【药物开发】　　·综 述·

丙戊酸盐的药物基因组学研究进展

柴长凤，毕晓莹*
（海军军医大学附属长海医院神经内科，上海 200433）

摘要：广谱抗癫痫药物丙戊酸盐是全球范围内应用最为广泛的抗癫痫药物。药物基因组学研究发现，基因可以影响丙戊酸盐的药物代谢动力学参数。本文综述针对丙戊酸盐的药物基因组学主要研究内容和研究方向。

关键词：丙戊酸；抗癫痫药物；药物基因组学
中图分类号：R742.1；R971^{+}.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）02-0135-07
DOI：10.13683/j.wph.2018.02.012

Progress of the pharmacogenomics of valproate

CHAI Chang-feng, BI Xiao-ying*
（*Department of Neurology, Changhai Hospital, Naval Miltary Medical School, Shanghai 200433, China*）

Abstract: Valproate is widely used in the treatment of epilepsy. Recently, the pharmacogenetics studies have showed that some genes could affect the pharmacokinetics of valproate. This review describes the pharmacogenomics of valproate and its research directions.

Key words: valproate; antiepileptic drug; pharmacogenomics

广谱抗癫痫药物丙戊酸盐，主要成分 2- 丙基乙酸，对成人癫痫的全面或部分性发作有效，亦可用于儿童，是全球范围内应用最为广泛的抗癫痫药物之一[1]。同时，在双向情感障碍、偏头痛、神经病理性疼痛和肿瘤的治疗上均有一定的作用[2-3]。丙戊酸盐的有效血药浓度波动范围较大（50～100 mg/L），个体差异大[4]。不同个体使用丙戊酸盐发生不良反应的可能性亦有较大差异，除外某些显而易见的因素如年龄、性别、体重、肝功能和肾功能、合并用药、疾病的异质性、营养代谢状态和 /（或）是否吸烟等[5-6]，基因多态性因素不容小觑[7]。药物基因组学可从根本上阐明遗传因素对药物反应的影响以及基因变异所致的不同个体对药物的反应差距，因此，本文综述抗癫痫药物——丙戊酸盐的基因组学研究进展。

1　抗癫痫作用机制相关的药物基因组学研究

丙戊酸盐抗癫痫作用的主要机制是通过神经终端 γ- 氨基丁酸（GABA）转氨酶抑制剂（ABAT，由 *ABAT* 基因编码）从而促进脑内抑制性神经递质 GABA 水平升高[8-9]。

此外，丙戊酸盐抗癫痫作用可以通过阻断神经元内高频点燃的电压门控钠通道、电压门控钾通道和电压门控钙通道（包括 *CACNA1C*、*CACNA1D*、*CACNA1N*、*CACNA1F* 和 *SCN* 基因家族编码）实现[10]。电压门控钠通道由 α- 和 β- 亚单位组成，α- 亚单位是电压门控钠通道主要的功能单位，可单独发挥药理作用。α- 亚单位由 10 个基因编码，表达于不同的可兴奋性组织，所有 α- 亚单位均由 4 个重复的跨膜结构域和 2 个长的胞内环袢（Ll 和 L2）以及 1 个短的胞内环袢（L3）组成，4 个跨膜结构域

收稿日期：2017-11-01；**修回日期：**2017-12-07
作者简介：柴长凤，主治医师，研究方向：癫痫的病理生理机制和抗癫痫药物的作用机制。
通信作者：毕晓莹，科主任，主任医师，硕士研究生导师，教授，研究方向：脑血管疾病、脑白质变性、抑郁症。

和 L3 在基因序列上是相对保守的，而 Ll 和 L2 的 *N* 末端和 *C* 末端在不同钠通道家族中保守性相对较差。每个跨膜结构域包含 6 个 α 螺旋跨膜片断，分别称 s1、s2、s3、s4、s5 和 s6，均为疏水性片断。*SCN1A* 是编码人类主要电压门控钠通道 α 亚基的基因，其编码的亚型 Nav1.1 主要在中枢神经系统表达。rs3812718 的点突变（G ＞ A）位于 5' 端高度保守的选择性拼接外显子的拼接供体位点，打断了第 5 外显子靠近 5' 端的一段序列，影响了第 5 外显子的选择剪接以及钠通道第Ⅳ结构域的 s5 跨膜区的蛋白转录，并改变其生理特性。高度保守的选择性拼接 *SCN1A* IVS5N ＋ 5 ＞ G 的多态性在钠通道发挥着重要的作用。一项采用队列研究和 Meta 分析的多中心研究分析癫痫患者 *SCN1A* IVS5N+5 基因多态性与丙戊酸盐治疗的相关性，结果表明，马来西亚裔原发性癫痫患者 *SCN1A* IVS5N+5 位点与患者对丙戊酸盐的应答明显相关，但 Meta 分析并没有得出相应结果，推测可能与病例数过少有关 [11]。

除此之外，*GRIN* 基因编码的 *N*- 甲基 -*D*- 天冬氨酸（NMDA）受体亚型介导的神经元兴奋性降低可能也是其发挥抗癫痫作用的另一个重要作用机制。NMDA 受体的一个亚单位上游基因 *GRIN2B* 的 rs1019385G 突变，可以减少癫痫患者需要的抗癫痫药物有效剂量。*GRIN2B* 多态性可以导致 NMDA 受体功能的缺陷，进而降低谷氨酸介导的神经元兴奋性，减少控制癫痫所需要的丙戊酸盐有效剂量。

丙戊酸盐也可作为组蛋白去乙酰化酶（HDAC）抑制剂在肿瘤、人免疫缺陷病毒感染和神经变性性疾病的治疗中发挥作用 [2]。

2 药物代谢动力学相关的药物基因组学研究

丙戊酸盐含 8 个碳原子、2 个脂肪酸链，并通过内源性肠道脂肪酸结合蛋白吸收。*FABP2* 编码的肠道脂肪酸结合蛋白仅表达于肠道内可吸收的简单柱状上皮细胞。如果人类 *FABP2* 基因的小螺旋部位第 2 外显子第 54 位密码子处丙氨酸替代苏氨酸（163G ＞ A），可能会影响其基本的蛋白结构。163G ＞ A 对丙戊酸盐的稳态血药浓度和浓度 - 剂量比值（CDR）的影响尚未见相关报道。

人类有 3 条丙戊酸盐常规的代谢途径，分别是葡萄糖醛酸结合、线粒体内的 β 氧化（这两种途径是丙戊酸盐主要的代谢途径，分别占丙戊酸盐代谢的 40% ～ 50%）和细胞色素 P450（CYP）介导的代谢途径（次要途径，约为 10%）。

葡萄糖醛酸化是由尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶（UGT）实现的，现已知 UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10 和 UGT2B7 与丙戊酸盐的葡萄糖醛酸化有关。在这些同工酶中，UGT2B7、UGT1A6 和 UGT1A9 是主要的丙戊酸盐清除酶 [12]。*UGT2B7* 基因总长度大约为 16 kb，包含 6 个外显子，可以糖基化多种内源性化合物，比如糖皮质激素和胆汁酸，还有萘普生、酮洛芬、布洛芬、吗啡、普萘洛尔、齐多夫定和丙戊酸盐等多种药物。据报道 *UGT2B7* 基因在近启动子区域如 327A ＞ G、161T ＞ C、138G ＞ A 和 125T ＞ C 均存在基因多态性，除此之外，编码区 211G ＞ T 和 802C ＞ T 已确认均为非同义多态性 [13-14]。尽管这些变异可以影响基因的表达，但是否会影响丙戊酸盐的稳态血药浓度和 CDR 目前还没有确定。UGT1A9 和 UGT1A6 是人类肝脏最主要的 UGT 同工酶，可以葡萄糖醛酸化多种药物，包括丙戊酸盐、糖皮质激素、抗肿瘤药物、贝特类降脂药物和抗心律失常药物。既往研究表明，人类肝脏的 *UGT1A6* 和 *UGT1A9* 基因存在个体差异，从而导致重要的药理学和生理学反应 [15]。研究已经确定了几种 *UGT1A6* 基因多态性，例如 19T ＞ G、552A ＞ C 和 541A ＞ G，以及 *UGT1A9* 的 1399T ＞ C 和 1887T ＞ G，同时体外试验证明，这种基因多态性与个体间存在的葡萄糖醛酸化差异有关 [16]。研究报道，*UGT1A6* 19T ＞ G、541A ＞ G 和 552A ＞ C 基因多态性对丙戊酸盐的治疗剂量和 CDR 均有影响，即 *UGT1A6* 19T ＞ G、541A ＞ G 和 522A ＞ C 等位基因变异的患者与无此变异的患者相比，更需要较高剂量的丙戊酸盐治疗，

同时，存在纯合子变异的患者也需要更高剂量的丙戊酸盐，而且 CDR 更低。此外，*GRIN2B*-200T ＞ G 等位基因变异的患者与无此变异的患者相比，需要的丙戊酸盐剂量较低，存在纯合子变异的患者需要比较低的丙戊酸盐剂量，但是 CDR 相对较高；此外，丙戊酸盐的 CDR 回归模型分析显示，*UGT1A6*、*GRIN2B* 和 *UGT2B7* 可相互影响丙戊酸盐的 CDR[17]。国内一项研究表明，如 *UGT1A6* 等位基因 A552A ＞ C 的患者丙戊酸盐的血药浓度明显较等位基因为 C 的患者高 [18]。上述研究表明，*UGT1A6* 和 *UGT1A9* 基因多态性在丙戊酸盐代谢中发挥作用。体外研究显示，人类肝脏细胞微粒体和纯化的重组蛋白中丙戊酸盐的葡萄糖醛酸化主要通过 UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B7 和 UGT2B15 实现 [19-20]。研究表明，丙戊酸盐可以抑制 UGT2B15，但是 UGT2B15 不能使丙戊酸盐葡萄糖醛酸化 [21]。体外研究表明，UGT1A1 对丙戊酸盐的代谢无作用 [11]。

编码丙戊酸盐代谢酶的基因具有很高的多态性。中国人群中，*UGT1A6* 基因密码区有 3 个最常见单核苷酸 T19G、A541G 和 A552C 具有多态性。*UGT1A6**2 ～ *4 的联合变异将增加杂合活性，其中 *UGT2B7**2 和 *C802T* 是 *UGT2B7* 变异中研究最为广泛的等位基因。有关 *UGT2B7**2 的研究结果矛盾较多，对药物代谢的影响争论较多。一项针对中国儿童癫痫患者的丙戊酸血药浓度的研究主要集中探讨 *UGT1A6*、*UGT2B7* 和 *CYP2C9* 基因型对丙戊酸盐血药浓度的影响，此项研究共纳入 98 例儿童癫痫患者，其中男童 56 例，女童 42 例，平均年龄为 (7.8±7.7) 岁，研究表明，*UGT1A6* 基因核苷酸 T19G、A541G 和 A552C 存在双重杂合现象的患者与野生型或单个杂合现象的患者相比，丙戊酸盐治疗剂量更高 (P ＝ 0.010)；*UGT1A6* 基因存在双重杂合现象，与单个杂合的相比，存在双重杂合者矫正后的丙戊酸盐血药浓度更低，比较 *UGT2B7**2 或者 *CYP2CP**3 基因型组，并没有观察到丙戊酸盐治疗剂量或丙戊酸盐血药浓度的差异，提示，*UGT1A6* 基因变异影响了儿童癫痫患者丙戊酸盐的代谢 [22]。

丙戊酸盐是脂肪酸，可以通过内源性线粒体途径进行代谢，部分丙戊酸盐经线粒体代谢过程中可产生肝脏毒性。目前认为，丙戊酸盐的生物活性物质 2- 丙基 -4- 戊烯酸 (4-ene-VPA) 进入线粒体后，在短 / 支链酰基 - 辅酶 A(CoA) 脱氢酶的帮助下，形成 4-ene-VPA-CoA 酯，进而通过 β 氧化途径形成有活性的 2, 4- 二烯 -VPA- 巯基 CoA。但 β 氧化途径可以被氟化的 4-ene-VPA 衍生物阻断，进而不能形成 CoA 酯。可见，β 氧化途径介导 4-ene-VPA 形成 2, 4- 二烯存在特异性。

CYP 酶系是由人类 57 个基因编码，参与药物的氧化代谢，同时参与胆固醇、糖皮质激素、前列环素和血栓素的合成。近几年，有关 CYP 的研究逐渐增多，很多 CYP 存在基因多态性。CYP 途径在成人丙戊酸盐代谢途径中所占比例较小，在儿童，CYP 途径却为主要的一条代谢途径。有三点支持这一观点：①婴幼儿体内葡萄糖醛酸化活性非常低，尤其是在＜ 2 岁的婴幼儿体内，尿苷 5'- 二磷酸葡萄糖苷转移酶是葡萄糖醛酸化的主要酶，但是 10 ～ 15 岁以后表达水平和成人一致；②丙戊酸盐及其代谢产物可以抑制线粒体的 β 氧化 [23]；③ CYP 依赖的代谢酶活性在儿童体内要高于成年人，并且在青春期降至与成人时期活性相同水平。治疗剂量下，儿童体内丙戊酸盐清除半衰期 (6 ～ 9 h) 要明显低于成人 (10 ～ 20 h)。研究发现，白种人 *CYP2C9**2 和 *CYP2C9**3 发生突变的频率较高 [24]。存在这种基因突变的癫痫患者，丙戊酸盐在体内的代谢处于一种较低的状态，但是野生型等位突变基因却可以发挥代谢酶的作用。环境因素（营养、药物）或内源性因素（年龄、疾病）可以短期调节 *CYP2C9* 的表达，进而引起 CYP2C9 酶活性改变并短时间内延缓代谢。患者 CYP2C9 酶的表达可以通过其等位基因缺陷特征来确定。已经确定 *CYP2C9**2 和 *CYP2C9**3 与丙戊酸盐低代谢有关，非基因变异因素可增强

CYP2C9 酶活性。有文献报道，儿童体内 *CYP2C9* 基因可以影响丙戊酸盐血药浓度的变化[25]。一项纳入 179 例亚裔癫痫患者的研究表明，存在无功能 *CYP2A6*、*CYP2B6* 或者 *CYP2C9* 等位基因的个体与那些不存在上述等位基因的个体相比，丙戊酸盐的血药浓度更高[26]。*CYP2A6*、*CYP2B6* 和 *CYP2C9* 等位基因的变异可以引起 6% ～ 14% 患者中丙戊酸盐药物代谢出现个体差异，*CYP2A6*4*、*CYP2B6*6* 或者 *CYP2C9*3* 等位基因有可能增强丙戊酸盐的血药浓度，但是这些等位基因变异对丙戊酸盐毒性的影响还未得到明确[27]。体外研究显示，人类肝脏微粒体的 CYP2C9*2 和 CYP2C9*3 蛋白基因重组可减少丙戊酸盐的代谢产物 4-ene-VPA、4-OH-VPA 和 5-OH-VPA 的形成[28]。但是，体内研究结果却表明，*CYP2C9* 的变异对 4-ene-VPA 影响不明显，但该研究纳入的病例数较少[29]。尽管 CYP 的变异对丙戊酸盐的毒性代谢产物引发的肝脏毒性影响不大，但是临床工作中，CYP 可以参与多种药物的代谢，多药联合治疗可明显提高 4-ene-VPA 浓度，尽管仅占药物代谢动力学途径很小的一部分，在 UGT 损伤的患者中，CYP 产生的毒副反应也不容小觑了。

3 不良反应相关的药物基因组学研究

丙戊酸盐是一个广谱抗癫痫药物，其耐受性良好，但是严重的不良反应包括肝脏毒性、高氨血症性脑病、骨髓抑制以及骨代谢紊乱。丙戊酸盐的黑框警告包括致死性肝脏毒性、致畸性和胰腺炎。美国食品药品管理局已发布警告，建议丙戊酸盐禁用于已确定存在高氨血症的患者。

长期使用丙戊酸盐可以导致某些代谢紊乱的发生，例如体质量增加和高胰岛素血症，这些不良反应可能增加癫痫患者心血管疾病的发生风险[30-32]。长期使用还与内分泌激素紊乱有关，高睾酮血症在服用丙戊酸盐导致体质量增加的女性患者中尤为常见[33]。*CYP2C19* 基因的表达具有多态性，来自人口统计学的研究可以把它分为 3 个亚型，纯合子广泛代谢型（EM）、杂合子 EM 和慢代谢型（PM），亚裔人群 PM 发生率为 15% ～ 25%，白种人 PM 发生率＜ 5%，而 PM 的产生主要是等位基因多态性的功能缺失所致，如 *CYP2C19*2*（681G>A）和 *CYP2C19*3*（636G>A）[34-35]。近期文献报道 *CYP2C19* 的多态性与女性癫痫患者服用丙戊酸盐导致的体质量增加有关[36]。一份来自中国的研究表明，瘦素受体（LEPR）和锚蛋白重复激酶域 1（ANKK1）的基因多态性可能在评估丙戊酸盐相关的体质量增加方面有一定的价值[37]。

已经知晓，在少数病例中，丙戊酸盐可以导致肝功能损伤，主要是由于 CYP 酶系产生的肝脏毒性产物 4-ene-VPA。丙戊酸盐应用的禁忌证应包含尿素循环障碍。研究发现，两种尿素循环紊乱基因与丙戊酸盐毒性作用有直接关系，其中一个为氨甲酰磷酸合成酶 1（*CPS1*），其编码的线粒体酶可以促进肝脏中氨基酸向尿素转化，外来因素也可以影响 *CPS1* 基因表达[38]。因此，可以推断，丙戊酸盐可以影响 *CPS1* 转录，进而影响氨基酸代谢。而丙戊酸盐毒性代谢产物也可以导致线粒体广泛的功能障碍从而影响 *CPS1*。一项纳入 79 例癫痫患者的研究显示，丙戊酸盐与其他抗癫痫药物两两联合或三种联合治疗后，*CPS1* 基因多态性 rs1047891A（4217C>A）将增加高氨血症的发生风险[39]。此外，丙戊酸盐与尿素循环过程中表达于线粒体的 *N*- 乙酰谷氨酸合成酶有关。研究发现，代谢产物丙戊酸 -CoA 可以抑制鼠肝脏线粒体内 *N*- 乙酰谷氨酸合成酶表达[40]。目前所知，精氨酸酶（ARG）、精氨基琥珀酸裂解酶（ASL）和精氨酸琥珀酸合成酶（ASS）等细胞浆内的基因突变也可以导致尿素循环障碍。另一个线粒体基因聚合酶γ基因（*POLG*）与丙戊酸盐的毒性作用也具有相关性，*POLG* 基因突变将导致各种代谢紊乱，包括神经代谢紊乱 Alpers-Huttenlocher 综合征，从而增加丙戊酸盐的肝脏毒性，大约有三分之一 Alpers-Huttenlocher 综合征患者都有 *POLG* 纯合子或杂合子的变异，并在丙戊酸盐治疗 3 个月内发生肝衰竭[41]。除此之外，*POLG* 变异在人群中发生率为 0.5%，

表 1　基因多态性影响丙戊酸盐的作用机制、药物代谢动力学及不良反应

Table 1　Gene polymorphism affect the mechanism, pharmacokinetics and adverse reactions of valproate

	代谢酶	基因位点	影响
抗癫痫作用机制	电压门控钠通道 α 亚基	*SCN1A* IVS5N+5	与患者对丙戊酸盐的应答明显相关
	NMDA受体的一个亚单位上游基因	*GRIN2* 的 rs1019385G	降低患者所需要的丙戊酸盐的有效剂量
药物代谢动力学	肠道脂肪酸结合蛋白	*FABP2* 163G>A	与丙戊酸盐的有效剂量有关
	UGT2B7		目前尚未确定
	UGT1A6	19T>G，541A>G，552A>C	需要较高剂量的丙戊酸盐
	UGT1A9		与个体间存在葡萄糖醛酸化差异有关
	UGT1A1	1399T>C，1887T>G	无影响
	CYP2C9		丙戊酸盐处于低代谢
不良反应	*CYP2C19*(*PM*)	*CYP2C9*2*，*CYP2C9*3*，CYP2C19*2(681G>A)，*CYP2C19*3*(636G>A)，*LEPR*和*ANKK1*	与服用丙戊酸盐患者体质量增加有关
	线粒体酶	*CPS1*的rs1047891A(4217C>A)	增加高氨血症的风险
	ARG，*ASL*，*ASS*		导致尿素循环障碍，此时禁用丙戊酸盐
	SOD2	*Val 16A1a*多态性	与γ-GT升高有关
	POLG		与丙戊酸盐毒性作用相关，应减少肝衰竭的发生

与偏头痛、癫痫和帕金森病的发生有关。分析 *POLG* 基因多态性可以降低接受丙戊酸盐治疗的患者发生肝衰竭的风险。也有研究表明，γ- 谷胺酰转肽酶 (γ-GT) 的升高与超氧化物歧化酶 2(SOD2) *Val 16A1a* 多态性相关，因此，接受丙戊酸盐治疗的患者早期测定 SOD2 多态性有利于预防丙戊酸盐导致的 γ-GT 升高[42]。

4　结语

丙戊酸盐在不同个体的表现存在较大的差异，这可能与基因有关。目前已发现与丙戊酸盐作用机制、药物代谢动力学及不良反应相关的基因及其位点（见表 1）。研究药物的基因组学有助于探索个体在药物代谢方面的差异，以便发挥有效剂量的最大效应，提高疗效，减少不良反应的发生，有利于降低医疗成本，利于医患关系和谐发展。

参考文献：

[1] Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults[J]. Br Med J, 2014, 348(2): g254-g254.

[2] Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, *et al*. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid[J]. J Biomed Biotechnol, 2010, doi: 10.1155/2010/479364 .

[3] Terbach N, Williams RS. Structure-function studies for the panacea, valproic acid[J]. Biochem Soc Trans, 2009, 37(Pt 5): 1126-1132.

[4] Ferraro TN, Buono RJ. The relationship between the pharmacology of antiepileptic drugs and human gene variation: an overview[J]. Epilepsy Behav, 2005, 7(1): 18-36.

[5] Tomalik-Scharte D, Lazar A, Fuhr U, *et al*. The clinical role of genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes[J]. Pharmacogenomics J, 2008, 8(1): 4-15.

[6] Anderson GD. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic targeted therapy of antiepileptic drugs[J]. Ther Drug Monit, 2008, 30(2): 173-180.

[7] Saruwatari J, Ishitsu T, Seo T, *et al*. The clinical impact of cytochrome P450 polymorphisms on the anti-epileptic drug therapy[J]. Epilepsy Seizure, 2010, 3(1): 34-50.

[8] Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy[J]. CNS Drugs, 2002, 16(10): 669-694.

[9] Johannessen CU. Mechanisms of action of valproate: a commentatory[J]. Neurochem Int, 2000, 37(2-3): 103-110.

[10] Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present, and future[J]. CNS Drug Rev, 2003, 9(2): 199-216.

[11] Haerian BS, Baum L, Tan HJ, *et al*. SCN1A IVS5N+5 polymorphism and response to sodium valproate: a multicenter study[J]. Pharmacogenomics, 2012, 13(13): 1477-1485.

[12] Argikar UA, Remmel RP. Effect of aging on glucuronidation of valproic acid in human liver microsomes and the role

of UDP-glucuronosyltransferase UGT1A4, UGT1A8, and UGT1A10[J]. Drug Metab Dispos, 2009, 37(1): 229-236.

[13] Hirota T, Ieiri I, Takane H, *et al*. Sequence variability and candidate gene analysis in two cancer patients with complex clinical outcomes during morphine therapy[J]. Drug Metab Dispos, 2003, 31(5): 677-680.

[14] Bhasker CR, McKinnon W, Stone A, *et al*. Genetic polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) at amino acid 268: ethnic diversity of alleles and potential clinical significance[J]. Pharmacogenetics, 2000, 10(8): 679-685.

[15] Krishnaswamy S, Duan SX, Von Moltke LL, *et al*. Validation of serotonin (5-hydroxtryptamine) as an *in vitro* substrate probe for human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A6[J]. Drug Metab Dispos, 2003, 31(1): 133-139.

[16] Girard H, Villeneuve L, Court MH, *et al*. The novel UGT1A9 intronic I399 polymorphism appears as a predictor of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin glucuronidation levels in the liver[J]. Drug Metab Dispos, 2006, 34(7): 1220-1228.

[17] Hung CC, Ho JL, Chang WL, *et al*. Association of genetic variants in six candidate genes with valproic acid therapy optimization[J]. Pharmacogenomics, 2011, 12(8): 1107-1117.

[18] Sun YP, Tan L, Wang Y, *et al*. Effect of UGT1A6 genetic polymorphisms on the metabolism of sodium valproate[J]. Nat Med J Chin, 2007, 87(29): 2033-2035.

[19] Krishnaswamy S, Hao Q, Al-Rohaimi A, *et al*. UDP glucuronosyltransferase (UGT) 1A6 pharmacogenetics: Ⅱ. Functional impact of the three most common nonsynonymous UGT1A6 polymorphisms (S7A, T181A, and R184S)[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 313(3): 1340-1346.

[20] Chung JY, Cho JY, Yu KS, *et al*. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of lorazepam and valproic acid in relation to UGT2B7 genetic polymorphism in healthy subjects[J]. Clin Pharmacol Ther, 2008, 83(4): 595-600.

[21] Ethell BT, Anderson GD, Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases[J]. Biochem Pharmacol, 2003, 65(9): 1441-1449.

[22] Guo Y, Hu C, He X, *et al*. Effect of UGT1A6, UGT2B7, and CYP2C9 genotypes on plasma concentrations of valproic acid in Chinese children with epilepsy[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2012, 27(5): 536-542.

[23] Silva MF, Aires CC, Luis PB, *et al*. Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: a review[J]. J Inherit Metab Dis, 2008, 31(2): 205-216.

[24] Zhou SF, Zhou ZW, Huang M. Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the functional relevance[J]. Toxicology, 2010, 278(2): 165-188.

[25] Bűdi T, Tóth K, Nagy A, *et al*. Clinical significance of CYP2C9-status guided valproic acid therapy in children[J]. Epilepsia, 2015, 56(6): 849-855.

[26] Tan L, Yu JT, Sun YP, *et al*. The influence of cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2010, 112(4): 320-323.

[27] Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, *et al*. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. Pharmacogenet Genomics, 2013, 23(4): 236-241.

[28] Ho PC, Abbott FS, Zanger UM, *et al*. Influence of CYP2C9 genotypes on the formation of a hepatotoxic metabolite of valproic acid in human liver microsomes[J]. Pharmacogenomics J, 2003, 3(6): 335-342.

[29] Amini-Shirazi N, Ghahremani MH, Ahmadkhaniha R, *et al*. Influence of CYP2C9 polymorphism on metabolism of valproate and its hepatotoxin metabolite in Iranian patients[J]. Toxicol Mech Methods, 2010, 20(8): 452-457.

[30] Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, *et al*. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications[J]. Obes Rev, 2011, 12(5): e32- e43.

[31] Belcastro V, D'Egidio C, Striano P, *et al*. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment[J]. Epilepsy Res, 2013, 107(1-2): 1-8.

[32] Aly RH, Amr NH, Saad WE, *et al*. Insulinresistance in patients on valproic acid: relation to adiponectin[J]. Acta Neurol Scand, 2014, 131(3): 169-175.

[33] Harden CL, Pennell PB. Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(1): 72-83.

[34] Zanger UM, 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.

[35] Kurose K, Sugiyama E, Saito Y. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug

development[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2012, 27(1): 9-54.

[36] Noai M, Soraoka H, Kajiwara A, *et al*. Cytochrome P450 2C19 polymorphisms and valproic acid-induced weight gain[J]. Acta Neurol Scand, 2016, 133(3): 216-223.

[37] Li H, Wang X, Zhou Y, *et al*. Association of LEPR and ANKK1 gene polymorphisms with weight gain in epilepsy patients receiving valproic acid[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2015, 18(7): pyv021-pyv021.

[38] Liu H, Dong H, Robertson K, *et al*. DNA methylation suppresses expression of the urea cycle enzyme carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) in human hepatocellular carcinoma[J]. Am J Pathol, 2011, 178(2): 652-661.

[39] Summar ML, Gainer JV, Pretorius M, *et al*. Relationship between carbamoyl-phosphate synthetase genotype and systemic vascular function[J]. Hypertension, 2004, 43(2): 186-191.

[40] Aires CC, van Cruchten A, Ijlst L, *et al*. New insights on the mechanisms of valproate-induced hyperammonemia: inhibition of hepatic *N*-acetylglutamate synthase activity by valproyl-CoA[J]. J Hepatol, 2011, 55(2): 426-434.

[41] Hudson G, Chinnery PF. Mitochondrial DNA polymerase-gamma and human disease[J]. Hum Mol Genet, 2006, 15(Suppl 2): R244-R252.

[42] Ogusu N, Saruwatari J, Nakashima H, *et al*. Impact of the superoxide dismutase 2 Val16Ala polymorphism on the relationship between valproic acid exposure and elevation of c-glutamyltransferase in patients with epilepsy: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis[J].PLoS One, 2014, 9(11): e111066-e111066.

（责任编辑：王　佳）

全面提升仿制药质量和疗效首批 17 个品规通过一致性评价

(2018-01-04) [2018-02-01] http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1033/221548.html

备受医药行业瞩目的仿制药质量和疗效一致性评价工作取得阶段性成果 —— 国家食品药品监管总局日前发布首批 17 个通过仿制药质量和疗效一致性评价品种规格的目录。这标志着我国全面提升仿制药质量和疗效的进程又迈出坚实步伐。

仿制药质量和疗效一致性评价工作的核心目标是全面提升仿制药质量，实现国产仿制药对原研药的临床替代。开展仿制药质量和疗效一致性评价工作，对提升我国制药行业整体水平，保障药品安全性和有效性，促进医药产业升级和结构调整，增强国际竞争能力，具有十分重要的意义。2015 年 8 月，国务院印发《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》，将“提高仿制药质量，加快仿制药质量一致性评价，力争 2018 年底前完成国家基本药物口服制剂与参比制剂质量一致性评价”作为改革药品审评审批制度的五大目标之一。2016 年 2 月，国务院发布《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》，标志着一致性评价工作全面开启。该意见再次明确了评价对象和时限，要求化学药品新注册分类实施前批准上市的仿制药，凡未按照与原研药品质量和疗效一致原则审批的，均须开展一致性评价。国家基本药物目录（2012 年版）中 2007 年 10 月 1 日前批准上市的化学药品仿制药口服固体制剂，应在 2018 年底前完成一致性评价。2017 年 10 月，中共中央办公厅和国务院办公厅联合印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，再次重申要加快推进仿制药质量和疗效一致性评价。

近年来，总局加大药品审评审批制度改革步伐，逐步解决生物等效性试验（BE）临床试验机构资源紧张，参比制剂难获得等难题，扎实做好参比制剂遴选，豁免体内 BE 品种研究，强化审评、核查、检验等各项工作，加快推进一致性评价工作。截至 2018 年 1 月 2 日，一致性评价 BE 备案共计 309 条，属于基药目录内的 182 条，共计 124 家企业 73 个品种，目录外的 127 条，共计 84 家企业 77 个品种；参比制剂备案共计 6 028 条，其中基药目录中品种为 3 141 条；备案的企业 695 家。

目前已通过一致性评价的 13 个品种（17 个品规）中，289 个基药目录中有 4 个品种（4 个品规），非 289 个基药目录中有 9 个品种（13 个品规）。上述品种的产品说明书、企业研究报告、生物等效性试验数据以及审评信息可通过总局药审中心信息公开栏目查询。

按照我国对通过一致性评价药品给予的鼓励和支持政策，后续总局将与国家卫生计生委等相关部门共同对这些品种涉及的医保支付、优先采购、优先选用等问题进行协调落实。与此同时，总局也将对通过一致性评价的品种加强上市后监管，加大各类检查，特别是飞行检查力度，推动药品生产企业严格持续合规，促进企业管理水平持续提高，严防一致性评价变为“一次性”评价。