

基因多态性对乳腺癌化疗效果的影响

熊文睿

南昌大学, 江西 南昌 330019

[摘要]乳腺癌是全球女性中最常见的恶性肿瘤之一, 化疗是治疗乳腺癌的重要手段。然而, 化疗的疗效存在显著个体差异, 近年来的研究表明, 基因多态性可能在化疗效果中起到了关键作用。本文旨在探讨基因多态性对乳腺癌化疗效果的影响, 重点分析与药物代谢、药物靶标和 DNA 修复相关的基因变异如何影响患者对化疗药物的反应。通过对现有文献的回顾, 结合临床研究数据, 评估不同基因多态性对乳腺癌化疗效果的具体作用。最终, 文中将为个体化治疗策略提供理论依据, 推动乳腺癌的精准医学发展。

[关键词]基因多态性; 乳腺癌; 化疗效果; 药物代谢; 精准治疗

DOI: 10.33142/cmn.v3i1.16547

中图分类号: R737

文献标识码: A

The Influence of Gene Polymorphism on the Chemotherapeutic Effect of Breast Cancer

XIONG Wenrui

Nanchang University, Nanchang, Jiangxi, 330019, China

Abstract: Breast cancer is one of the most common malignant tumors among women in the world, and chemotherapy is an important means to treat breast cancer. However, there are significant individual differences in the efficacy of chemotherapy, and recent studies have shown that genetic polymorphism may play a key role in the effectiveness of chemotherapy. This paper aims to explore the impact of gene polymorphism on the chemotherapy effect of breast cancer, focusing on how gene variations related to drug metabolism, drug targets and DNA repair affect patients' response to chemotherapy drugs. By reviewing the existing literature and combining with clinical research data, the specific role of different gene polymorphisms in the chemotherapy effect of breast cancer was evaluated. Finally, this paper will provide a theoretical basis for individualized treatment strategies and promote the development of precision medicine for breast cancer.

Keywords: gene polymorphism; breast cancer; chemotherapy efficacy; drug metabolism; precision treatment

引言

乳腺癌作为全球范围内女性发病率最高的癌症, 其治疗方法包括手术、放疗、化疗和靶向治疗等。尽管化疗是治疗乳腺癌的常见方法, 但化疗疗效在不同患者之间差异较大。近年来, 研究表明^[1], 基因多态性可能是影响乳腺癌患者对化疗反应的重要因素。不同基因的变异可通过影响药物代谢、药物靶标的结合能力、DNA 修复机制等方式, 改变治疗效果。本论文将通过综述当前的研究成果, 探索基因多态性如何影响乳腺癌化疗的效果, 并为临床上个体化治疗方案的制定提供理论支持。

1 基因多态性与化疗药物代谢的关系

1.1 药物代谢相关基因多态性的作用

药物代谢在化疗效果中扮演着至关重要的角色, 而药物代谢相关基因的多态性在这一过程中起着关键作用。人体内的药物代谢过程主要由多种酶共同完成, 其中细胞色素 P450 (CYP) 家族的酶是最重要的代谢酶之一。CYP 酶参与药物的吸收、分布、代谢和排泄 (ADME) 过程, 其对药物的代谢速度、代谢产物的性质以及药物半衰期等方面产生直接影响。基因多态性是指同一基因在不同个体中存在变异, 这些变异会导致药物代谢酶的表达水平、活性或

稳定性发生变化。例如, 某些基因型可能导致 CYP 酶的低表达或活性降低, 进而使药物代谢缓慢; 而另一些基因型则可能导致 CYP 酶活性增加, 加速药物代谢^[2]。由于不同个体的基因型不同, 导致同一化疗药物在不同患者体内的代谢速率存在显著差异, 这直接影响药物的体内浓度及其疗效。

1.2 常见药物代谢酶的基因多态性与乳腺癌化疗

在乳腺癌的化疗过程中, 药物代谢酶的基因多态性对治疗效果的影响至关重要。尤其是 CYP2D6、CYP3A4 等关键酶, 它们在常用化疗药物如他莫昔芬 (Tamoxifen) 和紫杉醇 (Paclitaxel) 的代谢中发挥着核心作用。CYP2D6 基因的多态性对他莫昔芬的代谢活性有显著影响。不同基因型的患者在代谢该药物时存在差异, 快速代谢型的患者能迅速将他莫昔芬转化为其活性代谢产物, 可能获得较好的治疗效果; 而慢代谢型的患者由于体内活性代谢产物的浓度较低, 可能导致疗效不足, 甚至影响预后。同样, CYP3A4 基因多态性对紫杉醇的代谢也有重要影响。某些 CYP3A4 基因型的患者可能表现出紫杉醇代谢的速度较慢或较快, 这会直接影响药物的清除率, 进而改变药物在体内的浓度。过高的药物浓度可能导致严重的副作用, 如神

经毒性、免疫抑制等,而代谢过快则可能导致药物浓度过低,影响疗效^[3]。

1.3 影响药物代谢的基因变异类型分析

药物代谢相关基因的多态性类型通常分为单核苷酸多态性(SNP)、插入/缺失变异(Indels)等,这些变异可以导致代谢酶的功能变化。以CYP2D6为例,CYP2D6、CYP2D610等基因变异会影响该酶的活性,分别表现为酶的缺失或活性降低。类似地,CYP3A4的某些基因突变可能会导致其活性增加或降低,从而影响药物的代谢速率。研究表明,这些基因变异与乳腺癌化疗中的药物反应存在显著关联,能够解释患者之间在药物代谢上的差异^[4]。

1.4 药物代谢基因多态性对化疗效果的影响机制

药物代谢基因多态性通过改变代谢酶的活性,进而影响化疗药物在体内的浓度,影响药物的疗效和副作用。例如,快速代谢型患者药物清除较快,体内药物浓度较低,可能导致治疗效果不理想;而慢代谢型患者由于药物清除缓慢,药物浓度较高,可能出现药物毒性反应^[5]。这些变化的机制与代谢酶对药物的亲和力、代谢速率以及药物的二次代谢产物等因素密切相关。药物代谢产物的毒性差异也会影响化疗过程中副作用的发生,从而进一步影响患者的治疗依从性和预后。

2 基因多态性对化疗药物靶标的影响

2.1 药物靶标基因多态性的研究现状

药物靶标基因的多态性研究近年来取得了显著进展,尤其是在乳腺癌的化疗中,靶标基因的多态性逐渐被认为是影响化疗反应的关键因素之一。靶标基因多态性可以导致药物靶标的结构或功能改变,进而影响药物与靶标的结合亲和力和作用效果。研究表明,不同个体的靶标基因在突变或多态性方面存在显著差异,这些差异可能导致药物治疗反应的个体差异^[6]。因此,靶标基因的多态性不仅影响药物的疗效,还可能影响副作用的发生和强度。靶标基因多态性与乳腺癌患者化疗反应的关系成为个体化治疗研究的热点。

2.2 乳腺癌常用化疗药物与靶标基因的关系

在乳腺癌的常用化疗药物中,靶标基因的作用至关重要。例如,他莫昔芬是一种常见的内分泌治疗药物,其靶标为雌激素受体(ER)。研究发现^[7],ER基因的多态性,尤其是在ER基因的启动子区域,可能影响他莫昔芬的疗效。相似地,紫杉醇的靶标是微管蛋白,某些基因变异会影响微管蛋白的结构或功能,进而影响紫杉醇的结合能力和疗效。另一方面,HER2基因的扩增与曲妥珠单抗(Trastuzumab)等靶向药物的治疗效果密切相关。HER2基因的多态性,特别是其扩增状态,直接影响药物的效果和患者的预后。乳腺癌化疗药物的靶标基因与药物的疗效之间具有密切关系。

2.3 靶标基因变异如何影响药物的疗效

靶标基因的变异可能通过几种机制影响药物的疗效。

首先,基因变异可能导致靶标蛋白的结构改变,使得药物的结合位点发生变化,进而影响药物与靶标的亲和力。例如,ER基因的突变可能使得雌激素受体对他莫昔芬的亲和力降低,从而导致药物疗效降低。其次,靶标基因的突变或过表达可能改变细胞内信号通路的活性,导致细胞对药物产生耐药性。例如,HER2基因的扩增会导致HER2蛋白的过度表达,使得曲妥珠单抗的作用效果减弱。最后,靶标基因变异还可能通过改变药物的代谢或清除速率,间接影响药物的疗效。

2.4 药物靶标基因多态性与乳腺癌化疗效果的个体差异

药物靶标基因的多态性是导致乳腺癌化疗效果个体差异的重要原因之一。即使是相同的化疗药物,由于不同患者在靶标基因上的多态性差异,可能会导致治疗效果的显著不同。例如,HER2基因扩增的患者通常对曲妥珠单抗有较好的反应,而HER2基因阴性的患者则可能对该药物没有反应。类似地,ER基因的多态性使得部分患者对他莫昔芬的疗效较好,而其他患者则可能对该药物产生耐药性。了解患者的靶标基因多态性可以帮助预测化疗药物的反应,指导个体化治疗方案的制定,优化治疗效果,减少不良反应的发生。这也为乳腺癌的精准治疗提供了理论依据。

3 基因多态性对DNA修复机制的影响

3.1 DNA修复机制在乳腺癌中的重要性

DNA修复机制在细胞维持基因组稳定性和防止突变积累方面起着至关重要的作用。乳腺癌的发生与DNA损伤修复的缺陷密切相关。正常的DNA修复机制能够修复在细胞分裂过程中产生的各种DNA损伤,从而防止突变的积累和恶性转化。在乳腺癌细胞中,尤其是HER2阳性和三阴性乳腺癌类型中,DNA修复机制常常受到抑制或功能缺陷,这使得癌细胞能够逃避药物诱导的DNA损伤,并增加了其生存能力。化疗药物通过引起DNA损伤来发挥治疗作用,因此,DNA修复机制的失调可能影响化疗的疗效和耐药性发展^[3]。

3.2 与DNA修复相关的基因多态性

DNA修复基因的多态性在乳腺癌患者对化疗反应中的作用至关重要。BRCA1和BRCA2基因突变是乳腺癌中常见的遗传因素,具有这些突变的患者对铂类化疗药物和PARP抑制剂表现出更强的敏感性。这些药物通过抑制癌细胞的DNA修复机制,从而增强其杀伤作用,尤其在BRCA基因突变的背景下,修复机制失效使得癌细胞更容易被化疗药物杀死。与此同时,其他修复基因如ATM、TP53等突变会导致DNA修复能力的降低,这不仅使化疗药物在治疗过程中更具效果,还可能使患者面临更高的毒性风险。DNA修复基因的多态性不仅影响药物对肿瘤细胞的杀伤力,还可能改变患者的药物耐受性,导致副作用的发生和强度存在差异。了解这些基因多态性有助于个性化治疗方案的制

定,最大化化疗效果,减少不良反应。

3.3 DNA 修复基因的多态性对化疗反应的影响

DNA 修复基因的多态性对乳腺癌患者化疗反应的影响至关重要。BRCA1 或 BRCA2 突变的患者通常对铂类药物和 PARP 抑制剂更为敏感,这些药物通过抑制 DNA 修复机制,从而增强癌细胞的死亡。然而,当 ATM、TP53 等修复基因突变时,患者的细胞修复能力受到影响,导致化疗药物难以有效修复 DNA 损伤,从而增强药物的杀伤作用。DNA 修复基因的多态性不仅影响治疗效果,还可能影响副作用的发生和强度。某些修复基因的多态性可能导致患者对化疗药物的耐受性较差,进而影响治疗过程中的药物反应及耐受性。因此,分析患者 DNA 修复基因的多态性在个体化治疗和副作用管理中具有重要意义。

3.4 DNA 修复机制与化疗耐药性的关联

DNA 修复机制的变化是乳腺癌化疗耐药性发展的关键因素之一。随着化疗药物的长期使用,乳腺癌细胞可能通过加强 DNA 修复机制,修复化疗过程中引起的 DNA 损伤,从而减少药物的效果。例如,BRCA1 或 BRCA2 突变患者在使用化疗药物后,可能会因修复能力缺陷导致肿瘤细胞对 DNA 损伤保持敏感;而修复机制恢复或增强的肿瘤细胞可能产生耐药性,这使得化疗效果显著下降。研究表明,DNA 修复机制的适应性变化,如修复基因的过度表达或修复通路的补偿机制,也可能导致乳腺癌细胞对化疗药物的耐受性增强^[8]。理解 DNA 修复机制与耐药性之间的关系,有助于寻找新的治疗策略,克服化疗耐药问题。

4 临床研究与基因多态性对乳腺癌化疗效果的实际影响

4.1 临床数据分析:不同基因型患者的化疗反应

临床研究表明,不同基因型的乳腺癌患者在化疗中的反应存在显著差异。例如,BRCA1 和 BRCA2 突变患者通常对铂类化疗药物和 PARP 抑制剂有更强的反应,因为这些患者的 DNA 修复机制存在缺陷,导致癌细胞更容易受到化疗药物的杀伤。CYP450 基因家族成员如 CYP2D6 的多态性也被发现与乳腺癌化疗反应密切相关,某些基因型的患者代谢药物的速度较快或较慢,进而影响药物在体内的浓度,进而影响疗效。通过对不同基因型患者的临床数据进行分析,研究人员发现,个体基因型差异可以显著影响治疗结果,为个体化治疗提供了有力依据。

4.2 基因多态性与乳腺癌化疗耐药性

基因多态性在乳腺癌化疗耐药性的发生中扮演着关键角色。研究发现,化疗耐药性可能与多种基因变异相关,例如,P-gp(多药耐药蛋白)基因的多态性可能导致药物在肿瘤细胞内的积累受到限制,从而降低药物的疗效。DNA 修复基因(如 BRCA、ATM)及其相关通路的基因多态性也能影响化疗的耐药性。乳腺癌细胞通过上调修复机制和改变药物转运蛋白的表达来抵抗化疗药物的作用。进一步的

临床研究表明,特定基因型的患者可能会在化疗后产生更高的耐药性,从而影响长期的治疗效果^[9]。

4.3 基因多态性对化疗副作用的影响

除了影响疗效,基因多态性还与乳腺癌患者化疗过程中副作用的发生密切相关。例如,CYP2D6 基因的多态性影响他莫昔芬的代谢,部分患者因其较低的代谢活性而产生较高的药物浓度,可能增加药物的毒性反应,如恶心、呕吐、体重下降等不良反应。类似地,CYP3A4 基因多态性也会影响紫杉醇等药物的代谢速率,导致不同患者对药物的耐受性差异。基因多态性还可能影响药物对心脏、肝脏等器官的毒性作用,使得某些患者在化疗过程中更容易出现严重的副作用。基因检测可以帮助预测患者对化疗药物的副作用,进而采取适当的对症处理措施。

4.4 个体化治疗策略的临床应用前景

随着基因组学的快速发展,基因多态性在乳腺癌治疗中的应用前景日益广阔。通过对患者基因型的全面分析,医生能够更精确地选择最适合患者的化疗药物和治疗方案。例如,针对 BRCA 突变患者,可以考虑采用 PARP 抑制剂,而针对 CYP2D6 低代谢型患者,可能需要调整他莫昔芬的剂量或选择其他药物。基因多态性还能够为个体化治疗提供副作用预警,使治疗过程更加安全^[10]。基因组信息的集成与精准医学的发展将为乳腺癌的个体化治疗开辟新的方向,帮助提高治疗效果、降低耐药性发生的概率,进一步改善患者的预后。

5 结语

基因多态性在乳腺癌化疗中的作用不容忽视,随着基因组学和个体化医学的发展,基因检测将成为化疗决策的重要依据。本文回顾了基因多态性对乳腺癌化疗效果的影响,发现不同基因的变异可能通过影响药物代谢、药物靶标结合能力及 DNA 修复机制等途径,改变治疗效果和副作用反应。因此,基于基因多态性开展精准医疗研究,将为乳腺癌患者提供更为个性化的治疗方案,提升疗效并减少不良反应,具有重要的临床意义。

[参考文献]

- [1] 闵建平,王海涛,白晓蓉,等. XRCC1 基因 Arg399Gln 多态性与乳腺癌易感性研究[J]. 甘肃医药,2024,43(9):785-788.
- [2] 刘明周,王帅婷,李琳. SLC01A2 基因多态性年龄分布特征及其与乳腺癌易感性的关联研究[J]. 深圳中西医结合杂志,2024,34(15):1-137.
- [3] 张恕芳,耿晓宁,邵晓鹏,等. ABCB1 基因多态性与紫杉醇类药物致乳腺癌患者骨髓抑制的相关性研究[J]. 中国医院用药评价与分析,2024,24(7):827-832.
- [4] 何旻,巢琳,华亦汇. 细胞色素 P450 酶基因多态性与复发转移性乳腺癌疗效的相关性[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(9):1252-1256.

- [5]赵庆丽,曾潮宁,张锋军.端粒酶基因多态性与乳腺癌化疗耐药性的关联研究[J].卫生职业教育,2021,39(12):136-139.
- [6]王希佳,王刚.UGT2B7-161 基因多态性预测接受 EC-TH 方案辅助化疗 HER-2 阳性乳腺癌患者心脏毒性风险的价值[J].临床肿瘤学杂志,2020,25(1):20-25.
- [7]刘川.乳腺癌 TC 化疗方案不良反应影响因素及与 ABCC4 和 CYP2C9 基因多态性相关性分析[D].山东:滨州医学院,2019.
- [8]金志国,曾会军.CYP4502E1 基因多态性对复发乳腺癌化疗疗效的影响[J].肿瘤代谢与营养电子杂志,2019,6(1):58-61.
- [9]周瑞,顾波,林庆龙.乳腺癌基因多态性和表观遗传学改变致化疗耐药的基础与临床相关研究[J].医药科学研究,2016(3):125-126.
- [10]徐晓梅.ABCB1 基因多态性对乳腺癌紫杉类药物化疗疗效的影响[J].实用妇科内分泌杂志(电子版),2016,3(19):96-98.
- 作者简介:熊文睿(2003—),男,汉族,重庆人,本科在读,南昌大学,研究方向:分子生物和临床医学。