

## CYP2C9、CYP2A6 基因多态性对丙戊酸钠血药浓度的影响

朱明媚\*, 景霞, 孙芳, 湛雯

(南京医科大学附属儿童医院药学部, 江苏 南京 210008)

**[摘要]** **目的:**研究 CYP2C9、CYP2A6 基因多态性对癫痫患儿丙戊酸钠血药浓度的影响。**方法:**收集单用丙戊酸钠治疗的癫痫患儿,应用荧光偏振免疫法测定丙戊酸钠血药浓度;分别采用直接测序法、巢式 PCR 法检测 CYP2C9、CYP2A6 的基因型;应用单因素方差分析研究基因多态性对丙戊酸钠血药浓度的影响。**结果:**83 例癫痫患儿根据 CYP2C9、CYP2A6 基因型分为 3 组:强代谢组(CYP2C9\*1\*1 合并 CYP2A6\*1\*1)、中代谢组(CYP2C9\*1\*3 合并 CYP2A6\*1\*1 或 CYP2C9\*1\*1 合并 CYP2A6\*1\*4)和弱代谢组(CYP2C9\*1\*3 合并 CYP2A6\*1\*4 或 CYP2A6\*4\*4),3 组分布频率分别为 73.5%、24.1%和 2.4%。中代谢组的标准化血药浓度显著高于高代谢组( $P<0.05$ ),低代谢组的标准化的血药浓度均数比其他两组高,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**CYP2C9、CYP2A6 的基因多态性能影响丙戊酸钠血药浓度,可通过检测基因型选择合适的丙戊酸钠初始剂量。

**[关键词]** 丙戊酸钠;CYP2C9;CYP2A6;基因多态性;血药浓度

**[中图分类号]** R969

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2017)01-0040-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20170108

## Effects of CYP2C9 and CYP2A6 genetic polymorphisms on plasma concentrations of sodium valproate

Zhu Mingmei\*, Jing Xia, Sun Fang, Zhan Wen

(Department of Pharmacy, Children's Hospital of JMU, Nanjing 210008, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effects of CYP2C9 and CYP2A6 genetic polymorphisms on plasma concentrations of sodium valproate (VPA) in the epileptic children. **Methods:** Epileptic children treated with sodium valproate only were collected in our study. Fluorescence polarization immunoassay was performed to measure plasma concentrations of sodium valproate. Direct sequencing and nest-PCR were applied to identify the genotypes of CYP2C9 and CYP2A6. One-way ANOVA was performed to analyze the influence of the polymorphisms on plasma concentrations of sodium valproate. **Results:** Patients were divided into 3 groups according to the genotypes of CYP2C9 and CYP2A6: extensive metabolizers (EM, CYP2C9\*1\*1 & CYP2A6\*1\*1), intermediate metabolizers (IM, CYP2C9\*1\*3 & CYP2A6\*1\*1 or CYP2C9\*1\*1 & CYP2A6\*1\*4), and poor metabolizers (PM, CYP2C9\*1\*3 & CYP2A6\*1\*4 or CYP2A6\*4\*4), and the frequencies of the three groups were 73.5%, 24.1%, and 2.4%, respectively. The standardized blood drug concentration of IM was significantly higher than that of EM ( $P<0.05$ ). The mean of standardized blood drug concentration of PM was higher than the others, but there were no significant differences between them ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** The plasma concentrations of sodium valproate can be affected by the polymorphisms of CYP2C9 and CYP2A6. Clinicians can choose appropriate initial dosage by detecting the genotypes.

**[Key words]** sodium valproate; CYP2C9; CYP2A6; polymorphisms; plasma concentration

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(01):0040-0043]

丙戊酸钠(sodium valproate, VPA)是对多种类型癫痫有效的一线广谱抗癫痫药,在临床上应用广泛,其治疗指数低、安全范围窄、体内过程和疗效个

**[基金项目]** 南京医科大学科技发展基金面上项目(2013NJMU117)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: luckyzmm@126.com

体差异大。VPA 的有效血药浓度参考范围为 50~100 mg/L,其不良反应与血药浓度密切相关,因此对用药儿童进行血药浓度监测十分重要<sup>[1]</sup>。VPA 大约有 97%是在肝内代谢,主要有 3 条代谢途径: I 相线粒体内  $\beta$ -氧化、细胞色素 P450 酶(cytochromes P450 enzyme, CYP450)代谢和 II 相尿苷酸二磷酸葡

葡萄糖醛酸的酸化作用<sup>[2-3]</sup>。CYP450 是 VPA 的主要代谢酶之一, 其中 CYP2C9、CYP2A6 发挥了重要作用。研究已发现 CYP2C9 有 13 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs), 其中研究较为明确的是 CYP2C9\*2 和 CYP2C9\*3, 它们都可以导致酶活性下降, 患者血药浓度偏高。CYP2A6 有 30 多个等位基因, 基因突变导致酶活性的下降或缺失, CYP2A6\*4 突变是所有 CYP2A6 基因突变中基因频率最高者, 可以导致酶活性减低, 患者血药浓度偏高<sup>[4]</sup>。CYP2C9 和 CYP2A6 基因多态性是否同时影响 VPA 血药浓度目前未见报道。VPA 的常见不良反应有肝功能异常、胃肠道反应、神经精神系统症状等, 鲜有基因多态性与不良反应关系的报道。本研究同时探讨 CYP2C9 和 CYP2A6 基因多态性对 VPA 血药浓度及不良反应的影响, 进而指导临床应用。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

2014 年 7 月—2015 年 6 月在南京医科大学附属儿童医院诊断为癫痫、同时进行血药浓度检测的患儿中, 剔除依从性不好、采血时机不准、肝肾功能异常、联合用药的患者, 有 83 例单一服用 VPA 者被选为本次研究对象, 同时观察患者有无不良反应的发生。年龄为 6 个月~7 岁, 平均 3.5 岁; 其中男 51 例, 女 32 例。此外, 检测单一服用 VPA 者中服药后发生肝肾功能异常患者的基因型, 观察基因多态性与不良反应的关系。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 给药及标本采集

VPA 口服溶液 (德巴金口服溶液, 批号: 140277, 140356, 140451, 杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司), 给药剂量为 20~40 mg/(kg·d), 每日分 2~3 次服用。采血时间是服用药物 5~7 个半衰期后, 患儿于服药次日清晨空腹抽取静脉血 3 mL, 取其中 1 mL 血样 500 r/min 离心 5 min, 取上清用 VPA 试剂盒 (德国西门子公司) 测定 VPA 血药浓度。另外 2 mL 置于无菌无酶的 EDTA 抗凝的试管中 4℃ 保存, 用 DNA 提取试剂盒提取基因组 DNA。

#### 1.2.2 CYP2A6 基因型测定

巢式 PCR 设计及反应条件: ①CYP2A6 巢式 PCR 引物由上海生工生物工程技术有限公司合成, 序列见表 1。PCR I 应用外引物 7F 和 R1, CYP2A6\*1 和 CYP2A6\*4 等位基因都可以被扩增,

产物为 2 102 kb; ②PCR II 需每个标本进行 2 次 PCR 反应, 均以 PCR I 产物为模板, 2 次反应分别应用内引物 8F6 和 R2 以及 8F7 和 R2 来进行。8F6 和 R2 扩增 CYP2A6\*1 等位基因, 8F7 和 R2 扩增 CYP2A6\*4 等位基因。PCR II 产物为 1 124 kb。PCR 仪 (EDC-810 型, 北京东胜创新生物科技有限公司); 反应条件: ①PCR I 反应总体系 50 μL, 基因组 DNA 1 μL, 引物 R1 和 7F 各 1.5 μL, dNTP 1 μL, MgCl<sub>2</sub> 5 μL, Taq 酶 1 μL, 10×PCR 缓冲液 5 μL; PCR I 反应条件: 94℃ 预变性 3 min; 94℃ 变性 45 s, 58℃ 退火 45 s, 72℃ 延伸 3 min, 共 35 个循环, 最后 72℃ 延伸 10 min。②PCR II 反应总体系 50 μL, PCR I 产物 1 μL, 引物 R2 和 8F6/8F7 各 1.5 μL, dNTP 1 μL, MgCl<sub>2</sub> 5 μL, Taq 酶 1 μL, 10×PCR 缓冲液 5 μL; PCR II 反应条件: 94℃ 预变性 3 min; 94℃ 变性 45 s, 62℃ 退火 45 s, 72℃ 延伸 1.5 min, 共 35 个循环, 最后 72℃ 延伸 10 min。琼脂糖凝胶电泳对 PCR 产物进行检测。

表 1 CYP2A6 巢式 PCR 引物序列<sup>[5]</sup>

引物名称	序列(5'→3')
7F	GGACCAAGATGCCCTACATG
8F6	CAGCACTTCCTGAATGAG
8F7	CAGCATTTCCTGGATGAC
R1	CTTATGTTTTGTGAGACATCAGAGACAA
R2	AAAATGGGCATGAACGCC

#### 1.2.3 CYP2C9 基因型测定

分型流程: ①PCR 反应: 总体系 15 μL, 基因组 DNA 1 μL, 引物 R1 和 R2 (表 2) 各 0.15 μL, dNTP 0.3 μL, MgCl<sub>2</sub> 1.5 μL, Taq 酶 0.2 μL, 10×PCR 缓冲液 1.5 μL; PCR I 反应条件: 94℃ 预变性 3 min; 94℃ 变性 15 s, 55℃ 退火 15 s, 72℃ 延伸 30 s, 共 35 个循环, 最后 72℃ 延伸 3 min。②PCR 产物纯化: 总反应体系 7 μL, PCR 产物 3 μL, Exo I 0.2 μL, FastAP 0.8 μL, Exo I buffer 0.7 μL, 37℃ 15 min, 80℃ 15 min, 纯化好后进行延伸反应, 预先混好延伸引物。③延伸反应: 总反应体系 7 μL, PCR 产物 2 μL, Snapshot Mix 1 μL, 延伸引物 0.1 μL; 反应条

表 2 CYP2C9 引物序列

引物名称	序列(5'→3')
R1(上游引物)	CAGGAGCCACATGCCCTACACA
R2(下游引物)	AGTTAAACTGCCATACATATGA
延伸引物	TTTGGTGCACGAGGTCAGAGATAC

件:96℃ 1 min;96℃ 10 s,52℃ 5 s,60℃ 30 s,共 30 个循环。Taq 酶、dNTP、Exo I 酶、FastAP 酶(Fermentas 公司,美国);取 1 μL 延伸产物,加 9 μL 上样甲酰胺,95℃变性 3 min,立即冰水浴,测序。

1.3 统计学方法

基因型频率用百分位数表示;Hardy-Weinberg 遗传平衡检验采用拟合优度卡方检验,最小理论频数介于 1~5 的采用校正卡方检验,最小理论频数<1 的采用 Fisher 确切概率法;多组间比较采用单因素方差分析;使用 SPSS16.0 统计软件进行处理,P≤0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因型分析

83 例研究对象基因型分布频率见表 3,各基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡(P>0.05),说明该样本具有良好的人群代表性,其中未发现 CYP2C9\*3\*3 者。CYP2C9\*1 和 CYP2C9\*3 等位基因频率分别为 96.4% 和 3.6%,CYP2A6\*1 和 CYP2A6\*4 等位基因频率分别为 88.6% 和 11.4%。CYP2A6\*4 或 CYP2C9\*3 突变都可以导致酶活性下降,酶代谢能力减低,因此根据所携带的 CYP2C9 和

CYP2A6 等位基因的数量及其对酶活性的影响可将受试者分为:强代谢组(extensive metabolizer,EM),基因型为 CYP2C9\*1\*1 合并 CYP2A6\*1\*1 的野生型纯合子;中代谢组(intermediate metabolizer,IM),基因型为 CYP2C9\*1\*3 合并 CYP2A6\*1\*1 或 CYP2C9\*1\*1 合并 CYP2A6\*1\*4 者;以及弱代谢组(poormetabolizer,PM),基因型为 CYP2C9\*1\*3 合并 CYP2A6\*1\*4 或 CYP2A6\*4\*4 者。

表 3 CYP2C9、CYP2A6 基因型分布频率

Table 3 Genotype frequencies of CYP2C9 and CYP2A6

代谢组	基因型	例数	分布频率(%)
EM	CYP2C9*1*1 合并 CYP2A6*1*1	61	73.5
IM	CYP2C9*1*3 合并 CYP2A6*1*1	4	4.8
	CYP2C9*1*1 合并 CYP2A6*1*4	16	19.3
PM	CYP2C9*1*3 合并 CYP2A6*1*4	1	1.2
	CYP2C9*1*3 合并 CYP2A6*4*4	1	1.2

2.2 各代谢组对血药浓度的影响

各代谢组间性别、年龄和体重差异无统计学意义,提示具有可比性。IM 组的标准化血药浓度与 EM 组相比,差异有统计学意义(P=0.009)。PM 组的标准化血药浓度均数比 IM、EM 组的均数高,但差异无统计学意义(P>0.05,表 4)。

表 4 不同基因型与丙戊酸钠标准化血药浓度的关系

Table 4 Relationship between genotypes and standardized blood drug concentration of sodium valproate

代谢组	例数	亚组例数	CYP2C9 基因型	CYP2A6 基因型	男性 [n(%)]	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$ )	体重 (kg, $\bar{x}\pm s$ )	剂量 (mg/d, $\bar{x}\pm s$ )	标准化血药浓度(kg/L, $\bar{x}\pm s$ )
EM	61		*1*1	*1*1	35(57.38)	3.26±1.97	15.46±4.47	27.76±4.94	2.15±0.62
IM	20	4	*1*3	*1*1	14(70.00)	3.84±1.65	16.58±3.70	27.52±5.26	2.67±0.81*
		16	*1*1	*1*4					
PM	2	1	*1*1	*4*4	2(100.00)	3.05±2.76	14.00±5.66	27.11±6.91	3.02±0.48
		1	*1*3	*1*4					
检验值					$\chi^2=2.30$	$F=0.72$	$F=0.66$	$F=0.03$	$F=5.93$
P 值					0.317	0.492	0.519	0.967	0.004

\* 与 EM 组比较,P<0.05。

2.3 患儿基因型与不良反应的关系

本研究的 83 例单一服用 VPA 患儿中,有 3 例发生胃肠道反应(腹泻、恶心、腹痛),1 例出现神经系统症状(嗜睡),4 例患者基因型均为 CYP2C9\*1\*1 合并 CYP2A6\*1\*1。其他未纳入本研究的单一服用 VPA 患儿中,服药后出现肝功能异常的有 6 例,均为丙氨酸氨基转移酶或(和)天门冬氨酸氨基转移酶轻度升高(<正常值高限×2),其基因型也都是 CYP2C9\*1\*1 合并 CYP2A6\*1\*1。未发现服

药后出现肾功能异常的患儿。

3 讨论

VPA 是一线广谱抗癫痫药,在治疗儿童癫痫中发挥着重要作用,但其用药剂量和血药浓度存在很大的个体差异,需要通过监测血药浓度指导用药剂量。研究表明,P450 酶中的 CYP2A6、CYP2C9 是 VPA 的重要代谢酶,其基因多态性导致酶活性改变,从而使 VPA 的血药浓度产生个体差异。CYP2C9

基因多态性中研究较为明确的是 CYP2C9\*2 和 CYP2C9\*3,在白种人中 CYP2C9\*2 的发生率在 10% 以上,亚洲人中发生变异的几率很小。CYP2C9\*3 在白种人的发生率为 7.5%~19.0%,亚洲人为 3% 左右。中国人很少检测到 CYP2C9\*2 基因突变,主要为 CYP2C9\*3 等位基因的变异<sup>[6]</sup>。本研究中未发现除 CYP2C9\*3 以外的其他突变,CYP2C9\*1\*3 分布频率为 7.2%,比廖清船等<sup>[7]</sup>研究结果略低(12.2%)。CYP2A6 也是 CYP450 酶的重要组分,参与许多药物代谢。CYP2A6 弱代谢型(如 CYP2A6\*4)在高加索人群中的分布频率仅为 1%,但在东方人群中较为常见,约占 29%<sup>[8]</sup>。本研究中未发现除 CYP2A6\*4 以外的其他突变。CYP2A6\*1\*4、CYP2A6\*4\*4 的分布频率分别为 20.5%、1.2%,与谭兰等<sup>[9]</sup>研究结果接近(24.2%、1.1%)。

本研究中各代谢组间性别、年龄、体重、剂量均无统计学差异,EM 组、IM 组、PM 组基因型分布频率分别为 73.5%、24.1%、2.4%,IM 组标准化血药浓度显著高于 EM 组,高出 24.2%。PM 组标准化血药浓度比 IM 组高出 13.1%,但差异无统计学意义,也许是 PM 组例数较少的缘故。本研究结果显示,携带 CYP2C9\*3 和(或)CYP2A6\*4 突变基因的代谢组标准化血药浓度较高,证实了 CYP2C9\*3/CYP2A6\*4 突变可以导致酶活性降低,代谢 VPA 的能力减弱,血药浓度增加<sup>[10]</sup>。

VPA 的常见不良反应有肝功能异常、胃肠道反应、神经精神系统症状等,其中肝功能异常发生率最高,可达 15%~30%<sup>[11]</sup>。VPA 的代谢物有 4-Ene-VPA、4-OH-VPA、5-OH-VPA 等,其中 4-Ene-VPA 已证实有肝毒性<sup>[12-14]</sup>。CYP2C9 的突变型杂合子代谢产生 4-Ene-VPA 的比率比野生纯合子减少 29%,而突变型纯合子代谢产生 4-Ene-VPA 的比率比野生纯合子为 61%,可见野生型 CYP2C9\*1\*1 患者产生肝毒性的可能性高于携带 CYP2C9\*3 者。研究发现,CYP2A6 酶活性越高,生成 4-Ene-VPA 越多<sup>[15]</sup>。CYP2A6\*4 突变会导致 CYP2A6 酶活性下降,但对肝毒性是否有影响目前未见报道。本研究中患儿服药后有 3 例发生胃肠道反应,1 例出现神经精神系统症状,6 例出现肝功能异常。发生不良反应的患者例数较少,且均为 CYP2C9\*1\*1 合并 CYP2A6\*1\*1,不同基因型对不良反应的影响尚不明确。

下一阶段会重点监测服用 VPA 后患儿不良反应的发生,研究 CYP2C9、CYP2A6 基因多态性对肝毒性是否有影响,以及基因多态性与 VPA 其他不良

反应的关系;也会进一步收集样本,验证血药浓度与基因多态性的关系。若本次结果得到进一步证实,临床上可以依据患者的基因型给予个体化的初始剂量。对于 PM 代谢组的患者,可以尝试从较低的初始剂量开始给药,在保证达到有效血药浓度的前提下减少患者因血药浓度过高产生不良反应的可能,提高患者用药的安全性。

#### [参考文献]

- [1] 朱明媚,景霞,孙芳,等. 癫痫患儿的丙戊酸钠血药浓度监测及临床意义[J]. 中国新药杂志,2013,22(22):2663-2667
- [2] 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 Pharmacokinet, 2012,27(5):536-542
- [3] 张芹,唐辉,吕霄峰,等. 葡萄糖醛酸转移酶UGT2B7-A268G 基因多态性对癫痫儿童丙戊酸血药浓度的影响[J]. 儿科药学杂志,2016,22(3):33-36
- [4] 张妮,徐善森,刘长文,等. CYP450 酶基因多态性对丙戊酸血药浓度的影响[J]. 中国生化药物杂志,2016,2(2):1-4
- [5] 孙妍萍,谭兰,宋敬卉. CYP2A6 基因多态性对丙戊酸钠血药浓度的影响[J]. 中华神经科杂志,2006,39(11):745-747
- [6] 谭喜莹,张宇,王淑云,等. CYP2C9 与 CYP2C19 基因多态性与癫痫患者丙戊酸钠血药浓度关系研究[J]. 药学与临床研究,2011,19(2):123-126
- [7] 廖清船,史菁菁,张永,等. 细胞色素 P450 酶 2A6, 2B6, 2C9 及 2C19 基因多态性对丙戊酸钠血药浓度的影响[J]. 中华神经科杂志,2013,46(2):82-86
- [8] 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
- [9] 谭兰,郁金泰,欧江荣,等. 细胞色素 P450 等位基因多态性与丙戊酸钠血药浓度的相关性[J]. 临床神经病学杂志,2009,22(3):168-171
- [10] Büdi T, Tóth K, Nagy A, et al. Clinical significance of CYP2C9-status guided valproic acid therapy in children [J]. Epilepsia, 2015,56(6):849-855
- [11] Amini-Shirazi N, Ghahremani MH, Ahmadkhaniha R, et al. Influence of CYP2C9 polymorphism on metabolism of valproate and its hepatotoxin metabolite in Iranian patients[J]. Toxicol Mech Methods, 2010,20(8):452-457
- [12] Ho PC, Abbott FS, Zanger UM, et al. Influence of

- cellular carcinoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2012, 4(4): 723-726
- [3] Zargan J, Sajad M, Umar S, et al. Scorpion (*Androctonus crassicauda*) venom limits growth of transformed cells (SH-SY5Y and MCF-7) by cytotoxicity and cell cycle arrest[J]. *Exp Mol Pathol*, 2011, 91(1): 447-454
- [4] Das Gupta S, Debnath A, Saha A, et al. Indian black scorpion (*Heterometrus bengalensis Koch*) venom induced antiproliferative and apoptogenic activity against human leukemic cell lines U937 and K562 [J]. *Leuk Res*, 2007, 31(6): 817-825
- [5] Gao F, Li H, Chen YD, et al. Upregulation of PTEN involved in scorpion venom-induced apoptosis in a lymphomacell line[J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50(4): 633-641
- [6] Liu YF, Ma RL, Wang SL, et al. Expression of an antitumor-analgesic peptide from the venom of Chinese scorpion *Buthus martensii Karsch* in *Escherichia coli* [J]. *Protein Expr Purif*, 2003, 27(2): 253-258
- [7] 金思思, 黄智铭, 申苏建. 镇痛抗肿瘤肽基因真核表达载体构建及其体外抗肝细胞癌作用[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(2): 154-156
- [8] Wilson TR, Johnston PG, Longley DB. Anti-apoptotic mechanisms of drug resistance in cancer[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2009, 9(3): 307-319
- [9] Dineen SP, Roland CL, Greer R, et al. Smac mimetic increases chemotherapy response and improves survival in mice with pancreatic cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(7): 2852-2861
- [10] Khwaja A. PI3K as a target for therapy in haematological malignancies[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2010, 347: 169-188
- [11] Hollander MC, Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(4): 289-301
- [12] Chung JY, Hong SM, Choi BY, et al. The expression of phospho-AKT, phospho-mTOR, and PTEN in extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(2): 660-667
- [13] Zargan J, Sajad M, Umar S, et al. Scorpion (*Androctonus crassicauda*) venom limits growth of transformed cells (SH-SY5Y and MCF-7) by cytotoxicity and cell cycle arrest[J]. *Exp Mol Pathol*, 2011, 91(1): 447-454
- [14] Gao F, Li H, Chen YD, et al. Upregulation of PTEN involved in scorpion venom-induced apoptosis in a lymphomacell line[J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50(4): 633-641
- [15] Zhao Y, Cai X, Ye T, et al. Analgesic-antitumor peptide inhibits proliferation and migration of SHG-44 human malignant glioma cells[J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(9): 2424-2434
- [16] 葛贤秀, 曹鹏, 卢梧广, 等. 重组东亚钳蝎镇痛抗肿瘤肽抑制人胆管癌细胞生长作用及其机制研究[J]. *医学研究生学报*, 2013, 26(4): 343-347
- [收稿日期] 2016-08-03

(上接第 43 页)

- CYP2C9 genotypes on the formation of a hepatotoxic metabolite of valproic acid in human liver microsomes [J]. *Pharmacogenomics J*, 2003, 3(6): 335-342
- [13] Nanau RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid [J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(15): 1323-1338
- [14] Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23(4): 236-241
- [15] 白向荣, 姜德春, 王育琴. 基因多态性与丙戊酸钠的药物代谢[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2007, 16(4): 241-244
- [收稿日期] 2016-05-24