

## 撤市药物的遗传药理学

陈旺青, 张伟

中南大学临床药理研究所, 长沙 410078, 湖南

**摘要** 药物安全性、药动学和药效学是决定候选化合物能否成药的重要指标, 而上市后的药物遭遇撤市则多因发生严重的药物不良反应所致。药物在不同个体/人群中可能产生不同的药动学和药效学效应, 甚至表现为不良反应, 遗传药理学重在研究机体遗传因素对二者的影响。阐明遗传变异导致的药物药理作用异常的机制, 不仅能加强药物使用的安全性, 更全面地描述药物的适应范围, 也可能改写药物被淘汰的命运, 使之更好地服务于人类。

**关键词** 遗传药理学; 药物撤市; 遗传因素; 多态; 药物不良反应

中图分类号: R97

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2011) 09-1065-07

世界卫生组织(WHO)曾指出, 全球死亡患者中有三分之一并非死于自然疾病本身, 而是死于不合理用药<sup>[1]</sup>。据统计, 我国住院病人的药物不良反应(ADR)发生率为10%~20%, 每年约500~1000万人因ADR入院, 每年因ADR的死亡人数更是达到了20万人<sup>[2]</sup>。药物不良反应给人类健康带来严重危害的同时, 也给社会造成了

巨大的经济损失。药物不良反应致死和致残给美国造成的总费用高达1000亿美元/年; 由于严重ADR, 欧美国家的药品撤市率在3%~4%, 而每个药物的开发都意味着8~10年的时间及10~15亿美元的费用<sup>[3]</sup>。自1960年以来, 约130个处方药因安全性问题撤市。2004年9月, 国际制药巨头默沙东宣布从全球市场上撤销抗风湿药万络(罗非考昔)的销售。截至撤市时, 全球服用该药人数已达8千万, 2003年销售额高达25亿美元, 这是有史以来最大的药品召回事件<sup>[4]</sup>。随着人类基因组计划的完成和药物基因组学的发展, 人们发现越来越多的遗传因素可导致药物不同的临床效应和不良反应。即使是已进入市场的成药, 在特定基因携带人群中也可发生严重的毒副作用。本文回顾了近年来若干撤市的药物与遗传因素之间的关联(表1), 旨在阐明遗传因素在上市后药物淘汰过程中发挥的作用。

## 1 西布曲明

西布曲明为中枢性食欲抑制剂, 可阻滞去甲肾上腺素、5-羟色胺和多巴胺的再摄取, 并通过降低食欲和提高能量消耗来减轻体重。1997年11月, 西布曲明获美国食品与药品管理局(FDA)正式批准, 随后迅速攻占20多个欧美国家市场, 我国于2000年7月批准其上市销售。2010年10月, 雅培制药同意在美国停售含西布曲明的药品诺美婷, 该举措是源于一项有关西布曲明的安全性评估(SCOUT研究)发现西布曲明增加了心血管疾病风险<sup>[5]</sup>。科学界对西布曲明潜在的不良反应, 一直持关注状态。早在2008年, 周宏灏院士和曹杉博士与韩国研究者就共同发表权威报道, 指出西布曲明受具有高度遗传多态性的药物代谢

2011-05-05 收稿 2011-06-22 修回

国家自然科学基金资助项目(200830801421); 国家科技重大专项“重大新药创制”(2009ZX09501-032)

陈旺青, 女, 硕士, 研究方向: 遗传药理学。

Tel: 0731-84805380 E-mail: lanchen2008@163.com

张伟, 通信作者, 男, 副教授, 研究方向: 遗传药理学与药物基因组学、临床药理学。

Tel: 0731-84805380-8317 E-mail: yjsd2003@163.com

酶 CYP2B6 所代谢,生成具有活性的代谢物 N-去甲基西布曲明(M<sub>1</sub>)和 N-二去甲基-西布曲明(M<sub>2</sub>)。携带 CYP2B6 突变型的人体内西布曲明的平均浓度增加 252%,代谢产物增加 148%<sup>[6]</sup>。体内药物浓度的巨大个体差异极可能造成药物不良反应。此外,西布曲明与 CYP2B6 底物或抑制剂同时也可能造成药物间的相互作用。另有研究报道指出,CYP2B6\*6 可显著延长体内西布曲明活性代谢物 M<sub>1</sub> 的消除时间[ M<sub>1</sub>t<sub>1/2</sub>(33.3 ±

10.5)h vs (21.0 ±7.4)h, \* 1/ \* 6 vs \* 1/ \* 1, P=0.0001]<sup>[7]</sup>,因而可能造成不同的临床药效与毒副反应。此外,西布曲明体重的减轻也与基因多态具有相关性。Hsiao 等发现,与空白对照组相比,服用西布曲明的 GNβ3 825TT/TC 病人减轻体重明显[(7.4 ±1.4) kg vs(3.4 ±1.2) kg, P<0.001],而 CC 基因型体重改变则差异不显著(P=0.078)<sup>[8]</sup>。

表 1 部分因不良反应而撤市的药物及相关遗传因素

被撤市药物	适应症	毒性	相关基因
西布曲明	肥胖	心血管疾病	CYP2B6, GNβ3
阿洛司琼	肠道综合症	缺血性结肠炎	SLC6A4
阿司咪唑	变态反应	QT 延长	CYP2J2, hERG
西立伐他汀	高脂血症	横纹肌溶解	CYP2C8, SLC01B1
西沙必利	胃食管返流	QT 延长	SCN5A, KCNQ1, hERG
芬氟拉明	肥胖	肺动脉高压	CYP2D6, BMDR2
右芬氟拉明	肥胖	肺动脉高压	CYP2D6, BMDR2
罗非考昔	疼痛	心血管毒性	UGT2B7, UGT2B15
舍吲哚	精神分裂症	QT 延长,扭转型室速	CYP2D6, hERG
特罗地林	尿失禁	QT 延长,扭转型室速	CYP2C19
特非那定	变态反应	QT 延长	CYP2C19, hERG

注: GNβ3, G 蛋白偶联受体β3 亚基编码基因; SLC6A4, 5-羟色胺转运体编码基因; hERG, 人类 Ether-a-go-go 相关基因; KCNQ1, 缓慢激活延迟整流钾通道基因; SLC01B1, 有机阴离子转运多态 1B1 编码基因; SCN5A, 钠离子通道α 亚单位基因; BMDR2, 骨形态发生蛋白 II 型受体基因; UGT, UDP-葡萄糖醛酸转移酶

2 阿洛司琼

2000 年 2 月,阿洛司琼被 FDA 批准用于治疗妇女肠易激综合征( IBS)。9 个月后, FDA 连续收到 70 余例该药的严重不良反应的报告,其中包括 49 例缺血性肠炎,21 例严重便秘,且有 3 例死亡<sup>[9]</sup>。葛兰素威康制药公司当年便从美国市场撤出该药。5-羟色胺转运体(5-HTT,由 SLC6A4 编码)负责 5-羟色胺(5-HT)在突触间隙中的重新摄取。阿洛司琼为 5-HT<sub>3</sub> 拮抗剂,5-HT<sub>3</sub> 有促进肠道动力的作用,增加结直肠蠕动<sup>[10]</sup>。SLC6A4 启动子区域上有一个 44bp 的碱基插入/缺失,该区域又称 5-HTT 基因相关多态区域(5-HTT LPR)。碱基的插入构成了 L 等位基因,而缺失即为 S 等位基因。而研究表明, L 等位基因与便秘型肠易激综合症具有较强相关性<sup>[11]</sup>。含 L 等位基因个体较 S 等位基因个体对阿洛司琼具有明显的强反应性<sup>[12]</sup>,而其临床意义明显有益。推测其原因可能为 S 型转运蛋白重摄取 5-HT 的

能力下降,导致需更多剂量的阿洛司琼来拮抗未被摄取的 5-HT<sup>[12]</sup>,而 L 等位基因则可能因过量摄入阿洛司琼而导致便秘的发生,该推测还需要更多的试验加以验证。

3 阿司咪唑

1983 年,阿司咪唑最先在英国上市销售,1988 年,获美国 FDA 批准。1999 年,杨森公司自愿撤销阿司咪唑在全球的销售,此举源于阿司咪唑可能抑制心脏钾离子慢通道,可增加尖端扭转型室性心动过速或 QT 间期延长发生的风险。研究发现,阿司咪唑的心脏毒性的心脏复极过程中的钾离子流相关<sup>[13]</sup>。口服阿司咪唑经 CYP2J2 催化 O-脱甲基化,代谢生成去甲基阿司咪唑。体外实验表明,二者(尤其是去甲基阿司咪唑)都是强效钾通道阻滞剂,在阻滞钾离子流的同时也减慢了延迟整流钾通道(I<sub>Kr</sub> 通道,由 hERG 编码,也称 hERG 钾通道)的传导性,从而诱发 QT 间期延长综合症(LQTS)<sup>[14-16]</sup>。与 CYP2J2 野生型

相比,氨基酸序列 G312R 的改变可导致其催化阿司咪唑生成去甲基阿司咪唑的能力几乎完全丧失<sup>[17]</sup>, CYP2J2 \*7 则可使肝微粒体中 CYP2J2 表达下调至 39%<sup>[18]</sup>。此外,阿司咪唑作为 hERG 通道阻滞剂, hERG 基因也可能通过改变蛋白表达和功能而影响药物作用。N470D 和 G601S 突变导致钾离子运输功能缺陷,可能与 LQTS 的发生相关。此外,该突变导致的运输功能缺陷可通过阿司咪唑而发生药理学复苏<sup>[19-20]</sup>。

## 4 西立伐他汀

西立伐他汀竞争性抑制羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶,为新型他汀类降脂药<sup>[21]</sup>。西立伐他汀在美国上市后两年中, FDA 收到有 31 例由于西立伐他汀造成严重横纹肌溶解死亡病例的报告,其中 12 例同时服用贝特类药物<sup>[22]</sup>。2001 年 8 月,拜耳公司主动从市场撤出西立伐他汀。西立伐他汀经 CYP2C8 和 CYP3A4 代谢,同时为 OATP1B1 的转运底物<sup>[23]</sup>。吉非贝齐为 CYP2C8 和 OATP1B1 的抑制剂,与西立伐他汀同时服用时,导致西立伐他汀的 AUC 浓度增加 1.4~10 倍,可造成严重横纹肌溶解症<sup>[23-24]</sup>。与 SLC01B1 野生型相比,携带有 SLC01B1 521T>C 突变的基因型对西立伐他汀的转运能力下降了 31%~69%,减少了肝脏外排从而增加体内血药浓度<sup>[25]</sup>。此外, CYP2C8 475 位 A 碱基的缺失引起框移突变,导致酶活性下降 64% 左右,西立伐他汀经 CYP2C8 代谢途径受阻,其代谢产物 M-23 浓度减少<sup>[26]</sup>,可能因代谢产物比例失衡而引发横纹肌溶解,具体机制未明,有待进一步证实。

## 5 西沙必利

西沙必利为新型全胃肠道促动力药,用于治疗严重胃肠道动力性疾病,如胃-食道反流<sup>[27]</sup>。1993 年, FDA 批准其在美国上市。在随后的 6 年中, FDA 收到 341 例心率失常的不良反应(含 81 例死亡)报道。1998 年,厂家对说明书加以修改,后于 2000 年宣布将该药撤出美国市场<sup>[28]</sup>。LQTS 为服用西沙必利后常见的不良反应,虽然其发生率报道不一,但多数研究认为该药可增加 LQTS 的发生率<sup>[29-30]</sup>。西沙必利为 CYP3A4 酶的代谢底物,也是  $I_{Kr}$  通道阻滞剂。同时服用

CYP3A4 代谢酶抑制剂和西沙必利,可引起西沙必利血药浓度升高,从而导致 LQTS 和心律失常的发生<sup>[28, 31]</sup>。研究证实,药物获得性 LQTS,通常与离子通道 KCNQ1、hERG 和 SCN5A 基因多态相关,因为其基因多态可改变通道的表达和功能,也可影响通道与药物的结合<sup>[32]</sup>。LQTS 相关基因突变仅有 25% 的个体表现为先天性 LQTS 综合症,大部分个体以无症状形式存在,而暴露在 QT 延长药物后可诱导 LQTS 的发生。KCNQ1 基因 315 位碱基改变或者其他位点基因缺失,均可能与 LQTS 的发生存在一定的相关性<sup>[33-34]</sup>;研究显示,西沙必利与 hERG 通道的 S6 区域结合,导致 hERG 通道阻断而引起 QT 间期延长, hERG 基因多态性可影响其发生率<sup>[21, 35-36]</sup>;此外, SCN5A 基因突变也可能与西沙必利所致 QT 间期延长相关<sup>[37-38]</sup>。

## 6 芬氟拉明和右芬氟拉明

右芬氟拉明为芬氟拉明的活性旋光异构体,二者均具有明显的抑制食欲和减肥作用,是上世纪全球使用最为广泛的食欲抑制剂<sup>[38]</sup>。因服药后可导致肺动脉高压(PAH),厂家于 1997 年宣布撤销右芬氟拉明与芬氟拉明在世界范围内的销售<sup>[40-41]</sup>。虽然该药诱发 PAH 机制还不明了,但遗传因素不可避免地占有重要影响。在服药后所致的 PAH 患者中,携带 BMPR2 基因突变的个体比例可达到 20% 以上,提示 PAH 与 BMPR2 基因突变(如 Q82H、G182D、C483R、Del470G)之间存在相关性<sup>[42-43]</sup>。在芬氟拉明所致的 PAH 患者中,同时也发现了 5-HT2B 基因突变 R393X(体外实验证实其突变可导致受体功能的缺失)的存在。在对照组中没有发现该突变的存在,提示其与诱发 PAH 可能相关<sup>[44]</sup>。右芬氟拉明为 CYP2D6 的底物,在 CYP2D6 慢代谢(PM)个体中,其血药浓度下面积是快代谢(EM)个体的近 2 倍,而其清除率要明显低于快代谢型,故 PM 个体的血药浓度高于 EM 个体,可能易发生药物不良反应<sup>[45]</sup>。

## 7 罗非考昔

罗非考昔为选择性环氧化酶-2(COX-2)抑制剂,从 1999 年 FDA 批准上市到 2004 年因严重的

心血管毒性而撤市期间,全球服用该药的患者达8000万<sup>[46]</sup>。默沙东公司开展的罗非考昔和安慰剂临床对照试验发现,罗非考昔组心肌梗死和脑卒中的发生率高达3.5%,安慰剂组其发生率仅1.9%<sup>[47]</sup>。罗非考昔在体内主要经UDP-葡萄糖醛酸基转移酶(UGT)家族代谢为葡萄糖醛酸化5-羟罗非考昔,其中UGT2B7和UGT2B15在催化葡萄糖醛酸化过程中占主导作用,推测二者的基因多态可能影响罗非考昔代谢及临床疗效,具体影响需要进一步证实<sup>[48-49]</sup>。此外,考昔类抗炎药引起的心血管毒性病例中,患者多可能含有前列腺素内过氧化物合成酶1(PTGS1)基因、C-反应蛋白(CRP)基因和人前列环素受体(hIP)基因的突变型<sup>[50-51]</sup>。

## 8 舍咧哌

舍咧哌为新型抗精神病药物,是5-羟色胺和多巴胺的拮抗剂,由丹麦灵北(Lundbeck)医药公司研发。1996年舍咧哌在欧洲上市销售,两年后因心血管副作用停止销售,2006年重返欧洲市场<sup>[52]</sup>。舍咧哌在肝脏主要经CYP2D6和CYP3A4代谢,同时也是CYP2D6的抑制剂<sup>[53]</sup>。在健康受试者中,含有CYP2D6 B/B突变型个体与野生型个体相比,肾脏清除率减慢,血药浓度升高而可能导致不良反应的发生<sup>[54]</sup>。舍咧哌同时也是hERG的阻断剂,所以同时服用hERG通道阻断剂或患者携带有hERG突变,均可能是诱发LQTS和扭转型室速(TdP)的重要因素<sup>[55-56]</sup>。

## 9 特罗地林

特罗地林为消旋体化合物,主要适应症为逼肌功能失调综合症,由于R(+)-特罗地林可引发LQTS和TdP等心脏毒性,于1991年被撤出市场<sup>[57]</sup>。特罗地林可经CYP2D6和CYP2C19不同羟化途径代谢。CYP2C19 \*2慢代谢型个体与野生型纯合子相比,服用特罗地林后可增加LQTS和TdP的发生<sup>[58]</sup>。此外,特罗地林同时也为hERG通道的强效阻滞剂,故hERG通道遗传变异因子可与其他因素(如剂量等)共同介导其心脏毒性的发生<sup>[59-60]</sup>。

## 10 特非那定

特非那定为特异性H<sub>1</sub>组胺受体拮抗剂,广

泛应用于临床各类过敏性疾病。由于该药可引起严重心率失常甚至死亡,1998年FDA决定将特非那定从美国市场撤出<sup>[61]</sup>。特非那定为hERG通道阻滞剂,据推测可能与S6区域结合。Tyr652与Phe656位于通道腔面,为S6区域保守芳香型残基,任一突变均可显著降低特非那定与hERG通道的亲和力,故该位点可能与LQTS的发生具有相关性<sup>[61]</sup>。特非那定虽然为强效QT间期延长药物,但在体内经CYP3A4与CYP3A5可代谢为无心脏活性的产物非索非那定。故推测,在服用特非那定同时服用CYP3A4抑制剂或者因为CYP3A4个体差异,导致特非那定在体内代谢减慢,母药血药浓度升高而引起不良反应的发生<sup>[62]</sup>。

综上所述,鉴于药物上市前的临床研究的样本量和观察时间的限制,很多药物的不良反应难以发现。上市后,服药人群的骤然增大,各种影响药效因素的相互作用,罕见的不良反应随之暴露,故而需要不断修正药物的适应范围。在影响药物疗效的众多因素中,遗传因素的作用不可忽视,特别要考虑药物代谢过程中起关键作用的代谢酶、转运蛋白、结合蛋白以及作用靶点等遗传变异对药物作用的影响。如华法林,作为临床上广泛使用的香豆素类口服抗凝药因其狭窄的治疗窗常导致严重出血等不良反应,CYP2C9、VKORC1及ORM1等基因多态可解释高达60%以上个体的剂量差异<sup>[63]</sup>。其次,某一特定基因在不同的种群可能存在不同的突变频率和类型,导致药物出现截然不同的反应,所以必须密切关注不同人群的药理学作用。如,卡马西平(CBZ)是一种应用广泛的抗惊厥药,约10%的用药者可发生过敏性皮疹,严重者可发生严重的皮肤反应(史蒂文斯-约翰逊综合征和中毒性表皮坏死溶解症,即SJS/TEN),造成永久性残疾甚至死亡。SJS/TEN风险的增加与HLA-B\*1502有非常显著的联系,危险度优势比为1357。在中国、泰国、马来西亚、印度尼西亚、菲律宾和台湾部分地区,7%~15%的患者可能携带HLA-B\*1502,远高于欧美人群的发生率2%<sup>[64]</sup>。再次,遗传因素可通过与其他因素(如环境、药物、年龄等)的交互作用来改变药物的药效学和药动学<sup>[65]</sup>。因此,在药物研发过程中,必须通过对与药效和药代相关的遗传因素进

行研究, 探明药物在不同遗传背景的人群中的可能存在的不同反应。药物上市后, 避开可能产生不良反应的特定遗传背景的人群, 减少潜在的不安全性, 就能在一定程度上改变药物被淘汰的命运, 使之继续为人类健康服务。

### 参考文献

- [ 1 ] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies[ J ]. JAM A, 1998, 279(15): 1200—1205.
- [ 2 ] 孙忠实, 朱珠. 当代药物不良反应的特点与对策(1)[ J ]. 中国医药导刊, 2003, 5(1): 68—70.
- [ 3 ] 郭晓昕, 颜敏, 张素敏, 等. 对药品上市后安全性再评价若干问题的探讨[ J ]. 中国药理学, 2001, 36(3): 205—208.
- [ 4 ] Topol EJ. Failing the public health—rofecoxib, Merck, and the FDA[ J ]. N Engl J Med, 2004, 351(17): 1707—1709.
- [ 5 ] James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects[ J ]. N Engl J Med, 2010, 363(10): 905—917.
- [ 6 ] Bae SK, Cao S, Seo KA, et al. Cytochrome P450 2B6 catalyzes the formation of pharmacologically active sibutramineN-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]-3-methylbutyl-N, N-dimethylamine) metabolites in human liver microsomes[ J ]. Drug Metab Dispos, 2008, 36(8): 1679—1688.
- [ 7 ] Chung JY, Jang SB, Lee YJ, et al. Effect of CYP2B6 genotype on the pharmacokinetics of sibutramine and active metabolites in healthy subjects[ J ]. J Clin Pharmacol, 2011, 51(1): 53—59.
- [ 8 ] Hsiao DJ, Wu LS, Huang SY, et al. Weight loss and body fat reduction under sibutramine therapy in obesity with the C825T polymorphism in the GNB3 gene[ J ]. Pharmacogenet Genomics, 2009, 19(9): 730—733.
- [ 9 ] 朱珠, 孙忠实. 阿洛司琼问市 9 个月即撤出市场[ J ]. 中国药理学杂志, 2001, 36(3): 211.
- [ 10 ] Camilleri M, Atanasova E, Carlson PJ, et al. Serotonin transporter polymorphism pharmacogenetics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[ J ]. Gastroenterology, 2002, 123(2): 425—432.
- [ 11 ] Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ, et al. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[ J ]. Gastroenterology, 2006, 130(1): 34—43.
- [ 12 ] Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region[ J ]. Science, 1996, 274(5292): 1527—1531.
- [ 13 ] Yap YG, Camm AJ. Potential cardiac toxicity of H1-antihistamines[ J ]. Clin Allergy Immunol, 2002, 17: 389—419.
- [ 14 ] Zhou Z, Vorperian VR, Gong Q, et al. Block of HERG potassium channels by the antihistamine astemizole and its metabolites desmethyastemizole and norastemizole[ J ]. Cardiovasc Electrophysiol, 1999, 10(6): 836—843.
- [ 15 ] Matsumoto S, Hirama T, Kim HJ, et al. Involvement of cyp2J2 on the intestinal first-pass metabolism of antihistamine drug, astemizole[ J ]. Drug Metab Dispos, 2002, 30(11): 1240—1245.
- [ 16 ] Matsumoto S, Hirama T, Kim HJ, et al. In vitro inhibition of human small intestinal and liver microsomal astemizole O-demethylation: different contribution of CYP2J2 in the small intestine and liver[ J ]. Xenobiotica, 2003, 33(6): 615—623.
- [ 17 ] Lee SS, Jeong HE, Liu KH, et al. Identification and functional characterization of novel CYP2J2 variants: G312R variant causes loss of enzyme catalytic activity[ J ]. Pharmacogenet Genomics, 2005, 15(2): 105—113.
- [ 18 ] Yamazaki H, Okayama A, Imai N, et al. Inter-individual variation of cytochrome P4502J2 expression and catalytic activities in liver microsomes from Japanese and Caucasian populations[ J ]. Xenobiotica, 2006, 36(12): 1201—1209.
- [ 19 ] Ficker E, Obejero-Paz CA, Zhao S, et al. The binding site for channel blockers that rescue misprocessed human long QT syndrome type 2 ether- $\alpha$ -go-related gene (HERG) mutations[ J ]. J Biol Chem, 2002, 277(7): 4989—4998.
- [ 20 ] Gussak I, Antzelevitch C, Wilde AAM, et al. Electrical Diseases of the Heart[ M ]. New York: Springerlink press, 2008; Part V, 677—690.
- [ 21 ] Mück W. Clinical pharmacokinetics of cerivastatin[ J ]. Clin Pharmacokinet, 2000, 39(2): 99—116.
- [ 22 ] Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis[ J ]. N Engl J Med, 2002, 346(7): 539—540.
- [ 23 ] Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance[ J ]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 80(6): 565—581.
- [ 24 ] Prueksaritanont T, Tang C, Qiu Y, et al. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes regulatory region[ J ]. Drug Metab Dispos, 2002, 30(11): 1280—1287.

- [ 25 ] Kameyama Y, Yamashita K, Kobayashi K, et al. Functional characterization of SLCO1B1 (OATP-C) variants, SLCO1B1 \* 5, SLCO1B1 \* 15 and SLCO1B1 \* 15 + C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells[ J ]. Pharmacogenet Genomics, 2005, 15(7): 513—522.
- [ 26 ] Ishikawa C, Ozaki H, Nakajima T, et al. A frame-shift variant of CYP2C8 was identified in a patient who suffered from rhabdomyolysis after administration of cerivastatin[ J ]. J Hum Genet, 2004, 49(10): 582—585.
- [ 27 ] MacLennan S, Augood C, Cash-Gibson L, et al. Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children[ J ]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 4: CD002300.
- [ 28 ] Michalets EL, Williams CR. Drug interactions with cisapride clinical implications[ J ]. Clin Pharmacokinet, 2000, 39(1): 49—75.
- [ 29 ] Wang SH, Lin CY, Huang TY, et al. QT interval effects of cisapride in the clinical setting[ J ]. Int J Cardiol, 2001, 80(2/3): 179—183.
- [ 30 ] Cools F, Benatar A, Bougateg A, et al. The effect of cisapride on the corrected QT interval and QT dispersion in premature infants[ J ]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2001, 33(2): 178—181.
- [ 31 ] Lowry JA, Kearns GL, Abdel-Rahman SM, et al. Cisapride: A potential model substrate to assess cytochrome P4503A4 activity *in vivo*[ J ]. Clin Pharmacol Ther, 2003, 73(3): 209—222.
- [ 32 ] Yang P, Kanki H, Drolet B, et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes[ J ]. Circulation, 2002, 105(16): 1943—1948.
- [ 33 ] Napolitano C, Schwartz PJ, Brown AM, et al. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias[ J ]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2000, 11(6): 691—696.
- [ 34 ] Finley MR, Li Y, Hua F, et al. Expression and coassociation of ERG1, KCNQ1, and KCNE1 potassium channel proteins in horse heart[ J ]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002, 283(1): H126—138.
- [ 35 ] Lees-Miller JP, Duan Y, Teng GQ, et al. Molecular determinant of high-affinity dofetilide binding to HERG1 expressed in *Xenopus* oocytes: involvement of S6 sites[ J ]. Mol Pharmacol, 2000, 57(2): 367—374.
- [ 36 ] Food and Drug Administration, U. S. Department of Health and Human Services. Janssen Pharmaceuticals stops marketing cisapride in the US[ EB/OL ]. T00-14, March 23, 2000. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS01007.html>.
- [ 37 ] Makita N, Horie M, Nakamura T, et al. Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation[ J ]. Circulation, 2002, 106(10): 1269—1274.
- [ 38 ] Liu K, Yang T, Viswanathan PC, et al. New mechanism contributing to drug-induced arrhythmias: rescue of a misprocessed LQT3 mutant[ J ]. Circulation, 2005, 112(21): 3239—3246.
- [ 39 ] Elangbam CS. Current strategies in the development of anti-obesity drugs and their safety concerns [ J ]. Vet Pathol, 2009, 46(1): 10—24.
- [ 40 ] Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group[ J ]. N Engl J Med, 1996, 335(9): 609—616.
- [ 41 ] 杨景勋. 芬氟拉明和右芬氟拉明的上市及其不良反应[ J ]. 药物不良反应杂志, 1999, 1(1): 14—17.
- [ 42 ] Humbert M, Deng Z, Simonneau G, et al. BM PR2 germline mutations in pulmonary hypertension associated with fenfluramine derivatives[ J ]. Eur Respir J, 2002, 20(3): 518—523.
- [ 43 ] Morse JH. Bone morphogenetic protein receptor 2 mutations in pulmonary hypertension[ J ]. Chest, 2002, 121(3 Suppl): S50—S53.
- [ 44 ] Blanpain C, Le Poul E, Parma J, et al. Serotonin 5-HT(2B) receptor loss of function mutation in a patient with fenfluramine associated primary pulmonary hypertension[ J ]. Cardiovasc Res, 2003, 60(3): 518—528.
- [ 45 ] Gross AS, Phillips AC, Rieutord A, et al. The influence of the sparteine/debrisoquine genetic polymorphism on the disposition of dexfenfluramine[ J ]. Br J Clin Pharmacol, 1996, 41(4): 311—317.
- [ 46 ] Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis[ J ]. Lancet, 2004, 364(9450): 2021—2029.
- [ 47 ] Department of Health and Ageing. Consumer level recall of arthritis drug[ R ]. Available from URL: [http://www.tga.gov.au/media/2004/040930\\_viox.htm](http://www.tga.gov.au/media/2004/040930_viox.htm). 2004.
- [ 48 ] Zhang JY, Zhan J, Cook CS, et al. Involvement of human UGT2B7 and 2B15 in rofecoxib metabolism [ J ]. Drug Metab Dispos, 2003, 31(5): 652—658.
- [ 49 ] Davies NM, Teng XW, Skjodt NM. Pharmacokinetics of rofecoxib a specific cyclo-oxygenase-2 inhibitor[ J ]. Clin Pharmacokinet, 2003, 42(6): 545—556.

- [ 50] St Germaine CG, Bogaty P, Boyer L, et al. Genetic polymorphisms and the cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs[ J] . Am J Cardiol, 2010, 105( 12): 1740—1745.
- [ 51] Arehart E, Stitham J, Asselbergs FW, et al. Acceleration of cardiovascular disease by a dysfunctional roscytacin receptor mutation potential implications for cyclooxygenase-2 inhibition[ J] . Circ Res, 2008, 102( 8): 986—993.
- [ 52] Sertindole; new drug. Another “atypical” neuroleptic; QT prolongation[ J] . Prescribe Int, 2007, 16( 88): 59—62.
- [ 53] Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review [ J] . Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2007, 100( 1): 4—22.
- [ 54] Wong SL, Menacherry S, Mulford D, et al. Pharmacokinetics of sertindole and dehydrosertindole in volunteers with normal or impaired renal function [ J] . Eur J Clin Pharmacol, 1997, 52( 3): 223—227.
- [ 55] Rampe D, Murawsky MK, Grau J, et al. The antipsychotic agent sertindole is a high affinity antagonist of the human cardiac potassium channel HERG [ J] . J Pharmacol Exp Ther, 1998, 286( 2): 788—793.
- [ 56] Kang J, Chen XL, Rampe D. The Antipsychotic drugs sertindole and pimozide block  $erg3$ , a human brain  $K(+)channel$  [ J] . Biochem Biophys Res Commun, 2001, 286( 3): 499—504.
- [ 57] Hartigan-Go K, Bateman DN, Daly AK, et al. Stereoselective cardiotoxic effects of terodiline[ J] . Clin Pharmacol Ther, 1996, 60( 1): 89—98.
- [ 58] Ford GA, Wood SM, Daly AK. CYP2D6 and CYP2C19 genotypes of patients with terodiline cardiotoxicity identified through the yellow card system [ J] . Br J Clin Pharmacol, 2000, 50( 1): 77—80.
- [ 59] Martin RL, Su Z, Limberis JT, et al. In vitro pre-clinical cardiac assessment of tolterodine and terodiline: multiple factors predict the clinical experience [ J] . J Cardiovasc Pharmacol, 2006, 48( 5): 199—206.
- [ 60] Thomas SH, Higham PD, Hartigan-Go K, et al. Concentration dependent cardiotoxicity of terodiline in patients treated for urinary incontinence[ J] . Br Heart J, 1995, 74( 1): 53—56.
- [ 61] Paakkari I. Cardiotoxicity of new antihistamines and cisapride[ J] . Toxicol Lett, 2002, 127( 1/ 2/ 3): 279—284.
- [ 62] Chen J, Seeböhm G, Sanguinetti MC. Position of aromatic residues in the S6 domain, not inactivation, dictates cisapride sensitivity of HERG and eag potassium channels[ J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99( 19): 12461—12466.
- [ 63] 杨剑, 缪丽燕. 华法林的基因组学研究进展[ J] . 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11( 12): 1326—1331.
- [ 64] Hung Si, Chung Wh, Jee Sh, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions[ J] . Pharmacogenet Genomics, 2006, 16( 4): 297—306.
- [ 65] 魏伟. 对临床药理学一些基本问题研究的思考[ J] . 中国临床药理学与治疗学, 2008, 13( 10): 1081—1085.

## Mechanism of pharmacogenetics on drug withdrawal

CHEN Wang-qing, ZHANG Wei

*Institute of Clinical Pharmacology, Central South University, Changsha 410078, Hunan, China*

**ABSTRACT** Drug safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics are the most important indicators that determine whether the candidate compounds can be developed into drugs. The listed drugs withdrawn from the market were often of serious adverse drug reactions. Drugs in different individuals/groups may have different pharmacokinetics and pharmacodynamics, and even cause adverse drug reactions (ADR). While pharmacogenetics focuses on the influence of genetic factors on both. To clarify the mechanism

of abnormal reactions caused by genetic variations, not only enhance drugs safety, with a more comprehensive description of the indications, but also could rewrite the fate of drugs to be withdrawn, which can make it better service to humanity.

**KEY WORDS** Pharmacogenetics; Withdrawal; Genetic factors; Polymorphism; Adverse drug reactions

本文编辑: 余文涛