

5-氟尿嘧啶剂量选择研究进展

杨 贤*,葛卫红[#](南京大学医学院附属鼓楼医院,南京 210008)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)40-3838-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.40.33

摘要 目的:为5-氟尿嘧啶(FU)临床合理使用提供参考。方法:对基于体表面积(BSA)和药动学(PK)的5-FU剂量选择以及相关代谢基因多态性对其疗效和安全性的影响进行综述。结果与结论:5-FU基于BSA的剂量选择不能使大部分患者达到最优的药物暴露量;而基于PK的剂量选择,无论给药方式、疗程以及联合方案怎样变化,只需将5-FU的药-时曲线下面积水平维持在20~25 mg·h/L,就能够使患者在疗效和毒性反应之间获得最佳的平衡。

关键词 5-氟尿嘧啶;体表面积;药动学;剂量选择

5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)于1957年被首次合成成功,1962年由罗氏公司上市。该药作为临床广泛应用的抗代谢类抗肿瘤药物之一,历经五十余年的使用,目前仍不失为治疗消化道肿瘤的首选药物。5-FU治疗剂量与中毒剂量接近,其疗效和毒性反应在不同患者中常常存在巨大的个体差

异。临床治疗中,只有20%~30%的患者治疗浓度在有效范围内,40%~60%的患者治疗浓度偏低,约10%的患者治疗浓度偏高。因此,5-FU常需调整剂量给药,而该药临床剂量选择一般基于体表面积(Body surface area, BSA),往往不能使患者获得最优的治疗效果。为促进5-FU的临床合理使用,本文对

研究表明,遗传基因导致的高胰岛素血症和胰岛素抵抗是2型糖尿病发病的主要原因之一,而且遗传基因直接影响疾病的发生和药物的治疗效果,因此面对不断增加的糖尿病患者如何通过基因诊断和药物基因组学研究做到个体化用药,对于减轻社会经济负担、减少患者不良反应,提高用药安全性、有效性均很有必要。

药物代谢酶、药物受体、转运体等基因多态性对于药物的疗效均有一定影响,并且基因多态性的影响在不同种族中存在很大的差异。因此,未来的目标应该放在针对特定种族的人群得出一致的结论上,这样可以更好地指导临床用药。通过对个体的相关基因多态性的分析,可以对其易患的疾病进行预测并预见其对某一药物的应答情况,弄清基因或其改变与药物的个体差异以及耐药性的关系,可帮助医师确定适合患者个体基因型的诊疗用药物类别和药物剂量,为患者“量身定制”最佳的治疗方案,充分发挥药物的治疗效果,将不良反应降到最小。

参考文献

- [1] Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics[J]. *Science*, 1999, 286(5439):487.
- [2] Evans WE, Mcoed HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(6):538.
- [3] Tan B, Zhang YF, Chen XY, et al. The effects of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glipizide in Chinese subjects[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66(2):145.
- [4] Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM et al. Effective treat-

ment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(2):204.

- [5] Tarasova L, Kalnina I, Geldnere K, et al. Association of genetic variation in the organic cation transporters OCT1, OCT2 and multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein genes with the gastrointestinal side effects and lower BMI in metformin-treated type 2 diabetes patients[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, 22(9):659.
- [6] Shu Y, Brown C, Castro RA, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1, OCT1, on metformin pharmacokinetics[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(2):273.
- [7] Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(2):81.
- [8] 郭雅丽,赵茜,许琪,等.二甲双胍药物基因组学研究进展[J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(6):471.
- [9] Gulcher J, Stefansson K. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(13):1360.
- [10] Swen JJ, Guchelaar HJ, Baak-Pablo RF, et al. Genetic risk factors, for type 2 diabetes mellitus and response to sulfonylurea treatment[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2011, 21(8):461.
- [11] Zhang KH, Huang Q, Dai XP, et al. Effects of the peroxisome proliferator activated receptor- γ coactivator-1 α (PGC-1 α) Thr394Thr and Gly482Ser polymorphisms on rosiglitazone response in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(9):1022.

(收稿日期:2013-03-08 修回日期:2013-07-21)

* 药师。研究方向:临床药学。电话:025-83105670。E-mail: yangxian-gp4@163.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:025-83105670。E-mail:6221230@sina.com

5-FU 剂量选择的研究进展作一综述。

1 基于体表面积的剂量选择

相关研究表明,BSA 与生理功能指标如肾小球滤过率、血容量以及基础代谢率存在一定的相关性,为个体化给药提供了一定依据,故临床上常规使用 BSA 计算 5-FU 给药量。目前最常用的 BSA 计算公式,是由 Du Bois D 在 1916 年根据 9 个人的数据通过身高以及体质量推算出来的: $BSA(m^2) = weight(kg)^{0.425} \times height(cm)^{0.725} \times 0.007184^{11}$ 。

事实上,使用 BSA 调整给药剂量是否能够优化治疗效果,很多学者都存有质疑。通过对 81 例转移性结直肠癌患者的研究发现,BSA 与 5-FU 的血浆清除率缺乏相关性^[2]。Milano G 等^[3]对 380 例头颈癌患者的研究也得到了相似的结论;该研究还发现,5-FU 的血浆清除率服从正态分布,高值和低值的差异可达 100 倍。Etienne MC 等^[4]研究了连续 5 d 静脉输注 5-FU 患者的血浆清除率,发现年龄、双氢嘧啶脱氢酶活性、碱性磷酸酶水平以及输注时间等变量对其血浆清除率的影响有意义,这其中不包括 BSA。许多潜在的因素都可以使 5-FU 在个体之间的药动学(Pharmacokinetics, PK)参数产生变异,包括:性别、年龄、饮食状况、生理节律以及遗传多态性等。因此,仅仅通过计算 BSA 调整给药剂量是存在缺陷的。而使用基于 PK 的方法选择给药剂量,能够使患者获得最优化的药物暴露,最终达到提高疗效和降低毒性的目的。

2 基于 PK 的剂量选择

2.1 药-时曲线下面积(AUC)与生理效应的相关性

5-FU 的 PK 参数在不同患者之间存在巨大的个体差异,但很多文献已经证实,给药后总的药物暴露量,即 AUC,与生理效应之间存在明确的相关性。有文献报道,应用 5-FU 后的 AUC 与患者缓解率、无进展生存期、总生存期相关^[5]。而腹泻、骨髓抑制以及手足综合征等不良反应的发生与 AUC 的关系也有报道^[6]。对于静脉给药的患者,只需在给药后第 2 小时取一次血,即可通过稳态血药浓度(c_{ss})和给药间隔时间(t)之间的函数关系得到药物暴露量: $AUC/t = c_{ss}$ 。目前,常用的测定 5-FU 血药浓度的方法包括高效液相色谱法以及基于单克隆抗体的免疫分析技术。

2.2 目标 AUC 的确定

5-FU 血药浓度偏低可致用量不足而影响疗效;相反,血药浓度偏高易产生不可耐受甚至危及生命的不良反应。因此,其目标 AUC 的确定需要平衡好毒性及疗效之间的关系,尤其要避免化疗相关的 III~IV 度不良反应的发生。Di Paolo A 等^[7]通过对 115 例结直肠癌患者的研究发现,5 年内复发患者的 5-FU 的 AUC 水平明显低于未复发者,提示 AUC 水平与无病生存期存在相关性。运用接受者操作特征曲线(ROC 曲线)进一步分析发现,AUC 水平超过 8.4 mg·h/L 能够使患者获得更长的无病生存期。通常情况下,对于结直肠癌患者,5-FU 的 AUC 水平超过 25 mg·h/L 即提示发生不良反应的风险增加^[8],而对于头颈癌患者,AUC 水平达到 30 mg·h/L 以上时相关风险会增加^[9]。提示 5-FU 在体内的目标 AUC 水平可能随着实体瘤类型的不同而变化。此外,化疗方案的不同也可能对目标 AUC 的确定产生影响。当 5-FU 与亚叶酸钙联合使用时,最适 AUC 水平在 20~25 mg·h/L。当 5-FU 联合顺铂化疗时,目标 AUC 水平需提高至 25~30 mg·h/L。

目前,对于 5-FU 联合亚叶酸钙(LV5FU)的化疗方案,无论

采用口服或静脉给药方式,也无论疗程长短,公认的 AUC 目标水平为 20~25 mg·h/L^[7,10]。该目标浓度的建立也能够为 5-FU 联合奥沙利铂、亚叶酸钙(FOLFOX 方案)以及 5-FU 联合伊立替康、亚叶酸钙(FOLFIRI 方案)等基于 5-FU 的化疗方案确定最适 AUC 提供指导。Gamelin E 等^[11]报道了 FOLFOX 方案的 AUC 目标水平为 20~25 mg·h/L,对应血药浓度范围在 450~550 μg/L 之间。

2.3 疗效以及安全性的改善

一项多中心、随机对照临床试验对 186 例转移性结直肠癌患者给予 LV5FU 方案化疗,试验组和对照组分别基于 PK 和 BSA 调整 5-FU 的给药剂量^[5]。结果,试验组平均经历 4 个疗程即达到目标 AUC 水平,即 20~25 mg·h/L。而对照组 49 例患者中,仅有 4 例血药浓度在目标范围内。全疗程结束后首先评价了两种方案的疗效,试验组患者客观反应率为 33.7%,对照组为 18.0% ($P=0.004$);试验组中位总生存期为 22 个月,而对照组为 18 个月 ($P=0.08$)。该研究者认为,可能由于对照组疗效不佳采取了补救方案,从而弱化了试验组的效果,使两组中位总生存期差异无统计学意义。在不良反应的发生率和严重程度方面,试验组也要远远低于对照组 ($P=0.003$)。该工作组最近的另一项研究结果表明,对于接受调整后的 FOLFOX 方案化疗的患者,将 5-FU 的血药浓度维持在 600 μg/L,相比基于 BSA 给药,能够明显提高患者的总反应率(69.5% vs 46.0%)、中位无进展生存期(16 个月 vs 10 个月)以及总生存期(28 个月 vs 22 个月)^[12]。根据现有的文献报道,可认为对 5-FU 实施治疗药物监测能够使化疗患者在疗效以及安全性方面获益。

3 代谢酶多态性和剂量选择

3.1 双氢嘧啶脱氢酶(DPD)多态性

5-FU 吸收后约 80%~90% 在肝脏中参与分解代谢,只有不到 20% 参与合成代谢而发挥细胞毒性作用。DPD 主要分布在肝脏和外周血单核细胞中,是 5-FU 分解代谢的起始酶和限速酶。DPD 能够将 5-FU 还原为二氢氟尿嘧啶(FUH2),再经过另外 2 种酶催化形成最终代谢产物经肾脏排出体外。肝功能正常的患者,其外周血单核细胞(PBMC)中 DPD 的活性能够反映肝脏中 DPD 的活性。在 PBMC-DPD 活性正常的受试者中,5-FU 的半衰期($t_{1/2}$)为 6~13 min,只有 10% 的药物以原型从尿液中排出。而 PBMC-DPD 活性缺乏时,5-FU 的 $t_{1/2}$ 长达 159 min,同时有 90% 的原型药物排出体外。

近年来,人们对 DPD 活性与相应基因 DPYD 多态性之间的研究日益增多,DPYD 在人群之中的突变率为 3%~5%,已证实的突变位点超过了 30 个,常见的位点包括 1905+1G>A 以及 2846A>T。何义富等^[13]使用聚合酶链式反应(PCR)技术检测 142 例中国肿瘤患者 DPD 基因,发现 T85C、A1627G、T1896C 和 G2194A 基因位点发生突变,但这些位点的基因突变是否引起 DPD 活性降低及 5-FU 产生毒性反应其关系尚未明确。有研究发现,1905+1G>A 与 5-FU 的最大消除速率(V_{max})及不良反应的严重程度有关^[14]。PBMC-DPD 活性与 5-FU 清除率之间的相关性也有报道^[15],但这种微弱的相关性($r=0.31$)尚不足以准确地预测化疗毒性以及调整给药剂量。

3.2 胸苷酸合成酶(TS)多态性

TS 能够催化 dUMP 转变为 dTMP,在 DNA 的合成中发挥了至关重要的作用。5-FU 的活性代谢产物 FdUMP 可以与 dUMP 竞争性结合 TS,使 TS 失活,抑制 DNA 的合成,从而抑制

肿瘤细胞的生长和增殖。因此,TS是5-FU的重要靶酶。体内TS活性高低可能会影响化疗患者对5-FU的敏感程度。

TS相关基因TYMS,其5'-UTR存在28bp的重复片段多态性。常见的3种基因型为2R/2R、2R/3R和3R/3R。目前,多数学者认为3R基因型的表达水平高于2R基因型。有文献报道TS低表达患者有更好的生存获益^[6],但也有研究认为需要重新评价TS表达水平与5-FU反应性的关系^[7]。TYMS的3'-UTR也存在6bp的核苷酸缺失或插入多态性,形成了+6bp/+6bp、+6bp/-6bp和-6bp/-6bp 3种基因型。对于接受调整后的FOLFOX方案化疗的患者,-6bp/-6bp基因型较其他2种基因型在疾病进展时间和总生存期方面都有明显改善^[8]。

4 结论

大量的临床试验表明,基于BSA的5-FU剂量选择不能使大部分患者达到最优的药物暴露量。而基于PK的药物剂量选择,无论给药方式、疗程以及联合方案如何变化,只需将AUC的目标水平维持在20~25 mg·h/L,即能够使患者在疗效和毒性反应之间获得最佳的平衡。另一方面,随着对5-FU代谢酶基因多态性认识的不断加深,药物基因组学在推动个体化给药进程中也必将发挥不可替代的作用。

参考文献

[1] Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known.1916. [J]. *Nutrition*, 1989,5(5):303.

[2] Gamelin E, Boisdron-Celle M, Guerin-Meyer V, et al. Correlation between uracil and dihydrouracil plasma ratio, fluorouracil (5-FU) pharmacokinetic parameters, and tolerance in patients with advanced colorectal cancer: A potential interest for predicting 5-FU toxicity and determining optimal 5-FU dosage[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(4):1 105.

[3] Milano G, Etienne MC, Cassuto-Viguier E, et al. Influence of sex and age on fluorouracil clearance[J]. *J Clin Oncol*, 1992,10(7):1 171.

[4] Etienne MC, Chatelut E, Pivot X, et al. Co-variables influencing 5-fluorouracil clearance during continuous venous infusion. A NONMEM analysis[J]. *Eur J Cancer*, 1998,34(1):92.

[5] Gamelin E, Delva R, Jacob J, et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008,26(13):2 099.

[6] Ychou M, Duffour J, Kramar A, et al. Individual 5-FU dose adaptation in metastatic colorectal cancer: results of a phase II study using a bimonthly pharmacokinetically intensified LV5FU2 regimen[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2003,52(4):282.

[7] Di Paolo A, Lencioni M, Amatori F, et al. 5-fluorouracil

pharmacokinetics predicts disease-free survival in patients administered adjuvant chemotherapy for colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008,14(9):2 749.

[8] Ychou M, Duffour J, Pinguet F, et al. Individual 5FU-dose adaptation schedule using bimonthly pharmacokinetically modulated LV5FU2 regimen: a feasibility study in patients with advanced colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 1999,19(3B):2 229.

[9] Vokes EE, Mick R, Kies MS, et al. Pharmacodynamics of fluorouracil-based induction chemotherapy in advanced head and neck cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(5): 1 663.

[10] Capitain O, Boisdron-Celle M, Poirier AL, et al. The influence of fluorouracil outcome parameters on tolerance and efficacy in patients with advanced colorectal cancer[J]. *Pharmacogenomics J*, 2008,8(4):256.

[11] Gamelin E, Capitain O, Morel A, et al. Comparison of two patient cohorts treated in parallel for advanced colorectal cancer with a simplified FOLFOX 4 regimen with or without 5-FU therapeutic dose management[C]. ASCO 2009 Gastrointestinal Tumors Symposium,2009.

[12] Gamelin E. 5-Fluorouracil dose management[J]. *Clin Colorectal Cancer*. 2007,7(6):411.

[13] 何义富,王风华,张星,等.肿瘤患者二氢嘧啶脱氢酶基因单核苷酸多态性分析[J]. *中国肿瘤*,2008,17(12):1 044.

[14] van Kuilenburg AB, Hausler P, Schalhorn A, et al. Evaluation of 5-fluorouracil pharmacokinetics in cancer patients with a c.1905+1G>A mutation in DPYD by means of a Bayesian limited sampling strategy[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2012,51(3):163.

[15] Milano G, Etienne MC. Individualizing therapy with 5-fluorouracil related to dihydropyrimidine dehydrogenase: theory and limits[J]. *Ther Drug Monit*, 1996,18(4):335.

[16] Johnston PG, Fisher ER, Rockette HE, et al. The role of thymidylate synthase expression in prognosis and outcome of adjuvant chemotherapy in patients with rectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1994,12(12):2 640.

[17] Showalter SL, Showalter TN, Witkiewicz A, et al. Evaluating the drug-target relationship between thymidylate synthase expression and tumor response to 5-fluorouracil. Is it time to move forward?[J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(7):986.

[18] Keam B, Im SA, Han SW, et al. Modified FOLFOX-6 chemotherapy in advanced gastric cancer: Results of phase II study and comprehensive analysis of polymorphisms as a predictive and prognostic marker[J]. *BMC Cancer*, 2008,8(1):148.

(收稿日期:2013-05-08 修回日期:2013-08-20)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊,欢迎投稿、订阅