

结直肠癌患者UGT1A1基因多态性与伊立替康不良反应的相关性研究进展

李 兰^{1,2*}, 田绍东^{2#}, 周卫华¹

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²湖南医药学院总医院, 肿瘤中心, 湖南 怀化

收稿日期: 2024年1月27日; 录用日期: 2024年2月21日; 发布日期: 2024年2月27日

摘要

结直肠癌(CRC)是消化系统中常见的恶性肿瘤, 其发病率和死亡率在全球恶性肿瘤中均位列前位。FOLFRIL方案即以伊立替康(CPT-11)为基础的联合化疗方案是晚期结直肠癌患者的标准一线治疗方案, 但伊立替康治疗常伴有明显的不良反应, 也正是因为这样才导致没有得到大范围的临床应用。通过进一步了解后得到出现这一现象的主要原因在于伊立替康存在活性产物7-乙基10-羟基喜树碱(SN-38)。在人体内, SN-38被尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGTs)催化形成其无活性代谢物葡萄糖醛酸苷(SN-38G), 通过肾脏和肠道排出体外, 以达到解毒的目的。目前已经有相关研究证实UGT1A1基因多态性与伊立替康化疗毒性有关, 存在UGT1A1基因突变的患者, 其UGTs酶活性减弱, 导致SN-38代谢延迟, 在患者体内蓄积引发不良反应, 影响患者生活质量, 更有可能导致抗癌治疗中断和临床死亡。因此在接受伊立替康治疗的患者中, 将UGT1A1基因型视为毒性预测因子, 并实施个体化治疗策略, 避开相关风险, 是临床亟待解决的问题。本文将对晚期结直肠癌患者UGT1A1基因多态性与伊立替康不良反应之间的关系进行研究, 对国内外文献进行综述。

关键词

结直肠癌, 伊立替康, UGT1A1基因多态性, 腹泻, 中性粒细胞减少

Research Progress on the Correlation between UGT1A1 Gene Polymorphism and Adverse Effects of Irinotecan in Patients with Colorectal Cancer

Lan Li^{1,2*}, Shaodong Tian^{2#}, Weihua Zhou¹

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李兰, 田绍东, 周卫华. 结直肠癌患者 UGT1A1 基因多态性与伊立替康不良反应的相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 3662-3666. DOI: 10.12677/acm.2024.142511

¹School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

²Cancer Center, Hunan Medical College General Hospital, Huaihua Hunan

Received: Jan. 27th, 2024; accepted: Feb. 21st, 2024; published: Feb. 27th, 2024

Abstract

Irinotecan is a key drug in the treatment of patients with advanced colorectal cancer, but irinotecan can produce many side effects including diarrhea and neutropenia. Irinotecan has not been widely used in clinical practice because of its adverse reaction. At present, many studies have confirmed that UGT1A1 gene polymorphism is related to the toxicity of irinotecan chemotherapy. Therefore, taking UGT1A1 genotype as a predictor of toxicity, implementing individualized treatment and avoiding related risks are urgent problems to be solved today. In this paper, the relationship between UGT1A1 gene polymorphism and adverse reactions of irinotecan in patients with advanced colorectal cancer was studied, and the literature at home and abroad was reviewed.

Keywords

Colorectal Cancer, Irinotecan, UGT1A1 Gene Polymorphism, Diarrhea, Neutropenia

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 目前结直肠癌的研究情况

查询相关资料后了解到结直肠癌作为全球排名前三的恶性肿瘤，患病概率较高，患者数量众多，国际癌症研究机构对全球癌症统计进行估算后得到结果，患者人数有 193.2 万，在各癌种中位于第 3 位，世界卫生组织估计到 2030 年，全世界新发结直肠癌病例将增加 77%，超过 220 万例，同时，结直肠癌死亡病例数也将增加 80%，约 110 万人[1] [2]。随着社会发展、人口增长和人口老龄化的加剧，我国结直肠癌的发病率和死亡率呈明显上升趋势[3] [4]，这给人民的生命健康和国家的经济带来了严重的威胁[1]。目前结直肠癌的治疗方法主要包括手术、放疗、化疗、免疫治疗和分子靶向治疗，FOLFRIL 方案是治疗晚期结直肠癌的标准化疗方案之一[5]。在当前的结直肠癌高发生率和高死亡率背景下，为了应对我国结直肠癌的威胁，需要加强早期诊断和干预治疗，特别是晚期结直肠癌的标准化疗方案的研究和应用，显得尤为重要。

2. 伊立替康体内代谢

伊立替康属于喜树碱衍生物，具体以人工半合成的方式得到，是结肠直肠癌的标准化疗中的常见治疗药物[6]。从伊立替康到活性代谢物 SN-38，中间经历了羧酸酯酶转化过程。SN-38 可以干扰 DNA 的复制和转录过程，从而引起肿瘤细胞的凋亡，发挥细胞毒作用[7]。在发挥抗肿瘤作用的同时，伴随而来的最常见的毒性反应有骨髓抑制和迟发型腹泻。已知位于肝脏上的 UGTs 是 SN-38 发生葡萄糖醛酸化过程中最重要的代谢酶，可以将 SN-38 灭活生成葡萄糖醛酸苷(SN-38G)，最终经过胆汁和尿液排出体外，达到物质代谢和解毒的目的[8] [9]。因此，UGTs 酶的表达和活性与伊立替康化疗引起的不良反应具有很大

关系, 值得我们对其进行更进一步的研究。

3. UGTs 基因遗传多态性

3.1. 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶

尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGTs)是一种催化解毒酶, 主要存在于肝脏, 其中人类的 UGTs 主要有两类, UGT1 家族的作用是参与酚和胆红素的代谢, UGT2 家族的作用是参与类固醇代谢, 其中 UGT1 家族被证明在 SN-38 的葡萄糖醛酸化作用中起着关键作用, 能够增加其从胆汁和尿液中的排泄量, 减少 SN-38 蓄积毒性反应的发生[10] [11]。但 UGT1A1 基因启动子序列最大的特点为其多态性, 通常情况下在不典型 TATA 盒子区域中有 5~8 个重复序列, 一般来说出现频率最高的是 6 个 TA 重复序列的基因型, 参与 UGT1A1 酶表达活性的调节, UGT1A1 表达随着 TA 重复次数的增加而降低[10] [12]。常见的 UGT1A1 多态性与 UGT 活性降低和伊立替康相关不良事件发生率增加相关, 主要是中性粒细胞减少和腹泻[13], 影响了伊立替康的治疗效果。

3.2. UGT1A1 * 28 基因多态性分布关系的研究

UGT1A1 * 28 基因型是目前研究最多的基因型之一, 其在不同人群中存在一定程度的种族差异[14]。美国 FDA 已经批准了 UGT1A1 * 28 的多态性用于预测伊立替康引发的毒性反应, 然而, 许多研究已经指出在亚洲人群中 UGT1A1 * 28 表型突变率较低[15]。我国张君孝[16]等人对中国汉族人群的 UGT1A1 * 28 基因型进行了深入研究, 报道了 207 例中国汉族消化道肿瘤患者中 UGT1A1 * 28 基因多态性的分布情况, 查询相关资料后了解到 UGT1A1 * 28 野生型(TA6/6)的比重达到了 79.2%, 其次是杂合突变型(TA6/7), 其比重仅为 19.8%, 纯合突变型(TA7/7)占 1.0%, 可以认为 UGT1A1 * 28 纯合突变率在我国汉族人群中较低。而且 UGT1A1 * 28 多态性较不稳定, 在地域和种族的影响下容易出现变化, 不仅如此其不良反应的风险也有明显的个体差异特点[17]。也正是因为这样, 学术界关于 UGT1A1 * 28 基因多态性是否对治疗效果起到预测作用还未形成一致的看法, 存在争议。

3.3. UGT1A1 * 6 基因多态性分布关系的研究

亚洲人群中存在一种特有的与伊立替康化疗毒性相关的 UGT1A1 基因突变, 即 UGT1A1 * 6 基因突变, 因此针对这一特定人群, 就基因突变频率来说, UGT1A1 * 6 要远远超过 UGT1A1 * 28 位点[18] [19]。Chalirmporn Atasilp [20]等人所进行的一项关于泰国人群的研究表明, UGT1A1 * 6 多态性在亚洲人群中的发生率要比白种人高, 可以将 UGT1A1 * 6 多态性视为预测亚洲人群中发生严重中性粒细胞减少症的重要因素。根据临床研究数据能够得到的是, UGT1A1 * 6 突变导致出现不良反应的概率大幅提高, 削弱了伊立替康在亚洲人群中的治疗效果, 特别是发生严重中性粒细胞减少[21] [22] [23]。然而, 目前还没有特别多的针对 UGT1A1 * 6 基因型的临床研究, 也就意味着 UGT1A1 * 6 的多态性与伊立替康导致中性粒细胞数量大幅降低的关系需要进一步的证实, 从而为个体化的药物治疗提供更准确的指导, 并减少不良反应的发生。

4. UGT1A1 基因多态性与伊立替康不良反应的关系

与欧美人群相比, UGT1A1 * 28 和 UGT1A1 * 6 基因突变在中国人群中较常见, 随着突变数增多, UGT 酶活性逐渐下降, 导致伊立替康代谢障碍, 造成不良反应发生率上升[24]。张勇研究团队[25]报道的研究中, 他们观察了 132 例使用伊立替康为基础的化疗方案的结直肠癌患者, 根据研究结果能够得到, UGT1A1 * 28 基因突变会导致患者出现严重迟发性腹泻的概率大幅提高。同时在 UGT1A1 * 6 各基因型

患者中, 可以看到迟发性腹泻及中性粒细胞减少的发生率也呈升高趋势, 特别是 3~4 级中性粒细胞减少的发生概率明显增加, 分别为野生型 12.1%、杂合突变型 31.6%、纯合突变型 100%, $P = 0.038$ 。

川北医学院阮燕[26]等人主要围绕接受伊立替康治疗的晚期结直肠癌患者展开分析, 发现在这 384 例患者中, UGT1A1 * 28 基因纯合型 TA7/7 及杂合型患者出现重度中性粒细胞减少、重度腹泻的风险高于 UGT1A1 * 28 基因野生型 TA6/6。国内张春玲研究团队[27]在上海某三甲医院对 UGT1A1 基因型多态性与伊立替康的不良反应之间的联系展开分析, 转移性结直肠癌患者均接受了伊立替康化疗, 其研究结果为, UGT1A1 * 6 基因突变型患者, 存在 3~4 级中性粒细胞减少症的概率要远远超过其他患者。据以上研究, 联合检测 UGT1A1 * 28 和 UGT1A1 * 6 基因型多态性在临床工作中更有助于预测伊立替康的不良反应。

5. 展望

综上所述, 伊立替康作为晚期结直肠癌患者一线标准化疗已经成为临床共识, 但其副作用如骨髓抑制风险和胃肠道反应限制了其应用。UGT1A1 基因多态性与伊立替康不良反应之间有十分紧密的联系, 对于中性粒细胞减少和腹泻的不良反应来说, UGT1A1 * 28 和 UGT1A1 * 6 基因突变是关键因素[28] [29]。UGT1A1 基因多态性存在种族及地区差异性, 因此在临床用药过程中应考虑不同种族和地区的人群[23] [30]。目前尚缺乏大型临床研究来证实 UGT1A1 基因型指导临床用药的效果, 在未来的研究中, 可以探讨不同地区和种族结直肠癌患者 UGT1A1 基因型的分布情况和伊立替康化疗不良反应之间的联系。借助伊立替康完成基因多态性检测, 对高风险人群进行筛选, 并根据患者的基因型结果预测毒副反应的发生率及严重程度, 制定个体化的最合适治疗方案, 提高疗效, 降低毒副反应, 实现个体化治疗的目的。

参考文献

- [1] 周雄, 胡明, 李子帅, 等. 2020 年全球及中国结直肠癌流行状况分析[J]. 海军军医大学学报, 2022, 43(12): 1356-1364.
- [2] 王劲松, 魏家燕, 彭敏. 2023 年美国癌症统计报告和全球最新癌症统计数据解读及启示[J]. 实用肿瘤杂志, 2023, 38(6): 523-527.
- [3] 周宗磊, 周茹珍. 1994-2019 年中国结直肠癌发病趋势与年龄-时期-队列模型分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2023, 31(5): 321-326.
- [4] 犹忆, 李德俊, 裴一霖, 等. 1990-2019 年中国结直肠癌死亡趋势及年龄-时期-队列模型分析[J]. 现代预防医学, 2023, 50(18): 3281-3287.
- [5] 中华医学会肿瘤学分会, 国家卫生健康委员会医政司. 中国结直肠癌诊疗规范(2023 版) [J]. 协和医学杂志, 2023, 14(4): 706-733.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 消化系统肿瘤用药的临床应用——2022 版新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(二) [J]. 中国合理用药探索, 2023, 20(5): 48-66.
- [7] 贾颖. 用 UGT1A1 基因多态性联合 SN-38 血药浓度监测伊立替康安全性和疗效的研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2020.
- [8] 张晓霏. UGT1A1 基因多态性与 SN-38 峰浓度与伊立替康毒性及疗效的研究[D]: [硕士学位论文]. 张家口: 河北北方学院, 2017.
- [9] Peeters, S.L., Deenen, M.J., Thijs, A.M., et al. (2023) UGT1A1 Genotype-Guided Dosing of Irinotecan: Time to Prioritize Patient Safety. *Pharmacogenomics*, **24**, 435-439. <https://doi.org/10.2217/pgs-2023-0096>
- [10] 刘静, 刘杨, 赵福友, 等. UGT1A1 基因多态性与伊立替康治疗晚期胃肠道肿瘤不良反应和疗效的相关性分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(8): 1017-1021.
- [11] Tsai, H.L., Chen, P.J., Chen, Y.C., et al. (2022) Irinotecan Dose Reduction in Metastatic Colorectal Cancer Patients with Homozygous UGT1A1*28 Polymorphism: A Single-Center Case Series. *Journal of International Medical Research*, **50**, No. 7. <https://doi.org/10.1177/03000605221110697>
- [12] 赵晓光, 宋明霞, 徐洁, 等. UGT1A1 基因多态性与小细胞肺癌伊立替康化疗毒性和疗效的研究[J]. 河北医科大学学报, 2014, 35(9): 1000-1002.

- [13] 陈虹, 钟丹妮. 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 基因多态性的表达研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019(5): 388-391.
- [14] Iwasa, S., Muro, K., Morita, S., *et al.* (2021) Impact of UGT1A1 Genotype on the Efficacy and Safety of Irinotecan-Based Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Science*, **112**, 4669-4678. <https://doi.org/10.1111/cas.15092>
- [15] Higami, S., Mukai, M., Yokoyama, D., *et al.* (2023) A Single-Center Retrospective Analysis of the Efficacy and Safety of a Modified Regimen of Irinotecan plus S-1 (IRIS) with Molecular Targeting Agents as Second-Line Chemotherapy in Japanese Patients with Recurrent or Nonresectable Colorectal Cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **14**, 663-675. <https://doi.org/10.21037/jgo-22-899>
- [16] 张君孝, 王晨亮, 黄美近, 等. UGT1A1 基因多态性与转移性结直肠癌伊立替康化疗毒性及疗效的关系[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(5): 823-828.
- [17] 华丽, 陈海辉, 陈绍俊, 等. UGT1A1~*28/6 基因多态性与广西壮族晚期结直肠癌伊立替康化疗的相关性研究[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(12): 1042-1048.
- [18] 梅丹, 陆俊国, 顾海娟, 等. 伊立替康化疗相关性腹泻发生的特点与危险因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(2): 191-195.
- [19] 姜瑞, 朱晓芸, 马欣, 等. 中国人群结直肠癌 UGT1A1~*6 基因多态性与伊立替康疗效及不良反应的 Meta 分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2022, 31(11): 1255-1270.
- [20] Atasilp, C., Chansriwong, P., Sirachainan, E., *et al.* (2016) Correlation of UGT1A1*28 and *6 Polymorphisms with Irinotecan-Induced Neutropenia in Thai Colorectal Cancer Patients. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **31**, 90-94. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2015.12.004>
- [21] 吴燕子, 陈晓姝, 薛源, 等. UGT1A1 基因多态性与伊立替康所致不良反应的相关性分析[J]. 药学与临床研究, 2020, 28(1): 24-27.
- [22] 李金银, 赵银霞, 高一萍, 等. 基于 UGT1A1*6 基因多态性评价伊立替康临床用药的安全性研究[J]. 医药前沿, 2019, 9(33): 77-79.
- [23] 陈银楠. UGT1A1*1 和 UGT1A1*6 活性评价体系构建及其在伊立替康体外安全性研究中的应用[D]: [硕士学位论文]. 扬州: 扬州大学, 2023.
- [24] 蒋露, 丁颖, 季盼, 等. 老年结直肠癌病人 UGT1A1~*28 及~*6 基因多态性分析[J]. 实用老年医学, 2023, 37(10): 1004-1008.
- [25] 张勇, 苏丹, 张婷婷, 等. UGT1A1 基因多态性与伊立替康治疗晚期结直肠癌毒性和疗效的关系[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(5): 263-266.
- [26] 饭燕, 谢力, 舒晓红, 等. 川东北地区人群结直肠癌患者 UGT1A1*28 基因多态性与伊立替康所致毒副反应的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(3): 421-425.
- [27] 张春玲, 李梦凯, 王静瑛, 等. 某三甲医院汉族肿瘤患者 UGT1A1 基因多态性与伊立替康血液系统不良反应相关性研究[J]. 中国药师, 2019, 22(6): 1076-1080.
- [28] 陈友山. 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1~*6 和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶~*28 基因多态性与伊立替康疗效及不良反应的关系[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2016, 23(2): 170-173.
- [29] 赵敏敏. UGT1A1 基因多态性与伊立替康毒副作用的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [30] 叶茂芳. UGT1A1 基因多态性与伊立替康毒性和疗效相关性的回顾性研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2017.