

基因多态性与药物不良反应发生风险的相关性及其临床证据

李玉娇, 初亚男, 黄晓晖, 张婕妤, 周国华*

(东部战区总医院临床药学科, 江苏 南京 210002)

[摘要] 药物不良反应 (ADR) 是临床用药中常常出现的难题, 不但影响药效, 还严重威胁患者的生命安全。随着药物基因组学的快速发展, 个体间的基因序列差异与 ADR 之间的相关性不断被证实, 但是缺乏全面的归纳和总结。基于遗传药理学和药物基因组学知识库 (PharmGKB) 和临床药物遗传学实施联盟 (CPIC)、美国食品和药品管理局 (FDA) 等权威组织发布的药物基因组学相关指南, 综述近年来高证据等级的基因多态性在预测和避免 ADR 中的最新进展和重要意义, 以期为基因导向的个体化给药提供参考。

[关键词] 药物相关基因; 基因多态性; 药物不良反应; 个体化给药

[中图分类号] R968

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2021) 02-0100-12

Correlation between Gene Polymorphism and Risk of Adverse Drug Reaction and Its Clinical Evidence

LI Yujiao, CHU Yanan, HUANG Xiaohui, ZHANG Jieyu, ZHOU Guohua

(Department of Clinical Pharmacy, General Hospital of Eastern Theater Command, People's Liberation Army, Nanjing 210002, China)

[Abstract] Adverse drug reaction (ADR), a big issue in clinical medication, greatly affects drug efficacy and seriously threatens the safety of patients. With the rapid development of pharmacogenomics, the clinical correlation between gene polymorphism and ADR has been continuously confirmed, but there is a lack of comprehensive review. Based on Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB), pharmacogenomics-related guidelines published by the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), the US Food and Drug Administration (FDA) and other authoritative organizations, this paper summarizes the significance and recent advances of gene polymorphism with high level of evidence in predicting and avoiding ADR, in order to provide reference for gene-directed individualized medication.

[Key words] drug-related gene; gene polymorphism; adverse effect; individualized medication

药物不良反应 (ADR) 是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应, 是临床实践和制药业关注的主要问题之一^[1]。2019 年全国 ADR 检测网络收到“药品不良反应/事件报告表”151.4 万份, 较 2018 年增长了 1%; 其中严重药品不良反应/事件报告 15.6 万份, 占同期报告总数的 10.3%^[2]。在美国, 约 6.7% 的住院患者出现严重的 ADR, ADR 是仅次于癌症、心脏病和休克的第四大死亡原因^[3]。导致 ADR 发生的因素有很多, 包括合并用药、生活方式、年龄和饮食等。越来越多

的研究表明, ADR 和基因多态性关系密切。药物基因组学对药物疗效和安全性的影响概率高达 80%, 超过 600 个基因与药物疗效有关, 约 200 个药物基因与 ADR 相关^[1]。体内参与药物吸收和处置的药物代谢酶、转运蛋白及相关受体基因多态性的改变是导致药物反应个体差异的决定性因素^[4-5]。随着人类基因组学和药物基因组学研究的不断深入, 识别药物个体差异的相关基因及其遗传变异和 ADR 间的临床联系不断被证实, 部分研究结果已形成临床指南^[6], 这为实现患者个体化药物治疗、避免或减少遗传变异引起的 ADR 提供了可能。

接受日期: 2020-07-21

*** 通讯作者:** 周国华, 教授, 博士生导师;

研究方向: 个体化药物治疗, 药物基因组学, 分子诊断;

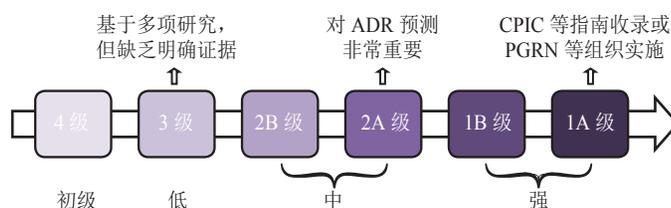
Tel: 025-80860195; **E-mail:** ghzhou@nju.edu.cn

1 基因多态性可预测 ADR 风险

目前, 药物基因组学在临床 ADR 预测中的应

用需求越来越大。对患者先行药物相关基因检测, 可以有效降低基因多态性相关 ADR 的发生风险。遗传药理学和药物基因组学知识库 (PharmGKB) 是一个收集、指导与传播关于临床可操作基因-药物 ADR 关联和基因型-表型关系等信息证据的药物基因组学数据库。PharmGKB 使用一个简单的 6 级证

据强度评估系统 (见图 1、表 1) 来评价遗传变异与 ADR 之间关联证据的强度。目前为止, 至少有 469 种药物相关基因被证实与 226 种临床药物的 ADR 有关, 证据强度从 4 级 (弱) 到 1A 级 (强) 不等, 主要涉及抗肿瘤药物、中枢神经系统药物及心血管系统药物等。



CPIC: 临床药物遗传学实施联盟; PGRN: 药物基因组学研究网络; ADR: 药物不良反应

图 1 PharmGKB 用于评价药物基因临床证据强度的 6 级评分系统

Figure 1 PharmGKB 6-level scoring system for the strength of clinical evidence of a pharmacogene

表 1 PharmGKB 数据库定义的遗传变异与 ADR 风险间的关联强度

Table 1 Strength of evidence for the association between genetic variations and the risk of ADR defined by PharmGKB

证据等级	遗传变异与 ADR 风险间的关联强度
1A 级	基因变异和药物反应的联系被 CPIC 等指南收录或由 PGRN 等重要健康系统实施临床实践
1B 级	基因变异和药物反应的联系具有优势证据, 并且至少一项队列研究的 <i>P</i> 值有统计学差异
2A 级	对 ADR 等药物反应预测具有功能意义的药物基因
2B 级	基因变异和药物反应联系的临床研究可重复, 但 <i>P</i> 值的统计学差异不统一
3 级	遗传变异和药物反应的联系基于重要药物的多项研究, 但缺乏明确证据
4 级	基因变异和药物反应联系的证据基于个案报告, 非重要研究, 或体外、分子或功能分析实验

截至 2020 年 5 月, PharmGKB 数据库收录 ADR 相关的临床证据强度为 1A 级的药物基因有 13 个, 包括细胞色素 P450 2C9 (*CYP2C9*)、细胞色素 P450 2C19 (*CYP2C19*)、细胞色素 P450 2D6 (*CYP2D6*)、二氢嘧啶脱氢酶 (*DPYD*)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (*G6PD*)、巯基嘌呤甲基转移酶 (*TPMT*)、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A (*UGT1A1*)、L 型钙离子通道 $\alpha 1S$ 亚单位 (*CACNA1S*)、三磷酸核苷酸二磷酸酶 (*NUDT15*)、人类白细胞抗原 A (*HLA-A*)、人类白细胞抗原 B (*HLA-B*)、人兰尼定受体 1 (*RYR1*) 和有机阴离子转运多肽 1B1 (*SLCO1B1*)。与 ADR 相关的临床证据强度为 1B 级的药物基因有 4 个, 分别为 *CYP2D6*、*G6PD*、线粒体编码 12S RNA (*MT-RNR1*) 和着色性干皮病基因组 C (*XPC*)。它们的遗传变异与 ADR 风险关系较大。这些重要的药物相关基因已被 CPIC 和荷兰皇家药剂促进协会-药物遗传学工作组 (DPWG) 等

权威机构发布的指南收录, 或由 PGRN 等卫生系统实施临床实践。此外, 有 22 种药物基因与临床证据强度 2A 或 2B 的中度 ADR 风险有关, 约有 443 种药物基因与 ADR 的相关性只具有较低水平 (3~4 级) 的临床证据。截至 2020 年 12 月, CPIC 共制定了 25 个药物指南, 包括 66 对基因-药物信息, 并将药物-基因关联的使用推荐强度分为 4 个等级 (A、B、C 和 D), 其证据强度评估标准与 PharmGKB 有很高的一致性。

另外, 美国食品和药品管理局 (FDA) 列出了至少 50 个基因作为临床药物基因组生物标志物, 这些基因与超过 145 种药物的药物反应、药物清除和 ADR 风险显著相关, 在识别患者对药物的反应、优化药物剂量以及避免遗传变异引起的 ADR 中发挥了重要作用。截至 2020 年 2 月, 至少有 16 个与 ADR 风险有关的基因已经被 FDA 列为药物基因组生物标志物, 包括 *HLA-A*、*HLA-B*、*N*-乙酰化

转移酶 1 (*NAT1*)、*N*-乙酰化转移酶 2 (*NAT2*)、*CYP2D6*、*TPMT*、*NUDT15*、*UGT1A1*、*CYP2C19*、*DPYD*、*CYP2C9*、血清胆碱酯 (*BCHE*)、细胞色素 P450 2B6 (*CYP2B6*)、人类白细胞抗原 DRB1 (*HLA-DRB1*)、人类白细胞抗原 DQA1 (*HLA-DQA1*) 和 *SLCO1B1*^[7], 其中 14 个基因也被 PharmGKB 数

据库收录。FDA 强调药物遗传信息在药品标签中的应用, 并提供有充分临床证据支持的药物遗传学关联, FDA 和 PharmGKB 为帮助临床医生根据患者基因型确定治疗策略、药物合适剂量或疗效和毒性的评估提供了可能性。目前, 主要的具有高级证据等级的 ADR 风险相关的基因-药物信息见表 2。

表 2 具有高级证据等级的 ADR 风险相关的基因-药物信息

Table 2 Gene-drug information with advanced clinical evidence related to ADR risk

药物基因	表型或位点	基因型	PharmGKB 证据等级	FDA 标签	CPIC 等级	药物	意义
<i>CYP2C9</i>		*1 *2、*3、*5、*6、*11	1A 级	可检可不检	A	华法林	与 *1/*1 型相比, 其他基因型使用华法林治疗时可能具有过度抗凝的风险
		*1 *2、*3	1A 级	可检可不检	A	苯妥英	与 *1/*1 型相比, 其他基因型会增加血浆游离苯妥英钠浓度, 使药物毒性增加并增加 ADR
<i>CYP2C19</i>	UM	*1/*17 *17/*17	1A 级	建议检测	A	氯吡格雷	与 EM 型相比, UM 型接受药物治疗时发生 ADR 风险降低; 与 EM 型相比, IM 型和 PM 型接受药物治疗时耐受性降低
	EM	*1/*1					
	IM	*1/*2 *1/*3 *2/*17					
	PM	*2/*2 *2/*3 *3/*3					
<i>CYP2D6</i>	UM	*1×N *2×N	1A 级	可检可不检	A	阿米替林	与 EM 型相比, UM 型对阿米替林代谢加快, 应答降低, IM 和 PM 型 ADR 风险增加
	EM	*1、*2、*35					
	IM	*10、*36、*41					
	PM	*4、*5、*14					
<i>DPYD</i>	rs3918290	CC	1A 级	可检可不检	A	氟尿嘧啶	与 CC 型相比, CT 和 TT 型人群致死性毒性反应发生率更高
		CT					
		TT					
	rs55886062	AA					与 AA 型相比, AC 和 CC 型人群药物毒性发生风险率和严重程度明显更高
		AC					
		CC					
rs67376798	AA	与 TT 型相比, AT 和 AA 型人群药物毒性发生风险和严重程度增加, 特别是腹泻症状					
	AT						
TT							
<i>UGT1A1</i>	rs8175347	*1/*1	1A 级	-	A	阿扎那韦	与 *1/*1 型相比, *1/*28 或 *28/*28 型发生高胆红素血症的风险较高
		*1/*28					
		*28/*28					
	rs887829	CC					与 TT 型相比, CT 型或 CC 型发生高胆红素血症的风险较低
		CT					
TT							
<i>G6PD</i>		140 余处突变, 中国人常见突变类型: 1388G>A、1376G>T、1024C>T、1004C>T、871G>A	1A 级	要求检测	A	拉布立酶、氯喹、氨苯砜	G6PD 缺乏的患者禁用此类药物, 以降低急性溶血风险

续表 2

药物基因	表型或位点	基因型	PharmGKB 证据等级	FDA 标签	CPIC 等级	药物	意义
TPMT	rs1800462	*2	1A 级	建议检测	A	硫唑嘌呤	与 *1/*1 型相比, 携带 *2、*3A、*3B、*3C、*4 型的患者 ADR 发生风险增加
	rs1800460 rs1142345	*3A					
		*3B					
		*3C					
rs1800584	*4						
NUDT15	rs116855232	CC	1A 级	建议检测	A		在炎症性肠病或急性淋巴细胞性白血病患者中, 与 CC 型相比, CT 和 TT 型人群治疗中发生白细胞减少、中性粒细胞减少或脱发的风险增加
		CT					
		TT					
SLCO1B1	rs4149056	CC	1A 级	-	A	辛伐他汀	与 CT 和 TT 型相比, 具有 CC 基因型患者发生肌毒性的风险更高
		CT					
		TT					
HLA	HLA-A	HLA-A*31:01:02	1A 级	可检可不检	A	卡马西平	与没有携带 HLA-A*31:01:02 等位基因的患者相比, 携带 1 个或 2 个 HLA-A*31:01:02 等位基因的患者使用卡马西平可能有更高的严重皮肤 ADR 风险
	HLA-B	HLA-B*15:02:01		要求检测	A	卡马西平、奥卡西平	与没有携带 HLA-B*15:02:01 等位基因的患者相比, 携带 1 个或 2 个 HLA-B*15:02:01 等位基因的患者使用卡马西平或奥卡西平发生史蒂文斯-约翰逊综合征和中毒性表皮坏死松解的风险会增加
	HLA-B	HLA-B*58:01		-	A	别嘌醇	与没有携带 HLA-B*58:01 等位基因的患者相比, 携带 1 个或 2 个 HLA-B*58:01 等位基因的患者使用别嘌醇发生史蒂文斯-约翰逊综合征和中毒性表皮坏死松解的风险会增加
RYR1		44 个突变亚型					突变亚型会增加药物的恶性高热风险
CACNAIS	rs1800559	CC	1A 级	可检可不检	A	琥珀胆碱、异氟烷、七氟烷	与 CC 型相比, CT 或 TT 型人群恶性高热发生风险更高
		CT					
		TT					
		AA					
	rs772226819	AG					与 GG 型相比, AG 或 AA 型人群恶性高热发生风险更高
		GG					

注: 其他临床或遗传因素也会导致 ADR 的发生, 需要结合实际情况进行综合分析。* 表示发生突变的基因位点。UM: 超快代谢型; EM: 快代谢型; IM: 中间代谢型; PM: 慢代谢型

2 基因多态性与 ADR 的临床相关性

患者年龄、性别、器官功能、精神状态和基础疾病状况等众多非基因因素均会影响个体的药物反应^[8]。越来越多的临床证据显示, 药物代谢酶、转运蛋白、靶受体和其他作用靶点的遗传变异会影响药物在患者体内的药物代谢动力学/药效学 (PK/PD) 过程^[9], 是造成药物效应个体差异和 ADR 风险的重要原因。

2.1 代谢酶基因多态性与 ADR 的临床相关性

药物及其活性代谢物在体内通过生物转化为代谢物排出体外, 体内的药物代谢酶分为可参与 I 相生物转化的 CYP450 酶系, 包括 CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 等, 参与 II 相生物转化的 DPYD、UGT1A1、TPMT、G6PD 等^[10]。代谢酶的活性由一对等位基因决定, 慢代谢型 (PM) 携带 2 个无功能的等位基因; 中间代谢型 (IM) 携带 2 个

活性降低的等位基因; 快代谢型 (EM) 携带一对或一个功能正常的等位基因; 超快代谢型 (UM) 携带 2 个以上的活性基因^[11]。药物代谢酶能代谢 95% 以上的临床使用药物, 其多态性决定了药物治疗效果的个体差异和 ADR 的发生风险。

FDA 药物标签和 PharmGKB 数据库中有充分的 1A 和 1B 级临床证据明确了 I 相代谢酶 CYP450 变体与临床药物 ADR 的风险高度相关: 1) CYP2C9 是 CYP450 家族的重要成员之一, 主要分布在肝脏组织, 代谢约 10% 的临床常用药物, 其中包括芳香类抗癫痫药 (如苯妥英) 和抗凝药 (如华法林)。CYP2C9*2 和 CYP2C9*3 是最常见的 2 种缺陷等位基因, 在中国人群中的分布频率分别为 0% 和 10%^[11]。CYP2C9 和维生素 K 环氧化物还原酶复合体 1 (VKORC1) 的遗传多态性与华法林和苯妥英的 ADR 有关^[12]。CYP2C9*2 可使 S 型华法林代谢清除率降低 30%~40%, 而 CYP2C9*3 则可能使其降低 80%~90%, 导致华法林在体内蓄积, 从而增加出血风险^[13-14]。VKORC1 是华法林靶标酶, 1639G>A 突变会降低 VKORC1 酶的蛋白表达水平, 影响华法林治疗的敏感性^[15]。FDA (2017 年) 批准的华法林药物标签提示, 与 CYP2C9 野生型患者相比, CYP2C9*1/*3、CYP2C9*2/*2、CYP2C9*2/*3、CYP2C9*3/*3 基因型患者需要更长时间才能达到给定给药方案的最大国际标准化比值 (INR), CYP2C9 和 VKORC1 基因型决定了华法林的药物反应和 ADR 风险。CPIC 指南 (2017 年) 和 DPWG 指南 (2017 年) 也建议在使用经过验证的药物遗传算法计算华法林用量的基础上, 减少 CYP2C9*2、CYP2C9*3 和携带 2 个 VKORC1 等位基因变体 (1639G>A) 基因型患者的华法林使用剂量。一项对布-加综合征 (BCS) 患者华法林抗凝治疗出血事件的研究显示, CYP2C9*1、CYP2C9*2、CYP2C9*3 和 VKORC1 (1639G>A) 的单倍体突变会增加 BCS 患者华法林治疗的出血发生风险^[16]。另有一项在东亚癫痫患者中对基因多态性与苯妥英毒性及疗效的研究显示, CYP2C9*3 型可能会增加苯妥英引起的严重皮肤不良反应 (SCAR) 的发生风险^[17]。2) CYP2C19 是抗血小板药物 (如氯吡格

雷)、质子泵抑制剂 (如奥美拉唑)、抗抑郁药 (如西酞普兰) 和抗真菌药 (如伏立康唑) 的主要代谢酶。CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 是中国人群的 2 种主要缺陷等位基因, 发生频率分别为 23%~35% 和 2%~7%, 突变型为 PM; CYP2C19*17 在中国人群的发生频率为 0.5%~4%, 编码的 CYP2C19 酶转录活性增强, 突变型为 UM^[18]。氯吡格雷为一种无药理活性的前体药物, 经 CYP2C19 作用后的活性代谢产物与血小板表面的 P2Y12 受体结合, 抑制二磷酸腺苷 (ADP) 介导的血小板活化和聚集, 发挥抗血小板效应^[19]。研究证实, 氯吡格雷的 ADR 与携带 CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3、CYP2C19*2/*4、CYP2C19*2/*5、CYP2C19*2/*8 和 CYP2C19*3/*3 的 PM 之间存在很强的相关性^[20]。FDA (2017 年) 批准的氯吡格雷药物标签显示, 携带 2 个 CYP2C19 突变等位基因的患者抗血小板凝聚作用减弱, 建议使用氯吡格雷前检测 CYP2C19 基因型, 对于氯吡格雷 PM 患者, 推荐使用另一种血小板 P2Y12 抑制剂。CPIC 指南 (2013 年) 和 DPWG 指南 (2017 年) 也建议对于正在接受经皮冠状动脉介入 (PCI) 治疗的急性冠脉综合征 (ACS) 患者, 在没有禁忌症的情况下, 针对 CYP2C19 的 EM 或 IM 患者可选择其他抗血小板治疗 (如普拉格雷和替格瑞洛)^[19] 或将氯吡格雷的剂量增至 150 mg·d⁻¹ 或 600 mg (负荷剂量) 以避免支架栓塞和心肌梗死等心血管风险。一项对青少年焦虑抑郁症接受西酞普兰治疗的研究发现, 与 CYP2C19 的 EM 人群相比, CYP2C19 的 PM 人群对西酞普兰的耐受性更差, ADR 发生更多^[21]。此外, 曲洪澜等^[22] 对侵袭性真菌感染患者 CYP2C19 基因多态性与 PK 关系的研究显示, CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3、CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3 和 CYP2C19*3/*3 基因型人群出现血清伏立康唑水平过高、神经毒性等 ADR 的概率更大。FDA (2019 年) 对伏立康唑的药物标签显示, CYP2C19 的 PM 和 IM 患者的伏立康唑暴露量分别是正常代谢者的 4 倍和 2 倍。CPIC 指南 (2016 年) 和 DPWG 指南 (2019 年) 建议 CYP2C19 的 PM 患者慎用伏立康唑, 建议选用伊莎美康唑、脂质体两性霉素 B 和泊沙康唑等其他抗真菌治疗方案或使用

时仔细监测伏立康唑血药浓度^[23]。3) CYP2D6 是一种高度基因多态性的药物代谢酶, 有超过 104 个不同的变体, 与多种药物反应有关。CYP2D6*3、CYP2D6*4、CYP2D6*5 和 CYP2D6*6 是最常见的突变等位基因, 与抗抑郁药物^[24-26] (如阿米替林、去甲三嗪和帕罗西汀等)、中枢镇痛药物^[27-29] (如可待因、曲马多和氧可酮等) 和抗肿瘤药物^[30] (如三苯氧胺) 的 ADR 有关, 发生心脏毒性、神经毒性、呼吸系统毒性和胃肠道毒性的风险均较高。研究显示, 82% 的携带一个功能性 CYP2D6 等位基因的抑郁症患者 ($n=50$), 阿米替林治疗后出现明显的心脏和神经毒性^[31]。一项基于 92 例乳腺癌患者的研究发现, CYP2D6 代谢异常的癌症患者更容易出现他莫西芬诱导的子宫内增生等 ADR^[32]。

PharmGKB 的 1A 和 1B 级临床数据显示, 包括 DPYD、UGT1A1、TPMT 和 G6PD 的 II 相代谢酶是影响药物 ADR 风险的重要因素。1) DPYD 编码的脱氧吡啶啉 (DPD) 是结肠癌、直肠癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌化疗药——氟嘧啶类药物 (5-氟尿嘧啶和卡培他滨等) 分解代谢的限速酶。10%~30% 的患者在使用氟嘧啶治疗早期出现腹泻、黏膜炎及中性粒细胞减少症等严重的、可能危及生命的毒性反应^[33]。DPYD 根据突变剪切位点不同可分为近 40 个不同变体, 其中 DPYD*2A、DPYD*13、DPYD rs67376798 和 DPYD rs75017182 是与氟嘧啶 ADR 最相关的突变等位基因^[34]。DPD 失活可导致酶活性降低, 氟嘧啶代谢障碍, 使其分解减少而合成增多, 细胞毒性显著增强, 引发胃肠道反应、骨髓抑制和神经系统毒性等^[35-36]。一项纳入 2 038 例癌症患者的 DPYD*2A 基因多态性前瞻性研究显示, 降低 DPYD*2A 突变患者的氟嘧啶类药物治疗剂量可将 ADR 的发生率从 73% 降至 28%, 进行 DPYD*2A 基因多态性筛查的患者的平均治疗费用显著减少^[37]。FDA 于 2019 年更新的氟尿嘧啶药物标签表明, 5-氟尿嘧啶相关的罕见的、严重 ADR (如口炎、腹泻、中性粒细胞减少和神经毒性) 与缺乏 DPD 活性有关。CPIC 指南 (2013 年) 建议根据 DPYD 基因型调整氟嘧啶 (卡培他滨、氟尿嘧啶和替加氟) 的用药剂量, 对携带 2 种无功能

DPYD 变异 (DPYD*2A 和 DPYD*13) 的 PM 患者使用替代药物或将氟嘧啶的起始剂量降低 50%。2) UGT1A1*28 和 UGT1A1*6 是 2 种最常见的缺陷型基因, 在汉族人群中的发生频率分别为 15%~30% 和 13%~33%^[38]。UGT1A1*28 纯合突变型 HIV 患者服用阿扎那韦后患高胆固醇血症的 ADR 可能性较 UGT1A1*1 型明显增加^[39]。此外, UGT1A1 基因多态性与伊立替康诱导的 ADR 之间有很强的相关性。伊立替康在体内由羧酸酯酶 (CES) 水解转化成具有抗肿瘤活性的 7-乙基-10-羟基喜树碱 (SN-38); SN-38 在肝脏中由 UGT1A1 代谢为无活性的 SN38G 后经尿液及胆汁排出体外, 因此, UGT1A1 是代谢伊立替康活性产物的关键酶, 其基因多态性是引起剂量限制性毒性反应的重要原因^[40]。周琰等^[38] 对 82 例结直肠癌患者 UGT1A1 基因多态性与伊立替康化疗 ADR 间关系的研究发现, UGT1A1*28 携带者中性粒细胞数量减少, 骨髓抑制性 ADR 的发生概率显著增加, 而 UGT1A1*6 基因型和伊立替康相关 ADR 无明显相关性。Yang 等^[41] 研究也表明, 在亚洲人群中, UGT1A1*28 突变型癌症患者发生伊立替康诱导的严重粒细胞减少和腹泻的风险增加。3) TPMT 是一种催化巯嘌呤类药物 (如 6-巯基嘌呤) 的胞质酶。巯嘌呤在肝脏内经 TPMT 代谢为无活性的 6-甲基巯嘌呤 (6-MP), 并干扰活性产物 6-硫鸟苷酸 (6-TNG) 的合成。TPMT 遗传多态性与巯嘌呤类药物相关的严重造血毒性之间有很强的相关性^[42]。TPMT*2、TPMT*3A、TPMT*3B、TPMT*3C 是最常见的 TPMT 缺陷变体^[43], 其携带者 TPMT 活性降低, 体内 6-TNG 浓度升高, 骨髓抑制风险增加^[44]。4) G6PD 缺乏症是一种最常见的由 X 染色体上的显性基因控制的遗传性酶病, 男性患者的急性溶血风险更高^[45]。该症多发于非洲、东南亚、地中海沿岸及我国, 中国人群的发生频率为 4.5%^[46]。研究发现, 拉布立酶可用于预防血液恶性肿瘤患者的急性高尿酸血症, 但 G6PD 缺乏会增大用药时高铁血红蛋白血症的发生风险, 因此, 在给 G6PD 缺乏症患者使用拉布立酶时需考虑风险和收益^[47]。另一项对 212 例刚果发热儿童的 G6PD 基因多态性与 ADR 及预后关系的研究发现, 抗疟疾药物

(如伯氨喹和氯丙胍氯苯矾青蒿琥酯)的急性溶血性贫血风险与 *G6PD* rs1050828 基因缺陷相关^[48]。因此, 在使用抗疟疾药物前检测 *G6PD* 基因型可规避疟疾防控过程中的溶血风险, 减少相关 ADR。5) 亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 是叶酸代谢的限速酶, 在核苷酸合成中起重要作用。*MTHFR* rs1801133、*MTHFR* rs1801131 位点突变与患者服用环磷酰胺、氟尿嘧啶和甲氨蝶呤的 ADR 相关^[49-50]。*MTHFR* C677T 和 *MTHFR* A1298C 变体是导致酶活性降低的最常见 2 种功能多态性基因, 一项 Meta 分析显示, *MTHFR* C677T 可导致类风湿性关节炎患者甲氨蝶呤中毒, 表现为转氨酶增加及口腔炎、恶心、脱发和皮疹等 ADR^[51]。同时, *MTHFR* C677T 多态性可升高血浆同型半胱氨酸水平, 与胃肠道症状等 ADR 有关^[52]。

2.2 转运蛋白基因多态性与 ADR 的临床相关性

位于细胞质膜上的药物转运蛋白在药物的吸收、分布和排泄过程中发挥重要作用, 主要分为介导药物进入细胞内的摄取转运体和分泌药物到细胞外的外排泵两大类。转运蛋白的基因多态性是决定药物反应和 ADR 风险的关键因素之一^[53-54]。迄今为止, 许多药物转运蛋白的外显子变体, 如 P-糖蛋白 (P-gp) (2B 级) 和内流转运溶质载体 (SLCs) (1A 级) 已被广泛应用于临床实践。*ABCB1* 编码的 P-gp 是一种广泛分布于肾小管和肿瘤组织的外排性转运体, 能够转运包括心血管药物、抗肿瘤药物和抗菌药物等结构不同的化合物。肾移植供体肾小管上皮细胞中 P-gp 低表达与环孢素引起的肾毒性密切相关。Sallustio 等^[55]研究表明, 与 *ABCB1* G1199A 亚型相比, *ABCB1* C3435T 亚型使肾移植患者环孢素的肾脏清除率降低约 25%, 由于血药浓度上升, 使肾脏毒性风险增加。另一项基于 10 932 个受试志愿者的研究发现, *ABCB1* C3435T 亚型显著影响地高辛的药物反应, 导致地高辛转运障碍, 血清浓度升高, ADR 发生风险增大^[56]。此外, 临床证据强度为 3~4 级的 *ABCB1* 其他变体, 如 rs1045642、rs2032582、rs2032582、rs1128503、rs2235040 和 rs2238476 也与药物 ADR 有关^[57], 但仍需通过充分的临床研究来证实。*SLCO1B1* 编码的有机阴离子转运多肽 (OATP1B1) 是一种摄取转运体, *SLCO1B1* 突变导致 OATP1B1 合

成受阻, 可使血中他汀类药物浓度升高, 肌病发生的风险增加。研究已经证实, *SLCO1B1* rs4149056 C 等位基因与阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普拉伐他汀、瑞舒伐他汀和辛伐他汀等他汀类药物引起的肌病相关, 而 *SLCO1B1* rs2306283 (c.388A>G) G 等位基因则可以抵消 *SLCO1B1* rs4149056 突变引起的他汀类相关肌病 ADR^[58]。

2.3 药物靶点基因多态性与 ADR 的临床相关性

药物靶点特别是代谢通路中限速酶的基因多态性对药物作用和 ADR 有非常大的影响。约 50% 的药物通过与膜受体结合发挥治疗作用, 因此药物受体的遗传变异是影响药物反应的关键因素。到目前为止, 大量与 ADR 相关药物受体的基因多态性被 PharmGKB 收录, 如 μ -阿片受体和 β 2-肾上腺素能受体。1) *OPRM1* 编码的 μ -阿片受体是最常见的阿片受体之一, 也是内源性和外源性阿片类镇痛药物 (如吗啡和芬太尼) 的主要作用靶点^[59]。人 μ -阿片受体的基因多态性研究主要集中在 rs1799971 (118A>G) 上, 118A>G 突变可导致 μ -阿片受体的活性降低, 影响阿片类镇痛药物的敏感性和治疗效果, 容易出现阿片类药物成瘾等 ADR^[60-61]。2) β 2-肾上腺素能受体 (*ADRB2*) 的基因多态性是决定 β 2 受体激动剂 (如沙丁胺醇、福莫特罗等) 气道反应性的关键因素^[62]。*ADRB2* R16G 和 *ADRB2* Q27E 位点突变显著影响 *ADRB2* 受体功能, 导致 β 2 受体激动剂与 *ADRB2* 结合异常, 降低药效并增加 ADR 风险^[63]。 β 2-肾上腺素能受体的基因多态性与哮喘表型、支气管亢进以及急慢性 β 受体激动剂的治疗效果有关, T164I 位点突变会影响平滑肌 β 2 受体腺苷酸环化酶的偶联, 从而减弱支气管药沙丁胺醇的反应性^[64]。因此, 鉴定药物受体的基因型有利于了解受体的结构与功能, 实现个体化给药治疗, 降低甚至避免 ADR。

2.4 免疫分子基因多态性与 ADR 的临床相关性

HLA 位点是与 ADR 相关的最重要的药物基因组学生物标志物之一^[65]。HLA 复合物是免疫相关基因家族的重要成员, 位于人第六号染色体短臂, 由 100 余个紧密连锁的基因座组成, 具有高度基因多态性。按 HLA 产物的分布、结构和功能可以分为 3 类, I 类抗原包括 HLA-A、HLA-B 及 HLA-C,

II 类抗原包括 HLA-DP、HLA-DQ 及 HLA-DR, III 类抗原位于上述 2 类抗原区域之间, 包括编码热休克蛋白 (HSP)、肿瘤坏死因子 (TNF) 和补体 C2、补体 C4 等可溶性蛋白的基因。PharmGKB 1A 级临床证据显示, *HLA-B*57:01* 与氟氯西林诱导的肝毒性和核苷类抗逆转录药物 (阿巴卡韦和奈韦拉平) 诱导的超敏反应有关, *HLA-DRB1*15:01* 和 *HLA-DQB1*06:02* 位点突变与非甾体抗炎药罗美昔布引起的药源性肝损伤有关, *HLA-A*31:01* 和 *HLA-B*15:02* 与抗癫痫药物卡马西平所致超敏反应和 SCAR 存在关联^[66]。几乎仅特定的亚裔人群携带 *HLA-B*15:02* 和 *HLA-A*31:01* 的等位基因, 突变频率约为 10%~15%^[67]。FDA (2018 年) 批准的卡马西平药物标签包含对 *HLA-B*15:02* 和 *HLA-A*31:01* 基因型癫痫患者卡马西平治疗的黑框警告, 在卡马西平治疗前, 应对所有 HLA 突变的风险人群癫痫患者进行 *HLA-B*15:02* 和 *HLA-A*31:01* 基因检测。CPIC 指南 (2016 年) 和 DPWG 指南 (2017 年) 也建议未使用过卡马西平的 *HLA-B*15:02* 阳性、*HLA-A*31:01* 任何基因型或未知基因型的癫痫患者不使用卡马西平, 使用替代药物治疗, 以规避史蒂文斯-约翰逊综合征 (SJS) / 中毒性表皮坏死松解症 (TEN) 等严重皮肤超敏反应的发生风险。基于日本和泰国等亚洲人群患者抗癫痫治疗的队列研究显示, 对 *HLA-A*31:01* 和 *HLA-B*15:02* 基因筛查阳性的癫痫患者, 选用卡马西平替代药物可显著降低卡马西平诱导的皮肤 ADR 发病率^[68-69], 表明 HLA 基因检测在癫痫治疗的临床实践中具有可行性。综上, HLA 等位基因与药源性 ADR 风险的相关性是 HLA 研究领域的一个新应用, 具有重要的临床意义。

2.5 其他分子基因多态性与 ADR 的临床相关性

体内参与药物吸收和处置的其他分子的基因多态性也会导致药物反应个体差异和 ADR 的发生。1) *CACNA1C* 编码的 $Ca_v1.2$ L-型电压门控钙通道 (LTCC) $\alpha 1C$ 亚单位和 *RYR1* 编码的钙离子通道蛋白兰尼定受体 1 (RyR1) 主要分布于心肌细胞, 是介导钙离子内流的重要途径, 发挥维持正常心脏功能的重要作用。*CACNA1C* 基因的 rs1800559 位点 T 等位基因、rs772226819 位点 AG 型及 *RYR1* 基因中

的 44 个突变亚型均会增加琥珀胆碱、异氟烷等肌松麻醉药物的恶性高热风险^[70]。2) *NUDT15* 为一种核苷二磷酸酶, 可催化巯嘌呤药物的细胞毒性代谢物三磷酸硫鸟嘌呤 (TGTP) 转化为毒性较低的单磷酸硫鸟嘌呤。*NUDT15* 突变可导致过量 TGTP 掺入 DNA 双链, 造成 DNA 损伤和细胞凋亡, 加重巯嘌呤药物的细胞毒性^[71]。*R139C* 等位基因是首个被发现与巯嘌呤骨髓抑制毒性有关的 *NUDT15* 突变位点, 在欧洲和非洲人群中突变频率小于 1%, 在亚洲人群的突变频率最高, 约为 9.5%^[72]。这种单核苷酸多态性 (SNP) 引起的氨基酸变化可导致蛋白质稳定性和酶活性降低, 携带该等位基因的患者表现出严重的骨髓抑制反应。基于慢性肠道炎症性疾病 (IBD)^[73] 和欧洲急性淋巴性白血病 (ALL) 患者^[74] 的研究证实, *NUDT15* R139C 与服用巯嘌呤药物 (AZA 和 6-MP) 导致的以白细胞和中性粒细胞减少为特征的骨髓毒性有关。2018 年 CPIC 也更新了基于 *TPMT* 和 *NUDT15* 基因型的巯嘌呤药物使用剂量指南, 建议 *NUDT15*1/*2*、*NUDT15*1/*3*、*NUDT15*2/*5*、*NUDT15*3/*6* 基因型的 IM 患者和 *NUDT15*2/*2*、*NUDT15*2/*3*、*NUDT15*3/*3* 基因型的 PM 患者降低巯嘌呤、巯基嘌呤和硫鸟嘌呤的起始剂量或使用非硫代嘌呤免疫抑制剂治疗, 以期减少相关 ADR 的发生风险^[44]。*NUDT15* 的其他罕见突变, 如 *NUDT15*4*、*NUDT15*5*、*NUDT15*6*、*NUDT15*7*、*NUDT15*8*、*NUDT15*9* 亚型与巯嘌呤毒性的相关性目前仅局限于体外实验, 仍需充分的临床实践来确认。

3 基因检测在预测和减少 ADR 中的应用

ADR 是临床药物治疗中经常出现的难题, 往往只能在发生后处理而不能提前预测, 但是药物基因组学的发展为解决这一困境提供了可能性。在用药前预先对相关基因进行检测, 依据基因表型通过替换药物、升高或降低给药剂量, 可以有效减少或避免由于个体化基因差异造成的 ADR 事件的发生。同时, 当 ADR 发生时, 除了从特殊人群、超剂量使用、不当配伍用药、给药时机等非基因层面对 ADR 原因进行分析外, 还可以根据 PharmGKB 等数据库

中提供的基因信息及时调整剂量或更换药物。因此, 药物 ADR 相关的基因检测在实际应用中具有更高的临床价值。

4 结语与展望

忽略患者遗传信息的传统药物治疗通常会导致不同的药物反应和预期以外的治疗效果, 遗传变异在一定程度上解释了药物反应的个体差异。目前, PharmGKB 收录了 4 324 条药物基因数据, 涉及 900 多个基因, 主要与 694 种药物的疗效、剂量和 ADR 相关。与 ADR 相关的基因数据信息共 1 544 条, 其中被 CPIC 等指南收录与 ADR 相关的基因有 13 个, 药物有 23 种。

发生 ADR 时必须考虑以下几个关键问题: 首

先, 需要充分了解疾病的致病因素, 包括遗传和环境因素以及它们的相互作用; 其次, 充分考虑决定药物反应的基因和非基因因素, 验证基因突变与药物反应的相关性, 从而使药物疗效最大化。最后, 充分明确患者的疾病诊断和种族 / 民族信息以避免其他遗传因素的干扰, 确保基因多态性指导用药的准确性。

随着药物基因组学研究技术的不断发展, 识别药物相关基因多态性特别是罕见基因变异会变得更加容易。药物基因组学正处于临床应用的早期阶段, 拥有光明的前景, 利用药物基因组学信息预测药物反应的遗传多态性, 更加合理地设计个体化用药方案, 规避 ADR 风险, 在成本效益的基础上实现最佳的药物治疗效果是临床长期追求的奋斗目标。

[参考文献]

- [1] Cacabelos R, Cacabelos N, Carril J C. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2019, 12(5): 407-442.
- [2] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告 (2019) [S/OL]. (2020-04-10)[2020-05-06]. http://www.cdr-adr.org.cn/tzgg_home/202004/t20200410_47300.
- [3] Shoshi A, Hoppe T, Kormeier B, et al. GraphSAW: a web-based system for graphical analysis of drug interactions and side effects using pharmaceutical and molecular data[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2015, 15: 15. Doi: 10.1186/s12911-015-0139-5.
- [4] Cavallari L H, Lee C R, Beitelshes A L, et al. Multisite investigation of outcomes with implementation of *CYP2C19* genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(2): 181-191.
- [5] Stingl J C, Kaumanns K L, Claus K, et al. Individualized versus standardized risk assessment in patients at high risk for adverse drug reactions (IDrug) - study protocol for a pragmatic randomized controlled trial[J]. *BMC Fam Pract*, 2016, 17: 49. Doi: 10.1186/s12875-016-0447-6.
- [6] Osanlou O, Pirmohamed M, Daly A K. Pharmacogenetics of adverse drug reactions[J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 83: 155-190.
- [7] US. FDA. Table of pharmacogenetic associations [EB/OL]. (2020-02-25)[2020-05-06]. [https://www.fda.gov/medical-devices/precision-](https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations)
- [8] Li X, Li D, Wu J C, et al. Precision dosing of warfarin: open questions and strategies[J]. *Pharmacogenomics J*, 2019, 19(3): 219-229.
- [9] Wu J J, Guo Z Z, Zhu Y F, et al. A systematic review of pharmacokinetic studies on herbal drug Fuzi: implications for Fuzi as personalized medicine[J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 187-203.
- [10] Sychev D A, Ashraf G M, Svistunov A A, et al. The cytochrome P450 isoenzyme and some new opportunities for the prediction of negative drug interaction *in vivo*[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 1147-1156.
- [11] Monostory K, Nagy A, Toth K, et al. Relevance of *CYP2C9* function in valproate therapy[J]. *Curr Neuroparmacol*, 2019, 17(1): 99-106.
- [12] Biswas M, Bendkhale S R, Deshpande S P, et al. Association between genetic polymorphisms of *CYP2C9* and *VKORC1* and safety and efficacy of warfarin: results of a 5 years audit[J]. *Indian Heart J*, 2018, 70 (Suppl 3): S13-S19.
- [13] Bryk A H, Wypasek E, Plens K, et al. Bleeding predictors in patients following venous thromboembolism treated with vitamin K antagonists: association with increased number of single nucleotide polymorphisms[J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 106: 22-27.
- [14] Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin[J]. *N Engl J Med*, 2013,

- 369(24): 2294-2303.
- [15] Shaw K, Amstutz U, Kim R B, *et al.* Clinical practice recommendations on genetic testing of *CYP2C9* and *VKORC1* variants in warfarin therapy[J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37(4): 428-436.
- [16] Shukla A, Jain A, Kahalekar V, *et al.* Mutations in *CYP2C9* and/or *VKORC1* haplotype are associated with higher bleeding complications in patients with Budd-Chiari syndrome on warfarin[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(2): 214-221.
- [17] Su S C, Chen C B, Chang W C, *et al.* HLA alleles and *CYP2C9**3 as predictors of phenytoin hypersensitivity in east asians[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(2): 476-485.
- [18] Sienkiewicz-Oleszkiewicz B, Wiela-Hojenska A. *CYP2C19* polymorphism in relation to the pharmacotherapy optimization of commonly used drugs[J]. *Pharmazie*, 2018, 73(11): 619-624.
- [19] Claassens D M F, Vos G J A, Bergmeijer T O, *et al.* A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17): 1621-1631.
- [20] Pereira N L, Rihal C S, So D Y F, *et al.* Clopidogrel pharmacogenetics[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(4): e007811. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811.
- [21] Aldrich S L, Poweleit E A, Prows C A, *et al.* Influence of *CYP2C19* metabolizer status on escitalopram/citalopram tolerability and response in youth with anxiety and depressive disorders[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 99. Doi: 10.3389/fphar.2019.00099.
- [22] 曲洪澜, 吴德沛, 唐晓文, 等. *CYP2C19* 基因多态性对血液病患者伏立康唑血药浓度的影响及血药浓度监测在侵袭性真菌病防治中的价值 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(3): 202-206.
- [23] Moriyama B, Obeng A O, Barbarino J, *et al.* Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for *CYP2C19* and voriconazole therapy[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(1): 45-51.
- [24] Hicks J K, Sangkuhl K, Swen J J, *et al.* Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for *CYP2D6* and *CYP2C19* genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(1): 37-44.
- [25] Ryu S, Park S, Lee J H, *et al.* A study on *CYP2C19* and *CYP2D6* polymorphic effects on pharmacokinetics and pharmacodynamics of amitriptyline in healthy koreans[J]. *Clin Transl Sci*, 2017, 10(2): 93-101.
- [26] Chen R, Shen K, Hu P. Polymorphism in *CYP2D6* affects the pharmacokinetics and dose escalation of paroxetine controlled-release tablet in healthy Chinese subjects[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2017, 55(11): 853-860.
- [27] Smith D M, Weitzel K W, Elsey A R, *et al.* *CYP2D6*-guided opioid therapy improves pain control in *CYP2D6* intermediate and poor metabolizers: a pragmatic clinical trial[J]. *Genet Med*, 2019, 21(8): 1842-1850.
- [28] Linares O A, Daly D, Linares A D, *et al.* Personalized oxycodone dosing: using pharmacogenetic testing and clinical pharmacokinetics to reduce toxicity risk and increase effectiveness[J]. *Pain Med*, 2014, 15(5): 791-806.
- [29] Fulton C R, Zang Y, Desta Z, *et al.* Drug-gene and drug-drug interactions associated with tramadol and codeine therapy in the INGENIOUS trial[J]. *Pharmacogenomics*, 2019, 20(6): 397-408.
- [30] Zeng Y, Huang K, Huang W. The effect analysis of *CYP2D6* gene polymorphism in the toremifene and tamoxifen treatment in patient with breast cancer[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2017, 30(3Special): 1095-1098.
- [31] Steimer W, Zöpf K, von Amelunxen S, *et al.* Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of *CYP2D6* and *CYP2C19* identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(2): 376-385.
- [32] Günaldi M, Erkisi M, Afşar C U, *et al.* Evaluation of endometrial thickness and bone mineral density based on *CYP2D6* polymorphisms in Turkish breast cancer patients receiving tamoxifen treatment[J]. *Pharmacology*, 2014, 94(3/4): 183-189.
- [33] Traylor M, Walker J L, Corrigan A A, *et al.* Exome array analysis of adverse reactions to fluoropyrimidine-based therapy for gastrointestinal cancer[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0188911. Doi: 10.1371/journal.pone.0188911.
- [34] Maharjan A S, McMillin G A, Patel G K, *et al.* The prevalence of *DPYD**9A(c.85T>C) genotype and the genotype-phenotype correlation in patients with gastrointestinal malignancies treated with fluoropyrimidines: updated analysis[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2019, 18(3): e280-e286. Doi: 10.1016/j.clcc.2019.04.005.
- [35] Henricks L M, Lunenburg C T A, de Man F M, *et al.* *DPYD* genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy

- in patients with cancer: a prospective safety analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(11): 1459-1467.
- [36] Wigle T J, Tsvetkova E V, Welch S A, *et al.* DPYD and fluorouracil-based chemotherapy: mini review and case report[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(5): 199. Doi: 10.3390/pharmaceutics11050199.
- [37] Deenen M J, Meulendijks D, Cats A, *et al.* Upfront genotyping of *DPYD*2A* to individualize fluoropyrimidine therapy: a safety and cost analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(3): 227-234.
- [38] 周琰, 庄荣源, 陈朴, 等. *UGT1A1* 基因多态性与伊立替康治疗结肠直肠癌不良反应的关系 [J]. *中国癌症杂志*, 2014, 24(7): 493-500.
- [39] Panagopoulos P, Maltezos E, Hatzakis A, *et al.* Hyperbilirubinemia in atazanavir treated HIV-infected patients: the impact of the *UGT1A1*28* allele[J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2017, 10: 205-208.
- [40] Iwase M, Fujita K I, Nishimura Y, *et al.* Pazopanib interacts with irinotecan by inhibiting *UGT1A1*-mediated glucuronidation, but not *OATP1B1*-mediated hepatic uptake, of an active metabolite SN-38[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(5): 993-998.
- [41] Yang Y, Zhou M, Hu M, *et al.* *UGT1A1*6* and *UGT1A1*28* polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: a meta-analysis[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018, 14(5): e479-e489. Doi: 10.1111/ajco.13028.
- [42] Carr D F, Pirmohamed M. Biomarkers of adverse drug reactions[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2018, 243(3): 291-299.
- [43] Saiz-Rodriguez M, Ochoa D, Belmonte C, *et al.* Influence of thiopurine S-methyltransferase polymorphisms in mercaptopurine pharmacokinetics in healthy volunteers[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 124(4): 449-455.
- [44] Relling M V, Schwab M, Whirl-Carrillo M, *et al.* Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for thiopurine dosing based on *TPMT* and *NUDT15* genotypes: 2018 update[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(5): 1095-1105.
- [45] Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2016, 30(2): 373-393.
- [46] 张华, 卢桂森. 中国人 *G6PD* 基因突变情况 [J]. *华夏医学*, 2001, 14(3): 392-395.
- [47] Sherwood G B, Paschal R D, Adamski J. Rasburicase-induced methemoglobinemia: case report, literature review, and proposed treatment algorithm[J]. *Clin Case Rep*, 2016, 4(4): 315-319.
- [48] Gampio Gueye N S, Peko S M, Nderu D, *et al.* An update on glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in children from Brazzaville, Republic of Congo[J]. *Malar J*, 2019, 18(1): 57. Doi: 10.1186/s12936-019-2688-z.
- [49] Lima A, Monteiro J, Bernardes M, *et al.* Prediction of methotrexate clinical response in Portuguese rheumatoid arthritis patients: implication of *MTHFR* rs1801133 and *ATIC* rs4673993 polymorphisms[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 368681. Doi: 10.1155/2014/368681.
- [50] Mahmoud L B, Mdhaffar M, Frikha R, *et al.* Use of *MTHFR* C677T polymorphism and plasma pharmacokinetics to predict methotrexate toxicity in patients with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2018, 27(8): 1061-1068.
- [51] Shao W, Yuan Y, Li Y. Association between *MTHFR* C677T polymorphism and methotrexate treatment outcome in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2017, 21(5): 275-285.
- [52] Öksüz E, Görğişen G, Oto G, *et al.* Relationship between *mtfhr* gene polymorphisms and gastrointestinal tumors development: perspective from eastern part of turkey[J]. *J Invest Surg*, 2020: 1-9. Doi: 10.1080/08941939.2020.1824249.
- [53] Fricke-Galindo I, Jung-Cook H, LLerena A, *et al.* Pharmacogenetics of adverse reactions to antiepileptic drugs[J]. *Neurologia*, 2018, 33(3): 165-176.
- [54] Qian Y, Sun L N, Liu Y J, *et al.* Genetic polymorphisms and adverse events on unbound imatinib and its active metabolite concentration in patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 854. Doi: 10.3389/fphar.2019.00854.
- [55] Sallustio B C, Noll B D, Collier J K, *et al.* Relationship between allograft cyclosporin concentrations and P-glycoprotein expression in the 1st month following renal transplantation[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(5): 1015-1020.
- [56] Niemeijer M N, van den Berg M E, Deckers J W, *et al.* *ABCB1* gene variants, digoxin and risk of sudden cardiac death in a general population[J]. *Heart*, 2015, 101(24): 1973-1979.
- [57] Björn N, Jakobsen Falk I, Vergote I, *et al.* *ABCB1* variation affects myelosuppression, progression-free survival and overall survival in paclitaxel/carboplatin-treated ovarian cancer patients[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 123(3): 277-287.

- [58] Stewart A. *SLCO1B1* polymorphisms and statin-induced myopathy[J]. *PLoS Curr*, 2013; 5. Doi: 10.1371/currents.eogt.d21e7f0c58463571bb0d9d3a19b82203.
- [59] Owusu Obeng A, Hamadeh I, Smith M. Review of opioid pharmacogenetics and considerations for pain management[J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(9): 1105-1121.
- [60] Ruano G, Kost J A. Fundamental considerations for genetically-guided pain management with opioids based on *CYP2D6* and *OPRM1* polymorphisms[J]. *Pain Physician*, 2018, 21(6): E611-E621.
- [61] Taqi M M, Faisal M, Zaman H. *OPRM1* A118G polymorphisms and its role in opioid addiction: implication on severity and treatment approaches[J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2019, 12: 361-368.
- [62] 廉悦, 宋沧桑, 张阳. *ADRB2*、*FCER2*、*GLCCII*、*CRHR1* 基因多态性与哮喘患者气道高反应性的相关性 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(57): 47-49.
- [63] Al-Rubaish A. β 2-adrenergic receptor gene polymorphisms in normal and asthmatic individuals in the Eastern Province of Saudi Arabia[J]. *Ann Saudi Med*, 2011, 31(6): 586-590.
- [64] Liang S Q, Chen X L, Deng J M, et al. β -2 adrenergic receptor (*ADRB2*) gene polymorphisms and the risk of asthma: a meta-analysis of case-control studies[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104488. Doi: 10.1371/journal.pone.0104488.
- [65] Fan W L, Shiao M S, Hui R C, et al. *HLA* association with drug-induced adverse reactions[J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 3186328. Doi: 10.1155/2017/3186328.
- [66] Mullan K A, Anderson A, Illing P T, et al. *HLA*-associated antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions[J]. *HLA*, 2019, 93(6): 417-435.
- [67] Dean L. Carbamazepine therapy and *HLA* genotype[EB/OL]. (2018-08-01) [2020-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321445/>.
- [68] Mushiroda T, Takahashi Y, Onuma T, et al. Association of *HLA-A*31:01* screening with the incidence of carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in a Japanese population[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(7): 842-849.
- [69] Sukasem C, Chaichan C, Nakkirut T, et al. Association between *HLA-B* alleles and carbamazepine-induced maculopapular exanthema and severe cutaneous reactions in Thai patients[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 2780272. Doi: 10.1155/2018/2780272.
- [70] Gonsalves S G, Dirksen R T, Sangkuhl K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for the use of potent volatile anesthetic agents and succinylcholine in the context of *RYR1* or *CACNA1S* genotypes[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(6): 1338-1344.
- [71] Nielsen S N, Grell K, Nersting J, et al. DNA-thioguanine nucleotide concentration and relapse-free survival during maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukaemia (NOPHO ALL2008): a prospective substudy of a phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(4): 515-524.
- [72] 王瑞丽, 刘宝刚, 赵立波. 亚洲炎症性肠病患者中 *NUDT15* R139C 基因多态性与巯嘌呤类药物诱导的白细胞减少的 Meta 分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(19): 1968-1973.
- [73] Sutiman N, Chen S, Ling K L, et al. Predictive role of *NUDT15* variants on thiopurine-induced myelotoxicity in Asian inflammatory bowel disease patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2018, 19(1): 31-43.
- [74] Schaeffeler E, Jaeger S U, Klumpp V, et al. Impact of *NUDT15* genetics on severe thiopurine-related hematotoxicity in patients with European ancestry[J]. *Genet Med*, 2019, 21(9): 2145-2150.



【专家介绍】周国华：博士，教授，博士生导师，东部战区总医院临床药学科主任，南京大学生命分析化学国家重点实验室教授（固定成员）。

专业方向：个体化药物治疗，药物基因组学，分子诊断。

社会任职：中国药理学会分析药理专业委员会副主任委员，江苏省药理学会副理事长，江苏省药学会药物基因组专业委员会主任委员，江苏省医学会临床药专业委员会副主任委员。

享受政府特殊津贴，江苏省青年科技奖获得者、江苏省有突出贡献中青年专家。2016年获江苏省优秀医学创新团队奖；2017年获江苏省创新争先奖章。主持国家级科研课题12项，包括国家科技重大专项4项、国家自然科学基金5项。获教育部科技进步一等奖1项、其他省部级科技进步二等奖5项、华夏医学科技一等奖1项。获授权国家发明专利20项；获国家新药证书4项。在 *Nucleic Acids Res*、*Genome Biol*、*Angew Chem Int Ed* 等国际主流期刊上发表SCI论文近百篇。主编专著4部，含 Springer 英文专著1部。