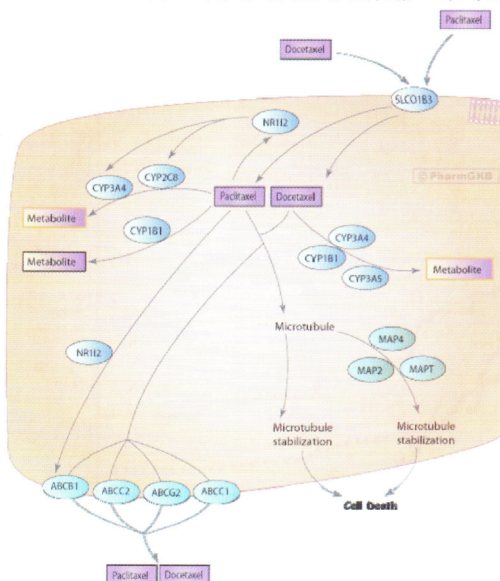


CYP2C8 基因——相关化疗药物：紫杉醇、多西紫杉醇、长春瑞滨

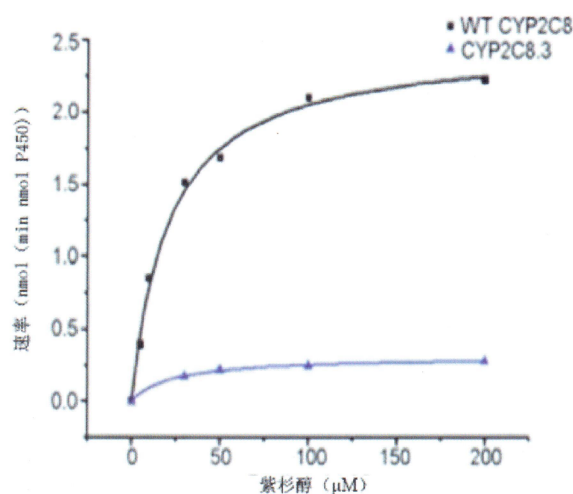
CYP450 (细胞色素 P450, cytochrome P450) 为一类亚铁血红素—硫醇盐蛋白的超家族, 它参与内源性物质和包括药物、环境化合物在内的外源性物质的代谢。CYP 是一类主要存在于肝脏、肠道中的单加氧酶, 催化多种内、外源物质的(包括大多数临床药物)代谢, 并增强异源物质的水溶性, 使其更易排出体外。

CYP2C8 在人体肝脏微粒体细胞色素中约占 7%, 至少负责代谢 5% 的临床药物。多种重要的药物都可作为 CYP2C8 的底物, 例如抗癌药物、抗心律不齐药物、降血糖药物、抗癫痫药物、HMG-CoA 还原酶抑制药物等, 其中抗癌药物包括紫杉醇、多西紫杉醇、长春瑞滨等。紫杉醇是一种临床治疗意义重大的抗肿瘤药物, CYP2C8 的紫杉醇 6 α 羟基化活性的个体间差异可达 38 倍, 导致紫杉醇的临床治疗效果和药物安全性不稳定。

CYP2C8 基因位于染色体 10q24.1 上, 全长约 31kb, 有 9 个外显子并且在外显子 3, 5, 8 上存在单核苷酸多态性(SNPs)。CYP2C8 基因具有多态性, 主要有 CYP2C8*1 (野生型)、突变体 CYP2C8*2 (第 5 外显子 Ile269Phe) 和突变体 CYP2C8*3 (G416A, 即 R139K)。携带 CYP2C8*3 的纯合突变 (A/A) 和杂合突变 (G/A) 基因型患者对紫杉醇等抗肿瘤药物的清除活性大大降低, 约为野生型患者的 15%, 这可能导致药物在体内更多的积累, 因此当 CYP2C8 带有 A 的患者应适当减少用量。



紫杉类药物在体内的代谢和转化途径示意图



如图一项对食管癌患者进行的研究结果显示: 携带野生型(CYP2C8)的患者比携带突变体 (CYP2C8*3) 的患者对紫杉醇的消除能力强。

参考文献

1. Huang ZM, Wu J, Jia AC, Tian Y, et al. BMB Rep. 2012 Jun; 45(6):331-6.
2. T K Bergmann, et al. Pharmacogenomics, 2010
3. Jiang Hualin Tan Xiangshi, et al. Progress in Chemistry, 2009 .05
4. A. Sparreboom, et al. Clinical Oncology, 2005