一节	药物代谢酶和药物转运体的疾病易感性以及疾病发展与多态性的联系	199

第二节	基因多态性与药效的相关性	201
第三节	不良药物反应的易感性	204
第 14 章	代谢类疾病的遗传药理学研究进展	208
第一节	糖尿病的遗传药理学研究进展	208
第二节	高脂血症的遗传药理学研究进展	218
第三节	骨质疏松症的遗传药理学研究进展	224

第 1 章

绪 论

第一节 遗传药理学的定义和历史

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、吸烟、喝酒、药物相互作用、重要器官如肝脏和肾脏功能、疾病早晚期、合并症等,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”一词是指药物、毒物,也就是说这一词不只是指药物,也指“外源性物质”,即在宿主体外生成的具有生物活性的物质,它与“内源性物质 (endobiotics)”如激素相对应。

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。其间，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、黑尿酸尿、胱氨酸尿、戊糖尿等疾病，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 双螺旋结构理论问世，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 10 年中，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，而非胆碱酯酶含量不足引起。他们还建立了应用血液标本检测和区分血清胆碱酯酶活性表型的实验方法。

③ Evans 等于 1960 年报道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，并成为研究药物代谢动力学遗传性状的模板。

1960—1990年期间,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,对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) 3种表型的异喹啉氧化代谢酶(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,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本质和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将产生巨大的影响。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,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。这些新技术衍生出药物基因组学这门新学科,以阐

明在个体中影响药物反应的变异基因。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。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, 药物基因组学可以帮助针对少数病人亚群(虽然是同一种疾病表型, 但有不同的遗传特征)的有效治疗。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病人仍然需要时间来证实。要达到这些目的, 还需要新的方法, 也必须解决相关的法律和伦理问题, 同时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和顺序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。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、多药耐药蛋白、 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, 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 (Alzheimer 病) 和 β_2 肾上腺素能受体变异体在哮喘中的作用。今后一些年, 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(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,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,因为它运用分子生物学的最新技术和方法来研究药物的作用,也因为它是把从最分子水平的学科到最临床水平的学科,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阐明药物的作用和作用机制。

我国遗传药理学的研究在近10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,但在今后很多年内,如果能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,并跻身世界遗传药理学的研究先进行列。

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(k_m)、最大反应速率(V_{max})等差异范围很大,从体内试验获得的药物清除率相差4~40倍或以上,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、转运体、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. 阐明药物代谢酶、转运体、受体、细胞内信号传递复合物引起药物不良的遗传变异,以及它们的调控机制与相互作用及效效应。

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、病人、人群进行遗传学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;参与精神疾病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。如测定血浆或尿中咖啡因、异喹肼和美芬妥因的代谢产物分别确定 CYP1A2、CYP2D6 和 CYP2C19 的表型。

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

人的基因位于成对的染色体上,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,用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 1/10 000,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 年),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、药动学相关蛋白的遗传多态性

(一) 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出泵,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。