

基因多态性与伊立替康不良反应及化疗疗效相关性的研究进展^Δ

贾颖^{1*}, 苏敏敏¹, 牛亚平², 周殿友², 李艳², 郑圆¹, 贾晋生^{2#}(1.山西医科大学药学院, 太原 030001; 2.山西医科大学附属晋城大医院药学部, 山西晋城 048006)

中图分类号 R979.1⁹;R34 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)11-1403-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.11.21

摘要 目的:为优化伊立替康(CPT-11)个体化应用提供理论支持。方法:以“伊立替康”“基因多态性”“尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶”“有机阴离子转运蛋白”“腺苷三磷酸结合盒转运蛋白”“细胞色素P₄₅₀酶”“Irinotecan”“SN-38”“CPT-11”“Gene polymorphism”“UGT1A1”“ABC”“CYP”等为关键词,在中国知网、PubMed中组合查询相关文献,检索时限分别为建库起至2019年11月和2014年11月—2019年11月,就代谢酶和转运体编码基因(*UGT1A1*、*CYP3A*和*ABC*、*SLCO1B1*)多态性与CPT-11不良反应及化疗疗效的相关性进行总结。结果与结论:共检索到相关文献419篇,其中有效文献49篇。目前相关代谢酶编码基因多态性研究较多且结果较为一致的是*UGT1A1**6和*UGT1A1**28,其突变等位基因可能会导致患者不良反应(腹泻和中性粒细胞减少)发生率更高,提示上述位点突变与CPT-11致不良反应的发生密切相关;但上述基因的多态性对CPT-11化疗疗效的影响仍存有争议。有关*CYP3A4*、*CYP3A5*、*ABCB1*、*ABCC1*、*ABCC2*和*ABCG2*基因多态性与CPT-11不良反应及化疗疗效的研究较少,且相关性尚无定论,还有待高质量的研究予以论证。多篇案例报道提示,*SLCO1B1*基因521T>C、388A>G双突变可能会导致CPT-11及其活性产物(7-乙基-10-羟基-喜树碱)的蓄积,虽证据级别低,但结果较为一致,具有一定的参考价值;同时,现有研究更倾向于*SLCO1B1*基因388A>G位点A等位基因是患者临床获益的有利因素。应加强*CYP*、*ABC*等基因的多态性研究,并综合考虑经济因素,合理建议患者进行*UGT1A1**6、*28和*SLCO1B1*基因388A>G、521T>C位点的联合检测,以降低患者用药风险、优化其个体化治疗方案。
关键词 伊立替康;代谢酶;转运体;基因多态性;不良反应;化疗疗效

近年来,癌症已成为我国四大慢性疾病之一。国家癌症中心最新发布的《中国肿瘤登记年报》显示,我国每年新发癌症病例约380万,死亡病例约229万,总体发病率平均每年约上升3.9%^[1]。鉴于癌症发病率及病死率呈逐年上升的趋势,最新发布的“健康中国”行动已将癌症防治行动列入防控重大疾病板块^[1]。癌症的治疗手段主要包括手术切除、放疗、化疗、靶向治疗和免疫疗法,其中化疗占有举足轻重的地位,是最常见的肿瘤治疗手段之一。

伊立替康(Irinotecan,以下简称“CPT-11”)是拓扑异构酶I抑制剂,可特异性地作用于细胞周期S期,使DNA合成受阻从而产生细胞毒性作用。自20世纪90年代上市以来,CPT-11在结直肠癌、胃癌、肺癌、胰腺癌等实体肿瘤的治疗中均表现出较好的效果^[2]。但由于该药的剂量限制性毒性及明显的个体差异使得其临床应用受到了一定的限制^[3]。有研究指出,CPT-11作为前体药物进入人体后,存在两条代谢途径:主要代谢途径是经羧酸酯酶(CES,包括CES1、CES2)转化,生成活性代谢

产物7-乙基-10-羟基-喜树碱(SN-38),随后SN-38经尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A1(*UGT1A1*)灭活,生成7-乙基-10-羟基-喜树碱葡萄糖苷酸(SN-38G)排出体外;另一条代谢途径则是经细胞色素P₄₅₀(*CYP*)3A4酶和*CYP3A5*酶代谢成相应产物排出体外^[4]。在此过程中,细胞内的CPT-11、SN-38、SN-38G均可由*SLCO1B1*基因编码的有机阴离子转运蛋白1B1(*OATP1B1*)转运至肝脏,并由腺苷三磷酸结合盒转运蛋白(即*ABC*转运蛋白)排入胆汁或尿液,最终排出体外^[4]。由此可见,代谢酶(即*UGT1A1*和*CYP*,而CES由于相关文献较少,故本文暂未纳入)和相关转运体(即*SLC*和*ABC*)均有可能影响CPT-11及其活性代谢物SN-38的药动学特征,其编码基因的多态性可作为CPT-11化疗相关毒性和疗效的预测因素^[5]。为此,笔者以“伊立替康”“基因多态性”“UGT酶”“OATP蛋白”“ABC转运蛋白”“CYP酶”“*SLCO1B1*”“*OATP1B1*”等为中文关键词,在中国知网中组合查询建库起至2019年11月9日发表的相关中文文献;以“Irinotecan”“SN-38”“CPT-11”“Gene polymorphism”“UGT1A1”“ABC”“CYP”“*CYP3A*”“*SLCO1B1*”“*OATP*”“*OATP1B1*”等为英文关键词,在PubMed数据库中组合查询近5年(2014年11月9日—2019年11月9日)发表的相关英文文献(由于中英文文献所在数据库的建库时间以及文章发表时间、数量有所差异,故数据库的检索时限各有不同);同时对上述文献的参考文献进行人工

Δ 基金项目:山西晋城无烟煤矿业集团有限责任公司技术中心科学技术项目(No.Jmjt-jskf-2017-0035)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:jiaying8021@163.com

通信作者:主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:临床药学、临床药理学。电话:0356-3661340。E-mail:1329019376@qq.com

检索。结果,共检索到相关文献419篇,其中有效文献49篇。现就 *UGT1A1*、*CYP3A4*、*CYP3A5*、*ABCB1*、*ABCC1*、*ABCC2*、*ABCG2*、*SLCO1B1* 基因多态性与 CPT-11 不良反应及化疗疗效的相关性进行综述,旨在为优化该药的个体化应用提供理论支持。

1 代谢酶编码基因多态性

1.1 *UGT1A1* 编码基因多态性

UGT 是体内Ⅱ相反应重要的药物代谢酶,可催化药物、环境毒物、类固醇和甲状腺激素等的葡萄糖醛酸化,从而增加底物的水溶性,使其更易于从体内排出^[6]。其亚型 *UGT1A1* 是 CPT-11 代谢过程的关键酶,可将其活性代谢产物 SN-38 葡萄糖醛酸化为无活性的 SN-38G,后者由胆汁分泌进入肠道,最终随尿液排出体外^[4]。SN-38 活性较 CPT-11 强 100~1 000 倍,细胞毒性约为 CPT-11 的 200~2 000 倍;同时,有研究指出,CPT-11 化疗相关不良反应主要与 SN-38 的蓄积有关^[7]。现有研究最多的 UGT 编码基因多态性位点为 *UGT1A1**6 和 *UGT1A1**28^[8-10]。*UGT1A1* 基因上述位点的突变均会使 *UGT1A1* 酶活性降低,造成 SN-38 的蓄积,从而引发相关不良反应(如腹泻及中性粒细胞减少等)。*UGT1A1* 基因位于人染色体 2q37,其中 *UGT1A1**6(211G>A) 的单核苷酸多态性(SNP)位点编号为 rs4148323,其突变可导致 *UGT1A1* 酶第 71 位的氨基酸序列发生改变(Arg→Gly),从而导致酶活性降低。该位点各基因型患者酶活性由高到低依次为 GG、GA、AA 型^[11]。野生型 *UGT1A1* 启动子有 6 个 TA 重复序列,而 *UGT1A1**28 则有 7 个。*UGT1A1**28 的 SNP 位点编号为 rs8175347,其突变可通过影响 *UGT1A1* 基因转录来减少 *UGT1A1* 酶的表达。该位点各基因型患者酶活性由高到低依次为 TA6/6、TA6/7、TA7/7^[11]。基因型分布研究结果显示,*UGT1A1**6 突变型在亚洲人群中较高加索人群更为常见,其最小等位基因频率(MAF)高达 47%;而 *UGT1A1**28 在亚洲人群中的突变频率较高加索人群低,其 MAF 为 9%~20%^[12]。

多篇研究表明,*UGT1A1**6、*28 基因多态性与 CPT-11 所致的腹泻和中性粒细胞减少显著相关^[9-10, 13-14]。Yang Y 等^[15]的 Meta 分析指出,对于使用 CPT-11 化疗的亚洲和高加索人群,*UGT1A1**6、*28 基因突变纯合型患者发生腹泻和中性粒细胞减少的风险最高,其次为突变杂合型,而野生型最低。其中,*UGT1A1**6 与腹泻——AA 型 vs. GG 型:比值比(OR)=4.03,95%CI(1.98,8.32);GA 型 vs. GG 型:OR=1.98,95%CI(1.26,3.11)。中性粒细胞减少——AA 型 vs. GG 型:OR=3.03,95%CI(2.05,4.47);GA 型 vs. GG 型:OR=1.95,95%CI(1.34,2.85)。*UGT1A1**28 与腹泻——TA7/7 型 vs. TA6/6 型:OR=

1.69,95%CI(1.20,2.40);TA6/7 型 vs. TA6/6 型:OR=1.45,95%CI(1.07,1.97)。中性粒细胞减少——TA7/7 型 vs. TA6/6 型:OR=3.50,95%CI(2.23,5.50);TA6/7 型 vs. TA6/6 型:OR=1.91,95%CI(1.45,2.50)。对 *UGT1A1**6 不同基因型的亚洲患者而言,接受低剂量 CPT-11 治疗的患者较接受高剂量治疗者存在更高的中性粒细胞减少和腹泻发生风险,且不论 CPT-11 剂量如何,突变纯合型患者的毒性风险均较突变杂合型更高。其中,低剂量——AA 型 vs. GG 型:OR=9.42,95%CI(2.43,36.51);GA 型 vs. GG 型:OR=3.49,95%CI(1.28,9.58)。高剂量——AA 型 vs. GG 型:OR=2.91,95%CI(2.02,4.18);GA 型 vs. GG 型:OR=1.82,95%CI(1.28,2.57)。另一篇 Meta 分析也得出了相似的结论^[16]。另外,Chen X 等^[17]的 Meta 分析发现,对于亚洲肺癌患者,*UGT1A1**6 基因多态性和腹泻的发生显著相关,与中性粒细胞减少的发生相关性较小。其中,腹泻——G 等位基因 vs. A 等位基因: $P<0.05$;GA 型 vs. GG 型: $P=0.002$;AA 型 vs. GG 型: $P=0.003$;GA+AA 型 vs. GG 型: $P=0.000 4$;GG+GA 型 vs. AA 型: $P=0.002$ 。中性粒细胞减少——G 等位基因 vs. A 等位基因: $P=0.08$;GA 型 vs. GG 型: $P=0.21$;AA 型 vs. GG 型: $P=0.46$;GA+AA 型 vs. GG 型: $P=0.006$;GG+GA 型 vs. AA 型: $P=0.003$ 。而 *UGT1A1**28 与腹泻发生的相关性较小,与中性粒细胞减少的发生无关。其中,腹泻——TA6 型 vs. TA7 型: $P=0.06$;TA6/7 型 vs. TA6/6 型: $P=0.48$;TA7/7 型 vs. TA6/6 型: $P=0.01$;TA6/7+TA7/7 型 vs. TA6/6 型: $P=0.27$;TA6/6+TA6/7 型 vs. TA7/7 型: $P=0.42$ 。中性粒细胞减少——TA6 型 vs. TA7 型: $P=0.15$;TA6/7 型 vs. TA6/6 型: $P=0.16$;TA7/7 型 vs. TA6/6 型: $P=0.80$;TA6/7+TA7/7 型 vs. TA6/6 型: $P=0.13$;TA6/6+TA6/7 型 vs. TA7/7 型: $P=0.51$ 。Hikino K 等^[18]对日本生物银行项目数据库中收录的数据进行研究后也发现,与 *UGT1A1**28 比较,*UGT1A1**6 对肿瘤患者发生 CPT-11 相关的不良反应(包括血液毒性、消化道毒性和乏力、口腔黏膜炎等其他毒性)的影响更大,并认为 *UGT1A1**6 AA 型可作为不良反应的独立预测因素[OR=6.59,95%CI(2.33,18.6), $P=0.000 70$]。Peng H 等^[10]对我国癌症患者的研究也得出了相似的结论。综合上述研究,笔者认为,*UGT1A1**6 和 *UGT1A1**28 多态性与 CPT-11 化疗所致的腹泻及中性粒细胞减少存在一定的相关性,且 *UGT1A1**6 突变的影响较为明显。但两个位点对亚洲人群 CPT-11 相关的不良反应发生风险影响的差异还有待更多高质量的临床研究予以验证。

有研究指出,*UGT1A1**6 和 *UGT1A1**28 基因多态性与含 CPT-11 方案化疗的疗效不相关^[17, 19-22]。然而,Liu XH 等^[23]发现,与野生型患者比较,*UGT1A1**28 突变型患者的客观缓解率(ORR)更高[OR=1.20,95%CI(1.07,

1.34), $P=0.016$];另一项基于日本人群的研究也发现, *UGT1A1*6*和/或*UGT1A1*28*基因突变型患者具有更长的中位进展时间(5.3个月 vs. 1.8个月, $P=0.05$)和总生存期(OS)(8.0个月 vs. 4.8个月, $P=0.09$)^[24]。目前,现有研究的结论尚不一致,可能与各研究样本量大小、研究类型等有关,提示*UGT1A1*6*和*UGT1A1*28*基因多态性与CPT-11化疗疗效的相关性有待进一步探讨。

1.2 CYP3A编码基因多态性

参与药物代谢的CYP酶包括CYP3A3、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7等4种亚型,目前研究最为集中的是CYP3A4^[25]。有研究指出,CPT-11可被CYP3A4和CYP3A5酶代谢为非活性的氧化产物7-乙基-10-[4-N-(5-氨基戊酸)-1-哌啶基]-羰基氧喜树碱(APC)和7-乙基-10-[4-氨基-1-哌啶基]-羰基氧喜树碱(NPC),其中NPC可被肝脏的CES进一步水解为SN-38,进而发挥抑癌作用^[26-27]。

CYP3A酶由位于人第7号染色体的*CYP3A*基因编码。理论上,CYP3A酶活性减弱或表达减少均可能会导致APC和NPC的生成减少,CPT-11更趋向于CES代谢途径,使得SN-38的生成增加,从而增加不良反应发生的风险,故其编码基因*CYP3A*的多态性可能与CPT-11的不良反应有关^[4]。有研究指出,*CYP3A4*基因型会影响CPT-11的清除率(用咪达唑仑清除率进行评价, $r=0.745, P<0.001$)^[28]。一项研究纳入了308例转移性结直肠癌(mCRC)患者,其中仅有1例发生了*CYP3A4*20*(rs67666821)突变,该患者同时也存在*UGT1A1*28*杂合型突变,但该研究并未发现*CYP3A4*20*与CPT-11的不良反应相关^[29]。目前,有关*CYP3A4*或*CYP3A5*基因多态性与CPT-11不良反应及化疗疗效的相关性研究较少,其相关的SNP位点尚未明确,故有待更多的研究深入挖掘。

2 转运体编码基因多态性

2.1 ABC转运体编码基因多态性

ABC转运蛋白超家族是一组跨膜蛋白,由A~G等7个亚家族成员(ABCA~ABCG)组成^[30]。亚家族成员编码基因中,目前研究最多的是*ABCB1*、*ABCG2*、*ABCC1*、*ABCC2*基因,且均被认为与抗肿瘤药物的代谢和肿瘤细胞的耐药性有关^[31]。

其中,*ABCB1*位于人染色体7q21,负责编码P-糖蛋白[P-gp,又称为多药耐药蛋白1(MDR1)],后者能赋予肿瘤细胞多重耐药表型,功能位点包括血脑屏障和肝脏^[30]。目前研究较多的SNP位点为rs1045642(3435C>T)、rs1128503(1236C>T)、rs2032582(2677G>A/T)^[30]。*ABCG2*位于人染色体4q22,负责编码乳腺癌耐药蛋白(BCRP),该基因是一种药物耐药基因,研究主要集中于

rs7699188(G>A)和-15622(C>T)等SNP位点^[30]。ABCC亚家族中,研究较多的*ABCC1*基因位于人染色体16p13.1,负责编码多药耐药相关蛋白1(MRP1),MRP1的作用是转运药物与谷胱甘肽和/或其他有机阴离子结合,研究较多的SNP位点是rs45511401(G>T);*ABCC2*基因位于人染色体10q24,编码多药耐药相关蛋白2(MRP2),研究较多的SNP位点是rs2273697(G>A)和rs4148396(C>T)^[30]。理论上认为,*ABCB1*和*ABCG2*基因多态性与肿瘤细胞耐药性有关,故可能对CPT-11的疗效产生影响;*ABCC1*和*ABCC2*与药物转运、代谢有关,故可能对CPT-11及其活性代谢产物SN-38的药动学特征产生影响,从而影响药物的安全性。

目前,有关ABC转运体与CPT-11不良反应及化疗疗效的相关研究较少,仅有几篇立足于不同角度的研究,且结论各有不同。如Salvador-Martín S等^[32]发现,结直肠癌患者*ABCB1*基因SNPs位点rs1045642、rs1128503、rs2032582多态性与CPT-11的总体毒性相关,其中rs1128503、rs2032582两个位点与血液毒性相关,且突变程度越高,患者的不良反应发生率则越低($P<0.01$)。而Chen S等^[33]的研究并未发现*ABCB1*基因上述位点多态性与患者不良反应发生的相关性;仅发现*ABCC5*基因rs3749438、rs10937158位点单倍体基因型(T-C)与mCRC患者严重腹泻的发生有关,即携带上述单倍体的患者严重腹泻发生的风险更低($OR=0.43, P=0.001$)。同时,该研究还发现,*ABCC5*基因rs2292997位点A等位基因和*ABCG1*基因rs225440位点T等位基因携带者严重粒细胞减少的发生率更低,上述两个等位基因可用于联合预测mCRC患者严重粒细胞减少发生的风险($OR=5.93, P=0.0002$)。另一项研究纳入了以FOLFIRI方案(CPT-11联合氟尿嘧啶和亚叶酸钙)为一线化疗方案的mCRC患者,结果显示,*ABCG2*基因rs7699188位点多态性与患者严重毒性反应(包括血液毒性反应和非血液毒性反应)的发生显著相关($P<0.01$);隐性遗传模型分析结果显示,*ABCG2*基因突变与化疗第1周期3~4级非血液毒性反应发生风险的升高显著相关($P=0.0012$)。同时,该研究还发现,仅*ABCB1*基因rs2032582(G>T/A)位点多态性与患者OS显著相关[$OR=0.61, 95\%CI(0.43, 0.88), P=0.0074$],且该基因突变型患者拥有更长的OS($P=0.0051$)^[34]。但是,荷兰的一项研究指出,CPT-11的化疗疗效与*ABCB1*或*ABCG2*基因多态性不相关($P>0.5$);且多因素分析结果显示,二者均不能作为患者无进展生存期(PFS)的独立预测因素^[35]。由此可见,现有关于ABC转运体编码基因多态性与CPT-11不良反应及化疗疗效相关性研究的数量有限,且结论也并不一致,故两者是否相关仍有待大样本、多中心的研究予以证实。

2.2 OATP转运体编码基因多态性

OATP家族是一类膜转运载体,由11个成员组成,由*SLCO*基因家族编码^[36]。其中,OATP1B1特异性表达在肝细胞基底外侧膜上,可将血液里的药物转运至肝脏,除了可介导如胆红素、胆汁酸、类固醇和甲状腺激素等内源性底物的摄取外,还可介导一些药物的转运,如降血脂药物(他汀类)、降血糖药物(瑞格列奈)和抗肿瘤药物(甲氨蝶呤、CPT-11)^[37-38]。CPT-11的活性代谢物SN-38经由OATP1B1转运到肝脏,灭活为SN-38G,后者经胆汁排泄进入肠道,在这一过程中,OATP1B1对肝脏中SN-38的摄取量最高^[39]。编码OATP1B1的*SLCO1B1*基因位于人第12号染色体短臂上,长约109 kb,由1个非编码外显子和14个编码外显子组成^[40],其中最主要的2个非同义突变为388A>G(rs2306283)和521T>C(rs4149056),可产生4种单倍体基因型,即双突变型*SLCO1B1**15(388G521C)、野生型*SLCO1B1**1a(388A521T)和单突变型*SLCO1B1**1b(388G521T)、*SLCO1B1**5(388A521C)^[38]。理论上,*SLCO1B1*基因的突变可影响OATP1B1的转运活性,从而影响SN-38在肝脏的清除。有研究显示,*SLCO1B1*基因多态性分布存在种族差异,其中521T>C在美国本土人群中的突变率最高(为24.0%),在欧洲人群中为18.0%,在撒哈拉以南非洲人群中为1.9%,而在大洋洲人群中未见^[41]。另有研究发现,我国人群中388A>G和521T>C的突变率分别为73.4%、14.0%,且以*SLCO1B1**1b、*15突变较常见(突变率分别为59.9%、14.0%),与日本人群相似,但与高加索人群和非洲人群存在明显差异^[42]。

多篇个案报道指出,*SLCO1B1*基因多态性与SN-38的蓄积相关:1例*UGT1A1**6、*28为野生型而*SLCO1B1*为双突变型(*SLCO1B1**15)的肺癌患者在接受CPT-11(60 mg/m²)联合顺铂化疗期间,于化疗第1周期出现了3级腹泻和4级白细胞减少、粒细胞减少。该患者使用CPT-11和SN-38后的AUC_{0-∞}分别为43%和87%,高于其他10例肺癌患者对应参数的平均值,这提示双突变型可能会导致CPT-11和SN-38的蓄积^[43]。另有一项个案报道显示,*UGT1A1**6、*28杂合突变合并*SLCO1B1**15可能对患者SN-38的蓄积具有协同或相加作用^[44]。Sakaguchi S等^[45]发现,1例*UGT1A1**28杂合突变合并*SLCO1B1*基因521T>C、388A>G突变的11岁鼻咽泡状横纹肌肉瘤患儿,在使用CPT-11化疗后出现了长时间(至少7周)的4级粒细胞减少,且分析认为*UGT1A1*、*SLCO1B1*基因突变可能是导致CPT-11毒性发生的主要原因。加拿大学者通过比较患者体内CPT-11及其代谢物(SN-38、SN-38G、NPC等)的血药浓度发现,*SLCO1B1*基因rs4149056位点C等位基因与SN-38暴露量的增加显著相关($P<0.001$),且*UGT1A1**28突变对上述影响具有

相加作用^[46]。

目前已发表研究认为,*SLCO1B1*基因388A>G多态性与CPT-11化疗疗效相关:加拿大的一项研究发现,与*SLCO1B1*基因rs2306283位点AA型患者比较,GG型患者的PFS显著延长[风险比(HR)=1.60,95%CI(1.04,2.46)]^[46]。另一项前瞻性、多中心药物遗传学研究发现,*SLCO1B1*基因AA/AG型患者的CPT-11快速缓解率更高[OR=3.583,95%CI(1.301,9.871), $P=0.011$],且AA/AG型是延长患者PFS的独立预后因素[HR=0.402,95%CI(0.171,0.945), $P=0.037$]^[47]。有一项前瞻性队列研究也发现,*SLCO1B1*基因AA、AG型患者的临床获益率较高,即至少携带1个*SLCO1B1*突变等位基因的患者均处于部分缓解或疾病稳定期,其余基因型患者有约45.5%~70.0%处于疾病进展期($P=0.059$)^[48]。

虽然目前有关*SLCO1B1*基因多态性与CPT-11不良反应的研究多为个案报道且证据级别较低,但结果较为一致。故笔者初步认为,*SLCO1B1*基因突变与SN-38的蓄积有关,但有待更多高质量的研究予以证实;对于化疗疗效,现有研究结论尚不一致,但学者更多偏向于*SLCO1B1*基因rs2306283位点A等位基因可能更有利于患者临床获益。

3 结语

随着化学药物在临床上的广泛应用,研究人员发现,相同剂量的同一种药物在不同个体中会产生不同的不良反应及疗效,这种差异的产生绝大部分与药物基因组学相关。CPT-11在临床应用广泛,但其剂量限制性毒性及明显的个体差异使得其临床应用受到了限制^[2-3]。笔者通过文献检索发现,目前相关代谢酶编码基因多态性研究较多且结果较为一致的是*UGT1A1**6和*UGT1A1**28,其突变等位基因可能会导致患者不良反应(腹泻和中性粒细胞减少)发生率更高,提示上述位点突变与CPT-11致不良反应的发生密切相关。2019年中国临床肿瘤学会(CSCO)相关指南也指出,*UGT1A1**6和*UGT1A1**28纯合突变型或双杂合突变型肿瘤患者应减少CPT-11剂量,以降低不良反应发生的风险^[49]。但上述基因的多态性对CPT-11化疗疗效的影响仍存有争议。有关*CYP3A4*、*CYP3A5*、*ABCB1*、*ABCC1*、*ABCC2*和*ABCG2*基因多态性与CPT-11不良反应及化疗疗效的研究较少,且相关性尚无定论,还有待高质量的研究予以证实,以便为临床提供更多证据。多篇案例报道提示,*SLCO1B1*基因521T>C、388A>G双突变可能会导致CPT-11及其活性产物SN-38的蓄积,虽证据级别低,但结果较为一致,具有一定的参考价值;同时,现有研究更倾向于*SLCO1B1*基因388A>G位点A等位基因是患者临床获益的有利因素。鉴于上述研究,笔者认为应加强

CYP、ABC等基因的多态性研究,并综合考虑经济因素,合理建议患者进行UGT1A1*6、*28和SLCO1B1基因388A>G、521T>C位点的联合检测,以降低患者用药风险、优化其个体化治疗方案。

参考文献

- [1] 王秉阳,黄筱.每年新发癌症病例380万 防癌控癌我们还能做什么[N].科技日报,2019-08-29(07).
- [2] BAILLY C. Irinotecan: 25 years of cancer treatment[J]. *Pharmacol Res*, 2019. DOI:10.1016/j.phrs.2019.104398.
- [3] DI PAOLO A, BOCCI G, POLILLO M, et al. Pharmacokinetic and pharmacogenetic predictive markers of irinotecan activity and toxicity[J]. *Curr Drug Metab*, 2011, 12(10):932-943.
- [4] PAULIK A, NEKVINDOVÁ J, FILIP PS. Irinotecan toxicity during treatment of metastatic colorectal cancer: focus on pharmacogenomics and personalized medicine[J]. *Tumori*, 2018. DOI:10.1177/0300891618811283.
- [5] HAHN RZ, ANTUNES MV, VERZA SG, et al. Pharmacokinetic and pharmacogenetic markers of irinotecan toxicity [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(12):2085-2107.
- [6] 金蕾,杨丽杰,陈岩,等.尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶基因多态性对药物代谢影响的研究进展[J]. *中国药师*, 2013, 16(1):33-36.
- [7] PAULIK A, GRIM J, FILIP S. Predictors of irinotecan toxicity and efficacy in treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *Acta Medica: Hradec Kralove*, 2012, 55(4):153-159.
- [8] NEGORO Y, YANO R, YOSHIMURA M, et al. Influence of UGT1A1 polymorphism on etoposide plus platinum-induced neutropenia in Japanese patients with small-cell lung cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(3):256-261.
- [9] WANG XF, MA C, GONG FF, et al. Relationship between UGT1A1 gene polymorphisms and irinotecan-induced severe adverse events[J]. *Zhonghua Zhongliu Zazhi*, 2018, 40(8):594-599.
- [10] PENG H, DUAN Z, PAN D, et al. UGT1A1 gene polymorphism predicts irinotecan-induced severe neutropenia and diarrhea in Chinese cancer patients[J]. *Clin Lab*, 2017, 63(9):1339-1346.
- [11] 王拥军,赵志刚.精准医疗与药物治疗个体化实操手册[M].北京:北京科学技术出版社,2017:379-385.
- [12] DE MAN FM, GOEY AKL, VAN SCHAİK RHN, et al. Individualization of irinotecan treatment: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(10):1229-1254.
- [13] KIMURA K, YAMANO T, IGETA M, et al. UGT1A1 polymorphisms in rectal cancer associated with the efficacy and toxicity of preoperative chemoradiotherapy using irinotecan[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(12):3934-3942.
- [14] LI M, ZHANG XF, SUN G, et al. Co-administration risk between regorafenib and irinotecan during the therapy of lung cancer patients[J]. *Latin Am J Pharm*, 2017, 36(9):1796-1800.
- [15] YANG Y, ZHOU M, HU M, et al. UGT1A1*6 and UGT1A1*28 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: a meta-analysis[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018, 14(5):e479-e489.
- [16] ZHANG X, YIN JF, ZHANG J, et al. UGT1A1*6 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced neutropenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80(1):135-149.
- [17] CHEN X, LIU L, GUO Z, et al. UGT1A1 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities and treatment outcome in Asians with lung cancer: a meta-analysis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(6):1109-1117.
- [18] HIKINO K, OZEKI T, KOIDO M, et al. Comparison of effects of UGT1A1*6 and UGT1A1*28 on irinotecan-induced adverse reactions in the Japanese population: analysis of the BioBank Japan Project[J]. *J Hum Genet*, 2019, 64(12):1195-1202.
- [19] DIAS MM, MCKINNON RA, SORICH MJ. Impact of the UGT1A1*28 allele on response to irinotecan: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(8):889-899.
- [20] LIU X, CHENG D, KUANG Q, et al. Association between UGT1A1*28 polymorphisms and clinical outcomes of irinotecan-based chemotherapies in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians[J]. *PLoS One*, 2013. DOI:10.1371/journal.pone.0058489.
- [21] WANG Y, SHEN L, XU N, et al. UGT1A1 predicts outcome in colorectal cancer treated with irinotecan and fluorouracil[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(45):6635-6644.
- [22] BAI Y, WU HW, MA X, et al. Relationship between UGT1A1*6/*28 gene polymorphisms and the efficacy and toxicity of irinotecan-based chemotherapy[J]. *Oncotargets Ther*, 2017. DOI:10.2147/OTT.S137644.
- [23] LIU XH, LU J, DUAN W, et al. Predictive value of UGT1A1*28 polymorphism in irinotecan-based chemotherapy[J]. *J Cancer*, 2017, 8(4):691-703.
- [24] 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.
- [25] 胡艳玲,史爱欣,傅得兴,等.基因多态性影响伊立替康疗

- 效及毒性作用的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(15):1298-1302.
- [26] SANTOS A, ZANETTA S, CRESTEIL T, et al. Metabolism of irinotecan (CPT-11) by CYP3A4 and CYP3A5 in humans[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(5):2012-2020.
- [27] DODDS HM, HAAZ MC, RIOU JF, et al. Identification of a new metabolite of CPT-11 (irinotecan): pharmacological properties and activation to SN-38[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 286(1):578-583.
- [28] MATHIJSEN RH, DE JONG FA, VAN SCHAİK RH, et al. Prediction of irinotecan pharmacokinetics by use of cytochrome P₄₅₀ 3A4 phenotyping probes[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(21):1585-1592.
- [29] RIERA P, SALAZAR J, VIRGILI AC, et al. Relevance of CYP3A4*20, UGT1A1*37 and UGT1A1*28 variants in irinotecan-induced severe toxicity[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(6):1389-1392.
- [30] DEAN M, RZHETSKY A, ALLIKMETS R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily[J]. *Genome Res*, 2001, 11(7):1156-1166.
- [31] 李雪轻, 瞿全新. ABC转运体与卵巢癌耐药关系的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2009, 36(2):131-134.
- [32] SALVADOR-MARTÍN S, GARCÍA-GONZÁLEZ X, GARCÍA MI, et al. Clinical utility of ABCB1 genotyping for preventing toxicity in treatment with irinotecan[J]. *Pharmacol Res*, 2018. DOI:10.1016/j.phrs.2018.08.026.
- [33] CHEN S, VILLENEUVE L, JONKER D, et al. ABCC5 and ABCG1 polymorphisms predict irinotecan-induced severe toxicity in metastatic colorectal cancer patients[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2015, 25(12):573-583.
- [34] DE MATTIA E, TOFFOLI G, POLESEL J, et al. Pharmacogenetics of ABC and SLC transporters in metastatic colorectal cancer patients receiving first-line FOLFIRI treatment[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23(10):549-557.
- [35] TRUMPI K, EMMINK BL, PRINS AM, et al. ABC-transporter expression does not correlate with response to irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *J Cancer*, 2015, 6(11):1079-1086.
- [36] HAGENBUCH B, MEIER PJ. The superfamily of organic anion transporting polypeptides[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1609(1):1-18.
- [37] 万子睿, 谢海棠, 郭栋, 等. 焦磷酸测序技术检测SLCO1B1基因多态性方法的建立[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(5):543-548.
- [38] GONG IY, KIM RB. Impact of genetic variation in OATP transporters to drug disposition and response[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2013, 28(1):4-18.
- [39] FUJITA K, SUGIURA T, OKUMURA H, et al. Direct inhibition and down-regulation by uremic plasma components of hepatic uptake transporter for SN-38, an active metabolite of irinotecan, in humans[J]. *Pharm Res*, 2014, 31(1):204-215.
- [40] NIEMI M, PASANEN MK, NEUVONEN PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake[J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(1):157-181.
- [41] PASANEN MK, NEUVONEN PJ, NIEMI M. Global analysis of genetic variation in SLCO1B1[J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(1):19-33.
- [42] XU LY, HE YJ, ZHANG W, et al. Organic anion transporting polypeptide-1B1 haplotypes in Chinese patients[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(10):1693-1697.
- [43] TAKANE H, MIYATA M, BURIOKA N, et al. Severe toxicities after irinotecan-based chemotherapy in a patient with lung cancer: a homozygote for the SLCO1B1*15 allele[J]. *Ther Drug Monit*, 2007, 29(5):666-668.
- [44] TAKANE H, KAWAMOTO K, SASAKI T, et al. Life-threatening toxicities in a patient with UGT1A1*6/*28 and SLCO1B1*15/*15 genotypes after irinotecan-based chemotherapy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 63(6):1165-1169.
- [45] SAKAGUCHI S, GARCIA-BOURNISSEN F, KIM R, et al. Prolonged neutropenia after irinotecan-based chemotherapy in a child with polymorphisms of UGT1A1 and SLCO1B1[J]. *Arch Dis Child*, 2009, 94(12):981-982.
- [46] TEFT WA, 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.
- [47] 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. DOI:10.1371/journal.pone.0077223.
- [48] TREENERT A, AREEPIUM N, TANASANVIMON S. Effects of ABCC2 and SLCO1B1 polymorphisms on treatment responses in Thai metastatic colorectal cancer patients treated with irinotecan-based chemotherapy[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(10):2757-2764.
- [49] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南2019[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019:72-73.

(收稿日期:2019-10-28 修回日期:2020-03-31)

(编辑:张元媛)