

• 综 述 •

结直肠癌化疗药物相关基因研究进展^{*}

卢小刚 综述, 郭 轶[△]审校

(重庆市中医院普外科 400021)

关键词: 结直肠癌; 化疗相关基因; 研究进展

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.15.059 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2016)15-2217-04

结直肠腺癌(CRC)是全球最常见的消化道恶性肿瘤之一^[1],在我国 CRC 的发病率在恶性肿瘤发病率中排第 3 位,随着生活水平的提高和饮食习惯的改变,CRC 的发病率和病死率呈现逐渐增高的趋势^[2]。外科手术联合辅助放化疗是当前 CRC 治疗的主要方法,化疗在 CRC 患者的治疗中起极其重要的作用^[3]。如何提高化疗疗效及进一步减少化疗并发症是当前研究的热点,随着基因研究的发展,化疗相关性基因越来越受重视^[4-5]。本文对 CRC 常用化疗药物相关基因的研究进行综述,为 CRC 化疗相关基因检测的临床运用进行指导。

1 铂类药物相关基因

铂类药物是 CRC 最常使用的化疗药物之一,其参与的 FOLFOX 及 XELOX 方案已经成为广泛运用的 CRC 一线化疗方案^[6]。当前与铂类药物相关的基因研究热点主要包括 X 线修复交叉互补基团 1(XRCC1)^[7],核苷酸切除修复酶(ERCC) 1/2^[7]和谷胱甘肽-S 转移酶(GST)基因 M/P^[8]。

1.1 XRCC1 人 XRCC1 基因最早于 1990 年被发现,其定位于人 19 号染色体长臂(q13.2-q13.3),全长 33 kb,其可以与其他酶结合参与 DNA 的修复过程^[7]。近期研究结果显示 XRCC1 存在基因多态性,发生在密码子 194、280 和 399,具体为 Arg194Trp, Arg280His 和 Arg399Gln,其中由以 399 位点的氨基酸变化对 XRCC1 的功能影响最大^[7]。铂类药物主要通过形成 Pt-DNA 加合物,导致 DNA 结构破坏引起肿瘤细胞死亡;因而 DNA 修复能力的减弱可以提高铂类药物的临床缓解率。因不同个体 XRCC1 的活性不一样,因而不同个体对铂类药物的敏感性也存在较大差异。有研究指出,在 CRC 患者中 XRCC1 的表达水平与铂类药物的化疗疗效和生存期呈负相关,即 XRCC1 低表达的患者对铂类药物敏感且疗效较显著^[7]。

1.2 ERCC 核酸切除修复是个复杂的生物过程,它是 DNA 修复的重要途径之一。ERCC1 参与了 DNA 损伤的识别切除过程,ERCC2 参与了 DNA 修复的解螺旋过程,两者均是 DNA 修复的限速步骤,故 ERCC1 和 ERCC2 均与 DNA 的修复密切相关。近期许多研究指出,DNA 修复是肿瘤耐药的协同过程,ERCC 与多种肿瘤耐药密切相关^[9]。铂类药物主要通过破坏肿瘤细胞的 DNA 而导致肿瘤细胞坏死,因此肿瘤细胞 DNA 修复能力的强弱是影响肿瘤细胞对铂类药物敏感性的关键因素。许多研究证实,癌组织中 ERCC 的表达水平与铂类化疗

疗效呈负相关^[9]。近期,许多研究指出,CRC 患者中 ERCC 低表达患者多铂类药物化疗更敏感,其中 C/C 基因型患者可以从铂类药物化疗中获得更好的疗效并获得更长的生存期^[7]。

1.3 GST GST 是细胞防御多种内、外源性毒性化合物的重要物质之一,可保护细胞免受活性亲电子物质的攻击^[10]。但近期许多研究指出多种肿瘤细胞中发现 GST 的高表达,并介导 GSH 结合到多种抗癌药物的底物上,导致肿瘤对多种抗癌药物产生耐药性及毒性^[11]。GSTM 和 GSTP 是 GST 家族的重要成员,GSTM 是 GST 的 Mu 家族,GSTP 是 GST 的 Pi 家族,两者均是 GST 家族中与结直肠癌耐药及毒性密切相关的家族。近期有研究指出,GSTM 和 GSTP 基因多态性与铂类化疗的毒副反应密切相关,GSTM 和 GSTP 的野生纯合子患者产生铂类药物神经毒性的风险高,无法完全获益时应警惕使用铂类药物化疗方案^[12]。

2 氟类药物相关基因

氟类药物是 CRC 最常使用的基础化疗药物,其参与的 FOLFOX, XELOX 及 SOX 方案已经成为广泛运用的 CRC 一线化疗方案^[6]。当前与氟类药物相关的基因研究热点主要包括胸苷酸合成酶基因(TYMS)和二氢嘧啶脱氢酶基因(DPYD)^[13]。

2.1 TYMS TYMS 定位于 18 号染色体(18p11.32),其主要功能为 5,10-亚甲基四氢叶酸的作用下催化脱氧尿嘧啶核苷酸生成脱氧胸腺嘧啶核苷酸。TYMS 是脱氧胸腺嘧啶核苷酸合成的关键酶,其在细胞 DNA 复制过程中起关键作用,是细胞增殖过程的关键过程。氟类化疗药物主要通过 TYMS 结合成等价三元络合物,从而影响脱氧尿嘧啶核苷酸与 TYMS 的结合,影响脱氧胸腺嘧啶核苷酸的合成,抑制肿瘤细胞的增殖进而达到杀死肿瘤细胞的作用。TYMS 是氟类药物在体内的靶标酶,因此 TYMS 的活性与药物的疗效密切相关^[13]。近期许多研究指出结直肠患者 TYMS 低表达,降低了 TYMS 的活性,使氟类药物与 TYMS 结合后肿瘤细胞中的 TYMS 活性明显降低,进而抑制肿瘤细胞的增殖,可获得更好的疗效并降低药物引起的毒副反应^[14]。

2.2 DPYD DPYD 编码产生二氢嘧啶脱氢酶(DPD),DPD 是 5-Fu 代谢的限速酶,其活性高低可影响氟类药物在体内的代谢速度,进而影响该类药物的效果及毒性。近期许多研究指出,DPYD 基因突变及其基因多态性是影响 DPD 活性的关键

^{*} 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科研项目(20142070)。

[△] 通讯作者,E-mail:guoyi429@163.com。

因素,与氟类药物的化疗效果及化疗毒副反应密切相关^[15-16]。在结直肠癌患者中,有报道指出 DPD 的活性与氟类药物的疗效呈负相关,即 DPD 活性低的患者对氟类药物的敏感性更高,但 DPD 的活性与氟类药物的毒副反应是否相关仍有一定争议^[13];但 DPYD 基因突变与氟类药物毒副作用相关已经被广泛证实,即 DPYD 基因突变患者对氟类药物可能产生严重的不良反应^[15]。

3 伊立替康类药物

伊立替康是 CRC 最常使用的二线化疗药物,其参与的 FOLFIRI 方案已经成为最常使用的转移或复发的 CRC 化疗方案^[17]。因伊立替康最严重的副反应为可能引起致死性腹泻,因此如果能在化疗前评估其潜在风险可更好的推广该方案的临床使用。当前与伊立替康相关的基因研究热点主要为尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1(UGT1A1)^[18]。UGT1A1 是人体对许多内源性和外源性物质进行解毒并加强其排泄的重要酶类,在药物、毒物、致癌物等代谢过程中起重要作用。抗肿瘤药伊立替康的活性产物 SN-38 通过 UGT1A1 催化代谢,形成 SN-38G 无活性产物经肝脏代谢。近期许多研究指出,UGT1A1 基因多态性是影响 SN-38 代谢的关键因素,SN-38 代谢异常可以明显增加伊立替康的毒副反应,其中 UGT1A1 * 28 和 UGT1A9 * 22 基因多态性可增加伊立替康所致迟发性腹泻的风险,增强药物毒副反应^[19]。

4 总 结

化疗是提高 CRC 患者生存率的重要治疗手段,但如何提高化疗效果,并降低化疗副反应是提高患者化疗依从性的关键。随着分子生物学的不断发展,人体相关基因的研究日趋完善,对不同患者制定个性化的化疗方案在临床治疗中越来越受到广大医生的重视。CRC 相关化疗基因检测可以有效的了解患者对药物的敏感性及化疗药物对患者存在的风险。根据相关检测结果制定更合理及更个性化的化疗方案,可以使 CRC 患者获得更安全和更有效的化疗,提高 CRC 患者的治疗效果。

参考文献

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009 [J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225-249.
- [2] 万德森. 结直肠癌流行趋势及其对策[J]. 癌症, 2009, 28(9): 897-902.
- [3] Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, et al. Japanese society for cancer of the colon and rectum (JSCCR) guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2015, 20(2): 207-239.
- [4] Pusztai L. Molecular and gene expression-based predictors of response to preoperative chemotherapy [J]. Breast Cancer Research, 2007, 9(S1): 1-10.
- [5] Giráldez MD, Lozano JJ, Cuatrecasas M, et al. Gene-expression signature of tumor recurrence in patients with stage II and III colon cancer treated with 5'-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy[J]. Int J Cancer, 2013, 132(5): 1090-1097.
- [6] Pectasides DG, Papaxoinis G, Xanthakis I, et al. Random-

- ized phase III trial of FOLFOX versus XELOX as adjuvant chemotherapy in patients with early-stage colorectal adenocarcinoma[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(15): S3617-3625.
- [7] Huang MY, Tsai HL, Lin CH, et al. Predictive value of ERCC1, ERCC2, and XRCC1 overexpression for stage III colorectal cancer patients receiving FOLFOX-4 adjuvant chemotherapy[J]. J Surg Oncol, 2013, 108(7): 457-464.
- [8] Hezova R, Bienertova-Vasku J, Sachlova M, et al. Common polymorphisms in GSTM1, GSTT1, GSTP1, GSTA1 and susceptibility to colorectal cancer in the central european population[J]. Eur J Med Res, 2012, 17(7): 17.
- [9] Kawashima A, Takayama H, Tsujimura A. A review of ERCC1 gene in bladder cancer: implications for carcinogenesis and resistance to chemoradiotherapy [J]. Adv Urol, 2012, 2012: 812398.
- [10] Nebert DW, Vasiliou V. Analysis of the glutathione S-transferase (GST) gene family [J]. Hum Genomics, 2004, 1(6): 460-464.
- [11] Townsend DM, Tew KD. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance[J]. Oncogene, 2003, 22(47): 7369-7375.
- [12] Mcleod HL, Sargent DJ, Marsh S, et al. Pharmacogenetic predictors of adverse events and response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer: results from North American Gastrointestinal Intergroup Trial N9741 [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(20): 3227-3233.
- [13] Jokics M, Gamulin M, Poparic I, et al. PP104 TYMS and DPYD polymorphisms and toxicity of 5-fluorouracil and capecitabine chemotherapy in colon cancer patients[J]. EJC SUPPL, 2009, 7(4): 20.
- [14] Martinez-Balibrea E, Abad A, Martínez-Cardús A, et al. UGT1A and TYMS genetic variants predict toxicity and response of colorectal cancer patients treated with first-line irinotecan and fluorouracil combination therapy[J]. Br J Cancer, 2010, 103(4): 581-589.
- [15] Deenen MJ, Tol J, Burylo AM, et al. Relationship between single nucleotide polymorphisms and haplotypes in DPYD and toxicity and efficacy of capecitabine in advanced colorectal cancer [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(10): 3455-3468.
- [16] Noguchi T, Tanimoto K, Shimokuni T, et al. Aberrant methylation of DPYD promoter, DPYD expression, and cellular sensitivity to 5-fluorouracil in cancer cells[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(20): 7100-7107.
- [17] Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(2): 229-237.
- [18] Hazama S, Mishima H, Tsunedomi R, et al. UGT1A1 * 6,

1A7 * 3, and 1a9 * 22 genotypes predict severe neutropenia in FOLFIRI-treated metastatic colorectal Cancer in two prospective studies in Japan[J]. Cancer Sci, 2013, 104 (12): 1662-1669.

[19] 宋丽雪, 王金萍, 高昕, 等. 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶

• 综 述 •

1 家族肽 A 基因多态性与伊立替康所致不良反应的相关性研究[J]. 药物不良反应杂志, 2013, 15(3): 136-140.

(收稿日期: 2016-02-15 修回日期: 2016-04-22)

尿酸与帕金森病非运动症状关系研究进展

刘 静 综述, 牟春地[△] 审校

(重庆市綦江区人民医院神经内科 401420)

关键词: 尿酸; 帕金森病; 非运动症状; 认知功能障碍

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2016. 15. 060 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)15-2219-03

帕金森病(PD)病理改变主要是黑质和蓝斑色素的神经细胞减少、变性和空泡形成。PD 发生的病因可能与环境毒物、神经细胞老化、遗传等多因素作用相关, 其具体的发病机制可能与氧化应激、线粒体功能缺陷、蛋白质调控异常等因素有关^[1]。临床表现以经典的四大症状(肌强直、震颤、姿势平衡障碍、运动迟缓)为主要表现, 然而除运动症状外, 绝大多数患者在病程进展中出现以睡眠相关运动障碍、自主神经症状、嗅觉减退、疼痛、抑郁等非运动症状^[2]。

尿酸(UA)是核酸与嘌呤碱的代谢产物, 它可通过清除氧自由基、羟基自由基和抑制自由基损伤 DNA 等方式保护神经细胞, 被广泛认为是一种抗氧化剂。在 PD 的细胞模型中, 发现 UA 可以减轻氧化应激反应、改善线粒体功能障碍以及减少尾状核和黑质多巴胺(DA)的氧化^[3]。国内外学者研究发现, PD 患者的 UA 可能会影响 PD 非运动症状及认知功能。本文就近几年关于这方面做系统性阐述。

1 UA 参与 PD 的发病机制

UA 的合成是通过黄嘌呤氧化酶的催化作用, 先由次黄嘌呤氧化为黄嘌呤, 黄嘌呤再被氧化而成, 谷酰胺和 1-焦磷酸-5 磷酸核糖的量; 鸟嘌呤核苷酸、腺嘌呤核苷酸和次黄嘌呤核苷酸对酶的负反馈这两方面共同调节 UA 的合成, 但细胞内 1-焦磷酸-5 磷酸核糖的水平起主要作用。由于大多数禽类和哺乳动物含有 UA 酶, UA 可以被这个酶分解为尿囊素。但人类由于缺乏 UA 酶, 在血液 pH 值正常时以离子形式存在, 主要通过肾脏排出体外, 少部分是通过过氧化物酶降解为尿囊素、二氧化碳或由肠道细菌分解^[4]。国内 1 项 PD 动物试验研究发现, 小鼠给予 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶后自主活动计数、旋转试验、游泳试验、纹状体 DA 水平、黑质 DA 能神经元数目较对照组分别降低约 45%、43%、22%、88%、58%; 但肌苷预处理组对应指标分别降低约 5%、11%、12%、71%、43%, 两组对比差异具有统计学意义($P < 0.01$), 证实肌苷对 PD 具有神经保护作用, 其机制可能与 UA 具有清除氧自由基的作用有关^[5]。

近年文献报道 UA 可能通过以下几种途径参加 PD 的发病机制: (1) UA 可抑制过氧亚硝基阴离子保护神经细胞。(2)

UA 还可与铁离子螯合而减少 DA 能神经元的死亡。(3) UA 还可能遗传因素的个体性, 影响 PD 的发病率^[6-7]。

2 UA 与 PD 非运动症状之间关系

PD 非运动症状(NMS)的病理改变可能是路易体的形成, 主要累及边缘系统、新皮质、其他部位的 DA 系统及 5-羟色胺能、去甲肾上腺素能、胆碱能系统等肽类递质系统, 临床表现包括神经精神症状(情感障碍、认知功能下降与痴呆、精神症状)、睡眠障碍、感觉障碍(嗅觉障碍、疼痛)、自主神经功能障碍(便秘、膀胱功能障碍)等。目前诊断 NMS 尚无统一标准, 现仅仅依靠量表测试, 虽然它们能对 NMS 的各症状群分别评定, 也能对整体进行评估, 但易受主观性及文化程度的影响。目前应用比较广泛评估量表包括 NMS Quest、URDRS 的 NMS 评分部分、NMS 分级量表、PDNMS 量表、MMSE 量表及 MoCA 量表^[8]。

国外研究者用 NMS 问卷评估 80 例 PD 患者, 排除病程小于 2 年且无 DA 药物用药史, 并跟踪随访 2 年, 发现 UA 水平的降低与注意力、记忆力下降具有统计学相关($P < 0.01$)。但 PD 患者 UA 水平与抑郁、焦虑、幻觉等其他认知领域的非运动症状无统计学意义^[9]。虽然该研究存在局限性(样本量少、未控制干扰因素等), 但提示了 UA 可能影响 PD 的非运动症状。

认知功能广义地说就是大脑对外界信息的提取、加工、储存的能力, 狭义地说就是对事物的构成、性能与他物的关系、发展的基本规律的把握能力, 包括注意、记忆、分析、定向力及执行能力等领域, 如果某一个认知域受损, 则称为认知功能障碍, 它是 PD 最常见和重要的非运动症状。

1955 年, Orowan^[10]发现 UA 的结构与大脑兴奋剂(咖啡因、可可碱)相似, 首次提出体内 UA 水平的升高可能使人的智能有定性和定量的飞跃; 同时, Vogel 等^[11]证实 UA 代谢产物谷氨酸可作为智力迟钝的一种治疗靶点, 更进一步支持 UA 水平的改变可能会影响认知的改变。Sofaer 等^[12]对 270 例未成年人(年龄在 0~16 岁)研究发现(排除既往有癫痫、行为异常、精神病史的患者), 拥有更高智力的孩童的 UA 水平较高, 认为 UA 可以像其他嘌呤物一样刺激大脑皮质, 高级灵长类动物拥有更好的智力可能与较高的 UA 水平相关。国外学者对 40

[△] 通讯作者, E-mail: 564243219@qq.com.