

泸州地区苗族人群 CYP2C19、ABCB1、CYP3A4 和 CYP3A5 基因多态性分析^Δ

胡功利*, 王国俊#, 杨婷, 陈竹, 叶云 (西南医科大学附属医院药学部, 四川泸州 646000)

中图分类号 R969.1;R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)32-4473-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.32.03

摘要 目的:研究泸州地区苗族人群细胞色素 P₄₅₀(CYP)2C19、三磷酸腺苷结合盒亚家族 B 成员 1(ABCB1)、CYP3A4 和 CYP3A5 的基因型和基因型频率。方法:采用抛掷硬币法选择四川省泸州地区无直接血缘关系的健康苗族受试者 54 例,采用反转录-聚合酶链反应法对其 CYP2C19、ABCB1、CYP3A4 和 CYP3A5 基因进行扩增,扩增产物经检测、测序后,采用 Chromas 2 软件对其基因型进行比对分析,并对不同性别受试者 CYP2C19、ABCB1、CYP3A4 和 CYP3A5 基因型频率进行比较。结果:54 例苗族受试者 CYP2C19 快代谢型(HomEM,*1*1 基因型)、中代谢型(HetEM,*1*2 或 *1*3 基因型)和慢代谢型(PM,*2*2、*2*3 或 *3*3 基因型)频率分别为 20.37%、61.11% 和 18.52%;ABCB1 CC、CT 和 TT 基因型频率分别为 29.63%、51.85% 和 18.52%;CYP3A4 GG、GA 和 AA 基因型频率分别为 38.89%、53.70% 和 7.41%;CYP3A5 TT、TC 和 CC 基因型频率分别为 81.48%、16.67% 和 1.85%;不同性别苗族受试者 CYP2C19、ABCB1、CYP3A4 和 CYP3A5 基因型频率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:苗族受试者中 CYP2C19 HetEM 型和 CYP3A4 G 等位基因携带者的比例较高,ABCB1 多态性位点的实变率较高,CYP3A5 多态性位点的突变率较低;性别对泸州地区苗族受试者 CYP2C19、ABCB1、CYP3A4 和 CYP3A5 基因多态性的分布并无明显影响。

关键词 基因多态性;反转录-聚合酶链反应法;苗族人群;泸州地区;CYP2C19;ABCB1;CYP3A4;CYP3A5

Genetic Polymorphism Analysis of CYP2C19, ABCB1, CYP3A4 and CYP3A5 in Miao Population from Luzhou

HU Gongli, WANG Guojun, YANG Ting, CHEN Zhu, YE Yun (Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the genotype and genetic frequency of cytochrome P₄₅₀ (CYP) 2C19, ATP-binding cassette subfamily B member 1 (ABCB1), CYP3A4 and CYP3A5 in Miao population from Luzhou. METHODS: A total of 54 Miao population healthy volunteers without direct sibship were randomly selected from Luzhou area in Sichuan province by coins toss. RT-PCR was used to amplify CYP2C19, ABCB1, CYP3A4 and CYP3A5. PCR products were detected and sequenced. Chromas 2 software was used to analyze the genotypes, and compare genetic frequency of CYP2C19, ABCB1, CYP3A4 and CYP3A5. RESULTS: For CYP2C19, the frequencies of HomEM (*1*1 genotype), HetEM (*1*2 or *1*3 genotype) and PM (*2*2, *2*3 or *3*3 genotype) were 20.37%, 61.11% and 18.52% in 54 Miao population volunteers. For ABCB1, the frequencies of CC, CT and TT genotype were 29.63%, 51.85% and 18.52%, respectively. For CYP3A4, the frequencies of GG, GA and AA genotype were 38.89%, 53.70% and 7.41%, respectively. For CYP3A5, the frequencies of TT, TC and CC genotype were 81.48%, 16.67% and 1.85%, respectively. There was no significant differences in genetic frequency of CYP2C19, ABCB1, CYP3A4 and CYP3A5 among Miao population volunteers with different gender ($P>0.05$). CONCLUSIONS: There are high percent about CYP2C19 HetEM and CYP3A5 G allele in Miao population, high mutation rate of ABCB1 polymorphic site, and low mutation rate of CYP3A5 polymorphic site. Gender have no significant effect on the polymorphism of CYP2C19, ABCB1, CYP3A4 and CYP3A5 in Miao population from Luzhou area.

KEYWORDS Genetic polymorphisms; RT-PCR; Miao population; Luzhou area; CYP2C19;ABCB1;CYP3A4;CYP3A5

药物代谢与疗效密切相关,影响药物代谢的因素较多,主要包括基因多态性(Gene polymorphism)、药物相互作用和饮食习惯等,其中基因多态性是其中非常重要的影响因素^[1]。细胞色素 P₄₅₀(CYP)酶系是肝脏中的主要代谢酶之一,包括 CYP2C19、CYP3A 等药物代谢酶。遗传学的改变使 CYP 酶表现出多态性,且具有明显的个体、种族或地域差异^[2]。CYP2C19 存在多种突变等位基因,*2、*3 是其主要突变体,这

2 种突变等位基因均可导致 CYP2C19 酶活性的降低或完全丧失^[3]。三磷酸腺苷结合盒亚家族 B 成员 1(ATP-binding cassette subfamily B member 1; ABCB1)rs1045642(C3435T)多态性位点 T 等位基因可直接影响 P 糖蛋白(P-gp)的表达,进而影响药物的药动学特征^[4]。CYP3A 主要由 CYP3A4 和 CYP3A5 同工酶组成,CYP3A4(rs2242480)易感单核多肽位点 IVS10+12G>A 可影响纤维蛋白原受体 GP II b/III a 的活性,携带 IVS10+12G>A 者该受体活性下降,对血小板聚集的抑制作用增强^[5];CYP3A5(rs3800959)多态性位点是调控 CYP3A5 表达水平的主要方式,同时也可影响其代谢酶的活性,最终导致其代谢底物的能力和速率发生不同程度的改变,是造成个体、种族差异的重要原因^[6]。

Δ 基金项目:泸州市科技计划项目(No.2013-S-48)

* 硕士研究生。研究方向:临床药理学。电话:0830-3165750。E-mail:807080229@qq.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药理学。电话:0830-3165750。E-mail:wanggj7532@163.com

我国是一个多民族国家,苗族人口逐年上升^[7-8]。目前,关于汉族人群CYP2C19基因多态性的研究报道较多,也有关于其ABCB1、CYP3A5基因多态性的相关报道^[9-11],但尚未见以苗族人群为研究对象的基因多态性研究。由于泸州地区苗族人口众多,分析该地区苗族人群CYP2C19、ABCB1、CYP3A4和CYP3A5基因多态性的分布情况具有较大的临床意义。本试验以泸州地区苗族人群为研究对象,探讨其CYP2C19*2、CYP2C19*3、ABCB1、CYP3A4和CYP3A5的基因多态性,为基因导向药物的给药方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用抛掷硬币法,选择四川省泸州地区无直接血缘关系的健康苗族人群,硬币正面朝上者则纳入研究,如有受试者拒绝参与应尽量说服。最终纳入苗族受试者54例,其中男性32例,女性22例,平均年龄(49.8±16.5)岁。本研究方案经医院

表1 CYP2C19*2、CYP2C19*3、ABCB1、CYP3A4和CYP3A5基因引物序列

Tab 1 Primer Sequences of CYP2C19*2、CYP2C19*3、ABCB1、CYP3A4 and CYP3A5

基因	引物序列		产物大小, bp
	正向	反向	
CYP2C19*2 ^[9]	5'-CAGAGCTTGGCATATTGTATC-3'	5'-AAATTGTTTCCAATCATTTAGCT-3'	321
CYP2C19*3 ^[9]	5'-GTAAACACACAAGTCAATG-3'	5'-ACTTCAGGGCTTGGTCAATA-3'	271
ABCB1 ^[10]	5'-TCAAAGTGTGCTGGTCTGT-3'	5'-ACAAGGAGGTCAGGTGATC-3'	452
CYP3A4 ^[11]	5'-TTCTTTCATCTAAACTGTG-3'	5'-ATCTTACGCTTCTGCCAGTA-3'	420
CYP3A5 ^[11]	5'-TTGTCCTTACAACACATACAC-3'	5'-TGTATCTTCTAATCACGGAC-3'	493

于空腹状态下,抽取各受试者肘部静脉血3 ml,按照基因组DNA提取试剂盒说明书操作,提取受试者的DNA,将产物放置于-20℃冰箱中冷冻保存,备用。

1.5 基因型检测

采用反转录-聚合酶链反应(Reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)法分别扩增血液样本中CYP2C19*2、CYP2C19*3、ABCB1、CYP3A4和CYP3A5基因。反应体系共50 μl,包括DNA产物6 μl,上、下游引物各1.5 μl,2×Taq PCR MasterMix 25 μl, ddH₂O 16 μl。扩增条件:94℃预变性3 min,94℃变性30 s,55℃退火30 s,72℃延伸1 min,72℃再延伸5 min,共进行35个循环。PCR产物经2%琼脂糖凝胶电泳检测,阳性产物由上海生工生物工程技术有限公司测序,并利用Chromas 2软件(<http://www.seekbio.com/Download>Show.asp?id=284>)对序列进行比对分析,确定其基因型。

1.6 代谢表型的定义^[12]

根据不同CYP2C19基因型将其代谢类型分为3类:*1*1基因型为681GG和636GG,属于快代谢型(HomEM);*1*2基因型为681GA和636GG,*1*3基因型为681GG和636GA,属于中代谢型(HetEM);*2*2基因型为681AA和636GG,*2*3基因型为681GA和636GA,*3*3基因型为681GG和636AA,属于慢代谢型(PM)。

1.7 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计、分析。采用 χ^2 检验判断多态性位点的基因型是否符合Hardy-Weinberg平衡(HWE), $P>0.05$ 为符合HWE;采用 χ^2 检验或Fisher's检验比较不同性别受试者各基因型频率的差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

医学伦理委员会批准,各受试者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 材料

PTC2150型聚合酶链反应(PCR)仪(美国MJ Research Inc公司);JM2250型电泳仪(北京宏康公司)。

基因组DNA提取试剂盒(批号:DP130227)、DNA Marker(批号:B1101A)均购自天根生化科技(北京)有限生物公司;2×Taq PCR MasterMix(批号:715676BD)、ddH₂O(批号:706767XD)均购自北京博迈德基因技术有限公司;2%琼脂糖凝胶购自上海生工生物工程技术服务有限公司,批号:142060。

1.3 引物设计与合成

参照文献[9-11]中CYP2C19*2、CYP2C19*3、ABCB1、CYP3A4和CYP3A5基因的特异性引物序列(见表1),由大连宝生物公司合成。

1.4 基因组DNA提取

2.1 PCR产物检测结果

以各受试者基因组DNA为模板,对其CYP2C19*2、CYP2C19*3、ABCB1、CYP3A4和CYP3A5基因进行特异性PCR扩增,产物经2%琼脂糖凝胶电泳后,均显示出清晰条带(见图1),提示扩增和测序的成功率均为100%。

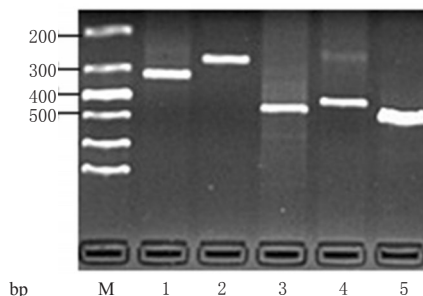


图1 CYP2C19*2、CYP2C19*3、ABCB1、CYP3A4和CYP3A5扩增产物电泳结果

M. DNA Marker; 1. CYP2C19*2扩增产物(321 bp); 2. CYP2C19*3扩增产物(271 bp); 3. ABCB1扩增产物(452 bp); 4. CYP3A4扩增产物(420 bp); 5. CYP3A5扩增产物(493 bp)

Fig 1 Electrophoresis for PCR products of CYP2C19*2, CYP2C19*3, ABCB1, CYP3A4 and CYP3A5

M. DNA marker; 1. the product of CYP2C19*2 (321 bp); 2. the product of CYP2C19*3 (271 bp); 3. the product of ABCB1 (452 bp); 4. the product of CYP3A4 (420 bp); 5. the product of CYP3A5 (493 bp)

2.2 HWE检验

χ^2 检验结果显示,CYP2C19、ABCB1、CYP3A4和CYP3A5基因型频率的观察值和理论值吻合度良好,其分布均符合HWE($P>0.05$),表明所选受试者具有良好的群体代表性。54例苗族受试者CYP2C19、ABCB1、CYP3A4和CYP3A5基因型

分布见表2。

表2 54例苗族受试者CYP2C19、ABCB1、CYP3A4和CPY3A5基因型分布[例(%)]

Tab 2 Distribution of CYP2C19, ABCB1, CYP3A4 and CYP3A5 genotype in 54 Miao population volunteers [case (%)]

基因	基因型	基因型频率		χ^2	P
		观察频率	理论频率		
CYP2C19	HomEM	11(20.37)	14.00(25.93)	2.68	0.10
	HetEM	33(61.11)	26.99(49.98)		
	PM	10(18.52)	13.00(24.07)		
ABCB1	CC	16(29.63)	16.67(30.87)	0.14	0.71
	CT	28(51.85)	26.67(49.39)		
	TT	10(18.52)	10.67(19.76)		
CYP3A4	GG	21(38.89)	23.34(43.22)	2.00	0.16
	GA	29(53.70)	24.32(45.04)		
	AA	4(7.41)	6.34(11.74)		
CYP3A5	TT	44(81.48)	43.56(80.67)	0.43	0.51
	TC	9(16.67)	9.88(18.30)		
	CC	1(1.85)	0.56(1.04)		

由表2可见,54例苗族受试者中CYP2C19、HetEM型和CYP3AG等经基因携带者的比例较高,ABCB1为态性位点的突变率较高,CYP3A4多态性位点的突变率较低。

2.3 不同性别苗族受试者CYP2C19、ABCB1、CYP3A4和CYP3A5基因型比较

54位苗族受试者CYP2C19 HomEM、HetEM、PM型频率分别为20.37%、61.11%、18.52%;ABCB1 CC、CT、TT基因型频率分别为29.63%、51.85%、18.52%;CYP3A4 GG、GA、AA基因型频率分别为38.89%、53.70%、7.41%;CYP3A5 TT、TC、CC基因型频率分别为81.48%、16.67%、1.85%,各基因型的男性和女性各基因型频率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。不同性别苗族受试者基因型频率比较见表3。

表3 不同性别苗族受试者基因型频率比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of genetic frequency among Miao population volunteers with different gender [case (%)]

基因	基因型	男性(n=32)	女性(n=22)	P
CYP2C19	HomEM	6(11.11)	5(9.26)	0.74
	HetEM	21(38.89)	12(22.22)	0.41
	PM	5(9.26)	5(9.26)	0.72
ABCB1	CC	9(16.67)	7(12.96)	0.77
	CT	16(29.63)	12(22.22)	0.74
	TT	7(12.96)	3(5.56)	0.50
CYP3A4	GG	12(22.22)	9(16.67)	0.80
	GA	18(33.33)	11(20.37)	0.06
	AA	2(3.70)	2(3.70)	0.30
CYP3A5	TT	27(50.00)	17(31.48)	0.72
	TC	4(7.41)	5(9.26)	0.46
	CC	1(1.85)	0(0)	1.00

3 讨论

我国是一个多民族国家,6次人口普查结果显示,我国苗族人口分别为215万(1953年)、278万(1964年)、503万(1982年)、739万(1990年)、894万人(2000年)和942万(2010年),呈逐年增长趋势;至2010年,苗族人口总数已跃居中国少数民族人口总数的第6位^[7-9]。泸州是一个多民族散杂居地区,全市

共有46个少数民族,少数民族人口7.22万人,其中苗族人口最多,为5.57万人,占泸州地区少数民族的绝大部分。各民族在遗传背景大致相似的情况下又各有民族特色,特殊的地理环境和生活习惯可能会导致苗族人群某些基因代谢类型发生改变^[13]。因此,研究其基因多态性分布情况,可为初步了解苗族人群药动学特征、开展个体化给药提供参考。

CYP2C19含490个氨基酸残基,CYP2C19*2(rs4244285,681G>A)变异,会导致翻译过程中产生1个异常的剪接位点,从而生成1个简短的无功能蛋白质;CYP2C19*3(rs4986893,636G>A)变异,会导致在此位置产生1个异常的终止密码子,最终合成无功能蛋白质^[9]。这2种无功能的蛋白质均可使经该酶代谢的药物在体内代谢受阻。因此,CYP2C19基因多态性的改变,使其呈现为HomEM、HetEM和PM等3种代谢型,最终影响药物在体内的代谢速率。本研究结果显示,CYP2C19 HomEM、HetEM和PM型频率分别为20.37%、61.11%和18.52%,表明在苗族受试者中,大部分为CYP2C19 HetEM型,存在少数HomEM型和PM型,这与我国汉族人群CYP2C19基因多态性分布的差异较大(汉族人群CYP2C19 HomEM、HetEM和PM型频率分别为46.67%、36.67%和16.67%)^[9]。提示当苗族患者使用经CYP2C19酶代谢的药物时,临床应重视个体化用药。

ABCB1基因位于人类7号染色体q21.1,包含28个外显子,片段大小在49~209个碱基对之间,转录得到的mRNA大小为4.5 kb^[14]。ABCB1基因C3435T基因多态性位点可通过改变密码子的选择和使用进而影响蛋白质折叠结构,该位点可通过密码子的替换调节翻译速度或节奏,最终导致P-gp局部的细微结构变化,进而影响其对各种调节分子或底物的亲和力^[10]。如:在使用氯沙坦治疗高血压时,携带ABCB1(C3435T)T等位基因的患者对氯沙坦有更好的应答效果^[15]。本研究结果显示,ABCB1基因CC、CT和TT基因型频率分别为29.63%、51.85%和18.52%,表明在苗族受试者中,ABCB1 C3435T多态位点存在较高的突变率,其代谢频率分布与汉族人群分布大致相同(汉族人群ABCB1 CC、CT和TT基因型频率分别为33.4%、44.8%和21.8%)^[10]。

CYP3A是CYP的主要亚家族,其重要成员有CYP3A4和CYP3A5。改变CYP3A表达水平的主要调控方式是基因多态性,通过影响其代谢酶活性,最终改变对底物的代谢能力和速率,是导致临床用药出现个体差异的重要因素^[16]。CYP3A4基因位于染色体7q21.3~22.1,全长27 kb,包含了13个外显子和12个内含子,且其活性受基因表达水平的调控。研究发现,CYP3A4(IVS10+12G>A)A等位基因可增加相关酶的活性,并增强相关药物代谢的敏感性^[11]。本研究结果显示,CYP3A4 GG、GA和AA基因型频率分别为38.89%、53.70%和7.41%,表明在苗族受试者中,CYP3A4基因大多属于GA基因型,与汉族人群CYP3A4的基因型分布存在较大差异(汉族人群CYP3A4 GG、GA和AA型的频率分别为58.00%、37.88%和4.12%)^[17]。提示当苗族患者使用以CYP3A4基因为导向的药物时,临床应特别注意药物代谢的差异,及时调整用药剂量。CYP3A5基因位于人类第7号染色体,全长31.8 kb,共编码502

个氨基酸。该基因在10%~97%的人群中表达,其活性占体内CYP3A总活性2%~60%,表达呈多态性,被认为是个体间CYP3A活性差异的最主要因素^[10]。本研究结果显示,CYP3A5 TT、TC和CC基因型频率分别为81.48%、16.67%和1.85%,表明绝大部分苗族受试者携带CYP3A5 T等位基因,与汉族人群CYP3A5基因型分布相似(汉族人群CYP3A5 TT、TC和CC基因型频率分别为73.38%、24.75%和1.87%)^[11]。

少数基因多态性分布与性别具有相关性,如:多巴胺D₃受体(DRD₃)基因Ser9Gly多态性与精神分裂症患者工作记忆障碍具有相关性,具体表现为:携带Ser纯合子者工作记忆较差,且女性人群中Ser纯合子的频率高于男性,是女性人群患精神分裂症的重要因素之一^[18]。本研究初步探讨了CYP2C19、ABCB1、CYP3A4和CYP3A5基因在不同性别苗族受试者中分布的差异。研究结果显示,性别对于泸州地区苗族人群CYP2C19、ABCB1、CYP3A4和CYP3A5基因型分布均无显著影响($P>0.05$),与刘杰等^[19]的研究结果相似。提示当苗族患者在使用以上述基因为导向的药物时,临床无需特别注意不同性别间的差异。

目前尚无苗族人群CYP2C19、ABCB1、CYP3A4和CYP3A5基因型和基因型频率的相关研究报道。本研究以无血缘关系的54例健康苗族受试者为对象,采用RT-PCR法对其CYP2C19、ABCB1、CYP3A4和CYP3A5基因进行扩增,扩增产物经检测、测序后,应用Chromas 2软件对其基因型进行比对分析,初步探讨苗族人群各基因型的分布情况。结果显示,泸州地区苗族受试者中CYP2C19 HetEM型和CYP3A4 G等位基携带者的比例较高,ABCB1多态性位点的突变率较高,CYP3A5多态性位点的突变率较低;性别对其CYP2C19、ABCB1、CYP3A4和CYP3A5基因多态性的分布无明显影响。但本研究受试验条件的限制,研究样本量有限,因此以上研究结果尚需扩大样本量进一步验证。

参考文献

[1] Hirota T, Eguchi S, Ieiri I. Impact of genetic polymorphisms in CYP2C9 and CYP2C19 on the pharmacokinetics of clinically used drugs[J]. *Drug Metab Pharmacokin*, 2013, 28(1):28.

[2] 徐俊丽,易福凌,刘永国,等. CYP2C19基因多态性与幽门螺杆菌阳性老年胃癌患者的关系研究[J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(4):356.

[3] 张爱玲,杨莉萍,胡欣. 亚洲健康人群CYP2C19等位基因发生率的合并分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(12):1431.

[4] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis[J]. *Lancet*, 2010, 376(9749):1312.

[5] He BX, Shi L, Qiu J, et al. A functional polymorphism in the CYP3A4 gene is associated with increased risk of cor-

onary heart disease in the Chinese Han population[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2011, 108(3):208.

[6] 唐青. CYP3A5基因多态性表达体系的构建及对药物代谢和效应的影响[D].长沙:中南大学,2013.

[7] 佚名. 苗族人口与分布[EB/OL]. (2010-10-08)[2016-08-08]. <http://old.12371.gov.cn/n81584c400.aspx>.

[8] 国家统计局. 2010年第六次全国人口普查主要数据的长报:第2号[S]. 2011-04-29.

[9] 李海蓬. CYP2C19基因多态性与氯吡格雷抵抗相关性研究[D].天津:天津医科大学,2013.

[10] 白净. ABCB1基因多态性与氯吡格雷抵抗的相关性研究[D].西安:第四军医大学,2012.

[11] 冯雪瑶. CYP3A4、CYP3A5基因单核苷酸多态性与氯吡格雷抵抗的相关性研究[D].大连:大连医科大学,2012.

[12] Tang HL, Li Y, Hu YF, et al. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of H.pylori infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e62162.

[13] 王晓琼,赵峻英,黄韻祝,等. 贵州省汉族、苗族、布依族载脂蛋白M基因rs707922位点多态性与血脂水平相关性研究[J]. *卫生职业教育*, 2013, 31(16):95.

[14] Rhodin A, Grönbladh A, Ginya H, et al. Combined analysis of circulating β -endorphin with gene polymorphisms in OPRM1, CACNA2D2 and ABCB1 reveals correlation with pain, opioid sensitivity and opioid-related side effects [J]. *Mol Brain*, 2013, doi:10.1186/1756-6606-6-8.

[15] Gökaş MT, Pepedil F, Karaca Ö, et al. Relationship between genetic polymorphisms of drug efflux transporter MDR1 (ABCB1) and response to losartan in hypertension patients[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(11):2460.

[16] 毛雪,沈芸. CYP3A4和CYP3A5基因多态性与糖皮质激素类药物代谢的研究进展[J]. *中国老年保健医学*, 2016, 14(1):74.

[17] Liu R, Zhou ZY, Chen YB, et al. Associations of CYP3A4, NR1H2, CYP2C19 and P2RY12 polymorphisms with clopidogrel resistance in Chinese patients with ischemic stroke [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(7):882.

[18] 于纪泽,孙晓晨,张秋梅,等. DRD3基因Ser9Gly多态性与不同性别精神分裂症患者工作记忆的关联研究[J]. *中国心理卫生杂志*, 2013, 27(5):362.

[19] 刘杰,周丽雅,李延青,等. 利用同一份胃黏膜标本进行幽门螺杆菌分离培养及CYP2C19基因多态性检测的研究[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2015, 35(3):179.

(收稿日期:2016-07-22 修回日期:2016-08-29)

(编辑:张元媛)