

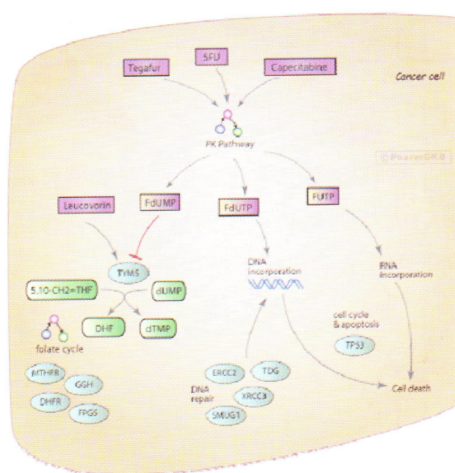
### DPYD 基因——相关化疗药物：5-FU 类

二氢嘧啶脱氢酶 (Dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)由 DPYD 基因编码,广泛分布于各种组织。5-FU、尿嘧啶和胸腺嘧啶的分解系经 3 个相同的酶催化步骤完成。DPD 酶是嘧啶类分解代谢的起始和限速酶,在辅基 NADPH 的参与下,将 5-FU 还原为二氢氟尿嘧啶(FUH2);再经二氢嘧啶酶打开环状结构,产生 5-氟- $\beta$ -酰脲丙酸(FUPA);最后在  $\beta$ -丙氨酸合成酶催化下,形成 5-氟- $\beta$ -丙氨酸(FBAL),经肾脏排出体外。

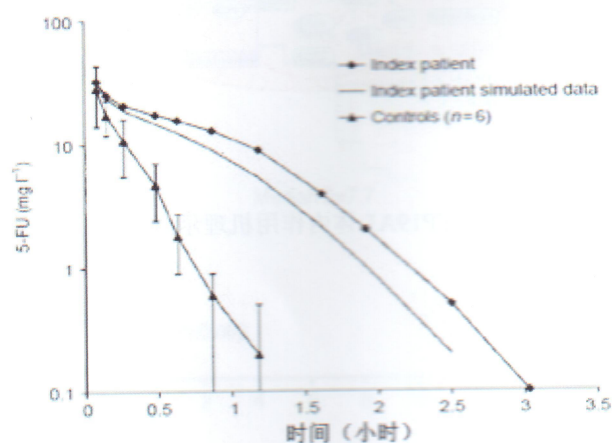
5-氟尿嘧啶(5-FU)是临床上广泛使用的肿瘤化疗药物之一,主要用于实体瘤的治疗,包括结直肠癌、胃癌、乳腺癌、膀胱癌等。常见的副反应主要为白细胞减少症、腹泻、恶心、呕吐、脱发等。当5-FU进入人体后,在胸苷激酶的催化下转化为5-氟-2-脱氧尿苷酸,后者可通过两种作用机制发挥抗癌作用。研究表明,5-FU的疗效和不良反应个体差异很大,这与其代谢酶的多个基因多态性有显著关联。其中最常见酶包括二氢嘧啶脱氢酶(DPD)、嘧啶核苷酸合成酶(TS)和亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)。

5-FU 进入体内后, 80%以上在肝脏和其他组织中分解。作为 5-FU 分解过程的关键酶, DPD 活性高低直接决定了 5-FU 进入合成代谢和产生核苷酸类似物的量, 药代动力学研究也显示 DPD 活性缺乏可导致 5-FU 体内清除受阻, 半衰期显著延长, 分解减弱而合成增加, 细胞毒性也相应增强。

DPYD 基因的突变会引起 DPD 酶活性的下降。DPYD 至少有 20 种与酶活性下降有关的突变, 其中约 50% 的已知无功能等位基因与 IVS14+1G/A 点突变有关, 称为 DPYD\*2A; 在中国人群中 DPYD\*5A 和 DPYD\*9A 突变型较多, DPYD\*5A I543V 和 A1627G 位点的突变率较高, 其中 A1627G 位点的突变率为 30% 左右; DPYD\*9A 的 C29R 和 T85C 的突变率较高。这些位点的突变会使人体内 DPD 酶活性下降或缺失, 无法代谢 5-FU, 故当使用 5-FU 时毒副作用会较大, 且突变型>杂合型, 甚至危及生命。因此, DPYD 突变型肿瘤患者在接受化疗时, 应避免或减量使用 5-FU, 并严密监视药物的毒副作用。



### 5-FU 的作用机制和转化途径示意图



如图一项对肾癌患者进行的研究结果显示：DPYD 基因的突变会引起 DPD 酶活性下降，无法代谢 5-FU，当使用 5-FU 时毒副作用会较大，生存期短。

## 参考文献

1. Dogan M, *et al.* Asian Pac J Cancer Prev. 2012, 13(4): 1553-6.
2. Kleibl Z, *et al.* Neoplasma. 2009;56(4):303-16.
3. Yoo BK, *et al.* Proc Natl Acad Sci. 2009.
4. He YF, *et al.* J Clin Pharm Ther. 2008 Jun;33(3):307-14.
5. Gross E, *et al.* PLoS ONE. 2008.