

SLC22A1 和 CYP3A5 基因多态性与伊马替尼治疗慢性髓性白血病疗效的相关性研究^Δ

邓伟*,朱生东,晁荣,董雪梅(甘肃省妇幼保健院小儿综合内科,兰州 730050)

中图分类号 R979.1;R733.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)15-2100-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.15.19

摘要 目的:评价 *SLC22A1*(*rs628031*、*rs683369*)和细胞色素 P₄₅₀(*CYP3A5*(*rs776746*)基因多态性与伊马替尼治疗慢性髓性白血病的相关性。方法:以“有机阴离子转运体”“细胞色素”“基因多态性”“伊马替尼”“慢性粒细胞白血病”及“*SLC22A1*”“*CYP3A5*”为中文检索词,以“*SLC22A1*”“*CYP3A5*”“Cytochrome”“Polymorphism”“Imatinib”“Chronic myeloid leukemia”为英文检索词,计算机检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中国知网学术总库、万方数据库、中文科技期刊数据库,收集符合纳入标准的 *SLC22A1*(*rs628031*、*rs683369*)和 *CYP3A5*(*rs776746*)基因多态性与伊马替尼治疗慢性髓性白血病疗效的病例对照研究,检索时限均为从建库起至2018年1月,由两位研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料和评价质量后,采用 Rev Man 5.3 软件对 *SLC22A1*(*rs628031*、*rs683369*)和 *CYP3A5*(*rs776746*)基因多态性与主要分子学反应率(MMR)、完全细胞遗传学反应率(CCyR)的关系进行 Meta 分析。结果:共纳入 13 项病例对照研究,合计 1 707 例患者。Meta 分析结果显示,*SLC22A1*(*rs628031*)GA+AA 基因型患者 MMR 显著低于 GG 基因型[OR=0.58, 95% CI(0.41, 0.83), *P*<0.01];*SLC22A1*(*rs683369*)CG+GG 基因型患者 MMR 显著低于 CC 基因型[OR=0.64, 95% CI(0.42, 0.96), *P*=0.03];*CYP3A5*(*rs776746*)AG+GG 基因型患者 CCyR 显著高于 AA 基因型[OR=2.43, 95% CI(1.12, 5.27), *P*=0.02]。结论:*SLC22A1* 和 *CYP3A5* 基因多态性可影响伊马替尼对慢性髓性白血病的治疗结局,二者可作为伊马替尼的潜在疗效预测指标。

关键词 伊马替尼;*SLC22A1* 基因多态性;*CYP3A5* 基因多态性;慢性髓性白血病;相关性研究

Study on the Relationship of *SLC22A1* and *CYP3A5* Gene Polymorphism with Therapeutic Efficacy of Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia

DENG Wei, ZHU Shengdong, CHAO Rong, DONG Xuemei (Dept. of Pediatric Internal Medicine, Gansu Maternal and Child Health Hospital, Lanzhou 730050, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the relationship of *SLC22A1*(*rs628031*, *rs683369*) and *CYP3A5*(*rs776746*) gene polymorphism with therapeutic efficacy of imatinib for chronic myeloid leukemia (CML). METHODS: Using “organic anion transporter” “cytochrome” “gene polymorphism” “imatinib” “chronic myeloid leukemia” “*SLC22A1*” “*CYP3A5*” as chinese retrieval words, “*SLC22A1*” “*CYP3A5*” “Polymorphism” “Polymorphism” “Imatinib” “Chronic myeloid leukemia” as english retrieval words, retrieved from PubMed, Embase, The Cochrane Library, CBM, CNKI, Wanfang database and VIP, case-control study on the relationship of *SLC22A1*(*rs628031*, *rs683369*) and *CYP3A5*(*rs776746*) gene polymorphism with therapeutic efficacy of imatinib for CML were collected from database establishment to Jan. 2018. After literature screening according to inclusion and exclusion criteria, data extraction and quality evaluation by two researchers, Meta-analysis was performed for the relationship of *SLC22A1*(*rs628031*, *rs683369*) and *CYP3A5*(*rs776746*) gene polymorphism with main molecules response (MMR) and complete cytogenetics response (CCyR) by using Rev Man 5.3 software. RESULTS: Totally 13 case-control studies were included, involving 1 707 patients. Meta-analysis showed that MMR of *SLC22A1*(*rs628031*) GA+AA genotype patients were significantly lower than that of GG genotype patients [OR=0.58, 95% CI(0.41, 0.83), *P*<0.01]. MMR of *SLC22A1*(*rs683369*) CG+GG genotype was significantly lower than CC genotype [OR=0.64, 95% CI(0.42, 0.96), *P*=0.03]. CCyR of *CYP3A5*(*rs776746*) AG+GG genotype was significantly higher than AA genotype [OR=2.43, 95% CI(1.12, 5.27), *P*=0.02]. CONCLUSIONS: *SLC22A1* and *CYP3A5* gene polymorphism can influence therapy outcome of imatinib for CML. Both can be used as a potential efficacy predictive indicator of imatinib.

KEYWORDS Imatinib; *SLC22A1* gene polymorphism; *CYP3A5* gene polymorphism; Chronic myeloid leukemia; Relationship study

^Δ 基金项目:甘肃省卫生行业科研计划项目(No.GSWKY-2015-20)

* 主治医师,硕士。研究方向:血液病。电话:0931-2231037。

E-mail:dwgsfyxxy2015@126.com

慢性髓性白血病(CML)是一种以携带 Ph 染色体、异常造血细胞克隆增殖为特点的恶性骨髓增殖性疾病, Bcr-Abl/Abl 融合基因是其发病的分子基础,该融合基因

编码的p210蛋白具有异常的酪氨酸激酶活性,在CML的发病中起着重要作用。酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼(Imatinib,IM)是目前治疗CML的一线药物^[1]。尽管IM疗效显著,但仍有部分患者对IM反应不佳。有机阴离子转运体(*SLC22A1*)属于溶质转运家族,广泛表达于肠黏膜上皮细胞、肝细胞、肾脏基底膜细胞中;细胞色素P₄₅₀(CYP)3A5是一类存在于肝脏、肠道中的单加氧酶,多位于细胞内质网上,二者在IM的吸收、摄取、代谢环节中起着重要作用^[2-3]。有研究发现,*SLC22A1*(rs628031、rs683369)和*CYP3A5*(rs776746)基因多态性可以影响肿瘤细胞内IM的利用率,进而影响其临床疗效,但尚无定论^[4]。本研究通过查询相关文献,旨在对*SLC22A1*(rs628031、rs683369)和*CYP3A5*(rs776746)基因多态性与IM治疗CML疗效的相关性进行研究,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、The Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中国知网学术总库、万方数据库和中文科技期刊数据库等,收集有关*SLC22A1*(rs628031、rs683369)和*CYP3A5*(rs776746)基因多态性与IM治疗CML疗效相关的研究。检索时限均为建库起至2018年1月。检索词采用主题词和自由词相结合的方式,中文检索词包括“有机阴离子转运体”“细胞色素”“基因多态性”“伊马替尼”“慢性粒细胞白血病”“*SLC22A1*”“*CYP3A5*”;英文检索词包括“*SLC22A1*”“*CYP3A5*”“Cytochrome”“Polymorphism”“Imatinib”“Chronic myeloid leukemia”。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究类型:国内外公开发表的关于*SLC22A1*(rs628031、rs683369)和*CYP3A5*(rs776746)基因多态性与IM治疗CML疗效的病例对照研究,语种限定为中文和英文;②研究对象:以世界卫生组织(WHO)标准诊断为CML的患者,性别不限,患者需经*SLC22A1*(rs628031、rs683369)和*CYP3A5*(rs776746)基因检测,检测方法不限,无心、肝、肾功能异常;③干预措施:患者均接受IM治疗;④能从原始文献或相关数据中提取或计算获得关于主要分子学反应率(MMR)、完全细胞遗传学反应率(CCyR)的比值比(OR)及95%置信区间(CI)。

1.2.2 结局指标 结局指标包括MMR和CCyR。

1.2.3 排除标准 ①重复报道、质量差、信息太少、具体数据描述不清及无法利用的文献;②每组基因型与对应结局指标缺失且联系作者仍无法获得的文献;③病例报道、摘要、评论、综述及Meta分析类文章;④对照组基因型频率不符合Hardy-Weinberg(HWE)平衡的文献。

1.3 资料提取与质量评价

由两名评价员独立提取纳入研究资料。(1)一般资料:第一作者、出版时间、国别;(2)研究特征:研究对象

的一般情况、干预措施、基因型检测方法、样本量、随访时间;然后对结果进行交叉核对,对有分歧而难以确定是否纳入的研究通过讨论或与第三位研究员协商确定。缺少的资料通过电话或信件与作者联系予以补充。按纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)标准,从研究对象的选择、组间可比性和暴露信息3个方面对文献质量进行评分,满分为9分,0~4分为低质量研究,5~9分为高质量研究^[5]。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3软件进行Meta分析。对纳入研究进行异质性分析,统计学异质性采用 χ^2 检验,对无异质性($P>0.05$, $I^2<50%$)的研究结果采用固定效应模型合并效应量,反之则采用随机效应模型。如研究间异质性太大,无法进行Meta分析时,则进行描述性分析。对亚洲人群进行亚组分析。运用倒漏斗图对文章的发表偏倚进行判断。

2 结果

2.1 检索结果与纳入研究的基本情况

初检文献473篇,剔除重复文献并通过阅读文题和摘要后纳入文献32篇,最后经过认真阅读全文,最终纳入符合标准的文献13篇^[6-18],共计1707例患者纳入本次Meta分析。文献筛选流程图见图1;纳入研究的基本情况见表1[表中CP:慢性期,AP:加速期,BC:急变期,NR:未报道;①:*SLC22A1*(rs628031),②:*SLC22A1*(rs683369),③:*CYP3A5*(rs776746)]。

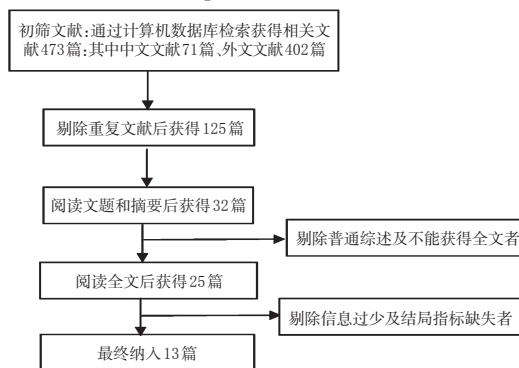


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

2.2 Meta分析结果

2.2.1 *SLC22A1*(rs628031) 7个研究^[6,7,9,12-14,18]报道了*SLC22A1*(rs628031)基因多态性与IM治疗CML疗效的相关性,采用随机效应模型进行数据合并。Meta分析结果显示,GA+AA基因型患者CCyR与GG基因型患者间差异无统计学意义[OR=0.80,95%CI(0.43,1.49), $P=0.49$];但MMR显著低于GG基因型患者[OR=0.58,95%CI(0.41,0.83), $P<0.01$]。*SLC22A1*(rs628031)基因多态性与CCyR和MMR的Meta分析森林图见图2。

2.2.2 *SLC22A1*(rs683369)与*CYP3A5*(rs776746) 4个研究^[6,10,12-13]报道了*SLC22A1*(rs683369)基因多态性与

表1 纳入研究的基本情况

Tab 1 General information of included studies

第一作者(发布年份)	国别	平均年龄,岁(范围)	n	CML分期	IM剂量	基因型	结局指标/评估时间,个月	CCyR(95%CI)	MMR(95%CI)	NOS评分
Takahashi N(2010) ^[6]	日本	57.8(20~81)	67	CP	400 mg/d(n=34) 300 mg/d(n=17) <300 mg/d(n=14) >400 mg/d(n=2)	①②③	MMR/12	NR	0.27(0.09, 0.78)	7
White DL(2010) ^[7]	澳大利亚	43(21~54)	136	CP	600 mg/d	①	MMR/24	NR	0.92(0.43, 1.96)	8
Seong SJ(2013) ^[8]	韩国	50(17~79)	82	CP	400 mg/d	③	CCyR/6 MMR/6	1.69(0.15, 19.78)	0.36(0.03, 4.27)	8
Grinfeld J(2013) ^[9]	英国	39(19~86)	158	CP	400 mg/d或800 mg/d	①②	CCyR/12 MMR/12	1.27(0.48, 3.37)	1.28(0.49, 3.34)	8
Angelini S(2013) ^[10]	美国	46(18~75)	189	CP	400 mg/d(n=53) 800 mg/d(n=136)	③	MMR/12	NR	0.53(0.28, 1.02)	7
Di Paolo A(2014) ^[11]	意大利	56(27~79)	60	CP	200 mg/d(n=3); 400 mg/d(n=54); 600 mg/d(n=3)	②	CCyR/12	NR	0.67(0.23, 1.92)	7
De Lima LT(2014) ^[12]	巴西	39(27~71)	118	CP	400 mg/d	①②	CCyR/18 MMR/18	0.57(0.27, 1.19)	0.49(0.23, 1.07)	6
Vaidya S(2015) ^[13]	印度	37(14~85)	164	CP	400 mg/d(n=57); 600 mg/d或800 mg/d(n=49)	①②③	CCyR/6 MMR/12	0.42(0.18, 0.97)	0.42(0.19, 0.95)	7
Francis J(2015) ^[14]	印度	40(18~47)	111	CP	400 mg/d	①	CCyR/12	1.62(0.64, 4.12)	NR	7
Adegbro BA(2016) ^[15]	尼日利亚	40(17~87)	110	CP	400 mg/d	③	CCyR/12 MMR/12	0.54(0.14, 2.01)	1.03(0.06, 17.06)	8
Maddin N(2016) ^[16]	马来西亚	30(25~61)	270	CP(n=220) AP(n=36) BC(n=14)	400 mg/d或600 mg/d	③	CCyR/12	5.05(2.78, 9.20)	NR	7
Harivenkatesh N(2017) ^[17]	印度	25(21~59)	173	CP	<400 mg/d(n=19) 400 mg/d(n=116) >400 mg/d(n=38)	③	CCyR/12 MMR/18~24	3.35(1.08, 10.43)	2.14(0.46, 10.01)	6
Ben Hassine I(2017) ^[18]	突尼斯	52(14~79)	69	CP(n=53) AP(n=16)	400 mg/d(n=53);600 mg/d或800 mg/d(n=16)	①	MMR/12	NR	0.48(0.18, 1.28)	8

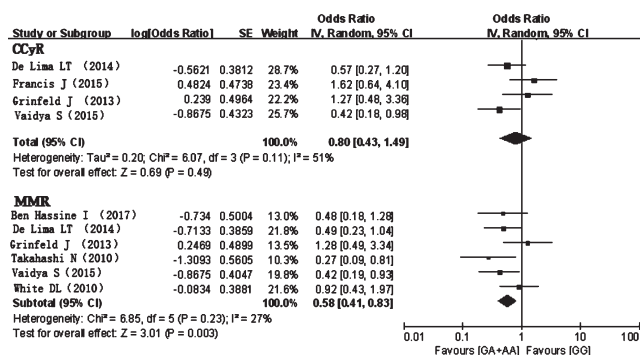


图2 SLC22A1 (rs628031) 基因多态性与 CCyR 和 MMR 的 Meta 分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the relationship of SLC22A1 (rs628031) gene polymorphism with CCyR and MMR

IM 治疗 CML 疗效的相关性,采用固定效应模型进行数据合并。Meta 分析结果显示,CG+GG 基因型患者 CCyR 与 CC 基因型患者间差异无统计学意义[OR=0.85, 95% CI(0.50, 1.46), P=0.56];但 MMR 显著低于 CC 基因型患者[OR=0.64, 95% CI(0.42, 0.96), P=0.03]。6 个研究^[6, 8, 10, 13, 15, 17]报道了 CYP3A5(rs776746) 基因多态性与 IM 治疗 CML 疗效的相关性,采用固定效应模型进行数据合并。Meta 分析结果显示,AG+GG 基因

型患者 CCyR 显著高于 AA 基因型患者[OR=2.43, 95% CI(1.12, 5.27), P=0.02];但 MMR 两者间差异无统计学意义[OR=1.85, 95% CI(0.94, 3.62), P=0.07]。SLC22A1 (rs683369) 与 CYP3A5 (rs776746) 基因多态性与 CCyR 和 MMR 的 Meta 分析结果见表 2。

表 2 SLC22A1 (rs683369) 与 CYP3A5 (rs776746) 基因多态性与 CCyR 和 MMR 的 Meta 分析结果

Tab 2 Meta-analysis of the relationship of SLC22A1 (rs683369) and CYP3A5 (rs776746) gene polymorphism with CCyR and MMR

基因	CCyR			MMR		
	n	OR(95%CI)	P	n	OR(95%CI)	P
SLC22A1(rs683369)	281	0.85(0.50, 1.46)	0.56	467	0.64(0.42, 0.96)	0.03
CYP3A5(rs776746)	706	2.43(1.12, 5.27)	0.02	625	1.85(0.94, 3.62)	0.07

2.2.3 亚组分析亚洲人群 CYP3A5(rs776746) 共有 3 个研究^[6, 8, 16]报道了亚洲人群 CYP3A5(rs776746) 基因多态性与 IM 治疗 CML 疗效的相关性,采用固定效应模型进行数据合并。Meta 分析结果显示,AG+GG 基因型患者 CCyR 显著高于 AA 基因型患者[OR=4.01, 95% CI(2.44, 6.58), P<0.01];但 MMR 两者间差异无统计学意义[OR=0.72, 95% CI(0.20, 2.58), P=0.61]。亚洲人群 CYP3A5(rs776746) 基因多态性与 CCyR 和 MMR 的 Meta 分析森林图见图 3。

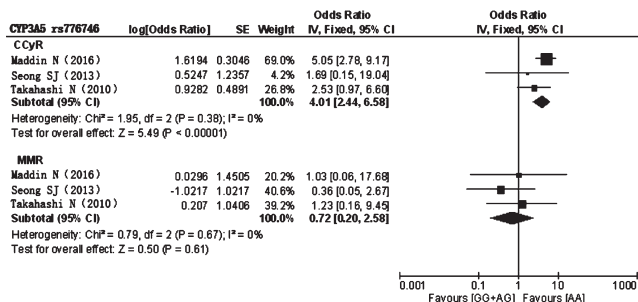


图3 亚洲人群CYP3A5(rs776746)基因多态性与CCyR和MMR的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the relationship of CYP3A5 (rs776746) gene polymorphism with CCyR and MMR in Asian

2.3 发表偏倚分析

以CCyR为指标,以OR为横坐标,SE(lgOR)为纵坐标绘制倒漏斗图,SLC22A1(rs628031)与CYP3A5(rs776746)基因多态性与CCyR和MMR的倒漏斗图见图4。

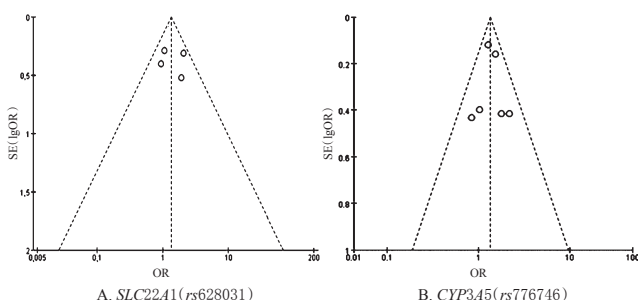


图4 SLC22A1(rs628031)与CYP3A5(rs776746)基因多态性与CCyR和MMR的倒漏斗图

Fig 4 Funnel plot of SLC22A1(rs628031) and CYP3A5 (rs776746) gene polymorphism with CCyR and MMR

由图4可见,各研究散点分布于基线两侧,分布基本对称,且所有散点均位于倒置漏斗的范围内,提示纳入研究存在发表偏倚的可能性低,结论可靠。

3 讨论

目前以IM为代表的酪氨酸激酶抑制剂已成为CML患者首选一线方案,但部分患者仍疗效不佳^[19]。Bcr-Abl/Abl融合基因激酶区突变是IM治疗CML治疗失败的原因之一,但也有部分患者并不存在已知的激酶区突变,这些患者治疗失败的原因不明,因此,寻找潜在的IM疗效预测指标一直是研究的焦点。Guilhot F等^[20]纳入476例CML-CP患者,IM剂量400 mg/d或800 mg/d,随访12个月发现,第29天IM浓度高于1 165 ng/mL的患者MMR与CCyR发生率显著增高,而且获得主要分子学反应的时间也显著缩短。Larson RA等^[21]纳入351例CML-CP患者,IM剂量400 mg/d,随访24个月发现,完全细胞遗传学反应的患者第29天IM浓度(909 ng/mL)显著高于未完全细胞遗传学反应的患者(757 ng/mL);

国内学者何瑛等^[22]也有类似报道。上述研究结果提示,IM药动学改变可能是IM治疗失败的原因之一,而药物基因组学的研究表明,个体遗传基因多态性可造成药物体内代谢差异,继而影响到IM治疗CML的疗效。

SLC22A1蛋白由556个氨基酸残基组成,其基因位于6q26,包含11个外显子与10个内含子,全长37 kb,主要负责转运内源性物质,外界毒素以及临床抗肿瘤药物等不同结构的小分子阳离子物质,在药物的体内代谢过程中发挥重要作用^[23]。本研究发现,SLC22A1(rs628031、rs683369)基因多态性与IM治疗CML疗效显著相关,其中SLC22A1(rs628031)GA+AA基因型患者MMR显著低于GG基因型患者;SLC22A1(rs683369)CG+GG基因型患者MMR亦显著低于CC基因型患者;造成这种差异的原因可能是上述基因多态性影响了SLC22A1蛋白的表达和功能,导致其编码的转运体功能降低甚至丧失,进而对IM底物的转运作用发生改变,最终导致IM治疗CML失败。CYP3A5是CYP的亚家族成员之一,主要存在于肝、小肠,催化多种内、外源物质的代谢,其表达受单核苷酸多态性导致的可选择性剪接的影响^[24]。CYP3A5(rs776746)属于CYP3A5基因上5号外显子346位密码子的非同义突变,其CYP3A5的功能活性异常,导致CML肿瘤细胞内IM浓度改变,继而影响IM治疗CML的疗效。本研究结果提示,CYP3A5(rs776746)AG+GG基因型患者CCyR显著低于AA基因型患者;进一步亚组分析发现,亚洲人群CYP3A5(rs776746)AG+GG基因型患者CCyR亦显著高于AA基因型患者,但MMR两者间差异无统计学意义。SLC22A1(rs628031、rs683369)因文献数据有限,未能进行亚洲人群的亚组分析。

本系统评价尚存在许多局限性,如SLC22A1和CYP3A5基因多态性存在种族、地区差异^[25],其与IM的疗效作用包括多方面因素的影响,如基因-基因和基因-环境等的交互作用,提示后续研究应关注这些方面;由于纳入文献受到来源、提供的信息量和控制混杂因素等客观因素的制约,在一定程度上对本研究的结论产生影响;IM剂量及疗效评估时间等。

综上所述,SLC22A1(rs628031、rs683369)和CYP3A5(rs776746)基因多态性与IM治疗CML的疗效密切相关,可作为潜在的IM疗效预测指标。在今后的研究中尚需进一步探索基因多态性在药物代谢-个体疗效差异中所起的作用,将有助于个体化CML的治疗,提高其治愈率。

参考文献

- [1] 祝文娟,尹大伟,李璐,等.国产甲磺酸伊马替尼片治疗慢性粒细胞白血病的临床观察[J].中国药房,2016,27(5):671-673.
- [2] 孙晨,奇锦峰,余文浩,等.10种肾毒性中药对小鼠肾脏有机阴离子转运体的影响[J].中国药房,2016,27(19):2673-2676.

- [3] 王若伦,叶晓光,叶丽卡,等.细胞色素 P₄₅₀3A5 基因多态性的研究进展[J].中国药房,2008,19(4):304-307.
- [4] GIANNOUDIS A, WANG L, JORGENSEN AL, et al. The hOCT1 SNPs M420del and M408V alter imatinib uptake and M420del modifies clinical outcome in imatinib-treated chronic myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2013, 121(4): 628-637.
- [5] 曾宪涛,刘慧,陈曦,等. Meta 分析系列之四:观察性研究的质量评价工具[J].中国循证心血管医学杂志,2012,4(4):297-299.
- [6] TAKAHASHI N, MIURA M, SCOTT SA, et al. Influence of CYP3A5 and drug transporter polymorphisms on imatinib trough concentration and clinical response among patients with chronic phase chronic myeloid leukemia[J]. *Hum Genet*, 2010, 55(11):731-737.
- [7] WHITE DL, SAUNDERS VA, DANG P, et al. OCT-1 activity measurement provides a superior imatinib response predictor than screening for single-nucleotide polymorphisms of OCT-1[J]. *Leukemia*, 2010, 24(11):1962-1965.
- [8] SEONG SJ, LIM M, SOHN SK, et al. Influence of enzyme and transporter polymorphisms on trough imatinib concentration and clinical response in chronic myeloid leukemia patients[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(3):756-760.
- [9] GRINFELD J, GERRARD G, ALIKIAN M, et al. A common novel splice variant of SLC22A1 (OCT1) is associated with impaired responses to imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(5):631-639.
- [10] ANGELINI S, SOVERINI S, RAVEGNINI G, et al. Association between imatinib transporters and metabolizing enzymes genotype and response in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients receiving imatinib therapy[J]. *Haematologica*, 2013, 98(2):193-200.
- [11] DI PAOLO A, POLILLO M, CAPECCHI M, et al. The c.480C>G polymorphism of hOCT1 influences imatinib clearance in patients affected by chronic myeloid leukemia [J]. *Pharmacogenomics J*, 2014, 14(4):328-335.
- [12] DE LIMA LT, VIVONA D, BUENO CT, et al. Reduced ABCG2 and increased SLC22A1 mRNA expression are associated with imatinib response in chronic myeloid leukemia[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(3):851.
- [13] VAIDYA S, GHOSH K, SHANMUKHAI AH C, et al. Genetic variations of hOCT1 gene and CYP3A4/A5 genes and their association with imatinib response in chronic myeloid leukemia[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.08.034.
- [14] FRANCIS J, DUBASHI B, SUNDARAM R, et al. Influence of Sokal, Hasford, EUTOS scores and pharmacogenetic factors on the complete cytogenetic response at 1 year in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(8):213.
- [15] ADEAGBO BA, BOLAJI OO, OLUGBADE TA, et al. Influence of CYP3A5*3 and ABCB1 C3435T on clinical outcomes and trough plasma concentrations of imatinib in Nigerians with chronic myeloid leukaemia[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2016, 41(5):546-551.
- [16] MADDIN N, HUSIN A, GAN SH, et al. Impact of CYP3A4*18 and CYP3A5*3 polymorphisms on imatinib mesylate response among chronic myeloid leukemia patients in malaysia[J]. *Oncol Ther*, 2016, 4(2):303-314.
- [17] HARIVENKATESH N, KUMAR L, BAKHSHI S, et al. Influence of MDR1 and CYP3A5 genetic polymorphisms on trough levels and therapeutic response of imatinib in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 120:138-145.
- [18] BEN HASSINE I, GHARBI H, SOLTANI I, et al. hOCT1 gene expression predict for optimal response to imatinib in tunisian patients with chronic myeloid leukemia[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(4):737-745.
- [19] 中华医学会血液学分会.中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南:2016年版[J].中华血液学杂志,2016,37(8):633-639.
- [20] GUILHOT F, HUGHES TP, CORTES J, et al. Plasma exposure of imatinib and its correlation with clinical response in the tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity trial[J]. *Haematologica*, 2012, 97(5):731-738.
- [21] LARSON RA, DRUKER BJ, GUILHOT F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a sub-analysis of the IRIS study[J]. *Blood*, 2008, 111(8):4022-4028.
- [22] 何瑛,糟秀梅,魏学花. MDR1 和 CYP3A5 基因多态性对伊马替尼治疗慢性骨髓性白血病预后的影响[J].南方医科大学学报,2018,38(1):34-41.
- [23] 崔雯,王宁,李建光,等.新疆维吾尔族男性人群 SLC22A1 基因 rs683369 位点基因多态性分布特征[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(1):71-73.
- [24] 祝伟伟,郭晨煜,张雷,等. CYP3A5(6986A>G)基因多态性与多西他赛不良反应的相关性[J].中国药房,2016,27(14):1929-1931.
- [25] 胡功利,王国俊,杨婷,等.泸州地区苗族人群 CYP2C19、ABCB1、CYP3A4 和 CYP3A5 基因多态性分析[J].中国药房,2016,27(32):4473-4476.

(收稿日期:2018-03-23 修回日期:2018-06-08)

(编辑:邹丽娟)