

非小细胞肺癌铂类化疗药物基因组学研究进展^Δ

张凌雄^{1,2*}, 张 阳¹, 宋沧桑^{1,2#}, 赖 泳², 宋文彬¹(1.昆明市第一人民医院药学部, 昆明 650011; 2.大理大学药学与化学学院, 云南 大理 671003)

中图分类号 R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)02-0282-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.02.29

摘要 目的:了解非小细胞肺癌(NSCLC)铂类药物基因组学的研究进展,以期为其临床个体化用药提供参考。方法:以“非小细胞肺癌”“铂类”“基因多态性”“单核苷酸多态性”“Non-small cell lung cancer”“NSCLC”“Platinum”“Genetic polymorphism”“Single nucleotide polymorphisms”等为关键词,组合查询2003年1月—2017年12月在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Embase、Web of Science等数据库中发表的相关文献,就DNA修复[包括核苷酸切除修复(NER)、碱基切除修复(BER)、双链断裂修复(DSB)等]、转运蛋白、代谢和解毒相关基因的多态性对NSCLC患者铂类药物治疗效果的影响进行综述。结果与结论:共检索到相关文献448篇,其中有效文献66篇。NSCLC患者铂类药物治疗效果受DNA修复、转运蛋白、代谢和解毒相关基因多态性的影响。其中,NER途径相关基因切除修复交叉互补基因1(*ERCC1*)C118T、C8092A位点多态性与NSCLC患者铂类药物治疗效果的相关性尚存在较大争议;*ERCC2*基因Asp312Asn位点突变将不利于黄种人群NSCLC患者生存,而His46His位点突变将有助于提高其化疗效果,两者均可成为黄种人群铂类药物治疗效果的预测指标。BER途径相关基因X射线交叉互补基因1(*XRCC1*)G1196A位点突变可能会提高NSCLC患者对铂类药物的反应性,而C580T位点多态性则与铂类药物治疗效果无关。DSB途径相关基因*XRCC3*基因Thr241Met位点多态性与NSCLC患者铂类药物治疗效果的相关性仍有待后续研究进一步验证。转运蛋白相关基因三磷酸腺苷结合盒转运体B亚家族成员1(*ABCB1*)基因C3435T、G2677T/A位点及代谢和解毒相关基因谷胱甘肽-S-转移酶P1(*GSTP1*)基因A313G位点多态性均有可能影响黄种人群铂类药物治疗的效果,而*GSTM1*基因多态性对其疗效的影响仍有待商榷。
关键词 非小细胞肺癌;铂类药物;化疗;效果;药物基因组学;基因多态性

肺癌全称原发性支气管肺癌,是最常见的肺部原发性恶性肿瘤,是许多国家癌症相关死亡的主要原因^[1]。肺癌分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)两种类型,后者约占肺癌患者总数的85%^[2]。目前,NSCLC的临床治疗方式主要包括手术、放射和药物治疗等。然而在诊断初期,只有25%~30%的NSCLC患者具有手术指征,故药物治疗仍然是其最主要的治疗方式^[3-5]。药物治疗又分为靶向药物治疗和化疗,由于靶向药物治疗费用昂贵,大部分患者难以接受,化疗仍然是NSCLC临床治疗的基石^[6]。铂类药物联合第三代细胞毒药物组成的双药化疗被认为是NSCLC的标准治疗方案,并且被美国临床肿瘤学会(ASCO)和美国国家综合癌症网络(NCCN)推荐为NSCLC患者化疗的一线方案^[7-8]。然而在临床实践中发现,接受相同的化疗药物及用法用量,不同患者的疗效或不良反应却有所差异。相关研究表明,单核苷酸多态性(SNPs)是导致铂类药物治疗效果及毒副作用存在明显个体差异的主要原因之一^[9-10]。为明确铂类药物基因组学及相关遗传多态性的特点,笔者以“非小细胞肺癌”“铂类”“基因多态性”“单核苷酸多态性”“Non-small cell lung cancer”“NSCLC”“Platinum”“Genetic polymorphism”“Single nucleotide polymor-

phisms”等为关键词,组合查询2003年1月—2017年12月在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Embase、Web of Science等数据库中发表的相关文献。结果,共检索到相关文献448篇,其中有效文献66篇。现就DNA修复、转运蛋白、代谢和解毒相关基因的多态性对NSCLC患者铂类药物治疗效果的影响进行综述,以期为其临床个体化用药提供参考。

1 DNA修复相关基因的多态性

铂类药物是一类含铂的重金属配合物,其主要作用靶点为DNA分子,当铂类药物进入肿瘤细胞后,可与胞内的DNA结合,形成“铂-DNA”加合物,导致DNA链间或链内交联,使其局部扭结或解旋而发生损伤,若无法在DNA复制前完全修复损伤,则会出现核苷酸转换、缺失以及染色体重排,或引起DNA复制、转录功能障碍,从而导致肿瘤细胞死亡,最终达到抗肿瘤的目的^[11]。当铂类药物引起的DNA损伤发生后,肿瘤细胞能够启动修复机制,通过多条途径对损伤进行修复,若修复及时,则可导致铂类药物耐药或治疗失败^[12]。因此,个体DNA损伤修复能力的强弱可能是影响铂类药物治疗效果的重要因素之一。DNA修复主要包括核苷酸切除修复(NER)、碱基切除修复(BER)、双链断裂修复(DSB)和错配修复(MMR)等4种途径,其中NER和BER是DNA损伤修复的主要途径,其遗传多态性研究最为广泛^[13-14]。

1.1 NER

NER过程是在一系列酶的作用下,将DNA分子中的核苷酸受损部位切除,并以完整单链为模板进行合成和连接,最终获得正常序列,使DNA恢复成正常结构。

Δ 基金项目:云南省卫生计生委卫生科技计划项目(No.2017NS088)

* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0871-67397651。E-mail:973165846@qq.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:药物基因组学、临床药学。电话:0871-67390680。E-mail:songcs163@163.com

NER主要包括以下过程:DNA损伤的检测、DNA修复因子在损伤部位的积累、受损部位的物理切除和修复^[15]。NER过程涉及多个基因,其中切除修复交叉互补基因1(*ERCC1*)、*ERCC2*、*ERCC5*被广泛研究。

1.1.1 *ERCC1* *ERCC1*基因位于人类染色体19q13.2~13.3,大小为15 kb,包含10个外显子,编码含297个氨基酸的蛋白质,参与DNA链的切割和损伤修复,是NER过程中的关键基因^[16]。*ERCC1*基因可与着色性干皮病基因F(*XPF*)形成紧密的异二聚体(*ERCC1-XPF*),后者具有识别损伤和5'端切除的双重功能,能够切除受损的DNA链,并进一步使完整的DNA链重新聚合、连接^[17-18]。目前对于*ERCC1*基因多态性的研究主要集中在C118T(C>T)和C8092A(C>A)两个位点。其中,第4外显子上第118位密码子C→T突变虽为无义突变(都编码天冬酰胺),但会影响其mRNA和编码蛋白的表达水平,及/或导致与其他功能性SNPs的连锁不平衡,使个体对铂类药物的敏感性产生差异;位于3'不翻译区(3' UTR)的第8092位C→A突变会使编码的谷氨酰胺被赖氨酸替换,从而影响NSCLC铂类化疗的效果^[17-18]。周国仁等^[19]以204例接受铂类药物化疗的NSCLC患者(晚期,黄种人)为对象进行研究时发现,*ERCC1*基因C118T位点CT型患者对铂类药物的敏感性是CC型患者的1.992倍[95%置信区间(CI)(1.083, 3.650), $P=0.025$],提示*ERCC1*基因C118T位点多态性与NSCLC患者铂类药物治疗效果相关,且有可能成为其疗效预测的指标之一。Sullivan I等^[20]对161例接受铂类药物化疗的NSCLC患者(Ⅲ_A~Ⅳ期,白种人)的研究也表明,携带至少1个T等位基因的患者的缓解率显著高于CC型患者[TT+CT型 vs. CC型:比值比(OR)=0.11, 95% CI(0.01, 0.66), $P=0.015$]。而张增利等^[21]对72例接受铂类药物化疗的NSCLC患者(Ⅲ_B~Ⅳ期,黄种人)的研究表明,*ERCC1*基因C118T位点多态性与短期疗效无关($\chi^2=0.08$, $P=0.77$);陈金鸣等^[22]对80例接受铂类药物化疗的NSCLC患者(Ⅲ_B~Ⅳ期,黄种人)的研究结果与上述文献一致($\chi^2=0.298$, $P=0.580$)。Zhao X等^[23]对192例接受铂类药物化疗的NSCLC患者(Ⅲ_A~Ⅳ期,黄种人)的研究结果显示,与CC型患者比较,AA型或A等位基因携带者具有更好的疗效[AA型 vs. CC型:OR=0.36, 95% CI(0.11, 0.97), $P=0.03$; A等位基因 vs. C等位基因:OR=0.63, 95% CI(0.40, 0.98), $P=0.04$]。而Huang SJ等^[24]对187例接受铂类药物化疗的NSCLC患者(Ⅲ_A~Ⅳ期,黄种人)的研究结果却显示,与CC型比较,AA型和至少携带1个A等位基因的患者的疗效更差[AA型 vs. CC型:OR=0.18, 95% CI(0.05, 0.68), $P<0.001$; CA+AA型 vs. CC型:OR=0.53, 95% CI(0.26, 0.95), $P=0.03$]。由于现有研究样本量较小,且结论尚不一致,故有部分学者对此进行了Meta分析。Yang Y等^[25]进行的Meta分析纳入了46项研究,共计9 407例NSCLC患者,该研究发现,*ERCC1*基因C118T、C8092A位点多态性均与黄种人群NSCLC患者铂类药物治疗效果无关[TT+CT型 vs. CC

型,OR=0.95, 95% CI(0.68, 1.34), $P<0.001$; CA+AA型 vs. CC型:OR=0.97, 95% CI(0.75, 1.25), $P=0.08$]。Han Y等^[26]进行的另一项Meta分析纳入了33项研究,共计5 373例NSCLC患者,该研究发现,*ERCC1*基因C118T、C8092A位点多态性可以预测黄种人群NSCLC患者铂类药物化疗的效果,携带至少1个T等位基因和A等位基因的黄种人群疗效更差[TT+CT型 vs. CC型:OR=0.80, 95% CI(0.67, 0.94), $P=0.01$; CA+AA型 vs. CC型:OR=0.76, 95% CI(0.60, 0.96), $P=0.03$]。由此可见,现有Meta分析也存在结果不一致的情况,可能与纳入研究的质量、混杂因素的影响等有关,故仍有待规模更大、设计更严谨的前瞻性研究予以证实。

1.1.2 *ERCC2* *ERCC2*又称为*XPD*,定位于人类染色体19q13.2~13.3,大小为54.3 kb,包含23个外显子^[27]。*ERCC2*基因含2 400个核苷酸,可编码含760个氨基酸的蛋白质(分子量为86 900 Da),编码产物具有腺苷三磷酸(ATP)依赖的5'→3'DNA解旋酶活性^[28],是哺乳动物转录因子ⅡH(TFⅡH)的重要组成部分^[29]。作为NER活性的关键决定因素之一,该基因是铂类药物基因组学研究的重要候选基因,其相关研究主要集中在Lys751Gln(A>C)和Asp312Asn(G>A)两个位点。其中,第751位密码子A→C的改变和第312位密码子G→A的改变将分别引起相应氨基酸(赖氨酸→谷氨酰胺和天冬氨酸→天冬酰胺)的替换,从而导致编码蛋白结构及功能的改变^[27]。Joerger M等^[30]的研究纳入137例NSCLC患者(Ⅲ_B~Ⅳ期,白种人),予铂类+吉西他滨(PG)一线化疗方案治疗,结果表明,*ERCC2*基因Lys751Gln和Asp312Asn位点多态性与铂类药物治疗效果无关(P 分别为1.00、0.08)。Sullivan I等^[20]对87例接受顺铂/卡铂+第三代细胞毒药物(吉西他滨、长春瑞滨等)联合化疗的Ⅳ期NSCLC患者的研究也并未发现上述两个位点的多态性与化疗效果相关(P 分别为0.512、0.873)。此外,Zhou M等^[30]对93例接受铂类药物化疗的NSCLC患者(Ⅲ_B~Ⅳ期,黄种人)的研究结果与文献[10, 20]一致(P 分别为0.517、0.502)。然而,Li XD等^[31]对496例接受铂类药物化疗的NSCLC患者(Ⅲ_A~Ⅳ期,黄种人)的研究却发现,与野生型患者比较,*ERCC2*基因Asp312Asn位点突变杂合型和突变纯合型患者的化疗效果更差[OR=0.67, 95% CI(0.38, 0.97), $P<0.05$]。另外,Li P等^[32]对142例接受铂类药物化疗的NSCLC患者(Ⅲ_B~Ⅳ期,黄种人)的研究表明,*ERCC2*基因Asp312Asn、Lys751Gln位点野生型患者均具有更好的化疗效果($P<0.05$)。由于现有研究的结论尚不一致,故有部分学者对此进行了Meta分析。Qin Q等^[33]的Meta分析纳入了24项研究,共计4 468例NSCLC患者,该研究结果表明,*ERCC2*基因Lys751Gln位点多态性与接受铂类药物化疗的NSCLC患者的客观缓解率无关[AC+CC型 vs. AA型:OR=1.02, 95% CI(0.83, 1.26), $P=0.818$];但亚组分析结果显示,白种人的客观缓解率与其多态性有关,且AC和CC型患者的客观缓解率可能更高[AC+CC型 vs. AA型:

OR=1.35, 95% CI(1.00, 1.83), $P=0.050$], 而黄种人的客观缓解率则与其多态性无关[AC+CC型 vs. AA型: OR=0.80, 95% CI(0.60, 1.07), $P=0.129$]. 该研究并未发现 Asp312Asn 位点多态性与铂类药物化疗效果的相关性[AG+AA型 vs. GG型: OR=0.87, 95% CI(0.68, 1.12), $P=0.284$], 亚组分析也支持上述结果[白种人: OR=0.95, 95% CI(0.67, 1.35), $P=0.761$; 黄种人: OR=0.81, 95% CI(0.57, 1.14), $P=0.233$]. 在 Qiu M 等^[34]进行的另一项 Meta 分析中, 纳入了 22 项研究共计 4 383 例 NSCLC 患者, 该研究结果表明, ERCC2 基因 Lys751Gln 位点多态性与铂类药物化疗效果无关[AC+CC型 vs. AA型: OR=1.283, 95% CI(0.933, 1.764), $P=0.076$], 亚组分析也并未发现其相关性(白种人: OR=1.597, 95% CI(0.994, 2.564), $P=0.064$; 黄种人: OR=0.989, 95% CI(0.697, 1.402), $P=0.610$]. 但与携带 312Asp 等位基因者比较, 312Asn 等位基因携带者对化疗的反应更差[Asn 等位基因 vs. Asp 等位基因: OR=0.435, 95% CI(0.261, 0.726), $P=0.017$]; 亚组分析结果显示, Asp312Asn 位点突变将更有利于白种人生存[AspAsn 型 vs. AspAsp 型: 风险比(HR)=0.781, 95% CI(0.619, 0.986), $P<0.001$], 但不利于黄种人生存[AspAsn+AsnAsn 型 vs. AspAsp 型: HR=1.550, 95% CI(1.038, 2.315), $P<0.001$]. 上述研究结果提示, ERCC2 基因 Asp312Asn 位点多态性可能成为不同人群 NSCLC 患者铂类化疗效果的预测指标, 但此结论仍需进一步验证。

1.1.3 ERCC5 ERCC5 又称为 XPG, 定位于人类染色体 13q33, 大小为 30 kb, 包含 15 个外显子和 14 个内含子, 编码含 1 186 个氨基酸的蛋白质^[35]. ERCC5 基因编码 3' 核酸内切酶, 与 ERCC1-XPF 复合物协同作用以切除损伤 DNA^[36]. ERCC5 基因多态性可以作为药物基因组学的生物标志物, 相关研究主要集中在 His1104Asp(C>G) 和 His46His(C>T) 位点. 其中, 第 1 104 位密码子 C→G 突变可使编码蛋白中的组氨酸被天冬氨酸替代, 从而导致 DNA 修复活性的改变; 第 46 位密码子 C→T 突变为无义突变(均编码组氨酸), 但可影响其编码蛋白的修复能力从而影响铂类药物的效果^[35-36]. Zhang T 等^[37]对 451 例接受铂类药物化疗的 NSCLC 患者(Ⅲ_A~Ⅳ期, 黄种人)的研究表明, His46His 位点多态性与铂类药物化疗的效果显著相关($\chi^2=8.08$, $P=0.018$). Jin ZY 等^[38]对 378 例接受铂类药物化疗的 NSCLC 患者(Ⅰ~Ⅳ期, 黄种人)的研究也发现, His46His 位点多态性可明显影响铂类化疗的效果, TT 型患者具有更高的缓解率[TT 型 vs. CC 型: OR=1.90, 95% CI(1.10, 3.28), $P<0.05$]; 但相关研究并未发现 His1104Asp 位点多态性与铂类药物化疗效果的相关性[GG 型 vs. CC 型: OR=1.40, 95% CI(0.75, 2.59), $P>0.05$]^[37-38]. 由此可见, ERCC5 基因 His46His 位点多态性可能成为黄种人群 NSCLC 铂类药物化疗效果的预测指标, 其具体机制值得深入研究。

1.2 BER

BER 是通过烷基化、脱氨基化或氧化破坏等反应清

除非螺旋扭曲损伤碱基的过程, 主要涉及糖基化酶、核酸内切酶、DNA 聚合酶和 DNA 连接酶等多种酶. BER 相关基因多态性与 NSCLC 的关联已被广泛研究, 其中参与 BER 且与铂类药物耐药有关的重要基因是 X 射线交叉互补基因 1(XRCC1)。

XRCC1 基因位于人类染色体 19q13.2~13.3, 大小为 33 kb, 包含 17 个外显子, 编码含 633 个氨基酸的蛋白质^[39], 后者被认为是 BER 途径中一种关键的支架蛋白, 对 DNA 连接酶 III、DNA 聚合酶 β 和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1(PARP1)均具有重要作用^[40]. 该基因多态性研究多集中在 C580T(Arg194Trp)和 G1196A(Arg399Gln)两个位点. 其中, 第 194 位密码子 C→T 突变可导致编码的精氨酸被色氨酸替换, 第 399 位密码子 G→A 突变可导致编码的精氨酸被谷氨酰胺替换, 两者突变均可导致编码蛋白的功能发生变化, 从而影响 DNA 损伤的修复过程, 最终影响 NSCLC 患者铂类药物的化疗效果^[41]. Zhao W 等^[42]对 147 例接受铂类药物化疗的 NSCLC 患者(Ⅲ~Ⅳ期, 黄种人)的研究表明, XRCC1 基因 C580T 位点多态性与患者对铂类药物化疗的反应无关[TT+CT 型 vs. CC 型: OR=0.92, 95% CI(0.43, 1.96), $P>0.05$]. Jin ZY 等^[38]和 Zhang L 等^[43]的研究也得出了类似的结论[CT 型 vs. CC 型: OR=1.28, 95% CI(0.78~2.09), $P>0.05$; TT 型 vs. CC 型: OR=1.63, 95% CI(0.84~3.12), $P>0.05$]; TT+CT 型 vs. CC 型: OR=1.10, 95% CI(0.72, 1.71), $P=0.78$]^[43]. Zhao W 等^[42]的研究发现, 与 XRCC1 基因 G1196A 位点 GG 型患者比较, 携带 A 等位基因者对铂类药物化疗的反应更好[AA+AG 型 vs. GG 型: OR=2.35, 95% CI(1.11, 5.00), $P<0.05$]. Jin ZY 等^[38]的研究也发现, XRCC1 基因 G1196A 位点多态性对铂类药物化疗的效果具有显著影响, AA 型患者对铂类药物的反应可能更强[AA 型 vs. GG 型: OR=2.27, 95% CI(1.64, 6.97), $P<0.05$]. Zhang L 等^[43]的研究也得出了类似结果[(AA+AG 型 vs. GG 型: OR=1.69, 95% CI(1.12, 2.64), $P<0.05$)]. 综上, XRCC1 基因 G1196A 位点多态性可能成为 NSCLC 患者铂类化疗效果的预测指标。

1.3 DSB

DSB 主要修复由复制错误、氧化应激和电离辐射直接或间接引起的最终损伤, 主要包括同源重组(HR)和非同源末端连接(NHEJ)两种机制. 其中, HR 在促进复制期间出现的损伤修复过程中扮演重要角色, 主要作用于细胞周期 S 期和 G₂ 期, 是 DSB 中的主要修复途径^[44]. HR 修复的关键基因包括乳腺癌易感基因 1(BRCA1)、BRCA2、放射敏感性 51 基因(RAD51)、RAD50、XRCC2、XRCC3、减数分裂重组蛋白 11 同系物 A(MRE11)和奈梅亨破坏综合征 1 基因(NBS1)等^[45], 目前研究较为集中的基因为 XRCC3。

XRCC3 基因定位于人类染色体 14q32.3, 大小为 19 843 bp, 包含 11 个外显子, 编码含 346 个氨基酸的蛋白质, 其基因多态性可导致编码蛋白氨基酸的改变, 从而影响相关酶的功能及其编码蛋白与其他蛋白的相互

作用,使得DNA损伤修复功能发生改变,最终引发肿瘤^[46]。该基因多态性研究多集中在Thr241Met位点,该位点位于第7外显子,其发生C→T突变可使编码的苏氨酸被蛋氨酸替换,这种变化可能导致编码蛋白去磷酸化位点发生改变,从而影响了DNA损伤的修复功能。Joerger M等^[10]的研究表明,XRCC3基因Thr241Met位点多态性与NSCLC患者铂类药物化疗效果无关($P=0.24$)。Liao WY等^[47]对62例接受铂类+吉西他滨联合化疗的NSCLC患者(Ⅲ_B~Ⅳ期,黄种人)的研究也表明,XRCC3基因Thr241Met位点多态性与铂类药物化疗效果无关($P=1.00$)。Jin ZY等^[38]的研究结果也与上述研究^[10,47]一致,并未发现该位点多态性与铂类药物化疗效果相关的证据[CT型 vs. CC型:OR=1.24, 95% CI(0.78, 1.98), $P>0.05$; TT型 vs. CC型:OR=1.78, 95% CI(0.81, 3.85), $P>0.05$]。但Qiu M等^[48]对8项研究共计1 289例NSCLC患者进行Meta分析以评估XRCC3基因Thr241Met位点多态性与铂类药物化疗效果的相关性,结果发现,与241Thr等位基因携带者比较,241Met等位基因携带者可能更易在铂类药物化疗中获益[Met等位基因 vs. Thr等位基因:OR=1.453, 95% CI(1.116, 1.892), $P<0.05$; ThrMet+MetMet型 vs. ThrThr型:OR=1.476, 95% CI(1.087, 2.004); $P<0.05$];按种族进行的亚组分析结果显示,携带241Met等位基因的白种人具有更好的反应性[Met等位基因 vs. Thr等位基因:OR=1.421, 95% CI(1.028, 1.964), $P<0.05$],而黄种人铂类药物的化疗效果可能与该位点多态性无关[Met等位基因 vs. Thr等位基因:OR=1.871, 95% CI(0.738, 4.748), $P>0.05$],但该Meta分析纳入的人群除接受化疗外,还接受了放疗,可能会影响到XRCC3基因多态性与铂类化疗效果相关性的评估,故仍有待于进一步研究。

1.4 MMR

MMR是修复碱基错配以及插入/删除循环的过程,其关键组分是 $mutS$ 和 $mutL$ 同源基因的编码产物,如人类同源突变基因2(MSH2)和错配修复基因1(MLH1)^[45]。但目前对MMR相关基因多态性研究相对较少,参考价值有限,故本文并未进行总结。

2 转运蛋白相关基因多态性

药物在细胞中累积量的减少已被证明是耐药的常见机制,药物流入的减少和药物流出的增加是导致药物累积量减少的主要因素,而转运蛋白可通过改变药物的流出/流入量来决定铂类药物在体内的分布^[49]。

三磷酸腺苷结合盒转运体(ABC)超家族是负责铂类药物流出的主要转运蛋白之一。三磷酸腺苷结合盒转运体B亚家族成员1(ABCB1)是第一个被鉴定的ABC转运蛋白,其编码基因 $ABCB1$ [也称为多药耐药基因1(MDR1)]编码P-糖蛋白(P-gp),负责将药物运出细胞^[50]。因此, $ABCB1$ 基因多态性与铂类药物化疗效果的相关性得到了学者的广泛关注。

$ABCB1$ 基因定位于人类第7号染色体长臂7q21.1,大小为4.5 kb,包含28个外显子,编码含约1 280个氨基

酸的多肽,经过糖基化后形成跨膜糖蛋白(即P-gp)^[51]。 $ABCB1$ 基因多态性研究多集中于C3435T位点。该位点位于第26号外显子,其发生C→T突变虽并未改变编码蛋白的氨基酸组成(均编码异亮氨酸),但可影响P-gp与不同底物的结合,从而影响个体对某些疾病的易感性^[52]。Chen S等^[53]对95例使用铂类药物化疗的NSCLC患者(Ⅲ_B~Ⅳ期,黄种人)的研究表明, $ABCB1$ 基因C3435T位点多态性与铂类药物化疗效果无关[TT+CT型 vs. CC型:OR=1.342, 95% CI(0.541, 3.329), $P=0.526$]。Viñolas N等^[54]对94例接受铂类药物化疗的NSCLC患者(Ⅲ_B~Ⅳ期,白种人)的研究结果也与文献^[53]一致,也并未发现C3435T位点多态性与铂类化疗效果相关的证据($P=0.36$)。而Yan PW等^[55]对103例接受铂类药物化疗的NSCLC患者(Ⅲ_B~Ⅳ期,黄种人)的研究却发现, $ABCB1$ 基因C3435T位点CC型患者的缓解率显著高于至少携带1个T等位基因的患者($P<0.05$)。由于现有研究的结果并不一致,因此部分学者也进行了Meta分析。Yin JY等^[56]的Meta分析纳入了5项研究,共计379例NSCLC患者,该研究结果表明,C3435T位点多态性与黄种人群对铂类药物化疗的反应显著相关[TT+CT型 vs. CC型:OR=1.97, 95% CI(1.11, 3.50), $P=0.02$]。此外,Wei HB等^[57]的Meta分析也得出相同结果[TT+CT型 vs. CC型:OR=2.30, 95% CI(1.44, 3.68), $P=0.0005$]。

G2677T/A是 $ABCB1$ 基因中另一个被广泛研究的位点,该位点发生C→T/A突变能使编码的丙氨酸被丝氨酸或苏氨酸替换,这两类突变均可降低P-gp的表达水平,使后者对底物的转运能力受到影响^[52]。Pan JH等^[58]对54例接受铂类药物化疗的NSCLC患者(Ⅲ_B~Ⅳ期,黄种人)的研究表明,与其他基因型比较,野生(GG)型患者具有显著更高的缓解率($P=0.035$)。Chen S等^[53]的研究结果表明,2677T等位基因携带者的有效率明显低于其他等位基因携带者[OR=1.884, 95% CI(1.013, 3.503), $P=0.04$]。在Yin JY等^[56]进行的Meta分析中也发现,该位点多态性与铂类药物化疗效果显著相关,且GG基因型黄种人群对铂类药物化疗的反应更强[GT+GA+TT+AA型 vs. GG型:OR=2.61, 95% CI(1.44, 4.74), $P=0.002$]。上述研究结果提示, $ABCB1$ 基因C3435T、G2677T/A位点可作为黄种人群NSCLC患者个体化治疗的依据之一。

3 代谢和解毒相关基因多态性

铂进入细胞后,可与谷胱甘肽(GSH)结合,形成复合物,使得铂的毒性有所降低,且更易从细胞中排出^[56]。这种结合作用由机体GSH水平决定,因此相关酶的活性可能与铂类药物化疗效果有关。谷胱甘肽-S-转移酶(GST)是重要的Ⅱ相代谢酶,包括GSTP1、GSTM1、GSTT1等重要成员。其中,GSTP1是研究最为深入的GST酶,其编码基因定位于人类染色体11q13,大小为3 kb,含6个内含子和7个外显子,编码含210个氨基酸的蛋白质^[59]。目前对GSTP1基因多态性的研究多集中在

A313G位点。该位点发生A→G突变可导致第105位密码子上的异亮氨酸转变为缬氨酸,使编码蛋白的空间位阻和疏水性发生改变,从而影响酶的热稳定性。有研究指出,突变型GSTP1酶的热稳定性比野生型低2~3倍^[60]。Sun N等^[61]对113例接受铂类药物化疗的NSCLC患者(Ⅲ_A~Ⅳ期,黄种人)进行的研究发现,与未携带突变等位基因的患者比较,携带至少1个突变等位基因的患者对铂类药物的反应可能更强[AG+GG型 vs. AA型:OR=2.881,95%CI(1.167,7.113), $P=0.022$]。Zhou F等^[62]对116例NSCLC患者(Ⅳ期,黄种人)进行的研究也表明,A313G位点多态性与铂类药物化疗效果有关,与野生纯合(AA)型患者比较,携带至少1个G等位基因的患者更易对铂类药物产生反应[AG+GG型 vs. AA型:OR=3.961,95%CI(1.531,10.245), $P=0.005$]。Lv H等^[63]对91例NSCLC患者(Ⅲ~Ⅳ期,黄种人)的研究也表明,AG+GG型患者更容易对铂类药物产生反应[AG+GG型 vs. AA型:OR=6.931,95%CI(0.123,0.736), $P=0.008$]。Meta分析中也发现,A313G位点多态性可预测NSCLC患者铂类药物化疗的效果,尤其是针对黄种人群[AG+GG型 vs. AA型:OR=0.32,95%CI(0.17,0.58), $P=0.0002$ ^[64];AG+GG型 vs. AA型:OR=2.95,95%CI(1.90,4.60), $P<0.05$ ^[64]]。这些研究结果提示,GSTP1基因A313G位点多态性可能是影响黄种人群NSCLC患者铂类药物化疗效果的重要因素,有进一步深入研究的价值。

另一研究较多的基因为GSTM1。该基因定位于人类染色体1q13.3,其高度同源区发生同源染色体的不等交换导致了包括整个GSTM1基因在内的15 kb碱基的丢失,形成GSTM1(+/-)多态性,其中GSTM1(+)为功能型,GSTM1(-)为纯合子缺失型,后者可编码大量无活性的酶,导致机体解毒能力下降^[65]。Joerger M等^[10]的研究表明,GSTM1(-)与铂类药物化疗效果无关($P=0.08$)。而Li W等^[66]对217例接受铂类药物化疗的NSCLC患者(黄种人)的研究却表明,GSTM1(-)型患者对铂类药物具有更强的反应($\chi^2=8.40$, $P=0.004$)。Yin JY等^[56]的Meta分析没有发现GSTM1(-)型与铂类化疗反应的相关性[OR=0.54,95%CI(0.13,2.18), $P=0.39$]。而Yang Y等^[64]的Meta分析结果却显示GSTM1(-)型患者可能对铂类药物具有更强的反应,且只针对黄种人群[OR=2.32,95%CI(1.30,4.12), $P<0.05$]。由此可见,Meta分析的结果也不完全一致,故仍有待于后续深入研究。

4 结语

综上所述,NSCLC患者铂类药物化疗的效果受DNA修复、转运蛋白、代谢和解毒相关基因多态性的影响。在DNA修复过程中,NER途径相关基因ERCC1多态性与NSCLC患者铂类药物化疗效果的相关性尚存在较大的争议,ERCC2基因Asp312Asn和ERCC5基因His46His位点多态性可成为不同人群铂类药物化疗效果的预测指标之一。此外,BER途径相关XRCC1基因G1196A位点多态性也与NSCLC患者(尤其是黄种人)

铂类药物化疗效果有关。在DSB途径中,XRCC3基因Thr241Met位点多态性与NSCLC患者铂类药物化疗效果的相关性还需更大样本的前瞻性研究或更严格的Meta分析进一步验证。转运蛋白相关ABCB1基因C3435T、G2677T/A位点及代谢和解毒相关GSTP1基因A313G位点多态性均有可能影响黄种人群铂类药物化疗的效果,而GSTM1基因多态性对其疗效的影响仍有待商榷。随着NSCLC铂类药物基因组学的不断发展和完善,更多的功能基因及多态性特点将被不断挖掘,临床可以此为依据,逐步实现对NSCLC等恶性肿瘤的个体化治疗。

参考文献

- [1] LIU Y, YU S, LIU S, et al. Comparison of nedaplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer among East Asian populations: a meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2015. DOI:10.1038/srep10516.
- [2] HERBST RS, HEYMACH JV, LIPPMAN SM. Lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13): 1367-1380.
- [3] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics: 2013[J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1): 11-30.
- [4] FERLAY J, SHIN HR, BRAY F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-2917.
- [5] SOCINSKI MA, CROWELL R, HENSING TE, et al. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines: 2nd edition[J]. *Chest*, 2007, 132(3 Suppl): 277S-289S.
- [6] 胡毅, 陶海涛. 晚期非小细胞肺癌的药物治疗进展[J]. *中国药物应用与监测*, 2014, 11(6): 329-333.
- [7] ETTINGER DS, BEPLER G, BUENO R, et al. Non-small cell lung cancer clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2006, 4(6): 548-582.
- [8] AZZOLI CG, BAKER S JR, TEMIN S, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(36): 6251-6266.
- [9] CHEN J, YIN JY, LI XP, et al. Association of wnt-inducible signaling pathway protein 1 genetic polymorphisms with lung cancer susceptibility and platinum-based chemotherapy response[J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(4): 298-304.
- [10] JOERGER M, BURGERS SA, BAAS P, et al. Germline polymorphisms in patients with advanced nonsmall cell lung cancer receiving first-line platinum-gemcitabine chemotherapy: a prospective clinical study[J]. *Cancer*, 2012, 118(9): 2466-2475.
- [11] BONANNO L, FAVARETTO A, ROSELL R. Platinum drugs and DNA repair mechanisms in lung cancer[J]. *Anti-cancer Res*, 2014, 34(1): 493-501.
- [12] 唐春兰, 杨和平, 周向东. DNA损伤修复与肺癌顺铂耐药机制的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2011, 14(12): 960-964.
- [13] SANCAR A, LINDSEY-BOLTZ LA, UNSAL-KACMAZ K, et al. Molecular mechanisms of mammalian DNA re-

- pair and the DNA damage checkpoints[J]. *Annu Rev Biochem*, 2004. DOI: 10/1146/annurev.biochem.73.011303.373723.
- [14] GARCÍA-CAMPELO R, ALONSO-CURBERA G, AN-TÓN APARICIO LM, et al. Pharmacogenomics in lung cancer: an analysis of DNA repair gene expression in patients treated with platinum-based chemotherapy[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2005, 6(12): 2015–2026.
 - [15] JALAL S, EARLEY JN, TURCHI JJ. DNA repair: from genome maintenance to biomarker and therapeutic target [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(22): 6973–6984.
 - [16] FUJII T, TOYOOKA S, ICHIMURA K, et al. ERCC1 protein expression predicts the response of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2008, 59(3): 377–384.
 - [17] ALTAHA R, LIANG X, YU JJ, et al. Excision repair cross complementing-group 1: gene expression and platinum resistance[J]. *Int J Mol Med*, 2004, 14(6): 959–970.
 - [18] ARORA S, HEYZA J, ZHANG H, et al. Identification of small molecule inhibitors of ERCC1-XPF that inhibit DNA repair and potentiate cisplatin efficacy in cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 75104–75117.
 - [19] 周国仁, 叶劲军, 冯继锋, 等. 核苷酸切除修复交叉互补组基因1单核苷酸多态性与晚期非小细胞肺癌患者铂类药物化疗预后的关系[J]. *肿瘤研究与临床*, 2013, 25(8): 523–526.
 - [20] 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): 160–166.
 - [21] 张增利, 朱晓良, 陈婷, 等. DNA 修复基因 ERCC1 多态性与晚期肺腺癌患者接受含铂方案化疗疗效的关系[J]. *江苏医药*, 2015, 41(21): 2524–2526.
 - [22] 陈金鸣, 孟晓晖, 魏霞, 等. ERCC1 基因多态与铂类联合方案治疗肺鳞癌患者疗效的关系[J]. *实用癌症杂志*, 2016, 31(5): 711–716.
 - [23] ZHAO X, ZHANG Z, YUAN Y, et al. Polymorphisms in ERCC1 gene could predict clinical outcome of platinum-based chemotherapy for non-small cell lung cancer patients[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(8): 8335–8341.
 - [24] HUANG SJ, WANG YF, JIN ZY, et al. Role of ERCC1 variants in response to chemotherapy and clinical outcome of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(5): 4023–4029.
 - [25] YANG Y, XIAN L. The association between the ERCC1/2 polymorphisms and the clinical outcomes of the platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(4): 2905–2921.
 - [26] HAN Y, LIU J, SUN M, et al. A significant statistical advancement on the predictive values of ERCC1 polymorphisms for clinical outcomes of platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated Meta-analysis[J]. *Dis Markers*, 2016. DOI: 10.1155/2016/7643981.
 - [27] 韩巴特尔. GSTs 以及 XRCC1 基因多态性与非小细胞肺癌晚期铂类药物化疗疗效的关系[D]. 广州: 南方医科大学, 2016.
 - [28] 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): 143–146.
 - [29] FISHBURN J, TOMKO E, GALBURT E, et al. Double-stranded DNA translocase activity of transcription factor TF II H and the mechanism of RNA polymerase II open complex formation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(13): 3961–3966.
 - [30] 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): 3310–3318.
 - [31] 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): 145–148.
 - [32] LI P, WANG YD, CHENG J, et al. Association between polymorphisms of BAG-1 and XPD and chemotherapy sensitivity in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with vinorelbine combined cisplatin regimen[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(12): 9465–9473.
 - [33] QIN Q, ZHANG C, YANG X, et al. Polymorphisms in XPD gene could predict clinical outcome of platinum-based chemotherapy for non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis of 24 studies[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79864.
 - [34] QIU M, YANG X, HU J, et al. Predictive value of XPD polymorphisms on platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72251.
 - [35] 周立霞. ERCC5(XPG)在非小细胞肺癌中的表达与铂类耐药性的关系[D]. 锦州: 辽宁医学院, 2011.
 - [36] BOWDEN NA. Nucleotide excision repair: why is it not used to predict response to platinum-based chemotherapy? [J]. *Cancer Lett*, 2014, 346(2): 163–171.
 - [37] ZHANG T, SUN J, LV M, et al. XPG is predictive gene of clinical outcome in advanced non-small-cell lung cancer with platinum drug therapy[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(2): 701–705.
 - [38] JIN ZY, ZHAO XT, ZHANG LN, et al. Effects of polymorphisms in the XRCC1, XRCC3, and XPG genes on clinical outcomes of platinum-based chemotherapy for treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(3): 7617–7625.
 - [39] FAN X, XIU Q. Effect of X-ray repair cross complementing group 1 polymorphisms on the efficacy of platinum-based chemotherapy in patients with nonsmall cell lung cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11(3): 571–574.
 - [40] EL-KHAMISY SF, MASUTANI M, SUZUKI H, et al. A

- requirement for PARP-1 for the assembly or stability of XRCC1 nuclear foci at sites of oxidative DNA damage[J]. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31(19):5526-5533.
- [41] 康世荣.XRCC1基因多态性和环境因素与非小细胞肺癌易感性的相关性研究[D].广州:南方医科大学,2016.
- [42] ZHAO W, HU L, XU J, et al. Polymorphisms in the base excision repair pathway modulate prognosis of platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(5):1287-1295.
- [43] 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):228-236.
- [44] JEGGO PA, LÖBRICH M. How cancer cells hijack DNA double-strand break repair pathways to gain genomic instability[J]. *Biochem J*, 2015, 471(1):1-11.
- [45] XIONG Y, HUANG BY, YIN JY. Pharmacogenomics of platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer: focusing on DNA repair systems[J]. *Med Oncol*, 2017. DOI:10.1007/s12032-017-0905-6.
- [46] 罗文婷.X-线修复交叉互补基因多态性及环境因素与非小细胞肺癌的流行病学研究[D].福州:福建医科大学,2012.
- [47] 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):973-981.
- [48] QIU M, XU L, YANG X, et al. XRCC3 Thr241Met is associated with response to platinum-based chemotherapy but not survival in advanced non-small cell lung cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e77005.
- [49] YIN JY, HUANG Q, YANG Y, et al. Characterization and analyses of multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1/ABCC1) polymorphisms in Chinese population [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19(3):206-216.
- [50] SZAKÁCS G, PATERSON JK, LUDWIG JA, et al. Targeting multidrug resistance in cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(3):219-234.
- [51] 高歌.ABCC2、ABCB1和ABCG2基因多态性与肺癌铂类化疗的相关性分析[D].上海:复旦大学,2010.
- [52] 刘肖腾.MDR1基因多态性与膀胱癌发病风险相关性研究[D].天津:天津医科大学,2016.
- [53] CHEN S, HUO X, LIN Y, et al. Association of MDR1 and ERCC1 polymorphisms with response and toxicity to cisplatin-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer patients[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2010, 213(2):140-145.
- [54] 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):191-198.
- [55] YAN PW, HUANG XE, YAN F, et al. Influence of MDR1 gene codon 3435 polymorphisms on outcome of platinum-based chemotherapy for advanced non small cell lung cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(9):2291-2294.
- [56] YIN JY, HUANG Q, ZHAO YC, et al. Meta-analysis on pharmacogenetics of platinum-based chemotherapy in non small cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e38150.
- [57] WEI HB, HU J, SHANG LH, et al. A meta-analytic review of ERCC1/MDR1 polymorphism and chemosensitivity to platinum in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Chin Med J: Engl*, 2012, 125(16):2902-2907.
- [58] PAN JH, HAN JX, WU JM, et al. MDR1 single nucleotide polymorphism G2677T/A and haplotype are correlated with response to docetaxel-cisplatin chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Respiration*, 2009, 78(1):49-55.
- [59] 黄燕,沈燕,郭皓,等.肺癌患者GSTP1基因启动子甲基化检测及其临床价值[J].中华肿瘤防治杂志,2017,24(4):242-246.
- [60] 吕红英,李启才,卫红军,等.GSTP1、XPG基因多态性与晚期非小细胞肺癌患者铂类药物化疗疗效及生存期的关系[J].中国癌症杂志,2012,22(8):609-614.
- [61] SUN N, SUN X, CHEN B, et al. MRP2 and GSTP1 polymorphisms and chemotherapy response in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 65(3):437-446.
- [62] ZHOU F, YU Z, JIANG T, et al. Genetic polymorphisms of GSTP1 and XRCC1: prediction of clinical outcome of platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. *Swiss Med Wkly*, 2011. DOI:10.4414/sm.w.2011.13275.
- [63] LV H, HAN T, SHI X, et al. Genetic polymorphism of GSTP1 and ERCC1 correlated with response to platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Med Oncol*, 2014. DOI:10.1007/s12032-014-0086-5.
- [64] YANG Y, XIAN L. The association between the GSTP1 A313G and GSTM1 null/present polymorphisms and the treatment response of the platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: a meta-analysis[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7):6791-6799.
- [65] 包晓玲,杨磊.中国人群GSTM1基因多态性与非吸烟肺癌发病风险的Meta分析[J].军医进修学院学报,2012,33(8):849-852,892.
- [66] LI W, YUE W, ZHANG L, et al. Polymorphisms in GSTM1, CYP1A1, CYP2E1, and CYP2D6 are associated with susceptibility and chemotherapy response in non-small-cell lung cancer patients[J]. *Lung*, 2012, 190(1):91-98.

(收稿日期:2018-03-12 修回日期:2018-09-06)

(编辑:张元媛)