

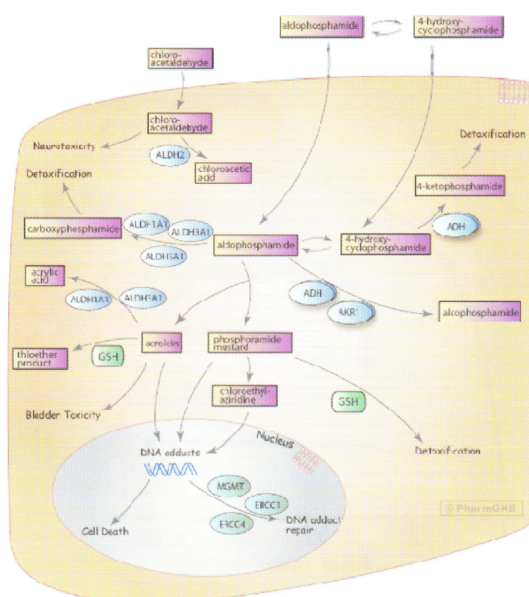
CYP2C9 基因——相关化疗药物：环磷酰胺、依托泊苷、他莫昔芬等

CYP450（细胞色素 P450, cytochromeP450）为一类亚铁血红素—硫醇盐蛋白的超家族，主要存在于肝脏、肠道中。它参与催化多种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，并增强异源物质的水溶性，使其更易排出体外。

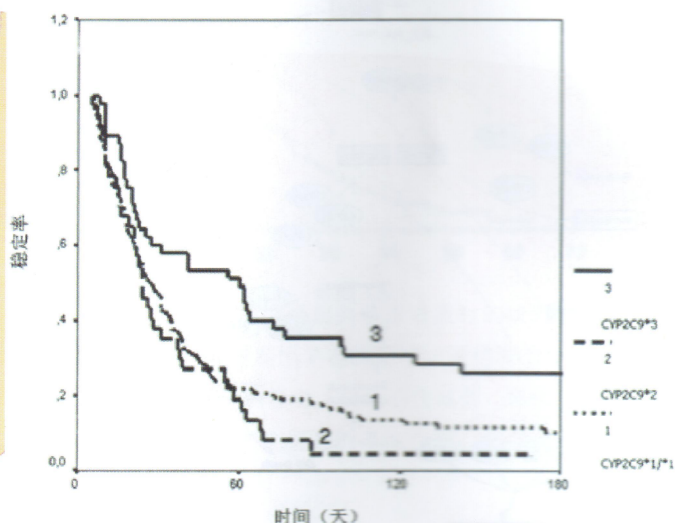
CYP 有多个亚家族，其中 CYP2C9 是第二亚家族中的一个重要成员，占肝微粒体 P450 蛋白总量的 20%。CYP2C9 基因位于染色体 10q24.2 上，全长约为 55kb，由 9 个外显子构成。CYP2C9 能羟化代谢许多酸性药物。

CYP2C9 基因在人群中存在遗传多态性，分别为：CYP2C9*1（Arg144/Ile359）、CYP2C9*2（Cys144/Ile359）和 CYP2C9*3（Arg144/Leu359）。后两者均因单一氨基酸的改变而影响酶代谢底物的活性，三者在中国人中的发生频率依次为 95%~97%、0%和 3%~5%。

CYP2C9 与抗癌药物环磷酰胺、异环磷酰胺、依托泊苷和他莫昔芬的代谢相关。环磷酰胺是 CYP2C9 的重要底物，需要在体内经肝脏微粒体 CYPs 羟化后（主要由 CYP2B6、CYP3A4/3A5 和 CYP2C9 催化），才具有细胞毒活性。突变型 CYP2C9 酶活性下降，导致临床用药产生严重不良反应以及对环磷酰胺药物敏感性降低。



环磷酰胺的代谢途径示意图



如图一项 CYP2C9 基因多态性的研究结果显示：突变型 CYP2C9*3 患者较野生型 CYP2C9*1 及突变型 CYP2C9*2 的患者对药物敏感性差。

参考文献

1. Blazquez A, Mas S, PlanaMT, Eur Child Adolesc Psychiatry. 2012 Jul 12.
2. Guillaume Paré, M.D., et al. The New England Journal of Medicine. 2010.
3. Zhang Y, et al. Br J Clin Pharmacol 64 (1): 67-74. doi:10.1111/j.1365-2125.2007.02846.x. PMID 17298483.
4. Vered Stearns, et al. Nature Reviews Cancer 6, 886-893 (November 2006)|doi:10.1038/nrc1992