

CYP2C19 基因多态性对临床常见药物代谢的影响

莫延红 牛璇 张兆辉

【中图分类号】 R741.05 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)04-0499-09
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.04.034

CYP2C19 酶是细胞色素 CYP450(Cytochrome P-450)酶系的重要同工酶,参与多种药物的代谢。临床实践表明,患有同样疾病的个体在服用相同药物之后药物疗效可存在较大差异,其原因可能与 CYP2C19 基因的多态性有关。但目前研究 CYP2C19 基因多态性与药物代谢之间的系统性综述还较少。本研究系统性地综述了 CYP2C19 基因多态性对抗血小板聚集药物、抗癫痫药物、质子泵抑制剂等药物代谢的影响以及 CYP2C19 基因多态性对药物与药物之间相互作用的影响。

细胞色素 P450(cytochromeP450,CYP450)是人体内重要的代谢限速酶,参与多种药物代谢。许多 CYP450 酶在其表达和功能方面表现出相当大的个体差异,这是由遗传因素、非遗传宿主因素(如性别、年龄、病理生理条件、环境因素如饮食、烟草烟雾、药物摄入量)等综合决定的^[1],还可能和药物本身代谢途径的差异有关。而其中 CYP2C19 酶是细胞色素 P450 酶系的重要组成部分^[2]。CYP2C19 基因多态性构成了酶活性差异的基础。根据药物代谢的能力不同,通常将临床上分为以下几种表型,即弱/慢代谢型(Poor metabolizer, PM)、中间代谢型(Intermediate metabolizer, IM)、正常代谢型(Normal metabolizer, NM)、快代谢型(Rapid metabolizer, RM)和超快代谢型(Ultrarapid metabolizer, UM)^[3]。本研究主要对 CYP2C19 基因多态性及其代谢相关的几种不同药物进行综述。

1 CYP2C19 基因多态性

CYP2C19 酶又称 S-美芬妥英羟化酶,最早是 1993 年在 S-美芬妥英羟化代谢的研究中被发现的^[4],此酶具有高度的多态性。CYP2C19 酶的编码基因为 CYP2C19 基因,位于人类第 10 号染色体的 q 24.1-q 24.3^[5],目前已鉴定出至少 35 种 CYP2C19 的(* 1B 至 * 28)突变体以及亚突变体^[6]。表 1 列出了基于基因表型的测定和相关代谢者表型的几种 CYP2C19 单倍型/双倍型以及分布。CYP2C19 * 1 代表野生型等位基因,携带此两个等位基因编码的被认为 NM^[7]。研究表明 * 2 是最常见的非功能性等位基因^[8],具有单个非功能性等位基因(例如 * 2 或 * 3)编码的是 IM^[9]。其他不太常见的非功能性等位基因有 * 4, * 5, * 6, * 7 和 * 8, * 17 等位基因等。CYP2C19 * 17 与酶活性增加有

关^[5],具有 2 个增加功能的等位基因拷贝(即 * 17)编码为 UM,但非功能性等位基因和 * 17 等位基因暂时归类为 IM 表型,数据表明 * 17 等位基因活性增加不足以克服用非功能性等位基因降低的酶活性^[8]。

CYP2C19 基因有种族以及地区的差异性(表 1)。总体来讲,与白人和黑人相比,亚洲人的 PM 和 IM 表型更常见。但与其他种族群体相比,亚洲人中为 RM 或 UM 表型的人群要少得多^[10]。此外,相比于英国人,CYP2C19 * 2 在芬兰人群中更常见。与亚洲种族的英国居民相比,南亚人携带 CYP2C19 * 17 的频率较低,但 CYP2C19 * 2 的频率相对较高^[11]。中国人群中 * 2 和/或 * 3 中非常普遍,并且与血小板高反应性相关^[12]。有 25%~30% 的白人、黑人和超过 50% 的亚洲人都具有 * 2 等位基因^[13-14]。在高加索人和黑人中 CYP2C19 * 17(UM 携带者)的频率为 16%~21%,但在亚洲人中则为罕见(3%~6%)^[5-6]。Wu 等人首次系统分析了整个中国人群的基因型组合和功能组合,同时也提出了在中国大陆的 4 个地理区域(上海、西安、沈阳、汕头)的 CYP2C19 的 EM 和 PM 显著不同($P<0.05$),而且关于常见 CYP 基因的组合同等位基因和功能组合的概况的数据可以为个体化治疗背景下药物功效的系统药物基因组学的评估提供了基础^[15](表 1)。

表 1 CYP2C19 基因的种族以及地区的差异性(%)

CYP2C19 基因型	表型	频率		
		亚洲人	白人	黑人
* 1/ * 1	NM	23~45	42	39
* 1/ * 2, * 1/ * 3	IM	50	27	32
* 1/ * 17	RM	2~16	27	24
* 17/ * 17	UM	3~6	5	16~21
* 2/ * 2, * 2/ * 3 * 3/ * 3 以及其他非功能性等位基因	PM	12~15	3	4

注:弱/慢代谢型(PM)、中间代谢型(IM)、正常代谢型(NM)、快代谢型(RM)和超快代谢型(UM)

2 CYP2C19 基因多态性对药物代谢的影响

2.1 抗血小板聚集药物

表 2 列出了常见抗血小板聚集作用药物以及药物与 CYP450 酶系之间的相关性。氯吡格雷为一种噻吩吡啶类前体药物,通过肝脏代谢在十二指肠吸收,最终代谢产物(主要是在 CYP2C19 酶参与下通过 2 次连续的氧化过程产生的)选择性地抑制二磷酸腺苷(ADP)来达到抑制血小板聚集作用^[16-18](表 2)。也说明氯吡格雷的疗效可以通过参与其

基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81671051)资助
作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[莫延红 牛璇 张兆辉(通信作者)]

表 2 常见药物与 CYP450 酶之间关系

药物		参与药物代谢的 CYP450 酶系
抗血小板聚集药物	噻氯匹定	2C19/2B6
	氯吡格雷	第一步:2C19 (44. 9%)/1A2 (35. 8%) /2B6 (19. 4%);第二步:3A4 (39. 8%)/2C19 (20. 6%) /2C9 (6. 76%)/2B6 (32. 9%)
抗癫痫药物	普拉格雷	第一步:无需 CYP450 催化;第二步:3A4/2C19/2C9/2B6
	替格瑞洛	不需要肝酶参与,不经过肝脏代谢
	卡马西平	3A4/A5/1A2、2A6/C8/D6/C19、UGT1A6、UBG2B 催化
	丙戊酸	50%由 UGT 催化为无活性产物,10%由 2C19/2C/2A6 催化
	苯妥英钠	2C19(10-30%)/2C9、UGT
	苯巴比妥	2C19/2C9
	扑痫酮	2C19/2C9
	托吡酯	80%由肾脏排泄,其余由 CYP2C9/2C19 参与排泄
抗抑郁药物	阿米替林	2C19
	西酞普兰	2C19, 3A4/5
	舍曲林	3A4/5
	奥氮平	1A2,2D6
	利培酮	2D6/3A4/5
	文拉法辛	2D6,3A4/5
	伏立康唑	2C9/C19、P3A4
抗真菌药物	伊曲康唑	2C9/C19、P3A4
	酮康唑	3A4
其他药物	乙炔雌二醇	2C9, 3A4/5,1A2/2C19
	黄体酮	2C9, 2C19, 3A4/5
	地西泮	3A4/5, 2C19

注:葡糖醛酸基转移酶(UGT)

代谢的 CYP2C19 基因多态性来影响氯吡格雷代谢,故而影响其抗血小板聚集活性^[18-19]。有研究指出,给予相同剂量的氯吡格雷,在不同表型患者中通过检测血浆药物代谢浓度发现,PM 携带者和 IM 携带者的氯吡格雷活性硫醇代谢物浓度显著减低;与健康志愿者及没有携带非功能性等位基因的志愿者相比,给予 300 mg/75 mg 剂量的氯吡格雷,非功能性等位基因携带者的体内活性代谢物浓度大约低 30%^[20],使得其血小板抑制作用减弱,最终主要不良心血管事件(包括支架内血栓形成)发生率增高^[5,20]。

Momary 等人证实 CYP2C19 * 1/ * 1 受试者在氯吡格雷治疗后血小板聚集减少最多,并且具有 2 个功能丧失等位基因的受试者血小板聚集减少最少^[19]。多项研究指出,在使用氯吡格雷治疗中携带功能丧失等位基因 CYP2C19 * 2、* 3 会增加经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous coronary interventions,PCI)后支架内血栓形成(Stent thrombosis,ST)的风险^[19,21]。Wei 等人研究发现氯吡格雷的抗血小板聚集活性降低与 * 2 等位基因有关,而且可能是急性冠状动脉综合征(Acute coronary syndrome,ACS)预后不良的重要标志物^[22]。有研究表明携带 * 17 等位基因者会导致氯吡格雷的抗血小板聚集作用增加,这是由于活性代谢物产生增多,相应的出血风险可能增加^[23]。针对其抗血小板聚集作用,指出 * 17 携带者使用更高氯吡格雷负荷和维持剂量通常可以改善抗血小板聚集作用,并降低不良心血管事件的风险^[24]。然而,一项研究提出对于 CYP2C19 * 2 纯合子携带者,增加氯吡格雷的剂量并不能改善抗血小板聚集作用^[25]。类似的,Guo 等人也证实了携带 CYP2C19 * 2/ * 3 的野生型

纯合子和单突变杂合子患者,可以给予正常剂量的氯吡格雷,而携带单突变纯合子或双突变杂合子的患者需要使用替格瑞洛作为替代^[26]。Shen 等研究者发现,对于 PCI 术后患者,通过 CYP2C19 基因检测指导个体的抗血小板聚集治疗,显著降低了主要心血管不良事件的发生率,而不会增加近期中国人群的出血率^[27]。氯吡格雷的抗血小板聚集作用目前已经受到阻滞,血小板高反应性已成为主要心血管不良事件的危险因素。有研究发现 ST 段抬高型心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction,STEMI)患者,在接受 PCI 后血小板高反应性与主要心血管不良事件发生率增高有关,尤其是对糖尿病患者。因此,这些高风险人群应要求对血小板高反应性进行检测并相应地优化治疗^[28]。以上研究已将氯吡格雷的抗血小板聚集作用在心血管疾病中做了详细探讨,并且确定 CYP2C19 基因分型成为最佳氯吡格雷疗效的直接判断方法。但对于脑梗死或短暂性脑缺血发作患者使用氯吡格雷后的药理学反应减弱是否导致临床不良事件增加尚无共识。迄今为止,关于新型 P2Y12 受体抑制剂的实用性的随机试验的证据甚少,氯吡格雷仍然是二级缺血性脑卒中预防的一线治疗选择。氯吡格雷单药治疗可能是缺血性脑卒中患者二级预防的合理策略,短期 DAPT(Dual antiplatelet therapy)联合可能对早期轻微脑梗死或短暂性脑缺血发作患者更有益,而长期治疗期间出血风险增加可能超过对缺血性脑卒中的益处^[29]。因为很多患者可能具有氯吡格雷抗血小板聚集作用抵抗和持续的血小板高反应性,则不良事件风险会增加。为了克服氯吡格雷的局限性,开发了新型的抗血小板聚集药物(普拉格雷和替格瑞洛)(表 2)。普拉格雷和替格

瑞洛已被证明优于氯吡格雷用于预防支架内血栓形成和心肌梗死,但代价是出血风险增加^[30]。早在 2010 年在对 TRITON-TIMI 38 试验的分析中具有 CYP2C19 LOF(Loss-of function)携带者的个体,氯吡格雷与普拉格雷相比,不良事件(心血管病的死亡、心肌梗死或脑卒中)的风险显着降低(相对风险 $RR = 0.57$,95%置信区间 $CI = 0.39 \sim 0.83$)。然而,对于 CYP2C19 正常代谢者,普拉格雷和氯吡格雷的联用出血风险并没有显著差异($RR = 0.98$,95%置信区间 $CI = 0.80 \sim 1.20$)^[31],这项研究已经提出 CYP2C19 基因分型有可能指导抗血小板聚集治疗的选择,之后又有大量文献支持基因指导治疗。目前认为血小板高反应性可能是基因指导治疗的潜在可改变的危险因素^[32]。虽然普拉格雷和替格瑞洛与氯吡格雷相比具有更可靠的药理作用,可使 ACS 患者中动脉粥样硬化血栓形成事件风险减少,但氯吡格雷仍是最广泛使用的 P2Y₁₂ 受体抑制剂,因为它可减少出血且更廉价^[33]。CYP2C19 LOF 等位基因和血小板高反应性与血栓形成事件发生率增加有关,则通过基因检测来发现替代血小板 P2Y₁₂ 受体抑制疗法(即普拉格雷和替格瑞洛)未受影响的患者来指导用药。通过这些基因型分析能够及时有助于为接受 PCI 的患者开发许多正在进行的临床试验和个性化医疗计划^[34]。上述研究结果表明,使用基因测试指导临床决策的个性化抗血小板聚集治疗方法可获得更好的效果。目前正在进行相关大规模的随机试验进一步验证该问题。

2.2 与 PPI 药物

2.2.1 PPI 药物

质子泵抑制剂(Proton pump inhibitors,PPI)是广泛治疗酸相关疾病的最有效的药物^[35]。尽管 PPI 的有效性和安全性已经得到认证且得到广泛使用,但一部分患者仍无法获得这些药物的全部治疗益处,或者出现与治疗相关的不良事件。有研究发现不良事件的发生与 CYP2C19 的基因型变异性相关^[36]。

2.2.2 PPI 药物代谢以及及 CYP2C19 的相关性

大部分 PPIs(除了替那拉唑)在肝脏中主要通过 CYP2C19 酶代谢,小部分通过 CYP3A4 酶清除^[37](表 3)。由于 PPIs 对 CYP 酶的敏感性,PPIs 的药代动力学特征根据代谢者的表型不同而有很大不同。表 3 大致描述了 CYP2C19 基因多态性对不同 PPI 药物的药代动力学影响。

奥美拉唑与 CYP2C19 酶的亲和力是 CYP3A4 的 10 倍,泮托拉唑对奥美拉唑代谢的贡献率为 13%~22%。当 CYP2C19 酶被抑制时 CYP3A4 酶将发挥主要作用^[38]。雷贝拉唑的代谢很少依赖 CYP2C19 酶参与,因此携带不同 CYP2C19 基因型的患者使用此药物后药代动力学基本一致^[39]。

有充分证据表明,酸抑制程度与 PPI 药代动力学参数的变化密切相关,特别是血清(或血浆)浓度与时间曲线下面积(Area under the curve,AUC)的差异^[40]。有研究表明,PM 中奥美拉唑和兰索拉唑的 AUC 比 NM 表型的个体高 4~12 倍^[41]。多项研究均表明,LOF 等位基因与高 PPI 暴露程度(AUC 和血浆水平)显著相关,导致更明显的酸抑制效应。针对 CYP2C19 * 17 携带者,因 CYP2C19 酶活性增加,在服用常规剂量的 PPI 后导致 PPI 的药物血药浓度低下,体内酸抑制不足。有研究通过 Logistic 回归分析显示,CYP2C19 * 17 与消化性溃疡相关($OR = 1.47$,95%置信区间 $CI = 1.12 \sim 1.92$)^[42]。CYP2C19 RM 表型被证明是嗜酸性粒细胞性食管炎患者 PPI 效率降低的独立预测因子,指出这些患者主要对 PPI 剂量递增有反应^[43]。

对于根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*,HP)感染,使用 PPI 治疗不可或缺。PPI 诱导的胃内 pH 值的增加取决于随时间推移实现的血浆浓度,其受 CYP2C19 多态性的强烈影响,而 CYP2C19 LOF 等位基因与较高的根除率相关。但 Liou 等人却表明 HP 根除率不受宿主 CYP2C19 多态性的影响^[44]。Saito 等人在研究中指出,CYP2C19 EM 携带者的 HP 根除率显着低于非 EM 携带者($P < 0.05$)^[45]。有研究提出 30%~40% 的 NM 表型患者的 PPI 治疗方案失败时增加 PPI 剂量则 HP 根除率会增加至 80%,说明 CYP2C19 NM 表型患者需要调高剂量^[46]。Li-Yuan 等人将上述相关结果经过荟萃分析,提出个体化治疗在临床上可能是非常有效的^[47]。

综上所述,在传统剂量下有充分证据表明 PM 具有最高的药物浓度和最大的反应性,IM,NM,RM 和 UM 具有逐渐降低的药物浓度和标准剂量的较差反应性(表 3)。对于奥美拉唑,兰索拉唑和泮托拉唑尤其如此,它们高度依赖 CYP2C19 进行代谢,大量证据证明了 CYP2C19 基因型对这些药物的 PK/PD 和治疗效果的影响^[48]。虽然根据目前 PPI 的给药标准对 NM 可能有效,但实际上在 IM 或 PM 的患者

表 3 CYP2C19 基因多态性对不同 PPI 药物的药代动力学影响

PPIs	奥美拉唑	埃索美拉唑	泮托拉唑	兰索拉唑/ 右兰索拉唑	雷贝拉唑
参与的 CYP450 酶系 ^[37,39]	CYP2C19 主要 CYP3A4 次要	CYP2C19 主要 CYP3A4 次要	CYP2C19 主要 CYP3A4 次要	CYP2C19 主要 CYP3A4 次要	CYP2C19 较少 CYP3A4 较少
半衰期(h)	0.5~1	1.3~1.6	1~1.9	1~2	1
是否为 CYP2C19 抑制剂 ^[48]	是	是	否	否	否
经 CYP2C19 代谢率(%) ^[48]	>80	约 70	>80	>80	少
抑酸效果 ^[39,41]	PM>IM>NM>UM	PM>IM>NM>UM	PM>IM>NM>UM	PM>IM>NM>UM	-

注:弱/慢代谢型(PM)、中间代谢型(IM)、正常代谢型(NM)、快代谢型(RM)和超快代谢型(UM)

中若给予有效的治疗剂量可能会导致药物浓度过高,而对于具有快速或超快速 CYP2C19 代谢表型(RM/UM)的患者可能未达到治疗剂量。根据 CYP2C19 基因型指导 PPI 剂量可能会变得越来越普遍,并且有望改善临床结局,并最大限度地减少与 PPI 相关的副作用。

2.3 与抗癫痫药物

癫痫是常见的神经系统疾病之一,影响世界人口的 1%~2%^[49-50],其主要治疗是选择抗癫痫药物(Anti epileptic drugs, AEDs)。但迄今为止,尽管抗癫痫药物治疗取得了进展,大约三分之一的患者对药物治疗仍有抵抗。大多数老一代 AEDs 是 CYP450 的底物,通过表 2 发现 CYP2C19 酶参与大多数抗癫痫药物代谢,考虑到人群中的等位基因频率和临床反应的差异性,有必要进一步探讨是否可以通过基因指导治疗来减少不良事件的发生。

CYP2C19 酶仅占苯妥英代谢的 10%~30%^[51]。Dagenais 等人的研究提出 LOF CYP2C19 携带者酶促代谢能力的降低或丧失对血清苯妥英浓度影响不大,需要进一步研究^[52]。而今年 Liao 等人通过荟萃分析,提出 CYP2C19 多态性与亚洲癫痫患者苯妥英维持剂量较低有关,说明种族差异可影响苯妥英维持剂量^[53]。有项研究通过多变量分析得出 CYP2C19 基因型与丙戊酸暴露的变异程度无关^[54]。但有关司替戊醇的研究发现,在未接受托吡酯的患者中司替戊醇使 CYP2C19 正常代谢者中丙戊酸 C:D 比率的增长率显著高于 PM 携带者^[55]。对于女性癫痫患者, CYP2C19 多态性与丙戊酸诱导的体重增加之间有相关性^[56],但这只是个案报道,目前还未得到大数据研究验证。对于酒精戒断症状患者,得出 CYP2C19 基因多态性对地西洋剂量没有显著影响,但在癫痫患者中并未描述^[57]。

2.4 与抗抑郁药物

尽管抗抑郁药是治疗抑郁症最有效的方法,但由于有明显副作用,仍然需要改善。此外,接受抗抑郁治疗的大量患者未达到缓解或未能完全缓解。即使对抗个体的抗抑郁治疗效果的巨大差异仍然知之甚少,而这种变化很可能来源于遗传差异。有研究发现多种抗抑郁药物都是通过 CYP2C19 酶去甲基化为药理学活性代谢物来发挥药物作用(表 2)。

有研究表明 CYP2C19 基因型可定向给予三环类抗抑郁药。三环类抗抑郁药的临床遗传学实施联盟指南认为,对中间代谢型患者推荐起始剂量应减少 25%,且强烈建议进行治疗药物监测^[58]。有专家指出,因 CYP2C19 基因多态性,5-羟色胺再摄取抑制剂(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRIs)在不同代谢表型中达到相似浓度的时间过程不同,则有必要在合理情况下实施具有不同代谢表型的 SSRIs 的分层药物治疗方法,但仍需要新研究来评估临床效果(例如不良反应)和遗传决定血浆药物浓度升高之间的关联性^[9]。近期研究证实,阿米替林的代谢途径很可能由 CYP2C19 酶主导^[59]。有研究提出不建议常规根据 CYP2C19 基因分型来预测治疗抑郁患者的文拉法辛疗效^[60]。但 MARVEL 研究通过显示药物代谢和文拉法辛浓度、功效和耐受性之间的关联,指出有希望用表型方法测试药物代谢途径,有助于医生选择和使用抗抑郁药^[61]。也有研究表明 CYP2C19 酶活性

升高与抑郁、海马体积减少和海马 5-羟色胺和脑源性神经生长因子(Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF)稳态受损有关^[62]。

西酞普兰药代动力学存在很大的个体差异。2013 年提出了 CYP2C19 对西酞普兰在人体内清除率有影响^[63]。2014 年一项荟萃分析得出 CYP2C19 基因型在西酞普兰和依他普仑代谢暴露的个体差异,按照 PM<IM<UM 暴露程度降低,特别是 CYP2C19 * 2 或 * 3 的纯合携带者和 CYP2C19 * 17 功能等位基因^[64]。由于 CYP2C19 PM 携带者不良反应风险增加,建议对丙咪嗪、舍曲林的使用剂量减少^[6](表 2)。Uckun 等人表明携带 CYP2C19 * 17 等位基因对西酞普兰代谢没有显著影响^[65]。之后, Yuce-Artun 等人提出携带 CYP2C19 * 17 等位基因不会显著影响舍曲林代谢^[66]。因此,抗抑郁药物之间个体差异较大,在选择时应当慎重。

2.5 与抗真菌药物

通过表 2 发现抗真菌药物也有 CYP450 酶系参与。目前伏立康唑已成为许多侵袭性真菌感染成功治疗的关键。尽管此药物使用广泛,但由于个体间药物血浆浓度的显著差异,个体优化治疗可能具有挑战性。通过研究发现伏立康唑约 72% 血浆代谢物是由 CYP2C19 酶主要负责完成^[67]。CYP2C19 基因型是伏立康唑药代动力学患者间变异性的预测因子^[68]。IM 和 PM 中伏立康唑的浓度-时间曲线下面积显著高于 EM 携带者(分别为 $P<0.05$ 和 $P<0.01$)^[69]。已知较高的谷浓度, PM 可能具有较高的不良事件发生风险,而 UM 患者可能具有亚治疗的血药谷浓度。Hamadeh 等人研究证实具有 CYP2C19 RM 或 UM 表型的成人可能具有基于体重的伏立康唑给药的亚治疗浓度^[70]。故有项研究得出结论 CYP2C19 * 17 等位基因是决定伏立康唑治疗效果的主要参与者,主要是基于其代谢较快,药物浓度高,且有潜在益处^[71]。近期研究结果表明,年龄、CYP2C19 遗传状态和肝功能状态是伏立康唑治疗范围的最强预测因子^[72]。虽然目前研究专门针对 CYP2C19 引导的伏立康唑给药数据较少,但 CYP2C19 基因型指导初始伏立康唑剂量选择的可能性很大。这可能会降低亚治疗伏立康唑浓度的机会,降低治疗失败的风险,从而进一步优化治疗^[68]。

2.6 与肿瘤的相关性

细胞色素 P450 CYP2C19 在潜在致癌物质的解毒或灭活中也起着至关重要的作用^[73]。CYP2C19 * 1/* 2 基因型对于局部晚期胰腺癌患者可减缓胰腺癌患者中奈非那韦向 M8 的生物转化^[74]。多变量 logistic 回归分析发现, CYP2C19 * 3 的 A 等位基因与肺癌显著相关,而且还发现 * 3 与吸烟之间的相互作用在人群肺癌发病机制中起重要作用^[75]。针对于乳腺癌患者,发现 CYP2C19 * 17/* 2 对环磷酸胺或基于蒽环类的辅助治疗的影响很小^[76]。近期一项研究表明, CYP2C19 * 2 基因型似乎与乳腺癌风险相关^[77]。CYP2C19 多态性显著影响埃克替尼,尤其是 PM 携带者,发现较高的埃克替尼血药浓度(>1000 ng/mL)不仅可以增加患者的生存时间,还可以减少肿瘤转移^[78]。一项荟萃分析表明 CYP2C19 * 2、* 17 基因型与使用他莫昔芬的乳腺癌患

者的存活率增加有关^[79]。一项研究提出 PM 似乎也与食道癌和肺癌的高发病率相关,但样本量少,仅有 202 例^[80]。Bhat 等人研究提出 CYP2C19 多态性与食管鳞状细胞癌风险增加有关^[81]。

还有研究提出,CYP2C19 基因型 IM 是泰国慢性 HBV 感染患者中最常见的基因型。此外,基因型 RM 可能是与慢性 HBV 感染相关的肝细胞癌 HCC 侵袭性表现的相关的因素^[82]。含有乙炔雌二醇但不包含左炔诺孕酮的口服避孕药会降低 CYP2C19 的活性^[83]。研究发现口服避孕药可抑制 CYP2C19 纯合子携带者,但对 CYP2C19 * 17 等位基因的杂合和纯合携带者中抑制作用不显著^[84]。

3 CYP2C19 基因多态性在联合用药时对药物代谢的影响

上述药物均有 CYP2C19 酶参与。若二者药物同时服用,则会由于两种 CYP2C19 底物之间的竞争性抑制而影响其药物代谢。不同基因代谢型对药物与药物之间相互影响作用不同,慢代谢型影响相对比较小。

3.1 CYP2C19 基因在 PPIs 与氯吡格雷联用时的药物代谢影响

PPI 是否会降低氯吡格雷的疗效取决于 CYP2C19 代谢型,其亲和力因不同的 PPI 而异。PPIs 与氯吡格雷会竞争性亲和 CYP2C19,从而影响氯吡格雷的代谢及疗效,进而使其抗血小板聚集作用减弱,不良事件发生率增高。对于 RM 携带者(*1/*1),奥美拉唑、雷贝拉唑对 CYP2C19 酶的亲和力较高,显着减弱了氯吡格雷的抗血小板聚集功能^[38,85-86]。但埃索美拉唑与氯吡格雷同时使用,无论 CYP2C19 基因型如何,与降低氯吡格雷的抗血小板聚集功效或增加心血管事件风险无关^[87-88]。建议仅在高出血风险患者中选择埃索美拉唑代替奥美拉唑和兰索拉唑,但同时也指出检测 CYP2C19 基因型和血小板聚集功能可以作为指导剂量个体化以及氯吡格雷选择的有用预测工具,但通常不足以预测患者对氯吡格雷的反应^[89]。

3.2 CYP2C19 基因在 PPIs 与抗真菌药物联用时的药物代谢影响

伏立康唑与兰索拉唑之间的竞争将导致伏立康唑血清浓度增加,且不良事件增加。据报道,血清胆红素浓度和伏立康唑浓度存在接近线性的剂量反应关系。伏立康唑浓度越高,胆红素浓度越高,而此时的 CYP2C19 酶活性失活^[38,90]。有一项研究发现,当服用兰索拉唑的同时服用伏立康唑的患者,由于 QT 间期的延长而发生致命的心律失常,这两种药物的组合导致伏立康唑浓度升高^[91],也说明不良事件发生率增加。

有研究给用伏立康唑治疗并且具有 CYP2C19 和 CYP3A5 杂合突变的同种异体骨髓移植患者的静脉内施用他克莫司和兰索拉唑时发现,当降低兰索拉唑剂量后血液中他克莫司浓度降低,这似乎说明是因血浆伏立康唑浓度降低引起的^[92]。同时也有多项相关研究分析得出曲线下面积 PM>IM>UM,他克莫司与 IM 和 PM 中伏立康唑联合使用后其活性代谢产物的曲线下面积也显著高于 EM 携带者($P<0.05$)^[69]。

3.3 CYP2C19 基因在 PPIs 与抗抑郁药物联用时的药物代谢影响

氟伏沙明是 CYP2C19 抑制剂,其与 PPIs 药物之间相互作用时发现即使是低剂量的氟伏沙明也会增加 EM 携带者中奥美拉唑的暴露,但单次口服奥美拉唑后 PM 携带者中的奥美拉唑暴露不会增加。这证实了氟伏沙明对 CYP2C19 酶活性的有效抑制作用^[93]。在 NM 中观察到氟伏沙明对 PPI 代谢的最大影响,其次是 IM,然后是 PM。对于所有基因型,奥美拉唑和兰索拉唑与氟伏沙明的相互作用均大于雷贝拉唑,因为雷贝拉唑在其代谢中仅涉及 CYP2C19,而奥美拉唑和兰索拉唑涉及 CYP2C19/3A4,似乎效应药物可以抑制几种负责药物代谢的 CYP 同工酶,它会产生更大量的相互作用^[38,94]。兰索拉唑与氟伏沙明在 EM 携带者中存在显着的药物相互作用($P<0.05$)^[95]。

3.4 CYP2C19 基因在氯吡格雷与抗真菌药物联用时的药物代谢影响

有研究发现,酮康唑不仅可以降低氯吡格雷的生物转化,还可以降低其抗血小板聚集活性^[96]。在体外使用不同的 CYP 抑制剂(阿托伐他汀、辛伐他汀、克拉霉素)对氯吡格雷的生物转化和抗血小板聚集作用的影响进行了研究,酮康唑(CYP3A4 抑制剂)被证明对氯吡格雷生物转化和氯吡格雷相关的小血小板聚集抑制作用最有效,而且指出在氯吡格雷浓度>10 mM 时 CYP3A4 主要负责氯吡格雷生物转化,而 CYP2C19 仅在氯吡格雷浓度≤10 mM 时起作用^[97],所以对于临床中有指导意义。

3.5 CYP2C19 基因在氯吡格雷与抗抑郁药物联用时的药物代谢影响

Hirsh-Rokac 等人通过透光率聚集测定法和血管扩张剂刺激的磷蛋白磷酸化评估对氟伏沙明、西酞普兰和氯吡格雷的反应来报道 P2Y₁₂ 受体反应性,最终得出氟伏沙明可能通过抑制 CYP2C19 酶来减弱对氯吡格雷的反应性,而西酞普兰不影响这种反应^[98]。所以,在为接受氯吡格雷治疗的患者选择合适的抗抑郁药时应考虑这些潜在的药物相互作用。

3.6 CYP2C19 基因与多种药物之间的代谢影响

奥美拉唑作为 CYP2C19 酶的底物,若与诱导物(如依法韦仑)结合时会因基因依赖性而产生相互作用,使奥美拉唑代谢增加,发现在正常和中间代谢产物中奥美拉唑的 5-羟基化代谢率降低($P<0.05$)^[99]。当诱导物为甘草甜素,此药仅诱导 CYP3A4 而对 CYP2C19 没有显著影响,所以无论 CYP2C19 基因型如何,它都显著降低了奥美拉唑的血浆浓度^[100]。美芬妥英主要由 CYP2C19 代谢,另一部分由 CYP2C9/2B6 代谢,而青蒿素在 CYP2C19 基因型中会诱导不同程度的 S-美芬妥英代谢,在 PM 携带者中会使代谢增加。主要可能是因为 CYP2C19 在 PM 中的代谢能力降低而导致 CYP2C9/2B6 成为了主要的代谢途径^[38]。有实验指出 PM 中 R-华法林 AUC 和消除半衰期($t_{1/2}$)下的面积显著大于 EM 的 AUC($P=0.004<0.05$),当奥美拉唑治疗针对于 EM 则其 R-华法林的 AUC 显著增加($P\leq 0.05$)^[101],说明药物之间的相互作用影响药物的代谢,所以需谨慎用药。吗氯

贝胺在 EM 携带者中被奥美拉唑广泛抑制,但在 PM 中却没有^[102]。口服避孕药的使用可能对西酞普兰的代谢产生一定的影响,这可能是因为避孕激素与 CYP2C19 酶的相互作用所引起的^[103]。还有很多药物之间有相互作用的存在,不再赘述。

药物在人体内代谢和其疗效密切相关。本研究以 CYP2C19 基因为主线,探讨了此与许多药物之间的相关性。随着社会发展,人们对疾病预防及临床治疗精准化、个体化的要求越来越高,故根据基因型指导治疗研究已成为热点。目前已有大规模基于遗传的研究说明,基因检测可用于改变药物选择,优化药物剂量并可防止不必要的不良事件发生。尽管基因多态性是药物与药物之间、药物与基因之间的重要因素,但基因分型尚未成为临床标准,有待大型的研究出现,其研究结果将会有助于临床进行精准个体化治疗和疾病防控。

参 考 文 献

- [1] Zanger U M, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2013, 138(1):103-141.
- [2] De Kesel P M, Lambert W E, Stove C P. Alternative sampling strategies for cytochrome P450 phenotyping[J]. *Clinical Pharmacokinetics*, 2016, 55(2):169-184.
- [3] Caudle K E, Dunnenberger H M, Freimuth R R, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) [J]. *Genetics in Medicine*, 2017, 19(2):215-223.
- [4] Wrighton S A, Stevens J C, Becker G W, et al. Isolation and characterization of human liver cytochrome P450 2C19: correlation between 2C19 and S-mephenytoin 4-hydroxylation[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1993, 306(1):240-245.
- [5] Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, et al. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19 * 17[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 69(3):222-230.
- [6] Samer C F, Lorenzini K I, Rollason V, et al. Applications of CYP450 testing in the clinical setting[J]. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 2013, 17(3):165-184.
- [7] Sim S C, Ingelman-sundberg M. Update on allele nomenclature for human cytochromes P450 and the human cytochrome P450 allele (CYP-allele) nomenclature database[J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 987:251-259.
- [8] Sibbing D, Gebhard D, Koch W, et al. Isolated and interactive impact of common CYP2C19 genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*: JTH, 2010, 8(8):1685-1693.
- [9] Probst-Schendzielorz K, Viviani R, Stingl J C. Effect of cytochrome P450 polymorphism on the action and metabolism of selective serotonin reuptake inhibitors[J]. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2015, 11(8):1219-1232.
- [10] Cavallari L H. Personalizing antiplatelet prescribing using genetics for patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2017, 15(8):581-589.
- [11] Daly A K. Pharmacogenetics of drug metabolizing enzymes in the United Kingdom population: review of current knowledge and comparison with selected European populations[J]. *Drug Metab Pers Ther*, 2015, 30(3):165-174.
- [12] Tang Ning, Yin Shiyu, Sun Ziyong, et al. The relationship between on-clopidogrel platelet reactivity, genotype, and post-percutaneous coronary intervention outcomes in Chinese patients[J]. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 2015, 75(3):223-229.
- [13] Scott S A, Sangkuhl K, Stein C M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium. clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2013, 94(3):317-323.
- [14] Scott S A, Sangkuhl K, Shuldiner A R, et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19 [J]. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2012, 22(2):159-165.
- [15] Wu Zhen-qiang, Zhang Xiao-qing, Shen Lu, et al. A systematically combined genotype and functional combination analysis of CYP2E1, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 in different geographic areas of mainland China - A basis for personalized therapy[J]. *PLOS One*, 2013, 8(10):e71934.
- [16] Ellis K J, Stouffer G A, Mcleod H L, et al. Clopidogrel pharmacogenomics and risk of inadequate platelet inhibition: US FDA recommendations[J]. *Pharmacogenomics*, 2009, 10(11):1799-1817.
- [17] Giusti B, Gori A M, Marcucci R, et al. Relation of CYP2C19 loss-of-function polymorphism to the occurrence of stent thrombosis[J]. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2010, 6(4):393-407.
- [18] Kazui M, Nishiya Yumi, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite[J]. *Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals*, 2010, 38(1):92-99.
- [19] Momary K M, Dorsch M P. Factors associated with clopidogrel onresponsiveness[J]. *Future Cardiology*, 2010, 6(2):195-210.
- [20] Mega J L, Close S L, Wiviott S D. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2009, 360(4):354-362.
- [21] Harmsze A M, Van Werkum J W, Ten Berg J M, et al. CYP2C19 * 2 and CYP2C9 * 3 alleles are associated with stent thrombosis: a case-control study[J]. *European Heart Journal*, 2010, 31(24):3046-3053.
- [22] Wei Y-q, Wang D-g, Yang H, et al. Cytochrome P450 CYP2C19 * 2 associated with adverse 1-Year cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome [J]. *PLOS One*, 2015, 10(7):e0132561.
- [23] Trenk D, Hochholzer W. Genetics of platelet inhibitor treatment[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2014, 77(4):642-653.

- [24] Aleil B, Jacquemin L, De Poli F, et al. Clopidogrel 150 mg/day to Overcome Low Responsiveness in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention Results From the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) Randomized Study[J]. JACC-Cardiovascular Interventions, 2008, 1(6):631-638.
- [25] Cavallari L H. Personalizing antiplatelet prescribing using genetics for patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Expert Review of Cardiovascular Therapy, 2017, 15(8):581-589.
- [26] Guo Y-m, Zhao Z-c, Zhang L, et al. CYP2C19 polymorphisms in acute coronary syndrome patients undergoing clopidogrel therapy in Zhengzhou population[J]. Genetics and Molecular Research :GMR, 2016, 15(2):doi:10.4238.
- [27] Shen De-liang, Wang Bo, Bai Jing, et al. Clinical value of CYP2C19 genetic testing for guiding the antiplatelet therapy in a Chinese population[J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2016, 67(3):232-236.
- [28] Erathi H V, Durgaprasad R, Velam V, et al. Evaluation of On-Clopidogrel platelet reactivity overtime, SYNTAX SCORE, genetic polymorphisms and their relationship to one year clinical outcomes in STEMI patients undergoing PCI[J]. Minerva Cardioangiologica, 2018, 66(1):16-25.
- [29] Yao Jia-chen, Cui Min, Pan Mang-mang, et al. Efficacy and safety of CYP2C19 genotype in stroke or transient ischemic attack patients treated with clopidogrel monotherapy or clopidogrel plus aspirin Protocol for a systemic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2018, 97(24):e11060.
- [30] Wiviott S D, Braunwald E, Triton-Timi 3 I, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. New England Journal of Medicine, 2007, 357(20):2001-2015.
- [31] Sorich M J, Vitry A, Ward M B, et al. Prasugrel vs. clopidogrel for cytochrome P450 2C19-genotyped subgroups: integration of the TRITON-TIMI 38 trial data[J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2010, 8(8):1678-1684.
- [32] Tan S, Fong A, Mejin M, et al. Association of CYP2C19 * 2 polymorphism with clopidogrel response and 1-year major adverse cardiovascular events in a multiethnic population with drug-eluting stents[J]. Pharmacogenomics, 2017, 18(13):1225-1239.
- [33] Fan Wei-hong, Plent S, Prats J, et al. Trends in P2Y₁₂ inhibitor use in patients referred for invasive evaluation of coronary artery disease in contemporary US practice[J]. American Journal of Cardiology, 2016, 117(9):1439-1443.
- [34] Moon J Y, Franchi F, Rollini F, et al. Role of genetic testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Expert Review of Clinical Pharmacology, 2018, 11(2):151-164.
- [35] Katz P O, Gerson L B, Vela M F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease[J]. American Journal of Gastroenterology, 2013, 108(3):308-328.
- [36] Andersson T, Holmberg J, Röhss K, et al. Pharmacokinetics and effect on caffeine metabolism of the proton pump inhibitors, omeprazole, lansoprazole, and pantoprazole[J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 1998, 45(4):369-375.
- [37] Shin J M, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2008, 10(6):528-534.
- [38] Bahar M, Setiawan D, Hak E, et al. Pharmacogenetics of drug-drug interaction and drug-drug-gene interaction: a systematic review on CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6[J]. Pharmacogenomics, 2017, 18(7):701-739.
- [39] Horn J. Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors - focus on rabeprazole [J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2004, 20(6):11-19.
- [40] Hagymási K, Müllner K, Herszényi L, et al. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors[J]. Pharmacogenomics, 2011, 12(6):873-888.
- [41] Shi Shao-jun, Klotz U. Proton pump inhibitors; an update of their clinical use and pharmacokinetics[J]. European Journal of Clinical Pharmacology, 2008, 64(10):935-951.
- [42] Musumba C O, Jorgensen A, Sutton L, et al. CYP2C19 * 17 gain-of-function polymorphism is associated with peptic ulcer disease[J]. Clinical Pharmacology Therapeutics, 2013, 93(2):195-203.
- [43] Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, et al. Long-Term loss of response in proton pump Inhibitor-Responsive esophageal eosinophilia is uncommon and influenced by CYP2C19 genotype and rhinoconjunctivitis [J]. American Journal of Gastroenterology, 2015, 110(11):1567-1575.
- [44] Liou J M, Chen C C, Chen M J, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of Helicobacter pylori: a multicentre, open-label, randomised trial [J]. Lancet, 2013, 381(9862):205-213.
- [45] Yoshimasa, Saito, Hiroshi, et al. First-line eradication for Helicobacter pylori-positive gastritis by esomeprazole-based triple therapy is influenced by CYP2C19 genotype[J]. World Journal of Gastroenterology, 2015, 21(48):13548-13554.
- [46] Ormeci A, Emrence Z, Baran B, et al. Can helicobacter pylori be eradicated with high-dose proton pump inhibitor in extensive metabolizers with the CYP2C19 genotypic polymorphism? [J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2016, 20(9):1795-1797.
- [47] Yu Li-yuan, Sun Lu-ning, Zhang X H, et al. A review of the novel application and potential adverse effects of proton pump inhibitors[J]. Advances in Therapy, 2017, 34(5):1070-1086.
- [48] El Rouby N, Lima J J, Johnson J A. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine [J]. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2018, 14(4):447-460.
- [49] Porter R, Meldrum B S, Porter R J, et al. Antiepileptic Drugs, In: BG Katzung, eds. Basic and Clinical Pharmacology. 8th ed. NY. Lange Medical Books, 2001:395-417.
- [50] Browne TR, Holmes GL. Epilepsy. N Engl J Med, 2001, 344(15):1145-1155.
- [51] Saruwatari J, Ishitsu T, Nakagawa K. Update on the genetic polymorphisms of Drug-Metabolizing enzymes in antiepileptic drug therapy [J]. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 2010, 3(8):2709-2732.
- [52] Dagenais R, Wilby K J, Elewa H, et al. Impact of genetic

- polymorphisms on phenytoin pharmacokinetics and clinical outcomes in the Middle East and North Africa region[J]. *Drugs in R&D*, 2017, 17(3):341-361.
- [53] Liao Kai, Liu Yong, Ai Chun-zhi, et al. The association between CYP2C9/2C19 polymorphisms and phenytoin maintenance doses in Asian epileptic patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2018, 56(7):337-346.
- [54] Smith R L, Haslemo T, Refsum H, et al. Impact of age, gender and CYP2C9/2C19 genotypes on dose-adjusted steady-state serum concentrations of valproic acid-a large-scale study based on naturalistic therapeutic drug monitoring data[J]. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2016, 72(9):1099-1104.
- [55] Jogamoto T, Yamamoto Y, Fukuda M A, et al. Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or without concomitant topiramate therapy[J]. *Epilepsy Research*, 2017, 130:7-12.
- [56] Noai M, Soraoka H, Kajiwar A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphisms and valproic acid-induced weight gain [J]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2016, 133(3):216-223.
- [57] Jose M, Mathaiyan J, Kattimani S, et al. Role of CYP2C19 gene polymorphism in acute alcohol withdrawal treatment with loading dose of diazepam in a South Indian population [J]. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2016, 72(7):807-812.
- [58] Hicks J K, Swen J J, Thorn C F, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium. clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants [J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2013, 93(5):402-408.
- [59] 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]. *CTS-Clinical and Translational Science*, 2017, 10(2):93-101.
- [60] Taranu A, Colle R, Gressier F, et al. Should a routine genotyping of CYP2D6 and CYP2C19 genetic polymorphisms be recommended to predict venlafaxine efficacy in depressed patients treated in psychiatric settings? [J]. *Pharmacogenomics*, 2017, 18(7):639-650.
- [61] Lloret-Linares C, Daali Y, Chevret S, et al. Exploring venlafaxine pharmacokinetic variability with a phenotyping approach, a multicentric french-swiss study (MARVEL study) [J]. *BMC Pharmacology & Toxicology*, 2017, 18(1):70.
- [62] Jukić M M, Opel N, Ström J, et al. Elevated CYP2C19 expression is associated with depressive symptoms and hippocampal homeostasis impairment[J]. *Molecular Psychiatry*, 2016, 22(8):1155-1163.
- [63] Chen B, Xu Y, Jiang T, et al. Estimation of CYP2D6 * 10 genotypes on citalopram disposition in Chinese subjects by population pharmacokinetic assay [J]. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2013, 38(6):504-511.
- [64] Chang Ming, Tybring G, Dahl M L, et al. Impact of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on citalopram/escitalopram exposure; a systematic review and meta-analysis[J]. *Clinical Pharmacokinetics*, 2014, 53(9):801-811.
- [65] Uckun Z, Baskak B, Ozel-Kizil E T, et al. The impact of CYP2C19 polymorphisms on citalopram metabolism in patients with major depressive disorder[J]. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2015, 40(6):672-679.
- [66] Yuce-Artun N, Baskak B, Ozel-Kizil E T, et al. Influence of CYP2B6 and CYP2C19 polymorphisms on sertraline metabolism in major depression patients[J]. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 2016, 38(2):388-394.
- [67] Pearson M M, Rogers D, Cleary J D, et al. Voriconazole; a new triazole antifungal agent[J]. *Annals of Pharmacotherapy*, 2003, 37(3):420-432.
- [68] Owusu Obeng A, Egelund E F, Alsultan A, et al. CYP2C19 polymorphisms and therapeutic drug monitoring of voriconazole; are we ready for clinical implementation of pharmacogenomics? [J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(7):703-718.
- [69] Imamura C K, Furihata K, Okamoto S, et al. Impact of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus when coadministered with voriconazole [J]. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2016, 56(4):408-413.
- [70] Hamadeh I S, Klinker K P, Borgert S J, et al. Impact of the CYP2C19 genotype on voriconazole exposure in adults with invasive fungal infections[J]. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2017, 27(5):190-196.
- [71] Hassan A, Burhenne J, Riedel K D, et al. Modulators of very low voriconazole concentrations in routine therapeutic drug monitoring[J]. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2011, 33(1):86-93.
- [72] You Hai-sheng, Dong Yu-zhu, Zou Ya-min, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring: Factors associated with supratherapeutic and subtherapeutic voriconazole concentrations [J]. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2018, 56(5):239-246.
- [73] Yamamoto N, Murakami H, Hayashi H, et al. CYP2C19 genotype-based phase I studies of a c-Met inhibitor tivantinib in combination with erlotinib, in advanced/metastatic non-small cell lung cancer[J]. *British Journal of Cancer*, 2013, 109(11):2803-2809.
- [74] Kattel K, Evande R, Tan C, et al. Impact of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics of nelfinavir in patients with pancreatic cancer[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2015, 80(2):267-275.
- [75] Yan F, Xu J-f, Liu X-f, et al. Interaction between smoking and CYP2C19 * 3 polymorphism increased risk of lung cancer in a Chinese population[J]. *Tumour Biology : the Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 2014, 35(6):5295-5298.
- [76] Jamieson D, Lee J, Cresti N, et al. Pharmacogenetics of adjuvant breast cancer treatment with cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil[J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2014, 74(4):667-674.
- [77] Thota K, Prasad K, Basaveswara Rao M V. Detection of cytochrome P450 polymorphisms in breast cancer patients May impact on tamoxifen therapy[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP*, 2018, 19(2):343-350.
- [78] Chen Jia, Zheng Xin, Liu Dong-yang, et al. Therapeutic

- effects and adverse drug reactions are affected by icotinib exposure and CYP2C19 and EGFR genotypes in Chinese Non-Small cell lung cancer patients[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014, 15(17):7195-7200.
- [79] Bai Lan, He Juan, He Gong-hao, et al. Association of CYP2C19 polymorphisms with survival of breast cancer patients using tamoxifen; results of a meta-analysis[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014, 15(19):8331-8335.
- [80] Jainan W, Vilaichone R K. Effects of the CYP2C19 genetic polymorphism on gastritis, peptic ulcer disease, peptic ulcer bleeding and gastric cancer[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention :APJCP*, 2014, 15(24):10957-10960.
- [81] Bhat G A, Bhat A B, Lone M M. Association of genetic variants of CYP2C19 and CYP2D6 with esophageal squamous cell carcinoma risk in northern India, Kashmir[J]. *Nutrition and Cancer-An International Journal*, 2017, 69(4):585-592.
- [82] Nun-Anan P, Chonprasertsuk S, Siramolpiwat S, et al. CYP2C19 genotype could be a predictive factor for aggressive manifestations of hepatocellular carcinoma related with chronic hepatitis B infection in Thailand[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention :APJCP*, 2015, 16(8):3253-3256.
- [83] Palovaara S, Tybring G, Laine K. The effect of ethinylloestradiol and levonorgestrel on the CYP2C19-mediated metabolism of omeprazole in healthy female subjects[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2003, 56(2):232-237.
- [84] Pedersen R S, Noehr-Jensen L, Brosen K. Inhibitory effect of oral contraceptives on CYP2C19 activity is not significant in carriers of the CYP2C19{* }17 allele[J]. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2013, 40(10):683-688.
- [85] Furuta T, Iwaki T, Umemura K. Influences of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 70(3):383-392.
- [86] Depta J P, Lenzini P A, Lanfear D E, et al. Clinical outcomes associated with proton pump inhibitor use among clopidogrel-treated patients within CYP2C19 genotype groups following acute myocardial infarction[J]. *The Pharmacogenomics Journal*, 2015, 15(1):20-25.
- [87] El-Halabi M M, Zgheib N, Mansour N M, et al. CYP2C19 genetic polymorphism, rabeprazole and esomeprazole have no effect on the antiplatelet action of clopidogrel[J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2013, 62(1):41-49.
- [88] Hokimoto S, Akasaka T, Tabata N, et al. Impact of esomeprazole on platelet reactivity and clinical outcome according to CYP2C19 genotype in coronary heart disease patients during dual antiplatelet therapy[J]. *Thrombosis Research*, 2015, 135(6):1081-1086.
- [89] Cialdella P, Gustapane M, Camaioni C, et al. What's new about Clopidogrel[J]. *Minerva Cardioangiologica*, 2013, 61(6):683-689.
- [90] Lopez J L, Tayek J A. Voriconazole-Induced hepatitis via simvastatin- and Lansoprazole-Mediated drug interactions; a case report and review of the literature[J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2016, 44(1):124-126.
- [91] Tsubokura M, Miura Y, Itokawa T, et al. Fatal dysrhythmia following initiation of lansoprazole during a Long-Term course of voriconazole[J]. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2011, 51(10):1488-1490.
- [92] Iwamoto T, Monma F, Fujieda A, et al. Hepatic drug interaction between tacrolimus and lansoprazole in a bone marrow transplant patient receiving voriconazole and harboring CYP2C19 and CYP3A5 heterozygous mutations[J]. *Clinical Therapeutics*, 2011, 33(8):1077-1080.
- [93] Yasui-Furukori N, Takahata T, Nakagami T, et al. Different inhibitory effect of fluvoxamine on omeprazole metabolism between CYP2C19 genotypes[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2004, 57(4):487-494.
- [94] Isoherranen N, Lutz J D, Chung S P, et al. Importance of Multi-P450 inhibition in Drug-Drug interactions; evaluation of incidence, inhibition magnitude, and prediction from in vitro data[J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2012, 25(11):2285-2300.
- [95] Yasui-Furukori N, Saito M, Uno T, et al. Effects of fluvoxamine on lansoprazole pharmacokinetics in relation to CYP2C19 genotypes[J]. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2004, 44(11):1223-1229.
- [96] Farid N A, Payne C D, Small D S, et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2007, 81(5):735-741.
- [97] Zahno A, Brecht K, Bodmer M, et al. Effects of drug interactions on biotransformation and antiplatelet effect of clopidogrel in vitro[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2010, 161(2):393-404.
- [98] Hirsh-Rokach B, Spectre G, Shai E-la, et al. Differential impact of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet response to clopidogrel; a randomized, Double-Blind, crossover trial[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(2):140-147.
- [99] Michaud V, Kreutz Y, Skaar T, et al. Efavirenz-mediated induction of omeprazole metabolism is CYP2C19 genotype dependent[J]. *Pharmacogenomics Journal*, 2014, 14(2):151-159.
- [100] Tu J-h, Hu D-l, Dai L-l, et al. Effect of glycyrrhizin on CYP2C19 and CYP3A4 activity in healthy volunteers with different CYP2C19 genotypes[J]. *Xenobiotica*, 2010, 40(6):393-399.
- [101] Uno T, Sugimoto K, Sugawara K A. The role of cytochrome P2C19 in R-warfarin pharmacokinetics and its interaction with omeprazole[J]. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2008, 30(3):276-281.
- [102] Yu K S, Yim D S, Cho J Y, et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2001, 69(4):266-273.
- [103] Carlsson B, Olsson G, Reis M, et al. Enantioselective analysis of citalopram and metabolites in adolescents[J]. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2001, 23(6):658-664.