

CYP2D6 基因型多态性及其对他莫昔芬治疗的影响研究进展

马听驰, 张娜

(中国医科大学肿瘤医院, 辽宁省肿瘤医院, 辽宁 沈阳 110042)

摘要:他莫昔芬(Tamoxifen, TAM)是雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性乳腺癌患者的标准辅助内分泌治疗药物。肝细胞色素 P450 2D6(cytochrome P450 2D6, CYP2D6)是一种重要的代谢酶,在 TAM 代谢过程中发挥关键作用。CYP2D6 编码基因具有多态性,不同等位基因型的乳腺癌患者 CYP2D6 代谢酶的活性存在较大差异,对 TAM 治疗的反应亦不同。研究表明,CYP2D6 突变会导致 TAM 的活性抗肿瘤成分 endoxifen 的血药浓度明显降低,但其是否影响 TAM 的治疗疗效尚未得出一致结论。我国人群中常见的 CYP2D6 基因突变有别于其他人种,具有明显的地域差异。全文综述国内外 CYP2D6 基因型多态性分布,并结合回顾性及前瞻性临床试验分析 CYP2D6 基因型多态性对 TAM 疗效及患者预后的影响,旨在指导我国乳腺癌患者 TAM 个体化用药。

关键词:乳腺肿瘤;他莫昔芬;CYP2D6;基因多态性

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2020)06-0528-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2020.06.B012

Advances in Association between CYP2D6 Genotype Polymorphism and Efficacy of Tamoxifen Therapy

MA Xin-chi, ZHANG Na

(Cancer Hospital of China Medical University, Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China)

Abstract: Tamoxifen(TAM) is a standard adjuvant endocrine therapy for estrogen receptor(ER)-positive breast cancer patients. Hepatic cytochrome P450 2D6(cytochrome P450 2D6, CYP2D6) is an important metabolic enzyme involving in the metabolic process of TAM. The CYP2D6 coding gene is polymorphic, and the activity of CYP2D6 metabolic enzymes in breast cancer patients with different allele types is quite different, which would affect the response to TAM treatment. Studies have shown that the CYP2D6 mutation causes a significant decrease in the blood concentration of the active antitumor component endoxifen of TAM, but it has no consensus whether it would affect the therapeutic efficacy of TAM. The mutations of CYP2D6 gene commonly found in Chinese population are different from other races and have obvious regional differences. This review summarizes the distribution of CYP2D6 genotypes, and analyzes the effect of CYP2D6 genotype polymorphism on TAM efficacy and prognosis of patients based on the results of clinical trials, to provide information of the individualized TAM medication for breast cancer patients in China.

Subject words: breast cancer; tamoxifen; CYP2D6; gene polymorphism

乳腺癌是我国女性最常见的恶性肿瘤,据国家癌症中心数据报告,2014年我国女性乳腺癌新发27.89万例,发病率为16.51%,死亡6.60万例,死亡率为7.82%,发病率和死亡率均居女性恶性肿瘤首

位^[1]。乳腺癌的致病危险因素并不单一,可由月经和生育因素、遗传因素、生活方式及环境因素等多种危险因素共同作用引起^[2-4]。研究发现,内源性或外源性雌激素水平的异常升高可明显增加罹患乳腺癌的风险^[5-6]。当乳腺上皮细胞长期处于雌激素水平较高的环境中时,细胞的增殖速率加快,DNA复制错误的概率增加,导致细胞增殖异常和凋亡抑制。此外,

通信作者:张娜,主任医师,博士;中国医科大学肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院乳腺放疗科;辽宁省沈阳市大东区小河沿路44号(110042);E-mail:18900917253@163.com

收稿日期:2019-09-18; **修回日期:**2019-11-04

雌激素于肝脏代谢时产生的代谢产物可以破坏乳腺细胞 DNA, 诱发乳腺细胞突变、转化, 刺激肿瘤的发生发展^[7-8]。当雌激素作用于靶器官时, 其与分布于各器官的雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 相结合, 进而激发下游传导通路, 调控靶基因的表达进而改变细胞的各种生物学行为^[9-10]。ER 阳性的肿瘤细胞增殖受内分泌状态调控, 此种乳腺癌为激素依赖型乳腺癌。在这类患者中, 辅助内分泌治疗是综合诊疗过程中的重要组成部分。

1 TAM 是乳腺癌内分泌治疗的标准治疗药物

在我国, 2/3 以上的乳腺癌患者 ER 阳性^[11]。这类患者中, 选择性雌激素受体调节剂 (selective estrin receptor modulator, SERM) 是一种应用广泛的内分泌治疗药物。他莫昔芬 (Tamoxifen, TAM) 是最早应用于乳腺癌治疗的 SERM, 是一种化学合成的非甾体药物, 分子式与雌激素类似。20 世纪 60 年代, 英国帝国化工制药公司 (Imperial Chemical Industries, ICI) 的医药学家 Arthur Walpole 发现反式三笨乙烯 ICI46747 (即 TAM), 具有拮抗雌激素、刺激子宫内膜增厚、促进卵巢排卵的作用, 最早作为治疗不孕的药物应用于临床。随后, 因其抗雌激素作用, ICI 公司尝试将 TAM 用于晚期乳腺癌抗肿瘤治疗。乳腺癌患者接受 TAM 每次 20mg、2 次/d 的治疗, 有效率达 40%^[12-14]。1973 年, TAM 在英国获批上市, 用于治疗乳腺癌, 随后又于 1977 年进入美国市场。1998 年, 早期乳腺癌试验者协作组 (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG) 对 55 项临床试验荟萃分析结果表明, TAM 口服 5 年可以降低乳腺癌 42% 复发风险, 降低 26% 死亡风险, 并可对侧乳腺癌发生风险降低 47%^[15]。同时, SBCCG 研究与 EBCTCG 研究均表明, ER 阳性的乳腺癌患者接受内分泌治疗疗效更好, 部分 ER 阴性但 PR 阳性的患者亦可以从内分泌治疗中获益, 且口服 5 年疗效优于 2 年^[15-16]。自此, TAM 成为乳腺癌辅助内分泌治疗的标准治疗药物。随后 EBCTCG 的长期随访 (2005 年、2011 年、2018 年) 进一步表明 TAM 可以提高患者 5 年及 10 年生存率^[17-19]。TAM 内分泌治疗有逐步做加法的趋势, 如延长使用时间至 10 年 (ATLAS、AT-

TOM 研究)、联合卵巢功能抑制 (TEXT、SOFT、AS-TRRA、HOBOE-2 研究)、序贯或联合其它抗肿瘤药物 (BIG1-98、MA17、ABCSG6α、NSABP B-33 研究) 或预防性应用 TAM (NSABP P-1 研究)。目前, TAM 仍为 NCCN 指南 (2018.V3) 及中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2017 年版) I 类推荐的 SERM 类内分泌药物^[20-21]。

2 CYP2D6 基因多态性与 TAM 代谢

TAM 原药只具有弱抗雌激素作用, 需在肝脏经代谢酶代谢后发挥较强的抗雌激素作用。肝细胞色素 P450 3A4/5 (cytochrome P450 3A4/5, CYP3A4/5) 和肝细胞色素 P450 2D6 (cytochrome P450 2D6, CYP2D6) 是 TAM 代谢途径中两种主要的代谢酶^[22-23]。TAM 由 CYP3A4/5 为主的代谢酶介导去甲基化形成 N-去甲基 TAM (NDM-TAM), 及由 CYP2D6 为主的代谢酶介导羟基化形成 4-羟基 TAM (4-OH-TAM)。NDM-TAM 进一步由 CYP2D6 代谢形成活性抗肿瘤成份 4-羟基-N-去甲基 TAM, 安多昔芬 (4-OH-NDM-TAM, endoxifen)^[24]。4-OH-TAM 和 endoxifen 的亲合力明显高于 TAM 原药和 NDM-TAM, 且 endoxifen 血药浓度较 4-OH-TAM 高 6 倍, 因此 endoxifen 具有更强的抗雌激素作用, 为 TAM 发挥药理作用的主要活性成分^[25-27]。CYP3A4/5 基因较少发生基因突变, 酶活性稳定。而 CYP2D6 虽然在数量上少于酶 CYP3A4/5, 但等位基因突变率较高, 酶功能活性差异性大, 是影响 TAM 代谢过程的主要因素。

CYP2D6 是肝细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 家族的一员。CYP2D6 编码基因位于 22q13.1, 总长 7 kb, 相对分子质量 51 000, 包含 9 个外显子及 8 个内含子, 编码 1491 个碱基对, 497 个氨基酸^[28]。编码基因位点突变导致代谢酶功能活性随之明显变化。根据 CYP2D6 酶功能活性, 将其分为 4 种代谢表型: 超快代谢型 (ultrafast metabolizer, UM)、快速代谢型 (extensive metabolizer, EM)、中间代谢型 (intermediate metabolizer, IM) 和低代谢型 (poor metabolizer, PM)^[24, 28]。UM 代谢型携带酶活性增加的 CYP2D6 等位基因, EM 代谢型携带正常等位基因, IM 代谢型患者携带酶活性减低等位基因, 而 PM 代谢型携带无效等位基因^[29-32]。

不同表型的 CYP2D6 代谢酶药物代谢的速率明显不同。Mürdter 等^[33]发现,在乳腺癌患者中,EM 代谢表型组的 endoxifen 平均血药浓度 (35.6nM) 明显高于 IM 组 (24.7nM) 和 PM 组 (9.0nM)。Maximov 等^[34]对 4 个早期乳腺癌细胞系 (MCF-7, T47D, ZR-75-1, BT474) 进行体外实验,模拟女性内环境中雌孕激素水平,给予 TAM 处理后,EM 组中 endoxifen 浓度较高,抗刺激素作用强。IM 及 PM 组中 endoxifen 浓度较低,抗雌激素作用较弱。Martinez 等^[35]对 249 例患者进行为期 4 个月的 endoxifen 血药浓度检测,结果显示,EM 组的患者 endoxifen 血药浓度高于 PM 组患者 ($P < 0.001$),在 PM 组患者中,将口服 TAM 剂量从 20mg 提高至 40mg 和 60 mg, endoxifen 血药浓度提高到 8.38ng/ml 和 9.30 ng/ml,即将 PM 组患者的给药剂量提高至 2~3 倍, endoxifen 血药浓度可提高至 EM 组水平。我国学者熊萱等^[35]对 4 篇文献共 438 例患者进行的 Meta 分析也得出,不同 CYP2D6 基因型乳腺癌患者服用 TAM 的活性成分血药浓度差异具有统计学意义, CYP2D6 基因型可影响 TAM 疗效。

3 CYP2D6 基因型多态性分布

CYP2D6 基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 具有显著的地域差异。欧美人群中 CYP2D6*4 等位基因突变频率较高,中东人中 CYP2D6*41 突变率较高,而非洲人群中主要为 CYP2D6*17 突变^[38]。亚洲人群中常见的突变基因为 CYP2D6*10 (49.5%), CYP2D6*1 (40.1%~43.5%) 和 CYP2D6*2 (11.9%~26.2%)^[39]。在我国,文献报道常见的突变基因为 CYP2D6*10 (52.53%)、CYP2D6*1 (24.65%)、CYP2D6.2 (11.06%)。由于 CYP2D6*10 等位基因携带率居首,且其会导致酶功能活性降低^[37-38],因此它是亚洲人群中影响 TAM 代谢的主要突变基因型。文献报道,我国人群中 CYP2D6*10 基因型突变率为 40%~60%,在日本、韩国等其它亚洲国家突变率为 30%~50%,而在欧美国家中突变率仅为 1%~2%。Lei 等^[39]报道,72 例浙江 40 岁以下乳腺癌患者的 CYP2D6*10 基因型中,25.0% 为野生型纯合子 (C/C),31.9% 为变异型纯合子 (T/T),43.1% 为基因型杂合子 (C/T)。翟晓艳等^[40]对河北 491 例体检人群 (男

性 273 例,女性 218 例) 进行基因检测, C/C、C/T 及 T/T 基因型频率分别为 16.7%、43.4% 和 39.9%。曾嵘等^[41]对湖北 137 例患者的调查显示, C/C、C/T 及 T/T 基因型频率分别为 25.5%、38.0% 和 36.5%。徐兵河等^[42]进行的临床试验中,778 例北京患者 C/C、C/T 及 T/T 基因型频率分别为 30.1%、48.5% 和 21.5%。

4 CYP2D6 基因型多态性对 TAM 疗效及预后的影响

CYP2D6 基因型 SNP 导致 CYP2D6 代谢表型不同,影响 TAM 在体内的代谢过程,使 TAM 的活性代谢产物 endoxifen 的血药浓度有明显差异。但 endoxifen 血药浓度与 TAM 疗效之间是否具有量效关系,国内外的研究者未能得出一致结论。Goetz 等^[43]对来自 NCCTG 89-30-52 试验的乳腺癌患者分析发现, CYP2D6*4 基因 T/T 型的患者与 C/C 和 C/T 型相比,无复发生存 ($P=0.023$) 和无病生存 ($P=0.012$) 明显缩短。同样, Schroth 等^[44]对 206 例患者进行 DNA 检测,结果发现携带 CYP2D6*4、*5、*10、*41 等位基因的患者无复发生存期较短 ($HR=2.24, P=0.02$)。国内相关研究均发现 CYP2D6 基因突变型患者接受 TAM 治疗后,体内血药浓度较低、复发率及死亡率较高,预后较差^[45-47]。2013 年 Zeng 等^[48]对 20 个临床研究 11 701 例患者进行的荟萃分析评估结果发现, CYP2D6 基因慢代谢型的 DFS 和 OS 均低于功能正常者。在亚洲人群亚组分析中,中间代谢型患者的 DFS 低于超快代谢型 ($P=0.001$)。然而,也存在一些争议认为 CYP2D6 基因型并不影响 TAM 内分泌治疗的预后。2012 年 BIG 1-98 (Breast International Group) 和 ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) 研究结果表明, CYP2D6 基因型多态性与乳腺癌复发并无相关性 (95%CI: 0.60~1.24), 仅与治疗副作用面部潮红相关^[49-50]。但有专家质疑其选择人群、数据处理及检测手段存在问题。随后, Thompson 等^[51]及 Okishiro 等^[52]的研究也发现 CYP2D6 基因型与无复发生存无相关性。

上述试验均为回顾性分析 CYP2D6 基因型多态性与 TAM 疗效的相关性,近来,亦有前瞻性试验报告其研究结果。2018 年 2 月,国际抗癌联盟 (UICC-Union for International Cancer Control) 发表我国学者

徐兵河等的研究报告,该研究入组 778 例接受 TAM 或芳香酶抑制剂(aromatase inhibitors, AI)辅助治疗的早期乳腺癌患者,分析 CYP2D6 基因型与无病生存期的相关性,中位随访时间 75.6 个月。结果显示,接受 TAM 治疗的患者中,CYP2D6*10 基因 T/T 型与 C/C 和 C/T 型相比,5 年无病生存率显著降低($P=0.007$)。T/T 是无病生存的显著预后指标(风险比:1.87, $P=0.006$)。接受 AI 的患者中,CYP2D6*10 基因型与无病生存无相关性($P=0.332$)^[42]。2019 年, Sanchez-Spitman 等^[53]在美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)发表多中心前瞻性研究报告,该研究入组荷兰和比利时早期乳腺癌患者 667 例,中位随访时间 6.4 年。通过基因扩增芯片和高效液相色谱串联质谱分别测定血液标本的 CYP2D6 基因型和 endoxifen 浓度。结果显示 endoxifen 浓度与无复发生存期无相关性(风险比:0.991, $P=0.691$),CYP2D6 基因型与无复发生存期无相关性(校正风险比:0.929, $P=0.799$)。该研究同时指出,CYP2D6 基因中仅 CYP2D6*10 基因型分布不符合 Hardy-Weinberg 平衡定律的遗传平衡状态。

5 小 结

CYP2D6 基因型多态性是否对 TAM 疗效产生影响尚不明确,CYP2D6 基因型是否能够作为独立预后因素指导 TAM 临床应用仍存在争议。目前的临床试验结论不一,总结原因可能由于入组患者的基线水平不一;样本量小,统计分析误差大;检测手段,取样类型不统一,基因型检测结果误差等原因造成。且由于 CYP2D6 基因型多态性的地域差异,研究中心患者来源有其地域局限性,选择偏倚不可避免。针对这样的现状,我们应针对我国人群进行进一步的设计严谨的多中心前瞻性临床试验,了解我国人群的 CYP2D6 基因型环境,探究我国各地区人群的 CYP2D6 基因型分布及其与 TAM 疗效的相关性,指导我国乳腺癌患者个体化使用 TAM 辅助内分泌治疗。

参考文献:

[1] Li H,Zheng RS,Zhang SW,et al. Incidence and mortality of female breast cancer in China,2014 [J]. Chin J Oncol, 2018,40(3):166-171.[李贺,郑荣寿,张思维,等.2014 年中国女性乳腺癌发病与死亡分析 [J]. 中华肿瘤杂志,

2018,40(3):166-171.]

- [2] Namiranian N,Moradi-Lakeh M,Razavi-Ratki SK,et al. Risk factors of breast cancer in the Eastern Mediterranean Region:a systematic review and meta-analysis [J]. Asian Pac J Cancer Prev,2014,15(21):9535-9541.
- [3] Wang X,Li L,Gao J,et al. The association between body size and breast cancer in Han women in Northern and Eastern China[J]. Oncologist,2016,21:1362-1368.
- [4] Shield KD,Soerjomataram I,Rehm J. Alcohol use and breast cancer:a critical review [J]. Alcohol Clin Exp Res, 2016,40(6):1166-1181.
- [5] Pastor-Barriuso R,Fernandez MF,Castano-Vinyals G,et al. Total effective xenoestrogen burden in serum samples and risk for breast cancer in a population-based multi-case-control study in Spain [J]. Environ Health Persp, 2016,124(10):1575-1582.
- [6] Pickar JH,Komm BS. Selective estrogen receptor modulators and the combination therapy conjugated estrogens/bazedoxifene:A review of effects on the breast [J]. Post Reprod Health,2015,21(3):112-121.
- [7] Pike MC,Spicer DV,Dahmouh L,et al. Estrogens,progestogens,normal breast cell proliferation,and breast cancer risk[J]. Epidemiol Rev,1993,15(1):17-35.
- [8] Snedeker SM,Diaugustine RP.Hormonal and environmental factors affecting cell proliferation and neoplasia in the mammary gland[J]. Prog Clin Biol Res,1996,394:211-253.
- [9] Jia M,Dahlman-Wright K,Gustafsson JA.Estrogen receptor alpha and beta in health and disease [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,2015,29(4):557-568.
- [10] Zheng Y,Shao X,Huang Y.Role of estrogen receptor in breast cancer cell gene expression [J]. Mol Med Rep, 2016,13(5):4046-4050.
- [11] Zheng Y,Wu CX,Zhang ML. The epidemic and characteristics of female breast cancer in China[J]. China Oncology,2013,23(8):561-569.[郑莹,吴春晓,张敏璐.乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征 [J]. 中国癌症杂志, 2013,23(8):561-569.]
- [12] Jordan VC,Allen KE.Evaluation of the antitumour activity of the non steroidal antioestrogen monohydroxytamoxifen in the DMBA induced rat mammary carcinoma model[J]. Eur J Cancer,1980,16(2):239-251.
- [13] Jordan VC.Tamoxifen (ICI46,474)as a targeted therapy to treat and prevent breast cancer [J]. Br J Pharmacol, 2006,147(1):269-276.
- [14] Jordan VC.Tamoxifen as the first targeted long-term adjuvant therapy for breast cancer [J]. Endocr Relat Cancer,

- 2014,21(3):235-246.
- [15] No authors listed. Tamoxifen for early breast cancer:an overview of the randomised trials.Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group[J]. Lancet, 1998, 351(9114): 1451-1467.
- [16] Swedish Breast Cancer Cooperative Group. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 1996, 88(21): 1543-1549.
- [17] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (E-BCTCG).Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival:an overview of the randomised trials [J]. Lancet, 2005, 365(9472): 1687-1717.
- [18] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (E-BCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient level meta analysis of randomised trials[J]. Lancet, 2011, 378(9793): 771-784.
- [19] Traub L, Thill M, Nitschmann S. The 20-year results of 5 year hormone therapy in breast cancer; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) [J]. Internist (Berl), 2018, 59(4): 410-412.
- [20] Goetz MP, Gradishar WJ, Anderson BO. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2018 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(2): 118-126.
- [21] CACA-CBCS, Chinese Anti-Cancer Association, Committee of Breast Cancer Society, Guidelines and Specifications for the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer by China Anti-Cancer Association(2017)[J]. China Oncology, 2017, 27(9): 695-760. [中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(9): 695-760.]
- [22] Blackburn HL, Ellsworth DL, Shriver CD, et al. Role of cytochrome P450 genes in breast cancer etiology and treatment: effects on estrogen biosynthesis, metabolism, and response to endocrine therapy[J]. Cancer Causes Control, 2015, 26(3): 319-332.
- [23] Thota K, Prasad K, Basaveswara Rao MV. Detection of Cytochrome P450 polymorphisms in breast cancer patients may impact on Tamoxifen therapy [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(2): 343-350.
- [24] Shan M, Kang WL, Zhang GQ. Effect of CYP2D6 gene polymorphism on the efficacy of tamoxifen in the treatment of breast cancer [J]. Chin J Breast Dis (Electronic Edition), 2017, 11(4): 238-242. [单明, 康文莉, 张国强. CYP2D6 基因多态性对乳腺癌治疗中他莫昔芬药物疗效的影响[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(4): 238-242.]
- [25] Johnson MD, Zuo H, Lee KH, et al. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen [J]. Breast Cancer Res Treat, 2004, 85(2): 151-159.
- [26] Jordan VC, Collins MM, Rowsby L, Prestwich G. A mono-hydroxylated metabolite of tamoxifen with potent anti-estrogenic activity[J]. Endocrinol, 1977, 75(2): 305-316.
- [27] Watanabe M, Watanabe N, Maruyama S, et al. Comparative metabolic study between two selective estrogen receptor modulators, toremifene and tamoxifen, in human liver microsomes[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2015, 30(5): 325-333.
- [28] Zhang H, Wu B. The value of CYP2D6 gene polymorphism in breast cancer [J]. Journal of Basic and Clinical Oncology, 2015, 28(2): 180-184. [张欢, 吴斌. CYP2D6 基因多态性在乳腺癌中的价值 [J]. 肿瘤基础与临床, 2015, 28(2): 180-184.]
- [29] Desta Z, Ward BA, Soukhova NV, et al. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6 [J]. Pharmacol Exp Ther, 2004, 310(3): 1062-1075.
- [30] Sim SC, Ingelman-Sundberg M. The human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature website: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects[J]. Hum Genet, 2010, 4(4): 278-281.
- [31] Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part I [J]. Clin Pharmacokinet, 2009, 48(11): 689-723.
- [32] Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II [J]. Clin Pharmacokinet. 2009, 48(12): 761-804.
- [33] Mürdter TE, Schroth W, Bacchus-Gerybadze L, et al. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma [J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89(5): 708-717.
- [34] Maximov PY1, McDaniel RE, Fernandes DJ, et al. Simulation with cells in vitro of tamoxifen treatment in premenopausal breast cancer patients with different CYP2D6 genotypes[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(24): 5624-5635.
- [35] Martinez de Due as E, Ochoa Aranda E, Blancas Lopez-Barajas I, et al. Adjusting the dose of tamoxifen in pa-

- tients with early breast cancer and CYP2D6 poor metabolizer phenotype[J]. *Breast*, 2014, 23(4):400–406.
- [36] Xiong X, Zhang SC, Zhu CY. Meta-analysis of correlation between CYP2D6 polymorphisms and tamoxifen concentrations and its activity in Chinese breast cancer patients [J]. *Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics*, 2015, 5 (35):77–80.[熊萱, 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, 5(35):77–80.]
- [37] Bagheri A, Kamalidehghan B, Haghshenas M, et al. Prevalence of the CYP2D6*10 (C100T), *4 (G1846A), and *14 (G1758A) alleles among Iranians of different ethnicities [J]. *Drug Design Devel Ther*, 2015, 9:2627–2634.
- [38] LLerena A, Naranjo ME, Rodrigues-Soares F, et al. Interethnic variability of CYP2D6 alleles and of predicted and measured metabolic phenotypes across world populations[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, 10(11): 1569–1583.
- [39] Lei L, Wang X, Wu XD, et al. Association of CYP2D6*10(c.100C>T) polymorphisms with clinical outcome of breast cancer after tamoxifen adjuvant endocrine therapy in Chinese population[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(8):3585–3592.
- [40] Zhai XY, Cui W, Zhang YN, et al. Gene polymorphisms of CYP2D6*10 in a Chinese population [J]. *Journal of Hebei Medical University*, 2010, 31(2):128–131.[翟晓艳, 崔炜, 张亚楠, 等. 国人基因多态性研究[J]. *河北医科大学学报*, 2010, 31(2):128–131.]
- [41] Zeng R, Mao XB, Liu X. Analysis of CYP2D6 genepolymorphism of Chinese population in Hubei [J]. *Int J Lab Med*, 2018, 39(13):1540–1546.[曾嵘, 毛晓兵, 刘湘. 湖北人群 CYP2D6 多态性的初步研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(13):1540–1546.]
- [42] Lan B, Ma F, Zhai X, et al. The relationship between the CYP2D6 polymorphisms and tamoxifen efficacy in adjuvant endocrine therapy of breast cancer patients in Chinese Han population[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(1):184–189.
- [43] Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, et al. The impact of cytochrome P4502D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 101(1): 113–121.
- [44] Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(33):5187–5193.
- [45] Tian C, Yang Y, Li H. Correlation between CYP2D6* 10 gene polymorphism and prognosis of breast cancer patients treated with tamoxifen[J]. *Chin J Breast Dis(Electronic Edition)*, 2013, 7(6):406–410.[田超, 杨义, 李卉. CYP2D6*10 基因多态性与服用他莫昔芬乳腺癌患者预后的相关性 [J]. *中华乳腺病杂志 (电子版)*, 2013, 7(6): 406–410.]
- [46] Yu Y, You W. Effects of CYP2D6 gene polymorphism on prognosis of ER-positive breast cancer patients treated with tamoxifen therapy [J]. *Shandong Medical Journal*, 2016, 56(42): 17–20.[于洋, 尤伟. CYP2D6 基因多态性对接受他莫昔芬治疗 ER 阳性乳腺癌患者预后的影响[J]. *山东医药*, 2016, 56(42):17–20.]
- [47] Hu F, Fu JP, Wu HB. Study on the correlation between CYP2D6 gene polymorphism and endocrine therapy with tamoxifen on breast cancer patient [J]. *Journal of Guizhou Medical University*, 2018, 43(8):1–7.[胡芳, 付江萍, 吴海波. 乳腺癌患者 CYP2D6 基因多态性与三苯氧胺疗效的相关性[J]. *贵州医科大学学报*, 2018, 43(8):1–7.]
- [48] Zeng Z, Liu Y, Liu Z, et al. CYP2D6 polymorphisms influence tamoxifen treatment outcomes in breast cancer patients: a meta analysis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72(2):287–303.
- [49] Regan MM, 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.
- [50] Rae JM, Drury S, Hayes DF, et al. CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(6):452–460
- [51] Thompson AM, Johnson A, Quinlan P, et al. Comprehensive CYP2D6 genotype and adherence affect outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen monotherapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 125(1):279–287.
- [52] Okishiro M, Taguchi T, Jin KS, et al. Genetic polymorphisms of CYP2D6 10 and CYP2C19 2, 3 are not associated with prognosis, endometrial thickness, or bone mineral density in Japanese breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen[J]. *Cancer*, 2009, 115(5):952–961.
- [53] Sanchez-Spitman A, Dezentjé V, Swen J, et al. Tamoxifen pharmacogenetics and metabolism: results from the prospective CYPTAM study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(8):636–646.