

# ERCC1 118C/T 基因多态性与卵巢癌患者铂类化疗临床结局关系的系统评价

向安玲<sup>1\*</sup>, 庄瑞春<sup>2#</sup>, 彭玲<sup>1</sup>(1.重庆市开县人民医院妇科, 重庆 405400; 2.重庆市开县人民医院药剂科, 重庆 405400)

中图分类号 R737.31 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)48-4580-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.48.24

**摘要** 目的:系统评价 ERCC1 118C/T 基因多态性与采取以铂类为基础的联合化疗的卵巢癌患者临床结局的关系,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索 Medline、EMBase、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普中文科技期刊数据库、万方数据库和 Google Scholar 中有关 ERCC1 118C/T 基因多态性对卵巢癌患者采取以铂类为基础的联合化疗的敏感性和临床结局影响的研究,采用 Stata 12.0 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 8 项研究,合计 1 401 例患者。Meta 分析结果显示,ERCC1 118C/T 变异型(TT 型和 CT 型)的化疗敏感性、无进展生存期、总生存期分别与野生型(CC 型)比较,差异均没有统计学意义。结论:ERCC1 118C/T 基因多态性对采取以铂类为基础的联合化疗的卵巢癌患者的化疗敏感性和临床结局均没有影响,ERCC1 118C/T 基因型检测尚不能作为判断卵巢癌患者铂类化疗敏感性和预后的检测指标。由于本系统评价存在的局限性,有必要进行更多大样本、前瞻性的临床研究,进一步明确 ERCC1 118C/T 基因多态性与采取以铂类为基础的联合化疗的卵巢癌患者化疗敏感性和预后之间的关系。

**关键词** ERCC1 118C/T; 卵巢癌; 基因多态性; 铂类; 临床结局

## Relationship of ERCC1 118C/T Gene Polymorphisms with Clinical Outcome of Platinum-based Chemotherapy in Patients with Ovarian Cancer: A Systematic Review

XIANG An-ling<sup>1</sup>, ZHUANG Rui-chun<sup>2</sup>, PENG Ling<sup>1</sup>(1.Dept. of Gynaecology, Chongqing Kaixian County People's Hospital, Chongqing 405400, China; 2.Dept. of Pharmacy, Chongqing Kaixian County People's Hospital, Chongqing 405400, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the relationship of ERCC1 118C/T gene polymorphisms with clinical outcomes of platinum-based chemotherapy in patients with ovarian cancer systemically, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: The studies about the effects of ERCC1 118C/T gene polymorphisms on the sensitivity and clinical outcomes of platinum-based chemotherapy in patients with ovarian cancer were searched from Medline, EMBase, Cochrane library, CBM, CNKI, VIP, Wanfang database and Google Scholar. Meta-analysis was performed by using Stata 12.0 statistical software. RESULTS: A total of 8 studies were included, involving 1 401 patients. Meta-analysis showed that there was no statistical significance in chemotherapy sensitivity, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) between ERCC1 118C/T gene mutation type (TT and CT) and wild type (CC); there was no statistical significance. CONCLUSIONS: ERCC1 118C/T gene polymorphisms have no effect on chemotherapy sensitivity and clinical outcomes of platinum-based chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer. ERCC1 118C/T genotype testing is not yet as that estimate the chemotherapy sensitivity and prognosis detection index of platinum-based chemotherapy in patients with ovarian cancer. As the limitations of the systematic review, it is necessary to do more large-scale and prospective clinical studies to further specify the relationship of ERCC1 118C/T gene polymorphisms with chemotherapy sensitivity and prognosis of platinum-based chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer.

**KEYWORDS** ERCC1 118C/T; Ovarian cancer; Gene polymorphism; Platinum; Clinical outcome

卵巢癌是妇科常见的三大恶性肿瘤之一,发病率及死亡率呈逐年上升趋势,严重影响妇女身心健康和生存质量<sup>[1]</sup>。以铂类为基础的联合化疗是卵巢癌治疗的主要手段之一,但因癌细胞对化疗药物耐药而严重影响其疗效,致使卵巢癌化疗患者 5 年生存率明显降低。有研究报道,癌细胞对化疗药物耐

药与一些基因多态性有关,其中研究比较多的是核苷酸切除修复交叉互补酶 1 (Excision repair cross complement group 1, ERCC1)<sup>[2]</sup>。目前,虽然已有关于 ERCC1 118C/T 基因多态性与采取以铂类为基础联合化疗的卵巢癌患者化疗敏感性和临床结局之间关系的报道<sup>[3]</sup>,但研究数量偏少,参考价值有限。因此,本研究采用 Meta 分析的方法系统评价 ERCC1 118C/T 基因多态性与以铂类为基础联合化疗的卵巢癌患者化疗敏感性和临床结局的关系,以为临床选择合适的化疗药物提供循证参考。

\* 主治医师,硕士研究生。研究方向:妇科肿瘤及循证医学。电话:023-52663962。E-mail:xianganling520@163.com

# 通信作者:主管药师,硕士研究生。研究方向:临床药理学及循证药理学。电话:023-52663037。E-mail:ruihuichun@163.com

# 1 资料与方法

## 1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 关于ERCC1 118C/T位点基因多态性与卵巢癌患者以铂类为基础化疗的敏感性或临床结局关系的研究。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卵巢癌的患者。年龄不限。

1.1.3 干预措施 患者给予以铂类为基础的化疗方案;各研究给出各基因型频率,并符合Hardy-Weinberg遗传平衡。按照基因型检查结果将患者分为野生型(CC型)和变异型(CT型和TT型)。

1.1.4 结局指标 化疗敏感性;无进展生存期(Progression free survival, PFS);总生存期(Overall survival, OS)。

## 1.2 文献排除标准

①重复发表的文献;②动物实验或卵巢癌细胞株的研究;③报告数据或Kaplan-Meier生存曲线提供数据不全,不能用于系统评价的文献<sup>[4]</sup>;④未给出各基因型频率,或不符合Hardy-Weinberg遗传平衡的文献。

## 1.3 文献检索

计算机检索Medline、EMBase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊数据库、万方数据库和Google Scholar。检索年限均为从建库起至2014年3月。中文检索词包括:“切除修复交叉互补基因”“ERCC1”“ERCC”“多态性”“变异”“基因”“卵巢癌”“卵巢恶性肿瘤”;英文检索词包括:“excision repair cross complement group”“ERCC1”“ERCC”“SNP”“polymorphism”“gene”“genetic”“variant”“ovarian cancer”“ovarian tumor”“ovarian carcinoma”“epithelial ovarian cancer”。

## 1.4 文献筛选

由两位研究者独立筛选文献,根据纳入与排除标准提取资料,意见不一致时双方讨论协商解决,遇到分析时由第三方判断。

## 1.5 纳入研究方法学质量评价

对纳入文献通过以下五方面进行方法学质量评价<sup>[5]</sup>:①试验设计是否科学合理;②研究对象纳入标准及其基本构成特征是否明确;③处理因素、方法是否准确;④统计学方法是否恰当;⑤是否对研究存在的偏倚进行了分析。以上5项每满1项得1分,总分≥3分者表明方法学质量可靠。

## 1.6 统计学方法

所有数据均采用Stata 12.0统计软件进行统计分析。化疗敏感性采用比值比(Odds ratio, OR)作为检验统计量,PFS和OS采用风险比(Hazard ratio, HR)作为检验统计量,区间估计均采用95%可信区间(CI)表示。

各研究间的异质性分析采用 $\chi^2$ 检验,检验水准设定为 $\alpha=0.05$ ,即 $P<0.05$ 时研究结果间存在异质性;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%,即 $I^2>50%$ 时,研究结果间的异质性较大。如果各研究结果间无异质性( $P\geq 0.05$ 且 $I^2\leq 50%$ ),采用固定效应模型(Fixed effect model)进行合并分析;如果各研究间异质性较大( $P<0.05$ 且 $I^2>50%$ ),则采用随机效应模型(Random effect model)进行合并分析,同时进行敏感性分析。敏感性分析方法为将采用固定效应模型分析的结果与随机效应模型分析的结果进行比较,如果基本一致则表明结果比较稳定。当纳入足够多的研究时,采用Begg's Test和Egger's Test进行发表偏倚检验。

# 2 结果

## 2.1 纳入研究基本信息与方法学质量评价结果

初步检索文献共计180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156篇,再通过阅读全文排除不符合纳入标准的文献16篇,最终纳入8篇(项)研究<sup>[3,6-12]</sup>,其中英文文献6篇,中文文献2篇,共有1401例卵巢癌患者。纳入的8项研究方法学质量评分均>3分,其中有4项研究得分为4分<sup>[6,8,10,12]</sup>,方法学质量评分被扣分的主要原因是没有对研究存在的偏倚进行讨论,其余4项纳入研究的方法学质量评分均为5分<sup>[3,7,9,11]</sup>,这表明本系统评价纳入的8项研究方法学质量可靠。纳入研究基本信息与方法学质量评价结果详见表1。

表1 纳入研究基本信息与方法学质量评价结果

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	国家	肿瘤分期	化疗方案	例数	结局指标	质量评分
齐冰丽(2013) <sup>[3]</sup>	中国	I~IV	以铂类为基础的联合化疗	220	化疗敏感性、PFS、OS	5
Krivak TC(2011) <sup>[6]</sup>	美国	III/IV	卡铂+紫杉醇	278	PFS、OS	4
Steffensen KD(2008) <sup>[7]</sup>	丹麦	II~IV	卡铂+环磷酰胺	158	化疗敏感性、OS	5
Krivak TC(2008) <sup>[8]</sup>	美国	III	顺铂+紫杉醇	233	PFS、OS	4
Kang S(2006) <sup>[9]</sup>	韩国	I~IV	卡铂+紫杉醇	60	化疗敏感性	5
Steffensen KD(2011) <sup>[10]</sup>	丹麦	I~IV	卡铂+紫杉醇	202	化疗敏感性、PFS、OS	4
杨淑英(2011) <sup>[11]</sup>	中国	I~IV	顺铂+环磷酰胺/卡铂+环磷酰胺/顺铂+紫杉醇/卡铂+紫杉醇	209	化疗敏感性、PFS、OS	5
Bösmüller H(2011) <sup>[12]</sup>	奥地利	I~III	卡铂+紫杉醇	41	化疗敏感性	4

## 2.2 Meta分析结果

2.2.1 化疗敏感性 6项研究报道了ERCC1 118C/T基因多态性对卵巢癌患者铂类化疗敏感性的影响<sup>[3,7,9-12]</sup>。ERCC1 118C/T位点变异型(CT)与野生型(CC)比较的 $I^2=0$ ( $P=0.692$ ),各研究间无异质性,故采用固定效应模型进行合并分析,详见图1。Meta分析结果显示,两者比较差异无统计学意义[OR=1.21,95%CI(0.84,1.75), $P=0.313$ ]。

ERCC1 118C/T位点变异型(TT)与野生型(CC)比较的 $I^2=79.2%$ ( $P<0.001$ ),各研究间异质性较大,故采用随机效应模

型进行合并分析,详见图2。Meta分析结果显示,两者比较差异无统计学意义[OR=0.81,95%CI(0.15,4.47), $P=0.812$ ]。

2.2.2 PFS 5项研究报道了ERCC1 118C/T基因多态性对以铂类为基础进行化疗的卵巢癌患者的PFS的影响<sup>[3,6,8,10-11]</sup>。ERCC1 118C/T位点变异型(CT)与野生型(CC)比较的 $I^2=0$ ( $P=0.504$ ),各研究间无异质性,故采用固定效应模型进行合并分析,详见图3。Meta分析结果显示,两者比较差异无统计学意义[HR=0.87,95%CI(0.73,1.05), $P=0.143$ ]。

ERCC1 118C/T位点变异型(TT)与野生型(CC)比较的 $I^2=$

82.8% ( $P < 0.001$ ), 各研究间异质性较大, 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, 两者比较差异无统计学意义[HR=1.29, 95%CI(0.71, 2.33),  $P=0.397$ ]。

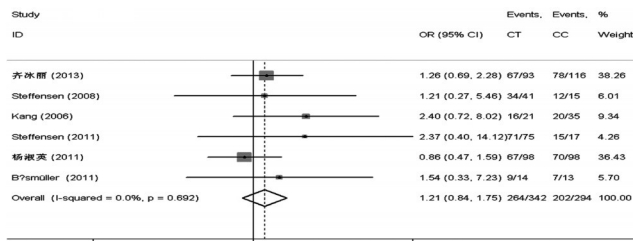


图1 ERCC1 118C/T 基因多态性对卵巢癌患者铂类化疗敏感性影响的Meta分析森林图(CT vs. CC)

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the effect of ERCC1 118C/T gene polymorphisms on chemotherapy sensitivity of platinum-based chemotherapies in patients with ovarian cancer (CT vs. CC)

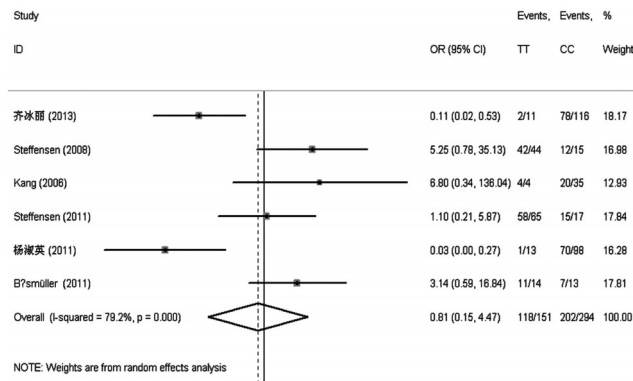


图2 ERCC1 118C/T 基因多态性对卵巢癌患者铂类化疗敏感性影响的Meta分析森林图(TT vs. CC)

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the effect of ERCC1 118C/T gene polymorphisms on chemotherapy sensitivity of platinum-based chemotherapies in patients with ovarian cancer (TT vs. CC)

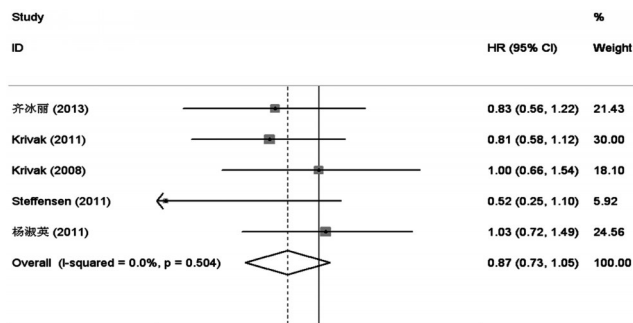


图3 ERCC1 118C/T 基因多态性对铂类为基础化疗卵巢癌患者PFS影响的Meta分析森林图(CT vs. CC)

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the effect of ERCC1 118C/T gene polymorphisms on PFS of platinum-based chemotherapies in patients with ovarian cancer (CT vs. CC)

2.2.3 OS 6项研究报道了ERCC1 118C/T 基因多态性对以铂类为基础进行化疗的卵巢癌患者OS的影响<sup>[3, 6-8, 10-11]</sup>。ERCC1 118C/T 位点变异型(CT)与野生型(CC)的  $I^2=53.8%$  ( $P < 0.000$ ), 各研究间存在一定的异质性, 故采用随机效应模型

进行合并分析, 详见图5。Meta分析结果表明, 两者比较差异无统计学意义[HR=0.96, 95%CI(0.70, 1.31),  $P=0.79$ ]。

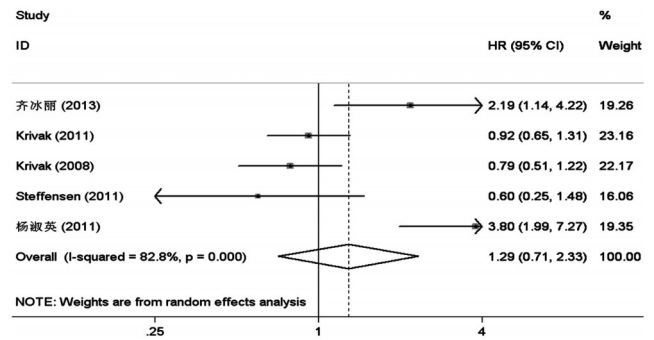


图4 ERCC1 118C/T 基因多态性对铂类为基础化疗卵巢癌患者PFS影响的Meta分析森林图(TT vs. CC)

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the effect of ERCC1 118C/T gene polymorphisms on PFS of platinum-based chemotherapies in patients with ovarian cancer (TT vs. CC)

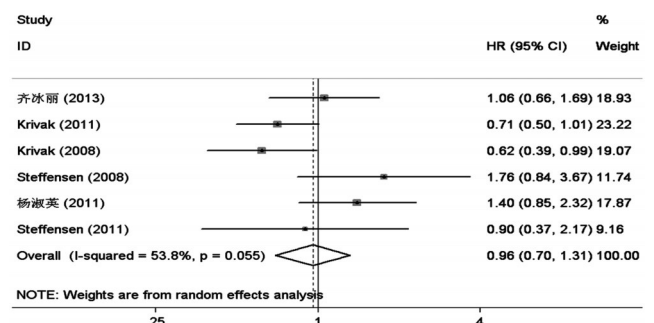


图5 ERCC1 118C/T 基因多态性对铂类为基础化疗卵巢癌患者OS影响的Meta分析森林图(CT vs. CC)

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the effect of ERCC1 118C/T gene polymorphisms on OS of platinum-based chemotherapies in patients with ovarian cancer (CT vs. CC)

ERCC1 118C/T 位点变异型(TT)与野生型(CC)比较的  $I^2=75.0%$  ( $P < 0.000$ ), 各研究间存在一定的异质性, 故采用随机效应模型进行合并分析, 详见图6。Meta分析结果表明, 两者比较差异无统计学意义[HR=1.22, 95%CI(0.73, 2.04),  $P=0.454$ ]。

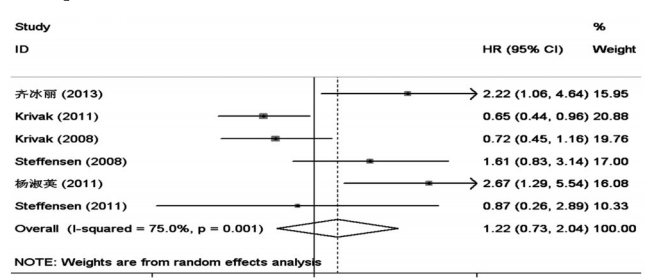


图6 ERCC1 118C/T 基因多态性对铂类为基础化疗卵巢癌患者OS影响的Meta分析森林图(TT vs. CC)

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the effect of ERCC1 118C/T gene polymorphisms on OS of platinum-based chemotherapies in patients with ovarian cancer (TT vs. CC)

### 2.3 发表偏倚检验

采用Begg's Test和Egger's test进行发表偏倚检验。化疗敏感性检验结果提示, ERCC1 118C/T 位点变异型(CT)与野生

型(CC)比较不存在发表偏倚[Begg's test:  $P=0.452$ ; Egger's test:  $P=0.142$ ]; ERCC1 118C/T 位点变异型(TT)与野生型(CC)比较也没有发表偏倚[Begg's test:  $P=0.707$ ; Egger's test:  $P=0.692$ ]。

PFS 检验结果提示, ERCC1 118C/T 位点变异型(CT)与野生型(CC)比较不存在发表偏倚[Begg's test:  $P=0.806$ ; Egger's test:  $P=0.272$ ]; ERCC1 118C/T 位点变异型(TT)与野生型(CC)比较也不存在发表偏倚[Begg's test:  $P=0.806$ ; Egger's test:  $P=0.483$ ]。

OS 检验结果提示, ERCC1 118C/T 位点变异型(CT)与野生型(CC)比较不存在发表偏倚[Begg's test:  $P=0.452$ ; Egger's test:  $P=0.269$ ]; ERCC1 118C/T 位点变异型(TT)与野生型(CC)比较也不存在发表偏倚[Begg's test:  $P=0.260$ ; Egger's test:  $P=0.143$ ]。

综上所述, 各研究纳入的文献均不存在发表偏倚, 说明本次 Meta 分析结果较为可靠。

#### 2.4 敏感性分析

分别采用固定效应模型和随机效应模型对化疗敏感性、PFS 和 OS 进行敏感性分析, 发现两种检验模型的 Meta 分析结果一致, 表明本次 Meta 分析的研究结果较为稳定。

### 3 讨论

卵巢癌死亡率位居妇科恶性肿瘤之首, 手术治疗辅以术后化疗仍是卵巢癌治疗的主要手段<sup>[13]</sup>。但是, 目前卵巢癌早期诊断率低, 约 70% 的患者确诊时已是晚期<sup>[14]</sup>, 这些晚期卵巢癌患者中仅有少数患者适合肿瘤细胞减灭术, 化疗是这些患者较好的治疗手段。卵巢癌化疗大多采用以铂类为基础的联合化疗。近年来研究发现, 不少患者对铂类为基础的联合化疗耐药, 使其 5 年生存期降低, 因此卵巢癌患者铂类耐药逐渐引起人们的关注。有学者对卵巢癌患者铂类耐药机制进行了研究, 发现这可能与一些基因多态性有关, 比如 ERCC1。

化疗药物造成的 DNA 损伤可通过核苷酸切除修复途径修复, 而 ERCC1 是该途径的关键因子, ERCC1 不同基因型的蛋白表达量不同, 这可能影响核苷酸切除修复途径的修复能力, 而该能力与癌细胞对化疗药物的敏感性密切相关。已有循证医学的证据表明, ERCC1 118C/T 基因多态性对采取以铂类为基础化疗治疗非小细胞肺癌患者的敏感性有影响, 在非小细胞肺癌患者中 ERCC1 118C/T 位点野生型(CC 型)化疗敏感性优于变异型基因(CT 型+TT 型)<sup>[15]</sup>。

本研究系统查阅了 ERCC1 118C/T 基因多态性对采取以铂类为基础化疗的卵巢癌患者化疗敏感性及预后影响的文献, 并对其化疗敏感性和临床结局(PFS, OS)进行系统评价, 最终纳入 8 篇(项)符合要求的研究, 合计 1 401 例患者。Meta 分析结果提示, ERCC1 118C/T 位点变异型(CT 型和 TT 型)卵巢癌患者对以铂类为基础的联合化疗的敏感性与野生型(CC 型)相当; ERCC1 118C/T 位点变异型(CT 型和 TT 型)对以铂类为基础进行联合化疗的卵巢癌患者的 PFS、OS 与野生型(CC 型)相似

众所周知, 系统评价可以提高检验效能, 定量合成多个研究结果, 但本系统评价仍存在一些可能影响结果的局限性: (1)本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, 这可能影响 Meta 分析结果; (2)纳入研究化疗方案存在的差异可能影响 Meta 分析结果; (3)本系统评价没

有考虑到肿瘤临床分期对化疗敏感性和预后的影响, 这可能对系统评价的结果有一定的影响。

综上所述, ERCC1 118C/T 基因多态性对采取以铂类为基础进行联合化疗的卵巢癌患者化疗敏感性、PFS 和 OS 没有影响。因此, ERCC1 118C/T 基因型检测尚不能作为判断卵巢癌患者采取以铂类为基础的联合化疗的敏感性和预后的检测指标。但是, 由于本系统评价存在的局限性, 有必要进行更多大样本、前瞻性的临床研究, 进一步明确 ERCC1 基因多态性与采取以铂类为基础的联合化疗的卵巢癌患者化疗敏感性和预后之间的关系。

#### 参考文献

- [1] 张爱臣, 佟玲玲. 卵巢癌的诊治进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2013, 5(1): 5.
- [2] 周颌, 傅建民. ERCC1 基因变异与铂类耐药的研究进展[J]. 广西医学, 2009, 31(7): 1 013.
- [3] 齐冰丽, 李琰, 王娜, 等. ERCC1 基因多态性与卵巢上皮性癌患者铂类药物化疗敏感性及其预后的关系[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(11): 847.
- [4] Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, *et al.* Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis[J]. *Trials*, 2007, 8: 16.
- [5] 吕雅丽, 李俊枝, 米明仁, 等. CBS 基因多态性与中国人缺血性脑卒中关系的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(6): 674.
- [6] Krivak TC, Darcy KM, Tian C, *et al.* Single nucleotide polymorphisms in ERCC1 are associated with disease progression, and survival in patients with advanced stage ovarian and primary peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(1): 121.
- [7] Steffensen KD, Waldström M, Jeppesen U, *et al.* Prediction of response to chemotherapy by ERCC1 immunohistochemistry and ERCC1 polymorphism in ovarian cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(4): 702.
- [8] Krivak TC, Darcy KM, Tian C, *et al.* Relationship between ERCC1 polymorphisms, disease progression, and survival in the Gynecologic Oncology Group Phase III Trial of intraperitoneal versus intravenous cisplatin and paclitaxel for stage III epithelial ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3 598.
- [9] Kang S, Ju W, Kim JW, *et al.* Association between excision repair cross-complementation group 1 polymorphism and clinical outcome of platinum-based chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer[J]. *Exp Mol Med*, 2006, 38(3): 320.
- [10] Steffensen KD, Waldström M, Jakobsen A. DNA-repair ERCC1 gene polymorphisms in epithelial ovarian cancer and relation to platinum resistance and survival[J]. *J Can Ther*, 2011, 2: 140.
- [11] 杨淑英. ERCC1 基因多态性对上皮性卵巢癌患者铂类化疗应答和预后的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.
- [12] Bösmüller H, Haitchi-Petnehazy S, Webersinke G, *et al.*

# 基因多态性与癫痫患者卡马西平耐药相关性的Meta分析

王萍<sup>1,2\*</sup>,周伯庭<sup>1,2</sup>,朱樱<sup>1,2</sup>,尹桃<sup>1,2#</sup>(1.中南大学湘雅医院药剂部,长沙 410008;2.中南大学药学院,长沙 410013)

中图分类号 R971<sup>+</sup>.6; R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)48-4584-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.48.25

**摘要** 目的:探讨基因多态性与癫痫患者卡马西平耐药的关系,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EM-Base、Web of knowledge数据库、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库、维普中文科技期刊数据库,收集基因多态性与癫痫患者卡马西平耐药的遗传关联研究,采用Rev Man 5.2.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入8项研究,合计1 159例患者,包括6个基因的10个多态,对其中3个多态进行综合分析评价。Meta分析结果显示,基因ABCB1 C3435T与卡马西平耐药有相关性[OR=1.65,95%CI(1.17,2.33), $P=0.004$ ],基因ABCB1 G2677T/A、SCN1A IVS5-91G>A与卡马西平耐药无相关性[OR=0.39,95%CI(0.08,1.91), $P=0.25$ ;OR=0.79,95%CI(0.51,1.22), $P=0.29$ ]。结论:基因ABCB1 C3435T与卡马西平耐药是相关的,G等位基因是卡马西平耐药的危险因素。由于纳入研究样本量较小,质量一般,该结论尚需大样本、高质量的遗传关联研究进一步验证。

**关键词** 卡马西平;基因多态性;癫痫;耐药;Meta分析

**Relationship of Genetic Polymorphism with Carbamazepine Resistance in Epileptic Patients: A Meta-analysis**  
WANG Ping<sup>1,2</sup>,ZHOU Bo-ting<sup>1,2</sup>,ZHU Ying<sup>1,2</sup>,YIN Tao<sup>1,2</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2.School of Pharmacy, Central South University, Changsha 410013, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the relationship of genetic polymorphisms with carbamazepine resistance in epileptic patients, and to provide systematic evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBase, Web of knowledge database, CNKI, CBM, Wangfang data base, VIP, genetic association studies about the relationship of genetic polymorphisms with carbamazepine resistance in epileptic patients were collected, and Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2.3 statistical software. RESULTS: 8 studies were included, involving 1 159 patients and 10 polymorphisms of 6 genes, 3 polymorphisms of which were analyzed and evaluated comprehensively. Meta-analysis showed that ABCB1 C3435T was associated with carbamazepine resistance [OR=1.65, 95% CI(1.17, 2.33),  $P=0.004$ ]; ABCB1 G2677T/A and SCN1A IVS5-91G>A were not associated with carbamazepine resistance [OR=0.39, 95% CI(0.08, 1.91),  $P=0.25$ ; OR=0.79, 95% CI(0.51, 1.22),  $P=0.29$ ]. CONCLUSIONS: ABCB1 C3435T is associated with carbamazepine resistance, and G allele may be a risk factor for carbamazepine resistance. In view of small scale and low quality of the included research, these conclusions need to be supported by larger and high quality genetic association analysis.

**KEYWORDS** Carbamazepine; Genetic polymorphisms; Epilepsy; Drug-resistant; Meta-analysis

癫痫是一种常见的神经系统疾病,是大脑神经元过度放电引起的神经系统功能失常的脑部疾病。目前,癫痫的治疗主要是控制发作,而控制发作的有效手段是药物,临床上常见的抗癫痫药能有效控制70%~80%患者的发作,但是仍有20%~30%的患者疗效不佳或无疗效<sup>[1-2]</sup>,所以耐药是抗癫痫药物使用中存在的重要问题。

卡马西平是一线的抗癫痫药物,主要用于治疗癫痫单纯性、复杂性部分发作,以及全身性强直-阵挛、强直阵挛发作。

由于具有良好的抗癫痫作用,卡马西平在临床上应用广泛,但也不可忽视其在应用过程中出现的问题,如耐药、严重不良反应(Steven-Johnson综合征)等<sup>[3-4]</sup>。关于卡马西平不良反应的基因多态性研究,结论基本一致。例如,中国人等亚裔人群服用卡马西平引起的严重皮肤反应与HLA-B\*1502有关<sup>[5-7]</sup>,而高加索人群无此相关性<sup>[8]</sup>。而卡马西平耐药性的问题尚存一定争议,有的研究表明ABCB1基因多态性会影响P糖蛋白(P-gp)的表达和活性<sup>[9]</sup>,与卡马西平耐药有关<sup>[9-10]</sup>,但也有人得

Intratatumoral lymphocyte density in serous ovarian carcinoma is superior to ERCC1 expression for predicting response to platinum-based therapy[J]. *Virchows Arch*, 2011, 459(2):183.

\* 药师,硕士。研究方向:临床药学及个体化用药。电话:0731-84327265。E-mail:wangliu200798@126.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:0731-84327453。E-mail:simon863@vip.sina.com

[13] 丰有吉,沈铿.妇产科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2010:340-353.

[14] 孙冬岩,吴绪峰.新辅助化疗在晚期上皮性卵巢癌治疗中的作用[J].药品评价,2012,9(9):27.

[15] 宋勇,吴颖,申萍.进展期非小细胞肺癌中ERCC1单核苷酸多态性与铂类化疗敏感性的Meta分析[J].循证医学,2009,9(2):98.

(收稿日期:2014-08-18 修回日期:2014-10-08)