

ABCBI 基因型对紫杉烷类药物用于乳腺癌疗效和安全性影响的 Meta 分析^Δ

张恕芳^{1*}, 李妍², 刘伦¹, 耿晓宁¹, 周波³, 张仲涛⁴, 刘富垒^{5#}[1. 青岛大学附属泰安市中心医院药学部, 山东泰安 271099; 2. 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)临床药学科, 济南 250014; 3. 青岛大学附属泰安市中心医院博士后工作站, 山东泰安 271099; 4. 青岛大学附属泰安市中心医院肿瘤精确干预与转化医学实验室, 山东泰安 271099; 5. 青岛大学附属泰安市中心医院科研科, 山东泰安 271099]

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)10-1254-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.10.18



摘要 目的 评价 ABCBI 基因型对紫杉烷类药物用于乳腺癌疗效和安全性的影响。方法 检索 Embase、Cochrane 图书馆、PubMed、中国知网和万方数据, 收集紫杉烷类药物用于乳腺癌的队列研究和病例-对照研究。检索时限为建库起至 2023 年 7 月。筛选文献、提取数据和评价质量后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 11 项研究, 共计 1 321 例患者。3 种基因型与有效率及发生骨髓抑制、神经毒性(除 ABCBI C1236T 等位基因和隐性基因外)、过敏反应均无关($P>0.05$)。亚组分析结果显示, 使用蒽环类药物+5-氟尿嘧啶+环磷酰胺+紫杉烷类药物时, ABCBI C1236T 显性模型与有效率有关($P<0.05$); 使用紫杉烷类药物+曲妥珠单抗时, ABCBI C3435T 隐性模型与有效率有关($P<0.05$)。样本量 ≥ 100 、使用环磷酰胺+表柔比星+5-氟尿嘧啶+紫杉醇或环磷酰胺+表柔比星+紫杉醇+曲妥珠单抗或环磷酰胺+表柔比星+5-氟尿嘧啶+曲妥珠单抗+紫杉醇方案的 ABCBI C1236T 等位基因模型和隐性模型以及非洲地区、样本量 < 100 的隐性模型与发生周围神经病变, 隐性模型与发生皮肤不良反应均有关($P<0.05$)。样本量 ≥ 100 时发生中性粒细胞计数减少与 ABCBI C3435T 隐性模型, 样本量 < 100 、使用多西他赛+表柔比星+环磷酰胺时发生白细胞计数减少与等位基因模型和显性模型, 发生感染与显性模型均有关($P<0.05$)。样本量 < 100 时发生中性粒细胞计数减少与 ABCBI G2677T/A 等位基因模型, 样本量 ≥ 100 时发生水肿与等位基因模型和隐性模型, 发生感染与等位基因模型和显性模型均有关, 尤其在中性粒细胞计数伴发热患者中($P<0.05$)。结论 ABCBI 基因型与紫杉烷类药物用于乳腺癌患者的有效率无相关性, 但 ABCBI C3435T 与发生中性粒细胞计数减少、白细胞计数减少和感染有关, ABCBI C1236T 与发生神经毒性和皮肤不良反应有关, ABCBI G2677T/A 与发生中性粒细胞计数减少、感染和水肿有关。

关键词 乳腺癌; ABCBI 基因型; 基因多态性; 紫杉醇; 多西他赛; 疗效; 安全性

Meta-analysis of the effects of ABCBI genotype on the efficacy and safety of taxanes in the treatment of breast cancer

ZHANG Shufang¹, LI Yan², LIU Lun¹, GENG Xiaoning¹, ZHOU Bo³, ZHANG Zhongtao⁴, LIU Fulei⁵[1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Taian City Central Hospital of Qingdao University, Shandong Taian 271099, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan 250014, China; 3. Dept. of Postdoctoral Workstation, the Affiliated Taian City Central Hospital of Qingdao University, Shandong Taian 271099, China; 4. Laboratory of Precision Intervention and Translational Medicine in Oncology, the Affiliated Taian City Central Hospital of Qingdao University, Shandong Taian 271099, China; 5. Dept. of Scientific Research, the Affiliated Taian City Central Hospital of Qingdao University, Shandong Taian 271099, China]

Δ 基金项目 中国博士后科学基金资助项目(No.2022M722347); 山东省药品不良反应监测中心委托项目(No.药化-2022SDADRKY11); 山东省医学会治疗药物监测科研基金(No.YXH2020ZX060); 泰安市科技创新发展项目(No.2021NS340)

* 第一作者 药师, 硕士。研究方向: 药物个体化治疗。E-mail: 15650098351@163.com

通信作者 副主任药师, 博士。研究方向: 肿瘤精准治疗。E-mail: liu_fulei@126.com

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the effects of ABCBI genotypes on the efficacy and safety of taxanes in the treatment of breast cancer. **METHODS** By searching Embase, the Cochrane Library, PubMed, CNKI, and Wanfang databases, cohort studies and case-control studies about taxanes in the treatment of breast cancer were collected from the establishment of the database to July 2023. After screening

literature, extracting data and evaluating quality, meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **RESULTS** A total of 11 studies were included, involving 1 321 patients. There was no correlation between the three genotypes and effective rate, the incidence of myelosuppression, the incidence of neurotoxicity (except for the allele and recessive model of *ABCBI* C1236T), and the incidence of hypersensitivity reactions ($P>0.05$). The subgroup analysis showed that there was a correlation between *ABCBI* C1236T dominant model and effective rate when using anthracyclines+5-fluorouracil+cyclophosphamide+taxanes ($P<0.05$), there was a correlation between *ABCBI* C3435T recessive model and effective rate when using taxanes+trastuzumab ($P<0.05$). *ABCBI* C1236T allele model and recessive model were correlated with sample size ≥ 100 and using cyclophosphamide+epirubicin+5-fluorouracil+paclitaxel or cyclophosphamide+epirubicin+paclitaxel+trastuzumab or cyclophosphamide+epirubicin+5-fluorouracil+trastuzumab+paclitaxel regimens; recessive model with sample size <100 and the African region were correlated with the incidence of peripheral neuropathy; recessive model was correlated with cutaneous adverse reactions ($P<0.05$). *ABCBI* C3435T recessive model was correlated with the incidence of reduced neutrophil count with sample size ≥ 100 ; the incidence of white blood cell count reduction with sample size <100 and using docetaxel+epirubicin+cyclophosphamide was correlated with both the allele model and the dominant model; the incidence of infections was correlated with the dominant model ($P<0.05$). The incidence of neutrophil count reduction with the sample size <100 was correlated with allele model of *ABCBI* G2677T/A; the incidence of edema with sample size ≥ 100 was correlated with allele model and recessive model; the incidence of infection was correlated with allele model and dominant model, especially in patients with neutrophil count complicated with fever ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** *ABCBI* genotypes are not correlated with effective rate of taxanes in the treatment of breast cancer, but *ABCBI* C3435T genotype is associated with decreased neutrophil counts, decreased white blood cell counts and infections; *ABCBI* C1236T genotype is associated with neurotoxicity and cutaneous adverse reactions; *ABCBI* G2677T/A genotype is associated with decreased neutrophil counts, infections, and edema.

KEYWORDS breast cancer; *ABCBI* genotypes; gene polymorphism; paclitaxel; docetaxel; efficacy; safety

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,2022年我国乳腺癌新发病例约43万例,死亡病例约12万例^[1]。乳腺癌的治疗以手术治疗、放疗、化疗、免疫治疗、靶向治疗和内分泌治疗为主。紫杉烷类药物是早期、局部晚期和转移性乳腺癌的一线治疗方案^[2],在抑制乳腺癌的疾病进展中疗效显著,但存在个体差异,紫杉烷类药物代谢酶和转运体可能是造成差异的主要原因之一;此外,应用该类药物治疗期间可能会出现骨髓抑制、神经毒性、胃肠道反应和过敏反应等不良反应^[3],这可能会延长患者的住院时间,严重者甚至危及生命。

三磷酸腺苷结合盒转运体B亚家族成员1(ATP-binding cassette subfamily B member 1, *ABCBI*)基因通过编码紫杉烷类药物代谢酶,来影响紫杉烷类药物的转运蛋白。基因多态性与蛋白表达水平相关,若*ABCBI*功能改变或表达减少,可引起药物积累和药物毒性,从而导致治疗失败^[3]。据文献报道,紫杉烷类药物的疗效与*ABCBI* C1236T^[4]、*ABCBI* C3435T^[5]和*ABCBI* G2677T/A^[6]相关,但也有研究者认为二者并无相关性^[7]。此外,紫杉烷类药物所致的骨髓抑制、神经毒性等不良反应与*ABCBI*基因型之间的关系也尚无一致结论^[8-9]。为此,本研究采用Meta分析的方法对*ABCBI*基因型与紫杉烷类药物用于乳腺癌的有效性和安全性的相关性进行评价,旨在为临床用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献类型为队列研究和病例-对照研究;语种为中文或英文。

1.1.2 研究对象

本研究的对象为乳腺癌患者。

1.1.3 干预措施

所有患者均单用紫杉烷类药物或联合其他药物。紫杉烷类药物包括:紫杉醇和多西他赛。

1.1.4 结局指标

本研究的结局指标包括:(1)有效率;(2)不良反应发生率。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准为:(1)基础实验研究;(2)重复发表的文献;(3)综述或系统评价;(4)数据不完整的研究。

1.2 文献检索策略

检索Embase、Cochrane图书馆、PubMed、中国知网和万方数据。英文检索词为“taxane”“taxol”“paclitaxel”“docetaxel”“*ABCBI*”“*MDR1*”“gene”“gene polymorphism”“genetic polymorphism”“polymorphism”“breast cancer”;中文检索词为“紫杉烷”“紫杉醇”“多西他赛”“*ABCBI*”“*MDR1*”“基因”“基因型”“多态性”“乳腺癌”。采用主题词与自由词相结合的方式检索,检索时限为建库起至2023年7月。

1.3 文献筛选与资料提取

由2位研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献,如遇分歧,则由第3位研究者判断,并共同讨论决定是否纳入。提取资料包括第一作者、发表年份、样本量、干预措施和结局指标等。

1.4 纳入文献质量评价

采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)对纳入的文献进行质量评价,主要包括研究人群、组间可比性、结果/暴露因素测量;总分为9分,1~4分为低质量文献,5~6分为中等质量文献,7~9分为高质量文献^[10]。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。分类变量采用比值比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示。采用 I^2 检验分析各研究间的异质性。当 $P \geq 0.1$ 或 $I^2 < 50\%$ 时,表示各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型;反之,则采用随机效应模型。采用逐一剔除文献法进行敏感性分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入文献的基本信息

初检共纳入文献578篇,通过阅读标题、摘要和全文后,最终纳入11篇文献^[3-4,11-19],其中6篇为队列研究^[4,11-13,16,19],5篇为病例-对照研究^[3,14-15,17-18];共计1321例患者。所有研究均符合Hardy-Weinberg平衡。结果见图1、表1。

2.2 纳入文献的质量评价结果

3项研究为中等质量^[14,16,19];8项研究为高质量^[3-4,11-13,15,17-18]。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率

(1)*ABCB1* C1236T:4项研究报道了*ABCB1* C1236T与有效率的相关性^[3-4,12-13]。结果显示,3种基因模型均

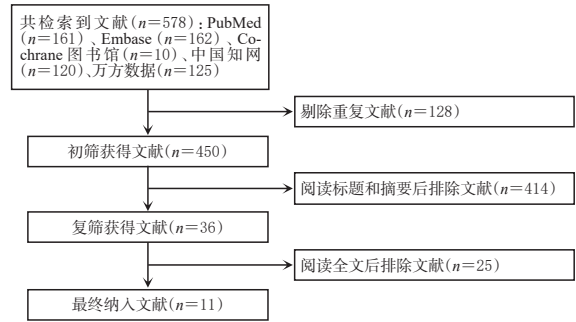


图1 文献筛选流程图

与有效率无相关性($P > 0.05$),详见表2。亚组分析结果显示,仅使用蒽环类药物+5-氟尿嘧啶+环磷酰胺+紫杉烷类药物患者的有效率与显性模型(TC+TT vs. CC)有相关性($P < 0.01$)^[3-4](鉴于篇幅所限,亚组分析的表略,下同)。

(2)*ABCB1* C3435T:5项研究报道了*ABCB1* C3435T与有效率的相关性^[3-4,12-14]。结果显示,3种基因模型均与有效率无相关性($P \geq 0.05$),详见表3。亚组分析结果显示,仅使用紫杉烷类药物+曲妥珠单抗患者的有效率与隐性模型(TT vs. TC+CC)有相关性($P = 0.02$)^[12]。

(3)*ABCB1* G2677T/A:5项研究报道了*ABCB1* G2677T/A与有效率的相关性^[3,11-14]。结果显示,3种基因模型均与有效率无相关性($P > 0.05$),详见表4。亚组分析结果显示,无论样本量是否 ≥ 100 、使用何种治疗方案,3种基因模型均与有效率无相关性($P > 0.05$)。

2.3.2 不良反应发生率

(1)骨髓抑制发生率——①*ABCB1* C1236T:3项研究报道了*ABCB1* C1236T与骨髓抑制发生率的相关性^[3,16,19]。结果显示,3种基因模型均与发生骨髓抑制无关($P > 0.05$),详见表5。亚组分析结果显示,无论样本量是否 ≥ 100 、使用何种治疗方案,3种基因模型均与发生骨髓抑制无关($P > 0.05$)。

表1 纳入文献的基本特征

第一作者及发表年份	研究国家	所在地区	样本量	干预措施	基因型	结局指标	NOS评分
Tulsyan 2014 ^[9]	印度	亚洲	132	紫杉醇+蒽环类药物+5-氟尿嘧啶+环磷酰胺,或多西他赛+蒽环类药物+5-氟尿嘧啶+环磷酰胺	<i>ABCB1</i> C3435T, <i>ABCB1</i> C1236T, <i>ABCB1</i> G2677T/A	①②	7
Priyadarshini 2019 ^[9]	印度	亚洲	129	蒽环类药物+5-氟尿嘧啶+环磷酰胺+多西他赛	<i>ABCB1</i> C3435T, <i>ABCB1</i> C1236T	①	8
Chang 2009 ^[11]	韩国	亚洲	121	紫杉醇	<i>ABCB1</i> G2677T/A	①	8
Kim 2012 ^[12]	韩国	亚洲	57	紫杉醇+曲妥珠单抗,或多西他赛+曲妥珠单抗	<i>ABCB1</i> C3435T, <i>ABCB1</i> C1236T, <i>ABCB1</i> G2677T/A	①	7
刘新兰 2016 ^[13]	中国	亚洲	146	紫杉醇+表柔比星/多西他赛+吡柔比星,或紫杉醇+卡培他滨/多西他赛+卡培他滨	<i>ABCB1</i> C3435T, <i>ABCB1</i> C1236T, <i>ABCB1</i> G2677T/A	①	7
李倩 2022 ^[14]	中国	亚洲	92	紫杉醇+表柔比星/多西他赛+表柔比星,或紫杉醇+卡培他滨/多西他赛+卡培他滨	<i>ABCB1</i> C3435T, <i>ABCB1</i> G2677T/A	①	6
Tanabe 2017 ^[15]	日本	亚洲	127	环磷酰胺+表柔比星+5-氟尿嘧啶+紫杉醇,或环磷酰胺+表柔比星+紫杉醇+曲妥珠单抗,或环磷酰胺+表柔比星+5-氟尿嘧啶+曲妥珠单抗+紫杉醇	<i>ABCB1</i> C3435T, <i>ABCB1</i> C1236T, <i>ABCB1</i> G2677T/A	②	8
Tsai 2009 ^[16]	中国	亚洲	59	多西他赛+表柔比星+环磷酰胺	<i>ABCB1</i> C3435T, <i>ABCB1</i> C1236T, <i>ABCB1</i> G2677T/A	②	6
Eckhoff 2015 ^[17]	丹麦	欧洲	150	环磷酰胺+多西他赛,或环磷酰胺+多西他赛+表柔比星	<i>ABCB1</i> C3435T, <i>ABCB1</i> C1236T, <i>ABCB1</i> G2677T/A	②	7
AbdelFattah 2021 ^[18]	埃及	非洲	92	环磷酰胺+表柔比星+5-氟尿嘧啶+紫杉醇,或环磷酰胺+表柔比星+紫杉醇+曲妥珠单抗,或环磷酰胺+表柔比星+5-氟尿嘧啶+曲妥珠单抗+紫杉醇	<i>ABCB1</i> C3435T, <i>ABCB1</i> C1236T	②	8
Kim 2012 ^[19]	韩国	亚洲	216	多西他赛+多柔比星+环磷酰胺	<i>ABCB1</i> C3435T, <i>ABCB1</i> C1236T, <i>ABCB1</i> G2677T/A	②	6

①:有效率;②:不良反应发生率。

表2 *ABCBI* C1236T与有效率相关性的Meta分析结果

基因模型	纳入研究数/项	异质性		效应模型	OR(95%CI)	P
		I ² /%	P			
等位基因模型(T vs. C)	4 ^[3-4,12-13]	52	0.10	随机效应模型	1.27(0.78,2.05)	0.34
显性模型(TC+TT vs. CC)	4 ^[3-4,12-13]	56	0.08	随机效应模型	1.40(0.58,3.39)	0.46
隐性模型(TT vs. TC+CC)	4 ^[3-4,12-13]	0	0.39	固定效应模型	1.36(0.84,2.20)	0.21

表3 *ABCBI* C3435T与有效率相关性的Meta分析结果

基因模型	纳入研究数/项	异质性		效应模型	OR(95%CI)	P
		I ² /%	P			
等位基因模型(T vs. C)	5 ^[3-4,12-14]	73	<0.01	随机效应模型	0.98(0.54,1.77)	0.94
显性模型(TC+TT vs. CC)	5 ^[3-4,12-14]	57	0.05	随机效应模型	1.58(1.00,2.51)	0.05
隐性模型(TT vs. TC+CC)	5 ^[3-4,12-14]	68	0.01	随机效应模型	0.78(0.29,2.06)	0.62

表4 *ABCBI* G2677T/A与有效率相关性的Meta分析结果

基因模型	纳入研究数/项	异质性		效应模型	OR(95%CI)	P
		I ² /%	P			
等位基因模型(T/A vs. G)	4 ^[3,11,13-14]	25	0.26	固定效应模型	1.12(0.82,1.53)	0.47
显性模型(GT/A+T/AT/A vs. GG)	5 ^[3,11-14]	0	0.78	固定效应模型	1.48(0.85,2.56)	0.16
隐性模型(T/AT/A vs. GT/A+GG)	4 ^[3,11,13-14]	25	0.26	固定效应模型	1.04(0.66,1.65)	0.87

表5 3种基因型与骨髓抑制发生率相关性的Meta分析结果

基因型	基因模型	纳入研究数/项	异质性		效应模型	OR(95%CI)	P
			I ² /%	P			
<i>ABCBI</i> C1236T	等位基因模型(T vs. C)	3 ^[3,16,19]	1	0.40	固定效应模型	0.98(0.77,1.25)	0.86
	显性模型(TC+TT vs. CC)	3 ^[3,16,19]	0	0.78	固定效应模型	1.08(0.69,1.71)	0.73
	隐性模型(TT vs. TC+CC)	3 ^[3,16,19]	0	0.41	固定效应模型	0.91(0.63,1.30)	0.59
<i>ABCBI</i> C3435T	等位基因模型(T vs. C)	3 ^[3,16,19]	59	0.04	随机效应模型	0.91(0.59,1.43)	0.69
	显性模型(TC+TT vs. CC)	3 ^[3,16,19]	51	0.09	随机效应模型	0.95(0.51,1.74)	0.86
	隐性模型(TT vs. TC+CC)	3 ^[3,16,19]	51	0.09	随机效应模型	1.00(0.64,1.55)	0.99
<i>ABCBI</i> G2677T/A	等位基因模型(T/A vs. G)	3 ^[3,16,19]	16	0.31	固定效应模型	0.95(0.73,1.23)	0.70
	显性模型(GT/A+T/AT/A vs. GG)	3 ^[3,16,19]	3	0.39	固定效应模型	0.83(0.50,1.36)	0.45
	隐性模型(T/AT/A vs. GT/A+GG)	3 ^[3,16,19]	14	0.33	固定效应模型	1.00(0.69,1.46)	1.00

②*ABCBI* C3435T:3项研究报道了*ABCBI* C3435T与骨髓抑制发生率的相关性^[3,16,19]。结果显示,3种基因模型均与发生骨髓抑制无关($P>0.05$),详见表5。亚组分析结果显示,当样本量 ≥ 100 时,患者的中性粒细胞计数减少与隐性模型(TT vs. TC+CC)有关($P<0.05$)^[19];当样本量 <100 、使用多西他赛+表柔比星+环磷酰胺时,患者的白细胞计数减少与等位基因模型(T vs. C)和显性模型(TC+TT vs. CC)均有关($P<0.05$)^[16]。

③*ABCBI* G2677T/A:3项研究报道了*ABCBI* G2677T/A与骨髓抑制发生率的相关性^[3,16,19]。结果显示,3种基因模型均与发生骨髓抑制无关($P>0.05$),详见表5。亚组分析结果显示,当样本量 <100 时,患者的中性粒细胞计数减少与等位基因模型(T/A vs. G)有关($P=0.04$)^[16]。

(2)神经毒性发生率——①*ABCBI* C1236T:4项研究报道了*ABCBI* C1236T与神经毒性发生率的相关性^[15,17-19]。结果显示,等位基因模型(T vs. C)和隐性模型(TT vs. TC+CC)与发生神经毒性有关($P<0.05$),详见表6。亚组分析结果显示,样本量 ≥ 100 ^[15,17]、使用环磷

酰胺+表柔比星+5-氟尿嘧啶+紫杉醇或环磷酰胺+表柔比星+紫杉醇+曲妥珠单抗或环磷酰胺+表柔比星+5-氟尿嘧啶+曲妥珠单抗+紫杉醇方案^[15,18]的等位基因模型(T vs. C)和隐性模型(TT vs. TC+CC)以及非洲地区^[18]、样本量 <100 ^[18]的隐性模型(TT vs. TC+CC)均与发生周围神经病变有关($P<0.05$)。

表6 3种基因型与神经毒性发生率相关性的Meta分析结果

基因型	基因模型	纳入研究数/项	异质性		效应模型	OR(95%CI)	P
			I ² /%	P			
<i>ABCBI</i> C1236T	等位基因模型(T vs. C)	4 ^[15,17-19]	0	0.87	固定效应模型	1.42(1.09,1.86)	0.01
	显性模型(TC+TT vs. CC)	4 ^[15,17-19]	1	0.38	固定效应模型	1.14(0.74,1.77)	0.55
	隐性模型(TT vs. TC+CC)	4 ^[15,17-19]	35	0.20	固定效应模型	2.24(1.27,3.96)	<0.01
<i>ABCBI</i> C3435T	等位基因模型(T vs. C)	4 ^[15,17-19]	0	0.81	固定效应模型	1.15(0.87,1.51)	0.32
	显性模型(TC+TT vs. CC)	4 ^[15,17-19]	0	0.92	固定效应模型	1.14(0.76,1.71)	0.54
	隐性模型(TT vs. TC+CC)	4 ^[15,17-19]	0	0.88	固定效应模型	1.29(0.79,2.09)	0.31
<i>ABCBI</i> G2677T/A	等位基因模型(T/A vs. G)	3 ^[15,17,19]	0	0.82	固定效应模型	1.24(0.92,1.69)	0.16
	显性模型(GT/A+T/AT/A vs. GG)	3 ^[15,17,19]	0	0.94	固定效应模型	1.24(0.79,1.94)	0.34
	隐性模型(T/AT/A vs. GT/A+GG)	3 ^[15,17,19]	0	0.79	固定效应模型	1.48(0.84,2.62)	0.17

②*ABCBI* C3435T:4项研究报道了*ABCBI* C3435T与神经毒性发生率的相关性^[15,17-19]。结果显示,3种基因模型均与发生神经毒性无关($P>0.05$),详见表6。亚组分析结果显示,无论样本量是否 ≥ 100 、使用何种治疗方案,3种基因模型均与发生神经毒性无关($P>0.05$)。

③*ABCBI* G2677T/A:3项研究报道了*ABCBI* G2677T/A与神经毒性发生率的相关性^[15,17,19]。结果显示,3种基因模型均与发生神经毒性无关($P>0.05$),详见表6。亚组分析结果显示,无论使用何种治疗方案,3种基因模型均与发生神经毒性无关($P>0.05$)。

(3)超敏反应发生率——①*ABCBI* C1236T:2项研究报道了*ABCBI* C1236T与超敏反应发生率的相关性^[16,19]。结果显示,3种基因模型均与发生超敏反应无关($P>0.05$),详见表7。亚组分析结果显示,患者发生皮肤不良反应与隐性模型(TT vs. TC+CC)有关($P=0.04$)^[16,19]。

表7 3种基因型与超敏反应发生率相关性的Meta分析结果

基因型	基因模型	纳入研究数/项	异质性		效应模型	OR(95%CI)	P
			I ² /%	P			
<i>ABCBI</i> C1236T	等位基因模型(T vs. C)	2 ^[16,19]	0	0.53	固定效应模型	1.13(0.89,1.43)	0.31
	显性模型(TC+TT vs. CC)	2 ^[16,19]	0	0.92	固定效应模型	1.16(0.75,1.79)	0.51
	隐性模型(TT vs. TC+CC)	2 ^[16,19]	4	0.39	固定效应模型	1.19(0.84,1.69)	0.32
<i>ABCBI</i> C3435T	等位基因模型(T vs. C)	2 ^[16,19]	32	0.18	固定效应模型	0.93(0.73,1.20)	0.59
	显性模型(TC+TT vs. CC)	2 ^[16,19]	32	0.19	固定效应模型	0.87(0.63,1.21)	0.41
	隐性模型(TT vs. TC+CC)	2 ^[16,19]	0	0.79	固定效应模型	1.11(0.64,1.92)	0.72
<i>ABCBI</i> G2677T/A	等位基因模型(T/A vs. G)	2 ^[16,19]	71	<0.01	随机效应模型	0.72(0.43,1.21)	0.21
	显性模型(GT/A+T/AT/A vs. GG)	2 ^[16,19]	71	<0.01	随机效应模型	0.85(0.58,1.25)	0.41
	隐性模型(T/AT/A vs. GT/A+GG)	2 ^[16,19]	46	0.08	固定效应模型	1.06(0.73,1.53)	0.76

②*ABCBI* C3435T:2项研究报道了*ABCBI* C3435T与超敏反应发生率的相关性^[16,19]。结果显示,3种基因模型均与发生超敏反应无关($P>0.05$),详见表7。亚组分

析结果显示,患者发生感染与显性模型(TC+TT vs. CC)有关($P=0.02$)^[16]。

③ *ABCBI* G2677T/A: 2项研究报道了*ABCBI* G2677T/A与超敏反应发生率的相关性^[16,19]。结果显示,3种基因模型均与发生超敏反应无关($P>0.05$),详见表7。亚组分析结果显示,患者发生感染均与等位基因模型(T/A vs. G)和显性模型(GT/A+T/AT/A vs. GG)有关,尤其在中性粒细胞计数伴发热患者中($P<0.05$)^[16];当样本量 ≥ 100 时,患者发生水肿均与等位基因模型(T/A vs. G)和隐性模型(T/AT/A vs. GT/A+GG)有关($P<0.01$)^[16]。

2.4 敏感性分析

以有效率为指标进行敏感性分析,逐一剔除文献后的结果显示,*ABCBI* C1236T的等位基因模型(T vs. C)和显性模型(TC+TT vs. CC)剔除Tulsyan等^[3]的研究后,*ABCBI* C3435T的等位基因模型(T vs. C)和显性模型(TC+TT vs. CC)剔除刘新兰等^[13]、隐性基因模型(TT vs. TC+CC)剔除Kim等^[12]的研究后,异质性均明显降低。以骨髓抑制发生率为指标进行敏感性分析,逐一剔除文献后的结果显示,*ABCBI* C3435T等位基因模型(T vs. C)和显性模型(TC+TT vs. CC)剔除Tulsyan等^[3]、隐性基因模型(TT vs. TC+CC)剔除Kim等^[12]的研究后,异质性均明显降低。以超敏反应发生率为指标进行敏感性分析,逐一剔除文献后的结果显示,*ABCBI* G2677T/A等位基因模型(T/A vs. G)和显性模型(GT/A+T/AT/A vs. GG)剔除Kim等^[19]的研究后,异质性均明显降低。以上提示本研究所得结果的稳定性较好。

3 讨论

紫杉烷类药物用于乳腺癌的有效性和安全性存在个体差异,这可能与编码药物转运体和药物代谢酶的基因多态性有关。研究表明,遗传因素占个体间疗效差异原因的20%~95%^[20]。*ABCBI*是参与紫杉烷类药物代谢的关键转运体,以*ABCBI* C1236T、*ABCBI* C3435T和*ABCBI* G2677T/A基因表达和转运能力的影响较大^[21]。有研究发现,*ABCBI*基因多态性对化疗药物疗效和安全性的影响较显著^[22]。

本研究结果显示,3种基因型均与紫杉烷类药物用于乳腺癌的有效率无相关性,这与Tulsyan等^[3]研究结果一致。而在亚组分析中发现,*ABCBI* C3435T隐性模型与使用紫杉烷类药物+曲妥珠单抗、*ABCBI* C1236T显性模型与使用蒽环类药物+5-氟尿嘧啶+环磷酰胺+紫杉烷类药物患者的有效率有相关性。这可能与*ABCBI*基因编码的P-糖蛋白过表达,从而限制了化疗的有效性有关^[7]。

本研究结果还显示,*ABCBI* C1236T与患者发生骨髓抑制和超敏反应无关,但其等位基因模型和隐性模型均与发生神经毒性有关。Abdelfattah等^[8]研究表明,合

并糖尿病是神经毒性的危险因素。另有研究表明,神经毒性是紫杉烷类药物常见的剂量限制性不良反应之一^[23]。因此,建议乳腺癌*ABCBI* C1236T的TT基因型以及合并糖尿病的患者在应用紫杉烷类药物时,一旦发生神经毒性反应,应妥善处理 and 对症治疗,以保证患者的预后和生存质量。*ABCBI* C3435T与患者发生骨髓抑制、神经毒性和超敏反应均无关,但亚组分析结果显示,其隐性模型与患者的中性粒细胞计数减少有关,与Yan等^[24]研究结果一致。这可能与*ABCBI*基因编码的P-糖蛋白表达降低和功能改变,使*ABCBI*酶活性降低,导致多西他赛的毒性增加有关。*ABCBI* G2677T/A与患者发生骨髓抑制、神经毒性和超敏反应均无关,但亚组分析结果显示,该基因型与患者发生的中性粒细胞计数减少、感染和水肿有关,尤其是在中性粒细胞减少伴发热方面。有研究发现,*ABCBI* G2677T/A基因型中GG型患者应用多西他赛(<6 个疗程)时,易发生中性粒细胞减少伴发热^[16],其发生风险是GT/A和T/AT/A型患者的4.10倍^[16]。因此,若患者出现中性粒细胞减少伴发热时,应及时治疗,以避免出现疾病进展而致败血症,甚至造成死亡。

本研究存在一定的局限性:(1)部分纳入研究的样本量较小,可能存在异质性;(2)纳入研究数量有限,未作发表偏倚分析;(3)仅讨论了*ABCBI*基因多态性对紫杉烷类药物疗效和安全性的影响,但在紫杉烷类药物代谢期间,可能会存在其他的代谢酶影响;(4)除遗传因素外,紫杉烷类药物的疗效和安全性可能还受年龄、性别和体表面积等因素的影响。

综上所述,*ABCBI*基因型与紫杉烷类药物用于乳腺癌患者的有效率无相关性,但*ABCBI* C3435T与发生中性粒细胞计数减少、白细胞计数减少和感染有关,*ABCBI* C1236T与发生神经毒性和皮肤不良反应有关,*ABCBI* G2677T/A与发生中性粒细胞计数减少、感染和水肿有关。

参考文献

- [1] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and the United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J, 2022, 135(5): 584-590.
- [2] GUIJOSA A, FREYRIA A, ESPINOSA-FERNANDEZ J R, et al. Pharmacogenetics of taxane-induced neurotoxicity in breast cancer: systematic review and meta-analysis[J]. Clin Transl Sci, 2022, 15(10): 2403-2436.
- [3] TULSYAN S, CHATURVEDI P, SINGH A K, et al. Assessment of clinical outcomes in breast cancer patients treated with taxanes: multi-analytical approach[J]. Gene, 2014, 543(1): 69-75.
- [4] PRIYADARSHINI R, RAJ G M, KAYAL S, et al. Influence of *ABCBI* C3435T and C1236T gene polymorphisms on

- tumour response to docetaxel-based neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients of South India[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(2): 188-196.
- [5] JI M H, TANG J H, ZHAO J H, et al. Polymorphisms in genes involved in drug detoxification and clinical outcomes of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in Chinese Han breast cancer patients[J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(5):264-271.
- [6] CHOI J R, KIM J O, KANG D R, et al. Genetic variations of drug transporters can influence on drug response in patients treated with docetaxel chemotherapy[J]. *Cancer Res Treat*, 2015, 47(3):509-517.
- [7] TULSYAN S, MITTAL R D, MITTAL B. The effect of ABCB1 polymorphisms on the outcome of breast cancer treatment[J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2016, 9:47-58.
- [8] ANGELINI S, BOTTICELLI A, ONESTI C E, et al. Pharmacogenetic approach to toxicity in breast cancer patients treated with taxanes[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(5): 2633-2639.
- [9] KIM H J, IM S A, KEAM B, et al. ABCB1 polymorphism as prognostic factor in breast cancer patients treated with docetaxel and doxorubicin neoadjuvant chemotherapy[J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(1):86-93.
- [10] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9):603-605.
- [11] CHANG H, RHA S Y, JEUNG H C, et al. Association of the ABCB1 gene polymorphisms 2677G>T/A and 3435C>T with clinical outcomes of paclitaxel monotherapy in metastatic breast cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(2):272-277.
- [12] KIM J W, KIM J H, IM S A, et al. ABCB1, FCGR2A, and FCGR3A polymorphisms in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who were treated with first-line taxane plus trastuzumab chemotherapy[J]. *Oncology*, 2012, 83(4):218-227.
- [13] 刘新兰, 张海霞, 赵岳阳, 等. ABCB1 基因多态性对乳腺癌紫杉类药物化疗疗效的影响[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2016, 37(3):383-387.
LIU X L, ZHANG H X, ZHAO Y Y, et al. Influence of ABCB1 gene polymorphisms on breast cancer with paclitaxel-based chemotherapy[J]. *J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci*, 2016, 37(3):383-387.
- [14] 李倩, 王西勇. ABCB1 基因多态性对乳腺癌化疗所致血液学毒性的影响观察[J]. *现代科学仪器*, 2022, 39(2): 134-138.
LI Q, WANG X Y. Effect of ABCB1 gene polymorphism on hematological toxicity in breast cancer patients receiving paclitaxel chemotherapy[J]. *Mod Sci Instrum*, 2022, 39(2):134-138.
- [15] TANABE Y, SHIMIZU C, HAMADA A, et al. Paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy is associated with an ABCB1 single nucleotide polymorphism and older age in Japanese[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(6):1179-1186.
- [16] TSAI S M, LIN C Y, WU S H, et al. Side effects after docetaxel treatment in Taiwanese breast cancer patients with CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1 gene polymorphisms[J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 404(2):160-165.
- [17] ECKHOFF L, FEDDERSEN S, KNOOP A S, et al. Docetaxel-induced neuropathy: a pharmacogenetic case-control study of 150 women with early-stage breast cancer [J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(4):530-537.
- [18] ABDELFATTAH N M, SOLAYMAN M H, ELNAHASS Y, et al. ABCB1 single nucleotide polymorphism genotypes as predictors of paclitaxel-induced peripheral neuropathy in breast cancer[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2021, 25(7):471-477.
- [19] KIM K P, AHN J H, KIM S B, et al. Prospective evaluation of the drug-metabolizing enzyme polymorphisms and toxicity profile of docetaxel in Korean patients with operable lymph node-positive breast cancer receiving adjuvant chemotherapy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(5):1221-1227.
- [20] DEMURTAS S, VERDE N L, ROTA S, et al. Single nucleotide polymorphisms to predict taxanes toxicities and effectiveness in cancer patients[J]. *Pharmacogenomics J*, 2021, 21(4):491-497.
- [21] JABIR R S, NAIDU R, ANNUAR M A, et al. Pharmacogenetics of taxanes: impact of gene polymorphisms of drug transporters on pharmacokinetics and toxicity[J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(16):1979-1988.
- [22] CHEN Q Y, LIN W L, YANG J H, et al. Prognostic value of two polymorphisms, rs1045642 and rs1128503, in ABCB1 following taxane-based chemotherapy: a meta-analysis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(1):3-10.
- [23] TAMBURIN S, PARK S B, ALBERTI P, et al. Taxane and epothilone-induced peripheral neurotoxicity: from pathogenesis to treatment[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2019, 24(Suppl. 2):S40-S51.
- [24] YAN M R, FAN X Y, SI H, et al. Association between gene polymorphism and adverse effects in cancer patients receiving docetaxel treatment: a meta-analysis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2022, 89(2):173-181.

(收稿日期:2023-11-03 修回日期:2024-04-24)

(编辑:陈宏)