

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2013.05.0278

• 论著 •

XPD751 基因多态性 与晚期非小细胞肺癌化疗敏感性及毒性的相关性探讨

张亚平¹, 薛宏波², 凌扬¹, 刘永萍¹, 盛桂凤¹(苏州大学附属常州肿瘤医院肿瘤内科¹、药剂科², 江苏 常州 213001)

【摘要】目的 探讨人类着色性干皮病D组基因(XPD)与接受含铂方案化疗的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的近期疗效及毒副反应的关系。**方法** 经病理确诊的晚期非小细胞肺癌患者62例,接受含铂方案化疗至少2周期后评价疗效,采用TaqMan探针实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)法和直接测序法对患者外周血XPD第751位密码子进行多态性分析,分析各基因型与晚期非小细胞肺癌患者近期疗效及毒副反应的相关性。**结果** XPD751基因多态性与NSCLC患者对铂类药物化疗的有效率无关($P>0.05$, 95% CI=0.292~4.359 4, OR=1.1290)。携带XPD751 Lys/Gln基因型患者其消化道反应较携带Lys/Lys基因型患者明显($P<0.05$)。而在血液学方面的差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** XPD751基因多态性与NSCLC患者对铂类药物化疗的敏感性无关,而对预测其毒副反应有一定价值。

【关键词】 非小细胞肺癌; XPD; 化疗毒副反应**【中图分类号】** R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2013)05—0648—03

Correlation between the polymorphisms in XPD751 gene and sensitivity and toxicity of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. ZHANG Ya-ping¹, XUE Hong-bo², LING Yang¹, LIU Yong-ping¹, SHENG Gui-feng¹. Department of Oncology¹, Department of Pharmacy², Changzhou Tumor Hospital Affiliated to Soochow University, Changzhou 213001, Jiangsu, CHINA

【Abstract】 Objective To study the relationship between the polymorphisms in XPD751 gene and sensitivity and toxicity of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 62 patients with advanced NSCLC were routinely treated by cisplatin or carboplatin-based chemotherapy. The clinical response was evaluated after at least 2 cycles. Single nuclear polymorphisms (SNPs) in XPD Lys751Gln were assessed with 5' nucleic acid allelic discrimination assay (TaqMan) by real-time polymerase chain reaction and direct sequencing. The genotypes were tested for the association with clinical response and toxic reactions of platin-based chemotherapy in advanced NSCLC. **Results** The response rate of chemotherapy showed no significant correlation in NSCLC patients with the polymorphisms in XPD751 gene ($P>0.05$, 95% CI=0.292~4.359 4, OR=1.1290). There was statistically significant difference between patients with XPD751Lys/Gln genotype and those with Lys/Lys genotype in grade 3 or 4 gastro-intestinal toxicity ($P>0.05$), but with no significant difference in grade 3 or 4 hematologic toxicity ($P<0.05$). **Conclusion** Polymorphisms in XPD751 gene may have no significant impact on the sensitivity of chemotherapy in NSCLC patients, but it provides evidence on severe toxicity.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; XPD; Toxic reactions of chemotherapy

肺癌中 80% 左右为非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1], 在其治疗中, 铂类药物起着举足轻重的作用。它通过与肿瘤细胞 DNA 形成链间及链内交联而导致 DNA 损伤, 引起细胞凋亡而发挥抗肿瘤作用。人类着色性干皮病 D 组基因(Xeroderma pigmentosum group D, XPD)参与核苷酸切除修复和基因转录, 在 DNA 损伤修复中起着重要作用。其多态性可以导致活性改变, 从而与铂类敏感性相关。本实验旨在研究 NSCLC 患者中 XPD751 与含铂类药物为主的化疗方案之间的关系, 现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2006 年 10 月至 2010 年 4 月在我院肿瘤内科接受化疗的 62 例晚期非小细胞肺癌患者, 病例均经病理学检查确诊, CT 扫描证实具有可测量的实体病灶存在。所有患者均为汉族人, 年龄 37~72 岁, 中位年龄 58 岁; 男性 38 例, 女性 24 例; 病理类型: 腺癌 39 例, 鳞癌 13 例, 腺鳞癌 5 例, 支气管肺泡细胞癌 2 例, 神经内分泌癌 2 例及未分类非小细胞肺癌 1 例。血常规、肝肾功能在治疗前均在正常范围内, 心电图正常。预计生存期 >3 个月以上。所有患者均在

基金项目:江苏省卫生厅资助项目(编号:P200935);常州市卫生局重大项目(编号:ZD200913);常州市科技计划项目(编号:CS20109013)

通讯作者:刘永萍。E-mail:liuyp026@yahoo.com.cn

化疗前抽取静脉血2 ml,分离淋巴细胞基因组DNA供基因分析用。所有患者均知情并签署知情同意书。

1.2 化疗方案及疗效评价 所有患者均接受以顺铂为主的方案化疗,采用NP方案化疗的24例,TP方案化疗的26例,GP方案的化疗的8例,AP方案化疗的4例。具体用法:NP方案:长春瑞滨25 mg/m²,d1、d8;顺铂25 mg/m²,d1~3。TP方案:紫杉醇175 mg/m²,分d1、d8、d15,顺铂25 mg/m²,d2、d9、d16。GP方案:吉西他滨1 250 mg/m² d1、d8;顺铂25 mg/m² d1~3;培美曲塞:500 mg/m² d1+DDP 25 mg/m² d1~3。所有药物均静脉滴注。

1.3 基因型分析 所有患者抗凝外周血用QIAamp® DNA blood Mini kit (Qiagen, Hilden, Germany) 提取基因组DNA。PCR扩增及探针由上海基康公司合成。PCR反应体系为12 μl,含Taqman Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) 6 μl,引物、探针浓度分别为900 nmol/L和300 nmol/L,50 ng的基因组DNA。在iCycler (Bio-Rad)荧光定量PCR仪上反应:50°C 2 min, 95°C 10 min;继而95°C 30 s, 60°C 1 min. 进行45个循环,仪器自动收集荧光信号,软件分析给出SNP分型结果。同时所有标本送交上海基康公司直接测序。

1.4 评价标准 所有患者必需进行至少2个疗程以上治疗方可按RECIST 1.0标准进行疗效评定,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。毒副反应按WHO抗癌药物毒性分度标准分为0~IV度。

1.5 统计学方法 采用SPSS13.0软件进行双尾卡方检验,当出现期望值<5时用Fisher精确概率法进行计算, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 疗效 62例患者均完成2个周期化疗,获得PR 24例,SD 16例,PD22例,总有效率为38.7%。其中51例(82.3%)携带XPD751 Lys/Lys基因型,11例(17.7%)携带Lys/Gln基因型,未发现携带Gln/Gln基因型。在XPD751 Lys/Lys和Lys/Gln携带者中,化疗有效(CR+PR)率分别为39.2%、36.4%,差异无统计学意义($P=0.860 >0.05$, 95% CI=0.292~4.359 4, OR = 1.129 0),见表1。

表1 XPD751基因型与晚期NSCLC化疗近期疗效的关系[例(%)]

基因型	例数	有效(CR+PR)	无效(SD+PD)	P值
Lys/Lys	51	20 (39.2)	31 (60.8)	0.860>0.05
Lys/Gln	11	4 (36.4)	7 (63.6)	

2.2 XPD751与化疗毒副反应的关系 化疗前后不同XPD751基因型患者毒副反应的比较结果显示:Ⅲ~Ⅳ度血液学毒性与患者携带的基因型无相关

性($P>0.05$)。携带XPD751 Lys/Gln患者Ⅲ~Ⅳ度消化道反应较携带Lys/Lys患者明显,差异有统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 XPD751基因型与化疗后毒副反应的关系(例)

毒副反应	Lys/Lys	Lys/Gln	P值
骨髓抑制	0~Ⅱ度	42	7
	Ⅲ~Ⅳ度	9	4
恶心呕吐	0~Ⅱ度	49	7
	Ⅲ~Ⅳ度	3	3

2 讨 论

晚期NSCLC的治疗目前仍以铂类联合第3代抗肿瘤药物为主,铂类药物以顺铂最为常用。顺铂通过用细胞DNA形成顺铂-DNA加合物,影响DNA的复制与转录,从而导致DNA损伤。机体主要通过碱基切除修复(BER)、核酸切除修复(NER)、错配修复(MMR)和重组修复(RR)等方式来修复损伤的DNA。有研究证明DNA修复基因的修复能力与肺癌的发病及耐药相关^[2]。对于正常人群,DNA修复基因可以降低肺癌的发病风险,而对于肺癌患者,DNA修复基因可以导致化疗药物的耐药,而使化疗疗效降低。XPD为其中一个重要基因。XPD位于染色体19q13.2~13.3,在核苷酸修复系统中作为进化保守的DNA解旋酶,发挥5'→3'解旋酶活性,参与核苷酸切除修复和基因转录,在DNA损伤修复中起着重要作用。

XPD的多态性可以改变DNA修复能力,与铂类药物的敏感性密切相关^[3]。一组对135例IV期的非小细胞肺癌患者接受铂类药物治疗并分析其SNP的研究中发现,XPD第751密码子的变异与疾病进展时间、化疗效果之间存在相关性($P=0.03$)^[4]。而袁芃^[5]研究未发现XPD Lys751Gln多态与化疗敏感性有相关性。我们对62例患者的XPD751的基因型进行分析,发现Gln/Gln基因型缺如,这与刘永萍^[6]的研究相同。在携带XPD751 Lys/Lys和Lys/Gln基因型中,化疗有效率(CR+PR)分别为39.2%、36.4%,差异无统计学意义($P>0.05$)。

机体对DNA损伤修复能力的降低,可能使人体正常组织对铂类药物的损伤修复能力也降低,从而化疗毒性可能会增加^[7]。有研究显示在白细胞下降大于Ⅱ度的骨髓毒性发生率在XPD751不同基因型中有显著差异^[8],而有的研究^[9]显示:XPD156多态性与Ⅲ~Ⅳ度血液学毒性相关,而与Ⅲ~Ⅳ度胃肠道毒性无关。丁忠海^[10]研究发现携带XPD751 Lys/Lys的患者中Ⅲ~Ⅳ度恶心呕吐及脱发较携带Lys/Gln+Gln/Gln患者明显($P>0.05$),而血液学毒性方面差异无统计学意义。本文主要观察了XPD Lys751Gln与含铂药物

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2013.05.0279

·论著·

灯盏花素与激素联合环磷酰胺治疗活动性狼疮性肾炎的疗效观察

周小强,赵小玲,黄联继,郭树清,陈岗梅

(广东韶关学院医学院内儿科教研室,广东 韶关 512026)

【摘要】目的 观察灯盏花素联合激素和环磷酰胺(CTX)治疗活动性狼疮性肾炎(LN)的临床疗效。**方法** 将66例LN患者按随机原则分为两组各33例,对照组予常规激素及CTX治疗,治疗组在常规治疗基础上加灯盏花素治疗。所有患者随访6个月,观察并比较两组LN患者临床疗效及服药后毒副作用等指标。**结果** 治疗6个月后,治疗组总的治疗有效率明显高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组患者尿蛋白及尿RBC下降程度、抗核抗体转阴率及C₃恢复正常率显著优于对照组($P<0.05$),与对照组比较其差异均具有统计学意义($P<0.05$);治疗过程中,治疗组患者毒副作用的发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论** 灯盏花素联合激素和环磷酰胺治疗活动性狼疮性肾炎不仅能提高疗效,还能显著降低西药的毒副作用。

【关键词】 灯盏花素;糖皮质激素;环磷酰胺;活动性狼疮性肾炎**【中图分类号】** R593.24² **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2013)05—0650—03

Curative effect of breviscapine combined with glucocorticoid and cyclophosphamide in the treatment of active lupus nephritis. ZHOU Xiao-qiang, ZHAO Xiao-ling, HUANG Lian-ji, GUO Shu-qing, CHEN Gang-mei. Department of Internal Paediatric Medicine, School of Medicine, Shaoguan University, Shaoguan 512026, Guangdong, CHINA

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy of breviscapine combined with prednisone and cyclophosphamide (CTX) in treatment of active lupus nephritis (LN). **Methods** Sixty-six patients of LN were randomly divided into two groups, with 33 patients in each group. Patients in the control group were given conventional therapy of prednisone and cyclophosphamide (CTX), while those in the study group were given breviscapine combined with prednisone and cyclophosphamide. The clinical efficacy and side effects were compared between the two

通讯作者:周小强。E-mail:392397774@qq.com

化疗后的消化道反应及骨髓抑制情况,发现携带不同XPDLys751Gln基因的患者Ⅲ~Ⅳ度血液学毒性差异无统计学意义($P>0.05$),而携带XPD 751 Lys/Gln患者Ⅲ~Ⅳ度消化道反应较携带Lys/Lys患者明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。这与前面的研究结果有差异,其原因可能与样本量较少,只能做到检测某一些特定人群有关。

目前的研究仅局限于机体的某个基因对化疗药物的影响,但在治疗过程中,患者对药物的反应性与很多因素相关,如对联合药物的敏感性、耐药性等,这给临床实际应用中带来诸多变数。为了让患者更获益,我们还需要进一步扩大样本量,不断探索和研究。

参考文献

- [1] 陆少锋.周剂量多西他赛联合顺铂治疗非小细胞肺癌的安全性观察[J].海南医学,2009,20(9): 202-203.
- [2] Kirschner K, Melton DW. Multiple roles of the ERCC1-XPF endonuclease in DNA repair and resistance to anticancer drugs [J]. Anti-cancer Res,2010, 30 (9): 3223-3232.
- [3] Rosell R, Taron M, Ariza A, et al. Molecular predictors of response to chemotherapy in lung cancer [J]. Semin Oncol, 2004, 31(1): 20-27.
- [4] Sarries C, Alberola V, Mendez V, et al. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in DNA repair genes predict survival in gemcitabine (gem)/cisplatin (cis)-treated non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (P) [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2003, 22: 859.
- [5] 袁 芮.核苷酸切除修复系统基因遗传多态与晚期非小细胞肺癌患者铂类药物敏感性关系[J].癌症,2005, 24(12): 1510-1513.
- [6] 刘永萍.铂类化疗药物相关基因多态性对含奥沙利铂方案辅助化疗胃癌患者疗效的影响[J].中华医学杂志,2011, 91(4): 256-259.
- [7] Suk R, Gurubhagavatula S, Park S, et al. Polymorphisms in ERCC1 and Grade 3 or 4 toxicity in non-small cell lung cancer patients [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(4): 1543-1538.
- [8] Isla D, Sarries C, Rosell R, et al. Single nucleotide polymorphisms and outcome in docetaxel-cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer [J]. Ann Oncol, 2004, 15: 1194-1203.
- [9] Wu WT, Zhang W, Qiao R, et al. Association of XPD polymorphisms with severe toxicity in non-small cell lung cancer patients in a Chinese population [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15: 3889-3895.
- [10] 丁忠海. DNA 修复基因XPDLys751基因多态性与肺癌化疗敏感性关系的研究[J].中华肿瘤防治杂志,2008, 15(7): 522-525.

(收稿日期:2012-10-28)