

# XRCC1 基因 Arg399Gln 位点多态性对卵巢癌患者铂类药物化疗敏感性及其临床预后影响的 Meta 分析<sup>△</sup>

向安玲<sup>1\*</sup>, 庄瑞春<sup>2#</sup>, 章卓<sup>3</sup>, 彭玲<sup>1</sup>(1.重庆市开州区人民医院妇科, 重庆 405400; 2.重庆市开州区人民医院药剂科, 重庆 405400; 3.西南医科大学药学院药理教研室, 四川泸州 646000)

中图分类号 R737.31;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)14-1968-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.14.22

**摘要** 目的:系统评价DNA修复基因X线修复交叉互补1(XRCC1)基因Arg399Gln位点多态性对卵巢癌患者铂类药物化疗敏感性及其临床预后的影响,为临床提供循证参考。方法:计算机检索Embase、Medline、Cochrane图书馆、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据库,收集XRCC1基因Arg399Gln位点多态性与卵巢癌患者对以铂类药物为基础的联合化疗方案的敏感性及其临床预后的相关性的队列研究,提取资料并按照纽卡斯尔-渥太华量表评价质量后,采用Stata 12.0统计软件进行Meta分析。结果:共纳入5项研究,合计681例卵巢癌患者。按照XRCC1基因Arg399Gln位点多态性检测结果分为野生型(Arg/Arg)、突变杂合型(Arg/Gln)和突变纯合型(Gln/Gln)。Meta分析结果显示,Arg/Gln型与Arg/Arg型[OR=1.01, 95%CI(0.23, 4.55), P=0.977]、Gln/Gln型与Arg/Arg型[OR=0.97, 95%CI(0.12, 7.63), P=0.969]、Arg/Gln+Gln/Gln型与Arg/Arg型[OR=0.95, 95%CI(0.19, 4.69), P=0.948]、Arg/Arg+Arg/Gln型与Gln/Gln型[OR=1.06, 95%CI(0.34, 3.32), P=0.920]、Arg/Arg+Gln/Gln型与Arg/Gln型[OR=0.92, 95%CI(0.45, 1.88), P=0.829]、携带Arg与Gln等位基因[OR=0.92, 95%CI(0.33, 2.56), P=0.877]卵巢癌患者的化疗敏感性比较,差异均无统计学意义。Arg/Gln型与Arg/Arg型[HR=1.09, 95%CI(0.79, 1.52), P=0.592]、Gln/Gln型与Arg/Arg型[HR=1.16, 95%CI(0.35, 3.82), P=0.812]卵巢癌患者的总生存期比较,差异均无统计学意义。仅有1项研究显示XRCC1基因Arg399Gln位点多态性与卵巢癌患者的无进展生存期无关(P>0.05)。结论:XRCC1基因Arg399Gln位点多态性与卵巢癌患者对以铂类药物为基础的联合化疗方案的敏感性及其临床预后无关,该位点多态性不能作为卵巢癌患者化疗敏感性及其临床预后的判断指标。

**关键词** 卵巢癌;XRCC1基因;Arg399Gln;基因多态性;铂类药物;化疗敏感性;预后

## Effects of XRCC1 Arg399Gln Gene Polymorphism on Platinum-based Chemotherapy Sensitivity and Clinical Prognosis in Patients with Ovarian Cancer: A Meta-analysis

XIANG Anling<sup>1</sup>, ZHUANG Ruichun<sup>2</sup>, ZHANG Zhuo<sup>3</sup>, PENG Ling<sup>1</sup> (1. Dept. of Gynaecology, Chongqing Kaizhou District People's Hospital, Chongqing 405400, China; 2. Dept. of Pharmacy, Chongqing Kaizhou District People's Hospital, Chongqing 405400, China; 3. Pharmacology Teaching and Research Section, School of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To evaluate the effects of DNA repair gene XRCC1 Arg399Gln polymorphism on platinum-based chemotherapy sensitivity and clinical prognosis in patients with ovarian cancer, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. **METHODS:** Retrieved from Embase, Medline, Cochrane Library, VIP, CNKI, CBM and Wanfang database, cohort studies on the relationship of XRCC1 gene Arg399Gln polymorphism with platinum-based combination chemotherapy sensitivity and clinical prognosis in patients with ovarian cancer were collected. Meta-analysis was performed by using Stata 12.0 statistical software after data extraction and quality evaluation with Newcastle-Ottawa scale. **RESULTS:** A total of 5 studies were included, involving 681 patients with ovarian cancer. According to the detection results of XRCC1 gene Arg399Gln polymorphism, they were divided into wild genotype(Arg/Arg), mutant heterozygote genotype(Arg/Gln) and mutant homozygote genotype(Gln/Gln). Results of Meta-analysis showed that there was no statistical significance in chemotherapy sensitivity between Arg/Gln genotype and Arg/Arg genotype[OR=1.01, 95%CI(0.23, 4.55), P=0.977], Gln/Gln genotype and Arg/Arg genotype[OR=0.97, 95%CI(0.12, 7.63), P=0.969], Arg/Gln+Gln/Gln genotype and Arg/Arg genotype [OR=0.95, 95%CI(0.19, 4.69), P=0.948], Arg/Arg+Arg/Gln genotype and Gln/Gln genotype[OR=1.06, 95%CI(0.34, 3.32), P=0.920], Arg/Arg+Gln/Gln genotype and Arg/Gln genotype [OR=0.92, 95%CI(0.45, 1.88), P=0.829], Arg and Gln allele

<sup>△</sup> 基金项目:四川省教育厅重点项目(No.14ZA0143)  
\* 主治医师,硕士。研究方向:妇科肿瘤。电话:023-52663963。  
E-mail:369604152@qq.com  
# 通信作者:主管药师,硕士。研究方向:循证药理学。电话:023-52663976。E-mail:657121742@qq.com

[OR=0.92, 95% CI(0.33, 2.56),  $P=0.877$ ] of patients with ovarian cancer. There was no statistical significance in overall survival time between Arg/Gln genotype and Arg/Arg genotype[HR=1.09, 95% CI(0.79, 1.52),  $P=0.592$ ], Gln/Gln genotype and Arg/Arg genotype[HR=1.16, 95% CI(0.35, 3.82),  $P=0.812$ ] of patients with ovarian cancer. Only one study showed that *XRCC1* gene Arg399Gln polymorphism was not associated with progression-free survival time in patients with ovarian cancer ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: *XRCC1* gene Arg399Gln polymorphism is not associated with platinum-based chemotherapy sensitivity and clinical prognosis in patients with ovarian cancer; its polymorphism can not be used as judgment index for chemotherapy sensitivity and clinical prognosis in patients with ovarian cancer.

**KEYWORDS** Ovarian cancer; *XRCC1* gene; Arg399Gln; Gene polymorphism; Platinum; Chemotherapy sensitivity; Prognosis

卵巢癌是女性常见的生殖器恶性肿瘤之一,其病死率位居妇科恶性肿瘤之首。手术辅以化疗是治疗卵巢癌的主要手段,但实际上有很多患者在确诊时已处于晚期,无法接受手术,化疗可能是其抗肿瘤治疗的唯一选择<sup>[1]</sup>。铂类药物对绝大多数实体瘤具有良好的治疗效果,以其为基础的联合化疗是卵巢癌的一线化疗方案,但仍有部分患者表现出对铂类药物耐受<sup>[2]</sup>。有研究表明,DNA损伤修复[包括碱基切除修复(Base excision repair, BER)]能力增强是引起卵巢癌患者对铂类药物耐受的主要机制<sup>[2]</sup>。现有关于卵巢癌患者对铂类药物耐受的研究较多,其中受众多学者关注的是X线修复交叉互补1(X-ray repair cross-complementing 1, *XRCC1*)基因(包括Arg399Gln等多态性位点)<sup>[3]</sup>。*XRCC1*基因是BER途径上的关键基因,可通过与DNA聚合酶 $\beta$ 、DNA连接酶III相互作用来参与BER过程,修复由铂类药物造成的DNA损伤,最终导致患者对铂类药物耐受<sup>[4]</sup>。目前,关于*XRCC1*基因Arg399Gln位点多态性与卵巢癌患者对以铂类为基础的联合化疗方案的敏感性及其临床预后的相关性研究结果并不一致<sup>[5-6]</sup>。为此,本研究采用Meta分析方法系统评价了*XRCC1*基因Arg399Gln位点多态性对卵巢癌患者铂类药物化疗敏感性及其临床预后的影响,以期为临床提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的队列研究。语种限定为英文和中文。

1.1.2 研究对象 经病理组织学确诊的卵巢癌患者,并进行了*XRCC1*基因Arg399Gln位点多态性检测,检测方法为聚合酶链反应-限制性片段长度多态性法(PCR-RFLP)或荧光标记探针法(TaqMan)。按检测结果将患者分为Arg/Arg、Arg/Gln、Gln/Gln型,且各基因型频率均符合Hardy-Weinberg平衡( $P>0.05$ )。

1.1.3 干预措施 采用以铂类药物为基础的联合化疗方案,如顺铂或卡铂+环磷酰胺或紫杉醇或多西他赛或依托泊苷等,至少化疗4个周期以上。

1.1.4 结局指标 依据实体瘤疗效评定标准(Response evaluation criteria in solid tumor, RECIST)评定疗效,包含化疗敏感性[以客观缓解率表示,客观缓解率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数 $\times 100\%$ ]、总生存期(Overall survival, OS)和无进展生存期(Progression-free

survival, PFS)。

1.1.5 排除标准 ①动物实验或卵巢癌细胞株试验研究;②重复发表的文献;③报告数据不全的文献;④不符合Hardy-Weinberg平衡。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索Embase、Medline、Cochrane图书馆、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据库,检索时限均从建库起至2017年8月。中文检索词包括:“X线修复交叉互补基因”“*XRCC*”“*XRCC1*”“基因”“变异”“多态性”“卵巢上皮癌”“卵巢癌”“卵巢恶性肿瘤”等;英文检索词包括:“X-ray repair cross-complementing 1”“*XRCC*”“*XRCC1*”“Ovarian cancer”“Ovarian carcinoma”“Ovarian tumor”“Epithelial ovarian cancer”“Polymorphism”“SNP”“Variant”“Gene”“Genetic”等。根据各数据库特点,结合自由词和各数据库的主题词,运用布尔逻辑符、通配符和范围运算符等制订检索式;同时,通过手工检索方式筛选纳入文献的参考文献。

### 1.3 文献筛选、资料提取与方法学质量评价

由两位研究者独立筛选文献并进行方法学质量评价,若提取资料时意见不一致则由双方协商解决,或交由第三方判断。提取数据内容包含:研究基本信息、干预措施及结局指标等。方法学质量评价采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)<sup>[7]</sup>,评价内容包括:1)研究人群确定:各组代表性(1分)、各组确定方法(2分)和研究起始时是否有要观察的结局指标(1分);2)组间可比性:设计和统计时是否考虑组间可比性(2分);3)结果测量:对结果的评价是否充分(1分)、结果发生后随访时间是否足够长(1分)和随访内容是否充分(1分)。质量评分总分为9分, $\geq 6$ 分者为高质量研究。

### 1.4 统计学方法

数据采用Stata 12.0统计软件进行Meta分析。首先,采用 $\chi^2$ 检验判断各研究结果间的异质性(检验水准 $\alpha=0.1$ ),当 $P\geq 0.1$ 、 $I^2<50\%$ 时,表明各研究结果间无异质性,采用固定效应模型(Fixed effect model)分析;反之则采用随机效应模型(Random effect model)分析。若纳入数据不能进行Meta分析,则进行描述性分析。化疗敏感性用比值比(Odds ratio, OR)表示,PFS和OS用风险比(Hazard ratio, HR)表示,以95%置信区间(Confidence interval, CI)评估效应量。采用交换检验模型的方式进行敏感性分析,采用Begg's检验与Egger's检验评

估发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 检索结果、纳入研究基本信息和方法学质量评价结果

初检获得文献60篇,剔除重复文献12篇;阅读文献或摘要后排除明显不符合纳入与排除标准的文献39篇;最后通过仔细阅读全文再排除4篇;最终有5篇文献符合“1.1”项下要求<sup>[5-6,8-10]</sup>。其中,中文文献3篇<sup>[5-6,8]</sup>、英文文献2篇<sup>[9-10]</sup>,共计有681例卵巢癌患者。文献筛选流程见图1,纳入研究基本信息见表1。

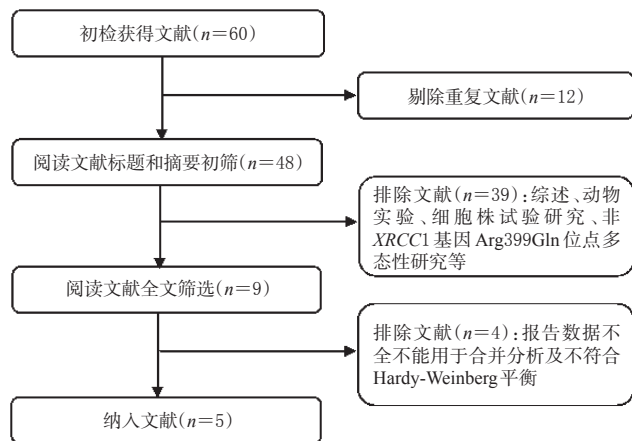


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature scanning

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者(发表年份)	肿瘤分期	化疗方案	化疗周期	基因型检测方法	基因型	患者例数	结局指标
孙海燕(2013) <sup>[5]</sup>	I~IV	以铂类药物为基础的联合化疗	6~9个周期	PCR-RFLP	Arg/Arg	110	化疗敏感性、PFS、OS
					Arg/Gln	88	化疗敏感性、PFS、OS
					Gln/Gln	15	化疗敏感性、PFS、OS
王连云(2013) <sup>[6]</sup>	I~IV	顺铂+环磷酰胺/卡铂+环磷酰胺/顺铂+紫杉醇	6个周期	PCR-RFLP	Arg/Arg	23	化疗敏感性
					Arg/Gln	39	化疗敏感性
					Gln/Gln	23	化疗敏感性
成莉(2014) <sup>[8]</sup>	I~IV	顺铂+环磷酰胺/卡铂+环磷酰胺/顺铂+紫杉醇	6个周期	PCR-RFLP	Arg/Arg	21	化疗敏感性
					Arg/Gln	33	化疗敏感性
					Gln/Gln	28	化疗敏感性
Zhai XH(2016) <sup>[9]</sup>	II~IV	以卡铂为基础的联合化疗	4~6个周期	PCR-RFLP	Arg/Arg	33	OS
					Arg/Gln	55	OS
					Gln/Gln	18	OS
Miao J(2012) <sup>[10]</sup>	I~IV	顺铂+依托泊苷	4~6个周期	TaqMan	Arg/Arg	86	OS
					Arg/Gln	83	OS
					Gln/Gln	26	OS

表2 纳入研究方法学质量评价(分)

Tab 2 Quality evaluation of included studies(score)

第一作者(发表年份)	研究人群确定			组间可比性		结果测量			NOS总评分
	各组代表性	各组确定方法	研究起始时是否有要观察的结局指标	设计和统计时是否考虑组间可比性	对结果的评价是否充分	随访时间是否足够长	随访内容是否充分		
孙海燕(2013) <sup>[5]</sup>	1	2	1	2	1	1	0	8	
王连云(2013) <sup>[6]</sup>	1	2	1	0	1	1	0	6	
成莉(2014) <sup>[8]</sup>	1	2	1	2	1	1	0	8	
Zhai XH(2016) <sup>[9]</sup>	1	2	1	2	1	1	0	8	
Miao J(2012) <sup>[10]</sup>	1	2	1	2	1	1	1	9	

[OR=0.95, 95%CI(0.19, 4.69),  $P=0.948$ ]。

隐性模型分析结果显示, XRCC1 基因 Arg399Gln 位

纳入的5项研究中,1项<sup>[6]</sup>的NOS总评分为6分,3项<sup>[5,8-9]</sup>为8分,1项<sup>[10]</sup>为9分。所有研究的NOS总评分均不低于6分,表明本研究纳入的文献质量较高,详见表2。

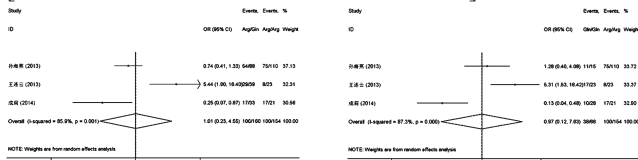
### 2.2 Meta分析结果

2.2.1 化疗敏感性 3项研究<sup>[5-6,8]</sup>报道了XRCC1 基因 Arg399Gln 位点多态性对卵巢癌患者以铂类药物为基础的联合化疗方案敏感性的影响。其中,共显性模型分析结果显示, XRCC1 基因 Arg399Gln 突变杂合型(Arg/Gln)与野生型(Arg/Arg)患者的化疗敏感性比较,各研究间有异质性( $I^2=85.9%$ ,  $P=0.001$ ),采用随机效应模型进行合并分析,详见图2A。Meta分析结果显示,两组患者化疗敏感性比较,差异无统计学意义[OR=1.01, 95%CI(0.23, 4.55),  $P=0.977$ ]。XRCC1 基因 Arg399Gln 突变纯合型(Gln/Gln)与野生型患者的化疗敏感性比较,各研究间有异质性( $I^2=87.3%$ ,  $P<0.001$ ),采用随机效应模型进行合并分析,详见图2B。Meta分析结果显示,两组患者化疗敏感性比较,差异无统计学意义[OR=0.97, 95%CI(0.12, 7.63),  $P=0.969$ ]。

显性模型分析结果显示, XRCC1 基因 Arg399Gln 位点 Arg/Gln+Gln/Gln 型与 Arg/Arg 型患者的化疗敏感性比较,各研究间有异质性( $I^2=89.1%$ ,  $P<0.001$ ),采用随机效应模型进行合并分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组患者化疗敏感性比较,差异无统计学意义

点 Arg/Arg+Arg/Gln 型与 Gln/Gln 型患者的化疗敏感性比较,各研究间有异质性( $I^2=71.3%$ ,  $P=0.031$ ),采用

随机效应模型进行合并分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组患者化疗敏感性比较,差异无统计学意义[OR=1.06,95%CI(0.34,3.32), $P=0.920$ ]。



A. Arg/Gln型与Arg/Arg型 B. Gln/Gln型与Arg/Arg型

图2 XRCC1基因Arg399Gln位点多态性对接受以铂类药物为基础的联合化疗的卵巢癌患者化疗敏感性影响的Meta分析森林图(共显性模型分析)

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the effects of XRCC1 Arg399Gln polymorphism on chemosensitivity of platinum-based combination chemotherapy in patients with ovarian cancer (codominant model analysis)

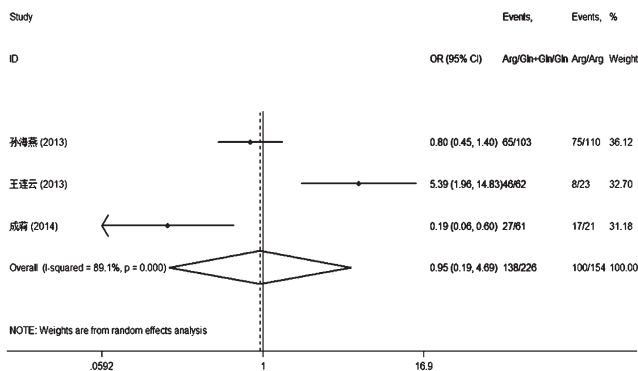


图3 XRCC1基因Arg399Gln位点多态性对接受以铂类药物为基础的联合化疗的卵巢癌患者化疗敏感性影响的Meta分析森林图(显性模型分析)

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the effects of XRCC1 Arg399Gln polymorphism on chemosensitivity of platinum-based combination chemotherapy in patients with ovarian cancer (dominant model analysis)

超显性模型分析结果显示,XRCC1基因Arg399Gln位点Arg/Arg+Gln/Gln型与Arg/Gln型患者的化疗敏感性比较,各研究间有异质性( $I^2=59.4%$ , $P=0.085$ ),采用随机效应模型进行合并分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组患者化疗敏感性比较,差异无统计学意义[OR=0.92,95%CI(0.45,1.88), $P=0.829$ ]。

等位基因模型分析结果显示,XRCC1基因Arg399Gln位点等位基因Arg与Gln携带者的化疗敏感性比较,各研究间有异质性( $I^2=89.5%$ , $P<0.001$ ),采用随机效应模型进行合并分析,详见图6。Meta分析结果显示,两组患者化疗敏感性比较,差异无统计学意义[OR=0.92,95%CI(0.33,2.56), $P=0.877$ ]。

2.2.2 OS 有研究分析了XRCC1基因Arg399Gln位点多态性对接受以铂类药物为基础的联合化疗的卵巢癌

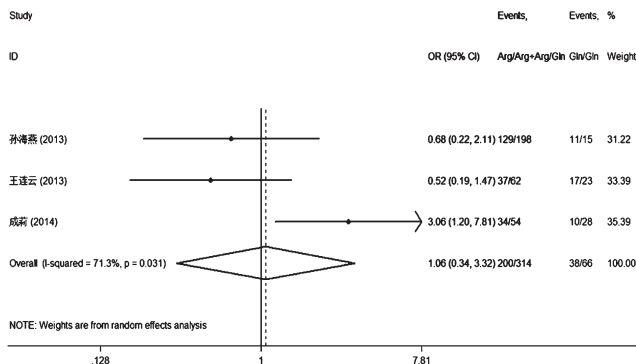


图4 XRCC1基因Arg399Gln位点多态性对接受以铂类药物为基础的联合化疗的卵巢癌患者化疗敏感性影响的Meta分析森林图(隐性模型分析)

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the effects of XRCC1 Arg399Gln polymorphism on chemosensitivity of platinum-based combination chemotherapy in patients with ovarian cancer (recessive model analysis)

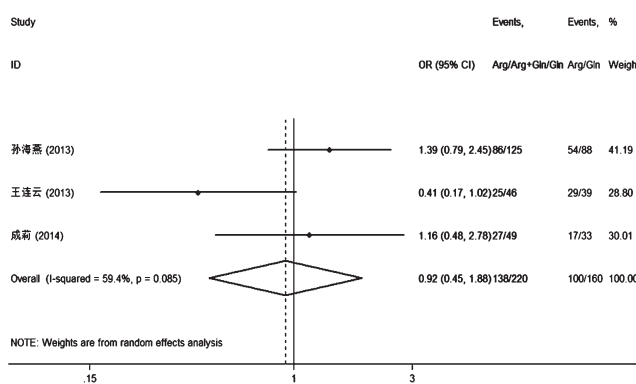


图5 XRCC1基因Arg399Gln位点多态性对接受以铂类药物为基础的联合化疗的卵巢癌患者化疗敏感性影响的Meta分析森林图(超显性模型分析)

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the effects of XRCC1 Arg399Gln polymorphism on chemosensitivity of platinum-based combination chemotherapy in patients with ovarian cancer (overdominant model analysis)

患者OS的影响,且均为共显性模型分析。其中,3项研究<sup>[5,9-10]</sup>比较了XRCC1基因Arg399Gln突变杂合型与野生型患者的OS,各研究间无异质性( $I^2=0$ , $P=0.714$ ),采用固定效应模型进行合并分析,详见图7A。Meta分析结果显示,两组患者OS比较,差异无统计学意义[HR=1.09,95%CI(0.79,1.52), $P=0.592$ ]。2项研究<sup>[5,10]</sup>比较了XRCC1基因Arg399Gln突变纯合型与野生型患者的OS,各研究间有异质性( $I^2=73.5%$ , $P=0.052$ ),采用随机效应模型进行合并分析,详见图7B。Meta分析结果显示,两组患者OS比较,差异无统计学意义[HR=1.16,95%CI(0.35,3.82), $P=0.812$ ]。

2.2.3 PFS 纳入研究中只有1项<sup>[5]</sup>报道了XRCC1基因Arg399Gln位点多态性对接受以铂类药物为基础的联合

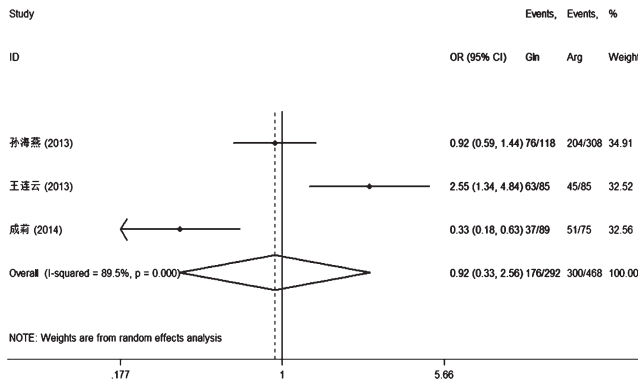
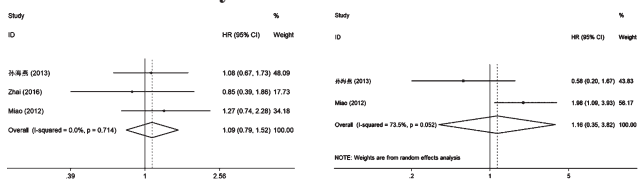


图6 XRCC1 基因 Arg399Gln 位点多态性对接受以铂类药物为基础的联合化疗的卵巢癌患者化疗敏感性影响的 Meta 分析森林图 (等位基因模型分析)

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the effects of XRCC1 Arg399Gln polymorphism on chemosensitivity of platinum-based combination chemotherapy in patients with ovarian cancer (allele model analysis)



A. Arg/Gln 型和 Arg/Arg 型

B. Gln/Gln 型和 Arg/Arg 型

图7 XRCC1 基因 Arg399Gln 位点多态性对接受以铂类药物为基础的联合化疗的卵巢癌患者 OS 影响的 Meta 分析森林图 (共显性模型分析)

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the effects of XRCC1 Arg399Gln polymorphism on OS of platinum-based combination chemotherapy in patients with ovarian cancer (codominant model analysis)

化疗的卵巢癌患者 PFS 的影响。其结果显示, XRCC1 基因 Arg399Gln 位点多态性与其 PFS 无关 [Arg/Gln 型 vs. Arg/Arg 型: HR=1.22, 95% CI (0.85, 1.74), P=0.281; Gln/Gln 型 vs. Arg/Arg 型: HR=1.01, 95% CI (0.49, 2.05), P=0.987; Arg/Gln+Gln/Gln 型 vs. Arg/Arg 型: HR=1.12, 95% CI (0.76, 1.65), P=0.562]<sup>[5]</sup>。

### 2.3 敏感性分析

交换 Meta 分析模型, 进行敏感性分析。结果显示, 化疗敏感性和 OS 两个指标的合并分析结果一致, 表明本文的 Meta 分析结果较为稳定。

### 2.4 发表偏倚分析

本文采用 Begg's 和 Egger's 检验评估发表偏倚, 结果见表 3。由表 3 可知, 本研究所得结论未见发表偏倚, 较为可靠。

## 3 讨论

铂类药物作为临床上常用的化疗药物, 对食管癌、非小细胞肺癌、卵巢癌等多种实体瘤有良好的抗肿瘤细

表3 发表偏倚评估的 Begg's 和 Egger's 检验结果

Tab 3 Results of Begg's and Egger's tests of publication bias evaluation

组别	化疗敏感性		OS	
	Begg's 检验结果	Egger's 检验结果	Begg's 检验结果	Egger's 检验结果
Arg/Gln 型与 Arg/Arg 型	P=0.602	P=0.886	P=0.611	P=0.585
Gln/Gln 型与 Arg/Arg 型	P=0.605	P=0.556	P=0.317	P=0.221
Arg/Gln+Gln/Gln 型与 Arg/Arg 型	P=0.603	P=0.964		
Arg/Arg+Arg/Gln 型与 Gln/Gln 型	P=0.612	P=0.406		
Arg/Arg+Gln/Gln 型与 Arg/Gln 型	P=0.296	P=0.457		
Gln 与 Arg 等位基因	P=0.609	P=0.982		

胞生长的作用, 以其为基础的联合化疗方案目前仍是卵巢癌的一线化疗方案<sup>[1]</sup>。但肿瘤细胞对铂类药物耐药将导致化疗失败, 从而可能导致疾病进展加速, 严重影响卵巢癌患者的生存质量<sup>[2]</sup>。铂类药物可通过破坏肿瘤细胞 DNA 的结构和功能、造成其功能损伤来发挥抑制肿瘤细胞生长的作用。上述损伤可通过 DNA 修复途径修复, 从而使得铂类药物的化疗效果受到影响<sup>[1]</sup>。DNA 损伤修复途径及其机制是近年来铂类药物耐药研究的重要方向, 其中研究较多的相关基因包括核苷酸切除修复交叉互补酶 1、着色性干皮病基因组 D、谷胱甘肽巯基转移酶 P1 和 XRCC1 基因等<sup>[4]</sup>。

XRCC1 基因位于人类染色体 19q13.2~13.3, 大小为 31.9 kb。其编码蛋白为支架蛋白, 参与 BER 过程, 在 DNA 损伤修复途径中具有十分重要的作用, 故 XRCC1 基因多态性可能影响肿瘤细胞对铂类药物化疗的敏感性<sup>[11]</sup>。XRCC1 基因编码区 Arg399Gln 密码子位于聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (Poly ADP-ribose polymerase, PARP) 结合区域, 其基因突变可导致编码的氨基酸结构发生改变, 使编码蛋白的 BER 过程受到影响, 从而影响肿瘤患者铂类药物的化疗效果<sup>[6]</sup>。但现有研究的结果尚不一致, 故笔者系统查阅了相关研究文献, 采用 Meta 分析方法分析了 XRCC1 基因 Arg399Gln 位点多态性对卵巢癌患者铂类药物化疗敏感性及临床预后的影响。

本文最终纳入 5 项研究, 共计 681 例卵巢癌患者。Meta 分析结果显示: (1) 采用 5 种基因模型对 XRCC1 基因 Arg399Gln 位点多态性与卵巢癌患者对以铂类药物为基础的联合化疗敏感性的相关性进行合并分析。结果发现, XRCC1 基因 Arg399Gln 位点多态性与卵巢癌患者铂类药物化疗敏感性无关。(2) 在接受以铂类药物为基础的联合化疗后, XRCC1 基因 Arg399Gln 位点突变型 (Arg/Gln 和 Gln/Gln) 卵巢癌患者的 OS 与野生型卵巢癌患者无明显差异。(3) 仅有 1 项研究报道了 XRCC1 基因 Arg399Gln 位点多态性对接受以铂类药物为基础的联合化疗的卵巢癌患者 PFS 的影响, 故无法进行合并分析。但该研究表明, XRCC1 基因 Arg399Gln 位点多态性与卵巢癌患者 PFS 无关。

综上所述, 本次 Meta 分析显示, XRCC1 基因 Arg399Gln 位点多态性与卵巢癌患者对以铂类药物为基

# 噻托溴铵联合奥达特罗对COPD稳定期患者血清炎症因子水平及肺功能的影响<sup>Δ</sup>

唐 黎\*(四川大学华西广安医院呼吸科,四川 广安 638000)

中图分类号 R563;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)14-1973-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.14.23

**摘要** 目的:探讨噻托溴铵联合奥达特罗对慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者血清炎症因子水平及肺功能的影响。方法:选择2015年5月—2016年10月到我科就诊的135例COPD稳定期患者作为研究对象,按随机数字表法将其分为3组,每组45例。患者均予以常规对症治疗,并按需给予硫酸沙丁胺醇雾化吸入溶液雾化吸入治疗。在此基础上,A组患者给予噻托溴铵吸入粉雾剂雾化吸入,每晚睡前1次,每次18 μg;B组患者给予奥达特罗吸入喷雾剂吸入,每日1次,每次5 μg;C组患者同时给予噻托溴铵吸入粉雾剂和奥达特罗吸入喷雾剂,用法用量同A、B组。3组患者均连续治疗12个月。比较3组患者治疗前及治疗6、12个月时的血清炎症因子[肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素8(IL-8)、IL-10]水平和肺功能[第1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(FVC)和呼气峰流速(PEF)]的变化状况;随访12个月,采用COPD评估测试(CAT)量表评价3组患者治疗前后的生活质量,并记录3组患者发生不良反应的情况。结果:治疗前,3组患者上述指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗6、12个月后,3组患者的TNF-α、IL-8水平均显著低于治疗前,IL-10水平和FEV<sub>1</sub>、FVC、PEF均显著高于治疗前,且C组患者上述指标均显著优于A、B组同期,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗12个月后,3组患者的CAT评分均显著低于治疗前,且C组患者评分均显著低于A、B组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。3组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),且均未见严重不良反应。结论:噻托溴铵联合奥达特罗治疗COPD稳定期患者效果确切,不仅能够有效降低血清炎症因子水平,减轻气道炎症反应,还可明显改善患者的肺功能,提高其生活质量,且不增加不良反应。

**关键词** 慢性阻塞性肺疾病;噻托溴铵;奥达特罗;炎症因子;肺功能

基础的联合化疗方案的敏感性及其临床预后无关,该位点多态性不能作为卵巢癌患者化疗敏感性及其临床预后的判断指标。但本研究存在如下局限性:(1)纳入研究的化疗方案及化疗周期存在差异;(2)纳入研究均未考虑患者生活方式及生活水平对预后的影响;(3)纳入研究均未考虑肿瘤分期对卵巢癌患者化疗敏感性及其临床预后的影响,上述局限可能会对合并分析结果造成一定的影响;(4)纳入研究只比较了Arg/Gln型与Arg/Arg型以及Gln/Gln型与Arg/Arg型卵巢癌患者的OS,故本次Meta分析仅能对共显性基因模型进行合并分析,无法对其他4种基因模型进行评价;(5)纳入研究仅有1项考察了XRCC1基因Arg399Gln位点多态性对卵巢癌患者PFS的影响,无法进行合并分析。上述局限均可能会对最终结论造成一定的影响,故本研究结论仍需大样本量、高质量的临床研究进一步验证。

## 参考文献

- [1] 石远凯,孙燕. 临床肿瘤内科手册[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社,2015:489-516.
- [2] 张京顺,徐影,郑连文. 卵巢癌耐药机制的研究进展[J]. 中国妇幼保健,2018,33(2):474-478.
- [3] 刘国艳,糜若然,袁碧波. DNA修复相关基因与卵巢癌耐药研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2008,35(4):

248-251.

- [4] 林莉,刘晓晴,宋三泰. DNA损伤修复与铂类耐药研究进展[J]. 中国肿瘤,2006,15(1):29-31.
- [5] 孙海燕. DNA修复基因遗传多态性与上皮性卵巢癌患者铂类化疗临床预后关系的研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2013.
- [6] 王连云,吕杰强,朱雪琼,等. XRCC1和XPD多态性基因型与上皮性卵巢癌铂类药物敏感性的关系[J]. 温州医学院学报,2013,43(4):223-227.
- [7] 曾宪涛,刘慧,陈曦,等. Meta分析系列之四:观察性研究的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志,2012,4(4):297-299.
- [8] 成莉,李琳,邢辉. XRCC1基因多态性与卵巢癌对铂类药物化疗敏感性的相关性研究[J]. 临床肿瘤学杂志,2014,19(4):312-317.
- [9] ZHAI XH, HUANG J, WU FX, et al. Impact of XRCC1, GSTP1, and GSTM1 polymorphisms on the survival of ovarian carcinoma patients treated with chemotherapy[J]. *Oncol Res Treat*, 2016, 39(7/8): 440-446.
- [10] MIAO J, ZHANG X, TANG QL, et al. Prediction value of XRCC1 gene polymorphism on the survival of ovarian cancer treated by adjuvant chemotherapy[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(10): 5007-5010.
- [11] 徐诚,严丽锋,王心如,等. DNA损伤修复蛋白XRCC1的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版),2014,33(3):376-380.

<sup>Δ</sup>基金项目:四川省医学科研课题(No.20130142)

\*主治医师。研究方向:睡眠呼吸。电话:0826-2600937。E-mail:792784343@qq.com

(收稿日期:2017-10-18 修回日期:2018-03-18)

(编辑:张媛媛)