

· 综述 ·

## CYP3A 酶内源性标志物的研究进展

朱 桑, 张 凤, 高守红, 王志鹏, 陈万生, 陶 霞 (上海长征医院药材科, 上海 200003)

**[摘要]** CYP3A 酶主要分布于人体肝脏和小肠, 广泛参与各种药物代谢。该酶在介导药物代谢的同时也会受底物影响, 其活性被诱导或抑制, 从而影响其他经由 CYP3A 酶代谢的药物体内过程。目前可以通过体外探针药物和内源性生物标志物评价 CYP3A 酶活性, 前者需要口服探针药物, 后者只需检测内源性标志物如 4 $\beta$ -羟基胆固醇和 6 $\beta$ -羟基氢化可的松。文献报道, 研究 CYP3A 酶活性除了有助于阐明不同个体的药物代谢差异, 还可以提示药物相互作用情况下合用药物的剂量调整, 预测药物疗效和毒性反应, 为个体化用药提供理论指导, 评估新药潜在的药物相互作用, 降低新药上市风险。笔者对上述 2 种常用的内源性标志物的相关研究和临床应用进行综述。

**[关键词]** CYP3A 酶内源性生物标志物; 4 $\beta$ -羟基胆固醇; 6 $\beta$ -羟基氢化可的松

**[中图分类号]** R963 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2016)05-0385-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.05.001

## Research progress of *in vivo* biomarkers for CYP3A enzyme

ZHU Sang, ZHANG Feng, GAO Shouhong, WANG Zhipeng, CHEN Wangsheng, TAO Xia (Department of Pharmacy, Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China)

**[Abstract]** Human cytochrome P450 (CYP) 3A, which is widely involved in the various drug metabolism, is most abundant in liver and intestine. The activity of CYP3A enzyme may be induced or inhibited in the process of drug metabolisms, and affect the metabolism of other CYP3A substrates and modulators vice versa. At present, *in vitro* probe drugs and *in vivo* biomarkers are both available to evaluate the activity of CYP 3A enzyme. The former requires oral probe drugs, the latter does not need for those drugs and just allows laboratory technicians to detect endogenous substrates, such as 4 $\beta$ -hydroxycholesterol and 6 $\beta$ -hydroxycortisol. As reported, studies on CYP3A help to explain the inter-individually variability in drug metabolism, to indicate dose adjustments in combination regimens when drug interactions exist, to predict drug efficacy and toxicity reaction for providing theoretical guidance for individualized medication, and to reduce market risk of new drugs for the potential drug interactions. We summarized these two kinds of endogenous biomarkers and their clinical application in this review.

**[Key words]** In vivo biomarkers, 4 $\beta$ -hydroxycholesterol, 6 $\beta$ -hydroxycortisol

随着精准医疗的提出, 药物治疗的个体差异受到越来越多的重视, 这要求在药物的研发及应用中密切关注患者药物代谢酶的活性及联合用药对酶活性的影响。CYP3A 酶参与临床约 50% 药物的代谢, 咪达唑仑、红霉素、氨苯砞、奎宁等典型的体外探针药物广泛应用于 CYP3A 酶活性评价及药物相互作用研究<sup>[1-4]</sup>。然而, 这需要受试者在口服或注射探针药物的同时监测血药浓度, 额外的非治疗作用给药和频繁的采血使得这一方法无法在小儿、老年、肿瘤等特殊患者中应用。CYP3A 酶参与机体内源性

物质胆固醇(cholesterol, C)和氢化可的松(cortisol, F)代谢生成 4 $\beta$ -羟基胆固醇(4 $\beta$ -hydroxycholesterol, 4 $\beta$ -OHC)和 6 $\beta$ -羟基氢化可的松(6 $\beta$ -hydroxycortisol, 6 $\beta$ -OHF), 二者均可作为 CYP3A 酶的活性标志物。由于内源性标志物检测具有较好的有效性、可行性和无创性, 近年广泛应用于 CYP3A 酶活性评价。本文对上述两种常用内源性标志物的相关研究和临床应用进行综述。

### 1 CYP3A 酶简介

CYP3A 酶参与机体内源性物质和外源性物质的生物转化, 在调节机体与外环境的相互作用以及保持机体内环境稳态中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。CYP3A 酶活性受多种因素影响, 例如遗传多态性、机体生理或病理状态以及合并用药情况, 尤以遗传多态性最为显著。CYP3A 酶有 3A4、3A5、3A7 和 3A43 4 个

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81573793)

**[作者简介]** 朱 桑, 硕士研究生. Tel: 15026976271; E-mail: zhusang1992@163.com

**[通讯作者]** 陶 霞, 教授, 博士生导师. 研究方向: 临床药理. E-mail: Taoxia2003@126.com

亚型<sup>[6]</sup>,成人 CYP3A 酶分别占肝脏和小肠总 P450 酶的 40% 和 80%,以 3A4 和 3A5 为主<sup>[7]</sup>。CYP3A 酶活性是 CYP3A 基因家族总体活性的体现,3A5 在亚洲人群中的突变率高于 3A4<sup>[8]</sup>,它的遗传多态性成为亚裔人群个体间药物代谢差异的重要影响因素。在中国人群中 CYP3A5\*3 突变频率较高,为 73%<sup>[9]</sup>,该位点的单核苷酸多态性(SNP)会导致剪接异常和蛋白截短,从而引起 CYP3A5 酶的多样性表达<sup>[10]</sup>,CYP3A5\*3 个体中 3A5 的表达量仅为野生型 CYP3A5\*1 个体的十分之一<sup>[11]</sup>。

## 2 4β-OHC 及其相关代谢物简介

4β-OHC 是胆固醇通过 CYP3A4 酶和 CYP3A5 酶催化生成的内源性氧化物(图 1),在血中以胆固醇酯形式存在,通过缓慢的 7α 羟基化反应进行消除,该指标不受肾排泄功能和体内胆固醇水平的影响<sup>[12-14]</sup>,因此在临床试验中常作为 CYP3A 酶内源性标志物评价酶活性<sup>[15]</sup>。同时,由胆固醇不经过 CYP3A 酶催化的氧化作用生成的 4α-羟基胆固醇,通常被作为校正参数对 4β-OHC 临床检测结果进行补充说明<sup>[16]</sup>。除此以外,血浆或血清中 4β-OHC 浓度 ( $C_{4\beta-OHC}$ ) 和 4β-羟基胆固醇/胆固醇比值 ( $R_{4\beta-OHC/C}$ )也是常用的评价指标<sup>[17]</sup>。

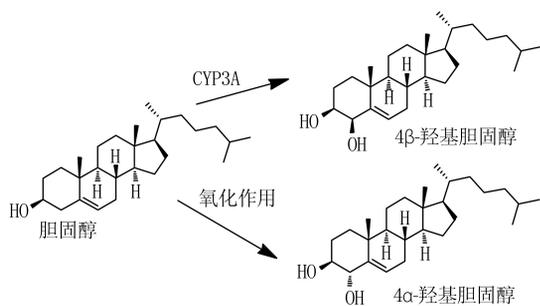


图 1 胆固醇和 4α/β-羟基胆固醇体内转化途径

与经典外源性探针药物 CYP3A 酶抑制剂咪达唑仑相比,4β-OHC 与咪达唑仑体内清除过程具有较好的相关性<sup>[17,18]</sup>,但其在体内的变化灵敏度较探针药物略弱<sup>[19]</sup>。4β-OHC 指示药物对酶诱导作用的灵敏度高于对酶抑制作用,例如不同强度的酶诱导药物作用 2 周后,4β-OHC 的含量均可检测到有意义的改变,但此种改变仅在强效酶抑制药物作用下才可发生。Kasichyanula 等<sup>[20]</sup>研究酮康唑及利福平对血浆 4β-OHC 含量的影响,结果发现停药 2 周后,酮康唑组 4β-OHC 含量降低后可回归基线值,而利福平组 4β-OHC 含量仍比基线值高 60%,该研究认为血浆 4β-OHC 含量降低 40% 可判断药物对

酶有抑制作用。由于 4β-OHC 半衰期较长,约 17 d<sup>[21]</sup>,即使给药 5 d 后能够发现 4β-OHC 水平明显上升,但较准确的 4β-OHC 的含量检测至少需要服药 2 周后进行,确保服用酶诱导剂或抑制剂后胆固醇和 4β-OHC 浓度已经达到新的平稳状态<sup>[14]</sup>。

## 3 6β-OHF 及其相关代谢物简介

氢化可的松在体内通过 CYP3A 酶介导发生羟基化反应生成 α/β 2 种构型的 6-羟基氢化可的松(图 2),由于氢化可的松及其羟基化代谢物主要以非结合形式通过肾脏排泄<sup>[22]</sup>,可以直接检测尿中 6β-OHF 与其原型氢化可的松进行分析。尿液中 6β-OHF 与氢化可的松的比值 ( $R_{6\beta-OHF/F}$ )在很多研究中应用于 CYP3A 酶活性评价,具有较好的临床意义<sup>[23]</sup>。除此以外,氢化可的松的生成清除率  $CL_{m(6\beta-OHF)}$ 亦可作为标志物评价 CYP3A 酶活性<sup>[22]</sup>,该指标在男性健康受试者中与咪达唑仑肾清除率有显著的相关性<sup>[24]</sup>。由于氢化可的松和可的松(cortisone E)可以通过 11β-羟固醇脱氢酶在体内相互转化,且不同个体间没有固定的转化比例,因此有学者<sup>[25]</sup>将二者纳入分析,认为整体清除率 [ $CL_{m(6\beta-OHF/6\beta-OHE)}$ ]较单独化合物的清除率更能反应体内 CYP3A 酶活性(表 1)。

有文献认为,尿液中  $C_{6\beta-OHF}$  的个体内、个体间波动大于血中  $C_{4\beta-OHC}$  和  $R_{4\beta-OHC/C}$ <sup>[17]</sup>,虽然其稳定性略差,但灵敏度较  $C_{4\beta-OHC}$  高。相对于  $R_{4\beta-OHC/C}$  而言,  $R_{6\beta-OHF/F}$  与其波动程度相近<sup>[26]</sup>,变化有昼夜节律<sup>[27]</sup>;个体内、个体间差异大;且与咪达唑仑肾清除率之间相关性较弱,因此其准确性尚存在争议<sup>[22,28]</sup>。由于  $R_{6\beta-OHF/F}$  为 6β-OHF 生成清除率与 F 肾清除率 [ $CL_{r(F)}$ ] 比值,当  $CL_{r(F)}$  个体间差异较大时,  $CL_{m(6\beta-OHF)}$  具有更高的准确性<sup>[29]</sup>,该指标个体内、个体间波动小,不存在昼夜规律<sup>[29]</sup>,且  $CL_{m(6\beta-OHF/6\beta-OHE)}$  较  $CL_{m(6\beta-OHF)}$  具有更高的灵敏度<sup>[25,30]</sup>。

## 4 CYP3A 酶活性内源性生物标志物的临床应用

目前,通过检测 4β-OHC 和 6β-OHF 及其相关评价指标反应 CYP3A 酶活性的变化已在临床药物研究中广泛应用,为个体化用药提供理论指导。

**4.1 阐明药物代谢个体间差异** CYP3A 酶多态性是造成药物代谢存在差异的主要原因,CYP3A5\*1 等位基因数量越多的个体 4β-OHC 水平更高<sup>[31]</sup>。但其无法解释药物个体间的差异可能是由体重、性别、肝肾功能不同造成,4β-OHC 的含量变化可以反映上述基本体征差异。例如,肥胖和代谢综合征患

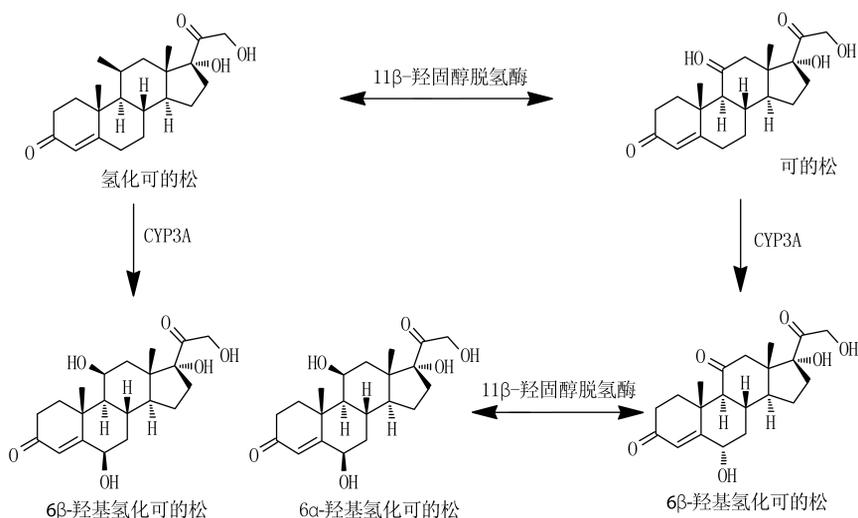


图2 可的松、氢化可的松和6α/β-羟基氢化可的松体内转化途径

表1 氢化可的松类生物标志物特点比较

特点	$R_{6\beta-OHF/F}$	$CL_m(6\beta-OHF)$	$CL_m(6\beta-OHF/6\beta-OHE)$
计算公式	$C_{6\beta-OHF}/C_F$	$X_{6\beta-OHF}/AUC_F$	$(X_{6\beta-OHF} + X_{6\beta-OHE})/(AUC_F + AUC_E)$
检测周期	短期	短期	短期
便利性	尿样	1个尿样加8~10个血样	1个尿样加8~10个血样
取样时间	晨尿或24h尿	一段时间尿液及尿液采集期间血样	一段时间尿液及尿液采集期间血样
昼夜规律	有	无	未知

注: X为尿液中化合物质量总和; AUC为尿液收集期内血中化合物药时曲线下面积

者体内4β-OHC明显降低<sup>[32]</sup>,其他研究同样提示体重与血浆中4β-OHC水平相关<sup>[33]</sup>。目前,性别对4β-OHC水平的影响方向仍有争议,最新研究表明女性体内 $R_{4\beta-OHC/C}$ 比男性低<sup>[34]</sup>。肝肾功能的改变同样影响CYP3A酶活性,非酒精性脂肪肝小鼠血浆4β-OHC水平较对照组降低37%<sup>[35]</sup>。肾脏是CYP3A酶表达最丰富的肝外脏器,终末期肾病患者移植术后体内硫酸吡嗪酚可能通过影响P450酶转录或翻译后修饰使CYP3A4活性显著升高<sup>[36,37]</sup>。

**4.2 评估药物相互作用** CYP3A酶标志物可以评价潜在的药物相互作用,发掘上市药物新的临床应用,降低新药上市风险。奈韦拉平临床上用于降低艾滋病的母婴传播风险,其血浆浓度每升高100 ng/ml, HIV-1突变风险增加3倍,而联用卡马西平可以通过诱导CYP3A酶活性加快奈韦拉平清除过程从而降低耐药突变风险<sup>[38]</sup>。产妇产后立即给予单剂量奈韦拉平和卡马西平,第二周的血浆 $R_{4\beta-OHC/C}$ 与第一周奈韦拉平血浆浓度呈负相关,CYP3A酶活性对奈韦拉平耐药性突变的影响具有统计学意义( $P=0.04; OR=0.1$ )<sup>[39]</sup>。

**4.3 预测药物体内代谢、疗效和不良反应** 内源性氢化可的松生物标志物在药物疗效和毒性反应预测

方面应用较广。研究表明氢化可的松及可的松的整体清除率与环孢素药动学过程具有显著相关性,该标志物能解释口服环孢素清除率个体间差异的74%<sup>[30]</sup>,通过研究 $CL_m(6\beta-OHF/6\beta-OHE)$ 与环孢素药动学的关系可以为移植患者提供个性化免疫治疗指导。癫痫患儿lg( $R_{6\beta-OHF/F}$ )与卡马西平血药浓度呈线性关系( $r=0.846$ ),不同临床疗效治疗组之间 $R_{6\beta-OHF/F}$ 有明显差异,表明6β-OHF可用于预测卡马西平血药浓度和疗效<sup>[40]</sup>。急性淋巴性白血病患者化疗前后 $R_{6\beta-OHF/F}$ 有差异,化疗前CYP3A酶活性明显高于正常儿童,化疗后酶活性显著降低<sup>[41]</sup>。文献报道,肿瘤患者尿中 $R_{6\beta-OHF/F}$ 与伊立替康清除过程具有相关性,可以作为标志物预测腹泻的发生<sup>[42]</sup>。

## 5 小结

由于CYP3A酶在药物代谢中占有的重要地位,内源性标志物在酶活性研究中具有较好的应用前景。与外源性探针药物相似,4β-OHC和6β-OHF作为内源性标志物,同样存在不同程度的个体内、个体间差异,因此对于酶活性的评价必须考察基线以及药物干预后的检测值。大多数研究认为6β-OHF稳定性较4β-OHC差,一方面检测尿液中的6β-

OHF 值没有考虑氢化可的松血浆蛋白结合率,另一方面尿液成分易受环境影响。另外,由于  $4\beta$ -OHC 和  $6\beta$ -OHC 类生物标志物均存在不同的评价方式,目前还没有任何研究确定哪种评价方式更优,因此,我们期待通过更多的临床研究,采用多个标志物的比较或联合使用来增加 CYP3A 酶活性评价的准确性,或者找出标志物各自的适用条件和最佳评价指标,为个体化用药提供理论指导。

### 【参考文献】

- [1] Thummel KE, Shen DD, Podoll TD, *et al.* Use of midazolam as a human cytochrome P450 3A probe: I. *In vitro-in vivo* correlations in liver transplant patients[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 271(1): 549-556.
- [2] 韩现芹,李健,王群. 用药动学方法研究甘草和连翘对牙鲈 CYP3A 活性的影响[C]. 第十二届中国科协年会论文集. 福州, 2010: 1-7.
- [3] De wildt SN, Berns MJ, Van den anker JN.  $^{13}C$ -erythromycin breath test as a noninvasive measure of CYP3A activity in newborn infants: a pilot study[J]. *Ther Drug Monit*, 2007, 29(2): 225-230.
- [4] Mirghani RA, Sayi J, Aklillu E, *et al.* CYP3A5 genotype has significant effect on quinine 3-hydroxylation in Tanzanians, who have lower total CYP3A activity than a Swedish population[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2006, 16(9): 637-645.
- [5] Shoun H, Fushinobu S. Physiological function, reaction mechanism, and structure of cytochrome P450nor[J]. *Seikagaku*, 2008, 80(6): 560-568.
- [6] Burk O, Wojnowski L. Cytochrome P450 3A and their regulation[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2004, 369(1): 105-124.
- [7] Paine MF, Hart HL, Ludington SS, *et al.* The human intestinal cytochrome P450 "pie"[J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(5): 880-886.
- [8] Akiyoshi T, Saito T, Murase S, *et al.* Comparison of the inhibitory profiles of itraconazole and cimetidine in cytochrome P450 3A4 genetic variants[J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(4): 724-728.
- [9] Hustert E, Haberl M, Burk O, *et al.* The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism[J]. *Pharmacogenetics*, 2001, 11(9): 773-779.
- [10] Kuehl P, Zhang J, Lin Y, *et al.* Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression[J]. *Nat Genet*, 2001, 27(4): 383-391.
- [11] Lin YS, Dowling AL, Quigley SD, *et al.* Co-regulation of CYP3A4 and CYP3A5 and contribution to hepatic and intestinal midazolam metabolism [J]. *Mol Pharmacol*, 2002, 62(1): 162-172.
- [12] Bodin K, Andersson U, Rystedt E, *et al.* Metabolism of 4 beta-hydroxycholesterol in humans[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(35): 31534-31540.
- [13] Hukkanen J, Puurunen J, Hyotylainen T, *et al.* The effect of atorvastatin treatment on serum oxysterol concentrations and cytochrome P450 3A4 activity[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(3): 473-479.
- [14] Yang Z, Rodrigues AD. Does the long plasma half-life of 4beta-hydroxycholesterol impact its utility as a cytochrome P450 3A (CYP3A) metric? [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(11): 1330-1338.
- [15] Diczfalusy U, Nylen H, Elander P, *et al.* 4beta-Hydroxycholesterol, an endogenous marker of CYP3A4/5 activity in humans[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 71(2): 183-189.
- [16] Goodenough AK, Onorato JM, Ouyang Z, *et al.* Quantification of 4-beta-hydroxycholesterol in human plasma using automated sample preparation and LC-ESI-MS/MS analysis[J]. *Chem Res Toxicol*, 2011, 24(9): 1575-1585.
- [17] Dutreix C, Lorenzo S, Wang Y. Comparison of two endogenous biomarkers of CYP3A4 activity in a drug-drug interaction study between midostaurin and rifampicin [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(8): 915-920.
- [18] Bjorkhem-bergman L, Backstrom T, Nylen H, *et al.* Comparison of endogenous 4beta-hydroxycholesterol with midazolam as markers for CYP3A4 induction by rifampicin[J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(8): 1488-1493.
- [19] Leil TA, Kasichayanula S, Boulton DW, *et al.* Evaluation of 4beta-Hydroxycholesterol as a Clinical Biomarker of CYP3A4 Drug Interactions Using a Bayesian Mechanism-Based Pharmacometric Model[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2014, 25(3): e120.
- [20] Kasichayanula S, Boulton DW, Luo WL, *et al.* Validation of 4beta-hydroxycholesterol and evaluation of other endogenous biomarkers for the assessment of CYP3A activity in healthy subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 78(5): 1122-1134.
- [21] Diczfalusy U, Kanebratt KP, Bredberg E, *et al.* 4beta-hydroxycholesterol as an endogenous marker for CYP3A4/5 activity. Stability and half-life of elimination after induction with rifampicin [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 67(1): 38-43.
- [22] Furuta T, Suzuki A, Mori C, *et al.* Evidence for the validity of cortisol 6 beta-hydroxylation clearance as a new index for *in vivo* cytochrome P450 3A phenotyping in humans [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(11): 1283-1287.
- [23] Shibata S, Takahashi H, Ono N, *et al.* Longitudinal monitoring of CYP3A activity in patients receiving 3 cycles of itraconazole pulse therapy for onychomycosis [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2014, 39(2): 181-185.
- [24] Hu ZY, Zhao YS, Wu D, *et al.* Endogenous cortisol 6 beta-hydroxylation clearance is not an accurate probe for overall cytochrome P450 3A phenotyping in humans[J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 408(1-2): 92-97.

- 物科学, 2013, 42(4): 288-292.
- [3] 耿欣. 红景天抗疲劳作用研究进展[J]. 中医药学报, 2011, 39(3): 95-97.
- [4] 龚梦鹃, 王立为, 刘新民. 大小鼠游泳实验方法的研究概况[J]. 中国比较医学杂志, 2005, 15(5): 311-314.
- [5] 官遵. 运动中能量供应的基本理论[J]. 甘肃科技, 2013, 29(2): 81-83.
- [6] Xu C, Lv J, Lo YM, *et al.* Effects of oat  $\beta$ -glucan on endurance exercise and its anti-fatigue properties in trained rats [J]. Carbohydr Polym, 2013, 92(2): 1159-1165.
- [7] 张宇, 衣雪洁, 王宝明. 优秀单板 U 型场地滑雪运动员不同训练期部分生理生化指标监测分析[J]. 中国运动医学杂志, 2012, 31(1): 62-65.
- [8] Dolny DG, Lemon PW. Effect of ambient temperature on protein breakdown during prolonged exercise [J]. Physiology, 1989, 64: 550-555.
- [9] 辛甜, 储智勇, 栾洁, 等. 铁皮石斛胚状体对大鼠抗疲劳能力的影响[J]. 药学实践杂志, 2011, 29(1): 21-23.
- [收稿日期] 2015-02-27 [修回日期] 2015-12-24  
[本文编辑] 顾文华

(上接第 388 页)

- [25] Peng CC, Templeton I, Thummel KE, *et al.* Evaluation of 6beta-hydroxycortisol, 6beta-hydroxycortisone, and a combination of the two as endogenous probes for inhibition of CYP3A4 *in vivo* [J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89(6): 888-895.
- [26] Marde Arrhen Y, Nysten H, Lovgren-sandblom A, *et al.* A comparison of 4beta-hydroxycholesterol; cholesterol and 6beta-hydroxycortisol; cortisol as markers of CYP3A4 induction [J]. Br J Clin Pharmacol, 2013, 75(6): 1536-1540.
- [27] Ohno M, Yamaguchi I, Ito T, *et al.* Circadian variation of the urinary 6beta-hydroxycortisol to cortisol ratio that would reflect hepatic CYP3A activity [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2000, 55(11-12): 861-865.
- [28] Fleishaker JC, Pearson PG, Wienkers LC, *et al.* Biotransformation of tirilazad in human; 2. Effect of ketoconazole on tirilazad clearance and oral bioavailability [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1996, 277(2): 991-998.
- [29] Shibasaki H, Hosoda K, Goto M, *et al.* Intraindividual and interindividual variabilities in endogenous cortisol 6beta-hydroxylation clearance as an index for *in vivo* CYP3A phenotyping in humans [J]. Drug Metab Dispos, 2013, 41(2): 475-479.
- [30] Luo X, Zheng L, Cai N, *et al.* Evaluation of 6beta-hydroxycortisol and 6beta-hydroxycortisone as biomarkers for cytochrome P450 3A activity: insight into their predictive value for estimating oral immunosuppressant metabolism [J]. J Pharm Sci, 2015, 104(10): 3578-3586.
- [31] Diczfalusy U, Miura J, Roh HK, *et al.* 4Beta-hydroxycholesterol is a new endogenous CYP3A marker; relationship to CYP3A5 genotype, quinine 3-hydroxylation and sex in Koreans, Swedes and Tanzanians [J]. Pharmacogenet Genomics, 2008, 18(3): 201-208.
- [32] Tremblay-franco M, Zerbinati C, Pacelli A, *et al.* Effect of obesity and metabolic syndrome on plasma oxysterols and fatty acids in human [J]. Steroids, 2015, 99(Pt B): 287-292.
- [33] Mannheimer B, Wagner H, Ostenson CG, *et al.* No impact of vitamin D on the CYP3A biomarker 4beta-hydroxycholesterol in patients with abnormal glucose regulation [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0121984.
- [34] Woolsey SJ, Beaton MD, Choi YH, *et al.* Relationships between endogenous plasma biomarkers of constitutive CYP3A activity with single time-point oral midazolam microdose phenotype in healthy subjects [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2016, 118(4): 284-291.
- [35] Woolsey SJ, Mansell SE, Kim RB, *et al.* CYP3A activity and expression in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Drug Metab Dispos, 2015, 43(10): 1484-1490.
- [36] Suzuki Y, Itoh H, Sato F, *et al.* Significant increase in plasma 4beta-hydroxycholesterol concentration in patients after kidney transplantation [J]. J Lipid Res, 2013, 54(9): 2568-2572.
- [37] Suzuki Y, Itoh H, Fujioka T, *et al.* Association of plasma concentration of 4beta-hydroxycholesterol with CYP3A5 polymorphism and plasma concentration of indoxyl sulfate in stable kidney transplant recipients [J]. Drug Metab Dispos, 2014, 42(1): 105-110.
- [38] Muro EP, Fillekes Q, Kisanga ER, *et al.* Intrapartum single-dose carbamazepine reduces nevirapine levels faster and may decrease resistance after a single dose of nevirapine for perinatal HIV prevention [J]. J Acquir Immune Defic Syndr (1999), 2012, 59(3): 266-273.
- [39] Baranyai D, Muro E, Godtel-armbrust U, *et al.* Reduction of nevirapine-driven HIV mutations by carbamazepine is modulated by CYP3A activity [J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(7): 1933-1937.
- [40] 卜书红, 张健, 陆晓彤, 等. 儿童癫痫患者 CYP 酶活性与血清卡马西平浓度和临床疗效的相关性分析 [J]. 医药导报, 2010, 29(4): 430-432.
- [41] 张健, 唐跃年, 刘海涛, 等. 急性淋巴细胞性白血病患者化疗前后 CYP3A 酶活性研究 [J]. 中国药师, 2007, 10(2): 110-112.
- [42] Rouits E, Charasson V, Petain A, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacogenetic determinants of the activity and toxicity of irinotecan in metastatic colorectal cancer patients [J]. Br J Cancer, 2008, 99(8): 1239-1245.
- [收稿日期] 2015-12-30 [修回日期] 2016-03-15  
[本文编辑] 顾文华