

人类免疫缺陷病毒感染和癌症治疗中的药物遗传学

刘耀文编译

(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要: 医师的处方药物通常都面临疗效和毒性两个方面的平衡, 药物遗传学主要研究遗传因素如何影响机体对药物的反应, 从而能够有效选择接受治疗的个体, 消除难以预测的不良反应。药物遗传学也用来确定有最小益处或较好疗效的目标人群。由于慢性疾病对药物的反应错综复杂且有多种因素共同参与, 正如人们所致力靶向治疗一样, 未来的药物研究将包括检测多种遗传因素的相互作用。本文主要讨论涉及药物遗传学的常用细胞毒药物和抗逆转录病毒药物。

关键词: 癌症; 人免疫缺陷病毒; 药物遗传学; 化疗; 多态性

中图分类号: R978.7; R979.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0971(2006)05-0336-04

化疗药物和抗逆转录病毒药物的疗效和毒性具有明显的异质性。不同的患者对特定剂量的药物可产生不同的反应, 从无副作用到偶发的致死性效应。许多患者的个体差异与其对药物的反应密切相关, 如年龄、种族来源、性别、器官的损伤及功能等, 药物的体内分布和作用靶点基因型的不同、生活习性及肿瘤生理学等可对治疗效果产生重大影响。毫无疑问, 药物遗传学在改进药物的应用方面具有巨大潜力, 特别是对于抗肿瘤药物, 急性的全身毒性反应和无法预测的疗效常常是此类药物治疗的特征。

抗逆转录病毒药物已作为常规维持治疗, 使感染患者的发病率和死亡率明显下降。病毒抑制剂的长期使用可导致慢性中毒。通过前瞻性确定可能有重度中毒危险或对某种特定治疗有效的患者, 药物遗传学将帮助人类向个体化治疗的最终目标迈进。每种基因有一定程度的序列多态性, 确定何种多态性与预测患者对于化疗的反应相关, 是对临床应用的巨大挑战。由于这些处方药物的作用机制已经明确, 能够判定候选基因多态性对药物反应的影响, 使根据基因的多态性而预测药物疗效正逐渐变为可能。本文将讨论常用细胞毒药物与临床相关的药物遗传学, 以及与人免疫缺陷病毒(HIV)相关的宿主药物遗传学。

1 抗逆转录病毒药物

阿巴卡韦(abacavir), 一种核苷酸逆转录酶抑制

剂(NRTI), 常作为高活性抗逆转录病毒治疗(HAART)方案的一部分, 用以治疗慢性HIV-1感染。大约5%接受含阿巴卡韦治疗方案的患者有超敏反应, 极少数患者可致命。这一超敏反应性症状常常出现在治疗的前6周, 包括发热、皮疹和胃肠道不适。当应用HAART治疗时, 将对阿巴卡韦有超敏反应的个体从其他药物反应中区分出来仍较困难, 因其他抗逆转录病毒药物也有皮疹和超敏反应, 如非核苷酸逆转录酶抑制剂(NNRTI)也出现皮疹和发热。荟萃分析表明, 阿巴卡韦的超敏反应与遗传因素有关。黑人患者中阿巴卡韦超敏反应的发生率降低, 此现象也有家族性报道。

研究者观察了澳大利亚西部佩思市的人白细胞抗原(HLA)标记物与阿巴卡韦超敏性的关系。发现阿巴卡韦超敏者HLA-B*5701, HLA-DR7和HLA-DR3的比例较阿巴卡韦耐药者明显增高。这三种等位基因的存在对于阿巴卡韦超敏性的阳性预测值达到100%, 阴性预测值达97%。这项研究主要在高加索人群中进行, 为评估这些基因对于症状的预测价值, 需在不同种族的人群中进行进一步试验。

奈韦拉平(nevirapine)为一种NNRTI, 也与超敏反应有关, 可出现发热、肝炎和皮疹, 致死性反应罕见。治疗前较低的CD4⁺细胞数与药物反应性降低相关。HIV阴性患者接受奈韦拉平治疗反应率较高。一项研究评估了宿主基因型(HLA分型)与免疫分子(CD4⁺淋巴细胞数量)以及奈韦拉平超敏反应发生之间的关系, 结果显示, 209受试者中有14名出现肝脏毒性或多系统反应, 这一人群的CD4⁺淋巴细胞百分数明显增高, HLA-DRB1*0101亚型携

收稿日期: 2006-06-30

作者简介: 刘耀文, 女, 硕士, 助理研究员, 研究方向: 药学, Tel:

010-66931618, E-mail: liuyawen618@sohu.com

带者的百分数也明显升高,但与奈韦拉平治疗相关的皮疹患者未发现明显的 HLA 相关性。这一有趣的资料支持了对于奈韦拉平特异性抗原免疫识别的猜测,CD4⁺淋巴细胞数依赖性地与基因型的敏感性密切相关。

2 非核苷酸逆转录酶抑制剂

NNRTI 通常作为一线 HARRT 用以治疗 HIV-1 的感染。目前得到的 NNRTI,依法韦恩茨(efavirenz)和奈韦拉平,在患者间的血浆药物浓度有高度可变性,NNRTI 是细胞色素 P450(CYP)同工酶的主要代谢产物,主要通过 CYP-2B6 代谢,这一同工酶以个体间广泛的差异为特征,主要受基因多态性和其他环境因素的影响,如药物与食物可起诱导剂和抑制剂的作用。有趣的是,非洲裔美国人依法韦恩茨的血浆清除率似乎较欧洲裔美国人为低,可能也由于基因的多态性所致。

最近两项研究表明,CYP-2B6 基因型与 NNRTI 的血浆浓度和毒性有很强的相关性。一项报道显示,CYP-2B6 C516T 的多态性在非洲裔美国人中比欧洲裔更常见(20%:3%),这与依法韦恩茨血浆浓度较高有关。重要的是,这种基因型与依法韦恩茨治疗一周后中枢神经系统毒性的增加有关。

基因型的分析对于确定患者应用依法韦恩茨和奈韦拉平治疗后是否发生中枢神经系统毒性的危险非常重要,也可以作为未来患者血浆药物浓度的辅助性评估。

3 高胆红素血症

HIV 蛋白酶抑制剂(PI)是治疗 HIV 感染的第一代药物,与 NRTI 同时应用,可降低 HIV 感染的患病率和死亡率。两种目前已获批的 HIV-PI,阿扎那韦(atazanavir)和茚地那韦(indinavir)分别在 5%~15% 和 10% 的患者中发生高胆红素血症。出现巩膜黄染及黄疸,造成患者不适。

胆红素在肝脏清除,与葡萄糖醛酸结合形成水溶性代谢产物,这一葡萄糖醛酸化反应由微粒体胆红素 UDP-葡萄糖醛酸转移酶(UGT)来介导。阿扎那韦和茚地那韦主要通过 CYP-3A4 同工酶代谢。因此,这些药物对于胆红素结合的抑制效应可能导致血清胆红素水平的升高,造成高胆红素血症。此类常见疾病有 Gilbert 综合征。体外研究证实,茚地那韦通过竞争性抑制 UGT 而引起高胆红素血症,在

Gilbert 综合征患者接受茚地那韦治疗时更易发生。

阿扎那韦是一种新型的 PI,目前尚无与 UGT 多态性有关的资料及发生高胆红素血症的报道,对其多态性的进一步认识,有助于未来针对不同患者进行含阿扎那韦的个体化治疗。

4 肿瘤的化学疗法

4.1 硫嘌呤类药物

硫嘌呤类(thiopurines)药物家族包括巯基嘌呤(用于儿童急性淋巴细胞性白血病的常规治疗)、硫鸟嘌呤(用以治疗急性髓细胞性白血病)和硫唑嘌呤(作为免疫抑制剂用于器官移植、风湿性疾病和皮肤病的治疗),这些药物主要的细胞毒机制是与硫鸟嘌呤核苷酸(TGN)混合进入 DNA。因此,药物本身是无活性的前药,需要加入 TGN 才能发挥细胞毒作用。活化过程需要多种酶催化,如次黄嘌呤磷酸核糖转移酶(HPRT)。而硫嘌呤甲基转移酶(TPMT)可使 6-巯基嘌呤(MP)和 6-硫鸟嘌呤(TG)甲基化而失活。

TPMT 的多态性与 6MP 和 6TG 的毒性增强有关,并且增加了应用这些药物后继发肿瘤的危险,特别是在儿童 ALL 应用预防性颅脑放疗与 6MP 或 6TG 联合治疗时,有增加神经胶质瘤发生的危险。这些药物可通过黄嘌呤氧化酶(XO)的氧化或 TPMT 的甲基化而失活,TPMT 可催化硫唑嘌呤、巯基嘌呤和硫鸟嘌呤的 S-甲基化,因此,避免了药物与 TGN 的结合。

研究表明,大多数人群中 TPMT 的活性呈高度可变性,大约 90% 的个体有高活性,10% 呈中度活性,0.3% 呈低或无活性。已经确定 8 种 TPMT 等位基因,其中 3 种 TPMT*2,TPMT*3A,TPMT*3C 都与低酶活性相关,三者的存在可预测 TPMT 的活性,三个等位基因杂合型者有中度活性,纯合型者活性消失。大量研究显示,如果用传统剂量的硫嘌呤药物治疗 TPMT 缺失的病人,则发生严重造血系统副作用的危险性较大,TPMT 基因型对于血细胞毒性的影响在纯合型突变的病人中最大,对杂合型病人也有影响。其余 90% 有完全 TPMT 活性的患者不需降低药物剂量。应用 PCR 检测三种等位基因的三个标记性突变,可确定 >90% 的突变基因,用于预计硫嘌呤药物的起始安全剂量。

4.2 5-氟尿嘧啶

5-氟尿嘧啶(5-FU)是一种尿嘧啶类似物,用于

治疗结直肠癌和乳腺癌等实体肿瘤。细胞毒药物最为人知的药物遗传学效应是由于二氢嘧啶脱氢酶(DPD)的缺乏导致5-FU分解受影响,明显增强了常规剂量的毒性。低DPD活性的患者不能有效失活5-FU,导致5-FdUMP过量,引起胃肠道、造血系统毒性和有致死可能的神经系统毒性。

DPD基因缺陷的分子基础很复杂,目前至少有20种突变与DPD活性的降低相关,3%~5%的人群是无活性的DPD突变体的杂合型携带者,0.1%的个体携带纯合型无活性DPD突变体,最常见的DPD无活性等位基因DPYD*2A与应用5-FU出现的严重毒性和致死性效应相关。但DPYD*2A并不是5-FU毒性的唯一机制。许多5-FU所致严重毒性的患者并未检测到编码DPYD基因区域的突变。体内复杂的分子机制调控DPD活性,使通过DPD进行药物遗传学预测、评价5-FU的严重毒性反应变得更为复杂。

编码胸苷合酶基因(TYMS或TS)的多态性也可影响5-FU的疗效。TS的表达部分受基因5'启动子增强区(TSER)大量重复的28bp碱基序列的特征所控制,等位基因可包含多个拷贝的重复序列(TSER*2,TSER*3,TSER*4,TSER*5,TSER*9),其中TSER*2和TSER*3是人类最主要的等位基因。多数体内试验结果显示,增加重复序列的数量可使TS mRNA和蛋白表达增多,根据DPYD和TSER基因型功能性的变化,有利于选择对5-FU治疗有耐受性和反应性的患者。这一点对于其他抗肿瘤药物,如伊立替康和奥沙利铂非常重要,二者可联合用药,若有高表达的TS或DPYD缺陷时,可代替5-FU进行治疗。

4.3 伊立替康

伊立替康是局部同分异构酶I抑制剂,可治疗多种实体肿瘤,FDA已批准用于晚期结直肠癌的治疗。该药本身是前药,需要羧酸酯酶活化成为活性代谢产物SN-38。如果SN-38水平增高,伊立替康可导致腹泻和白细胞减少等毒性。

伊立替康治疗的临床药物遗传学主要集中于UGT1A1使SN-38葡萄糖醛酸化的多态性。UGT1A1表达呈高度可变性,研究显示,不同人群间SN-38葡萄糖醛酸化多态性的变化率可达到50倍,UGT1A1启动子区域包含大量TA碱基重复序列,在一般人群中可观察到5~8次重复,TA的6个重复等位基因非常普遍。在其重复的数量与表达水平间存在多

种相关性,7次重复代替野生型的6次重复,可导致UGT1A1*28等位基因多样性。该基因与UGT1A1的表达相关,导致SN-38葡萄糖醛酸化减少。研究显示,UGT1A1*28等位基因可使活性SN-38的水平明显升高,用伊立替康治疗时增加了发生腹泻和白细胞减少的可能,提示确定UGT1A1基因型可能对于预测伊立替康的毒性具有临床意义。

4.4 铂制剂

铂制剂(顺铂、卡铂和奥沙利铂)通过使DNA双螺旋链内或链间变形收缩而抑制细胞的复制。在一项研究中,对应用5-FU和奥沙利铂联合治疗的转移性结直肠癌患者的XPD基因(也称ERCC2,核苷酸切除修复通路的必需成分)的多态性进行了分析。一种非同义单核苷酸多态性(SNP)将XPD蛋白751位密码子的赖氨酸改为谷氨酰胺,与治疗的预后明显相关。SNP的功能序列尚不可知,可能与铂制剂的临床预测有关。近期大量研究显示,XRCC1蛋白(碱基切除修复所需的蛋白)的多态性与铂制剂的疗效有关。

谷胱甘肽(GSH)依赖性酶的多态性对铂制剂的疗效也有影响。GSTM3*A缺失有增加顺铂毒性的危险,GSTP1的错译与5-FU和奥沙利铂治疗结直肠癌后存活率增加有关。GSTP1缺失突变与应用环磷酰胺治疗的乳腺癌的无病存活率有关。GSTT1基因缺失与机体造血系统对他克林和曲格列酮的敏感性有关,而且由于降低了药物代谢,增加了ALL患儿应用强化化疗后的致死毒性。

4.5 其他化合物

CYP家族对多数药物代谢I相反应起作用,CYP同工酶的多态性对药物的代谢速度产生影响,环境因素也可改变CYP酶的活性。这些酶的多态性可能改变致癌物诱导肿瘤的危险。例如CYP17的SNP可使5'启动子的T向C转变,增强了CYP170的活性,使雌激素毒性减低。有此CYP17多态性的纯合型妇女可降低雌激素治疗后患子宫内膜癌的危险。

对于代谢途径的理解也有利于正确评价细胞毒药物和其他药物之间的相互作用。如酮康唑、伊曲康唑、红霉素、克拉霉素等可抑制CYP3A4,使依托泊苷、长春碱类、伊立替康的清除率降低,降低异环磷酰胺的活性;皮质类固醇、苯妥英、苯巴比妥、利福平、环磷酰胺、异环磷酰胺可诱导CYP3A4,使依托泊

前景。近年来人们已经开始从分子机制、神经递质和离子通道等多方面研究疼痛发生及镇痛药物的作用机制并取得了长足的进展,为开发新型镇痛药物带来新思路。总之,寻找具有选择性高、安全性好、副作用小的新型镇痛先导化合物和药物已经成为天然产物的一个研究热点,前景广阔。

参 考 文 献

[1] Newman DJ, Cragg GM. Marine natural products and related compounds in clinical and advanced preclinical trials[J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(8):1216-1238.

[2] Barton ME, White HS, Wilcox KS. The effect of CGX-1007 and CI-1041, novel NMDA receptor antagonists, on NMDA receptor-mediated EPSCs[J]. *Epilepsy Res*, 2004, 59(1):13-24.

[3] Craig AG, Park M, Fischer WH, et al. Enzymatic glycosylation of conulakin-G, a glycopeptide isolated from *Conus venom*, with a mammalian ppGalNAc-transferase[J]. *Toxicon*, 2001, 39(6):809-815.

[4] Adams DJ, Smith AB, Schroeder CI, et al. ω -Conotoxin CVID inhibits a pharmacologically distinct voltage-sensitive calcium channel associated with transmitter release from preganglionic nerve terminals[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(6):4057-4062.

[5] Blake DW, Scott DA, Angus JA, et al. Synergy between intrathecal ω -conotoxin CVID and dexmedetomidine to attenuate mechanical hypersensitivity in the rat[J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 506(3):221-227.

[6] Nakamura M, Kido K, Kinjo J, et al. Antinociceptive substance from *Incarvillea delavayi*[J]. *Phytochemistry*, 2000, 53(2):253-256.

[7] Nakamura M, Chi YM, Yan WM, et al. Structure-antinociceptive activity studies of incarvillateine, a monoterpene alkaloid from *Incarvillea sinensis*[J]. *Planta Med*, 2001, 67(2):114-117.

[8] Takayama H, Ishikawa H, Kurihara M, et al. Studies on the synthesis and opioid agonistic activities of mitragynine-related indole alkaloids: discovery of opioid agonists structurally different from other opioid ligands[J]. *J Med Chem*, 2002, 45(9):1949-1956.

[9] Matsumoto K, Horie S, Takayama H, et al. Antinociception, tolerance and withdrawal symptoms induced by 7-hydroxymitragynine, an alkaloid from the Thai medicinal herb *Mitragyna speciosa*[J]. *Life Sci*, 2005, 78(1):2-7.

[10] Taki M, Niitu K, Omiya Y, et al. 8-O-Cinnamoylneoline, a new alkaloid from the flower buds of *Aconitum carmichaeli* and its toxic and analgesic activities[J]. *Planta Med*, 2003, 69(9):800-803.

[11] Malheiros A, Filho VC, Schmitt CB, et al. A sesquiterpene drimane with antinociceptive activity from *Drimys winteri* bark[J]. *Phytochemistry*, 2001, 57(1):103-107.

[12] de Miranda AL, Silva JR, Rezende CM, et al. Anti-inflammatory and analgesic activities of the latex containing triterpenes from *Himatanthus sucuba*[J]. *Planta Med*, 2000, 66(3):284-286.

[13] Borsato ML, Graef CF, Souza GE, et al. Analgesic activity of the lignans from *Lychnophora ericoides*[J]. *Phytochemistry*, 2000, 55(7):809-813.

[14] dos Santos MD, Gobbo-Neto L, Albarella L, et al. Analgesic activity of di-caffeoylquinic acids from roots of *Lychnophora ericoides*(Arnica da serra)[J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 96(3):545-549.

[15] Stadler M, Hellwig V, Mayer-Bartschmid A, et al. Novel analgesic triglycerides from cultures of *Agaricus macrosporus* and Basidiomycetes as selective inhibitors of neurolysin[J]. *J Antibiot*, 2005, 58(12):775-786.

(上接第338页)

苷、长春碱类或伊立替康的清除增加,增强异环磷酰胺活性,通过丙戊酸抑制葡萄糖醛酸转移酶可导致SN-38的清除减少;别嘌呤醇对黄嘌呤氧化酶的抑制可使6-MP清除率降低;环孢素A和其他G-糖蛋白抑制剂可抑制胆汁的分泌,导致多种药物清除的减少。

5 临床实践中的药物遗传学

开发改进药物的关键在于理解复杂疾病的分子机制,遗传学研究将为确定疾病的分子亚型提供有力的支持。疾病相关基因的探讨将有助于开发新的治疗靶点,增加药物应用的合理性。应用这些分子水平的资料,药物遗传学具有对药物的发现及开发进程产生影响的潜力。10年之内,遗传学检测有可

能常规用于临床,指导适宜的药物治疗选择、调整用药剂量,以增强疗效、减少毒性反应,同时也便于发现何种病人可增加剂量而不致引起副作用。为获得关于毒性和临床疗效的确切统计学资料,必须进行大量患者的随机Ⅲ期临床试验,美国FDA在此研究设计方面已取得进展。

在临床前药物开发阶段,药物遗传学研究将为化合物的探索 and 开发提供遗传学资料,药物获批后,在对药物不良反应和疗效起决定作用的遗传学因素的系统评估方面显示重要价值。大型Ⅳ期临床试验基因组样本的获得也为进一步理解疾病异质性的分子机制提供了有价值的研究资源,作为反馈信息,也用以调整药物的开发,有利于新一代药物的改进。药物遗传学还显示出DNA检测的开发潜力,从而有助于最大限度地提高药物疗效,增加用药安全性。