

UGT1A6、UGT1A9 基因多态性对汉族癫痫患者丙戊酸血药浓度的影响^Δ

林雪玉*,张燕青,林鹏锋,周凯琴,洪惠,费燕[#](解放军第175医院药学科,福建漳州 363000)

中图分类号 R971⁺.6;R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1013-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.02

摘要 目的:考察尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)1A6和1A9基因多态性对汉族癫痫患者丙戊酸血药浓度的影响。方法:选取2014年1月—2015年4月于我院门诊就诊的汉族癫痫患者107例,均使用丙戊酸单药治疗,治疗时间为3个月~6年。采用酶放大免疫法测定患者体内丙戊酸稳态血药浓度,采用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱法检测其UGT1A6(rs2070959、rs6759892)和UGT1A9(rs13418420、rs2741045、rs2741049、rs6731242、rs72551330)基因型,并考察基因多态性与丙戊酸标准化血药浓度(CDR)的相关性。结果:未检出UGT1A9 rs72551330突变型,其余6个位点基因型频率均符合Hardy-Weinberg平衡($P>0.05$)。UGT1A6 rs2070959、rs6759892突变基因携带(AG+GG或TG+GG型)者丙戊酸CDR值显著低于其野生纯合子携带(AA或TT型)者,差异均有统计学意义($P<0.05$);而携带UGT1A9 rs13418420、rs2741045、rs2741049和rs6731242野生纯合子和突变基因的患者丙戊酸CDR值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:汉族癫痫患者UGT1A6 rs2070959、rs6759892基因多态性与丙戊酸血药浓度有关,且UGT1A6 rs2070959、rs6759892突变基因携带者可能需要更高的丙戊酸剂量。

关键词 UGT1A6;UGT1A9;基因多态性;汉族;癫痫患者;丙戊酸;标准化血药浓度

Effects of UGT1A6 and UGT1A9 Gene Polymorphisms on Blood Concentration of Valproic Acid in Han Epileptic Patients

LIN Xueyu, ZHANG Yanqing, LIN Pengfeng, ZHOU Kaiqin, HONG Hui, FEI Yan (Dept. of Pharmacy, No.175 Hospital of PLA, Fujian Zhangzhou 363000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of UGT1A6 and UGT1A9 gene polymorphisms on blood concentration of valproic acid in Han epileptic patients. **METHODS:** Totally 107 Chinese Han epileptic patients were selected from outpatient department of our hospital during Jan. 2014-Apr. 2015. They were given valproic acid monotherapy treatment for 3 months to 6 years. The steady state concentration of valproic acid was detected by EMIT. UGT1A6 (rs2070959, rs6759892) and UGT1A9 (rs13418420, rs2741045, rs2741049, rs6731242, rs72551330) genotypes were detected by MALDI-TOF-MS. The correlation of gene polymorphism with concentration dose ratios (CDR) of valproic acid was investigated. **RESULTS:** UGT1A9 rs72551330 mutation had not been detected, and the frequency of genotypes in other 6 sites were all in line with Hardy-Weinberg balance ($P>0.05$). The CDR of valproic acid in patients with UGT1A6 rs2070959, rs6759892 mutation (AG+GG or TG+GG type) were significantly lower than those with wild homozygote (AA or TT type), with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in CDR of valproic acid among patients with UGT1A9 rs13418420, rs2741045, rs2741049 and rs6731242 wild homozygote and mutation ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** UGT1A6 rs2070959, rs6759892 gene polymorphisms of Han epileptic patients are associated with blood concentration of valproic acid, and the patients with UGT1A6 rs2070959, rs6759892 mutation need more dose of valproic acid.

KEYWORDS UGT1A6;UGT1A9; Gene polymorphism; Han nationality; Epileptic patients; Valproic acid; Concentration dose ratios

丙戊酸是临床上最常用的抗癫痫药物之一,广泛用于治疗失神性发作、强直-阵挛性发作、复杂部分性发作、青少年肌阵挛癫痫和Lennox-Gastaut综合征相关的癫痫发作^[1]。丙戊酸的治疗效果通常在血药浓度 $\geq 40 \mu\text{g/mL}$ 时才可观察到,而当血药浓度 $>100 \mu\text{g/mL}$ 时则可能会引起中毒^[2],故临床上需对丙戊酸的药浓度进

行监测,以指导或调整临床用药。且在相同的用法用量下,丙戊酸的药浓度及其药理作用存在很大的个体差异,可能与其相关药物代谢酶基因多态性有关^[3-6]。丙戊酸进入人体后,约各有40%~50%分别经尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(Uridine diphosphate glucuronosyl transferase, UGT)和线粒体 β -氧化代谢,约10%经肝脏细胞色素P₄₅₀酶(Cytochrome P₄₅₀, CYP)代谢。其中,由UGT酶催化完成的葡萄糖醛酸化反应是生物体内重要的II相代谢途径,是多种药物及内源性物质清除与解毒的机制:如丙戊酸通过UGT酶代谢成丙戊酸葡萄糖苷酸,随尿液大量

^Δ 基金项目:解放军第175医院青年苗圃基金资助项目(No.13Y015)

* 药师。研究方向:临床药理学。电话:0596-2975694。E-mail:linxy0103@yeah.net

[#] 通信作者,主管药师。研究方向:临床药理学。电话:0596-2975795。E-mail:feiyanyf@126.com

排出,这部分约占给药剂量的30%~70%,UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10和UGT2B7等酶均参与了丙戊酸的葡萄糖醛酸化过程^[7-9]。其中,UGT1A6和UGT1A9酶对底物葡萄糖醛酸化的个体差异可能对其药理作用和生理作用产生重要影响^[9]。基于此,本研究筛选了UGT1A6和UGT1A9中共7个单核苷酸多态性(Single-nucleotide polymorphism, SNP)位点,考察其对丙戊酸血药浓度的影响,以期确定相关SNP位点,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经发作史、脑电图和相关实验室检查确诊为癫痫者;(2)使用丙戊酸单药抗癫痫治疗;(3)无肝肾功能异常。排除标准:(1)依从性不佳,存在漏服或无规律服药等情况的患者;(2)联合使用其他抗癫痫药或可能对丙戊酸代谢、清除有影响的药物(如碳青霉烯类、西咪替丁等)者;(3)未达稳态血药浓度者;(4)妊娠期妇女;(5)重要脏器功能衰竭者。

1.2 研究对象

选取2014年1月—2015年4月于我院门诊就诊的汉族癫痫患者107例。其中,男性63例(58.9%),女性44例(41.1%);年龄1~75岁,平均年龄(30.0±19.0)岁;平均体质量(52.5±20.1)kg。收集、记录各患者的基本信息、用药情况、肝肾功能、药品不良反应和疾病控制等情况。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

所有患者均按医嘱规律使用丙戊酸单药治疗,治疗药物包括:丙戊酸钠缓释片[批准文号:国药准字H20010595,规格:0.5g(以丙戊酸钠计)、丙戊酸钠口服溶液[批准文号:国药准字H20041435,规格:300mL:12g]均购自赛诺菲(杭州)制药有限公司,丙戊酸钠片(湖南省湘中制药有限公司,批准文号:国药准字H43020874,规格:0.2g);日剂量为5.53~42.11mg/kg,平均日剂量为(17.68±5.53)mg/kg,分1~3次使用。治疗时间为3个月~6年。经单因素方差分析结果显示,服用不同剂型(缓释片、口服溶液和片剂)的患者体内血药浓度(以丙戊酸计)比较,差异均无统计学意义[(75.05±27.22)、(65.69±17.30)、(71.96±44.53)μg/mL, $F=1.005$, $P=0.370$],提示剂型的差异不会影响患者体内丙戊酸的药浓度。

1.4 样本采集与血药浓度测定

所有患者采集血样前,体内丙戊酸血药浓度均已达稳态(癫痫患者丙戊酸半衰期为11~20h,达稳态时间为3~4d)^[10]。于次日晨起服药前空腹采集静脉血2mL,置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,以离心半径8.6cm、转速4000r/min离心10min,取上层血浆200μL,使用Viva-E型全自动药物浓度分析仪(德国西门子公司)、采用酶放大免疫法(Enzyme-multiplied immunoassay test,

EMIT)检测丙戊酸血药浓度。为排除患者体质量、药物剂量对丙戊酸血药浓度的影响,血药浓度测定结果用标准化血药浓度(CDR)表示,即 $CDR[\mu\text{g}\cdot\text{kg}/(\text{mL}\cdot\text{mg})]=\text{丙戊酸血药浓度}/(\text{药物剂量}/\text{体质量})$ ^[11]。

1.5 基因型检测

取“1.4”项下经EDTA抗凝的全血样品250μL,采用DNA提取试剂盒(美国OMEGA公司)、按说明书方法提取全基因组DNA。使用MassARRAY Analyzer 4.0分析时间质谱阵列基因分析系统(美国Sequenom公司)、采用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)法检测各患者UGT1A6及UGT1A9的基因型。所有引物均由博森生物科技(北京)有限公司根据基因位点序列信息,采用Assay Designer 3.1软件进行设计合成(见表1)。PCR扩增反应体系(5μL)包括去离子水1.8μL、1.25×PCR Buffer 0.5μL、1.625mol/L氯化镁0.4μL、500mmol/L dNTP Mix 0.1μL、0.1mmol/L Primer Mix 1μL、5U/μL HotStar Taq 0.2μL和全基因组DNA 1μL。PCR反应条件:94℃预变性15min;94℃变性20s,56℃退火30s,72℃延伸60s,共45个循环;最后72℃再延伸3min。PCR扩增产物采用琼脂糖凝胶电泳进行鉴定。电泳条件:电压110V,电流75mA。40min后观察结果,要求PCR扩增产物为单一、清晰的条带。满足上述要求后,则进行虾碱性磷酸酶(Shrimp alkaline phosphatase, SAP)反应以去除游离的dNTP, SAP反应条件:37℃孵育40min,85℃失活5min。单碱基延伸反应体系(2μL)包括去离子水0.619μL、延伸引物混合物0.94μL、0.222×iPlex缓冲液0.2μL、1×iPlex终止混合物0.2μL和1×iPlex酶0.041μL。单碱基延伸反应条件:94℃预变性30s,94℃变性5s,以下步骤5个循环:52℃退火5s和80℃延伸5s,共40个循环;最后72℃延伸3min。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用配对 t 检验或单因素方差分析;计数资料以例或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 χ^2 检验分析患者基因型频率是否符合Hardy-Weinberg平衡。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因型与等位基因频率分布

在受试人群中,未检测到UGT1A9 rs72551330突变基因携带者,故未列入后续相关性分析。其余6个SNP的基因型频率均符合Hardy-Weinberg平衡($P>0.05$),表明研究资料具有群体代表性,详见表2。

2.2 不同基因型患者的基本情况比较

不同基因型患者性别、年龄、体质量和日剂量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

2.3 基因多态性与丙戊酸血药浓度的相关性分析

107例患者丙戊酸平均血药浓度为(72.72±27.70)μg/mL。UGT1A6 rs2070959、rs6759892突变基因携带

表 1 各候选基因 SNP 位点 PCR 引物序列
Tab 1 PCR primer sequence of genes in SNP site

基因	基因位点	引物	延伸引物
UGT1A6	rs2070959	正向:5'-ACGTTGGATGATCTGTGTACCTCTTCAGGG-3'	5'-GGGCTTCTGCTGAATG-3'
		反向:5'-ACGTTGGATGTGTAGCACCTGGGAATGTAG-3'	
	rs6759892	正向:5'-ACGTTGGATGTGCCCAAAAGTGCTAAGAAG-3'	5'-GCCTGCCTCCTTCGC-3'
		反向:5'-ACGTTGGATGTAACTCTTTCCAGGATGGC-3'	
UGT1A9	rs13418420	正向:5'-ACGTTGGATGCAGAAACAGTTGCTTAACAC-3'	5'-TTCTCTAGCTGACTTCATT-3'
		反向:5'-ACGTTGGATGTTCTTTTCTCTAGCTGAC-3'	
	rs2741045	正向:5'-ACGTTGGATGTTAGGAGTTAGGAGGTCAG-3'	5'-TAGAAGATGGCAACTCAT-3'
		反向:5'-ACGTTGGATGCTCTCTGTCCAGAGAAGATG-3'	
	rs2741049	正向:5'-ACGTTGGATGGTACTTTAGGTATATACAAT-3'	5'-CACAAAATAGGTGTGAGAATTT-3'
		反向:5'-ACGTTGGATGGAATATGTCCAGCCCAATAC-3'	
	rs6731242	正向:5'-ACGTTGGATGGCCAGCACACATAGAATTT-3'	5'-CAACTGTTTCTGTTATTGGTA-3'
		反向:5'-ACGTTGGATGGTGTAAAGCAACTGTTTCTG-3'	
rs72551330	正向:5'-ACGTTGGATGGACCTCATGGTGAACCCAGTG-3'	5'-TACTGGTAGTGCCCA-3'	
	反向:5'-ACGTTGGATGATGTGTGTCTGCTGCTG-3'		

表 2 107 例汉族癫痫患者 UGT1A6 和 UGT1A9 候选基因的基因型及频率分布[例(%)]

Tab 2 Genotype and frequency distribution of UGT1A6 and UGT1A9 gene in 107 Han epileptic patients [case(%)]

基因	位点	基因型分布			等位基因分布	
		野生纯合子	突变杂合子	突变纯合子	野生型	突变型
UGT1A6	rs2070959	78(72.9)	24(22.4)	5(4.7)	180(84.1)	34(15.9)
	rs6759892	76(71.0)	26(24.3)	5(4.7)	178(83.2)	36(16.8)
UGT1A9	rs13418420	20(18.7)	46(43.0)	41(38.3)	86(40.2)	128(59.8)
	rs2741045	102(95.3)	5(4.7)	0(0)	209(97.7)	5(2.3)
	rs2741049	39(36.5)	50(46.7)	18(16.8)	128(59.8)	86(40.2)
	rs6731242	85(79.4)	21(19.6)	1(1.0)	191(89.3)	23(10.7)
	rs72551330	107(100.0)	0(0)	0(0)	214(100.0)	0(0)

表 3 不同基因型汉族癫痫患者的基本情况比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of general condition of Han epileptic patients with different genotypes($\bar{x} \pm s$)

基因型	性别,例(%)		年龄,岁	体质量,kg	日剂量,mg/kg
	男(n=63)	女(n=44)			
UGT1A6 rs2070959					
AA(野生纯合子)	49(77.7)	29(65.9)	28.6±18.0	52.8±20.5	17.64±5.57
AG(突变杂合子)	12(19.1)	12(27.3)	37.8±21.2	52.9±17.2	17.67±2.39
GG(突变纯合子)	2(3.2)	3(6.8)	31.0±19.0	44.8±27.9	18.48±13.36
UGT1A6 rs6759892					
TT(野生纯合子)	48(76.2)	28(63.6)	29.1±18.0	53.4±20.5	17.51±5.58
TG(突变杂合子)	13(20.6)	13(29.6)	35.6±21.7	51.4±17.6	18.04±2.65
GG(突变纯合子)	2(3.2)	3(6.8)	31.0±19.0	44.8±27.9	18.48±13.36
UGT1A9 rs13418420					
TT(野生纯合子)	10(15.9)	10(22.7)	28.2±15.4	50.9±18.3	18.54±7.11
TC(突变杂合子)	25(39.7)	21(47.7)	33.0±20.4	55.0±20.1	17.05±4.60
CC(突变纯合子)	28(44.4)	13(29.6)	27.5±19.0	50.4±21.0	17.98±5.67
UGT1A9 rs2741045					
CC(野生纯合子)	59(93.7)	43(97.7)	29.8±18.7	52.6±19.8	17.75±5.62
CT(突变杂合子)	4(6.3)	1(2.3)	34.4±26.0	49.9±27.4	16.26±2.91
UGT1A9 rs2741049					
TT(野生纯合子)	27(42.9)	12(27.3)	28.2±18.5	53.1±20.6	17.77±5.73
TC(突变杂合子)	28(44.4)	22(50.0)	32.6±19.9	52.5±19.8	17.50±4.66
CC(突变纯合子)	8(12.7)	10(22.7)	26.9±17.8	51.2±20.6	18.00±7.36
UGT1A9 rs6731242					
TT(野生纯合子)	54(85.7)	31(70.5)	30.6±19.7	52.2±20.0	17.73±5.76
TG(突变杂合子)	8(12.7)	13(29.5)	28.1±16.7	53.6±21.3	17.51±4.71
GG(突变纯合子)	1(1.6)	0(0)	18.0	56.0	17.86

(AG+GG 或 TG+GG 型)者丙戊酸 CDR 值显著低于野生纯合子携带(AA 或 TT 型)者,差异均有统计学意义(P 分别为 0.006 和 0.003);而携带 UGT1A9 rs13418420、rs2741045、rs2741049 和 rs6731242 野生纯合子和突变基因的患者丙戊酸 CDR 值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表 4。

表 4 107 例汉族癫痫患者 UGT1A6 和 UGT1A9 基因多态性、稳态血药浓度及 CDR 值($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 UGT1A6 and UGT1A9 gene polymorphisms, steady-state blood concentration and concentration dose ratios of valproic acid in 107 Han epileptic patients($\bar{x} \pm s$)

基因型	例(%)	血药浓度,μg/mL	CDR,μg·kg/(mL·mg)
UGT1A6 rs2070959			
AA	78(72.9)	75.86±29.02	4.45±1.31
AG+GG	29(27.1)	64.29±22.07	3.68±1.14*
UGT1A6 rs6759892			
TT	76(71.0)	75.93±29.35	4.48±1.31
TG+GG	31(29.0)	64.86±21.61	3.65±1.11*
UGT1A9 rs13418420			
TT	20(18.7)	71.65±26.79	3.99±1.27
TC+CC	87(81.3)	72.97±28.05	4.30±1.32
UGT1A9 rs2741045			
CC	102(95.3)	73.62±28.02	4.28±1.32
CT	5(4.7)	54.40±8.16	3.44±0.84
UGT1A9 rs2741049			
TT	39(36.5)	76.71±29.19	4.52±1.36
TC+CC	68(63.5)	70.44±26.76	4.08±1.26
UGT1A9 rs6731242			
TT	85(79.4)	70.70±26.39	4.13±1.28
TG+GG	22(20.6)	80.56±31.71	4.67±1.37

注:与野生纯合子携带者比较,* $P<0.05$

Note:vs. patients with wild type homozygote,* $P<0.05$

3 讨论

UGT 酶是体内 II 相代谢的关键酶,催化尿苷二磷酸葡萄糖醛酸的葡萄糖醛酸基团转移到各种内源性及外源性化合物上,使其极性增加,易于随尿与胆汁排出体外^[12]。能进行葡萄糖醛酸结合反应的化合物一般具有如下官能团:羧基(丙戊酸盐)、伯仲叔胺基(米帕明)、酚羟基和脂肪

族的醇羟基(β -雌二醇)等。UGT酶除了参与外源性药物的代谢,同时也参与了许多内源性物质如胆红素、短链脂肪酸、胆汁酸和脂溶性维生素等的代谢,是机体的一个重要解毒途径。编码UGT酶的基因有2个家族(*UGT1*、*UGT2*)、3个亚家族(*UGT1A*、*UGT2A*和*UGT2B*)。其中,*UGT1A*基因簇位于染色体2q37,全长200 kb,是UGT基因家族中非常重要的成员,共编码UGT1A6和UGT1A9在内的9种UGT1A蛋白。*UGT1A6*和*UGT1A9*基因在人肝组织中高表达^[13],在药物和外源性物质的代谢中发挥重要作用,且与丙戊酸葡萄糖醛酸化相关^[14-15]。*UGT1A6*中rs6759892、rs2070959在我国人群中的突变频率较高,且其多态性可能影响丙戊酸的血药浓度^[16]。目前,*UGT1A9*基因中研究较多的SNP位点包括rs13418420、rs2741045、rs2741049、rs6731242和rs72551330等。其中,rs72551330位于第1外显子区,Pazik J等^[17]报道rs72551330的基因突变对使用霉酚酸的肾移植患者肾小球滤过率有影响。但*UGT1A9*第1外显子的突变均为罕见突变^[18],这与本研究中rs72551330在入选人群中未检测到突变的结论相一致。因此,研究焦点主要集中在启动子和第1内含子区的突变:rs2741049是位于第1内含子区的突变位点;rs13418420、rs2741045、rs6731242皆位于启动子区,且HapMap数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/tools/1000genomes>)提示其在我国汉族人群中突变率相对较高。有研究采用生物信息学方法,筛选出包括*UGT1A9* rs2741049及rs6731242在内的多个影响丙戊酸个体差异的SNP位点^[9]。目前,国内尚无*UGT1A9*基因多态性与丙戊酸血药浓度相关性研究报告,而*UGT1A6* rs6759892、rs2070959对丙戊酸血药浓度的影响也尚无定论。故本研究对上述7个SNP位点进行检验,以期进一步验证及筛选出与丙戊酸血药浓度相关的基因位点。

本研究中107例汉族癫痫患者的*UGT1A6* rs2070959、rs6759892和*UGT1A9* rs13418420、rs2741045、rs2741049、rs6731242、rs72551330等位基因频率与HapMap数据库中我国汉族人群的数据相近。*UGT1A6* rs2070959、rs6759892的多态性对丙戊酸的CDR值具有显著影响($P < 0.05$),且*UGT1A6* rs2070959、rs6759892的突变型可能需要更高的丙戊酸剂量。可能与*UGT1A6* rs2070959、rs6759892基因突变导致UGT1A6酶活性增强,促进丙戊酸从体内清除有关,因而突变型患者需要更高的剂量以达到目标血药浓度,与已有文献^[9,20]的结果基本一致,但与王艳等^[21]报道的rs2070959基因多态性与丙戊酸的血药浓度无显著相关性不符,造成差异的原因可能为:一方面本研究样本量较小,需扩大样本对比研究加以验证;另一方面丙戊酸代谢消除过程较为复杂,受多种代谢酶和其他非遗传因素如饮食习惯等的影响。

剂量优化在药物治疗中具有重要作用。本研究前期使用问卷的形式收集患者资料,剔除联用其他抗癫痫

药或可能影响丙戊酸血药浓度的药物的患者,最终入选使用丙戊酸单药治疗的汉族癫痫患者107例。根据随访情况及复诊时剩余药品数量确认患者的用药依从性。经方差分析,不同剂型间丙戊酸血药浓度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),基本可排除剂型对丙戊酸血药浓度的影响。丙戊酸血药浓度受患者联合用药、依从性和遗传因素等影响。而遗传因素作为用药个体差异的关键因素,探讨基因多态性对丙戊酸血药浓度的影响不仅关系到剂量优化,而且有利于实现丙戊酸的个体化治疗。本研究共纳入7个候选SNP位点,其中*UGT1A9* rs72551330在入选的人群中未检测到突变,目前暂未发现*UGT1A9* rs13418420、rs2741045、rs2741049和rs6731242基因突变对丙戊酸血药浓度存在显著影响,而*UGT1A6* rs2070959、rs6759892基因突变可能降低丙戊酸血药浓度。*UGT1A6*基因多态性对丙戊酸血药浓度的影响也许能部分解释丙戊酸治疗中的个体化差异,并将其用于丙戊酸剂量的优化。

本研究初步探讨了汉族癫痫患者*UGT1A6*和*UGT1A9*基因共7个SNP位点对丙戊酸血药浓度的影响,其中*UGT1A6* rs2070959、rs6759892基因多态性与丙戊酸血药浓度相关。但由于本研究样本量有限,仍需扩大样本量进一步评估结果。

参考文献

- [1] Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, et al. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2010, doi: 10.1155/2010/479364.
- [2] Dasgupta A. 药物监测方法:治疗性用药与药物滥用[M]. 陆林,译.北京:人民卫生出版社,2011:13.
- [3] Tan L, Yu JT, Sun YP, et al. The influence of cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010, 112(4):320-323.
- [4] 孙妍萍,谭兰,王雁,等.尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A6基因多态性对丙戊酸钠代谢的影响[J].中华医学杂志,2007,87(29):2033-2035.
- [5] Chu XM, Zhang LF, Wang GJ, et al. Influence of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms on valproic acid pharmacokinetics in Chinese epilepsy patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(10):1395-1401.
- [6] Jiang D, Bai X, Zhang Q, et al. Effects of CYP2C19 and CYP2C9 genotypes on pharmacokinetic variability of valproic acid in Chinese epileptic patients: nonlinear mixed-effect modeling[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(12):1187-1193.
- [7] Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23(4):236-241.
- [8] Argikar UA, Rimmel RP. Effect of aging on glucuronidation of valproic acid in human liver microsomes and the role of UDP-glucuronosyltransferase UGT1A4, UGT1A8,

我国精准医学概念的循证研究

吴斌^{1*}, 占美¹, 徐珽^{1#}, 胡巧芝², 田方圆²(1.四川大学华西医院药剂科, 成都 610041; 2.四川大学华西药学院, 成都 610041)

中图分类号 R44;R45 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1017-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.03

摘要 目的:了解我国精准医学的概念及内容,为我国精准医学的发展提供参考。方法:采用循证评价方法,以“精准医学”“精准医疗”“precision medicine”为检索词检索中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库、中文科技期刊数据库、PubMed和Ovid EMBASE数据库截至2015年11月17日的所有文献,提取研究者(第一作者或通信作者单位隶属于我国)、研究内容和精准医学概念等相关信息,汇总和分析基于我国国情的精准医学概念及内容,并比较精准医学和个体化医学的异同。结果:共纳入相关文献54篇,大多发表于2015年(51篇),且主要来自于医院(28篇)和高校(14篇);以概念介绍的文献最多(23篇),其次为疾病精准诊疗(19篇)和精准医学相关技术(7篇);共39篇文献给出了精准医学的具体概念。除美国精准医学强调的遗传学信息外,我国精准医学还包括了疾病诊断、治疗相关技术以及临床应用等内容。个体化医学与精准医学概念存在重叠,但后者强调疾病的分类诊断,更具可操作性。结论:我国精准医学的广义概念是基于患者个体遗传学信息,综合各种疾病诊疗技术和影响因素,进行疾病精准分类和诊断,以实现个性化精准干预的学科,具有重点关注、全面发展的特点。

关键词 精准医学;概念;个体化医学;循证医学

Evidence-based Research on the Chinese Precision Medicine Concept

WU Bin¹, ZHAN Mei¹, XU Ting¹, HU Qiaozhi², TIAN Fangyuan²(1. Dept. of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

- and UGT1A10[J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(1): 229-236.
- [9] Hung CC, Ho JL, Chang WL, et al. Association of genetic variants in six candidate genes with valproic acid therapy optimization[J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(8): 1107-1117.
- [10] Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present, and future[J]. *CNS Drug Rev*, 2003, 9(2):199-216.
- [11] Ma HY, Zhang T, Gong ZJ, et al. Effect of UGT2B7 genetic variants on serum valproic acid concentration[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban)*, 2013, 38(8): 766-772.
- [12] Tukey RH, Strassburg CP. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2000, 40:581-616.
- [13] 石淑亚, 王连生. II相代谢及其酶的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2014, 19(1):82-89.
- [14] Miners JO, Mackenzie PI, Knights KM. The prediction of drug-glucuronidation parameters in humans: UDP-glucuronosyltransferase enzyme-selective substrate and inhibitor probes for reaction phenotyping and in vitro-in vivo extrapolation of drug clearance and drug-drug interaction potential[J]. *Drug Metab Rev*, 2010, 42(1):196-208.
- [15] Ethell BT, Anderson GD, Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases[J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 65(9):1441-1449.
- [16] Guo Y, Hu C, He X, et al. Effects of UGT1A6, UGT2B7, and CYP2C9 genotypes on plasma concentrations of valproic acid in Chinese children with epilepsy[J]. *Drug Metab Pharmacokin*, 2012, 27(5):536-542.
- [17] Pazik J, Ołdak M, Dąbrowski M, et al. Association of UDP-glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) gene polymorphism with kidney allograft function[J]. *Ann Transplant*, 2011, 16(4):69-73.
- [18] 郭栋, 庞良芳, 周宏灏. UGT酶的遗传药理学研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(13):1188-1193.
- [19] 谢吉科, 姜德春. 采用生物信息学方法研究影响癫痫患者丙戊酸个体差异的基因多态性位点[J]. *中国药学杂志*, 2013, 48(7):541-545.
- [20] 金蕾, 杨丽杰, 马满玲. 汉族癫痫患者UGT1A6基因多态性对丙戊酸血药浓度的影响[J]. *中国药师*, 2013, 16(6):802-804.
- [21] 王艳, 高丽, 刘艳萍, 等. 河南汉族癫痫儿童UGT1A6 A541G基因多态性与丙戊酸血药浓度相关性研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2010, 12(6):429-432.

*主管药师, 硕士。研究方向:循证药理学、临床药理学。电话:028-85422965。E-mail: binw83@qq.com

#通信作者:主任药师, 博士。研究方向:医院药理学、临床药理学。电话:028-85422965。E-mail: tingx2009@163.com

(收稿日期:2016-03-30 修回日期:2016-12-16)
(编辑:张元媛)