

内源性二氢尿嘧啶与尿嘧啶比值在 5-Fu 化疗中毒性关系的临床研究

鲁明骞^{1,2}, 王 杰¹, 向丽娥¹, 徐光川^{3,4}, 李 苏³, 许新华¹, 文彩虹¹, 彭绪申¹

Clinical Study of Endogenous Uracil Derivatives Ratio in 5-Fu Chemotherapy Toxicity

LU Ming-qian^{1,2}, WANG Jie¹, XIANG Li-e¹, XU Guang-chuan^{3,4}, LI Su³, XU Xin-hua¹, WEN Cai-hong¹, PENG Xu-shen¹

1. The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China; 2. Department of Oncology, Yichang Central People's Hospital; 3. State Key Laboratory of Oncology in Southern; 4. Department of Medical Oncology, Cancer Center, Sun Yat-sen University

Abstract: **Objective** This study is to investigate the relationship between the U_{H_2}/U ratio and gastrointestinal toxicity with 5-Fu chemotherapy, and prove evidence of theory in tumoral treatment of individual. **Methods** 70 patients included 48 colorectal patients, 21 nasopharynx patients and 1 esophageal patient. Endogenous uracil and dihydrouracil were assayed by HPLC (High performance liquid chromatography). The U_{H_2}/U ratio ≥ 2.05 was normal value. **Results** There were 53 patients whose U_{H_2}/U ratios were normal. The grade ~ nausea/ vomiting, diarrhea and mucosal respectively was 35, 26 and 17 patients. The patients whose U_{H_2}/U ratio < 2.05 respectively was 7, 7 and 9 patients. Grade ~ occurred in 9, 9 and 7 patients. Which was significantly different ($P < 0.05$). Diarrhea and mucosal were of statistic significance in different dosage and different infusion methods. **Conclusion** U_{H_2}/U ratio can be used to predicate the toxicity of 5-Fu and to adjust the dose of 5-Fu or to change the therapy regimen before the treatment.

Key words: Dihydrouracil; Uracil; Chemotherapy; Toxicity

摘要: **目的** 评价内源性二氢尿嘧啶(U_{H_2})与尿嘧啶(U)比值在 5-Fu 化疗中消化系统毒性的关系, 为 5-Fu 在恶性肿瘤中的个体化治疗提供一种理论依据。 **方法** 70 例恶性肿瘤患者, 大肠癌 48 例, 鼻咽癌 21 例, 食管癌 1 例, 化疗前采用高效液相色谱法测定 U_{H_2} 与 U 的值, 比值 ≥ 2.05 为正常。 **结果** U_{H_2}/U 值正常者 53 例, 发生 ~ 度恶心呕吐、腹泻和口腔粘膜炎症分别为 35、26 和 17 例; U_{H_2}/U 值 < 2.05 者 17 例, 各有 7 例患者出现 ~ 度恶心呕吐和腹泻, 9 例患者出现口腔粘膜炎症, 发生 ~ 度反应分别为 9、9、7 例, 两者间有显著性差异 ($P < 0.05$)。增加用药剂量和改变用药方式, 口腔粘膜炎症和腹泻的发生率不同, 差异具有显著性。 **结论** 化疗前测定 U_{H_2}/U 值可预测 5-Fu 的化疗毒性, 并为个体化治疗提供依据。

关键词: 二氢尿嘧啶; 尿嘧啶; 化疗; 毒性

中图分类号: R730.53 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2007)04-0297-03

0 引言

氟尿嘧啶(Fu)是治疗消化系统恶性肿瘤、头颈部恶性肿瘤、乳腺癌、卵巢癌等最常用的化疗药物, 在体内必须转化为相应的核苷酸才能发挥效应。5-Fu 的代谢主要有三种途径: 一种是在体内转变成三磷酸氟尿苷(FUTP)以伪代谢物形式掺入 RNA 中, 干扰 RNA 的合成; 另一种是在体内转变成三磷酸脱氧氟

尿苷(FDUTP)后以伪代谢形式掺入 DNA 中干扰 DNA 的合成; 第三种是在体内活化成脱氧氟尿苷单磷酸盐(FDUMP)后, 抑制胸苷酸合成酶, 阻止尿苷酸向胸苷酸的转变, 最终影响 DNA 的合成。二氢尿嘧啶脱氢酶(Dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)是 5-Fu 分解代谢起始阶段的降解酶, 该酶可使进入体内的 5-Fu 代谢生成二氢尿嘧啶(U_{H_2}), 同时将内源性的尿嘧啶(Uracil, U)代谢生成二氢尿嘧啶(U_{H_2})。DPD 活性高低决定了 5-Fu 在体内代谢状况和毒性大小^[1,2]。笔者回顾性分析了 2001 年 6 月 ~ 2005 年 9 月接受 5-Fu 化疗的恶性肿瘤患者, 评价 U_{H_2}/U 值与消化系统毒性关系。

收稿日期: 2006-04-06; 修回日期: 2006-07-21

作者单位: 1. 443003 湖北宜昌, 三峡大学第一临床医学院; 2. 湖北省宜昌市中心人民医院肿瘤内科; 3. 华南肿瘤学国家重点实验室; 4. 中山大学肿瘤防治中心内科

作者简介: 鲁明骞(1973-), 男, 本科, 主治医师, 主要从事肿瘤内科治疗

1 资料与方法

1.1 研究对象 均经病理学检查确诊的恶性肿瘤患者 70 例,男性 47 例,女性 23 例;年龄 25~77 岁,平均年龄 56.6 岁。其中大肠癌 48 例、鼻咽癌 21 例、食管癌 1 例;化疗前查外周血象及肝肾功能均正常;患者 KPS(Karnofsky performance status)评分 ≥ 70 分;化疗方案:肠癌:Mayo 或 FOLFOX₄ 方案;鼻咽癌和食管癌:PLF 或 TLF 方案。

1.2 方法

1.2.1 样品收集 检测对象在化疗前清晨空腹抽取静脉血 3 ml,肝素钠抗凝,3 000r/min 离心 10min,分离血浆,-70℃ 保存待测。

1.2.2 U_{H2}/U 比值测定 采用高效液相色谱法(High performance liquid chromatography, HPLC)测定内源性二氢尿嘧啶(U_{H2})与尿嘧啶(U)值。色谱条件:色谱柱:C₁₈柱,300 mm×4.6 mm,5μm;柱温:10℃;流速:0.4ml/min;检测波长:204nm;流动相:KH₂PO₃-H₃PO₄缓冲液。

1.3 评价标准 U_{H2}/U ≥ 2.05 为正常值。

1.4 毒副反应 5-Fu 化疗后的消化系统毒性等级按 WHO 的分级标准进行测定。

1.5 统计学处理 采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 U_{H2}/U 值与化疗毒性关系

70 例患者,U_{H2}/U 值正常者 53 例,U_{H2}/U 值 <2.05 者 17 例。恶心呕吐、腹泻、口腔粘膜炎症正常组均明显低于异常组。在 U_{H2}/U 值小于 2.05 者中,有 3 例患者出现 Ⅱ度呕吐和腹泻,经对症处理和支持治疗后恢复正常。具体毒副反应情况见表 1。

表 1 两组病例毒副反应比较

毒副反应		U _{H2} /U 值		P
		≥ 2.05	< 2.05	
恶心呕吐	+ Ⅰ度	35(66.0%)	7(41.2%)	< 0.05
	+ Ⅱ度	0	9(52.9%)	
腹泻	+ Ⅰ度	26(49.1%)	7(41.2%)	< 0.05
	+ Ⅱ度	0	9(52.9%)	
口腔炎	+ Ⅰ度	17(32.1%)	9(52.9%)	< 0.05
	+ Ⅱ度	0	7(41.2%)	

2.2 5-Fu 用药剂量与毒性反应及 U_{H2}/U 值的关系

5-Fu 用药剂量分 ≤ 2.5 g/m² 38 例和 ≥ 3.0 g/m² 32 例各两组,发生恶心呕吐、口腔粘膜炎症和腹泻分别为 24、13、19 例和 27、20、30 例, χ^2 检验结果表明恶心呕吐与 5-Fu 用药剂量差异无显著性,而 Ⅰ~Ⅱ度口腔粘膜炎症和腹泻的发生率随着用药剂量的增

加而增高,差异具有显著性,说明 5-Fu 所致口腔粘膜炎症和腹泻与 5-Fu 用药剂量呈正相关。不同用药剂量按 U_{H2}/U 值各分为 2 组,U_{H2}/U 值 <2.05 组恶心呕吐、口腔粘膜炎症和腹泻的发生率明显高于 >2.05 组,差异具有显著性。低 U_{H2}/U 值的恶心呕吐、口腔粘膜炎症和腹泻的发生率均高于高 U_{H2}/U 值组,差异具有显著性。

2.3 5-Fu 输注方式与毒性反应及 U_{H2}/U 值的关系

70 例患者,采用持续静脉灌注 48h 者 38 例,连续静脉滴注 5 天者 32 例,发生口腔粘膜炎症和腹泻分别为 14、20 例和 19、29 例,差异具有显著性。恶心呕吐分别为 23 例和 28 例,无显著性差异。两组患者 U_{H2}/U 值 <2.05 组的恶心呕吐、口腔粘膜炎症和腹泻的发生率均高于 U_{H2}/U 值 >2.05 组,差异具有显著性。

3 讨论

5-Fu 自 1956 年合成以来,被广泛应用于临床,如消化系统肿瘤、头颈部肿瘤、乳腺癌、妇科肿瘤等。以往多对 5-Fu 的用药途径及剂量上研究较多,近来发现 DPD 水平与 5-Fu 的疗效和毒副反应有关^[3,4]。

DPD 在体内分布较广泛,肝脏和外周血单个核细胞中分布最多,组织细胞中也有分布。DPD 是 5-Fu 代谢的限速酶,进入人体的 5-Fu 多在肝脏代谢,超过 80% 经过 DPD 代谢生成二氢氟尿嘧啶,然后在其他代谢酶的作用下生成终产物排除体外^[5]。DPD 的检测方法包括 DPD 活性的测定、DPD 蛋白的表达和 DPD mRNA 的表达等,血液和组织常为检测对象。DPD 的底物有天然的嘧啶、尿嘧啶和胸苷,DPD 将血浆的内源性尿嘧啶(U)降解为二氢尿嘧啶(U_{H2})。因此,U_{H2}与 U 的比值可间接反映 DPD 活性的高低。Gamelin 等^[6]用 HPLC 法测定结肠癌病人血浆 U_{H2}/U 值在 0.35~7.13 之间,中位值 2.82,呈高斯分布。Bi 等^[7]采用高效液相色谱-串联质谱联用技术(HPLC-MS/MS)同时测定患者和健康受试者血浆和尿中 U_{Ra}及 U_{H2}的浓度,发现 U_{H2}/U 的比值能更客观地反映体内 DPD 的活性变化以及个体间的差异。

本研究发现 U_{H2}/U 值正常者较低下者在恶心呕吐、腹泻、口腔粘膜炎症等消化系统反应上明显减少,两组间有显著性差异($P < 0.05$)。其中 3 例患者 U_{H2}/U 值 <0.5 均出现 Ⅱ度呕吐和腹泻,经对症和支持处理后恢复正常。随着 5-Fu 用药剂量的增加,Ⅰ~Ⅱ度口腔粘膜炎症和腹泻的发生率也随着增高,差异具有显著性,但恶心呕吐却无明显区别,这

说明 5-Fu 所致口腔粘膜炎和腹泻与 5-Fu 用药剂量呈正相关。Gamelin 等^[6]根据 U_{H_2}/U 值来调整 5-Fu 的剂量, $U_{H_2}/U \leq 2.0$ 者,持续静脉滴注 8h 的周剂量为 $1\ 600\text{ mg/m}^2$ 。如果改变输注方式,持续静脉灌注与连续静脉滴注 5 天者相比,口腔粘膜炎和腹泻的发生率均低于后者,差异具有显著性。不同用药剂量及不同输注方式 U_{H_2}/U 值 < 2.05 组恶心呕吐、口腔粘膜炎和腹泻的发生率明显高于 > 2.05 组,差异具有显著性。

因此,化疗前测定血浆 U_{H_2}/U 值可预测 5-Fu 的消化系统毒性,对比值低下者,需减少 5-Fu 的用药剂量或改用其他化疗药物,对比值偏高者,可给予 DPD 抑制剂,如 Eniluracil 可 100 %地灭活 DPD^[8],从而减少 5-Fu 的用药剂量^[9]和逆转抗药性^[10]。

参考文献:

- [1] Terushima M, Fujiwara H, Takagane A, et al. Prediction of sensitivity of fluoropyrimidines by metabolic and target enzyme activities in gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2003, 6 (Suppl 1): 71-81.
- [2] Inada T, Ogata Y, Kubota T, et al. 5-fluorouracil sensitivity and dihydropyrimidine dehydrogenase activity in advanced gastric cancer[J]. Anticancer Res, 2000, 20 (4): 2457-2462.
- [3] Terushima M, Irinoda T, Fujiwara H, et al. Role of thymidylates and dihydropyrimidine dehydrogenase in tumor progression and sensitivity to 5-Fluorouracil in human gastric cancer [J]. Anticancer Research, 2002, 22 (2A): 761-768.
- [4] Ishibiki Y, Kitajima M, Sakamoto K, et al. Intratumoural thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase activities are good predictors of 5-fluorouracil sensitivity in colorectal cancer[J]. J Int Med Res, 2003, 31 (3): 181-187.
- [5] Diasio RB, Lu Z. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity and fluorouracil chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 1994, 12 (11): 2239-2242.
- [6] Gamelin Z, Boisdron-celle M, Guerin-Meyer V, et al. Correlation between uracil and dihydropyrimidine 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): 1105-1110.
- [7] Bi DQ, Aderson LW, Shapiro J, et al. Measurement of plasma uracil using gas chromatography-mass spectrometry in normal individual and in patients receiving inhibitors of dihydropyrimidine dehydrogenase [J]. J Chromatogr B, 2000, 738 (2): 249-258.
- [8] Ahmed FY, Johnston SJ, Cassidy J, et al. Eniluracil treatment completely inactivates dihydropyrimidine dehydrogenase in colorectal tumors [J]. J Clin Oncol, 1999, 17 (8): 2439-2445.
- [9] Milano G, Mcleod HL. Can dihydropyrimidine dehydrogenase impact 5-fluorouracil-based treatment? [J]. Eur J Cancer, 2000, 36 (1): 37-42.
- [10] Schilsky RL, Hohnaker J, Ratain MJ, et al. Phase clinical and pharmacologic study of eniluracil plus fluorouracil in patients with advanced cancer [J]. J Clin Oncol, 1998, 16 (4): 1450-1457.

[编辑:贺文]