

## 麻醉药物基因组学研究进展

王颖林 郭向阳 罗爱伦  
北京协和医院麻醉科

本文对药物基因组学的基本概念和常用麻醉药的药物基因组学研究进展进行综述。

药物基因组学是伴随人类基因组学研究的迅猛发展而开辟的药物遗传学研究的新领域，主要阐明药物代谢、药物转运和药物靶分子的基因多态性及药物作用包括疗效和毒副作用之间关系的学科。

基因多态性是药物基因组学的研究基础。药物效应基因所编码的酶、受体、离子通道作为药物作用的靶，是药物基因组学研究的关键所在。基因多态性可通过药物代谢动力学和药物效应动力学改变来影响麻醉药物的作用。

基因多态性对药代动力学的影响主要是通过相应编码的药物代谢酶及药物转运蛋白等的改变而影响药物的吸收、分布、转运、代谢和生物转化等方面。与麻醉药物代谢有关的酶有很多，其中对细胞色素-P450 家族与丁酰胆碱酯酶的研究较多。基因多态性对药效动力学的影响主要是受体蛋白编码基因的多态性使个体对药物敏感性发生差异。

苯二氮卓类药物与基因多态性：咪唑安定由CYP3A代谢，不同个体对咪唑安定的清除率可有五倍的差异。地西洋是由CYP2C19和CYP2D6代谢，基因的差异在临床上可表现为用药后镇静时间的延长。

吸入麻醉药与基因多态性：RYR1基因变异与MH密切相关，现在已知至少有23种不同的RYR1基因多态性与MH有关。氟烷性肝炎可能源于机体对在

CYP2E1作用下产生的氟烷代谢产物的一种免疫反应。

神经肌肉阻滞药与基因多态性：丁酰胆碱酯酶是水解琥珀酰胆碱和美维库铵的酶，已发现该酶超过40种的基因多态性，其中最常见的是被称为非典型的（A）变异体，与用药后长时间窒息有关。

镇痛药物与基因多态性： $\mu$ -阿片受体是阿片类药的主要作用部位，常见的基因多态性是A118G和G2172T。可待因和曲马多通过CYP2D6代谢。此外，美沙酮的代谢还受CYP3A4的作用。儿茶酚O-甲基转移酶(COMT)基因与痛觉的产生有关。

局部麻醉药与基因多态性：罗哌卡因主要由CYP1A2和CYP3A4代谢。CYP1A2的基因多态性主要是C734T和G2964A，可能影响药物代谢速度。

一直以来麻醉科医生较其它专业的医疗人员更能意识到不同个体对药物的反应存在差异。麻醉药的药物基因组学研究将不仅更加合理的解释药效与不良反应的个体差异，更重要的是在用药前就可以根据病人的遗传特征选择最有效而副作用最小的药物种类和剂型，达到真正的个体化用药。

能够准确预测病人对麻醉及镇痛药物的反应，一直是广大麻醉科医生追求的目标之一。若能了解药物基因组学的基本原理，掌握用药的个体化原则，就有可能根据病人的不同基因组学特性合理用药，达到提高药效，降低毒性，防止不良反应的目的。本文对药物基因组学的基本概念和常用麻醉药的药物基因组学研究进展进行综述。

## 一、概述

二十世纪60年代对临床麻醉过程中应用琥珀酰胆碱后长时间窒息、硫喷妥钠诱发卟啉症及恶性高热等的研究促进了药物遗传学

(Pharmacogenetics)的形成和发展,可以说这门学科最早的研究就是从麻醉学开始的。

药物基因组学(Pharmacogenomics)是伴随人类基因组学研究的迅猛发展而开辟的药物遗传学研究的新领域,主要阐明药物代谢、药物转运和药物靶分子的基因多态性及药物作用包括疗效和毒副作用之间的关系。它是以提高药物的疗效及安全性为目标,研究影响药物吸收、转运、代谢、消除等个体差异的基因特性,以及基因变异所致的不同病人对药物的不同反应,并由此开发新的药物和用药方法的科学。

1959年Vogel提出了“药物遗传学”,1997年Marshall提出“药物基因组学”。药物基因组学是药物遗传学的延伸和发展,两者的研究方法和范畴有颇多相似之处,都是研究基因的遗传变异与药物反应关系的学科。但药物遗传学主要集中于研究单基因变异,特别是药物代谢酶基因变异对药物作用的影响;而药物基因组学除覆盖药物遗传学研究范畴外,还包括与药物反应有关的所有遗传学标志,药物代谢靶受体或疾病发生链上诸多环节,所以研究领域更为广泛<sup>[1,2,3]</sup>。

## 二、基本概念

### 1. 分子生物学基本概念

基因是一个遗传密码单位,由位于一条染色体(即一条长DNA分子和与其相关的蛋白)上特定位置的一段DNA序列组成。等位基因是位于染色体单一基因座位上的、两种或两种以上不同形式基因中的一种。人类基因或等

位基因变异最常见的类型是单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNP)。目前为止,已经鉴定出13 000 000多种SNPs。突变和多态性常可互换使用,但一般来说,突变是指低于1%的群体发生的变异,而多态性是高于1%的群体发生的变异。

## 2. 基因多态性的命名法:

(1)数字前面的字母代表该基因座上最常见的核苷酸(即野生型),而数字后的字母则代表突变的核苷酸。例如:μ阿片受体基因A118G指的是在118碱基对上的腺嘌呤核苷酸(A)被鸟嘌呤核苷酸(G)取代,也可写成118A/G或118A>G。

(2)对于单个基因密码子导致氨基酸转换的多态性编码也可以用相互转换的氨基酸的来标记。例如:丁酰胆碱酯酶基因多态性Asp70Gly是指此蛋白质中第70个氨基酸—甘氨酸被天冬氨酸取代。

## 三、药物基因组学的研究内容

基因多态性是药物基因组学的研究基础。药物效应基因所编码的酶、受体、离子通道及基因本身作为药物作用的靶,是药物基因组学研究的关键所在。这些基因编码蛋白大致可分为三大类:药物代谢酶、药物作用靶点、药物转运蛋白等。其中研究最为深入的是麻醉药物与药物代谢酶CYP450酶系基因多态性的相关性<sup>[1,2,3]</sup>。

基因多态性可通过药物代谢动力学和药物效应动力学改变来影响药物作用,对于临床较常用的、治疗剂量范围较窄的、替代药物较少的麻醉药物尤其需引起临床重视。

### (一) 基因多态性对药物代谢动力学的影响

基因多态性对药物代谢动力学的影响主要是通过相应编码的药物代谢酶及药物转运蛋白等的改变而影响药物的吸收、分布、转运、代谢和生物转化等方面<sup>[3,4,5,6]</sup>。

## 1、药物代谢酶

与麻醉药物代谢有关的酶有很多，其中对细胞色素-P450 家族与丁酰胆碱酯酶的研究较多。

### (1) 细胞色素 P-450 (CYP450)

麻醉药物绝大部分在肝脏进行生物转化，参与反应的主要酶类是由一个庞大基因家族编码控制的细胞色素 P450 的氧化酶系统，其主要成分是细胞色素 P-450 (CYP450)。CYP450 组成复杂，受基因多态性影响，称为 CYP450 基因超家族。1993 年 Nelson 等制定出能反应 CYP450 基因超家族内的进化关系的统一命名法：凡 CYP450 基因表达的 P450 酶系的氨基酸同源性大于 40% 的视为同一家族 (Family)，以 CYP 后标阿拉伯数字表示，如 CYP2；氨基酸同源性大于 55% 为同一亚族 (Subfamily)，在家族表达后面加一大写字母，如 CYP2D；每一亚族中的单个变化则在表达式后加上一个阿拉伯数字，如 CYP2D6。

### (2) 丁酰胆碱酯酶

麻醉过程中常用短效肌松剂美维库铵和琥珀酰胆碱，其作用时限依赖于水解速度。血浆中丁酰胆碱酯酶(假性胆碱酯酶)是水解这两种药物的酶，它的基因变异会使肌肉麻痹持续时间在个体间出现显著差异。

## 2、药物转运蛋白的多态性

转运蛋白控制药物的摄取、分布和排除。P-糖蛋白参与很多药物的能

量依赖性跨膜转运，包括一些止吐药、镇痛药和抗心律失常药等。P-糖蛋白由多药耐药基因（MDR1）编码。不同个体间 P-糖蛋白的表达差别明显，MDR1 基因的数种 SNPs 已经被证实，但其对临床麻醉的意义还不清楚。

## （二）基因多态性对药物效应动力学的影响

麻醉药物的受体（药物靶点）蛋白编码基因的多态性有可能引起个体对许多药物敏感性的差异，产生不同的药物效应和毒性反应<sup>[7,8]</sup>。

### 1、蓝尼定受体-1（Ryanodine receptor-1, RYR1）

蓝尼定受体-1 是一种骨骼肌的钙离子通道蛋白，参与骨骼肌的收缩过程。恶性高热（malignant hyperthermia, MH）是一种具有家族遗传性的、由于 RYR1 基因异常而导致 RYR1 存在缺陷的亚临床肌肉病，在挥发性吸入麻醉药和琥珀酰胆碱的触发下可以出现骨骼肌异常高代谢状态，以至导致患者死亡。

### 2、阿片受体

$\mu$ -阿片受体由 OPRM1 基因编码，是临床使用的大部分阿片类药物的主要作用位点。OPRM1 基因的多态性在启动子、内含子和编码区均有发生，可引起受体蛋白的改变。吗啡和其它阿片类药物与  $\mu$ -受体结合而产生镇痛、镇静及呼吸抑制。不同个体之间  $\mu$ -阿片受体基因的表达水平有差异，对疼痛刺激的反应也有差异，对阿片药物的反应也不同。

### 3、GABA<sub>A</sub> 和 NMDA 受体

$\gamma$ -氨基丁酸 A 型（GABA<sub>A</sub>）受体是递质门控离子通道，能够调节多种麻醉药物的效应。GABA<sub>A</sub> 受体的亚单位（ $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$  和  $\theta$ ）的编码基因存在多态性（尤其  $\alpha$  和  $\beta$ ），可能与孤独症、酒精依赖、癫痫及精神分

裂症有关，但尚未见与麻醉药物敏感性有关的报道。N-甲基-D-天门冬氨酸（NMDA）受体的多态性也有报道，但尚未发现与之相关的疾病。

### （三）基因多态性对其它调节因子的影响

有些蛋白既不是药物作用的直接靶点，也不影响药代和药效动力学，但其编码基因的多态性在某些特定情况下会改变个体对药物的反应。例如，载脂蛋白 E 基因的遗传多态性可以影响羟甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂（他汀类药物）的治疗反应。鲜红色头发的出现几乎都是黑皮质素-1 受体（MC1R）基因突变的结果。MC1R 基因敲除的老鼠对麻醉药的需求量增加。先天红发妇女对地氟醚的需要量增加，热痛敏上升而局麻效力减弱。

## 四、苯二氮卓类药与基因多态性

大多数苯二氮卓类药经肝脏 CYP450 代谢形成极性代谢物，由胆汁或尿液排出。常用的苯二氮卓类药物咪唑安定就是由 CYP3A 代谢，其代谢产物主要是 1-羟基咪唑安定，其次是 4-羟基咪唑安定。在体实验显示不同个体咪唑安定的清除率可有五倍的差异。

地西洋是另一种常用的苯二氮卓类镇静药，由CYP2C19和CYP2D6代谢。细胞色素CYP 2C19的G681A多态性中A等位基因纯合子个体与正常等位基因G纯合子个体相比，地西洋的半衰期延长4倍，可能是CYP2C19的代谢活性明显降低的原因。A等位基因杂合子个体对地西洋代谢的半衰期介于两者之间。这些基因的差异在临床上表现为地西洋用药后镇静或意识消失的时间延长<sup>[9,10]</sup>。

## 五、吸入麻醉药与基因多态性

到目前为止，吸入麻醉药的药物基因组学研究主要集中于寻找引起药物副反应的遗传方面的原因，其中研究最多的是MH。药物基因组学研究发现RYR1基因变异与MH密切相关，现在已知至少有23种不同的RYR1基因多态性与MH有关。

与MH不同，氟烷性肝炎可能源于机体对在CYP2E1作用下产生的氟烷代谢产物的一种免疫反应，但其发生机制还不十分清楚<sup>[7,11]</sup>。

## 六、神经肌肉阻滞药与基因多态性

神经肌肉阻滞药如琥珀酰胆碱和美维库铵的作用与遗传因素密切相关。血浆中丁酰胆碱酯酶(假性胆碱酯酶)是一种水解这两种药物的酶，已发现该酶超过40种的基因多态性，其中最常见的是被称为非典型的(A)变异体，其第70位发生点突变而导致一个氨基酸的改变，与应用肌松剂后长时间窒息有关。如果丁酰胆碱酯酶 Asp70Gly 多态性杂合子(单个等位基因)表达，会导致胆碱酯酶活性降低，药物作用时间通常会延长3~8倍；而丁酰胆碱酯酶 Asp70Gly 多态性的纯合子(2个等位基因)表达则更加延长其恢复时间，比正常人增加60倍。法国的一项研究表明，应用多聚酶链反应(PCR)方法，16例发生过窒息延长的病人中13例被检测为A变异体阳性。预先了解丁酰胆碱酯酶基因型的改变，避免这些药物的应用可以缩短术后恢复时间和降低医疗费用<sup>[6,12]</sup>。

## 七、镇痛药物与基因多态性

$\mu$ -阿片受体是临床应用的阿片类药的主要作用部位。5%~10%的高加索人存在两种常见 $\mu$ -阿片受体基因变异，即A118G和G2172T。A118G变异型使阿片药物的镇痛效力减弱。另一种阿片相关效应—瞳孔缩小，在118G携



带者明显减弱。多态性还可影响阿片类药物的代谢。

阿片类药物的重要的代谢酶是CYP2D6。可待因通过CYP2D6转化为它的活性代谢产物—吗啡，从而发挥镇痛作用。对33名曾使用过曲马多的死者进行尸检发现，CYP2D6等位基因表达的数量与曲马多和O—和N—去甲基曲马多的血浆浓度比值密切相关，说明其代谢速度受CYP2D6多态性的影响。除CYP2D6外，美沙酮的代谢还受CYP3A4的作用。已证实CYP3A4在其它阿片类药物如芬太尼、阿芬太尼和苏芬太尼的代谢方面也发挥重要作用。

有报道显示儿茶酚 O-甲基转移酶(COMT)基因与痛觉的产生有关。COMT是儿茶酚胺代谢的重要介质，也是痛觉传导通路上肾上腺素能和多巴胺能神经的调控因子。研究证实 Val 158Met COMT 基因多态性可以使该酶的活性下降 3~4 倍。Zubieta 等报道，G1947A 多态性个体对实验性疼痛的耐受性较差， $\mu$ -阿片受体密度增加，内源性脑啡肽水平降低<sup>[13~16]</sup>。

## 八、局部麻醉药与基因多态性

罗哌卡因是一种新型的酰胺类局麻药，有特有的S-(-)-S对应体，主要经肝脏代谢消除。罗哌卡因代谢产物3-OH-罗哌卡因由CYP1A2代谢生成，而4-OH-罗哌卡因、2-OH-罗哌卡因和2-6-pipecoloxylidide (PPX)则主要由CYP3A4代谢生成。CYP1A2的基因多态性主要是C734T和G2964A。Mendoza等对159例墨西哥人的DNA进行检测，发现CYP1A2基因的突变率为43%。Murayama等发现日本人中CYP1A2基因存在6种导致氨基酸替换的SNPs。这些发现可能对药物代谢动力学的研究、个体化用药具有重要意义<sup>[17,18,19]</sup>。

## 九、总结与展望

一直以来麻醉科医生较其它专业的医疗人员更能意识到不同个体对药

物的反应存在差异。麻醉药的药物基因组学研究将不仅更加合理的解释药效与不良反应的个体差异，更重要的是在用药前就可以根据病人的遗传特征选择最有效而副作用最小的药物种类和剂型，达到真正的个体化用药。

虽然将基因组学引入麻醉药的应用研究,即从基因水平研究基因多态性与麻醉药的药效的关系已成为一种趋势。但是麻醉药效果的个体差异,不仅受基因多态性的影响,还受环境、种族和地区等多种因素的影响。所以还需要前瞻性、大样本、多种族、多中心的研究。不过可以设想,医学发展在将来进入“个体化医学”时代,每人都拥有一张“基因身份证”,并可依据其特点优化麻醉药物的给药方案,真正做到个体化给药,由“对症给药”发展到“对人给药”,取得高效、安全、经济的最佳治疗效果。