

铂类联合第三代化疗药物治疗非小细胞肺癌的药物基因组学研究进展^Δ

刘 姗^{1,2*}, 李兴德^{1,2#}, 宋沧桑^{1,2}, 张 阳¹, 赖 泳², 张函舒¹(1.昆明市第一人民医院药学部,昆明 650011;2.大理大学药学院,云南大理 671000)

中图分类号 R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)03-0380-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.03.22

摘要 目的:了解铂类联合第三代化疗药物治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的药物基因组学研究进展,为临床个体化用药提供参考。方法:以“非小细胞肺癌”“吉西他滨联合铂”“紫杉类联合铂”“伊立替康联合铂”“基因多态性”“单核苷酸多态性”“Non-small-cell lung”“NSCLC”“Gemcitabine double platinum”“Purple double platinum”“Irinotecan double platinum”“Genetic polymorphism”“Single nucleotide polymorphism”等为关键词,在中国知网、维普网、万方数据、PubMed等数据库中组合检索2000年1月—2020年6月发表的相关文献,就铂类分别联合吉西他滨、紫杉醇和伊立替康治疗NSCLC患者的临床反应与DNA合成修复、转运蛋白和代谢酶相关基因多态性等方面的相关性进行分析。结果与结论:遗传多态性可导致铂类联合第三代化疗药物治疗NSCLC的临床反应的个体间差异。在吉西他滨联合铂类治疗中,参与DNA合成修复的核糖核苷酸还原酶1亚基(*RRM1*)基因37位点杂合突变与化疗效果相关性存在较大争议;药物代谢酶中胞苷脱氨酶(*CDA*)基因79位点突变可导致患者化疗无效、血液学毒性风险增高;药物转运蛋白中人类核糖核苷酸平衡转运体(*hENT1*)基因706位点突变可导致患者生存期缩短。在紫杉醇联合铂类治疗中,与化疗效果密切相关的多药耐药转运蛋白ATP结合盒式跨膜转运蛋白超家族B亚群1(*ABCB1*)基因1236、3435位点及溶质载体有机阴离子转运体家族成员1B3基因334、699位点突变均可能增加血液学毒性;药物代谢酶细胞色素P₄₅₀(*CYP*)2C8*3 1196、416位点的基因多态性与患者疗效的相关性还需进一步验证。在伊立替康单用或联合铂类治疗中,药物代谢酶尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A(*UGT1A*)1*6、*28基因多态性可能成为中性粒细胞缺乏和腹泻等相关毒性的预测指标。因此,对铂类联合吉西他滨、紫杉醇和伊立替康治疗NSCLC患者的基因组学研究,可用于优化肿瘤患者的治疗策略,提高化疗方案的有效率,为患者的个体化合理用药提供依据。

关键词 非小细胞肺癌;药物基因组学;基因多态性;单核苷酸多态性;吉西他滨;紫杉类;伊立替康;铂类

肺癌是我国癌症病死率排名榜首的癌症类型,2020年我国男性和女性肺癌患者占有所有癌症患者的比例分别为21.8%和13.2%^[1]。肺癌包括非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC),NSCLC占有所有肺癌的80%以上,主要包括非鳞状细胞癌和鳞状细胞癌^[2]。随着多种治疗NSCLC的第三代化疗药物如抗代谢类药物吉西他滨(GEM),紫杉类药物紫杉醇(PHX)、多西他赛,喜树碱类药物伊立替康(CPT-11)等进入临床应用,与铂类联合可使患者1年生存率达到30%~40%,且优于单药治疗,适用于体力状态(PS)评分较好的IV期NSCLC患者^[3]。研究表明,晚期NSCLC患者接受铂类联合化疗方案时,其疗效和预后受单核苷酸多态性(SNPs)影响可表现出个体差异^[4-5],因此鉴定对含铂类联合化疗方案有反应的生物标记物是提高NSCLC患者存活率和疗效的重要方法^[6]。为此,笔者以“非小细胞肺癌”“吉西他滨联合铂”“紫杉类联合铂”“伊立替康联合铂”“基因多态性”“单核苷酸多态性”“Non-small-cell lung”“NSCLC”

“Gemcitabine double platinum”“Purple double platinum”“Irinotecan double platinum”“Genetic polymorphism”“Single nucleotide polymorphism”等为关键词,在中国知网、维普网、万方数据、PubMed等数据库中组合检索2000年1月—2020年6月发表的相关文献,对铂类联合第三代化疗药物GEM/PTX/CPT-11治疗的NSCLC患者的相关基因进行筛选,并进行药物基因组学分析,以期为其临床个体化用药提供参考。

1 GEM的药物基因组学

GEM是脱氧胞苷嘧啶类抗代谢物的类似物,在DNA复制过程中,其通过脱氧胞苷激酶(DCK)磷酸化生成的活性代谢产物被整合到DNA中,从而诱导肿瘤细胞凋亡^[7]。胞苷脱氨酶(*CDA*)是GEM通过脱氨基方式代谢失活的关键酶^[8]。核糖核苷酸还原酶的过表达可导致GEM活性产物的增加,从而增加DCK的反馈抑制,导致GEM耐药^[9]。GEM联合铂类化疗疗效显著优于单药,其中顺铂或卡铂联合GEM(GP方案)最为常用,但是该方案不良反应较大,且只对部分患者有效^[10-11]。药物转运蛋白和代谢酶基因SNPs的存在是肿瘤对药物产生耐药和疗效出现个体差异的原因之一^[12]。研究发现,核糖核苷酸还原酶1亚基(*RRM1*)、*CDA*、人类核苷

^Δ 基金项目:云南省卫生科技计划项目(No.2017NS088)

* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0871-67390651。E-mail:2352836146@qq.com

通信作者:主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:临床药学、药事管理。电话:0871-3196391。E-mail:smart1103@163.com

酸平衡转运体(hENT1)的基因表达可用于GEM联合铂类治疗疗效和预后的预测,因此了解与GEM疗效相关的SNPs功能和临床应用将有助于确定该药的潜在生物标志物,为部分患者实现精准化治疗^[13-15]。

1.1 RRM1 相关基因多态性

RRM1 基因编码产物是参与DNA合成和修复的关键蛋白,在核苷酸转变为脱氧核苷酸的过程中起关键作用^[7-8]。RRM1的表达水平升高会使肿瘤细胞对GEM的耐药性增加,而晚期NSCLC患者外周血和肿瘤组织中RRM1 mRNA表达均较低,故可从GP化疗中受益^[16]。RRM1和切除修复交叉互补基因1(ERCC1)的联合基因检测可提高晚期NSCLC患者的生存期^[17]。ERCC1 19007 C>T 基因型患者在治疗反应($\chi^2=1.09, P=0.581$)方面无统计学差异;RRM1-37 C>A 位点AC基因型患者无进展生存期[风险比(HR)=0.39,95%置信区间(CI)为0.22~0.70, $P=0.000 1$]和生存期(OS)(HR=0.39,95%CI为0.18~0.82, $P=0.010 4$)显著短于CC或AA基因型患者,同时观察到携带ERCC1/RRM1 TT/CC基因型患者的疾病控制率较高(HR=4.78,95%CI为1.82~12.56, $P=0.047$)^[18]。Mlak等^[8]研究发现,RRM1-37 C>A 位点AA基因型患者(10.5个月 vs. 3.5个月,HR=2.17,95%CI为1.02~4.62, $P=0.043 7$)和-524C>T 位点CC基因型患者(10.5个月 vs. 3.5个月,HR=2.12,95%CI为1.06~4.27, $P=0.034 3$)在基于铂类和GEM一线化疗中中位无进展生存期(PFS)的有效延长是其他基因型患者的2倍。但张璇^[19]的研究却发现,RRM1 37位点AC基因型患者的PFS明显长于其他基因型患者(5.89个月 vs. 4.0个月, $P=0.043 7$),AC基因型患者的化疗敏感性是其他基因型患者的2.406倍($P=0.042$),OS也更具有优势($P<0.01$)。上述研究结果提示,RRM1 37位点的多态性可能成为IV期NSCLC患者接受GEM联合铂类化疗效果的预测指标,但由于现有研究样本量较小,且结论尚不一致,仍有待规模更大、设计更严谨的前瞻性研究进行证实。

1.2 CDA 相关基因多态性

CDA活性的改变在GEM代谢中有重要作用,A79C、G208A和A76C位点的基因多态性可影响CDA的酶活性^[14]。A79C突变等位基因频率在韩国人、日本人、华裔美国人、美国白种人和非裔美国人中分别为15.3%、20.4%、15.5%、32.7%和8.7%;G208A突变等位基因频率在韩国人和日本人中分别为0.5%和2.2%,而华裔美国人、美国白种人和非裔美国人均未出现该突变基因^[20]。有研究对120例接受含有GEM化疗方案的NSCLC患者的CDA A79C和G208A位点进行分型,结果表明,A79C位点突变基因型患者化疗无效的风险升高;G208A位点中,GA和AA基因型相较GG基因型的

化疗有效率差异无统计学意义($P>0.05$)^[21]。CDA 76位点含C等位基因的患者获得肿瘤应答生物可能性明显较高,其客观缓解率(ORR)为48%^[22]。A79C位点的基因多态性与NSCLC患者吉西他滨化疗反应有显著相关性(CC+CA vs. AA;OR=0.677,95%CI为0.282~1.682, $P=0.001$),携带突变等位基因的患者OS较差,同时更易出现中性粒细胞(NEUT)减少症(OR=1.313,95%CI为0.157~10.981, $P<0.001$)^[23]。A79C位点突变型患者发生重度NEUT减少症(33.33% vs. 16.13%, $P<0.05$)和血红蛋白降低(22.45% vs. 9.59%, $P<0.05$)的风险均显著增加^[24]。

1.3 hENT1 相关基因多态性

GEM在体内主要经hENT1和hCNT1-3转运至肿瘤细胞^[25]。hENT1基因的表达增加是GEM敏感性的决定因素,hENT1基因可预测GEM治疗NSCLC患者的有效性^[26-27]。Myers等^[28]报道了C1345G、G1050A和G706C位点基因多态性可能影响hENT1的表达。研究表明,hENT1 G706C位点携带GG等位基因的患者的应答率和OS高于GC或CC基因型患者(19.0个月 vs. 15.1个月, $P<0.001$);GC+CC基因型患者的化疗无效的HR是GG基因型患者的1.89倍(95%CI为1.23~2.90, $P=0.004$);hENT1 706位点的基因多态性与接受GEM为基础的联合化疗方案的晚期NSCLC患者的疗效有关,它有可能成为将来指导NSCLC患者治疗的一个生物标志物^[15]。

2 PTX 的药物基因组学

PTX可通过与微管蛋白b亚基结合引起微管功能紊乱而发挥治疗作用,具有抗血管生成和抗肿瘤活性^[29]。PTX治疗结果的可变性部分取决于药物暴露量以及对肿瘤患者的敏感性,其药动学和药效学部分由SNPs变异性决定,而SNPs可能通过改变细胞内药物的浓度来影响恶性肿瘤的预后;影响PTX体内疗效的蛋白因子主要包括ATP结合盒式跨膜转运蛋白超家族B亚群1(ABCB1)、ATP结合盒式跨膜转运蛋白超家族C亚群1(ABCC1)表达的p-糖蛋白(p-gp)、多药耐药结合蛋白(MRP2)以及药物代谢细胞色素P₄₅₀(CYP)酶^[30]。

2.1 药物转运蛋白的基因多态性

PTX相关药物转运蛋白ABCB1、ABCC1和NAD(P)H脱氢酶(醌)1(NQO1)的基因SNPs与患者无进展生存率相关。有研究指出,在血液学和非血液学毒性方面,药物转运蛋白(ABCB1和ABCG2)的基因SNPs与患者血小板、中性粒细胞减少有关,ABCB1 1236 C>T和rs2235015位点的SNPs分别与患者PFS和血小板减少有关,ABCB1 3435C>T位点的SNPs可影响蛋白质构象和底物特异性^[31]。窦雪琳等^[32]研究指出,ABCB1、ABCC2和溶质载体有机阴离子转运体家族成员1B3(SLCO1B3)被称为卡铂和PTX转运蛋白;同时,含LIM基因序列的

蛋白激酶2(LIMK2)基因的rs4141404:A>C位点的基因多态性可能是中国汉族人群发生PTX介导的2/3级外周感觉神经病变的风险因素。1项对晚期NSCLC患者接受一线PTX和卡铂方案疗效影响的基因多态性研究显示,SLCO1B3 334 T>G和699 G>A位点纯合突变者的3/4级贫血发生率较高($P=0.002$);ABCB1 2677T>G/A位点GG/GA/AA基因型患者的PFS短于其他基因型患者($HR=1.49, P=0.017$);缺氧诱导因子(HIF)1a 1834 G>A位点GA基因型患者较GG基因型患者的PFS短($HR=2.47, P=0.008$)^[33]。

2.2 药物代谢酶的基因多态性

PTX主要的不良反应是严重的毒性,如超敏反应、胃肠道毒性、骨髓抑制和神经毒性。其中,胃肠道不良事件包括厌食、黏膜炎、口腔炎、吞咽困难、恶心、呕吐、便秘和腹泻;血液学不良事件主要为贫血、白细胞减少症、中性粒细胞减少症和血小板减少症;神经毒性主要为感觉神经病变^[29]。PTX的代谢酶包括CYP家族CYP3A4、CYP3A5、CYP2C8,负责活性氧解毒的谷胱甘肽S-转移酶^[30]。近期的研究发现,参与神经元发育和再生的受体酪氨酸激酶TUBB2A、EPHA5和EPHA6的基因多态性可能与神经毒性有关;参与PTX代谢的CYP2C8*3的416 G>A和1196 A>G基因多态性与高腹泻发病率($P=0.017$)显著相关;CYP2C8*3杂合基因多态性与PTX- α 羟化活性降低有关($P<0.05$),因此这种基因型的患者PTX清除率较低,但同时其正常细胞的毒性风险也相应增加^[34]。

3 CPT-11的药物基因组学

CTP-11是一种水溶性喜树碱类似物,通过干扰哺乳动物DNA拓扑异构酶I而特异性作用于细胞S期,从而阻断DNA复制,发挥抗癌活性;其在体内的作用机制较复杂,在不同种族人群的癌症患者中表现出巨大差异,导致患者间这种差异的因素主要包括遗传和非遗传因素^[35]。遗传原因包括编码CTP-11生物化学途径中各种药物转运体和药物代谢酶的基因多态性,对CTP-11的药代动力学和药效学有很大影响。尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A(UGT1As)可能是CTP-11毒性的预测因子,UGT1A1*6和*28基因多态性在CTP-11诱导的毒性形成中具有较大作用^[35]。

CTP-11是一种前体药物,在体内由羧酸酯酶I/II转化为活性代谢物7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38),后者对肿瘤的抑制活性是CTP-11的100~1 000倍^[35]。SN-38可经UGT1A1代谢失活,当该酶的编码基因发生突变时,UGT1A1活性下降导致SN-38在体内大量蓄积,这与CTP-11诱发的毒性反应有密切相关性^[35]。在临床应用中,CTP-11存在严重不良反应和个体差异,尤其是会导致中性粒细胞减少和迟发性腹泻,而随着近年来基

因分型指导下的个体化治疗的开展,参与药物代谢的基因被强调为引起严重毒性的重要原因^[36]。

目前,研究最多的突变主要集中在UGT1A1基因启动子区TATA序列和第1外显子区^[37]:UGT1A1基因启动子区存在大量的胸腺嘧啶-腺嘌呤(TA)碱基重复序列,UGT1A1*1(野生型)为6个TA重复序列(即TA6/6或*1/*1);UGT1A1*28为7个TA重复序列,基因分型包括纯合突变型(即TA7/TA7或*28/*28)和杂合突变型(即TA6/TA7或*1/*28);UGT1A1*6为UGT1A1基因第1个外显子211位碱基的突变即211 G>A。生物信息学分析表明,该位点的突变可导致蛋白的疏水性和二级结构发生改变,使SN-38葡糖醛酸化活性的效率降低。UGT1A1基因存在种族差异,白种人中UGT1A1*28 TA6/TA6等位基因频率约为50%,TA6/TA7等位基因频率约为40%,TA7/TA7等位基因频率约为10%;TA7/TA7基因型在非洲人中的等位基因频率约为10%,但在亚洲人中不到5%^[38]。

UGT1A1*28基因突变患者发生3~4级白细胞减少的风险显著高于野生型患者($OR=10.79, 95\% CI$ 为1.24~93.86, $P=0.016$)^[39]。在亚洲人群中UGT1A1*28基因多态性与腹泻的关系更为密切,且UGT1A1*6基因多态性主要与亚洲人群粒细胞减少及腹泻的发生相关^[40]。研究发现,UGT1A1*6基因多态性更能预测中性粒细胞减少症,如GA+AA基因型患者发生4级中性粒细胞减少的风险增加了约3倍($OR=3.2, 95\% CI$ 为0.69~15.04),而TA6/6且GG基因型患者3~4级迟发性腹泻及血小板减少的发生率均较其他基因型患者低^[41-42]。UGT1A1*6 AA基因型患者发生3~4级迟发性腹泻的风险是GG携带者的3.79倍(95% CI为1.35~10.67),UGT1A1*28 TA7/7患者发生3~4级中性粒细胞减少的风险是TA6/6者的1.61倍(95% CI为1.44~12.65),发生腹泻(26.9% vs. 5.9%, $P=0.007$)及血小板减少(41.7% vs. 10.5%, $P=0.027$)的风险有所增加,但不影响近期疗效^[43]。UGT1A1*6突变明显增加了发生3级以上腹泻($\chi^2=11.71, P<0.01$)和中性粒细胞减少($\chi^2=8.66, P=0.01$)的风险,而UGT1A1*28突变能显著增加患者血小板减少($\chi^2=16.26, P<0.01$)的风险^[44]。UGT1A1*6纯合突变患者相关严重毒性反应的发生率更高、肿瘤应答率较低,其PFS($P=0.001$)和OS($P=0.017$)均缩短,但UGT1A1*28突变对患者的生存结局无显著影响^[45]。

4 结语

目前,对大多数晚期且无法进行手术的NSCLC患者,以铂类联合第三代化疗药物的方案治疗具有一定的疗效,但存在毒性反应个体差异大的特点,且患者OS在持续进展方面缺乏改善^[45]。近年来,对根据患者基因表

达谱选择化疗药物治疗进行了大量的分子生物学研究,通过预测对治疗有反应的潜在基因,可制订患者个体化用药方案,从而提高合理用药水平。

用于 NSCLC 患者的第三代化疗药物主要包括 GEM、PTX 和 CTP-11,这些药物的化疗效果受转运蛋白和代谢酶相关基因多态性的影响。前述研究表明,RRM1-37A>C、CDA 79A>C 和 hENT1-706 G>C 位点基因多态性可成为 GEM 药物化疗效果的预测指标;PTX 的药物外排转运蛋白 ABCB1、ABCC1、ABCG2、SLCO1B1、SLCO1B3 和药物代谢酶 CYP2C8 相关基因多态性与 NSCLC 患者化疗效果有一定的相关性,但还需更多大样本的回顾性研究进一步验证;药物代谢酶 UGTs 中的 UGT1A1 *28 和 UGT1A1 *6 的基因多态性可有效预测亚洲人群中 CTP-11 对 NSCLC 患者的化疗效果。因此,随着对铂类联合第三代化疗药物基因组学的深入研究,通过化疗药物相关基因的筛查,可在一定程度上优化肿瘤患者的治疗策略,提高化疗方案的有效率,为患者的个性化合理用药提供依据。

参考文献

[1] World Health Organization. Cancer today: report of WHO global cancer observatory [DB/OL]. (2021-01-10) [2021-01-13]. <https://www.iarc.fr/faq/latest-global-cancer-data-2020-qa/>.

[2] MARX A, CHAN JK, COINDRE JM, et al. The 2015 World Health Organization classification of tumors of the thymus: continuity and changes[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(10):1383-1395.

[3] 张树才,王敬慧,衣靖颖,等. 2010 年非小细胞肺癌 NCCN 治疗指南解读[J]. 结核病与胸部肿瘤, 2010(2):148-156.

[4] 刘勇,孟令占,刘娜,等. 基于多基因多态性的风险划分与一线含铂药物化疗晚期非小细胞肺癌患者生存的关系[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2018, 47(4):473-478.

[5] 韩宝惠. NCCN 肺癌治疗指南 2010 版更新解析[C]//第四届中国肿瘤内科大会论文集. 北京:中国抗癌协会, 2010:349-350.

[6] JIANG Q, XU M, LIU Y, et al. Influence of the ABCB1 polymorphisms on the response to taxane-containing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Chem Pharm, 2018, 81(2):315-323.

[7] 杨兵,李慧博,刘志艳,等. 药物基因组学及临床应用进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(6):1-6.

[8] MLAK R, KRAWCZYK P, CIESIELKA M, et al. The relationship between RRM1 gene polymorphisms and effectiveness of gemcitabine-based first-line chemotherapy in advanced NSCLC patient[J]. Clin Transl Oncol, 2016, 18(9):915-924.

[9] FUKUNAGA AK, MARSH S, MURRY DJ, et al. Identifi-

cation and analysis of single-nucleotide polymorphisms in the gemcitabine pharmacologic pathway[J]. Pharmacogenomics J, 2004, 4(5):307-314.

[10] SARRIES C, HAURA EB, ROIG B, et al. Pharmacogenomic strategies for developing customized chemotherapy in non-small cell lung cancer[J]. Pharmacogenomics, 2002, 3(6):763-780.

[11] Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(28):4617-4625.

[12] LI H, WANG X, WANG X. The impact of CDA A79C gene polymorphisms on the response and hematologic toxicity in gemcitabine-treated patients: a meta-analysis[J]. Int J Biol Markers, 2014, 29(3):e224-e232.

[13] WANG LR, ZHANG GB, CHEN J, et al. RRM1 gene expression in peripheral blood is predictive of shorter survival in Chinese patients with advanced non-small-cell lung cancer treated by gemcitabine and platinum[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2011, 12(3):174-179.

[14] 王艳娜,费晶,程艳芳,等. 新疆地区维吾尔族、汉族非小细胞肺癌患者胞苷脱氨酶基因多态性对比分析[J]. 山东医药, 2017, 57(31):1-4.

[15] 吴风雷,宋子琰,刘毅,等. hENT1 单核苷酸多态性与接受含吉西他滨方案非小细胞肺癌患者疗效的关系[J]. 中国老年学志, 2018, 38(22):5457-5460.

[16] ZHANG GB, CHEN J, WANG LR, et al. RRM1 and ERCC1 expression in peripheral blood versus tumor tissue in gemcitabine/carboplatin-treated advanced non-small cell lung cancer[J]. Cancer Chem Pharm, 2012, 69(5):1277-1287.

[17] SIMON GR, SCHELL MJ, BEGUM M, et al. Preliminary indication of survival benefit from ERCC1 and RRM1-tailored chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: evidence from an individual patient analysis[J]. Cancer, 2012, 118(9):2525-2531.

[18] MLAK R, KRAWCZYK P, RAMLAU R, et al. Predictive value of ERCC1 and RRM1 gene single-nucleotide polymorphisms for first-line platinum- and gemcitabine-based chemotherapy in non-small cell lung cancer patients[J]. Oncol Rep, 2013, 30(5):2385-2398.

[19] 张璇. 核糖核苷酸还原酶(RRM1)37 位点基因多态性与晚期非小细胞肺癌患者 GP 方案化疗敏感性关系的研究[D]. 锦州:辽宁医学院, 2012.

[20] SUGIYAMA E, LEE SJ, LEE SS, et al. Ethnic differences of two non-synonymous single nucleotide polymorphisms in CDA gene[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2009, 24(6):553-556.

[21] 王艳娜,程艳芳,孟玲利,等. CDA 基因多态性与晚期非

小细胞肺癌患者含吉西他滨化疗疗效的研究[J].基因组学与应用生物学,2017,36(11):4451-4455.

- [22] RODRIGUEZ J, BONI V, HERNÁNDEZ A, et al. Association of RRM1-37A>C polymorphism with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with gemcitabine-based chemotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(6): 839-847.
- [23] DING X, CHEN W, FAN H, et al. Cytidine deaminase polymorphism predicts toxicity of gemcitabine-based chemotherapy[J]. *Gene*, 2015, 559(1): 31-37.
- [24] 李娟,杨婉花,陈冰,等.中国肿瘤患者遗传因素对吉西他滨不良反应的影响[J].*世界临床药物*, 2016, 37(10): 673-680.
- [25] GUSELLA M, PASINI F, BOLZONELLA C, et al. Equilibrative nucleoside transporter 1 genotype, cytidine deaminase activity and age predict gemcitabine plasma clearance in patients with solid tumours[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 71(3): 437-444.
- [26] ACHIWA H, OGURI T, SATO S, et al. Determinants of sensitivity and resistance to gemcitabine: the roles of human equilibrative nucleoside transporter 1 and deoxycytidine kinase in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(9): 753-757.
- [27] OGURI T, ACHIWA H, MURAMATSU H, et al. The absence of human equilibrative nucleoside transporter 1 expression predicts nonresponse to gemcitabine-containing chemotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2007, 256(1): 112-119.
- [28] MYERS SN, GOYAL RK, ROY JD, et al. Functional single nucleotide polymorphism haplotypes in the human equilibrative nucleoside transporter 1[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2006, 16(5): 315-320.
- [29] FREDERIKS CN, LAM SW, GUCHELAAR H J, et al. Genetic polymorphisms and paclitaxel- or docetaxel-induced toxicities: a systematic review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(10): 935-950.
- [30] HERTZ DL. Germline pharmacogenetics of paclitaxel for cancer treatment[J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 14(9): 1065-1084.
- [31] BERGMANN TK, BRASCH-ANDERSEN C, GRÉEN H, et al. Impact of ABCB1 variants on neutrophil depression: a pharmacogenomic study of paclitaxel in 92 women with ovarian cancer[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2012, 110(2): 199-204.
- [32] 窦雪琳,麦毓麟,孙昭,等.中国汉族癌症患者紫杉醇相关外周感觉神经病变的单核苷酸基因多态性[J].*中国医学科学院学报*, 2017, 39(5): 593-601.
- [33] PARK HS, LIM SM, SHIN HJ, et al. Pharmacogenetic analysis of advanced non-small-cell lung cancer patients treated with first-line paclitaxel and carboplatin chemotherapy[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2016, 26(3): 116-125.
- [34] LAMBA JK, FRIDLEY BL, GHOSH TM, et al. Genetic variation in platinating agent and taxane pathway genes as predictors of outcome and toxicity in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(12): 1565-1574.
- [35] YANG Y, ZHOU M, HU M, et al. UGT1A1*6 and UGT1A1*28 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: a meta-analysis[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018, 14(5): e479-e489.
- [36] ZHANG X, YIN J F, ZHANG J, et al. UGT1A1*6 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced neutropenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80(1): 135-149.
- [37] 张喆,蔡卫民. UGT1A1 基因多态性对药物代谢和临床作用影响的进展[J].*药学实践杂志*, 2018, 36(6): 488-492.
- [38] 陆彦霓,汤晓青. UGT1A1、SLCO1B1 基因多态性与伊立替康化疗不良反应的研究进展[J].*肿瘤学杂志*, 2018, 24(9): 922-927.
- [39] 吴燕子,陈晓焱,薛源,等. UGT1A1 基因多态性与伊立替康所致不良反应的相关性分析[J].*药学与临床研究*, 2020, 28(1): 24-27.
- [40] 苏洋. UGT1A1 基因多态性与伊立替康临床疗效及安全性的关系[J].*临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(4): 362-366.
- [41] JADA SR, LIM R, WONG CI, et al. Role of UGT1A1*6, UGT1A1*28 and ABCG2 c.421C>A polymorphisms in irinotecan-induced neutropenia in Asian cancer patients[J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(9): 1461-1467.
- [42] 赵敏敏. UGT1A1 基因多态性与伊立替康毒副作用的相关性分析[D].天津:天津医科大学,2019.
- [43] WANG XF, MA C, GONG FF, et al. Relationship between UGT1A1 gene polymorphisms and irinotecan-induced severe adverse events[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2018, 40(8): 594-599.
- [44] 王琼,肖葛琼,尉理梁. UGT1A1 基因多态性与伊立替康治疗结直肠癌疗效及安全性的关系[J].*浙江中西医结合杂志*, 2018, 28(3): 193-197.
- [45] HAN JY, LIM HS, SHIN ES, et al. Comprehensive analysis of UGT1A polymorphisms predictive for pharmacokinetics and treatment outcome in patients with non-small-cell lung cancer treated with irinotecan and cisplatin[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(15): 2237-2244.

(收稿日期:2020-08-24 修回日期:2021-01-17)

(编辑:罗 瑞)