

结直肠癌化疗药物基因多态性研究进展

李昌海¹, 李林子¹, 李波², 谢雄伟³, 刘晨晖¹, 廖秋霞^{1*}

1. 荆门市第一人民医院 药学部, 湖北 荆门 448000

2. 浙江工业大学 绿色制药协同创新中心, 浙江 杭州 310014

3. 荆门市第一人民医院 胃肠外科, 湖北 荆门 448000

摘要: 药物化疗是结直肠癌抗肿瘤治疗的重要手段, 氟尿嘧啶类、铂类、伊立替康是结直肠癌化疗的常规用药。但在临床中, 肿瘤患者个体之间存在化疗效果和不良反应的差异, 这种差异与参与药物代谢、转运和失活的多种蛋白密切相关, 其相应的基因多态性是导致个体之间化疗反应差异的重要物质基础, 因此明确这些基因多态性位点对于实现肿瘤的个体化治疗、提高化疗效果具有重要意义。结合国内外药物基因组学最新的研究进展, 系统综述了结直肠癌主要的化疗药物相关基因多态性与结直肠癌化疗敏感性研究的关系, 以期对结直肠癌个体化化疗提供依据。

关键词: 结直肠癌; 化疗药物; 基因多态性

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)12-3798-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.12.063

Research progress on gene polymorphism of chemotherapy drugs for colorectal cancer

LI Chang-hai¹, LI Lin-zi¹, LI Bo², XIE Xiong-wei³, LIU Chen-hui¹, LIAO Qiu-xia¹

1. Department of Pharmacy, Jingmen NO.1 People's Hospital, Jingmen 448000, China

2. Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China.

3. Gastrointestinal Surgery, Jingmen NO.1 People's Hospital, Jingmen 448000, China

Abstract: Chemotherapy plays an important role in the treatment of colorectal cancer, with fluorouracil platinum and irinotecan being the common drugs. However, patients respond differently to the same drugs in clinical, and the difference are closely related with involved in drug metabolism, transportation, and orinactivation of a variety of proteins. The important material base chemotherapy response differences between individuals, thus it is important to clear these gene polymorphism to realize individualized treatment and improve the efficacy of cancer chemotherapy. The relationship between gene polymorphisms and chemosensitivity for colorectal cancer according to the latest studies is reviewed in this paper, which may provide evidences for the individualized chemotherapy for colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer; chemotherapy drugs; polymorphisms

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一, 我国结直肠癌的发病率正以年均 4.2% 的速度增长, 据 2015 年中国癌症统计数据显示结直肠癌发病率是女性继乳腺癌之后第 2 大常见肿瘤, 男性继肺癌和前列腺癌之后的第 3 大常见肿瘤, 严重威胁人民群众的健康^[1]。目前外科手术联合辅助放化疗是当前结直肠癌治疗的主要方法, 其中化疗在结直肠癌患

者(特别是晚期结直肠癌, 约占 40%)的治疗过程中起到极为重要的作用, 缓解率达到 30%~40%, 如何提高化疗疗效及进一步减少化疗并发症是当前研究和关注的热点。

结直肠癌化疗常用药物包括氟尿嘧啶类(5-氟尿嘧啶、卡培他滨和替加氟等)、铂类(奥沙利铂)和伊立替康, 但化疗有效率低(约 30%), 且不同

收稿日期: 2019-10-29

基金项目: 荆门市科技计划项目(2018YFYB024); 荆门市引导性科研项目(2018YDKY032)

作者简介: 李昌海, 副主任药师, 研究方向为个体化药学。E-mail: lilinzi1989@163.com

*通信作者 廖秋霞, 主任药师, 研究方向为医院药学。E-mail: jmyyyjk2305674@163.com

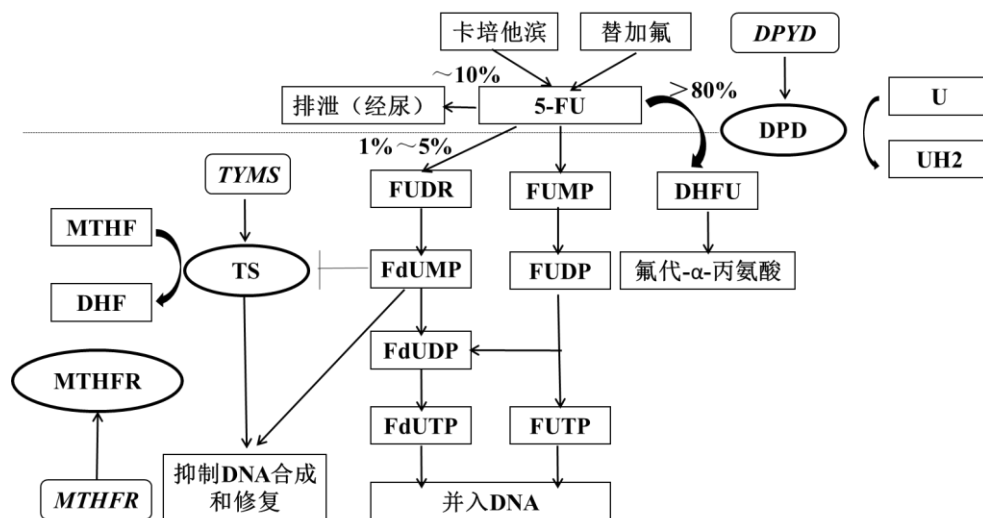
结直肠癌患者对同一化疗方案的疗效和毒性存在明显的个体化差异,这些个体化差异与药物的代谢酶、转运体、作用受体及靶点等基因的多态性密切相关。本文将结合国内外药物基因组学最新的研究进展,系统阐述结直肠癌主要的化疗药物相关基因多态性与结直肠癌化疗敏感性研究的关系,为结直肠癌个体化化疗提供依据。

1 氟尿嘧啶类药物

氟尿嘧啶类药物是包括5-氟尿嘧啶(5-FU)及可供口服的前药卡培他滨和替加氟等药物在内的一类重要的抗肿瘤药物,是结直肠癌、胃癌、乳腺癌和头颈部肿瘤等的基础用药。但5-FU类药物导致的腹泻、口腔黏膜炎、骨髓抑制和心脏毒性等存在个体化差异,常限制其在某些患者中的使用^[2]。

5-FU进入机体后,约80%以上经肝脏和外周血单核细胞(PBMCs)中的二氢嘧啶脱氢酶(DPD)还

原为二氢氟尿嘧啶,进而在其他酶的作用下代谢生成尿素、氨和二氧化碳等终产物。仅1%~5%进入肿瘤细胞内在磷酸激酶的催化下进一步转化为活性代谢物氟脱氧尿苷-磷酸(FdUMP)、氟脱氧尿苷三磷酸(FdUTP)和氟尿苷三磷酸(FUTP)。FdUMP与胸苷酸合成酶(TS)及亚甲基四氢叶酸(CH₂FH₄)以共价结合形成三元复合物(FdUMP-dTMP-TS酶),从而抑制TS酶活性,进而干扰DNA的合成。FdUTP和FUTP通过掺入DNA和RNA链中,破坏其结构和功能的完整性^[3]。通过对5-FU类药物代谢途径的研究,其代谢过程中的各种关键酶的相应基因,如二氢嘧啶脱氢酶编码基因(DPYD)、胸苷酸合成酶编码基因(TYMS)、亚甲基四氢叶酸还原酶编码基因(MTHFR)和GSTP1等,多态性可能导致5-FU类药物抗肿瘤作用和/或不良反应的个体间差异。5-FU的代谢路径见图1^[4]。



氟脱氧尿苷: FUDR; 氟尿苷单磷酸: FUMP; 二氢氟尿嘧啶: DHFU; 氟尿苷二磷酸: FdUDP; 尿嘧啶: U; 二氢尿嘧啶: UH2; 胸苷酸合成酶: TS; 亚甲基四氢叶酸还原酶: MTHFR

图1 氟尿嘧啶类药物代谢路径图

Fig. 1 Metabolic pathway of fluoropyrimidines

1.1 DPYD

DPYD基因定位于1号染色体上,含有23个外显子,全长约150 000 bp,相对分子质量为111 000,其编码的DPD是5-FU代谢的限速酶,DPD将其转化为二氢嘧啶使其失活^[5-6],广泛分布于各种组织中,其中在肝脏中活性最高^[7],DPD活性丧失将影响氟类药物在体内的代谢速度,进而影响该类药物的效果及毒性。DPD活性缺陷存在人种差异,研究显示高加索人种中DPD活性部分缺陷出现概率为

3%~5%^[8];亚洲人群中DPD部分缺陷的比例较低(0~0.7%)^[9];非裔美国人中这一比例较高(约为8%)^[10]。

DPYD基因作为DPD编码基因,其基因的多态性可导致DPD的结构及活性的变化,DPYD在人群之中的突变率为3%~5%,目前已证实的突变位点超过100个^[11],其中较为明确的与DPD缺陷相关的突变为以下几个单核苷酸多态性(SNP):DPYD*2A (IVS14+1G>A, c.1905+1G>A, rs3918290), c.2846A>

T (D949V, rs67376798) 和 *DPYD**13 (c.1679T > G, I560S, rs55886062)^[12]。美国 CPIC (临床药物基因组学实施联盟) 推荐: 患者存在 *DPYD**2A (IVS14+1G > A, c.1905+1G > A, rs3918290), *DPYD**13 (c.1679T > G, I560S, rs55886062) 和 c.2846A > T (D949V, rs67376798) 杂合突变时, 建议临床使用氟尿嘧啶类药物起始剂量需减量至少 50%, 然后根据患者不良反应情况及血药浓度调整剂量。若是出现纯合突变, 则不建议使用氟尿嘧啶类药物作为治疗方案^[13]。同时, 荷兰研究人员建立了一套根据 *DPYD* 的突变情况给每种突变赋予相应的比重, 最后根据总值来判断是否需要减量及具体减量多少的评分系统^[14]。

1.2 TYMS

TYMS 基因定位于人染色体 18p11.32, 其编码的胸苷酸合成酶 (TS) 是嘧啶核苷酸合成的限速酶, 也是氟尿嘧啶类药物发挥细胞毒作用的目标酶, 体内 TS 活性高低在一定程度上影响氟尿嘧啶类药物的抗肿瘤效果^[15]。TS 的表达量受到 *TYMS* 基因多态性的影响, 目前研究发现该基因存在 3 种多态性可影响 TS 的表达^[16], 分别是: (1) TS 启动子增强区包含的串联重复序列, 常见 2~3 个重复序列 (2R、3R)。其中 3R 等位基因比 2R 等位基因 TS mRNA 的转录和翻译水平高 3~4 倍^[17], 因此, 理论上推导携带 2R/2R 基因型的患者 TS 表达下降, 预后表现更好。人群研究结果也证实了 2R/2R 和 2R/3R 基因型携带者的氟尿嘧啶类药物抗肿瘤效果优于 3R/3R 患者^[18-19]; (2) 位于 3R 中第 2 个重复序列的第 12 位点碱基发生 G>C 突变, 此位点的突变阻止了与上游刺激因子复合物 (USF) 的结合, 从而降低了 *TYMS* 基因的转录活性, 进而使 TS 表达下降^[20]; (3) 位于 3'-UTR 区域 1 494 位点发生长度为 6 bp 碱基的插入/缺失突变, 此突变能影响 TS mRNA 的稳定性, 从而造成 mRNA 表达水平下降^[21]。第 (1)、(2) 种基因多态性是相关的, 其中 2R/2R、3C/3C 和 2R/3C 基因型则是 TS 低表达, 大量研究表明在直肠癌患者中 TS 低表达的患者生存期显著长于高表达的患者^[22]。

1.3 MTHFR

MTHFR 是叶酸代谢的关键酶, 能将 5,10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-甲基四氢叶酸 (5-MTHF) 并产生一个甲基基团, 甲基基团是 dTMP 合成过程中的必需原料; 同时在 5,10-亚甲基四氢叶酸作为辅酶参与氟尿嘧啶类药物在体内代谢的活性代谢物

FdUMP 和 TS 形成 “FdUMP-dTMP-TS 酶” 三聚体复合物过程, 进而抑制 TS 的生物活性, 最终将增强氟尿嘧啶类药物化疗效果。故 *MTHFR* 基因多态性与氟尿嘧啶类药物化疗效果敏感性引起密切关注, 其中研究最多也最常见的多态性位点为 *MTHFR* C677T (rs1801133) 和 A1298C (rs1801131)。

MTHFR C677T (rs1801133) 多态性即在 677 位点发生 C>T 的碱基改变, 导致该基因编码氨基酸 222 位由缬氨酸取代丙氨酸, 使得 *MTHFR* 酶活性降低^[23]。研究发现 *MTHFR* C677T 纯合突变 T/T 基因型的 *MTHFR* 酶活性约只有野生基因型 (C/C) 的 30%, 杂合型 (T/C) 约为野生基因型酶活性的 65%。一项 Meta 研究表明 *MTHFR* C677T 基因 C/C 型患者氟尿嘧啶类药物化疗发生不良反应比 T/C 型或 T/T 型患者轻; 在 III 期结直肠癌患者中, C/C 型还与化疗敏感性增加和生存时间延长显著相关^[24]; *MTHFR* A1298C 是 *MTHFR* 基因一个外显子区域在 1 298 位点发生 A>C 改变, 导致第 429 位氨基酸由谷氨酸转变为丙氨酸而影响 *MTHFR* 酶的生物活性^[25]。研究发现晚期结直肠癌患者中 *MTHFR* 基因的位点 1298C/C 型患者的预后最差^[26]。这两种突变导致 *MTHFR* 酶活性的显著下降继而致细胞内 5,10-亚甲基四氢叶酸的浓度升高, 从而影响氟尿嘧啶类药物的化疗效果, 也有相关研究结合这两个 SNP 进行分析, 发现 *MTHFR* C677T/A1298C 基因多态性与结直肠癌患者化疗效果有相关性^[27]。

2 铂类药物

铂类药物目前是结直肠癌最常使用的化疗药物之一。当铂类药物进入肿瘤细胞后能与 DNA 结合, 形成 DNA 加合物, 阻断 DNA 合成和复制, 从而抑制肿瘤细胞的分裂。在临床中, 铂类药物的疗效存在个体化差异, 这种差异与多种因素有关, 如 DNA 修复能力增强、药物解毒增加、以及铂类 DNA 加合物增加等^[28]。研究表明影响铂类的对肿瘤细胞杀伤的个体化差异主要是以下 2 条途径: (1) 谷胱甘肽 S 转移酶 (GST) 能亲电物质与谷胱甘肽结合, 从而促进铂类药物排泄而降低抗癌药的作用^[29]; (2) DNA 切除修复系统对铂类药物损伤的 DNA 进行修复。研究也发现这两类酶的相应基因都存在着基因多态性, 这些基因多态性影响铂类药物治疗结直肠癌临床疗效。

2.1 谷胱甘肽 S 转移酶 (GST) 基因

GST 是体内最重要的一组 II 相代谢酶, 通过识

别细胞内的亲电子内源或外源物质（包括多种化疗药物），催化其与谷胱甘肽结合，从而增加亲电子物质（包括多种化疗药物）的代谢，同时该酶本身又可与亲脂性细胞毒药物结合增加其水溶性、促进其代谢及药物排泄而降低抗癌药的作用，保护细胞免受化疗药物的攻击。GST 家族中主要有 *GSTP1*、*GSTM1*、*GSTT1* 和 *GSTA1* 4 个亚家族，分别与不同类型化疗药物的耐药机制相关，其中 *GSTP1* 是铂类药物主要Ⅱ相代谢酶，其存在多态性，发生突变能够使 *GSTP1* 酶活性降低，从而降低机体对铂类药物代谢和排泄能力，进而增加铂类药物对肿瘤细胞对的敏感性，人群研究结果也证实了 *GSTP1* 活性与铂类药物抗肿瘤作用密切相关^[30]。

GSTP1 基因于人类染色体 11q13 上，目前已经报道了约 138 个核苷酸多态性位点，目前研究较多是位于 5 号外显子第 105 位点（Ile 105 Val）和 6 号外显子 114 位点（Ala 114 Val）存在碱基突变^[31]。进一步研究结果表明 5 号外显子的突变对 *GSTP1* 酶活性的影响比 6 号外显子的位点突变对酶的活性影响更大^[32]。*GSTP1* 基因位点的突变能导致其编码的 *GSTP1* 酶活性下降，人群研究也证实了携带 *GSTP1*-105 A/G 和 G/G 基因型的肿瘤患者比携带 *GSTP1*-105 A/A 基因型患者中体内 *GSTP1* 酶活性低^[33]。携带 *GSTP1*-105 A/G 和 G/G 基因型的肿瘤患者对 FOLFOX 化疗的敏感性比 *GSTP1*-105 A/A 型患者相比显著增高^[34]。*GSTP1* 基因突变纯合子对于结肠直肠癌患者的 2 年生存率高出 70%^[35]。但也有研究指出通过对接受含奥沙利铂化疗方案进行化疗的 329 例结直肠癌患者进行分析，发现 *GSTP1* 基因突变与否与患者预后无关^[36]。

综上所述，不同研究结果对 *GSTP1* 基因多态性对铂类药物抗肿瘤作用存在差异，笔者认为出现这些差异结果可能是由于不同研究中入组人群、化疗方案、检测方法等不同造成。结合目前的研究结果分析，可以明确的是 *GSTP1* 基因多态性与结直肠癌患者接受含铂类药物方案的化疗敏感性或毒性关系密切^[37]。

2.2 切除修复互补基因（*ERCC1*）

ERCC1 基因定位于染色体 19q 13.2~13.3，含 17 个外显子，其编码蛋白质含 297 个氨基酸，是核苷酸切除修复系统（NER）的关键基因，在 DNA 修复的过程中损伤位点的识别和切除过程中起到关键作用。*ERCC1* 基因存在多态性，*ERCC1*-8092 C>A

和 118 C>T 是其常见的两个 SNPs，也是 *ERCC1* 基因与铂类药物敏感性的研究主要集中在这两个位点，该位点的突变可导致 *ERCC1* 蛋白的表达水平下降，使核酸切除修复能力下降，进而影响铂类耐药及放疗敏感性^[38]。研究也发现 *ERCC1* mRNA 表达水平与铂类药物的敏感性密切相关，其可以作为铂类药物化疗敏感性的预测指标^[39]。Shirota 等^[40]也发现耐药结直肠癌患者肿瘤组织中 *ERCC1* 蛋白的表达水平明显高于化疗敏感患者。Viguier 等^[41]对 91 例曾经接受 L-OHP 化疗（一线或二线）大肠癌患者检测其 *ERCC1*-118 SNP，分析发现接受 FOLFOX 方案化疗患者中，C/C、C/T、T/T 基因型患者化疗有效率分别为 21.4%、42.3%、61.9%，差异具有显著性。

2.3 X 线修复交叉互补基因（*XRCC1*）

XRCC1 基因是一种非常重要的碱基切除修复基因，其编码的蛋白是碱基切除修复（BER）通路的重要组成部分，参与 DNA 单链断裂的修复，并通过与细胞内一些酶的结合，参与 DNA 碱基的修复。研究发现 *XRCC1* 基因存在基因多态性，主要发生在密码子 194（Arg 194 Trp）、280（Arg 280 His）和 399（Arg 399 Gln），其中以 399 位点的突变（Arg 399 Gln）导致的氨基酸变化对 *XRCC1* 的功能影响最大。*XRCC1* 蛋白的缺陷将导致细胞对 DNA 损伤敏感，单链断裂增加，理论推测将会增强铂类药物化疗的效果^[42]。Ye 等^[43]对接受含奥沙利铂方案的结直肠癌化疗患者进行 Meta 分析发现携带 *XRCC1* 399（GA+AA）基因型患者化疗失败风险（SD 或 PD）是（GG）携带者的 1.29 倍（95%CI 为 1.05~1.60）。也有临床研究表明 *XRCC1* 399（GG）基因型患者接受奥沙利铂/5-Fu 化疗的有效率与 *XRCC1* 399（GA+AA）基因型相比较^[44]。

3 伊立替康

伊立替康（CPT-11）是一种半合成水溶性喜树碱衍生物，作为 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂，是结直肠癌最常使用的二线化疗药物，其参与的 FOLFIRI 方案已成为转移或复发的结直肠癌最常使用的化疗方案^[45]。CPT-11 在体内主要由羧酸酯酶代谢为 7-乙基-10-羟基喜树碱（SN-38）而发挥作用，SN-38 的细胞毒性较 CPT-11 原药增强 100~1 000 倍，随后 CPT-11 和 SN-38 经血液循环到达肿瘤细胞，作用于拓扑异构酶而发挥抗肿瘤作用。剩余 SN-38 经血液循环到达肝脏，其主要通过肝细胞外膜上的有

机阴离子转运蛋白 1B1 (OATP1B1) 转运进肝脏细胞, 在肝脏内经尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (UGT1A1) 介导醛酸化成为无活性的 SN-38 葡萄糖苷酸 (SN-38G) 后经胆道系统排入肠道。在肠道内, CPT-11 及其代谢产物又可经细菌 β -葡萄糖醛酸酶作用转化为 SN-38, 转换成的 SN-38 在肠道中能引起肠黏膜损伤和延迟性腹泻等不良反应^[46]。

CPT-11 在实际临床应用中常受其引起的严重的不良反应而受到限制, 尤其是迟发性腹泻和骨髓抑制, 此类不良反应也存在个体化差异。通过对 CPT-11 代谢机制、毒性相关因素进行研究, 发现参与 CPT-11 代谢过程的某些酶的活性差异, 其中重点关注的是尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (UGT1A1) 和有机阴离子转运蛋白 1B1 (OATP1B1), 而其酶活性的高低又受其相应的基因影响 (即 UGT1A1 基因和 SLCO1B1 基因)^[47-48], 二者基因均存在多态性。

3.1 UGT1A1

UGT1 基因定位于 2q37, 由第 1 外显子和 2~5 共有外显子组成, 第 1 外显子又包含 13 种不同启动子序列。UGT1A1 是其中唯一一个与胆红素葡萄糖醛酸化生物途径相关的亚型。UGT1A1 基因位点的突变多达 50 余种类型, 其中 UGT1A1*28 和 UGT1A1*6 基因多态性与 CPT-11 化疗毒性反应和疗效关系尤受关注, 其变异可导致 UGT1A1 表达减少, 从而引起 CPT-11 代谢障碍, 致其毒性增加^[49]。

UGT1A1*28 的多态性是 TATA 盒胸腺嘧啶-腺嘌呤重复序列。纯合基因型 TA6/6 (6 次 TA 重复) 的两个 UGT1A1*1 个体; 纯合突变基因型即 TA7/7 (7 次 TA 重复) 的两个 UGT1A1*28 等位基因的个体, 临床研究也证实 UGT1A1*28 基因多态性增加 CPT-11 化疗所致严重粒细胞减少的风险^[50-51]。美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2005 年 6 月要求对 CPT-11 说明书增加警告内容: 患者若为 UGT1A1*28 纯合突变, 使用 CPT-11 后毒性反应风险显著增加, 建议减少起始用药剂量。一项 III 期随机临床研究表明 UGT1A1*28 基因型患者发生中性粒细胞减少及延迟性腹泻的风险显著增加^[52]。一项纳入 20 个试验共计 1 760 例患者的荟萃分析也显示 CPT-11 所致严重延迟性腹泻风险: 中等以上剂量时 UGT1A1*28 纯合突变组明显高于杂合组合野生组, 而低剂量 ($<123 \text{ mg/m}^2$) 中未发现 UGT1A1*28 基因与严重延迟性腹泻相关^[53]。然而一个纳入 105 例

晚期结直肠癌白种人的国际多中心临床试验发现 UGT1A1*28 与延迟性腹泻无关^[54]。由此可见 UGT1A1*28 基因多态性与严重延迟性腹泻及中性粒细胞减少的相关性还有待进一步研究。

UGT1A1*6 是亚洲人群中常见的 UGT1A1 基因突变体, 目前仅在亚洲人群中发现, 相关研究也已证实此突变体能使 UGT 酶活性减低^[55]。为 UGT1A1 基因第一个外显子 211 位碱基的突变 (211G>A)。因亚洲人群 UGT1A1*6 突变频率较 UGT1A1*28 (亚洲人群突变率约为 1.2%~5%) 高, 故关于 UGT1A1*6 研究也备受关注。游云红等^[56]对晚期胃肠道肿瘤和小细胞肺癌患者中 UGT1A1 基因型分析发现: UGT1A1*6 突变型应用伊立替康化疗发生 III 度以上中性粒细胞减少和腹泻的风险较野生型明显增加。Minami 等^[57]一项针对日本患者人群研究表明: 具有 UGT1A1*6 (211G>A) 单倍体患者体内 SN-38、SN-38G 的药时曲线下面积 (AUC) 减少, 并且发生严重粒细胞减少的风险增加。其他学者开展的研究同样得出类似结果^[58-59]。目前结合 UGT1A1*28 和 UGT1A1*6 两者基因多态性来研究与 CPT-11 严重毒性反应的关系已成为目前主要研究方向。

3.2 有机阴离子转运蛋白 1B1 (SLCO1B1) 基因

SLCO1B1 基因长约 109 kb, 定位于 12 号染色体短臂上, 由 14 个外显子和 1 个非编码外显子组成, 由该基因编码的有机阴离子转运蛋白 (OATP1B1) 特异性分布于肝细胞基底膜外侧并参与了多种外源性和内源性物质转运入细胞的过程, SN-38 就是通过该转运蛋白转运进肝脏细胞后转化为 SN-38G, 最后经胆汁排入肠道。SLCO1B1 基因具有高度遗传多态性, 已经被发现有 40 个非同义 SNPs, 其中 SLCO1B1 (A388G) 和 SLCO1B1 (T521C) 是目前研究最多同时也是亚洲人群中最常见的两个非同义突变^[60], 上述 2 个常见突变位点均能影响其编码的 OATP1B1 的转运活力^[61], 进而影响 CPT-11 在体内的转运及代谢, 但两者机制不同: SLCO1B1 (T521C) 突变主要是导致其编码的 OATP1B1 与底物的亲和力降低, 从而影响其转运活性^[62]; SLCO1B1 (A388G) 的突变主要导致 OATP1B1 的表达量下降, 从而导致其转运能力下降^[63], 进而影响体内 SN-38 转运入肝脏代谢而发生严重的不良反应。这两个非同义突变可组成 4 种单倍体型, 分别为野生型 SLCO1B1*1a (388A521T)、单突变型

*SLCO1B1**1b (388G521T)、单突变型 *SLCO1B1* *5 (388A521C) 和双突变型 *SLCO1B1* *15 (388G521C)。

研究发现携带不同 *SLCO1B1* 单倍体的肿瘤患者在使用 CPT-11 后, 其药动学存在显著差异^[64]。携带基因型 *SLCO1B1**15 的肿瘤患者对 CPT-11 的肝清除率比野生型患者低 3 倍, 而体内 SN-38G 的浓度只有野生型患者的 1/10。Han 等^[65]也发现携带 *SLCO1B1**15 的癌症患者在应用相同剂量 CPT-11 后体内 SN-38 的血药浓度升高显著且发生严重的不良反应增加, 但 *SLCO1B1* 基因多态性与疗效之间并未发现统计学差异。一项纳入 16 项研究共计 1 510 例患者的 Meta 分析指出: 基因型为 *SLCO1B1* (T521C) 的东亚患者在接受含 CPT-11 联合方案化疗时出现中性粒细胞减少的风险会增加 2~4 倍^[66]。另有部分研究指出, *SLCO1B1* 基因多态性不仅与 CPT-11 不良反应相关, 还与患者无进展生存期 (PFS) 有关。Huang 等^[67]通过分析 137 例含有 CPT-11 联合方案治疗的晚期结直肠癌患者 *SLCO1B1* 基因多态性与其治疗疗效的关系, 发现 *SLCO1B1* 基因多态性可能与晚期结直肠癌患者应用含 CPT-11 联合方案的疾病反应率和无进展生存期 (PFS) 相关, 但与总生存期 (OS) 未发现相关性。Teft 等^[68]通过分析 157 例晚期接受 CPT-11 化疗的结直肠癌患者 *SLCO1B1* 基因多态性与其毒性的相关性, 发现与其他基因型相比, 基因型为 *SLCO1B1* (T521C) 的患者 SN-38 和 CPT-11 的 AUC 较高, 并且引起的中性粒细胞减少的不良反应风险增加, 其作用可与 *UGT1A1**28 叠加。综上所述, *SLCO1B1* 的基因多态性能影响 *OATP1B1* 对 CPT-11 在体内的转运能力, 继而对 CPT-11 在体内代谢产生显著影响, 但关于其与 CPT-11 疗效的关系还需更进一步研究确认。

4 结语

目前外科手术联合辅助放化疗是当前结直肠癌治疗的主要方法, 但如何提高化疗疗效及进一步减少化疗副反应是当前研究的热点。随着药物基因组学的发展, 对化疗药物疗效和毒性的个体化差异有了更全面的认识, 基于患者基因信息来制定最佳的化疗方案来提高结直肠癌患者的治疗效果的越来越受到广大医生的重视。本文全面介绍了目前结直肠癌化疗药物相关基因多态性的研究进展, 尽管相关研究众多, 但也存在着就相同的多态性位点对治疗效果的影响得出不一致的结论, 造成这种结局的原因是多个方面的问题, 如: (1) 研究人群自身存在

着异质性(不同种族患者本身存在遗传背景的差异, 导致其临床病理特征各异); (2) 研究的样本量不足(很少有多中心、大样本量的数据进行系统研究分析, 目前主要是各个研究机构开展小样本量研究, 统计把握度较低, 研究结果缺乏说服力); (3) 实验设计、实验室样本检测、数据分析缺乏统一标准, 也能导致结果出现偏差。但随着对结直肠癌化疗药物基因多态性和临床研究的不断进步, 以及更多大样本量的前瞻性研究和国家精准医疗重大专项科研推动, 相信在结直肠癌个体化治疗方面将会取得重要进展, 为结直肠癌治疗个体化提供依据。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade P D. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Lee J J, Beumer J H, Chu E. Therapeutic drug monitoring of 5-fluorouracil [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(3): 1-18.
- [3] Meulendijks D, Cats A, Beijnen J H, et al. Improving safety of fluoropyrimidine chemotherapy by individualizing treatment based on dihydropyrimidine dehydrogenase activity - ready for clinical practice? [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 50: 23-34.
- [4] Miura K, Kinouchi M, Ishida K, et al. 5-FU metabolism in cancer and orally-administrable 5-FU drugs [J]. *Cancers*, 2010, 2(3): 1717.
- [5] Takai S, Fernandez-Salguero P, Kimura S, et al. Assignment of the human dihydropyrimidine dehydrogenase gene (DPYD) to chromosome region 1p22 by fluorescence in situ hybridization [J]. *Genomics*, 1994, 24(3): 613-614.
- [6] Wei X, Elizondo G, Sapone A, et al. Characterization of the human dihydropyrimidine dehydrogenase gene [J]. *Genomics*, 1998, 51(3): 391-400.
- [7] van Kuilenburg A B, van L H, van Gennip A H. Activity of pyrimidine degradation enzymes in normal tissues [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2006, 25(9/11): 1211-1214.
- [8] Ogura K, Ohnuma T, Minamide Y, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in 150 healthy Japanese volunteers and identification of novel mutations [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(14): 5104-5111.
- [9] Sohn D R, Cho M S, Chung P J. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in a Korean population [J]. *Ther Drug Monit*, 1999, 21(2): 152-154.
- [10] Mattison L K, Fourie J, Desmond R A, et al. Increased prevalence of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in African-Americans compared with Caucasians [J]. *Clin*

- Cancer Res*, 2006, 12(18): 5491- 5495.
- [11] Offer S M, Fossum C C, Wegner N J, *et al.* Comparative functional analysis of DPYD variants of potential clinical relevance to dihydropyrimidine dehydrogenase activity [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(9): 2545-2554.
- [12] Wei X, Mcleod H L, Mcmurrough J, *et al.* Molecular basis of the human dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and 5-fluorouracil toxicity [J]. *J Clin Invest*, 1996, 98(3): 610-615.
- [13] Caudle K E, Thorn C F, Klein T E, *et al.* Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(6): 640-645.
- [14] Henricks L M, Lunenburg C A, Meulendijks D, *et al.* Translating DPYD genotype into DPD phenotype: using the DPYD gene activity score [J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16(11): 1275-1284.
- [15] Fareed K R, Kaye P, Soomro I N, *et al.* Biomarkers of response to therapy in oesophago-gastric cancer [J]. *Gut*, 2009, 58(1): 127-143.
- [16] Fernández-Contreras M E, Sánchez-Hernández J J, González E, *et al.* Combination of polymorphisms within 5' and 3' untranslated regions of thymidylate synthase gene modulates survival in 5 fluorouracil-treated colorectal cancer patients [J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(1): 219-229.
- [17] Kawakami K, Salonga D, Ji M P, *et al.* Different lengths of a polymorphic repeat sequence in the thymidylate synthase gene affect translational efficiency but not its gene expression [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(12): 4096-4101.
- [18] Ishida Y, Kawakami K, Tanaka Y, *et al.* Association of thymidylate synthase gene polymorphism with its mRNA and protein expression and with prognosis in gastric cancer [J]. *Anticancer Res*, 2002, 31(9): 2805-2809.
- [19] Goekkurt E, Hoehn S, Wolschke C, *et al.* Polymorphisms of glutathione S-transferases (GST) and thymidylate synthase (TS)-novel predictors for response and survival in gastric cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(2): 281-286.
- [20] Mandola M V, Stoehlmacher J, Mullerweeks S, *et al.* A novel single nucleotide polymorphism within the 5' tandem repeat polymorphism of the thymidylate synthase gene abolishes USF-1 binding and alters transcriptional activity [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(11): 2898-2904.
- [21] Mandola M V, Stoehlmacher J, Zhang W, *et al.* A 6 bp polymorphism in the thymidylate synthase gene causes message instability and is associated with decreased intratumoral TS mRNA levels [J]. *Pharmacogenetics*, 2004, 14(5): 319-327.
- [22] Ruzzo A, Graziano F, Kawakami K, *et al.* Pharmacogenetic profiling and clinical outcome of patients with advanced gastric cancer treated with palliative chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(12): 1883-1891.
- [23] Frosst P, Blom H J, Milos R, *et al.* A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase [J]. *Nat Genet*, 1995, 10(1): 111-113.
- [24] Hubner R A, Houlston R S. MTHFR C677T and colorectal cancer risk: a meta-analysis of 25 populations [J]. *Int J Cancer*, 2010, 120(5): 1027-1035.
- [25] Weisberg I, Tran P, Christensen B, *et al.* A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity [J]. *Mol Genet Metab*, 1998, 64(3): 169-172.
- [26] Etienne M C, Formento J L, Chazal M, *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and response to fluorouracil-based treatment in advanced colorectal cancer patients [J]. *Pharmacogenetics*, 2004, 14(12): 785-792.
- [27] Terrazzino S, Agostini M, Pucciarelli S, *et al.* A haplotype of the methylenetetrahydrofolate reductase gene predicts poor tumor response in rectal cancer patients receiving preoperative chemoradiation [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2006, 16(11): 817-824.
- [28] Shimoyama S. Pharmacogenetics of fluoropyrimidine and cisplatin. A future application to gastric cancer treatment [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 24(6): 970-981.
- [29] Baguley B C. Multiple drug resistance mechanisms in cancer [J]. *Mol Biotechnol*, 2010, 46(3): 308-316.
- [30] Oguri T, Fujiwara Y, Katoh O, *et al.* Glutathione S -transferase- π gene expression and platinum drug exposure in human lung cancer [J]. *Cancer Lett*, 2000, 156(1): 93-99.
- [31] Li Q F, Yao R Y, Liu K W, *et al.* Genetic polymorphism of GSTP1: prediction of clinical outcome to oxaliplatin/ 5-FU-based chemotherapy in advanced gastric cancer [J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(6): 846-852.
- [32] Zimniak P, Nanduri B, Pikula S, *et al.* Naturally occurring human glutathione S-transferase GSTP1-1 isoforms with isoleucine and valine in position 104 differ in enzymic properties [J]. *Eur J Biochem*, 1994, 224(3): 893-899.
- [33] Watson M A, Stewart R K, Smith G B, *et al.* Human glutathione S-transferase P1 polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution [J]. *Carcinogenesis*, 1998, 19(2): 275-280.

- [34] Kumamoto K, Ishibashi K, Okada N, *et al.* Polymorphisms of GSTP1, ERCC2 and TS-3'UTR are associated with the clinical outcome of mFOLFOX6 in colorectal cancer patients [J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(3): 648-654.
- [35] Sweeney C, McClure G Y, Fares M Y, *et al.* Association between survival after treatment for breast cancer and glutathione S-transferase P1 Ile105Val polymorphism [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(20): 5621-5624.
- [36] Holley S L, Rajagopal R, Hoban P R, *et al.* Polymorphisms in the glutathione S-transferase mu cluster are associated with tumour progression and patient outcome in colorectal cancer [J]. *Int J Oncol*, 2006, 28(1): 231-236.
- [37] Aiello M, Vella N, Cannavò C, *et al.* Role of genetic polymorphisms and mutations in colorectal cancer therapy (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2011, 4(2): 203-208.
- [38] Warnecke-Eberz U, Vallbühner D, Alakus H, *et al.* ERCC1 and XRCC1 gene polymorphisms predict response to neoadjuvant radiochemotherapy in esophageal cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2009, 13(8): 1411-1421.
- [39] Joshi M B, Shiota Y, Danenberg K D, *et al.* High Gene Expression of TS1, GSTP1, and ERCC1 Are Risk Factors for Survival in Patients Treated with Trimodality Therapy for Esophageal Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(6): 2215-2221.
- [40] Shiota Y, Stoecklacher J, Brabender J, *et al.* ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(23): 4298-4304.
- [41] Viguier J, Boige V, Miquel C, *et al.* ERCC1 codon 118 polymorphism is a predictive factor for the tumor response to oxaliplatin/5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(17): 6212-6217.
- [42] Shimoyama S. Pharmacogenetics of fluoropyrimidine and cisplatin. A future application to gastric cancer treatment [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 24(6): 970-981.
- [43] Ye F, Liu Z, Tan A, *et al.* XRCC1 and GSTP1 polymorphisms and prognosis of oxaliplatin-based chemotherapy in colorectal cancer: a meta-analysis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(3): 733-740.
- [44] Stoecklacher J, Ghaderi V, Iobal S, *et al.* A polymorphism of the XRCC1 gene predicts for response to platinum based treatment in advanced colorectal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2001, 21(4B): 3075-3079.
- [45] Tournigand C, André T, Achille E, *et al.* FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(2): 229-237.
- [46] Emami S, Dadashpour S. Current developments of coumarin-based anti-cancer agents in medicinal chemistry [J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 102: 611-630.
- [47] Côté J F, Kirzin S, Kramar A, *et al.* UGT1A1 polymorphism can predict hematologic toxicity in patients treated with irinotecan [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(11): 3269-3275.
- [48] Iusuf D, Ludwig M, Elbatsh A, *et al.* OATP1A/1B transporters affect irinotecan and SN-38 pharmacokinetics and carboxylesterase expression in knockout and humanized transgenic mice [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(2): 492-503.
- [49] Takahara N, Nakai Y, Isayama H, *et al.* Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1 family polypeptide A1 gene (UGT1A1) polymorphisms are associated with toxicity and efficacy in irinotecan monotherapy for refractory pancreatic cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(1): 85-92.
- [50] Wang Y, Shen L, Xu N, *et al.* UGT1A1 predicts outcome in colorectal cancer treated with irinotecan and fluorouracil [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, (45): 6635-6644.
- [51] Okuyama Y, Hazama S, Nozawa H, *et al.* Prospective phase II study of FOLFIRI for mCRC in Japan, including the analysis of UGT1A1 28/6 polymorphisms [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(4): 477-482.
- [52] Martinez-Balibrea E, Abad A, Martínez-Cardús A, *et al.* UGT1A and TYMS genetic variants predict toxicity and response of colorectal cancer patients treated with first-line irinotecan and fluorouracil combination therapy [J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(4): 581-589.
- [53] Hu Z Y, Yu Q, Zhao Y S. Dose-dependent association between UGT1A1*28 polymorphism and irinotecan-induced diarrhoea: a meta-analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(10): 1856-1865.
- [54] Schulz C, Heinemann V, Schallhorn A, *et al.* UGT1A1 gene polymorphism: Impact on toxicity and efficacy of irinotecan-based regimens in metastatic colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(40): 5058-5066.
- [55] Fujita K, Sasaki Y. Pharmacogenomics in drug-metabolizing enzymes catalyzing anticancer drugs for personalized cancer chemotherapy [J]. *Curr Drug Metab*, 2007, 8(6): 554-562.
- [56] 游云红, 王颂平, 朱超, 等. 伊立替康不良反应与UGT1A1基因多态性关系的研究 [J]. *中国药房*, 2016, 27(5): 638-641.
- [57] Minami H, Sai K, Saeki M, *et al.* Irinotecan

- pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1*6 and *28. [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2007, 17(7): 497-504.
- [58] Yamashita K, Nagashima F, Fujita K, *et al.* Phase I/II study of FOLFIRI in Japanese patients with advanced colorectal cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(2): 204-209.
- [59] Satoh T, Ura T, Yamada Y, *et al.* Genotype-directed, dose-finding study of irinotecan in cancer patients with UGT1A1*28 and/or UGT1A1*6 polymorphisms [J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(10): 1868-1873.
- [60] Niemi M, Pasanen M K, Neuvonen P J. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake [J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(1): 157-181.
- [61] Ramsey L B, Bruun G H, Yang W, *et al.* Rare versus common variants in pharmacogenetics: SLCO1B1 variation and methotrexate disposition [J]. *Genome Res*, 2012, 22(1): 1-8.
- [62] Gong I Y, Kim R B. Impact of Genetic Variation in OATP Transporters to Drug Disposition and Response [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2013, 28(1): 4-18.
- [63] Nies A T, Niemi M, Burk O, *et al.* Genetics is a major determinant of expression of the human hepatic uptake transporter OATP1B1, but not of OATP1B3 and OATP2B1 [J]. *Genome Med*, 2013, 5(1): 1-1.
- [64] Xiang X, Jada S R, Li H H, *et al.* Pharmacogenetics of SLCO1B1 gene and the impact of *1b and *15 haplotypes on irinotecan disposition in Asian cancer patients [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2006, 16(9): 683-691.
- [65] Han J Y, Lim H S, Shin E S, *et al.* Influence of the organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) polymorphisms on irinotecan-pharmacokinetics and clinical outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2008, 59(1): 69-75.
- [66] Za ģ Z M, Singer D R. Influx transporter variants as predictors of cancer chemotherapy-induced toxicity: systematic review and meta-analysis [J]. *Pharmacogenomics*, 2016, 17(10): 1189-1205.
- [67] Huang L, Zhang T, Xie C, *et al.* SLCO1B1 and SLC19A1 gene variants and irinotecan-induced rapid response and survival: a prospective multicenter pharmacogenetics study of metastatic colorectal cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77223.
- [68] Teft W A, Welch S, Lenehan J, *et al.* OATP1B1 and tumour OATP1B3 modulate exposure, toxicity, and survival after irinotecan-based chemotherapy [J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(5): 857-865.