

# 药物基因组学在肿瘤化疗中的应用与研究进展

熊 萱<sup>1,2\*</sup>, 张 远<sup>2</sup>, 边 原<sup>2</sup>(1.四川大学华西药学院临床药理学系,成都 610041;2.四川省医学科学院/四川省人民医院药学部,成都 610072)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-2002-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.43

**摘 要** 目的:为药物基因组学应用于肿瘤化疗研究提供参考。方法:查阅国内外相关文献,对药物基因组学在肿瘤化疗中的应用与研究进展进行整理、综述。结果与结论:虽然药物基因组学在肿瘤化疗方面的研究进展迅速,但由于缺乏大规模的临床数据,大多数检测项目的临床意义尚待验证,加之检测技术成本较高等原因,药物基因组学在临床应用的可靠性和有效性需要进一步论证。

**关键词** 药物基因组学;肿瘤;化疗药物

近年来,由于环境污染、食品及日用品安全问题和人口老龄化的加剧等,我国恶性肿瘤的患病人数和死亡人数均成加速增长趋势。根据美国个体化医疗促进协会(Personalized Medicine Coalition)发布的《个体化医疗手册》(第3版)统计显示,平均75%的患者单一服用某种抗肿瘤药物疗效不佳。抗肿瘤药物的疗效和毒性反应个体差异大,这可能是机体遗传多样性所致。药物基因组学旨在根据患者的遗传信息“量体裁衣”,筛选出对患者最有效的治疗方案。与其他领域相比,药物基因组学在肿瘤化疗中作用更为突出,体现在:第一,肿瘤化疗一般都会产生毒副作用,其中较严重的毒副作用甚至会危及生命,比如骨髓抑制和器官毒性。第二,多数肿瘤疾病进展迅速,如果缺乏有效的治疗,疾病本身会发展到无可挽救的境地。第三,肿瘤化疗药物的治疗窗狭窄、个体差异大,此类药物应给予应答较好、毒副反应较低的患者。第四,肿瘤化疗药物价格高昂,而药物基因筛查可以在一定程度上控制对肿瘤患者的过度治疗,节省医疗资源,为患者节约开支。目前,不少抗肿瘤药物将药物基因筛查作为必需或推荐项目,由此可见药物基因组学在肿瘤治疗中的重要性。笔者通过查阅国内外相关文献,对其中药物基因组学在肿瘤化疗中的应用与研究进展进行整理、综述。

## 1 烷化剂:环磷酰胺(Cyclophosphamide, CPA)

CPA是一种前药,在体内主要经CYP2B6、CYP2C9、CYP3A4转化成为活性代谢产物4-羟基环磷酰胺,小部分CPA也可经CYP3A4形成N-去氯乙酰化产物和具有神经毒性的氯乙醛。4-羟基环磷酰胺可转化成同种异构体醛磷酰胺,而醛磷酰胺可经过非酶途径转化成磷酰胺芥子气和丙烯醛。磷酰胺芥子气是一种DNA交联剂,是CPA发挥抗肿瘤作用的重要物质,而丙烯醛与膀胱毒性相关。醛磷酰胺主要通过乙醛脱氢酶(ALDH,主要是ALDH1A1)转变成无活性的羧磷酰胺(CP)。CPA其他代谢产物可与谷胱甘肽相结合解毒,该反应由谷胱甘肽巯基转移酶(GST,主要是GSTP1)催化。CYP2B6是将CPA转化成4-羟基环磷酰胺的主要代谢酶,目前发现多个基因多态性位点,研究较为深入的有CYP2B6\*4(Lys262Arg)、\*5(Arg487Cys)、\*6(Gln172His)。CYP2B6\*4在各个主要种族中均有较高的突变率,亚洲人群约为15%,而黑人高达约50%。该突变可导致蛋白表达增高。Rocha V等<sup>[1]</sup>在一项以107名白血病患者为对象的研究中发现,CYP2B6\*4与CPA所致的黏膜炎、出血性膀胱炎相关。CYP2B6\*5携带者酶表达量下降,在接受CPA治疗的狼疮性肾炎患者中效果不佳<sup>[2]</sup>。有报道称,CYP2B6\*6可导致酶表达量和活性降低,在一项455名接受CPA治疗的白血病患者中发现,那些携带至少1个等位基因突变的患者比野生型更难达到预期的效果<sup>[3]</sup>。除CYP2B6\*6之外,CYP2C9\*2、

- [24] 张芬梅,张慧岭,陈雪玲,等. 健脾降浊通脉方治疗动脉粥样硬化的临床观察[J]. 四川中医,2007,25(4):45.
- [25] 王亚红,秦建国,郭维琴,等. 降脂通脉方抗高脂血症及动脉粥样硬化的实验研究[J]. 中华中医药杂志,2006,21(2):98.
- [26] 于俊生,陈兆昌. 动脉粥样硬化从痰瘀毒论治探讨[J]. 山东中医杂志,2002,21(8):451.
- [27] 张京春,陈可冀,张文高,等. 不稳定斑块的中西医结合认识现状及研究思路[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(10):869.
- [28] 张京春,陈可冀. 瘀毒病机与动脉粥样硬化易损斑块相关的理论思考[J]. 中国中西医结合杂志,2008,28(4):

- 366.
- [29] 张京春,陈可冀,郑广娟,等. 解毒活血中药配伍对载脂蛋白E基因敲除小鼠主动脉NF- $\kappa$ B与MMP-9表达的调控作用[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(1):41.
- [30] 张京春,陈可冀,刘剑刚,等. 解毒活血配伍方药对载脂蛋白E基因敲除小鼠血清超敏C反应蛋白的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2008,28(4):330.
- [31] Peng L, Li M, Xu YZ, et al. Effect of Si-Miao-Yong-An on the stability of atherosclerotic plaque in a diet-induced rabbit model[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 143(1):241.
- [32] 万文成,罗海燕,陈洁文,等. 清热解毒开窍醒脑防治脑缺血实验研究[J]. 深圳中西医结合杂志,2001,11(1):5.

\* 主管药师,硕士研究生。研究方向:临床药理学。电话:028-87393317。E-mail:derboer01@hotmail.com

(收稿日期:2014-05-07 修回日期:2014-06-16)

(编辑:陶婷婷)

CYP2C19\*2、CYP2C19\*3、CYP3A4\*1B、CYP3A45\*3均有报道与CPA的疗效或毒副反应相关,但影响大小仍然存在争议<sup>[4-5]</sup>。ALDH在CPA解毒过程中起主要作用。有文献表明,ALDH1A1\*2等位基因携带者在服用CPA后发生肝毒性的风险较野生型高<sup>[6]</sup>。研究发现,ALDH1A1 rs3764435AA基因型发生3、4级出血反应的风险比野生型高76%<sup>[7]</sup>。ALDH3A1\*2(985C>G)等位基因携带者服药2h后的4-羟基环磷酰胺与CPA的比值较野生型高,提示ALDH3A1可能与4-羟基环磷酰胺清除率相关<sup>[8]</sup>。Ekhardt C等<sup>[6]</sup>也在研究中发现ALDH3A1\*2与CPA所致出血副反应相关。GST是一种重要的Ⅱ相药物代谢酶,可与多种化疗药物及其代谢产物相结合,从而抵御内、外源性毒性化合物对机体产生的损害。GSTP1是GST Pi家族成员,其\*2突变(Ile105Val)可导致酶功能下降,从而增加CPA的敏感性和不良反应<sup>[9]</sup>。除此之外,GSTA1、GSTM1、GSTT1的基因多态性也与CPA的疗效与毒副反应相关<sup>[10-11]</sup>。ABCB1、ABCC1和ABCC2均属ATP结合区转运蛋白(ABC)超家族成员,可以逆浓度梯度将细胞内的药物泵出细胞外。该家族成员的基因突变与抗肿瘤药物耐药有密不可分的联系。Yao S等<sup>[7]</sup>在一项以882名乳腺癌患者为对象的研究中检测了ABCB1、ABCC1共63个常见多态性位点,发现ABCC1的其中4个多态性位点(rs35596、rs4148354、rs2889517、rs11861115)与CPA所致的三级消化道毒性相关。还有研究显示,ABCC2(G1249A)可能与CPA清除率相关<sup>[12]</sup>。

## 2 蒽环类抗生素:多柔比星

多柔比星(Doxorubicin)主要通过两种途径发挥抗肿瘤作用:一是嵌入DNA双螺旋的相邻碱基对之间,抑制DNA复制和拓扑异构酶Ⅱ;二是产生自由基,破坏DNA和细胞膜。多柔比星属于细胞周期非特异性药物,化疗指数高,但不良反应也较多。由于阿霉素类化合物与心肌的亲合力较高,其代谢物能损伤心肌细胞,可引起剂量依赖性心脏毒性。因此,多柔比星的药物基因组学研究多集中在毒副反应而非疗效上。多柔比星主要通过胞浆内醛酮还原酶还原成仲醇类代谢产物DOXol,该代谢产物与心脏毒性相关。醛酮还原酶(AKR)1A是多柔比星在心脏内代谢成为DOXol的主要代谢酶,而羧基还原酶(CBR)1是肝脏内将多柔比星代谢成为DOXol的主要代谢酶。此外,AKR1C3和CBR3也可将多柔比星代谢成为DOXol。多柔比星还可以通过一系列还原型辅酶Ⅱ(NADPH)依赖性细胞还原酶还原成多柔比星半醌自由基,这类酶包括:NADH脱氢酶(泛醌)Fe-S蛋白2、3、7(NDUFS2、NDUFS3、NDUFS7)、NADPH脱氢酶醌(NQO)1、黄嘌呤氧化酶(XDH)和一氧化氮合酶1、2、3(NOS1、NOS2、NOS3)。该半醌自由基易被氧化,形成高反应活性的细胞毒化合物,如活性的氢氧基、过氧化氢等,与多柔比星的疗效和毒副反应相关。多柔比星代谢产生的过氧化物可被谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)1、过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)1灭活。目前,对多柔比星所致心脏毒性研究较多的基因多态性有:药物转运蛋白ABCC1(rs45511401)、ABCC2(rs8187694和rs8187710)、编码基因CAT(rs10836235)、CBR3(rs1056892)、CYBA(rs4673)、NCF4(rs1883112)和RAC2(rs13058338)等<sup>[13-15]</sup>。

## 3 抗代谢类:甲氨蝶呤、巯嘌呤、硫鸟嘌呤、氟尿嘧啶、吉西他滨

甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)为抗叶酸类抗肿瘤药,还可

用于各种自身免疫性疾病如类风湿性关节炎等。MTX主要通过溶质载体(叶酸转运体)SLC19A1以主动转运的方式进入细胞,并通过ABC超家族成员泵出细胞。有文献表明,SLC19A1 80A>G、ABCB1 C3435T与MTX的不良反应相关<sup>[16-17]</sup>。进入细胞后,MTX通过多聚谷氨酰胺合成酶(FPGS)转变成多聚谷氨酸(MTX-PG),MTX-PG比MTX滞留在细胞内的时间更长,与靶蛋白结合更紧密,可发挥比MTX更强的药理作用。MTX和MTX-PG均可通过抑制二氢叶酸还原酶抑制四氢叶酸合成,进而阻断嘌呤合成。除此之外,叶酸途径中的其他酶如亚甲基四氢叶酸脱氢酶(MTHFD)1、亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)、胸腺嘧啶核苷酸合成酶(TYMS)以及嘌呤合成途径中的5-氨基咪唑-4-羧胺核苷酸甲酰转移酶/IMP环化水解酶(ATIC)和磷酸核糖甘氨酸转甲酰基酶(GART)也可影响MTX的疗效。研究较多的单核苷酸的多态性(SNP)有MTHFR 677C>T、1298A>C、TYMS TS149del6、ATIC 347C>G、DHFR 721T>A、829C>T、SLCO1B1\*1B、\*5<sup>[18-19]</sup>。MTX-PG通过γ-谷氨酰水解酶(GGH)水解成MTX,有文献表明GGH 452C>T可导致酶活性降低,使得长链MTX-PG在体内蓄积,药效增强<sup>[20]</sup>。

6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP或巯嘌呤)、6-硫代鸟嘌呤(6-thioguanine, 6-TG或硫鸟嘌呤)和硫唑嘌呤(Azathioprine, AZA)在临床上常用来治疗急性淋巴性白血病和自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、结肠炎等,也可以作为免疫抑制剂使用以防止肾移植排斥反应。6-MP、6-TG和AZA均是前药,需要在体内经过多步代谢成为活性物质(TGNs)才能发挥细胞毒性作用。该类药物亦可以通过巯嘌呤S-甲基转移酶(TPMT)和黄嘌呤氧化酶(XO)转化成无活性产物排出体外。然而,在造血系统和组织中,XO的活性极低,使TPMT催化的甲基化反应成为影响TGNs浓度的主要因素。TPMT基因的缺陷会让人体无法将这类药物灭活,使化学平衡向活性代谢产物生成方向移动,生成过多的TGNs,引起严重甚至致命的骨髓抑制,表现为贫血、血小板减少症(出血)和白细胞减少(感染)等。TPMT最常见的基因多态性有TMPT\*2、TMPT\*3A、TMPT\*3B、TMPT\*3C,这几种突变均可造成酶活性降低或是丧失。根据临床药物基因组学实施联盟(CPIC)发布的剂量指导方针,对于突变杂合子型患者(即\*1/\*2、\*3A、\*3B、\*3C中任一个),应使用常规剂量的10%~50%,对于突变纯合子型患者(即\*2、\*3A、\*3B、\*3C中任一个),应使用常规剂量的5%~10%。

吉西他滨是一种新的胞嘧啶核苷衍生物,主要用于非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗。该药通过平衡型核苷酸载体(hENT)和浓度依赖型载体(hCNT)转运进入癌细胞,其中主要参与吉西他滨跨膜转运过程的是hENT1和hCNT1<sup>[21]</sup>。hENT1基因启动子区域的一1345C>G、-1050G>A和-706G>C基因多态性与hENT1蛋白质功能相关。在体外试验中证实,hENT1和hCNT1的表达缺失与肿瘤细胞对吉西他滨耐药相关;在临床样本研究中也显示,hENT1表达缺失的肿瘤患者的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)短于hENT表达高的患者<sup>[22-23]</sup>。进入胞浆后,吉西他滨首先经脱氧胞嘧啶核苷激酶(dCK)磷酸化为一磷酸盐(dFdCMP),再经胞苷一磷酸(UMP-CMP)激酶(CMPK)1磷酸化为活性产物二磷酸盐(dFdCDP)和三磷酸盐(dFdCTP),二者在抑制DNA链延长的同时dFdCDP还可以抑制核糖核苷酸还原酶(RR)的活性,进



一步抑制DNA的合成。研究表明,dCK的活性降低或表达减少与吉西他滨的耐药相关。Si S等<sup>[24]</sup>采用6种人胰腺癌细胞株证实9846A>G多态性与吉西他滨的敏感性相关:AG型胰腺癌细胞相对GG型来说,对吉西他滨更加敏感。CMPK1多态性也与吉西他滨敏感性相关,在102名胰腺癌患者的研究中,选取了23个基因和吉西他滨药动、药效相关的基因进行检测,发现CMPK1360C>T和240G>T多态性与患者OS、疾病进展时间(TTP)和肿瘤恶化(PD)显著相关<sup>[25]</sup>。吉西他滨-磷酸盐可被5'-核苷酸磷酸解酶(5'-NT)降解,吉西他滨本身可被胞苷脱氧酶(CDA)灭活。5'-NT和CDA的过表达在体外试验中证实与吉西他滨耐药相关<sup>[26]</sup>。吉西他滨的作用靶点在RR的M<sub>1</sub>亚基上,该酶在DNA合成与修复过程中发挥关键作用。编码M<sub>1</sub>亚基的RRM<sub>1</sub>表达水平与吉西他滨的敏感性相关。临床研究显示,低表达RRM<sub>1</sub>的肺癌患者对吉西他滨或卡铂/吉西他滨的应答较好<sup>[27]</sup>。

5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil,5-FU)在细胞内通过多种途径转变成5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸(5F-dUMP)发挥细胞毒作用。5F-dUMP能与胸腺嘧啶核苷酸合成酶(TS)、5,10-亚甲基四氢叶酸(5,10-MTHF)形成稳定的共价络合物,阻止脱氧尿苷酸(dUMP)甲基化为脱氧胸苷酸(dTMP),从而抑制DNA的合成和修复。5-FU可被二氢嘧啶脱氢酶(DPD)分解,其活性可直接影响5-FU的代谢速度,进而影响其疗效和毒副作用。编码TS的基因TYMS具有多态性,在其5'末端翻译区(5'-UTR)存在28 bp的重复片段多态性,在接受5-FU化疗的患者中3R/3R型蛋白表达水平明显高于2R/3R、2R/2R个体。5-FU化疗效果差,其中位存活活性较低,而5-FU的毒性反应在2R/2R患者中的几率较高<sup>[28-29]</sup>。TYMS基因的3'-UTR存在一个6 bp片段的插入或删除的多态性(TS149del6),+6/+6 bp基因型蛋白表达水平较高,该基因型5-FU化疗效果较差<sup>[30]</sup>。DPD是5-FU代谢成为无活性产物的限速酶,其基因(DPYD)多态性与5-FU的毒副作用相关。DPYD\*2A国外报道较多,但在中国人群中突变率极低。DPYD\*9(T85C)、G2194A、\*5(1627A>G)在中国人群中较常见,携带这些SNP突变位点的患者使用5-FU后发生消化道、血液毒性反应的可能性增高<sup>[31-32]</sup>。5-FU虽不直接作用于亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR),但由于其影响叶酸代谢,因此叶酸代谢途径中的关键酶的多态性对5-FU的疗效与毒性也有影响。MTHFR最常见多态性是C677T,其突变位点携带者(C/T型和T/T型)的酶活性降低,造成5,10-MTHF蓄积,从而使5-FU的抗肿瘤作用增强<sup>[33]</sup>。替加氟与卡培他滨在体内转化成5-FU发挥作用,因此TYMS、DPYD、MTHFR亦是这两种药的疗效、毒性反应的标志物。除此之外,CYP2A6和羧酸酯酶2抗体(CES2)分别是替加氟和卡培他滨转化成5-FU的限速酶,其疗效和毒性受这两种酶的基因多态性的影响<sup>[34-35]</sup>。

#### 4 铂类化合物

铂类化合物的药理作用主要是引起靶细胞DNA交联,阻碍DNA合成与复制,是一种广谱的抗肿瘤药物。核苷酸切除修复交叉互补组1、2(ERCC1、2)和X线修复交叉互补基因(XRCC)1由于与DNA的修复功能相关,研究表明其基因多态性可影响铂类药物的化疗效果。ERCC1的mRNA的表达水平可用于衡量铂类化合物的疗效,表达水平低的患者对铂类应答效果好,反之则可能出现耐药。ERCC1两个常见的SNP C118T和C8092A与铂类药物抵抗也有明显关系,研究表明C/T或T/T型患者对铂类化合物不敏感,其中位生存期明显低

于CC型。

C/A型或A/A型患者其中位生存期明显低于野生型,且胃肠道毒性有显著性增加<sup>[36]</sup>。XRCC1 Arg399Gln和Arg194Trp多态性可导致其DNA修复能力的改变,携带399Gln或194Trp基因型的患者比野生型的患者使用铂类化合物失败的风险更高<sup>[37]</sup>。铂类药物与背根神经节有很高的亲和力,容易造成积蓄引发神经毒性。有文献证明,GSTP1\*2和GSTM1缺失型与铂类化合物所致的神经毒性相关<sup>[38]</sup>。

#### 5 抗微管类

抗微管类药物有紫杉烷类和长春碱类。长春碱作用于微管蛋白的 $\beta$ -亚基以及 $\alpha$ 、 $\beta$ -亚基组成的二聚体上,长春新碱作用于 $\alpha$ 、 $\beta$ 二聚体的 $\alpha$ -亚基上,导致微管解聚。紫杉烷类包括紫杉醇和紫杉醇,主要作用于微管蛋白的 $\beta$ -亚基,促使微管聚合,使其稳定而失去有丝分裂的正常功能。TUBB3编码的 $\beta$ -tubulin-III(3型 $\beta$ 微管蛋白)与抗微管类药物的敏感性和耐受性有密切关系。基础研究与临床研究结果均显示,在NSCLC中, $\beta$ -tubulin-III的表达水平与抗微管类药物的敏感性呈负相关: $\beta$ -tubulin-III表达高,化疗敏感性低,提示耐药。因此, $\beta$ -tubulin-III的表达可成为预测抗微管类耐药性的标志物<sup>[39-40]</sup>。

#### 6 拓扑异构酶1抑制剂:伊立替康

伊立替康是喜树碱半人工合成物,进入人体后通过羧酸酯酶1、2(CES<sub>1</sub>、CES<sub>2</sub>)转化成活性代谢产物7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38)。SN-38通过药物转运蛋白ABCC2、ABCB1和ABCG2进入和泵出细胞,主要经肝脏尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A1、1A7、1A9(UGT1A1、UGT1A7、UGT1A9)灭活为葡萄糖醛酸产物(SN-38G);同时也可经CYP3A4、CYP3A5氧化成APC和NPC非活性代谢产物,NPC又可经CES<sub>1</sub>、CES<sub>2</sub>转化成SN-38。SN-38抑制拓扑异构酶1,阻碍DNA复制,杀死癌细胞。SN-38G经胆汁排泄入肠道,通过肠道细菌 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶转换为SN-38,引起肠黏膜损伤和迟发性腹泻。研究表明,UGT1A1\*28突变纯合子产生消化道毒副作用的可能性比杂合子和野生型高,因此美国食品与药物管理局(FDA)在伊立替康的说明书上加入了警示,建议患者使用该药之前检查UGT1A1\*28突变。除UGT1A1\*28之外,UGT1A1\*6可使葡萄糖醛酸化的能力下降70%,产生毒副作用风险增加,且包括中国人在内的亚洲人群中\*6的突变频率较\*28高(分别为23%和9%~16%)<sup>[41]</sup>。UGT1A7主要存在于肠道上,UGT1A7\*2纯合子突变,其酶活性较野生型高,但\*3和\*4突变酶活性较野生型低。UGT1A9主要存在于肝脏中,\*9和\*22突变可使酶活性升高、葡萄糖醛酸化速率提升。CYP3A4\*16、\*18和CYP3A5\*3可影响酶活性,进而影响SN-38的氧化速率。对于药物转运体,有研究发现ABCC2\*2、ABCG34G>A突变与伊立替康毒性相关<sup>[42]</sup>。

#### 7 选择性雌激素受体调节剂:他莫昔芬

他莫昔芬(Tamoxifen)主要经过P<sub>450</sub>细胞色素酶4羟基化和N去甲基化。4羟基化主要通过CYP2D6,生成的4-羟基他莫昔芬的抗雌激素作用是他莫昔芬的30~100倍。另一主要代谢途径是他莫昔芬经CYP3A4、CYP3A5去甲基化,N-去甲基化他莫昔芬进一步被CYP2D6氧化成为内昔芬(Endoxifen)。内昔芬与4-羟基他莫昔芬有相似的抗雌激素活性,约92%的他莫昔芬通过该途径代谢成内昔芬,约7%的他莫昔芬代谢成4-羟基他莫昔芬,内昔芬是他莫昔芬发挥抗肿瘤作用的

主要活性代谢产物。CYP2D6的基因多态性与他莫昔芬的药效关系研究较为成熟,FDA已将其作为他莫昔芬的药物基因组学标志物。CYP2D6\*3~\*8、\*11~\*16、\*19~\*21、\*38、\*40、\*42是无活性突变,\*9、\*10、\*17、\*29、\*36、\*41属于活性降低突变,\*1、\*2活性正常。根据基因型的不同,可将患者分为慢代谢型(Poor metabolism, PM),即携带任意2个无活性突变;中等代谢型(Intermediate metabolism, IM),即携带任意2个活性降低突变或携带其中1个无活性突变或携带1个活性降低突变和1个无活性突变;快代谢型(Extensive metabolism, EM),即不携带活性降低突变或无活性突变。快代谢型人群使用他莫昔芬的疗效较好,但中国人群中除CYP2D6\*10的突变率约为37%~47%、CYP2D6\*17的突变率约为9%~14%外,其余位点突变率极低(约2%)或未知。除CYP2D6以外,CYP2C19\*17、SULT1A1\*2、UGT2B15与他莫昔芬的疗效相关<sup>[43-44]</sup>。

## 8 结语

肿瘤治疗学的研究进展始终是众多医疗工作者特别关注的内容;肿瘤信号通路中关键基因的突变对患者的预后及疗效产生影响,在肿瘤诊疗方面起到了重要作用。突变包括种系突变和体细胞突变,种系突变存在于所有细胞中,而体细胞突变存在于癌细胞中。种系突变如笔者所提到的TPMT、UGT1A1和细胞色素P<sub>450</sub>酶突变等,通过检测这些突变可以预测疗效或不良反应,临床上可将其作为调整用药种类和剂量的依据。体细胞突变检测如HER2、EGFR、BRAF和KRAS等,为靶向制剂的使用提供了用药依据。虽然药物基因组学在肿瘤治疗上取得了长足的进步,但是由于肿瘤机制复杂、样本获取困难、大规模的临床试验及后续验证缺乏等问题,药物基因组学在我国肿瘤方面的临床应用目前还处于起步阶段。随着DNA测序技术的成熟、成本降低,这项技术越来越多地应用在了体细胞突变的检测中,这对于研究者们发现更有意义的突变和该突变与药物治疗的关系提供了可靠的技术支撑,也使得大规模的临床数据搜集成为可能。未来药物基因组学应综合体内实验、体外试验研究策略,创建一套多层次的研究策略,提高向临床应用转化的速度,让这项技术更快更好地为患者服务。

## 参考文献

- [1] Rocha V, Porcher R, Fernandes JF, *et al.* Association of drug metabolism gene polymorphisms with toxicities, graft-versus-host disease and survival after HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for patients with leukemia[J]. *Leukemia*, 2009, 23(3): 545.
- [2] Torimoto Y, Kohgo Y. Cyclophosphamide and CYP2B6 [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2008, 35(7): 1 090.
- [3] Johnson GG, Lin K, Cox TF, *et al.* CYP2B6\*6 is an independent determinant of inferior response to fludarabine plus cyclophosphamide in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2013, 122(26): 4 253.
- [4] Xie H, Griskevicius L, Stahle L, *et al.* Pharmacogenetics of cyclophosphamide in patients with hematological malignancies[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2006, 27(1): 54.
- [5] Takada K, Arefayene M, Desta Z, *et al.* Cytochrome P<sub>450</sub> pharmacogenetics as a predictor of toxicity and clinical response to pulse cyclophosphamide in lupus nephritis[J].

*Arthritis Rheum*, 2004, 50(7): 2 202.

- [6] Ekhart C, Rodenhuis S, Smits PH, *et al.* Relations between polymorphisms in drug-metabolising enzymes and toxicity of chemotherapy with cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18(11): 1 009.
- [7] Yao S, Sucheston LE, Zhao H, *et al.* Germline genetic variants in ABCB1, ABCC1 and ALDH1A1, and risk of hematological and gastrointestinal toxicities in a SWOG Phase III trial S0221 for breast cancer[J]. *Pharmacogenomics J*, 2014, 14(3): 241.
- [8] Afsar NA, Ufer M, Haenisch S, *et al.* Relationship of drug metabolizing enzyme genotype to plasma levels as well as myelotoxicity of cyclophosphamide in breast cancer patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(4): 389.
- [9] Ge J, Tian AX, Wang QS, *et al.* The GSTP1 105Val allele increases breast cancer risk and aggressiveness but enhances response to cyclophosphamide chemotherapy in north China[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67 589.
- [10] Oliveira AL, Rodrigues FF, Santos RE, *et al.* GSTT1, GSTM1, and GSTP1 polymorphisms and chemotherapy response in locally advanced breast cancer[J]. *Genet Mol Res*, 2010, 9(2): 1 045.
- [11] Tran A, Bournierias F, Le Beller C, *et al.* Serious haematological toxicity of cyclophosphamide in relation to CYP2B6, GSTA1 and GSTP1 polymorphisms[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 65(2): 279.
- [12] Kim IW, Yun HY, Choi B, *et al.* Population pharmacokinetics analysis of cyclophosphamide with genetic effects in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(8): 1 543.
- [13] Rajic V, Aplenc R, Debeljak M, *et al.* Influence of the polymorphism in candidate genes on late cardiac damage in patients treated due to acute leukemia in childhood[J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50(10): 1 693.
- [14] Blanco JG, Leisenring WM, Gonzalez-Covarrubias VM, *et al.* Genetic polymorphisms in the carbonyl reductase 3 gene CBR3 and the NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 gene NQO1 in patients who developed anthracycline-related congestive heart failure after childhood cancer[J]. *Cancer*, 2008, 112(12): 2 789.
- [15] Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, *et al.* NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Circulation*, 2005, 112(24): 3 754.
- [16] Plaza-Plaza JC, Aguilera M, Canadas-Garre M, *et al.* Pharmacogenetic polymorphisms contributing to toxicity induced by methotrexate in the southern Spanish population with rheumatoid arthritis[J]. *OMICS*, 2012, 16(11): 589.
- [17] 王捷, 王建华, 赵军, 等. SLC19A1遗传多态性与大剂量甲氨蝶呤化疗不良反应相关性的研究[J]. *中国临床药理*

学杂志,2013,29(6):406.

- [18] 周小妹,徐建华,李兴锐,等. 甲氨蝶呤代谢相关酶的基因多态性及其与临床应用相关性研究进展[J]. 中华风湿病学杂志,2008,12(2):124.
- [19] Radtke S, Zolk O, Renner B, *et al.* Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2013, 121(26):5 145.
- [20] Cheng Q, Wu B, Kager L, *et al.* A substrate specific functional polymorphism of human gamma-glutamyl hydrolase alters catalytic activity and methotrexate polyglutamate accumulation in acute lymphoblastic leukaemia cells[J]. *Pharmacogenetics*, 2004, 14(8):557.
- [21] 曲莉莉,刘晓晴. 吉西他滨代谢相关酶及其与化疗耐药的相关性研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志,2007,12(8):631.
- [22] Hodge LS, Taub ME, Tracy TS. Effect of its deaminated metabolite, 2', 2'-difluorodeoxyuridine, on the transport and toxicity of gemcitabine in HeLa cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 81(7):950.
- [23] Kim R, Tan A, Lai KK, *et al.* Prognostic roles of human equilibrative transporter 1 (hENT-1) and ribonucleoside reductase subunit M1 (RRM1) in resected pancreatic cancer[J]. *Cancer*, 2011, 117(14):3 126.
- [24] Si S, Liao Q, Zhao YP, *et al.* Relationship between single nucleotide polymorphisms in the deoxycytidine kinase gene and chemosensitivity of gemcitabine in six pancreatic cancer cell lines[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(3):419.
- [25] Woo HI, Kim KK, Choi H, *et al.* Effect of genetic polymorphisms on therapeutic response and clinical outcomes in pancreatic cancer patients treated with gemcitabine[J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(9):1 023.
- [26] Toffalorio F, Giovannetti E, De Pas T, *et al.* Expression of gemcitabine- and cisplatin-related genes in non-small-cell lung cancer[J]. *Pharmacogenomics J*, 2010, 10(3):180.
- [27] Reynolds C, Obasaju C, Schell MJ, *et al.* Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(34):5 808.
- [28] Shahrokni A, Rajebi MR, Saif MW. Toxicity and efficacy of 5-fluorouracil and capecitabine in a patient with TYMS gene polymorphism: a challenge or a dilemma?[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2009, 8(4):231.
- [29] Yawata A, Kim SR, Miyajima A, *et al.* Polymorphic tandem repeat sequences of the thymidylate synthase gene correlates with cellular-based sensitivity to fluoropyrimidine antitumor agents[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005, 56(5):465.
- [30] Fujishima M, Inui H, Hashimoto Y, *et al.* Relationship between thymidylate synthase (TYMS) gene polymorphism and TYMS protein levels in patients with high-risk breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(10):4 373.
- [31] Zhang XP, Bai ZB, Chen BA, *et al.* Polymorphisms of dihydropyrimidine dehydrogenase gene and clinical outcomes of gastric cancer patients treated with fluorouracil-based adjuvant chemotherapy in Chinese population[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(5):741.
- [32] 张铎,孙步彤,卢振霞. 二氢嘧啶脱氢酶基因单核苷酸多态性与结直肠癌患者 5-FU 化疗毒副作用的关系[J]. 吉林大学学报:医学版, 2011, 34(4):707.
- [33] Huang ZH, Hua D, Li LH. The polymorphisms of TS and MTHFR predict survival of gastric cancer patients treated with fluorouracil-based adjuvant chemotherapy in Chinese population[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 63(5):911.
- [34] Kong SY, Lim HS, Nam BH, *et al.* Association of CYP2A6 polymorphisms with S-1 plus docetaxel therapy outcomes in metastatic gastric cancer[J]. *Pharmacogenomics*, 2009, 10(7):1 147.
- [35] Ribelles N, Lopez-Siles J, Sanchez A, *et al.* A carboxylesterase 2 gene polymorphism as predictor of capecitabine on response and time to progression[J]. *Curr Drug Metab*, 2008, 9(4):336.
- [36] Chen C, Wang F, Wang Z, *et al.* Polymorphisms in ERCC1 C8092A predict progression-free survival in metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with cisplatin-based chemotherapy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72(2):315.
- [37] Miao J, Zhang X, Tang QL, *et al.* Prediction value of XRCC 1 gene polymorphism on the survival of ovarian cancer treated by adjuvant chemotherapy[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(10):5 007.
- [38] 邓健浩,史道华. 铂类药物神经毒性的药物基因组学研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(4):458.
- [39] Wang Y, Liu ZD, Zhao LM, *et al.* Individualized treatment of NSCLC: from research to clinical practice[J]. *Neoplasma*, 2013, 60(5):538.
- [40] 李艳,郭其森.  $\beta$  III-tubulin 在 NSCLC 中的表达与抗微管类药物耐药相关性的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志:电子版, 2013, 6(2):71.
- [41] Levesque E, Belanger AS, Harvey M, *et al.* Refining the UGT1A haplotype associated with irinotecan-induced hematological toxicity in metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/irinotecan-based regimens[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 345(1):95.
- [42] Cha PC, Mushiroda T, Zembutsu H, *et al.* Single nucleotide polymorphism in ABCG2 is associated with irinotecan-induced severe myelosuppression[J]. *J Hum Genet*, 2009, 54(10):572.
- [43] Nowell SA, Ahn J, Rae JM, *et al.* Association of genetic



# 达沙替尼和尼洛替尼一线治疗初诊慢性髓性白血病慢性期的临床研究进展

胡学茜\*, 马爱霞<sup>#</sup>(中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-2007-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.44

**摘要** 目的:为达沙替尼和尼洛替尼一线治疗初诊慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)临床实践提供参考。方法:查阅国内外相关文献,对达沙替尼和尼洛替尼一线治疗 CML-CP 的临床数据、疗效及安全性进行归纳、总结。结果:多项临床研究结果表明,早期使用 TKI 治疗可以获得更快速、显著的疗效,达沙替尼和尼洛替尼一线治疗初诊 CML-CP,无论是在疗效还是安全性上均表现出明显的优势。结论:达沙替尼和尼洛替尼治疗 CML-CP 安全、有效,可以考虑作为初诊 CML-CP 患者一线治疗方案。

**关键词** 达沙替尼;尼洛替尼;慢性髓性白血病;一线治疗;二代酪氨酸激酶抑制剂

慢性髓性白血病(Chronic Myeloid Leukemia, CML)是骨髓造血干细胞克隆性增殖形成的恶性肿瘤,以相互易位形成的遗传学异常 t(9;22)(q34;q11),即费城(Philadelphia, Ph)染色体为特征,占成人白血病的 15%,全球年发病率为 1.6~2.0/10 万<sup>[1]</sup>。1986—1988 年在我国 22 个省(市、自治区)46 个调查点进行的全国白血病发病情况调查显示, CML 的年发病率为 0.36/10 万<sup>[2]</sup>。此后,国内几个地区的流行病学调查显示 CML 的年发病率为 0.39~0.55/10 万,并且我国 CML 患者较西方更为年轻化, CML 中位发病年龄为 45~50 岁<sup>[3-4]</sup>,而西方国家 CML 的中位发病年龄为 67 岁。虽然 CML 年发病率不高,但是呈逐年递增趋势,治疗时间长、治愈率低以及治疗费用昂贵等特点,给患者带来生活负担。

通常情况下, CML 的病程包括 3 个临床阶段:慢性期(CP)、加速期(AP)和急变期(BP),大约 90% 的患者是在呈典型的 CP 确诊之后进入 AP,并最终进展至 BP。CML 的疾病进程极为多变,20%~25% 的患者由 CP 直接进展至 BP。CML 的治疗目标是尽快达到完全细胞遗传学反应(CCyR)以及更深的分子学反应,提高患者生活质量和功能性治愈。

目前, CML 的治疗途径包括药物治疗、分子靶向治疗以及造血干细胞移植三大类。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是有望治愈 CML 的唯一方法,但是 allo-HSCT 往往受限于供者有无、患者年龄等多种因素。伊马替尼(Imatinib)作为一线治疗 CML 药物,使患者的 10 年生存率达 85%~90%,所以以甲磺酸伊马替尼为代表的多种酪氨酸激酶抑制剂(TKI)逐步替代了传统药物治疗和造血干细胞移植,成为临床首选一线方案<sup>[5]</sup>。目前,临床上使用最广泛的 3 种 TKI——伊马替尼、达沙替尼(Dasatinib)、尼洛替尼(Nilotinib)均已被美国食品与药物

管理局(FDA)批准成为初诊 CML-CP 患者的一线治疗药物,但是二代 TKI 达沙替尼、尼洛替尼在我国还仅被批准用于各期 CML 伊马替尼耐药或不耐受的二线治疗,初诊 CP 患者的一线治疗暂未获得批准。随着其在国外陆续获批以及国内患者临床治疗需求,二代 TKI 用于我国初诊 CML-CP 患者的一线治疗方案的获批指日可待。

笔者查阅国内外相关文献,将有关二代 TKI 达沙替尼和尼洛替尼治疗初诊 CML-CP 的大型临床试验数据进行了简单的回顾、梳理,综合概述这两种药物在初诊 CML-CP 一线治疗中的疗效及安全性。

伊马替尼于 2002 年获得 FDA 批准用于染色体阳性 CML 的首选一线治疗,2004 年被原国家食品药品监督管理局(SFDA)批准为临床一线治疗用药物。临床上 CML-CP 患者推荐使用剂量为 400 mg, qd, AP/BP 推荐剂量为 600 mg, qd。甲磺酸伊马替尼作为一线药物在治疗 CML 上取得了巨大的成功,但是临床治疗显示 15%~20% 的 CML-CP 患者对伊马替尼耐药或不耐受<sup>[6]</sup>。2009 年一项对中国 15 家医院在 2005—2006 年收治的 1 824 例 CML 患者进行的回顾性分析结果显示,即使在 CP,伊马替尼的耐药率也达到了 2.3%,而在 AP(20.2%)和 BP(34.6%)中更高<sup>[7]</sup>。目前临床上应用的包括达沙替尼、尼洛替尼在内的二代 TKI 在 CML 患者中开展的临床研究数据(见表 1)显示具有更好的临床疗效及安全性。

## 1 达沙替尼

达沙替尼是一种新型双重 TKI,可有效抑制白血病病毒致癌基因同源性 1(ABL1)和类固醇受体共激活子(SRC)家族激酶,对 BCR-ABL 激酶的抑制作用为伊马替尼的 325 倍。在多项关于达沙替尼疗效及安全性的全球性临床试验中,达沙替

variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients

\* 药师,硕士研究生。研究方向:药物经济学在药品政策中的应用。电话:025-86185757。E-mail: xueqianhu@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:药物经济学在药品政策中的应用。电话:025-86185757。E-mail: ma86128@sina.com

[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 91(3):249.

[44] Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(33):5 187.

(收稿日期:2014-11-07 修回日期:2015-02-25)

(编辑:陶婷婷)