

中图分类号: R969.4; R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)07-0048-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.07.011



CYP3A4 基因位点多态性对托法替布治疗类风湿关节炎临床疗效及药品不良反应的影响*

王 钦, 金智华, 蔡亮亮[△]

(南通大学附属医院, 江苏 南通 226001)

摘要:目的 探讨 CYP3A4*4, CYP3A4*18, CYP3A4*1G 基因位点多态性对托法替布治疗类风湿关节炎(RA)临床疗效及药品不良反应(ADR)的影响。方法 选取医院风湿免疫科2020年2月至2022年8月收治的RA患者309例作为RA组,予枸橼酸托法替布片,每日2次,每次5 mg,共治疗6个月;选取同期的健康人群165例作为对照组。采用荧光聚合酶链反应(PCR)法检测 CYP3A4*4, CYP3A4*18, CYP3A4*1G 基因位点多态性;根据美国风湿病学学会(ACR)制订的 ACR20 标准评价托法替布的临床疗效,以是否符合 ACR20 标准,将 RA 患者分为改善组(181例)和未改善组(128例);统计治疗期间 RA 患者与托法替布相关的 ADR,采用 Karch 和 Lasagna 评定法判定因果关系,以因果关系是否判定为肯定、很可能和可能,将 RA 患者分为 ADR 组(58例)和无 ADR 组(251例)。结果 RA 组和对照组患者的 CYP3A4*4, CYP3A4*18, CYP3A4*1G 基因位点多态性均无显著差异($P > 0.05$)。改善组和未改善组患者的疾病活动度差异显著($P < 0.05$), CYP3A4*4, CYP3A4*18, CYP3A4*1G 基因位点多态性均无显著差异($P > 0.05$)。ADR 累及系统为实验室检验异常、皮肤系统、消化系统、呼吸系统、血液系统,分别发生 27 例、11 例、7 例、5 例、3 例;ADR 严重程度为轻度 51 例,中度 7 例。ADR 组和无 ADR 组患者的 CYP3A4*1G 基因位点多态性差异显著($P < 0.05$), CYP3A4*4 和 CYP3A4*18 基因位点多态性均无显著差异($P > 0.05$)。结论 CYP3A4*1G 基因位点多态性与托法替布治疗 RA 的 ADR 有相关性。使用托法替布时,应监测患者的 CYP3A4*1G 基因位点多态性,必要时调整剂量,保证用药安全。

关键词: 细胞色素 P450 酶; 基因位点多态性; 托法替布; 类风湿关节炎; 临床疗效; 药品不良反应

Effect of CYP3A4 Gene Polymorphisms on the Clinical Efficacy and Adverse Drug Reactions of Tofacitinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

WANG Qin, JIN Zhihua, CAI Liangliang

(Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu, China 226001)

Abstract: Objective To investigate the effect of CYP3A4*4, CYP3A4*18, CYP3A4*1G gene polymorphisms on the clinical efficacy and adverse drug reaction (ADR) of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 309 RA patients admitted to the Department of Rheumatology and Immunology in the hospital from February 2020 to August 2022 were selected as the RA group, and they were given Citrate Tofacitinib Tablets twice a day for six months with 5 mg each time. In the same period, 165 healthy individuals were selected as the control group. Fluorescence polymerase chain reaction (PCR) was used to detect CYP3A4*4, CYP3A4*18, CYP3A4*1G polymorphisms. The clinical efficacy of tofacitinib were evaluated according to the ACR20 criteria issued by the American Society of Rheumatology (ACR), and the RA patients were divided into the improved group ($n = 181$) and the unimproved group ($n = 128$) based on whether they met the ACR20 criteria. During treatment, the ADRs related to tofacitinib in RA patients were statistically analyzed. Karch and Lasagna assessment methods were used to determine the causal relationship, RA patients were divided into the ADR group ($n = 58$) and the non-ADR group ($n = 251$) based on causal relationship to determine whether it is positive, likely, and possible. **Results** The differences in CYP3A4*4, CYP3A4*18, and CYP3A4*1G polymorphisms between the RA group and control group were not statistically significant ($P > 0.05$). The difference in RA disease activities between the improved group and the unimproved group was statistically significant ($P < 0.05$), while the difference in CYP3A4*4, CYP3A4*18, and CYP3A4*1G polymorphism between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). ADRs involved laboratory test abnormalities, skin system, digestive system, respiratory system, and blood system, with twenty-seven cases, eleven cases, seven cases, five cases, and three cases respectively. There were fifty-one mild ADRs and seven moderate ADRs. The difference in CYP3A4*1G polymorphism between the ADR group and the non-ADR group was statistically significant ($P < 0.05$), while the difference in CYP3A4*4 and CYP3A4*18 polymorphism between the two groups

* 基金项目: 国家自然科学基金[81900528]; 江苏省药学会-天晴医院药学基金科研项目[Q202130]; 江苏省研究型医院学会精益化用药-石药专项科研基金项目[JY202133, JY202241]。

第一作者: 王钦, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为医院药学, (电话)0513-85052822(电子信箱)wangqin@ntu.edu.cn。

[△]通信作者: 蔡亮亮, 男, 博士, 主管药师, 研究方向为医院药学, (电话)0513-85052230(电子信箱)cailiangliang10@163.com。

was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** There is a correlation between *CYP3A4*1G* polymorphism and the ADRs of tofacitinib in the treatment of RA. In the clinical use of tofacitinib, the patient's *CYP3A4*1G* gene polymorphism should be monitored, and the dosage should be adjusted if necessary to ensure medication safety.

Key words: cytochrome P450 proteins; gene polymorphism; tofacitinib; rheumatoid arthritis; clinical efficacy; adverse drug reactions

类风湿关节炎(RA)以慢性进行性关节病变为主要临床表现,若不能及时、有效治疗,会引起关节破坏、强直、畸形与功能障碍,使疾病进入不可逆阶段,甚至导致患者残疾^[1-2]。我国患病人数达400万例,且致残率高^[3-4]。RA的常用治疗药物主要有三大类,即皮质醇类药物、非甾体抗炎药及缓解病情的抗风湿药^[5]。托法替布是新开发的口服蛋白酪氨酸激酶抑制剂,能有效抑制Janus激酶(JAK)通路,从而阻断多种炎症因子的信号转导^[6]。临床试验表明,托法替布能有效治疗RA,尤其适用于甲氨蝶呤疗效不佳或无法耐受较大剂量甲氨蝶呤的中重度RA患者^[7-8]。托法替布可与甲氨蝶呤或其他缓解病情的抗风湿药联用,达到协同治疗的作用。但并不是所有患者都适用于枸橼酸托法替布,目前尚无明确的评价体系,盲目、非个体化的用药势必会带来经济与时间上的损失。托法替布的绝对口服生物利用度约为74%,在体内约70%经肝脏代谢,在肝脏内的代谢主要由细胞色素P450酶3A4(CYP3A4)介导,也有少量经CYP2C19介导^[9]。托法替布在体内的代谢物共8种,其药理活性主要由母体分子引发。CYP3A4基因多态性可引起该代谢酶的活性改变,从而可能影响托法替布的疗效和药品不良反应(ADR)^[10]。已知的CYP3A4单核苷酸多态性(SNP)位点有20余种,其中与中国汉族人相关的SNP位点主要有*CYP3A4*4 A13871G*(rs55951658)、*CYP3A4*18 T20070C*(rs28371759)、*CYP3A4*1G G20239A*(rs2242480)等,以上3个SNP位点均有一定的突变率^[11]。本研究中基于某院数据探讨了3个SNP位点*CYP3A4*4*、*CYP3A4*18*、*CYP3A4*1G*基因多态性对托法替布治疗RA临床疗效和ADR的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合2009年美国风湿病协会制订的RA临床诊断标准^[12];民族为汉族;国籍为中国。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书,在尊重个体自主权、如实告知、保护隐私、不造成伤害的原则下开展研究工作。

排除标准:3个月内接受免疫抑制剂治疗;同时使用强效CYP3A4诱导剂及中强效CYP3A4抑制剂;合并其他风湿免疫疾病;妊娠期或哺乳期;合并恶性肿瘤、高血压、糖尿病、高脂血症、感染性疾病等;肝肾功能或

心功能不全。

病例选择与分组:选取我院风湿免疫科2020年2月至2022年8月收治的RA患者309例作为RA组,另选取同期的健康人群165例作为对照组。RA组中,男126例,女183例;年龄31~69岁,平均(52.40±10.17)岁。对照组中,男68例,女97例;年龄30~68岁,平均(51.8±9.7)岁。两组研究对象一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂

仪器:NP968-C型核酸提取仪,全血DNA基因组提取试剂盒,均购自西安天隆科技有限公司;3730 XL型荧光定量聚合酶链反应(PCR)仪(美国ABI公司);Biospectrometer型紫外可见分光光度计,D30型核酸蛋白检测仪,均购自德国Eppendorf公司;HSP92 II型限制性内切酶(美国Fermentas公司);PreMix Taq DNA聚合酶(美国Thermo Fisher公司)。

试剂:无核酸酶水(美国Thermo Fisher公司);枸橼酸托法替布片(正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司,批号分别为191008112,200623126,210224124,210927126,220114113,规格为每片5 mg)。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法

RA组患者予枸橼酸托法替布片联合相同剂量的甲氨蝶呤、来氟米特、碳酸钙、维生素D₃、叶酸治疗。其中,枸橼酸托法替布片每日2次,每次5 mg;甲氨蝶呤每周1次,每次7.5 mg;来氟米特每日1次,每次10 mg;碳酸钙日1次,每次1.5 g;维生素D₃每日1次,每次125 IU;叶酸每周1次,每次5 mg,服用甲氨蝶呤的次日顿服。共治疗6个月。

1.3.2 试验方法

标本采集:采集RA组和对照组患者的静脉血各2 mL,无需空腹,加入EDTA-K₂抗凝真空采血管内,置4℃冰箱保存,待测。

DNA提取:采用磁珠法自动提取全血DNA基因组,严格按试剂盒说明书操作。自动提取后,采用电泳法检测DNA是否提取完整,采用紫外可见分光光度计检测DNA浓度和纯度。若符合试剂盒规定的标准,立即进行后续基因检测步骤或置-20℃冰箱保存。

CYP3A4基因位点多态性分析:1)引物设计。采用Primer Premier 6.0引物设计软件设计,基因引物序列见

表1。2)PCR反应体系。反应体系共25.0 μL,包括脱氧核糖核苷三磷酸(dNTP)2.0 μL,10×PCR扩增缓冲液2.5 μL,10 μmol/L浓度上下游引物各0.75 μL,PreMix Taq DNA聚合酶3.0 μL,基因组DNA 2.0 μL,无核酸酶水定容至25.0 μL。3)PCR扩增条件。95℃预变性5 min;95℃变性30 s,60℃退火30 s,72℃延伸30 s,共循环40次;72℃延伸2 min。4)电泳及测序分型。将2.0 μL限制性内切酶加入5.0 μL PCR扩增产物内,37℃恒温孵育7 h,加2%琼脂糖凝胶进行Goldview染色,250 V电压下电泳。阳性产物由济南广音医疗科技有限公司测序,采用Chromas 2.6.5软件对基因序列进行比对分析,并确定基因型。

表1 基因引物序列

Tab.1 Gene primer sequence

基因	引物序列	产物长度(bp)
CYP3A4*4	正向:5'-ACGTTGGATGACTCTAGCCTTTTGGTCCAG-3'	210
	反向:5'-ACGTTGGATGGTTGGAGACAGCAATGATCG-3'	
CYP3A4*18	正向:5'-ACGTTGGATGCTTTCCTCTCCTTCAGCTC-3'	388
	反向:5'-ACGTTGGATGCACTGCTCGTGGTTTCATAG-3'	
CYP3A4*1G	正向:5'-CACCCATGATGCCAGCAGAAACT-3'	287
	反向:5'-AATAGAAAGCAGATGAACCCAGAGCC-3'	

1.4 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)临床指标改善情况。包括肿胀关节数、压痛关节数、晨僵时间、医师评估视觉模拟评分法(VAS)评分、患者评估VAS评分、健康状况问卷(HAQ)评分。2)实验室指标。包括血常规、尿常规、C反应蛋白、红细胞沉降率、肝肾功能等^[12]。3)安全性。统计治疗期间RA组患者服用托法替布后的相关ADR发生情况。将ADR的严重程度分为轻度、中度、重度3个等级^[13],采用Karch和Lasagna评定法将ADR的因果关系判定为肯定、很可能、可能、条件、可疑5级^[14]。其中,肯定、很可能和可能3级可作为ADR的主要判定依据,以区分ADR是由托法替布引起,而非由同服药物引起。出现托法替布相关ADR的RA患者纳入ADR组,未出现托法替布相关ADR的RA患者纳入无ADR组。

疗效判定:采用美国风湿病学学会(ACR)制订的ACR20标准^[12]评估。符合ACR20标准即为改善;反之,为未改善。

1.5 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行t检验;基因分型的频率分布满足Hardy-Weinberg平衡采用 χ^2 检验;组间的基因型与等位基因频率的比较采用 χ^2 检验;基因型为3组数据的分析采用Kruskal-Wallis检验,基因型为2组数据的分析采用Mann-Whitney检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因检测结果

RA组和对照组患者的CYP3A4*4, CYP3A4*18, CYP3A4*1G基因位点多态性均无显著差异($P > 0.05$)。CYP3A4基因型分布与等位基因频率比较见表2。

表2 RA组和对照组患者CYP3A4基因型分布与等位基因频率比较[例(%)]

Tab.2 Comparison of CYP3A4 genotype distribution and allele frequency between the RA group and the control group [case (%)]

基因	RA组	对照组	χ^2 值	P值
CYP3A4*4 基因型	AA 304 (98.38)	162 (98.18)	0.045	0.831
	AG 5 (1.62)	3 (1.82)		
	GG 0(0)	0(0)		
等位基因频率	A 613 (99.19)	327 (99.09)	0.045	0.832
	G 5 (0.81)	3 (0.91)		
CYP3A4*18 基因型	TT 296 (95.79)	156 (94.55)	0.380	0.827
	TC 10 (3.24)	7 (4.24)		
	CC 3 (0.97)	2 (1.21)		
等位基因频率	T 602 (97.41)	319 (96.67)	0.204	0.512
	C 16 (2.59)	11 (3.33)		
CYP3A4*1G 基因型	GG 194 (62.78)	115 (69.70)	2.423	0.120
	GA 97 (31.39)	43 (26.06)		
	AA 18 (5.83)	7 (4.24)		
等位基因频率	G 485 (78.48)	273 (82.73)		
	A 133 (21.52)	57 (17.27)		

2.2 CYP3A4基因多态性与临床疗效的关系

根据疗效评价结果,181例RA患者纳入改善组,128例纳入未改善组。改善组和未改善组RA患者的疾病活动度差异显著($P < 0.05$),而CYP3A4*4, CYP3A4*18, CYP3A4*1G基因位点多态性均无显著差异($P > 0.05$)。详见表3。

2.3 ADR发生情况

ADR组中,因果关系判定为肯定9例,很可能37例,可能12例;ADR严重程度为轻度51例,中度7例。详见表4。

2.4 CYP3A4基因多态性与ADR的关系

ADR组和无ADR组患者的CYP3A4*1G基因位点多态性差异显著($P < 0.05$),而CYP3A4*4和CYP3A4*18基因位点多态性均无显著差异($P > 0.05$)。详见表5。

3 讨论

3.1 CYP3A4基因位点选择

CYP3A4基因序列突变率低,已发现能明显影响酶功能活性的基因多态性位点亦较少^[15]。国内外的研究显示,在中国汉族人群中存在多态性并可能影响酶活性的CYP3A4基因位点有CYP3A4*4 A13871G, CYP3A4*5 C15702G, CYP3A4*6 17661del, CYP3A4*18

表3 改善组和未改善组患者一般资料与CYP3A4基因型分布比较

Tab. 3 Comparison of the patient's general data and CYP3A4 genotype distribution between the improved group and the non-improved group

项目	改善组 (n=181)	未改善组 (n=128)	χ^2/t 值	P值	
一般资料 性别[例(%)]	男	80(44.20)	2.119	0.145	
	女	101(55.80)			
年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	51.62 ± 11.42	53.48 ± 10.07	1.480	0.070	
体质量指数($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	21.31 ± 2.52	20.86 ± 2.83	1.469	0.071	
RA病程($\bar{X} \pm s$, 年)	6.39 ± 3.14	6.80 ± 3.73	1.045	0.148	
疾病活动指数28(DAS28)评分($\bar{X} \pm s$, 分)	3.89 ± 1.78	4.21 ± 1.92	1.507	0.066	
疾病活动度[例(%)]	低	59(32.60)	15.479	0.000	
	中	75(41.44)			
	高	47(25.97)			
基因 CYP3A4*4 [例(%)]	AA	177(97.79)	0.273	0.601	
	AG	4(2.21)			
	GG	0(0)			
	CYP3A4*18	TT			177(97.79)
		TC			3(1.66)
		CC			1(0.55)
	CYP3A4*1G	GG			108(59.67)
GA		65(35.91)			
AA		8(4.42)			

表4 ADR累及系统与临床表现(n=58)

Tab. 4 ADR-involved systems and their clinical manifestations (n=58)

累及系统	例数	构成比(%)	临床表现(例)
实验室检查异常	27	46.55	丙氨酸氨基转移酶和(或)天门冬氨酸氨基转移酶较正常值上升升高3倍以上(11),中性粒细胞计数低于 $1.0 \times 10^9/L$ (9),淋巴细胞计数低于 $0.5 \times 10^9/L$ (4),低密度脂蛋白水平异常升高(3)
皮肤系统	11	18.97	皮疹(8),红斑(3)
消化系统	7	12.07	呕吐(4),便秘(2),腹泻(1)
呼吸系统	5	8.62	咳嗽(4),呼吸困难(1)
血液系统	3	5.17	贫血(3)
其他	5	8.62	头痛(3),乏力(2)

T20070C, CYP3A4*1G G20239A, CYP3A4*22 C15389T等。在中国人群CYP3A4基因位点中,CYP3A4*1G是目前已知的突变率最高的位点,也是中国研究者研究最多的CYP3A4基因位点。CYP3A4*4, CYP3A4*5, CYP3A4*6在中国汉族人群中具有较低的突变率,突变后可显著升高辛伐他汀的调血脂作用^[16]。但CYP3A4*5和CYP3A4*6突变率均低于1%,本研究中受限于病例数量,并未将上述2个位点纳入研究。研究表明,CYP3A4*18

表5 ADR组和无ADR组患者一般资料与CYP3A4基因型分布比较

Tab. 5 Comparison of the patient's general data and CYP3A4 genotype distribution between the ADR group and the non-ADR group

项目	ADR组 (n=58)	无ADR组 (n=251)	χ^2/t 值	P值	
一般资料 性别[例(%)]	男	21(36.21)	0.618	0.432	
	女	37(63.79)			
年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	53.06 ± 11.97	52.20 ± 10.31	0.555	0.290	
体质量指数($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	20.75 ± 2.30	21.18 ± 2.90	1.055	0.146	
RA病程($\bar{X} \pm s$, 年)	6.97 ± 3.49	6.51 ± 3.62	0.878	0.190	
DAS28评分($\bar{X} \pm s$, 分)	4.30 ± 1.62	3.98 ± 1.94	0.182	0.428	
疾病活动度[例(%)]	低	18(31.03)	3.281	0.194	
	中	26(44.83)			
	高	14(24.14)			
基因 CYP3A4*4 [例(%)]	AA	58(100.00)	0.256	0.613	
	AG	0(0)			
	GG	0(0)			
	CYP3A4*18	TT			55(94.82)
		TC			2(3.45)
		CC			1(1.72)
	CYP3A4*1G	GG			29(50.00)
GA		21(36.21)			
AA		8(13.79)			

在中国汉族人群中的突变率低于10%,并能引起氯吡硫磷与睾酮的代谢速率加快^[17]。CYP3A4*22是近期发现的影响酶活性的多态性位点,在欧美人群中的突变率约为8%,而在非洲人群与亚裔人群中的突变率较低^[18]。有研究显示,CYP3A4*22基因位点的突变并不能引起辛伐他汀调血脂作用的改变,对酶活性无影响^[19],故本研究中未将CYP3A4*22基因位点纳入研究。目前,尚无文献明确报道CYP3A4基因多态性是否对托法替布的体内代谢有影响。本研究中选取CYP3A4*4, CYP3A4*18, CYP3A4*1G基因位点,调查了江苏南通地区汉族RA患者和健康人群的CYP3A4基因多态性,又考察了基因多态性对托法替布临床疗效及ADR的影响。

3.2 CYP基因位点与临床疗效

RA患者和健康人群的CYP3A4*4基因均未检出突变纯合型,G等位基因突变率均低于1%;RA患者和健康人群CYP3A4*18的C等位基因突变率均低于4%。可见,CYP3A4*4和CYP3A4*18都是江苏南通汉族人群突变率很低的位点。RA患者和健康人群CYP3A4*1G的A等位基因突变率约为20%,呈现出较明显的基因多态性,与文献^[20]报道的结果相似。RA患者和健康人群间的CYP3A4*4, CYP3A4*18, CYP3A4*1G基因位点多态性均无显著差异,提示RA的发病与上述位点多态性无

关。改善组和未改善组患者的疾病活动度差异显著,而 *CYP3A4*4*, *CYP3A4*18*, *CYP3A4*1G* 基因位点多态性的差异均无显著差异。可见,疾病活动度与托法替布的临床疗效有相关性,疾病活动度较低患者的药物疗效更好,托法替布更适用于中低疾病活动度的RA患者。在 *CYP3A4*1G* 基因的相关研究中发现,与野生纯合型比较,突变杂合型与突变纯合型人群外周血单核细胞内 *CYP3A4* mRNA 的相对表达量显著减少, *CYP3A4*1G* 基因突变后可下调 *CYP3A4* mRNA 的表达,从而降低 *CYP3A4* 酶的活性^[20]。YE等^[21]研究了 *CYP3A4* 酶活性改变对托法替布代谢的影响,发现 *CYP3A4.1* 酶变体可导致托法替布的体内清除率显著降低。本研究中所有RA患者的托法替布剂量均为药品说明书推荐的每日2次,每次5 mg,剂量较大。由于 *CYP3A4*1G* 基因突变会引起 *CYP3A4* 酶活性降低,在 *CYP3A4* 酶活性正常或降低时,托法替布的血药浓度处于正常或升高水平,疗效较好。

3.3 CYP3A4 基因位点与 ADR

本研究结果显示,ADR组和无ADR组的 *CYP3A4*1G* 位点多态性差异显著,而 *CYP3A4*4* 和 *CYP3A4*18* 基因位点多态性无显著差异,提示 *CYP3A4*1G* 基因位点突变与托法替布所致ADR有相关性。*CYP3A4*1G* 是具有功能意义的突变, *CYP3A4* 酶活性在 *CYP3A4*1G* 基因位点突变后下降,该酶的代谢能力减弱,引起托法替布血药浓度升高,发生ADR。由于 *CYP3A4*4* 和 *CYP3A4*18* 基因位点的突变率较低,并未观察到二者对托法替布ADR的影响。

3.4 临床应用与本研究局限性

*CYP3A4*1G* 基因多态性和托法替布治疗RA的ADR有相关性,建议临床应用托法替布时监测 *CYP3A4*1G* 基因多态性。对于 *CYP3A4*1G* 突变杂合型和突变纯合型的RA患者,必要时适当降低剂量,以保证用药安全。此外,临床用药应考虑患者是否同时应用影响 *CYP3A4* 酶活性的药物和饮食。酮康唑等强效 *CYP3A4* 酶抑制剂会抑制托法替布的体内代谢,导致托法替布暴露量增加,可小剂量给药,每日1次,每次5 mg;利福平等强效 *CYP3A4* 酶诱导剂会加快托法替布的体内代谢,导致托法替布暴露量减少,甚至可能导致药理作用丧失,可较大剂量给药,每日2次,每次5 mg,或避免与强效 *CYP3A4* 酶诱导剂同时使用。

本研究存在以下局限性:1)由于部分医师对药物基因检测的认知度不足,以及检测费用较高,导致纳入本研究的病例数较少;2)本研究为单中心临床研究,且部分位点的突变率低,可能影响研究结论的可靠性;3) *CYP3A4* 基因多态性与托法替布临床疗效的相关性研究的样本量较小,研究数据不充分,所有位点均未得

出有显著差异的结果,这与真实世界可能存在偏差。后续研究中,要扩大病例数量,联合多中心研究探讨中国人群 *CYP3A4* 基因多态性对托法替布临床疗效的影响;结合相关基因检测和托法替布血药浓度监测结果,全面地评价药物的有效性和安全性。

参考文献

- [1] RADU AF, BUNGAU SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview [J]. *Cells*, 2021, 10(11):2857.
- [2] 苏萍,黄娟,曾明辉. 塞来昔布联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎疗效观察[J]. *中国药业*, 2023, 32(6):99-102.
- [3] MUELLER AL, PAYANDEH Z, MOHAMMADKHANI N, et al. Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: New Treatment Strategies [J]. *Cells*, 2021, 10(11):3017.
- [4] SMITH MH, BERMAN JR. What is Rheumatoid Arthritis? [J]. *JAMA*, 2022, 327(12):1194.
- [5] ALETAHA D, SMOLEN JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review [J]. *JAMA*, 2018, 320(13):1360-1372.
- [6] 刘泽玉,陈润,王洪贵,等. 基于FAERS的托法替布超敏性及栓塞和血栓不良事件信号挖掘[J]. *中国药业*, 2023, 32(12):108-112.
- [7] 张立藩,李敏,孙兴,等. 托法替布治疗类风湿关节炎的疗效预测因素研究[J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(8):835-839.
- [8] 谢文慧,张卓莉. Janus 酪氨酸激酶抑制剂治疗类风湿关节炎的现状与展望[J]. *中华风湿病学杂志*, 2019, 23(7):482-486.
- [9] KERSCHBAUMER A, SEPRIANO A, SMOLEN JS, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6):744-759.
- [10] HU XQ, NI JH, GAO NY, et al. The effect of *CYP3A4* genetic polymorphism and drug interaction on the metabolism of istradefylline [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 366:110123.
- [11] XU RA, LI QQ, GAO NY, et al. Effect of flavonoids and *CYP3A4* variants on midostaurin metabolism [J]. *Food Chem Toxicol*, 2023, 174:113669.
- [12] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊疗规范[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(1):51-59.
- [13] 周雨婷,叶国菊,刘尉,等. 药品不良反应严重程度分级评价模型的建立与应用[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(20):2133-2137.
- [14] 黄仟,温泽淮. 倡议建立协调统一的药物不良反应因果关系评价标准[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(12):1132-1136.
- [15] LIU X, HUANG X, ZHANG SS, et al. Correlations between *CYP3A4* polymorphism and susceptibility to breast cancer in Chinese Han population [J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(2):179-188.
- [16] HU GX, DAI DP, WANG H, et al. Systematic screening for *CYP3A4* genetic polymorphisms in a Han Chinese population [J]. *Pharmacogenomics*, 2017, 18(4):369-379.
- [17] BINS S, HUITEMA ADR, LAVEN P, et al. Impact of *CYP3A4*22*