

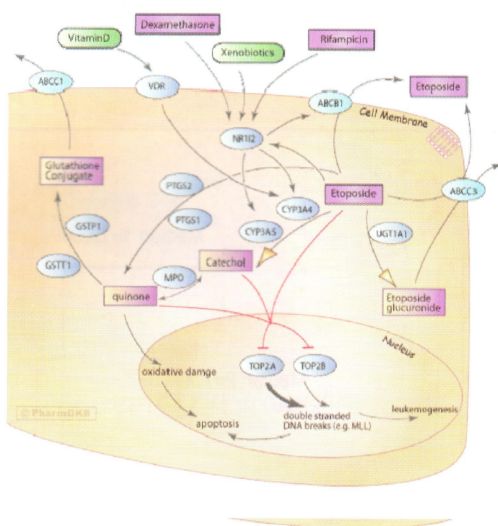
CYP3A4 基因——相关化疗药物：紫杉醇、依托泊苷等

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。

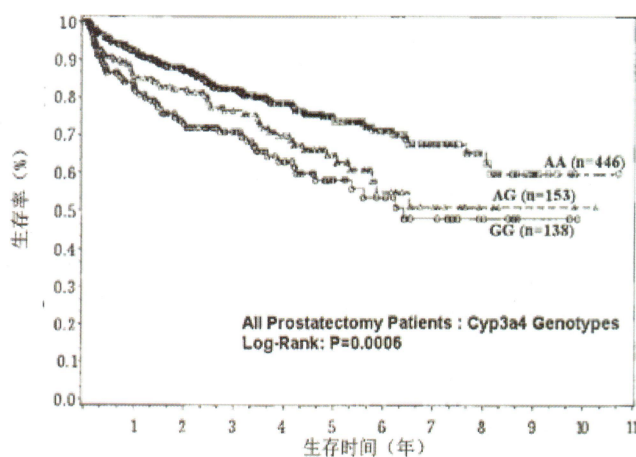
临床中大约有 60% 以上的药物由 CYP 代谢，而 CYP3A4 是其中最重要的一种。CYP3A4 在肝脏表达最丰富，在人前列腺、乳腺、消化道、结肠及小肠组织也同样有很高的表达。它不仅存在于细胞内质网中，在线粒体或核膜内也有 CYP3A4 的存在，因此由 CYP3A4 催化的还原反应可发生在体内不同的部位。

现已发现 CYP3A4 参与了大约 38 个类别共 150 多种药物(约占全部药物 50%)的代谢。CYP3A4 在人群中广泛存在着遗传多态性现象，是引起个体间和种族间对同一底物代谢能力不同的原因之一。通过 CYP3A4 代谢的药物有：多西他赛(docetaxel)、紫杉醇(paclitaxel)、依托泊苷(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、异环磷酰胺(ifosfamide)、伊马替尼(imatinib)、长春瑞滨(vinorelbine)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、匹莫齐特、特非那定、阿司咪唑、西沙必利等；此外还有咪达唑仑或其他苯二氮卓类药物。

CYP3A4 基因型有 CYP3A4*1、CYP3A4*4、CYP3A4*5、CYP3A4*6 和 CYP3A4*18。较常见的为 CYP3A4*1 纯合子(CYP3A4*1*1)，其次是 CYP3A4*4 杂合子(CYP3A4*1/*4)。CYP3A4*4 13989 位 A/G 突变或 CYP3A4*18 878 位 T/C 突变均能使代谢酶活性降低，减弱个体对依托泊苷/替尼泊苷药物代谢能力，使药物的毒副作用增加。



依托泊苷的代谢及作用机制示意图



如图一项对前列腺患者进行的研究结果显示：CYP3A4 突变型患者较 CYP3A4 野生型患者代谢酶活性降低，对化疗药物代谢能力减弱，毒副作用增强，生存率降低。

参考文献

1. Niemegeers P, Maudens KE, Morrens M, et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012 Jul 18.
2. Coto E, et al. Biochem Biophys Res Commun, 2010.
3. Marina Kacevska, et al. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2008.
4. A.Sparreboom, et al. Journal of Clinical Oncology, 2005.