

· 综述 ·

CYP2C19 基因多态性对药物代谢影响的研究进展

彭 净^{1,2}, 刘 卫¹ (1. 解放军 88 医院, 山东 泰安 271000; 2. 济宁医学院附属医院, 山东 济宁 272000)

[摘要] 药物代谢和相互作用的差异与 CYP 的单核苷酸基因多态性有关。综述 CYP2C19 基因多态性对质子泵抑制剂、抗真菌药伏立康唑、抗血小板药氯吡格雷的代谢和药物相互作用的影响, 以期为个体化用药提供参考。

[关键词] CYP2C19; 基因多态性; 质子泵抑制剂; 伏立康唑; 氯吡格雷

[中图分类号] R333.6 [文献标志码] A [文章编号] 1006-0111(2015)06-0508-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.06.008

Research progress in the effect of CYP2C19 gene polymorphisms on drug metabolism

PENG Jing^{1,2}, LIU Wei¹ (1. No. 88 Hospital of PLA, Taian 271000, China; 2. Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China)

[Abstract] Drug metabolism and drug-drug interactions were associated with the single nucleotide polymorphisms of CYP. The relationship between CYP2C19 polymorphisms and metabolism as well as interactions of proton pump inhibitors, voriconazole and clopidogrel were reviewed to provide evidence for personalized medication.

[Key words] CYP2C19; polymorphism; proton pump inhibitor; voriconazole; clopidogrel

随着药物基因组学的发展, 人们对药物代谢酶的研究逐渐深入。CYP2C19 作为细胞色素 P450 (CYP450) 超家族中的一员, 参与了多种药物的代谢。因表达 CYP2C19 的基因具有单核苷酸多态性, 导致了相关药物体内代谢和相互作用的差异。本文综述 CYP2C19 基因多态性对药物代谢和药物相互作用的影响, 为个体化用药提供参考。

1 CYP2C19 的研究历史

CYP2C19 作为 S-美芬妥英的羟化酶于 1993 年由 Wrighton 等从肝脏中分离获取。该酶的分布具有较强的器官特异性, 对中国汉族人群 11 种器官(肝、胃、食管、胰、肠、肺、乳腺、宫颈、卵巢、脑及肾)中 CYP2C19 mRNA 分布的研究表明^[1], CYP2C19 mRNA 主要在肝脏中表达, 在十二指肠中也有少量表达。CYP2C19 存在于肝微粒体中, 由 490 个氨基酸组成^[2]。Blaisdell 等^[3]发现 CYP2C19 基因至少存在涉及 18 个等位基因的 14 种突变, 包括

CYP2C19 * 1A、2C19 * 1B、2C19 * 2A、2C19 * 2B、2C19 * 3、2C19 * 4、2C19 * 5A、2C19 * 5B、2C19 * 6、2C19 * 7、2C19 * 8、2C19 * 9、2C19 * 10、2C19 * 11、2C19 * 12、2C19 * 13、2C19 * 14 和 2C19 * 15。最近又发现了 CYP2C19 * 17 突变^[4]。在中国人群中, CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 等位基因表现为弱代谢, 有超过 99% 的弱代谢者携带这种突变基因^[5]; CYP2C19 * 17 的突变率约为 7%, 表现为超强代谢; 其他等位基因发生突变的概率很小。

CYP2C19 * 1 为野生型基因, 表达的酶有催化活性, 其余突变型表达的酶无催化活性或有超强催化活性。CYP2C19 * 2 的突变机制是由于第五外显子发生 G681A 突变, 转录时丢失了一段包含限制性内切酶位点的碱基对片段, 导致无活性酶的表达。CYP2C19 * 3 是第四外显子发生 G636A 突变, 使本来为色氨酸的密码子变成终止密码子, 使酶蛋白合成提前终止, 酶蛋白因缺乏底物结合区而无活性。野生型纯合子(wt/wt)基因表达正常酶蛋白, 是 S-美芬妥英的强代谢型(extensive metabolizer, EM), CYP2C19 * 2 或 * 3 的突变纯合子(mut/mut)基因表达异常酶蛋白, 是 S-美芬妥英的弱代谢型(poor metabolizer, PM)。杂合子(wt/mut)由于携带一份正常等位基因, 酶蛋白仍可表达, 表现为中间代谢

[基金项目] 山东省药学会奥赛康中青年临床药师资助项目(No. sdpa-ask-2013-02)

[作者简介] 彭 净, 硕士研究生, E-mail: pengjinghe2008@163.com

[通讯作者] 刘 卫, 主任药师, 研究方向: 临床药理学和药理学, E-mail: liutrunk@163.com

型(intermediate metabolizer, IM)。CYP2C19 * 2 和 2C19 * 3 基因型分布存在明显的种族差异,在白种人为 3%~5%^[6],黄种人(中国人和日本人)为 14%~20%,美国黑人平均为 18.5%^[7]。

2006 年,Sim 等^[4]对 CYP2C19 酶的 5' 启动子区域进行测序,发现了另外的单核苷酸多态性(C806T),将其命名为 CYP2C19 * 17。在大鼠上进一步研究发现,该位点的突变可使 CYP2C19 基因转录增多,促进 CYP2C19 的酶含量,表现为 CYP2C19 酶活性增强,使 CYP2C19 酶对作用底物的代谢加速。所以,CYP2C19 * 17 是超强代谢型,其在高加索人群中的突变率为 18%。

2 CYP2C19 基因多态性与药物代谢

2.1 经由 CYP2C19 代谢的药物

全部或部分经 CYP2C19 代谢的药物有:奥美拉唑、泮托拉唑、拉索拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑、苯巴比妥、地西洋、氟硝西洋、海索比妥、普罗米那、丙咪嗪、西酞普兰、氟西汀、阿米替林、氯米帕明、曲米帕明、舍曲林、苯妥英钠、伏立康唑、右旋华法林、奈非那韦、西洛他唑、氯吡格雷、环磷酰胺、异环磷酰胺、甲苯磺丁脲等。

2.2 CYP2C19 基因多态性与药物代谢的关系

2.2.1 CYP2C19 基因多态性与质子泵抑制剂

多数质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)主要通过 CYP2C19 代谢。研究发现^[8],健康志愿者的药动学参数与 CYP2C19 的基因多态性有相关性,CYP2C19 * 2 或 * 3 是兰索拉唑药动学参数的决定性因素之一。常用的幽门螺杆菌根除治疗方案为 PPI 联合阿莫西林和克拉霉素,或者再加一个铋剂。姜英杰等^[9]对幽门螺杆菌阳性的慢性胃炎患者分别实施奥美拉唑和雷贝拉唑联合阿莫西林和克拉霉素治疗,发现奥美拉唑组 CYP2C19 的 PM 与 EM 之间治疗效果有显著性差异,PM 患者用奥美拉唑后治疗效果优于 EM,此结果被认为是由于 PM 患者体内存在较高水平的药物浓度引起的。但雷贝拉唑治疗组不受 CYP2C19 基因型的影响,原因是雷贝拉唑仅部分经 CYP2C19 代谢。最近国外也有报道^[9,10]表明,CYP2C19 基因型与奥美拉唑联合阿莫西林和克拉霉素治疗幽门螺杆菌效果具有相关性,且对于 CYP2C19 的 EM 患者,即使序贯提高奥美拉唑剂量及抗生素剂量也基本无效。

另有研究^[12]发现,CYP2C19 基因多态性与 PPI 引起的上呼吸道不良反应有关。患有哮喘的儿童在给予兰索拉唑治疗时,发生上呼吸道感染与咽喉疼痛的概率与 CYP2C19 * 2、* 3、* 8 及 * 9 的突变型

等位基因具有相关性。因此,研究者建议 PM 人群使用兰索拉唑时应减少剂量。

2.2.2 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷

经 CYP2C19 代谢的药物中研究最多的是抗血小板药氯吡格雷的疗效与 CYP2C19 基因多态性的关系。氯吡格雷在 1997 年被美国 FDA 认证为卒中、心肌梗死、外周动脉疾病的二级预防用药,是经皮冠脉介入手术及急性冠脉综合征患者的主要治疗药物之一。但是,不同个体对氯吡格雷的反应性存在差异,4%~30% 的患者达不到预期的抗血小板效果,即应用氯吡格雷后,血小板反应性仍然较高,将这种血小板对氯吡格雷呈现无反应或反应性降低的现象称为氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance, CR)。CR 患者发生心血管不良事件的概率相对较高。原因在于,氯吡格雷是前体药物,本身不具备抗血小板活性,需在体内经过 CYP2C19 转化为活性产物才能发挥作用。CYP2C19 的 PM 人群代谢氯吡格雷的能力较差,抗血小板活性代谢产物较少,不能充分发挥抗血小板作用,所以,这些患者更容易出现血栓。目前认为 CYP2C19 * 2、* 3 等位基因与 CR 有关^[13],携带 CYP2C19 野生基因型(* 1/* 1)的患者服用氯吡格雷后能够较好地抑制血小板活性,携带无功能基因型(* 2 或 * 3)的患者更容易出现 CR。最近有学者发现^[14],冠脉综合征患者及稳定性心绞痛的患者中,CYP2C19 基因缺失携带者的血小板平均活性均较高,并通过多元 COX 危险性分析发现,CYP2C19 基因型的缺失是不良心血管事件的独立危险因素。相反,CYP2C19 * 17 的变异型能促进氯吡格雷代谢^[15],与野生型相比,携带 CYP2C19 * 17 突变基因的人群在应用氯吡格雷后,心血管事件的相对危险度降低了 18%,出血事件增加了 20%。

2.2.3 CYP2C19 基因多态性与抗癫痫药

在丙戊酸钠(VPA)和氯巴占(CLB)基础上联合司替戊醇(STP)可有效治疗严重的婴幼儿肌阵挛性癫痫(Dravet 综合征)。STP 是 CYP2C19 酶抑制剂,能增加 CLB 和 VPA 的血药浓度,可以作为增效剂使用^[16]。最近的一项研究^[17]通过检测 VPA、CLB 及其活性代谢物 N-CLB 的血药浓度,发现 CYP2C19 的 PM 患者即使不联合 STP,受试者 N-CLB 浓度/CLB 浓度(剂量)比仍然较之 CYP2C19 的 EM 患者有明显升高,说明 VPA 和 CLB 的疗效与 CYP2C19 基因多态性有关。

2.2.4 CYP2C19 基因多态性与抗抑郁药

抗抑郁药多由 CYP2C19 代谢,有研究^[18]证明阿米替林的药-时曲线下面积在 PM 者明显高于 EM 者。研究

者发现,虽然 CYP1A2、CYP3A4 和 CYP2C9 等均参与阿米替林的代谢,但主要由 CYP2C19 催化脱甲基而代谢。三环类抗抑郁药主要经 CYP2C19 代谢,这类药物临床治疗范围较窄,有报道建议服用该类药物的个体应进行 CYP2C19 基因型的检测。

2.2.5 CYP2C19 基因多态性与伏立康唑 用荟萃(Meta)分析^[19]发现,伏立康唑的药动学过程与 CYP2C19 基因多态性有关。3 种基因型对伏立康唑的药-时曲线下面积及血浆半衰期($t_{1/2}$)有显著影响。PM 组的 AUC 和 $t_{1/2}$ 值均大于 EM 基因型组,EM 人群的血浆清除率明显高于 PM 基因型组。研究结果提示,PM 基因型人群在服用伏立康唑时,出现视觉异常、肝功能异常等不良反应的概率更大。另一项研究^[20]显示,体内伏立康唑血药浓度较高时,患者更容易产生幻觉,但与药物的肝毒性或光致敏性无关。

2.2.6 CYP2C19 基因多态性与其他药物 抗肿瘤药物环磷酰胺与异环磷酰胺必须经 CYP2C19 酶 4 位羟基化后才具有活性。当环磷酰胺药物剂量 $<1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ 时,主要经 CYP2C19 代谢,PM 患者的药物清除率显著降低。

有研究表明,CYP2C19 基因多态性是影响阿托西汀血药浓度的重要因素^[21]。在墨西哥人群中,相对于 CYP2C9 及载脂蛋白 E(APOE),CYP2C19 酶更多参与了醋酸香豆素的代谢,除了考虑年龄因素外,在给予醋酸香豆素治疗前,进行 CYP2C19 基因多态性的检测,可能会提高抗凝的安全性^[22]。

2.3 由 CYP2C19 介导的药物相互作用 奥美拉唑和氯吡格雷均经 CYP2C19 代谢,且奥美拉唑对 CYP2C19 酶具有抑制作用。因此,理论上奥美拉唑与氯吡格雷的联用会导致氯吡格雷体内的有效代谢物含量降低,从而影响疗效。有关研究显示,行冠状动脉支架植入术并长期接受氯吡格雷治疗的患者,同时服用奥美拉唑、泮托拉唑或埃索美拉唑,奥美拉唑会显著减低氯吡格雷的抗血小板活性,但泮托拉唑或埃索美拉唑则不会^[23]。研究还发现^[24],心肌梗死或支架植入术的患者应单独使用氯吡格雷,若合用 PPI,患者二次入院的风险将增加。但这种风险似乎并不影响治疗结果,有证据表明,合用 PPI 并不是氯吡格雷引起不良临床结果的独立危险因素。另一项临床试验也认为,不论合用奥美拉唑或单用氯吡格雷,患者心源性猝死及心肌梗死的发生率并无显著性差异。

值得一提的是,CYP2C19 和其他肝药酶一样,也会受到肝酶诱导剂的影响而改变活性。例如,吸

烟能增强 CYP2C19 的活性,所以,服用氯吡格雷的患者如果不能戒烟,便容易有出血倾向。同样,长期使用巴比妥类药物的癫痫患者,如果使用常规剂量的氯吡格雷,也可能导致出血。

因为奥美拉唑和伏立康唑都经 CYP2C19 代谢,且奥美拉唑作为 CYP2C19 的抑制剂,同时应用这 2 种药物可能产生相互作用。在国内就有因伏立康唑与奥美拉唑合用导致肌病及肝功能恶化的报道^[25]。国外也有伏立康唑与 CYP2C19 酶诱导剂合用导致伏立康唑血药浓度明显降低的报道^[26]。

如果把基因多态性因素考虑在内,发现 CYP2C19 * 2 * 2 携带者合用氯吡格雷和 PPI 后临床不良结果增加^[27]。研究者收集了 3 670 名心肌梗死患者的临床数据,以住院期间病死率、再梗死发生率、脑卒中发生率、主要出血事件以及 1 年期病死率、心肌梗死或脑卒中发生率作为指标,发现在不考虑基因型时,PPI 的使用不会增加临床不良结果的发生率。在随访 1 年后,CYP2C19 * 2 * 2 携带者在合用 PPI 时,会增加临床不良结果的发生率。另一项研究也发现^[28],单用氯吡格雷时,EM 人群中没有 CR,而 PM 人群的 CR 率为 33%。联用 PPI 后,虽然 EM 者也会发生 CR,但只有 7%,而在 PM 人群则达到 38%;所以,PPI 与氯吡格雷的联用对于 EM 人群问题不大,而对 PM 者则需慎重。

还有研究发现^[29],对 CYP2C19 * 2 * 2 的患者即使提高氯吡格雷的负荷剂量也无法获得理想的治疗效果,因为氯吡格雷有明显的基因-剂量效应:给予患者 300 mg 氯吡格雷负荷剂量后,* 1 * 1 患者的血小板聚集明显降低,* 2 * 2 携带者的血小板聚集降低相对较小;当氯吡格雷剂量提高到 900 mg 时,* 1 * 1 和 * 1 * 2 携带者的血小板聚集率会进一步降低,而 * 2 * 2 携带者没有。此时,PM 患者就需要换用其他药物治疗,比如替格瑞洛或普拉格雷,有研究^[30,31]证明这 2 种药与 CYP2C19 基因型无关。

综上所述,CYP2C19 存在 14 种基因突变,但是常见的检测也仅见于 * 2、* 3、* 17。传统的检测方法价格昂贵、操作烦琐,限制了相关技术在临床的应用。最近, Erlinge^[32]报道了“Nanosphere Verigene[®]系统”,这是一种新型的床边即时基因检测系统,可在 3 h 内同时完成 CYP2C19 的 11 种突变体的检测,且准确率较高。期待发明操作更简便的检测方法,推动对 CYP2C19 各种突变体的深入研究及临床应用。

【参考文献】

[1] 吴敏良,吴晓虹,陈枢青. 细胞色素 P450C19 在中国汉族人

- 群不同组织中的分布差异研究[J]. 中国药学杂志, 2005, 40(3):215-218.
- [2] Bertilsson L, Lou YC, Du YU, *et al.* Pronounced difference between native Chinese and Swedish populations in the polymorphichydroxylation of debrisoquin and S-mephenytoin[J]. Clin Pharmacol Ther, 1992, 51(4):388-397.
- [3] Blaisdell J, Mohrenweiser H, Jackson J, *et al.* Identification and functional characterization of new potentially defective alleles of human CYP2C19[J]. Pharmacogenetics, 2002, 12(9):703-711.
- [4] Sim SC, Risinger C, Dahl ML, *et al.* A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants[J]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 79(1):103-113.
- [5] Xie HG, Huang SL, Xu ZH, *et al.* Evidence for the effect of gender on activity of S-mephenytoin in a Chinese population[J]. Pharmacogenetics, 1997, 7(2):115-119.
- [6] Wedlund PJ, Aslanian WS, McAllister CB, *et al.* Mephenytoin hydroxylation deficiency in caucasians: frequency of a new oxidative drug metabolism polymorphism [J]. Clin Pharmacol Ther, 1984, 36(6):773-780.
- [7] Jacquhnes SM, PhamIJ DB, John WF. Determination of CYP2C19 phenotype in black Americans with homeprazole: correlation with genotype [J]. Clin Pharmacol Ther, 1996, 60(2):138-144.
- [8] Zhang YX, Wei SJ, Yang XY, *et al.* Effects of genetic polymorphisms of CYP2C19 * 2/* 3 and MDR1 C3435T on the pharmacokinetics of lansoprazole in healthy Chinese subjects [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2014, 52(10):850-855.
- [9] 姜英杰, 李瑜元, 聂玉强, 等. 雷贝拉唑根除幽门螺杆菌疗效及其与 CYP2C19 基因多态性的关系[J]. 广州医学院学报, 2004, 32(3): 22-25.
- [10] Sezgin O, Barlas IO, Ucbilek E, *et al.* Modified sequential *Helicobacter pylori* eradication therapy using high dose omeprazole and amoxicillin in the initial phase in the extensive metaboliser Turkish patients for CYP2C19 polymorphism is ineffective[J]. Acta Gastroenterol Belg, 2014, 77(1):3-7.
- [11] Lee JY, Kim N, Kim MS, *et al.* Factors affecting first-line triple therapy of *Helicobacter pylori* including CYP2C19 genotype and antibiotic resistance[J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(6): 1235-1243.
- [12] John J, Lima, Jason EL, *et al.* Association of CYP2C19 polymorphisms and lansoprazole-associated respiratory adverse effects in children[J]. Pediatrics, 2013, 163(3):686-691.
- [13] Varenhorst C, James S, Erlinge D, *et al.* Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not rasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease[J]. Eur Heart J, 2009, 30(14):1744-1752.
- [14] Arima Y, Hokimoto S, Akasaka T, *et al.* Comparison of the effect of CYP2C19 polymorphism on clinical outcome between acute coronary syndrome and stable angina [J]. J Cardiol, 2015, 65(6):494-500.
- [15] 谢 婧, 杨莉萍, 刘 瑶, 等. CYP2C19 * 17 基因对氯吡格雷临床疗效影响的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2012, 23(28): 2618-2621.
- [16] Crepeau AZ, Moseley BD, Wirrell EC. Specific safety and tolerability considerations in the use of anticonvulsant medications in children[J]. Drug Health Patient Saf, 2012, 4: 39-54.
- [17] Kouga T, Shimbo H, Iai M, *et al.* Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in Japanese cases of Dravet syndrome[J]. Brain Dev, 2015, 37(2):243-249.
- [18] de Leon J. The crucial role of the therapeutic window in understanding the clinical relevance of the poor versus the ultrarapid metabolizer phenotypes in subjects taking drugs metabolized by CYP2D6 or CYP2C19[J]. Clin Psychopharm, 2007, 27(3):241-245.
- [19] 王璵珺, 唐惠林, 段京莉. CYP2C19 基因多态性对伏立康唑药代动力学影响的系统评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 29(8):607-611.
- [20] Zonios D, Yamazaki H, Murayama N, *et al.* Voriconazole metabolism, toxicity and the effect of cytochrome P450 2C19 genotype [J]. J Infect Dis, 2014, 209(12):1941-1948.
- [21] Choi CI, Bae JW, Lee YJ, *et al.* Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on atomoxetine pharmacokinetics [J]. J Clin Psychopharmacol, 2014, 34(1):139-142.
- [22] Nastasi-Catanese JA, Padilla-Gutiérrez JR, Valle Y, *et al.* Genetic contribution of CYP2C9, CYP2C19, and APOE variants in acenocoumarol response[J]. Genet Mol Res, 2013, 12(4):4413-4421.
- [23] Sibbing D, Morath T, Stegherr J, *et al.* Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel [J]. Thromb Haemost, 2009, 101(4):714-719.
- [24] Stockl KM, Le L, Zakharyan A, *et al.* Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor[J]. Arch Intern Med, 2010, 170(8):704-710.
- [25] 曲彩红, 黎小妍. 伏立康唑与奥美拉唑可能的不良相互作用致肌病及肝功能恶化[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(6): 374-377.
- [26] Kim DY, Park HJ, Lee YJ. Factors affecting voriconazole plasma concentrations in patients with invasive fungal infections[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2014, 52(3):209-216.
- [27] Simon T, Steg PG, Gilard M, *et al.* Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P4502C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French registry of acute st-elevation and non-st-elevation myocardial infarction (FAST-MI) registry[J]. Circulation, 2011, 123(5):474-482.
- [28] Furuta T, Iwaki T, Umemura K. Influences of different proton pump inhibitors on the antiplatelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes[J]. Br J Clin Pharmacol, 2010, 70(3):383-392.
- [29] Collet JP, Hulot JS, Anzaha G, *et al.* High doses of clopidogrel to overcome genetic resistance: the randomized cross-

- over CLOVIS-2 (clopidogrel and response variability investigation study 2) [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(4):392-402.
- [30] Wallentin L, James S, Storey RF, *et al*. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9749):1320-1328.
- [31] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, *et al*. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes [J]. *Circulation*, 2009, 119(9):2553-2560.
- [32] Erlinge D, James S, Duvvuru S, *et al*. Clopidogrel metaboliser status based on point-of-care CYP2C19 genetic testing in patients with coronary artery disease [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(5):943-950.
- [收稿日期] 2014-05-16 [修回日期] 2015-01-20
[本文编辑] 李睿旻
-
- (上接第 497 页)
- [15] Mohammad RM, Wu J, Azmi AS, *et al*. An MDM2 antagonist (MI-319) restores p53 functions and increases the life span of orally treated follicular lymphoma bearing animals [J]. *Mol Cancer*, 2009, 8: 115.
- [16] Andrea GC. Protein-protein interfaces: mimics and inhibitors [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2001, 5:654-659.
- [17] Arkin MR and Wells JA. Small-molecule inhibitors of protein-protein interactions: progressing towards the dream [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(4): 301-317.
- [18] Pazgier M, Liu M, Zou G, *et al*. Structural basis for high-affinity peptide inhibition of p53 interactions with MDM2 and MDMX [J]. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 2009, 106(12): 4665-4670.
- [19] Chang YS, Graves B, Guerlavais V, *et al*. Stapled alpha-helical peptide drug development: a potent dual inhibitor of MDM2 and MDMX for p53-dependent cancer therapy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(36): E3445-E3454.
- [20] Li C, Pazgier M, Liu M, *et al*. Apamin as a template for structure-based rational design of potent peptide activators of p53 [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2009, 48(46): 8712-8715.
- [21] Li C, Zhan C, Zhao L, *et al*. Functional consequences of retro-inverso isomerization of a miniature protein inhibitor of the p53-MDM2 interaction [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(14): 4045-4050.
- [22] Hu Y, Li X, Sebti SM, *et al*. Design and synthesis of peptides: a new class of peptide mimics [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(5): 1469-1471.
- [23] Noguchi T, Oishi S, Honda K, *et al*. Affinity-based screening of MDM2/MDMX-p53 interaction inhibitors by chemical array: identification of novel peptidic inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(13): 3802-3805.
- [24] Duncan SJ, Gruschow S, Williams DH, *et al*. Isolation and structure elucidation of chlorofusin, a novel P53-MDM2 antagonist from a *Fusarium sp* [J]. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 554-560.
- [25] Lee SY and Boger DL. Synthesis of the chlorofusin cyclic peptide [J]. *Tetrahedron*, 2009, 65(16): 3281-3284.
- [26] Sakurai K and Kahne D. Design and synthesis of functionalized trisaccharides as P53-peptide mimics [J]. *Tetrahedron Lett*, 2010, 51(29): 3724-3727.
- [27] Phan J, Li Z, Kasprzak A, *et al*. Structure-based design of high affinity peptides inhibiting the interaction of p53 with MDM2 and MDMX [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(3): 2174-2183.
- [28] Liu M, Pazgier M, Li C, *et al*. A left-handed solution to peptide inhibition of the P53-MDM2 interaction [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2010, 49(21): 3649-3652.
- [29] Li C, Pazgier M, Li J, *et al*. Limitations of peptide retro-inverso isomerization in molecular mimicry [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(25): 19572-19581.
- [30] Harker EA and Schepartz A. Cell-permeable beta-peptide inhibitors of p53/hDM2 complexation [J]. *Chembiochem*, 2009, 10(6): 990-993.
- [31] Hintersteiner M, Kimmerlin T, Garavel G, *et al*. A highly potent and cellularly active beta-peptidic inhibitor of the p53/hDM2 interaction [J]. *Chembiochem*, 2009, 10(6): 994-998.
- [32] Yamada S, Kanno H and Kawahara N. Trans-membrane peptide therapy for malignant glioma by use of a peptide derived from the MDM2 binding site of p53 [J]. *J Neurooncol*, 2012, 109(1): 7-14.
- [33] Li C, Shen J, Wei X, *et al*. Targeted delivery of a novel palmitylated D-peptide for antiglioblastoma molecular therapy [J]. *J Drug Target*, 2012, 20(3): 264-271.
- [34] Jeong WJ, Lee MS and Lim YB. Helix stabilized, thermo-stable, and protease-resistant self-assembled peptide nanostructures as potential inhibitors of protein-protein interactions [J]. *Biomacromolecules*, 2013, 14(8): 2684-2689.
- [35] Muppidi A, Wang Z, Li X, *et al*. Achieving cell penetration with distance-matching cysteine cross-linkers: a facile route to cell-permeable peptide dual inhibitors of Mdm2/MDMX [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2011, 47(33): 9396-9398.
- [36] Muppidi A, Li X, Chen J, *et al*. Conjugation of spermine enhances cellular uptake of the stapled peptide-based inhibitors of p53-Mdm2 interaction [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(24): 7412-7415.
- [37] Madden MM, Muppidi A, Li Z, *et al*. Synthesis of cell-permeable stapled peptide dual inhibitors of the p53-Mdm2/MDMX interactions via photoinduced cycloaddition [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(5): 1472-1476.
- [收稿日期] 2013-11-25 [修回日期] 2014-03-31
[本文编辑] 李睿旻