

基因突变检测在个体化用药中的研究进展

李 静, 郑伶俐, 陈 静, 袁明勇*

成都医学院第一附属医院, 四川 成都 610500

摘 要: 随着药物基因组学的飞速发展, 遗传因素对药物代谢个体差异的影响越来越受到重视。WHO 提出 21 世纪, 人类的健康问题将逐渐步入预防医学、预测医学和个体化医疗的“3P”时代, 而这一理念已成为医学现实。临床药学是未来医院药学服务调整的重要方向, 个体化给药是临床药学服务的最终目标。综述了近年来开展最多的与临床药物基因检测有关的项目, 并对当前的个体化给药信息和医院药学部门开展基因检测工作的必要性和前瞻性做了深入的探讨。

关键词: 药物基因组学; 个体化给药; 基因检测

中图分类号: R981

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)04-1002-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.04.060

Research progress on application of detection of gene mutation in individualized medication

LI Jing, ZHENG Lin-li, CHEN Jing, YUAN Ming-yong

The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

Abstract: The influence of genetic factor on drug metabolism is becoming more and more important with the rapid development of pharmacogenomics. WHO proposed that human health problems would gradually enter the 3P (preventive, predictable, and personal) medical age in twenty-first century, and this idea has become a medical reality. Clinical pharmacy is the important direction of the future hospital pharmacy service, and individualized drug delivery model will become the ultimate goal of clinical pharmacy service. Recently the projects related to gene detection about drug are reviewed in this article, and personalized medicine information at present and the necessity and prospect of carrying out genetic testing in the Department of Pharmacy are further discussed.

Key words: pharmacogenomics; individualized administration; gene detection

药物进入人体后, 通常要经过吸收、转运、代谢、受体结合(或与靶酶结合)等过程才能发挥药理作用, 如果基因突变则可能造成药物代谢过程中相关代谢酶、受体、转运体等功能的差异, 这些差异的累积最终使药物效应(治疗作用/不良反应)呈现多样性, 即个体差异^[1]。截至 2018 年 1 月, 共有 255 种药物被各国政府批准为个体化药物, 其中美国 225 个, 欧盟 88 个, 日本 52 个, 加拿大 104 个, 目前 PharmGKB 数据库中已经收载药物说明书 199 种, 均标明了与疗效或不良反应有关的靶点基因或代谢酶基因, 其中 116 种在中国已经上市。据 2016 年抗肿瘤靶向药物统计, FDA 批准了 72 个靶向药物, 而靶向药物能否发挥疗效, 或患者用了某靶向

药后是否产生耐受, 能否继续用药, 都必须基因检测来鉴定, 若盲目使用靶向药物, 不经过基因检测确定用药方案, 不仅起不到治疗效果, 还会加重患者的经济负担, 同时增加医疗纠纷和社会负担^[2-4]。药物基因检测在国内的开展也越来越广泛, 据 2016 年调研的 595 家医院开展基因检测的情况显示, 其中有 152 家医院开展了药物基因检测, 其中浙江大学医学院附属第一医院的基因检测品种数达 372 种, 中国医学科学院北京协和医院的基因测定月均人次达 844, 中日友好医院有 185 种检测项目, 检测项目涉及 105 个基因, 248 个基因位点。国内此类大型三甲医院的药物基因检测项目的发展状况, 基本上可以代表我国医院药学在此领域的发展状

收稿日期: 2017-12-16

作者简介: 李 静, 女, 四川成都人, 药师, 硕士, 研究方向为药物基因检测与个体化用药。Tel: 18302855953 E-mail: 784624511@qq.com

*通信作者 袁明勇, 男, 四川成都人, 主任药师, 研究方向为临床药学及个体化用药。Tel: (028)83016713 E-mail: 1923230556@qq.com

况,由此可见,在我国药物基因检测的发展也是越来越受到临床及患者的认可。在医改的大背景下药品取消加成,医院药学部正面临着前所未有的巨大挑战与机遇,医院药学服务的发展方向已经慢慢转向以临床药学为主的模式,加强合理用药是临床药学工作的核心。随着基因检测技术及大数据的飞速发展,基因组测序数据的普及,基因数据库的增加,基因导向的个体化用药已经成为医院药学服务的一项重要内容,与治疗药物监测、不良反应监测、药师深入临床等工作一道作为未来医院药学工作突破的方向。

本文阐述的药物相关基因检测并非一般意义上的药物基因组学或遗传药理学研究在临床的衍生和应用,也并非对相关领域的研究综述。以个体化给药为目的的药物相关基因检测需要依靠充分的临床证据和广泛的临床认可方可实施,因此各大医院开展的基因导向的个体化给药服务均基于这样的观点,满足以下条件:(1)相关领域有共识认可基因变异与药物效应的相关性;(2)有大样本的临床证据支持这样的关联性;(3)有相关领域权威机构的推荐。CYP2C19、VKORC1/CYP2C9、MTHFR、乙醛脱氢酶-2(ALDH2)、HLA-B*1502、HLA-B*5801以及SLCO1B1基因的检测目前研究较多,而且已经确定对临床有重要的应用价值,本文将就这几种基因的检测及临床应用的发展现状进行综述,为医院临床药学服务工作的拓展提供新的思路。

1 CYP2C19 基因突变检测个体化用药

CYP2C19主要在肝组织、肠壁,特别是十二指肠中表达,研究表明^[5],CYP2C19酶的活性与基因多态性显著相关。目前,在已发现CYP2C19的25个突变等位基因中,至少有10个造成了酶活性的改变,其中PM型以CYP2C19*2、CYP2C19*3为主,快代谢型以CYP2C19*17为主。CYP2C19的PM型在亚洲人群中占12%~23%,其中检测*2、*3两个位点可覆盖99%以上中国突变人群^[6]。临床上常用的与CYP2C19基因多态性有关的药物主要有奥美拉唑、兰索拉唑、西酞普兰、丙戊酸、地西泮、伏立康唑和氯吡格雷等^[7-8]。目前与CYP2C19代谢有关的药物基因检测中,推荐强度最大,临床检测最多,检测意义最大的为氯吡格雷。氯吡格雷在所有急性冠状动脉综合征(ACS)和接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)支架治疗的患者中,联合应用阿司匹林与氯吡格雷抗凝已成为标准治疗方案。氯吡

格雷是前药,需经过代谢才能转化为有抗血小板活性的物质,细胞色素P450代谢酶2C19亚型(CYP2C19)是代谢转化氯吡格雷为活性物质的重要代谢酶,大样本的对照研究显示,携带CYP2C19功能缺失等位基因的患者,氯吡格雷活性代谢产物的血浆药物浓度更低,发生不良心血管事件的风险更高,且有至少40%患者服用氯吡格雷的剂量是不足的,鉴于此FDA、欧洲心脏病学会(ESC)和美国心脏病学会(ACC)就氯吡格雷进行基因检测作出了相应的警告及建议^[9-10]。尽管有如此多的证据推荐,在临床应用中也有医生提出疑问,通过血小板功能检测调整氯吡格雷剂量是不是更方便且对患者而言更经济?据一项大型的2440例多中心随机对照研究发现,根据血小板功能检测调整氯吡格雷、阿司匹林等抗血小板药物的剂量相比于传统方案没有增加临床获益^[11],同时结合临床实际工作也发现通过检测血小板功能对缩短调药时间意义并不大。对于CYP2C19基因型对指导临床氯吡格雷的剂量的研究已经很多,各种文献研究结果大致相同^[12-13]。

2 VKORC1 和 CYP2C9 基因突变检测与华法林的临床应用

华法林为临床上最常应用的香豆素类口服抗凝药,主要用于防治血栓栓塞性疾病,同时也是心肌梗死的辅助用药。然而华法林剂量个体差异大,治疗窗窄,剂量过大可能导致出血危险,过小则导致治疗失败^[14]。临床常用华法林的消旋体,其中S-华法林的抗凝作用是R-华法林的3~5倍,CYP2C9在S-华法林代谢中扮演了重要角色,可代谢90%以上的S-华法林^[15-16],因此CYP2C9的基因多态性对华法林的剂量及治疗效果有重要影响。研究表明携带CYP2C9*2和CYP2C9*3的个体对华法林的代谢能力比野生型降低约30%、80%^[17-18]。Mega等^[19]研究表明CYP2C9*1/*2、CYP2C9*1/*3、CYP2C9*2/*2、CYP2C9*2/*3和CYP2C9*3/*3所需华法林的剂量依次较CYP2C9*1/*1降低19.6%、33.7%、36.0%、56.7%和78.1%。维生素K环氧化物还原酶复合物1(VKORC1)基因负责编码维生素K环氧化物还原酶的重要亚基,该基因启动子区-1639G>A的突变导致VKORC1mRNA表达水平显著下降,影响了华法林的敏感性^[20],该突变在中国人群中的突变比率为94.2%左右(NCBI数据),因此中国人的临床使用剂量较西方人偏低。大样本的对照研究证实,VKORC1和CYP2C9的基因突变均为影响华法林抗

凝效应的重要遗传因素^[21]。研究表明 CYP2C9 基因校正的给药模型可以使患者较快达到目标国际标准化比值 (INR) 范围, 也可以使患者的抗凝治疗较快达到稳定^[22]。美国 FDA 已经将该信息写进华法林的使用说明书, 并给出了剂量调整范围 (从 0.5 mg/d 到 7 mg/d), 同时国际华法林药物基因组学联合会基于 4 043 例患者的用药信息建立了华法林剂量调整模型, 公式如下:

$$\begin{aligned} \text{剂量 (mg/week)} = & 5.6044 - 0.2614 \times \text{年龄} + 0.0087 \times \\ & \text{身高 (cm)} + 0.0128 \times \text{体质量 (kg)} - 0.8677 \times \text{VKORC1A/G} \\ & - 1.6974 \times \text{VKORC1A/A} - 0.4854 \times \text{VKORC1 (基因型未知)} \\ & - 0.5211 \times \text{CYP2C9*1/*2} - 0.9357 \times \text{CYP2C9*1/*3} - \\ & 1.0616 \times \text{CYP2C9*2/*2} - 1.9206 \times \text{CYP2C9*2/*3} - 2.3312 \times \\ & \text{CYP2C9*3/*3} - 0.2188 \times \text{CYP2C9 基因型未知} - 0.1092 \times (\text{亚洲人}) \\ & - 0.2760 \times (\text{非洲人}) - 0.1032 \times (\text{未知人种}) + 1.1816 \times \text{酶} \\ & \text{诱导剂} - 0.5503 \times \text{胺碘酮} \end{aligned}$$

3 MTHFR 基因突变检测个体化用药

MTHFR 基因是亚甲基四氢叶酸还原酶蛋白编码基因, 是叶酸代谢与甲硫氨酸代谢中的关键酶。MTHFR 可以使 5,10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-甲基四氢叶酸, 从而为体内嘌呤、嘧啶的合成及 DNA、RNA、蛋白质的甲基化提供甲基, 同时维持体内正常的同型半胱氨酸水平, 若 MTHFR 酶活性发生变化, 则导致 5-甲基四氢叶酸生成障碍, 引起 DNA 合成和甲基化异常、高同型半胱氨酸增高等, 从而导致多种遗传性疾病的发生。MTHFR 酶的活性与不孕不育、习惯性流产、胎儿畸形 (如神经管畸形、唐氏综合症、先天心脏病、唇腭裂)、高血压、冠心病、脑卒中等疾病有关, 同时与肿瘤科化疗药物叶酸个体化解救也有关^[23-30]。大量研究证明 MTHFR 基因具有多态性, 其中以 667 位点及 1 298 位点的多态性最常见, 且这两个位点突变会影响叶酸的代谢。中国人群中, 约 29% MTHFR 基因为 677TT 型 (纯合突变), 44% 为 677CT (杂合突变) 基因型, 3.9% 为 1298CC 型, 因此在进行基因检测时, 检测 677 位点对中国人群而言具有更重要的研究价值^[24]。MTHFR677 位基因杂合突变酶活性仅为野生型的 65%, 而 MTHFR677 位基因纯合突变使得酶活性急剧下降, 仅为野生型的 30%, MTHFR 基因突变者血浆叶酸浓度显著低于非突变者且 MTHFR 677 C→T 突变携带者血浆 HCY 浓度显著上升^[27-30]。一篇综合了 114 项研究, 总计 37 381 例研究对象的荟萃分析显示: MTHFR 基因突变的孕妇患妊娠高血

压的风险显著高于 MTHFR 未突变者^[31]。同时有关研究表明 MTHFR C677T 基因突变使出生缺陷风险升高, 母亲 677TT 纯合子突变使出生神经管缺陷婴儿的风险升高 2 倍, MTHFR 677TT 基因型妊娠前未服用叶酸的母亲生唇腭裂儿的风险升高 5.9 倍, 677TT 等位基因型母亲比 677CC 基因型母亲生育 Down 综合征儿的风险升高 2.6 倍, 677TT 等位基因型母亲比 677CC 基因型母亲生育先天性心脏病儿高 1.2 倍^[32]。MTHFR C677T 基因突变患者需要更多叶酸, 对于 TT 型患者孕期每天需要补充 800 μg 才能达到野生型患者补充 400 μg 的效果。若不知 MTHFR 基因型的情况下, 直接增加叶酸的用量, 则有可能造成叶酸过量, 叶酸过量的危害有: 掩盖维生素 B₁₂ 缺乏, 增加永久神经损害的危险及引发巨幼红细胞贫血, 增加多胎妊娠的危险性, 对于素食主义的孕妇易产生胰岛素抵抗, 促进有病灶的癌细胞分裂增殖, 干扰抗叶酸药物的药效等。MTHFR 重点检测人群 (适用范围) 如下: 有缺陷家族史 (包括夫妇双方中一方自身有缺陷病史), 有过流产史的妇女, 低龄、高龄或多胎妊娠妇女, 妊娠症或具有相应风险征兆的孕妇, 普通女性备孕预防性检测, 临床化疗方案为大剂量甲氨喋呤+四氢叶酸钙的肿瘤患者, 应用氟尿嘧啶类化疗药物的患者。

4 ALDH2 基因突变检测个体化用药

乙醛脱氢酶-2 是乙醛 (酒精的毒性代谢产物) 在体内分解的关键酶。ALDH2 的基因型直接影响了乙醛在体内的清除率。ALDH2 基因位于第 12 号染色体的 12q24.2, 共有 15 个外显子编码的 517 个氨基酸残基组成的蛋白质, ALDH2 是一个四聚体, 只要其中的一个亚基缺少或发生结构改变就足以导致其酶活性的丧失或活性下降^[33]。ALDH2*1/1 显示正常的酶活性, ALDH2*1/2 只有其正常活性的 6%, ALDH2*2/2 对于乙醛降解基本上不具备酶活性, 而 ALDH2*2/2 在亚洲人中频率高达 40%^[34-35]。因此对 ALDH2 基因正常的人, 能及时将酒精分解为水和二氧化碳, 这些人可适度饮酒; ALDH2 基因异常人, 不能快速完成酒精代谢过程, 导致乙醛在体内堆积, 引起面部潮红、恶心、心动过速、低血压等, 从而对人的肝、肾、心造成伤害^[36]。研究发现 ALDH2*2/2 纯合子完全不能代谢酒精, ALDH2*1/*2 杂合子由于具有弱的 ALDH2 活性。在嗜酒组与醛固酮 (ALD) 组中 ALDH2*2 等位基因携

带者均为 ALDH2*1/*2 杂合子, ALDH2*2/*2 基因型在两组中均未检出, 说明纯合子的 ALDH2*2 可防止嗜酒及 ALD 的发生, 而杂合子 ALDH2*1/*2 具有最高的 ALD 患病风险。大量研究^[37-43]均表明 ALDH2 突变与饮酒人群患上消化道癌的风险之间具有显著的相关性; ALDH2*2 是否与口腔癌、肝癌显著性相关还有待后续研究^[44-46]。同时也有研究表明 ALDH2 突变的冠心病患者, 发生心肌梗死的相对风险大大增高, 且其多态性还与缺血性脑卒中、骨质疏松、糖尿病等有关^[33, 47-50]。

ALDH2 基因多态性检测的临床意义: (1) ALDH2 与酒精代谢: ALDH2 检测评估个体酒精代谢能力, 指导检测者正确饮酒, 避免不当饮酒对身体造成的伤害。ALDH2*2/*2 纯合子, 由于完全不能代谢酒精, 不能饮酒。ALDH2*1/*2 杂合子, 由于还是具有弱的 ALDH2 活性, 最易形成习惯性的重度饮酒者, 尽量避免饮酒。(2) 指导临床硝酸甘油的个体化差异用药剂量: 虽然硝酸甘油是心绞痛急性发作的常规首选药物, 但该药的临床疗效常因人而异。中国汉族人群中, 硝酸甘油含服无效的比例高达 25% 以上。复旦大学、瑞金医院、华山医院等的一项研究显示部分国人服用硝酸甘油治疗心绞痛无效的原因为 ALDH2 基因发生突变。ALDH2*2 携带者在中国占 30%~50%, 比例大, 其携带者服用硝酸甘油无效风险大幅增加, 且有可能起到相反的作用^[51], 因此建议需要使用硝酸甘油的患者在制定用药方案前进行 ALDH2 基因检测, ALDH2*2 携带者建议慎用或不用硝酸甘油, 改用其他药物。方案如下硝酸异山梨酯(消心痛)舌下含服, 或交替使用中成药麝香保心丸、速效救心丸或复方丹滴丸舌下含化。如为了预防心绞痛发作, 还可交替选用硝酸异山梨酯缓释胶囊或单硝酸异山梨酯。对冠脉痉挛引起的心绞痛有效, 但心动过缓者慎用。对心率较快、血压偏高、心绞痛发作预防, 也可选用 β -受体阻滞药, 如美托洛尔, 12.5 mg/次, 2 次/d。

5 基因突变检测与药物重要不良反应的预测

史蒂芬斯-强森综合症是一种急性皮肤炎症反应, 其典型特征是表皮细胞死亡, 导致表皮与真皮分离, 严重者又称为中毒性表皮坏死症, 是一种致命的皮肤疾病, 尽管罕见, 但药物过敏是其最常见的诱因^[52]。抗癫痫药物可以引起这种致命的不良反应, 研究显示, HLA-B*1502 和 HLA-B*5801 等位

基因在中国人群中出现的频率分别为 7%、11%, 携带 HLA-B*1502 等位基因的患者在接收抗癫痫药物治疗时发生严重皮肤不良反应的风险显著增高^[53]。我国台湾地区一项大样本多中心临床研究显示卡马西平导致的皮肤不良反应与 HLA-B*1502 等位基因的携带显著相关^[54]。基于以上研究成果, 美国 FDA 已将该药物基因组学信息列入卡马西平的药品说明书。另一个易引起史蒂芬斯-强森综合症的药物是别嘌醇, 该药是治疗慢性痛风的首选药物。研究显示, HLA-B*5801 等位基因筛查结果应该作为中国人群接受别嘌醇治疗发生严重皮肤不良反应的风险预测因素^[55]。

他汀类药物是临床广泛用于控制血脂的一类药物, 该类药物最重要的不良反应为他汀类药物引起的肌病, 表现为肌痛、肌无力等, 严重的可导致横纹肌溶解症, 有致命危险^[54, 56]。全基因组关联研究显示, 编码有机阴离子转运体的 SLCO1B1 基因存在一个 SNP (T521C) 与他汀类药物引起的肌病的危险性显著相关^[57]。SLCO1B1 基因 T521C 突变位于编码区, 导致编码蛋白 174 缬氨酸变为丙氨酸, 蛋白活性降低, 使血浆中他汀类药物浓度显著升高^[58]。中国人群中 C 的突变频率为 0.15 左右 (NCBI 数据)。美国 CPIC 最近就 SLCO1B1 基因多态性在预测他汀类药物引起的肌病中的作用做了指南性的解读, 给出了 SLCO1B1 基因突变检测在预测辛伐他汀不良反应时的临床个体化给药建议。

6 结语

本文就目前研究最多, 推荐级别最强、临床应用最有价值的药物基因做了详细的综述, 主要涉及药物为氯吡格雷、华法林、硝酸甘油、卡马西平、别嘌醇、叶酸、氟尿嘧啶、甲氨蝶呤等。本文不足之处在于所涉及药物基因检测项目是目前在各大医院的检测开展最多的项目, 一些相对应用较少及一些罕见突变的药物基因检测项目未作出详细介绍。希望可以为开展此类项目的医院医师及药师提供用药思路, 以及未开展此类检测项目的医院医师及药师提供新思路, 将药物基因与临床用药相结合。以基因为导向的个体化给药模式已成为目前以及未来医学研究的重点, 如何将正确的药品以合适的剂量用在适合的患者上, 是临床医学和药品开发两大研究领域共同需要考虑的问题。随着人类对基因组和药物基因组了解的深入, 临床药师更希望未来能够打破“千人一方”的局面, 帮助医生和患者合理选

择药物,提高药物的疗效,同时减少或避免药物的毒副作用,以实现个体化精准用药,做到4个“R”,即在正确的时间,以正确的剂量,将正确的药物给予正确的患者。

参考文献

- [1] 杨进彬. 药物基因检测对个体化用药的影响 [J]. 基层医学论坛, 2017, 21(7): 875-877.
- [2] 任炳楠, 刘洪涛, 吕品田, 等. 应用基因检测指导小细胞肺癌化疗个体化用药的模式探讨 [J]. 肿瘤药学, 2017, 7(1): 109-113.
- [3] Zhou C, Wu Y L, Chen G, *et al.* Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (OPTIMAL, CTONE-0802) [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(9): 1877-1883.
- [4] Mayekar M K, Bivona T G. Current landscape of targeted therapy in lung cancer [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(5): 757-764.
- [5] 高波, 宋小英. 药物代谢酶 CYP2C19 基因检测在冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术后抗血小板治疗中的应用价值 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(3): 52-55.
- [6] 刘志艳, 杨兵, 赵荣生. 基因导向的个体化治疗 [J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(1): 14-20.
- [7] 杨琴, 司天梅, 舒良. 中国汉族健康男性细胞色素 P450 酶 2C19 遗传多态性对艾司西酞普兰在人体内代谢的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 23(1): 33-36.
- [8] Moriyama B, Obeng A O, Barbarino J, *et al.* Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC®) guideline for CYP2C19 and voriconazole therapy [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 102(1): 1-30.
- [9] Backman J D, O'Connell J R, Tanner K, *et al.* Genome-wide analysis of clopidogrel active metabolite levels identifies novel variants that influence antiplatelet response [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2017, 27(4): 159-163.
- [10] Lewis J P, Shuldiner A R. Clopidogrel pharmacogenetics: beyond candidate genes and genome-wide association studies [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101(3): 323-325.
- [11] Collet J P, Cuisset T, Rangé G, *et al.* Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting [J]. *New Engl J Med*, 2012, 367(22): 2100-2109.
- [12] Barrabes J. Comments on the ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2015, 68(12): 1061-1067.
- [13] Mărginean A, Bănescu C, Moldovan V, *et al.* The impact of CYP2C19 loss-of-function polymorphisms, clinical, and demographic variables on platelet response to clopidogrel evaluated using impedance aggregometry [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(3): 255-265.
- [14] Moyer T P, O'Kane D J, Baudhuin L M, *et al.* Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience [J]. *Mayo Clin Proc*, 2009, 84(12): 1079-1094.
- [15] Hernandez W, Aquino-michaels K, Drozda K, *et al.* Novel single nucleotide polymorphism in CYP2C9 is associated with changes in warfarin clearance and CYP2C9 expression levels in African Americans [J]. *Transl Res*, 2015, 165(6): 651-657.
- [16] Shi C, Yan W, Wang G, *et al.* Pharmacogenetics-based versus conventional dosing of warfarin: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144511.
- [17] Anderson J L, Home B D, Stevens S M, *et al.* A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II) [J]. *Circulation*, 2012, 125(16): 1997-2005.
- [18] Fung E, Patsopoulos N A, Belknap S M, *et al.* Effect of genetic variants, especially CYP2C9 and VKORC1, on the pharmacology of warfarin [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2012, 38(8): 893-904.
- [19] Mega J L, Giugliano R P. Genotype-guided dosing of warfarin [J]. *Clin Chem*, 2014, 60(7): 920-922.
- [20] Shaw K, Amstutz U, Kim R B, *et al.* Clinical practice recommendations on genetic testing of CYP2C9 and VKORC1 variants in warfarin therapy [J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37(4): 428-436.
- [21] Schwarz U I, Ritchie M D, Bradford Y, *et al.* Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(10): 999-1008.
- [22] Kimmel S E. Warfarin pharmacogenomics: current best evidence [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(Suppl 1): S266-S271.
- [23] Yang B, Liu Y, Li Y, *et al.* Geographical distribution of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G gene polymorphisms in China: findings from 15357 adults of Han nationality [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57917.
- [24] Zhuang B, Han J, Xiang G, *et al.* A fully integrated and automated microsystem for rapid pharmacogenetic typing of multiple warfarin-related single-nucleotide polymorphisms [J]. *Lab Chip*, 2015, 16(1): 86-95.
- [25] Yun L, Xu R, Li G, *et al.* Homocysteine and the C677T gene polymorphism of its key metabolic enzyme MTHFR are risk factors of early renal damage in hypertension [J].

- Chinese han population [J]. *Medicine* (Baltimore), 2015, 94(52): e2389.
- [26] Karabacak E, Aydin E, Ozcan O, *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T gene polymorphism as a possible factor for reducing clinical severity of psoriasis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(3): 697-702.
- [27] Fan S, Yang B, Zhi X, *et al.* Interactions of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism with environmental factors on hypertension susceptibility [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(6): 1-13.
- [28] Shitara K, Muro K, Ito S, *et al.* Folate intake along with genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase in patients with advanced gastric cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(5): 1311-1319.
- [29] Etienne-Grimaldi M C, Milano G, Maindrault-Goebel F, *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and FOLFOX response in colorectal cancer patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 69(1): 59-64.
- [30] Rasmark Roepke E, Matthiesen L, Rylance R, *et al.* Is the incidence of recurrent pregnancy loss increasing? A retrospective register-based study in Sweden [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2017, 96(11): 1365-1372.
- [31] Yang B, Fan S J, Zhi X Y, *et al.* Associations of MTHFR gene polymorphisms with hypertension and hypertension in pregnancy: a meta analysis from 114 studies with 15 411 cases and 21 970 controls [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87497.
- [32] Christensen K E, Zada Y F, Rohlicek C V, *et al.* Risk of congenital heart defects is influenced by genetic variation in folate metabolism [J]. *Cardiol Young*, 2013, 23(1): 89-98.
- [33] Gross E R, Zambelli V O, Small B A, *et al.* A personalized medicine approach for Asian Americans with the aldehyde dehydrogenase 2*2 variant [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2015, 55: 107-127.
- [34] Hurley T D, Edenberg H J. Genes encoding enzymes involved in ethanol metabolism [J]. *Alcohol Res*, 2012, 34(3): 339-344.
- [35] Scoccianti C, Cecchini M, Anderson A S, *et al.* European code against cancer 4th edition: alcohol drinking and cancer [J]. *Cancer Epidemiol*, 2015, 39 Suppl 1: S67-S74.
- [36] Ma S H, Jung W, Weiderpass E, *et al.* Impact of alcohol drinking on gastric cancer development according to *Helicobacter pylori* infection status [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(9): 1381-1388.
- [37] Ma K, Baloch Z, He T T, *et al.* Alcohol consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 238-246.
- [38] Hidaka A, Sasazuki S, Matsuo K, *et al.* Genetic polymorphisms of ADH1B, ADH1C and ALDH2, alcohol consumption, and the risk of gastric cancer: the Japan Public Health Center-based prospective study [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(2): 223-231.
- [39] Yang C X, Matsuo K, Ito H, *et al.* Esophageal cancer risk by ALDH2 and ADH2 polymorphisms and alcohol consumption: exploration of gene-environment and gene-gene interactions [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2005, 6(3): 256-262.
- [40] Li C, Wang Q, Ma J, *et al.* Integrative pathway analysis of genes and metabolites reveals metabolism abnormal subpathway regions and modules in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Molecules*, 2017, 22(10): E1599.
- [41] Yang S J, Wang H Y, Li X Q, *et al.* Genetic polymorphisms of ADH2 and ALDH2 association with esophageal cancer risk in southwest China [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(43): 5760-5764.
- [42] Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, *et al.* Evidence for an important role of alcohol- and aldehyde-metabolizing genes in cancers of the upper aerodigestive tract [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(4): 696-703.
- [43] Na H K, Lee J Y. Molecular basis of alcohol-related gastric and colon cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): E1116.
- [44] Marquardt J U, Andersen J B, Torgeirsson S S. Functional and genetic deconstruction of the cellular origin in liver cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(11): 653-667.
- [45] He L, Deng T, Luo H. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) polymorphism and the risk of alcoholic liver cirrhosis among East Asians: a meta-analysis [J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(4): 879-884.
- [46] Castelli G, Pelosi E, Testa U, *et al.* Liver cancer: molecular characterization, clonal evolution and cancer stem cells [J]. *Cancers* (Basel), 2017, 9(9): E127.
- [47] Shin M J, Cho Y, Davey Smith G. Alcohol consumption, aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphisms, and cardiovascular health in Korea [J]. *Yonsei Med J*, 2017, 58(4): 689-696.
- [48] Cho Y, Shin S Y, Won S, *et al.* Alcohol intake and cardiovascular risk factors: a Mendelian randomisation study [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 18422.
- [49] Taylor A E, Lu F, Carslake D, *et al.* Exploring causal associations of alcohol with cardiovascular and metabolic risk factors in a Chinese population using Mendelian randomization analysis [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14005.
- [50] Takeuchi F, Yokota M, Yamamoto K, *et al.* Genome-wide

- association study of coronary artery disease in the Japanese [J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20(3): 333-340.
- [51] Sun L, Ferreira J C, Mochly-Rosen D. ALDH2 activator inhibits increased myocardial infarction injury by nitroglycerin tolerance [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(107): 107ra111.
- [52] Sweileh W M. Bibliometric analysis of literature on toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: 1940 – 2015 [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1): 14.
- [53] Wang Q, Sun S, Xie M, *et al.* Association between the HLA-B alleles and carbamazepine-induced SJS/TEN: a meta-analysis [J]. *Epilepsy Res*, 2017, 135: 19-28.
- [54] Zhou P, Zhang S, Wang Y, *et al.* Structural modeling of HLA-B*1502/peptide/carbamazepine/T-cell receptor complex architecture: implication for the molecular mechanism of carbamazepine-induced Stevens Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2016, 34(8): 1806-1817.
- [55] Lee M H, Stocker S L, Williams K M, *et al.* HLA-B*5801 should be used to screen for risk of Stevens-johnson syndrome in family members of Han Chinese patients commencing allopurinol therapy [J]. *J Rheumatol*, 2013, 40(1): 96-97.
- [56] Bakar N S, Neely D, Avery P, *et al.* Genetic and clinical factors are associated with statin-related myotoxicity of moderate severity: a case-control study [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, doi: 10.1002/cpt.887.
- [57] Hou Q, Li S, Li L, *et al.* Association between SLCO1B1 gene T521C polymorphism and statin-related myopathy risk: a meta-analysis of case control studies [J]. *Medicine*, 2015, 94(37): e1268.
- [58] Wilke R A, Ramsey L B, Johnson S G, *et al.* The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(1): 112-117.