【临床经验】

环磷酰胺代谢酶基因多态性与膜性肾病的相关性研究

陈燕红，侯幸赟#，喻勇嘉，陆馨怡，高　颖，张　凤*
（海军军医大学第二附属医院（上海长征医院）药剂科，上海 200003）

摘要：目的 探讨环磷酰胺（cyclophosphamide，CTX）代谢酶基因多态性和膜性肾病（membranous nephropathy, MN）的相关性，为个体化给药提供依据。**方法** 分析 2021 年 1 月至 2022 年 10 月在上海长征医院肾内科就诊的 80 例使用 CTX 的 MN 患者的临床资料，检测 CTX 代谢酶基因（*CYP2C19*2*、*CYP2C19*3*、*CYP3A5*、*GSTP1*），观察并分析患者在使用 CTX 时及治疗后第 1、3、6 及 12 个月的 24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白及肌酐（creatinine，Cr）等指标变化及药物不良事件发生情况。**结果** *CYP2C19*2*、*CYP2C19*3*、*CYP3A5*、*GSTP1* 频率分布符合 Hardy-Weinberg 平衡分布。*CYP2C19*2* GA 基因型携带者，24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白、Cr 水平较治疗前差异具有统计学意义（$P < 0.05$）；*CYP2C19*3* GG、GA、AA 基因型携带者，24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白、Cr 水平较治疗前差异无统计学意义（$P > 0.05$）；*CYP3A5* AG 基因型携带者，Cr 水平较治疗前差异具有统计学意义（$P < 0.05$），但对血清白蛋白及 24 h 尿蛋白定量无明显影响；*GSTP1* AA、AG、GG 基因型携带者，24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白、Cr 水平较治疗前差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** CTX 代谢酶 *CYP2C19*2* 基因多态性对 MN 的疗效可能存在显著影响，对 GA 基因型携带者疗效更好，*CYP3A5* AG 基因型携带者的 Cr 水平显著降低。

关键词：环磷酰胺代谢酶；基因多态性；膜性肾病
中图分类号：R966；R692　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）05-0493-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.05.015

Correlation between cyclophosphamide metabolic enzyme gene polymorphism and membranous nephropathy

CHEN Yanhong, HOU Xingyun#, YU Yongjia, LU Xinyi, GAO Ying, ZHANG Feng*
（*Department of Pharmacy, Shanghai Changzheng Hospital, Naval Medical University（Second Military Medical University）, Shanghai 200003, China*）

Abstract: ***Objective*** To investigate the correlation between gene polymorphism of cyclophosphamide（CTX）metabolic enzyme and membranous nephropathy（MN）, and to provide a basis for individualized drug administration. ***Methods*** The clinical data of 80 MN patients treated with CTX in the department of nephropathy, Shanghai Changzheng hospital from January 2021 to October 2022 were analyzed, and the metabolic enzyme genes of CTX（*CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP3A5*, *GSTP1*）were detected. The changes of 24 h urinary protein quantity, serum albumin, creatinine（Cr）and the adverse drug events were observed and analyzed when CTX was used and 1, 3, 6, and 12 months after treatment. ***Results*** The frequency distributions of *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP3A5* and *GSTP1* were consistent with Hardy-Weinberg equilibrium distribution. In *CYP2C19*2* GA genotype carriers, there were significant difference in 24 h urinary protein, serum albumin and Cr levels compared with those before treatment（$P<0.05$）. In *CYP2C19*3* GG, GA and AA genotype carriers, there was no significant difference in 24 h urinary protein, serum albumin and Cr levels compared with those before treatment（$P>0.05$）. In *CYP3A5* AG genotype carriers, there was a significant difference in Cr level compared with that before treatment

收稿日期：2022-12-28
作者简介：陈燕红，主管药师，硕士，研究方向：临床药学。
侯幸赟，主管药师，硕士，研究方向：临床药学。
通信作者：张凤，副主任药师，博士，研究方向：临床药学。
基金项目：上海市卫生健康委员会青年课题（20194Y0035）；上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划（青年医学人才类——临床药师项目）

($P<0.05$), but there was no significant difference in serum albumin and 24 h urinary protein quantification. In glutathione S-transferase pi-1 AA, AG and GG genotype carriers, there was no significant difference in 24 h urinary protein, serum albumin and Cr levels compared with those before treatment ($P>0.05$). ***Conclusion*** The gene polymorphism of CTX metabolic enzyme *CYP2C19*2* may have a significant effect on the efficacy of MN, and the efficacy of GA genotype carriers is better. The Cr level in *CYP3A5* AG genotype carriers is significantly reduced.

Key words: cyclophosphamide metabolic enzyme; gene polymorphism; membranous nephropathy

膜性肾病（membranous nephropathy，MN）为成人肾病综合征常见病因之一，是一组以肾小球基底膜上皮细胞下免疫复合物沉积、伴基底膜弥漫增厚为病理特征的疾病。目前，在我国肾小球疾病中 MN 患病率为 23.4%[1]，且呈逐年升高趋势[2]。MN 可分为特发性和继发性，其中约 70% ～ 80% 的 MN 原因不明，被称为特发性 MN[3—4]。继发性 MN 通常继发于乙型肝炎病毒感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病及应用药物等[5]。MN 多进展缓慢，患者预后差异较大[6]。

多个组织学会均推荐环磷酰胺（cyclophosphamide，CTX）作为 MN 治疗药物[7—9]。CTX 须经过肝脏细胞色素 P450 酶（cytochrome P450，CYP）代谢生成活性代谢物 4- 羟基环磷酰胺（4-hydroxycyclophosphamide，4-OHCPA），形成细胞毒成分。但 CTX 疗效和不良反应个体差异较大[10—11]。研究证实，*CYP2C19*、*CYP2B6*、*CYP3A5*、*CYP2C8* 及 *CYP2C9* 等与 CTX 疗效、毒性作用有关[12—14]。此外，由于 CTX 及其代谢产物经谷胱甘肽 S- 转移酶（glutathione S-transferase，GST）代谢，故 *GST* 基因多态性对CTX疗效及不良反应也可能产生影响[15]。现探讨 CTX 代谢酶基因多态性与 MN 在疗效及安全性的相关性，以期实现以基因代谢类型为参考依据制定个体化治疗方案，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取 2020 年 1 月至 2022 年 10 月于上海市长征医院肾内科行肾脏穿刺活检、病理诊断为 MN、初次采用含有 CTX 治疗方案的患者 80 例。本研究经本院医学伦理委员会批准（2020SL045）。

纳入标准：①经肾活检及免疫病理、光镜等检查后确诊为 MN。②年龄 18 ～ 70 岁。③ 24 h 尿蛋白定量＞ 3.50 g。④初次采用含 CTX 治疗方案者。⑤了解研究及随访计划，签署知情同意书。

排除标准：①妊娠期、哺乳期或计划妊娠者。② CTX 无效、失效及有禁忌者。③合并使用其他免疫抑制剂。④免疫缺陷病或重度营养不良者。⑤合并严重感染、严重肝肾功能损害者，或患肿瘤等疾病。⑥近 6 个月发生过急性肾功能损伤，或接受透析治疗者。⑦合并遗传性肾脏疾病、肾小管疾病、泌尿系感染性肾脏疾病、间质性肾炎及肾结石等其他肾脏疾病。⑧智力缺陷、语言障碍或有精神障碍不能合作者。⑨近 3 个月曾参加其他药物临床研究者。

1.2 研究方法

1.2.1 CTX 给药方案

给予所有纳入者 CTX（0.2 g/ 瓶，2D539A，Baxter Oncology GmbH）0.5 g/m^2 ＋ 0.9% 氯化钠注射液 150 ml，静脉滴注，每月 1 次。

1.2.2 基因型分析

采用聚合酶链式反应（polymerase chain reaction，PCR）- 直接测序法检测 MN 患者 *CYP2C19*2*、*CYP2C19*3*、*CYP3A5* 及 *GSTP1* 基因型（美国 Applide Biosystems 公司，3730XL 型 DNA Analyzer），具体操作如下。

DNA 提取：在用 CTX 前取患者静脉血 3 ml，置 EDTA 抗凝管中，按照全血基因组 DNA 提取试剂盒（TIANamp Genomic DNA Kit，DP304，天根生化科技北京有限公司）说明书操作步骤提取 DNA，并采用赛默飞（NanoDrop）超微量紫外分光光度计测定提取基因组 DNA 的浓度和纯度。

PCR 引物设计：采用 Primer5.0 软件设计扩增引物及测序引物（表 1）。所有引物均由生工生物工程上海股份有限公司合成。扩增反应体系及条件：PCR 反应体系包括 DNA 模版 1 μl，上游引物及下游引物（10 μm）1 μl，2×Taq Plus Master Mix Ⅱ（Dye Plus）12 μl，加灭菌双蒸水至 9 μl。PCR 反应条件：95℃变性 15 s、58 ℃退火 20 s（rs4244285、rs4986893、rs776746），或者 60℃退火 20 s（rs1695）、72℃延伸 60 s，共 35 个循环，最后 72 ℃延伸 5 min。扩增产物使用 1% 的琼脂糖凝胶进行电泳分析，紫外灯下观察结果。

1.2.3 临床资料收集

以首次使用 CTX 的日期为 D1，及随访期（D30±5、D90±5、D180±5、D360±5），分别记录患者一般情况、临床表现、实验室检查结果（血常规、血生化、肾功能、尿液检查、24 h 尿蛋白定量、免疫学检查）、肾穿刺病理结果、CTX 治疗方案、不良反应及合并用药等。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效观察

主要指标为 24 h 尿蛋白定量，次要指标为血清白蛋白、肌酐（creatinine，Cr）。患者使用 CTX 治疗 D1 及治疗 1、3、6、12 个月时的白蛋白、Cr、24 h 尿蛋白定量等水平变化。根据改善全球肾脏病预后组织肾小球肾炎临床实践指南相关标准进行疗效判断：若治疗 12 个月后水肿、蛋白尿消失，24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白水平恢复正常，判断为完全缓解；治疗后水肿好转，蛋白尿好转，24 h 蛋白尿定量较最初时下降超过 50%，为部分缓解；临床症状无改善，24 h 蛋白定量＞ 3.5 g，则为未缓解 [16]。

1.3.2 不良反应观察

骨髓抑制判断标准：CTX 治疗后 1 ～ 2 周内实验室检查，白细胞计数＜ 4.0×10^9/L、粒细胞计数＜ 2.0×10^9/L 或血小板计数＜ 100×10^9/L。胃肠道反应判断标准：CTX 治疗后 1 周内出现胃纳差、腹胀、腹痛、恶心、呕吐或腹泻。细菌或病毒感染判断标准：CTX 治疗后 2 周内临床出现发热、流涕、咳嗽、咳痰，查体肺部出现湿啰音，面部出现水泡。

1.4 统计学方法

采用 SPSS23.0 软件进行处理数据。用 χ^2 检验等位基因分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡。计量资料用（$\bar{x}\pm s$）表示，符合正态分布采用参数检验的 t 检验，若不符合正态分布采用非参数检验；计数资料比较采用 χ^2 检验，以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入患者 80 例，其中包含男 43 例（53.75%），女 37 例（46.25%），年龄 30 ～ 70 岁，平均（49.58±10.27）岁。

2.2 各种代谢酶基因的分布

*CYP2C19*2* 野生型靶目标序列：TTTCCC（G）GGAAC，其中（G）为多态位点野生型位点，突变型序列 TTTCCC（A）GGAA，其中（A）为多态位点突变型位点，简化为野生型纯合子（GG）、突变杂合子（GA）及突变型纯合子（AA）。

*CYP2C19*3* 野生型靶目标序列：TGGAT（G）CAGGG，其中（G）为多态位点野生型位点，突变型

表 1 各基因型引物序列

Table 1 Primer sequences of each genotype

编号	引物名称	正向引物	反向引物
1	P1（rs4244285）	GCAGGGACTATCTTTGTA	AAGTTCCTCCTGTGCTGA
2	P2（rs4986893）	AACACCTCTGCCCTATTC	ACTGATGTGATTCCCTCT
3	P3（rs1695）	GTCCAATACCATCCTGCGTCAC	TGCCAGCACCTCCATCCA
4	P4（rs776746）	AGAAGCAAGTGGGAGAAA	TAATGTGGTCCAAACAGG

序列 TGGAT(A)CAGGG，其中（A）为多态位点突变型位点，简化为野生型纯合子（GG）、突变杂合子（GA）及突变型纯合子（AA）。

CYP3A5 野生型靶目标序列：TTTCA(A)TATCT，其中（A）为多态位点野生型位点，突变型序列 TTTCA(G)TATCT，（G）为多态位点突变型位点，简化为野生型纯合子（AA）、突变杂合子（AG）及突变型纯合子（GG）。

GSTP1 野生型靶目标序列：AATAC(A)TCTCC，其中（A）为多态位点野生型位点，突变型序列 AATAC(G)TCTCC，其中（G）为多态位点突变型位，简化为：野生型纯合子（AA）、突变杂合子（AG）及突变型纯合子（GG）。

*CYP2C19*2*、*CYP2C19*3*、*CYP3A5* 及 *GSTP1* 各野生型纯合子、突变杂合子及突变型纯合子分布情况见表 2，各基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡分布（$P > 0.05$），说明其为遗传平衡群体。

2.3 各代谢酶基因各时间点主要指标变化

*CYP2C19*2*、*CYP2C19*3*、*CYP3A5* 及 *GSTP1* 各代谢酶在膜性肾病患者治疗前后的血清白蛋白、Cr 及 24 h 尿蛋白定量的指标变化见表 3。

2.4 各代谢酶基因在 MN 患者临床疗效比较

符合入组条件的 MN 患者使用 CTX 治疗进行基因检测，第 12 个月较最初时的临床疗效比较见表 4。

2.5 不良反应比较

随访期间发生的不良事件中，6 例发生感染，其中 2 例因发生严重感染需暂停使用 CTX；1 例发生骨髓抑制，经辅助治疗后，情况好转；4 例在首次滴注 CTX 后 2 h 左右发生恶心、呕吐等胃肠道反应，再使用 CTX 并未发生此不良反应。

表 2 各基因频率、基因分型和 Hardy-Weinberg 平衡试验

Table 2 Gene frequency, genotyping and Hardy-Weinberg balance test

基因	等位基因/频率	等位基因/频率	基因型/频数	基因型/频数	基因型/频数	χ^2值	*P*值
*CYP2C19*2*	G/0.669	A/0.331	GG/33	GA/41	AA/6	1.966	0.374
*CYP2C19*3*	G/0.656	A/0.344	GG/36	GA/33	AA/11	0.588	0.745
CYP3A5	A/0.562	G/0.438	AA/24	AG/42	GG/14	0.356	0.837
GSTP1	A/0.737	G/0.263	AA/45	AG/28	GG/7	0.738	0.691

表 3 各代谢酶基因各时间点主要指标变化

Table 3 The main indexes of each metabolic enzyme gene changed at each time point

组别		血清白蛋白/g·L^{-1}			Cr/μmol·L^{-1}			24 h尿蛋白定量/g		
		治疗前	治疗后	*P*值	治疗前	治疗后	*P*值	治疗前	治疗后	*P*值
	GG	22.44±5.21	24.28±4.13	0.339	345.78±66.42	216.37±40.53	0.125	5.83±1.23	4.96±0.83	0.245
*CYP2C19*2*	GA	18.89±6.32	38.75±5.28	0.012	412.33±83.12	101.55±49.10	＜0.001	4.77±1.36	1.82±0.66	＜0.001
	AA	21.56±4.84	25.67±5.91	0.625	329.12±57.91	199.50±51.72	0.087	5.13±2.08	4.11±2.49	0.437
	GG	25.85±6.34	31.21±8.73	0.355	302.49±73.14	162.23±67.57	0.084	5.32±1.97	4.60±1.75	0.344
*CYP2C19*3*	GA	23.74±3.58	33.18±5.21	0.632	337.81±91.65	174.11±71.83	0.162	6.11±2.47	4.35±1.88	0.275
	AA	17.44±8.16	29.22±6.35	0.338	386.55±71.23	205.97±51.52	0.219	5.65±1.83	4.26±1.34	0.331
	AA	26.36±5.49	31.21±8.73	0.215	389.52±81.27	211.13±53.22	0.068	5.86±2.13	5.45±1.30	0.198
CYP3A5	AG	25.97±7.16	29.72±4.68	0.478	366.12±73.50	108.15±37.58	＜0.001	4.65±1.78	5.04±2.11	0.310
	GG	21.88±6.23	30.51±3.44	0.093	405.36±78.19	224.84±73.26	0.134	5.33±2.64	5.13±2.43	0.255
	AA	22.45±3.81	26.94±7.28	0.136	306.15±93.15	166.92±69.47	0.077	5.16±2.01	4.02±1.73	0.206
GSTP1	AG	23.71±5.46	27.65±6.35	0.382	351.88±86.47	179.49±71.16	1.065	5.22±2.98	4.48±1.76	0.277
	GG	21.52±6.72	29.38±4.34	0.113	395.72±66.32	193.35±92.34	1.432	4.60±1.78	3.68±2.15	0.169

表 4 MN 患者 CTX 代谢酶检测与临床疗效情况比较
Table 4 Comparison of CTX metabolic enzyme detection and clinical efficacy in MN patients

组别		例数/例	完全缓解/*n*(%)	部分缓解/*n*(%)	未缓解/*n*(%)
	GG	33	7(21.21)	10(30.30)	16(48.49)
*CYP2C19*2*	GA	41	17(41.46)	22(53.66)	2(4.88)
	AA	6	1(16.67)	3(50.00)	2(33.33)
	GG	36	11(30.56)	14(38.88)	11(30.56)
*CYP2C19*3*	GA	33	13(39.40)	8(24.24)	12(36.36)
	AA	11	2(18.18)	4(36.36)	5(45.46)
	AA	24	8(33.33)	6(25.00)	10(41.67)
CYP3A5	AG	42	22(52.38)	11(26.19)	9(21.43)
	GG	14	5(35.71)	2(14.29)	7(50.00)
	AA	45	16(35.56)	14(31.11)	15(33.33)
GSTP1	AG	28	5(17.86)	8(28.57)	15(53.57)
	GG	7	3(42.86)	2(28.57)	2(28.57)

3 讨论

目前，MN 病因尚未完全明确，主要认为是免疫复合物沉积与肾小球基膜滤过功能障碍，造成肾小球滤过膜受损，遂出现血清白蛋白水平降低、尿蛋白水平升高，临床表现为高度水肿、低蛋白血症等[16]。CTX 作为一种免疫抑制剂，在 MN 的治疗中显示出肾功能保护作用，能有效诱导缓解疾病进展，阻止肾脏功能慢性损害进展，降低终末期肾病发生风险，改善远期预后，是 MN 治疗方案中应用较广泛的细胞毒类免疫抑制剂。

然而，CTX 需通过肝脏代谢成活性成分方可起效，其疗效和不良反应个体差异较大。CTX 体内代谢过程有关的药物代谢酶、转运体及药物靶标等的基因多态性，会影响蛋白质表达水平或酶的代谢活性，导致不同个体对 CTX 的生物利用度和清除率极大差别，这种差别可能是造成临床疗效和不良反应个体差异较大的主要原因[17]。

*CYP2C19*2*、*CYP2C19*3* 是 *CYP2C19* 基因的主要突变体，*CYP2C9* 将约 12% 的 CTX 转化为 4-OHCPA，其遗传突变可改变酶活性，从而影响 CTX 的活化水平及毒性水平[18]。Kumaraswami 等[19]研究显示，*CYP2C19*2* 是 CTX 治疗狼疮性肾炎（lupus nephritis，LN）失败的独立预测因子。在一项 CTX 代谢慢基因多态性与中国汉族难治性 LN 相关性研究中，*CYP2C19*2* 中纯合子突变与杂合子比较，尿蛋白水平和 Cr 水平无差异统计学意义[20]。不同种族、肾脏疾病类型对 CTX 疗效及不良反应发生风险可能存在差异。

本研究中，*CYP2C19*2* 中突变杂合基因型（GA）与野生型纯合基因型（GG）及突变型纯合基因型（AA）比较，血清白蛋白、Cr 水平及 24 h 尿蛋白定量较最初治疗时差异具有统计学意义。GA 型基因携带者，使用 CTX 治疗 12 个月后血清白蛋白显著升高，Cr 水平及 24 h 尿蛋白定量显著下降至正常范围，提示 *CYP2C19*2* GA 基因型携带者对 CTX 治疗更为敏感，但本研究样本量较少，还需进一步进行大样本验证。

本研究结果提示，*CYP2C19*3* 对 CTX 疗效可能无明显影响，但仍有待进一步验证。*CYP3A5* 中基因型为突变型杂合基因型（GA）对 MN 患者的 Cr 有显著影响，GA 基因型携带者 Cr 水平较最初治疗时下降，但对血清白蛋白及 24 h 尿蛋白定量与基因型 AA、GG 比较差异无统计学意义。钱卿等[21]研究发现，尽管 *GSTP1* rs1695 GG 型的疾病完全缓解率是 AA 型的 2.5 倍（75.00% *vs* 30.00%），但 *GSTP1* 基因型并非 12 个月疾病缓解率的独立影响因素，也并未发现 *GSTP1* 基因与感染及肝功能损伤等不良反应有显著关系。但也有学者提出，*GSTP1* 基因多态性可影响酶活性，从而影响 CTX 及其产物的暴露量，导致药物疗效及不良反应的个体差异[22]；本研究也对 *GSTP1* 的基因多态性进行检测，并未发现该基因对 CTX 的疗效和不良反应间有相互关系，可能与样本量较少有关。

本研究尚存在以下不足：①样本量较少，且缺乏对照组。② MN 根据疾病进展可分为Ⅰ型、Ⅱ型及Ⅲ型，本研究并未细化，不同分型的 MN 可能对结果有影响。③未检测 CTX 的血药浓度，不能进一步分析 CTX 代谢酶基因多态性与血药浓度间的关系。

④ MN 患者多存在合并用药问题，其他用药可能会影响结果。

4 结论

综上所述，CTX 代谢酶 *CYP2C19*2* 基因多态性对 MN 的疗效可能存在显著影响。*CYP3A5* AG 基因型 MN 患者 Scr 水平显著降低，提示 *CYP3A5* 基因多态性对疾病的疗效可能有一定影响。另外，未统计到 CTX 代谢酶与药物不良反应之间具有相关性，有待后期进一步扩大大样本量，进行统计分析。

参考文献：

[1] Wu L, Lai J, LingY, *et al*. A review of the current practice of diagnosis and treatment of idiopathic membranous nephropathy in China[J]. Med Sci Monit, 2021, 27: e930097.

[2] Hou JH, Zhu HX, Zhou ML, *et al*. Changes in the spectrum of kidney diseases: an analysis of 40 759 biopsy-proven cases from 2003 to 2014 in China[J]. Kidney Dis(Basel), 2018, 4(1): 10-19.

[3] Dai P, Xie W, Yu X, *et al*. Efficacy and cost of different treatment in patients with idiopathic membranous nephropathy:a network meta-analysis and cost-effectiveness analysis[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 94: 107376.

[4] Couser WG. Primary membranous nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(6): 983-997.

[5] Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13 519 renal biopsies[J]. Kidney Int, 2004, 66(3): 920-923.

[6] Seicz-polski B, Lambeau G, Esnault V. Membraaoue aeyhropathy: pathophysiology ant naturai histoiy[J]. Nephrol Thcr, 2017, 13(Suppl 1): S75-S81.

[7] Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, *et al*. Management and treatment of glomerular diseases(part 1): conclusions from a kidney disease: improving global outcomes(KDIGO) controversies conference[J]. Kidney Int, 2019, 95(2): 268-280.

[8] Japanese society of nephrology. Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014[J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi, 2014, 56(7): 909-1028.

[9] Chen YE, Korbet SM, Katz RS, *et al*. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(1): 46-53.

[10] 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组. 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(6): 467-474.

[11] Fransman W, Kager H, Meijster T, *et al*. Leukemia from dermal exposure to cyclophosphamide among nurses in the Netherlands: quantitative assessment of the risk[J]. Ann Occup Hyg, 2014, 58(3): 271-282.

[12] Shu W, Chen L, Hu X, *et al*. Cytochrome P450 genetic variations can predict mRNA expression, cyclophosphamide 4-hydroxylation, and treatment outcomes in Chinese patients with non-Hodgkin's lymphoma[J]. J Clin Pharmacol, 2017, 57(7): 886-898.

[13] Tsuji D, Ikeda M, Yamamoto K, *et al*. Drug-related genetic polymorphisms affecting severe chemotherapy-induced neutropenia in breast cancer patients: a hospital-based observational study[J]. Medicine(Baltimore), 2016, 95(44): e5151.

[14] Hedrich WD, Hassan HE, Wang H. Insights into *CYP2B6*-mediated drug-drug interactions[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2016, 6(5): 413-425.

[15] Choi JY, Nowell SA, Blanco JG, *et al*. The role of genetic variability in drug metabolism pathways in breast cancer prognosis[J]. Pharmacogenomics, 2006, 7(4): 613-624.

[16] Kidney disease: improving global outcomes(KDIGO) glomerular diseases work group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. Kidney Int, 2021, 100(4S): S1-S276.

[17] 邹龙. 他克莫司与环磷酰胺治疗特发性膜性肾病的疗效比较研究[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(9): 54-55.

[18] 陈玲燕, 王雪丁, 黄民. 环磷酰胺的药物基因组学研究进展[J]. 药学学报, 2014, 49(7): 971-976.

[19] Tatarunas V, Jankauskiene L, Kupstyte N, *et al*. The role of clinical parameters and of *CYP2C19 G681* and *CYP4F2 G1347A* polymorphisms on platelet reactivity during dual antiplatelet therapy[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014, 25(4): 369-374.

[20] Kumaraswami K, Katkam SK, Aggarwal A, *et al*. Epistatic interactions among *CYP2C19**2, *CYP3A4* and *GSTP1* on the cyclophosphamide therapy in lupus nephritis patients[J]. Pharmacogenomics, 2017, 18(15): 1401-1411.

[21] 周君, 杨侦. 环磷酰胺代谢酶基因多态性与中国汉族难治性狼疮肾炎的相关性[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2019, 8(3): 109-113.

[22] 钱卿, 胡楠, 周华, 等. 谷胱甘肽硫转移酶及乙醛脱氢酶基因多态性对环磷酰胺方案治疗膜性肾病等效果与不良反应等影响研究[J]. 药学与临床研究, 2021, 29(6): 430-434.

（编辑：虞　瑛）