

ABCB1 基因多态性与乳腺癌患者化疗所致严重中性粒细胞减少症的相关性研究

付正传*, 钱芳, 杨旭环, 官素红, 程曙光, 刘思海(枣庄矿业集团中心医院肿瘤科, 山东 枣庄 277000)

中图分类号 R737.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)17-2305-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.17.01

摘要 目的:探讨乳腺癌患者三磷酸腺苷结合盒转运子B亚家族成员1(ABCB1)基因多态性与多柔比星和环磷酰胺(AC)联合化疗所致严重中性粒细胞减少症的相关性。方法:选择我院2012—2015年接受AC联合化疗的乳腺癌患者218例,采用聚合酶链-限制性片段长度多态性分析法进行ABCB1 2677G>T/A、3435C>T基因多态性检测,考察患者不同年龄、体质量指数、临床分期、基因型等各因素与AC联合化疗所致严重中性粒细胞减少症的相关性,并采用多元逻辑回归分析中性粒细胞减少症的危险因素。结果:218例乳腺癌患者中,罹患严重中性粒细胞减少症的共170例,占78.0%。ABCB1 2677G>T/A基因多态性中,GT或GA基因型,TT、TA或AA基因型及GG基因型在严重中性粒细胞减少症中的分布频率分别为80.6%、86.2%、60.0%,差异有统计学意义($P<0.05$);ABCB1 3435C>T基因多态性中,TT、CT及CC基因型在严重中性粒细胞减少症中的分布频率分别为86.4%、78.4%、72.7%,差异无统计学意义($P>0.05$)。患者的天冬氨酸转氨酶水平及ABCB1 2677G>T/A基因多态性均与严重中性粒细胞减少症相关($P<0.05$),且ABCB1 2677G>T/A基因多态性是中性粒细胞减少症的危险因素[比值比=3.875,95%置信区间(1.555,9.922), $P=0.008$]。结论:ABCB1 2677G>T/A基因多态性可能与乳腺癌患者AC联合化疗所致严重中性粒细胞减少症风险增加有关。

关键词 ABCB1 基因多态性;乳腺癌;多柔比星;环磷酰胺;化疗;中性粒细胞减少症;相关性

Association between ABCB1 Gene Polymorphisms and Chemotherapy-induced Severe Neutropenia in Patients with Breast Cancer

FU Zhengchuan, QIAN Fang, YANG Xuhuan, GONG Suhong, CHENG Shuguang, LIU Sihai (Dept. of Oncology, Central Hospital of Zaozhuang Mining Group, Shandong Zaozhuang 277000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To discuss the association between ABCB1 gene polymorphisms and adriamycin and cyclophosphamide (AC) combined with chemotherapy-induced severe neutropenia in patients with breast cancer. METHODS: 218 breast cancer patients receiving AC combined with chemotherapy were selected from our hospital during 2012-2015; PCR-RFLP was used to detect polymorphisms of ABCB1 2677G>T/A and 3435C>T. The associated between different age, BMI, clinical stages genotypes, etc and AC combined with chemotherapy-induced severe neutropenia were investigated, and risk factors of neutropenia were analyzed by multivariate logistic regression. RESULTS: Among 218 breast cancer patients, 170 patients suffered from severe neutropenia, accounting for 78.0%. Among ABCB1 2677G>T/A polymorphisms, distribution frequency of GT or GA genotype, TT, TA or AA genotype, GG genotype in severe neutropenia were 80.6%, 86.2% and 60.0%, with statistical significance ($P<0.05$). Among ABCB1 3435C>T polymorphisms, distribution frequency of TT, CT and CC genotype in severe neutropenia were 86.4%, 78.4% and 72.7%, there was no statistical significance ($P>0.05$). AST and ABCB1 2677G>T/A polymorphisms were correlated with severe neutropenia ($P<0.05$), and ABCB1 2677G>T/A polymorphism was a strong predictor of neutropenia [OR=3.875, 95% CI(1.555, 9.922), $P=0.008$]. CONCLUSIONS: ABCB1 2677>T/A polymorphisms may be aggravate AC combined with chemotherapy-induced neutropenia in patients with breast cancer.

KEYWORDS ABCB1 polymorphisms; Breast cancer; Adriamycin; Cyclophosphamide; Chemotherapy; Neutropenia; Association

中性粒细胞减少是肿瘤患者化疗常见的毒副作用之一。中性粒细胞减少,特别是中性粒细胞减少性发热,会严重影响患者的生存质量,增加疾病复发率和死亡率,并增加患者的治疗费用^[1]。因此,防治癌症患者化疗引起的中性粒细胞减少非常重要。蒽环类化疗药物多柔比星和环磷酰胺(Doxorubicin and cyclophosphamide, AC)联合化疗常用于乳腺癌早期^[2]。多柔比星属细胞毒性化疗药物,是治疗乳腺癌的关键药物。该药物是三磷酸腺苷结合盒转运子B亚家族成员1(Adenosine

triphosphate-binding cassette subfamily B member 1, ABCB1)转运体的底物^[3]。相关研究结果显示,ABCB1基因多态性会改变多柔比星的药动学特征,显著影响其疗效及乳腺癌患者的总体生存率^[4-5]。因此,检测患者ABCB1基因多态性对提高AC联合化疗的疗效、减少不良反应的发生尤为重要。本研究采用回顾性研究方法,以2012年7月—2015年12月于我院接受AC联合化疗的乳腺癌患者218例为研究对象,评估ABCB1基因多态性与化疗所致Ⅲ度及以上中性粒细胞减少症的相关性,以为临床合理使用化疗药物提供参考。

1 资料与方法

*副主任医师。研究方向:肿瘤放疗。电话:0632-4060196。E-mail: fuzhengchuansd@sina.cn

1.1 临床资料

选择2012年7月—2015年12月于我院肿瘤科治疗的乳腺癌患者218例,均为女性,年龄51~72岁,平均年龄(53.7±12.1)岁,身高(157.1±15.4)cm,体质量(54.0±10.4)kg。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经组织病理学检查确诊为乳腺癌;(2)采用AC联合化疗;(3)患者年龄≥20岁;(4)东部肿瘤协作组(Eastern cooperative oncology group, ECOG)体能情况评分^[6]:0~1分;(5)患者具有较好的血液、肝功能(白细胞计数≥3×10⁹ L⁻¹,血小板计数≥100×10⁹ L⁻¹,天冬氨酸转氨酶<100 IU/L,丙氨酸转氨酶<100 IU/L,总胆红素<2 mg/dl,血肌酐水平<1.5 mg/dl)。排除标准:(1)应用多柔比星有禁忌证的患者;(2)长期服用免疫抑制剂或激素的患者;(3)有神经系统疾病或严重精神疾病的患者。

1.3 化疗方案

患者采用AC联合化疗:注射用盐酸多柔比星(意大利Pfizer Italia S.r.l.公司,注册证号:国药准字H20130186,规格:10 mg)60 mg/m²,ivgtt,qd;注射用环磷酰胺(通化茂祥制药有限公司,批准文号:国药准字H22022233,规格:0.1 g)600 mg/m²,ivgtt,qd。3周为1个化疗周期,共治疗8个周期。

1.4 中性粒细胞减少症的评定

化疗后血液系统毒性反应根据常见不良事件评价标准(CTCAE)进行分级^[7]。中性粒细胞计数是最重要的指标,也是最容易量化的骨髓毒性参数,严重中性粒细胞减少症定义为患者化疗所致骨髓抑制分级为Ⅲ~Ⅳ级,中性粒细胞绝对值<1×10⁹ L⁻¹。中性粒细胞减少症基于1个化疗周期记录的最低中性粒细胞计数。

1.5 ABCB1基因型检测及分析^[8-9]

在患者开始化疗前,采用血液基因组DNA提取试剂盒(北京华夏远洋科技有限公司,型号:QIAamp DNA Blood Kits)从患者外周血白细胞中分离基因组DNA。通过聚合酶链-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)分析,明确ABCB1 2677G>T/A(Ala839Ser, Thr)中rs20325282和3435C>T中rs1045642位点变异。其中,2677G>T/A基因多态性有3种变异,即G、T和A,且发生在相同位置。

以100 ng/μl基因组1 μl为模板,将含镁离子的10×PCR缓冲液2.5 μl加至PCR反应体系(25 μl)中,再取5 U/μl rTaqDNA聚合酶0.125 μl、2.5 mmol/L Dntp 2 μl与10 mmol/L扩增引物(见表1)各1 μl混匀、扩增。扩增条件:94℃预变性3 min,

94℃变性15 s,55℃退火30 s,72℃延伸30 s,72℃再延伸10 min,共进行35个循环。扩增产物于紫外灯下经2%琼脂糖凝胶电泳定性。取10 U/μl RsaI酶0.25 μl、10×RsaI缓冲液2.0 μl及扩增产物10 μl,加双蒸水至20 μl,于37℃水浴中放置2 h,取酶切产物10 μl置2.5%琼脂糖凝胶上电泳,于紫外灯下进行基因型分析。

表1 PCR扩增引物

Tab 1 PCR amplification primer

基因	引物
2677G>T/A	上游:5'-TACCCATCTCGAAAAGAAGTTAAGG-3' 下游:5'-TTTAGTTTGACTCACCTTCCCG-3'
3435C>T	上游:5'-TGCTGGTCCTGAAGTTGATCTGTGAAC-3' 下游:5'-ACATTAGGCAGTGATTTCGATGAAGGCA-3'

1.6 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件进行统计学分析。连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用Shapiro-Wilk检验;分类变量以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多元逻辑回归分析严重中性粒细胞减少症的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基线特征

218例患者均为女性。共检出ABCB1 2677G>T/A基因型6种,GG基因型,GT或GA基因型,TT、TA或AA基因型的分布频率分别为20.6%(45/218)、49.5%(108/218)和29.8%(65/218);共检出3435C>T基因型3种,CC、CT和TT基因型的分布频率分别为35.3%(77/218)、44.5%(97/218)和20.2%(44/218)。以AC进行辅助化疗的患者共173例,占79.4%;进行新辅助化疗的患者共45例,占20.6%。雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体阳性患者的比例分别为63.8%、51.8%和37.6%。Shapiro-Wilk检验及 χ^2 检验结果显示,ABCB1各基因型患者基线特征组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。ABCB1基因分型患者基线临床特征见表2,实验室特征见表3。

2.2 中性粒细胞减少症患者ABCB1基因型分布

在218例乳腺癌患者中,由AC联合化疗所致严重(Ⅲ~Ⅳ度)中性粒细胞减少症的患者共170例,占78.0%。ABCB1 2677G>T/A基因多态性中,GG基因型,GT或GA基因型,TT、TA或AA基因型患者患严重中性粒细胞减少症的例数分别为27、87、56例,各基因型分布频率分别为60.0%、80.6%和86.2%, χ^2 检验结果表明,三者间的差异有统计学意义($P =$

表2 ABCB1基因分型患者基线临床特征($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Baseline clinical characteristics of patients with different ABCB1 genotypes($\bar{x} \pm s$)

指标	结果	2677G>T/A				3435C>T			
		GG(n=45)	GT或GA(n=108)	TT、TA或AA(n=65)	P	CC(n=77)	CT(n=97)	TT(n=44)	P
年龄,岁	53.7±12.1	52.2±11.4	53.9±11.7	54.4±10.4	0.641	52.9±10.6	54.4±11.4	53.8±11.0	0.719
身高,cm	157.1±15.4	157.9±7.3	156.3±6.5	157.8±6.8	0.307	157.6±6.7	155.0±6.8	158.6±6.4	0.190
体质量,kg	54.0±10.4	56.7±9.5	54.9±9.5	53.0±8.4	0.566	55.2±8.4	55.5±10.3	53.5±7.9	0.715
化疗方式,例(%)					0.153				0.265
辅助化疗	173(79.4)	31(68.9)	85(78.7)	57(87.7)		55(71.4)	80(82.5)	38(86.4)	
新辅助化疗	45(20.6)	14(31.1)	23(21.3)	8(12.3)		22(28.6)	17(17.5)	6(13.6)	
临床分期,例(%)					0.503				0.418
I	48(22.0)	9(20.0)	28(25.9)	11(16.9)		14(18.2)	23(23.7)	11(25.0)	
IIa	94(43.1)	22(48.9)	42(38.9)	30(46.2)		34(44.2)	43(44.3)	17(38.6)	
IIb	43(19.7)	7(15.5)	22(20.4)	14(21.5)		17(22.1)	18(18.6)	8(18.2)	
IIIa	14(6.4)	2(4.4)	7(6.5)	5(7.7)		6(7.8)	3(3.1)	5(11.4)	
IIIb	9(4.1)	2(4.4)	4(3.7)	3(4.6)		3(3.9)	6(6.2)	0(0)	
IIIc	10(4.7)	3(6.7)	5(4.6)	2(3.1)		3(3.9)	4(4.1)	3(6.8)	

表3 ABCB1 基因分型患者基线实验室特征($\bar{x} \pm s$)Tab 3 Baseline laboratory characteristics of patients with different ABCB1 genotypes($\bar{x} \pm s$)

指标	结果	2677G>T/A				3435C>T			
		GG(n=45)	GT或GA(n=108)	TT,TA或AA(n=65)	P	CC(n=77)	CT(n=97)	TT(n=44)	P
白细胞, $\times 10^9 L^{-1}$	5.79 ± 1.57	5.53 ± 1.37	5.80 ± 1.74	5.79 ± 1.38	0.503	5.65 ± 1.49	5.97 ± 1.73	5.62 ± 1.27	0.743
中性粒细胞, $\times 10^9 L^{-1}$	3.65 ± 1.27	3.47 ± 1.22	3.73 ± 1.32	3.66 ± 1.24	0.539	3.59 ± 1.18	3.79 ± 1.30	3.47 ± 1.13	0.686
雌激素受体, 例(%)					0.848				0.996
阳性	139(63.8)	29(64.4)	67(62.0)	43(66.2)		49(63.6)	62(63.9)	28(63.6)	
阴性	79(36.2)	16(35.6)	41(38.0)	22(33.8)		28(36.4)	35(36.1)	16(36.4)	
孕激素受体, 例(%)					0.910				0.812
阳性	113(51.8)	25(55.6)	55(50.9)	33(50.8)		40(51.9)	52(53.6)	21(47.7)	
阴性	105(48.2)	20(44.4)	53(49.1)	32(49.2)		37(48.1)	45(46.4)	23(52.3)	
人表皮生长因子受体, 例(%)					0.485				0.985
阳性	82(37.6)	16(35.6)	37(34.3)	29(44.6)		29(37.7)	37(38.1)	16(36.4)	
阴性	136(62.4)	29(64.4)	71(65.7)	36(55.4)		48(62.3)	60(61.9)	28(63.6)	

0.032),说明中性粒细胞减少与 ABCB1 2677G>T/A 基因多态性有一定的相关性。由组间两两比较结果可知,TT,TA或AA基因型与GG基因型,GT或GA基因型与GG基因型比较,其分布频率间的差异均有统计学意义(P 分别为0.002、0.007),TT、TA或AA基因型与GT或GA基因型比较,其分布频率间的差异无统计学意义($P=0.346$)。3435 C>T基因多态性中,CC基因型、CT基因型与TT基因型患者患严重中性粒细胞减少症的例数分别为56、76、38例,分布频率分别为72.7%、78.4%和86.4%,

χ^2 检验结果表明,三者间的差异无统计学意义($P=0.380$),说明中性粒细胞减少可能与3435 C>T基因多态性无关。

2.3 严重中性粒细胞减少症患者不同特征的相关性分析

采用 χ^2 检验对严重中性粒细胞减少症患者的不同特征进行比较,其截止值由连续变量的中位数确定。结果显示,患者体内天冬氨酸转氨酶水平及其 ABCB1 2677G>T/A 基因多态性与严重中性粒细胞减少症显著相关($P<0.05$)。严重中性粒细胞减少症患者不同特征的相关性分析见表4。

表4 严重中性粒细胞减少症患者不同特征的相关性分析[例(%)]

Tab 4 Relationship analysis of different characteristics of severe neutropenia patients[cases(%)]

患者特征	n	严重中性粒细胞减少症, 例(%)	P	患者特征	n	严重中性粒细胞减少症, 例(%)	P
年龄, 岁			0.690	血红蛋白, g/dl			0.298
≥ 60	66	52(78.8)		≥ 13	110	88(80.0)	
< 60	152	116(76.3)		< 13	108	80(74.1)	
体质量指数(BMI), kg/m ²			0.082	血小板, $\times 10^9 L^{-1}$			0.711
≥ 25	40	35(87.5)		≥ 228	114	89(78.1)	
< 25	178	133(74.7)		< 228	104	79(76.0)	
临床分期			0.225	天冬氨酸转氨酶, U/L			0.011
I	48	32(66.7)		≥ 17	145	105(72.4)	
II a	94	78(83.0)		< 17	73	64(87.7)	
II b	43	32(74.4)		谷氨酸转氨酶, U/L			0.200
III a	14	12(85.7)		≥ 14	125	93(74.4)	
III b	9	9(100)		< 14	93	76(81.7)	
III c	10	4(40.0)		ABCB1 2677G>T/A			< 0.001
白细胞, $\times 10^9 L^{-1}$			0.063	GG	45	27(60.0)	
≥ 5.66	110	79(71.8)		GT或GA	108	87(80.6)	
< 5.66	108	89(82.4)		TT,TA或AA	65	56(86.2)	
中性粒细胞, $\times 10^9 L^{-1}$			0.074	ABCB1 3435C>T			0.144
≥ 3.5	111	80(72.1)		CC	77	56(72.7)	
< 3.5	107	88(82.2)		CT	97	76(78.4)	
				TT	44	38(86.4)	

2.4 严重中性粒细胞减少症的危险因素分析

多元逻辑回归分析结果显示,ABCB1 2677G>T/A 基因多态性是乳腺癌患者AC联合化疗致严重中性粒细胞减少症的危险因素[比值比(OR)=3.875,95%置信区间(CI)(1.555,9.922), $P=0.008$],而患者BMI、白细胞计数、中性粒细胞计数及天冬氨酸转氨酶水平均不是其危险因素($P>0.05$)。严重中性粒细胞减少症的危险因素分析见表5。

3 讨论

乳腺癌是威胁女性健康的主要恶性肿瘤,而化疗是乳腺癌综合治疗的主要方法,可显著降低患者的死亡率及疾病的复发率,尤其是剂量强度型、剂量密集型化疗方案可显著提高

表5 严重中性粒细胞减少症的危险因素分析

Tab 5 Risk factor analysis of severe neutropenia

指标	OR	95%CI	P
ABCB1 2677G>T/A	3.875	(1.555,9.922)	0.008
BMI ≥ 25 kg/m ²	3.282	(0.936,12.290)	0.104
白细胞 $< 5.66 \times 10^9 L^{-1}$	1.628	(0.549,5.374)	0.622
中性粒细胞 $< 3.5 \times 10^9 L^{-1}$	1.817	(0.599,6.099)	0.514
天冬氨酸转氨酶 < 17 U/L	2.627	(1.022,7.055)	0.086

患者的无病生存期与总生存期^[10],但同时也增加了患者骨髓抑制的严重程度及发生率,因此患者化疗后骨髓抑制的诊断与防治意义重大。本研究探讨了化疗诱导的中性粒细胞减少症

与患者 ABCB1 基因多态性的相关性,评估了 ABCB1 2677 G>T/A 和 3435 C>T 基因多态性与乳腺癌患者 AC 联合化疗所致Ⅲ度及以上中性粒细胞减少症的相关性。多元逻辑回归分析表明,ABCB1 2677 G>T/A 基因多态性是严重中性粒细胞减少症发生的主要危险因素。

以往研究表明,患者的年龄、性别、基线中性粒细胞、基线白细胞计数、BMI 均与化疗所致严重中性粒细胞减少症有关^[1]。虽然这些因素在本研究中显示了一定的趋势,但通过多元逻辑回归分析,这些风险因素均与严重中性粒细胞减少症无关。本研究结果表明,ABCB1 2677 G>T/A 基因多态性与严重中性粒细胞减少症具有相关性。与轻度中性粒细胞减少症比较,严重中性粒细胞减少症患者有 1 个或多个 ABCB1 2677 变异等位基因[OR=3.875,95%CI(1.555,9.922)]。因此,相比于其他考察因素,ABCB1 2677 基因多态性能更好地预测化疗引起的严重中性粒细胞减少症。在 218 例患者中,患严重中性粒细胞减少症的患者比例为 78.0%,而 Eiermann W 等^[12]采用 AC 方案治疗乳腺癌的Ⅲ期临床试验表明,患严重中性粒细胞减少症的患者比例为 38%。同时,也有文献证实,黄种人和白种人的 ABCB1 2677 基因多态性(包括 A 等位基因)存在显著的差异^[13-14],这可能有助于解释不同种族间严重中性粒细胞减少症发生率的差异。

编码 ABCB1 转运体的 ABCB1 基因具有多态性,已报道有 105 种 ABCB1 单核苷酸多态性。在这些基因多态性中,本研究主要关注 2 个高频的变异,外显子 21 中 ABCB1 2677G>T/A 基因多态性和外显子 26 中 3435C>T 基因多态性。本研究结果表明,尽管 TT 基因型患者比例高于 CC 基因型患者,但严重中性粒细胞减少症与 3435C>T 基因多态性之间并无显著相关性。ABCB1 3435C>T 基因多态性是一个沉默突变,不会引起氨基酸的替换。Lal S 等^[3]研究显示,在 2677G>T/A 基因多态性患者中,纯合突变基因(AA 或 TT 型)患者有较高的多柔比星清除率,ABCB1 2677 变异基因可能具有较高的转运特性。因此,ABCB1 2677 基因变异可减少多柔比星从肾脏排泄,导致其血浆浓度高,从而影响血液学毒性。

当然,本研究也具有一定的局限性。首先,本研究仅以>50 岁的女性患者作为研究对象,故在后续研究中,需加大样本量,以考察年轻女性乳腺癌患者 ABCB1 基因多态性与严重中性粒细胞减少症的相关性。其次,ABCB1 2677G>T/A 基因多态性影响乳腺癌患者化疗疗效的分子机制尚不明确,也有待进一步研究。

总而言之,本研究提示 AC 联合化疗所致的中性粒细胞减少症和编码 P-糖蛋白的 ABCB1 基因多态性存在一定的相关性,并可影响多柔比星在人体内的药动学特征;罹患严重中性粒细胞减少症的风险增加可能与患者 ABCB1 2677G>T/A 基因多态性有关。

参考文献

[1] Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients[J]. *Cancer*, 2006, 106(10):2 258.
[2] Azim HA Jr, de Azambuja E, Colozza M, et al. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(9):1 939.

[3] Lal S, Mahajan A, Chen WN, et al. Pharmacogenetics of target genes across doxorubicin disposition pathway: a review[J]. *Curr Drug Metab*, 2010, 11(1):115.
[4] Lal S, Wong ZW, Sandanaraj E, et al. Influence of ABCB1 and ABCG2 polymorphisms on doxorubicin disposition in Asian breast cancer patients[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(4):816.
[5] Bray J, Sludden J, Griffin MJ, et al. Influence of pharmacogenetics on response and toxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin and cyclophosphamide[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(6):1 003.
[6] Belani CP, Wang W, Johnson DH, et al. Phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2597): induction chemotherapy followed by either standard thoracic radiotherapy or hyperfractionated accelerated radiotherapy for patients with unresectable stage III A and B non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(16):3 760.
[7] 皋文君,刘砚燕,袁长蓉.国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统:通用不良反应术语标准:4.0 版[J]. *肿瘤*, 2012, 32(2):142.
[8] Tang NL, Liao CD, Wang X, et al. Role of pharmacogenetics on adjuvant chemotherapy-induced neutropenia in Chinese breast cancer patients[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(3):419.
[9] 彭锐,张洪,张英,等.氯吡格雷抵抗与 ABCB1 3435C>T 基因位点多态性的 Meta 分析[J]. *中国药理学杂志*, 2015, 63(10):909.
[10] 刘丹丽,邵喜英,罗奇,等.乳腺癌患者化疗所致发热性中性粒细胞减少症的预防和治疗进展[J]. *中国肿瘤*, 2015, 24(9):779.
[11] Chan A, Chen C, Chiang J, et al. Incidence of febrile neutropenia among early-stage breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy[J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(7):1 525.
[12] Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(29):3 877.
[13] Milojkovic M, Stojnev S, Jovanovic I, et al. Frequency of the C1236T, G2677T/A and C3435T MDR1 gene polymorphisms in the Serbian population[J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(3):808.
[14] Komoto C, Nakamura T, Sakaeda T, et al. MDR1 haplotype frequencies in Japanese and Caucasian, and in Japanese patients with colorectal cancer and esophageal cancer[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2006, 21(2):126.

(收稿日期:2016-01-05 修回日期:2016-03-04)

(编辑:张元媛)