·综　述·

临床肿瘤治疗药物相关基因的研究进展

潘映秋，颜卫华(浙江省台州医院中心实验室，浙江 临海 317000)

摘要：肿瘤化学药物治疗已经在临床上得以广泛应用，但患者对各类治疗药物的敏感性和不良反应存在明显个体差异，药物相关基因指导下的临床肿瘤药物的个体化治疗是肿瘤治疗最重要的发展方向之一。本文主要介绍了 5 个与临床抗肿瘤药物疗效及毒性相关的基因：二氢嘧啶脱氢酶(DPD)基因突变与 5-氟尿嘧啶(5-Fu)的毒性反应；表皮生长因子受体(EGFR)突变与非小细胞肺癌(NSCLC)中吉非替尼、特罗凯的疗效；核苷酸切除修复酶 1(*ERCC1*)基因多态性与铂类化合物疗效；UDP 葡萄糖醛酸转移酶 1A1(UGT1A1)的遗传变异与羟基喜树碱的毒性反应；胸腺酸合成酶(TS)基因多态性与 5-Fu 的敏感性，探讨如何预测肿瘤治疗药物的敏感性及不良反应，以指导临床个体化用药。

关键词：肿瘤；药物遗传学；突变；多态性；个体化治疗

中图分类号：R979.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1007-7693(2010)09-0785-07

Research Development of Drug-related Genes on Clinical Oncology Treatment

PAN Yingqiu, YAN Weihua(*Medicial Research Center, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Linhai 317000, China*)

ABSTRACT: Cancer chemotherapy have successfully applied on oncology. During caner chemotherapy, different reactions have been observed in both the response and toxicity associted with large individual related gene variations. Individual therapy under the guidance of anti-tumor agents related genes is one of the most promising directions for clinical cancer treatment. This review introducing five genes associated with the response and toxicity of cancer chemotherapy provides an overview of the progress made in the field of genetics in cancer agents: ①DPD gene mutations and severe 5-Fu toxicity; ②EGFR gene mutations and responsiveness of NSCLC to Gefitinib and Erlotinib; ③*ERCC1* polymorphisms and activity of cisplatin; ④UGT1A1 genetic variation and hydroxycamptothecine toxicity and ⑤TS gene polymorphisms and 5-FU sensitivity, to explore ways to predict response and adverse reactions and guide clinical personalized treatment of anti-tumor agents.

KEY WORDS: cancer; pharmacogenetics; variation; polymorphism; individualized therapy

在过去的 20 年里，肿瘤分子病理学研究迅速发展，提出了大量肿瘤药物治疗的作用靶点。肿瘤化学药物治疗已经在临床上得以广泛应用，但是，目前临床应用于肿瘤治疗的“标准化疗”方案是建立在群体样本研究的基础上，以循证医学为依据的，这种治疗方法的局限性在于其无法有效地考虑肿瘤和宿主基因的多态性，无法有效地预测药物对肿瘤的疗效以及可能导致的一些毒性反应。对同一类型的肿瘤采用标准的治疗方案，尚未实现个体化，半数以上肿瘤患者接受的可能是无效的化疗，却要为此承受药物的毒副作用、经济的负担以及病情的恶化[1]。因此，在临床肿瘤治疗前，检测患者的相关基因，预测抗肿瘤药物的疗效及毒副作用，合理选择化疗药物，实现个体化治疗是药学研究的一个重要的目标。

随着人类基因组计划的完成，基因在肿瘤发生发展中的作用也渐渐被揭示。肿瘤的发生和发展是多因素参与的、多步骤的过程。关键调控基因的突变导致了基因表达的失衡。在致癌基因主导的情况下，细胞恶性增殖，阻止了正常细胞的分化和凋亡，最终导致肿瘤的发生。而抑癌基因编码的蛋白对细胞的负性调控作用则大大降低[2]。目前的挑战在于探索致癌基因与抑癌基因在药物作用下的反应，以及通过对相关基因的识别区分出对常规抗肿瘤药物低敏甚至无应答的和对药物毒性作用高敏的个体，为临床肿瘤药物治疗提供指导。

本文以5个与临床抗肿瘤药物疗效及毒性相关的基因为例，综述药物相关基因在临床肿瘤个体化治疗中的研究现状，探讨如何预测肿瘤治疗药物的敏感性及不良反应，以指导临床个体化用药。

作者简介：潘映秋，女，硕士，药师　Tel: (0576)85199348　E-mail: panyq@tzhospital.com

1 临床肿瘤治疗药物相关基因

1.1 二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)与5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu) 不良反应

DPD为胸腺嘧啶、尿嘧啶和5-Fu等嘧啶类物质分解代谢的起始代谢酶和限速酶[3]。一项荟萃分析指出1 200个接受5-Fu治疗的患者中，有超过30%的患者产生了严重的药物毒性反应[4]。5-Fu及其前体药物卡培他滨广泛用于肿瘤化疗，该类药物80%以上都是通过DPD代谢降解为无活性代谢物二氢氟尿嘧啶(FUH_2)而失活的[5]。DPD酶具有较高的变异性，不同个体间活性存在明显的差别，导致药物清除率、肿瘤的反应性及患者的毒性反应存在显著的个体差异[3]。在接受5-Fu类药物治疗的患者中，DPD高水平表达可引起耐药，而DPD酶活性存在缺陷的患者，则更倾向于出现严重的毒副作用[6]，如骨髓抑制、心脏毒性、黏膜炎、手-足综合征(HSF)以及腹泻等[7]。DPD酶活部分或完全缺失人群比例大约为3%~5%[8]，大部分患者仅为DPD部分酶活缺失，在接受5-Fu治疗之前并无症状，也无法预知可能会产生的严重毒副反应，而大约有39%~61%的5-Fu导致的药物毒性反应与DPD酶活性下降相关[9]。因此，在临床应用5-Fu类药物之前检测肿瘤患者DPD是否存在缺陷非常重要。目前使用较多的DPD酶活性检测方法包括DPD编码基因(*DPYD*)基因分型、尿嘧啶/二氢尿嘧啶比例检测、外周血单核细胞的DPD活性检测、实时定量PCR检测DPD mRNA的表达水平以及使用同位素标记的尿嘧啶进行口腔负荷试验检测等[3,9]。

不同个体间 DPD 酶活性产生差异的原因已在基因水平上得到了部分揭示。*DPYD* 位于人染色体1q22区域，全长约950 kb，由23个外显子组成，编码序列长度约为3 kb[10]。目前已经报道了40余种不同的 *DPYD* 单核苷酸替换、缺失突变或由于剪切子位点突变而导致的外显子缺失，这些突变大部分都不会导致 DPD 酶活性的改变[11]。最早发现的与 DPD 酶活性相关的 *DPYD* 突变为 *DPYD**2A (IVS14+G1>A)，它是最常见的突变之一。该突变位于 *DPYD* 第14号内含子和外显子结合处的恒定剪切位点，导致 DPD mRNA 缺失165个碱基，使其编码的581~635位含55个氨基酸的片段丢失[12]。*DPYD**2A 在西欧人群中突变频率较高，主要在高嘧啶尿患者及严重的5-Fu 不良反应的个体中发现，约在40%~50%的 DPD 酶活性缺陷的人群中存在[11,13]。但是在亚洲人群，如日本、中国台湾、中国北方汉族人群及中国重庆地区人群的研究中均未发现该类型的突变[14]。中国北方人群的研究发现 *DPYD**5(外显子13, A1627G)和 *DPYD**9(外显子2， T85C)的突变频率较高，分别为30.28%和11.25%[15]。中国另一针对胃癌和结肠癌患者 *DPYD* 基因多态性与5-Fu 代谢及化疗后毒副反应关系的研究同样仅发现 *DPYD**5和 *DPYD**9突变，研究结果显示这两种突变个体发生中重度5-Fu 毒性反应的概率与野生型相比存在统计学差异，提示这两种突变可能导致 DPD 酶活性缺失而产生5-Fu 毒性反应，但这两种突变的纯合及杂合个体与5-Fu 代谢的量效关系尚待进一步研究[16]。另外，表观遗传学的研究指出 DPD 活性降低也有可能与 *DPYD* 启动子区域的高度甲基化相关[17]。由于目前报道的该基因多态性多为西方人群，中国人群研究数据甚少，而该基因多态性具有显著的种族和地域性的差异，因此进一步深入开展针对中国人群的 *DPYD* 基因多态性及其与 DPD 酶活性关系的研究具有重要的价值和意义。通过明确 DPD 基因型及表型与 DPD 酶活性的关系，在患者中筛选相关的 DPD 基因型和表型，将有助于确定5-Fu 类药物的个体化治疗方案。

1.2 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor，EGFR)与易瑞沙、特罗凯在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer，NSCLC)中的疗效

NSCLC患者长期生存率不高，主要原因之一在于目前尚未明确影响该类肿瘤药物疗效的分子，在药物的治疗过程中存在显著的个体差异。在过去的10年里，NSCLC的疗效预测因子的研究取得了极大的发展，包括一些关键的致癌基因的突变(如K-Ras和c-myc等)以及一些抑癌基因的缺失(如TP53、p161NK4及Rb等)[18]。今后NSCLC药物治疗的挑战在于探索疗效及预后的预测因子，通过对一些相关因子基因状态的检测来预测NSCLC患者对各类药物的敏感性，包括药物疗效及其毒副作用的个体差异，为个体化用药提供依据。

EGFR 家族包括 EGFR、HER2、HER3 和 HER4。EGFR 又名 HER1，属于酪氨酸激酶生长因子受体家族，是一种糖蛋白的跨膜受体，在调节细胞生长、分化和存活上有重要的作用[19]。在结合了特异性配

体，如 EGF 或 TGF-α 等之后，相应酪氨酸激酶通过自身磷酸化作用激活受体，进而激发细胞内的信号转导反应使 DNA 合成、细胞生长、分化、存活[20]。EGFR 在非小细胞肺癌、结直肠癌、肾癌、乳腺癌、胰腺癌、头颈鳞癌和脑胶质母细胞癌等肿瘤中都有不同程度的表达[5]。EGFR 的过度表达常与预后差、转移快、生存时间短等相关。EGFR 酪氨酸激酶的活性可以通过药物选择性地从细胞膜内抑制或者被单克隆抗体从细胞外的配体结合位点竞争性地阻断，通过阻断 EGFR 使肿瘤停止生长[19]。这类 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)的代表药物有易瑞沙、西妥昔单抗、特罗凯等等，目前该类药物在临床上的应用越来越广泛。易瑞沙和特罗凯在 NSCLC 的应答率约为 10%，其中女性、腺癌、无吸烟史以及东亚人群是其疗效的相关因子[20]。EGFR 特定位点的基因突变及其拷贝数增多的人群该类药物的有效应答率也相对增高。EGFR 突变主要分布在酪氨酸激酶结合区域，其中外显子 19 的缺失突变及外显子 21 中 L858R 的点突变约占所有突变的 90%，相较于 EGFR 的其他突变，这两个位点的突变提示该类患者使用易瑞沙、特罗凯疗效更好[21]。

大量研究表明，EGFR 酪氨酸激酶的基因突变和缺失是明确的对药物敏感的客观指标。因此，为避免用药的盲目性，美国 FDA 批准对拟采用易瑞沙、特罗凯等EGFR-TKI治疗的患者进行EGFR酪氨酸激酶基因突变检测。近期的研究热点主要着重于优化 EGFR 突变位点的检测，提高其对 EGFR-TKI 药物疗效预测的准确性及敏感性，最终运用于临床常规检测，为 EGFR-TKI 药物个体化用药提供帮助。

1.3 核苷酸切除修复酶1(excision repair cross complement group 1，ERCC1)与铂类药物疗效

铂类药物是临床应用最广泛的抗恶性肿瘤药物之一，它作用于DNA形成烷化物，与DNA链内、链间及蛋白质交联，阻断DNA合成和复制，抑制肿瘤生长[22]。在很多恶性肿瘤的治疗中都有显著的疗效，如肺癌、宫颈癌、头颈部肿瘤、结直肠癌及膀胱癌等。但铂类药物治疗易产生耐药性，对铂类化疗的低敏感性可能是患者本身遗传因素决定的或药物治疗后产生的，是多因素共同作用的，包括DNA修复途径的各类因子，如核切补修复(nucleotide excision repair，NER)、错配修复(mismatch repair, MMR)、双链破坏修复(double-strand break repair, DSBR)、碱基切补修复(base excision repair, BER)以及直接修复等途径中的相关因子，通过修复肿瘤细胞的DNA损伤，保护其免受化疗的伤害[23]。

铂类导致的DNA损伤主要通过NER途径修复。NER是一个高度保守的DNA修复途径，可修复改变DNA螺旋结构、干扰DNA复制及转录的DNA损伤[24]。其中*ERCC1*编码的蛋白是NER途径的关键因子。*ERCC1*与着色性干皮病基因组F(xeroderma pigmentosum complementation group F, *XPF*)编码的蛋白形成二聚体，通过切开受损DNA链的5'端，切除受损的DNA片段[25]。*ERCC1* mRNA的表达水平与铂类药物敏感性密切相关。卵巢癌[26]和结直肠癌[27]肿瘤组织的研究发现*ERCC1*转录水平与铂类药物的疗效及患者生存率呈负相关。另一个基于转移性肺癌的肿瘤样本的回顾性研究，通过免疫组化分析*ERCC1*的表达水平，发现接受铂类化疗的*ERCC1*低水平表达的患者的生存率明显高于没有接受铂类化疗的*ERCC1*低水平表达的患者及接受铂类化疗的*ERCC1*高水平表达的患者[28]。

大量研究显示*ERCC1*的表达水平与*ERCC1*基因的多态性相关。目前研究较为广泛的与铂类化合物的疗效相关的*ERCC1*突变为C118T和位于*ERCC1* 3'非翻译区的C8092A突变，*ERCC1*基因的突变可能减少了*ERCC1*基因的翻译，导致其DNA修复能力下降。对91例铂类化疗的转移性结直肠癌患者的*ERCC1* C118T的多态性研究发现，T/T基因型患者对铂类药物的敏感性显著高于C/T及C/C型的患者[29]。另有研究指出C8092A突变与肺癌[30]、脑胶质癌[31]等肿瘤的铂类治疗敏感性相关。最近国内的一项32位神经胶质瘤患者的研究显示，*ERCC1*mRNA及其蛋白的表达水平与*ERCC1*启动子的甲基化程度相关，并与临床顺铂治疗效果相关。提示*ERCC1*启动子的高度甲基化可抑制其mRNA和蛋白的表达，使顺铂治疗的敏感性提高[32]。

在大量研究证实*ERCC1*表达水平与顺铂敏感性相关的前提下，还需要建立稳定可信的检测方法，探索*ERCC1*表达水平检测阈值，才能对相关患者进行*ERCC1*表达水平的筛选，进而使其成为可用于预测临床肿瘤铂类药物治疗敏感性的分子标记物。

1.4 尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸转移酶(uridine

diphosphate glucuronosyl- transferase, UGT)1A1 与羟基喜树碱(开普拓，CPT-11)毒副作用

CPT-11 是一种喜树碱衍生物，是无活性的前体药物，代谢为活性产物 SN-38 后通过特异性抑制拓扑异构酶 I 产生抗肿瘤效应，用于治疗转移性结直肠癌、肺癌等多种实体瘤[33]。在 UGT1A1 的作用下，S-38 可灭活转化为无活性产物 S-38G，并通过胆汁排出[34]。其毒性作用在不同个体间存在显著差异，包括中性粒细胞减少、腹泻、恶心、呕吐等[35]，目前研究认为不同个体间 CPT-11 毒性反应的差异主要是 SN-38 的葡糖醛酸化水平不同所致[36]。

UGT 是由内质网装配的跨膜蛋白，具有组织特异性。可通过催化多种内外源性的可溶性脂质葡糖醛酸化，增加底物极性，有利于底物的清除。人类 UGTs 包括 UGT1 和 UGT2 两个家族。*UGT1* 基因包括 13 个亚型，分别命名为 *UGT1A1-UGT1A12*[37]。UGT1A1 是 SN-38 灭活所必需的，并参与体内胆红素的代谢，能使胆红素葡糖醛酰化[36]。个体间 UGT1A1 酶活性存在差异，酶活性的降低可表现为体质性肝功能不良性黄疸，即 Gilbert 综合征。Gilbert 综合征是一种常见的遗传性非结合胆红素血症，发病率大约在 5%左右，临床症状不明显，一般也无需特殊治疗[38]。但是 Gilbert 综合征患者在应用 CPT-11 治疗后，由于 UGT1A1 活性的下降，更易发生毒性反应[39]。

研究表明，UGT1A1 酶活性的下降与其基因的多态性有关。其中最常见的多态性是二核苷酸(TA)插入 5'启动子区的 TATAA 元件中，根据插入 TA 重复序列数量分为 3 种不同的基因型(6/6)、(6/7)和(7/7)。其中纯合子(6/6)为插入 6 个 TA 重复序列的野生型，纯合子(7/7)为插入 7 个重复序列的变异型[40]。含有$(TA)_7$TAA 序列(*UGT1A1*28*)的变异等位基因的人群，UGT1A1 基因表达显著减少，(7/7)基因型 UGT1A1 转录活性比(6/6)下降 70%[41]，因此该人群 SN-38 的灭活比率降低，在 CPT-11 治疗过程中更易发生严重的毒副反应[42]。Rouits 等的研究指出使用 CPT-11 治疗的转移性结直肠癌患者中，基因型(6/7)和(7/7)的人群发生 3-4 级中性粒细胞缺乏的毒性反应的可能性明显高于野生型[43]。一项基于使用 CPT-11 治疗的 128 个中国结直肠癌患者的回顾性研究也指出 *UGT1A1*28* 纯合子与 CPT-11 的毒副作用相关[44]。2005 年，*UGT1A1*28* 已被 FDA 批准用于预测 CPT-11 药物的毒性反应[36]。*UGT1A1*28* 纯合子主要在欧洲人群中存在(约 10%[43])，亚洲人群相对较少(中国人群约有 4%为纯合子[44])。除了 *UGT1A1*28*，最近研究发现携带 *UGT1A1*6* 和 *UGT1A1*27* 等位基因的患者发生严重毒性反应的危险性显著高于 UGT1A1 野生型的患者。*UGT1A1*6* 和 *UGT1A1*27* 位于 UGT1A1 编码区，主要在亚洲人群中存在[45]。因此，结合 *UGT1A1*6*、*UGT1A1*27*、*UGT1A1*28* 以及更多的可能与 UGT1A1 酶活相关的多态性分析，将有助于辨别 SN-38 药动学改变的患者，预测 CPT-11 治疗毒性。

1.5 胸腺酸合成酶(thymidylate synthase，TS)与 5-Fu 疗效

TS作用于细胞G1期至S期，是嘧啶核苷酸合成的限速酶，也是5-Fu类药物发挥细胞毒作用的目标酶。5-Fu通过与dUMP竞争结合TS，阻断dUMP在细胞内合成dTMP，影响肿瘤DNA的生物合成，产生抗肿瘤作用[46]。但个体间TS表达水平存在差异，影响肿瘤细胞对5-Fu类药物的敏感性。TS的过表达与高活性和5-Fu类药物治疗效果差及肿瘤治疗预后差相关[47]。其原因一方面在于TS高表达及高活性可导致TS抑制剂的失效，使5-Fu类药物抗肿瘤疗效降低；另一方面在于TS过表达及高酶活性有助于细胞增殖，具有致癌潜能[48]。

TS编码基因(*TYMS*)位于人染色体18p11.32，TS基因的表达在一定程度上受到其多态性的影响，目前已发现3种多态性可影响TS的表达[49]。第1种多态性是TS启动子增强区(*TSER*)包含的2~9个可变拷贝数的28 bp串联重复序列，多见2~3个重复序列：2R和3R。其中含有3个重复序列的等位基因比含有2个重复序列的等位基因的TS mRNA的转录和翻译水平高3~4倍[50]。第2种多态性是位于3R中第二个重复序列的第12位SNP(G>C)，阻止了与上游刺激因子复合物(USF)的结合，从而降低了转录活性，使TS表达下降[51]。第1种和第2种多态性是相关的，含有3G等位基因的基因型是TS高表达的基因型，而基因型2R/2R，3C/3C和2R/3C则是TS低表达的[50]。第3种多态性是位于3'UTR区1 494位的长度为6bp的基因缺失。这个插入/缺失突变可影响TS mRNA的稳定性，6bp缺失的mRNA(del 6bp/6-bp)的半衰期要显著低于6bp插入的野生型mRNA(ins 6bp/6+bp)

的半衰期[52]。2R、3C和6-等位基因是与TS低表达相关的，更易获得理想的5-Fu类药物的抗肿瘤疗效；而高TS水平的个体肿瘤进展更快、预后较差[47]。TS基因多态性同样存在种族之间的差异，如2R/2R基因型频率在中国、日本、韩国人群中约为10%，西方人群中则约为20%；3G基因型中国和日本人群中高于60%，西方人群则约为50%；6-bp在亚洲人群中最为常见，而欧洲人群中则6+bp更占优势[49]。Amatori等的研究指出基因型为3G/3G的结直肠癌患者使用5-Fu疗效显著低于3R/2R和2R/2R基因型的患者[53]。Dotor E等的研究则发现携带6-等位基因的结直肠肿瘤患者5-Fu辅助治疗的预后较6+/6+更好[54]。但在*TSER*基因多态性与肿瘤预后及5-Fu疗效的研究中，存在着不同的结论，如Soong等报道结直肠肿瘤患者中低表达的TS与5-Fu治疗组的疗效无关[55]。不同的结论可能是由于各个研究方法之间的差异导致的，如肿瘤组织与正常组织基因分型的差异，肿瘤组织中杂合缺失的情况等都需要进一步考虑，而5-Fu类药物治疗剂量及疗程的差异，肿瘤分期的不同等也有可能导致研究结果的差异[56]。

*TYMS*基因调控是一个复杂的过程，除了目前已经发现的多态性位点，还可能存在着其他多态性影响5-Fu药物的疗效。因此还需要通过进一步深入的研究全面揭示*TYMS*不同基因分型在临床肿瘤治疗中的不同反应，进而将其运用于临床，筛选出最有可能在5-Fu类药物治疗中获益的肿瘤患者。

2 结语

目前，仅有少数抗肿瘤药物作用相关基因已被揭示，此外，在大部分其他抗肿瘤药物的治疗中尚未得出药物代谢酶、药物运输因子等的基因多态性与药效学、药动学之间的明确关系。下一步临床肿瘤药物相关基因的研究方向在于设计前瞻性实验，根据研究的基因型将患者分组，选择特定的治疗方法，比较不同基因型患者之间药物疗效及毒副作用的差异[57]，将基因的多态性和药物效应的个体差异紧密联系，将基因学的研究成果应用于合理用药，通过药物基因组学的技术和方法提高药物的有效性和安全性，减少不良反应，改善公众健康，最终实现个体化、可预测和可预防的医疗。

REFERENCES

[1] ZOU Z Y, WEI J, LIU B R. Tailored chemotherapy for gastrointestinal cancer [J]. J Modern Oncol (现代肿瘤医学), 2008, 16 (1): 127-130.

[2] DANESI R, DI PAOLO A, BOCCI G, et al. Pharmacogenetics in oncology [J]. Eur J Cancer Sup, 2008, 6(14): 74-78.

[3] YEN J L, MCLEOD H L. Should DPD analysis be required prior to prescribing fluoropyrimidines? [J]. Eur J Cancer, 2007, 43 (6): 1011-1016.

[4] CANCER M-AGI. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factor [J]. J Clin Oncol, 1998, 16 (11): 3537-3541.

[5] HEGGIE G D, SOMMADOSSI J P, CROSS D S, et al. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine and bile [J]. Cancer Res, 1987, 47(8): 2203-2206.

[6] LEE A, EZZELDIN H, FOURIE J, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: impact of pharmacogenetics on 5-fluorouracil therapy [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2004, 2 (8): 527-532.

[7] SCHMOLL H J, CARTWRIGHT T, TABERNERO J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer:a planned safety analysis in 1864 patients [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(1): 102-109.

[8] ETIENNE M C, LAGRANGE J L, DASSONVILLE O, et al. Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer patients [J]. J Clin Oncol, 1994, 12 (11): 2248-2253.

[9] VAN KUILENBURG A B, MARING J G, SCHALHORN A, et al. Pharmacokinetics of 5-fluorouracil in patients heterozygous for the IVS14+1G>A mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene [J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2008, 27(6): 692-698.

[10] TAKAI S, FERNANDEZ-SALGUERO P, KIMURA S, et al. Assignment of the human dihydropyrimidine dehydrogenase geng (*DPYD*) to chromosome region 1p22 by fluorescence in situ hybridization[J]. Genomics, 1994, 24(3): 613-614.

[11] VAN KUILENBURG AB, MEINSMA R, ZOETEKOUW L, et al. Increased risk of grade IV neutropenia after administration of 5-flourouracil due to a dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: high prevalence of the IVS14+1G>A mutation [J]. Int J Cancer, 2002, 101(3): 253-258.

[12] VREKEN P, VAN KUILENBURG A B, MEINSMA R, et al. A point mutation in an invariant splice donor site leads to exon skipping in two unrelated Dutch patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency [J]. J Inherit Metab Dis, 1996, 19(5): 645-654.

[13] SAIF M W, EZZELDIN H, VANCE K, et al. *DPYD**2A mutation: The most common mutation associated with DPD deficiency [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2007, 60(4): 503-507.

[14] HUANG H L, DENG S L, CHEN W, et al. Gene polymorphism of 5-Fluoropyrimidine-related enzymes in cancer patients[J]. Chongqing Med J(重庆医学), 2009, 38(14): 1705-1709.

[15] WEN S Y, WANG X Y, ZHANG M L, et al. Frequency detection of the known *DPYD* alleles in the studied subjects using oligonucleotide microarray [J]. Prog Biochem Biophys(生物化学与生物物理进展), 2004, 31(11): 1031-1037.

[16] ZHANG H, LI Y M, YU C H, et al. The association between *DPYD* gene polymorphism and chemotherapeutic toxicity of 5-FU gastric carcinoma and colonic carcinoma [J]. Chin J

Intern Med(中华内科杂志), 2007, 46(2): 103-106.
[17] EZZELDIN H H, LEE A M, MATTISON L K, et al. Methylation of the *DPYD* promoter: an alternative mechanism for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in cancer patients [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(24 Pt 1): 8699-8705.
[18] DANESI R, PASQUALETTI G, GIOVANNETTI E, et al. Pharmacogenomics in non-small-cell lung cancer chemotherapy [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2009, 61(5): 408-417.
[19] GAZDAR A F. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell-lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors [J]. Oncogene, 2009, 28(Suppl 1): S24-S31.
[20] METRO G, FINOCCHIARO G, TOSCHI L, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) targeted therapies in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Rev Recent Clin Trials, 2006, 1(1): 1-13.
[21] SOS M L, MICHEL K, ZANDER T, et al. Predicting drug susceptibility of non-small cell lung cancers based on genetic lesions [J]. J Clin Invest, 2009, 119 (6): 1727-1740.
[22] VAN DE VAART P J, VAN DER VANGE N, ZOETMULDER F A, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines [J]. Eur J Cancer, 1998, 34 (1): 148-154.
[23] MARTIN L P, HAMILTON T C, SCHILDER R J. Platinum resistance: the role of DNA repair pathways [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14 (5): 1291-1295.
[24] HILL B T, SCANLON K J, HANSSON J, et al. Deficient repair of cisplatin-DNA adducts identified in human testicular teratoma cell lines established from tumors from untreated patients [J]. Eur J Cancer, 1994, 30A(6): 832-837.
[25] PARKA D J, LENZA H J. Determinants of chemosensitivity in gastric cancer [J]. Curt Opin Pharmacol, 2006, 6(4): 337-344.
[26] SMITH S, SU D, RIGAULT DE LA LONGRAIS I A, et al. *ERCC1* genotype and phenotype in epithelial ovarian cancer identify patients likely to benefit from paclitaxel treatment in addition to platinum-based therapy [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(33): 5172-5179.
[27] MARTINEZ-BALIBREA E, ABAD A, ARANDA E, et al. Pharmacogenetic approach for capecitabine or 5-fluorouracil selection to be combined with oxaliplatin as first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer [J]. Eur J Cancer, 2008, 44(9): 1229-1237.
[28] OLAUSSEN K A, DUNANT A, FOURET P, et al. DNA repair by *ERCC1* in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy [J]. N Engl J Med, 2006, 355(10): 983-991.
[29] VIQUIER J, BOIGE V, MIGUEL C, et al. *ERCC1* codon 118 polymorphism is a predictive factor for the tumor response to oxaliplatin/5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer [J]. Clin Cancer Res, 2005, l1 (17): 6212-6217.
[30] ZHOU W, GURUBHAGAVATULA S, LIU G, et al. Excision repair cross-complementation group 1 polymorphism predicts overall survival in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10 (15): 4939-4943.
[31] CHEN H, SHAO C, SHI H, et al. Single nucleotide polymorphisms and expression of *ERCC*1 and *ERCC*2 vis-à-vis chemotherapy drug cytotoxicity in human glioma [J]. J Neurooncol, 2007, 82(3): 257-262.
[32] CHEN H Y, SHAO C J, CHEN F R, et al. Role of *ERCC1* promoter hypermethylation in drug resistance to cisplatin in human gliomas [J]. Int J Cancer, 2009, PMID: 19626585.
[33] FOLPRECHT G, KÖHNE C H. The role of new agents in the treatment of colorectal cancer [J]. Oncology, 2004, 66(1): 1-17.
[34] KAWATO Y, AONUMA M, HIROTA Y, et al. Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11[J]. Cancer Res, 1991, 51(16): 4187-4191.
[35] VANHOEFER U, HARSTRICK A, ACHTERRATH W, et al. Irinotecan in the treatment of colorectal cancer: clinical overview [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(5): 1501-1518.
[36] SCHULZ C, HEINEMANN V, SCHALHORN A, et al. UGT1A1 gene polymorphism Impact on toxicity and efficacy of irinotecan-based regimens in metastatic colorecatal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15 (40): 5058-5066.
[37] SCHULZ C, BOECK S, HEINEMANN V, et al. UGT1A1 genotyping:a predictor of irinotecan-associated side effects and drug efficacy? [J]. AntiCancer Drugs, 2009, 20(10): 867-879.
[38] BOSMA P J. Inherited disorders of bilirubin metabolism [J]. J Hepatol, 2003, 38(1): 107-117.
[39] DEEKEN J F, SLACK R, MARSHALL J L. Irinotecan and uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 pharmacogenetics: to test or not to test, that is the question [J]. Cancer, 2008, 113 (7): 1502-1510.
[40] BEUTLER E, GELBART T, DEMINA A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1(UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(14): 8170-8174.
[41] IYER L, DAS S, JANISCH L, et al. UGT1A1*28 polymorphism as a determinant of irinotecan dispositio and toxicity [J]. Pharmacogenomics J, 2002, 2(1): 43-47.
[42] ANDO Y, SAKA H, ANDO M, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis [J]. Cancer Res, 2000, 60(24): 6921-6926.
[43] ROUITS E, BOISDRON-CELLE M, DUMONT A, et al. Relevance of different UGT1A1 polymorphhisms in irinotecan-induced toxicity:a molecular and clinical study of 75 patients [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(15): 5151-5159.
[44] LIU C Y, CHEN P M, CHIOU T J, et al. UGT1A1*28 polymorphism predicts irinotecan-induced severe toxicities without affecting treatment outcome and survival in patients with metastatic colorectal carcinoma [J]. Cancer, 2008, 112(9): 1932-1940.
[45] ANDO Y, FUJITA K, SASAKI Y, et al. UGT1A1*6 and UGT1A1*27 for individualized irinotecan chemotherapy [J]. Curr Opin Mol Ther, 2007, 9(3): 258-262.
[46] VAN TRIEST B, PETERS G J. Thymidylate synthase: a target for combination therapy and determinant of chemotherapeutic response in colorectal cancer[J]. Oncology, 1999, 57(3): 179-194.
[47] POPAT S, MATAKIDOU A, HOULSTON R S. Thymidylate-synthase expression and prognosis in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(3): 529-536.
[48] CHEN M, RAHMAN L, VOELLER D, et al. Transgenic expression of human thymidylate synthase accelerates the development of hyperplasia and tumor in the endocrine pancreas [J]. Oncogene, 2007, 26(33): 4817-4824.

[49] FERNÁNDEZ-CONTRERAS M E, SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ J J, et al. Combination of polymorphisms within 5' and 3' untranslated regions of thymidylate synthase gene modulates survival in 5 fluorouracil-treated colorectal cancer patients [J]. Int J Oncol, 2009, 34(1): 219-229.

[50] KAWAKAMI K, SALONGA D, PARK J M, et al. Different length of a polymorphic repeat sequence in the thymidylate synthase gene affect translational efficiency but not its gene expression [J]. Clin Cancer Res, 2001, 7 (12): 4096-4101.

[51] MANDOLA M V, STOEHLMACHER J, MULLER W S, et al. A novel single nucleotide polymorphism within the 5' tandem repeat polymorphism of the thymidylate synthase gene abolishes USF-1 binding and alters transcriptional activity [J]. Cancer Res, 2003, 63(11): 2898-2904.

[52] PULLMANN R J R, ABDELMOHSEN K, LAL A, et al. Differential stability of thymidylate synthase 3'-untranslated region polymorphic variants regulated by AUF1 [J]. J Biol Chem, 2006, 281(33): 23456-23463.

[53] AMATORI F, DI PAOLO A, DEL TACCA M, et al. Thymidylate synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidine phosphorylase expression in colorectal cancer and normal mucosa in patients [J]. Pharmacogenet Genomics, 2006, 16(11): 809-816.

[54] DOCTOR E, CUATRECASES M, MARTINEZ-INIESTA M, et al. Tumor thymidylate synthase 1494del6 genotype as a prognostic factor in colorectal cancer patients receiving fluorouracil-based adjuvant treatment [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(10): 1603-1611.

[55] SOONG R, SHAH N, SALTO-TELLEZ M, et al. Prognostic significance of thymidylate synthase, dihydropyridine dehydrogenase and thymidine phosphorylase protein expression in colorectal cancer patients treated with or without 5-fluorouracil-based chemotherapy [J]. Ann Oncol, 2008, 19(5): 915-919.

[56] GUSELLA M, PADRINI R. G>C SNP of thymidylate synthase with respect to colorectal cancer [J]. Pharmacogenomics, 2007, 8(8): 985-996.

[57] SAWYERS C L. The cancer biomarker problem [J]. Nature, 2008, 452(7187): 548-552.

收稿日期：2009-11-25