

后基因组时代的药物流行病学

李群娜 詹思延

药物流行病学于 20 世纪 80 年代提出至今,主要是采用传统的观察性流行病学方法,如病例对照研究、队列研究、记录连接数据库(record-linkage database)、药物不良反应监测等来测量药物暴露和估计一般人群中药物治疗的安全性、有效性^[1]。试验法如随机化临床对照试验(RCT)亦属于药物流行病学的研究范畴之一,但 RCT 通常要求研究对象在病情、预后和危险因素等方面具有同一性,因此 RCT 所得药物疗效和安全性评价结果不能完全外推到实际用药人群。此外,由于遗传背景的差异以及环境因素的影响,每个个体对治疗药物的反应是不同的,这样一来,研究人群中不同的个体对药物疗效和不良反应的差异就成为当前药物流行病学极富挑战性的领域之一。随着人类基因组计划即将完成,后基因组时代的到来,药物遗传学(pharmacogenetics)、药物基因组学(pharmacogenomics)受到了前所未有的重视^[2-4],如果能将它们与药物流行病学有机结合,优势互补,不仅能加速新药开发和真正实现个体化给药,而且对这些学科的发展亦有很好的促进作用。本文通过分析遗传因素对药物作用的影响探讨后基因组时代药物流行病学的发展。

一、遗传因素对药物作用的影响

人们在医学实践中发现,在给予同一药物、剂量、剂型以及给药途径的条件下,不同的动物种属、个体及种族之间对药物反应存在明显差异。这种差异不但反映在药理剂量上,有时还会出现意料不到的结局,如药物副反应,甚至死亡。导致药物无效或毒副反应的危险因素有遗传、药物之间的交互作用、病人年龄、肝肾功能、并发疾病和生活方式,如吸烟饮酒等。其中遗传因素通过药代动力学(如吸收、分布、代谢和排泄)和药效学(受体、离子通道、酶、免疫系统)两条途径对药物作用发挥了重要的影响。

药物遗传学就是研究由于遗传因素导致的个体对药物反应的差异。大量研究发现编码药物代谢酶、药物转运、药物受体和离子通道的基因多态性能够影响药物疗效或易使某些个体发生药物不良反应^[5-7]。药物代谢的遗传多态性可以使个体在表型上呈现为弱代谢者或超速代谢者,即在正常剂量下,弱代谢者因代谢减慢导致药物在体内蓄积而中毒;相反,超速代谢者则因代谢过快,达不到相应的血药浓度而无疗效。Meyer^[5]总结了临床上部分重要的药物代谢酶的遗传多态性及其引起的药物反应。结果表明,代谢酶的多态性不仅具有个体差异,还有明显的种族差异。而药物疗效或毒

副作用显然代表着一类复杂的表型,是药物或其代谢物与基因产物相互作用的结果,还受种族、年龄、性别、激素水平和营养等因素的影响,表型的多态性可能涉及编码药物代谢、转运、受体和离子通道的多个基因。因此药物遗传学研究和药物治疗应当综合考虑上述多个因素,采用流行病学研究的思想势必能够完善其设计和分析。例如,进行药物遗传学研究,尤其是寻找与某些性状有关的基因时,极端不一致表型(extreme discordant phenotype, EDP)方法近年来受到高度推荐^[8]。以血压水平为例,可以选择处于人群血压水平分布上下 2.5 百分位的个体进行研究,在这种表型极端不一致的研究对象中发现的基因变异能够与药物疗效或毒副作用相互联系。还可以进一步选择不同的人群组或种族进行比较研究。

二、后基因组时代药物流行病学的发展

药物流行病学是应用流行病学的原理和方法,研究人群中药物的利用及其效应的一门应用科学,可以用于提高上市前药物临床试验的质量,也可用于新药上市后的监测。随着人类基因组计划的完成,药物流行病学研究也获得了有力的工具。

1. 改善研究设计 描述性研究中,横断面调查由于暴露与结局的时间顺序难以确定,故很难避免偏倚而限制了它在因果关系研究中的应用。但是如果已知暴露与结局的关系,如药物遗传学研究已经发现,有特定染色体 P₄₅₀2D6 基因的个体应用抗精神病药会引起帕金森综合征这种副作用,则描述性研究也是适用的^[9]。

分析性研究包括病例对照研究和队列研究两种基本类型,在后基因组时代,病例对照研究将会得到更广泛的应用。这是由于宿主的遗传标志相对于其他的生物标志来说更为稳定,病例对照研究设计能研究几个基因或基因与药物暴露之间的交互作用,而且病例对照研究还适用于罕见疾病(不良反应发生率较低),要求的样本量也相对较少(在确定遗传多态性的时候可节省费用及时间)。由于药物不良反应的发生率通常很低,队列研究一般不适用,但如果能收集到一个用药队列的生物标本,经过一段时期的随访,可以采用巢式病例对照研究评价遗传易感性与药物不良反应结局之间的关系。此外,近年来还发展仅用病例的研究(case-only study)来估计药物暴露和遗传易感性之间的关联程度^[10]。

传统的药物临床试验耗时耗资,在后基因组时代这种情况有望得到改善。例如,可以根据研究对象的药物遗传谱选择对试验药物有效者进入 III 期临床试验,以达到提高效力、

快速节省的目的,且能获得同等质量的有用资料^[2]。但这种方法可能带来一些潜在的危险,如无法观察到可能的药物不良反应,存在伦理学问题等^[11]。

2. 广泛应用生物标志物 药物流行病学研究的暴露因素是药物,而药物的使用常随时间改变,且既往大量的研究主要通过询问调查获得药物暴露的信息,因此很可能存在暴露错分;目前,疾病按临床症状、体征、检验结果分类,这样,相同的疾病可能有不同的基因突变基础,如 Alzheimer's 疾病是由 APP 的突变引起,但可能是早老因子 1 或早老因子 2 突变造成,同时不同的疾病可能是同一基因不同位点的突变所引起,如早发的 Alzheimer's 疾病和复发性脑内出血是由基因 APP 不同位点的突变所导致。很多常见的慢性病,情形更加复杂,如糖尿病由几个相互作用的易感基因的微小变异所致。因此疾病的错分很难避免^[2]。此外,药物暴露与不良反应之间的关系经常受年龄、性别、其他疾病、遗传等因素的影响,有时甚至歪曲了真实的关系,因此传统的药物流行病学研究在定义药物暴露、疾病和识别控制混杂因素方面存在一些困难。生物标志物的应用为解决这些问题提供了手段。药物流行病学常用的生物标志中,暴露标志可以是药物体内转运分子、代谢产物或与宿主靶体结合物等,如异喹肼的暴露用其代谢产物 4-羟异喹肼来表示,效应标志可以是突变基因、畸变染色体、特异蛋白质等,也可以是某种疾病。DNA 测序的完成和基因功能的研究能帮助我们疾病进行正确分类及对同一疾病的不同亚型进行细分,这样获得的暴露与疾病之间的关联更加可信。易感性标志主要与宿主的遗传特征以及生长发育、营养、免疫、机体活动等因素有关,如 apoE 的等位基因 $\epsilon 2$ 的纯合子是 III 型高脂血症的易感性标志。

人类基因组测序的臻于完成和人类基因功能研究的深入,为分子流行病学提供了新的检测手段和生物标志,其中最为重要的生物标志是单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs)。SNPs 不仅是人类种族和个体差异的标记,亦是决定不同人群疾病、易感性和药物治疗敏感性的标记^[12,13]。进行药物流行病学设计时,可以应用 SNPs 作为生物标志。如药物流行病学中常用病例对照研究,将研究对象按某种不良反应的有无分成病例和对照两组,然后检测比较两组 SNPs 的差异,进而推测其与药物不良反应之间的关系。由于这种生物标志比较稳定,信息偏倚很小,而错分偏倚可通过对疾病的细分得以减少。

3. 研究基因与药物之间的交互作用 传统的流行病学研究暴露和疾病关系时,常使用“黑箱”理论,很难揭示药物作用的机制,也很少考虑到遗传因素对药物作用的影响。分子流行病学通过对疾病不同阶段暴露标志、效应标志和易感性标志的测量及影响因素的研究,有利于揭示药物的作用机制,判断药物作用有效的人群和易产生不良反应的人群,从而为制订有效的治疗方案和个体化用药提供帮助。例如,高血压是由多个系统调节的多基因的复杂疾病,不同的调节机

制形成不同形式的原发性高血压,所以不同的病人对不同的治疗反应不同。研究表明,不同的基因多态性可能导致病人对不同抗高血压药物的反应。 α -adducin 位点与原发性高血压之间有显著的关联。如果此位点的等位基因发生突变会导致病人对钠平衡的高度敏感,使 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵上调,导致盐敏感性原发性高血压。已有人提出 α -adducin 位点多态性可能是确定病人是否采用利尿剂治疗的关键点。另一种对抗高血压治疗有影响的多态性是血管紧张素原、血管紧张素转换酶、血管紧张素 II 的 I 型受体和 G 蛋白 β_3 的多态性。一些临床研究和流行病学研究估计了药物治疗和这些多态性之间的交互作用,但这些研究结果还未成定论,有待于进一步的研究^[9]。

4. 新药上市后的监测:上市前临床试验观察对象样本量有限(500~3 000人),病种单一,多数情况下排除老人、孕妇和儿童,因此一些罕见的不良反应、迟发反应和发生在某些特殊人群的不良反难以发现,所以新药上市后仍需开展监测研究。但现有的监测系统基于群体水平,只能预测不良反应的发生率,很少或不能给病人个体提供帮助。而 SNPs 连锁不平衡图谱则提供了另一种监测策略。现有的监测系统一般都存有罕见的严重的副反应资料,我们可以挑出有副反应的病人的 DNA,同时抽取接受药物治疗的对照的 DNA,比较两组 SNPs 的差异。因为样本量很大,因此可以得到药物不良反应易感者的 SNPs 谱。这些不良反应谱与效应谱结合起来就可以得到药物反应谱。有了药物反应的 SNPs 谱就有可能选择治疗有效而且综合征少的病人进行药物实验,而且临床医生有可能常规筛检病人的 SNPs,根据其 SNPs 型制定适当的治疗方案。也可根据人群的 SNPs 谱设计药物,并且能使那些只对一部分人有疗效的药物得到应用,而不至于被淘汰^[2]。

总之,后基因组时代为药物流行病学的发展提供了广阔的前景,药物流行病学工作者应抓住这个有利的时机,充分利用药物遗传学和药物基因组学的研究成果,使药物流行病学研究迈上一个新台阶。

参 考 文 献

- 1 Abenhaim L, Moore N, Gaud BBA. The role of pharmacoepidemiology in pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol and Drug Safety*, 1999, 8(suppl): s1-s7.
- 2 Roses AD. Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet*, 2000, 355: 1358-1361.
- 3 McLeod HL, Evans W. Pharmacogenomics: Unlocking the human genome for better drug therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2001, 41: 101-121.
- 4 Bumol TF, Watanabe AM. Genetic information, genomic technologies and the future of drug discovery. *JAMA*, 2001, 285: 551-555.
- 5 Urs AM. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet*, 2000, 356: 1667-1671.

6 Roland WC, Gillian S, Robert LS. Pharmacogenetics, BMJ, 2000, 320:987-990.

7 Pirmohamed M, Park BK. Genetic susceptibility to adverse drug reactions. Trends Pharmacol Sci, 2001, 22:298-305.

8 Daniel WN. Extreme discordant phenotype methodology: an intuitive approach to clinical pharmacogenetics. Euro J Pharmacol, 2000, 410:107-120.

9 Zee AHM, Boer A, Leufkens HGM. The interface between pharmaco-epidemiology and pharmacogenetics. Euro J Pharmacol, 2000, 410:121-130.

10 Khoury M. Genetic epidemiology. In Rothman K, Greenland S, eds. Modern Epidemiology. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers, 1998. 609-622.

11 Issa AM. Ethical considerations in clinical pharmacogenomics research. TIPS, 2000, 21:247-249.

12 Pfost DR, Boyce-Jacino MT, Grant DM. A SNPshot: pharmacogenetics and the future of drug therapy. TIBTECH, 2000, 18:334-338.

13 Bonnie E, Gould R. Mapping a role for SNPs in drug development. Nature Biotechnol, 2001, 19:209-211.

(收稿日期 2001-08-15)
(本文编辑:段江娟)

· 短篇报道 ·

奉化市 1998~2000 年副伤寒流行特征分析

曹云生 袁平

自 1998 年至今,奉化市副伤寒发病呈上升趋势,尤其在每年春节前后至 5 月份,局部地区时有爆发,疫情迅速上升,形成发病高峰。为摸清奉化市副伤寒疫情流行特征及规律,探讨有效的防治策略,现将我市副伤寒疫情分析如下。

1. 材料与方法:(1)疫情资料:1998~2000 年我市甲、乙类传染病报告卡和年报统计分析资料。(2)病人资料 3 年期间病人住院的诊治病历及病人“伤寒个案调查表”。(3)实验室资料 医院诊断伤寒病人血培养结果,农贸市场食品监测检验报告和环境水样监测检验报告。(4)对照资料:1999 年 48 例副伤寒病例 1:1 配对对照调查资料。

2. 结果:(1)流行强度:1998~2000 年全市共发生副伤寒病例 723 例,年均发病率 49.57/10 万,无死亡病例。其中 1998 年发病 188 例,发病率为 38.96/10 万;1999 年发病 243 例,发病率 49.85/10 万;2000 年发病 292 例,发病率 59.78/10 万。1998 年发病比 1997 年(16 例)上升 10.75 倍;1999 年发病比 1998 年上升 29.25%;2000 年发病比 1999 年上升 20.16%。发病呈逐年上升趋势。(2)时间分布:723 例病例中发病在 2~5 月份为 526 例,占 3 年发病总数的 72.75%,形成每年的发病高峰;8~10 月份发病 88 例,占 12.17%,为次高峰。(3)地区分布:全市 19 个乡镇 3 年中有 17 个乡镇发病,疫情波及面达 89.47%,大桥镇最高(330 例),发病率为 139.58/10 万,占总发病数 45.64%;尚田镇其次(61 例),发病率 65.80/10 万,占 8.44%。(4)人群分布:病例主要集中在 20~49 岁组(527 例),占总病例数 72.89%。男性 423 例,占 58.51%;女性 300 例,占 41.49%,男女之比 1.41:1($\chi^2 = 19.77, P < 0.01$)。(5)实验室检查:①对 578 例病人进行血

培养,其中 537 例检出甲型副伤寒杆菌,阳性率 92.91%。② 1998~2000 年期间对农贸市场 27 个批次 259 份食品、小水产品(毛蚶、牡蛎等)及环境水源样本进行检测,食品、小水产品检测结果均呈阴性,但 2000 年 9 月采集的 9 份水样中检出 1 株甲型副伤寒杆菌,从当地水沟中检获的螺蛳也检出 1 株甲型副伤寒杆菌。(6)传染源调查:1999 年经对 163 例病例调查,有 82.21% 的病人在春节前后食用牡蛎和毛蚶等小水产品。通过对食用牡蛎和毛蚶者进行 1:1 病例对照配对调查,结果 48 对被调查者中,病人食用过牡蛎和毛蚶,而对照组未食用者 28 对,病人未食用而对照组食用牡蛎和毛蚶者 4 对,病例组的暴露比值是对照组的暴露比值(OR)的 7 倍,总体 OR 在 2.73~17.88 之间, $\chi^2 = 16.53, P < 0.01$,两者差异有非常显著性。

3. 讨论 我市 1998~2000 年副伤寒流行有以下几个特点:(1)病例在地区分布上呈既集中、又相对分散现象,疫情以大桥镇为中心,向周边乡镇呈辐射状分布,病例主要以 1 户 1 例散发为主。(2)病例发生时间比较集中。(3)有明显的食物诱因,我市居民有生食毛蚶、牡蛎之习惯。通过 48 对 1:1 病例配对调查结果表明,进食毛蚶和牡蛎与副伤寒的发病关系极为密切。(4)从病例的血液中培养分离的菌株均为甲型副伤寒杆菌,可以认为有同源的倾向。

综上所述,我市甲型副伤寒流行是一种食源型和水源型的混合疫情,但主要以食源型为主,水源型次之。本市近 10 年以来发生的几次甲型肝炎和副伤寒爆发及流行,皆因蚶类所致。本次从当地水沟和水生物中检测出副伤寒杆菌,提示我市副伤寒疫情发生的主要原因与生食污染的小海产品有关。