

EGFR-216 G/T 基因多态性与厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者临床疗效的关系^Δ

李玉平^{1*}, 张晓庆^{1#}, 舒萍¹, 倪健², 张利斌¹, 徐丽丽¹(1. 同济大学附属上海市肺科医院药剂科, 上海 200433; 2. 同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科, 上海 200433)

中图分类号 R734.2; R968; R979.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)34-3207-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.34.14

摘要 目的: 探索表皮生长因子受体(EGFR)-216 G/T 基因多态性与厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)临床疗效间的关系。方法: 利用 Sequenom MassArray[®] iPLEX GOLD 系统对 135 例晚期 NSCLC 患者外周血 EGFR 基因启动子-216 G/T (rs712829) 基因多态性进行检测。分析 EGFR-216G/T 位点的基因多态性与客观缓解率(RR)、疾病控制率(DCR)和无进展生存时间(PFS)的关系。结果: EGFR-216G/T 基因频率为 GG 81.5% (112/135), GT 11.9% (16/135), TT 6.6% (9/135)。EGFR-216G/T GG 和 GT+TT 基因型 RR 之间差异有统计学意义(18.2% vs. 48.0%, $P=0.002$); EGFR-216G/T GG 和 GT+TT 基因型 DCR 之间差异有统计学意义(53.6% vs. 76.0%, $P=0.042$); GG 和 GT+TT 基因型之间中位 PFS 差异有统计学意义(3.95 个月 vs. 6.80 个月, $P=0.038$)。结论: EGFR-216G/T 多态性与厄洛替尼治疗晚期 NSCLC 患者的疗效有相关性。EGFR-216G/T 多态性可用于预测厄洛替尼治疗 NSCLC 患者的疗效。

关键词 表皮生长因子受体; 基因多态性; 非小细胞肺癌; 疗效; 相关性

Relationship of EGFR-216 G/T Gene Polymorphism with Clinical Efficacy of Erlotinib for Advanced NSCLC

LI Yu-ping¹, ZHANG Xiao-qing¹, SHU Ping¹, NI Jian², ZHANG Li-bin¹, XU Li-li¹(1. Dept. of Pharmacy, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China; 2. Dept. of Oncology, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the relationship of epidermal growth factor receptor (EGFR)-216 G/T gene polymorphism with the clinical efficacy of erlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). METHODS: The polymorphisms of EGFR gene promoter -216 G/T (rs712829) from peripheral blood cell of 135 advanced NSCLC patients was detected by Sequenom MassArray[®] iPLEX GOLD system. The relationship of EGFR-216 G/T gene polymorphism with response rate (RR), disease control rate (DCR) and progression-free survival (PFS) was analyzed. RESULTS: The percentages of GG, GT and TT genotypes in EGFR-216G/T (rs712829) were 81.5% (112/135), 11.9% (16/135) and 6.6% (9/135), respectively. There was statistical significance in the difference of RR between GG and GT+TT genotypes in EGFR-216G/T (18.2% vs. 48.0%, $P=0.002$). There was statistical significance in the difference of DCR between GG and GT+TT genotypes in EGFR-216G/T (53.6% vs. 76.0%, $P=0.042$). There was statistical significance in the difference of PFS between GG and GT+TT genotypes in EGFR-216G/T (3.95 months vs. 6.80 months, $P=0.038$). CONCLUSIONS: There is relationship between EGFR-216G/T gene polymorphism and clinical efficacy of erlotinib in the treatment of advanced NSCLC. EGFR-216G/T polymorphism is a potential predictor of clinical efficacy of erlotinib in the treatment of advanced NSCLC.

KEYWORDS EGFR; Gene polymorphism; NSCLC; Therapeutic efficacy; Relationship

- 与铜绿假单胞菌耐药性的相关关系[J]. 中国药物与临床, 2008, 8(8): 639.
- [3] 杨新云, 卓超, 叶枫, 等. 呼吸病区 2003—2008 年抗菌药物使用量与铜绿假单胞菌耐药相关性的研究[J]. 今日药学, 2010, 20(7): 37.
- [4] 郁相云, 雷孝义, 温小丽, 等. 龙岗区常用抗菌药物用量与鲍曼不动杆菌耐药率的相关性探讨[J]. 今日药学, 2012, 22(2): 107.
- [5] 聂大平, 董枫, 石宏宴. 左氧氟沙星、环丙沙星单用和联合其他抗菌药物对铜绿假单胞菌防突变浓度的研究[J]. 中国感染控制杂志, 2007, 6(6): 397.
- [6] Hansen GT. Mutant prevention concentration for ciprofloxacin and levofloxacin with *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2006, 27(2): 120.
- [7] 刘宏博, 徐小嫚, 李胜歧, 等. 氟喹诺酮类药物对鲍曼不动杆菌及其环丙沙星诱导突变菌株的防耐药突变浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2007, 23(6): 420.
- [8] 林志强, 张国伟, 王大璇. 我院细菌耐药变迁与抗菌药物用量的相关性研究[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(2): 75.

(收稿日期: 2014-03-25 修回日期: 2014-07-14)

Δ基金项目: 上海医院药学科研基金项目资助(No. 2010-YY-01-04)

* 主任药师。研究方向: 临床药学和药事管理。电话: 021-65115006。E-mail: gracylyp@163.com

通信作者: 副主任药师。研究方向: 临床药学和药物基因组学。电话: 021-65115006。E-mail: zxqkitten@163.com

盐酸厄洛替尼是一个强有力的喹唑啉胺类表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKIs),已被证实晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的一线治疗、二线治疗以及维持治疗中具有较好的疗效,可显著延长晚期非小细胞肺癌患者的生存期,延缓疾病进展和症状恶化。临床发现该类药物治疗存在明显个体和种族差异,遗传学因素可能是差异的主要原因,有研究表明EGFR基因多态性可预测EGFR-TKIs疗效及预后^[1]。目前国内尚未见EGFR启动子-216G/T单核苷酸多态性(Single-nucleotide polymorphism, SNP)与厄洛替尼治疗NSCLC疗效方面的报道^[2]。为明确二者之间的关系,本研究对135例晚期NSCLC患者外周血基因组EGFR-216G/T基因型进行分型,探讨EGFR启动子-216G/T单核苷酸多态性与厄洛替尼治疗NSCLC临床疗效的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2009年1月—2013年7月本院肿瘤内科经细胞或组织学确诊的晚期NSCLC患者135例,均为中国汉族人群。所有患者均接受过一线化疗,化疗方案为含铂类的两药联合方案。本研究方案为二线或三线接受EGFR-TKIs厄洛替尼150 mg/d口服单药治疗,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应停药。入组标准:年龄 ≥ 18 岁;根据国际TNM分期均为III~IV期患者;均为既往经过放、化疗后出现病情进展的晚期NSCLC患者,已经停止治疗1个月以上;至少有1个可测量或可评估的肿瘤病灶,预计生存期大于3个月;服药期间不进行其他全身抗肿瘤治疗及靶病灶区域放疗。该试验经上海市肺科医院伦理委员会审批同意,所有患者均自愿参与试验并签署知情同意书。

135例晚期NSCLC患者的中位年龄为60岁(39~83岁)。其中男性93例(68.9%),女性42例(31.1%);腺癌107例(79.3%),鳞癌8例(5.9%),腺鳞癌11例(8.1%),大细胞癌2例(1.5%),其他7例(5.2%);IIIb期37例(27.4%),IV期98例(72.6%);ECOG评分0~1分128例(94.8%),2~3分7例(5.2%);有吸烟史57例(42.2%),从不吸烟者78例(57.8%)。

1.2 疗效评价

根据实体瘤疗效评价标准1.1(RECIST1.1)^[3]评价近期疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和病变进展(PD)。客观缓解率(RR)以CR+PR计算,疾病控制率(DCR)以CR+PR+SD计算。无进展生存期(PFS):以患者用药开始的时间为起点,疾病进展时间为终点。治疗4周后进行近期疗效评价,若出现可能为病情进展的临床表现则提前评价疗效。

1.3 EGFR-216G/T基因多态性的检测

1.3.1 主要试剂。DNA提取试剂盒(美国Omega公司);MassArray Analyzer 4 system(美国Sequenom公司);sequenom芯片(美国Sequenom公司)。

1.3.2 基因组DNA提取。在获得知情同意后,抽取患者空腹外周静脉血2 ml,并置于酸性枸橼酸葡萄糖抗凝管中,-40℃保存。应用DNA提取试剂盒提取DNA(按说明书操作),DNA保存于-80℃备用。

1.3.3 引物设计与合成。根据基因的目标序列和所选择的多态性位点,利用美国Sequenom公司的引物设计软件Assay Design 3.1设计多重聚合酶链式反应(PCR)特异性扩增引物和特异性延伸引物,上海捷瑞生物工程有限公司负责引物合成。其中针对-216G/T(rs712829)位点的特异性扩增引物为5'-ACGTTGGATGCGCAGCGCGCCGAGCA-3'和5'-ACGTTGGATGGCTAGCTCGGGACTCCGGC-3',延伸引物为

5'-CGGCCGAGCAGCCTCC-3'。

1.3.4 基因分型分析。提取纯化后的基因组DNA样品定量稀释至10 ng/ μ l,按设计顺序加1 μ l/孔样品于384孔板上,然后添加PCR扩增体系使反应物为0.1 U的Taq聚合酶、各0.5 pmol的PCR引物、2.5 mmol的dNTP。PCR反应条件为:94℃ 2 min;然后94℃ 20 s,56℃ 30 s,72℃ 1 min,循环45次;72℃ 1 min,4℃保存备用。添加0.51 U的虾碱性磷酸酶(SAP),去除剩余的dNTP。单碱基延伸反应通过添加5.4 pmol的各延伸引物、50 μ mol的dNTP/ddNTP混合物、0.5 U的Thermosequase DNA聚合酶。反应条件为:94℃ 30 s;然后94℃ 5 s,52℃ 5 s,80℃ 5 s循环40次;72℃ 3 min。反应产物用树脂脱盐20 min后经自动点样仪点样于Spectro CHIP芯片。点样后的芯片用MassArray Analyzer 4 system检测。

1.4 统计学分析

采用SPSS 16.0软件进行统计分析。EGFR-216G/T基因型、NSCLC患者临床病理特征和厄洛替尼疗效之间的相关性采用 χ^2 检验或Fish's精确概率法进行分析。生存分析用Kaplan-Meier法,并进行Log-rank检验分析。所有统计检验均为双侧概率检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 EGFR-216G/T基因型在人群中的分布

135例晚期NSCLC肺腺癌患者EGFR-216G/T存在3种等位基因型,基因频率分别为GG 81.5%、GT 11.9%、TT 6.6%。应用遗传平衡定律(Hardy-Weinberg定律)检验, $P > 0.05$,说明样本来自于同一孟德尔群体。

2.2 基因型与临床疗效的关系

135例晚期NSCLC患者入组并进行疗效评价。0例CR,32例PR,46例SD,总有效率(ORR)为23.7%(32/135)。其中GG基因型RR:18.2%(20/110);GT+TT基因型RR:48.0%(12/25),两组基因型之间RR差异有显著统计学意义($P = 0.002$)。总疾病控制率(ODCR)为57.8%(78/135),其中GG基因型DCR:53.6%(59/110);GT+TT基因型DCR:76.0%(19/25),两组基因型之间DCR差异有统计学意义($P = 0.042$)。

对于其他可能影响疗效的因素,进一步采用 χ^2 检验或Fish's精确概率分析。结果显示,患者的性别对RR的影响有统计学意义($P = 0.028$)。其中女性患者使用厄洛替尼的RR高于男性患者,提示女性患者更能够从EGFR-TKI厄洛替尼治疗中获益。其他临床基本特征包括患者的年龄、ECOG评分、吸烟、疾病分期等对RR和DCR的影响均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.3 基因型与PFS的关系

EGFR-216G/T基因型GG基因型患者中位PFS为3.95个月,GT+TT基因型患者中位PFS为6.80个月,Log-rank分析 $P = 0.038$,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图1。

进一步采用Cox回归模型对PFS和其他可能影响疗效的因素之间的关系进行分析。结果提示,患者的年龄、性别、病理类型、吸烟情况、ECOG评分、TNM疾病分期对PFS的影响无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

NSCLC是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一,严重威胁着人类健康。然而大部分NSCLC患者发现已属晚期,只能选择传统的放化疗进行联合治疗。与传统化疗药物不同,近年来上市的EGFR-TKIs类分子靶向治疗药物为晚期NSCLC的治疗开辟了新方向。该类药物治疗特异性地作用于肿

表1 临床基本特征和EGFR-216G/T基因型与厄洛替尼疗效的关系

Tab 1 Relationship of clinical baseline characteristics with EGFR-216G/T genotype and clinical response to erlotinib

项目	例数	RR		DCR	
		例 (%)	P	例 (%)	P
年龄,岁			1.000		0.387
≤60	72	17(23.6)		39(54.2)	
>60	63	15(23.8)		39(61.9)	
性别			0.028*		0.076
女	42	15(35.7)		29(69.0)	
男	93	17(18.3)		49(52.7)	
病理分型			0.809		0.394
腺癌	107	25(23.4)		64(59.8)	
非腺癌	28	7(25.0)		14(50.0)	
TNM分期			0.174		0.563
Ⅲb	37	12(32.4)		23(62.2)	
Ⅳ	98	20(20.4)		55(56.1)	
ECOG评分			1.00		0.455
0~1	128	31(24.2)		75(58.6)	
2~3	7	1(14.3)		3(42.9)	
吸烟			0.841		0.728
是	57	14(24.6)		34(59.6)	
否	78	18(23.1)		44(56.4)	
SNP-216			0.002**		0.042*
GG	110	20(18.2)		59(53.6)	
GT+TT	25	12(48.0)		19(76.0)	

* $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义; ** $P < 0.01$ 表示差异有显著统计学意义

* $P < 0.05$ means statistical significant difference; ** $P < 0.01$ means statistical very significant difference

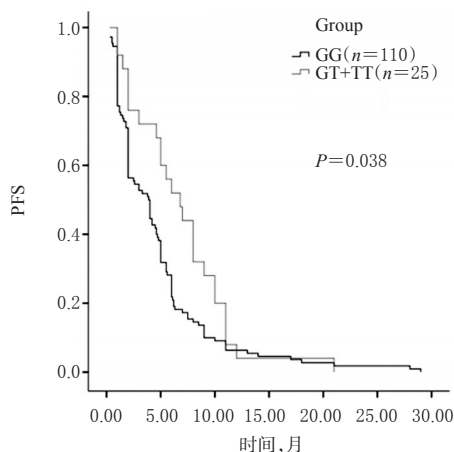


图1 EGFR-216G/T位点基因多态性与PFS的关系

Fig 1 Relationship of EGFR-216G/T gene polymorphism with PFS

瘤细胞的某些特定位点,这些位点在正常细胞不表达或表达很少,因而对正常细胞的影响很小。所以靶向治疗的最大优点是安全性和耐受性好,药物毒副作用小,患者易于接受。厄洛替尼是目前临床常用的EGFR-TKIs类药物,目前该类药已被列入晚期NSCLC的二线或三线治疗方案^[4],临床治疗显示疗效良好,但该类药临床疗效存在明显个体差异^[6]。寻找简便、准确性高和安全经济的生物标记物来预测EGFR-TKIs的疗效,实现个体化用药是解决该问题的关键。

药物基因组学在临床治疗方面为个体化用药提供了新策略,提示不同个体对同一药物疗效的反应存在个体差异的原因是不同个体之间的基因差异。EGFR通常分布于人体正常

细胞和肿瘤细胞表面,其在NSCLC患者中过度表达率为19%~89%。EGFR具有促进细胞增殖与分化、抑制凋亡、促进新生血管生成和肿瘤侵袭转移等作用,以此为靶点而出现的抗肿瘤药物EGFR-TKIs为NSCLC患者带来一线希望。有研究表明EGFR高表达对EGFR-TKIs治疗有较好的反应,因此EGFR表达的高低对肺癌的临床治疗效果有潜在的重要意义。启动子是转录开始的部位,参与基因的转录及调控。EGFR启动子部位研究较多有功能意义的位点有两个:-216G/T(rs712829)和-191C/A(rs712830)。后者在亚裔人群很罕见,本研究患者人群中未检测到该位点有基因分布差异(没有携带A等位基因的患者),因此未作探讨。体外研究显示EGFR启动子-216G/T基因多态性可增加启动子活性,使EGFR mRNA和蛋白表达上调^[6]。国外临床研究进一步显示-216G/T与EGFR酪氨酸激酶抑制剂的疗效关系存在争议。如Jung M等^[7]在韩国人群研究发现,携带GT基因型患者与GG基因型患者相比,具有更好的疾病控制率(87.5% vs. 66.7%, $P=0.042$)以及更长的PFS(16.7个月 vs. 5.1个月, $P=0.005$),但OS差异无统计学意义($P=0.729$)。Liu G等^[8]在高加索人的研究中发现,携带T等位基因患者,有更好的近期疗效及更长的PFS,且差异有统计学意义,但OS差异亦无统计学意义,但其后来在厄洛替尼治疗患者的研究中发现-216G>T不能预测预后^[9]。而Giovannetti E等^[10]则认为患者的疗效和预后与该SNP位点均无相关性。这些结果充分说明基因多态性位点(-216G/T)在不同的人种和种族之间存在较大的个体差异。既往诸多EGFR-TKIs临床试验也证实该类药物在亚裔人群中的临床疗效相对更好。目前国内尚未见此方面的报道。

本试验用MassArray Analyzer 4 system检测EGFR-216G/T(rs712829)的单核苷酸多态性,分析基因型与厄洛替尼治疗晚期NSCLC疗效的关系。结果EGFR-216G/T GG和GT+TT基因型RR之间差异有统计学意义(18.2% vs. 48.0%, $P=0.002$);EGFR-216G/T GG和GT+TT基因型DCR之间差异有统计学意义(53.6% vs. 76.0%, $P=0.042$);GG和GT+TT基因型之间中位PFS差异有统计学意义(3.95个月 vs. 6.80个月, $P=0.038$)。以上结果表明各基因型与治疗RR、DCR及中位PFS之间有相关性。这与亚裔人群如Shitara M等^[11]通过对日本患者研究发现,与GG基因型患者相比,携带GT基因型患者具有更好的DCR以及更长的PFS的研究结论类似。此外本研究中女性患者使用厄洛替尼的RR高于男性患者,提示女性患者更能够从EGFR-TKI厄洛替尼治疗中获益,这与国内的研究^[12]一致。

本研究是国内首次探索EGFR-216G/T单核苷酸多态性与厄洛替尼治疗晚期NSCLC患者疗效的关系,最终结果发现EGFR-216G/T基因多态性与厄洛替尼疗效之间存在一定的相关性。本试验样本量较少、随访时间较短,暂时无法得到总生存时间的数据。后续研究将扩大样本量并对全组患者继续进行随访,在今后对EGFR-216G/T基因多态性与总生存期之间的关系作出评价。总之,本研究结果显示EGFR-216G/T单核苷酸多态对晚期NSCLC患者使用EGFR-TKIs厄洛替尼治疗的疗效及预后存在一定的影响,然而国内外目前结论尚不统一,能否成为EGFR-TKIs治疗预测或预后的生物学标记物有待深入展开更多的基础及临床研究进一步证实。

参考文献

- [1] Galvani E, Peters GJ, Giovannetti E. EGF receptor-targeted therapy in non-small-cell lung cancer: role of germline

2家医院2012—2013年儿科呼吸系统疾病病原菌耐药性分析[△]

钟超^{1*}, 何业健¹, 李淑青²(1.深圳市光明新区人民医院, 广东深圳 518106; 2.深圳市光明新区中心医院, 广东深圳 518107)

中图分类号 R446.5; R978.1; R969.3

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2014)34-3210-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.34.15

摘要 目的:了解2家医院儿科呼吸系统疾病4种常见病原菌的耐药性,为临床经验治疗相关疾病选择抗菌药物提供依据。方法:收集2家医院2012—2013年儿科呼吸系统疾病住院患者3 957例资料,统计细菌培养结果,分析检出率较高的4种细菌药敏试验结果,比较2年内同一细菌的耐药性变化。结果:2家医院儿科呼吸系统疾病细菌培养检出率较高的是金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌。4种细菌在2年内耐药性有一定的变化,但变化不太大。结论:2家医院相关疾病的病原菌及其耐药性均呈现地区特异性,且耐药性有一定的年度变化。临床可根据本地区耐药谱经验用药,并结合药敏试验结果合理选择抗菌药物。

关键词 儿科;呼吸系统;病原菌;耐药性

Analysis of Drug Resistance of Pathogenic Bacteria of Infection Respiratory System Disease in Pediatric Department of 2 Hospitals during 2012—2013

ZHONG Chao¹, HE Ye-jian¹, LI Shu-qing²(1.Shenzhen Guangming New District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518106, China; 2.Shenzhen Guangming New District Central Hospital, Guangdong Shenzhen 518107, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the drug resistance of 4 common pathogens of respiratory system disease in pediatric department of 2 hospitals, and to provide reference for related disease treatment and rational selection of antibiotics. METHODS: 3 957 medical records of inpatients with respiratory system diseases were collected from pediatric departments of 2 hospitals during 2012—2013. The bacterial culture and drug sensitivity tests of 4 kinds of bacteria which had high detection rates were analyzed statistically, and drug resistance of bacterial were compared within 2 years. RESULTS: The bacteria in the list of high detection rate were *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. There were small differences in drug resistance of 4 kinds of bacterial within 2 years. CONCLUSIONS: The pathogenic bacteria and drug resistance of related diseases in 2 hospitals show regional specificity, and their drug resistance have changed with the change of year. The doctor can choose the drugs empirically according to drug resistant spectrum and select antibiotics reasonably based on drug sensitivity test for further treatment.

KEYWORDS Pediatrics department; Respiratory system; Pathogenic bacteria; Drug resistance

- polymorphisms in outcome and toxicity[J]. *Future Oncol*, 2012, 8(8): 1 015.
- [2] 笄良山, 许林. EGFR 基因多态性对 EGFR-TKIs 治疗晚期 NSCLC 疗效和预后的影响[J]. *中国肺癌杂志*, 2013, 16(3): 162.
- [3] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228.
- [4] 贾守薇, 刘韬, 黄红兵. 治疗非小细胞肺癌的分子靶向药物的研究进展[J]. *中国药房*, 2013, 24(32): 3 064.
- [5] Ma F, Sun T, Shi Y, et al. Polymorphisms of EGFR predict clinical outcome in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib[J]. *Lung Cancer*, 2009, 66(1): 114.
- [6] Liu W, Wu X, Zhang W, et al. Relationship of EGFR mutations, expression, amplification, and polymorphisms to epidermal growth factor receptor inhibitors in the NCI60 cell lines[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(22 Pt 1): 6 788.
- [7] Jung M, Cho BC, Lee CH, et al. EGFR polymorphism as a predictor of clinical outcome in advanced lung cancer patients treated with EGFR-TKI[J]. *Yonsei Med J*, 2012, 53(6): 1 128.
- [8] Liu G, Gurubhagavatula S, Zhou W, et al. Epidermal growth factor receptor polymorphisms and clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib[J]. *Pharmacogenomics J*, 2008, 8(2): 129.
- [9] Brugger W, Triller N, Blasinska-Morawiec M, et al. Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(31): 4 113.
- [10] Giovannetti E, Zucali PA, Peters GJ, et al. Association of polymorphisms in AKT1 and EGFR with clinical outcome and toxicity in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(3): 581.
- [11] Shitara M, Sasaki H, Yokota K, et al. Polymorphisms in intron 1 of the EGFR gene in non-small cell lung cancer patients[J]. *Exp Ther Med*, 2012, 4(5): 785.
- [12] Zhang L, Yuan X, Chen Y, et al. Role of EGFR SNPs in survival of advanced lung adenocarcinoma patients treated with gefitinib[J]. *Gene*, 2013, 517(1): 60.

△基金项目: 2012年深圳市科技计划项目(医疗卫生类)(No.201203376)

*副主任药师, 硕士。研究方向: 药理学。电话: 0755-27548713。
E-mail: zhongsiyun@tom.com

(收稿日期: 2014-03-13 修回日期: 2014-05-09)