

DOI: 10.13376/j.cblls/2021028

文章编号: 1004-0374(2021)02-0248-07

美国神经系统疾病领域个性化药物

高月红, 刘丽丽, 王春丽, 毛艳艳*

(中国科学院上海药物研究所信息中心, 上海 201203)

摘要: 神经系统疾病是导致人类残疾和死亡的重要原因之一, 对人类健康和社会经济造成极大的危害。在美国, 每年用于神经系统疾病的支出接近8 000亿美元。近年来, 精准医学已成为医疗健康领域关注的热点, 个性化用药作为精准医学的重要组成部分, 通过对患者进行分层, 提高了药物使用的有效性和安全性。该文参照美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)和个性化医学联盟(Personalized Medicine Coalition, PMC)的个性化药物报告, 从基因标签、适应症等方面对美国神经系统疾病领域个性化药物进行简要分析, 为临床合理用药提供依据, 并为个性化药物开发提供参考。

关键词: 美国; 神经系统疾病; 个性化药物

中图分类号: R741; R96 **文献标志码:** A

Personalized medicines of neurological disorders in the United States

GAO Yue-Hong, LIU Li-Li, WANG Chun-Li, MAO Yan-Yan*

(Information Center, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

Abstract: Neurological disorders are one of the important causes of human disability and death, which are extremely harmful to human health and social economy. It is reported that nearly 800 billion dollars are spent on neurological disorders annually in the United States. In recent years, precision medicine has become a hot spot in health care. As an important part of precision medicine, personalized medicine could stratify patients and improve the efficiency and safety of drugs. In this paper, the personalized medicines of neurological disorders in the United States were briefly analyzed and the characteristics of the genetic labling and indications of the drugs were described based on the personalized medicine reports released by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and the Personalized Medicine Coalition (PMC). This review provides a basis for clinical rational use of drug and research reference for the personalized medicine development.

Key words: United States; neurological disorders; personalized medicines

自美国2015年1月启动“精准医学计划(Precision Medicine Initiative)”以来^[1], 精准医学已成为医疗健康领域关注的热点。其中, 个性化用药是精准医学的重要组成部分。由于在临床使用过程中, 不同的患者会对药物产生不同的响应, 使得治疗效果产生巨大差异; 而个性化药物通过对患者进行分层, 能够筛选出更为适合治疗方案的患者, 一定程度上提高了药物的有效性和安全性。药物基因组学在个性化用药中发挥了理论指导作用, 通过阐明不同个体的药物反应差异, 如识别药物应答者和非应答者、避免不良事件以及优化药物剂量等方面, 可针

对不同个体基因型指导临床用药, 获得最佳治疗效果^[2]。

神经系统疾病是导致人类残疾和死亡的重要原因之一, 包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、癫痫(epilepsy)、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)、运动神经元疾病(motor neuron disease, MND)、偏头

收稿日期: 2020-08-13; 修回日期: 2020-10-14

*通信作者: E-mail: myy@simm.ac.cn; Tel: 021-50806600-1319

痛(migraine)等对人类健康和社会经济造成极大的危害。据《全球神经系统疾病负担(1990—2015)》显示, 2015年神经系统疾病被列为导致伤残调整生命年(Disability-adjusted life-years, DALYs)升高的主要因素(占全球人口DALYs的10.2%), 也是引发人类死亡的第二大原因(占全球死亡人数的16.8%)^[3]。据报道, 仅在美国, 每年在神经系统疾病上的支出就接近8 000亿美元^[4]。鉴于神经系统疾病的主要创新药物多在美国首先获批上市, 本文参照美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)和个性化医学联盟(Personalized Medicine Coalition, PMC)发布的个性化药物报告, 重点分析了神经系统疾病治疗领域个性化药物的情况, 为临床合理用药提供依据, 并为个性化药物研发提供参考。

1 概况

患同种疾病的不同患者在使用同种药物治疗时, 常常会出现不同的疗效, 这是由于个体对药物的反应存在差异。基于疾病分子分型的个性化药物的出现, 可为疾病的治疗提供有效途径。PMC将个性化药物定义为具有标签的治疗性产品, 该标签包括通过诊断工具识别的特定生物标记, 以帮助个体患者在产品使用过程中进行用药决策和使用程序指导^[5]。

随着药物基因组学的发展, 越来越多的药物进行了基因相关性研究, 个性化药物的数量整体呈现上升趋势。FDA官网持续更新具有药物基因组生物标记(以下简称“基因标签”)的药物, 同时, PMC每年也发布个性化医疗相关新进展及报告, 推进个性化医疗的发展。目前, 美国神经系统疾病领域的个性化药物有25种(表1), 2019年FDA批准的药物有4个, 即杜氏肌营养不良症药物Golodirsen、兰伯特-伊顿肌无力综合征(Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS)药物Amifampridine、MS药物Siponimod以及脊髓性肌萎缩症药物Onasemnogene abeparvovec-xioi^[6-7]。其中, Onasemnogene abeparvovec-xioi是FDA批准的用于治疗脊髓性肌萎缩症的首个基因疗法药物^[8]。

2 基因标签

神经系统疾病领域个性化药物的基因标签位置主要集中在临床药理学、警告和注意事项、用于特定人群、剂量和用法、不良反应等, 涉及多种基因

标签种类, 以CYP2D6、CYP2C19和HLA-B为主; 其中, 癫痫药苯妥英(Phenytoin)涉及的基因标签数量最多(3个: CYP2C9、CYP2C19和HLA-B)。从功能来看, 基因标签大致可分为以下几类:

2.1 与代谢相关: CYP2D6、CYP2C19、CYP2C9和NAT2

人体内细胞色素P450家族(CYP450)在药物代谢中起着非常重要的作用, 在药代动力学方面, 存在弱代谢型(PM)、正常代谢型(EM)、中间代谢型(IM)和超速代谢型(UM)这四种表型^[9]。CYP2D6、CYP2C19和CYP2C9酶均属于CYP450家族, 并且CYP2D6、CYP2C19和CYP2C9的基因变异可导致个体间存在药物代谢差异。其中, CYP2D6酶是最早被发现具有基因多态性的药物代谢酶, 与多种疾病相关^[10]。带有CYP2D6基因标签的7个药物(Deutetrabenazine、Dextromethorphan+Quinidine、Donepezil、Galantamine、Meclizine、Tetrabenazine和Valbenazine)、带有CYP2C19基因标签的5个药物(Clobazam、Diazepam、Brivaracetam、Lacosamide和Phenytoin)以及带有CYP2C9基因标签的2个药物(Phenytoin和Siponimod)都需要根据各自基因标签的代谢表型调整用药剂量。

N-乙酰基转移酶(N-acetyltransferase, NAT)也是人体重要的药物代谢酶, 特别是, 该酶的NAT2亚型在临床药理学和毒理学中具有重要意义^[11-12]。Amifampridine被NAT2广泛代谢。在剂量和用法方面, 对于已知的NAT2代谢不良者, 需要根据患者体重调整剂量并密切注意不良反应, 根据临床疗效和耐受性考虑剂量调整^[13-14]。

2.2 与疾病直接相关: DMD、SMN1、SMN2和TTR

众所周知, 很多疾病与基因突变直接相关。DMD基因变异会导致杜氏肌营养不良症。杜氏肌营养不良症是一种罕见遗传病, 其特征是进行性肌肉退化和无力, 该病是由抗肌萎缩蛋白(Dystrophin, 帮助保持肌肉细胞完整的蛋白质)缺乏引起的^[15-16]。

运动神经元存活基因1 (survival motor neuron 1, SMN1)和SMN2都与脊髓性肌萎缩症相关, 该病是一种罕见的遗传性疾病, 其主要致病基因是SMN1。SMN2基因是SMN1基因的同源基因, 其与SMN1基因仅有5个核苷酸的差异^[17-18]。SMN2拷贝数是脊髓性肌萎缩症表型的主要调节因子, 与脊髓性肌萎缩症表型严重程度相关^[19-20]。

TTR与遗传性转甲状腺素蛋白(hATTR)介导的

表1 FDA批准的具有基因标签的个性化药物

基因功能类别	基因标签	药物名称	已批准的适应症	
与代谢相关	CYP2D6	Deutetrabenazine	亨廷顿氏舞蹈病、迟发性运动障碍	
	CYP2D6	Dextromethorphan+Quinidine	假性延髓效应(情绪不稳定)	
	CYP2D6	Donepezil	阿尔茨海默病	
	CYP2D6	Galantamine	阿尔茨海默病	
	CYP2D6	Meclizine	恶心呕吐	
	CYP2D6	Tetrabenazine	亨廷顿氏舞蹈病	
	CYP2D6	Valbenazine	迟发性运动障碍	
	CYP2C19	Clobazam	癫痫	
	CYP2C19	Diazepam	癫痫、焦虑症	
	CYP2C19	Brivaracetam	发作性癫痫	
	CYP2C19	Lacosamide	癫痫	
	CYP2C19	Phenytoin	癫痫	
	CYP2C9	Phenytoin	癫痫	
	CYP2C9	Siponimod	多发性硬化症	
	NAT2	Amifampridine	兰伯特-伊顿肌无力综合征	
	NAT2	Amifampridine Phosphate	兰伯特-伊顿肌无力综合征	
	与疾病直接相关	DMD	Eteplirsen	杜氏肌营养不良症
		DMD	Golodirsen	杜氏肌营养不良症
SMN1		Onasemnogene abeparvovec-xioi	脊髓性肌萎缩症	
SMN2		Nusinersen	脊髓性肌萎缩症	
TTR		Inotersen	遗传性转甲状腺素蛋白介导的淀粉样变性引起的多发神经病	
TTR		Patisiran	遗传性转甲状腺素蛋白介导的淀粉样变性引起的多发神经病	
与安全性(如不良反应、禁忌症等)相关	HLA-B	Carbamazepine	癫痫、三叉神经痛等	
	HLA-B	Fosphenytoin	癫痫	
	HLA-B	Oxcarbazepine	癫痫	
	HLA-B	Phenytoin	癫痫	
	HLA-A	Carbamazepine	癫痫、三叉神经痛等	
	POLG	Valproic Acid	癫痫、偏头痛等	
	Nonspecific	Valproic Acid	癫痫、偏头痛等	

注: NAT2: 编码N-乙酰转移酶2的基因; CYP2C19: 编码细胞色素CYP2C19酶的基因; CYP2D6: 编码细胞色素CYP2D6酶的基因; CYP2C9: 编码细胞色素CYP2C9酶的基因; DMD: 杜氏肌营养不良症基因; HLA-B: 编码人白细胞抗原B的基因; HLA-A: 编码人白细胞抗原A的基因; TTR: 编码转甲状腺素蛋白的基因; SMN1: 编码运动神经元存活蛋白1的基因; SMN2: 编码运动神经元存活蛋白2的基因; POLG: 编码DNA聚合酶 γ 的基因

数据来源: FDA、PMC和科睿唯安Integrity数据库(检索日期: 2020年7月15日)

淀粉样变性引起的多发神经病相关。遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性是由编码转甲状腺素蛋白(TTR)的基因中的致病性单核苷酸变异所引起的, 该变异可诱导转甲状腺素蛋白错误折叠和淀粉样蛋白的全身性沉积, 从而导致多器官功能障碍和死亡^[21]。

因而, 通过筛选是否具有DMD、SMN1、SMN2或TTR突变的患者, 并使用相应治疗药物, 能精确治疗杜氏肌营养不良症、脊髓性肌萎缩症或遗传性转甲状腺素蛋白介导的淀粉样变性引起的多发神经疾病。

2.3 与安全性(如不良反应、禁忌症等)相关: HLA-B、HLA-A和POLG

药物的安全性一直是药物研发和临床应用的重点关注对象。研究发现, HLA-B和HLA-A与皮肤不良反应相关, 且HLA基因多态性与抗癫痫药物的相关皮肤不良反应密切相关^[22]。因而, 应用抗癫痫药物卡马西平、磷苯妥英(Fosphenytoin)、奥卡西平(Oxcarbazepine)和苯妥英时, 需要筛查HLA-B或HLA-A的基因型, 以避免不良反应的发生。

POLG基因仅与丙戊酸相关。POLG基因突变

可导致儿童早期线粒体DNA耗竭综合征或由线粒体DNA缺失引起的迟发综合征。目前, 已发现六种由POLG基因突变引起的临床亚型, 其中, Alpers-Huttenlocher综合征是最严重的表型之一, 以进行性神经退行性变、难治性癫痫、运动障碍、神经病变和肝功能衰竭为特征^[23-24]。在由POLG基因突变引起的遗传性神经代谢综合征(如Alpers-Huttenlocher综合征)患者中, 丙戊酸钠(vaproate)诱导的急性肝功能衰竭和由此导致的死亡风险增加。对于已知有POLG突变引起的线粒体紊乱的患者和临床上怀疑有线粒体紊乱的2岁以下儿童, 禁用丙戊酸钠^[13]。

另据报道, 在对尿素循环障碍(一组罕见的基因异常代谢疾病)患者进行丙戊酸钠治疗后, 出现了致命的高氨血症性脑病。因而, 在开始丙戊酸治疗之前, 应对相关患者(如具有无法解释的脑病或昏迷病史、具有尿素循环障碍家族病史等患者)进行尿素循环障碍评估。此外, 高氨血症已被报道与丙戊酸钠治疗相关, 因而, 也需要密切监测血浆氨水平^[13]。

因此, 根据基因标签的功能, 可提高药物的治疗有效性并降低患者不良反应的发生风险等, 从而获得较好的效益/风险比(benefit/risk ratio)。

3 适应症

神经系统疾病领域个性化用药涉及多种适应症(表1), 以下对治疗药物最多的癫痫、发病率较高的AD、研究较少的罕见病LEMS以及药物研发较热门的MS进行介绍。

3.1 癫痫

癫痫是一种以大脑神经元异常放电而引起短暂中枢神经系统功能失常为特征的慢性脑部疾病^[25]。近10%的人会在生活中经历癫痫发作。癫痫是导致全球神经系统疾病负担的第三大因素, 影响着全球6 500万人^[26]。在9个癫痫个性化药物中(表1), 涉及6种基因标签。其中, 与代谢相关的基因标签CYP2C19最多(5个药物), 其次为与皮肤病反应相关的基因标签HLA-B (4个药物)(表1)。研究发现, 常用抗癫痫药苯妥英的代谢主要受酶CYP2C9和CYP2C19的调控, 这两种酶均具有遗传多态性, 而CYP2C9是最重要的贡献者, 通常约占苯妥英清除率的90%^[27]。另据报道, 在卡马西平治疗过程中, 出现了严重, 甚至致命的皮肤病反应, 包括中毒性表皮坏死松解症(TEN)和史蒂文斯-约翰逊综合征(SJS)。据估计, 在以白种人为主的, 每1万名

新用药者中就有1~6人出现这种反应。在中国, SJS/TEN的发病风险与HLA-B*1502 (一种HLA-B基因的遗传等位变异)存在密切相关。因而, 有遗传风险的高危人群在使用卡马西平治疗前应进行HLA-B*1502筛查^[13]。

虽然针对癫痫药物的基因标签很多, 但均为代谢或安全性相关的药物基因组学研究, 尚未有基于癫痫致病基因研发的个性化药物上市。目前已发现有900多种与癫痫相关的基因^[28], 包括SLC2A1、ALDH7A1、GRIN2A、SCN1A、SCN2A、KCNQ2、TSC1和TSC2等, 其中, SLC2A1基因突变会引起GLUT1缺乏综合征(glucose transporter 1 deficiency syndrome, GLUT1-DS), 该病是一种遗传代谢性脑病, 常见的临床表现之一是癫痫发作。目前, 该病的金标准治疗方法是生酮饮食; ALDH7A1基因突变会引起吡哆醇(维生素B6)依赖性癫痫(pyridoxine dependent epilepsy, PDE), 该病的金标准治疗方法是补充吡哆醇或5-磷酸吡哆醛; GRIN2A突变会导致早发性癫痫性脑病, 可使用美金刚(memantine)进行相应的治疗; SCN1A、SCN2A、KCNQ2都与离子通道类癫痫相关, 可使用离子通道类药物进行治疗; TSC1和TSC2是结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)的致病基因, 结节性硬化症的常见临床表现之一即为癫痫, 相应治疗药物有Rapamycin (Sirolimus), 它是一种mTOR (mammalian target of rapamycin)抑制剂^[29-31]。

随着基因、药物与疾病之间的研究不断深入(如不良反应、风险因素等), 癫痫治疗的有效性和安全性均获得了提高。鉴于癫痫的病因复杂性和发作类型多样化, 利用癫痫个性化药物进行精准治疗仍面临巨大挑战, 也存在较大的治疗提升空间。

3.2 AD

AD是一种缓慢发展的脑部疾病, 是痴呆症的最常见原因, 约占痴呆症病例的60%~80%。AD已成为严重威胁人类健康的全球性公共卫生问题, 且随着年龄增加, 发病率明显升高。2020年, 估计有580万65岁以上的美国人患有AD, 其中, 80%患者的年龄在75岁以上^[32]。

目前AD的发病机制还不明确, 多奈哌齐(Donepezil)、美金刚等临床上常用的治疗药物都是以改善症状为主, 并不能阻碍疾病进展, 因而, 针对AD的药物研发空间较大^[33]。

治疗AD的个性化药物较少, 仅有多奈哌齐和加兰他敏(Galantamine)两种, 且基因标签均涉及与

代谢相关的CYP2D6, 未出现与疾病直接相关的基因(表1)。目前, 随着对AD遗传学的研究积累, 发现了一些与AD发病风险相关的基因, 例如, 与脂质代谢相关的载脂蛋白(APOE)基因、与突触功能/内吞作用相关的PICALM基因、与炎症反应相关的CD33基因等^[34]。其中, 载脂蛋白ε4 (APOE-ε4)基因是对迟发性阿尔茨海默病(late-onset Alzheimer's disease, LOAD)风险影响最大的基因^[32]。AD的发生与多种因素相关, 因而, 治疗研究仍任重道远; 同时, 易感基因与AD的发生发展之间的关系还有待进一步的研究, 用以阐明具体机制, 及早诊断和干预疾病, 避免病情延误, 更好地指导个性化药物研发和个体给药。

3.3 LEMS

LEMS是一种罕见的自身免疫性疾病, 该病会影响神经和肌肉间的连接, 从而导致肌无力和其他症状^[35]。目前针对LEMS的治疗, FDA批准了Amifampridine Phosphate和Amifampridine两款个性化药物, 它们的有效成分非常接近, 差异仅在磷酸盐部分, 且基因标签都为与代谢相关的NAT2。Amifampridine Phosphate于2018年11月被批准用于治疗成人LEMS, 这是FDA批准的首款治疗LEMS药物^[36]。随后, Amifampridine于2019年5月被FDA批准用于治疗6~17岁的LEMS患者, 是FDA批准的首款针对儿童兰伯特-伊顿肌无力综合征的药物。Amifampridine的作用机制是剂量依赖性地阻断电压门控钾离子通道(特别是快速电压门控钾离子通道), 增加乙酰胆碱的释放, 从而增强神经肌肉的信号转导, 恢复肌收缩力, 缓解兰伯特-伊顿肌无力综合征的症状^[37-38]。

目前, 针对LEMS的在研药物非常少, 据科睿唯安Integrity数据库(检索日期: 2020年7月15日)显示, LEMS在研药物仅有8个, 均处于临床前和生物测试研究阶段。对于可能导致个体发展LEMS的易感性的遗传因素研究也较少^[39], 仅有一些相关性报道, 由SYT2基因编码的Synaptotagmin 2突变可导致LEMS和非进行性运动神经病(常染色体显性形式)。Synaptotagmin 2是一种突触囊泡蛋白, 在神经传递中起钙传感器的作用^[40]。

3.4 MS

MS是一种自身免疫性中枢神经系统的慢性疾病, 及早开始治疗对患者而言至关重要。根据流行病学估算, 全球MS患者约230万例, 白种人多发, 美国患者接近40万例^[41]。针对MS的治疗, FDA批

准的个性化药物仅有一款Siponimod, 该药于2019年3月获批用于治疗成人复发型MS, 包括临床孤立综合征、复发缓解型MS和活动性继发进展型MS, 是过去15年首个也是唯一一个被批准用于治疗活动性继发进展型MS患者的药物^[42]。Siponimod的基因标签是与代谢相关的CYP2C9, 该药需根据CYP2C9基因型调整用药剂量。

目前, MS药物研发是持续关注热点。据科睿唯安Integrity数据库(检索日期: 2020年7月16日)显示, 处于生物测试阶段的药物高达8 364种, 临床前研究阶段的药物为762种。然而, 目前MS的病因并不明确, 可能涉及遗传、环境和其他因素之间的相互作用^[43]。因而, 对遗传学等生命科学理论的深入研究可为靶向治疗MS的个性化药物的研发提供基础。张迎春等^[44]在探讨MS患者外周血T细胞中发生差异变化的致病相关基因中发现了关键差异表达基因, 包括EIF4E、RPL37A、RPS24等, 这些基因可能通过相应的分子功能或信号通路在自身免疫性疾病和炎症性疾病中发挥重要作用, 如EIF4E可参与T淋巴细胞中蛋白合成并涉及全身自身免疫, EIF4E结合蛋白1/2可限制巨噬细胞的抗炎反应等。

4 小结与展望

个性化药物的应用可为神经系统疾病领域临床治疗带来重大突破, 如提高疗效和降低不良反应, 从而提高患者健康获益, 促进医疗资源利用更加合理高效等。与此同时, 通过基因标签可识别更加合适的患者, 监测治疗安全性, 并指导患者用药剂量选择, 将安全风险降到最低。

从美国神经系统疾病个性化治疗药物来看, 基因标签多数是与代谢或安全性(如不良反应、禁忌症等)相关, 与疾病直接相关的基因标签较少, 仅4个(DMD、SMN1、SMN2和TTR); 可以看出, 神经系统疾病治疗药物一般会产生个体代谢差异或不良反应, 可作为个性化药物研发的出发点, 如加强组学数据和临床信息等的收集, 加速个性化药物的研发。虽然目前具有与疾病直接相关的基因标签的神经系统疾病领域个性化药物较少, 但随着药物基因组学、遗传学等相关研究的快速发展, 必将会有更多的个性化治疗药物出现, 为疾病精准治疗提供帮助。

[参 考 文 献]

- [1] The White House. Fact Sheet: President Obama's

- Precision Medicine Initiative[EB/OL]. <https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>
- [2] Roden DM, McLeod HL, Relling MV, et al. Pharmacogenomics. *Lancet*, 2019, 394: 521-32
- [3] GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet Neurol*, 2017, 16: 877-97
- [4] PhRMA. Medicines in development for neurological disorders 2018 report[EB/OL]. <https://www.phrma.org/report/medicines-in-development-for-neurological-disorders-2018-report>
- [5] Personalized medicine coalition. Personalized Medicine at FDA: 2014 Progress Report[EB/OL]. http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/FDA_Analysis_2014.pdf
- [6] FDA. Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling[EB/OL]. <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>
- [7] Personalized medicine coalition. Personalized medicine at FDA: an annual research report[EB/OL]. http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Resources/Personalized_Medicine_at_FDA_An_Annual_Research_Report
- [8] 夏训明. 美国FDA批准Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi)治疗儿童脊髓性肌萎缩症. *广东药科大学学报*, 2019, 35: 332
- [9] 赵阳阳, 许智慧, 刘妍, 等. 细胞色素P450基因多态性与药物代谢研究进展. *临床药物治疗杂志*, 2017, 15: 1-6
- [10] 刘建, 刘清华, 江骥, 等. CYP2D6基因拷贝数变异的临床意义. *协和医学杂志*, 2013, 4: 39-42
- [11] Turiján-Espinoza E, Salazar-González RA, Uresti-Rivera EE, et al. A pilot study of the modulation of sirtuins on arylamine N-acetyltransferase 1 and 2 enzymatic activity. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8: 188-99
- [12] Hein DW, Doll MA, Fretland AJ, et al. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000, 9: 29-42
- [13] FDA. Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling[EB/OL]. <https://www.fda.gov/media/124784/download>
- [14] FDA. Full prescribing information[EB/OL]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209321-s000lbl.pdf
- [15] FDA. FDA grants accelerated approval to first targeted treatment for rare Duchenne muscular dystrophy mutation[EB/OL]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-first-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation>
- [16] 夏训明. 美国FDA批准Vyondys 53 (golodirsen)用于治疗Duchenne型肌营养不良症. *广东药科大学学报*, 2020, 36: 88
- [17] FDA. FDA approves innovative gene therapy to treat pediatric patients with spinal muscular atrophy, a rare disease and leading genetic cause of infant mortality[EB/OL]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-innovative-gene-therapy-treat-pediatric-patients-spinal-muscular-atrophy-rare-disease>
- [18] Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*, 2015, 51: 157-67
- [19] Farrar MA, Park SB, Vucic S, et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*, 2017, 81: 355-68
- [20] Prior TW, Swoboda KJ, Scott HD, et al. Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2. *Am J Med Genet A*, 2004, 130A: 307-10
- [21] Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*, 2018, 379: 22-31
- [22] 中国抗癫痫协会精准医学与药物不良反应监测专业委员会. 抗癫痫药物所致不良反应的研究进展. *癫痫杂志*, 2019, 5: 280-4
- [23] Rahman S, Copeland WC. POLG-related disorders and their neurological manifestations. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15: 40-52
- [24] Lim A, Thomas RH. The mitochondrial epilepsies. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 24: 47-52
- [25] 李冬梅, 陈子怡, 梅甜, 等. 精准医学及其在癫痫研究中的应用. *新疆医科大学学报*, 2016, 39: 1344-7
- [26] Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18024
- [27] Franco V, Perucca E. CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11: 1269-79
- [28] Wang J, Lin ZJ, Liu L, et al. Epilepsy-associated genes. *Seizure*, 2017, 44: 11-20
- [29] Balestrini S, Sisodiya SM. Pharmacogenomics in epilepsy. *Neurosci Lett*, 2018, 667: 27-39
- [30] Tang M, Park SH, De Vivo DC, et al. Therapeutic strategies for glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6: 1923-32
- [31] Curatolo P, Moavero R, Roberto D, et al. Genotype/phenotype correlations in tuberous sclerosis complex. *Semin Pediatr Neurol*, 2015, 22: 259-73
- [32] Alzheimer's Association Report. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*, 2020, 16: 391-460
- [33] 万素馨, 方伟. 阿尔茨海默病的治疗药物作用机制研究进展. *现代药物与临床*, 2018, 33: 3406-10
- [34] 朱杰, 张钊, 董一筱, 等. 阿尔茨海默病及其治疗药物研究进展. *中国药理学通报*, 2018, 34: 1629-34
- [35] FDA. FDA approves first treatment for children with Lambert-Eaton myasthenic syndrome, a rare autoimmune disorder[EB/OL]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-children-lambert-eaton-myasthenic-syndrome-rare-autoimmune-disorder>

- [36] FDA. FDA approves first treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome, a rare autoimmune disorder [EB/OL]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-lambert-eaton-myasthenic-syndrome-rare-autoimmune-disorder>
- [37] 于立婷, 刘嫒, 杨莉萍, 等. 口服钾离子通道阻滞剂——Amifampridine. 临床药物治疗杂志, 2019, 17: 6-10
- [38] Sedehizadeh S, Keogh M, Maddison P. The use of aminopyridines in neurological disorders. *Clin Neuropharmacol*, 2012, 35: 191-200
- [39] Verbeek S, Vanakker O, Mercelis R, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome in a 13-year-old girl with Xp11.22-p11.23 duplication. *Eur J Paediatr Neurol*, 2014, 18: 439-43
- [40] Herrmann DN, Horvath R, Sowden JE, et al. Synaptotagmin 2 mutations cause an autosomal-dominant form of lambert-eaton myasthenic syndrome and nonprogressive motor neuropathy. *Am J Hum Genet*, 2014, 95: 332-9
- [41] 陈本川. 治疗多发性硬化症新药——西尼莫德(siponimod). 医药导报, 2019, 38: 1243-53
- [42] Novartis. Novartis receives FDA approval for Mayzent® (siponimod), the first oral drug to treat secondary progressive MS with active disease[EB/OL]. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-fda-approval-mayzent-siponimod-first-oral-drug-treat-secondary-progressive-ms-active-disease>
- [43] Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*, 2015, 5: e00362
- [44] 张迎春, 何诚成, 段勇, 等. 多发性硬化症患者外周血T细胞中差异表达基因及信号通路的生物信息学分析. 中国老年学杂志, 2020, 40: 2331-9