

胃癌细胞色素氧化酶 CYP3A4 基因多态性与含紫杉醇方案化疗敏感性的研究

350014 福州 福建省肿瘤医院腹部肿瘤内科

杨建伟, 陈增, 苏颖, 高炜, 林锦源, 贾静, 林华妹, 蒙燕

【摘要】 目的 探讨胃癌细胞色素氧化酶 CYP3A4 基因多态性与含紫杉醇方案化疗敏感性的关系。方法 采用变性高效液相色谱技术(DHPLC)和基因测序技术检测 53 例晚期胃癌患者外周血中 CYP3A4 基因的突变情况, 观察并评价含紫杉醇化疗方案的疗效与 CYP3A4 基因多态性的关系。结果 DHPLC 检测显示, 53 例胃癌患者中 CYP3A4 基因单峰者(野生型)32 例, 双峰者(突变型)21 例; 测序结果显示, CYP3A4 基因第 10 号外显子第 27 位 C 缺失突变。野生型组有效率(RR)为 40.6%, 疾病控制率(DCR)为 84.4%; 突变型组 RR 为 33.3%, DCR 为 85.7%, 两组 RR 和 DCR 的差异均无统计学意义($P>0.05$)。53 例胃癌患者的中位无进展生存时间(PFS)为 6.5 个月(95%CI: 3.576~9.424 个月), 中位总生存时间(OS)为 11.0 个月(95%CI: 6.955~15.045 个月)。CYP3A4 野生型与突变型患者中位 PFS(7.0 个月 vs. 7.0 个月)和 OS(10.0 个月 vs. 14.0 个月)的差异均无统计学意义($P>0.05$)。使用含铂方案患者 CYP3A4 基因野生型和突变型中位 PFS 的差异无统计学意义($P>0.05$), 使用非含铂方案中位 PFS 的差异有统计学意义($P=0.024$), 含铂与非含铂方案中位 OS 的差异均无统计学意义($P>0.05$)。采用 3 药联合与两药联合方案患者的中位 PFS 和 OS 均与 CYP3A4 基因多态性无关。野生型与突变型患者不良反应均较轻, 以 1~2 级为主, 常见不良反应包括食欲减退、恶心呕吐和白细胞减少。结论 CYP3A4 基因第 10 号外显子第 27 位 C 缺失突变, CYP3A4 基因突变型晚期胃癌患者使用含紫杉醇方案有延长 OS 的趋势。

【关键词】 变性高效液相色谱技术; CYP3A4 基因; 胃癌; 紫杉醇

中图分类号: R735.2 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2014)01-0023-06

Trial of the correlation between cytochrome oxidase CYP3A4 with the susceptibility of paclitaxel-based regimen for advanced gastric cancer

YANG Jianwei, CHEN Zeng, SU Ying, GAO Wei, LIN Jinyuan, JIA Jing, LIN Huamei, MENG Yan. Department of Medical Oncology, Fujian Provincial Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between susceptibility of paclitaxel-based regimen and gene polymorphisms of cytochrome oxidase CYP3A4 for advanced gastric cancer. **Methods** Peripheral venous blood samples of 53 advanced gastric cancer patients were enrolled to test the mutation of CYP3A4 gene by denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC) and DNA sequencing. The relation between the efficacy of paclitaxel-based regimen and CYP3A4 gene polymorphisms was further analyzed. **Results** DHPLC indicated that among the 53 patients, 21 cases showed bimodal type (mutation) and 32 cases were of unimodal type (wild-type). Sequencing results showed that the deletion mutation was found at the 27th basic group of C in exon 10 of CYP3A4 gene. The response rate (RR) and disease control rate (DCR) of wild-type group were 40.6% and 84.4%, while in mutation group they were 33.3% and 85.7%, with no significance between the two groups ($P>0.05$). The median progression-free survival (PFS) was 6.5 months (95% CI: 3.576-9.424 months), and the median overall survival (OS) was 11.0 months (95% CI: 6.955-15.045 months) of the 53 patients. The median PFS and OS in wild-type group had no differences compared with those in mutation group (7.0 months vs. 7.0 months, $P>0.05$; 10.0 months vs. 14.0 months, $P>0.05$). Between wild-type and mutation groups, the median PFS of patients applied with oxaliplatin containing regimen and the median OS in patients applied with/without oxaliplatin had no significant differences ($P>0.05$), while the median PFS in patients received non-oxaliplatin regimen had statistical differences ($P=0.024$). The median PFS and OS in patients receiving 3-drug or 2-drug regimen had no correlation with CYP3A4 gene polymorphisms. The adverse effect in the two groups were mild, mainly in grade 1-2. The common adverse effects were anorexia, nausea/vomiting and leukopenia. **Conclusion** Deletion mutation was located in the 27th basic group of C in exon 10 of CYP3A4 gene. Paclitaxel-based regimen has a trend to prolong the OS of advanced gastric cancer with mutation type.

【Key Words】 Denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC); CYP3A4 gene; Gastric cancer; Paclitaxel

在全球范围内,胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,其发病率及死亡率在世界范围内居第 3 位。尽管过去几十年在胃癌的预防和早期诊断方面取得了一定成绩,但大部分患者在就诊时已经处于晚期,丧失了手术机会。化疗可以缓解病情,延长患者生存期,是治疗晚期肿瘤的重要手段。然而,由于胃癌的高度异质性,不同患者对相同化疗方案的敏感性不同。近几年,随着药物遗传学/药物基因组学在化疗药物作用机理等方面的研究进展,发现化疗药物对肿瘤细胞的杀伤效应及毒副反应与特定的基因多态性(SNP)和/或表达显著相关,SNP 决定了不同个体对疾病易感性和对药物敏感性的差异^[1-2]。细胞色素氧化酶 P450(CYP450)是一种重要的药物代谢酶,根据序列的同源性将其分为不同的家族和亚家族。其中 CYP3A 亚家族的成员催化多种药物的氧化及过氧化过程,多种药物都是其作用底物,其中包括紫杉醇等化疗药物。为进一步探讨 CYP3A 亚家族成员 SNP 对紫杉醇化疗的敏感性,本研究采用变性高效液相色谱技术(DHPLC)和基因测序技术,对晚期胃癌患者外周血 CYP3A4 基因的所有外显子进行基因突变检测,同时对临床应用含紫杉醇化疗方案不同基因表型的晚期胃癌患者进行生存分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2009 年 10 月至 2011 年 3 月福建省肿瘤医院腹部肿瘤内科晚期胃癌患者行含紫杉醇方案化疗前的外周血标本 53 份。晚期胃癌患者入组标准:(1)经病理组织学或细胞学检查确诊为胃癌;(2)影像学等辅助检查证实为无法手术切除或术后复发转移;(3)无重要脏器功能障碍,无中枢神经系统转移病灶,无完全性肠梗阻;(4)予以含紫杉醇方案化疗(≥ 1 周期),其中化疗方案包括紫杉醇单药、紫杉醇+奥沙利铂、紫杉醇+亚叶酸钙/氟尿嘧啶、紫杉醇+雷替曲塞、紫杉醇+替吉奥、紫杉醇+奥沙利铂+亚叶酸钙/氟尿嘧啶、紫杉醇+奥沙利铂+替吉奥。中位化疗周期数为 4 个周期。53 例患者中男性 34 例,女性 19 例;年龄 22~78 岁,中位年龄 49 岁;病理类型均为腺癌,临床分期 IV 期。

1.2 主要试剂与仪器 DNA 抽提试剂盒购自德国 Qiagen 公司,TaqDNA 聚合酶购自瑞士 Roche 公司,

核酸蛋白检测仪(GENOVA)购自英国 Jenway 公司,基因扩增仪购自美国 Bio-rad DNA Engine 公司,DH-PLC 购自美国 Transgenomic 公司。

1.3 方法

1.3.1 基因组 DNA 抽提 采集患者化疗前外周血(EDTA 抗凝)标本,用 DNA 抽提试剂盒抽提基因组 DNA,核酸蛋白检测仪定量,-20℃保存备用。

1.3.2 PCR 引物设计与合成 人类 CYP3A4 基因包括 13 个外显子和 12 个内含子,主要调控其转录及表达的结构区位于 5' 端,针对全部编码区设计引物。因外显子 1 的核苷酸片段较长,设计引物失败,故设计余 12 个外显子的引物序列(5'→3')。因外显子 13 核苷酸片段较长,分为 4 个片段进行扩增。引物由美国 Axygen 公司合成。见表 1。

表 1 CYP3A4 基因外显子引物序列

外显子	引物序列
exon2F	5'-CGCTGTGACTTGTATTCTGTTTC-3'
exon2R	5'-CTACCTGAGATTTGGGCTGTTC-3'
exon3F	5'-CCTCCTCTGTTTTCTCTTATTTCC-3'
exon3R	5'-TCTCTCTGTTTGTAGTTAGGTTGAC-3'
exon4F	5'-AGTCTGGCTTCTGGGTTG-3'
exon4R	5'-GCTCTGTAAGTGTATCAATGTC-3'
exon5F	5'-GCCCATCACCCAGTAGACAG-3'
exon5R	5'-GCTCAAATTCAGTGGACTACCC-3'
exon6F	5'-CTGGTGGGGACAGGTATAAAATAAG-3'
exon6R	5'-CTACTTACTCTTTCAAGGTGACAGG-3'
exon7F	5'-GGCACCTGATAACACCTTCTG-3'
exon7R	5'-TGATGGTCACACATATCTTCAAATG-3'
exon8F	5'-TTTCTACAGCAGTCTTTCCATTG-3'
exon8R	5'-CTGACTCATTCTCATATCTCCTTCC-3'
exon9F	5'-GAGCCATCTCACATGATAGCC-3'
exon9R	5'-CACAAGTAGCCCTCAGAAACAC-3'
exon10F	5'-AAATGTCTTTCTCTGCTTTTCCAGC-3'
exon10R	5'-AGCCTTCTACATAGAGTCAGTG-3'
exon11F	5'-TATCCAAATCTGTTTCTGTTCTTTCC-3'
exon11R	5'-ATTATACAACCACATGACTGTCTCTG-3'
exon12F	5'-ACCAGATTGACGAAGAAGAACAAG-3'
exon12R	5'-AAGCACCCCTTAAAGATCACAGATG-3'
exon13F1	5'-TGTCTCACTCACTTTGATGCTATAC-3'
exon13R1	5'-TCTACCTCCTCACACTGATTTGG-3'
exon13F2	5'-GAATAGAAGTCTGAAATGAAGATGGG-3'
exon13R2	5'-CGCCAACAGTGATTACAATGAC-3'
exon13F3	5'-TATAGAAGTGAATGAGAACCAACAAG-3'
exon13R3	5'-CCTCAGCCTCCTGTGTAGTG-3'
exon13F4	5'-GGTGGATCGCCTGAGGTC-3'
exon13R4	5'-GACCAATCGACTGTTTTTTATTAAG-3'

1.3.3 PCR 反应体系及条件 PCR 反应体系 50 μ l, 含 0.2mmol/L dNTP、1.5mmol/L Mg²⁺、DNA 模板 100ng、TaqDNA 聚合酶 1.25U、上下游引物各 0.2 μ mol/L。PCR 反应条件: 94 $^{\circ}$ C 预变性 10min; 94 $^{\circ}$ C 变性 40s, 55 $^{\circ}$ C 退火 45s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 35s, 35 个循环; 72 $^{\circ}$ C 延伸 10min。PCR 产物用 1% 琼脂糖 (含 0.5 μ g/ml 溴化乙锭) 凝胶电泳检测。

1.3.4 DHPLC 筛选 CYP3A4 基因突变 对有效扩增的 PCR 产物行 DHPLC 筛查突变, 采用美国 Transgenomic 公司开发的 WAVE DHPLC 系统检测 PCR 反应产物, 其分离柱固相为烷基化 C18, 中间桥分子为 TEAA, 洗脱缓冲液主要成分为乙腈。标本上机之前通过软件分析序列的理论温度分离曲线, 摸索出最佳的分离温度后进行突变筛选分析。

1.3.5 DNA 测序 根据 DHPLC 系统检测结果, 将不同峰型的 PCR 产物送日本 Takara 公司进行 DNA 序列测定。

1.4 疗效及不良反应评价 近期疗效按照 RECIST1.1 版标准分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 和进展 (PD)。以 CR+PR 计算有效率 (RR), 以 CR+PR+SD 计算疾病控制率 (DCR)。不良反应参照 NCI CTC 3.0 版标准评价, 分为 0~4 级。

1.5 随访 所有病例均至少接受 1 次随访 (每 8 周随访 1 次), 随访方式包括来院就诊、电话和信函。随访截止于 2013 年 6 月 20 日, 53 例患者的中位随访时间为 16 个月 (2~46 个月), 无失访病例。无进展生存时间 (PFS) 定义为从化疗开始至疾病进展或患者死亡的时间, 总生存时间 (OS) 定义为从化疗开始至患者死亡或随访截止时间。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 16.0 版软件处理数据。计数资料用卡方检验或 Fisher 精确概率法, 生存分析用 Kaplan-Meier 法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DHPLC 筛查结果 53 份 PCR 产物获检测, 每份样品在 50 $^{\circ}$ C 的非变性温度下均为对称性单峰; 在部分变性的温度下, 第 10 号外显子的扩增产物中出现单个色谱峰 (单峰) 和杂合子色谱峰 (双峰) 两种情况, 其余外显子均为单个色谱峰。单个色谱峰表示纯合链, 杂合峰表示杂合异源双链, 提示有突变的异源双链存在。53 例标本中, 双峰 21 例, 单峰 32 例。在同一 DHPLC 运行条件下, 不同样品的 PCR

产物的外显子 10 突变峰形基本相同, 提示外显子 10 上存在单一类型的突变。

2.2 DNA 测序结果 选择经 DHPLC 检测为单峰与双峰的标本进行 DNA 测序, 结果显示, 单峰者 CYP3A4 基因外显子 10 第 27 位碱基为 C, 而双峰者发生 C 的缺失。经与基因 Bank 比对证实, 双峰者系该位点碱基发生 C 缺失突变。见图 1。

2.3 疗效

2.3.1 近期疗效 单峰组 (野生型) 无 CR 病例, 获 PR 13 例, SD 14 例, PD 5 例, RR 为 40.6%, DCR 为 84.4%; 双峰组 (突变型) 无 CR 病例, 获 PR 7 例, SD 11 例, PD 3 例, RR 为 33.3%, DCR 为 85.7%。两组 RR 和 DCR 的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3.2 远期疗效 至随访截止日期, 53 例晚期胃癌患者的中位 PFS 为 6.5 个月 (95% CI: 3.576 ~ 9.424 个月), 中位 OS 为 11.0 个月 (95% CI: 6.955 ~ 15.045 个月)。32 例野生型患者的中位 PFS 为 7.0 个月 (95% CI: 2.295 ~ 11.708 个月), 中位 OS 为 10.0 个月 (95% CI: 7.925 ~ 12.075 个月); 21 例 CYP3A4 突变型患者的中位 PFS 为 7.0 个月 (95% CI: 5.321 ~ 8.679 个月), 中位 OS 为 14.0 个月 (95% CI: 12.928 ~ 15.072 个月), 两组中位 PFS 和 OS 的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。进一步分层分析显示, 突变型患者中 5 例采用 3 药联合方案与 9 例采用两药联合方案的中位 PFS 和 OS 分别为 5.0 个月 vs. 6.5 个月 ($P > 0.05$), 9.0 个月 vs. 10.5 个月 ($P > 0.05$); 野生型患者中 9 例采用 3 药联合与 21 例采用两药联合方案的中位 PFS 和 OS 分别为 4.5 个月 vs. 6.0 个月 ($P > 0.05$), 12.5 个月 vs. 15.0 个月 ($P > 0.05$)。含铂 (奥沙利铂) 方案组与非含铂方案组分层分析显示, 22 例 CYP3A4 野生型使用含铂方案患者的中位 PFS 为 5.0 个月 (95% CI: 1.323 ~ 8.677 个月), 中位 OS 为 11.0 个月 (95% CI: 6.305 ~ 15.659 个月); 10 例使用非含铂方案的中位 PFS 为 6.0 个月 (95% CI: 1.659 ~ 18.341 个月), 中位 OS 为 11.0 个月 (95% CI: 0.153 ~ 21.847 个月)。15 例 CYP3A4 突变型使用含铂方案患者的中位 PFS 为 7.0 个月 (95% CI: 4.769 ~ 9.231 个月), 中位 OS 为 13.5 个月 (95% CI: 8.766 ~ 18.234 个月); 6 例使用非含铂方案的中位 PFS 为 1.5 个月, 中位 OS 为 3.5 个月 (95% CI: 0 ~ 7.101 个月)。含铂组间中位 PFS 的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 非含铂组间中位 PFS 的差异有统计学意义 ($P = 0.024$), 两组中位 OS 差

异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 2~图 5。

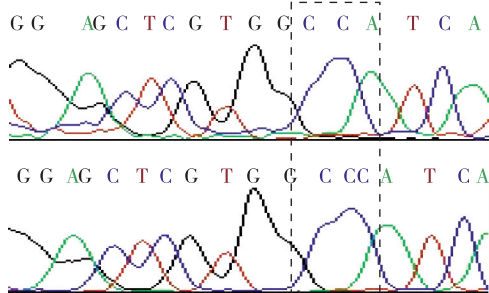


图 1 CYP3A4 10 号外显子基因检测

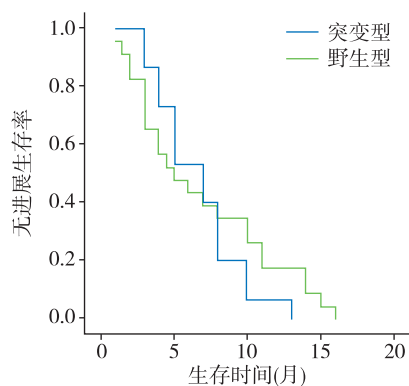


图 4 采用含铂方案晚期胃癌患者 CYP3A4 基因野生型与突变型的 PFS 比较

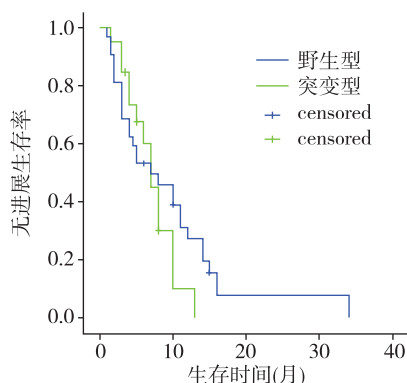


图 2 53 例晚期胃癌患者 CYP3A4 基因野生型与突变型的 PFS 比较

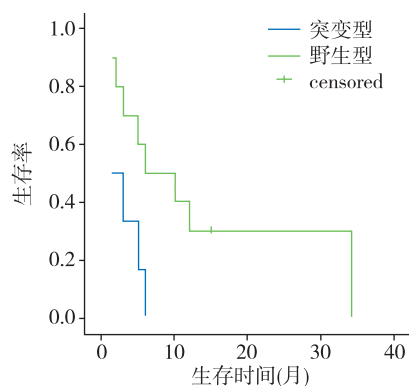


图 5 采用非含铂方案晚期胃癌患者 CYP3A4 基因野生型与突变型的 OS 比较

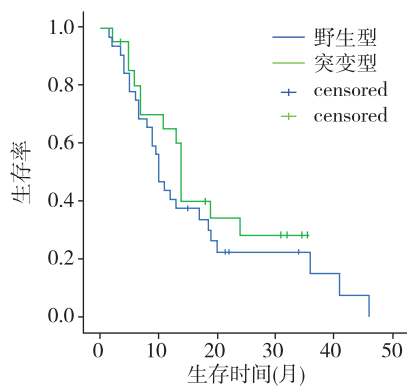


图 3 53 例晚期胃癌患者 CYP3A4 基因野生型与突变型的 OS 比较

表 2 21 例 CYP3A4 基因突变型晚期胃癌患者的不良反应 [例 (%)]

不良反应	毒性分级	
	1~2 级	3~4 级
食欲减退	2(9.5)	1(4.8)
恶心呕吐	2(9.5)	2(9.5)
疲乏	3(14.3)	1(4.8)
便秘	0(0)	0(0)
腹泻	0(0)	0(0)
白细胞减少	1(4.8)	2(9.5)
血小板减少	1(4.8)	0(0)
ALT/AST 升高	2(9.5)	0(0)
肾功能损害	0(0)	0(0)
消化道出血	0(0)	0(0)

2.4 不良反应 两组不良反应均较轻,以 1~2 级为主,3~4 级的发生率均<10%。常见不良反应为食欲减退、恶心呕吐、白细胞减少和肝功能损害。其中,32 例 CYP3A4 野生型患者中仅 1 例发生轻度消化道出血,2 例出现紫杉醇过敏反应;突变型组未发现类似反应。见表 2、表 3。

3 讨论

CYP450 作为重要的药物 I 相代谢酶,广泛参与药物在人体内羟化、氧化、还原、水解等多种 I 相

表 3 32 例 CYP3A4 基因野生型晚期胃癌患者的不良反应[例(%)]

不良反应	毒性分级	
	1~2 级	3~4 级
食欲减退	7(21.9)	0(0)
恶心呕吐	0(0)	0(0)
疲乏	1(3.1)	2(6.3)
便秘	0(0)	0(0)
腹泻	0(0)	0(0)
白细胞减少	9(28.1)	2(6.3)
血小板减少	0(0)	0(0)
ALT/AST 升高	2(6.3)	0(0)
肾功能损害	0(0)	0(0)
消化道出血	1(3.1)	0(0)

反应。CYP3A 是 CYP450 家族中的重要成员,位于人类第 7 号染色体 q21.3-22.1,主要有 CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7 及 CYP3A43 4 种基因亚型参与药物代谢。临床上约有 60% 的药物经由 CYP3A 代谢,包括许多化疗药物,主要有紫杉醇、长春新碱、伊立替康等。在成人肝脏中,CYP3A4 占 CYP450 酶总量的 25%,是 CYP450 第 3 家族中一种重要的药物代谢酶。CYP3A4 野生株与突变株酶活性存在明显的个体差异^[3],据报道,不同个体之间酶活性可相差 5~60 倍,而遗传或环境因素都可造成不同个体 CYP3A4 基因变异,引起酶活性个体间的差异,使体内由上述酶催化的许多代谢和效应存在明显差异,从而使不同的个体出现不同的药物疗效及毒副反应的差异,此即开展本研究的出发点。目前在人群中,已发现的 CYP3A4 等位基因突变主要在外显子 5、7、9、12 上,突变频率均较低^[4]。本研究中检测出 10 号外显子上第 27 位碱基发生 C 缺失突变,出现 294 号密码子 Gln→Asn,导致了氨基酸残基的变化(谷氨酰胺→天冬氨酸,即 CAA→AAT),从而使多肽链的氨基酸种类和序列发生改变,缺失突变的结果通常能使多肽链发生错误。

本研究采用的 DHPLC 是一种新型遗传变异筛查技术,能快速、自动和高通量检测基因的技术平台。DHPLC 的应用使 SNP 的筛查技术和方法更加简便、准确、快速、敏感和高通量。本研究采用 DHPLC 研究 CYP3A4 的 SNP 与紫杉醇敏感性的关系,结果显示,53 例晚期胃癌患者中 21 例出现第 10 号外显子双峰,经测序提示 CYP3A4 基因第 10 号外显子第 27 位点碱基发生 C 缺失突变。

紫杉醇是一种从红豆杉树皮中提取的具有抗肿瘤活性的药物,通过抑制微管蛋白的解聚,维持微管蛋白的稳定性,抑制有丝分裂,达到抗肿瘤作用。V325 研究确立了紫杉类药物在胃癌化疗中的地位^[5]。黄海欣等^[6]研究发现,紫杉醇治疗晚期胃癌的 RR,单药为 17%~23%,联合用药为 50%~60%,中位 OS 达 11~12 个月,对其他方案治疗无效的复治晚期胃癌也有一定疗效,RR 为 22%~44%,中位 OS 为 10 个月。林锦源等^[7]的研究显示,紫杉醇单药一线治疗进展期胃癌的 RR、DCR、中位 OS、中位 PFS 分别为 39.1%、69.6%、7.5 个月和 4.1 个月,联合方案分别为 47.3%~60.0%、89.2%~92.6%、11.4~11.7 个月和 6.6~7.2 个月。日本、韩国开展的紫杉醇+替吉奥方案一线治疗进展期胃癌的多项研究均证实该方案具有较高的 RR,且能有效延长患者的中位 OS^[8-10]。Lee^[11]和 Baize^[12]等均报道了含紫杉类方案能使进展期胃癌患者生存获益。奥沙利铂是继顺铂和卡铂后的第 3 代铂类抗癌药物,与顺铂结构上存在差异,体内和体外研究均证实其对多种肿瘤有显著抑制作用。据文献报道,在胃癌的联合方案中,含奥沙利铂者占 10%~35%,可获得较好 RR 及中位 OS^[13]。本研究入组 53 例晚期胃癌患者,中位 PFS 为 6.5 个月(95%CI: 3.576~9.424 个月),中位 OS 为 11.0 个月(95%CI: 6.955~15.045 个月),较 V325 研究明显延长(中位 PFS: 6.5 个月 vs. 5.6 个月,中位 OS: 11.0 个月 vs. 9.2 个月),这部分晚期胃癌患者均从含紫杉醇方案的化疗中明显获益。

本研究显示,CYP3A4 基因突变型组中位 OS 为 14.0 个月,较野生型组的 10.0 个月有获益趋势,但差异无统计学意义,两组 PFS 和近期疗效亦无显著差异。分析原因如下:(1)紫杉醇作为 CYP3A 的作用底物,不同于阿霉素、依托泊苷、他莫昔芬等本身具有抗癌活性的药物,通过 CYP3A 代谢后形成的代谢产物,其抗癌活性得到进一步加强,也不同于环磷酰胺、异环磷酰胺等本身无抗癌活性的抗癌前体药物,经 CYP3A 代谢后产生的中间产物方具有抗癌活性。紫杉醇经 CYP3A 代谢后细胞毒性消失或降低,即解毒作用。本研究显示,野生型组 3~4 级的不良反应较突变型组发生率低,提示正常 CYP3A4 基因状态具有更强的解毒作用。(2)许多常用的抗肿瘤药物是 CYP3A4 的诱导剂或抑制剂。作为诱导剂,与代谢底物合用时,能提高后者的代谢速率,从

而使后者无法达到发挥药效的血药浓度,降低后者的生物利用度。相反,如果是抑制剂,与经 CYP3A4 代谢的药物合用时,会减少后者的代谢速率,导致后者的血药浓度升高。本研究中两组患者联合紫杉醇的抗肿瘤药物不一致,可能是导致两组 PFS、OS 无显著差异的原因之一。(3) 分层分析显示, CYP3A4 突变患者使用非含铂化疗方案的中位 PFS 仅 1.5 个月,较含铂组明显降低,提示奥沙利铂与紫杉醇在 CYP3A4 突变的晚期胃癌患者的治疗中是较好的搭档。(4) 3 药联合组与两药联合组中位 PFS 和 OS 的差异与 CYP3A4 的 SNP 无关,提示临床上选择几药联合的主要依据不单依靠代谢酶的状态,还应重视患者体力状况评分等。(5) 本研究仅采用 DHPLC 进行基因多态性的筛查,对不同 DHPLC 图谱进行基因测序,并未检测 CYP450 蛋白的表达情况,对结果亦产生影响。(6) 本研究病例数有限,虽然 OS 提示了基因型不同的两组间有差异的趋势,但无统计学意义,因此还需要更大样本量的实验数据。

本研究入组所有患者的中位 PFS 和 OS 较 V325 研究明显延长,由此得出以下经验:(1) 入组患者多数接受了二线以上的全身化疗,提示临床上针对进展期胃癌应重视及提倡多线治疗。(2) 部分入组患者接受多种含紫杉醇的联合化疗方案,联合药物包括氟尿嘧啶、卡培他滨、替吉奥、奥沙利铂、伊立替康、雷替曲塞等,提示患者接受多药的治疗可能获得更好的临床疗效及生存获益。(3) 奥沙利铂对多种肿瘤有显著抑制作用,联合紫杉醇用于晚期胃癌能获得较好的远期疗效。(4) 重视全程治疗策略,一线、二线治疗,乃至多线治疗和维持治疗,同时配合腹腔灌注化疗,以及给予最佳支持治疗。

CYP450 家族及亚家族成员众多,本研究采用 DHPLC 检测 53 例进展期胃癌患者 CYP3A4 基因的 SNP,有 21 例发现 CYP3A4 第 10 号外显子的第 27 位点碱基发生 C 缺失突变。然而,对于 CYP3A4 不同基因型的晚期胃癌患者,使用含紫杉醇的化疗方案后生存期的比较未见显著差异。由于本研究病例数有限,不同 CYP3A4 的基因型与紫杉醇的药物代谢、敏感性、不良反应之间是否具有明确相关性还有待进一步研究。

参考文献

- [1] Peng FC, Chang CC, Yang CY, et al. Tertriterns B and C metabolism in human liver microsomes: major role of CYP3A4 and CYP3A5[J]. *Toxicology*, 2006, 218(2-3): 172-185.
- [2] Massacesi C, Terrazzino S, Marcucci F, et al. Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 promoter polymorphism predicts the risk of gastrointestinal toxicity and fatigue induced by irinotecan-based chemotherapy[J]. *Cancer*, 2006, 106(5): 1007-1016.
- [3] 李拴美. CYP450 3A 及其等位基因在体外药物代谢和药物相互作用中的对比研究[D]. 西安: 西北大学, 2009.
- [4] 王安, 周宏灏. 细胞色素氧化酶 CYP3A4 基因突变与表型研究进展[J]. *中国临床药理杂志*, 2005, 21(6): 459-461.
- [5] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 study group[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(31): 4991-4997.
- [6] 黄海欣, 黄东宁. 紫杉醇联合奥沙利铂治疗 30 例晚期胃癌临床观察[J]. *肿瘤学杂志*, 2004, 10(4): 260-261.
- [7] 林锦源, 郭增清, 王晓杰, 等. 含紫杉醇方案一线治疗 379 例进展期胃癌的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(7): 624-627.
- [8] Lee JJ, Kim SY, Chung HC, et al. A multi-center phase II study of S-1 plus paclitaxel as First-line therapy for patients with advanced or recurrent unresectable gastric cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 63(6): 1083-1090.
- [9] Kawabata R, Fujiwara Y, Doki Y, et al. Phase I/II study of a combination of S-1 and weekly paclitaxel in patients with advanced or recurrent gastric cancer[J]. *Oncology*, 2007, 72(3-4): 219-225.
- [10] Kitayama J, Lshigami H, Kaisaki S, et al. Weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for malignant ascites due to advanced gastric cancer[J]. *Oncology*, 2010, 78(1): 40-46.
- [11] Lee HJ, Cho DY, Park JC, et al. Phase II trial of biweekly paclitaxel plus infusional 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced or recurrent inoperable gastric cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 63(5): 427-432.
- [12] Baize N, Abakar-Mahamat A, Mounier N, et al. Phase II study of paclitaxel combined with capecitabine as second-line treatment for advanced gastric carcinoma after failure of cisplatin-based regimens[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(3): 549-555.
- [13] Tahara M, Ohstu A. Latest progress on chemotherapy for advanced gastric cancer[J]. *Tpn J Gan To Kagaku Ryoho*, 2000, 27(13): 2048-2058.

收稿日期: 2013-08-23; 修回日期: 2013-12-08