

伊立替康致3~4级中性粒细胞减少与UGT1A1基因多态性相关性的Meta分析

印亚双*,王培香,段京莉*(北京大学国际医院,北京 102206)

中图分类号 R735.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)18-2523-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.18.22

摘要 目的:系统评价UGT1A1基因多态性与伊立替康致3~4级中性粒细胞减少不良反应的相关性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库、PubMed、EMBASE、Science direct与Cochrane图书馆,收集UGT1A1*28和UGT1A1*6基因多态性与伊立替康致3~4级中性粒细胞减少的相关研究,对符合纳入标准的研究进行提取资料和质量评价,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入29项研究,合计2 408例患者。UGT1A1*28基因型分为野生型TA 6/6(UGT1A1*1/*1)和突变型TA 6/7(UGT1A1*1/*28)、TA 7/7(UGT1A1*28/*28),UGT1A1*6基因型分为野生型GG和突变型GA、AA。Meta分析结果显示,UGT1A1*28和UGT1A1*6突变型患者3~4级中性粒细胞减少发生率显著高于野生型,差异有统计学意义[UGT1A1*28:OR=1.92,95%CI(1.52,2.44), $P<0.001$;UGT1A1*6:OR=2.49,95%CI(1.46,4.26), $P<0.001$];伊立替康中、高剂量时UGT1A1*28和UGT1A1*6突变型患者3~4级中性粒细胞减少发生率显著高于野生型,差异有统

果。循证值=4意味着本文所考察的6个临床规范性指标中有4条得到满足,临床规范度约为66.7%。循证值为1~3的研究,临床规范度不足60%,此类研究多为未严格按照腰痛宁胶囊说明书服药,并且对照药的辩证和腰痛宁胶囊明显不同、针对的患者也不同。严格地讲,规范的临床研究循证值应该达到6,而本文收录的71项研究中仅有2项满足这一要求,且纳入研究Jadad量表评分>4分的研究只有2项。由此说明,这类“低质量”临床研究不能充分展现腰痛宁胶囊的疗效,得出腰痛宁胶囊疗效劣于其他药物的结论亦不奇怪。

本文通过考察临床研究辩证分型、服药方式和用药疗程等因素对腰痛宁胶囊疗效评价结果的影响,设计了一种综合描述临床规范性的指标——循证值来考察临床研究的规范性。作为初步的尝试,本文将考察的6个临床规范要素在循证值计算中的权重均视为相等。不同因素在循证值中的作用和权重尚待在更多高质量临床研究的基础上开展深入探究。

参考文献

- [1] Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't[J]. *BMJ*, 1996, 312(7023):71-72.
- [2] 李幼平,李静,孙鑫,等.循证医学在中国的起源与发展:献给中国循证医学20周年[J].*中国循证医学杂志*,2016,16(1):2-6.
- [3] 曾宪涛.再谈循证医学[J].*武警医学*,2016,27(7):649-654.
- [4] 马昊楠.抗风湿良药:腰痛宁胶囊30年历久弥新[J].*首都*

*主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:yinyashuang163@163.com

#通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学与临床药理学。电话:010-69006062。E-mail:duanjingli@pkuhi.edu.cn

食品与医药,2016(3):36-37.

- [5] 梅全喜,葛洪.腰痛宁治疗腰痛患者83例疗效观察[J].*中医外治杂志*,1995(4):20-21.
- [6] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994:201-202.
- [7] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1-12.
- [8] 梁万年.医学科研方法学[M].北京:人民卫生出版社,2002:451-486.
- [9] 倪力军,张强祖,朱立中,等.腰痛宁胶囊治疗腰腿痛、腰肌劳损和风湿性关节炎临床研究的Meta分析[J].*中成药*,2012,34(9):1653-1660.
- [10] 马堃,李连达.对中药新药临床疗效评价的几点思考[J].*中国中药杂志*,2004,29(5):489-491.
- [11] 李连达.“辨证施治”与中药研究[J].*中药药理与临床杂志*,1987(3):45-49.
- [12] 赖世隆,肖培根,刘璐,等.关于新药开发及临床试验的若干问题[J].*中国中西医结合杂志*,2001,21(10):723-728.
- [13] 李炳灿.不同疗程孟鲁司特钠对肺炎支原体肺炎小气道功能的影响分析[J].*中国现代药物应用*,2017,11(2):131-132.
- [14] 翟正琼.两种服药方式对高血压患者血压控制的效果评价[J].*中国医药指南*,2013,11(1):514-515.
- [15] 乐岭,夏邦顺,赵林双,等.改变服药方式对糖尿病代谢控制的影响[J].*临床内科杂志*,2003,20(4):222.
- [16] 王倪,石峰,陈明亭,等.不同服药方式抗结核固定剂量复合剂的疗效与不良反应分析[J].*现代预防医学*,2012,39(23):6275-6277.
- [17] 杜晓琴.慢性支气管炎呼吸内科规范治疗的效果观察[J].*世界临床医学*,2017,11(5):60-62.

(收稿日期:2017-02-17 修回日期:2017-04-24)

(编辑:申琳琳)

计学意义[*UGT1A1**28:OR=2.06,95%CI(1.57,2.70), $P<0.001$];*UGT1A1**6:OR=1.92,95%CI(1.35,2.74), $P<0.001$];而伊立替康低剂量时*UGT1A1**28和*UGT1A1**6突变型患者3~4级中性粒细胞减少发生率与野生型比较差异无统计学意义[*UGT1A1**28:OR=1.20,95%CI(0.70,2.08), $P=0.51$];*UGT1A1**6:OR=3.19,95%CI(0.85,11.89), $P=0.08$]。结论:伊立替康的中、高剂量使用时,*UGT1A1**28和*UGT1A1**6突变基因会增加肿瘤患者重度中性粒细胞减少风险;但在低剂量时,基因多态性与中性粒细胞减少的相关性无明确的相关性。

关键词 伊立替康;*UGT1A1*基因多态性;中性粒细胞减少;Meta分析

Meta-analysis of Association between Irinotecan-induced 3-4 Degree Neutropenia and *UGT1A1* Gene Polymorphism

YIN Yashuang, WANG Peixiang, DUAN Jingli(Peking University International Hospital, Beijing 102206, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the association between *UGT1A1* gene polymorphism and irinotecan-induced 3-4 degree neutropenia, and to provide evidenced-based reference for clinical treatment. **METHODS:** Retrieved from CJFD, Wanfang database, VIP, PubMed, EMBase, Science direct and Cochrane library, related studies about *UGT1A1**28 and *UGT1A1**6 gene polymorphism and irinotecan-induced 3-4 degree neutropenia were collected. After data extraction and quality evaluation of included studies, Meta-analysis was conducted by using Review Man 5.3 software. **RESULTS:** A total of 29 studies were included, involving 2 408 patients. *UGT1A1**28 include wild genotype TA 6/6(*UGT1A1**1/*1)and mutations genotype TA 6/7(*UGT1A1**1/*28)、TA 7/7(*UGT1A1**28/*28), *UGT1A1**6 include wild genotype GG and mutations genotype GA、AA. Results of Meta-analysis showed: the incidence of 3-4 degree neutropenia in *UGT1A1**28 and *UGT1A1**6 mutations genotype were significantly higher than wild genotype, with statistical significance [*UGT1A1**28:OR=1.92,95%CI(1.52,2.44), $P<0.001$]; *UGT1A1**6:OR=2.49,95%CI(1.46,4.26), $P<0.001$]. Using medium-dose and high-dose of irinotecan, the incidence of 3-4 degree neutropenia in *UGT1A1**28 and *UGT1A1**6 mutations genotype were significantly higher than wild genotype, with statistical significance [*UGT1A1**28:OR=2.06,95%CI(1.57,2.70), $P<0.001$]; *UGT1A1**6:OR=1.92,95%CI(1.35,2.74), $P<0.001$]. Using low-dose of irinotecan, there was no statistical significance in the incidence of 3-4 degree neutropenia between *UGT1A1**28, *UGT1A1**6 mutations genotype and wild genotype [*UGT1A1**28:OR=1.20,95%CI(0.70,2.08), $P=0.51$]; *UGT1A1**6:OR=3.19,95%CI(0.85,11.89), $P=0.08$]. **CONCLUSIONS:** Using medium-dose and high-dose of irinotecan, *UGT1A1**28 and *UGT1A1**6 mutations will increase the risk of severe neutropenia in cancer patients. Using low-dose of irinotecan, there is no clear correlation between gene polymorphism and the neutropenia.

KEYWORDS Irinotecan; *UGT1A1* gene polymorphism; Neutropenia; Meta-analysis

伊立替康(Irinotecan)是一种水溶性喜树碱衍生物,多用于晚期结直肠癌经奥沙利铂联合5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙(FOLFOX)失败的挽救性治疗。*UGT1A1*是伊立替康的重要代谢酶,该基因位点的改变有50多种,其中*UGT1A1**28和*UGT1A1**6与伊立替康疗效和安全性的关系逐渐引起关注。由于酶基因多态性和合并其他药物的相互作用,伊立替康在人体中存在较大个体差异,高达30%的人群可能会发生严重的中性粒细胞减少症等不良反应,这严重影响了患者的生存质量,甚至会导致死亡^[1]。*UGT1A1**28基因纯合子突变患者易产生中性粒细胞减少,基于多项临床研究,FDA将*UGT1A1*酶活性异常患者(如Gilbert综合征)在应用伊立替康化疗后有可能发生严重骨髓抑制的风险警示写进药品说明书,并推荐检测该基因型;在亚洲人群中,*UGT1A1**6基因型为A/G和A/A者伊立替康相关的剂量限制性毒性(如中性粒细胞减少或迟发性腹泻)发生比例较高,疗效较差。Stewart CF等^[2]发现,患者服用低剂量伊立替康时,出现的不良反应与*UGT1A1**28的各种基因型均无关,说明目前基因多态性与伊立替康致毒性反应的相关性尚存争议。为此,本文采用Meta分析的方法系统评价

了伊立替康致3~4级中性粒细胞减少与*UGT1A1**28和*UGT1A1**6多态性的相关性,并针对不同剂量进行分析,以为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库、PubMed、EMBASE、Science direct与Cochrane图书馆,检索时限为1980年1月—2016年1月。中文文献检索关键词包括“伊立替康”“*UGT1A1*基因多态性”“不良反应”;外文检索语种为英文,检索词包括“Irinotecan”“*UGT1A1*”“Adverse drug reaction”“Neutropenia”。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究类型:国内外公开发表的报道*UGT1A1**28和*UGT1A1**6基因多态性与伊立替康致3~4级中性粒细胞不良反应之间关系的研究,语种限定为中文和英文。②研究对象:经病理组织诊断为恶性肿瘤的成年患者,性别不限,无合并严重的心、肺、肝、肾及造血功能障碍。患者需经*UGT1A1**28和*UGT1A1**6基因检测,检测方法不限。③干预措施:患者均接受含

伊立替康的化疗方案,包括伊立替康联合氟尿嘧啶、卡培他滨、替吉奥、雷替曲塞,或伊立替康单药。④结局指标:明确提供伊立替康致3~4级中性粒细胞减少发生率。药物毒性评价标准参考《常见毒性事件毒性评价标准(NCI-CTC 3.0)》或《常用不良反应术语标准(Common terminology criteria for adverse events, ETCAE)》。

1.2.2 排除标准 ①会议摘要、综述研究或没有全文文献的研究;②基本数据不全的研究;③每组基因型与对应结局指标缺失且联系作者仍无法获得的文献;④研究包含的个体数小于10人或者儿童患者。研究人群一致的重叠研究选择最新的报道结果。

1.3 质量评价

以观察性研究推荐的Meta分析报告规范(Meta-analysis of observational studies in epidemiology, MOOSE)^[3]为基础,根据纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)进行质量评价,主要包括:研究对象的选择、组间可比性和结局的评价,共计9分,0~5分为一级研究,6~9分为二级研究。由两位评价者分别对纳入分析的每篇文献逐条进行评价,如有不同意见则通过讨论或由第三方裁决。

1.4 数据提取

由两位研究者分别按前述检索策略收集有关伊立替康致3~4级中性粒细胞减少与UGT1A1基因多态性相关的临床研究,严格按照纳入标准进行文献筛选。如果在这一过程中出现分歧,应通过协商解决或由另一位研究人员决定是否纳入。每篇纳入文献提取以下数据:第一作者、发表时间、研究设计、临床诊断、化疗方案,伊立替康剂量、各基因型发生3~4级中性粒细胞减少的患者人数等。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件(<http://ims.cochrane.org/revman>)进行系统评价分析。首先,对纳入分析的文献数据采用 χ^2 检验进行异质性检验, P 与 I^2 作为异质性分析的判定标准:当 I^2 超过25%、50%、75%时,分别提示研究间具有低度、中度及高度异质性,一般认为当 $I^2 > 50\%$ 提示存在实质的异质性。显著性检验水平设定为 $P=0.05$,当 $P \geq 0.05$ 时认为各研究数据间无异质性,采用固定效应模型(FEM)进行分析;当 $P < 0.05$ 时,认为各研究数据间存在异质性,采用校正后的随机效应模型(REM)进行分析。UGT1A1基因多态性和伊立替康致3~4级中性粒细胞减少不良反应关系的评价指标为相对危险度(Odd Ratio, OR),并以95%置信区间(CI)表示效应量。

2 结果

2.1 检索结果和方法学质量评价

阅读文题、摘要,查重后得到100篇相关文献,再阅读全文,最后纳入29篇(项)研究,合计2 408例患者。UGT1A1*28基因分为UGT1A1*28/*28、UGT1A1*1/*28和UGT1A1*1/*1(TA 7/7、TA 6/7和TA 6/6),UGT1A1*6基因分为GG、GA和AA。共有29项研究报道了UGT1A1*28与伊立替康致3~4级中性粒细胞减少发生率的相关性^[4-32],共有14项研究报道了UGT1A1*6与伊立替康致3~4级中性粒细胞减少发生率的相关性^[5, 11, 13, 16-17, 19-20, 22-25, 27, 29-30]。研究样本量为30~250例,涉及结直肠癌、非小细胞肺癌、消化道肿瘤、胃肠道肿瘤等。化疗方案中,伊立替康剂量为60~500 mg/m²。有28项研究采用NCI-CTC 3.0评价毒性,1项研究采用ETCAE进行毒性评价。各项研究根据NOS法质量评分均 ≥ 6 分,为二级研究。各研究扣分的主要原因为未能控制其他的混杂因素、随访时间不够长或未描述随访的完整性。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 UGT1A1*28突变型与野生型的相关性研究 29项研究比较了携带有UGT1A1*28/*28, UGT1A1*1/*28(TA7/7, TA6/7突变型)及UGT1A1*1/*1(TA6/6野生型)与3~4级中性粒细胞减少发生率的关系^[4-32],各项研究间无统计学异质性($P=0.43, I^2=3\%$),故采用FEM模型进行计算,详见图1。Meta分析结果显示,UGT1A1*28突变型患者3~4级中性粒细胞减少发生率显著高于野生型,差异有统计学意义[OR=1.92, 95% CI(1.52, 2.44), $P < 0.001$]。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 UGT1A1*28突变型与野生型的相关性研究 29项研究比较了携带有UGT1A1*28/*28, UGT1A1*1/*28(TA7/7, TA6/7突变型)及UGT1A1*1/*1(TA6/6野生型)与3~4级中性粒细胞减少发生率的关系^[4-32],各项研究间无统计学异质性($P=0.43, I^2=3\%$),故采用FEM模型进行计算,详见图1。Meta分析结果显示,UGT1A1*28突变型患者3~4级中性粒细胞减少发生率显著高于野生型,差异有统计学意义[OR=1.92, 95% CI(1.52, 2.44), $P < 0.001$]。

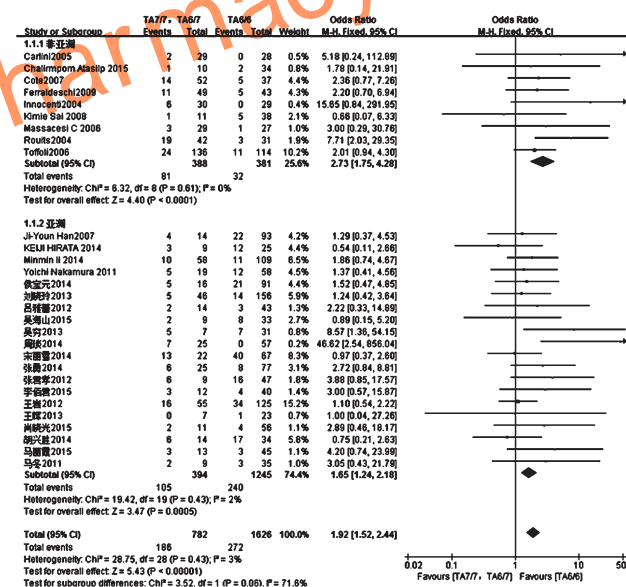


图1 UGT1A1*28突变型与野生型患者3~4级中性粒细胞减少发生率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of 3-4 degree neutropenia in UGT1A1*28 mutation and wild type

2.2.2 UGT1A1*6突变型与野生型的相关性研究 14项研究比较了UGT1A1*6第1外显子211位G/G(野生型)、G/A和A/A(突变型)与3~4级中性粒细胞减少发生率的关系[各项研究间有统计学异质性($P=0.002, I^2=61\%$)],故采用REM模型进行计算,详见图2。Meta

分析结果显示, *UGT1A1**6 突变型患者 3~4 级中性粒细胞减少发生率显著高于野生型, 差异有统计学意义 [OR=2.49, 95% CI(1.46, 4.26), $P<0.001$]。

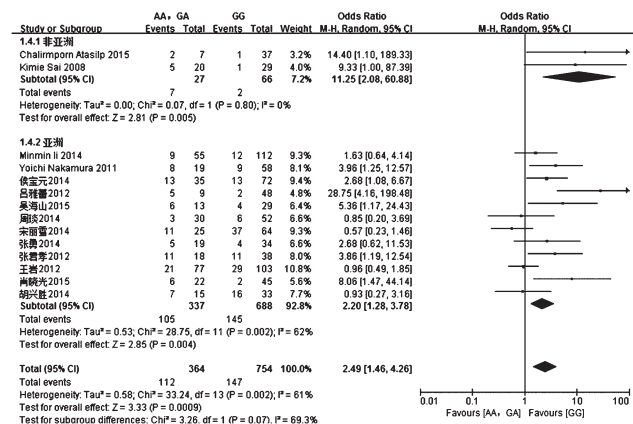


图2 *UGT1A1**6 突变型与野生型患者 3~4 级中性粒细胞减少发生率的 Meta 分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of 3-4 degree neutropenia in *UGT1A1**6 mutation and wild type

2.2.3 伊立替康不同剂量下 *UGT1A1* 基因多态性与 3~4 级中性粒细胞减少的相关性研究 本研究还考察了伊立替康不同剂量下, *UGT1A1**28 和 *UGT1A1**6 突变型与野生型患者 3~4 级中性粒细胞减少发生率的 Meta 分析结果, 详见表 1 (表中伊立替康低剂量为 $\leq 125 \text{ mg/m}^2$, 中、高剂量为 $> 125 \text{ mg/m}^2$, 下表同)。

表 2 *UGT1A1**28 和 *UGT1A1**6 与伊立替康致 3~4 级中性粒细胞减少发生率在不同人群中的 Meta 分析结果

Tab 2 Meta-analysis of association between *UGT1A1**28 & *UGT1A1**6 genotype and 3-4 degree neutropenia induced by irinotecan in different populations

基因型	伊立替康剂量	非亚洲人		亚洲人		总体	
		OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
<i>UGT1A1</i> *28	总体剂量	2.73(1.75, 4.28)	<0.05	1.65(1.24, 2.18)	<0.05	1.92(1.52, 2.44)	<0.05
	中、高剂量	2.75(1.69, 4.46)	<0.05	1.76(1.27, 2.46)	<0.05	2.06(1.57, 2.70)	<0.05
	低剂量	1.91(0.54, 6.78)	0.32	1.08(0.59, 1.99)	0.80	1.20(0.70, 2.08)	0.51
<i>UGT1A1</i> *6	总体剂量	11.25(2.08, 60.88)	<0.05	2.20(1.28, 3.78)	<0.05	2.49(1.46, 4.26)	<0.05

分别以 *UGT1A1**28 突变型和野生型, 伊立替康中、高剂量时 *UGT1A1**28 突变型和野生型以及 *UGT1A1**6 突变型和野生型患者 3~4 级中性粒细胞减少发生率为指标, 绘制倒漏斗图, 详见图 3~图 5。结果, 图 3、图 4 中倒漏斗图左右基本对称, 提示 *UGT1A1**28 突变型和野生型患者, 伊立替康中、高剂量时 *UGT1A1**28 突变型和野生型患者 3~4 级中性粒细胞减少发生率所得结果没有明显的发表偏倚, 结论可信度较高。图 5 中倒漏斗图左右不对称, 有的研究在漏斗图外侧, 提示 *UGT1A1**6 突变型和野生型患者 3~4 级中性粒细胞减少发生率所得结论存在较大偏倚。

3 讨论

本研究对 *UGT1A1**28 与 *UGT1A1**6 基因多态性与伊立替康致 3~4 级中性粒细胞减少的相关性进行了 Meta 分析。结果表明, *UGT1A1**28 突变型基因增加了

表 1 伊立替康不同剂量下 *UGT1A1* 基因多态性与 3~4 级中性粒细胞减少发生率的 Meta 分析结果

Tab 1 Results of Meta-analysis of *UGT1A1* gene polymorphism and 3-4 level in patients with different doses of irinotecan

基因型	伊立替康剂量	纳入研究	异质性	统计学模型	统计学结果(突变型 vs. 野生型)
<i>UGT1A1</i> *28	中、高剂量	19 ^[5-8, 10, 13-18, 20-22, 24-28]	$P=0.28, I^2=15\%$	FEM	OR=2.06, 95% CI(1.57, 2.70), $P<0.001$
	低剂量	8 ^[9, 11-12, 23, 29-30]	$P=0.85, I^2=0$	FEM	OR=1.20, 95% CI(0.70, 2.08), $P=0.51$
<i>UGT1A1</i> *6	中、高剂量	9 ^[5, 13, 16-17, 20, 22, 24-25, 27]	$P=0.10, I^2=40\%$	FEM	OR=1.92, 95% CI(1.35, 2.74), $P<0.001$
	低剂量	5 ^[11, 19, 23, 29-30]	$P<0.05, I^2=81\%$	REM	OR=3.19, 95% CI(0.85, 11.89), $P=0.08$

2.2.4 *UGT1A1**28 和 *UGT1A1**6 与伊立替康致 3~4 级中性粒细胞减少在不同种群中的分析结果 分别在亚洲人与非亚洲人群中, 对伊立替康致 3~4 级中性粒细胞减少发生率与 *UGT1A1**28 和 *UGT1A1**6 基因型之间的关系进行 Meta 分析, 结果见表 2。由表 2 可知, 亚洲人与非亚洲人群的 *UGT1A1**28 和 *UGT1A1**6 基因型与伊立替康致 3~4 级中性粒细胞减少发生率的 Meta 分析结果相同, 且与总体人群结果一致; *UGT1A1**28 基因型在伊立替康不同剂量下亚洲人与非亚洲人群的 Meta 分析结果也相同, 且与总体人群结果一致。由于 *UGT1A1**6 基因型临床研究的数量较少, 因此未进行伊立替康不同剂量下的亚组分析。

2.3 发表偏倚分析

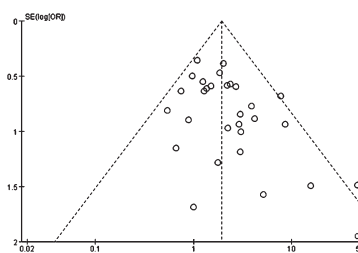


图 3 *UGT1A1**28 突变型和野生型患者 3~4 级中性粒细胞减少发生率的倒漏斗图

Fig 3 Inverted funnel plot of the incidence of 3-4 degree neutropenia in *UGT1A1**28 mutation and wild type

患者发生 3~4 级中性粒细胞减少的风险, 并且在伊立替康中、高剂量使用时, 突变基因会增加 3~4 级中性粒细胞减少的发生率, 但在低剂量时, 基因多态性与该不良

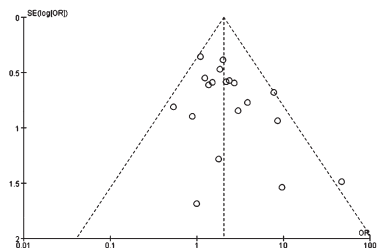


图4 伊立替康中、高剂量时 $UGT1A1 * 28$ 突变型和野生型患者3~4级中性粒细胞减少发生率的倒漏斗图

Fig 4 Inverted funnel plot of the incidence of 3-4 degree neutropenia in $UGT1A1 * 28$ mutation and wild type receiving medium-dose and high-dose of irinotecan

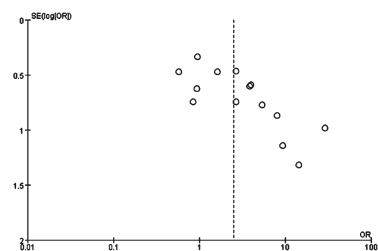


图5 $UGT1A1 * 6$ 突变型和野生型患者3~4级中性粒细胞减少发生率的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of the incidence of 3-4 degree neutropenia in $UGT1A1 * 6$ mutation and wild type

反应没有明确的相关性,这与多项研究结果相似^[33-34];对亚洲人群和非亚洲人群进行分析,发现不同种族的研究结果趋于一致。 $UGT1A1 * 6$ 基因多态性在亚洲人群的发生频率较高。本文是国内首次将 $UGT1A1 * 6$ 多态性与伊立替康致3~4级中性粒细胞减少不良反应进行系统评价,结果显示突变型较野生型患者有更高的发生3~4级中性粒细胞减少的风险;当伊立替康剂量较高时, $UGT1A1 * 6$ 基因突变型会增加3~4级中性粒细胞减少的发生率,但低剂量时突变型基因与3~4级中性粒细胞减少无明确的相关性。

伊立替康成人推荐剂量为联合化疗 180 mg/m^2 ,每周1次;单药 350 mg/m^2 ,每3周1次或单药每周 125 mg/m^2 ;剂量的选择及调整是遵照个体化给药的原则进行的,本次Meta分析纳入的临床研究包含不同的化疗方案,剂量的范围亦较宽。已有伊立替康的剂量与不良反应相关性研究将 125 mg/m^2 作为低剂量组与中、高剂量组的界线^[33],Stewart CF等^[2]则将剂量 150 mg/m^2 以下定为低剂量,本文分别对这两种界定值进行分析,得到的结果并无区别。因此,本文将伊立替康 125 mg/m^2 作为界线将给药剂量分成低剂量组和中、高剂量组。

本次系统评价结果存在一定的局限性:(1)纳入的观察性研究中存在回顾性分析,在数据采集上的选择性偏倚将不可避免,出现阳性结果发表的频率较高,可能

是结果出现偏倚的一个主要原因。(2)纳入研究的质量参差不齐,由于不能得到其他语言精准的翻译,本研究将检索文献的语言限制为中文或英文,导致可能没有纳入一些非中、英文出版的高质量文献。(3) $UGT1A1 * 6$ 基因多态性的研究异质性较大,本文针对亚洲与非亚洲人群进行了亚组分析,虽然纳入文献中对 $UGT1A1 * 6$ 的研究以亚洲人群占多数,但仍未能消除该研究的异质性;当伊立替康中、高剂量给药时 $UGT1A1 * 6$ 基因多态性研究的异质性较低,而低剂量时研究的异质性较高并且研究的数量不足,异质性可能主要来源于低剂量给药的研究,分析原因可能与低剂量下不同研究的剂量均不尽相同有关。(4) $UGT1A1 * 6$ 基因型作为研究对象的临床研究较少,无法在伊立替康不同剂量的分析中对不同人群进行亚组分析,难以获得相对有价值的分析结果。(5)纳入研究中存在联合化疗和单药化疗两种情况,其他化疗药物与不良反应发生的关系亦不可忽视。(6)剂量分界值尚不成熟,仍需要更多的临床数据作支持。

综上所述, $UGT1A1 * 28$ 和 $UGT1A1 * 6$ 基因多态性是预测伊立替康致3~4级中性粒细胞减少不良反应发生风险的可能分子标记物;在联合伊立替康中、高剂量化疗的过程中有必要在使用前常规检测患者 $UGT1A1 * 28$ 和 $UGT1A1 * 6$ 基因多态性,以此规避相关不良反应的发生。由于 $UGT1A1 * 6$ 的多态性与伊立替康致3~4级中性粒细胞减少不良反应相关研究数量较少,其重要性尚待进一步证实。

参考文献

- [1] Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial[J]. *Lancet*, 2000, 355 (9209):1041-1047.
- [2] Stewart CF, Panetta JC, O'Shaughnessy MA, et al. $UGT1A1$ promoter genotype correlates with SN-38 pharmacokinetics, but not severe toxicity in patients receiving low-dose irinotecan[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (18) : 2594-2600.
- [3] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting[J]. *JAMA*, 2000, 283(15):2008-2012.
- [4] Carlini LE, Meropol NJ, Bever J, et al. $UGT1A7$ and $UGT1A9$ polymorphisms predict response and toxicity in colorectal cancer patients treated with capecitabine/irinotecan[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(3) : 1226-1236.
- [5] Atasilp C, Chansriwong P, Sirachainan E, et al. Correlation of $UGT1A1 * 28$ and $* 6$ polymorphisms with irinotecan-induced neutropenia in Thai colorectal cancer patients[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2016, 31(1):90-94.
- [6] Côté JF, Kirzin S, Krarnar A, et al. $UGT1A1$ polymorphism can predict hematologic toxicity in patients treated with irinotecan[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13 (11) :

- [7] Ferraldeschi R, Minchell LJ, Roberts SA, *et al.* UGT1A1 * 28 genotype predicts gastrointestinal toxicity in patients treated with intermediate-dose irinotecan[J]. *Pharmacogenomics*, 2009, 10(5): 733-739.
- [8] Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, *et al.* Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(8): 1382-1388.
- [9] Han JY, Lim HS, Park YH, *et al.* Integrated pharmacogenetic prediction of irinotecan pharmacokinetics and toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2009, 63(1): 115-120.
- [10] Hirata K, Nagata N, Kato T, *et al.* Prospective phase II trial of second-line FOLFIRI in patients with advanced colorectal cancer including analysis of UGT1A1 polymorphisms: FLIGHT 2 study[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(1): 195-201.
- [11] Sai K, Saito Y, Sakamoto H, *et al.* Importance of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 * 6 for irinotecan toxicities in Japanese cancer patients[J]. *Cancer Lett*, 2008, 261(2): 165-171.
- [12] Massacesi C, Terrazzino S, Marcucci F, *et al.* Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 promoter polymorphism predicts the risk of gastrointestinal toxicity and fatigue induced by irinotecan-based chemotherapy[J]. *Cancer*, 2006, 106(5): 1007-1016.
- [13] Li M, Wang Z, Guo J, *et al.* Clinical significance of UGT1A1 gene polymorphisms on irinotecan-based regimens as the treatment in metastatic colorectal cancer[J]. *Oncotargets Ther*, 2014, 7(4): 1653-1661.
- [14] Rouits E, Boisdron-Celle M, Dumont A, *et al.* Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(15): 5151-5159.
- [15] Toffoli G, Cecchin E, Corona G, *et al.* The role of UGT1A1 * 28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(19): 3061-3068.
- [16] Nakamura Y, Soda H, Oka M, *et al.* Randomized phase II trial of irinotecan with paclitaxel or gemcitabine for non-small cell lung cancer: association of UGT1A1 * 6 and UGT1A1 * 27 with severe neutropenia[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(1): 121-127.
- [17] 侯宝元, 张晓虹. UGT1A1 基因多态性与伊立替康不良反应的相关性[J]. 武汉大学学报(医学版), 2014, 35(6): 940-944.
- [18] 刘晓玲, 杨牡丹, 高峻. UDP-葡萄糖醛酸转移酶 1A1 基因多态性及其与伊立替康化疗不良反应的关系[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(11): 1402-1404.
- [19] 吕雅蕾, 刘巍, 杜玉娟, 等. UGT1A1 基因多态性与伊立替康安全性和有效性的临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(20): 1542-1546.
- [20] 吴海山, 邹端萍, 李建成. 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 基因多态性与晚期食管癌伊立替康化疗安全性的关系[J]. 海峡药学, 2015, 27(11): 60-62.
- [21] 吴穷, 汪蕊, 陈余清, 等. UGT1A1 基因多态性在 FOLFIRI 方案二线治疗转移性结直肠癌中的临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(11): 990-995.
- [22] 周琰, 庄荣源, 陈朴, 等. UGT1A1 基因多态性与伊立替康治疗结直肠癌不良反应的关系[J]. 中国癌症杂志, 2014, 24(7): 493-500.
- [23] 宋丽雪, 许茜, 丁媛媛, 等. UGT1A1 和 ERCC1 基因多态性对伊立替康联合顺铂治疗复发性卵巢癌的相关性研究[J]. 北京医学, 2014, 36(7): 530-533.
- [24] 张勇, 苏丹, 张婷婷, 等. UGT1A1 基因多态性与伊立替康治疗晚期结直肠癌毒性和疗效的关系[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(5): 263-266.
- [25] 张君孝, 王晨亮, 黄美近, 等. UGT1A1 基因多态性与转移性结直肠癌伊立替康化疗毒性及疗效的关系[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(5): 823-828.
- [26] 李佰君, 曲卓慧, 车波, 等. UGT1A1 基因多态性与伊立替康化疗的安全性评估[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(15): 2175-2177.
- [27] 王岩, 葛飞娇, 林莉, 等. UGT1A1 基因多态性与伊立替康为主方案治疗晚期结直肠癌的毒性和疗效的相关性分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(11): 961-966.
- [28] 王晖, 武晓楠, 丁丽, 等. 伊立替康相关不良反应与 UGT1A1 基因多态性的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(1): 161-163.
- [29] 肖晓光, 夏曙, 邹曼, 等. UGT1A1 基因多态性与伊立替康治疗广泛期小细胞肺癌疗效和不良反应的关系[J]. 中国药师, 2015, 18(10): 1661-1666.
- [30] 胡兴胜, 林琳, 张苗苗, 等. UGT1A1 基因多态性与 IP 方案治疗小细胞肺癌毒性和疗效相关性分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(11): 858-861.
- [31] Ma L, Chen Y, Yang C, *et al.* Association of UGT1A1 (* 28, * 60 and * 93) polymorphism with the adverse reactions of irinotecan chemotherapy in extensive stage small cell lung cancer[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2015, 37(1): 29-32.
- [32] 马冬, 张绪超, 杨冬阳, 等. 中国人 UGT1A1 * 28 的基因多态性以及其与伊立替康毒性和疗效的关系[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2011, 32(4): 495-499, 546.
- [33] Hu ZY, Yu Q, Zhao YS. Dose-dependent association between UGT1A1 * 28 polymorphism and irinotecan-induced diarrhoea: a meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(10): 1856-1865.
- [34] 原振, 闫寒, 李琴, 等. UGT1A1 * 28 基因多态性与伊立替康相关不良反应的 Meta 分析[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(19): 8791-8798.

(收稿日期: 2016-07-06 修回日期: 2017-02-20)

(编辑: 申琳琳)