

华南地区汉族人群 *MDR1* 基因 单核苷酸多态性研究*

于冰筠¹, 胡丽莉²

(1. 中山大学生命科学学院, 广东 广州 510275;
2. 广东药学院生命科学与生物制药学院, 广东 广州 510006)

摘要: 多药耐药基因 1 (*MDR1*) 单核苷酸多态性 (SNP) 与疾病的易感性、药物治疗效果以及患者的生存复发等预后密切相关。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 和聚合酶链反应-单链构象多态性 (PCR-SSCP) 方法, 对华南地区无亲缘关系的汉族人群 *MDR1* 基因编码区及部分启动子区进行 SNP 筛查, 并比较不同人种间等位基因频率的差异。结果共检测出 5 个多态位点: T-2410C、T-129C、C1236T、G2677T/A 和 C3435T, 其等位基因频率 -2410C 为 4.65%, -129C 为 3.11%, 1236T 为 63.31%, 2677T 为 44.66%, 2677A 为 14.47%, 3435T 为 41.18%。除 T-2410C 位点因报道的太少无法比较外, 其余位点等位基因频率在东亚、高加索以及非洲人群中的分布存在显著差异。该研究为进一步研究华南地区汉族人群 *MDR1* 基因 SNP 与药物效果、药物毒副作用以及疾病易感性之间的相关性提供依据。

关键词: 多药耐药基因 1; 单核苷酸多态性; 汉族人群; 华南地区

中图分类号: Q78 文献标志码: A 文章编号: 0529-6579 (2011) 02-0093-06

MDR1 Gene Single Nucleotide Polymorphism in Southern China Han Population

YU Bingyun¹, HU Lili²

(1. School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China;
2. School of Life Science and Bio-Pharmacology, Guangdong Pharmaceutical University,
Guangzhou 510006, China)

Abstract: Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in multiple drug resistance 1 (*MDR1*) gene are associated with disease susceptibility, drug response and clinical outcome such as survival and recurrence. We conducted a systemic screen for sequence variations in all exons and part of promoter region of *MDR1* gene by PCR-RFLP and PCR-SSCP in the Han population from Southern China. Genotype distribution differences among different ethnicity were tested by chi-square test. Five different SNPs were detected. They are T-2410C, T-129C, C1236T, G2677T/A and C3435T. The frequency of -2410C allele is 4.65%, -129C allele is 3.11%, 1236T allele is 63.31%, 2677T allele is 44.66%, 2677A allele is 14.47%, 3435T allele is 41.18%. Dramatic difference was observed in the allele distribution among different ethnic populations. *MDR1* - 2410T/C was excluded for its rare reporting. These data may be used as a basis for studies on the relationship between *MDR1* genotypes and drug efficacy, drug toxicity, disease susceptibility in Southern China Han populations.

Key words: multiple drug resistance 1 (*MDR1*); single nucleotide polymorphism (SNP); Han population; Southern China

* 收稿日期: 2010-04-12

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目 (NSF-05200303); 广东高校优秀青年创新人才培养计划资助项目 (LYM10093)

作者简介: 于冰筠 (1970 年生), 女, 硕士; 通讯作者: 胡丽莉; E-mail: xnhulili@yahoo.com.cn

多药耐药基因 1 (multiple drug resistance 1, *MDR1*) 定位于人类第 7 号染色体长臂 (7q21.1), 其编码的 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 由 1280 个氨基酸组成, 相对分子量为 170 000, 是由单一多肽链相连接的两个相似结构域组成, 每个结构域均包含 6 个跨膜 α 螺旋区和一个 ATP 结合区。P-gp 能够利用 ATP 水解释放能量, 主动将细胞内或细胞膜上的物质泵出细胞^[1]。P-gp 的生理作用是保护细胞免受毒物或代谢物的损害, 同时 P-gp 转运的底物还包括许多药物^[2], 因此, *MDR1* 基因产物的表达程度和功能可直接影响这些药物的治疗效果。单核苷酸多态 (single nucleotide polymorphism, SNP) 是人类遗传变异中最常见的一种, 由于其具有密度高, 遗传稳定以及易于实现分析自动化的特点, SNP 被认为是继限制性片段长度多态性和微卫星多态性之后的第三代遗传标记而得以广泛应用, 在疾病特别是恶性肿瘤等多基因疾病研究中显示出巨大的优势。单核苷酸多态性 (SNP) 位点的分布具有明显的种族和地区差异^[3], 不同个体中 *MDR1* 基因多态性与 P-gp 表达和功能的改变密切相关^[4]。最新研究也表明 *MDR1* 多态性基因型与肿瘤的易感性、抗肿瘤药物治疗效果以及生存复发等预后密切相关^[5-6]。本研究采用 PCR-RELP 和 PCR-SSCP 方法对华南地区汉族人群 *MDR1* 基因编码区及部分启动子区 SNPs 位点进行基因分型, 并比较不同人种间等位基因频率的差异, 为进一步研究华南地区汉族人群 *MDR1* 基因 SNP 与药物效果、药物毒副作用以及疾病易感性之间的相关性提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象

选择华南地区无肿瘤病史、无亲缘关系的汉族健康献血者 244 例和体检者 268 例, 其中男性 296 例, 年龄 19 ~ 78 岁; 女性 216 例, 年龄 18 ~ 97 岁, 总平均年龄 (44.03 \pm 0.72) 岁。

1.2 方法

1.2.1 DNA 的提取和 PCR 扩增 采用酚-氯仿方法提取外周血基因组 DNA。利用 primer premier 5.0 和在线引物设计工具 primer 3.0 (http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3_www.cgi), 针对目的片段设计相应的引物 (引物序列、产物大小和退火温度表略), 扩增片段长度在 300 bp 以下。将 20 μ L PCR 反应体系 (2 mmol/L MgCl₂, 0.4 mmol/L dNTP, 0.2 μ mol/L 引物, 0.5 U TaqD-

NA 聚合酶, 20 ng 模板 DNA, 加灭菌的 ddH₂O 至 20 μ L) 混匀离心后置于 PCR 仪扩增。PCR 步骤: ① 95 $^{\circ}$ C 4 min; ② 95 $^{\circ}$ C 1 min, 退火温度 54 ~ 60 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 45 s, 35 个循环; ③ 72 $^{\circ}$ C 6 min。取 3 μ L PCR 产物在 $w = 0.8\%$ 琼脂糖凝胶、0.5 \times TBE 缓冲液, 100 V 恒压下电泳 30 min, 紫外凝胶成像系统检测 PCR 扩增产物的特异性和扩增效率。

1.2.2 限制性片段长度多态性 (RFLP) 分析

MDR1 基因 C3435T (rs1045642, exon26) 位点用 PCR-RFLP 方法进行基因分型, 10 μ L 酶切体系 (10 \times buffer 1 μ L, ddH₂O 6 μ L, 限制性内切酶 *Mbo*I (Fermentas) 1 U, DNA 产物 3 μ L) 混匀后 37 $^{\circ}$ C 水浴过夜。取 5 μ L 的酶切产物和 1 μ L 的 6 \times Loading Buffer 混匀, 加样于 $w = 1.2\%$ 琼脂糖凝胶上样孔中, 电压 90 V, 室温电泳 50 min。紫外凝胶成像系统观察结果。

1.2.3 单链构象多态性 (SSCP) 分析

将 2 μ L 的 PCR 产物与 8 μ L 的甲酰胺加样缓冲液 ($w = 95\%$ 去离子化甲酰胺, 20 mmol/L EDTA, $w = 0.05\%$ 二甲苯青和溴酚蓝) 混匀; 95 $^{\circ}$ C 变性 8 min 后置于冰上; 加 4 μ L 于 $w = 8\% \sim 10\%$ 的聚丙烯酰胺凝胶上样孔中; 4 $^{\circ}$ C 电泳 (恒功率 4 W 4 ~ 6 h) 后银染显带。切下 SSCP 胶上有泳动异常的条带, ddH₂O 溶解后置于 50 μ L 体系进行 PCR 扩增。PCR 产物用 $w = 1.5\%$ 琼脂糖凝胶电泳分离、DNA 凝胶回收试剂盒 (U-gene) 回收 DNA 并贮存于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱; 样品由上海博亚公司测序。

1.2.4 统计分析 采用直接计数法计算华南地区汉族健康人群 *MDR1* 基因各 SNPs 位点的基因型频率, 根据 Hardy-Weinberg 平衡定律直接计算各多态位点在华南地区汉族人群中的预期基因型频率, 运用 SPSS 13.0 统计软件进行 χ^2 检验, 比较观察基因型频率与预期基因型频率之间以及不同人群等位基因频率之间的差异。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 *MDR1* 基因外显子区及部分启动子区 SNPs 系统筛选

针对 *MDR1* 基因 28 个外显子及部分启动子区域设计引物, 用 PCR-SSCP 或者 PCR-RFLP 方法先在 192 个正常人样品中进行 SNPs 的系统筛选, 共检测到 5 个多态位点。其中一个位于启动子区 (图 1), 一个位于第 1 外显子的非编码区 (图 2), 这两个 SNPs 都只有 T/T 纯合和 T/C 杂合两种基因

型，而未检测出 C/C 纯合型。另两个 SNPs 是同义多态，分别位于第 12 和第 26 外显子（图 3，4），都是从 C 到 T 等位基因的变化，但并没有改变相应氨基酸的序列。另一个 SNP 位于第 21 外显子（图 5），是由 G、T、A 三个等位基因组成的多态，其编码的 893 位氨基酸从缬氨酸（Val）变成苏氨酸（Thr）或丝氨酸（Ser）。其余 24 个外显子未检测出单核苷酸多态（图略）。

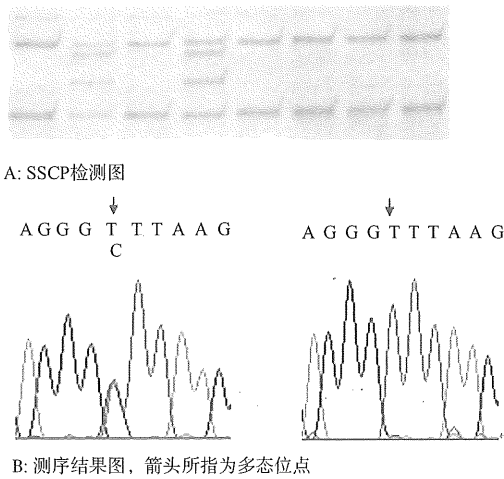


图 1 *MDR1* 基因启动子区 T-2410C 位多态检测图
Fig. 1 T-2410C in promoter of *MDR1* gene

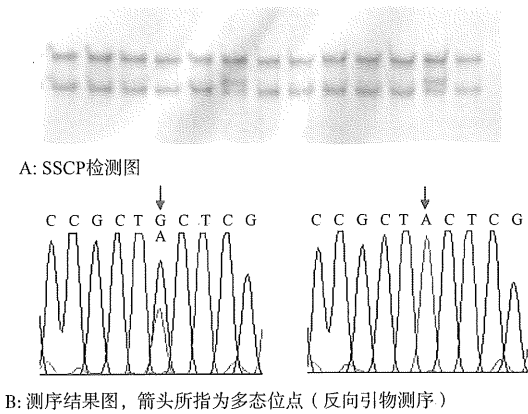


图 2 *MDR1* 基因第 1 外显子 T-129C 位多态检测图
Fig. 2 T-129C in exon 1 of *MDR1* gene

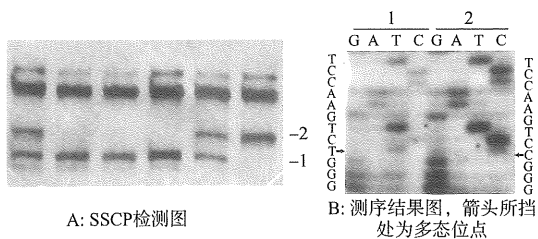


图 3 *MDR1* 基因第 12 外显子 C-1236T 位多态检测图
Fig. 3 C-1236T in exon 12 of *MDR1* gene

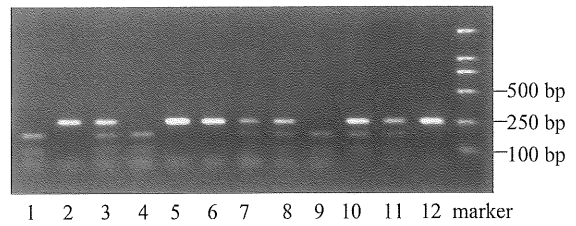


图 4 *MDR1* 基因第 26 外显子 C3435T 位多态限制性酶切电泳图
Fig. 4 C3435T in exon26 of *MDR1* gene
限制性内切酶为 *Mbo*I；C 等位基因能被识别切断
1, 4, 9: C/C; 2, 5, 6, 12: T/T;
3, 7, 8, 10, 11: C/T

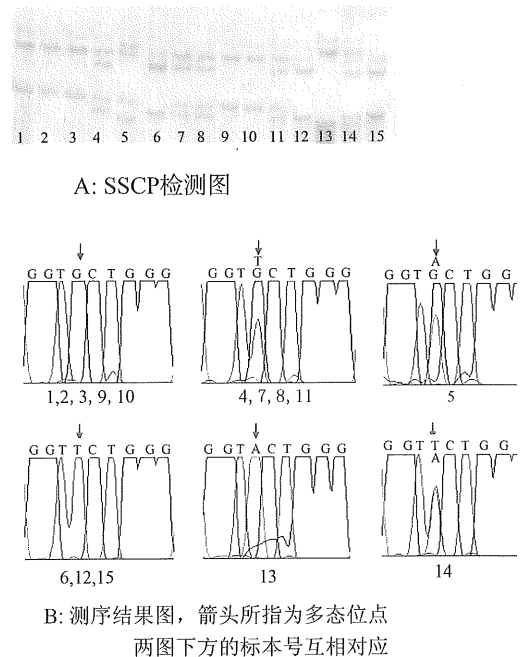


图 5 *MDR1* 基因第 21 外显子 G2677T/A 位多态检测图
Fig. 5 G2677T/A in exon 21 of *MDR1* gene

我们将上述 5 个 SNPs 位点的检测样品数增至 512 个，得到这 5 个多态等位基因在华南地区汉族人群中的分布频率（表 1）。用 χ^2 检验这 5 个多态位点基因型的观察值与预期值，发现无显著差异 ($P > 0.05$)，说明这 5 个多态位点的基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡。

2.2 *MDR1* 基因 SNPs 在不同人种中的分布

为了分析上述 5 个 SNPs 在不同人种中分布频率的差异性，我们将华南地区汉族人群与现有文献报道的其他不同人群中的等位基因分布频率进行比较，发现除了 T-2410C 以外，其它位点等位基因的分布都存在显著的种族差异。T-2410C 位点目前只有一篇文献报道认为 -2410C 等位基因在日本人群中的分布频率为 10% ($N = 25$)^[7]，这与我们的结果 5% ($N = 512$) 没有显著差异 ($P = 0.099$)。

表 1 *MDR1* 基因上检测到的多态位点及其在华南地区人群中的分布频率
Table 1 SNPs in *MDR1* gene and the allele frequencies in Southern China

单核苷酸多态 ¹⁾	位置	氨基酸变异	等位基因频率/% ²⁾
-2410 T/C	5' regulation region		95.35/4.65
-129 T/C	Exon 1b	Noncoding	96.89/3.11
1236 C/T	Exon 12	Silence (Gly412Gly)	36.69/63.31
2677 G/T (A)	Exon 21	Ala893Thr (Ser)	40.87/44.66 (14.47)
3435 C/T	Exon 26	Silence (Ile1145Ile)	58.82/41.18

1) 后 4 个多态所在位置以 cDNA 序列 M14758 (GenBank) 为准, 翻译起始位点 ATG 的 A 作为 +1 位, *MDR1* 基因翻译起始位点在第 2 外显子, -2410 T/C 位置的确定是计算了内含子 1 的核苷酸数目; 2) 等位基因频率与第一列等位基因所示顺序相对应。

比较华南地区汉族人群与已报道的其它地区中国人 *MDR1* 基因多态的分布频率发现^[8-15], 除了 Tang et al. (2002) 报道的 G2677T/A 位, B. Chowbay et al. (2005) 报道的 C1236T 和 C3435T 位以外, 其余报道的中国人 4 个位点的分布频率与我们的结果均无显著差异。

为了更简洁明了地分析 *MDR1* 基因各多态在不同人种中的分布特点, 我们根据等位基因分布频率接近程度以及地域临近等因素, 将中国 (不包括我们的结果)、日本、韩国和马来西亚人合并称为“东亚人群 (East Asian)”^[8-20]; 非籍美国人, 加纳人, 肯尼亚人, 苏丹人合并称为“非洲人群 (African)”^[9, 12, 19, 21-23]; 英国, 德国, 波兰, 意大利, 西班牙, 葡萄牙, 俄国等高加索人统称为“高加索人群 (Caucasian)”^[9, 12, 19, 21-22, 24-28], 印度地处南亚, 加上基因型频率与东亚国家人群的分布频率差异显著^[8-10, 13, 23], 因此没有与东亚放在一起而单独作为一类人群 (图 6)。结果显示非洲人群与其它人群差别最为显著, 1236T, 2677T, 3435T 在非洲人群中的分布频率明显小于其它人群, -129T 的频率也较其它人群低。高加索人群与东亚人群除了 T-129C 位点以外其余等位基因的分布频率均有显著差异, 高加索人群 1236T 等位基因的频率 (0.425) 比东亚人群

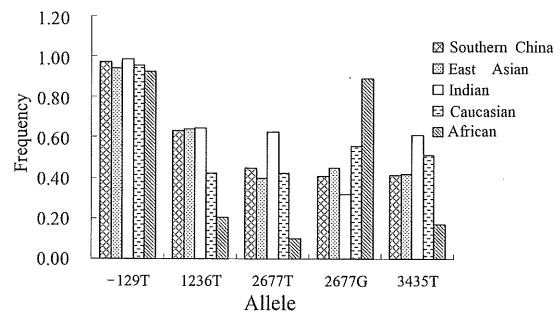


图 6 *MDR1* 基因多态在不同人群之间的分布

Fig. 6 Allele frequencies of *MDR1* gene SNPs in different ethnicit (Southern China 为本研究的结果)

(0.640) 低, 而 2677T, 2677G 和 3435T 分布频率均较东亚高, 但他们之间的差别不如与非洲人群的差别明显。印度人群各等位基因分布与东亚和其它人群也均有显著差异 ($P < 0.05$), -129T, 2677T 和 3435T 等位基因频率均较高。总之, 4 个位点在四类人群中的分布均差异显著。

3 讨论

在基因组 DNA 中, 任何碱基均有可能发生变异, 因此 SNPs 既可能在基因序列内, 也可能在基因外的非编码区序列。但是位于编码区的 SNP (cSNPs) 比较少, 因为在外显子内, 其变异率仅为周围序列的 1/5, 尽管如此, cSNPs 在遗传疾病的研究中却有重要意义, 其研究也更受关注。2000 年, Hoffmeyer S^[25] 等首次通过 DNA 全测序对 188 个高加索人 *MDR1* 基因多态进行了系统的筛查, 共发现了 15 个 SNPs, 其中位于第 26 号外显子的同义突变 C3435T 与十二指肠 P-gp 的表达水平有关并影响肠道对地高辛的吸收。之后, *MDR1* 基因的 SNPs 筛选工作已在不同人群中展开, 到目前为止, 在 *MDR1* 基因的编码区与非编码区已发现 50 多个 SNPs, 但是仍未见报道在中国汉族人群中系统筛查 *MDR1* 基因编码区的 SNPs。中国民族众多, 地域差异大, 我们立足于中国本土华南地区汉族人群的 *MDR1* 基因外显子区 SNPs 的系统筛查, 进一步完善了中华民族的 SNPs 谱。

据报道 *MDR1* 功能相关的 SNPs 有 T-129C, C1236T, G2677T/A 以及 C3435T, 虽然目前的报道结果不大一致, 但依旧证明它们与蛋白质的表达量、活性有关, 进而影响疾病的易感性和预后。*MDR1* 多态性导致的 P-gp 蛋白表达水平及活性改变, 既会影响有毒物质甚至致癌物的排出而与肿瘤发生相关, 又会因过多的泵出抗癌药物而致肿瘤细

胞耐药性。其中 *MDR1* C3435T 位点研究得最多，它虽然是一个同义多态，但已有相当多的文献报道它与 P-gp 蛋白的表达和功能相关，其作用机理可能是：①发生多态后的亮氨酸密码子是稀有密码子，通过影响翻译效率来影响 P-gp 蛋白的表达；②单个核苷酸的改变影响 mRNA 的折叠，从而影响 RNA 的剪接；③与其它功能多态连锁不平衡，真正作用的是其它位点，它只是起到指示作用。我们研究华南汉族人 *MDR1* 基因 SNPs 分布，可为疾病的发病机理研究，疾病的诊断及治疗提供宝贵的资料。

我们在 *MDR1* 编码区只筛查出 4 个 SNPs，都是已报道的等位基因分布频率较高的位点 (> 5%)。另外还有一些已报道的位于外显子上的多态在华南地区人群中并没有检测到^[29]，这些位点大多数只有在高加索人种中有报道，且等位基因频率相对较低。我们未能检测到这些多态可能是由于它们在人群间分布差异造成的。

比较华南地区汉族人群与已报道的中国人人群中各位点的等位基因分布频率，发现只有 Tang et al^[9]报道的 G2677T/A 位、Chowbay B et al^[10]报道的 C1236T 和 C3435T 位与我们的结果有差异。有趣的是这些与我们有显著差异报道的人群都是新加坡中国人，而另外一些新加坡中国人 4 个 SNPs 的分布频率与我们的结果都无显著差异^[11]。新加坡是一个多民族居住的国家，样品的多样性可能导致等位基因分布频率的差异，所以上述新加坡中国人等位基因分布频率的差异可能是由样品选择的差异造成的。另外，*MDR1* SNPs 在中国本土人群中的分布与我们的结果无显著差异^[12-15]，这说明我们的结果具有代表性。

进一步比较不同人种之间 SNPs 分布的差别，发现 *MDR1* T-129C 在各人种中的分布差别很小，除了日本和美籍黑人以外，其他各人群不仅与我们的结果无显著差异，它们之间比较亦无显著差异。这可能是由于 -129C 等位基因在各人种中分布频率都较小 (2% ~ 8%) 的缘故，而且到目前为止还没有发现 -129CC 纯合型基因型，只有 -129TT 纯合型和 -129CT 杂合型两种基因型形式，这也降低了其在不同人群分布的多样性。与此同时，*MDR1* G2677T/A 在各人种中形成非常多样化的分布，不仅东亚、高加索和非洲人群之间有显著差异，在东亚和高加索人群内部，不同国家差异也十分显著。这可能是因为它是由三个等位基因组成的多态，基因型形式存在多种排列组合，使得等位基

因的分布频率更加多样性。

综合 4 个 *MDR1* SNPs 在不同人群中的分布，发现非洲人群等位基因分布频率与东亚和高加索人群相差很大，东亚和高加索人群虽也有较大的差别，但相对于非洲人群来说又小一些，这一结果与人类进化的理论一致，即非洲的黑人种与欧洲或美洲的高加索人种和亚洲的蒙古人种是在 10 万年前就分开了，而东亚和高加索人群是在 4 万年前才分开的^[30]。这些结果提示我们可以从遗传学角度来考虑为什么不同疾病会在不同人群中高发。

同时，我们还发现印度等位基因分布频率与其他人群也有很大差异，不能简单划分到“东亚”、“非洲”以及“高加索”人群中的任何一个。可见，不仅地理因素影响基因型分布，人种的差别是更重要的因素。印度境内有 10 种以上的民族，人种分布复杂，而参考文献中并没提到所检测的印度人群确切属于哪个种，推测这是印度人群与东亚人群及其它人群的基因型分布有区别的原因之一。

人类基因组单核苷酸多态性研究所揭示的人种、人群和个体之间 DNA 序列的差异以及这些差异所表现的意义将对疾病的诊断、治疗和预防带来革命性的变化。今后单核苷酸多态性的研究将在多个领域发挥作用，其中包括：①进行疾病的遗传连锁分析 (linkage analysis) 及关联分析 (association analysis)，用于疾病易感基因的定位；②在药物基因组学 (pharmacogenomics) 研究中，通过检测 SNPs 的遗传多态性标记揭示人群中不同个体对不同药物的敏感性差异。这些研究将为“个体化医疗”奠定基础。

参考文献：

- [1] RIORDAN J R, DEUCHARS K, KARTNER N, et al. Amplification of P-glycoprotein genes in multidrug-resistant mammalian cell lines [J]. *Nature*, 1985, 316: 817 - 819.
- [2] SCHWAB M, EICHELBAUM M, FROMM M F. Genetic polymorphisms of the human *MDR1* drug transporter [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2003, 43: 285 - 307.
- [3] AMEYAW M M, REGATEIRO F, LI T, et al. *MDR1* pharmacogenetics: Frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity [J]. *Pharmacogenetics*, 2001, 11: 217 - 221.
- [4] HEMAUER S J, NANOVSKAYA T N, ABDEL-RAHMAN S Z, et al. Modulation of human placental P-glycoprotein expression and activity by *MDR1* gene polymorphisms [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 15; 79 (6): 921 - 925.
- [5] CIZMARIKOVA M, WAGNEROVA M, SCHONOVA L,

- et al. MDR1 (C3435T) polymorphism: relation to the risk of breast cancer and therapeutic outcome [J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 10(1): 62–69.
- [6] YANG Y L, LIN D T, CHANG S K, et al. Pharmacogenomic variations in treatment protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54(2): 206–211.
- [7] TANIGUCHI S, MOCHIDA Y, UCHIUMI T, et al. Genetic polymorphism at the 5' regulatory region of multidrug resistance 1 (MDR1) and its association with interindividual variation of expression level in the colon [J]. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2(12): 1351–1359.
- [8] TANG K, NGOI S M, GWEE P C, et al. Distinct haplotype profiles and strong linkage disequilibrium at the MDR1 multidrug transporter gene locus in three ethnic Asian populations [J]. *Pharmacogenetics*, 2002, 12(6): 437–450.
- [9] TANG K, WONG L P, LEE E J, et al. Genomic evidence for recent positive selection at the human MDR1 gene locus [J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(8): 783–797.
- [10] CHOWBAY B, LI H, DAVID M, et al. Meta-analysis of the influence of MDR1 C3435T polymorphism on digoxin pharmacokinetics and MDR1 gene expression [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 60(2): 159–171.
- [11] LEE C G, TANG K, CHEUNG Y B, et al. MDR1, the blood-brain barrier transporter, is associated with Parkinson's disease in ethnic Chinese [J]. *J Med Genet*, 2004, 41(5): e60.
- [12] AMEYAW M M, REGATEIRO F, Li T, et al. MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity [J]. *Pharmacogenetics*, 2001, 11(3): 217–221.
- [13] 郑启城, 冯毅, 肖莉, 等. 重庆地区汉族人群 MDR1 基因单核苷酸多态性及单倍型分析 [J]. *第四军医大学学报*, 2009, 30(22): 2631–2634.
- [14] ZHANG X, LIU Z H, ZHENG J M, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 polymorphisms on tacrolimus concentration in the early stage after renal transplantation [J]. *Clin Transplant*, 2005, 19(5): 638–643.
- [15] LI Y, WANG Y, SUN J, et al. Distribution of the functional MDR1 C3435T polymorphism in the Han population of China [J]. *Swiss Med Wkly*, 2006, 136(23–24): 377–382.
- [16] OSUGA T, SAKAEDA T, NAKAMURA T, et al. MDR1 C3435T polymorphism is predictive of later onset of ulcerative colitis in Japanese [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(2): 324–329.
- [17] SAITO K, MIYAKE S, MORIYA H, et al. Detection of the four sequence variations of MDR1 gene using TaqMan MGB probe based real-time PCR and haplotype analysis in healthy Japanese subjects [J]. *Clin Biochem*, 2003, 36(7): 511–518.
- [18] KIM Y O, KIM M K, WOO Y J, et al. Single nucleotide polymorphisms in the multidrug resistance 1 gene in Korean epileptics [J]. *Seizure*, 2006, 15(1): 67–72.
- [19] OZAWA S, SOYAMA A, SAEKI M, et al. Ethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP2C19, CYP3A5 and MDR1/ABCB1 [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2004, 19(2): 83–95.
- [20] LEE S S, KIM S Y, KIM W Y, et al. MDR1 genetic polymorphisms and comparison of MDR1 haplotype profiles in Korean and Vietnamese populations [J]. *Ther Drug Monit*, 2005, 27(4): 531–535.
- [21] KROETZ D L, PAULI-MAGNUS C, HODGES L M, et al. Sequence diversity and haplotype structure in the human ABCB1 (MDR1, multidrug resistance transporter) gene [J]. *Pharmacogenetics*, 2003, 13(8): 481–494.
- [22] SCHAEFFELER E, EICHELBAUM M, BRINKMANN U, et al. Frequency of C3435T polymorphism of MDR1 gene in African people [J]. *Lancet*, 2001, 358(9279): 383–384.
- [23] CHELULE P K, GORDON M, PALANEE T, et al. MDR1 and CYP3A4 polymorphisms among African, Indian, and white populations in KwaZulu-Natal, South Africa [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 74(2): 195–196.
- [24] KURZAWSKI M, DROŹDZIK M, SUCHY J, et al. Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in colon cancer patients [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005, 61(5/6): 389–394.
- [25] HOFFMEYER S, BURK O, VON RICHTER O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(7): 3473–3478.
- [26] SAKAEDA T. MDR1 genotype-related pharmacokinetics: fact or fiction? [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2005, 20(6): 391–414.
- [27] TAN E K, DROZDZIK M, BIALECKA M, et al. Analysis of MDR1 haplotypes in Parkinson's disease in a white population [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 372(3): 240–244.
- [28] URCELAY E, MENDOZA J L, MARTÍN M C, et al. MDR1 gene: susceptibility in Spanish Crohn's disease and ulcerative colitis patients [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2006, 12(1): 33–37.
- [29] KING L F, MICHAEL M G. A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1794(5): 860–871.
- [30] CAVALLI-SFORZA L M P. The history and geography of human genes [M]. New Jersey: Princeton University Press, 1996: 11–13.