

UGT 基因多态性与抗癫痫药物代谢关系的研究进展

克兢兢 王丹 朱延梅

【中图分类号】 R742.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)02-0226-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.02.021

癫痫是由多种原因导致脑部神经元异常放电,从而引起短暂神经功能障碍的神经系统常见疾病。全世界至少有6500万人受其影响,在发达国家其年发病率是0.5%,而患病率接近7%^[1]。中国大陆癫痫的患病率为2.89%,男、女患病率分别为3.83%、3.45%,城市和农村患病率分别为2.34%、3.17%,10~19岁年龄组患病率更高^[2]。因此,癫痫给全世界公众健康带来了巨大负担。目前癫痫治疗仍以药物治疗为主。在临床治疗中抗癫痫药物(Antiepileptic drugs, AEDs)在药代动力学和药效学方面表现出明显的个体差异,目前研究认为基因多态性可能是导致临床药动学和个体药物需求差异的重要因素。因此,本研究对AEDs进行遗传学研究,有利于及时调整药物剂量,减少药物不良反应,实现更优的个体化治疗,减轻众多癫痫患者的身心、经济等负担。

1 UGT 基因概述

尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(UDP-glucuronosyl-transferase, UGT)是重要的Ⅱ相生物转化酶之一。人类编码UGT的基因分为UGT1, UGT2, UGT3, UGT8四个家族,进一步分为UGT1A(1A1, 1A3, 1A4, 1A5, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10), UGT2A(2A1, 2A2, 2A3), UGT2B(2B4, 2B7, 2B10, 2B11, 2B15, 2B17, 2B28), UGT3A(3A1, 3A2), UGT8A(8A1)五个亚家族^[3]。人UGT1, UGT2主要分布于肝、肠、肾等代谢器官,以肝脏中酶活性最高^[4];UGT3主要在胸腺、睾丸和肾脏中发现,在肝脏和胃肠道中几乎检测不到其表达^[5]。UGT参与许多内源性化合物的代谢包括胆红素、胆汁酸、脂肪酸、类固醇激素、甲状腺激素和脂溶性维生素,而且是许多治疗药物的基本清除机制如阿片类药物(吗啡、可待因、丁丙诺啡和纳洛酮)、抗病毒药物(齐多夫定和依非韦仑)和其他含羧酸药物(非甾体抗炎药和吉非罗齐)以及抗癫痫药物(卡马西平、奥卡西平、丙戊酸、拉莫三嗪、苯巴比妥、苯妥英钠等)的葡萄糖醛酸化。在药物代谢方面临床上最重要的肝脏UGT是UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9和2B7,其中UGT2B7促进了35%临床药物的葡萄糖醛酸化,由此被认为是UGT家族中最重要的亚型^[6-7]。

2 奥卡西平

2.1 奥卡西平主要的代谢清除机制

奥卡西平(Oxcarbazepine, OXC)是目前临床常用的第二代抗癫痫药,用于治疗4岁以上儿童及成人部分性癫痫伴或不伴继发性全面发作。奥卡西平口服吸收后迅速且几乎完全地降解为药理活性代谢物羟基衍生物10,11-二氢-10-羟基卡马西平(Monohydroxy carbamazepine, MHD),94%的MHD在UGT催化下与葡萄糖醛酸结合,形成10,11-二氢-10-羟基卡马西平-O-β-葡萄糖醛酸结合物(10-Hydroxy carbamazepine-O-β-glucuronide conjugates, MHD-G)通过尿液排出体外^[8-9]。因此,UGT的活性改变会严重影响MHD的代谢,从而改变MHD血药水平,最终导致治疗不理想甚至产生不良反应。

目前国内外针对奥卡西平基因多态性研究较少,实验结果也不尽相同。Lu等^[10]研究UGT1A4 142T>G, UGT1A6 19T>G, UGT1A9 I399 C>T与MHD水平及OXC疗效的相关性,结果显示UGT1A9基因多态性是影响MHD水平及奥卡西平疗效的遗传因素,UGT1A9 I399 C>T等位基因突变的患者比未携带突变基因患者的MHD水平低,控制癫痫发作较差。Shen等^[11]纳入116例癫痫患者,探讨UGT2B7基因多态性对奥卡西平血药水平及疗效的影响,结果显示UGT2B7c.802 T>C(rs7439366)与治疗效果相关,但与OXC水平无关。马春来等^[8]纳入184例中国汉族癫痫患者,报道UGT2B7 c.802 T>C基因突变患者的OXC维持剂量更大,纯合突变较杂合突变更大。Yang等^[12]报道UGT2B7rs28365063(c.372A>G)与MHD水平相关。

2.2 奥卡西平其他代谢清除机制及遗传学研究

除UGT外,细胞色素P450(Cytochrome P450, CYP450)对OXC代谢也起重要作用,CYP3A是CYP450最重要的亚族。周燕利等^[13]研究显示CYP2C19*3基因多态性影响MHD血药水平,提示慢代谢型导致CYP2C19酶活性降低,从而提高了MHD血药水平。周鑫等^[14]亦对CYP2C19进行研究,纳入65例癫痫儿童,报道CYP2C19*2基因多态性与MHD水平无显著相关。

ATP结合盒(ATP-binding cassette, ABC)是参与OXC代谢的另一重要转运体,其在癫痫耐药中也发挥重要作用^[8]。Shen等^[11]研究结果显示ABC B1rs1045642(c.3435C>T)基因多态性与癫痫患者标准化OXC水平及疗效相关,CC基因型血药水平高于CT及TT型,携带CC基因型的患者对OXC的疗效最好,而ABCC2rs2273697(c.1249G>A)

和 HNF4 α rs2071197 基因多态性与 OXC 水平和疗效均无关。马春来等^[8]报道 ABC C2c. 1249 G>A 三种基因型的患者中 OXC 的维持剂量 AA>GA>GG, 证明此基因多态性与 OXC 维持剂量显著相关。Yang 等^[12]报道 ABC B2rs2273697 与 MHD 水平相关, 突变的 ABC B2 rs2273697 等位基因携带者比非携带者需要更高的 MHD 水平。Wang 等^[15]研究纳入 66 例癫痫患者, 表明 CYP3A4/5 和 ABC B1 基因变异可能不参与 OXC 单用和与左乙拉西坦、拉莫三嗪、丙戊酸联用患者的 MHD 和 OXC 的代谢和转运。岳丽^[16]研究证实 ABC B1rs1002204 和 rs10234411 位点的 TT 型患者较另外两种基因型患者需要更高的服药剂量和血药水平, 才能更好的控制发作, 表明 rs1002204 和 rs10234411 基因多态性与 OXC 剂量与水平相关。

2.3 奥卡西平作用靶点及遗传学研究

奥卡西平和 MHD 已被证明通过阻断大脑中的电压依赖性钠通道来发挥抗癫痫活性^[9], 与此作用靶点相关的重要编码基因为钠通道 α 亚单位 1 (Sodium channel α -subunit type 1, SCN1A), SCN2A, SCN3A, SCN8A。马春来^[8]报道与未携带 SCN1A IVS5-91G>A 突变等位基因的患者比较, 携带此突变等位基因的患者 OXC 水平剂量比显著降低, 纯合突变较杂合突变更低。Manna 等^[17]报道 SCN1A c. 603-91G>A 基因型与卡马西平或奥卡西平的剂量无关, 排除了 SCN1A 多态性作为 AEDs 疗效决定因素的主要作用。

3 丙戊酸

3.1 丙戊酸的代谢

丙戊酸 (Valproic acid, VPA) 是一种来源于天然戊酸的短链脂肪酸, VPA 临床常用于治疗癫痫和痫性发作, 但也用于治疗偏头痛、情绪障碍、双相情感障碍、焦虑症和精神障碍, 目前学者们也在探索其在癌症、艾滋病治疗和神经退行性疾病中的辅助治疗^[18-19]。VPA 蛋白结合率高 (87%~95%), 清除率低 (6~20 mL \cdot h⁻¹ \cdot kg⁻¹)。人体内丙戊酸的代谢有 3 条主要途径: 50% 由 UGT 参与的葡萄糖醛酸作用、40% 线粒体 β 氧化和 10% CYP450 介导的氧化代谢^[18]。由此可见 UGT 在 VPA 代谢中也起着重要作用。

3.2 UGT 基因多态性与丙戊酸代谢关系

Hung 等^[20]纳入 162 例单独应用 VPA 治疗的癫痫患者, 研究结果表明 UGT1A6 19T>G (rs6759892), 541A>G (rs2070959) 和 552A>C (rs1105879) 突变等位基因携带者比非携带者需要更高剂量的丙戊酸, 这可能提示具有突变基因型的患者 UGT1A6 酶活性更高。其与 Guo 等^[21]、林雪玉等^[22]研究结果基本一致, 且最近针对 6 项研究的 meta 分析也证实了 541A>G 和 552A>C 纯合突变型的 VPA 水平剂量比显著低于野生纯合型, 但杂合突变与野生纯合型无显著差异^[23]。孙银香等^[24]研究表明 UGT2B7 802T 等位基因携带者 VPA 血药水平较 CC 基因型患者明显偏低, 证明该位点突变与 VPA 血药水平显著相关, 而 UGT2B7 211G>T 基因多态性与 VPA 血药水平无明显相关性。其针对 UGT2B7 802C>T 的研究结果与 Zhang 等^[25]一致。马虹英等^[26]研究发现 UGT2B7-268A>G 基因多态性与 VPA 血药水平有

一定相关性, AA 型血药水平明显高于另外两种基因型。Inoue 等^[27]报道儿童癫痫患者 UGT2B7-161C>T 多态性影响 VPA 水平, CC 基因型患者调整后丙戊酸血药水平低于 CT 或 TT 基因型患者。张蒙^[28]纳入 109 例癫痫患儿的研究表明携带 UGT1A3 T31C 突变基因的患儿较未携带者的 VPA 标准化血药水平低, 提示需服用更大剂量的 VPA 才能有效控制症状。目前国内外针对相同位点的研究结果相互矛盾, 未来需要进行更大样本量的研究。

4 拉莫三嗪

4.1 拉莫三嗪的代谢

拉莫三嗪 (Lamotrigine, LTG) 具有良好的抗癫痫活性和耐受性, 可作为儿童和成人患者多种类型的癫痫和综合征的单一疗法或附加疗法。LTG 口服后吸收迅速且完全, 生物利用度高达 98%。LTG 主要通过葡萄糖醛酸作用进行肝脏代谢。苯妥英、磷苯妥英、扑米酮、奥卡西平和奥氮平等药物可增加 LTG 代谢, 导致血清水平降低, 而丙戊酸、氟西汀和舍曲林等酶抑制剂抑制 LTG 代谢, 导致血清水平升高^[29]。在 UGT 众多亚型中对 LTG 代谢起重要作用的是 UGT1A4 与 UGT2B7 两种亚型。目前研究得最广泛的等位基因是 UGT1A4 * 2 (P24T; c. 70>A; rs6755571) 和 * 3 (L48V; c. 142T>G; rs2011425)。关于这 2 个 SNPs 的现有文献有限, 大多数都是实验性研究, 结果也不完全一致。

4.2 UGT 基因多态性与拉莫三嗪代谢关系

Chang 等^[30]收集单用 LTG 治疗的中国北方 106 例汉族癫痫患者进行研究, 结果显示 UGT1A4142T>G 的 TT 型患者具有较高的 LTG 血药水平和较好的治疗效果, 提示 UGT1A4 142T>G 会引起 UGT 酶催化活性增高, 导致 LTG 血药水平下降, 其与 Gulcebi 等^[31]纳入 131 例土耳其患者、Reimers 等^[32]纳入 178 例高加索患者的研究结果一致; Chang 等^[30]还发现 2 例 UGT1A4127delA 基因型的患者血液中 LTG 水平极高, 其中 1 例患者因严重的 LTG 相关皮疹而停止治疗, 也增加了对 LTG 相关不良事件的重视。Reimers 等^[32]首次表明 UGT1A4 * 2 c. 70C>A 变异与血清水平升高的趋势相关。最近一项 meta 分析对 9 项研究数据进行分析, 结果显示 UGT1A4 70C>A 和 142T>G 对拉莫三嗪水平剂量比没有显著影响, 只有 UGT2B7-161C>T 纯合突变的水平剂量比值显著高于野生型和杂合突变型, 提示 UGT2B7-161C>T 纯合突变需要减少用药剂量^[33]。

5 卡马西平

5.1 卡马西平的代谢

卡马西平 (Carbamazepine, CBZ) 是一种较老的药物, 但仍被广泛用作治疗癫痫。卡马西平在肝脏中几乎完全代谢, 只有大约 5% 的化合物以其原始形式从体内排出。CBZ 主要由 CYP3A4, CYP3A5 和 CYP2C8 代谢, 以 CYP3A4 和 CYP3A5 为主。葡萄糖醛酸作用也在 CBZ 代谢中发挥重要作用, Staines 等^[34]首次证明了 CBZ 是由 UGT2B7 葡萄糖醛酸化。

5.2 UGT 基因多态性与卡马西平代谢关系

Lu 等^[35] 研究观察到卡马西平所需剂量与 UGT2B7*2c.802C>T 基因型显著相关,UGT2B7*2 突变导致酶活性增加,因此 CBZ 排泄过程中的葡萄糖醛酸代谢增加,导致标准化 CBZ 水平低于 UGT2B7 野生型患者,提示突变型患者需要服用更大剂量卡马西平;CYP3A5*3 c.219-237A>G,UGT2B7*3 c.211G>T 基因型对其无影响。与 Hung 等^[36] 纳入 234 例 CBZ 单药治疗患者的研究结果一致。Zhang 等^[25]、马春来^[8] 均指出 UGT2B7*2c.802C>T 基因多态性对 CBZ 标准血药水平无明显影响。

6 结束语

目前各种抗癫痫药与基因多态性相关性的研究结果尚不一致,可能与样本量小、实验方法、设计路线等局限性相关,随着国内外对 AEDs 遗传学研究的进一步深入,相信会逐步为癫痫患者的个体化治疗提供更确切的研究证据,以期在临床使用 AEDs 治疗的同时能更最大限度地提高疗效,减少不良反应,真正实现“个体化用药”。

参 考 文 献

- [1] Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(7, SI): 2-26.
- [2] Gu L, Liang B, Chen Q, et al. Prevalence of epilepsy in the People's Republic of China: a systematic review[J]. *Epilepsy Res*, 2013, 105(1/2): 195-205.
- [3] Mackenzie PI, Bock KW, Burchell B, et al. Nomenclature update for the mammalian UDP glycosyltransferase (UGT) gene superfamily[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2005, 15(10): 677-685.
- [4] Lv X, Zhang JB, Hou J, et al. Chemical probes for human UDP-Glucuronosyltransferases: A comprehensive review[J]. *Biotechnol J*, 2019, 14(1): e1800002.
- [5] Mackenzie PI, Rogers A, Elliot DJ, et al. The novel UDP glycosyltransferase 3A2: cloning, catalytic properties, and tissue distribution[J]. *Mol Pharmacol*, 2011, 79(3): 472-478.
- [6] Rowland A, Miners JO, Mackenzie PI. The UDP-glucuronosyltransferases: their role in drug metabolism and detoxification[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(6): 1121-1132.
- [7] Oda S, Fukami T, Yokoi T, et al. A comprehensive review of UDP-glucuronosyltransferase and esterases for drug development[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2015, 30(1): 30-51.
- [8] 马春来. 基因多态性对卡马西平及其衍生物奥卡西平药动学及药效学的影响[D]. 上海: 复旦大学, 2013.
- [9] May TW, Korn-Merker E, Rambeck B. Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42(12): 1023-1042.
- [10] Lu Y, Fang YX, Wu X, et al. Effects of UGT1A9 genetic polymorphisms on monohydroxylated derivative of oxcarbazepine concentrations and oxcarbazepine monotherapeutic efficacy in Chinese patients with epilepsy[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(3): 307-315.
- [11] Shen C, Zhang BJ, Liu ZR, et al. Effects of ABCB1, ABCC2, UGT2B7 and HNF4a genetic polymorphisms on oxcarbazepine concentrations and therapeutic efficacy in patients with epilepsy[J]. *Seizure*, 2017, 51: 102-106.
- [12] Yang X, Yan YL, Fang S, et al. Comparison of oxcarbazepine efficacy and MHD concentrations relative to age and BMI: Associations among ABCB1, ABCC2, UGT2B7, and SCN2A polymorphisms[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(12): e14908.
- [13] 周燕利, 聂琼芳, 唐今尧, 等. CYP2C19*3 基因多态性对癫痫患者奥卡西平活性代谢产物 MHD 浓度的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(14): 1472-1475.
- [14] 周鑫, 马凌悦, 向倩, 等. 癫痫患者细胞色素 P450 2C19 * 2 基因型与奥卡西平活性代谢物浓度相关性研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(7): 595-598.
- [15] Wang P, Yin T, Ma HY, et al. First analysis of the association between CYP3A4/5, ABCB1 genetic polymorphisms and oxcarbazepine metabolism and transport in Chinese epileptic patients with oxcarbazepine monotherapy and bitherapy[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2015, 18(3): 256-265.
- [16] 岳丽. ABCB1 基因多态性在癫痫患者中的分布及其与抗癫痫药物疗效的相关性研究[D]. 上海: 复旦大学, 2010.
- [17] Manna I, Gambardella A, Bianchi A, et al. A functional polymorphism in the SCN1A gene does not influence antiepileptic drug responsiveness in Italian patients with focal epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(5): e40-e44.
- [18] Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23(4): 236-241.
- [19] Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, et al. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2010: 479364.
- [20] Hung CC, Ho JL, Chang WL, et al. Association of genetic variants in six candidate genes with valproic acid therapy optimization[J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(8): 1107-1117.
- [21] Guo Y, Hu C, He X, et al. Effects of UGT1A6, UGT2B7, and CYP2C9 genotypes on plasma concentrations of valproic acid in Chinese children with epilepsy[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, 27(5): 536-542.
- [22] 林雪玉, 张燕青, 林鹏锋, 等. UGT1A6、UGT1A9 基因多态性对汉族癫痫患者丙戊酸血药浓度的影响[J]. *中国药房*, 2017, 28(8): 1013-1017.
- [23] Kim SC, Kim MG. A meta-analysis of the influence of UGT1A6 genetic polymorphisms on valproic acid pharmacokinetics[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2019, 57(3): 144-151.
- [24] 孙银香, 卓文燕, 林虹, 等. UGT2B7 C802T 和 G211T 基因多态性对癫痫患者丙戊酸代谢的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(3): 216-219.
- [25] Zhang H, Zhang W, Li YE, et al. Correlations between UGT2B7*2 gene polymorphisms and plasma concentrations of carbamazepine and valproic acid in epilepsy patients[J]. *Brain Dev*, 2018, 40(2): 100-106.
- [26] 马虹英, 张婷, 龚志成, 等. UGT2B7 基因多态性对丙戊酸血药浓度的影响(英文)[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2013, 38(08): 766-772.