

CYP3A4 基因多态性与晚期胃癌患者紫杉醇化疗敏感性相关性研究^Δ

裴波^{1*}, 张凯恋², 查勇¹, 李勇¹, 代佑果¹, 何金华², 甘平¹, 寸英丽^{1#}(1.昆明医科大学第三附属医院腹部肿瘤外科, 昆明 650118; 2.昆明医科大学研究生院, 昆明 650500)

中图分类号 R735.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)14-1873-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.14.01

摘要 目的:探讨细胞色素P₄₅₀(CYP)3A4基因多态性与晚期胃癌患者紫杉醇化疗敏感性的相关性。方法:选择昆明医科大学第三附属医院2014年3—9月确诊为晚期胃癌的患者67例,于化疗前静脉采血,采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析法检测其CYP3A4基因多态性。所有患者均予以紫杉醇为基础的两药联合化疗方案,按实体瘤疗效评价标准评价疗效,以客观缓解率(ORR)评价化疗敏感性,并分析患者不同基因型与化疗敏感性的相关性。结果:67例晚期胃癌患者的ORR为38.8%;CYP3A4*2(+)、CYP3A4*3(+)、CYP3A4*4(+)基因型患者分别占23.9%、28.4%、26.9%;CYP3A4*3(+)与CYP3A4*3(-)基因型患者的ORR分别为57.9%、31.3%,差异有统计学意义($P=0.044$),该基因型与化疗敏感性相关[比值比(OR)=3.731,95%置信区间(CI)(0.901,15.897)];CYP3A4*2(+)与CYP3A4*2(-)基因型患者的ORR分别为43.7%、37.3%,差异无统计学意义($P=0.642$),该基因型与化疗敏感性不相关[OR=1.075,95%CI(0.274,16.289)];CYP3A4*4(+)与CYP3A4*4(-)基因型患者的ORR分别为33.3%、40.8%,差异无统计学意义($P=0.577$),该基因型与化疗敏感性不相关[OR=0.938,95%CI(0.735,14.732)]。结论:CYP3A4*3基因多态性有可能成为预测晚期胃癌患者紫杉醇类药物化疗敏感性的分子标志物。

关键词 CYP3A4基因多态性;紫杉醇;晚期胃癌;化疗敏感性;相关性

Study on Association between CYP3A4 Gene Polymorphism and Sensitivity of Advanced Gastric Cancer Patients to Paclitaxel Chemotherapy

PEI Bo¹, ZHANG Kailian², ZHA Yong¹, LI Yong¹, DAI Youguo¹, HE Jinhua², GAN Ping¹, CUN Yingli¹(1.Dept. of Abdominal Tumor Surgery, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, China; 2.Graduate School of Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the association between CYP3A4 gene polymorphism and the sensitivity of advanced gastric cancer patients to paclitaxel chemotherapy. **METHODS:** 67 patients diagnosed as advanced gastric cancer were selected from the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University during Mar.-Sep. 2014. Blood samples were collected before chemotherapy, and PCR-RFLP analysis was performed to detect CYP3A4 gene polymorphism. All patients were given two-drug chemotherapy based on paclitaxel. Therapeutic efficacy was evaluated by solid tumor therapeutic efficacy evaluation criteria, and objective remission rate (ORR) was used to evaluate chemotherapy sensitivity; the association between different genotypes and chemotherapy sensitivity was analysed. **RESULTS:** ORR of 67 patients with advanced gastric cancer was 38.8%; CYP3A4*2(+), CYP3A4*3(+), and CYP3A4*4(+) genotype patients accounted for 23.9%, 28.4%, and 26.9% respectively. ORR of patients with CYP3A4*3(+) and CYP3A4*3(-) genotype were 57.9% and 31.3%, with statistical significance ($P=0.044$); this genotype was associated with chemotherapy sensitivity [OR=3.731, 95% CI(0.901,15.897)]. ORR of patients with CYP3A4*2(+) and CYP3A4*2(-) genotype were 43.7% and 37.3%, without statistical significance ($P=0.642$); this genotype was not associated with chemotherapy sensitivity [OR=1.075, 95% CI(0.274,16.289)]. ORR of patients with CYP3A4*4(+) and CYP3A4*4(-) were 33.3% and 40.8%, without statistical significance ($P=0.577$); this genotype was not associated with chemotherapy sensitivity [OR=0.938, 95% CI(0.735,14.732)]. **CONCLUSIONS:** CYP3A4*3 gene polymorphism may become a biomarker for predicting the sensitivity in advanced gastric cancer patients to paclitaxel chemotherapy.

KEYWORDS CYP3A4 gene polymorphisms; Paclitaxel; Advance gastric cancer; Chemotherapy sensitivity; Association

胃癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,发病率在所有恶性肿瘤中居第4位,死亡率居第2位,全球每年新发病例

^Δ 基金项目:云南省科技计划项目(No.2012FB065;No.2014FZ034);昆明医科大学研究生创新基金资助项目(No.2015S112)

* 住院医师,硕士。研究方向:消化系统肿瘤的基础与临床。电话:0871-8185656。E-mail:yingshanpei@163.com

通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:消化系统肿瘤的综合治疗。电话:0871-8182752。E-mail:kunmingcunyingli@163.com

约95万,死亡72万^[1]。因胃癌早期缺乏典型症状,多数患者就在就诊时已属进展期,错失了手术机会,预后较差,中位生存时间不足12个月^[2],故以化疗为核心的辅助治疗成为晚期胃癌患者治疗的关键。然而目前临床尚无胃癌标准化疗方案,日本推荐以替吉奥为基础的联合化疗方案,欧美等国家推荐以多柔比星联合5-氟尿嘧啶为基础的联合化疗方案。近年来,美国国立综合癌症网络(The National Comprehensive Cancer Network, NCCN)胃癌治疗指南将以紫杉醇类药物为基础的单药

或联合化疗方案推荐为进展期胃癌的一线治疗方案,有效率为40%~50%^[3]。该方案可明显改善胃癌患者的生存期,但仍超过50%的患者对紫杉醇反应率低下。由于细胞色素P₄₅₀(CYP)3A4在紫杉醇代谢为3'-P-羟基紫杉醇以发挥药理作用的过程中起着重要作用,其基因多态性可能与紫杉醇治疗效果、药物清除及在组织内蓄积的个体差异有关。故本研究以此为出发点,探讨CYP3A4基因多态性与胃癌紫杉醇化疗敏感性的相关性,以为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2014年3—9月昆明医科大学第三附属医院腹部肿瘤外科收治的晚期胃癌住院化疗患者67例,年龄29~72岁,平均年龄(57.0±4.3)岁。其中,男性46例,女性21例;低分化腺癌29例,印戒细胞癌13例,管状腺癌17例,其他类型8例。

纳入标准:(1)经胃镜或手术病理确诊为晚期胃癌;(2)有可测量病灶;(3)心电图、血常规、肝肾功能正常,无重要器官功能严重受损情况;(4)接受以紫杉醇为主的化疗方案;(5)无手术指征或术后复发;(6)患者或其家属均知情并签署知情同意书。排除标准:(1)早期胃癌;(2)心、肝、肾等多器官功能障碍,且无法耐受化疗;(3)不采用含紫杉醇化疗方案。

1.2 化疗方案

所有患者化疗前卡氏功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分均≥70分,血常规、肝肾功能及心电图基本在正常范围内。患者在签署化疗同意书后接受化疗。所有患者均采用含紫杉醇(扬子江药业集团有限公司,批准文号:国药准字H20058719,规格:16.7 ml:100 mg)的两药联合化疗方案。其中,予紫杉醇+替吉奥(齐鲁制药有限公司,批准文号:国药准字H20100151,规格:每粒含替加氟、吉美嘧啶、奥体拉西钾各25、7.25、24.5 mg)联合化疗方案的患者29例;予紫杉醇+卡培他滨(上海罗氏制药有限公司,批准文号:国药准字H20073024,规格:0.5 g/片)联合化疗方案的患者38例。所有患者化疗前均予苯海拉明(广州白云山明兴制药有限公司,批准文号:国药准字H44022387,规格:1 ml:20 mg)50 mg、西咪替丁(哈药集团三精制药股份有限公司,批准文号:国药准字H23022968,规格:2 ml:0.2 g)300 mg及地塞米松(广东华南药业集团有限公司,批准文号:国药准字H44024469,规格:0.75 mg/片)20 mg预处理;第1、8天予紫杉醇80 mg/m², ivgtt, qd;第1~14天予替奥吉50 mg或卡培他滨2 000 mg/m², po,早晚各1次;每4周为1个周期,所有病例均在化疗2个周期后评定疗效。

1.3 疗效评定标准

所有患者在完成2个周期化疗后行CT检查,依据美国国立癌症研究所提出的“实体瘤疗效评价标准(Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)(1.1版)”评定疗效,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)及进展(PD)。以(CR+PR)为化疗敏感,以(SD+PD)为化疗不敏感;以(CR+PR)/入组病例总数计算客观缓解率(ORR)评价化疗敏感性,以(CR+PR+SD)/入组病例总数考察疾病控制率(DCR)^[4-5]。

1.4 基因型检测与分析

所有患者化疗前静脉采血5 ml,血样经乙二胺四乙酸抗凝后,置于4℃低温冰箱保存。采用QIAGEN DNA提取试剂

盒(大连宝生物工程有限公司)提取其全血基因组DNA,采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析(PCR-RELP)法进行CYP3A4基因型检测。通过检索GenBank数据库(Accession No.AF209389)设计引物,其上、下游引物分别为:5'-CGCTGTGACTTGATTCTGTTTC-3'、5'-CTACCTGAGATTGGCCTGTTC-3'。PCR反应体系(总体积为25 μl):模板DNA 5 μl(1 μg),引物2 μl,2×Taq PCR Master Mix 12.5 μl及ddH₂O 5.5 μl;PCR条件:94℃预变性3 min,94℃变性15 s,60℃退火30 s,72℃延伸30 s,进行35个循环,最后72℃延伸5 min;酶切体系(总体积20 μl):PCR产物5 μl,10×buffer 2.5 μl,10 U/μl MspI限制性内切酶10 μl及ddH₂O 2.5 μl,置65℃水浴中孵育过夜。酶切产物经3%琼脂糖凝胶电泳分析结果。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行数据处理。CYP3A4基因型分布采用Hardy-Weinberg平衡检验。计数资料以%表示,采用χ²检验进行组间比较;采用Logistic回归分析计算相对风险度的比值比(OR)及95%置信区间(CI),比较不同基因型对化疗敏感性的影响。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征与化疗敏感性

结果显示,晚期胃癌患者化疗敏感性与其性别、年龄、病灶大小、病理类型、化疗方案均无关(P>0.05),但晚期胃癌患者化疗敏感性与其病理分化程度有关(P<0.05)。67例晚期胃癌患者的临床特征与化疗敏感性相关性分析见表1。

表1 67例晚期胃癌患者的临床特征与化疗敏感性相关性分析
Tab 1 Relationship analysis of clinical characteristics of 67 patients with advanced gastric cancer with chemotherapy sensitivity

项目	n	化疗敏感,例	化疗不敏感,例	χ ²	P
性别				0.007	0.936
男	46	18	28		
女	21	8	13		
年龄,岁				0.194	0.660
≥60	28	10	18		
<60	39	16	23		
病理分化程度				8.039	0.018
高分化	8	2	6		
中分化	19	3	16		
低分化	40	21	19		
病灶大小,cm				0.268	0.635
≥5	31	11	20		
<5	36	15	21		
病理类型				4.030	0.258
低分化腺癌	29	15	14		
印戒细胞癌	13	3	10		
管状腺癌	17	5	12		
其他	8	3	5		
化疗方案				0.016	0.898
紫杉醇+替吉奥	29	11	18		
紫杉醇+卡培他滨	38	15	23		

2.2 化疗疗效

67例晚期胃癌患者中,CR患者2例(3.0%),PR患者24例(35.8%),SD患者28例(41.8%),PD患者13例(19.4%);化疗敏感患者26例,化疗不敏感患者41例,ORR为38.8%,DCR为

80.6%。

2.3 基因型分型

按“1.4”项下条件进行试验得PCR扩增产物酶切片段的长度约为280 bp。共检测出CYP3A4*2、CYP3A4*3、CYP3A4*4 3种基因型,CYP3A4扩增酶切后电泳结果见图1。

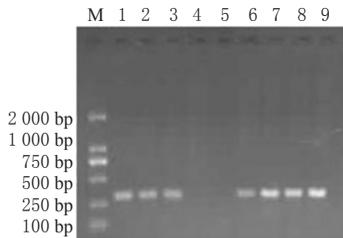


图1 CYP3A4扩增酶切后电泳结果

M.DNA marker; 1~3.CYP3A4*2 基因型; 4~6.CYP3A4*3 基因型; 7~9.CYP3A4*4 基因型

Fig 1 Electrophoresis results of CYP3A4 amplification and enzyme restriction

M.DNA marker; 1-3.CYP3A4*2 type; 4-6.CYP3A4*3; 7-9.CYP3A4*4

67例晚期胃癌患者中,CYP3A4*2(+)和CYP3A4*2(-)基因型患者分别占23.9%(16/67)和76.1%(51/67);CYP3A4*3(+)和CYP3A4*3(-)基因型患者分别占28.4%(19/67)和71.6%(48/67);CYP3A4*4(+)和CYP3A4*4(-)基因型患者分别占26.9%(18/67)和73.1%(49/67)。结果显示,CYP3A4基因型分布符合Hardy-Weinberg平衡($\chi^2=0.007, P=0.933$)。

2.4 患者基因型与化疗敏感性的关系

67例晚期胃癌患者中,CYP3A4*3(+)和CYP3A4*3(-)基因型患者的ORR分别为57.9%(11/19)和31.3%(15/48),两种基因型患者化疗敏感性的差异有统计学意义($P=0.044$),表明CYP3A4*3基因型与化疗敏感性相关[OR=3.731, 95%CI(0.901, 15.897)];CYP3A4*2(+)和CYP3A4*2(-)基因型患者的ORR分别为43.7%(7/16)和37.3%(19/51),两种基因型患者化疗敏感性的差异无统计学意义($P=0.642$),表明CYP3A4*2基因型与化疗敏感性不相关[OR=1.075, 95%CI(0.274, 16.289)];CYP3A4*4(+)和CYP3A4*4(-)基因型患者的ORR分别为33.3%(6/18)和40.8%(20/49),两种基因型患者化疗敏感性的差异无统计学意义($P=0.577$),表明CYP3A4*4基因型与化疗敏感性不相关[OR=0.938, 95%CI(0.735, 14.732)]。CYP3A4基因型与化疗敏感性的关系见表2。

表2 CYP3A4基因型与化疗敏感性的关系

Tab 2 Correlations between CYP3A4 genotype and chemotherapy sensitivity

基因型	化疗敏感,例	化疗不敏感,例	ORR, %	P	OR	95%CI
CYP3A4*2				0.642	1.075	0.274~16.289
CYP3A4*2(+)	7	9	43.7			
CYP3A4*2(-)	19	32	37.3			
CYP3A4*3				0.044	3.731	0.901~15.897
CYP3A4*3(+)	11	8	57.9			
CYP3A4*3(-)	15	33	31.3			
CYP3A4*4				0.577	0.938	0.735~14.732
CYP3A4*4(+)	6	12	33.3			
CYP3A4*4(-)	20	29	40.8			

3 讨论

CYP3A4是CYP家族中的重要成员,定位于人类第7号染色体q22.1上,包括12个内含子和13个外显子,长约27 kbp。CYP3A4与许多肿瘤存在着密切关系,如乳腺癌、前列腺癌等^[6-7],这可能主要与CYP3A4参与内源性化合物及环境污染物的代谢有关。同时,CYP3A4是临床上最重要的CYP酶之一,参与临床50%以上的药物代谢,如紫杉醇、伊立替康等^[8]。CYP3A4在人体内表达的个体差异达40倍以上,可能会导致不同患者对相同治疗策略的药物敏感性有所差异,故研究与CYP3A4相关的基因多态性位点,对提高药物的疗效、安全性、减少药品不良反应的发生具有十分重要的临床意义。故本研究在此基础上,初步探讨了CYP3A4基因多态性与晚期胃癌患者紫杉醇化疗敏感性的关系。

紫杉醇类药物的作用机制主要是通过干扰细胞微管系统,阻止细胞的有丝分裂来发挥其细胞毒性作用,以达到抗肿瘤的目的。V325研究确立了紫杉醇类药物在胃癌化疗中的地位^[9],之后越来越多的关于含紫杉醇类药物用于胃癌化疗的研究纷纷涌现。林锦源等^[10]的研究显示,紫杉醇单药治疗晚期胃癌的反应率、疾病缓解率、中位总生存期、中位无进展生存期分别为39.1%、69.6%、7.5个月、4.1个月,联合化疗方案分别为47.3%~60.0%、89.2%~92.6%、11.4~11.7个月、6.6~7.2个月;Yu J等^[11]和Zha Y等^[12]的研究表明,紫杉醇联合卡培他滨治疗晚期胃癌的反应率为37%~56%;日本、韩国开展的紫杉醇+替吉奥方案一线治疗进展期胃癌的多项研究均证实,该方案具有较高的有效率,且能有效延长患者的中位总生存期^[13-14];Lee HJ等^[15]和Baize N等^[16]报道了含紫杉醇化疗方案能使进展期胃癌患者生存获益。近年来,NCCN胃癌治疗指南也将紫杉醇单药或以其为基础的联合化疗方案推荐为进展期胃癌的一线治疗方案。但紫杉醇化疗的疗效一直缺乏特异性的预测指标,在目前提倡精准医疗的背景下,寻找紫杉醇化疗疗效的预测因子是当前学者及医疗工作者的重要课题。

单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)是指基因组DNA序列中>1%的单核苷酸变异,位于基因非编码区和编码区的SNP分别能够影响基因的表达和蛋白的编码。随着药物基因组学的发展,越来越多的研究表明,药物代谢酶基因的改变是影响肿瘤患者对化疗药物敏感性的原因之一。因此,寻找到能够影响化疗药物代谢酶基因或蛋白表达的SNP位点,就有可能将这些SNP等位基因位点作为预测药物化疗敏感性的基因水平标志物,从而为胃癌患者的精准个体化疗提供参考。

CYP3A4基因在乳腺癌中的表达可能与紫杉醇类化疗敏感性相关^[17]。至今尚未见关于CYP3A4*2、CYP3A4*3、CYP3A4*4基因多态性与晚期胃癌紫杉醇化疗方案敏感性关系的报道。本研究通过检测67例晚期胃癌患者CYP3A4*2、CYP3A4*3、CYP3A4*4的基因多态性,探讨其与含紫杉醇化疗方案敏感性的关系。结果显示,在67例晚期胃癌患者中,CYP3A4存在3种等位基因分型,CYP3A4*2(+),CYP3A4*3(+),CYP3A4*4(+)基因型患者分别占23.9%、28.4%、26.9%;含紫杉醇两药联合化疗方案的ORR为38.8%,DCR为80.6%,其中CR患者2例,PR患者24例,SD患者28例,PD患者13例。本研究中,肿瘤的病理分化程度与化疗敏感性相关($\chi^2=$

8.039, $P=0.018$); Logistic 回归分析结果显示, CYP3A4*3 与晚期胃癌患者紫杉醇化疗的敏感性相关, CYP3A4*3(+) 基因型患者对含紫杉醇化疗方案的化疗敏感性强于 CYP3A4*3(-) 基因型患者 ($P=0.044$), 这与 Yang JW 等^[10]提出 CYP3A4 基因 10 号外显子第 27 位 C 突变缺失晚期胃癌患者使用含紫杉醇方案有延长生存期趋势的结论相似。表明 CYP3A4*3(+) 基因型携带者比 CYP3A4*3(-) 基因型携带者对含紫杉醇化疗方案更为敏感, 这有可能成为晚期胃癌患者选择含紫杉醇化疗方案的重要依据。

试验结果表明, CYP3A4*3 基因多态性有可能成为预测晚期胃癌患者紫杉醇类药物化疗敏感性的分子标志物, 而 CYP3A4*2 和 CYP3A4*4 却未发现这种相关性。此外, 由于本研究的样本量较小, 且为第一阶段探索性研究, 只能在一定程度上表明 CYP3A4 基因多态性与晚期胃癌患者紫杉醇化疗的敏感性相关。在后续研究中, 本课题组还将进一步扩大样本量, 开展更深入的研究, 并随访考察患者的中位进展时间及总生存期, 以期获得更为确切的结论。

参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics: 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2):87.
- [2] Kim JG. Molecular targeted therapy for advanced gastric cancer[J]. *Korean J Intern Med*, 2013, 28(2):149.
- [3] Ajani JA, Barthel JS, Bekaii-Saab T, et al. Gastric cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8(4):378.
- [4] Jang SH, Kim SY, Kim JH, et al. Timing of chemotherapy-induced neutropenia is a prognostic factor in patients with metastatic nonsmall-cell lung cancer: a retrospective analysis in gemcitabineplus-platinum-treated patients[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(3):409.
- [5] Shitara K, Matsuo K, Yokota T, et al. Prognostic factors for metastatic colorectal cancer patients undergoing irinotecan-based second-line chemotherapy[J]. *Gastrointest Cancer Res*, 2011, 4(5/6):168.
- [6] Gor PP, Su HI, Gray RJ, et al. Cyclophosphamide-metabolizing enzyme polymorphisms and survival outcomes after adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: a retrospective cohort study[J]. *Breast Cancer Res*, 2010, doi:10.1186/bcr2570.
- [7] Ragin CC, Langevin S, Rubin S, et al. Review of studies on metabolic genes and cancer in populations of African descent[J]. *Genet Med*, 2010, 12(1):12.
- [8] Lakhman SS, Ma Q, Morse GD. Pharmacogenomics of CYP3A: considerations for HIV treatment[J]. *Pharmacogenomics*, 2009, 10(8):1323.
- [9] van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 study group[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(31):4991.
- [10] 林锦源, 郭增清, 王晓杰, 等. 含紫杉醇方案一线治疗 379 例进展期胃癌的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(7):624.
- [11] Yu J, Gao J, Lu Z, et al. Combination of microtubule associated protein-tau and β -tubulin III predicts chemosensitivity of paclitaxel in patients with advanced gastric cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(13):2328.
- [12] Zha Y, Cun Y, Zhang Q, et al. Prognostic value of expression of Kit67, p53, TopoIIa and GSTP1 for curatively resected advanced gastric cancer patients receiving adjuvant paclitaxel plus capecitabine chemotherapy[J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(117):1327.
- [13] Kitayama J, Ishigami H, Kaisaki S, et al. Weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for malignant gastric cancer due to advanced gastric cancer[J]. *Oncology*, 2010, 78(1):40.
- [14] Lee JJ, Kim SY, Chung HC, et al. A multi-center phase II study of S-1 plus paclitaxel as first-line therapy for patients with advanced or recurrent unresectable gastric cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 63(6):1083.
- [15] Lee HJ, Cho DY, Park JC, et al. Phase II trial of biweekly paclitaxel plus infusional 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced or recurrent inoperable gastric cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 63(3):427.
- [16] Baize N, Abakar-Mahamat A, Mounier N, et al. Phase II study of paclitaxel combined with capecitabine as second-line treatment for advanced gastric carcinoma after failure of cisplatin-based regimens[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(3):549.
- [17] 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.
- [18] Yang JW, Meng Y, Su Y, et al. Trial of the correlation between cytochrome oxidase CYP3A4 with the susceptibility of paclitaxel-based regimen for advanced gastric cancer[J]. *Chinese-German J Clin Oncol*, 2014, 13(10):451.

(收稿日期:2016-01-21 修回日期:2016-03-23)

(编辑:张元媛)

《中国药房》杂志——中文核心期刊, 欢迎投稿、订阅