

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)04-0062-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.04.011



PXR C24381A 基因多态性对肾移植患者他克莫司血药浓度影响的 Meta 分析*

邵媛媛^{1,2}, 唐国华², 丁楠², 冯文玲², 陈渤松², 安琳娜², 赵军^{2Δ}

(1. 新疆医科大学附属肿瘤医院, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学第一附属医院·新疆药物临床研究重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要:目的 系统评价孕烷 X 受体(PXR)C24381A 基因多态性对肾移植患者他克莫司(TAC)血药浓度的影响。方法 计算机检索 Embase、PubMed、the Cochrane Library、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、万方(WanFang)、中国知网(CNKI)数据库中 PXR C24381A 基因多态性对肾移植患者 TAC 血药浓度影响的相关研究,检索时限为各数据库自建库起至 2024 年 1 月 8 日。采用 STREGA 工具对纳入文献进行质量评价,采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 7 篇文献,包括中文 5 篇,英文 2 篇,涉及患者 1 218 例,以亚洲人群为主(1 068 例)。Meta 分析结果显示,CC 型患者术后 5 年 TAC 血药浓度/剂量比值(C/D)显著低于 AA 型[MD = -0.58, 95%CI(-0.88, -0.29), P = 0.000 1];CC 型与 CA 型[MD = 0.05, 95%CI(-0.25, 0.35), P = 0.75]、CA 型与 AA 型[MD = -0.03, 95%CI(-0.16, 0.10), P = 0.62]、CC + CA 型与 AA 型[MD = -0.09, 95%CI(-0.26, 0.08), P = 0.29]患者 TAC C/D 比较,差异均无统计学意义。结论 PXR C24381A 基因各基因型中,与 AA 型相比,CC 型肾移植患者术后 5 年 TAC 的 C/D 显著降低。该研究结果可为临床合理使用 TAC 提供循证参考。

关键词: PXR C24381A; 基因多态性; 他克莫司; 肾移植; 血药浓度; Meta 分析

Meta - Analysis for Effect of PXR C24381A Gene Polymorphism on Tacrolimus Blood Concentration in Renal Transplant Recipients

SHAO Yuanyuan^{1,2}, TANG Guohua², DING Nan², FENG Wenling², CHEN Bosong², AN Linna², ZHAO Jun^{2Δ}

(1. Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 2. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University·Xinjiang Key Laboratory of Clinical Drug Research, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the effect of pregnane X receptor (PXR) C24381A gene polymorphism on tacrolimus (TAC) blood concentration in renal transplant recipients. **Methods** A computer - based search was conducted to identify related studies for effect of PXR C24381A gene polymorphism on TAC blood concentration in renal transplant recipients were retrieved from Embase, PubMed, the Cochrane Library, SinoMed, WanFang and CNKI databases from the establishment of the database to January 8, 2024. The STREGA tool was used to evaluate the quality of the included studies, and RevMan 5.4 software was used for Meta - analysis. **Results** A total of seven studies were included, among which five were in Chinese and two in English, involving 1 218 patients, predominantly Asian populations (1 068 cases). The results of Meta - analysis showed that the 5 - year postoperative TAC blood concentration / dose ratio (C / D) in patients with CC genotype was significantly lower than that in patients with AA genotype [MD = -0.58, 95%CI(-0.88, -0.29), P = 0.000 1]. There were no statistically significant differences in TAC C / D between the following groups: CC genotype vs. CA genotype [MD = 0.05, 95%CI(-0.25, 0.35), P = 0.75], CA genotype vs. AA genotype [MD = -0.03, 95%CI(-0.16, 0.10), P = 0.62], and CC + CA genotype vs. AA genotype [MD = -0.09, 95%CI(-0.26, 0.08), P = 0.29]. **Conclusion** Compared with the AA genotype, renal transplant recipients with CC genotype of PXR C24381A gene have a significantly lower 5 - year postoperative TAC C / D. The results of this study can provide evidence - based reference for the rational clinical application of TAC.

Key words: PXR C24381A; gene polymorphism; tacrolimus; renal transplantation; blood concentration; Meta - analysis

肾移植是终末期肾脏病(ESRD)最有效的治疗手段^[1-2],具有可改善患者的生存质量、提高生存率、降低长期治疗费用等优势^[3-4],但术后需终身服用免疫抑制剂,其中,他克莫司(TAC)是肾移植患者术后预防排斥

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金[2019D01C291];新疆维吾尔自治区“天山英才”医药卫生高层次人才培养计划[TSYC202301A051];新疆及中亚特色医药资源教育部工程研究中心定向资助项目[GCZX2024-03];省部共建中亚高发疾病成因与防治国家重点实验室开放课题[SKL-HIDCA-2024-RWS5]。

第一作者:邵媛媛,女,硕士,研究方向为临床药学,(电子信箱)844164220@qq.com。

Δ通信作者:赵军,女,硕士,主任药师,研究方向为临床药学、药剂学,(电子信箱)zhaojun700326@163.com。

反应常用的基础免疫抑制剂。该药主要通过抑制白细胞介素(IL)-2的释放,从而抑制T淋巴细胞,进而发挥免疫抑制作用。但TAC的有效治疗窗较窄,个体差异较大,且血药浓度受多种因素(如年龄、性别、病理/生理状况、药物联用情况、基因多态性等)的影响^[5-6],其中基因多态性[如CYP3A5、CYP3A4、MDR1、孕烷X受体(PXR)等]是影响TAC血药浓度的主要因素^[7-8]。可导致很多患者的TAC血药浓度未在治疗窗内,部分患者因血药浓度过低,致使器官移植失败;部分患者因血药浓度过高,可能引起肝肾毒性和神经毒性。研究表明,PXR C24381A在我国健康汉族人群中的突变频率较高,且存在明显的种族差异^[9],因此,近年来,越来越多的研究^[10-12]探究了PXR C24381A基因多态性与TAC血药浓度的相关性,但目前尚无明确结论,缺乏系统评价。为此,本研究中通过系统评价PXR C24381A基因多态性对肾移植患者TAC血药浓度的影响,探讨肾移植患者术后TAC血药浓度与剂量比值(C/D)的关系,以为临床合理使用TAC及肾移植患者的个体化用药提供理论依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略

计算机检索Embase、PubMed、the Cochrane Library、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、万方(WanFang)、中国知网(CNKI)数据库,收集PXR C24381A基因多态性对肾移植患者药物代谢动力学影响的中英文文献。检索时限为各数据库自建库起至2024年1月8日。采用主题词与自由词结合的方式进行检索,中文检索词包括“他克莫司”“TAC”“肾移植”“PXR”“PXR C24381A”“PXR rs1523127”“NR1I2”;英文检索词包括“Pregnane X Receptor”“NR1I2”“PXR”“Tacrolimus”“TAC”“Kidney transplantation”“Renal transplantation”“PXR C24381A”“PXR rs1523127”。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究对象为以TAC为基础免疫抑制剂治疗的肾移植患者;未使用影响TAC血药浓度的药物;接受PXR C24381A基因多态性检测(根据检测结果将患者分为CC型,CA型,AA型)和血药浓度检测;以TAC C/D为结局指标。

排除标准:会议摘要、综述类文献、病历报道;重复发表;未提供有效数据;无法获取全文;多器官移植研究。

1.3 文献筛选、数据提取及质量评价

由2名研究人员分别对纳入的文献进行信息的提取,并交叉核对,如遇意见分歧,与第3名研究人员进行讨论,协商裁定。提取的信息主要包括第一作者及发表年份、种族、性别、年龄、样本量、体质量、用药方案、TAC

检测方法、随访时间和基因型及其均衡性。使用STREGA工具对纳入的文献进行质量评价,内容包括:是否清楚陈述研究背景目的和假设;是否明确纳入排除标准;是否清楚定义变量;浓度检测方法是否可靠;是否符合Hardy-Weinberg平衡;是否报告人群失访原因(如有,无失访记为是);是否提供人口统计学资料;统计学方法能否重现;是否有基金支持^[13]。每项符合要求记1分,总分为9分, ≥ 6 分则认为文献质量较高^[14]。

1.4 统计学处理

采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。采用 q 检验进行异质性检验,若各研究间不存在统计学异质性($P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$),则采用固定效应模型;若各研究间存在统计学异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$),则采用随机效应模型,存在明显临床异质性的研究进一步采用亚组分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以均数差(MD)及其95%可信区间(CI)进行描述和分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索后共获得文献62篇,筛选后最终纳入7篇,包括中文5篇^[10-12,15-16],英文2篇^[17-18],涉及患者1218例,其中亚洲人1068例,高加索人144例,其他人群6例。文献筛选流程见图1,纳入研究的基本信息见表1(EMIT为酶放大免疫分析技术,HPLC为高效液相色谱)。

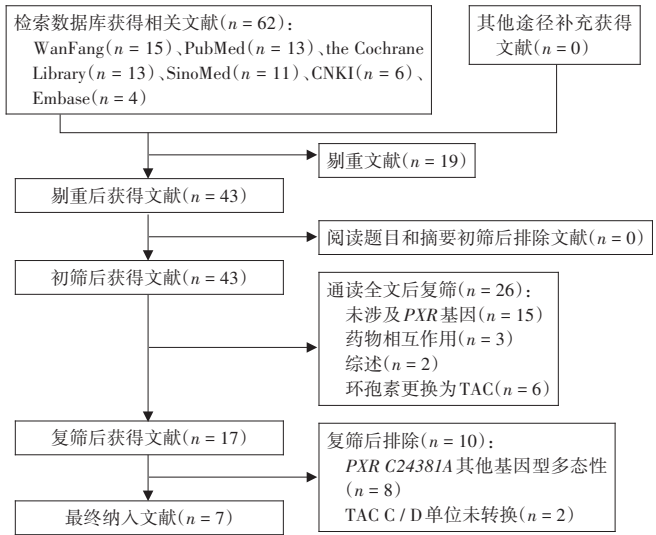


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flow chart of literature screening

2.2 文献质量评价

所有文献质量评分均大于6分,均为较高质量文献。7项研究^[10-12,15-18]均清楚描述了研究背景、目的、假设;2项研究^[15,18]未明确纳入排除标准;1项研究^[12]未描述TAC血药浓度检测方法,2项研究^[17-18]出现人群失访,但仅1项研究^[18]报告了失访原因。3项研究均无基金支持^[12,15,17]。详见表2。

表 1 纳入研究基本特征
Tab. 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	例数	人群(例)	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	体质量 ($\bar{X} \pm s$, kg)	干预方案	TAC 检测方法	肾移植术后 TAC 检测时间	基因型分布(例)	基因型是 否均衡
张燕青 2015 ^[10]	104	中国	75/29	43.3 ± 10.7	59.9 ± 10.7	TAC + 吗替麦考酚 酯 + 糖皮质激素	EMIT	>6 个月(稳定期)	CC + CA 型(51)、AA 型(53)	是
张燕青 2016 ^[11]	104	中国	75/29	43.3 ± 10.7	59.9 ± 10.7	TAC + 吗替麦考酚 酯 + 糖皮质激素	EMIT	>6 个月(稳定期)	CC 型(8)、CA 型 (43)、AA 型(53)	是
王翔 2021 ^[12]	200	中国	142/58	CC 型:45.20 ± 12.08 CA 型:39.70 ± 9.45 AA 39.90 ± 11.94	CC 型:60.73 ± 10.27 CA 型:60.32 ± 10.31 AA 61.68 ± 9.70	TAC + 吗替麦考 酚 + 泼尼松	未描述	7 d, 1, 3, 6, 12, 24 个月	CC 型(15)、CA 型 (70)、AA 型(115)	是
欧阳萌 2014 ^[15]	280	中国	187/93	AA 型:42.93 ± 10.55 CC 型:39.94 ± 11.37	AA 型:61.17 ± 12.38 CC 型:56.81 ± 9.87	TAC + 霉酚酸酯 + 强的松	化学发光微粒子 免疫法	7, 15 d, 1, 3, 6, 12 个月, 2, 3, 5 年	CC 型(235)、AA 型 (45)	是
杨燕 2017 ^[16]	96	中国	65/31	61.03 ± 11.13	41.50 ± 11.00	TAC + 吗替麦考酚 酯 + 泼尼松	化学发光微粒子 免疫法	0, 1, 3, 6, 12 个月, 1.5, 2, 3 年	CC + CA 型(38)、AA 型(58)	是
LIU 2017 ^[17]	276	中国	184/92	40.46 ± 11.31	未描述	TAC + 霉酚酸酯 + 类固醇	自动化学发光免 疫法	7d, 15d, 1, 3, 6, 12 个 月, 2, 3, 5 年	CC 型(14)、CA 型 (93)、AA 型(161)、 丢失(8)	是
BARRACLOUGH 2012 ^[18]	158	高加索(144)、亚洲 (8)、其他(6)	107/51	49 ± 12	未描述	TAC + 霉酚酸酯 + 泼尼松龙	高效液相色谱串 联质谱法	1 个月	CC 型(23)、CA 型 (57)、AA(78)	未描述

表 2 纳入文献质量评价
Tab. 2 Quality evaluation of included literatures

纳入研究	清楚描述研究 背景目的假设	明确纳入 排除标准	清楚定义变 量	TAC 浓度测定 方法可靠	符合 Hardy - Weinberg 平衡	报告失访 人群原因	提供人口 统计学资料	统计方法 可重现	是否有 基金支持	评分(分)
张燕青 2015 ^[10]	是	是	是	是	是	是(无失访)	是	是	是	9
张燕青 2016 ^[11]	是	是	是	是	是	是(无失访)	是	是	是	9
王翔 2021 ^[12]	是	是	是	未描述	是	是(无失访)	是	是	否	7
欧阳萌 2014 ^[15]	是	否	是	是	是	是(无失访)	是	是	否	7
杨燕 2017 ^[16]	是	是	是	是	是	是(无失访)	是	是	是	9
LIU 2017 ^[17]	是	是	是	是	是	否	是	是	否	7
BARRACLOUGH 2012 ^[18]	是	否	是	是	未描述	是	是	是	是	7

2.3 Meta 分析

CC 型与 AA 型:4 项研究^[11-12,15,17]报道,涉及患者 646 例。根据术后时间的不同进行亚组分析,发现 9 个亚组内,各纳入的研究间均无统计学异质性($P = 0, P > 0.1$),采用固定效应模型。结果显示,CC 型患者术后 5 年 TAC C/D 显著低于 AA 型 $[MD = -0.58, 95\%CI(-0.88, -0.29), P = 0.0001]$ 。CC 型患者术后 7 d $[MD = -0.06, 95\%CI(-0.70, 0.59), P = 0.87]$ 、术后 15 d $[MD = -0.10, 95\%CI(-0.83, 0.64), P = 0.80]$ 、术后 1 个月 $[MD = 0.20, 95\%CI(-0.45, 0.85), P = 0.54]$ 、术后 3 个月 $[MD = 0.06, 95\%CI(-0.37, 0.50), P = 0.78]$ 、术后 6 个月 $[MD = 0.39, 95\%CI(-0.66, 1.44), P = 0.47]$ 、术后 1 年 $[MD = 0.89, 95\%CI(-0.08, 1.86), P =$

0.07]、术后 2 年 $[MD = -0.23, 95\%CI(-0.93, 0.47), P = 0.52]$ 、术后 3 年 $[MD = -0.21, 95\%CI(-0.74, 0.33), P = 0.45]$ 的 TAC C/D 与 AA 型患者比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。详见图 2。

CC 型与 CA 型:3 项研究^[11-12,17]报道,涉及患者 243 例。根据术后时间的不同进行亚组分析,发现各亚组研究组间均无统计学异质性($P = 0, P > 0.1$),采用固定效应模型。结果显示,CC 型患者术后 7 d $[MD = -0.21, 95\%CI(-0.95, 0.53), P = 0.58]$ 、术后 1 个月 $[MD = 0.28, 95\%CI(-0.42, 0.99), P = 0.44]$ 、术后 3 个月 $[MD = -0.13, 95\%CI(-0.63, 0.37), P = 0.62]$ 、术后 6 个月 $[MD = 0.63, 95\%CI(-0.50, 1.76), P = 0.27]$ 、术后 1 年 $[MD = 1.19, 95\%CI(0.02, 2.37), P = 0.05]$ 、

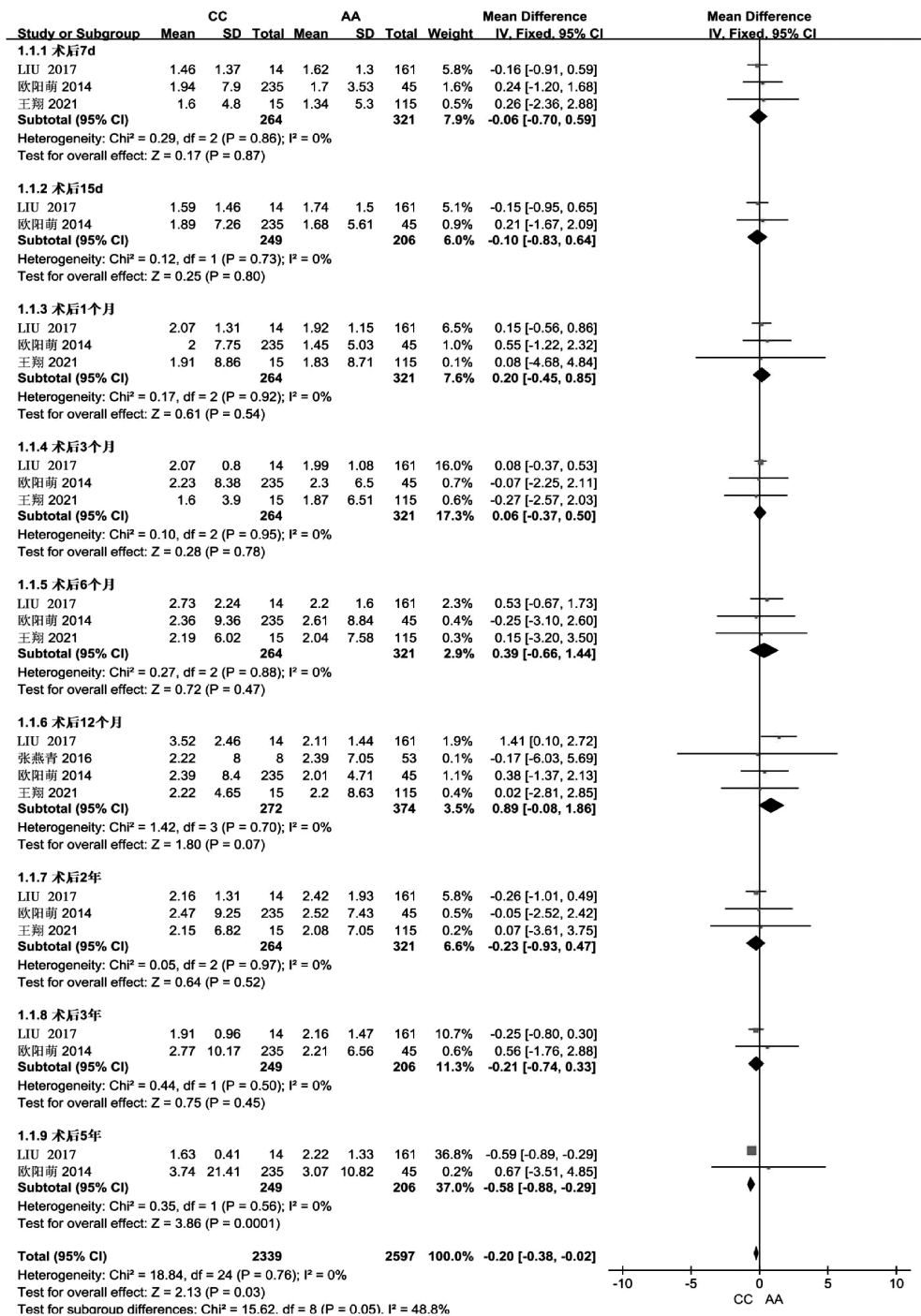


图2 CC型与AA型TAC C/D比较的Meta分析森林图

Fig. 2 Forest plot for Meta - analysis of TAC C / D between CC genotype and AA genotype

术后2年 $[MD = -0.25, 95\%CI(-0.98, 0.47), P = 0.49]$ 的TAC C/D,与CA型患者比较,差异均无统计学意义。详见图3。

CA型与AA型:3项研究^[11-12,17]报道,涉及患者535例。根据术后时间的不同进行亚组分析,发现各亚组研究间均无统计学异质性($P = 0, P > 0.1$),采用固定效应模型。结果显示,CA型患者术后7d $[MD = 0.09, 95\%CI(-0.25, 0.43), P = 0.62]$ 、术后1个月 $[MD = -0.13, 95\%CI(-0.39, 0.13), P = 0.32]$ 、术后3个月 $[MD =$

$0.20, 95\%CI(-0.13, 0.53), P = 0.24]$ 、术后6个月 $[MD = -0.16, 95\%CI(-0.47, 0.16), P = 0.33]$ 、术后1年 $[MD = -0.09, 95\%CI(-0.39, 0.20), P = 0.54]$ 、术后2年 $[MD = 0.00, 95\%CI(-0.38, 0.39), P = 0.98]$ 的TAC C/D与AA型患者比较,差异均无统计学意义。详见图4。

CC+CA型与AA型:3项研究^[10,16,18]报道,涉及患者358例。根据术后时间不同进行亚组分析,发现各亚组研究间均无统计学异质性($P < 50\%, P > 0.1$),采用固定

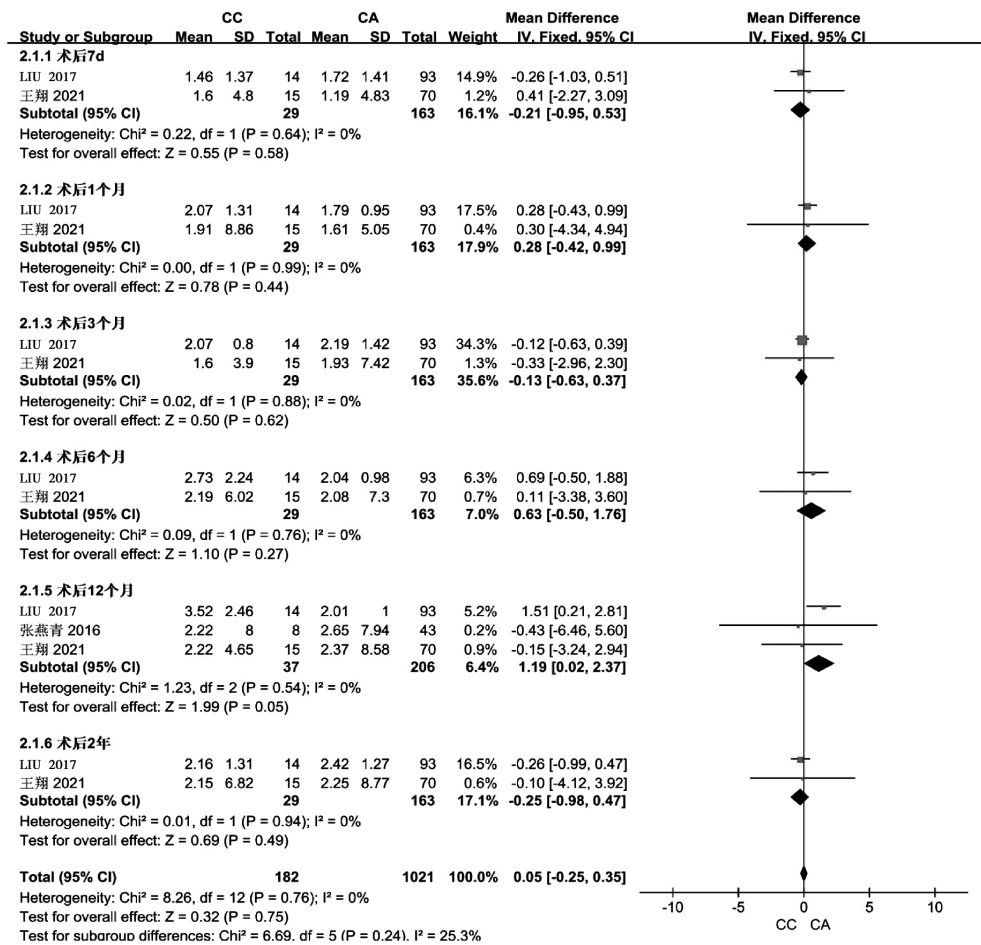


图3 CC型与CA型TAC C/D比较的Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot for Meta - analysis of TAC C / D between CC genotype and CA genotype

效应模型。结果显示,CC + CA型患者术后1个月[MD = - 0.13, 95%CI(- 0.31, 0.04), P = 0.14]、术后1年[MD = 0.38, 95%CI(- 0.22, 0.98), P = 0.21]的TAC C/D与AA型患者比较,差异均无统计学意义。详见图5。

3 讨论

药物代谢酶和转运体等基因多态性是影响TAC血药浓度的重要因素,术前检测患者CYP3A5*3基因型有助于确定TAC的初始剂量,缩短TAC血药浓度达到治疗范围的时间^[19]。此外ABCB1、POR、SLCO1B3等基因多态性与血药浓度之间也可能存在一定的相关性,但上述基因多态性并不能完全解释肾移植患者术后TAC血药浓度之间存在的个体差异,因此,还需开展更深入的研究。

核受体是转录因子超家族,在人体中已发现了48个成员,其通过感知代谢产物的变化,调控下游靶基因的表达,从而影响药物的代谢^[20]。PXR又称内外源异物“感受器”,是核受体第1亚家族第I组2号成员,位于3q13.33,有38 507个单核苷酸多态性位点^[21]。与大部分核受体一样,PXR蛋白结构包括转录激活功能域(AF) - 1、高度保守的DNA结合域(DBD)、相对较短的铰链区、配体结合域(LBD)其他部分和AF - 2^[22],其中,

一些单核苷酸多态性位点改变可能导致PXR蛋白结构和功能的改变。PXR参与许多生理或病理过程的调控,在内源性和外源性物质的代谢过程中发挥一定作用,在肝脏、肾脏、小肠、胰腺等表达量较高,在其他器官/组织表达较低或不表达^[23]。PXR的作用机制是机体通过配体激活PXR,引起相应靶基因表达的改变,进而影响TAC的代谢和转运,因而PXR基因多态性对不同人群使用TAC治疗具有重要的指导意义。但TAC的治疗窗较窄,个体差异较大,且疗效和毒性与血药浓度有较强的相关性,通过个体间PXR C24381A基因多态性与TAC血药浓度关系的研究,不仅能减轻患者因药物剂量带来的毒副作用,还能减轻患者的经济负担^[24 - 25]。

本研究结果显示,CC型患者术后5年TAC C/D显著低于AA型患者,提示若想在术后5年达到相同的TAC血药浓度,CC型患者服用TAC的剂量须高于AA型患者;CC型与CA型、CA型与AA型、CC + CA型与AA型患者TAC C/D在不同术后时间比较,差异均无统计学意义。PXR调节药物代谢的过程较复杂,且许多参与药物代谢的酶与PXR相关,如细胞色素P450超家族(CYP450)、P糖蛋白(P - gp)、多药耐药相关蛋白

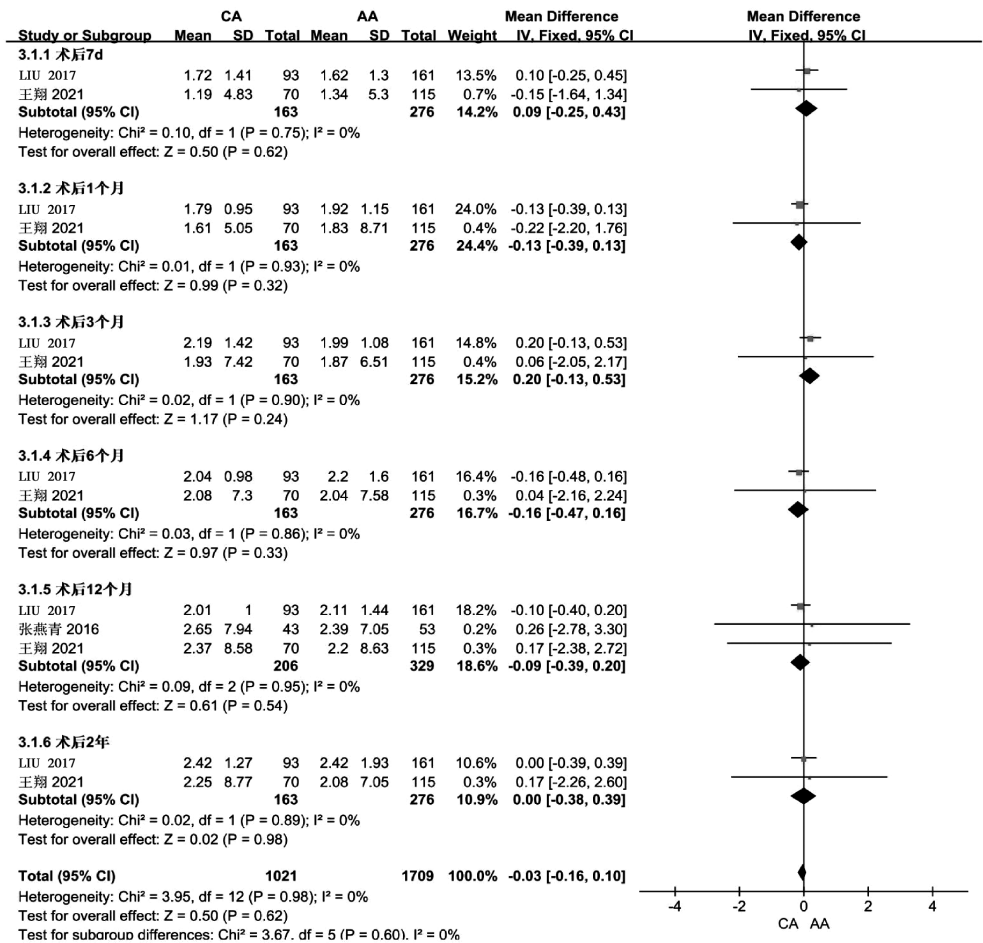


图4 CA型与AA型TAC C/D比较的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot for Meta - analysis of TAC C / D between CA genotype and AA genotype

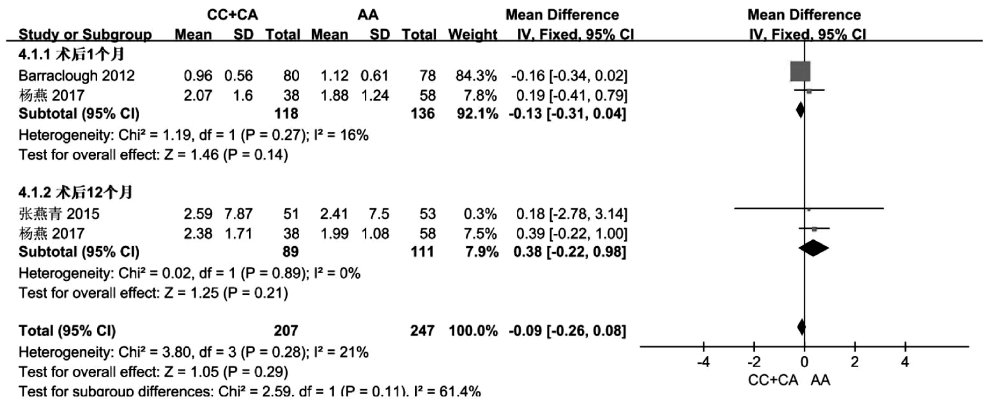


图5 CC + CA型与AA型TAC C/D比较的Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot for Meta - analysis of TAC C / D between CC + CA genotype and AA genotype

(MRPs)等,PXR可激活CYP450中的CYP3A4、CYP2C9等酶,而CYP3A4又是TAC最主要的代谢酶,进而影响TAC C/D。PXR作为MRPs关键的转录调控因子,通过诱导MRP1的表达来影响他克莫司的吸收与代谢^[26],在多种代谢酶的作用下可能导致CC型与AA型、CC型与CA型,CA型与AA型之间TAC C/D无统计学相关性。本研究纳入的人群大部分虽为亚洲人,但也存在高加索和其他种族的人群,且各研究间TAC检测方法不

尽相同,种族、TAC检测方法不同可能是造成CC型和AA型患者在术后其他时间点TAC C/D无显著差异,而在术后5年才差异显著的原因。

本研究中纳入的7篇文献的质量评分均大于6分,研究质量均可靠,且不同基因型亚组分析发现,纳入研究间均无统计学异质性,因而未进行敏感性分析。此外,由于相关文献数量偏少,发表偏倚的判断价值不高,故未采用漏斗图进行偏倚评估。

本研究尚存在以下局限性:在筛选文献时,仅选择了那些以TAC C/D特定单位(ng/mL 、 mg/d 或可换算成这个单位)报告数据的研究,而未纳入其他未使用或不方便转换成这个单位的研究,结果可能存在偏倚;其次,TAC血药浓度不仅与遗传因素有关,还与患者的依从性、病理、生理状态等有关;最后尽管本研究进行了全面的检索,纳入研究质量均较高,但纳入文献数量较少,且可能存在漏检情况。今后仍需开展更多大样本、高质量的研究,为临床合理使用TAC提供更可靠的参考依据。

综上所述,PXR C24381A基因多态性可能是造成CC型肾移植患者术后5年与AA型患者TAC C/D存在显著差异的主要原因,因而在使用TAC作为肾移植患者术后免疫抑制剂时,若要术后5年达到相同的血药浓度,CC型患者服用TAC的剂量应高于AA型患者。此外,除了对肾移植患者进行CYP3A5、ABCB1和PDR基因检测,还可检测PXR C24381A基因,结合治疗药物监测结果,为患者提供个体化用药,以达到最佳疗效和最大限度减少不良反应。

参考文献

- [1] 林涛. 我国活体肾移植的现状与思考[J]. 中华器官移植杂志, 2020, 41(10): 577-578.
- [2] U. S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients[EB/OL]. (2011-10-20)[2022-08-15]. http://www.ustransplant.org/annual_reports/current/109a_dh.htm.
- [3] MIURA M, SATOH S, INOUE K, et al. Influence of CYP3A5, ABCB1 and NR1I2 polymorphisms on prednisolone pharmacokinetics in renal transplant recipients[J]. Steroids, 2008, 73(11): 1052-1059.
- [4] 邢进远. 肾移植患者他克莫司血药浓度与 CYP2D6 及 ABCB1 基因多态性的关系[D]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- [5] 张阳, 宋沧桑, 李兴德, 等. CYP3A5 基因多态性与肝移植患者他克莫司血药浓度关系的 Meta 分析[J]. 中国药物评价, 2015, 32(6): 358-365.
- [6] 刘璐, 宋沧桑, 张阳, 等. MDR1 C3435T 基因多态性与肾移植患者他克莫司血药浓度关系的 Meta 分析[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(23): 2440-2446.
- [7] 鲁春云, 刘克锋, 乔高星, 等. MDR1 C1236T 和 G2677T/A 基因多态性对肾移植受者他克莫司血药浓度影响的 Meta 分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(18): 1875-1885.
- [8] 王金平, 李澎源, 李变, 等. 基于孕烷 X 受体基因多态性指导肾移植受者他克莫司的个体化用药[J]. 中国药房, 2013, 24(22): 2049-2050.
- [9] 王雪丁, 邓小莹, 李嘉丽, 等. 中国汉族人孕烷 X 受体基因 NR1I2 的单核苷酸多态性[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2006, 20(6): 479-483.
- [10] 张燕青, 陈锦珊, 李金雨, 等. CYP3A4/5、PXR 基因多态性对肾移植术后稳定期患者他克莫司浓度/剂量比值和不良反应的影响[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(B11): 44-45.
- [11] 张燕青, 陈锦珊, 李金雨, 等. CYP3A4/5、PXR 基因多态性对他克莫司浓度/剂量比和不良反应的影响[J]. 药学服务与研究, 2016, 16(4): 251-254.
- [12] 王翔. 基因多态性与服用他克莫司的肾移植患者急性排斥反应和肾毒性的关系[D]. 咸宁: 湖北科技学院, 2021.
- [13] LITTLE J, HIGGINS JP, IOANNIDIS JP, et al. Strengthening the reporting of genetic association studies (STREGA): an extension of the STROBE statement[J]. Eur J Epidemiol, 2009, 24(1): 37-55.
- [14] 刘鸣. 系统评价、Meta 分析设计与实施方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 72.
- [15] 欧阳萌. 肾移植受者 CYP3A4、CYP3A5、MDR1 和 PXR 基因多态性与他克莫司所致不良反应的相关性研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2014.
- [16] 杨燕. CYP3A4、CYP3A5、MDR1 和 PXR 基因多态性与五酯胶囊对他克莫司增效作用的相关性研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2017.
- [17] LIU F, OU YM, YU AR, et al. Long-Term Influence of CYP3A5, CYP3A4, ABCB1, and NR1I2 Polymorphisms on Tacrolimus Concentration in Chinese Renal Transplant Recipients[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2017, 21(11): 663-673.
- [18] BARRACLOUGH KA, ISBEL NM, LEE KJ, et al. NR1I2 polymorphisms are related to tacrolimus dose-adjusted exposure and BK viremia in adult kidney transplantation[J]. Transplantation, 2012, 94(10): 1025-1032.
- [19] 胡楠, 邹素兰, 蒋艳, 等. 维生素 D 受体基因多态性对肾移植患者术后早期他克莫司浓度的影响[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(14): 1996-2000.
- [20] 李成杰, 罗易杨, 吕焯, 等. 孕烷 X 受体在中枢神经系统中的功能研究进展[J]. 生命科学研究, 2023, 27(4): 305-315.
- [21] 罗易杨, 吕焯, 李成杰, 等. 孕烷 X 受体介导的炎症反应在肠道和肝脏疾病中的作用[J]. 生命的化学, 2022, 42(12): 2177-2184.
- [22] CARNAHAN VE, REDINBO MR. Structure and function of the human nuclear xenobiotic receptor PXR[J]. Curr Drug Metab, 2005, 6(4): 357-367.
- [23] 窦景云, 古月瑜, 刘旭生. 孕烷 X 受体在肾脏疾病中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(11): 1503-1508.
- [24] 辛华雯, 杨燕. 孕烷 X 受体基因多态性与五酯胶囊对他克莫司增效作用的相关性研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(10): 1138-1144.
- [25] 魏玲, 谢其冰. 基因多态性对他克莫司血药浓度影响的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(14): 2722-2727.
- [26] 辛华雯, 欧阳萌, 唐霞. 相关基因多态性与肾移植术后他克莫司个体化用药的关系[J]. 医药导报, 2016, 35(8): 877-881.

(收稿日期: 2024-06-16; 修回日期: 2025-09-13)