DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20210309

# MDR1基因多态性在自身免疫性疾病精准诊疗中的应用

郭力维[1]，李长天[2]*

（1. 河西学院医学院生理学教研室，甘肃 张掖 734000；
2. 甘肃中医药大学基础医学院，甘肃 兰州 730000）

【摘要】自身免疫性疾病（Autoimmune Disease，AID）是因机体对自身抗原发生反应，免疫稳态失衡而引起自身组织损伤的疾病状态，与自身抗原、免疫调节异常、交叉抗原、遗传因素有关。AID精准诊疗是目前AID临床管理的新方向。多药耐药-1（Multi-drug Resistance-1，MDR1）基因多态性在AID的诊断和鉴别诊断，确定疾病活动、严重程度和并发症，治疗方案选择及疗效预测等方面有良好的应用前景，并将有助于实现临床AID患者个体化管理。本文就MDR1基因多态性在常见AID精准诊疗中应用的研究进展做一综述。

【关键词】自身免疫性疾病；多药耐药基因1；基因多态性；精准医学
**中图分类号**：R593.2，R459.9 **文献标识码**：A **文章编号**：2096-8965（2021）03-0057-05

# The applications of MDR1 polymorphism in precision diagnosis and treatment of autoimmune disease

Guo Liwei[1], Li Changtian[2]*

(1. Department of Physiology, Medical College, Hexi University, Zhangye 734000, Gansu, China;
2. School of Basic Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China )

【**Abstract**】Autoimmune disease (AID) is a disease state of self-tissue damage caused by the imbalance of immune homeostasis due to the body's response to self antigens. It is related to self antigens, abnormal immune regulation, cross antigens and genetic factors.The accurate diagnosis and treatment are a new development trend for AID clinical management. MDR1 polymorphism has shown better future applications in several areas, such as diagnosis and differential diagnosis of AID. The determination of disease activity, severity and complications. The selection for treatments in AID and prediction of therapeutic effects. MDR1 polymorphism will also contribute to personalized clinical management of AID.

【**Keywords**】Autoimmune disease; MDR1; Polymorphism; Precision medical

自身免疫性疾病（Autoimmune Disease，AID）是因免疫自身稳定的打破而引起的疾病状态，分为全身性自身免疫性疾病和器官特异性自身免疫性疾病[1]，前者主要包括系统性红斑狼疮（Systemic Lupus Erythematosus，SLE）、类风湿关节炎（Rheumatoid Arthritis，RA）、银屑病关节炎（Psoriatic Arthritis，PsA）等；后者主要包括大疱性类天疱疮（Bullous Pemphigoid，BP）、重症肌无力（Myasthenia Gravis，MG）等[2]。AID病程长、易复发、治愈率低，需要长期用药维持，且缺乏诊断金标准，所以AID个体化或精准诊疗是目前AID临床管理发展的新方向。

**基金项目**：甘肃省高等学校创新能力提升项目（2019A-074）
**通讯作者**：李长天（1971-），男，甘肃兰州人，硕士生导师，主要从事肿瘤病理学相关研究。E-mail：lichangtian68@163.com

近年来大量新的AID分子遗传学异常被发现，单核苷酸多态性（Single Nucleotide Polymorphism，SNP）是基因可遗传变异中最常见的一种，其使AID临床分型更为准确，为难治性晚期AID的诊疗带来了新的希望。多药耐药-1（Multi-drug Resistance-1，MDR1）基因，又称腺苷三磷酸结合盒B1（Adenosine Triphosphate Binding Cassette B1，ABCB1）基因，其编码P-糖蛋白（P-glycoprotein, P-gp）。MDR1基因多态性影响P-gp功能的改变，进而增加患者AID的发病风险[3]。MDR1基因多态性不仅和AID的发病相关，其还可在AID精准诊治的如下关键环节发挥作用：（1）确定疾病活动性、严重程度及并发症；（2）治疗方案的选择及疗效预测。因此，如何为患者精准诊断，选择个体化治疗方案，使得药物疗效最大化，而尽量减少不良反应，是临床医生的困惑和追求。

## 1 MDR1基因概述

MDR1基因位于人类第7号染色体长臂7q21.1，编码170 kDa的血浆质膜P-gp，是ABC转运体超家族的成员，又称ABCB1基因。MDR1基因由大小从49到209个碱基对（bps）不等的28个外显子组成，编码4.5 kb的mRNA[4]。Hoffmeyer等[5]首先描述了MDR1基因多态性，发现肠道P-gp的低表达与26号外显子多态性相关。最初MDR1基因外显子只发现了15个SNPs，后来增加到50多个SNPs，并且还发现了插入和缺失多态性[6, 7]。对不同的种族研究发现，MDR1的SNPs主要包括3435C>T，2677G>T/A/C，1236C>T[5]。已有研究表明，MDR1 C3435T基因多态性和P-gp的表达水平及底物摄取相关，CC基因型携带者P-gp表达水平显著低于TT基因型携带者[8]。

## 2 MDR1基因多态性和系统性红斑狼疮

SLE是一种自身免疫性疾病，由能与组织结合的自身抗体和免疫复合物介导的机制造成器官和细胞损伤[9]。一些基因多态性可导致SLE，所有这些基因的多态性都会影响机体对内外环境的免疫应答，当这些应答太强和（或）太持久和（或）没有得到足够的调节时，就会导致自身免疫性疾病。一些基因多态性还会影响SLE临床表型和疾病的严重程度。SLE治疗的药物主要有糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂等；免疫抑制剂常用的有环磷酰胺和霉酚酸酯等，生物制剂主要有抗B细胞活化因子抗体和抗CD20单抗[10]。

### 2.1 MDR1基因多态性和SLE易感性

研究显示，MDR1 C1236T基因多态性可能和SLE易感性及表型相关。Wang等[11]对中国广西人群中283例SLE患者和247例健康对照者进行了相关研究。结果显示，携带T等位基因和TT基因型的患者，SLE的风险增加；并且T等位基因的存在和40岁以上患者的SLE发生风险显著相关。然而Gonzalez等[12]对南美洲巴西人群中137例SLE患者和143例健康对照者进行相关研究，结果表明，MDR1 C1236T、G2677T/A和C3435T基因多态性与SLE易感性无关。进一步研究发现，和无颊部红斑的SLE患者相比，2677A等位基因频率在SLE颊部红斑的患者中更低；然而和无胸膜炎的SLE患者相比该等位基因频率在SLE胸膜炎的患者中更高。这提示，MDR1 C1236T基因多态性和SLE易感性的关系受到样本容量，人种及民族等环境因素的影响。

MDR1通过与激活的Y-box结合蛋白结合，调节P-gp的表达[13]。Zhang等[14]研究显示，与健康人群相比，SLE患者外周血淋巴细胞P-gp水平显著升高，且重度活动期SLE患者P-gp表达水平显著高于稳定期患者。Ramesh等[15]发现，SLE患者对糖皮质激素耐药性与Th17细胞表达P-gp有关。因此，P-gp对SLE的作用不仅与机体免疫功能调节有关，而且与SLE的耐药性有关。

### 2.2 MDR1基因多态性和SLE不良反应的相关性

通过MDR1基因多态性也可指导SLE用药以及预测药物反应。有研究认为MDR1基因表达降低，会使组织或细胞内地塞米松的浓度降低[16]。Yang等[17]研究MDR1基因多态性和中国SLE患者发生激素性股骨头坏死的相关性。研究纳入127例活动期SLE患者，给予泼尼松40 mg/d；之后的三个月内监测一次患者发生股骨头坏死的情况；以后的随访每年进行一次，总共进行5年。结果显示，最终有21例SLE患者发生激素性股骨头坏死。激素性股骨头坏死患者MDR1 3435TT基因型和2677TT基因型携带频率显著降低。因此，MDR1基因多态性可以被用来预测SLE患者激素性股骨头坏死的发生风险。近年来，也有研究显示，MDR1 C3435T基因多态性和狼疮肾炎患者环磷酰胺疗效和不良反应密切相关[18]。

## 3 MDR1基因多态性和类风湿关节炎

RA是一种原因不明的，以对称性、周围多关节炎为特征的慢性炎症性疾病。RA是最常见的、可引起关节破坏和残疾的慢性炎症性关节炎。已有大量研究表明，遗传因素与RA发病及疾病严重程度相关。由于基因与环境的相互作用不同，因此不同研究中估测的遗传因素对RA的影响也不同[19]。

### 3.1 MDR1基因多态性和RA易感性

近年来，有研究显示，MDR1基因多态性与RA的遗传易感性和表型密切相关。Muralidharan等[20]选择南印度人群中336例RA患者和329例健康对照者研究MDR1 C3435T基因多态性和RA患者临床表型的相关性。结果显示，携带MDR1 C3435T等位基因的RA患者具有较高的EULAR疾病活动指数，CT基因型和RA的关节破坏程度密切相关，并且是RA患者发生感染的保护因素。Boughrara等[21]选择非洲人群中110例RA患者和101例健康对照者进行相关研究，结果显示MDR1 C3435T基因多态性和RA的易感性无关。

MDR1基因多态性和RA遗传易感性关系的研究相对较少。仅有的几项研究结论也不甚一致，这可能和研究纳入的人群、地域以及样本量有关。近年来研究发现，RA患者外周血淋巴细胞P-gp的表达水平和疾病活动平行，抗风湿药物（Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs，DMARDs）疗效下降与其表达水平增加有关[22]。

### 3.2 MDR1基因多态性在RA疗效判断以及指导用药方面的作用

由于甲氨蝶呤（Methotrexate，MTX）在临床上具有见效快，服用方便，副作用轻，远期无致癌作用等特点，被公认为是一种最有效的传统抗风湿药物（DMARDs），已受到临床医生的高度关注。MTX的作用机制与叶酸依赖的酶抑制有关，MTX是二氢叶酸还原酶竞争抑制剂，主要通过还原型叶酸载体-1介导的主动转运机制进入细胞，MTX在细胞内被转变为多聚谷氨酸盐代谢物。MTX流出细胞由ABC家族完成，其中ABCB1在MTX流出细胞时发挥了重要的作用[23]。目前国内外已经对MDR1（ABCB1）基因多态性在MTX药物基因组学中的重要作用进行了深入的研究。

Lee等[24]进行了一项涉及14项研究的Meta分析探讨MDR1 C3435T基因多态性和RA患者DMARDs反应及毒性的相关性研究。结果显示，MDR1 C3435T基因多态性可能与DMARDs治疗的反应性无关，但可能与RA的MTX毒性有关。Moya等[25]对194例接受MTX治疗的RA患者MDR1的16个SNPs进行分析时发现，MDR1 rs868755 G>T，rs10280623 T>C，rs1858923 A>G与MTX不良反应相关，纯合子突变的不良反应发生率高于杂合子和野生型。蔡静[26]研究MDR1基因多态性在国内人群的分布，结果显示，RA患者MDR1 C3435T基因型分布及等位基因频率与正常对照组相比差异无统计学意义；单用MTX治疗的患者中，MDR1 C3435T基因多态性与疗效相关，CC基因型患者的MTX疗效明显优于CT或TT基因型患者；单用MTX治疗的患者中，MDR1 C3435T基因多态性与MTX不良反应密切相关。Naito等[27]认为携带MDR1 3435TT基因型的RA患者血液中他克莫司浓度明显升高，而升高的他克莫司血药浓度会显著增加RA患者肾脏功能的损害。

RA患者除应用DMARDs类外，最常用的还有生物制剂等。然而这些药物在迅速控制病情的同时，所引发的各种不良反应也日益受到关注[28]，因此需要开展更大规模的药物基因组学在RA治疗中的研究，以期为相关药物研发及临床个性化诊疗提供更坚实的理论支持和指导，达到减少患者痛苦，有的放矢提高疗效的目的。

## 4 MDR1基因多态性和其他自身免疫性疾病

### 4.1 MDR1基因多态性和其他自身免疫性疾病易感性

大疱性类天疱疮（Bullous Pemphigoid，BP）是一种皮肤自身免疫性疾病，以表皮下单房大疱为主要病变，免疫荧光检查可见IgG和（或）C3沉积于基底膜带，血清中存在针对基底膜带成分的自身抗体[29]。MDR1基因多态性和BP的遗传易感性已有研究。Rychlik-Sych等[30]选择欧洲人群中71例BP患者和156例健康对照者研究MDR1 C3435T、G2677T/A基因多态性和BP的发病风险。结果显示，C3435T基因多态性和BP的发生风险无关，然而G2677T/A基因多态性和BP的发生相关。在携带有2677TA基因型的个体中，BP发生的相对风险要高出5倍以上；在2677TT基因型的携带者中，BP发生的相对风险要高出2倍以上，该研究同时发现2677G等位基因对BP的发生具有保护作用。Rychlik-Sych等[31]近期对BP患者MDR1的单倍型进行分

析表明，1236T-2677G-3435T单倍型可能对BP的发生发展起到保护作用。

### 4.2 MDR1基因多态性在其他自身免疫性疾病疗效判断以及指导用药方面作用

重症肌无力（Myasthenia Gravis，MG）是一种神经-肌肉接头乙酰胆碱受体受自身抗体破坏减少引发信息传递功能障碍的获得性自身免疫性疾病。MDR1基因多态性可能和MG血药浓度相关。Zhang等[32]对中国人群中129例MG患者进行研究，129例患者均接受环孢素（CsA)治疗，结果显示，MDR1 1236TT或2677TT的携带患者，血浆CsA浓度高于MDR1 1236CC或2677GG携带患者，MDR1基因多态性对CsA血药浓度影响不大。本项研究由于样本、人种及地域等的限制，仍需进一步深入研究。

个体基因多态性与多种疾病相关并影响环境因素如微生物感染的临床结局，但个体基因多态性与AID相关性的报道不大一致。这可能是因为：（1）研究人群拥有不同遗传背景；（2）研究样本量是否足够，研究设计是否科学、严谨，方法是否合理等因素对研究结果及结论的影响；（3）因为AID是全身性疾病，所以基因多态性与AID的相关性研究应考虑到自身免疫性疾病累及的组织、器官和系统。

随着具有高通量、高产量、高精确特点的第二代测序技术的发展，AID的易感基因研究将在AID诊疗中发挥重要作用，但现阶段如何将遗传信息与临床应用进行联系转化仍是重要挑战。众所周知，AID的发生发展是环境因素和遗传基因相互作用的结果，因此我们在研究遗传易感性的同时，也要更加全面地与环境因素联系起来，这样才有利于进一步明确AID的发生机制。

## 5 展望

精准医学是通过基因组、蛋白质组等组学技术和医学前沿技术，对于大样本人群和特定疾病类型进行生物标志物的分析与鉴定、验证与应用，从而精确地找到疾病的病因和治疗靶点，并对一种疾病的不同状态和过程进行精确亚分类，最终实现对于疾病和特定患者进行精准化治疗的目的，提高疾病诊治和预防效益。

精准医学伴随着现代医学科技发展而产生，它让我们重新将关注的焦点集中于个体遗传易感性和药物基因组学。药物基因组学的研究从基因层面解释了循证医学所不能解释的个体药物治疗的差异现象。因此，我们应该推进精准医学新成果、新技术、新方法在AID领域的研究进程，通过精准的基因检测、抗体检测为AID的诊断和预测带来新的策略和方法，为患者带来新的希望。

## 参考文献


[1] 曹雪涛, 何维. 医学免疫学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 309.

[2] 田新平, 曾小峰. 哈里森风湿病学[M]. 北京: 科学出版社, 2018: 61.

[3] D'CRUZ L G, MCEIENEY K G, TAN K B C, et al. Clinical and laboratory associations with methotrexate metabolism gene polymorphisms in rheumatoid arthritis [J]. J Pers Med, 2020, 10(4): 149.

[4] ZHAO Y, MIAO Z, JIANG M, et al. Effects of breviscapine and C3435T MDR1 gene polymorphism on the pharmacokinetics of fexofenadine, a P-glycoprotein substrate, in healthy volunteers[J]. Xenobiotica, 2021, 51 (3): 366-372.

[5] HOFFMEYER S, BURK O, VON RICHTER O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 28, 97(7): 3473-3478.

[6] SHEN X M, CHENG J. Effects of MDR1 (C3435T) polymorphism on resistance, uptake, and efflux to antiepileptic drugs[J]. DNA Cell Biol, 2019, 38(3): 250-255.

[7] WANG R, SUN X, Deng Y S, et al. Effects of MDR1 1236C>T-2677G>T-3435C>T polymorphisms on the intracellular accumulation of tacrolimus, cyclosporine A, sirolimus and everolimus[J]. Xenobiotica, 2019, 49(11): 1373-1378.

[8] PETRYSZYN P W, WIELA-HOJEŃSKA A. The importance of the polymorphisms of the ABCB1 gene in disease susceptibility, behavior and response to treatment in inflammatory bowel disease: a literature review[J]. Adv Clin Exp Med, 2018, 27(10): 1459-1463.

[9] ZHAO X, ZHANG J, LIANG Y, et al. Advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus[J]. Curr Med Chem, 2021, 28(6): 1251- 1268.

[10] 田新平, 曾小峰. 哈里森风湿病学[M]. 北京: 科学出版社, 2018: 66-79.

[11] WANG J, LIU Y, ZHAO J, et al. P-glycoprotein gene MDR1 polymorphisms and susceptibility to systemic

lupus erythematosus in Guangxi population: a case-control study[J]. Rheumatol Int, 2017, 37(4): 537-545.

[12] GONZALEZ T P, MUCENIC T, BRENOL J C, et al. ABCB1 C1236T, G2677T/A and C3435T polymorphisms in systemic lupus erythematosus patients[J]. Braz J Med Biol Res, 2008, 41(9): 769-772.

[13] LI S, ZHAO Q, WANG B, et al. Quercetin reversed MDR in breast cancer cells through down-regulating P-gp expression and eliminating cancer stem cells mediated by YB-1 nuclear translocation[J]. Phytother Res, 2018, 32 (8):1530-1536.

[14] ZHANG B, SHI Y, LEI T C. Detection of active P-glycoprotein in systemic lupus erythematosus patients with poor diseasecontrol[J]. Exp Ther Med, 2012, 4(4): 705-710.

[15] RAMES R, KOZHAYA L, MCKEVITT K, et al. Pro-inflammatory human Th17 cells selectively express P-glycoprotein and are refractory to glucocorticoids[J]. J Exp Med, 2014, 11(1): 89-104.

[16] KOBAYASHI T, MIURA M, ABUMIYA M . Influence of ABCB1 polymorphisms on the pharmacokinetics and toxicity of lenalidomide in patients with multiple myeloma[J]. Med Oncol, 2019, 36(6): 55.

[17] YANG X Y, XU D H. MDR1 (ABCB1) gene polymorphisms associated with steroid- induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus[J].Pharmazie, 2007, 62(12): 930-932.

[18] JOY M S, LA M, WANG J, et al. Cyclophosphamide and 4-hydroxycyclophosphamide pharmacokinetics in patients with glomerulonephritis secondary to lupus and small vessel vasculitis[J]. Br J Clin Pharmacol, 2012, 74(3): 445-455.

[19] CALVO ALÉN J, PÉREZ T, ROMERO YUSTE S, et al. Efficacy and safety of combined therapy with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: systematic literature review[J]. Reumatol Clin, 2020, 16(5 Pt 1): 324-332.

[20] MURALIDHARAN N, ANTONY P T, JAIN V K, et al. Multidrug resistance 1 (MDR1) 3435C>T gene polymorphism influences the clinical phenotype and methotrexate-induced adverse events in South Indian Tamil rheumatoid arthritis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2015, 71(8): 959-965.

[21] BOUGHRARA W, BENZAOUI A, ABERKANE M,et al. No correlation between MTHFR c.677 C > T, MTHFR c. 1298 A>C, and ABCB1 c.3435 C>T polymorphisms and methotrexate therapeutic outcome of rheumatoid arthritis in West Algerian population[J]. Inflamm Res, 2017, 66 (6): 505-513.

[22] TSUJIMURA S, TANAKA Y. Disease control by regulation of P-glycoprotein on lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis[J]. World J Exp Med, 2015, 20, 5(4): 225-231.

[23] 王捷 . SLC19A1 遗传多态性与大剂量甲氨蝶呤化疗不良反应相关性研究[D]. 新疆, 新疆医科大学药学院, 2013.

[24] LEE Y H, BAE S C, SONG G G. Association of the ABCB1 C3435T polymorphism with responsiveness to and toxicity of DMARDs in rheumatoid arthritis: a meta-analysis[J]. Z Rheumatol, 2016, 75(7): 707-715.

[25] MOYA P, SALAZAR J, ARRANZ M J, et al. Methotrexate pharmacokinetic genetic variants are associated with outcome in rheumatoid arthritis patients[J]. Pharmaco-genomics, 2016, 17(1): 25-29.

[26] 蔡静 . 类风湿关节炎患者转运蛋白基因多态性与甲氨蝶呤疗效及不良反应相关性的研究[D]. 安徽,安徽医科大学第一临床医学院, 2010.

[27] NAITO T, MINO Y, AOKI Y, et al. ABCB1 genetic variant and its associated tacrolimus pharmacokineticsaffect renal function in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clinica Chimica Acta, 2015, 18(3): 79-84.

[28] 曾小峰, 朱松林, 谭爱春, 等 . 我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(3): 300-307.

[29] 张学军 . 皮肤性病学[M]. 第 8 版 . 北京: 人民卫生出版社, 2013:164.

[30] RYCHLIK-SYCH M, BARAŃŃSKA M, DUDARWICZ M, et al. ABCB1 gene is associated with the risk of bullous pemphigoid in a polish population[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2017, 15(5): 499-505.

[31] RYCHLIK-SYCH M, BARAńSKA M, DUDAREWICZ M, et al. Haplotypes of ABCB1 1236C>T (rs1128503), 2677G>T/A (rs2032582), and 3435C>T (rs1045642) in patients with bullous pemphigoid[J]. Arch Dermatol Res, 2018, 310(6): 515-522.

[32] ZHANG Y T, YANG L P, SHAO H, et al. ABCB1 polymorphisms may have a minor effect on ciclosporin blood concentrations in myasthenia gravis patients[J]. Br J Clin Pharmacol, 2008, 66(2): 240-246.

［收稿日期］2021-04-28