

ABCB1 基因多态性与罗库溴铵相关性的研究

高丽 陈迪

佳木斯大学附属第一医院 154002

【摘要】目的：通过探讨 ABCB1 基因多态性在患者术中罗库溴铵代谢的个体化差异，以期进一步了解基因变异对药物代谢的个体化差异的影响帮助医生精准用药。方法：选取于我院择期行甲状腺肿物和乳腺肿物手术切除的黑龙江省东部地区汉族患者 120 例，分别对其进行 ABCB1 基因多态性检测以及手术指标观察。结果：ABCB1 基因多态性相关的临床一般资料（年龄，性别，BMI）比较，差异无统计学差异（ $P > 0.05$ ）；ABCB1 rs1055302 GG 组的 T2、T3 明显延长（ $P < 0.05$ ）。结论：本研究提示 ABCB1 基因多态性对于患者术中罗库溴铵代谢存在个体化差异，可以对全麻患者罗库溴铵的个体化用药提供一定的理论依据。

【关键词】 ABCB1；基因多态性；罗库溴铵；相关性；研究

ABCB1 (MDR1) 是广泛存在于生命各个领域的三磷酸腺苷 (ATP) 结合盒 (ABC) 基因之一，其编码转运蛋白和通道蛋白，起着外排泵的作用，负责细胞内稳态。ABCB1 编码一种长度为 1280 个氨基酸的蛋白质，称为 P-糖蛋白 (P-gP)，又称多药耐药蛋白 1 (MDRP1)，是人三磷酸腺苷 (ATP) 结合盒 (ABC) 转运蛋白超家族中 49 个公认成员之一，P-gP 的二级结构揭示了该蛋白具有两个同源半体，每个半体均包含六个跨膜结构域和一个核苷酸结合结构域 (P-gP 通过磷酸化和 N-糖基化进行翻译后修饰)^[1]。ABCB1 基因突变频率存在种族差异。除去等位基因频率低于 5% 的 SNP，在白种人中观察到约 124 个 SNP，在非洲裔美国人中观察到 134 个 SNP，在中国人中观察到 153 个，在日本人中观察到 166 个。其中在蛋白编码区最常见的三种 SNP 是 rs1045642 (3435T> C, Ile1145Ile), rs1128503 (1236T> C, Gly412Gly) 和 rs2032582 (2677T> G / A, Ser893 Ala / Thr)，这三个 SNP 存在高度连锁，但目前还没有 ABCB1 单倍型的正式命名法，同时这三个 SNP 一直是许多药代动力学和疾病关联性研究的重点，开展了大量研究以建立 ABCB1 遗传变异在各种表型（例如 P-gP 表达，功能，药物反应和疾病易感性）中的作用，但结果存在争议，这可能与大多数研究是基于单位点（如研究 rs1045642）或部分位点（如研究 rs1045642 和 rs2032582）进行的，并未考虑三个 SNP 之间的连锁效应导致的^[2]。罗库溴铵广泛用于临床，然而，许多临床研究表明，年龄，性别和肝肾功能可能会影响其药理作用，并导致罗库溴铵的作用和清除率的个体差异，不适当的麻醉效果会影响手术效果，并可能导致拔管和恢复时间延长。因此，个体化的麻醉管理尤为重要。罗库溴铵主要通过肝脏摄取和胆汁排泄消除。最近的研究表明，药物遗传学因素可能解释了部分变异。ABCB1 遗传多态性通过罗库溴铵的肝脏摄取和胆道排泄影响罗库溴铵的药效学，因此该基因多态性对于罗库溴铵吸收、分布、代谢中的机制不容忽视，罗库溴铵分子靶点和分子结合位点相关基因的突变可能与罗库溴铵的敏感性有关^[3]。先前的一项研究观察到罗库溴铵与 CYP3A4 代谢的药物相互作用的现象^[4]。然而，罗库溴铵受体和代谢酶相关基因多态性在个体变异中的作用尚未报道，对于 ABCB1 基因多态性在罗库溴铵的吸收、分布、代谢、排泄方面缺少系统的研究。本研究基于此对 ABCB1 基因多态性在患者术中罗库溴铵代谢的个体化差异，分析各 ABCB1 基因型诱导剂量罗库溴铵起效时间 (T1)、罗库溴铵作用时间 (T

2)、罗库溴铵恢复时间 (T3) 的差异，具体报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取于我院择期行甲状腺肿物和乳腺肿物手术切除的黑龙江省东部地区汉族患者 120 例，其中女性 86 例，男性 34 例，患者平均年龄 39.37 ± 3.40 岁，体重指数 $21.54 \pm 1.85 \text{ kg/m}^2$ 。临床研究将遵循世界医学大会《赫尔辛基宣言》等相关规定。

1.1.1 纳入标准：ASA 为 I 级或 II 级；年龄 28-65 岁；体重指数 $18.9-23.9 \text{ kg/m}^2$ ；精神状态良好，检查资料完整，签署知情同意书。

1.1.2 排除标准：甲状腺亢进患者和心动过缓患者，有严重的心血管疾病、糖尿病、肝脏疾病、肾脏病史、处于妊娠期和哺乳期的患者、有神经肌肉接头疾病的患者、术前服用影响神经肌肉功能的药物者，预计手术时间超过 1.5 个小时者，因自身原因无法完成相关检查者。

1.2 研究方法

1.2.1 患者入室的监测及记录指标：性别、年龄、体重指数、平均动脉压 (MAP)、心电图 (ECG)、心率 (HR)、脉搏氧饱和度 (SPO₂)、脑电双频指数 (BIS)、呼吸末二氧化碳分压 (PetCO₂)，连接迈瑞 Verard-TOF 麻醉监测仪。

1.2.2 术前用药：盐酸戊乙奎醚 0.5mg，地塞米松 10mg，地佐辛 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，托烷司琼 5mg。

1.2.3 麻醉诱导：依次静脉注入舒芬太尼 ($0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)，依托咪酯 ($0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)，当患者意识消失后，开启麻醉监测仪进行定标，刺激方式为四个成串刺激 (TOF)，电流为 50mA，持续时间为 2s，频率为 2Hz，波宽为 0.2ms，间隔时间为 20s。刺激定标成功即 4 个成串刺激 (TOF) 稳定在 100% 后静脉注射罗库溴铵 ($0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)，当 TOF ratio=0 时置入喉罩或气管导管进行机械通气。

1.2.4 术中维持：持续静脉泵注丙泊酚 $4-12 \text{ mg/kg/h}$ ，瑞芬太尼 $0.25-2.0 \mu\text{g} / (\text{kg} \cdot \text{min})$ ，使 Bis 维持在正常范围内。术中记录罗库溴铵起效时间 (TOF ratio 100%-0%，T1)，罗库溴铵作用时间 (TOF ratio 0%-25%，T2)，罗库溴铵恢复时间 (TOF ratio 25%-90%，T3)，并记录不同时刻的平均动脉压和心率。

1.2.5 血样采集：当达到 T1 和 T3 时，用紫色抗凝真空管分别采取外

周静脉血 3ml, 手术结束送检样本。采样后将血液样本放置于 4℃ 的冰箱中保存, 手术结束后送检血样。用原位杂交荧光染色脱氧核糖核酸测序的方法检测基因型。

2 统计

2.1 观察指标

记录各 ABCB1 基因型诱导剂量罗库溴铵起效时间 (T1)、罗库溴铵作用时间 (T2)、罗库溴铵恢复时间 (T3)。

2.2 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析和处理, 符合正态分布的计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 来表示。

3 结果

3.1 ABCB1 基因多态性相关的临床一般资料 (年龄, 性别, BMI) 比较

ABCB1 基因多态性相关的临床一般资料 (年龄, 性别, BMI) 比较, 差异无统计学差异 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 ABCB1 基因多态性相关的临床一般资料 ($\bar{x} \pm s$)

基因型	例数	年龄	性别 (男/女)	BMI
ABCB1 rs12720464 GG	53	39.94 ± 2.57	16/37	21.78 ± 2.01
ABCB1 rs12720464 AG	7	38.14 ± 3.24	2/5	22.56 ± 2.00
ABCB1 rs12720464 AA	5	42.40 ± 4.16	0/5	19.55 ± 1.06
ABCB1 rs1055302 GG	48	38.58 ± 4.04	12/33	21.33 ± 1.58
ABCB1 rs1055302 AG	5	38.60 ± 2.30	2/3	22.15 ± 1.32
ABCB1 rs1055302 AA	2	41.50 ± 0.71	2/0	20.02 ± 2.55

3.2 ABCB1 基因多态性相关的肌松时间比较

ABCB1 rs12720464 GG 组 T1 时间明显延长 ($P < 0.05$); ABCB1 rs1055302 GG 组的 T2、T3 明显延长 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 ABCB1 基因多态性相关的肌松时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

基因型	T1	T2	T3
ABCB1 rs12720464 GG	1.26 ± 0.36	53.53 ± 2.89	56.58 ± 5.28
ABCB1 rs12720464 AG	0.94 ± 0.28	52.29 ± 3.04	55.86 ± 5.05
ABCB1 rs12720464 AA	1.20 ± 0.21	55.60 ± 3.05	55.20 ± 2.59
ABCB1 rs1055302 GG	1.12 ± 0.29	58.58 ± 4.37	60.19 ± 4.05
ABCB1 rs1055302 AG	1.06 ± 0.23	53.40 ± 4.34	54.20 ± 2.59
ABCB1 rs1055302 AA	1.05 ± 0.21	54.50 ± 4.95	56.50 ± 2.12

4 讨论

罗库溴铵自问世以来就得到了全世界麻醉医生的认可, 目前已经成为全身麻醉中使用最多的骨骼肌松弛剂。罗库溴铵是唯一能在常规剂量下, 60 秒内进行优良气管插管的非去极化肌肉松弛剂。任何麻醉药物都有残余作用的风险, 「残余麻醉」的表现为无法按照指令抬头、握手、睁眼、伸舌, 不能吞咽、说话、咳嗽, 无法进行深呼吸等, 残余麻醉作用的危害主要是呼吸功能损害和肺部并发症。罗库溴铵导致神经肌肉阻滞时间的延长有明显的个体差异。罗库溴铵的消除主要通过肝, 不依赖于肾, 但有证据表明, 在肾功能衰竭的情况下, 该药物的作用时间可能会延长, 但其作用具体途径尚不清楚。其主要优点有: 起效迅速、作用时间适中、无组胺释放、对循环系统影响小、代谢产物无活性。但是在日常的手术麻醉过程中我们常常发现, 抛除患有严重肝肾疾病的患者, 在正常的患者中, 按照公斤体重静脉注射相同剂量 (0.6 mg · kg⁻¹) 的罗库溴铵进行诱导后, 罗库溴铵的起效时间、作用时间、恢复时间存在较大的个体差别, 产生这种差别的机制尚无定论。此外相关分析并报告了 22 8 名患者的数据。基因型 NR1I2 rs2472677 C > T、NR1I2 rs6785049 G > A、SLCO1B1 rs4363657 T > C、SLCO1A2 rs4762699 T > C 和 UGT1

A1 rs4148323 G > A 促成了罗库溴铵的个体差异, 在测试的临床变量中, 年龄、BMI、丙泊酚总剂量、NR1I2 rs2472677 和 SLCO1A2 rs4762699 与多元线性回归模型中罗库溴铵的临床持续时间或总临床作用时间显著相关 (全部为 $P < 0.05$)^[5]。本研究发现 ABCB1 rs12720464 GG 组 T1 时间明显延长 ($P < 0.05$); ABCB1 rs1055302 GG 组的 T2、T3 明显延长 ($P < 0.05$), 表明 ABCB1 基因多态性与罗库溴铵起效作用以及恢复时间有关, 提示 ABCB1 基因多态性对于患者术中罗库溴铵代谢存在个体化差异, 对特殊患者检测 ABCB1 基因型, 可以对全麻患者罗库溴铵的个体化用药提供一定的理论依据。

参考文献:

- [1] 齐天龙. OATP1A2 和 ABCB1 基因多态性对罗库溴铵作用效能的影响[D]. 郑州大学, 2016.
 - [2] 梅杨. OATP1B1, MDR1, 和 CHRNA1 基因多态对罗库溴铵麻醉效应的影响[D]. 中南大学, 2014.
 - [3] Mei Y, Wang SY, Li Y, Yi SQ, Wang CY, Yang M, Duan KM. Role of SLCO1B1, ABCB1, and CHRNA1 gene Polymorphisms on the efficacy of rocuronium in Chinese Patients. J Clin Pharmacol. 2015 Mar; 55 (3): 261-8. doi: 10.1002/jcPh.405. Epub 2014 Dec 22. PMID: 25279974.
 - [4] 李露, 彭颖, 王茜, 吴迪, 黄桦, 姚勤, 王晶晶, 柳汝明, 张峻. 中国人胎盘组织 ABCB1 基因多态性与 P-gp 表达水平的相关性[J]. 基因组学与应用生物学, 2021, 40 (02): 835-840. DOI: 10.13417/j.gab.040.00835.
 - [5] 王茜, 宋艳琴, 李露, 卢珊珊, 吴迪, 张峻. P-糖蛋白胎盘转运活性的个体差异及其与 ABCB1 基因多态性的相关性研究[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29 (01): 36-39+43. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2020.01.008.
- 黑龙江省卫生健康委科研课题 (课题编号: 20210404110049)