

【综述】

## CYP2D 表达与功能调控及其在药物和内源性物质处置中的作用

汪思倩, 刘 李, 刘晓东\*

中国药科大学 药学院 药物代谢研究中心, 江苏 南京 210009

**摘要:** CYP2D 属于细胞色素 P450 (CYP450) 家族, 是一类重要的药物代谢酶。CYP2D 介导约 25% 的临床药物代谢, 包括抗抑郁药、抗心律失常药、镇痛药、抗肿瘤药等; 同时其活性也会被某些药物, 如氟西汀、普萘洛尔等抑制, 进而导致与 CYP2D 底物药物联合使用时, 药物不良反应的发生或加重。此外, CYP2D 可介导脑内部分内源性神经递质, 如多巴胺和 5-羟色胺合成的替代途径和维持神经类固醇, 如四氢孕酮的脑内稳态。这提示 CYP2D 可能在中枢神经系统的调节中发挥作用。研究表明, 性激素以及过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARs)、法尼类 X 受体 (FXR)、肝细胞核因子 4 $\alpha$  (HNF4 $\alpha$ ) 等核受体可以调控 CYP2D mRNA 水平和蛋白表达。多种生理和病理因素可能会改变 CYP2D 的表达和功能, 进而影响其底物药物的处置和药效学。本文对 CYP2D 的结构、功能、调控因素以及生理和疾病状态下 CYP2D 表达和功能的改变、CYP2D 抑制剂等研究进展进行综述, 为临床更安全及合理用药提供参考。

**关键词:** 细胞色素 P450; CYP2D; 功能; 调控因素; 妊娠; 肝损伤; CYP2D 抑制剂

**中图分类号:** R969.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2023) 06-1334-11

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.06.022

## Expression and functional regulation of CYP2D and its role in drug and endogenous substance disposal

WANG Siqian, LIU Li, LIU Xiaodong

Center of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

**Abstract:** CYP2D, a member of the Cytochrome P450 family, is an important class of drug-metabolizing enzymes. CYP2D mediates about 25% of clinical drug metabolism, including antidepressants, antiarrhythmics, analgesics, antineoplastic drugs etc. At the same time, its activity is also inhibited by certain drugs, such as fluoxetine, propranolol, etc., which lead to the occurrence or aggravation of adverse drug reactions when combined with CYP2D substrate drugs. In addition, CYP2D mediates alternative pathways for the synthesis of some endogenous neurotransmitters in the brain, such as dopamine and serotonin, and maintains homeostasis of neurosteroids such as allopregnanolone in the brain. This suggests that CYP2D may play a role in the regulation of the central nervous system. Studies have shown that sex hormones and nuclear receptors including PPARs, FXR, and HNF4 $\alpha$  can regulate mRNA and protein expressions of CYP2D. A variety of physiological and pathological factors may alter the expression and function of CYP2D, which in turn affects the disposal and pharmacodynamics of its substrate drugs. This review provides an overview of the structure, function, regulatory factor, as well as the changes of CYP2D expression and function in physiological and disease state.

**Key words:** cytochrome P450; CYP2D; function; regulatory factor; pregnancy; liver injury; CYP2D inhibitor

细胞色素 P450 (CYP450) 是一类在生物体内广泛分布, 并由 1 个超家族基因编码的亚铁血红素蛋白家族, 其主要在内质网表达, 部分在线粒体表达。

CYP450 属于单加氧酶, 它能将电子传递给氧气, 并催化各种有机化合物氧化:  $\text{RH} + \text{O}_2 + \text{NAD(P)H} + \text{H}^+ \rightarrow \text{ROH} + \text{H}_2\text{O} + \text{NAD(P)}^+$  (其中 RH 为底物)。除

收稿日期: 2023-01-09

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82073922)

第一作者: 汪思倩 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药动学。E-mail: siqianwang@yeah.net

\*通信作者: 刘晓东 (1960—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为药理学和药动学。E-mail: xdlou@cpu.edu.cn

此外,CYP450还能催化多种反应,如碳羟化、杂原子氧化、脱烷基化、环氧化、芳香族羟基化、还原、脱卤化等<sup>[1]</sup>。CYP450依据氨基酸序列的同源性将其分为家族和亚家族,其命名方式为阿拉伯数字代表家族,大写字母代表亚家族,其后的数字代表同工酶或异构体。因此,CYP2D6代表CYP家族2,亚家族D中的蛋白6<sup>[2]</sup>。CYP2家族是脊椎动物CYP450中最多样化的家族,包含29个亚家族,其中CYP2D因其参与约25%的临床常用药物的代谢,如抗肿瘤药、镇痛药、抗心律失常药、抗高血压药、抗抑郁药等而备受关注<sup>[3-4]</sup>。本文从CYP2D的结构、功能、调控因素及其与疾病的关系、对药物代谢的影响等方面进行综述,为CYP450相关药物代谢研究提供更多依据和参考。

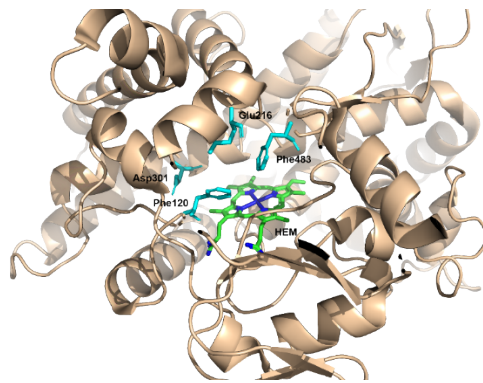
## 1 CYP2D的结构

CYP2D亚家族基因具有种族差异性。研究表明,在人CYP2D亚家族中仅表达CYP2D6一种功能基因,编码CYP2D6的cDNA定位于22号染色体的q13.1区域<sup>[5]</sup>,在大鼠中共有6种功能性的Cyp2d亚型,分别为Cyp2d1、2d2、2d3、2d4、2d5和2d18,大鼠与人CYP2D6有高度的序列同源性(>70%),其中Cyp2d1被认为是人CYP2D6的同源基因<sup>[6]</sup>。小鼠中共有9种功能基因,分别为Cyp2d9、2d10、2d11、2d12、2d13、2d22、2d26、2d34和2d40,其中Cyp2d22是人CYP2D6的同源基因<sup>[7]</sup>。

CYP2D6蛋白由497个氨基酸残基和1个血红素辅基组成<sup>[2]</sup>。CYP2D6的晶体结构有助于更好地理解酶的功能以及底物的代谢。如图1<sup>[8]</sup>(该图绘自蛋白质数据库PDB,并由pymol软件处理所得)所示,CYP2D6蛋白结构在血红素(HEM)基团上方有1个良好的活性部位空腔,包含与底物识别和结合有关的重要残基,如Asp301、Glu216、Phe120和Phe483。Asp301和Glu216可作为CYP2D6底物和抑制剂的结合残基,其中任何1个残基突变为中性氨基酸都会导致酶代谢活性丧失;而芳香族残基,如Phe120和Phe483的作用更倾向于识别底物并控制底物相对于血红素基团的取向<sup>[9]</sup>。

## 2 CYP2D的组织分布

人类CYP2D6在多种组织中表达,包括肝、肾、胎盘、脑、乳腺、肺和小肠<sup>[6]</sup>。然而,CYP2D6在肝脏的蛋白表达远高于上述肝外组织<sup>[10]</sup>,因此底物药物在肝脏的代谢是不可忽略的。在小肠中,CYP2D6分布于十二指肠、空肠的远、中、近端以及回肠的远端和中端<sup>[11]</sup>。CYP2D6在人脑中的表达具有区域性



Asp301、Glu216、Phe120和Phe483为CYP2D6的氨基酸残基,HEM为血红素基团

Asp301, Glu216, Phe120 and Phe483 are amino acid residues of CYP2D6, and HEM is heme group

图1 CYP2D6晶体结构(蛋白结构来自PDB: 3QM4)

Fig. 1 Crystal structure of CYP2D6 (PDB ID: 3QM4)

和细胞特异性。研究表明,该酶存在于脑的皮质、小脑、中脑、纹状体和丘脑;在大脑皮层神经元、小脑浦肯野和颗粒细胞层、中脑网状神经元以及海马CA1、CA2和CA3区锥体神经元均有CYP2D6 mRNA的组成性表达,并且在小脑的表达量最高<sup>[12]</sup>。大鼠的6种亚型均在肝脏、肾脏和小肠黏膜中表达。Cyp2d1是小肠黏膜中主要表达的亚型;Cyp2d2和Cyp2d3是肝脏中最丰富的形式;而Cyp2d4主要在脑内表达。在大鼠脑内,Cyp2d4的分布也具有区域性,主要分布于海马、小脑和脑干。除此之外,Cyp2d4也在肾上腺、卵巢、睾丸和乳腺中表达<sup>[13]</sup>。小鼠Cyp2d在肝脏中含量最高,在肾脏、小肠、胃、肺、脑、卵巢、乳腺上皮细胞均有分布<sup>[14]</sup>。小鼠Cyp2d22作为与人类CYP2D6功能特性最相似的亚型,也在海马和小脑中表达<sup>[15]</sup>。由此可见,脑CYP2D区域性表达在物种间相对一致。

## 3 CYP2D的功能及其作用

CYP2D主要负责外源性物质(如药物、神经毒素)和内源性化合物(激素、神经类固醇、痕量胺)的代谢。CYP2D底物特点为具有平面疏水芳香环和含有在生理pH值下质子化的氮原子的亲脂性碱基<sup>[13]</sup>。CYP2D底物药物主要在肝脏中代谢,但CYP2D在脑内也有较高水平的表达和活性,其在脑内发挥的作用亦受到研究者的重视。表1列举了CYP2D6内源性和外源性底物<sup>[5,13,16-18]</sup>。

### 3.1 肝脏CYP2D的功能及其作用

虽然CYP2D亚家族在人体肝脏中的表达水平较低,仅占CYP450酶总量的4%,但该酶参与目前市场上约25%临床使用药物的代谢。CYP2D6是一类多态性的酶,通常根据口服10 mg异喹胍,8 h后

表1 CYP2D6底物

Table 1 Substrate of CYP2D6

| 内源性底物                                                                                                                        | 药物                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 神经毒素                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 性激素:睾酮和雌激素;<br>黄体酮及其衍生物:四氢孕酮、孕酮;<br>5-甲氧基吲哚乙胺衍生物:5-甲氧基色<br>胺(5-MT)、5-甲氧基-N,N-二甲基色<br>胺(5-MDMT);<br>色胺;酪胺;松香烃;花生四烯酸;反式<br>维甲酸 | 三环类和第二代抗抑郁药:丙咪嗪、<br>阿米替林、帕罗西汀、文拉法辛等<br>四环抗抑郁药:米安色林<br>抗精神病药物:阿立哌唑、利培酮、<br>伊洛哌酮、氟哌啶醇、喹硫平、氯<br>氮平等<br>$\beta$ 受体阻滞剂:丁呋洛尔、美托洛尔、<br>普萘洛尔等<br>阿片类镇痛药:可待因、吗啡、羟考<br>酮、曲马多等<br>中枢镇咳药:右美沙芬<br>5-羟色胺再摄取抑制剂:氟西汀、米<br>氮平等<br>选择性雌激素受体调节剂:他莫<br>昔芬<br>抗癫痫药:拉莫三嗪<br>抗组胺药:氯雷他定<br>抗心律失常药:普罗帕酮、氟卡胺、<br>美西律 | 骆驼蓬碱、1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡<br>啶(MPTP)、四氢异喹啉 |

测量尿中异喹肼浓度与其4-羟基代谢物的比率来判定CYP2D6多态性相关的表型,即弱代谢(PM)、中速代谢(IM)、强代谢(EM)和超速代谢(UM)<sup>[19]</sup>。CYP2D6介导的药物代谢多态性改变多种临床药物代谢动力学行为。因此,CYP2D6多态性被认为是影响药物疗效,引起其底物药物不良反应增加或治疗失败的重要原因之一。他莫昔芬是临床上用于治疗乳腺癌的抗肿瘤药物,主要由CYP2D6代谢为活性代谢物内莫昔芬以产生疗效<sup>[20]</sup>。CYP2D6 PM表型受试者体内内莫昔芬平均浓度显著低于EM表型,并且PM表型患者乳腺癌的复发率和死亡率更高。因此,PM表型患者或许需要提高他莫昔芬治疗剂量。此外,他莫昔芬与CYP2D6强效抑制剂,如抗抑郁药帕罗西汀的联合使用,会显著降低内莫昔芬的浓度,并增加乳腺癌患者的死亡率<sup>[21-22]</sup>。CYP2D6可将止痛药曲马多转化为活性更强的代谢产物O-去甲基曲马多(M1),其对 $\mu$ 阿片受体的亲和力显著高于曲马多,故标准剂量的曲马多可能无法为PM表型受试者提供足够的疼痛缓解作用,而UM表型受试者由于M1暴露量增加,标准剂量的曲马多可能反而会导致更高的不良事件风险,如呼吸抑制;并且盐酸曲马多片和CYP2D6抑制剂,如抗抑郁药安非他酮同时使用可能会使患者M1血浆浓度降

低而产生身体依赖的阿片类药物戒断症状<sup>[23]</sup>。综上所述,药物使用时,将CYP2D6多态性纳入考虑范围,有望减少不良反应的发生,节约医疗系统资源,提高医疗部门的效率。

基于CYP2D6在肝脏药物代谢中的重要作用,其活性的监测也是药物临床使用前需要关注的重点,尤其是疾病状态或者药物-药物相互作用下CYP2D6活性的变化。常用右美沙芬<sup>[24]</sup>和丁呋洛尔<sup>[25]</sup>作为CYP2D6经典探针底物,通过测定其特异性代谢物右啡烷和1'-羟基丁呋洛尔(图2)的生成量来表征CYP2D6活性。研究表明,大鼠Cyp2d亚型也具有将右美沙芬O-去甲基化和丁呋洛尔羟化的能力,不仅如此,大鼠的Cyp2d4还能够特异性的催化丁呋洛尔的1',2'-乙烯化。因此,右美沙芬和丁呋洛尔也可作为大鼠Cyp2d亚型的探针<sup>[26]</sup>。

### 3.2 脑CYP2D的功能及其作用

虽然CYP2D代谢反应主要发生在肝脏,但大脑内由CYP2D介导的药物代谢已成为中枢神经系统治疗药物研发中不可缺少的一部分,越来越多的体外和体内实验结果表明,脑CYP2D对精神类药物的相互作用可能对内源性神经活性底物(如单胺能神经递质、神经甾体)的代谢和药物的局部生物转化很重要。脑

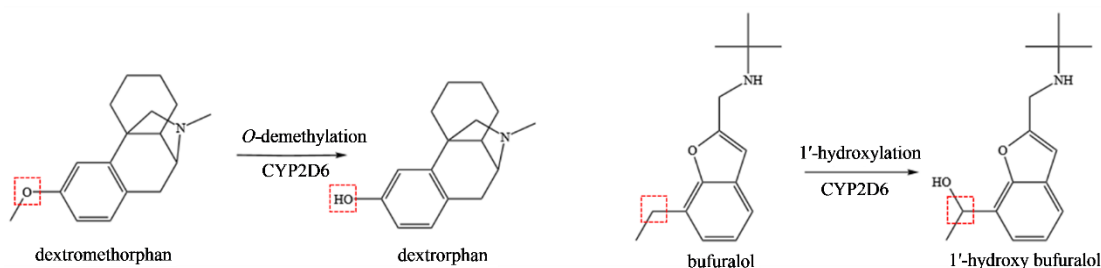


图2 右美沙芬和丁夫洛尔的代谢途径

Fig. 2 Metabolic pathways of dextromethorphan and bufuralol

CYP2D可影响急性和慢性药物反应、神经毒素损伤易感性,并与性格、行为和神经疾病风险的变化有关,并且可以在内源性神经递质局部合成和神经类固醇稳态中发挥重要作用。

**3.2.1 参与5-羟色胺(5-HT)的合成** 5-HT属于中枢神经系统中的单胺类神经递质,其能广泛调节中枢功能,如5-羟色胺能系统的缺陷会导致抑郁症、精神分裂症、情绪障碍和自闭症<sup>[27]</sup>。不同于由色氨酸代谢生成5-HT这一主要合成途径,CYP2D通过5-甲氧基色胺(5-MT)的O-去甲基化合成5-HT。5-MT是褪黑素-5-HT循环的中间体,利用重组酶和转人源CYP2D6转基因小鼠,证明5-MT是CYP2D6的特异性和高转换率的内源性底物,通过O-去甲基化代谢生成5-HT(图3-a)<sup>[28]</sup>。Haduch等<sup>[29-31]</sup>首先在大鼠各种重组酶中发现Cyp2d2、2d4、2d18将5-MT合成5-HT的能力相对较高;大鼠脑微粒体实验也证实了脑Cyp2d合成5-HT的能力;其次通过脑微透析实验表明中缝核内注射5-MT后,纹状体、海马区和皮质的5-HT浓度显著升高,下丘脑和额叶皮质的5-HT浓度也呈类似趋势;最后,通过给予外源性5-MT供体——褪黑素,也观测到脑内5-HT浓度升高,且这一现象可以被大鼠Cyp2d抑制剂奎宁所逆转,更进一步验证脑Cyp2d合成5-HT的能力。

**3.2.2 参与多巴胺(DA)的合成** DA是儿茶酚胺类的神经递质,作为去甲肾上腺素和肾上腺素的前体,在脑内主要是由酪氨酸羟化生成。酪胺是一种具有拟交感神经性的微量单胺,存在于大脑的基底节和边缘系统<sup>[32]</sup>。CYP2D可通过羟化酪胺来合成DA(图3-b),这可能是DA合成的替代途径。已经在表达CYP2D6的重组大肠杆菌中验证了CYP2D6合成DA的能力,并且这一代谢途径可以被选择性5-HT再摄取抑制剂帕罗西汀抑制<sup>[33]</sup>。大鼠脑Cyp2d亚型Cyp2d2、2d4、2d18表现出形成DA的类似活性,而Cyp2d的抑制剂奎宁和抗Cyp2d4的抗体均能抑制大鼠脑微粒体中酪胺形成DA<sup>[34]</sup>。通过利

血平(可耗竭囊泡内的DA)阻断主要的DA合成途径,发现大鼠脑中酪胺可能羟化为DA的过程<sup>[35]</sup>。

**3.2.3 对四氢孕酮的21'-羟化作用** 神经类固醇黄体酮主要在大脑皮质边缘谷氨酸能神经元中生成,它能正向调节γ-氨基丁酸A型受体,降低大脑兴奋性,产生镇静催眠、抗癫痫和抗惊厥的作用,此作用通过代谢为3α,5α-四氢孕酮来实现<sup>[36]</sup>。临床研究表明,抑郁症患者脑内四氢孕酮含量减少,在给予抗抑郁药物治疗后有所增加<sup>[37]</sup>。目前,美国食品药品监督管理局(FDA)已经批准四氢孕酮作为产后抑郁症女性的治疗药物<sup>[38]</sup>。体外研究已经证明重组人CYP2D6和大鼠Cyp2d4具有21'-羟化四氢孕酮(图3-c)的活性,这一活性在大鼠脑微粒体中可被抗Cyp2d4抗体抑制<sup>[39]</sup>。典型的精神药物氟西汀可以竞争性地抑制由CYP2D6和Cyp2d4介导的四氢孕酮的21'-羟化<sup>[40]</sup>。这些结果提示脑内CYP2D亚型可能调节四氢孕酮等神经类固醇的水平,并被氟西汀等中枢神经系统活性药物抑制而改变。

综上所述,CYP2D可介导5-HT和DA在脑内合成的替代途径。当神经递质的主要合成途径受到损伤,如出现酪氨酸羟化酶或色氨酸羟化酶缺乏,或脑CYP2D的活性增加时,CYP2D介导的替代途径发挥作用可能更有效;以及脑CYP2D对神经类固醇的代谢,都提示CYP2D可能参与中枢神经系统的调节。同时,也需进一步的在体实验,以评估在生理或病理条件下,脑CYP2D参与的这些代谢途径的作用。

#### 4 体内调控CYP2D的因素

目前,对于CYP2D6的调控机制在很大程度上还不清楚。长期以来,CYP2D被认为是不易被诱导的酶。但在特定的生理状态下,CYP2D的表达和活性也会增加。以下阐述调控CYP2D的可能因素。

##### 4.1 性激素

女性和男性激素的种类和水平不同,并且在不同的生理状态下也会发生变化,这些都有可能导

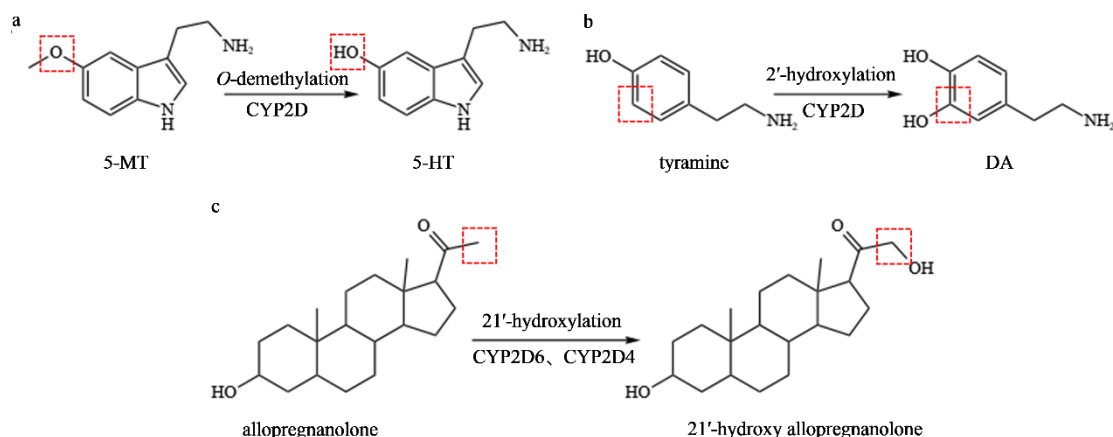


图3 5-甲氧基色胺(a)、酪胺(b)和四氢孕酮(c)的代谢途径  
Fig. 3 Metabolic pathways of 5-methoxytryptamine (a), tyramine (b), and allopregnanolone (c)

致药物代谢的性别和周期差异。阿片类药物是治疗中重度疼痛的有效止痛药。CYP2D是代谢阿片类药物的关键代谢酶之一。有关痛觉性别差异的临床研究表明,在sc吗啡后,女性的镇痛反应比男性低<sup>[41]</sup>。Arguelles等<sup>[41-42]</sup>研究发现,发情期雌鼠脑内Cyp2d活性比雄鼠和发情期雌鼠低,口服羟考酮时具有更高的止痛效应和更高的脑羟考酮浓度,并且可以通过雌二醇治疗来恢复Cyp2d活性水平。这些数据表明,雌二醇可能会增加大脑Cyp2d活性。在Li等<sup>[43]</sup>的研究中表明雄激素睾酮可以下调Cyp2d的表达。外源性给予睾酮或者睾丸切除后,大鼠脑内Cyp2d表达水平显著改变,而肝脏Cyp2d表达并无变化,其可能的机制为,睾酮上调脑富集的miR-101和miR-128-2表达,导致miR-101和miR-128-2与CYP2D mRNA的3'非翻译区结合增多,抑制mRNA的翻译,以此降低Cyp2d的表达。

#### 4.2 过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)

PPARs是核受体超家族的成员,作为配体诱导的转录因子,控制参与细胞分化的基因水平。目前,PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta/\delta$ 和PPAR $\gamma$  3种亚型已被鉴定。生长激素可通过PPARs通路对CYP2D进行调控。生长素受体基因敲除小鼠脑Cyp2d22 mRNA水平显著降低,并伴随着PPAR $\alpha$  mRNA水平升高和PPAR $\gamma$  mRNA水平降低。体外研究发现,生长激素可降低人神经母细胞瘤(SH-SY5Y)细胞PPAR $\alpha$  mRNA水平,同时升高CYP2D6和PPAR $\gamma$ 的mRNA水平。荧光素酶报告基因结果表明,PPAR $\gamma$ 激活CYP2D6基因的启动子,而PPAR $\alpha$ 抑制其功能。生长激素会使PPAR $\alpha$ 与CYP2D6启动子的结合减少40%,使PPAR $\gamma$ 与CYP2D6启动子的结合增加约60%<sup>[44]</sup>。这一结果表明,生长激素可通过

PPARs调控CYP2D。

#### 4.3 法尼类X受体(FXR)

FXR是一种胆汁酸激活的核受体(BAR),主要在肝脏和肠道中表达。FXR被激活后,与维甲酸X受体(RXR)异源二聚体结合,诱导小分子异二聚体(SHP)基因表达。SHP是一种辅助抑制因子,FXR通过SHP的诱导间接抑制基因水平。当肝脏胆汁酸浓度较高时,FXR反式激活SHP启动子,所以SHP是FXR的一个有代表性的靶基因<sup>[45-46]</sup>。已有研究表明,SHP是CYP2D6表达的转录抑制因子<sup>[47]</sup>。FXR激动剂GW4064可以降低转人源CYP2D6基因小鼠肝脏CYP2D6的表达和活性,增加SHP的表达和SHP对CYP2D6启动子的募集。此外,GW4064还降低人原代肝细胞中CYP2D6的表达与活性,同时增强SHP的表达<sup>[48]</sup>。这一发现为CYP2D6的调控提供一个可能的机制方向。目前,FXR激动剂正在开发用于肝脏疾病,CYP2D6底物和FXR激动剂之间可能发生潜在药物相互作用。

#### 4.4 肝细胞核因子4 $\alpha$ (HNF4 $\alpha$ )

HNF4 $\alpha$ 是核受体超家族中高度保守的成员,在肝脏和胃肠器官中表达。HNF4 $\alpha$ 参与肝脏的发育,并控制与重要代谢途径相关的许多肝脏特异性基因的表达<sup>[49]</sup>。利用表达人HNF4 $\alpha$ -小干扰RNA的腺病毒(hHNF4 $\alpha$ -siRNA)研究HNF4 $\alpha$ 在人肝细胞药物代谢酶表达中的作用,hHNF4 $\alpha$ -siRNA降低CYP2D6 mRNA水平,表明HNF4 $\alpha$ 可能是影响CYP2D6表达的因素<sup>[50]</sup>。HNF4 $\alpha$ 敲除的转人源CYP2D6基因小鼠CYP2D6活性显著降低,表明HNF4 $\alpha$ 在体内调节CYP2D6活性<sup>[51]</sup>。因此,HNF4 $\alpha$ 是CYP2D6

重要的肝脏调节因素,机制研究表明HNF4 $\alpha$ 通过与近端启动子区结合反式激活CYP2D6启动子。CYP2D6表达增强伴随着HNF4 $\alpha$ 向CYP2D6启动子的募集增多<sup>[52]</sup>。

## 5 在生理与疾病状态下 CYP2D 的表达和功能变化

### 5.1 妊娠

为了确定最佳的给药剂量,尽可能减少毒副作用,确保母亲和胎儿的持续健康,妊娠期间药物代谢酶的改变受到人们极大的关注。已有临床研究表明,妊娠期女性体内CYP2D6活性增强,会出现右美沙芬/右啡烷代谢比率降低的现象<sup>[53]</sup>。美托洛尔作为主要用于治疗患有多种心血管疾病孕妇的药物,70%~80%被CYP2D6催化氧化为 $\alpha$ -羟基美托洛尔和O-脱甲基美托洛尔,其清除率随妊娠进程逐步增加<sup>[54]</sup>。抑郁症是妊娠期女性会出现的症状之一,常用的抗抑郁药如三环类的去甲替林、5-羟色胺再摄取抑制剂氟西汀和帕罗西汀等,主要经CYP2D6代谢清除。临床案例发现,妊娠期女性血清中去甲替林、氟西汀和帕罗西汀浓度降低<sup>[55-57]</sup>,这可能是CYP2D6活性增强导致的。这种药物浓度在体内的变化可能会改变药物疗效和机体的耐受性,因此临床用药应更加关注使用剂量。

妊娠期大鼠肝脏的Cyp2d mRNA水平与活性均显著降低,而蛋白表达并无明显变化,此现象与人类妊娠时CYP2D6活性增强的现象相反,所以大鼠并不是合适的研究人类妊娠期间CYP2D6改变机制及药物处置的动物模型<sup>[58]</sup>。然而在小鼠身上能复制出人类妊娠期间CYP2D6活性变化:妊娠期小鼠肝脏Cyp2d的mRNA表达增加,并且Cyp2d介导的右美沙芬的代谢增强2.7倍<sup>[59]</sup>。转人源CYP2D6的基因小鼠CYP2D6的启动子在妊娠期间被HNF4 $\alpha$ 反式激活,这是由于2种转录因子:SHP表达减少和Krüppel样因子9(KLF9)表达增强,这种差异性调节引起的。视黄酸是一种可以诱导SHP的内源性化合物,转基因小鼠妊娠期间肝脏视黄酸水平下降,外源性给予视黄酸后,可显著降低肝脏CYP2D6的表达和活性,进一步验证了SHP在调控CYP2D6中发挥的作用<sup>[47,60]</sup>。然而有研究<sup>[52]</sup>表明,在野生型妊娠小鼠中HNF4 $\alpha$ 反式激活Cyp2d40启动子的作用与SHP和KLF9并无直接关联。这可能是由于CYP2D6和Cyp2d40的启动子序列不同所导致。

### 5.2 吸烟与酗酒

酗酒和吸烟者大脑中CYP2D6水平较高,但肝

脏中却无明显变化。Miksys等<sup>[61]</sup>发现,在酗酒者的所有脑区都观察到较高的CYP2D6 RNA水平和蛋白表达,其中小脑CYP2D6水平增加最为明显。这一现象在长期摄入酒精的非洲绿猴中同样出现<sup>[62]</sup>。SH-SY5Y细胞经乙醇诱导后,CYP2D6的mRNA和蛋白表达分别增加73%和60%<sup>[63]</sup>。因此,酗酒者脑内CYP2D6水平的升高可能是乙醇引起的。为了探究吸烟者脑内CYP2D6表达的改变是否由尼古丁引起,连续sc尼古丁后,大鼠小脑、海马和纹状体的Cyp2d蛋白表达增加,但mRNA水平并没有改变<sup>[64]</sup>。长期注射尼古丁对非洲绿猴脑CYP2D出现明显的诱导作用<sup>[65]</sup>。因此,尼古丁可能是导致吸烟者脑内CYP2D6水平升高的因素之一。

脑内CYP2D水平的改变可能导致中枢药物以及神经毒素局部代谢的异常。CYP2D6可以将中枢镇痛药可待因代谢为镇痛效果更强的吗啡,大脑CYP2D水平高的个体,如吸烟者和酗酒者,可能会更快地将可待因代谢为吗啡,在初始阶段体验到更强的镇痛作用,并且由于可待因的镇痛作用加快,滥用可待因的风险也会增加<sup>[66]</sup>。研究表明与非吸烟者相比,吸烟者患帕金森病的可能性降低50%,这可能是由于CYP2D6可代谢失活1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)这一引起帕金森病发生的神经毒素,吸烟导致脑内CYP2D6水平升高,进而减少MPTP对神经系统产生的毒性<sup>[67]</sup>。

### 5.3 肝损伤

肝脏的损伤本身也可能导致CYP2D活性的改变,在众多肝损伤模型的研究中,不同病程对CYP2D的调控也不一致。硫代乙酰胺诱导的肝硬化大鼠肝脏Cyp2d活性增强,对美托洛尔的清除率增加<sup>[68]</sup>。胆酸诱导的转人源CYP2D6小鼠中,肝脏CYP2D6蛋白表达和活性均增强,而雌激素诱导的转人源CYP2D6小鼠的肝脏CYP2D6 mRNA水平和活性均降低了2~3倍<sup>[69-70]</sup>。在代谢相关脂肪性肝病(非酒精性脂肪肝病)小鼠中,肝脏Cyp2d的活性受到显著抑制,这一现象可以被肝脏保护剂水飞蓟宾剂量相关性地逆转。初步机制研究表明,内质网应激下细胞色素C和细胞色素b5之间的相互作用是人肝癌细胞CYP2D6活性受到抑制的重要原因,水飞蓟宾通过其抗内质网应激作用调节CYP2D6的活性<sup>[71]</sup>。临床研究表明,在肝细胞癌患者体内CYP2D6活性显著增强<sup>[72]</sup>。肝癌患者CYP2D6活性较高可能与其携带更多的功能等位基因有关,相关研究也表明CYP2D6可作为预测肝癌发生的靶

标<sup>[72-73]</sup>。而在肝纤维化和肝硬变患者体内 CYP2D6 活性下降,研究表明降压药异喹肼<sup>[74]</sup>和治疗 1 型戈谢病药物依利格鲁司特<sup>[75]</sup>作为 CYP2D6 的底物,在肝硬化患者体内血浆暴露量升高。因此,对不同程度的肝病变患者 CYP2D6 活性变化的评估有助于患者用药剂量的调整。

#### 5.4 肾损伤

肾功能是影响药物清除出体外的重要因素,尤其是主要经肾清除的药物或者内源性毒素。在不同的急性肾损伤动物模型中,Cyp2d 的变化并不相同。例如,缺血再灌注和硝酸铈酰诱导的急性肾功能损伤大鼠肝脏 Cyp2d 蛋白表达和肾脏 Cyp2d mRNA 水平显著减少<sup>[76-77]</sup>,而甘油诱导的急性肾功能损伤大鼠 Cyp2d 的活性并没有发生改变<sup>[78]</sup>。这一矛盾的现象可能是由于不同药物诱导造成的不同病理性肾损伤而引起的。慢性肾损伤患者体内 CYP2D6 活性减弱,且随病程加重,其药物清除率也随之减少<sup>[79]</sup>,如主要经 CYP2D6 代谢消除的 $\beta$ 肾上腺素能受体拮抗剂奈比洛尔会在慢性肾病患者体内蓄积<sup>[80]</sup>;化疗增敏剂维利帕尼在肾损伤患者体内浓度比正常受试者高出 1.1 倍<sup>[81]</sup>,说明肾损伤患者在使用主要由 CYP2D6 代谢清除的药物时,应考虑药物的蓄积导致的可能的不良反应发生的风险。体外实验也发现,用慢性肾损伤患者的血清培养大鼠原代肝细胞后 Cyp2d 的蛋白和 mRNA 水平均显著下降<sup>[82]</sup>。

#### 6 CYP2D 抑制剂的研究进展

基于 CYP2D 在肝脏底物药物代谢和中枢神经系统活性递质生成中的重要地位,其抑制剂和激动剂的研究就显得尤为必要。深入了解酶作用机制和药物作用机制等有助于诱导剂和抑制剂的研究。CYP2D6 在肝脏上几乎不能被诱导,只有脑内的 CYP2D6 可以在特定的环境下,如长期吸烟的情况下被诱导,所以目前没有合适的 CYP2D6 的激动

剂<sup>[42]</sup>。CYP2D6 的抑制类型分为可逆抑制和不可逆抑制。可逆抑制又分为竞争性抑制和非竞争性抑制。竞争性抑制和非竞争性抑制之间的区别关键在于,在竞争性抑制中,抑制剂的结合阻止靶分子与酶的活性部位结合,而在非竞争性抑制中,抑制剂降低酶的活性;不可逆性抑制是通过产生活性中间产物,与酶形成复合物,使酶失活<sup>[83]</sup>。表 2 列举了 CYP2D6 的常用抑制剂,其中可逆性抑制剂为奎尼丁、氟西汀、伊马替尼、安非他酮和甲氧氯普安,奎尼丁、氟西汀、伊马替尼主要以竞争性抑制的方式起作用,而安非他酮和甲氧氯普安具体的抑制类型尚不明确;常用的不可逆抑制剂为普萘洛尔、帕罗西汀等。CYP2D6 的抑制可改变其底物药物的生物转化或清除,导致较高的血浆药物暴露,增加药物发生不良反应的机率,甚至可能出现浓度相关性、致死性不良反应,尤其是治疗窗较窄的药物,如抗心律失常药物普罗帕酮、氟卡胺、美西律等。临床研究表明,抗心律失常药(普罗帕酮、美托洛尔、普萘洛尔)和抗抑郁药(氟西汀、帕罗西汀)联合使用时,受试者体内上述抗心律失常药物的血清浓度显著升高,导致这些药物不良反应的发生或加重,如心动过缓、低血压、头晕,甚至心脏骤停<sup>[84]</sup>。因此,当 CYP2D6 的底物药物联合使用时,有必要了解可能产生的对 CYP2D6 的抑制效应和药物-药物相互作用的类型,以充分确定其对药物治疗的适当使用、处置和相关临床结果的总体影响。

#### 7 结语与展望

CYP2D 作为 1 类非常重要的 CYP450 酶,既可以代谢外源性底物药物如抗癫痫药、 $\beta$ 受体阻滞剂、抗精神病类药物等,也可以代谢某些神经毒素如骆驼蓬碱、MPTP 等,同时也参与部分脑内神经递质如 5-HT、DA 等的合成。体内外研究表明,性激素以及包括 PPARs、FXR 和 HNF4 $\alpha$  在内的核受体是影响 CYP2D 表达的因素。妊娠、肝损伤和肾损伤等生理

表 2 CYP2D6 抑制剂  
Table 2 Inhibitors of CYP2D6

| 抑制剂                                    | 分子式                                                             | 是否为 CYP2D6 底物 | 抑制类型  |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------|-------|
| 奎尼丁 <sup>[85]</sup> (quinidine)        | C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>   | 否             | 竞争性抑制 |
| 氟西汀 <sup>[86]</sup> (fluoxetine)       | C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO               | 是             | 竞争性抑制 |
| 伊马替尼 <sup>[87]</sup> (imatinib)        | C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> N <sub>7</sub> O                | 是             | 竞争性抑制 |
| 安非他酮 <sup>[88]</sup> (bupropion)       | C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClNO                            | 否             | 可逆抑制  |
| 甲氧氯普安 <sup>[89]</sup> (metoclopramide) | C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | 是             | 可逆抑制  |
| 普萘洛尔 <sup>[90]</sup> (propranolol)     | C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>                 | 是             | 不可逆抑制 |
| 帕罗西汀 <sup>[91]</sup> (paroxetine)      | C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>3</sub>                | 是             | 不可逆抑制 |

或疾病状态下,CYP2D的表达和功能会发生改变。这些变化可能导致底物药物清除、治疗效果、不良反应的风险和不利的药物相互作用的改变。这对主要经CYP2D代谢的药物如中枢镇咳药右美沙芬、抗心律失常药美托洛尔、抗抑郁药去甲替林、抗肿瘤药物他莫昔芬和 $\beta$ 受体阻滞剂奈比洛尔等,需要个体化用药时,精准医学的实施具有重要意义。因此,需要进一步研究CYP2D与各种生理和疾病之间的联系,以制定合适的用药方案,提高药物疗效,降低可能的不良反应。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Lin S Q, Wei J C, Yang B T, et al. Bioremediation of organic pollutants by white rot fungal cytochrome P450: The role and mechanism of CYP450 in biodegradation [J]. Chemosphere, 2022, 301: 134776.
- [2] Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 structure, function and clinical significance: A review [J]. Curr Drug Targets, 2018, 19(1): 38-54.
- [3] Taylor C, Crosby I, Yip V, et al. A review of the important role of CYP2D6 in pharmacogenomics [J]. Genes, 2020, 11(11): 1295.
- [4] 梁秋芳,董小燕,冯平. CYP2D亚家族基因及其进化机制研究进展 [J]. 广西师范大学学报:自然科学版, 2021, 39(5): 58-63.  
Liang Q F, Dong X Y, Feng P. Advanced in CYP2D subfamily genes and evolutionary mechanisms [J]. J Guangxi Norm Univ Nat Sci Ed, 2021, 39(5): 58-63.
- [5] Zanger U M, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation [J]. Pharmacol Ther, 2013, 138(1): 103-141.
- [6] Martignoni M, Groothuis G M M, de Kanter R. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2006, 2(6): 875-894.
- [7] Nelson D R, Zeldin D C, Hoffman S M G, et al. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants [J]. Pharmacogenetics, 2004, 14(1): 1-18.
- [8] Berman H M, Westbrook J, Feng Z, et al. The Protein Data Bank [J]. Nucleic Acids Res, 2000, 28(1): 235-242.
- [9] Rowland P, Blaney F E, Smyth M G, et al. Crystal structure of human cytochrome P450 2D6 [J]. J Biol Chem, 2006, 281(11): 7614-7622.
- [10] Drozdzik M, Busch D, Lapczuk J, et al. Protein abundance of clinically relevant drug-metabolizing enzymes in the human liver and intestine: A comparative analysis in paired tissue specimens [J]. Clin Pharmacol Ther, 2018, 104(3): 515-524.
- [11] Grangeon A, Clermont V, Barama A, et al. Determination of CYP450 expression levels in the human small intestine by mass spectrometry-based targeted proteomics [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 12791.
- [12] Chinta S J, Pai H V, Upadhyaya S C, et al. Constitutive expression and localization of the major drug metabolizing enzyme, cytochrome P4502D in human brain [J]. Brain Res Mol Brain Res, 2002, 103(1/2): 49-61.
- [13] Wang X S, Li J, Dong G C, et al. The endogenous substrates of brain CYP2D [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 724: 211-218.
- [14] Chen J M, Zhang Q S, Li X Y, et al. Tissue distribution and gender-specific protein expression of cytochrome P450 in five mouse genotypes with a background of FVB [J]. Pharm Res, 2018, 35(6): 114.
- [15] Konstandi M, Andriopoulou C E, Cheng J, et al. Sex steroid hormones differentially regulate CYP2D in female wild-type and CYP2D6-humanized mice [J]. J Endocrinol, 2020, 245(2): 301-314.
- [16] Funae Y, Kishimoto W, Cho T, et al. CYP2D in the brain [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2003, 18(6): 337-349.
- [17] Miksys S, Tyndale R F. Cytochrome P450-mediated drug metabolism in the brain [J]. J Psych Neurosci, 2013, 38(3): 152-163.
- [18] Iversen D B, Andersen N E, Dunvald A C D, et al. Drug metabolism and drug transport of the 100 most prescribed oral drugs [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2022, 131: 311-324.
- [19] Neafsey P, Ginsberg G, Hattis D, et al. Genetic polymorphism in cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): Population distribution of CYP2D6 activity [J]. J Toxicol Environ Health B, 2009, 12(5/6): 334-361.
- [20] Chan C W H, Law B M H, So W K W, et al. Pharmacogenomics of breast cancer: Highlighting CYP2D6 and tamoxifen [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(6): 1395-1404.
- [21] Hwang G S, Bhat R, Crutchley R D, et al. Impact of CYP2D6 polymorphisms on endoxifen concentrations and breast cancer outcomes [J]. Pharmacogenomics J, 2018, 18(2): 201-208.
- [22] Hansten P D. The underrated risks of tamoxifen drug interactions [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2018, 43(5): 495-508.

- [23] Dean L, Kane M. *Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype* [M]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, 2012.
- [24] Sun M Z, Zheng Q C. The regioselectivity of the interaction between dextromethorphan and CYP2D6 [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2022, 24(4): 2234-2242.
- [25] Danek P J, Wójcikowski J, Daniel W A. The atypical neuroleptics iloperidone and lurasidone inhibit human cytochrome P450 enzymes *in vitro*. Evaluation of potential metabolic interactions [J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72: 1685-1694.
- [26] Hiroi T, Chow T, Imaoka S, et al. Catalytic specificity of CYP2D isoforms in rat and human [J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, 30(9): 970-976.
- [27] Pourhamzeh M, Moravej F G, Arabi M, et al. The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(6): 1671-1692.
- [28] Yu A M, Idle J R, Byrd L G, et al. Regeneration of serotonin from 5-methoxytryptamine by polymorphic human CYP2D6 [J]. *Pharmacogenetics*, 2003, 13(3): 173-181.
- [29] Haduch A, Bromek E, Sadakierska-Chudy A, et al. The catalytic competence of cytochrome P450 in the synthesis of serotonin from 5-methoxytryptamine in the brain: An *in vitro* study [J]. *Pharmacol Res*, 2013, 67(1): 53-59.
- [30] Haduch A, Bromek E, Kot M, et al. The cytochrome P450 2D-mediated formation of serotonin from 5-methoxytryptamine in the brain *in vivo*: A microdialysis study [J]. *J Neurochem*, 2015, 133(1): 83-92.
- [31] Haduch A, Bromek E, Wojcikowski J, et al. Melatonin supports CYP2D-mediated serotonin synthesis in the brain [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(3): 445-452.
- [32] Burns C, Kidron A. *Biochemistry, Tyramine* [M] Treasure Island: StatPearls Publishing LLC, 2022.
- [33] Niwa T, Sugimoto S. Inhibitory and stimulatory effects of selective serotonin reuptake inhibitors on cytochrome P450 2D6-mediated dopamine formation from p-tyramine [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2019, 22: 585-592.
- [34] Bromek E, Haduch A, Daniel W A. The ability of cytochrome P450 2D isoforms to synthesize dopamine in the brain: An *in vitro* study [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 626(2/3): 171-178.
- [35] Bromek E, Haduch A, Gołmbiowska K, et al. Cytochrome P450 mediates dopamine formation in the brain *in vivo* [J]. *J Neurochem*, 2011, 118(5): 806-815.
- [36] Guennoun R. Progesterone in the brain: Hormone, neurosteroid and neuroprotectant [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5271.
- [37] 蒋湘云, 尚超, 李雷, 等. 四氢孕酮: 抑郁和焦虑障碍治疗的潜在新靶点 [J]. *神经药理学报*, 2016, 6(2): 26-30.
- [38] Jiang X Y, Shang C, Li L, et al. Allopregnanolone as a new therapeutic target for depression and anxiety [J]. *Acta Neuropharmacol*, 2016, 6(2): 26-30.
- [39] Zorumski C F, Paul S M, Covey D F, et al. Neurosteroids as novel antidepressants and anxiolytics: GABA-A receptors and beyond [J]. *Neurobiol Stress*, 2019, 11: 100196.
- [40] Kishimoto W, Hiroi T, Shiraishi M, et al. Cytochrome P450 2D catalyze steroid 21-hydroxylation in the brain [J]. *Endocrinology*, 2004, 145(2): 699-705.
- [41] Niwa T, Okada K, Hiroi T, et al. Effect of psychotropic drugs on the 21-hydroxylation of neurosteroids, progesterone and allopregnanolone, catalyzed by rat CYP2D4 and human CYP2D6 in the brain [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(3): 348-351.
- [42] Arguelles N, Miksys S, Tyndale R F. Sex and estrous cycle differences in analgesia and brain oxycodone levels [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(12): 6540-6551.
- [43] Arguelles N, Richards J, El-Sherbeni A A, et al. Sex, estrous cycle, and hormone regulation of CYP2D in the brain alters oxycodone metabolism and analgesia [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 198: 114949.
- [44] Li J E, Xie M M, Wang X S, et al. Sex hormones regulate cerebral drug metabolism via brain miRNAs: Down-regulation of brain CYP2D by androgens reduces the analgesic effects of tramadol [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(19): 4639-4654.
- [45] Zhang F R, Li J, Na S F, et al. The involvement of PPARs in the selective regulation of brain CYP2D by growth hormone [J]. *Neuroscience*, 2018, 379: 115-125.
- [46] Seok S, Sun H, Kim Y C, et al. Defective FXR-SHP regulation in obesity aberrantly increases miR-802 expression, promoting insulin resistance and fatty liver [J]. *Diabetes*, 2021, 70(3): 733-744.
- [47] Jiang L Y, Zhang H J, Xiao D S, et al. Farnesoid X receptor (FXR): Structures and ligands [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19: 2148-2159.
- [48] Koh K H, Pan X, Shen H W, et al. Altered expression of small heterodimer partner governs cytochrome P450 (CYP) 2D6 induction during pregnancy in CYP2D6-humanized mice [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(6): 3105-3113.
- [49] Pan X, Lee Y K, Jeong H. Farnesoid X receptor agonist represses cytochrome P450 2D6 expression by upregulating small heterodimer partner [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(7): 1002-1007.
- [50] Yeh M M, Bosch D E, Daoud S S. Role of hepatocyte nuclear factor 4-alpha in gastrointestinal and liver

- diseases [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(30): 4074-4091.
- [50] Kamiyama Y, Matsubara T, Yoshinari K, et al. Role of human hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  in the expression of drug-metabolizing enzymes and transporters in human hepatocytes assessed by use of small interfering RNA [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2007, 22(4): 287-298.
- [51] Corchero J, Granvil C P, Akiyama T E, et al. The CYP2D6 humanized mouse: Effect of the Human CYP2D6 transgene and HNF4 $\alpha$  on the disposition of debrisoquine in the mouse [J]. Mol Pharmacol, 2001, 60(6): 1260-1267.
- [52] Ning M R, Koh K H, Pan X, et al. Hepatocyte nuclear factor (HNF) 4 $\alpha$  transactivation of cytochrome P450 (Cyp) 2d40 promoter is enhanced during pregnancy in mice [J]. Biochem Pharmacol, 2015, 94(1): 46-52.
- [53] Wadelius M, Darj E, Frenne G, et al. Induction of CYP2D6 in pregnancy [J]. Clin Pharmacol Ther, 1997, 62(4): 400-407.
- [54] Ryu R J, Eyal S, Easterling T R, et al. Pharmacokinetics of metoprolol during pregnancy and lactation [J]. J Clin Pharmacol, 2016, 56(5): 581-589.
- [55] Svensson M, Reimers A, Reis M. Pharmacokinetics of antidepressants during pregnancy [J]. Lakartidningen, 2020, 117: FYLY.
- [56] Ke A B, Nallani S C, Zhao P, et al. A physiologically based pharmacokinetic model to predict disposition of CYP2D6 and CYP1A2 metabolized drugs in pregnant women [J]. Drug Metab Dispos, 2013, 41(4): 801-813.
- [57] Osborne L M, Birndorf C A, Szkodny L E, et al. Returning to tricyclic antidepressants for depression during childbearing: Clinical and dosing challenges [J]. Arch Womens Ment Health, 2014, 17(3): 239-246.
- [58] Dickmann L J, Tay S, Senn T D, et al. Changes in maternal liver Cyp2c and Cyp2d expression and activity during rat pregnancy [J]. Biochem Pharmacol, 2008, 75(8): 1677-1687.
- [59] Topletz A R, Le H N, Lee N, et al. Hepatic Cyp2d and Cyp26a1 mRNAs and activities are increased during mouse pregnancy [J]. Drug Metab Dispos, 2013, 41(2): 312-319.
- [60] Koh K H, Pan X, Zhang W, et al. Krüppel-like factor 9 promotes hepatic cytochrome P450 2D6 expression during pregnancy in CYP2D6-humanized mice [J]. Mol Pharmacol, 2014, 86(6): 727-735.
- [61] Miksys S, Rao Y S, Hoffmann E, et al. Regional and cellular expression of CYP2D6 in human brain: Higher levels in alcoholics [J]. J Neurochem, 2002, 82(6): 1376-1387.
- [62] Miller R T, Miksys S, Hoffmann E, et al. Ethanol self-administration and nicotine treatment increase brain levels of CYP2D in African green monkeys [J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(12): 3077-3088.
- [63] Fernandez-Abascal J, Ripullone M, Valeri A, et al.  $\beta$ -naphthoflavone and ethanol induce cytochrome P450 and protect towards MPP<sup>+</sup> toxicity in human neuroblastoma SH-SY<sub>5</sub>Y cells [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11): 3369.
- [64] Yue J, Miksys S, Hoffmann E, et al. Chronic nicotine treatment induces rat CYP2D in the brain but not in the liver: an investigation of induction and time course [J]. J Psychiatry Neurosci, 2008, 33(1): 54-63.
- [65] Mann A, Miksys S, Lee A N, et al. Induction of the drug metabolizing enzyme CYP2D in monkey brain by chronic nicotine treatment [J]. Neuropharmacology, 2008, 55(7): 1147-1155.
- [66] Zhou K D, Khokhar J Y, Zhao B, et al. First demonstration that brain CYP2D-mediated opiate metabolic activation alters analgesia *in vivo* [J]. Biochem Pharmacol, 2013, 85(12): 1848-1855.
- [67] Ferguson C S, Tyndale R F. Cytochrome P450 enzymes in the brain: Emerging evidence of biological significance [J]. Trends Pharmacol Sci, 2011, 32(12): 708-714.
- [68] Cheng J J, Yang N B, Wu L, et al. Effects of zedoary turmeric oil on P450 activities in rats with liver cirrhosis induced by thioacetamide [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(11): 7854-7862.
- [69] Pan X A, Kent R, Won K J, et al. Cholic acid feeding leads to increased CYP2D6 expression in CYP2D6-humanized mice [J]. Drug Metab Dispos, 2017, 45(4): 346-352.
- [70] Pan X, Jeong H. Estrogen-induced cholestasis leads to repressed CYP2D6 expression in CYP2D6-humanized mice [J]. Mol Pharmacol, 2015, 88(1): 106-112.
- [71] Wu J, Lou Y G, Yang X L, et al. Silybin regulates P450s activity by attenuating endoplasmic reticulum stress in mouse nonalcoholic fatty liver disease [J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(1): 133-144.
- [72] Zhou J, Wen Q A, Li S F, et al. Significant change of cytochrome P450s activities in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Oncotarget, 2016, 7(31): 50612-50623.
- [73] Khamis Zahraa I, Pang X D, Cui Z H, et al. Cytochrome P450-2D6: A novel biomarker in liver cancer health disparity [J]. PLoS One, 2021, 16(10): e0257072.
- [74] Frye R, Zgheib N, Matzke G, et al. Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism [J]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 80(3): 407-415.

- 235-245.
- [75] Li J, Chen J, Kanamaluru V, et al. Impact of hepatic and renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1 [J]. *Mol Genet Metab*, 2020, 129(2): 117-124.
- [76] Yoshida T, Kurella M, Beato F, et al. Monitoring changes in gene expression in renal ischemia-reperfusion in the rat [J]. *Kidney Int*, 2002, 61(5): 1646-1654.
- [77] Lee D Y, Jung Y S, Shin H S, et al. Faster clearance of omeprazole in rats with acute renal failure induced by uranyl nitrate: Contribution of increased expression of hepatic cytochrome P450 (CYP) 3A1 and intestinal CYP1A and 3A subfamilies [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010, 60(7): 843-851.
- [78] Lee M, Lee J, Oh J. Pharmacokinetic changes of drugs in rat model of acute renal failure induced by uranyl nitrate: Correlation between drug metabolism and hepatic microsomal cytochrome P450 isozymes [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2006, 1(2): 193-205.
- [79] Yoshida K, Sun B, Zhang L, et al. Systematic and quantitative assessment of the effect of chronic kidney disease on CYP2D6 and CYP3A4/5 [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 100(1): 75-87.
- [80] Neves Daniel V, Lanchote Vera L, Miguel M N, et al. Influence of chronic kidney disease and haemodialysis treatment on pharmacokinetics of nebivolol enantiomers [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(1): 83-91.
- [81] Li J, Kim S, Sha X, et al. Complex disease-, gene-, and drug-drug interactions: Impacts of renal function, CYP2D6 phenotype, and OCT2 activity on veliparib pharmacokinetics [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(15): 3931-3944.
- [82] Michaud J, Dubé P, Naud J, et al. Effects of serum from patients with chronic renal failure on rat hepatic cytochrome P450 [J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 144(8): 1067-1077.
- [83] Zhao M Z, Ma J S, Li M, et al. Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in humans [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12808.
- [84] Jarosław W, Marcin S, Aleksandra G. Adverse effects of interactions between antidepressants and medications used in treatment of cardiovascular disorders [J]. *Psychiatr Polska*, 2019, 53(5): 977-995.
- [85] Mao X, Hu Z X, Wang Q A, et al. Nitidine chloride is a mechanism-based inactivator of CYP2D6 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2018, 46(8): 1137-1145.
- [86] Stevens J C, Wrighton S A. Interaction of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine with human liver cytochromes P450 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993, 266(2): 964-971.
- [87] Wang Y F, Zhou L, Dutreix C, et al. Effects of imatinib (Glivec) on the pharmacokinetics of metoprolol, a CYP2D6 substrate, in Chinese patients with chronic myelogenous leukaemia [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 65(6): 885-892.
- [88] Sager J E, Tripathy S, Price L S L, et al. *In vitro* to *in vivo* extrapolation of the complex drug-drug interaction of bupropion and its metabolites with CYP2D6; simultaneous reversible inhibition and CYP2D6 downregulation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 123: 85-96.
- [89] Livezey M R, Briggs E D, Bolles A K, et al. Metoclopramide is metabolized by CYP2D6 and is a reversible inhibitor, but not inactivator, of CYP2D6 [J]. *Xenobiotica*, 2014, 44(4): 309-319.
- [90] Tolleto E C, Miksys S, Gonzalez F J, et al. Propranolol is a mechanism-based inhibitor of CYP2D and CYP2D6 in humanized CYP2D6-transgenic mice: Effects on activity and drug responses [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(3): 701-712.
- [91] Marsousi N, Desmeules J A, Rudaz S, et al. Prediction of drug-drug interactions using physiologically-based pharmacokinetic models of CYP450 modulators included in Simcyp software [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2018, 39(1): 3-17.

[责任编辑 刘东博]