

肝癌靶点的筛选与验证

王丽萍, 田振波, 唐旭清

(江南大学理学院, 无锡 214122)

摘要: 肝癌是临床上具有高致死率的常见恶性肿瘤之一, 发现新靶点、开发新药对于疾病的治疗至关重要。本文从生物功能和网络的角度分析了与肝癌发生、发展相关的差异表达基因, 旨在筛选出肝癌早期诊断的分子标志物和免疫治疗靶点。首先对两组肝癌相关基因表达数据进行差异表达筛选; 然后通过 GO (Gene ontology) 功能和 KEGG (The kyoto encyclopedia of genes and genomes) 通路分析, 得到同时在主要功能和信号通路上显著富集的 128 个目标基因; 最后通过基因调控网络探讨目标基因的相互作用规律, 找出 10 个关键基因并进行生存分析验证。结果表明, 得到的 CYP3A4、CYP3A5、CYP2C9 和 CYP2C8 这 4 个基因适合作为肝癌标志物或靶向治疗靶点。本文为肝癌发生、发展的机制研究, 肿瘤标志物的筛选及药物靶点选择提供了参考, 为进一步开展相关的功能研究提供了基础。

关键词: 肝癌; 基因调控网络; 生存分析; 靶点筛选; 靶点验证

中图分类号: O29; Q332 **文献标志码:** A

Screening and Verification of Liver Cancer Targets

WANG Liping, TIAN Zhenbo, TANG Xuqing

(School of Science, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract: Liver cancer is one of the common malignant tumors with high clinical mortality. Discovering new targets and developing new drugs are essential for the treatment of the disease. This study analyzes the differentially expressed genes related to the occurrence and development of liver cancer from the perspective of biological function and network, aiming to screen out molecular markers and immunotherapy targets for early diagnosis of liver cancer. First, two sets of liver cancer-related gene expression data are screened for differential expression. Then through GO (Gene ontology) function and KEGG (The kyoto encyclopedia of genes and genomes) pathway analysis, 128 target genes that are significantly enriched in the main functions and signal pathways are obtained. Finally, through the gene regulation network to explore the interaction law of target genes, ten key genes are identified and survival analysis is performed to verify that four genes of CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 and CYP2C8 are suitable as liver cancer markers or targeted therapeutic targets. This study provides a reference for the mechanism study of the occurrence and development of liver cancer, the screening of tumor markers and the selection of drug targets, and provide a basis for further related functional research.

Key words: liver cancer; gene regulatory network; survival analysis; target screening; target verification

基金项目: 国家自然科学基金(11371174)资助项目。

收稿日期: 2020-08-11; **修订日期:** 2020-10-28

引言

肝癌是临床上一种常见的消化道恶性肿瘤,具有较高的发病率和死亡率,在恶性肿瘤中分别处于第6位和第3位^[1-2]。肝癌的发生和发展是多个分子(基因或蛋白质)协同作用的结果^[3],是一个复杂的生物过程,一般可以分为4个阶段:早期亚临床期、亚临床期、中期和晚期。早期患者没有明显的症状,随着病情的逐渐加重,会出现肝区疼痛、消瘦、乏力等症状,中晚期可能会出现恶液质,全身多脏器发生转移。肝癌总的病程大约为两年半,其中有两年时间可能都是出于没有症状的早期阶段,所以大部分肝癌患者确诊时已是晚期,从而导致治疗效果欠佳^[4]。近年来索拉菲尼开辟了一种新的靶向药物治疗方法,但是长期使用药物治疗容易产生耐药性^[5],所以需要发现新的靶点、开发新药物。高通量基因芯片技术的快速发展可以从基因组或转录组水平探索疾病的发生、发展过程,使用GEO(Gene expression omnibus)数据库提供的大量和疾病相关的基因表达谱信息^[6],可以寻找疾病关键基因^[7]以及研究特异的分子标志物。

本文首先对肝癌组织和癌旁组织的基因表达谱数据做差异表达分析,筛选差异表达基因;其次对差异表达基因做GO(Gene ontology)功能分析和KEGG(The Kyoto encyclopedia of genes and genomes)通路分析,取同时显著富集的基因作为目标基因;然后通过网络分析寻找目标基因的相互作用关系,寻找高相互作用的关键基因;最后对关键基因进行生存分析验证和文献验证。

1 数据与方法

1.1 数据

分析数据来自国家生物技术信息中心(National center for biotechnology information, NCBI)的公共数据平台GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)。根据以下标准进行数据筛选:(1)来源于人体组织而非动物;(2)具备肝癌组织和正常癌旁组织的基因表达谱数据,从而得到GSE60502和GSE41804两组数据集。其中GSE41804数据集包含20个肝癌患者样本和20个正常样本,GSE60502数据集包含18个肝癌患者样本和18个正常样本。

1.2 方法

(1) 筛选差异表达基因

通过R语言软件包分别对两个数据集的表达谱数据进行背景矫正、标准化及表达值计算;利用limma程序包^[8]筛选出两个数据集中的差异表达基因(Differential expressed genes, DEGs);采用union包合并两组数据中筛选出的DEGs作为此次研究分析的对象。

(2) 差异表达基因的生物功能分析

本文使用在线分析网站David(Functional annotation bioinformatics microarray analysis, <https://david.ncifcrf.gov/>)对DEGs进行GO分析和KEGG分析,并选取两者筛选出来的共同基因作为后续分析的目标基因。GO分析是指使用标准表达的术语对基因和蛋白的功能进行生物学功能描述,包括3个部分:生物学过程(Biology process, BP)、细胞结构(Cellular components, CC)和分子功能(Molecular function, MF)。KEGG分析根据挑选出的差异基因,计算它们与每个Pathway之间的关系,然后对每个DEG存在的通路返回一个 p -value和错误发现率(False discovery rate, FDR)值,进而可以定位每个DEG最可能相关的通路。GO分析从单个基因角度分析其可能的功能,KEGG分析从集团的角度分析多个基因相互作用的功能,将两者结合更能展现所选基因的重要性。

(3) 基因调控网络及核心基因筛选

肝癌的发生和发展涉及多基因、多因子的协同作用,通过蛋白质互作(Protein-protein interaction,

PPI)网络可以了解疾病分子间的相互作用和调控关系来挖掘致病基因^[9]。String数据库(Search tool for the retrieval of interacting genes)是一个研究蛋白质相互作用模式的在线分析工具,可以构建PPI网络并提供相关通路及功能信息^[10]。本文使用String数据库对目标基因进行网络分析,找出基因调控关系,通过信息分析学软件Cytoscape^[11]得到基因调控网络(Gene regulatory network),并使用CytoHubba插件^[12]中的最大团中心性(Maximal clique centrality, MCC)算法筛选出最大团中心度排名前10的关键基因。

(4) 生存分析

生存分析可以检验所选基因是否具有预后价值。本文使用KM-Plotter数据库及Oncolnc(<http://www.oncolnc.org/>)生存分析^[13]网站分别对10个关键基因进行生存分析,研究它们对肝癌患者总生存期的预后价值。其中KM-Plotter数据库中包含364个肝癌患者信息,Oncolnc生存分析网站中包含360个不同的肝癌患者临床数据。

以上4部分从生物功能和相互作用关系两个角度综合考虑了分子间的作用机理,通过生存分析检验其预后价值,为筛选肝癌相关分子标志物及药物靶点提供了理论基础,具体的方法流程见图1。

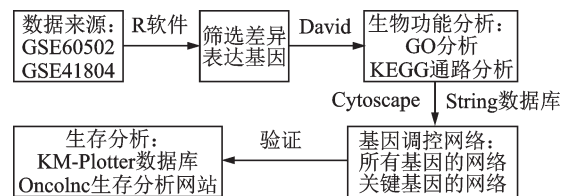


图1 实验方法流程图

Fig.1 Flow chart of the experimental method

2 结果与验证

2.1 结果

设置参数 $|\log_2 FC| > 1$ 且 $FDR < 0.05$ 为筛选条件,从GSE41804和GSE60502两个数据集分别得到571和445个差异表达基因,其中上调基因分别为373和280个,下调基因分别为198和165个(见图2,红色表示上调基因,绿色表示下调基因)。取并集得到807个DEGs,其中上调基因496个,下调基因311个。

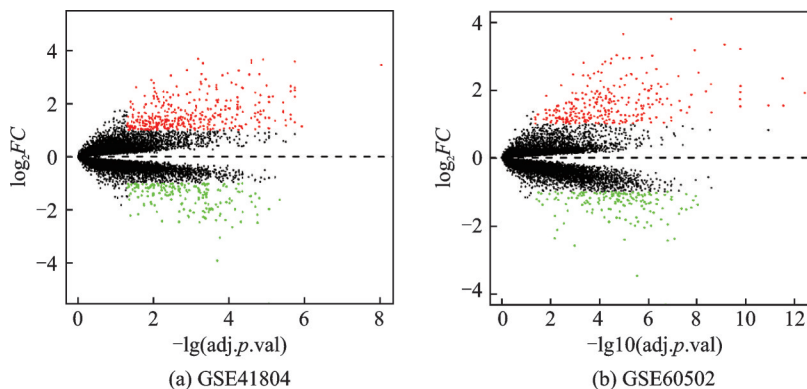


图2 差异基因的火山图

Fig. 2 Volcano map of differential genes

对DEGs进行GO功能分析,以基因数量 ≥ 15 和 $FDR < 0.01$ 为筛选条件,得到21条相关富集功能,具体结果如表1所示,通过R软件包对筛选结果可视化如图3所示。由GO分析可知:在生物学过程中,差异表达基因主要在氧化还原过程、异型生物物质的代谢过程、类固醇代谢过程、细胞分裂、内肽酶活性的负调控、血小板脱粒、有丝分裂核分裂方面显著富集;在细胞结构中,差异表达基因主要在细胞外的外来体、细胞外区域、细胞外空间、血液微粒、细胞器膜、中体方面显著富集;在分子功能中,差异基因主

表1 肝癌相关差异基因的GO功能分析结果

Table 1 GO function analysis results of different genes related to liver cancer

类别	术语	描述	数量	FDR
BP term	GO:0055114	Oxidation-reduction process	68	3.66e-10
BP term	GO:0006805	Xenobiotic metabolic process	22	1.19e-08
BP term	GO:0008202	Steroid metabolic process	16	2.09e-07
BP term	GO:0051301	Cell division	44	6.95e-07
BP term	GO:0010951	Negative regulation of endopeptidase activity	22	6.58e-05
BP term	GO:0002576	Platelet degranulation	19	5.55e-04
BP term	GO:0007067	Mitotic nuclear division	30	0.001 447 349
CC term	GO:0070062	Extracellular exosome	222	2.29e-21
CC term	GO:0005576	Extracellular region	140	3.34e-15
CC term	GO:0005615	Extracellular space	122	3.90e-14
CC term	GO:0072562	Blood microparticle	34	2.36e-12
CC term	GO:0031090	Organelle membrane	25	6.08e-11
CC term	GO:0030496	Midbody	20	0.001 598 876
MF term	GO:0016705	Oxidoreductase activity, acting on paired donors, with incorporation or reduction of molecular oxygen	19	1.23e-08
MF term	GO:0004497	Monooxygenase activity	19	1.72e-08
MF term	GO:0005506	Iron ion binding	28	2.83e-07
MF term	GO:0019825	Oxygen binding	16	5.87e-07
MF term	GO:0020037	Heme binding	26	6.43e-07
MF term	GO:0016491	Oxidoreductase activity	31	1.69e-06
MF term	GO:0004867	Serine-type endopeptidase inhibitor activity	17	0.003 748 692
MF term	GO:0009055	Electron carrier activity	16	0.006 761 57

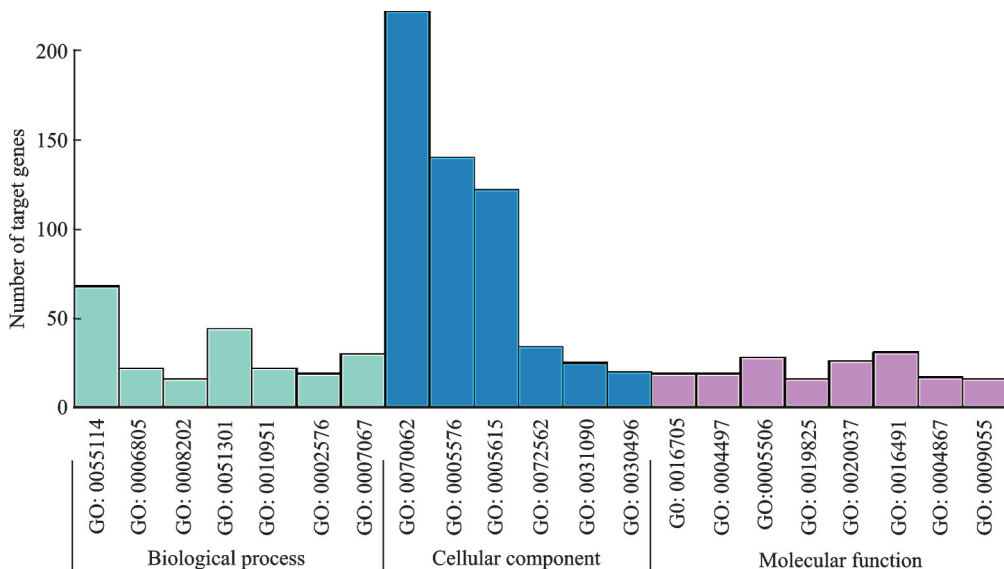


图3 肝癌相关差异基因的GO功能分析结果可视化

Fig.3 Visualization of GO function analysis results of different genes related to liver cancer

要在氧化还原酶活性、单氧酶活动、铁离子结合、氧气结合、血红素结合、氧化还原酶活性、丝氨酸型内肽酶抑制剂活性、电子载体活动方面显著富集。整理显著富集功能上的差异基因共有 429 个。

对 DEGs 进行 KEGG 通路分析,以基因数量 ≥ 15 和 $FDR < 0.01$ 为筛选条件,得到 11 条相关通路,结果如表 2 所示,用 R 软件包对筛选结果可视化如图 4 所示。由结果可知,差异表达基因主要在代谢途径、补体和凝血级联、视黄醇新陈代谢、化学致癌作用、色氨酸代谢、PPAR 信号通路、药物代谢—细胞色素 P450、脂肪酸降解、抗生素的生物合成、细胞色素 P450 代谢异种生物制剂、类固醇激素生物合成通路上显著富集。整理显著富集通路上的差异基因共有 169 个。

表 2 肝癌相关差异基因的 KEGG 通路分析结果

Table 2 KEGG pathway analysis results of different genes related to liver cancer

类别	术语	描述	数量	FDR
KEGG pathway	hsa01100	Metabolic pathways	130	$8.57e-12$
KEGG pathway	hsa04610	Complement and coagulation cascades	24	$1.09e-09$
KEGG pathway	hsa00830	Retinol metabolism	21	$1.34e-07$
KEGG pathway	hsa05204	Chemical carcinogenesis	22	$1.68e-06$
KEGG pathway	hsa00380	Tryptophan metabolism	15	$1.75e-05$
KEGG pathway	hsa03320	PPAR signaling pathway	19	$1.75e-05$
KEGG pathway	hsa00982	Drug metabolism-cytochrome P450	19	$2.26e-05$
KEGG pathway	hsa00071	Fatty acid degradation	15	$3.59e-05$
KEGG pathway	hsa01130	Biosynthesis of antibiotics	34	$6.95e-05$
KEGG pathway	hsa00980	Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	19	$9.48e-05$
KEGG pathway	hsa00140	Steroid hormone biosynthesis	16	$5.01e-04$

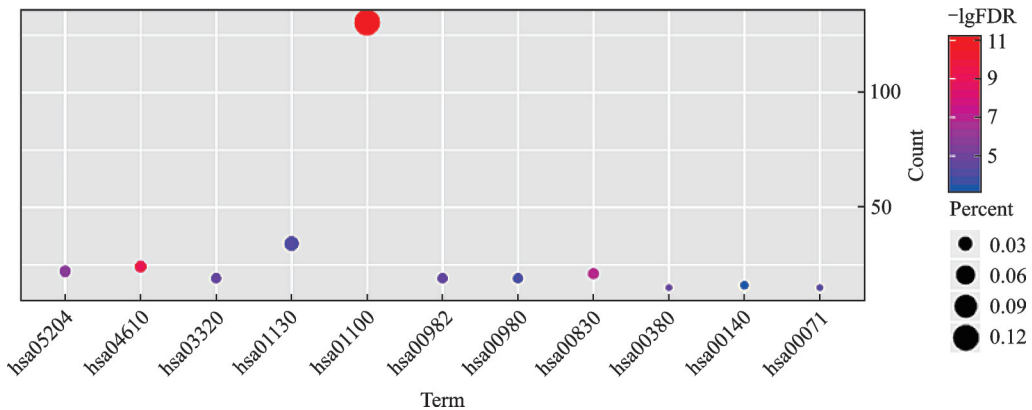


图 4 肝癌相关差异基因的 KEGG 通路分析结果可视化

Fig.4 Visualization of KEGG pathway analysis results of different genes related to liver cancer

为了寻找与肝癌的发生和发展相关的关键基因,对同时在 GO 功能和 KEGG 通路上显著富集的 128 个目标基因进行分析。目标基因的调控网络见图 5,其中红色节点表示上调的差异基因,绿色节点表示下调的差异表达基因,共有 126 个节点和 678 条相互作用关系。使用 CytoHubba 插件中的 MCC 算法计算网络中每个节点的最大团中心性,筛选出最大团中心度排名前 10 的关键基因:CYP3A4、CYP2C9、CYP2B6、CYP1A2、CYP3A5、CYP1A1、CYP2E1、HSD17B6、AOX1、CYP2C8。这 10 个关键基因之间的相互作用网络如图 6 所示,其中颜色表示节点度的变化。

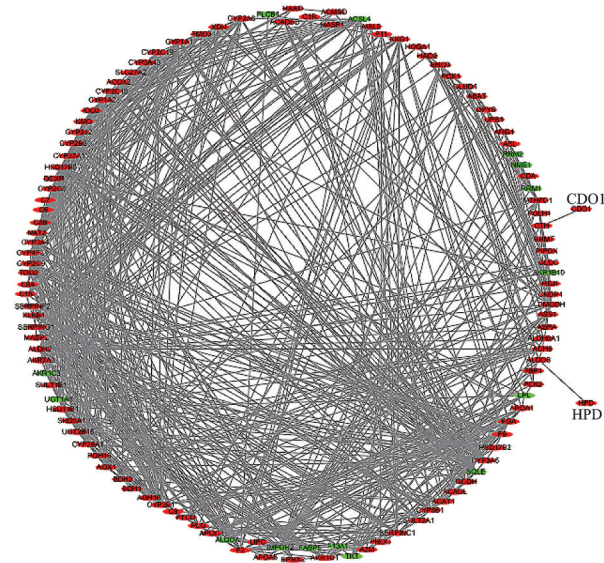
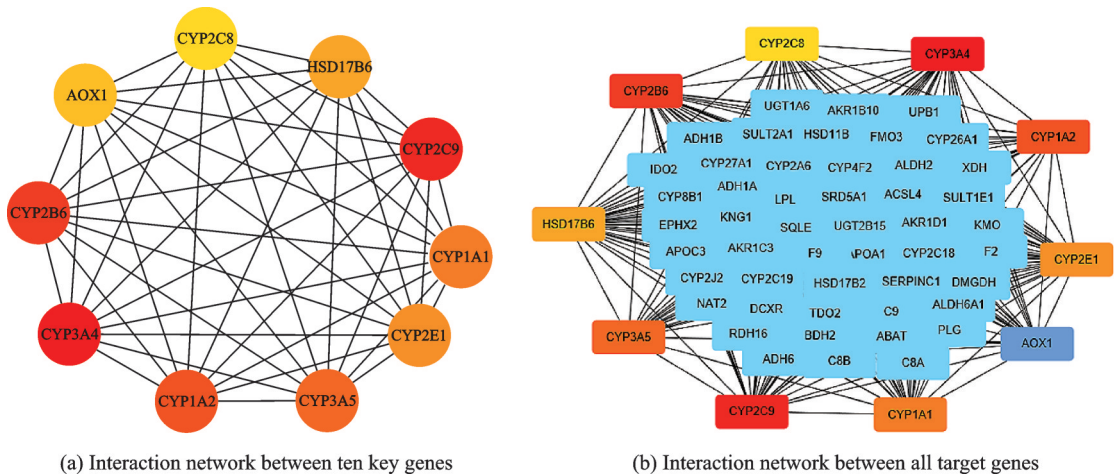


图5 肝癌相关差异基因的基因调控网络

Fig.5 Gene regulatory network of different genes related to liver cancer



(a) Interaction network between ten key genes

(b) Interaction network between all target genes

图6 基因调控网络

Fig.6 Gene regulatory network

2.2 验证

使用KM-Plotter数据库及Oncolnc生存分析网站分别对10个关键基因进行生存分析验证,研究这些关键基因与肝癌患者总生存期的预后价值,分析结果见表3。图7和图8分别展示了由Oncolnc生存分析网站和KM-Plotter数据库进行生存分析得到的 p 值小于0.01的基因生存曲线分析结果,可以看到两者都包含基因:CYP3A4、CYP3A5、CYP2C8和CYP2C9。根据两组不同肝癌临床数据进行生存分析的结果,有理由认为这4个基因的高表达与肝癌的发生、发展和预后有着密切的关系。

表3 10个关键基因的两种生存分析结果

Table 3 Two survival analysis results of ten key genes

序号	基因名称	MCC 值	KM-Plotter生存分析的 p 值	Oncolnc生存分析的 p 值
1	CYP3A4	1.98e+07	0.001 7	0.003 3
2	CYP2C9	1.97e+07	3.20e-07	0.001 28
3	CYP2B6	1.97e+07	0.061	0.524
4	CYP1A2	1.96e+07	0.074	0.666
5	CYP3A5	1.95e+07	1.40e-05	0.000 874
6	CYP1A1	1.80e+07	0.31	0.664
7	CYP2E1	1.80e+07	0.003 7	0.028 7
8	HSD17B6	1.75e+07	3.90e-05	0.061 5
9	AOX1	1.61e+07	0.03	0.127
10	CYP2C8	1.07e+07	0.000 48	0.001 03

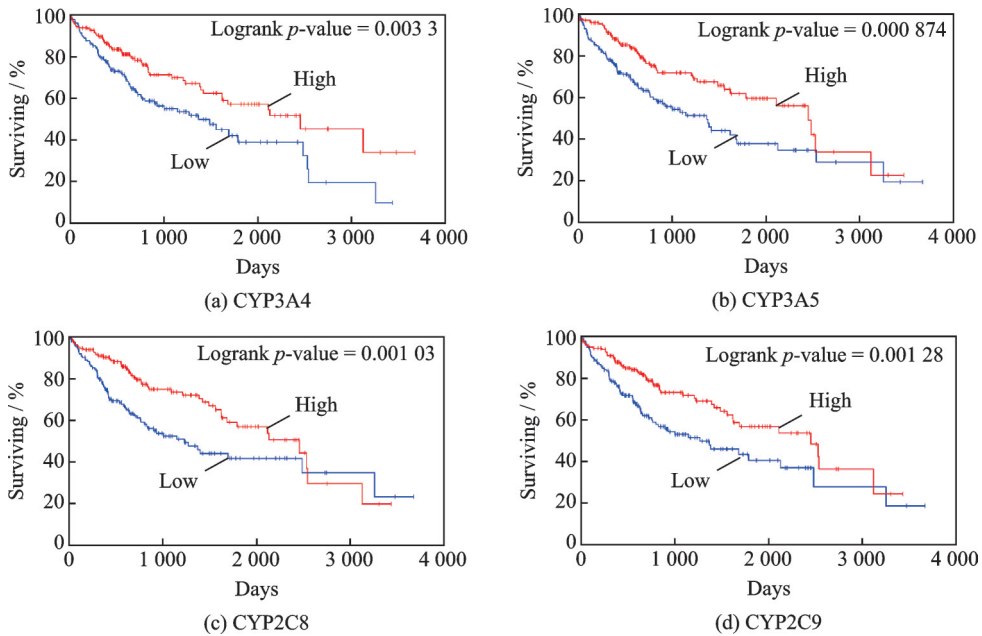
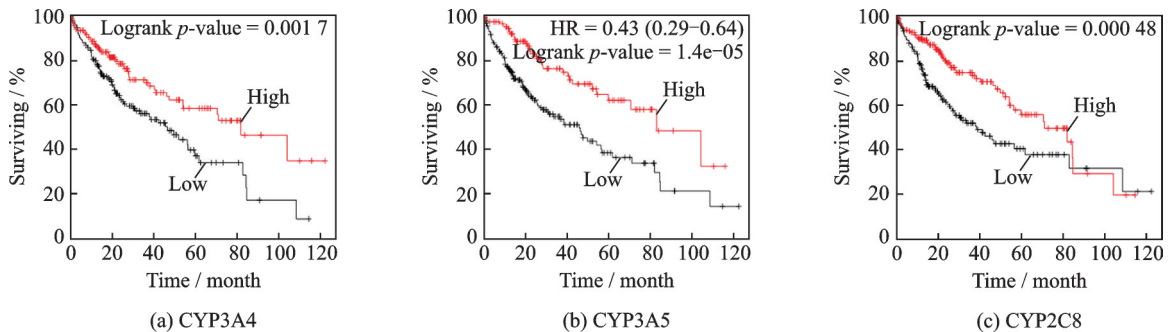


图7 CYP3A4,CYP3A5,CYP2C8,CYP2C9基因的Oncolnc在线生存分析结果

Fig.7 Oncolnc online survival analysis results of CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8, CYP2C9 genes



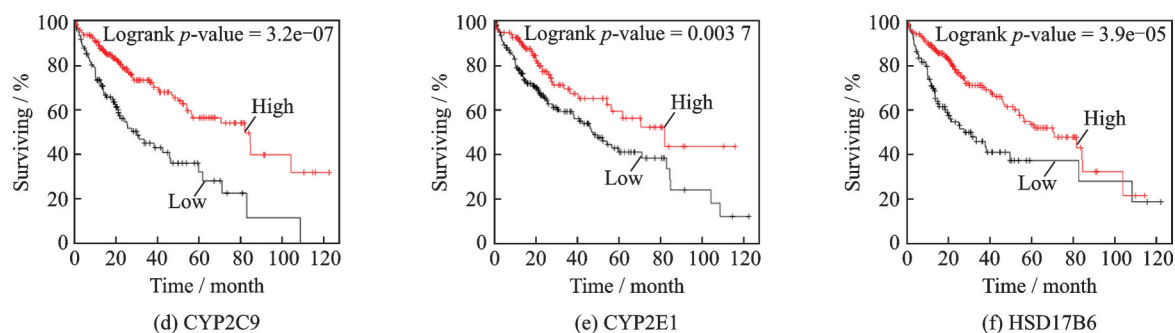


图8 CYP3A4,CYP3A5,CYP2C8,CYP2C9,CYP2E1,HSD17B6基因的KM-Plotter数据库生存分析结果

Fig.8 KM-Plotter database survival analysis results of CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1, HSD17B6 genes

3 讨 论

肝癌的靶向治疗研究进展缓慢,寻找新靶点、探索新药迫在眉睫。为深入了解肝癌发生、发展的分子机制,本文对GEO数据库下载的肝癌组织和癌旁组织的基因表达谱数据进行系统分析,包括基因功能分析、通路分析、基因调控网络分析和生存分析,筛选可作为肝癌诊断的关键基因和药物治疗靶点。

使用R语言软件对两组基因表达谱数据进行数据处理,取交集获得差异表达基因共807个,其中上调基因496个,下调基因311个。通过GO功能分析发现差异表达基因在氧化还原过程、细胞分裂、细胞外的外来体、细胞外区域、细胞外空间和氧化还原酶活性等方面显著富集并得到显著富集的基因433个;通过KEGG通路分析发现差异表达基因在代谢途径、补体和凝血级联、视黄醇新陈代谢、化学致癌作用和抗生素的生物合成等方面显著富集并得到显著富集的基因169个。对同时在GO功能和KEGG通路上显著富集的基因取交集得到128个差异表达基因作为目标基因(其中上调基因112个,下调基因16个),通过基因调控网络分析并结合MCC算法计算网络中每个节点的最大团中心性筛选出排名前10的关键基因:CYP3A4、CYP2C9、CYP2B6、CYP1A2、CYP3A5、CYP1A1、CYP2E1、HSD17B6、AOX1、CYP2C8。使用KM-Plotter数据库及OncoInc生存分析网站分别对10个关键基因进行生存曲线分析,发现CYP3A4、CYP3A5、CYP2C9和CYP2C8基因的高表达与肝癌的发生发展以及预后有着密切的关系,对于肝癌的研究具有重要意义。

CYP3A4和CYP3A5属于细胞色素P450家族的成员。其中CYP3A4主要分布于肝脏和小肠,是肝脏中最多的肝药酶(约占肝脏CYP450酶总量的25%),临床中约有50%的药物经由CYP3A4酶代谢,还参与内源性化合物以及环境污染物的代谢^[14]。CYP3A4基因中已经发现了许多多态性,这些多态性影响CYP3A4的表达和活性,且与致癌过程有关^[15-16]。同时,CYP3A4又是一种激活剂,可代谢环境里的黄曲毒素B1(注:一种有效的肝癌原),以引起p53基因的突变频率增加,并诱发肝癌发生^[17-18]。此外,慢性HBV感染可降低肝脏CYP3A4酶蛋白的表达,并导致酶活性下降,但是不影响酶的结构^[19]。研究表明,CYP3A4的过表达可诱导人肝癌细胞系Hep3B的生长,在肿瘤进展中起到重要作用,且独立于致癌物的激活和抗癌药物的代谢^[20]。Noreauh等研究显示,亚砷酸盐通过降低孕烷X受体的活性及核受体RXR的表达,进而抑制人肝细胞CYP3A4的转录,最终导致肝脏肿瘤和其他肝病的形成^[17,21]。CYP3A5是人体中最丰富、最重要药物代谢酶之一,参与到药物吸收、代谢和消除的整个过程。它可代谢黄曲毒素B1成为致突变物——黄曲毒素B1外8,9环氧化物^[22],后者是肝癌的主要危险因子,从而可影响个体患肝癌的风险^[23]。同时,CYP3A5作为一个保护性因子可抑制肝癌细胞的侵袭和转移^[24-25]。通过CYP3A5基因型来检测口服双环醇的肝炎患者的治疗效果研究中,可以发现对CYP3A5*1和

CYP3A5*3 基因型患者均有显著疗效^[26-28]。

CYP2C9 和 CYP2C8 都是 CYP2C 亚家族中的成员。其中 CYP2C9 是一种同功酶, 主要分布在肝脏组织, 且参与人体内多种药物的代谢^[29], 现有临床使用的药物大约 16% 通过 CYP2C9 代谢^[30-31]。具有功能意义的基因突变会导致 CYP2C9 酶活性降低, 可使 CYP2C9 酶底物药物疗效下降或产生更多不良反应^[29]。CYP2C8 是 CYP2C 家族中最晚发现的一个成员, 主要分布在肝脏, 约占肝 CYP 代谢酶总量的 7%^[32-33]。CYP2C8 参与约 5% 的临床药物的催化, 并且存在着明显的基因多态性, 对药物的代谢和清除有着显著影响^[32,34], 且伴随着肝癌疾病进程 CYP2C8 活性也会显著降低^[35]。目前已经知道 CYP2C8 的不同基因型对抗糖尿病药物^[36]、抗肿瘤药物^[37]和非甾体抗炎药^[38]等药物的代谢有着重要影响。

4 结束语

本文对肝癌基因表达谱数据进行挖掘, 从分子功能、生物学过程、网络相互作用的角度分析肝癌发生、发展过程中的关键基因, 最后通过生存分析和文献挖掘验证, 得出 CYP3A4、CYP3A5、CYP2C9 和 CYP2C8 基因适合作为肝癌标志物或有望成为靶向治疗靶点, 为肝癌发生的机制研究、肿瘤标志物的筛选及药物靶点选择提供参考, 为进一步开展相关功能研究提供了理论依据。

参考文献:

- [1] BALOGH J, VICTOR D, ASHAM E H, et al. Hepatocellular carcinoma: A review[J]. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, 2016, 3: 41-53.
- [2] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics[J]. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians*, 2015, 65(2): 87-108.
- [3] 龚由之, 江应安. 肝癌发生、发展过程中部分基因表达异常对其诊断及治疗的意义[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2016, 25(8): 848-851.
GONG Youzhi, JIANG Yingan. Abnormal expression of some genes in the occurrence and development of hepatocellular carcinoma and their significance for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2016, 25(8): 848-851.
- [4] 白文萱, 高健, 钱程, 等. 肝癌相关差异表达基因的生物信息学分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(6): 435-439.
BAI Wenxuan, GAO Jian, QIAN Cheng, et al. A bioinformatics analysis of differentially expressed genes associated with liver cancer[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2017, 25(6): 435-439.
- [5] 董志珍, 朱小东, 李照, 等. 2016 年肝癌基础与临床研究进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(2): 85-93.
DONG Zhizhen, ZHU Xiaodong, LI Zhao, et al. Advances in basic and clinical research on hepatocellular carcinoma in 2016 [J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2017, 25(2): 85-93.
- [6] BARRETT T, TROUP D B, WILHITE S E, et al. NCBI GEO: Archive for functional genomics data sets—10 years on[J]. *Nucleic Acids Research*, 2013, 39(1): 1005-1010.
- [7] 王晓曼, 刘文奇. 基于复杂网络的胃癌关键基因筛选与分析[J]. *数据采集与处理*, 2019, 34(5): 854-862.
WANG Xiaoman, LIU Wenqi. Screening and analysis of key genes in gastric cancer based on complex network[J]. *Journal of Data Acquisition and Processing*, 2019, 34(5): 854-862.
- [8] RITCHIE M E, Phipson B, Wu D, et al. Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies[J]. *Nucleic Acids Research*, 2015, 43(7): e47.
- [9] 吴慧慧, 唐旭清. 基于蛋白质互作网络挖掘结肠癌致病基因[J]. *数据采集与处理*, 2018, 33(4): 654-661.
WU Huihui, TANG Xuqing. Mining of disease genes for colorectal cancer based on protein interaction network[J]. *Journal of Data Acquisition and Processing*, 2018, 33(4): 654-661.
- [10] SZKLARCZYK D, FRANCESCHINI A, WYDER S, et al. STRING v10: Protein-protein interaction networks, integrated

- over the tree of life[J]. *Nucleic Acids Research*, 2015, 43(D1): D447-D452.
- [11] SHANNON P. Cytoscape: A software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. *Genome Research*, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [12] CHIN C H, CHEN S H, WU H H, et al. CytoHubba: Identifying hub objects and sub-networks from complex interactome[J]. *BMC Systems Biology*, 2014, 8(S4): S11.
- [13] ANAYA J. OncoLnc: Linking TCGA survival data to mRNAs, miRNAs, and lncRNAs[J]. *Peer J Computer Science*, 2016, 2(2): e67.
- [14] LAKHMAN S S, MA Q, MORSE G D. Pharmacogenomics of CYP3A: Considerations for HIV treatment[J]. *Pharmacogenomics*, 2009, 10(8): 1323-1339.
- [15] BOŽINA N, BRADAMANTE V, LOVRIC M. Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk[J]. *Arhiv Za Higijenu Rada I Toksikologiju*, 2009, 60(2): 217-242.
- [16] ESHRAGH J, DHRUVA A, PAUL S M, et al. Associations between neurotransmitter genes and fatigue and energy levels in women after breast cancer surgery[J]. *Journal of Pain & Symptom Management*, 2016, 53(1): 59-67.
- [17] 张发良, 闵大六. CYP3A基因在肿瘤中的研究进展[J]. *蚌埠医学院学报*, 2011, 36(2): 201-204.
ZHANG Faliang, MIN Dalu. Research progress of CYP3A gene in tumor[J]. *Journal of Bengbu Medical College*, 2011, 36(2): 201-204.
- [18] MIYATA M, TAKANO H, GUO L Q, et al. Grapefruit juice intake does not enhance but rather protects against aflatoxin B1-induced liver DNA damage through a reduction in hepatic CYP3A activity[J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(2): 203-209.
- [19] 李爽, 胡卓汉, 缪晓辉. 慢性乙型肝炎病毒感染对人肝细胞色素酶P450 3A4的影响[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(38): 2703-2706.
LI Shuang, HU Zhuohan, MIAO Xiaohui. Effects of chronic HBV infection on human hepatic cytochrome P450 3A4[J]. *National Medical Journal of China*, 2006, 86(38): 2703-2706.
- [20] OGURO A, SAKAMOTO K, FUNAE Y, et al. Overexpression of CYP3A4, but not of CYP2D6, promotes hypoxic response and cell growth of Hep3B cells[J]. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2011, 26(4): 407-415.
- [21] NOREAULT T L, KOSTRUBSKY V E, WOOD S G, et al. Arsenite decreases CYP3A4 and RXRalpha in primary human hepatocytes[J]. *Drug Metabolism & Disposition*, 2005, 33(7): 993-1003.
- [22] WOJNOWSKI L, TURNER P C, PEDERSEN B, et al. Increased levels of aflatoxin-albumin adducts are associated with CYP3A5 polymorphisms in The Gambia, West Africa[J]. *Pharmacogenetics*, 2004, 14(14): 691-700.
- [23] 王宪刚, 苗佳. CYP3A5基因遗传多态性及临床研究进展[J]. *华西医学*, 2010, 25(10): 1930-1933.
WANG Xiangang, MIAO Jia. CYP3A5 gene genetic polymorphism and clinical research progress[J]. *West China Medical Journal*, 2010, 25(10): 1930-1933.
- [24] 许菊青, 蒋峰. CYP3A4、CYP3A5多态性与肿瘤的关系[J]. *实用老年医学*, 2017(1): 85-88.
XU Juqing, JIANG Feng. The relationship between CYP3A4, CYP3A5 polymorphisms and tumors[J]. *Practical Geriatrics*, 2017(1): 85-88.
- [25] JIANG Feng, CHEN Lei, YANG Yingcheng, et al. CYP3A5 functions as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma by regulating mTORC2/Akt signaling[J]. *Cancer Research*, 2015, 75(7): 1470-1481.
- [26] 羊仙. CYP3A5基因多态性的临床研究进展[J]. *智慧健康*, 2018, 4(22): 57-58, 67.
YANG Xian. Progress in clinical research of CYP3A5 gene polymorphism[J]. *Smart Healthcare*, 2018, 4(22): 57-58, 67.
- [27] 周君, 陈菊. CYP3A5基因多态性与终末期肾脏疾病患者使用钙拮抗剂降压疗效的关系[J]. *临床肾脏病杂志*, 2016, 16(2): 81-86.
ZHOU Jun, CHEN Ju. Relationship of CYP3A5 genetic polymorphism and efficacy of calcium channel blockers in the treatment of Chinese end-stage renal disease patients[J]. *Journal of Clinical Nephrology*, 2016, 16(2): 81-86.
- [28] ZHANG Y P, ZUO X C, HUANG Z J, et al. CYP3A5 polymorphism, amlodipine and hypertension[J]. *Journal of Human Hypertension*, 2014, 28(3): 145-149.

- [29] 李智, 王果, 周宏灏. CYP2C9 基因多态性及其功能意义研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, 13(6): 601-609.
LI Zhi, WANG Guo, ZHOU Honghao. Advances in study of CYP2C9 gene polymorphisms and its functional significances[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2008, 13(6): 601-609.
- [30] 潘伟, 张磊, 习志刚, 等. 细胞色素氧化酶 CYP2C9 基因多态性与药物代谢[J]. 广州医学院学报, 2007, 35(1): 63-66.
PAN Wei, ZHANG Lei, XI Zhigang, et al. Cytochrome oxidase CYP2C9 gene polymorphism and drug metabolism[J]. Academic Journal of Guangzhou Medical College, 2007, 35(1): 63-66.
- [31] SCHWARZ U I. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C9 gene[J]. European Journal of Clinical Investigation, 2015, 33(S2): 23-30.
- [32] 黄洁琼. CYP2C8 代谢紫杉醇产物 6 α -羟基紫杉醇的 LC-MS/MS 检测[J]. 科技视界, 2016, 167(8): 200-236.
HUANG Jieqiong. LC-MS/MS detection of 6 α -hydroxypaclitaxel, a product of CYP2C8 metabolizing paclitaxel[J]. Science and Technology View, 2016, 167(8): 200-236.
- [33] KLOSE T S, BLAISDELL J A, GOLDSTEIN J A. Gene structure of CYP2C8 and extrahepatic distribution of the human CYP2Cs[J]. Journal of Biochemical & Molecular Toxicology, 2015, 13(6): 289-295.
- [34] NEBOT N, CRETOL S, D'ESPOSITO F, et al. Participation of CYP2C8 and CYP3A4 in the N-demethylation of imatinib in human hepatic microsomes[J]. British Journal of Pharmacology, 2010, 161(5): 1059-1069.
- [35] 周军. 肝癌病人肝微粒体中 CYP450 酶代谢活性的改变[D]. 郑州: 郑州大学, 2016.
ZHOU Jun. Changes of cytochrome P450 activity in liver microsomes of patients with hepatocellular carcinoma[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2016.
- [36] GERTZ M, TSAMANDOURAS N, SÄLL C, et al. Reduced physiologically-based pharmacokinetic model of repaglinide: Impact of OATP1B1 and CYP2C8 genotype and source of in vitro data on the prediction of drug-drug interaction risk[J]. Pharmaceutical Research, 2014, 31(9): 2367-2382.
- [37] KHAN M S, BARRATT D T, SOMOGYI A A. Impact of CYP2C8*3 polymorphism on in vitro metabolism of imatinib to N-desmethyl imatinib [J]. Xenobiotica, 2016, 46(3): 1-10.
- [38] YU Lushan, SHI Da, MA Liping, et al. Influence of CYP2C8 polymorphisms on the hydroxylation metabolism of paclitaxel, repaglinide and ibuprofen enantiomers in vitro[J]. Biopharmaceutics and Drug Disposition, 2013, 34(5): 278-287.

作者简介:



王丽萍(1995-),女,硕士研究生,研究方向:生物信息学, E-mail: 1965545770@qq.com。



田振波(1993-),男,硕士研究生,研究方向:生物信息学。



唐旭清(1963-),通信作者,男,教授,研究生导师,研究方向:智能计算、生物信息学、生态系统建模与仿真, E-mail: txq5139@jiangnan.edu.cn。

(编辑:王静)