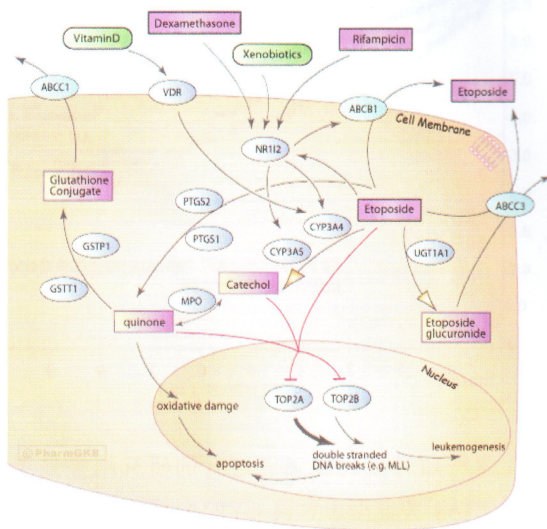


CYP3A5 基因——相关化疗药物：他克莫司、环磷酰胺

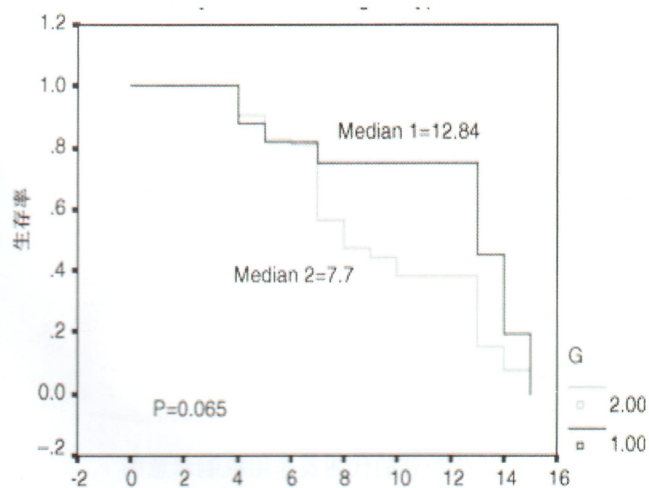
CYP450（细胞色素 P450，cytochromeP450）为一类亚铁血红素—硫醇盐蛋白的超家族，它参与内源性物质和包括药物、环境化合物在内的外源性物质的代谢。CYP 是一类主要存在于肝脏、肠道中的单加氧酶，催化多种内、外源物质的(包括大多数临床药物)代谢，并增强异源物质的水溶性，使其更易排出体外。

CYP3A 是细胞色素 P450 的亚家族，主要存在于肝脏和小肠，约占肝脏 CYP 总量的 30%，为肝脏和体内含量最为丰富的代谢酶。在已知 CYP 参与代谢的药物中，约有 50% 是 CYP3A 介导的，包括降血脂药、激素类药、免疫抑制剂(他克莫司、环孢素、环磷酰胺)等；此外，CYP3A 还参与一些内源性物质的代谢和前致癌物质的激活。CYP3A 主要包括 4 个成员：CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7、CYP3A43。

CYP3A5 的表达呈多态性分布，对药物代谢及其个体差异有重要的影响。CYP3A5 催化药物的代谢和胆固醇、类固醇及其他脂类的合成。以强效免疫抑制剂他克莫司为例（临床口服主要用于预防和治疗器官移植后的排异反应），CYP3A5 基因多态性影响 CYP3A5 酶的表达，导致个体差异大，使服用相同剂量的他克莫司的血药浓度不同。研究表明，位于 CYP3A5 基因第 3 内含子的 A6986G，可引起个体间 CYP3A5 表达差异，GG 型的个体(CYP3A5*3 / *3)是最常见的突变型，可导致 CYP3A5 蛋白质的剪接缺陷，从而失去蛋白功能。这种基因型的个体，因代谢酶的缺失，服用相同剂量的他克莫司时，血药浓度高于 AA 型(CYP3A5*1 / *1)或 GA 型(CYP3A5*1 / *3)。CYP3A5*3 基因型患者对咪唑安定、依托泊苷的清除率比较低，因此对 CYP3A5 野生型患者应注意适当加大药剂量并注意副作用的发生；同时，CYP3A5 基因型会影响他克莫司(FK506)血药浓度，对含 CYP3A5*3 等位基因的患者在应用他克莫司时应较常规减少用药剂量并注意副作用的发生。



依托泊苷代谢和转化途径示意图



如图一项 CYP3A5 的基因多态性的研究结果显示：CYP3A5 基因多态性影响 CYP3A5 酶的表达量。CYP3A5*1 / *3 突变型患者较 CYP3A5 野生型患者酶表达量低，生存率降低。

参考文献

1. Mugusi S, Ngaimisi E, Janabi M, et al. PLoS One. 2012;7(7):e40180.
2. Coto E., et al. Biochem Biophys Res Commun, 2010.
3. A.Sparreboom, et al. Journal of Clinical Oncology, 2005.