

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.13.010

文章编号: 1005-8982(2016)13-0052-06

论著

多药耐药基因多态性对钙拮抗剂治疗中国汉族 终末期肾脏病患者降压疗效的影响*

周君,陈菊,羊永梅,潘妙霞

(海南省海口市人民医院 肾内科,海南 海口 570208)

摘要:目的 探讨终末期肾脏病(ESRD)患者多药耐药基因(*MDR1*)多态性与二氢吡啶类钙拮抗剂(CCB)降压疗效的相关性。**方法** 选取 215 例 ESRD 患者,采用聚合酶链式反应-直接测序法检测 *MDR1* 基因多态性,分析 *MDR1* 基因型与 CCB 降压疗效的相关性。**结果** *MDR1* 基因频率符合 Hardy-Weinberg 平衡分布;血压达标组中 CT 突变杂合子型与 CC 野生型、TT 纯合子比较,Scr 增加($P < 0.05$);且 *MDR1* C3435T 基因型与 CCB 的降压疗效无关($P > 0.05$)。**结论** *MDR1* C3435T 多态性与 CCB 的降压疗效无关,同时发现血压达标组中 *MDR1* C3435T 基因多态性与 Scr 水平相关,是否提示 CT 型患者更容易进展至 ESRD,尚需要在更大样本中进一步检验。

关键词: 多药耐药基因;终末期肾脏病;钙拮抗剂

中图分类号: R544.1;R692

文献标识码: A

Relationship of *MDR1* polymorphism with efficacy of calcium channel blockers in treatment of Chinese end-stage renal disease patients*

Jun Zhou, Ju Chen, Yong-mei Yang, Miao-xia Pan

(Department of Nephrology, Haikou People's Hospital, Haikou, Hainan 570208, China)

Abstract: Objective To evaluate the association of multidrug resistance gene 1 (*MDR1*) polymorphism with the effectiveness of calcium channel blockers (CCB) therapy in end-stage renal disease (ESRD) patients. **Methods** The distribution of *MDR1* polymorphism were investigated in 215 ESRD patients from Haikou Xi-angya Hospital of Central South University using polymerase chain reaction and bidirectional sequencing. Multiple linear regression was used to analyze the association between polymorphisms and efficacy of CCB. **Results** The *MDR1* genotype distribution was in Hardy-Weinberg equilibrium. The patients in the standard hypertension group who carried the CT allele had a higher serum creatinine level ($P = 0.020$) when compared to those who carried TT and CC genotypes ($P < 0.05$). There was no significant correlation between *MDR1* C3435T genotypes and efficacy of CCB ($P > 0.05$). **Conclusions** *MDR1* polymorphism may not associate with the effectiveness of CCB therapy in ESRD patients. The patients who carry the CT allele have a higher serum creatinine level in the standard hypertension group. Further studies are necessary to validate our findings and to examine whether patients with CT genotype have predisposition to ESRD.

Keywords: multidrug resistance; end-stage renal disease; calcium channel blocker

终末期肾脏病(endstage renal disease, ESRD)患者每年以 >10% 的速度增长。AGARWAL 等^[1]对美国

2 535 例维持性血液透析患者进行调查发现,86% 的患者存在高血压。DAVENPORT 等^[2]对 2 630 例血液

收稿日期:2015-09-06

* 基金项目:海南省海口市重点科技项目(No:2013-61)

透析患者调查显示,血液透析患者透析前血压 < 140/90 mmHg 者只有 36%,透析后血压 <130/80 mmHg 者为 42%,透析前与透析后血压均达标的患者仅为 26%。大多数 ESRD 患者需要应用 ≥ 2 种降压药物以达到血压控制的目标值。长效钙拮抗剂(calcium channel blockers,CCB)由于降压疗效明显,拥有最多的联合治疗方案,透析期间无需调整剂量,是 ESRD 患者的优选降压药物之一。

多药耐药基因(multidrug resistance,MDR1)与代谢酶 *cyp3a* 共同组成影响药物代谢动力学的两大主要因素。MDR1 编码的基因产物即为 P 糖蛋白(P-glycoprotein,P-gp),是一种腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate,ATP)依赖性的外向型转运泵,由 1 280 个氨基酸组成,该蛋白在大肠及小肠的黏膜、血脑屏障、肝细胞、肾近端小管等处均有分布^[9]。其负责将进入细胞内的作用底物(包括化学物质和药物等)主动泵出细胞外,对药物的体内代谢过程起到重要作用。研究证实,MDR1 的基因多态性影响 P-gp 的表达及功能。MDR1 存在 50 多种单核苷酸多态性,当前的焦点集中于其第 26 号外显子(C3435T)。这是目前为止发现的唯一一个静寂多态性,可能影响 P-gp 在不同组织和不同种族之间的表达^[9]。

MDR1 多态性与 ESRD 的关系密切,有学者研究中国 ESRD 患者 MDR1 C3435T 基因多态性与 ESRD 的关系,发现携带 3435TT 和 3435CC 基因者更容易进展至 ESRD,P-gp 低表达可能促进 ESRD 的进展并影响其严重性^[9]。近期还发现,MDR1 为新的高血压候选基因,可能与 P-gp 协调 RAS 系统相关^[6]。

氨氯地平、硝苯地平、非洛地平 CCB 均由 P-gp 转到细胞外,其可限制 CCB 在细胞内过度聚集并促进其从尿液中排出^[7]。目前,未见 MDR1 基因多态性影响 ESRD 患者使用 CCB 降压疗效的报道,因此本研究探讨 MDR1 基因多态性是否与中国汉族 ESRD 患者高血压相关,以及是否影响 CCB 降压疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 1 月 -2014 年 5 月因慢性肾脏病 5 期在海口市人民医院进行规律腹膜透析(peritoneal dialysis,PD)和血液透析(hemodialysis,HD)的患者。HD 组,3 次/周维持性血透,每次透析 4.0~4.5 h。PD 组每日行非卧床维持性腹膜透析,透析 6~10 L/d。纳入条件:①稳定的维持性透析患者(透

析龄 ≥ 4 个月),年龄 ≥ 18 岁,性别不限。②患者在坐位静息 5 min 后测量收缩压(systolic blood pressure,SBP)/舒张压(diastolic blood pressure,DBP),根据 2014 年美国成人高血压治疗指南高血压诊断标准^[8]。在未使用降压药物的情况下,SBP<140 mmHg 和/或 DBP<90 mmHg,为血压正常组;SBP ≥ 140 mmHg 和/或 DBP ≥ 90 mmHg 为高血压组,其中 SBP<150 mmHg 和/或 DBP<90 mmHg 为血压达标组;SBP ≥ 150 mmHg 和/或 DBP ≥ 90 mmHg 为血压未控制组。③高血压患者以 CCB 作为首选降压药,如服药 4 周血压控制不佳,可依次加用血管转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂及 β 受体阻滞剂,所使用剂量相同。根据使用的 CCB,将患者分成 3 组,再根据 CCB 降压疗效进行亚组分析:如血压达标为治疗有效组,如高血压未控制为治疗无效组。④治疗反应。HD 患者透析当日及 PD 患者门诊每月随诊 1~3 次,取平均值,同时计算 SBP 下降幅度(Δ SBP)和 DBP 下降幅度(Δ DBP);根据血压降幅将疗效分层:低效组 Δ SBP<10 mmHg 或 Δ DBP<5 mmHg;中效组 Δ SBP 10~20 mmHg 或 Δ DBP 5~10 mmHg;高效组 Δ SBP ≥ 20 mmHg 或 Δ DBP ≥ 10 mmHg。⑤透析当日透析前空腹抽血检测血红蛋白(Haemoglobin,Hb)、血肌酐(serum creatinine,Scr)和全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone,iPTH)水平,所有 PD 患者在开始 PD 后 1~3 个月行腹膜平衡试验及透析充分性检测。⑥HD 患者在线评估 Kt/V ≥ 1.2 及 PD 患者 Kt/V ≥ 1.7 ,且干体重达标。⑦残余肾功能的评估。所有患者留取 24 h 尿量、超滤量等。排除标准:①因急性肾衰竭行透析治疗的患者;②依从性差,未在本科规律随访;③存在恶性肿瘤、智力障碍者;④HD 患者在线评估 Kt/V<1.2 及 PD 患者 Kt/V<1.7。观察期间促红细胞生成素采用 100 IU/(kg·周)皮下注射。所有研究对象自愿参加实验,并签署知情同意书,本研究通过本院伦理委员会同意。

1.2 研究方法

1.2.1 实验室检查 包括 Hb、Scr、iPTH 水平,每 3 个月复查 1 次,取平均值;PD 患者入组时留取 24 h 尿量和透出液检测尿素氮、肌酐水平进行 Kt/V 检测。

1.2.2 基因多态性检测 抽取静脉血 3 ml 乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid,EDTA)抗凝,低渗溶血法分离白细胞,酚氯仿抽提法提取 DNA。应用聚合酶链式反应-直接测序法检测 MDR1 基因。MDR1 C3435T 位点正向引物:5'-TGTT

TTCAGCTGCTTGATGG-3',反向引物:5'-AAGGCATGTATGTT-GGCCTC-3'。15 μ l PCR 反应体系包括:10 \times PCR buffer 1.5 μ l,dNTPs(2.5 mmol)0.3 μ l,每条引物(50 mmol/L)0.1 μ l,耐热性 DNA 聚合酶(5 u/ μ l)0.2 μ l,基因组 DNA 2 μ l,聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)10.8 μ l。PCR 反应条件:94 $^{\circ}$ C 预变性 5 min,94 $^{\circ}$ C 变性 45 s,52 ~ 60 $^{\circ}$ C 退火 45 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 45 s,共 37 个循环,72 $^{\circ}$ C 继续延伸 7 min。PCR 产物限制性酶切分析:5 u *Bsp* 1431 37 $^{\circ}$ C 进行酶切 8 h,酶切产物使用 2.5%的琼脂糖凝胶进行电泳分析,紫外灯下观察结果,凝胶成像系统照片。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,临床资料组间比较用 χ^2 检验或单因素方差分析(One-way,ANOVA);计数资料以率表示,用 Hardy-Weinberg 平衡检验和 χ^2 检验,不同基因型在人数、年龄、SBP、 Δ SBP、DBP、 Δ DBP、Hb、Scr 和 iPTH 等各参数比较用单因素方差分析,进行性别因素的校正,最后进行多元线性回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共 220 例 ESRD 患者入组。其中,HD 组 70 例,PD 组 150 例,男性 134 例,女性 86 例;平均年龄(53.31 \pm 14.70)岁。1 例多发性骨髓瘤,1 例肾癌,3

例失访而排除,最终 215 例患者入组。其中慢性肾炎 106 例,糖尿病肾病 87 例,梗阻性肾病 7 例,系统性红斑狼疮 5 例,多囊肾病 5 例,其他 5 例。HD 组平均 Kt/V=(1.43 \pm 0.18),PD 组 Kt/V=(1.81 \pm 0.12);血压正常组 31 例,高血压组 184 例。其中,血压达标组 127 例,血压未控制组 57 例,平均 Δ SBP=(18.37 \pm 4.35)mmHg,平均 Δ DBP=(9.35 \pm 1.80)mmHg。各组的临床特征除高血压组 SBP 增高($P=0.000$),其余指标比较差异无统计学意义。见表 1。

2.2 MDR1 C3435T 基因频率 Hardy-Weinberg 平衡分布和遗传模型分析

MDR1 C3435T 基因多态性基因频率符合 Hardy-Weinberg 平衡分布(CC=29.8%,CT=50.7%,TT=19.5%, $P=0.965$)(见表 2),提示来自同一孟德尔群体。采用显性和隐性两种遗传模型分析发现,MDR1 C3435T 基因在血压达标组和血压未控制组之间的分布比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 3),说明 MDR1 C3435T 基因型与 ESRD 患者高血压无关。

2.3 MDR1 C3435T 不同基因型各临床指标的比较

血压达标组和血压未控制组 MDR1 C3435T 不同基因型在年龄、性别、Hb、iPTH、SBP 和 DBP 等临床指标方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),血压达标组中 CT 突变杂合子型与 CC 野生型、TT 纯合子比较,Scr 增加($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 MDR1 基因多态性与 CCB 降压疗效的相关性

根据所使用 CCB 将研究人群分为 3 组:第 1 组

表 1 ESRD 患者的临床特征和实验室检查

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)
血压正常组($n=31$)	18/13	56.227 \pm 13.226	122.591 \pm 11.839	76.409 \pm 8.958
高血压组				
全部($n=184$)	113/71	52.621 \pm 15.045	142.417 \pm 16.883	80.227 \pm 9.925
血压达标组($n=127$)	80/47	51.363 \pm 15.388	133.330 \pm 8.713	76.912 \pm 8.763
血压未控组($n=57$)	33/24	55.415 \pm 14.032	162.585 \pm 12.566	87.585 \pm 8.328
F/χ^2 值	0.125	1.118	27.967	2.864
P 值	0.843	0.292	0.000	0.093
组别	血红蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	血肌酐/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	iPTH/(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	尿量/(ml/24 h, $\bar{x} \pm s$)
血压正常组($n=31$)	110.396 \pm 27.423	807.409 \pm 278.655	431.580 \pm 368.138	812.000 \pm 624.000
高血压组				
全部($n=184$)	101.803 \pm 21.407	939.254 \pm 330.582	461.464 \pm 371.523	798.000 \pm 604.000
血压达标组($n=127$)	102.143 \pm 20.048	973.506 \pm 321.048	459.602 \pm 368.791	840.000 \pm 572.000
血压未控组($n=57$)	101.049 \pm 24.406	863.232 \pm 342.641	465.597 \pm 382.110	784.000 \pm 594.000
F/χ^2 值	2.791	3.124	0.122	0.236
P 值	0.097	0.079	0.727	0.850

表 2 215 例 ESRD 患者 *MDR1* C3435T 基因 Hardy-Weinberg 平衡试验 例(%)

频数	CC	CT	TT	C	χ^2 值	P 值
实际频数	64(29.8)	109(50.7)	42(19.5)	237/430(55.1)	0.070	0.965
理论频数	65.27	106.86	43.73			

表 3 显性与隐性遗传模型比较 例

组别	血压达标组	血压未控制组	χ^2 值	P 值	OR	95%CI	
						下限	上限
显性模型							
TT+CT	91	40	0.042	0.838	0.93	0.47	1.85
CC	36	17					
隐性模型							
TT	28	8	1.605	0.205	0.58	0.25	1.36
CT+CC	99	49					

表 4 血压达标组和血压未控制组 *MDR1* C3435T 基因型的临床特征

组别	CC	CT	TT	F 值	P 值
高血压例数	53	95	36		
血压达标组	36	63	28		0.439
血压未控制组	17	32	8		
年龄/(年, $\bar{x} \pm s$)	56.50 \pm 13.40	49.59 \pm 15.99	54.88 \pm 13.50	3.030	0.052
血压达标组	56.35 \pm 13.81	47.91 \pm 16.55	52.65 \pm 13.11	2.660	0.070
血压未控制组	56.83 \pm 13.02	52.87 \pm 14.61	62.33 \pm 13.05	1.180	0.320
SBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	142.21 \pm 18.45	144.72 \pm 17.45	136.69 \pm 11.19	2.168	0.119
血压达标组	132.31 \pm 10.90	134.56 \pm 7.80	131.90 \pm 7.42	0.891	0.414
血压未控制组	163.67 \pm 11.87	164.61 \pm 13.44	152.67 \pm 4.32	2.362	0.108
Δ SBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	18.03 \pm 4.77	17.43 \pm 5.18	19.69 \pm 1.12	2.334	0.101
血压达标组	20.19 \pm 0.98	20.00 \pm 0.00	20.00 \pm 0.00	1.257	0.290
血压未控制组	13.33 \pm 6.26	12.39 \pm 6.45	18.67 \pm 2.16	2.615	0.086
DBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	79.13 \pm 9.32	80.59 \pm 11.38	80.88 \pm 6.18	0.330	0.719
血压达标组	77.15 \pm 8.24	75.84 \pm 10.21	79.00 \pm 5.06	0.910	0.406
血压未控制组	83.42 \pm 10.42	89.87 \pm 7.03	87.17 \pm 5.67	2.562	0.090
Δ DBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	9.37 \pm 1.82	8.90 \pm 2.03	9.73 \pm 0.96	2.237	0.111
血压达标组	10.19 \pm 0.98	10.00 \pm 0.00	10.00 \pm 0.00	1.257	0.290
血压未控制组	7.58 \pm 1.98	6.74 \pm 2.28	8.83 \pm 1.83	2.433	0.101
Hb/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	98.87 \pm 23.56	100.79 \pm 21.45	108.73 \pm 16.76	1.816	0.167
血压达标组	99.31 \pm 22.00	100.64 \pm 20.29	109.20 \pm 15.64	1.648	0.190
血压未控制组	97.92 \pm 27.68	101.09 \pm 24.02	107.17 \pm 21.72	0.277	0.760
Scr/(μ .mol/L, $\bar{x} \pm s$)	906.74 \pm 302.76	1 000.63 \pm 361.51	826.25 \pm 248.20	2.961	0.055
血压达标组	931.85 \pm 283.86	1 059.36 \pm 342.70	834.50 \pm 264.71	3.945	0.020
血压未控制组	852.33 \pm 347.09	885.74 \pm 377.20	798.75 \pm 201.40	0.155	0.860
iPTH/(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	405.01 \pm 348.98	522.59 \pm 413.63	384.10 \pm 251.57	1.951	0.146
血压达标组	401.27 \pm 344.71	524.96 \pm 407.69	388.37 \pm 287.86	1.418	0.240
血压未控制组	413.11 \pm 373.47	517.96 \pm 434.26	369.85 \pm 35.07	0.505	0.610

为硝苯地平控释片组,占总人数的 47%;第 2 组为苯磺酸氨氯地平组,占 20.9%;第 3 组为非洛地平缓释片组,占 17.6%。亚组分析中,治疗有效组 144 例,治疗无效组 40 例。由于基因型是三分类变量,设置哑变量,生成 2 个新的哑变量 *dum1* 和 *dum2* 来表示 *MDR1* 的基因型,对应于 TT、CT 和 CC 3 种基因型,*dum1* 和 *dum2* 的变量赋值分别是 0 和 0、0 和 1、1 和 1,以 Δ SBP 和 Δ DBP 为因变量,年龄、Hb、Scr、iPTH、CCB、*dum1* 和 *dum2* 为协变量,进行多元线性回归,结果显示,差异无统计学意义($P>0.05$),提示 *MDR1* 基因多态性与 CCB 的降压疗效无关。见表 5。

表 5 血压降幅与各临床指标的多元回归分析

因素	回归系数	标准误	t 值	P 值
疗效 A	-2.965	2.172	2.139	0.144
疗效 B	-2.248	2.166	2.824	0.137
年龄	-0.018	0.017	2.071	0.150
性别	-0.166	0.454	0.857	0.355
Hb	0.007	0.01	0.208	0.648
Scr	0.000	0.001	0.602	0.602
iPTH	0.00	0.001	0.751	0.872
CCB	0.423	0.298	2.020	0.707
CT	0.453	0.506	0.749	0.621
CC	-1.534	0.826	3.142	0.053

注:疗效 A:低效组与高效组比较;疗效 B:中效组与高效组比较

3 讨论

2009 年有两篇研究对透析患者高血压治疗进行荟萃分析,结果显示,控制高血压可以降低透析患者的死亡风险,降压治疗明显减少透析患者心血管事件、全因死亡率及心血管死亡率^[9-10]。KREVLIN 等^[11]发现,约 50% ESRD 患者血压控制未达标,提示 ESRD 患者血压的控制达标率低。降压疗效的个体化差异可能与个体内在属性差异有关。遗传药理学的研究结果显示,20%~95%药物反应和初治的个体差异是由遗传因素引起^[12]。本研究中 *MDR1* C3435T 的变异频率为 50.6%,与其他报道数据(41%~66%)一致^[13]。本研究初步分析显示,*MDR1* C3435T 基因多态性对 ESRD 患者血肌酐水平存在影响,而对以 CCB 为主要降压药物的降压疗效影响可能不大。

2013 年 LIU 等^[14]研究中国人 *MDR1* 基因多态性与慢性肾脏病及高血压的关系,入选 1 987 例 CKD 患者,结果发现年龄 >60 岁的老年人中,TT 型纯合子

与 CKD 患病风险相关($P=0.040$),因此认为 *MDR1* C3435T 基因多态性可预测 CKD,尤其是老年人。而本研究发现,CT 基因型与 TT、CC 型比较,血肌酐增加。其是否提示 CT 型患者更容易进展至 ESRD,还需要进一步研究。

MDR1 基因多态性不但与慢性肾脏病关系密切,并且近期研究显示,*MDR1* 可作为新的高血压候选基因^[15]。*MDR1* 基因突变影响 P-gp 表达,而 P-gp 具有协调 RAS 系统的作用。大鼠动物实验显示,P-gp 可将醛固酮转运出心脏,*MDR1*-/- 鼠通过 P-gp 介导对血管紧张素 II 反应出现高血压^[16]。人类的研究显示,*MDR1* 3435C>T 变异影响血管紧张素 II 刺激醛固酮的合成和尿钠排泄水平,3435C>T 突变影响 P-gp 稳定性和底物 mRNA 的表达,其中 CC 表达水平最高,TT 表达水平最低^[17]。因为醛固酮对血压调节起重要作用,所以推测 *MDR1* 基因的突变可能影响血压。本研究发现,*MDR1* 基因多态性与 ESRD 患者 SBP、DBP 无关 ($P>0.05$);可能与 *MDR1* C3435T 为沉默突变,是同义突变,即 C 被 T 所替代后,氨基酸的组成没有发生改变相关。

本研究还发现,*MDR1* C3435T 基因对 ESRD 高血压患者以 CCB 为主要降压药物的降压疗效无明显影响,WEN 等^[18]亦发现,*MDR1* C3435T 基因多态性对氨氯地平的药代动力学也无明显影响。这可能是 *MDR1* C3435T 为同义突变,氨基酸的序列没有改变,由于 P-gp 不是 CCB 跨膜转运的主要影响因素,因此 P-gp 水平的改变对 CCB 的跨膜转运影响较小相关。

本研究还存在以下不足:①每种 CCB 在体内代谢不是只有一种途径,影响 CCB 发挥临床作用的也并不仅仅是 P-gp,因此为结果的可靠性带来不可避免的混杂因素,从而对本研究结果产生影响;②本研究中没有测定 CCB 的血药浓度,为进一步分析和解释结果带来不便;③样本例数相对较少,且缺乏安慰剂对照组;④本研究为一项回顾性非随机研究,样本量有限,并且多数患者存在合并用药,可能影响结果。

本研究发现,中国汉族 ESRD 患者 *MDR1* C3435T 等位基因分布频率在各组间比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),而血压达标组中 CT 基因型患者与 CC 型、TT 型比较,血肌酐水平显著增加,提示中国汉族 ESRD 患者 *MDR1* C3435T 多态位点与血肌酐水平有关,是否提示 CT 型患者更容易进展至 ESRD,还需

要进一步研究。同时还发现,MDR1 C3435T 基因多态性与 CCB 降压疗效无关。说明个体对降压药物反应的多样化是由多种因素作用的结果,单一因素的分析可能并不能解释疾病发生的原因,高血压的发生不仅仅由某一位点的单核苷酸多态性引起。另外,人口学、生理学、病理学等环境因素也可能影响 CCB 的药代动力学和药物效应。

参 考 文 献:

- [1] AGARWAL R, NISSENSON A R, BATLLE D, et al. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States[J]. *Am J Med*, 2003, 115(4): 291-297.
- [2] DAVENPORT A, COX C, THURASINGAM R. Achieving blood pressure targets during dialysis improves control but increase intradialytic hypotension[J]. *Kidney Int*, 2008, 73(6): 759-764.
- [3] ZHAO J J, WANG D, YAO H, et al. CTLA-4 and MDR1 polymorphisms increase the risk for ulcerative colitis: A meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(34): 10025-10040.
- [4] AYDOS S E, KARADAG A, OZKAN T, et al. Association of MDR1 C3435T and C1236T single nucleotide polymorphisms with male factor infertility[J]. *Gene Mol Res*, 2015, 14(2): 6330-6339.
- [5] ZHANG W X, CHEN B, ZHANG W, et al. Effect of MDR1 gene polymorphism on progression of end-stage renal disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(4): 579-583.
- [6] ZUO X C, ZHANG W L, YUAN H, et al. ABCB1 polymorphism and gender affect the pharmacokinetics of amlodipine in Chinese patients with essential hypertension: a population analysis[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2014, 29(4): 305-311.
- [7] GUO C, PEI QI, TAN H, et al. Effects of genetic factors on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in primary hypertensive patients[J]. *Biomed Rep*, 2015, 3(2): 195-200.
- [8] JAMES P A, OPARIL S, CARTER B L, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8)[J]. *JAMA*, 2014, 311(5): 507-520.
- [9] HEERSPINK H J, NINOMIYA T, ZOUNGAS S, et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Lancet*, 2009, 373(9668): 1009-1015.
- [10] AGARWAL R, SINHA A D. Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis[J]. *Hypertension*, 2009, 53(5): 860-866.
- [11] KREVOLIN L, LIAGAN J. Blood pressure control improving medication compliance among ESRD patients[J]. *Nephrol News Issues*, 2015, 29(9): 33-36.
- [12] 钟建勋, 辛华雯. 免疫抑制药的药物基因组学研究进展[J]. *中国药师*, 2014, 17(5): 861-865.
- [13] WANG D, JOHNSON A D, PAPP A C, et al. Multidrug resistance polypeptide 1 (MDR1, ABCB1) variant 3435C>T affects mRNA stability[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2005, 15: 693-704.
- [14] LIU M, LI Y, LORENA C, et al. A functional common polymorphism of the ABCB1 gene is associated with chronic kidney disease and hypertension in Chinese[J]. *American J Hypertension*, 2013, 5: 1-9.
- [15] PARKER R B, YATES C R, LAIZURE S C, et al. P-glycoprotein modulates aldosterone plasma disposition and tissue uptake[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 47: 55-59.
- [16] ZOLK O, JACOBI J, PAHL A, et al. MDR1 genotype-dependent regulation of the aldosterone system in humans[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2007, 17: 137-144.
- [17] AMEYAW M M, REGATEIRO F, LI T, et al. MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity[J]. *Pharmacogenetics*, 2001, 11: 217-221.
- [18] WEN J, HUANG Z J, YUAN H, et al. The effect of CYP3A4*1G, CYP3A5*3 and MDR1 C3435T gene polymorphism on antihypertensive effect of amlodipine in hypertensive patients after renal transplantation[J]. *Clin J Arterioscler*, 2011, 19(1): 55-60.

(童颖丹 编辑)