

药物基因组学的发展及其在个体化用药中的应用

许力综述 王升启* 审校

(军事医学科学院放射与辐射医学研究所,北京 100850)

摘要:药物基因组学是20世纪90年代末发展起来的基于功能基因组学与分子药理学的一门科学。它从基因水平研究基因序列的多态性与药物效应多样性之间的关系,研究基因及其突变体对不同个体药物作用效应差异的影响,并以此为平台指导药物开发及合理用药,为提高药物的安全性和有效性,避免不良反应,减少药物治疗费用和 risk,实现个体化医疗提供有力的信息和技术保障。

关键词:药物基因组学;用药个体化;CYP450酶;基因多态性

中图分类号:R966 文献标识码:A 文章编号:1001-0971(2006)06-0441-05

药物基因组学是在药物遗传学基础上发展起来的新学科。早在20世纪50年代,人们就发现,不同的遗传背景会导致药物反应的差异,特别是药物代谢酶基因的差异可引起药物的不良反应。例如,Borroni等^[1]报道由胆碱酯酶基因引起的胆碱酯酶缺乏,可使琥珀胆碱的肌松作用时间延长;Jover等^[2]发现抗疟药物治疗时的溶血现象与红细胞中编码葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PDH)的基因有关,G-6-PDH活性降低时可引起抗疟药的溶血作用;据Boukouvala等^[3]报道,周围神经病变的病人,对异烟肼的反应差异与编码药物乙酰转移酶的基因有关。这些发现表明,由于编码药物代谢酶基因的多态性,可导致它所编码的酶具有不同活力,从而引起相关药物的不同反应。

20世纪末,随着分子生物学、分子遗传学的发展和人类基因组计划的顺利实施,人类基因的多态性不断被发现和证实,人们认识到人体的许多基因参与药物的体内过程,某一药物在体内的反应和代谢涉及到多个基因的相互作用。所以,基因的多态性导致药物反应的多样性,从而为从基因组水平研究药物反应的个体差异奠定了基础,药物基因组学随之从药物遗传学基础上脱颖而出。

收稿日期:2006-04-21

基金项目:国家高技术研究发展计划(863计划)基金资助项目(2002AA2Z3411)

作者简介:许力,男,硕士,研究方向:药物代谢酶P450多态性功能与基因芯片检测技术的研究,E-mail:johannchb@163.com,Tel:010-66930274

*通讯作者:王升启,男,研究员,博士生导师,研究方向:药物分析,Tel:010-66932211,E-mail:sqwang@nic.bmi.ac.cn

1 药物基因组学的研究内容

药物基因组学是基于药物反应的遗传多态性提出来的,遗传多态性是药物基因组学的基础。药物遗传多态性表现为药物代谢酶的多态性、药物受体的多态性和药物靶标的多态性等。这些多态性的存在可能导致许多药物治疗中药效和不良反应的个体差异。药物基因组学从基因水平揭示这些差异的遗传特征,鉴别基因序列中的差异,在基因水平研究药效的差异,并以药物效应及安全性为目标,研究各种基因突变与药效及安全性之间的关系。

药物基因组学的研究不同于一般的基因学研究,不是以发现新的基因、探明疾病的发生机制、预见发病风险及诊断疾病为目的,而是研究遗传因素对药物效应的影响,确定药物作用的靶点,研究从表型到基因型的药物反应的个体多样性。任何单一基因突变对疾病的预测或治疗价值都是有限的,但单一基因的突变对药物作用的影响则是十分明显的。因此,药物效应相关基因的研究比疾病相关基因的研究更具有临床使用价值。药物基因组学通过对包括选择药物起效、活化、排泄等过程相关的候选基因进行研究,鉴定基因序列的变异,估计它们在药物作用中的意义,用统计学原理分析基因突变与药效的关系,将基因的多态性与药物效应的个体多样性紧密联系在一起,并使它的研究结果更易于在临床得到应用。

2 药物基因组学的研究方法

药物基因组学将基因组技术,如基因测序、统计遗传学、基因表达分析等用于药物的研究开发及更合理的应用。基因检测等技术的发展已经给鉴定遗

传变异对药物作用的影响提供了前提条件,可用高效的测定手段如凝胶电泳技术、聚合酶链反应(PCR)、等位基因特异的扩增技术、荧光染色高通量基因检测技术,来检测一些与药物作用的靶点或与控制药物作用、分布、排泄相关的基因变异。DNA阵列技术、高通量筛选系统及生物信息学等的发展,为药物基因组学研究提供了多种手段和思路。

3 基因多态性对药物代谢和药物效应的影响

研究发现,与药物代谢及处置相关的基因多态性在群体中表现出典型的个体差异。分子测序技术的发展,以发现基因多态性(如单核苷酸多态性,SNP)为起始,通过生物化学或临床研究来评价基因多态性在患者中是否有表型差异。

基因的多态性最常见的形式是 SNP。SNP 是指同一位点的不同等位基因之间个别核苷酸的差异或只有小的插入、缺失等。SNP 主要从两个方面导致人类个体的多样性,一是编码区 SNP(cSNP),cSNP 可以改变基因的编码,使得基因表达的蛋白质中某些氨基酸发生变化而影响其功能;二是调节区 SNP(rSNP),它往往影响基因的表达和调控,使得基因的表达量产生变化。阐明 SNP 与药物反应之间的关系已成为目前后基因组学的一个重要研究方向。快速、准确的基因多态性检测对药物的开发研究、药物的毒理实验、改善药物的临床实验、监测药物的有效性和安全性都具有重要的作用。在药物的体内过程中所涉及的一系列药物代谢酶、转运蛋白、受体和其他药物作用靶的基因多态性,都是引起药物疗效和毒性个体差异的基因。

3.1 药物代谢酶基因多态性

药物代谢体内过程的第 I 相需有药物代谢酶的催化,其中最主要的代谢酶是细胞色素 P450(CYP)酶系。目前已发现至少有 53 个 CYP 基因和 24 个假基因,其中有显著意义的遗传多态性的酶有 CYP3A4、CYP2D6、CYP2C19、CYP1A2、CYP2E。催化第 II 相反应的酶主要是硫嘌呤甲基转移酶(TPMT)、N-乙酰基转移酶(NAT)、谷胱甘肽 S-转移酶(GST)等。这些酶的基因差异影响到酶的作用时,就会影响药物的疗效和不良反应。例如,抗高血压药异喹胍,由于基因变异会导致慢代谢,在英国一项临床试验中,使用异喹胍治疗高血压时引起一名病人死亡,其后发现这名病人对这种药物几乎不能代谢;据 Abbott 等^[4]报道,β-受体阻滞药普萘洛尔在不同个体

中的血药浓度最多可相差 20 倍。

CYP3A4 是代谢药物最多的一种代谢酶,它代谢目前市场上 55% 的常用药物,如乙酰氨基酚、卡马西平、洛伐他汀、硝苯地平、长春碱等。现已发现 CYP3A4 的变异体近 20 种,不过能导致个体对药物反应改变的并不多。1998 年 Felix 等^[5]发现了 CYP3A4-V 变异体,带有这种变异体的病人用化疗药物治疗时白血病发病率比未带此变异体者低。

CYP2D6 是代谢药物种数仅次于 CYP3A4 的代谢酶,可代谢异喹胍、丙咪嗪、氯氮平、可待因、苯乙双胍、普罗帕酮、β-受体阻滞药等常用药物,现已被 Wedlund 等^[6~10]发现的 CYP2D6 变异体已超过 70 种。其中 15 种 SNP 可导致无功能的产物,8 种引起移码突变,2 种引起剪接缺陷,5 种错义突变造成翻译提早终止或活性位点改变;但也有相反的,可引起酶活力增加。

CYP2C19 代谢多种临床常用药物,如奥美拉唑、地西洋、环己巴比妥、普萘洛尔等。目前至少已确定 6 种有缺陷的等位基因。如果个体带有 CYP2C19 的多态性基因,在代谢奥美拉唑时,失活的酶会导致血药浓度过高,增加药物反应。CYP2C19 基因缺陷的人,对甲妥英、环己烯巴比妥等药物高度敏感。Tan 等^[11]研究发现,此基因第 5 外显子上单个碱基的突变(A→G)就可导致功能的丧失。此外,该酶系还有 CYP1A1、CYP2A1、CYP2C9、CYP2E1 等。硫嘌呤甲基转移酶(TPMT)在巯基嘌呤、硫唑嘌呤等药物的代谢中起着重要作用,如治疗白血病的 6-巯基嘌呤,在体内主要是由 TPMT 代谢的。TPMT 基因中至少有 4 种等位基因的变异体,从而导致药物代谢的多样性,并影响药物的生物活性和细胞毒性。Krynetski 等^[12]的群体研究表明,人群中 89% 的人为高 TPMT 活力,11% 的人为中等活力,0.33% 的人 TPMT 活力极低或缺失。高 TPMT 活力的人代谢很快,常需调高剂量;活力极低或缺失者,代谢非常低,即使很小剂量也会中毒。

NAT 有 NAT1 和 NAT2。NAT1 的底物有对氨基苯甲酸和对氨基水杨酸等,其多态性形态至少有 17 种;NAT2 的底物有异烟肼、普鲁卡因胺、胍屈嗪、磺胺类等,其多态性可导致两种代谢方式,即快乙酰化型和慢乙酰化型。Andres 等^[13]在用氨茶非特治疗癌症时,发现快乙酰化型病人的骨髓毒性比慢乙酰化型者高得多。

3.2 药物受体基因多态性

药物受体基因的多态性与药物的作用密切相关。最重要的药物受体是 G 蛋白偶联受体,它的种类很多。

β_2 -肾上腺素受体是其中研究较多的一类。它的 3 种多态性(Arg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile)可改变受体功能。Ward 等^[14]发现具有 16 Gly 多态性的哮喘病人,比具有 16 Arg 的病人对支气管扩张药沙丁胺醇介导的受体下调脱敏增加。与纯合的 16 Gly 相比,纯合的 16 Arg 和杂合的 16 Arg 对沙丁胺醇的反应分别高 5 倍和 2 倍。

5-羟色胺(5-HT)是一种神经递质,参与许多正常生理活动,5-羟色胺载体基因启动子的多态性可引起该载体基因表达异常,从而影响到某些与 5-HT 有关疾病治疗的反应。Goa 等^[15]等发现 5-HT 1B 受体 124 位的变化,就可引起一条氨基酸链对偏头痛治疗药物舒巴坦的亲合力增加 2 倍,而亲和力的增加就会导致药物的不良反应,使小部分病人可能出现冠状动脉痉挛。

维生素 D 受体(VDR)为细胞内受体,是一种配体依赖性核转录因子。VDR 基因多态性与骨质疏松症、关节炎及前列腺癌等疾病的发生有关。VDR 基因按其有无限制性内切酶 Bsm I 位点,其基因型可分为 B 型(Bsm I -)和 b 型(Bsm I +)两种。Kliwer 等^[16]等用维生素 D 和安慰剂做对比试验,发现 BB 基因型受试者骨密度增加 4.4%,Bb 型增加 4.2%,而 bb 型反而减少 0.3%。

血管紧张素转换酶(ACE)基因,有两种变异取决于 287 位的碱基对插入与否,即插入状态(I-form)和消除状态(D-form)。具有 D/D 基因型的个体,ACE 表达水平比 I/I 基因型高 25% ~ 200%。Murray 报道^[17]在蛋白尿性肾小球疾病病人中,应用 ACE 抑制剂(ACEI)依那普利后,带有缺失基因型的病人蛋白尿和血压无改善,而在插入基因型的病人中两者均显著降低。

3.3 药物转运基因和疾病通路基因多态性

许多药物是通过细胞膜上的载体主动转运而进入体内的。这表明,药物转运基因与药效之间也有非常密切的关系。P-糖蛋白是一种重要的膜载体,它是由 MDR-1 基因编码的 ATP 依赖性跨膜外流泵,可从细胞内向外泵出某些药物或其代谢物,这些药物包括抗肿瘤药、地高辛、环孢素 A 等。据 Hoffmeyer 等^[18]的研究报道,MDR-1 基因的第 26 个外显子的多态性(C3435T)与 MDR-1 的表达水平显著相关,

MDR-1 纯合体的表达率最低,纯合子的病人在口服地高辛后,细胞内的地高辛浓度上升 4 倍或更高。

致病基因本身发生突变也可导致机体对药物的反应发生变化。例如,阿尔茨海默病(AD)病人的基因型,常为 ApoE4 等位基因,出现这种基因型通常预示可能患 AD。Siest 等^[19]的研究表明,ApoE4 基因与机体对他克林(tacrine)的反应性相关,携带 ApoE4 基因的病人,用他克林治疗,80% 的病人可使病情得到改善;反之,如果病人不携带该基因,经他克林治疗反而有 60% 的病人病情出现恶化,目前机制尚不清楚。

4 药物基因组学的发展及应用现状

目前通用模式的常规给药方法,已暴露出种种弊端。近年倡导的个体化给药,主要是依据药代动力学原理和参数设计个体给药方案。这种方法不但检测比较费时,而且对于一些血药浓度与药效不一致的药物来说是不适用的。

近年来,基因多态性与疾病和药物相关性的研究广泛开展,进展很快,针对某类疾病的药物基因组学,如抗癌药物基因组学等,正处于深入研究发展中;在检测技术方面正向高效、经济、小型化、综合化方向发展。现在已经开发出的专用方法,仅需少量的样品和费用就可为大量基因提供高通量、高灵敏度和特异性的差异检测,可较快地确定一个基因多种差异的相对位置,从而提供个体中每个等位基因的分布状况。随着蛋白质组学研究的迅速发展并与药物基因组学研究相结合,将可从核酸和蛋白质水平互补地阐明遗传多态性与药物疗效、毒副作用之间的相互关系。这些前沿热门领域的广泛深入研究和进展,促进了临床药物基因组学的迅速发展。可以预料,药物基因组学将为特定人群设计最为有效的药物,为每一个病人设计最为理想的用药方案,不仅可以提高疗效,缩短疗程,而且可以减少毒副作用,降低医药费用。

目前,已经有人将药物基因组学知识应用于高血压、哮喘、高血脂、内分泌、肿瘤等的药物治疗中。孙琦等^[20]发现,原发性高血压是多因素诱发的疾病,对于许多病人,高血压药物的不同药效和耐受性与遗传变异有关。Cremonesi 等^[21]发现,细胞骨骼蛋白(cytoskeletal protein)内收蛋白(adducin)的基因多态性与高血压的发病、对钠敏感性,以及对利尿剂的效果相关。因此在抗高血压治疗需要用利尿剂时,

可以对病人预先进行基因检测 ,以确定是否选择使用此药。Lipworth 等^[22]通过对 β_2 肾上腺素受体的基因多态性及其对 β_2 肾上腺素受体激动剂的敏感性关系的研究 ,发现 β_2 肾上腺素受体的基因多态性影响 β_2 肾上腺素受体激动剂福莫特罗(formoterol)的脱敏效果 β_2 肾上腺素受体激动剂改善肺通气的作用对 Gly 纯合子个体明显比 Arg 纯合子个体要强 ,杂合子个体介于两者之间。载脂蛋白 E(ApoE)的基因多态性 ,影响绝经后妇女用雌激素替代疗法(ERT)时的血脂和脂蛋白的浓度。Siest 等^[19]发现人群中的 ApoE 有 3 个等位基因 :E2 ,E3 ,E4 ,ERT 能使具有 E2 型基因的妇女血中总胆固醇含量大大高于 E3 ,E4 型。提示医生在绝经期妇女中使用 ERT 时 ,可事先检测病人的 ApoE 基因 ,对具有 E2 型基因的妇女在治疗过程中密切监测甘油三酯浓度。

个体基因的差异是一种普遍现象 ,所以个体化给药不仅是势在必行 ,而且必须从基因差异入手 ,采用药物基因组学的方法。药物基因组学通过对病人的基因检测 ,如对一些疾病相关基因的 SNP 检测 ,进而对特定药物具敏感性或抵抗性的患病人群进行 SNP 差异检测 ,指导临床开出“基因合适”的药方 ,使患者得到最佳治疗效果 ,从而达到真正“用药个体化”的目的。如此 ,通过对不同个体的药物代谢相关酶、转运因子、药物作用靶点的基因多态性的研究 ,对突变的等位基因进行分离和克隆 ,在分子诊断水平上建立以 PCR 为基础的基因型分析方法 ,在治疗病人各种疾病前检测其基因型 ,更精确地选择适当的治疗药物和合适的剂量以减少不良反应的发生 ,对病人的治疗具有很大的意义。

5 展望

临床药物基因组学的实施 ,有赖于广泛、高效的检测。目前 ,基于 SNP 的连锁图谱开始构建 ,人们可利用 SNP 作为工具对药物反应相关基因进行关联分析 ,即 :检测某个或某些 SNP 在不同药效反应人群之间分布频率的差异 ,用以测定与药效相关的基因 ;基因表达谱的研究 ,可以探讨与疾病有关的基因和解明药物的作用机制 ;差异基因表达(DGE)解析 ,使用 DNA 芯片/DNA 微阵列技术 ,于固相上配置数千至数万个基因 ,与标记探针杂交 ,探针中各个基因的表达量是已知的 ,因此与疾病相关的基因群网络、药物作用、毒副作用的机制也可得到清晰的解明。如果能将所有 SNP 全部信息载入 DNA 芯片上 ,

就可制造出“基因组扫描仪” ,用来扫描各个个体 ,并分析它们在基因组成上的差异。随着高通量、高灵敏度和特异性的检测技术的发展 ,药物基因组学在临床合理用药中的应用显示出广阔的前景。

可以预见 随着基因分析技术的飞速发展 越来越多的药物效应的个体差异与基因多态性的关系被阐明 药物基因组学将更广泛地指导和优化临床用药。

参 考 文 献

[1] Borroni B , Pettenati C , Bordonali T , et al . Serum cholesterol levels modulate long-term efficacy of cholinesterase inhibitors in Alzheimer disease[J] . *Neurosci Lett* , 2003 , 343(3) : 213 - 215 .

[2] Jover R , Bort R , Gomez-Lechon MJ , et al . Re-expression of C/EBP alpha induces CYP2B6 , CYP2C9 and CYP2D6 genes in HepG2 cells [J] . *FEBS Lett* , 1998 , 431(2) : 227 - 230 .

[3] Boukouvala S , Fakis G . Arylamine N-acetyltransferases : what we learn from genes and genomes[J] . *Drug Metab Rev* , 2005 , 37(3) : 511 - 564 .

[4] Abbott GW , Sesti F , Splawski I , et al . MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia[J] . *Cell* , 1999 , 97(2) : 175 - 187 .

[5] Felix CA , Walker AH , Lange BJ , et al . Association of CYP3A4 genotype with treatment-related leukemia[J] . *Proc Natl Acad Sci USA* , 1998 , 95(22) : 13176 - 13181 .

[6] Wedlund PJ , de Leon J . Cytochrome P450 2D6 and antidepressant toxicity and response : what is the evidence[J] ? *Clin Pharmacol Ther* , 2004 , 75(5) : 373 - 375 .

[7] Chou WH , Yan FX , Robbins-Weilert DK , et al . Comparison of two CYP2D6 genotyping methods and assessment of genotype-phenotype relationship[J] . *Clin Chem* , 2003(4) , 49 : 542 - 551 .

[8] de Leon J , Dinsmore L , Wedlund PJ . Adverse drug reactions to oxycodone and hydrocodone in CYP2D6 ultrarapid metabolizers[J] . *J Clin Psychopharmacol* , 2003 , 23(4) : 420 - 421 .

[9] Tamminga WJ , Werner J , Ooesterhvis B , et al . Polymorphic drug metabolism (CYP2D6) and utilisation of psychotropic drugs in hospitalised psychiatric patients : a retrospective survey[J] . *Eur J Clin Pharmacol* , 2003 , 59(1) : 57 - 64 .

[10] Ji L , Pan S , Wu J , et al . Genetic polymorphisms of CYP2D6 in Chinese mainland[J] . *Chin Med J (Engl)* , 2002 , 115(12) : 1780 - 1784 .

[11] Tan S , Hall IP , Dewar J , et al . Association between beta2-adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitization in moderately severe stable asthmatics[J] . *Lancet* , 1997 , 350 (9083) : 995 - 999 .

[12] Krynetski EY , Evans WE . Pharmacogenetics of cancer therapy : getting persona[J] . *Am J Hum Genet* , 1998 , 63(1) : 11 - 16 .

[13] Andres HH , Klem AJ , Szabo SM , et al . New spectrophotometric and radiochemical assays for acetyl-CoA : arylamine N-acetyltransferase applicable to a variety of arylamines[J] . *Anal Biochem* , 1985 , 145 (2) : 367 - 375 .

物合并应用是否可提高对病人的治疗效果^[15]。

等高线图解法作为分析药物相互作用本质的基本方法逐渐被人们所接受,它为评价多种因素影响同一个效应提供了一个有力的工具。这种方法通常被认为是药物相互作用真实的本质的分析^[16],为研究药物相互作用机制提供思路。

参 考 文 献

- [1] Tallarida RJ, Stone DJ, McCary JD, et al. Response surface analysis of synergism between morphine and clonidine[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 289(1): 8-13.
- [2] Tallarida RJ. Drug synergism: its detection and applications[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 298(3): 865-872.
- [3] Gessner PK. Isobolographic analysis of interactions: an update on applications and utility[J]. *Toxicology*, 1995, 105(2/3): 161-179.
- [4] Luszczi JJ, Czuczwar SJ. Interaction between lamotrigine and felbamate in the maximal electroshock-induced seizures in mice: an isobolographic analysis[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2005, 15(2): 133-142.
- [5] Luszczi JJ, Ratnaraj N, Patsalos PN, et al. Pharmacodynamic and/or pharmacokinetic characteristics of interactions between loreclezole and four conventional antiepileptic drugs in pentylenetetrazole-induced seizures in mice: an isobolographic analysis[J]. *Epilepsy Behav*, 2005, 7(4): 639-651.
- [6] Jimenez-Andrade JM, Ortiz MI, Perez-Urizar J, et al. Synergistic effects between codeine and diclofenac after local, spinal and systemic administration[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2003, 76(3/4): 463-471.
- [7] Miranda HF, Sierralta F, Pinar G. Neostigmine interactions with non steroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 135(7): 1591-1597.
- [8] Lopez-Manoz FJ, Diaz-Reval MI, Terron JA, et al. Analysis of the analgesic interactions between ketorolac and tramadol during arthritic nociception in rat[J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 484(2/3): 157-165.
- [9] Satyanarayana PS, Tain NK, Singh A, et al. Isobolographic analysis of interaction between cyclooxygenase inhibitors and tramadol in acetic acid-induced writhing in mice[J]. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2004, 28(4): 641-649.
- [10] Miranda HF, Prieto JC, Pinar G. Spinal synergy between nonselective cyclooxygenase inhibitors and morphine antinociception in mice[J]. *Brain Res*, 2005, 1049(2): 165-170.
- [11] Luszczi JJ, Czuczwar SJ. Isobolographic characterization of interactions among selected newer antiepileptic drugs in the mouse pentylenetetrazole-induced seizure model[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2005, 372(1): 41-54.
- [12] Luszczi JJ, Borowicz KK, Swiader M, et al. Interactions between oxcarbazepine and conventional antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice: an isobolographic analysis[J]. *Epilepsia*, 2003, 44(4): 489-499.
- [13] Tallarida RJ. The interaction index: a measure of drug synergism[J]. *Pain*, 2002, 98(1/2): 163-168.
- [14] Luszczi J, Swiader M, Czuczwar M, et al. Interactions of tiagabine with some antiepileptics in the maximal electroshock in mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2003, 75(2): 319-327.
- [15] Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanism of action: the evidence reviewed[J]. *Epilepsia*, 2000, 41(11): 1364-1374.
- [16] Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, et al. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain[J]. *Pain*, 2006, 121(1/2): 22-28.
- (上接第444页)
- [14] Ward SA, Walle T, Walle UK, et al. Propranolol's metabolism is determined by both mephenytoin and debrisoquine hydroxylase activities[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1989, 45(1): 72-79.
- [15] Goa KL, Ward A. Buspirone: a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an anxiolytic[J]. *Drugs*, 1986, 32(2): 114-129.
- [16] Kliewer SA, Moore JT, Wade L, et al. An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway[J]. *Cell*, 1998, 92(1): 73-82.
- [17] Murray M. P450 enzymes: inhibition mechanisms, genetic regulation and effects of liver disease[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1992, 23(2): 132-146.
- [18] Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphism 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 USA*, 2000, 97(7): 3473-3478.
- [19] Siest G, Pillot T, Regis-Bailly A, et al. Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine[J]. *Clin Chem*, 1995, 41(8 Pt 1): 1068-1086.
- [20] 孙琦,柳青,雷寒. 血管紧张素原 M235T 基因多态性与重庆地区原发性高血压的关系[J]. 重庆医学, 2002, 31(11): 1072-1073.
- [21] Cremonesi L, Carrera P, Cardillo E, et al. Optimized detection of DNA point mutations by double gradient denaturing gradient gel electrophoresis[J]. *Clin Chem Lab Med*, 1998, 36(12): 959-961.
- [22] Lipworth BJ, Aziz I. Bronchodilator response to albuterol after regular formoterol and effects of acute corticosteroid administration[J]. *Chest*, 2000, 117(1): 156-162.