

晚期非小细胞肺癌患者 XPD 基因多态性与铂类药物化疗临床疗效相关性的 Meta 分析^Δ

滕雪*,关尚为,刘朦朦,刘铎,董梅#(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院药学部,哈尔滨 150086)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)24-3380-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.24.22

摘要 目的:系统评价晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者 XPD Lys751Gln(A/C)和 XPD Asp312Asn(G/A)多态性与以铂类药物为基础的联合化疗临床疗效的相关性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、EMBASE、Medline、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,收集有关 NSCLC 患者 XPD Lys751Gln 和 XPD Asp312Asn 多态性对以铂类药物为基础的联合化疗的有效性、临床结局和不良反应影响的研究,采用 Rev Man 5.3 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 30 项研究,合计 5 028 例患者。基因检测结果发现,XPD Lys751Gln 分为变异型基因组(Lys/Gln+Gln/Gln)和野生型基因组(Lys/Lys),XPD Asp312Asn 分为变异型基因组(Asp/Asn+Asn/Asn)和野生型基因组(Asp/Asp)。Meta 分析结果显示,XPD Lys751Gln 多态性中携带变异型基因组患者的无疾病进展生存期(PFS)明显低于携带野生型基因组的患者[MD=-1.12,95%CI(-1.73,-0.50), $P<0.001$],而化疗有效性(TR)和总生存期(OS)比较差异无统计学意义。XPD Asp312Asn 多态性中携带变异型基因组患者的 TR 显著低于携带野生型基因组的患者[OR=0.80,95%CI(0.68,0.96), $P=0.02$],而 PFS 和 OS 比较差异均无统计学意义。安全性方面,XPD Lys751Gln 多态性中携带变异型基因组患者的 III~IV 级胃肠道不良反应发生率显著高于携带野生型基因组的患者[OR=0.43,95%CI(0.20,0.94), $P=0.03$],而 III~IV 级血液系统不良反应发生率比较差异无统计学意义。结论:XPD Lys751Gln 多态性与晚期 NSCLC 患者以铂类药物为基础的化疗的 PFS 和 III~IV 级胃肠道不良反应有关,而 XPD Asp312Asn 多态性与以铂类药物为基础的化疗的有效性有关,两个位点均可作为预测 NSCLC 患者采用以铂类药物为基础的化疗治疗效果的考察靶点。

关键词 XPD 基因多态性;晚期非小细胞肺癌;铂类药物;临床疗效

Correlation of Clinical Efficacy of XPD Gene Polymorphisms and Platinum-based Chemotherapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis

TENG Xue, GUAN Shangwei, LIU Mengmeng, LIU Duo, DONG Mei (Dept. of Pharmacy, Affiliated Cancer Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the relationship of clinical efficacy between XPD Lys751Gln (A/C), XPD Asp312Asn (G/A) and platinum-based chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and provide evidence-based reference for clinical treatment. **METHODS:** Retrieved from PubMed, Cochrane Library, EMBASE, Medline, CJFD, VIP database and WanFang database, studies about the effects of XPD Lys751Gln and XPD Asp312Asn polymorphism on effectiveness, clinical outcomes and adverse drug reaction of platinum-based chemotherapy in advanced NSCLC patients were collected, and Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software. **RESULTS:** Totally 30 studies were included, involving 5 028 patients. Genetic testing showed that XPD Lys751Gln divided into mutant gene (Lys/Gln + Gln / Gln) and wild-type gene (Lys/Lys), while XPD Asp312Asn divided into mutant gene (Asp /Asn + Asn/Asn) and wild-type gene (Asp/Asp). Results of Meta-analysis showed, the progression-free survival (PFS) of Lys/Gln+Gln/Gln patients with platinum in XPD Lys751Gln polymorphism was obviously lower than Lys/Lys patients [OR=-1.12,95%CI(-1.73,-0.50), $P<0.001$], while there was no significant difference in the chemotherapy effectiveness and total survival period. The effective rate of Asp/Asn+Asn/Asn patients for platinum in XPD Asp312Asn polymorphism was lower than Asp/Asp patients [OR=0.80,95%CI(0.68,0.96), $P=0.02$], while there was no significant difference in the total survival period and PFS. Meanwhile, the incidence of III-IV level gastrointestinal adverse reactions of Lys/Gln+Gln/Gln with platinum in XPD Lys751Gln polymorphism was higher than Lys/Lys patients [OR=0.43,95%CI(0.20,0.94), $P=0.03$], and there was no significant difference in III-IV level blood system adverse reactions. **CONCLUSIONS:** XPD Lys751Gln polymorphism may be associated with PFS and III-IV level gastrointestinal adverse reactions for advanced NSCLC patients with platinum-based chemotherapy, while XPD Asp312Asn polymorphism may have effect on platinum-based chemotherapy, both of them may be as estimate the chemotherapy effect and prognosis detection index of platinum-based chemotherapy.

KEYWORDS XPD gene polymorphism; Advanced non-small cell lung cancer; Platinum; Clinical efficacy

^Δ 基金项目:哈尔滨医科大学附属肿瘤医院海燕基金青年资助项目(No.JJQN2014-04)

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0451-86298563。E-mail:tengxiaoxue@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0451-86298880。E-mail:mdhappy2006@hotmail.com

肺癌是恶性肿瘤中发病率和死亡率居首位的癌症,而非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌总数的近 80%,由于多数患者发现时已进入疾病中晚期,临床手

术切除率较低,因此化疗是NSCLC的主要治疗方法,其中以铂类药物为基础的联合化疗方案是目前治疗晚期NSCLC的标准方案。铂类药物在NSCLC化疗中发挥着极其重要的作用,近年来关于铂类药物与个体基因多态性的研究越来越受到重视。

铂类药物为细胞周期非特异性药物,在肿瘤细胞内与DNA结合形成Pt-DNA加合物,导致DNA链间或链内交联,引起DNA复制障碍,从而抑制肿瘤细胞分裂进而杀灭肿瘤细胞。核苷酸切除修复系统(NER)可以修复铂类药物引起的DNA损伤,着色性干皮病基因D(Xeroderma pigmentosum group D, XPD)是NER通路中的重要基因,该基因中715、312位密码子的突变频率较高。有报道显示,XPD751基因变异频率约42%,XPD312基因在白种人群中的突变频率为33%~38%,而黄种人群仅为6%^[1]。流行病学研究显示,XPD基因751、312两个位点多态性是肺癌风险因素之一,在中国人群中携带变异型基因751Lys/Gln和751Gln/Gln个体患肺癌的风险是携带野生型基因751Lys/Lys者的2倍,其他大样本调查结果也发现携带野生型基因312Asn/Asn与肺癌高发风险相关^[2],同时多项研究结果也提示该基因突变使患者对铂类药物的敏感性和毒副作用存在较大差异^[3]。因此,对XPD751和312位点突变情况进行检测,对肺癌发生和治疗均具有重要意义。本研究通过Meta分析的方法,系统评价XPD751和312这两个基因位点多态性与以铂类药物为基础的化疗有效性、临床结局指标及不良反应关系的相关性,以期为临床药物的选择和个体化治疗的实施提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 纳入国内外公开发表的考察XPD Lys751Gln(A/C)和XPD Asp312Asn(G/A)基因多态性与NSCLC患者以铂类为基础化疗的有效性、临床结局指标和不良反应关系的研究,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 经病理组织学诊断为NSCLC且肿瘤分期为Ⅲ~Ⅳ级的患者,性别和年龄不限。

1.1.3 干预措施 患者给予以铂类药物为基础的化疗方案。基因检测结果发现,XPD Lys751Gln分为变异型基因(Lys/Gln+Gln/Gln)和野生型基因(Lys/Lys),XPD Asp312Asn分为变异型基因(Asp/Asn+Asn/Asn)和野生型基因(Asp/Asp)。

1.1.4 结局指标 依据世界卫生组织(WHO)标准或实体瘤疗效评价标准(RECIST)判定化疗疗效,包括有效率(TR)、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)、药品不良反应发生率。TR=[部分缓解(PR)例数+完全缓解(CR)例数]/总例数×100%。

1.1.5 排除标准 ①重复发表的研究;②动物实验或肺癌细胞株的研究;③报告数据不全或未能提供相关结局指标,不能用于系统评价的研究;④病例诊断包含小细胞肺癌的研究;⑤未提供充分原始数据且向原作者索取数据无果的研究;⑥摘要或综述类文章;⑦仅提供多个基因同时突变时结果的研究。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、EMBASE、Medline、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,检索时限均从各数据库建库起至2015年11月。中文检索词包括“XPD”“核苷酸切除修复基因”“ERCC2”“基因多态性”“铂类敏感性”“NSCLC”“非小细胞肺癌”;英文检索词包括“XPD”“Nucleotide excision repair”“ERCC2”“SNP”“Polymorphism”“NSCLC”“Gene”“Genetic”“Variant”。

1.3 资料提取和质量评价

1.3.1 资料提取 首先,对文献的题目和摘要进行初筛,剔除不符合纳入标准的文献;之后,逐篇阅读待选文献的全文,根据纳入和排除标准,最终确定纳入研究。制作文献数据提取表格,对文献所示信息进行采集。

1.3.2 质量评价 采用Cochrane系统评价手册5.1.0中非随机系统评价中队列研究Newcastle-ottawa scale(NOS)文献质量评估计分法对纳入文献进行质量评价,主要包括3个方面:研究对象的选择(4个条目,4分)、组间可比性(1个条目,2分)和结果测量(3个条目,3分),共计9分,总分0~5分为一级别研究,6~9分为二级别研究^[4]。由两位评价者独立进行方法学质量评价,如有分歧根据第三方意见达成一致。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件对数据进行分析。TR和不良反应发生率采用比值比(OR)作为检验统计量,PFS和OS采用均数差(MD)作为检验统计量,区间估计均采用95%置信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验对研究进行异质性检验,检验水准设定为 $\alpha=0.05$;同时,采用 I^2 对异质性进行定量分析,其显著性水平设定为50%。如果各研究结果间无异质性($P>0.05$ 且 $I^2\leq 50\%$),采用固定效应模型进行合并分析;反之,则采用随机效应模型进行合并分析。同时,对各结果进行敏感性分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息与方法学质量评价结果

按照相应检索式进行检索,初步检出文献526篇,通过阅读文献标题及摘要,排除非临床研究和重复发表的文章437篇,阅读全文后剔除不符合纳入标准的文献59篇,最终纳入30篇(项)研究^[5-34],合计5 028例患者。

纳入的30项研究均为队列研究,发表年份为2003—2014年,研究来源为中国18项^[5-6, 8-11, 14, 16-19, 21-22, 25-27, 30-31],西班牙6项^[7, 12, 20, 28, 32-33],意大利2项^[15, 24],荷兰^[13]、希腊^[23]、英国^[29]、韩国^[34]各1项。纳入研究中患者肿瘤分期均为Ⅲ~Ⅳ期,所用化疗方案均为含铂类药物的联合化疗方案。各项研究纳入患者例数为33~496例。28项研究报道了Lys751Gln多态性与相关结局指标的关系^[5-26, 28-30, 32-34],19项研究报道了Asp312Asn多态性与疗效相关指标的关系。各项研究根据NOS法质量评分均 ≥ 6 分,为二级别研究。各项研究扣分的主要原因为研究未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 TR 25项研究报道了XPD Lys751Gln基因多态性对晚期NSCLC患者以铂类药物为基础的化疗TR的影响^[5-7, 9-17, 19-26, 29-30, 32-34],各研究间存在异质性($P<0.001, I^2=55\%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图1。Meta分析结果显示,携带XPD Lys751Gln变异型基因组与野生型基因组患者的TR比较差异无统计学意义[OR=1.06, 95%CI(0.82, 1.37), $P=0.66$]。

18项研究报道了XPD Asp312Asn基因多态性对晚期NSCLC患者以铂类药物为基础的化疗TR的影响^[5-7, 9-13, 19-20, 23-24, 27, 29, 31-34],各研究间无异质性($P=0.05, I^2=38\%$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,携带XPD Asp312Asn变异型基因组患者的TR显著低于携带野生型基因组患者,差异有统计学意义[OR=0.80, 95%CI(0.68, 0.96), $P=0.02$]。

2.2.2 OS和PFS OS和PFS的Meta分析结果见表1。由表1可知,对于XPD Lys751Gln,携带变异型基因组患者的OS与野

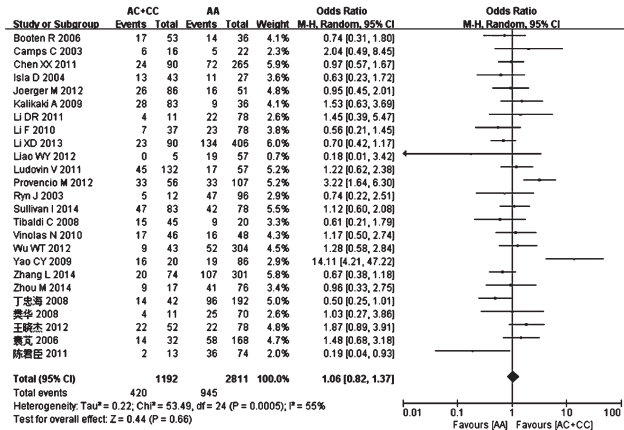


图1 XPD Lys751Gln 基因多态性对以铂类药物为基础的化疗 TR 影响的 Meta 分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of TR of XPD Lys751Gln gene polymorphism on chemotherapy effectiveness of platinum-based chemotherapies

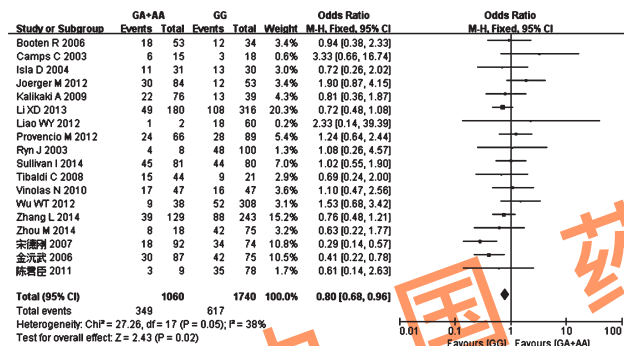


图2 XPD Asp312Asn 基因多态性对以铂类药物为基础的化疗 TR 影响的 Meta 分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of TR of XPD Asp312Asn gene polymorphism on chemotherapy effectiveness of platinum-based chemotherapies

野生型基因组患者比较,差异无统计学意义,而其PFS显著低于野生型基因组患者,差异有统计学意义。对于XPD Asp312Asn,携带变异型基因组患者与野生型基因组患者的OS和PFS比较,差异均无统计学意义。

表1 OS和PFS的Meta分析结果

Tab 1 The results of Meta-analysis on OS and PFS

指标	基因类型	纳入研究数	统计学模型	MD(95% CI)	P
OS	XPD Lys751Gln	13 ^[5,8-10,15,18,20,22-24,28,32]	固定效应模型	-0.21(-1.35,0.92)	0.71
	XPD Asp312Asn	8 ^[5,9,13,20,23-24,28,32]	固定效应模型	0.73(-0.75,2.20)	0.33
PFS	XPD Lys751Gln	12 ^[5-6,8-13,15,20,24,32]	固定效应模型	-1.12(-1.73,-0.50)	0.004
	XPD Asp312Asn	10 ^[5-6,9-13,20,24,32]	固定效应模型	0(-0.72,0.72)	1

2.2.3 不良反应发生率 4项研究报道了XPD Lys751Gln基因多态性对晚期NSCLC患者以铂类药物为基础化疗后发生Ⅲ~Ⅳ级血液系统不良反应的影响^[8,15,24-25],各研究间无统计学异质性($P=0.12, I^2=48%$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,携带XPD Lys751Gln变异型基因组与野生型基因组患者Ⅲ~Ⅳ级血液系统ADR发生率比较,差异无统计学意义[OR=1.04, 95% CI(0.66, 1.66), $P=0.86$]。

3项研究报道了XPD Lys751Gln基因多态性对晚期NSCLC患者以铂类药物为基础化疗后发生Ⅲ~Ⅳ级胃肠道不良反应的影响^[8,15,25],各研究间无统计学异质性($P=0.46, I^2=$

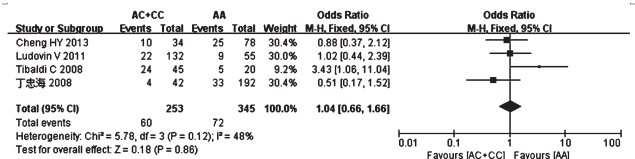


图3 XPD Lys751Gln 基因多态性对以铂类药物为基础的化疗产生Ⅲ~Ⅳ级血液系统ADR的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the effect of XPD Lys751Gln gene polymorphism on III-IV level blood system ADR of platinum-based chemotherapies

0),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图4。Meta分析结果显示,携带XPD Lys751Gln野生型基因组患者Ⅲ~Ⅳ级胃肠道不良反应发生率较变异型基因组低,差异有统计学意义[OR=0.43, 95% CI(0.20, 0.94), $P=0.03$]。

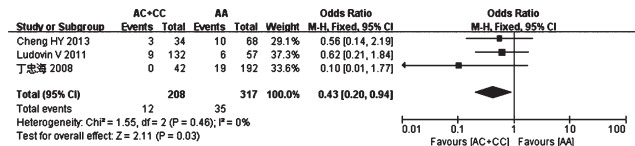


图4 XPD Lys751Gln 基因多态性对以铂类药物为基础的化疗产生Ⅲ~Ⅳ级胃肠道系统ADR的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the effect of XPD Lys751Gln gene polymorphism on III-IV level gastrointestinal system ADR of platinum-based chemotherapies

2.3 发表偏倚分析

本研究采用倒漏斗图判断发表偏倚,选取TR、OS、PFS、ADR为指标,以各效应量的标准误(SE)作为纵坐标、OR或MD作为横坐标,绘制倒漏斗图(省略)。结果显示,XPD Asp312Asn基因多态性对患者OS和PFS影响的倒漏斗图对称性较好,提示发表偏倚不明显;对TR影响的倒漏斗图出现不对称,提示存在发表偏倚的可能性较大。XPD Lys751Gln基因多态性对患者OS和PFS影响的倒漏斗图对称性较好,提示发表偏倚不明显;对TR和ADR影响的倒漏斗图出现不对称性,提示存在发表偏倚可能性大。

2.4 敏感性分析

对所有纳入研究采取逐一排除的方法进行敏感性分析,结果显示纳入的任意一项研究被排除后,其OR和MD值与总值相近,说明不存在需要剔除的强影响研究,本研究结果稳定性较好。

3 讨论

DNA修复系统是人体的主要防御屏障,NER是最重要的DNA修复途径,化疗药物造成的DNA损伤可通过NER途径修复。XPD基因作为DNA解旋酶参与多种因素导致的DNA损伤修复。有研究表明^[3],DNA修复基因单核苷酸变异导致的DNA修复能力差异是不同个体对药物敏感性差异的重要原因,另外DNA损伤修复能力的增强也是铂类药物耐药性的重要机制之一^[3]。

NSCLC临床实践指南(NCCN Guidelines)指出^[35],对于晚期NSCLC以铂类药物为基础联合紫杉醇、吉西他滨、长春瑞滨等组成的联合方案是目前化学治疗的标准方案,且各类含铂类化疗方案在临床疗效上没有显著区别^[35],因此本研究纳入了所有含有铂类的化疗方案,并排除了不同方案对临床疗效的影响。本次Meta分析结果提示,在以铂类药物为基础化疗

的晚期 NSCLC 患者中, XPD Lys751Gln 变异型基因组患者的 TR、OS 和 III~IV 级血液系统不良反应发生率与野生型基因组相当, 但携带野生型基因组患者的 PFS 较高, 且 III~IV 级胃肠道不良反应发生率较低, 提示携带野生型基因组患者应用铂类药物化疗可能长期收益较好。此外, XPD Asp312Asn 变异型基因组患者 TR 明显低于野生型基因组患者, 但在 PFS、OS 指标上变异型与野生型无差异, 提示野生型基因组患者对铂类短期疗效更加显著。由于仅有 1 项研究^[28]提供 XPD Asp312Asn 基因多态性与血液系统的不良反应数据, 且差异不具有统计学意义, 故本文未对该基因与不良反应的相关性进行分析。

本研究中, XPD Lys751Gln 位点多态性对 TR 影响的异质性稍高, 排除由于个别研究造成的异质性偏大, 考虑可能与研究提供的样本量、文献发表的时间、肿瘤分期、患者年龄和性别等因素有关, 但由于原始数据中未提供具体的相关数据, 因此无法进行亚组分析。对于异质性较大的结果仍需临床继续进行该类观察性研究进一步验证。

已有循证证据表明, NSCLC 患者 XPD Lys751Gln 多态性与铂类药物化疗敏感性无关^[26], 本文纳入了新发表的临床研究后仍得到同样结果, 但不同的是本文结果提示 XPD Lys751Gln 基因多态性可能会影响患者 PFS, 此外本文还首次评价了该基因多态性与化疗不良反应的关系。目前, 尚无循证数据对 XPD Asp312Asn 基因多态性与 NSCLC 患者铂类药物化疗获益进行分析, 本文发现携带 XPD Asp312Asn 变异型基因组的患者对铂类药物的 TR 低于携带野生型基因组的患者, 提示临床进行 XPD Asp312Asn 多态性的检测可能会有助于预测晚期 NSCLC 患者应用铂类药物进行化疗的 TR。

本次 Meta 分析结果仍存在一定局限性, 包括: (1) 本次系统评价存在语言偏倚, 检索语种限定为中文和英文, 排除了其他语种, 可能影响 Meta 分析结果; (2) 本次系统评价未区分肿瘤分期、患者年龄、人种等对化疗有效性及预后的影响, 可能丢失重要数据; (3) 纳入研究化疗方案为联合铂类药物化疗的所有方案, 不同的铂类联合方案差异可能会影响 Meta 分析结果; (4) 部分研究纳入例数较少, 仍需大样本研究进一步明确结果。

综上所述, 对于晚期 NSCLC 患者, XPD Lys751Gln 多态性与患者应用以铂类药物为基础的化疗后的 PFS 和严重胃肠道不良反应有关, 与化疗有效性、OS 及严重血液系统不良反应无相关性; XPD Asp312Asn 多态性与以铂类药物为基础化疗的有效性有关, 与患者 PFS 和 OS 无相关性。因此, XPD Lys751Gln 和 XPD Asp312Asn 基因多态性可推荐作为预测和判断晚期 NSCLC 患者 PFS 或治疗有效性的检测指标。但是, 由于本系统评价存在的局限性, 此结论有必要进行更多大样本、前瞻性的临床研究进一步验证。

参考文献

[1] 李俊, 毛伟敏. ERCC2/XPD 基因多态性与肺癌风险的研究进展[J]. 浙江实用医学, 2008, 13(2): 143.
[2] Zhang ZY, Tian X, Wu R, et al. Predictive role of ER-

CC1 and XPD genetic polymorphisms in survival of Chinese non-small cell lung cancer patients receiving chemotherapy[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(6): 2583.

- [3] 赵钢涛, 杨凡, 丁媛媛, 等. 基因单核苷酸多态性对非小细胞肺癌铂类化疗敏感性影响的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(6): 715.
- [4] Athanasiou T, Al-Ruzzeq S, Kamar P, et al. Off-pump myocardial revascularization is associated with less incidence of stroke in elderly patients[J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77(2): 745.
- [5] Zhang L, Ma W, Li Y, et al. Pharmacogenetics of DNA repair gene polymorphisms in non-small-cell lung carcinoma patients on platinum-based chemotherapy[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(1): 228.
- [6] Zhou M, Ding YJ, Feng Y, et al. Association of xeroderma pigmentosum group D (Asp312Asn, Lys751Gln) and cytidine deaminase (Lys27Gln, Ala70Thr) polymorphisms with outcome in Chinese non-small cell lung cancer patients treated with cisplatin-gemcitabine[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(2): 3310.
- [7] Sullivan I, Salazar J, Majem M, et al. Pharmacogenetics of the DNA repair pathways in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy[J]. *Cancer Lett*, 2014, 353(2): 160.
- [8] Cheng H, Qin Q, Sun X, et al. Predictive effect of XPA and XPD polymorphisms on survival of advanced NSCLC patients treated with platinum-based chemotherapy: a three-dimensional (3-D), polyacrylamide gel-based DNA microarray method[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2013, 12(5): 473.
- [9] Li XD, Han JC, Zhang YJ, et al. Common variations of DNA repair genes are associated with response to platinum-based chemotherapy in NSCLCs[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(1): 145.
- [10] Wu W, Li H, Wang H, et al. Effect of polymorphisms in XPD on clinical outcomes of platinum-based chemotherapy for Chinese non-small cell lung cancer patients[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33200.
- [11] Liao WY, Shih JY, Chang GC, et al. Genetic polymorphism of XRCC1 Arg399Gln is associated with survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gemcitabine/platinum[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(6): 973.
- [12] Provencio M, Camps C, Cobo M, et al. Prospective assessment of XRCC3, XPD and aurora kinase a single-nucleotide polymorphisms in advanced lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 70(6): 883.
- [13] Joerger M, Burgers SA, Baas P, et al. Germline polymorphisms in patients with advanced nonsmall cell lung can-

- cer receiving first-line platinum-gemcitabine chemotherapy: A prospective clinical study[J]. *Cancer*, 2012, 118(9):2466.
- [14] 王小杰,许崇安,张晔,等.切除修复交叉互补基因1和着色性干皮病基因多态性与晚期非小细胞肺癌铂类药物化疗敏感性的关系研究[J].*中国全科医学*,2012,15(9):1010.
- [15] Ludovini V, Floriani I, Pistola L, *et al.* Association of cytidine deaminase and xeroderma pigmentosum group D polymorphisms with response, toxicity, and survival in cisplatin/gemcitabine-treated advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(12):2018.
- [16] Chen X, Hui S, Ren S, *et al.* Association of XRCC3 and XPD751 SNP with efficacy of platinum-based chemotherapy in advanced NSCLC patients[J]. *Clin Transl Oncol*, 2012, 14(3):207.
- [17] Li D, Zhou Q, Liu Y, *et al.* DNA repair gene polymorphism associated with sensitivity of lung cancer to therapy [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3):1622.
- [18] Ren S, Zhou S, Wu F, *et al.* Association between polymorphisms of DNA repair genes and survival of advanced NSCLC patients treated with platinum-based chemotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2012, 75(1):102.
- [19] 陈君臣,刘志良,成健,等.XPD基因单核苷酸多态性与晚期非小细胞肺癌对铂类药物敏感性的关系[J].*中国老年学杂志*,2011,31(7):1114.
- [20] Viñolas N, Provencio M, Reguart N, *et al.* Single nucleotide polymorphisms in MDR1 gen correlates with outcome in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with cisplatin plus vinorelbine[J]. *Lung Cancer*, 2011, 71(2):191.
- [21] Li F, Sun X, Sun N, *et al.* Association between polymorphisms of ERCC1 and XPD and clinical response to platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2010, 33(5):489.
- [22] Yao CY, Huang XE, Li C, *et al.* Lack of influence of XRCC1 and XPD gene polymorphisms on outcome of platinum-based chemotherapy for advanced non small cell lung cancers[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2009, 10(5):859.
- [23] Kalikaki A, Kanaki M, Vassalou H, *et al.* DNA repair gene polymorphisms predict favorable clinical outcome in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2009, 10(2):118.
- [24] Tibaldi C, Giovannetti E, Vasile E, *et al.* Correlation of CDA, ERCC1, and XPD polymorphisms with response and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 2(8):S398.
- [25] 丁忠海,许林,高长明,等.DNA修复基因XPD751基因多态性与肺癌化疗敏感性关系的研究[J].*中华肿瘤防治杂志*,2008,15(7):522.
- [26] 樊华,黄新恩,张倩,等.XRCC1和XPD单核苷酸多态性与非小细胞肺癌铂类药物化疗敏感性的关系[J].*实用老年医学*,2008,22(4):306.
- [27] 宋德刚,刘杰,王哲海,等.XRCC1和XPD单核苷酸多态性预测晚期NSCLC铂类化疗敏感性的研究[J].*中国老年学杂志*,2007,27(17):1684.
- [28] de las Peñas R, Sanchez-Ronco M, Alberola V, *et al.* Polymorphisms in DNA repair genes modulate survival in cisplatin/gemcitabine-treated non-small-cell lung cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(4):668.
- [29] Booton R, Ward T, Heighway J, *et al.* Xeroderma pigmentosum group D haplotype predicts for response, survival, and toxicity after platinum-based chemotherapy in advanced nonsmall cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2006, 106(11):2421.
- [30] 袁芃,缪小平,张雪梅,等.DNA损伤修复基因XRCC1和XPD遗传多态与晚期非小细胞肺癌对铂类药物的敏感性[J].*中华肿瘤杂志*,2006,28(3):196.
- [31] 金沅武,刘杰,王哲海.XPD、XRCC1基因多态性预测晚期NSCLC对铂类药物的化疗敏感性[J].*山东医药*, 2006, 46(19):42.
- [32] Isla D, Sarries C, Rosell R, *et al.* Single nucleotide polymorphisms and outcome in docetaxel-cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(8):1194.
- [33] Camps C, Sarries C, Roig B, *et al.* Assessment of nucleotide excision repair XPD polymorphisms in the peripheral blood of gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer patients[J]. *Clin Lung Cancer*, 2003, 4(4):237.
- [34] Ryu JS, Hong YC, Han HS, *et al.* Association between polymorphisms of ERCC1 and XPD and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with cisplatin combination chemotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2004, 44(3):311.
- [35] National Comprehensive Cancer Network. *NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer, Version 4.2016*[EB/OL].[2016-01-14].http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- [36] 宋启斌,王琪,胡伟国.XPD基因多态性与晚期非小细胞肺癌患者铂类化疗获益的Meta分析[J].*循证医学*,2013,13(4):236.

(收稿日期:2016-01-23 修回日期:2016-06-30)

(编辑:申琳琳)