

## 基因多态性对氯米芬药物代谢动力学及药效学影响的系统评价

石伟龙, 赵云天, 赵荣生

北京大学第三医院 药剂科, 北京 100191

**【摘要】目的** 循证评价基因多态性对氯米芬药物代谢动力学及药效学的影响,为临床合理用药提供参考。**方法** 系统检索PubMed、Embase、Cochrane Library和CNKI、万方、Sinomed等中英文数据库,检索时间从建库至2018年12月。由2名研究者按照纳入和排除标准独立筛选文献,按预先设计的资料提取表提取研究资料和数据,并进行系统评价。**结果** 共纳入6篇文献,其中2篇报道了药物代谢动力学结局,显示CYP2D6\*10携带者的氯米芬活性代谢物体内暴露高于野生型携带者 $[AUC_{inf}^{*wt/*wt}: *wt/*10: *10/*10 = (4076.79 \pm 817.18) \text{ nmol} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1} (5862.19 \pm 1383.43) \text{ nmol} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1} (12\ 027.68 \pm 2421.32) \text{ nmol} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}]$ ; CYP2D6 PM型携带者的氯米芬活性代谢物体内暴露显著低于EM型携带者 $[AUC_{0-168h}^{EM: PM} = 393 (295 \sim 597) \text{ nmol} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1} 149 (135 \sim 164) \text{ nmol} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}]$ ; 4篇报道了药效学结局,显示FSHR Asn680Ser基因多态性可能与氯米芬抵抗相关,未发现CYP2D6基因多态性对氯米芬治疗排卵功能障碍有影响。**结论** 现有证据表明,CYP2D6基因多态性可能影响氯米芬的体内代谢,FSHR Asn680Ser基因多态性可能与氯米芬抵抗相关,尚需高质量、大样本的临床研究提供有力的证据支持。

**【关键词】** 基因多态性; 氯米芬; 药物代谢动力学; 药效学; 系统评价

**【中图分类号】** R969

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2021)01-0050-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.01.011

## Effects of gene polymorphisms on pharmacokinetics and pharmacodynamics of clomiphene: a systematic review

SHI Wei-long, ZHAO Yun-tian, ZHAO Rong-sheng

Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

**【Abstract】 Objective** To systematically evaluate the effects of gene polymorphisms on pharmacokinetics and pharmacodynamics of clomiphene. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data and Sinomed were systematically searched to collect pharmacogenetics studies of clomiphene from inception to December 2018. Two researchers independently screened and selected the literature according to the inclusion and exclusion criteria. Data were extracted from included articles using a pre-designed data extraction form, and pooled by meta-analysis. **Results** The search identified 6 pharmacogenetics studies of clomiphene. Two studies reported the pharmacokinetics outcomes, revealed that CYP2D6 polymorphisms may affect the exposure of clomiphene  $[AUC_{inf}$  of active moiety, CYP2D6\*wt/\*wt: \*wt/\*10: \*10/\*10 =  $(4076.79 \pm 817.18) \text{ nmol} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1} (5862.19 \pm 1383.43) \text{ nmol} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1} (12\ 027.68 \pm 2421.32) \text{ nmol} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ;  $AUC_{0-168h} (4\text{-OH-DE-CC})$ , CYP2D6 EM: PM =  $393 (295 \sim 597) : 149 (135 \sim 164) \text{ nmol} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ]. Four studies reported the pharmacodynamics outcomes, revealed that FSHR Asn680Ser polymorphism may be associated with the clomiphene resistance, but the association of CYP2D6 polymorphisms with clomiphene response was not found. **Conclusion** CYP2D6 polymorphisms may affect the metabolism of clomiphene, FSHR Asn680Ser polymorphism may be associated with the clomiphene resistance. More high quality and large sample size clinical pharmacogenetics studies of clomiphene are needed.

**【Key words】** gene polymorphisms; clomiphene; pharmacokinetics; pharmacodynamics; systematic review

枸橼酸氯米芬(clomiphene citrate, CC)为选择性雌激素受体调节剂,在临床上主要用于促性腺激素正常的排卵功能障碍(WHO II型)患者的诱导排卵<sup>[1]</sup>。CC的常用制剂由约38%顺式异构体(zuclo-miphene, 珠式)和约62%反式异构体(enclomi-phene, 蒺式)组成,在体内主要经CYP2D6、CYP3A4代谢,此外CYP3A5、CYP2B6、CYP2C9及CYP2C19部分参与其体内代谢过程<sup>[2]</sup>,代谢产物(E)-4-OH-CC和(E)-4-OH-DE-CC的药理活性为原型药物的100倍以上<sup>[3]</sup>。CC在体内经代谢活化后,通过与下丘脑、卵巢等组织的雌激素受体(estrogen receptor, ER)结合,发挥强雌激素拮抗和弱雌激素激动的双重效应<sup>[4]</sup>。诱导排卵方案中,CC的经典用法为自月经的第2~5天开始,起始剂量为50 mg/d;若卵巢无反应可于下一周期递增剂量50 mg/d,最高可至250 mg/d,每个疗程5 d<sup>[5]</sup>;50 mg/d剂量时,仅46%的患者可发生排卵;>150 mg/d剂量时,仍有8%~30%患者无排卵<sup>[6]</sup>。基因多态性可能是CC诱导排卵个体差异的影响因素之一,本文将针对基因多态性对CC药物代谢动力学及药效学的影响进行系统评价,以为临床合理用药及进一步开展相关研究提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

系统检索基因多态性对于氯米芬药物代谢动力学或药效学影响的研究;纳入中英文文献。纳入标准:①研究类型为氯米芬相关临床研究。②暴露因素为基因多态性突变型。③对照因素为基因多态性野生型。④结局指标为药物代谢动力学(氯米芬及其活性代谢物浓度、药时曲线下面积以及半衰期等)、药效学(成功排卵、氯米芬抵抗以及妊娠结局等)。排除标准:①重复发表的文献;②无法获取全文;③未提供基因型分布情况与结局指标等相关数据;④综述、病例报告、会议摘要、非人体研究等。

### 1.2 方法

**1.2.1 文献检索策略** 系统检索PubMed、Embase、Cochrane Library和CNKI、万方、Sinomed等中英文数据库,英文检索式为(clomiphene OR clomifene) AND (genotype OR polymorphism OR gene OR al-

lele OR variant OR mutation OR single-nucleotide polymorphism OR SNP),中文检索式为(氯米芬or克罗米芬)and基因;同时对相关研究的参考文献进行手工检索;检索时限为建库至2018年12月。

**1.2.2 文献筛选与资料提取** 由2名研究者按照纳入和排除标准独立筛选文献,按预先设计的资料提取表提取研究资料和数据,并交叉核对,如遇意见不同时则通过讨论或咨询第3名研究者判定。需提取以下资料和数据:第一作者、发表年度、研究人群及特征、基因型信息、药物代谢动力学指标、药效学结局等。采用加强性报告遗传学关联研究声明[The Strengthening the Reporting of Genetic Association studies (STREGA) statement]中报告规范的方法部分评价纳入研究的质量<sup>[7]</sup>,STREGA报告规范的方法部分包括研究设计、研究现场、研究对象、研究变量、偏倚、样本量、数量变量、统计学方法8项(共9个条目),按每个条目的符合程度分别定性赋予分值0、0.5和1分,分值加和(最高分值为9)作为该研究方法学质量评价参考。

### 1.3 分析方法

采用系统评价的方法进行定性分析。具体过程为通读文献后,对文献报道的研究人群、研究设计及研究结局进行汇总,针对基因多态性对于氯米芬药物代谢动力学指标和药效学结局的影响进行定性分析和总结。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选及纳入研究的基本特征

通过数据库检索获得相关文献878篇(PubMed 152篇、Embase 463篇、Cochrane Library 22篇、CNKI 151篇、万方69篇、Sinomed 21篇);剔除重复文献128篇;阅读题目和摘要,剔除文献706篇;阅读剩余44篇文献全文,剔除会议摘要21篇,无关研究10篇,综述3篇,病例报告2篇,体外试验2篇,最终纳入6篇文献<sup>[3,8-12]</sup>。纳入研究均为观察性研究,其基本特征及质量评价结果见表1。

### 2.2 药物代谢动力学评价

2项研究<sup>[3,12]</sup>报道了CYP2D6基因多态性对于健康受试者单次使用氯米芬后药物代谢动力学的影响。Kim等<sup>[12]</sup>的研究结果显示,CYP2D6\*10携带者的氯

表1 纳入研究的基本特征及质量评价

作者及发表年	人群	人数	年龄(岁)	等位基因	氯米芬给药方法	质量评价得分	结局指标
Overbeek 2009 <sup>[8]</sup>	多囊卵巢综合征患者	193	28.7±4.3	<i>FSHR Asn680Ser</i>	50 mg/d, 5d <sup>b</sup>	6.5	氯米芬反应性
Mohiyidde 2012 <sup>[9]</sup>	多囊卵巢综合征患者	58	31.1±4.3	<i>FSHR Asn680Ser</i>	剂量未知	6.5	氯米芬反应性
Valkenburg 2015 <sup>[10]</sup>	WHO II型无排卵性生育力低下者	159\185	27.6(24.7~30.9) <sup>a</sup>	<i>FSHR Asn680Ser</i>	50 mg/d 5 d <sup>b</sup>	7.5	CRA、CCF、持续妊娠率
Ji 2016 <sup>[11]</sup>	排卵功能障碍患者	42	32.8(4.7) <sup>a</sup>	<i>CYP2D6</i> *2/*5/*10/*41/*49/*52	100 mg/d, 5 d	6.0	氯米芬及代谢物浓度、临床排卵
Kin 2018 <sup>[12]</sup>	健康受试者	22	22.9±2.0	<i>CYP2D6</i> *2/*5/*10/*X*N	50 mg/d	5.0	$C_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $CL/F$ 、 $AUC_{0-168h}$ 、 $AUC_{inf}$
Mürdter 2012 <sup>[3]</sup>	健康受试者	6	23~43	<i>CYP2D6</i> *3/*4/*5/*6/*7/*8/*9/*10/*41	100 mg/d	3.5	氯米芬及代谢物浓度

注:<sup>a</sup>表示中位数(四分间距);<sup>b</sup>表示若卵巢无反应则加量至100或150 mg/d,每个用药周期5 d;CRA表示氯米芬抵抗性无排卵;CCF表示氯米芬治疗失败

米芬活性代谢物的体内暴露显著高于 *CYP2D6* 野生型受试者, \*wt/\*wt: \*wt/\*10: \*10/\*10 患者的  $AUC_{inf}$  (4-OH-CC) 分别为 (8.57±2.68) nmol·h·L<sup>-1</sup>: (14.54±5.10) nmol·h·L<sup>-1</sup>: (29.85±4.35) nmol·h·L<sup>-1</sup> ( $P < 0.001$ )。  $AUC_{inf}$  (4-OH-DE-CC) 分别为 (18.37±5.23) nmol·h·L<sup>-1</sup>: (30.79±9.28) nmol·h·L<sup>-1</sup>: (75.82±17.78) nmol·h·L<sup>-1</sup> ( $P < 0.001$ )。 Mürdter 等<sup>[3]</sup>的研究结果显示, *CYP2D6* PM型受试者的(E)-CC体内暴露显著高于EM型受试者 [ $AUC_{0-168h}$  (E)-CC EM: PM 为 225 (91~337) nmol·h·L<sup>-1</sup>: 2575 (1744~3405) nmol·h·L<sup>-1</sup>]; 活性代谢物体内暴露显著低于EM型受试者 [ $AUC_{0-168h}$  (E)-4-OH-CC EM: PM 为 441 (210~625) nmol·h·L<sup>-1</sup>: 239 (201~277) nmol·h·L<sup>-1</sup>;  $AUC_{0-168h}$  (4-OH-DE-CC) EM: PM 为 393 (295~597) nmol·h·L<sup>-1</sup>: 149 (135~164) nmol·h·L<sup>-1</sup> (原文未进行统计学分析)]。

### 2.3 药效学评价

1项研究<sup>[11]</sup>报道了 *CYP2D6* 基因多态性对于排卵功能障碍患者的临床结局影响, 结果显示 *CYP2D6* PM型患者使用氯米芬治疗均成功排卵, 30%的EM型患者使用氯米芬治疗未排卵, 该结果可能受多囊卵巢综合征 (polycyst ovarian syndrome, PCOS) 患者分布差异影响。3项研究<sup>[8-10]</sup>报道了 *FSHR Asn680Ser* 基因多态性对于WHO II型无排卵患者及PCOS患者的临床结局影响, Overbeek 等<sup>[8]</sup>的研究结果显示,

*Ser/Ser* 携带者接受CC治疗排卵成功率显著低于 *Asn/Asn+Asn/Ser* 携带者 ( $OR=0.44$ , 95%CI: 0.21~0.97,  $P=0.05$ ); Valkenburg 等<sup>[10]</sup>的研究结果显示, *Ser/Ser* 携带者CC抵抗发生率显著高于 *Asn/Asn+Asn/Ser* 携带者 ( $OR=1.9$ , 95%CI: 1.1~3.3,  $P=0.03$ ); 另1项研究<sup>[9]</sup>结果显示, *FSHR Asn680Ser* 基因多态性与氯米芬抵抗及排卵率无相关性。

### 3 讨论

氯米芬是诱导排卵治疗的一线用药, 在体内经代谢形成高活性代谢产物而发挥药理作用, 其剂量范围及治疗反应性存在显著个体差异<sup>[13]</sup>。使用氯米芬50 mg/d的起始剂量时, 仅46%的患者可能产生排卵反应, 约40%左右未排卵患者通过剂量递增可能产生排卵反应, 而剂量过高可能带来多胎妊娠、卵巢过度刺激综合征等不良事件, 这种剂量-效应关系与氯米芬的体内暴露有关, 尤其是卵巢组织浓度<sup>[6]</sup>。考虑到氯米芬的体内表观分布容积达4000 L, 其吸收、分布、代谢、排泄过程将显著影响其卵巢组织暴露水平<sup>[6]</sup>, 基因多态性导致的氯米芬代谢酶活性变化将影响氯米芬体内代谢, 本研究汇总现有证据提示, *CYP2D6* 基因多态性可能是影响氯米芬体内暴露的重要因素。此外, 氯米芬通过结合下丘脑、卵巢等组织的雌激素受体而发挥药效学作用, 雌激素受体的表达及其上下游通路变化将影响氯米芬作用效果。现有证据表明,

FSHR基因多态性通过改变卵泡期FSH作用水平进而影响氯米芬促排卵效果<sup>[10,14]</sup>。氯米芬存在明显的药物代谢动力学及药效学个体差异,基因多态性可能是其中的重要影响因素之一,本研究通过系统评价基因多态性对氯米芬药物代谢动力学及药效学影响的研究结果,以期今后的临床研究及合理用药提供参考。

具体而言,药物代谢动力学方面,CYP2D6是参与氯米芬体内活化的主要代谢酶,针对CYP2D6基因多态性对氯米芬体内药物代谢动力学研究结果尚存争议,主要局限为研究样本量较小,所涉及的CYP2D6基因多态性分组人群较少,且健康受试者的药物代谢动力学数据(包括 $C_{max}$ 、AUC)可能与患者人群不同<sup>[15]</sup>,尚需更大样本的患者人群药物代谢动力学研究提供证据支持。药效学方面,现有研究集中于FSHR Asn680Ser基因多态性对氯米芬治疗临床结局的影响,尽管现有研究结果显示FSHR Asn680Ser基因多态性可能与氯米芬抵抗相关,但针对调整药物治疗方案及改善临床妊娠结局有待进一步探索。此外,有体外研究结果显示,hFMO3 V257M及E308G基因多态性可能影响氯米芬的体内代谢<sup>[16]</sup>,SOD2 Val16Ala基因多态性可能通过影响氯米芬抗氧化活性进而影响其诱导排卵效果<sup>[17]</sup>,有待人体研究证实。

考虑到辅助生殖临床结局影响因素众多以及辅助生殖用药方案的复杂性<sup>[18]</sup>,针对辅助生殖结局及相关机制尚缺乏研究,同时氯米芬促排卵治疗存在诸如芳香化酶抑制剂、促性腺激素等多种替代药物或方案,单独开展针对氯米芬单药治疗的遗传药理学研究相对困难,因而有关氯米芬其他相关代谢酶、靶点/受体基因多态性的药物基因组学研究相对较少,样本量较小,随着辅助生殖技术的发展及相关通路的阐明,未来针对氯米芬等精准用药方面有望进一步开展高质量、大样本的临床研究,以为临床精准用药提供可靠依据。

## 【参考文献】

- [1] Roy H. Clomiphene citrate—end of an era a mini-review[J]. Hum Reprod, 2005, 20(8): 2043–2051.
- [2] Mazzarino M, Biava M, de la Torre X, et al. Characterization of the biotransformation pathways of clomiphene, tamoxifen and toremifene as assessed by LC-MS/(MS) following in vitro and excretion studies[J]. Anal Bioanal Chem, 2013, 405(16): 5467–5487.
- [3] Mürdter T E, Kerb R, Turpeinen M, et al. Genetic polymorphism of cytochrome p450 2D6 determines oestrogen receptor activity of the major infertility drug clomiphene via its active metabolites[J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(5): 1145–1154.
- [4] 乔杰. 辅助生育技术促排卵药物治疗共识专家解读[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 94.
- [5] Homburg R. Oral agents for ovulation induction—clomiphene citrate versus aromatase inhibitors[J]. Hum Fertil, 2008, 11(1): 17–22.
- [6] Rostami-Hodjegan A, Lennard M S, Tucker G T, et al. Monitoring plasma concentrations to individualize treatment with clomiphene citrate[J]. Fertil Steril, 2004, 81(5): 1187–1193.
- [7] 严卫丽. 如何报告遗传学关联研究——国际报告规范STREGA解读[J]. 中国循证儿科杂志, 2010, 5(4): 304–307.
- [8] Overbeek A, Kuijper E A M, Hendriks M L, et al. Clomiphene citrate resistance in relation to follicle-stimulating hormone receptor Ser680Ser-polymorphism in polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2009, 24(8): 2007–2013.
- [9] Mohiyiddeen L, Salim S, Mulugeta B, et al. PCOS and peripheral AMH levels in relation to FSH receptor gene single nucleotide polymorphisms[J]. Gynecol Endocrinol, 2012, 28(5): 375–377.
- [10] Valkenburg O, van Santbrink E J, König T E, et al. Follicle-stimulating hormone receptor polymorphism affects the outcome of ovulation induction in normogonadotropic (World Health Organization class 2) anovulatory subfertility[J]. Fertil Steril, 2015, 103(4): 1081–1088.
- [11] Ji M, Kim K R, Lee W, et al. Genetic polymorphism of CYP2D6 and clomiphene concentrations in infertile patients with ovulatory dysfunction treated with clomiphene citrate[J]. J Korean Med Sci, 2016, 31(2): 310–314.
- [12] Kim M J, Byeon J Y, Kim Y H, et al. Effect of the CYP2D6\*10 allele on the pharmacokinetics of clomiphene and its active metabolites[J]. Arch Pharm Res, 2018, 41(3): 347–353.
- [13] 乔杰, 马彩虹, 刘嘉茵, 等. 辅助生殖促排卵药物治疗专家共识[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(4): 211–223.
- [14] Simoni M. Unraveling the fertility knot in World Health Organization type 2 anovulatory women: Another step toward a pharmacogenetic treatment choice[J]. Fertil Steril, 2015, 103(4): 900–901.
- [15] Ghobadi C, Mirhosseini N, Shiran M R, et al. Single-dose pharmacokinetic study of clomiphene citrate isomers in anovulatory patients with polycystic ovary disease[J]. J Clin Pharmacol, 2009, 49(2): 147–154.
- [16] Catucci G, Bortolussi S, Rampolla G, et al. Flavin-containing monooxygenase 3 polymorphic variants significantly affect clearance of tamoxifen and clomiphene[J]. Basic Clin Pharmacol, 2018, 123(6): 687–691.
- [17] Costa F, Dornelles E, Mânica-Cattani M F, et al. Influence of Val16Ala SOD2 polymorphism on the in-vitro effect of clomiphene citrate in oxidative metabolism[J]. Reprod Biomed Online, 2012, 24(4): 474–481.
- [18] Wang S, Alvero R. Racial and ethnic differences in physiology and clinical symptoms of polycystic ovary syndrome[J]. Semin Reprod Med, 2013, 31(5): 365–369.

收稿日期: 2020-02-27

本文编辑: 杨昕