

· 综述 ·

## 细胞色素 P450 基因多态性与药物代谢研究进展

赵阳阳<sup>1</sup>, 许智慧<sup>2</sup>, 刘妍<sup>2</sup>, 韩晋<sup>3\*</sup>, 徐东平<sup>2\*</sup>

(1. 广东省医学分子诊断重点实验室, 广东医科大学, 广东 东莞 523808; 2. 中国人民解放军第302医院 临床研究管理中心, 北京 100039; 3. 中国人民解放军第302医院 药学部, 北京 100039)

**【摘要】** 细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450, CYP450) 是参与人类药物代谢过程的重要酶, 在肝细胞和小肠上皮细胞的光滑内质网中含量丰富, 其主要功能是氧化还原各种内源性物质和外源性物质。CYP450 酶参与 80% 目前应用药物的 I 相代谢, 参与各种激素合成, 影响与激素相关的肿瘤疾病发展。CYP450 基因和表型存在高度多态性, 体现在个体对于各种物质的代谢存在明显差异。本文综述了 CYP450 的基因多态性、与药物代谢相关的 CYP450 各亚型特点和临床意义, 对发展以指导个体化用药为基础的精准医学具有重要意义。

**【关键词】** 细胞色素酶 p450; 基因变异; 单核苷酸多态性; 药物代谢

**【中图分类号】** R969

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)04-0001-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.04.001

### Research progress in genetic polymorphism of CYP450 enzymes related to drug metabolism

ZHAO Yang-yang<sup>1</sup>, XU Zhi-hui<sup>2</sup>, LIU Yan<sup>2</sup>, HAN Jin<sup>3\*</sup>, XU Dong-ping<sup>2\*</sup>

(1. Guangdong Provincial Key Laboratory of Medical Molecular Diagnostics, Guangdong Medical University, Dongguan Guangdong 523808, China; 2. Research Center of Clinical and Translational Medicine, 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China; 3. Department of Pharmacy, 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China)

**【Abstract】** Cytochrome P450 (CYP450) enzymes which designates a group of enzymes abundant in smooth endoplasmic reticulum of hepatocytes and epithelial cells of small intestines are the predominant enzymes involved in human drug metabolism. The main function of CYP450 is oxidative catalysis of various endogenous and exogenous substances. CYP450 are implicated in phase I metabolism of 80% of currently-used drugs. They are also involved in synthesis of various hormones and influence the development of the hormone-related cancers. There are many polymorphisms of genotype and phenotype, resulting in significant individual variability of different kinds of compounds. This article reviews the genetic polymorphisms of CYP450, the characteristics and clinical meanings of diverse subgroups relevant to drug metabolism discovered in recent years, which helps in directing the precision medicine based on individualized medication.

**【Key words】** Cytochrome P450 enzyme system; genetic; drug metabolism; single nucleotide

细胞色素 P450 家族 (cytochrome P450, CYP450) 是 1955 年在大鼠肝微粒体中首次被发现, 因为这些酶与一氧化碳反应的混合物在 450 nm 处的吸收峰产生的光谱识别的共同属性而命名。CYP450 酶广泛分布于人类肠、肝、肺、肾和脑, 以及其他动植物和微生物<sup>[1]</sup>。在细胞内的细胞色素 P450 存在

于合成蛋白质的平滑内质网和产生能量的线粒体上。所有的 CYP450 基因可根据氨基酸序列的相似性分为 CYP1、CYP2 和 CYP3 3 个亚科。CYP450 酶负责内源性底物和外源性化合物如脂肪酸、类固醇、毒素和常用 90% 药物的氧化还原过程, 在药效和药物毒性上也起重要作用<sup>[2]</sup>。

【收稿日期】 2017-03-27

【基金项目】 国家临床药学重点专科军队建设项目 (总后卫医疗 (2015) 51 号批准)

【作者简介】 赵阳阳, 女, 硕士研究生, 研究方向: 临床个体化用药检验; Tel: 15201115758; E-mail: zhaoyangyang302@126.com

【通讯作者】 \* 徐东平, 男, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 乙型肝炎等传染病诊疗新技术与机制研究; Tel: 13901258573; E-mail: xudongping302@sina.com

\* 韩晋, 女, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向: 临床药学, 个体化用药指导; Tel: 15201115758; E-mail: hanjin302emba@163.com

CYP450可在药代动力学中呈现四种不同表型,弱代谢型(PM)是指纯合或复合等位基因杂合子携带者(等位基因),导致功能完全缺乏;正常代谢型(EM)是指“正常”表型,通常占大部分人口比例;中间代谢型(IM)是只携带一个正常基因或功能缺陷,导致药物氧化能力受损;超速代谢型(UM)是代谢表型变异导致功能增强<sup>[3]</sup>。

CYP450基因的遗传变异可使个体间药物代谢率存在差异。最重要的多态性酶有CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4和CYP3A5。

## 1 CYP450基因多态性与药物代谢

### 1.1 CYP1A2

CYP1A2基因位于染色体15q22,约占肝脏CYP450酶的13%~15%。CYP1A2酶参与外源性化学物质的I相代谢,是低亲和性高容量的酶,有针对氯氮平(clozapine)、度洛西汀(duloxetine)、氟伏沙明(flvoxapine)、丙咪嗪(imipramine)等药物的清除代谢通路,也参与普萘洛尔(propranolol)、维拉帕米(verapamil)、硝苯地平(nifedipine)等多种药物的代谢,而且许多前致癌物如多环芳烃、杂环胺类、芳香胺类化合物、黄曲霉毒素等均为其代谢活化。

根据NCBI dbSNP数据库,在CYP1A2基因中发现了超过200个单核苷酸多态性(SNP)。据报道具有超过10%流行率的变体等位基因是\*1A、\*1B、\*1C、\*1D、\*1F、\*1L和\*1V<sup>[4]</sup>。研究显示中国维吾尔族人口中有20种不同的CYP1A2多态性,包括两个新的变种(119A>G和2410G>A)。变体119A>G可能对PolyPhen-2的蛋白质功能具有破坏性,2410G>A是良性的。CYP1A2\*1A、\*1B、\*1F、\*1G、\*1J、\*1M、\*4和\*9的等位基因频率分别为23.4%、53.1%、3.7%、2.6%、2.6%、13.5%、0.5%和0.5%。与高加索人群相比,我们的样本群体中\*1F(推定的高诱导性等位基因)频率更高( $P<0.05$ )。最常见的基因型组合是\*1A/\*1B(46.9%)和\*1B/\*1M(27.1%)<sup>[5]</sup>。

### 1.2 CYP2A6

CYP2A6基因位于染色体19q13.2上,CYP2A6酶蛋白在肝脏中最丰富,并且在一些其他组织,尤

其是鼻黏膜中表达。香豆素(coumarin)和尼古丁是CYP2A6酶最常用底物。香豆素可在体外和体内测定并标记CYP2A6活性<sup>[6]</sup>。

CYP2A6基因呈高度多态性,具有约40个等位基因变体。其中CYP2A6\*2、CYP2A6\*4、CYP2A6\*5和CYP2A6\*20基因多态性可使CYP2A6酶无活性。CYP2A6\*2可使单个氨基酸改变,从而使酶失去活性。CYP2A6\*6、\*7、\*10、\*11、\*12、\*17、\*18和\*19等位基因可降低酶活性。CYP2A6\*1D、\*1H、\*9等位基因位于基因启动子区,降低转录活性。CYP2A6的遗传变异与尼古丁代谢的变化相关,并且遗传变异的频率可能因种族/民族而不同<sup>[7]</sup>。

### 1.3 CYP2B6

CYP2B6基因在染色体19q13.2上,呈高度基因多态性。CYP2B6酶参与大约8%的药物代谢,例如美沙酮(methadone)、安非他酮(bupropion)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、异环磷酰胺(ifosfamide)、氯胺酮(ketamine)、异丙酚(propofol)、依非韦伦(efavirenz)<sup>[8]</sup>。

CYP2B6基因型影响美沙酮、环磷酰胺、等药物代谢。最常见的等位基因变体是CYP2B6\*6(516G>T, Q172H; 785A>G, K262R), CYP2B6\*6纯合子美沙酮浓度较高,消除率较慢,而CYP2B6\*4载体美沙酮浓度较低,消除率较快。CYP2B6\*5不改变美沙酮浓度。由于首过代谢, CYP2B6变体对S-美沙酮比R-美沙酮影响更大。氟达拉滨加环磷酰胺(FC)是现代慢性淋巴细胞性白血病(CLL)治疗的化疗主要药物。CYP2B6是将环磷酰胺转化为其活性形式的多晶型细胞色素P450同种型。环磷酰胺(Cy)是前药,取决于肝细胞色素P450(CYP)酶对其细胞毒性的生物活化。CYP2B6单核苷酸多态性影响大剂量Cy的功效,显著降低CYP2B6\*5变体的淋巴瘤患者的自体HCT成功。CYP2B6\*5等位基因是位于rs3211371位点的外显子9(C>T)单核苷酸多态性。相比于野生型等位基因, CYP2B6\*1/\*5基因型患者的2年复发率升高(HR3.3, 95% CI: 1.6~6.5,  $P=0.041$ )和总生存率降低(HR13.5, 95% CI: 3.5~51.9,  $P=0.008$ )<sup>[9]</sup>。

CYP2B6基因是高度多态性的,有38个变体等位基因。CYP2B6\*6通常发生在非洲人、亚洲

人和西班牙人中,其几率为 15%~60%。另一个变体 CYP2B6\*18 (I328T) 主要在非洲人中发生,发生几率为 4%~12%,为不表达功能性蛋白。不常见的变体是 CYP2B6\*4,引起表达蛋白增加和可变地增加或降低的活性。在 1 000 个 Genomes 项目的过程中,大量未表征的变体目前在不同种族出现<sup>[10]</sup>。

#### 1.4 CYP2C8

CYP2C8 基因位于染色体 10q24 的一个基因簇上。CYP2C8 酶在人体肝脏中高表达,含量仅次于 CYP2C9 酶,该酶参与约 5% 药物代谢。CYP2C8 能代谢 100 多种药物,包括阿莫地喹(amodiaquine)、西立伐他汀(cerivastatin)、达沙布韦(dasabuvir)、伊马替尼(imatinib)、洛哌丁胺(loperamide)、孟鲁司特(montelukast)、紫杉醇(paclitaxel)、吡格列酮(pioglitazone)、瑞格列奈(repaglinide)和罗格列酮(rosiglitazone),且数量增加。类似地,许多药物已经被鉴定为 CYP2C8 抑制剂或诱导剂。在体内,吉非贝齐(gemfibrozil)治疗剂量的 10% 是 CYP2C8 的强不可逆抑制剂<sup>[11]</sup>。

CYP2C8 单核苷酸多态性有种族差异。例如 CYP2C8\*2 目前主要分布在非洲人群,而 CYP2C8\*3 和 CYP2C8\*4 主要分布在白种人,CYP2C8\*3 可使两个氨基酸取代(R139K 和 K399R)总连锁不平衡。其他基因变种极少导致氨基酸变化<sup>[12]</sup>。

#### 1.5 CYP2D6

CYP2D6 基因位于染色体 21 的长臂上,位置 13.1。CYP2D6 酶负责代谢大约 30% 的药物。譬如临床上常用的抗抑郁药物氟西汀(fluxetine)、阿米替林、文拉法辛(venlafaxine),镇咳药右美沙芬(dextromethorphan), $\beta$ -肾上腺素能拮抗剂美托洛尔(metoprolol),阿片类镇痛药可待因(codeine)、双氢可待因(dihydrocodeine)、曲马多(tramadol),抗精神病药利培酮(risperidone),选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂达泊西汀(dapoxetine)。CYP2D6 基因可按编码酶代谢类型分为弱代谢型、中间代谢型、广泛代谢型和超速代谢型<sup>[13]</sup>。

达泊西汀是唯一被批准用于早泄的按需治疗药物,但在治疗过程中发生了各种不良反应,导致相当多患者选择自发停止治疗。因此,CYP2D6 多态性对体外代谢达泊西汀的影响研究对于基础研究和个性化治疗有重要意义。通过对 2 129 名健康中

国志愿者中的 CYP2D6 基因进行测序进行了大规模遗传调查,检测到 22 种新的非同义变体。其中 CYP2D6\*2 和 CYP2D6\*10 为典型变体,均显示差异( $P<0.05$ ),降低了达泊西汀的  $V_{\max}/K_m$  值,CYP2D6\*2 大约降低 50%,CYP2D6\* 大约降低 75%。CYP2D6\*93 使达泊西汀  $V_{\max}/K_m$  值减少了 70%。R497C 使  $V_{\max}/K_m$  值减少了 65%,R25Q 减少了超过 50%。免疫印迹结果显示 CYP2D6\*92 和 CYP2D6\*96 两种变体表达为截短的蛋白质,导致酶活性丧失,无代谢活动。R25Q 显著降低酶活性<sup>[14]</sup>。

根据国家生物技术信息中心网站报告,已发现 CYP2D6 的 370 个可变位点,并且已经鉴定了超过 100 个 CYP2D6 等位基因并由人 CYP 等位基因命名委员会命名。迄今为止,超过 80 个不同的 CYP2D6 等位基因和特定类型和频率已与不同种族群体相关联。CYP2D6\*4 是白种人中最常见的变异等位基因,频率为约 25%。CYP2D6\*10 在亚洲人群中是常见的<sup>[15]</sup>。

#### 1.6 CYP2C9

CYP2C9 酶参与 15%~20% 的药物代谢,主要代谢小的亲脂分子。譬如非甾体抗炎药(NSAID),口服抗凝剂,血管紧张素 II 阻断剂和磺酰脲降血糖药物,建议根据患者的 CYP2C9 基因型进行各自的剂量调整。对于特定药物塞来昔布或华法林,美国 FDA 批准药物已经提出了基因型依赖性剂量调整<sup>[16]</sup>。

据报道,位于基因的编码区中大约有 60 个 CYP2C9 等位基因<sup>[17]</sup>。其中 CYP2C9\*2 是由于 cDNA430 位点的 C-T 突变,使氨基酸序列上第 144 位精氨酸转变为半胱氨酸;CYP2C9\*3 由于 cDNA1075 位点 A-C 突变,使氨基酸序列上第 359 位苯丙氨酸转变为异亮氨酸。CYP2C9\*13 是由于位于 cDNA269 位点的 T-C 突变,可使氨基酸序列上第 90 位异亮氨酸转变为脯氨酸。以上突变在体内体外对多种药物显示酶活性降低。CYP2C9\*2 和 CYP2C9\*3 等位基因常见于白种人。CYP2C9\*2 的频率为 8%~19.1%,CYP2C9\*3 的频率为 3.3%~16.2%。亚洲人群中很少观察到 CYP2C9\*2 等位基因,而 CYP2C9\*3 等位基因的频率范围为 0.07%~6.0%。CYP2C9\*13 是仅在亚洲人群中鉴定的独特等位基因,已在中国、日本和韩国样品中检测到,频率为 0.2%~1.0%<sup>[18]</sup>。



## 1.7 CYP2C19

CYP2C19 基因位于染色体 10q24 上, 代谢 5%~10% 的药物, 譬如三环类抗抑郁药阿米替林 (amitriptyline)、氯丙咪嗪 (clomipramine)、丙咪嗪 (imipramine), 抗惊厥药物苯妥英钠、地西泮 (diazepam), 抗溃疡药物兰索拉唑 (lansoprazole)、奥美拉唑 (omeprazole)、雷贝拉唑 (rabeprazole), 苯二氮卓类药物和特异性  $\beta$ -肾上腺素能受体阻断剂<sup>[19]</sup>。

CYP2C19 基因多态性影响氯吡格雷 (clopidogrel)、兰索拉唑 (lansoprazole) 代谢<sup>[20-22]</sup>。对于 CYP2C19, 将患者分为 3 个代谢基因型组: 正常代谢型占 44.3%, 中间代谢型占 43.4%, 弱代谢型占 12.3%。对于整个样品, 氯吡格雷与其无活性代谢物 SR26334 的平均血浆浓度比为 0.507。3 个代谢组的血浆浓度比显著不同 ( $P < 0.001$ )。CYP2C19 的多态性与氯吡格雷与其无活性代谢物 SR26334 的血浆浓度比显著相关。CYP2C19 基因多态性显著影响兰索拉唑代谢。弱代谢型的峰浓度和血药浓度大于正常代谢型; 正常代谢型的药物代谢率低于弱代谢型; 弱代谢型的半衰期大于正常代谢型。CYP2C19\*17 影响华法林维持治疗患者的 R-华法林血浆清除率<sup>[23]</sup>。CYP2C19\*17 的载体显示比 CYP2C19\*2 的载体平均高 32% 清除率。具有两个功能性 CYP2C19\*1 等位基因的患者在这两组之间具有清除值。

CYP2C19 是高度多态性的基因, CYP2C19 中的遗传变异可引起酶活性不同, 导致治疗结果和不良药物反应的群体间差异。在中国人群中, 我们鉴定了 22 个遗传变异体, 包括 CYP2C19 的 3 个新的多态性, 4 个等位基因和 3 个基因型<sup>[24]</sup>。其中有 3 个新的多态性: 254A>G、17807T>C、58025C>T。254A>G 在启动子区, 17807T>C 是外显子 4 中的同义突变, 58025C>T 在内含子 6 中。4 个等位基因 CYP2C19\*1A、\*1B、\*2A 和 \*3A 的等位基因频率按大小排列为 50%、24%、24.5% 和 1.5%, 最常见的基因型组合是 \*1A/\*1B (48%) 和 \*1A/\*2A (49%), 3 个基因型为 \*1/\*1、\*1/\*2 和 \*1/\*3。野生型 \*1/\*1 基因型的个体具有正常的酶活性, 该基因型相对普遍, 频率为 48.00%。杂合基因型 \*1/\*2 频率为 49.00%, \*1/\*3 频率为 3.00%, 两者均导致酶活性降低。这些

研究结果有助于为中国人种族提供个性化医疗, 优化药物治疗效果。另有研究显示, 在中国汉族人群中确定了 24 个新型 CYP2C19 等位基因变体<sup>[25]</sup>。CYP2C19 变体的蛋白质表达水平是多样的。变体 35FS 没有表现出功能活性, 大多数其他变体显示与野生型相比, 对奥美拉唑和 S-美泊妥的代谢活性降低。

## 1.8 CYP3A4 和 CYP3A5

CYP3A 亚家族成员有 CYP3A4 (最丰富), CYP3A5 (不由所有个体表达), CYP3A7 (仅在胎儿和新生儿中表达) 和 CYP3A43 (在肝脏中以低水平表达)。“CYP3A 活性”描述个体通过生物转化消除 CYP3A 底物的能力。CYP3A 酶底物主要包括多西他赛 (docetaxel)、伊立替康 (irinotecan)、酪氨酸激酶抑制剂环孢菌素 (cyclosporine)、他克莫司 (tacrolimus) 等。通过阿芬太尼 (alfentanil)、阿普唑仑 (alprazolam)、丁螺环酮 (buspirone)、咪达唑仑 (midazolam)、三唑仑 (triazolam) 这 5 种探针药物可量化 CYP3A 活性。其中, CYP3A4 和 CYP3A5 代表 CYP450 酶中 65% 的同种型, 与超过 60% 的许可药物相互作用<sup>[26]</sup>。

CYP3A4 和 CYP3A5 的调节基因内的单核苷酸多态性 (SNP) 的个体差异可能影响酶代谢水平<sup>[27]</sup>。CYP3A4 经常研究的位点有 \*22、\*1B、\*1G。CYP3A4 肝内低表达, 新发现该酶等位基因 (CYP3A4 \* 22; 内含子 6 中的 rs35599367C>T) 在高加索人群中占 5%~7%, 对他汀类药物、他克莫司、环孢菌素和咪唑安定代谢<sup>[28]</sup>。在 CYP3A5 非表达者中, CYP3A4 \* 22T- 等位基因的存在可使 MDZ 表观口服清除率降低 31.7%~33.6%, 降低体内 CYP3A4 活性。移植后 12 个月, 他克莫司的稳态清除率比纯合 CYP3A4 \* 22 野生型患者降低了 36.8%, 剂量需求降低 50%。

CYP3A4 基因中发现 20 个 SNP, 包括 11 个已知的 SNP 和 9 个新的 SNP。在我们的研究中检测到的已知 SNP 是 CYP3A4\*1B、CYP3A4\*1G、CYP3A4\*10、CYP3A4\*13、CYP3A4\*14、CYP3A4\*15、CYP3A4\*17、CYP3A4\*18、rs3091339、rs3091430、rs28371761、新检测 SNP 是 658 A>C、G27A (E10K)、T48A、G14284A (G167D)、A15623G (N191D)、C15635A (L196I)、

T15656C (F203L)、G14199A (内含子 5) 和 C15566T (内含子 6), 中国人群频率变化范围为 1%~37%。有研究显示中国人群中发现 24 个不同的 CYP3A5 多态性, 其中 3 个是新的: 外显子 1 中的同义突变 43C>T, 3'-非翻译区中的两个突变 32120C>G 和 32245T>C, 等位基因 CYP3A5\*1 和 \*3 的频率分别为 64.58% 和 35.42%。而没有鉴定到 CYP3A5\*6。单倍型“TTAGGT”的频率最为普遍, 为 0.781<sup>[29]</sup>。CYP3A5\*3、CYP3A4\*1B 基因型在欧洲和非洲裔人群里最常见。CYP3A4\*1B 在非洲人后裔 (0.379) 中比欧洲人 (0.098) 中频率高, CYP3A5\*3 在欧洲人中 (0.810) 比非洲人 (0.523) 频率高<sup>[30]</sup>。

## 2 CYP450 单核苷酸多态性的检测方法

灵敏准确、高通量、简便易行的全基因组扫描分析方法对 SNP 的检测非常重要, 是未来 SNP 检测的发展方向。目前各种分析方法是通过发光、荧光、时间分辨荧光、荧光共振、荧光偏振、质谱、电磁学性质的探测使等位基因差异得以呈现, 通过探针的设计和标记, 研制光、荧光、电磁等探测 SNP 的仪器设备是实现 SNP 高通量检测的关键。理想的分析方法必须依赖生物化学、工程学和分析软件的共同进步。针对某些特异的基因片段改进或综合已有的方法, 可研究建立进行大规模高精度 SNP 检测方法, 如针对某些疾病设计的专一基因芯片等。可利用 SNP 及其衍生物的理化性质如光学、电学和磁学性质探索新的方法。利用电学性质进行检测, 把寡核苷酸放在固相支持物的电极上, 当目标序列和互补的探针结合时, 其探针的电学性质发生变化。用磁性标记物可以用于放大检测信号。随着相关科学技术的快速发展, 有希望发展出一个理想的 SNP 检测方法。

## 3 展望

CYP450 酶是导致外源性和内源性物质发生氧化还原或水解反应的代谢酶, 对机体有效抵抗外来物质以及清除体内废物有重要作用。CYP450 基因多态性有助于识别和预测药物的疗效和不良反应, 探讨个体基因的特性并提供个性化和优化临床治疗, 具有重要的临床意义。现阶段需要加强单核苷酸多态性检测方法的发展, 以便把 CYP450 酶多态

性对药物使用的指导意义更好的应用于临床, 更好地指导临床。在精准医疗理念的推动下, 以基因为导向的个体化给药将会在临床发挥更大作用<sup>[31]</sup>。

## 【参考文献】

- [1] Palrasu M, Nagini S. Cytochrome P450 structure, function and clinical significance: A review[J]. Curr Drug Targets, 2017, 18(16):1389-4501.
- [2] Conrado D J, Rogers H L, Zineh I, et al. Consistency of drug-drug and gene-drug interaction information in US FDA-approved drug labels[J]. Pharmacogenomics, 2013, 14(2):215-223.
- [3] Tracy T S, Chaudhry A S, Prasad B, et al. Interindividual variability in cytochrome P450-mediated drug metabolism[J]. Drug Metab Dispos, 2016, 44(3):343-351.
- [4] Haraya K, Kato M, Chiba K, et al. Prediction of inter-individual variability on the pharmacokinetics of CYP1A2 substrates in non-smoking healthy volunteers[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2016, 31(4):276-284.
- [5] Geng T, Zhang X Y, Wang L, et al. Genetic polymorphism analysis of the drug-metabolizing enzyme CYP1A2 in a Uyghur Chinese population: a pilot study[J]. Xenobiotica, 2016, 46(6):542-547.
- [6] Raunio H, Rahnasto-Rilla M. CYP2A6: genetics, structure, regulation, and function[J]. Drug Metabol Drug Interact, 2012, 27(2):73-88.
- [7] Sungshim L, Park M T, et al. Genetic determinants of CYP2A6 activity across racial/ethnic groups with different risks of lung cancer and effect on their smoking intensity[J]. Carcinogenesis, 2016, 37(3):269-279.
- [8] Kharasch E D, Regina K J, Blood J. Methadone pharmacogenetics: CYP2B6 polymorphisms determine plasma concentrations, clearance, and metabolism[J]. Anesthesiology, 2015, 123(5):1142-1153.
- [9] Johnson G G, Lin K, Cox T F, et al. CYP2B6\*6 is an independent determinant of inferior response to fludarabine plus cyclophosphamide in chronic lymphocytic leukemia[J]. Blood, 2013, 122(26):4253-4258.
- [10] Bachanova V, Shanley R, Malik F, et al. Cytochrome P450 2B6\*5 increases relapse after cyclophosphamide-containing conditioning and autologous transplantation for lymphoma[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(5):944-948.
- [11] Backman J T, Filppula A M, Niemi M. Role of cytochrome P450 2C8 in drug metabolism and interactions[J]. Pharmacol Rev, 2016, 68(1):168-241.
- [12] Yu L, Shi D, Ma L, et al. Influence of CYP2C8 polymorphisms on the hydroxylation metabolism of paclitaxel, repaglinide and ibuprofen enantiomers in vitro[J]. Biopharm Drug Dispos, 2013, 34(5):278-287.
- [13] Smith E C. Understanding CYP2D6 and its role in tamoxifen metabolism[J]. Oncol Nurs Forum, 2013, 40(6):547-548.
- [14] Haufroid V, Hantson P. CYP2D6 genetic polymorphisms and their

- relevance for poisoning due to amfetamines, opioid analgesics and antidepressants[J]. Clin Toxicol (Phila), 2015, 53(6):501-510.
- [15] Xu R A, Gu E M, Zhou Q, et al. Effects of 22 novel CYP2D6 variants found in Chinese population on the metabolism of dapoxetine[J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 687-696.
- [16] Vogl S, Lutz R W, Schönfelder G, et al. CYP2C9 genotype vs metabolic phenotype for individual drug dosing--a correlation analysis using flurbiprofen as probe drug[J]. PLoS One, 2015, 10(3):e0120403.
- [17] Kim S H, Kim D H, Byeon J Y, et al. Effects of CYP2C9 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of celecoxib and its carboxylic acid metabolite[J]. Arch Pharm Res, 2017, 80(3):382-390.
- [18] Flora DR, Rettie AE, Brundage RC, et al. CYP2C9 Genotype-dependent warfarin pharmacokinetics: impact of CYP2C9 genotype on R- and S-warfarin and their oxidative metabolites[J]. J Clin Pharmacol, 2017, 57(3):382-393.
- [19] Ota T, Kamada Y, Hayashida M, et al. Combination analysis in genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A5 in the Japanese population[J]. Int J Med Sci, 2015, 12(1):78-82.
- [20] Knauer M J, Diamandis E P, Hulot J S, et al. Clopidogrel and CYP2C19: pharmacogenetic testing ready for clinical prime time? [J]. Clin Chem, 2015, 61(10):1235-1240.
- [21] Lin R, Zhang L, Zhang P, et al. Influence of CYP2C19 loss-of-function variants on the metabolism of clopidogrel in patients from north-western China[J]. J Clin Pharm Ther, 2015, 40(3):308-314.
- [22] 刘一, 贾琳, 黄婧, 等. CYP2C19 基因多态性对兰索拉唑药动学影响的系统评价 [J]. 中国药房, 2016(21):2933-2936.
- [23] Chang M, Soderberg M M, Scordo M G, et al. CYP2C19\*17 affects R-warfarin plasma clearance and warfarin INR dose ratio in patients on stable warfarin maintenance therapy[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2015, 71(4):433-439.
- [24] Ding Y, Xu D, Zhang X, et al. Genetic polymorphisms and phenotypic analysis of drug-metabolizing enzyme CYP2C19 in a Li Chinese population[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(10):13201-13208.
- [25] Dai D P, Hu L M, Geng P W, et al. In vitro functional analysis of 24 novel CYP2C19 variants recently found in the Chinese Han population[J]. Xenobiotica, 2015, 45(11):1030-1035.
- [26] Hohmann N, Gaefeli W E, Mlikus G. CYP3A activity: towards dose adaptation to the individual[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2016, 12(5):479-497.
- [27] deJonge H, Elens L, de Loo H, et al. The CYP3A4\*22 CT single nucleotide polymorphism is associated with reduced midazolam and tacrolimus clearance in stable renal allograft recipients[J]. Pharmacogenomics J, 2015, 15(2):144-152.
- [28] Hesselink D A, Bouamar R, Elens L, et al. The role of pharmacogenetics in the disposition of and response to tacrolimus in solid organ transplantation[J]. Clin Pharmacokinet, 2014, 53(2):123-139.
- [29] Chen Z, Li J, Chen P. Genetic polymorphisms of the drug-metabolizing enzyme cytochrome P450 3A5 in a Uyghur Chinese population[J]. Xenobiotica, 2016, 46(9):850-856.
- [30] Kohlrausch F B, Carracedo á, Hutz M H. Characterization of CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms in South Brazilians[J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(3):1453-1460.
- [31] 杨兵, 李慧博, 刘志艳, 等. 药物基因组学及临床应用进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(6):1-6.

## 投稿方法及流程

本刊已开通网站及采编系统, 自 2015 年起由本刊网站统一收稿。请登录本刊网站 [www.lcywzlzz.com](http://www.lcywzlzz.com), 点击左上角“作者在线投稿”, 按照系统提示注册为本刊作者(建议用常用邮箱名作为注册用户名, 以防遗忘), 提交个人信息及稿件信息, 完成投稿后会收到稿件编号及收稿回执信。

——摘自本刊 2017 年投稿须知