

乳腺癌患者 CYP2D6 基因多态性与三苯氧胺疗效的相关性

胡 芳, 付江萍, 吴海波, 方向东*
(达州市中心医院, 四川 达州 635000)

[摘 要] 目的: 探讨乳腺癌患者 CYP2D6 基因多态性与内分泌治疗药物三苯氧胺(TAM)疗效的相关性。方法: 行 TAM 内分泌治疗的 153 例乳腺癌患者, 采用 PCR 法检测其 CYP2D6 基因多态性位点基因型, 分析患者基因型与临床病理参数、血清 TAM 及 4-OH-TAM 浓度、不良反应、3 年及 5 年无病生存率、肿瘤复发及患者死亡率的相关性; 采用 Logistic 多元回归分析乳腺癌患者 TAM 内分泌治疗临床效果的影响因素。结果: 153 例乳腺癌患者中基因型为 Wt/Wt、Wt/*10、*10/*10, 分别有 69 例、61 例、23 例, 占 45.10%、39.87%、15.03%; Wt/Wt、Wt/*10、*10/*10 三种基因型乳腺癌患者年龄、肿瘤直径、组织类型、TNM 分期以及腋窝淋巴结转移的差异均无统计学意义($P>0.05$), Wt/Wt 及 Wt/*10 基因型患者 TAM、4-OH-TAM 血清浓度明显高于 *10/*10 基因型患者, 差异具有统计学意义($P<0.05$); CYP2D6 基因 Wt/Wt 基因型乳腺癌患者中无不良反应者所占比例明显低于 Wt/*10、*10/*10 基因型患者($P<0.05$), Wt/Wt 及 Wt/*10 基因型乳腺癌患者复发率及死亡率明显低于 *10/*10 基因型患者($P<0.05$), 3 年、5 年无病生存患者比例高于 *10/*10 基因型患者比例($P<0.05$); Logistic 回归分析结果显示, 乳腺癌患者采用 TAM 进行内分泌治疗的效果与年龄、肿瘤大小、腋窝淋巴结转移、CYP2D6 基因型及 TNM 分期相关($P<0.05$)。结论: CYP2D6 基因 *10/*10 基因型患者接受 TAM 治疗后体内血药浓度较低、复发率及死亡率较高, 该基因型可作为预测乳腺癌患者行三苯氧胺治疗预后的独立危险因素。

[关键词] 乳腺肿瘤; 癌; 三苯氧胺; 细胞色素 P450; 基因; 多态性, 单核苷酸

[中图分类号] R737.9 [文献标识码] A [文章编号] 1000-2707(2018)08-0943-06

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.08.016

Study on the Correlation between CYP2D6 Gene Polymorphism and Endocrine Therapy with Tamoxifen on Breast Cancer Patients

HU Fang, FU Jiangping, WU Haibo, FANG Xiangdong
(Dazhou Central Hospital, Dazhou 635000, Sichuan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the correlation between CYP2D6 gene polymorphism and endocrine therapy with tamoxifen (TAM) on breast cancer patients. Methods: 153 cases of breast cancer patients who were treated with TAM endocrine therapy were selected as the research object, and the CYP2D6 gene polymorphism were detected by PCR. To research the correlation between genotype and clinical pathological parameters, serum TAM, 4-OH-TAM concentration, adverse reaction, 3 years and 5 years disease-free survival rate, carcinoma recurrence rate and mortality rate of patients; multi-variate Logistic regression analysis was adopted to analyze the influencing factors of endocrine therapy clinical efficacy in patients with breast cancer. Results: The genotype ratios of Wt/Wt, Wt/*10 and *10/*10 of objects were 45.10% (69), 39.87% (61) and 15.03% (23) respectively. There were no significant differences in the clinicopathological parameters of the three genotypes of Wt/Wt, Wt/*10 and *10/*10 in terms of age, carcinoma diameter, lesion type, TNM staging and axillary

* 通信作者 E-mail: hufang1@126.com
网络出版时间: 2018-08-21 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20180821.0759.012.html>

lymph node metastasis ($P > 0.05$). The serum concentrations of TAM and 4-OH-TAM in patients with Wt/Wt and Wt/*10 genotypes were obviously higher than those of *10/*10 genotype ($P < 0.05$). The proportion of no adverse reaction in Wt/Wt genotype was obviously lower than that of Wt/*10 and *10/*10 genotype ($P < 0.05$). The recurrence rate and mortality rate of Wt/Wt and Wt/*10 genotype patients were obviously lower than that of *10/*10 genotype ($P < 0.05$). There was no significant correlation between Wt/Wt and Wt/*10 genotype in 3 and 5 years' disease-free survival rate ($P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the effect of endocrine therapy by TAM in breast cancer patients was significantly related to age, tumor size, axillary lymph node metastasis, CYP2D6 genotype and TNM stage ($P < 0.05$). **Conclusion:** CYP2D6 gene *10/*10 genotype patients after TAM treatment illustrated low blood concentration, high recurrence rate and mortality rate, the genotype could be used as independent predictors of breast cancer patients with tamoxifen treatment and prognosis.

[**Key words**] breast neoplasm; carcinoma; tamoxifen; cytochrome P450; gene; polymorphism, single nucleotide

内分泌综合疗法是乳腺癌患者的主要治疗方法之一,尤其适用于雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性患者,可有效降低复发率,延长无病生存期^[1-2]。三苯氧胺(tamoxifen, TAM)又名他莫昔芬,是较为常见的一种人工合成的非胆固醇类抗雌激素药物,在乳腺癌患者的内分泌治疗中广泛应用^[3]。研究证实,TAM可有效提高ER阳性乳腺癌患者的总生存率、延长无病生存时间^[4-6]。但是,在应用TAM进行内分泌治疗时,患者的预后往往表现出较大的差异性,据统计,约有50%的ER阳性乳腺癌患者采用TAM治疗后效果不佳,引起肿瘤进展^[7-8]。TAM属于较弱的抗雌激素活性类前体药物,CYP2D6酶需要对进入体内的TAM进行代谢使其转化为4-羟基他莫昔芬(4-OH-TAM),从而发挥较强的抗雌激素活性^[9],提示CYP2D6酶的异常可能会对TAM的疗效产生严重影响,目前已报道的CYP2D6基因突变位点将近100种,其中部分多态性位点发生突变会对CYP2D6酶活性产生影响,最终导致不同个体对TAM反应的差异性^[10]。CYP2D6基因多态性位点*10等位基因在亚洲人群中最为常见,为此本研究选取该位点对乳腺癌患者CYP2D6基因多态性与内分泌治疗药物三苯氧胺疗效的相关性进行研究,以为临床诊疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年2月~2013年2月行TAM内分

泌治疗的153例乳腺癌患者为研究对象,其中年龄<58岁75例、≥58岁78例,肿瘤直径<2 cm 69例、≥2 cm 84例,导管癌117例、小叶癌36例,TNM分期I期27例、II期74例、III期52例,无腋窝淋巴结转移26例、有腋窝淋巴结转移127例。入组标准:符合诊断标准^[11]的原发性乳腺癌女性患者,行乳腺癌根治术且术后进行统一放疗辅以TAM综合治疗、免疫组织化学染色显示ER阳性患者,TNM分期为I~III期患者,临床资料完整。排除标准:局部复发及远处转移者,服用过精神类药物或其他影响TAM代谢的药物者,血压、血尿常规、心电图异常者,合并其他恶性肿瘤患者,或肝肾功能异常者。

1.2 研究方法

1.2.1 样本采集及DNA提取 于术后第2天清晨,采集全部受试者空腹静脉血3 mL,置于EDTA抗凝管中,采用高速冷冻离心机(德国, Sigma) 3 000 r/min离心10 min,分离血浆;采用DNA试剂盒(德国, Sigma)提取样本DNA,操作步骤严格按照说明书,将提取后的DNA样本保存于-80℃冰箱中备用。

1.2.2 CYP2D6基因型测定 PCR法测定CYP2D6基因型,通过NCBI GenBank数据库查找CYP2D6基因的DNA序列,采用prime5软件设计扩增引物序列。CYP2D6基因正向引物序列5'-CCATTTGGTAGTGAGGCAGGTAT-3',反向引物序列5'-CACCATCCATGTTTGCTTCTGGT-3';引物合成由上海生工生物工程股份有限公司进行。20 μL PCR反应体系:10×PCR缓冲液2 μL、样本DNA

2 μL 、dNTP(浓度 2.5 mmol/L)1 μL 、TaqDNA 聚合酶(浓度 10 U/ μL)0.5 μL 、正向引物(10 $\mu\text{mol/L}$)1.0 μL 、反向引物(10 $\mu\text{mol/L}$)1.0 μL 、ddH₂O 补足至 20 μL 。PCR 扩增反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 15 min、预变性,95 $^{\circ}\text{C}$ 45 s、变性,60 $^{\circ}\text{C}$ 30 s、退火,72 $^{\circ}\text{C}$ 15 s、延伸,循环 40 次;72 $^{\circ}\text{C}$ 、10 min、4 $^{\circ}\text{C}$ 条件保温。取 PCR 产物 10 μL ,向其中加入 HphI 限制性内切酶,于 37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下反应 1 h;取 PCR 产物 5 μL ,100 V 电压条件下琼脂糖凝胶(2.5%)电泳,约 30 min 后在紫外灯下进行结果鉴定。

1.2.3 高效液相-质谱法测定 TAM、4-OH-TAM 血药浓度 色谱条件如下:液相色谱柱 CAPCELL-PAKC18MG、保护柱 C18(4.0 mm \times 3.0 mm,5 μm)、分析柱(100 mm \times 2.0 mm,5 μm),柱温为 20 $^{\circ}\text{C}$;流动相 A、B 分别为 0.02% 甲酸水溶液及 0.02% 甲酸甲醇溶液,梯度洗脱;0 min 时、A:B=60:40,1~4 min 时、A:B=5:95,5~15 min 时、A:B=60:40;流速为 0.2 mL/min。质谱采用电喷雾离子源,正离子检测;温度为 295 $^{\circ}\text{C}$,喷射电压与毛细管电压分别为 5.0 kV 及 12 V;采用反应离子监测(SRM)方式对二级离子进行检测。离子通道条件:TAM、4-OHTAM 分别为(372.3 \rightarrow 327.1, 249.0)、(388.3 \rightarrow 343.1, 223.0),内标心得安为(260.2 \rightarrow 183.0)。测定步骤如下:向 200 μL 血清样本中加入 10 μL 内标混匀,向混合物中加入提取液(正己烷:异丙醇=95:5)1 mL,采用涡旋震荡器振荡 5 min,15 000 r/min 离心 3 min;吸取 700 μL 上层有机相置于新的 EP 管(规格 2 mL)中,37 $^{\circ}\text{C}$ 温度下烘干;采用 100 μL 复溶液(0.01% 甲酸水:0.01% 甲酸甲醇=50:50)进行重组,采用涡旋震荡器振荡 5 min,15 000 r/min 离心 3 min,转移 10 μL 至自动进样管进行分析。

1.3 观察指标

测定乳腺癌患者 CYP2D6 基因多态性位点基因型分布情况。比较不同基因型乳腺癌患者年龄、肿瘤直径、组织类型、TNM 分期以及腋窝淋巴结转移情况等临床病理参数是否存在差异,测定 CYP2D6 基因不同基因型乳腺癌患者 TAM 及 4-OH-TAM 的血清浓度;通过电话或上门随访等方式,记录 CYP2D6 基因不同基因型患者在 TAM 内分泌治疗后的不良反应、3 年及 5 年的无病生存期、肿瘤复发及患者死亡情况(随访截止日期为 2017 年 12 月 31 日),分析 CYP2D6 基因多态性位点基因型与这些指标的相关性。采用 Logistic 多元

回归分析影响乳腺癌患者内分泌治疗临床效果的因素。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件(美国 IBM 公司)处理数据,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析或者重复测量的方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料采用百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 多元回归分析影响乳腺癌患者内分泌治疗临床效果的因素。 $P<0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌患者 CYP2D6 基因型

乳腺癌患者 CYP2D6 基因型检测结果显示,153 例乳腺癌患者中基因型为 Wt/Wt、Wt/*10、*10/*10 者分别有 69 例、61 例、23 例,分别占 45.10%、39.87%、15.03%。

2.2 CYP2D6 基因型与临床病理参数的关系

结果显示,乳腺癌患者 CYP2D6 基因 Wt/Wt、Wt/*10、*10/*10 基因型与患者年龄、肿瘤直径、组织类型、TNM 分期以及腋窝淋巴结转移情况无关,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.3 不同 CYP2D6 基因型乳腺癌患者血清 TAM 及 4-OH-TAM 水平

Wt/Wt 基因型及 Wt/*10 基因型乳腺癌患者的 TAM 血清浓度明显高于 *10/*10 基因型患者,差异具有统计学意义($P<0.05$);Wt/Wt 基因型乳腺癌患者 TAM 血清浓度高于 Wt/*10 基因型患者,但二者间差异无统计学意义($P>0.05$);Wt/Wt 基因型及 Wt/*10 基因型乳腺癌患者 4-OH-TAM 血清浓度明显高于 *10/*10 基因型患者,Wt/Wt 基因型乳腺癌患者明显高于 Wt/*10 基因型患者,2 者间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.4 不同 CYP2D6 基因型乳腺癌患者的 TAM 不良反应

CYP2D6 基因 Wt/Wt 基因型乳腺癌患者中无不良反应者所占比例明显低于 Wt/*10、*10/*10 两种基因型患者,差异具有统计学意义($P<0.05$);Wt/*10 中无不良反应者所占比例明显低于 *10/*10 基因型患者,但二者间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 1 CYP2D6 基因多态性位点基因型与临床病理参数的关系($n=153$)

Tab. 1 Correlation between gene polymorphism genotype of CYP2D6 and clinical pathological parameters						
项目	n	CYP2D6 基因多态性位点基因型($n, \%$)			χ^2	P
		Wt/Wt	Wt/* 10	* 10/* 10		
年龄					0.402	>0.05
<58 岁	75	33(44.00)	29(38.67)	13(17.33)		
≥58 岁	78	36(46.15)	32(41.03)	10(12.82)		
肿瘤直径					1.426	>0.05
<2 cm	69	27(39.13)	33(47.83)	9(13.04)		
≥2 cm	84	42(50.00)	28(33.33)	14(16.67)		
组织类型					1.722	>0.05
导管癌	117	47(40.17)	52(44.44)	17(14.53)		
小叶癌	36	22(61.11)	9(25.00)	6(16.67)		
TNM 分期					1.043	>0.05
I 期	27	7(25.93)	16(59.26)	4(14.81)		
II 期	74	36(48.65)	28(37.84)	10(13.51)		
III 期	52	26(50.00)	17(32.69)	9(17.31)		
腋窝淋巴结转移					1.251	>0.05
无	26	9(34.62)	10(38.46)	7(26.92)		
有	127	60(47.24)	51(40.16)	16(12.60)		

表 2 不同 CYP2D6 基因型乳腺癌患者血清 TAM 及 4-OH-TAM 水平($\bar{x} \pm s, n=153$)

Tab. 2 Correlation between gene polymorphism genotype of CYP2D6 and serum concentration of TAM and 4-OH-TAM				
基因型	n	血清($\mu\text{g/L}$)		
		TAM	4-OH-TAM	
Wt/Wt	69	225.14 ± 42.18	4.71 ± 0.85	
Wt/* 10	61	219.80 ± 38.26	4.12 ± 0.77	
* 10/* 10	23	193.44 ± 38.33	2.93 ± 0.59	
F		8.687	9.335	
P		<0.05	<0.05	

表 3 不同 CYP2D6 基因型乳腺癌患者的 TAM 不良反应($n=153$)

Tab. 3 Correlation between gene polymorphism genotype of CYP2D6 and adverse reaction of TAM					
基因型	n	不良反应($n, \%$)			
		潮热	其他	无	
Wt/Wt	69	23(33.33)	30(43.48)	16(23.19)	
Wt/* 10	61	10(16.39)	15(24.59)	36(59.02)	
* 10/* 10	23	3(13.04)	5(21.74)	15(65.22)	
χ^2		7.215	5.106	4.586	
P		<0.05	<0.05	<0.05	

2.5 不同 CYP2D6 基因型乳腺癌患者的肿瘤复发率及死亡率

CYP2D6 基因 Wt/Wt 基因型及 Wt/* 10 基因型乳腺癌患者复发率明显低于 * 10/* 10 基因型患者,差异具有统计学意义($P<0.05$); Wt/Wt 基因型及 Wt/* 10 基因型乳腺癌患者死亡率明显低于 * 10/* 10 基因型患者,且差异具有统计学意义($P<0.05$); Wt/Wt 基因型 Wt/* 10 基因型乳腺癌患者治疗后复发率及死亡率差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 不同 CYP2D6 基因型乳腺癌患者的肿瘤复发率及死亡率($n=153$)

Tab. 4 Correlation between gene polymorphism genotype of CYP2D6 and carcinoma recurrence rate and mortality rate of breast cancer patients				
基因型	n	肿瘤复发($n, \%$)	死亡($n, \%$)	
Wt/Wt	69	2(2.90)	2(2.90)	
Wt/* 10	61	3(4.92)	2(3.28)	
* 10/* 10	23	6(26.09)	4(17.39)	
χ^2		7.215	4.586	
P		<0.05	<0.05	

2.6 不同 CYP2D6 基因型乳腺癌患者的无病生存期
CYP2D6 基因 Wt/Wt 与 Wt/* 10 基因型乳腺癌患者 3 年、5 年无病生存患者比例高于 * 10/*

10 基因型患者比例($P < 0.05$),见表 5。

表 5 不同 CYP2D6 基因型乳腺癌患者的无病生存期

Tab.5 Correlation between gene polymorphism genotype of CYP2D6 and disease-free survival rate of breast cancer patients

基因型	n	无病生存期(n,%)	
		3 年	5 年
Wt/Wt	69	39(56.52)	13(18.84)
Wt/*10	61	25(40.98)	7(11.48)
*10/*10	23	4(17.39)	1(4.35)
χ^2		6.960	5.319
P		<0.05	<0.05

表 6 乳腺癌患者 TAM 治疗效果影响因素的 Logistic 多元回归分析

Tab.6 Multi-Logistic regression analysis of TAM therapy treatment efficacy influencing factor of breast cancer patients

因素	回归系数(β)	标准误(SE)	Wald	P	OR(95% CI)
年龄	1.859	0.638	5.020	<0.05	6.628(3.159 ~ 10.345)
肿瘤大小	1.685	0.541	4.425	<0.05	5.202(2.368 ~ 8.414)
腋窝淋巴结转移	1.669	0.623	4.298	<0.05	5.514(2.693 ~ 9.742)
CYP2D6 基因型	1.752	0.578	4.968	<0.05	5.112(2.006 ~ 8.579)
TNM 分期	1.853	0.616	5.113	<0.05	4.628(3.021 ~ 7.113)
月经状况	0.605	0.382	1.203	>0.05	0.660(0.484 ~ 1.986)
体质量	0.517	0.371	1.087	>0.05	0.703(0.412 ~ 2.857)

采用含有 TAM 的内分泌治疗方案对 ER 阳性乳腺癌进行治疗,TAM 具有雌激素样作用,大量临床研究证实,该药物治疗 ER 阳性乳腺癌患者的临床效果较好,可有效延长患者生存期、减少疾病复发率^[12-13]。然而,在采取 TAM 治疗的 ER 阳性乳腺癌患者中,有效率仅为 50%,且在给药初始阶段有效的患者中,有部分患者在药物的使用过程中出现耐药的情况,一旦出现 TAM 耐药,会对患者的预后产生严重影响^[14]。研究表明,很多因素均可导致 TAM 耐药,例如激素受体表达水平下降,导致打破原有激素受体通路中共活化因子与共抑制因子的平衡状态,最终引起生长因子受体表达水平上升。此外,由于 TAM 是一种前体药物,其本身的抗雌激素作用不强,而体内肝脏细胞色素 P450 酶(CYP450)可将其转化为具有强抗雌激素作用的产物,从而发挥治疗效果^[15-16]。

CYP450b 是一类人体内药物代谢的主要酶,其辅基为血红蛋白,该类蛋白具有解毒的功能,能够将有毒的脂溶性物质转化成水溶性物质,进而排除体外^[17]。CYP2D6 属于 CYP450 家族成员之一,

2.7 乳腺癌患者 TAM 治疗效果影响因素的 Logistic 多元回归分析

多因素 Logistic 回归分析结果显示,乳腺癌患者采用 TAM 进行内分泌治疗的效果与年龄、肿瘤大小、腋窝淋巴结转移、CYP2D6 基因型及 TNM 分期显著相关($P < 0.05$),与月经状况以及体质量无相关性($P > 0.05$),见表 6。

3 讨论

乳腺癌是一种较为常见的恶性肿瘤,其发病与遗传、环境等因素相关。据统计,我国女性乳腺癌患者中 ER 阳性患者所占比例较高。临床中主要

虽然其比例仅为 CYP450 总量的 4%,但 CYP2D6 参与了 TAM 等多种药物的代谢。CYP2D6 可将进入体内的 TAM 经代谢转化为 4-OH-TAM,4-OH-TAM 的抗雌激素作用较强,其与 ER 的结合能力高达 TAM 的 100 倍,能够对 ER 阳性乳腺癌患者的癌细胞的增殖进行有效抑制^[18-20]。正因为如此,CYP2D6 酶的异常可通过影响 TAM 向 4-OH-TAM 的转化过程,最终影响药物疗效。目前已经报道了众多 CYP2D6 基因的多态性位点,且部分多态性位点发生基因突变可能对 CYP2D6 基因功能产生影响,从而影响到其编码的 CYP2D6 酶对 TAM 的药物代谢过程,降低体内 4-OH-TAM 浓度,影响治疗效果。在本研究中,CYP2D6 基因 Wt/Wt 及 Wt/*10 基因型患者 TAM、4-OH-TAM 血清浓度均明显高于 *10/*10 基因型患者。该结果提示我国乳腺癌患者 *10/*10 基因型可能通过影响 CYP2D6 基因功能,导致其编码的 CYP2D6 酶活性下降,从而影响到对 TAM 的代谢过程,降低血药浓度^[21-22]。

近年,针对 ER 阳性乳腺癌患者 CYP2D6 基因

多态性位点基因型与其行 TAM 内分泌治疗后临床效果的关联性分析的文章众多,但研究结论尚未完全一致,分析原因可能是由于 *CYP2D6* 基因的代谢表型分布情况存在较大的种族差异,故而影响了 TAM 治疗的临床效果^[23]。本研究结果显示,153 例乳腺癌患者中 Wt/Wt、Wt/*10、*10/*10 基因型患者年龄、肿瘤直径、组织类型、TNM 分期以及腋窝淋巴结转移情况均无显著差异;Wt/Wt 及 Wt/*10 基因型患者复发率及死亡率明显低于 *10/*10 基因型患者,3 年、5 年无病生存期显著高于 *10/*10 基因型。分析认为,该结果与不同地域人群基因差异有关。

为提高对乳腺癌的治疗效果、改善预后,乳腺癌患者术后通常需要进行辅助治疗。当前临床上针对乳腺癌患者的辅助治疗主要包括放射疗法、化学药物治疗以及内分泌治疗等。内分泌治疗在 ER 阳性乳腺癌患者中取得了较好的临床效果。本研究采用多因素 Logistic 回归分析结果显示,除了 *CYP2D6* 基因多态性位点基因型之外,乳腺癌患者采用 TAM 进行内分泌治疗的效果还与年龄、肿瘤大小、腋窝淋巴结转移以及 TNM 分期显著相关,与月经状况以及体质量无显著相关性。肿瘤大小、腋窝淋巴结转移情况以及 TNM 分期可作为乳腺癌患者行 TAM 内分泌治疗效果的独立预测指标,具体表现为患者肿瘤直径越大、腋窝淋巴结转移越多、TNM 分期越高的患者预后越差。

综上所述,*CYP2D6* 基因 *10/*10 基因型患者接受 TAM 治疗后体内血药浓度较低、复发率及死亡率较高,该基因型可作为预测乳腺癌患者行三苯氧胺治疗效果的独立影响因素。临床中在制定 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗方案前,应对该位点基因型进行检测。

4 参考文献

[1] 吴惠子,刘洁. 乳腺癌的遗传药理学研究进展:内分泌治疗与化疗[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(3):334-340.

[2] GUNALDI M, ERKISI M, AFSAR C U, et al. Evaluation of endometrial thickness and bone mineral density based on *CYP2D6* polymorphisms in Turkish breast cancer patients receiving tamoxifen treatment[J]. Pharmacology, 2014, 94(3-4):183-189.

[3] HENNIG E E, PIATKOWSKA M, KARCZMARSKI J, et al. Limited predictive value of achieving beneficial plasma

(Z)-endoxifen threshold level by *CYP2D6* genotyping in tamoxifen-treated Polish women with breast cancer[J]. BMC Cancer, 2015, 15:570.

[4] DIEUDONNE A S, LAMBRECHTS D, SMETTES D, et al. The rs1800716 variant in *CYP2D6* is associated with an increased double endometrial thickness in postmenopausal women on tamoxifen[J]. Ann Oncol, 2014, 25(1):90-95.

[5] 熊莹,张思超,朱昶宇. 中国人群 *CYP2D6* 的基因多态性与乳腺癌患者他莫昔芬及其代谢物血药浓度关系的 Meta 分析[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(5):77-80.

[6] REGAN M M, LEYLAND-JONES B, BOUZYK M, et al. *CYP2D6* genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the breast international group 1-98 trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(6):441-451.

[7] 艾司克尔·阿尤甫,阿地拉·吐尔洪,吐鲁洪·沙烈尔,等. 新疆汉族与维吾尔族乳腺癌 *CYP2D6* 和 *CYP2C19* 基因多态性差异研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(2):65-68.

[8] PHAROAH P D, ABRAHAM J, CALDAS C. *CYP2D6* genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 trial and Re: *CYP2D6* and *UGT2B7* genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients[J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(16):1263-1264.

[9] TANG K F, ZHAO Y L, DING S S, et al. Genetic polymorphisms of *CYP2D6* *10 and the effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in infertile men with idiopathic oligozoospermia[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2015, 16(3):191-197.

[10] 李晓诗,吕青,陈洁,等. 他莫昔芬的药理作用机制及其对卵巢功能的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2015, 22(11):1397-1404.

[11] 李婷,鲁伦博,卓瑶瑶,等. 扩散峰度成像联合动态对比增强 MRI 诊断乳腺良恶性病变的价值[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(6):436-441.

[12] 李璐,王明霞,赵宝华. 细胞色素 P4502D6、3A4 和 19A1 基因多态性与乳腺癌的药物治疗[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(3):311-314.

[13] OPDAM F L, DEZENTJE V O, DEN HARTIGH J, et al. The use of the ¹³C-dextromethorphan breath test for phenotyping *CYP2D6* in breast cancer patients using tamoxifen: association with *CYP2D6* genotype and serum endoxifen levels[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 71(3):593-601.

(下转第 953 页)