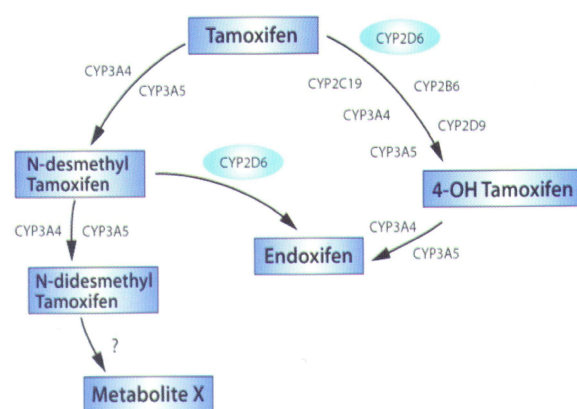


CYP2D6基因——相关化疗药物：他莫西芬

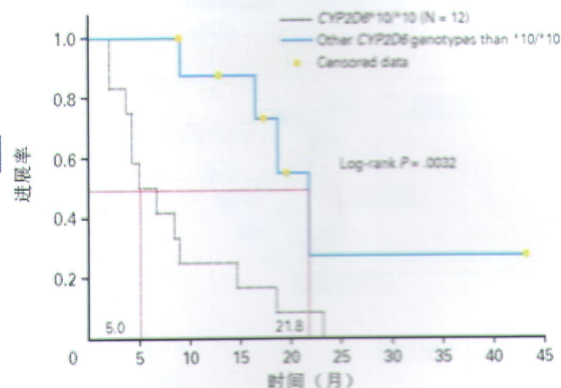
CYP450（细胞色素 P450，cytochromeP450）为一类亚铁血红素—硫醇盐蛋白的超家族，它参与内源性物质和包括药物、环境化合物在内的外源性物质的代谢。CYP 是一类主要存在于肝脏和肠道中的单加氧酶，催化多种内、外源物质的(包括大多数临床药物)代谢，并增强异源物质的水溶性，使其更易排出体外。

CYP2D6 由 497 个氨基酸组成，在肝脏或其它组织(如肠、肾和脑)中表达，肝脏中 CYP2D6 含量仅占 P450 肝脏蛋白总量的 2%，但却参与代谢约 25% 的临床用药。CYP2D6 基因突变引起酶活性及数量的差异，导致对底物的代谢呈现出显著的个体差异。中国人 CYP2D6*10 等位基因是 CYP2D6 外显子 1 和 9 分别发生 C188T 和 G4268C 突变，其表达的酶活性低，不稳定。资料显示中国人 CYP2D6*10 等位基因频率为 48%~70%，不同地区有一定差异。

临床研究表明，CYP2D6 基因型与他莫西芬的疗效密切相关。CYP2D6 的某些等位基因（如 CYP2D6*3，*4，*5，*10，*41）变异会导致 CYP2D6 活性降低，患者对他莫昔芬药物的耐受性增加。



他莫西芬代谢途径及作用机制示意图



如图一项对 CYP2D6 基因多态性进行的研究结果显示：CYP2D6*10（CYP2D6 外显子 1 和 9 分别发生突变）较 CYP2D6 其他突变，表达的酶活性更低且不稳定。

参考文献

1. Smith CM, Nolan CK, Edwards MA, et al. J Pharm Sci. 2012 Jul 17.
2. Kim SH, et al. Anal Bioanal Chem. 2008.
3. Punglia RS, et al. J Natl Cancer Inst. 2008.
4. Oertel B, et al. Pharmacogenomics. 2008.
5. Rinaa S, et al. J Natl Cancer. 2008;100:642-648.