

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.11.046

CYP3A4 基础与临床研究进展 *

魏晓冬 张 峰 李 娟 杨溢鹏 孟祥冬 吴振东 杨 军[△]

(佳木斯大学附属第一医院心内科 黑龙江 佳木斯 154000)

摘要:细胞色素 P4503A4(CYP3A4)是存在人类肝脏及肠道中的一种主要的细胞色素 CYP450 酶,约占成人肝脏 CYP450 酶总量的 25%左右。临床中约有 50%的药物是通过其代谢,并且其基因位点突变也与其多种疾病相关,知晓 CYP3A4 的表达水平和不同功能的遗传学基础,无论是对疾病的发病基础、临床药物的应用,会带来前所未有的启发,在药物应用过程中,通过对基因组学的认识,从而可以在基因层面了解个体代谢差异产生的原因,调整药物用量,提高疗效,最终使药物副作用降到最低限。目前对 CYP3A4 的研究渐趋于成熟,已逐渐阐明了其药物间相互作用的机制,它能够被多种药物竞争性抑制或者诱导,并受到某些蛋白受体的调控影响,可改变药物的药代动力学,增强或降低药效,造成个体用药差异,这也是造成药物间相互作用的重要原因。然而 CYP3A4 基因多态性与基因导向治疗关系,还有待进一步深入研究。该文对 CYP3A4 基因多态性、分布以及与临床疾病及用药的研究现状作一综述。

关键词:肝药酶;CYP3A4;基因多态性

中图分类号:Q75,Q78,R96 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)11-2180-03

CYP3A4 Basic and Clinical Research Progress *

WEI Xiao-dong, ZHANG Feng, LI Juan, YANG Yi-peng, MENG Xiang-dong, WU Zhen-dong, YANG Jun [△]

(Jiamusi university first hospital affiliated .Cardiovascular internal medicine, Heilongjiang, Jiamusi, 154000, China)

ABSTRACT: Cytochrome P4503A4 (CYP3A4) is a kind of main enzymes exist in human liver and intestinal, accounted for about 25% of the total adult liver CYP450 enzyme. About 50% of the Clinical medicine is through its metabolism, and its gene locus mutation associated with a variety of diseases, the study of CYP3A4 is grinding to a mature, has been gradually clarified the mechanism of interaction between the drug, it can be a variety of drugs competitive inhibition or induction, and affected by certain protein receptors in the regulation and control, can change the pharmacokinetics of drugs, enhance or reduce the effect, caused by individual differences, this also is the important cause of drug interactions . CYP3A4 gene polymorphism and genetic relationship oriented treatment, however, further studies are needed. This paper for CYP3A4 gene polymorphism, distribution and clinical disease and drug review summarizes the current research status.

Key words: Liver enzyme; CYP3A4; Gene polymorphism

Chinese Library Classification: Q75,Q78,R96 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)11-2180-03

细胞色素 P4503A4 是 Selye 等 1971 年发现的一种细胞色素氧化酶 P450 亚族,它主要通过 C- 或 N- 脱烃和 C- 羟化反应来代谢药物^[1]。细胞色素 P4503A4(CYP3A4)主要存在于人类的肝脏及肠道中,其中它在肝脏中占 P450 酶总量的 25%左右。临床中约有 50%的药物经由 CYP3A4 酶代谢。我们目前研究 CYP3A4 的表达水平和不同功能的遗传学基础,是为了依据个体化差异,进行调整药物用量,在药效最大的同时将不良反应降到最低限。

1 CYP3A4 的分布

CYP3A4 为细胞色素 P450(CYP450)的最重要的亚族之一,它主要分布于肝细胞、肝脏胆管上皮细胞及空肠绒毛柱状上皮细胞,是肝脏中含量最多的肝药酶之一,在肠道中约有

90%的药物经此酶代谢,肝脏中约占 CYP450 总酶量的 25%左右。其中骨髓、肺、脑等器官组织中也发现其分布其中。除此之外,CYP3A4 在肿瘤细胞中均存在,但是由于其细胞结构的差异导致分布不同。应用 CYP3A4 抗体检测发现,正常乳腺组织中细胞质染色为 68%,而肿瘤细胞为 100%,这可能与肿瘤细胞的高代谢性有关。根据目前研究得知 CYP3A4 等位基因频率存在明显的种族和民族差异。其中 CYP3A4*1G(20230G>A)是 2004 年发现的新的位点,汉族人群中的发生频率约为 22.1%,是在 CYP3A4 位点中发生频率百分率最高的。2006 年,Du J 等^[2]在 60 名健康中国人发现 CYP3A4*1G 等位基因频率为 37%,后来又筛查了 264 名侗族、488 名汉族、230 名畲族人群,发现 CYP3A4*1G 等位基因频率分别为 29%、22.1%、31.2%^[3]。

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金(2010510)

作者简介:魏晓冬,女,硕士研究生,主要从事心血管病研究,Tel:13614541086,

E-mail:huijiexiangjia@qq.com,邮编:154000

△通讯作者:杨军,男,教授,硕士生导师,主要从事心血管病研究,E-mail:yangj2004@126.com

(收稿日期:2013-03-08 接受日期:2013-03-28)

2 CYP3A4 与临床疾病及用药目前研究现状

2.1 CYP3A4 与精神药物

CYP3A4 介导代谢的主要精神药物^[4,5]是苯二氮类抗焦虑药如阿普唑仑、咪达唑仑(midazolam)和地西泮等,以及卡马西平、舍曲林、奈法唑酮和文拉法新等。此外,CYP3A4 还参与氯氮平和三环抗抑郁药米帕明、氯米帕明、阿米替林的去甲基代谢。

近年有关文献报道服用卡马西平(CBZ)癫痫患者 CYP3A4 基因多态性的研究指出,CBZ 其参考安全治疗窗为 4~12 $\mu\text{g/mL}$ ^[6],超过其上限后可引发多种毒副反应。有时即使浓度在治疗窗范围内,仍有可能控制不住癫痫^[7],由于卡马西平个体吸收存在较大差异,在体内易蓄积,从而引发不良反应,同时 CBZ 能诱导 P450,使药物之间发生相互作用,给临床治疗带来一定的困难。卡马西平主要经 CYP3A4 和 CYP2C8 代谢,其代谢产物为环氧化卡马西平(CBZ-E)^[8],而环氧化卡马西平是造成 CBZ 药物相互作用和临床不良反应的主要因素。根据以上研究可得出代谢酶活性的差异是造成药物反应个体差异的本质原因的结论。

探讨卡马西平药动学对药效学的影响以及癫痫患者的最适临床剂量以及治疗方案,这将有助于临床个体化用药。在服用 CBZ 前,对 CYP3A4*4、CYP3A4*5、CYP3A4*6 进行检测,这可能有助于为每个患者选择最佳的剂量,在使患者获得最佳的治疗效果的同时不良反应减低至最低限。精神药物的基因导向使用,这是未来的一大趋势。

3 CYP3A4 与心血管病用药相关研究进展

CYP3A4 参与多种心血管疾病临床用药的代谢,比如抗心律失常药:利多卡因、奎尼丁、普罗帕酮、胺碘酮、disopyramide、普鲁卡因胺;钙拮抗药:非洛地平、硝苯地平、尼群地平、氨氯地平、尼卡地平、维拉帕米、地尔硫卓、mib ef radil;抗动脉粥样硬化药:辛伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、cerivastatin、苯扎贝特、非诺贝特、吉非贝齐^[9]。近年发现 CYP3A4 与比索洛尔代谢相关,但是其具体血药浓度与基因相关性未明确阐明^[10]。

3.1 CYP3A4 与辛伐他汀调脂疗效的相关性

在中国人群中,高脂血症病人 CYP3A4*18B 等位基因突变率高达 27.4%。辛伐他汀的主要活性代谢产物为辛伐他汀酸(SVA),由 CYP3A4/5 所代谢,其中 CYP3A4 为主要代谢酶^[11],Wang 等^[12]发现 CYP3A4*4 的基因多态性和辛伐他汀疗效相关。本研究尚没有发现 CYP3A4*18B 的遗传多态性对辛伐他汀降脂疗效有一定影响,这也可能与所选择的样本相关,然而有关 CYP3A4*18B 的基因突变性与辛伐他汀疗效的相关性尚待进一步研究。

CYP3A4 为辛伐他汀的主要代谢酶之一,进一步的研究其代谢功能、调控及表达,可以更合理指导临床用药以及更好的预测药物的使用剂量。这不仅从遗传分子机制阐明辛伐他汀代谢个体差异,而且为指导临床个体化用药提供了科学依据。

3.2 CYP3A4 与氯吡格雷抵抗的关系

在目前常用的抗血小板药中,氯吡格雷是一种新型噻吩吡啶类药物。历经大规模临床研究,证实其可显著降低急性冠脉

综合征(acute coronary syndrome, ACS)和经皮冠状动脉介入术(per-cutaneous coronary intervention, PCI)后各类缺血事件的发生率^[13,14]。由于个体本身存在差异,个体对于氯吡格雷的治疗反应性也必然存在着差异,这致使一部分患者即使服用了常规的剂量却不能良好的抗血小板,从而导致心脏不良事件的发生,这种现象称为氯吡格雷抵抗(clopi-dogrel resistance, CR)^[15]。

氯吡格雷属于噻吩并吡啶类化合物,主要通过 CYP3A4 代谢,生成的活性产物可以选择性的并且不可逆的与血小板表面的 ADP 受体 P2Y₁₂ 相结合,最终阻断了 ADP 介导的血小板聚集^[16]。CYP3A4 的代谢活性和机体对于氯吡格雷的反应性密切相关。虽然目前研究有多种因素可以致使 CYP3A4 反应性的不同,但是遗传因素是其中最重要的因素之一。Lau 等^[17]研究发现氯吡格雷经过 CYP3A4 诱导可使其抗血小板作用提高,患者口服氯吡格雷后其血小板的聚集百分比与 CYP3A4 的活力成反比,这说明氯吡格雷转化为具有活性的代谢产物的机制是可以改变的。韩等^[18]已经初步通过入选的病例研究得出,CYP3A4 894C>T 多态性与 CR 存在极大的相关性。虽然我国现存的医疗条件,很难通过基因多态性来筛选 CR,但是这一发现使我们了解了 CR 的发生机制,这也为未来对于 CR 的早期干预治疗提供了新的思路。

3.3 CYP3A4 多态性对华法林的剂量及抗凝作用影响

行心脏瓣膜置换手术后的患者,往往需要终生口服华法林以预防血栓栓塞不良事件的发生。在采用华法林进行抗凝血治疗过程中。由于华法林的安全窗较窄和极大个体差异,在治疗过程中容易出现抗凝过量导致的出血或抗凝不足导致的血栓栓塞等较为常见并且严重的并发症。近些年来,从药物基因组学的角度去分析影响华法林药代动力学的研究有较多^[19,20]。但是大多是对 CYP2C9 基因的研究。尽管目前认为 CYP3A4 的多态性对华法林的剂量和抗凝作用影响相对较小,但是由于基因的遗传变异的频率,存在明显的种族差异,经过研究证实 CYP3A4 基因变异对中国汉族人群初始治疗 20 d 内的华法林日剂量无明显影响。常规剂量给药方案在服药初期 CYP3A4 突变个体出血风险无明显增加^[21]。

4 CYP3A4 与肿瘤的关系

目前研究显示 CYP3A4 基因位点突变与多种肿瘤发生相关。例如目前研究到的有,前列腺癌、白血病、肝癌、乳腺癌等。

4.1 CYP3A4*1B 与前列腺癌

在患有前列腺癌的病人中,含有 CYP3A4*1B 突变的病人,多处于比较高的肿瘤分期和临床进展期之中,目前认为这是由于 CYP3A4 参与了睾丸激素的羟化代谢,从而使激素功能失活,影响了前列腺癌在临床上的表现。因此推测出 CYP3A4*1B 功能性突变,可降低 CYP3A4 的蛋白质活性,即而减少 2 β 、6 β 或 15 β 睾丸激素的氧化代谢^[22]。

由于老年男性性激素的水平要比青壮年男性低,所以 CYP3A4*1B 突变对老年男性前列腺癌临床表现的影响就更为显著,导致携带该突变基因的老年男性患者前列腺癌临床分期较高。对于 CYP3A4 基因分型进行检测,有助于对前列腺癌的临床诊断分期和疾病发展进行预测。

4.2 CYP3A4 与乳腺癌

紫杉醇是一类新型而有效的抗肿瘤药物,现已广泛应用于乳腺癌的化疗中^[23]。经过研究发现乳腺癌组织可以表达 CYP3A4,并且表达水平的高低可能与紫杉类药物在靶部位的抗癌作用有一定关系^[24-26]。然而对其表达、表达调节及遗传基础等进一步研究,它不仅有助于乳腺癌个体化药物治疗的实施,同时还可作为化疗耐药机制的进一步研究提供新的思路^[27]。

5 小结与展望

综上所述,CYP3A4 超过 50%的临床药物代谢,种族及人群代谢酶的基因多态性的不同可造成临床药物代谢及疗效的不同。对 CYP3A4 的研究尚有待开发,为进一步阐明其药物间相互作用的机制。CYP3A4 能够被多种药物竞争性抑制或者诱导,并受到某些蛋白受体的调控影响,从而可改变药物的药代动力学,增强或者降低药效,最终造成个体用药差异,这也是造成药物间相互作用的重要原因^[28]。

CYP3A4 基因多态性与基因导向治疗关系,有待进一步深入研究。通过测定血液中血药浓度及基因型来指导临床用药,使药物发挥其优势时,不良反应减少到最低限,这有望成为今后用药的一大趋势。

参考文献(References)

- [1] Kamajiri K, Kuriyama F. and human cancer [J]. Jpn J Cancer Res, 1991, 82(6): 1325-1335
- [2] Du J, Yu L, Wang L, et al. Differences in CYP3A4/G genotype distribution and haplotypes of CYP3A4, CYP3A5 and CYP3A7 in 3 Chinese populations [J]. Clin Chim Acta, 2007, 383: 172-174
- [3] Ruzilawati AB, Gan SH. CYP3A4 Genetic Polymorphism Influences Repaglinide's Pharmacokinetics [J]. Pharmacology, 2010, 85(6): 357-364
- [4] Hsieh KP, Lin YY, Cheng CL, et al. Novel mutations of CYP3A4 in Chinese [J]. Drug Metab Dispos, 2001, 29(3): 268
- [5] Evans WE, Mcleod HL. Pharmacogenomics- drug disposition, drug targets and side effects [J]. N Engl J Med, 2003, 348(6): 538
- [6] 唐荣福, 张莉. 卡马西平血药浓度与抗癫痫作用及不良反应的关系 [J]. 中国新药杂志, 2003, 12(10): 865
Tang Rong-fu Zhang Li. Carbamazepine blood drug concentration and antiepileptic effect and the relationship between the adverse reaction [J]. Chinese journal of new drugs, 2003, 12(10): 865
- [7] 毕津莲, 付成效, 黄明菊, 等. 我院 432 例抗癫痫药血药浓度监测数据分析 [J]. 中国药房, 2010, 21(14): 1296
Bi Jin-lian, Fu Cheng-xiao, Huang Ming-ju, et al. antiepileptic drugs in 432 cases of blood drug concentration monitoring data analysis [J]. Journal of Chinese pharmacy, 2010, 25(14): 1296
- [8] 聂靖桐, 宋艳, 段金菊, 等. 服用卡马西平癫痫患者 CYP3A4 基因多态性的研究 [J]. 中国药房, 2010, 21(24): 2233-2235
Nie Jing-tu, Song Yan, Duan Jin-ju, et al. Taking carbamazepine CYP3A4 gene polymorphism in patients with epilepsy research [J]. Journal of pharmacy in China, 2010, 21(24): 2233-2235
- [9] 张虹, 范婷婷, 方昱. 细胞色素 P450 3A4 的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(4): 317-320
Zhang hong, Fan Ting-ting, Fang yu. The research progress of cytochrome P450 3A4 [J]. Chinese journal of hospital pharmacy, 2009, 29(4): 317-320
- [10] 钱春艳, 蔡映云. 临床药师要用药知识参与临床合理用药 [J]. 药学服务与研究, 2012, 12(2): 111-113
Qian Chun-yan, Cai Ying-yun. Clinical pharmacists should use participation in clinical rational drug use to learn knowledge [J]. Pharmaceutical care and research, 2012, 12(2): 111-113
- [11] Prueksaritanont T, Ma B, Yu N. The human hepatic metabolism of simvastatin hydroxyl acid is mediated primarily by CYP3A and not CYP2D6 [J]. Br J Clin Pharmacol, 2003, 56: 120-124
- [12] Wang A, Yu BN, Luo CH, et al. (2005) Ile18Val genetic polymorphism of CYP3A4 and its effects on lipid-lowering efficacy of simvastatin in Chinese hyperlipidemic patients [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2005, 60(12): 843-848
- [13] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation [J]. N Engl J Med, 2001, 345(23): 494
- [14] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study [J]. Lancet, 2001, 358(9281): 527.
- [15] Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a re-view of the evidence [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(8): 1157
- [16] Geiger J, Brich J, H nig-Liedl P, et al. Specific impairment of human platelet P2Y₁ (AC) ADP receptor-mediated signaling by the anti-platelet drug clopidogrel [J]. Thromb Vasc Biol, 1999, 19(8): 2007
- [17] Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance [J]. Circulation, 2004, 109(2): 166
- [18] 韩雅玲, 麦晓燕, 李毅, 等. 细胞色素 P450 3A4 894C>T 位点基因多态性与氯吡格雷抵抗的关系 [J]. 解放军医学杂志, 2008, 33(8): 939-942
Han Ya-ling, Mai Xiao-yan, Li Yi, et al. Cytochrome P450 3A4 loci gene 894 C > T polymorphism with clopidogrel resistance [J]. The relationship between the people's liberation army medical journal, 2008, 33(8): 939-942
- [19] 刘媛, 钟诗龙, 杨敏, 等. 中国汉族人群 CYP3A4 基因变异对华法林初始抗凝治疗反应性的影响 [J]. 岭南心血管病杂志, 2010, 16(6): 444-448
Liu Yuan, Zhong Shi-long, Yang Min, et al. Chinese han nationality population CYP3A4 gene mutation effects of reactive initial anticoagulant warfarin treatment in China [J]. Lingnan cardiovascular disease, 2010, 16(6): 444-448
- [20] WnTrKOW.sKY A K. Effective anticoagulation therapy: defining the gap between clinical studies and clinical practice [J]. Am J Manag Care, 2004, 10(10 Suppl): S297-S306
- [21] WESTAWAY K, CRUICKSHANK M, ROBEIURTS G, et al. Factors influencing vorar-anticoagulation and bleeding in warfarin therapy during the initial five months of treatment [J]. Aust Nuns J, 2010, 17(10): 28-31
- [22] Rebbeck TR, Jaffe JM, Walker AH, et al. Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4 [J]. J Natl Cancer Inst, 1998, 90: 1225

- 244-246(In Chinese)
- [16] Zein CO, Yerian LM, Gogate P, et al. Pentoxify line improves nonalcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial [J]. *Hepatology*, 2011, 54(5):1610-1619
- [17] Ratzliff V, Sheikh MY, Sanyal AJ, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study of GS-9450 in subjects with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2012, 55(2):419-428
- [18] 曹毅, 沈峰, 徐雷鸣, 等. 肠道菌群和内毒素血症与非酒精性脂肪性肝病[J]. *实用肝脏病杂志*, 2012, 15(2):163-165
- Cao Yi, Shen Feng, Xu Lei-ming, et al. The relationship between intestinal flora and endotoxemia and non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2012, 15(2):163-165(In Chinese)
- [19] Shanab AA, Scully P, Crosbie O, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8 [J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(5):1524-1534
- [20] Fan JG, Xu AJ, Wang GL. Effect of lactulose on establishment of a rat non-alcoholic steatohepatitis model [J]. *World J Gastroentero*, 2005, 11(32):5053-5056
- [21] Wall R, Ross RP, Shanahan F, et al. Metabolic activity of the enteric microbiota influences the fatty acid composition of murine and porcine liver and adipose tissues [J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89 (5) : 1393-1401
- [22] Lirussi F, Mastropasqua E, Orlando S, et al. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (1):CD005165
- [23] 毛贵元, 蔡光明. 脂肪肝的治疗及研究进展[J]. *中国药房*, 2011, 22, (22) :2089-2091
- Mao Gui-yuan, Cai Guang-ming. Progress of treatment and research of fatty liver disease [J]. *China Pharmacy*, 2011, 22, (22): 2089-2091(In Chinese)
- [24] 施军平. 2012 年欧洲肝病学会国际肝病会议非酒精性脂肪性肝病研究进展[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2012, 4(7) :29-32
- Shi Jun-ping. Research progress of nonalcoholic fatty liver disease in EASL in 2012 [J]. *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science(Electronic Version)*, 2012, 4(7):29-32(In Chinese)
-
- (上接第 2182 页)
- [23] Paris PL, Kupelian PA, Hall JM, et al. Association between a CYP3A4 genetic variant and clinical presentation in African-American prostate cancer patients [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prey*, 1999, 8:901
- [24] Arai T, Miyoshi Y, Kim SJ, et al. Association of GSTP1 expression with resistance to docetaxel and paclitaxel in human breast cancers[J]. *EJSO*, 2008, 34(7) : 734
- [25] DeLoia JA, Zamboni WC, Jones JM, et al. Expression and activity of taxane-metabolizing enzymes in ovarian tumors [J]. *Gynecologic Oncology*, 2008, 108(2):355
- [26] Huang Z, Fasco MJ, Figge HL, et al. Expression of cytochromes P450 in human breast tissue and tumors [J]. *Drug Metab Dispos*, 1996, 24 (8) :899
- [27] Miyoshi Y, Ando A, Takamura Y, et al. Prediction of response to docetaxel by CYP3A4 mRNA expression in breast cancer tissues [J]. *Int J Cancer*, 2002, 97(1):129
- [28] 程梅, 赵建华, 唐金海, 等. 细胞色素 P450 3A4 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2010, 14(10):1554-1557
- Cheng Mei, Zhao Jian-hua, Tang Jin-hai, et al. Cytochrome P450 3A4 expression in breast cancer tissue and its clinical significance [J]. *China laboratory diagnostics*, 2010, 14(10): 1554-1557
- [29] 李筠竹, 张振华, 李旭. 细胞色素 P450 同工酶 2C9 和 3A4 基因多态性及其功能意义 [J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2011, 38 (4): 261-264
- Li Jun-zhu, Zhang Zhen-hua, Li Xu. Cytochrome P450 isoenzyme 2C9 and 3A4 gene polymorphism and its functional meaning [J]. *International journal of infectious disease epidemiology*, 2011, 38(4): 261-264