

· 综述 ·

UGT1A1 基因多态性对药物代谢和临床作用影响的进展

张 喆, 蔡卫民 (上海复旦大学药学院, 上海 201203)

[摘要] *UGT1A1* 基因是参与人体代谢循环的重要基因, 随着药物基因组学的发展, 发现其基因多态性与某些药物代谢水平相关, 进而影响疾病的发生、发展及治疗等诸多方面。随着研究进展, *UGT1A1* 的底物在不断扩展, 包括胆红素、雌激素、伊立替康及其他一些药物已有研究。研究 *UGT1A1* 基因多态性对药物代谢情况的影响, 在临床疾病的诊治、预后判断及药物不良反应等方面有重要的指导意义。

[关键词] 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1; 基因多态性; 药物代谢; 药物基因组学

[中图分类号] R963 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)06-0488-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.06.003

Research progress on the effect of *UGT1A1* gene polymorphisms on drug metabolism and clinical efficacy

ZHANG Zhe, CAI Weimin (School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China)

[Abstract] *UGT1A1* is an important gene in the process of drug metabolism. With the development of pharmacogenomics, which have been found that the *UGT1A1* gene polymorphisms is relevant to the level of metabolism, affect the occurrence, development and treatment of disease. As the study progressed, the substrates of *UGT1A1* have constantly been extended, including bilirubin, estrogen, irinotecan and some other drugs with a number of studies. Research on the relationship between *UGT1A1* gene polymorphisms and these substrates have showed that *UGT1A1* gene polymorphisms play an important significance on the clinic diagnosis and treatment, prognostic judgments and drug side effects. The research progress of the role of *UGT1A1* gene polymorphisms to drug metabolism and clinical effects were reviewed in this paper.

[Key words] *UGT1A1*; gene polymorphisms; drug metabolism; pharmacogenomics

尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (uridine-5'-diphosphate glucuronosyl transferase, UGT) 是一种结合在内质网上的膜蛋白, 它是许多内源性和外源性物质在生物体内进行 II 相生物转化时一种重要的酶。UGT 体外孵育时其活性表现需要孔道蛋白参与; 而 CYP450 锚在内质网膜, 活性部位朝向胞浆, 体外孵育不需要特殊条件, 并且大多数药物主要经过 I 相代谢, 因此对 UGT 的研究落后于 I 相代谢酶 CYP450^[1]。

在药物代谢中, UGT 催化葡萄糖醛酸从 UDP-葡萄糖醛酸 (UDP-glucuronic acid, UDPGA) 转移到其他分子 (通常是疏水分子) 上, 使得生成的亲水性代谢物由肾脏及胆汁排泄, 其余的疏水性代谢物则由肠道及转运蛋白运输。以上两种排泄方式都会

受到 UGT 基因多态性的影响, 即葡萄糖醛酸化低活性导致药物清除率降低, 因此药物所需服用的剂量相应减少; 相反, 如果葡萄糖醛酸化高活性则清除率增高, 需要相应调高药物剂量。

人类的 UGT 超家族根据核苷酸序列的相似性分为 2 个家族: *UGT1* 和 *UGT2*, 两者又进一步分为 3 个亚家族: *UGT1A*, *UGT2A* 及 *UGT2B*。近年来, 有关 UGT 基因多态性的报道有 *UGT1A1*、*UGT1A3*、*UGT1A4*、*UGT1A6*、*UGT1A7*、*UGT1A8*、*UGT1A9*、*UGT2B7*、*UGT2B15*、*UGT2B17* 和 *UGT2B28* 等基因相关的研究。其中, *UGT1A1* 是最受关注也是研究最深入的基因之一。

UGT1A1 基因表达于人体的肝脏、胆汁组织、大肠和胃等, 但主要存在于人类肝脏, 负责胆红素葡萄糖醛酸结合。由于各种原因导致的 *UGT1A1* 酶活性降低, 可引起高胆红素血症 (Gilbert and Crigler-Najjar syndromes), 也可增加体内酚类、蒽醌类和黄酮类化合物及其代谢物的水溶性, 从而使底物溶解后随胆汁或尿液排出体外^[2]。*UGT1A1* 是胆红素

[作者简介] 张 喆, 硕士研究生, Email: 16211030045@fudan.edu.cn

[通讯作者] 蔡卫民, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 临床药理学, Tel: (021) 51980023, Email: weimincai@fudan.edu.cn

代谢的关键酶, *UGT1A1* 表达下降而 *UGT1A1* 酶活性不同程度降低, 从而引起血中非结合胆红素不能正常合成结合胆红素排出体外, 导致不同程度的高胆红素血症发生^[3]。 *UGT1A1* 还是一些药物如伊立替康的代谢酶, 有利于其有毒代谢物排出体外, *UGT1A1* 酶活性降低会使代谢产物蓄积, 引起不良反应。本文就 *UGT1A1* 基因多态性影响药物代谢和临床作用的研究进展做一综述。

1 *UGT1A1* 基因多态性

UGT1A1 基因是 *UGTs* 基因家族中的一员, 位于染色体 2q37 上。 *UGT1A1* 基因以插入、缺失、单核苷酸多态性等形式表现出了序列间很大的个体差异, 存在着 33 种变异等位基因。目前研究最多的突变主要集中在 *UGT1A1* 基因启动子区 TATA 序列和第 1 外显子区^[4]。 *UGT1A1* 基因启动子区存在大量 TA 碱基重复序列, 最常见的为 6 个 TA 重复序列, 即野生型(TA6/TA6 或 *1/*1), *UGT1A1**28 为 7 个 TA 重复序列, 包括纯合突变型(TA7/TA7 或 *28/*28)和杂合突变型(TA6/TA7 或 *1/*28)^[5]。 *UGT1A1**6 的多态性是在第 1 外显子 211 位, 位点野生型为 G/G, 杂合突变型为 G/A, 纯合突变型为 A/A。 *UGT1A1**28 突变会引起 *UGT1A1* 酶活性降低 70% 左右^[6]。 *UGT1A1**6 突变会造成危及生命的毒性反应^[7]。此外, 还有影响和分布较小的 *UGT1A1**7、*27、*29 突变的基因型^[8]。

不同人种的 *UGT1A1* 基因多态性分布是不同的。 *UGT1A1**28/*28 在非洲人中为 14%, 较高加索人(9%)更多见^[9]。一项对 241 例中国肿瘤患者 *UGT1A1* 基因分布频率的研究显示, *UGT1A1**1 占 74.7%, *UGT1A1**1/*28 占 23.2%, *UGT1A1**28/*28 占 2.1%^[10]。 *UGT1A1**6 位点基因多态性目前仅在亚洲人群中被发现^[11]。在中国人中, 野生型 GG 分布频率为 66% ~ 72%, 杂合突变 GA 为 23% ~ 31%, 纯合突变 AA 为 2% ~ 5%^[12,13]。 Nakamura 等研究指出日本人群中 *UGT1A1**6 基因多态性分布情况与中国汉族人相似^[14]。

2 *UGT1A1* 基因多态性与药物代谢及临床作用的关系

2.1 *UGT1A1* 基因多态性与胆红素

胆红素是人体内一种非常重要的内源性物质, 是临床上判定黄疸的重要依据, 也是肝功能的重要

指标和肝损害的重要生物标志物。近年研究表明, 胆红素在体内主要由肝脏内 II 相代谢酶 *UGT1A1* 转化为水溶性胆红素葡萄糖醛酸结合物, 从肝细胞分泌至胆汁中消除。 *UGT1A1* 基因多态性可引起 *UGT1A1* 基因表达减少, 导致 *UGT1A1* 酶活性不同程度降低, 引起血中非结合胆红素水平不同程度升高, 可导致高胆红素血症的发生。高胆红素血症是一种以肝脏无器质性病变和非结合胆红素轻度升高为主要表现的常染色体遗传病。近年来研究发现, 高胆红素血症在人群中的发病率为 3% ~ 12%, 以成年人多见, 男女发病之比为 10:1, 其 *UGT1A1* 活性为正常人群的 30%。 Radoi 等^[15] 在 292 个高胆红素血症患者和 605 个健康对照者中进行 *UGT1A1* 的基因型检测, 发现 *UGT1A1**28 基因多态性与高胆红素血症患者的胆红素水平增高有相关性。

不明原因黄疸与 *UGT1A1* 基因多态性有关。正常人血中非结合胆红素与白蛋白结合, 运送至肝细胞表面, 被肝细胞摄取, 并转运至肝微粒体, 在 *UGT1A1* 酶作用下与葡萄糖醛酸形成水溶性的结合胆红素, 由肝细胞分泌到毛细胆管, 而通过消化道排泄到体外, 但 *UGT1A1* 基因突变可引起 *UGT1A1* 表达下降而 *UGT1A1* 酶活性不同程度降低, 影响血中结合胆红素的合成, 从而无法排出体外, 导致不同程度高胆红素血症发生^[3]。新生儿原因不明高胆红素血症与 *UGT1A1* 基因多态性也有相关性, Mazur-Kominek 等^[16] 在研究中发现, *UGT1A1* 基因多态性经常存在于新生儿中, 并且 *UGT1A1**28 基因型患有新生儿黄疸的风险更高。

2.2 *UGT1A1* 基因多态性与雌激素

UGT1A1 参与雌激素及其代谢产物儿茶酚胺的葡萄糖醛酸化反应。 *UGT1A1* 基因突变可导致雌激素代谢障碍, 从而增加乳腺癌患病风险。在早期乳腺癌带有 *6A/A 和 G/A 的患者中, *UGT1A1* 代谢雌激素能力下降, 会使患者的长期生存率显著降低^[17]。国内外已有研究证明 *UGT1A1**28 与乳腺癌的发病密切相关。一项对乳腺癌患者 *UGT1A1**28 多态性分析指出, 乳腺癌患者与对照组相比整体突变率无明显差别, 进一步进行亚组分析得出结论, 年龄小于 40 岁含 *UGT1A1**28 等位基因的人群, 患乳腺癌的概率更高, 提示 *UGT1A1**28 可能是小于 40 岁中国女性患乳腺癌的危险因素^[18]。乳腺癌患者 *UGT1A1**6 基因概率明显高于正常女性, *UGT1A1**6 可能是汉族女性乳腺癌发病的危险因素之一, 由于病例数尚少, 需临床扩大

病例数进一步验证^[19]。雌激素在子宫内膜癌中起到重要作用,因此 Deming 等研究了 *UGT1A1* 基因与子宫内膜癌的相关性,研究对象为 1 047 名患子宫内膜癌的女性和 1 035 名健康女性,对其进行基因检测分型,研究结果显示,G/G 型患者患子宫内膜癌的风险有降低的可能^[20]。然而在日本一项研究中,在 203 名双侧输卵管卵巢切除后的更年期女性中,对这些日本女人的骨质疏松症和基因突变引起的雌激素改变的相关性进行分析,发现 *UGT1A1* 的基因多态性与日本更年期后女性骨质疏松症无相关性^[21]。

2.3 *UGT1A1* 基因多态性与伊立替康

伊立替康是目前治疗转移性结直肠癌最有效的化疗药物之一。在体内首先经羧酸酯酶水解转化为细胞毒性更强的 7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38),SN-38 经 UGT 灭活为葡萄糖酸产物。基因型为野生型 TA6/6 的患者,与杂合突变子 TA6/7 及纯合突变子 TA7/7 相比,SN-38 的葡萄糖酸化率较高;相反,纯合突变子 TA7/7 比突变杂合子 TA6/7 和野生型 TA6/TA6 的患者在使用伊立替康后有更高的 SN-38 的药时曲线下面积(AUC)^[22]。因此,*UGT1A1* * 28 基因多态性与伊立替康疗效、不良反应有相关性。研究证实 *UGT1A1* * 28 及 *UGT1A1* * 6 与伊立替康导致化疗相关性腹泻及中性粒细胞减少有关^[23]。张君孝等通过 56 例使用伊立替康患者的研究发现,*UGT1A1* * 28 位点的突变会增加 3 级以上血小板减少的风险^[24]。2015 年,美国 FDA 把 *UGT1A1* * 28 的基因多态性作为评价伊立替康致毒风险的预测因素。然而在亚洲人中,相对于 *UGT1A1* * 28 基因突变频率较低^[25],*UGT1A1* * 6 较高的突变频率对于伊立替康的毒性预测更有意义。

一方面,*UGT1A1* * 28 突变与伊立替康带来的毒性增加相关,另一方面,*UGT1A1* * 28 突变可能也与伊立替康的疗效增强有关^[26]。对于转移性结直肠癌,*UGT1A1* * 1/* 1 和 * 1/* 28 基因型可以获得更好的临床结果,同时无明显的不良反应^[27]。在 Toffoli 的研究中,238 个结肠癌或直肠癌患者,*UGT1A1* * 28/* 28 基因型患者比 *UGT1A1* * 1/* 1 患者有更好的临床效果^[28]。然而,也有实验证明伊立替康的疗效与 *UGT1A1* 基因型无相关性。Schulz 等^[29]研究发现,*UGT1A1* * 1 的客观有效率为 43.2%,*UGT1A1* * 28 为 44.3% ($P=0.75$),*UGT1A1* * 1 的无进展生存期为 8.1 个月,*UGT1A1* * 28 为 8.2 个月 ($P=0.97$),*UGT1A1* * 1 总生存

期为 21.2 个月,*UGT1A1* * 28 为 18.9 个月 ($P=0.73$),差异均无统计学意义。一项研究对患有结直肠癌并服用伊立替康的 114 名维吾尔族人和 69 名汉族人进行基因型检测,*UGT1A1* 基因型在维吾尔族人中与伊立替康的疗效有关,而在汉族人中则无关^[30]。

2.4 *UGT1A1* 基因多态性与其他药物

除了以上研究较多的几种化合物,近几年有以下几种药物与 *UGT1A1* 基因多态性的相关性研究。巴多昔芬是雌激素受体拮抗剂,用于骨质疏松症,经 UGT1A1 代谢酶代谢,Lusin 等^[31]的一项体外研究发现,在肝微粒体中 *UGT1A1* * 28 基因型影响巴多昔芬的固有清除率,对于该药物的临床研究数据需进一步扩增,该实验为此后的临床研究提供了非常有意义的数 据。索拉菲尼是一种新型多靶向性治疗肿瘤的口 服药物,Bins 等^[32]的研究中对服用索拉菲尼的 114 个患者进行 *UGT1A1* 基因检测,发现 *UGT1A1* 基因多态性与索拉菲尼的不良反 应有相关性。雷特格韦是艾滋病抗病毒药物中第一个整合酶抑制剂,主要由 UGT1A1 代谢酶代谢,Yagura 等^[33]通过分析患有艾滋病的日本患者的 *UGT1A1* * 28 及 *UGT1A1* * 6 分布频率和雷特格韦的血药浓度,证明 *UGT1A1* * 28 和 *UGT1A1* * 6 基因突变都是影响血药浓度的因素。华法林药物的使用受到多种因素影响,一项研究表明 *UGT1A1* 的基因多态性与需要更高的华法林剂量有关^[34]。阿西替尼是用于治疗转移性肾炎的二线用药,在 *UGT1A1* * 6/* 6、* 6/* 28 和 * 28/* 28 基因型患者的血药浓度显著高于 * 1/* 1、* 1/* 6、* 1/* 28 和 * 27/* 28 基因型患者的血药浓度,并且 *UGT1A1* 的基因多态性对服用阿西替尼患者的不良反应和生存率有显著影响^[35]。阿糖胞苷为细胞周期特异性药物,主要用于急性白血病,Chen 等^[36]对 726 名服用阿糖胞苷的中国急性白血病患者进行研究发现,相对于野生型的患者,带有 *UGT1A1* * 28 和 *UGT1A1* * 6 基因型的患者具有显著增高的完全缓解率。

3 小结与展望

越来越多的实验研究证明,通过 UGT1A1 代谢的药物在不同基因型人群的活性不同,可影响乳腺癌、结肠癌和子宫内膜癌等疾病的治疗,因此对于主要经 UGT1A1 代谢的药物,对其 *UGT1A1* 基因多态性的考察越发重要。并且,*UGT1A1* 基因多态性具有种族差异,不同地区和种族对同一药物在同一基因型下药物作用差异非常大,因此要分开研究。

UGT1A1 基因编码的酶可代谢多种药物和内源性物质,对该基因的代谢机制及其影响因素的探索,有助于实行个体化用药方案。运用药物基因组学的方法,研究 UGT1A1 基因突变对某种药物的血药浓度的影响将是今后的发展方向。目前基因组学信息指导临床合理用药在国内尚处于起步阶段,今后有望实现患者使用伊立替康前先进行实验室 UGT1A1 * 28 和 UGT1A1 * 6 基因多态性检测,再根据检测结果决定患者是否使用伊立替康化疗,并结合伊立替康血药浓度为患者提供最合适的剂量^[22],从而实现个体化用药服务,为减少药物的不良反应奠定坚实的基础。

【参考文献】

- [1] 郭 栋,庞良芳,周宏灏. UGT 酶的遗传药理学研究进展[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(13): 1188-1193.
- [2] 李 登,王 瀚. UGT1A1 基因多态性与伊立替康致迟发性腹泻及治疗的研究进展[J]. 科技信息, 2014(3): 271-272.
- [3] 韦小兰,骆子义,鄢宇美,等. 利用多重实时荧光定量 PCR 技术检测新生儿高胆红素血症患者 UGT1A1 基因多态性研究[J]. 新发传染病电子杂志, 2017(1): 18-21+39.
- [4] 田玉廷. UGT1A1 基因多态性研究进展[J]. 实用癌症杂志, 2013, 28(3): 324-326.
- [5] 侯慧轩. 亚洲人群晚期结直肠癌 UGT1A1 基因多态性与伊立替康相关毒性的 meta 分析[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2016.
- [6] INNOCENTI F, VOKES EE, RATAIN MJ. Irinogenetics: what is the right star? [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(15): 2221-2224.
- [7] YANG Y, ZHOU M, HU M, et al. UGT1A1 * 6 and UGT1A1 * 28 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: a meta-analysis[J]. Asia-Pacific J Clin Oncol, 2018, 14(5): e479-e489.
- [8] FUKUDA M, OKUMURA M, IWAKIRI T, et al. Relationship between UGT1A1 * 27 and UGT1A1 * 7 polymorphisms and irinotecan-related toxicities in patients with lung cancer [J]. Thorac Cancer, 2018, 9(1): 51-58.
- [9] MCLEOD HL, SARGENT DJ, MARSH S, et al. Pharmacogenetic predictors of adverse events and response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer: results from North American gastrointestinal intergroup trial N9741 [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(20): 3227-3233.
- [10] 衡雪源,车峰远,来向阳,等. 中国部分地区肿瘤患者 UGT1A1 * 28 和 UGT1A1 * 6 位点基因多态性分布的差异研究[J]. 2016, 19(30): 3705-3710.
- [11] LI GY, DUAN JF, LI WJ, et al. DPYD * 2A/* 5A/* 9A and UGT1A1 * 6/* 28 polymorphisms in Chinese colorectal cancer patients[J]. J Cancer Res Ther, 2016, 12(2): 782-786.
- [12] 叶茂芳. UGT1A1 基因多态性与伊立替康毒性和疗效相关性的回顾性研究[D]. 济南:山东大学, 2017.
- [13] 栾家杰,刘 俊,汪 琳,等. 安徽地区汉族人群肿瘤患者 UGT1A1 * 6 基因多态性分布的差异性研究[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(6): 857-862.
- [14] NAKAMURA Y, SODA H, OKA M, et al. Randomized phase II trial of irinotecan with paclitaxel or gemcitabine for non-small cell lung cancer: association of UGT1A1 * 6 and UGT1A1 * 27 with severe neutropenia [J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(1): 121-127.
- [15] RADOI VE, URSU RI, POENARU E, et al. Frequency of the UGT1A1 * 28 polymorphism in a Romanian Cohort of Gilbert syndrome individuals [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2017, 26(1): 25-28.
- [16] MAZUR-KOMINEK K, ROMANOWSKI T, BIELAWSKI K, et al. Association between uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) gene polymorphism and neonatal hyperbilirubinemia. [J]. Acta Biochim Pol, 2017, 64(2): 351-356.
- [17] KUO S, YANG S, YOU S, et al. Polymorphisms of ESR1, UGT1A1, HCN1, MAP3K1 and CYP2B6 are associated with the prognosis of hormone receptor-positive early breast cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(13): 20925-20938.
- [18] ADEGOKE OJ, SHU XO, GAO YT, et al. Genetic polymorphisms in uridine diphospho-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) and risk of breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2004, 85(3): 239-245.
- [19] 田玉廷. UGT1A1 基因多态性与乳腺癌发病风险的关系 [D]. 石家庄:河北医科大学, 2013.
- [20] DEMING SL, ZHENG W, XU WH, et al. UGT1A1 genetic polymorphisms, endogenous estrogen exposure, soy food intake, and endometrial cancer risk [J]. Cancer Epidemiol Biomark Prev, 2008, 17(3): 563-570.
- [21] YOKOTA M, HIRASAWA A, MAKITA K, et al. Polymorphisms of estrogen metabolism-related genes ESR1, UGT2B17, and UGT1A1 are not associated with osteoporosis in surgically menopausal Japanese women. [J]. Menop Rev, 2015, 14(3): 161-167.
- [22] 段舟萍. UGT1A1 * 6 及 * 28 基因多态性对伊立替康毒副反应及疗效影响的研究[D]. 南昌:南昌大学, 2015.
- [23] IYER L, DAS S, JANISCH L, et al. UGT1A1 * 28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity [J]. Pharmacogenomics J, 2002, 2(1): 43-47.
- [24] 张君孝,王晨亮,黄美近,等. UGT1A1 基因多态性与转移性结直肠癌伊立替康化疗毒性及疗效的关系[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(5): 823-828.
- [25] CHEN X, LIU L, GUO Z, et al. UGT1A1 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities and treatment outcome in Asians with lung cancer: a meta-analysis [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 79(6): 1109-1117.
- [26] TAKANO M, SUGIYAMA T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment [J]. Pharmgenom Pers Med, 2017, 10: 61-68.
- [27] LU CY, HUANG CW, WU IC, et al. Clinical implication of UGT1A1 promoter polymorphism for irinotecan dose escalation in metastatic colorectal cancer patients treated with bev-

- acizumab combined with FOLFIRI in the first-line setting [J]. *Transl Oncol*, 2015, 8(6): 474-479.
- [28] TOFFOLI G, CECCHIN E, CORONA G, *et al.* The role of UGT1A1 * 28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (19): 3061-3068.
- [29] SCHULZ C, HEINEMANN V, SCHALHORN A, *et al.* UGT1A1 gene polymorphism; impact on toxicity and efficacy of irinotecan-based regimens in metastatic colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(40): 5058-5066.
- [30] XU CL, TANG XS, QU YL, *et al.* UGT1A1 gene polymorphism is associated with toxicity and clinical efficacy of irinotecan-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78 (1): 119-130.
- [31] LUSIN TT, MRHAR A, TRONTELJ J. UGT1A1 * 28 polymorphism influences glucuronidation of bazedoxifene [J]. *Pharmazie*, 2015, 70(2): 94-96.
- [32] BINS S, LENTING A, EL BOUAZZAOUI S, *et al.* Polymorphisms in SLCO1B1 and UGT1A1 are associated with sorafenib-induced toxicity [J]. *Pharmacogenomics*, 2016, 17 (14): 1483-1490.
- [33] YAGURA H, WATANABE D, ASHIDA M, *et al.* Correlation between UGT1A1 polymorphisms and raltegravir plasma trough concentrations in Japanese HIV-1-infected patients [J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21(10): 713-717.
- [34] de OLIVEIRA ALMEIDA VC, RIBEIRO DD, GOMES KB, *et al.* Polymorphisms of CYP2C9, VKORC1, MDR1, APOE and UGT1A1 genes and the therapeutic warfarin dose in Brazilian patients with thrombosis; a prospective cohort study [J]. *Mol Diagn Ther*, 2014, 18(6): 675-683.
- [35] IGARASHI R, INOUE T, FUJIYAMA N, *et al.* Contribution of UGT1A1 genetic polymorphisms related to axitinib pharmacokinetics to safety and efficacy in patients with renal cell carcinoma [J]. *Med Oncol*, 2018, 35(4): 51.
- [36] CHEN P, ZHU KW, ZHANG DY, *et al.* Influence of UGT1A1 polymorphisms on the outcome of acute myeloid leukemia patients treated with cytarabine-base regimens [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 197.
- [收稿日期] 2018-07-17 [修回日期] 2018-10-09
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 483 页)

- [11] MURPHY ED, ROTH JB. A Single gene model for massive lymphoproliferation with immune complex disease in new mouse strain MRL [J]. *Life Sci*. 1976.
- [12] 阎雨, 方莲花, 杜冠华. 系统性红斑狼疮动物模型研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2015, 428-433.
- [13] KREFT B, YOKOYAMA H, NAITO T, *et al.* Dysregulated transforming growth factor-beta in neonatal and adult autoimmune MRL-lpr mice [J]. *J Autoimmun*, 1996, 9 (4): 463-472.
- [14] 吴言为. 青蒿素衍生物 SM934 对系统性红斑狼疮的疗效及作用机制研究 [D]. 2016; 11-12.
- [15] LI H, ZHANG YY, SUN YN, *et al.* Induction of systemic lupus erythematosus syndrome in BALB/c mice by immunization with active chromatin [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25 (6): 807-811.
- [16] 力弘, 章蕴毅, 黄曦益, 等. 小鼠系统性红斑狼疮样综合症的诱导及病变特征 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2004, 23(8): 480-484.
- [17] ZHONG SP, WEN BG, HE KL. Chemical and physical nature of active chromatin in SRS-lymphoma mouse lymphocyte [J]. *Chin J Pathophysiol*, 1994, 10(4): 378-382.
- [18] 张晓丹, 严尚学, 王晶晶, 等. 淋巴细胞活性染色质诱导系统性红斑狼疮样小鼠模型研究 [J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(5): 728-732.
- [19] 高建新, 马宝疆, 谢雅莉, 张汉明. 长期空肠弯曲菌感染诱导的小鼠自身免疫综合征. *上海免疫学杂志*, 1993, 13(4): 193-196
- [20] 徐叔云, 卞如镰, 陈修. *药理实验方法学* (第三版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1462
- [21] WANG Z, LI H, XU H, *et al.* Beneficial effect of Bupleurum polysaccharides on autoimmune disease induced by *Campylobacter jejuni* in BALB/c mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 124(3): 481-487.
- [22] 王铮, 谢俊云, 徐晗, 等. 贯众总多糖对空肠弯曲杆菌诱导的系统性红斑狼疮样综合征小鼠的作用 [J]. *药学报*, 2010, 45 (6): 711-717.
- [23] AL-BANNA N, RAGHUPATHY R, ALBERT M J. Correlation of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine levels with histopathological changes in an adult mouse lung model of *Campylobacter jejuni* infection [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2008, 15(12): 1780-1787.
- [24] MAK A, TAY SH. Environmental factors, toxicants and systemic lupus erythematosus [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15 (9): 16043-16056.
- [25] MINHAS U, DAS P, BHATNAGAR A. Role of reactive intermediates in the immunopathogenesis of the pristane-induced Balb/c model of lupus [J]. *Lupus*, 2011, 20 (13): 1421-1425.
- [26] 高增燕, 孙杰, 王艳茹, 等. 降植烷诱导 C57BL/6 狼疮性肾病. 鼠模型的建立和生物学鉴定 [J]. *苏州大学学报(医学版)*, 2010, 30(3): 498-501.
- [27] 周小刚. 脂质体槲皮素对 Pristane 诱导系统性红斑狼疮样小鼠模型的效应 [D]. 郑州大学, 2016, 7-9.
- [28] MIZUTANI, SHAHEEN VM, YOSHIDA H, *et al.* Pristane induced autoimmunity in germfree mice [J]. *Clin Immunol*, 2005, 114(2): 110-118.
- [收稿日期] 2018-03-19 [修回日期] 2018-09-12
[本文编辑] 陈盛新