

ABCB1 基因多态性与紫杉醇类药物致乳腺癌患者骨髓抑制的相关性研究^Δ

张恕芳^{1*}, 耿晓宁¹, 邵晓鹏¹, 张林², 刘伦^{1#}, 刘富奎^{3#} (1. 青岛大学附属泰安市中心医院药学部, 山东泰安 271000; 2. 青岛大学附属泰安市中心医院乳腺疾病科, 山东泰安 271000; 3. 青岛大学附属泰安市中心医院科研科, 山东泰安 271000)



中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)07-0827-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.07.014

摘要 目的:探讨 ABCB1 基因多态性与紫杉醇类药物致乳腺癌患者骨髓抑制的相关性。方法:回顾性分析 2019 年 10 月至 2022 年 12 月该院收治的 160 例乳腺癌患者的病例资料。患者采用以紫杉醇类药物为基础的治疗方案。采用单因素和 Logistic 回归分析 ABCB1 基因型等影响因素与患者应用紫杉醇类药物发生骨髓抑制的相关性。采用基因型分层分析其相关性。采用 SHEsis 在线软件分析 ABCB1 基因型的连锁不平衡效应。结果:体重指数、ABCB1 G2677T 基因型和分子亚型对骨髓抑制有影响 ($P < 0.05$)。与应用注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的患者相比,应用注射用紫杉醇脂质体的患者致中重度骨髓抑制 ($P = 0.03$)、中重度白细胞减少 ($P = 0.01$) 和中重度中性粒细胞减少 ($P < 0.05$) 的发生率较低;ABCB1 2677TT 基因型患者应用多西他赛注射液致骨髓抑制的发生率高于 GT 和 GG 基因型者 ($P < 0.05$), 差异均有统计学意义。ABCB1 基因位点之间存在连锁不平衡, 但 ABCB1 单倍型与患者发生骨髓抑制不良反应之间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论:对于乳腺癌患者, 临床上评估紫杉醇类药物不良反应时, 除考虑体重指数、分子亚型和紫杉醇类药物的类型外, 还需要综合考虑患者的基因型及基因-基因交互作用。

关键词 乳腺癌; 紫杉醇; 多西他赛; 不良反应; 基因型

Correlation of ABCB1 Gene Polymorphism and Myelosuppression with Taxanes Application in Breast Cancer Patients^Δ

ZHANG Shufang¹, GENG Xiaoning¹, TAI Xiaopeng¹, ZHANG Lin², LIU Lun¹, LIU Fulei³ (1. Dept. of Pharmacy, Affiliated Taian Central Hospital of Qingdao University, Shandong Taian 271000, China; 2. Dept. of Breast Diseases, Affiliated Taian Central Hospital of Qingdao University, Shandong Taian 271000, China; 3. Dept. of Scientific Research, Affiliated Taian Central Hospital of Qingdao University, Shandong Taian 271000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the correlation of ABCB1 gene polymorphism and myelosuppression with taxanes application in breast cancer patients. **METHODS:** From Oct. 2019 to Dec. 2022, a total of 160 patients diagnosed with breast cancer in Affiliated Taian Central Hospital of Qingdao University were retrospectively analyzed. All patients were treated with a taxanes drug-based regimen. Univariate and Logistic regression were used to analyze the correlation with myelosuppression such as ABCB1 genotype. The correlation was analyzed by using gene stratification. Linkage disequilibrium effect of ABCB1 genotype was analyzed by SHEsis online software. **RESULTS:** Body mass index, ABCB1 G2677T genotype and molecular subtype had an effect on myelosuppression with significant difference ($P < 0.05$). Compared with patients receiving taxanes for injection (albumin-bound), the incidences of moderate-to-severe myelosuppression ($P = 0.03$), moderate-to-severe leukopenia ($P = 0.01$) and moderate-to-severe neutrophilia ($P < 0.05$) were lower in liposomes of taxanes for injection; the incidence of myelosuppression in patients with ABCB1 2677TT genotype was higher than those with GT and GG genotypes ($P < 0.05$), with statistically significant differences. There was linkage disequilibrium in ABCB1 loci, yet the difference between ABCB1 haplotypes

Δ 基金项目: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项目 (No. YXH2020ZX060); 泰安市科技创新发展计划项目 (No. 2021NS340)

* 药师。研究方向:临床药学。E-mail: zsf202312@163.com

通信作者 1: 副主任药师。研究方向:药事管理与临床药学。E-mail: tazxyliu8381@163.com

通信作者 2: 副主任药师。研究方向:肿瘤精准治疗。E-mail: liu_fulei@126.com

and the occurrence of myelosuppressive in patients was not statistically significant ($P>0.05$). CONCLUSIONS: In patients with breast cancer, clinical assessment of adverse drug reactions of taxanes requires a comprehensive consideration of the patients' genotype and gene-gene interactions, in addition to body mass index, molecular subtype, and type of taxanes.

KEYWORDS Breast cancer; Taxanes; Docetaxel; Adverse drug reactions; Genotype

乳腺癌是女性中常见的恶性肿瘤,据《全球和中国的癌症负担概况》统计,2020 年我国乳腺癌新发病例约占全球病例的 18%^[1-2]。乳腺癌患者常使用以紫杉醇类药物为基础的治疗方案。患者使用该药时发生不良反应存在个体间差异^[3-5]。与年龄、紫杉醇类药物类型、体表面积和体重指数等外部环境因素有关^[6-8]。同时,遗传因素也是造成个体间差异的原因。三磷酸腺苷结合盒蛋白 1(ABCBI)编码紫杉醇类药物代谢酶,直接影响紫杉醇类药物的代谢,进而可能影响紫杉醇类药物所致不良反应^[3,9-10]。骨髓抑制是紫杉醇类药物常见的不良反应,这些不良反应可能导致紫杉醇类药物剂量减少及产生较差的疾病结局。乳腺癌患者的遗传因素对紫杉醇类药物致骨髓抑制的结论尚不一致^[10-12];ABCBI C3435T 基因型对紫杉醇类药物致中性粒细胞减少有影响^[11-12];ABCBI G2677T 基因型与骨髓抑制不良反应无相关性^[10,12]。故需探讨 ABCBI C3435T(rs1045642)和 ABCBI G2677T(rs2032582)基因型、环境因素对乳腺癌患者应用紫杉醇类药物发生骨髓抑制的相关性,为尽可能降低不良反应发生率提供更有力的数据支持。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2019 年 10 月至 2022 年 12 月我院收治的乳腺癌患者。纳入标准:确诊为乳腺癌;采用以紫杉醇类药物为基础的治疗方案;应用该药前血常规在正常范围内(血细胞计数 $\geq 4.0\times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $\geq 2.0\times 10^9/L$,血小板计数 $\geq 100.0\times 10^9/L$,血红蛋白 $\geq 110\text{ g/L}$)。排除标准:1 个月内曾参加过其他药物的临床研究者;1 个月内行其他肿瘤治疗者;病历信息不完整者;未行 ABCBI 基因检测者。本研究通过医院伦理委员会审批[批准文号:(2023)伦审第(15)号]。

1.2 方法

通过回顾我院的医院信息系统(HIS),整理记录乳腺癌患者的基本信息和用药方案。用药剂量:注射用紫杉醇脂质体剂量为 135~175 mg/m²,每 3 周 1 次;注射用紫杉醇(白蛋白结合型)剂量为 260 mg/m²,每 3 周 1 次;多西他赛注射液剂量为 75 mg/m²,每 3 周 1 次。患者在下一个周期前或用药后进行血常规检测,并记录不良反应发生情况,根据常见不良反应术语评定标准 5.0 版进行不良反应评价,将严重程度分为两组(0—Ⅰ度和Ⅱ—Ⅳ度)进行分析,其中Ⅱ—Ⅳ度为中重度不良反应。基因检测采用荧光原位杂交方法测定。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验分析基因型等影响因素与骨髓抑制不良反应的相关性,将 $P<0.10$ 的影响因素纳入到 Logistic 回归模型,

回归模型中以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。采用基因分层分析其相关性。采用 χ^2 检验对 ABCBI 基因型进行哈迪温伯格平衡。采用 SHEsis 在线软件(<http://analysis.bio-x.cn/>)分析 ABCBI 基因型的连锁不平衡效应^[13-14]。

2 结果

2.1 ABCBI 基因型检测结果

本研究纳入了 160 例乳腺癌患者,包括采用术后辅助治疗患者 118 例和新辅助化疗治疗患者 42 例。患者的 ABCBI 基因型均符合哈迪温伯格平衡($P>0.05$),表明群体基因遗传平衡,见表 1。

表 1 ABCBI 基因多态性检测结果

基因型	病例数	频率/%
ABCBI G2677T		
GG	40	25.00
GT	73	45.62
TT	47	29.38
χ^2/P	1.18/0.28	
ABCBI C3435T		
CC	19	11.88
CT	79	49.38
TT	62	38.75
χ^2/P	0.66/0.42	

2.2 骨髓抑制的发生情况及影响因素分析

患者的绝经年限、体重指数、ABCBI G2677T 基因型和分子亚型对骨髓抑制有影响($P<0.05$),见表 2。Logistic 回归分析结果显示,仅有体重指数、ABCBI G2677T 基因型和分子亚型对骨髓抑制有影响($P<0.05$),而在绝经年限方面的差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 骨髓抑制的具体表现及影响因素分析

乳腺癌合并糖尿病患者血小板减少的发生率高于未合并糖尿病者($P<0.01$);患者的年龄、绝经状态、绝经年限和肝肾损伤影响白细胞减少($P<0.05$);HER2-阳性型患者血红蛋白减少的发生率高于其余 3 种分子亚型($P<0.01$);患者的年龄、绝经年限、体重指数和 ABCBI G2677T 基因型对中性粒细胞减少有影响($P<0.05$),上述差异均有统计学意义,见表 2。

Logistic 回归结果显示,绝经年限(<5 年 *vs.* ≥ 5 年)是白细胞减少的影响因素($OR=0.23,95\%CI=0.07\sim 0.80,P=0.02$)。相比三阴性乳腺癌,HER-2 阳性型乳腺癌患者更容易发生血红蛋白减少($OR=5.04,95\%CI=1.75\sim 14.51,P<0.01$),而 Luminal A 和 Luminal B 分子亚型患者在血红蛋白减少方面的差异无统计学意义(Luminal A *vs.* 三阴性: $OR=0.79,95\%CI=0.19\sim 3.30,P=0.75$;Luminal B *vs.* 三阴性: $OR=2.87,95\%CI=1.01\sim 8.12,P=0.05$)。

表 2 乳腺癌患者应用紫杉醇类药物发生骨髓抑制不良反应的影响因素分析结果

临床特征	病例数	骨髓抑制 (是/否)	χ^2/P	血小板减少 (是/否)	χ^2/P	白细胞减少 (是/否)	χ^2/P	血红蛋白减少 (是/否)	χ^2/P	中性粒细胞减少 (是/否)	χ^2/P
年龄/岁			0.17/0.40		0.63/0.43		7.93/0.01		0.12/0.72		8.88/<0.01
<60	133	108/25		3/130		69/64		64/69		55/78	
≥60	27	20/7		2/25		6/21		14/13		3/24	
绝经状态			2.51/0.11		0.00/1.00		8.45/<0.01		0.03/0.86		1.10/0.29
已绝经	75	56/19		2/73		26/49		36/39		24/51	
未绝经	85	72/13		3/82		49/36		42/43		34/51	
绝经年限/年			7.76/0.01		0.00/1.00		17.52/<0.01		0.01/0.91		9.66/<0.01
<5	108	93/15		3/105		63/45		53/55		48/60	
≥5	52	35/17		2/50		12/40		25/27		10/42	
体重指数/(kg/m ²)			4.68/0.03		1.68/0.20		2.18/0.14		0.56/0.45		6.61/0.01
<24	67	59/8		4/63		36/31		35/32		32/35	
≥24	93	69/24		1/92		39/54		43/50		26/67	
体表面积/m ²			0.92/0.34		0.00/1.00		0.04/0.85		2.93/0.09		0.33/0.57
<1.73	67	56/11		2/65		32/35		38/29		26/41	
≥1.73	93	72/21		3/90		43/50		40/53		32/61	
ABCB1 C2677T			12.11/<0.01		0.52/0.86		1.82/0.40		2.60/0.27		6.48/0.04
GG	40	34/6		1/39		21/19		20/20		13/27	
GT	73	50/23		2/71		30/43		31/42		21/52	
TT	47	44/3		2/45		24/23		27/20		24/23	
ABCB1 C3435T			5.07/0.08		0.36/1.00		2.87/0.24		2.11/0.35		4.96/0.08
CC	19	14/5		0/19		9/10		7/12		5/14	
CT	79	59/20		3/76		32/47		37/42		24/55	
TT	62	55/7		2/60		34/28		34/28		29/33	
高血压			0.04/0.84		0.00/1.00		0.35/0.55		0.40/0.53		3.58/0.06
是	32	26/6		1/31		13/19		14/18		7/25	
否	128	102/26		4/124		62/66		64/64		51/77	
糖尿病			0.50/0.48		8.43/<0.01		2.33/0.13		0.02/0.88		2.85/0.09
是	17	12/5		3/14		5/12		8/9		3/14	
否	143	116/27		2/141		70/73		70/73		55/88	
分子亚型			9.78/0.02		3.62/0.26		1.35/0.72		14.71/<0.01		0.77/0.86
Luminal A 型	19	11/8		1/18		7/12		4/15		6/13	
Luminal B 型	59	50/9		3/56		27/32		30/29		20/39	
HER-2 阳性型	56	49/7		0/56		27/29		36/20		21/35	
三阴性	26	18/8		1/25		14/12		8/18		11/15	
紫杉醇类药物类型			0.56/0.75		0.68/0.83		0.45/0.80		3.11/0.21		1.40/0.50
多西他赛注射液	91	71/20		4/87		43/48		42/49		32/59	
注射用紫杉醇脂质体	48	39/9		1/47		21/27		22/26		16/32	
注射用紫杉醇(白蛋白结合型)	21	18/3		0/21		11/10		14/7		10/11	
联合用药			1.42/0.49		1.70/0.42		3.40/0.18		4.87/0.09		1.17/0.56
铂类药物	38	32/6		2/36		16/22		24/14		15/23	
蒽环类药物	84	68/16		3/81		45/39		35/49		32/52	
其他药物	38	28/10		0/38		14/24		19/19		11/27	
超剂量使用			0.17/0.68		0.04/0.83		2.19/0.14		0.12/0.73		0.04/0.85
是	21	18/3		0/21		13/8		9/12		8/13	
否	139	110/29		5/134		62/77		69/70		50/89	
肝肾损伤			2.91/0.09		0.00/0.95		8.32/<0.01		0.02/0.90		2.14/0.14
是	50	36/14		1/49		15/35		24/26		14/36	
否	110	92/18		4/106		60/50		54/56		44/66	

2.4 骨髓抑制严重程度影响因素分析

不同紫杉醇类药物对患者发生骨髓抑制、白细胞减少和中性粒细胞减少的严重程度有影响($P<0.05$),见表3。在患者的年龄和绝经年限组间比较中,中性粒细胞减少的差异无统计学意义($P=0.09$)。绝经年限<5年的患者中重度白细胞减少的发生率高于绝经年限≥5年,差异有统计学意义($\chi^2=4.63$, $P=0.03$);在患者的年龄和 *ABCB1 C3435T* 基因型组间比较中,白细胞减少的差异无统计学意义($P=0.09$)。仅有 0—Ⅰ度血小板减少的患者,故未进行血小板减少的严重程度发生率分析。

Logistic 回归结果显示,相比注射用紫杉醇(白蛋白结合

型),患者应用注射用紫杉醇脂质体致中重度骨髓抑制($OR=0.27$,95% $CI=0.08\sim0.89$, $P=0.03$)、中重度白细胞减少($OR=0.05$,95% $CI=0.01\sim0.54$, $P=0.01$)和中重度中性粒细胞减少($OR=0.04$,95% $CI=0\sim0.33$, $P<0.05$)的发生率较低;*ABCB1 C3435T* 基因型对患者应用紫杉醇类药物致中重度白细胞减少无影响($P>0.05$)。

2.5 基于基因型分层比较不同紫杉醇类药物致骨髓抑制发生率的差异

ABCB1 2677TT 基因型者应用多西他赛注射液时,骨髓抑制发生率高于 *GT* 和 *GG* 基因型者,差异均有统计学意义($\chi^2=7.28$, $P<0.05$)。*ABCB1 2677TT* 基因型者应用注射用紫杉醇

表 3 乳腺癌患者应用紫杉醇类药物发生骨髓抑制严重程度的影响因素分析								
临床特征	0—I/II—IV度 骨髓抑制	χ^2/P	0—I/II—IV度 白细胞减少	χ^2/P	0—I/II—IV度 血红蛋白减少	χ^2/P	0—I/II—IV度 中性粒细胞减少	χ^2/P
年龄/岁		1.08/0.30		2.97/0.09		0.23/0.63		2.97/0.09
<60	90/43		107/26		116/17		107/26	
≥60	21/6		26/1		22/5		26/1	
绝经状态		0.11/0.74		1.26/0.26		0.10/0.75		0.08/0.78
已绝经	53/22		65/10		64/11		63/12	
未绝经	58/27		68/17		74/11		70/15	
绝经年限/年		1.15/0.28		4.63/0.03		0.82/0.37		2.89/0.09
<5	72/36		85/23		95/13		86/22	
≥5	39/13		48/4		43/9		47/5	
体重指数/(kg/m ²)		1.47/0.23		1.33/0.25		1.68/0.20		1.33/0.25
<24	43/24		53/14		55/12		53/14	
≥24	68/25		80/13		83/10		80/13	
体表面积/m ²		0.74/0.39		0.02/0.90		1.68/0.20		0.09/0.77
<1.73	44/23		56/11		55/12		55/12	
≥1.73	67/26		77/16		83/10		78/15	
<i>ABCB1</i> G2677T		2.02/0.37		3.43/0.18		3.36/0.19		0.28/0.87
GG	30/10		37/3		35/5		34/6	
GT	52/21		59/14		66/7		61/12	
TT	29/18		37/10		37/10		38/9	
<i>ABCB1</i> C3435T		0.25/0.88		5.05/0.09		1.93/0.37		0.65/0.73
CC	14/5		19/0		16/3		17/2	
CT	55/24		63/16		71/8		64/15	
TT	42/20		51/11		51/11		52/10	
高血压		0.12/0.73		1.60/0.21		0.00/0.95		1.60/0.21
是	23/9		29/3		27/5		29/3	
否	88/40		104/24		111/17		104/24	
糖尿病		3.19/0.07		0.88/0.35		0.00/1.00		0.88/0.35
是	15/2		16/1		15/2		16/1	
否	96/47		117/26		123/20		117/26	
分子亚型		1.01/0.80		1.62/0.67		7.30/0.05		2.99/0.39
Luminal A 型	13/6		14/5		19/0		14/5	
Luminal B 型	39/20		49/10		49/10		50/9	
HER-2 阳性型	39/17		48/8		45/11		49/7	
三阴型	20/6		22/4		25/1		20/6	
紫杉醇类药物类型		8.31/0.02		13.05/<0.01		1.09/0.61		14.43/<0.01
多西他赛注射液	57/34		69/22		76/15		72/19	
注射用紫杉醇脂质体	41/7		47/1		43/5		47/1	
注射用紫杉醇 (白蛋白结合型)	13/8		17/4		19/2		14/7	
联合用药		1.12/0.57		0.62/0.73		1.49/0.48		0.12/0.94
铂类药物	26/12		32/6		32/6		32/6	
蒽环类药物	61/23		71/13		75/9		69/15	
其他药物	24/14		30/8		31/7		32/6	
超剂量使用		1.70/0.19		1.50/0.22		0.17/0.68		0.00/1.00
是	12/9		15/6		17/4		17/4	
否	99/40		118/21		121/18		116/23	
肝肾损伤		0.01/0.91		2.45/0.12		2.40/0.12		2.45/0.12
是	35/15		45/5		40/10		45/5	
否	76/34		88/22		98/12		88/22	

脂质体时,中性粒细胞减少的发生率高于 *GT* 和 *GG* 基因型者,差异均有统计学意义($\chi^2=7.46,P=0.02$)。*ABCB1* C3435T 基因型与患者发生骨髓抑制及具体表现的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

2.6 基因-基因相互作用与患者发生骨髓抑制的关系

采用 SHEsis 在线软件分析 *ABCB1* C3435T(*rs1045642*) 和 *ABCB1* G2677T(*rs2032582*) 2 个位点的连锁不平衡效应,其中 D'和 r² 表示连锁不平衡的程度。结果显示,2 个位点处于连锁不平衡的状态(D'=0.906),相关程度为中等相关(r²=0.517),见图 1。当 *ABCB1* 单倍型频率>3%时,*ABCB1* C3435T(*rs1045642*) 和 *ABCB1* G2677T(*rs2032582*) 存在 3 个单倍型,

ABCB1 单倍型与乳腺癌患者发生骨髓抑制不良反应之间的差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

3 讨论

本研究回顾性分析了乳腺癌患者发生骨髓抑制不良反应的影响因素,重点分析骨髓抑制具体表现及其严重程度的影响因素,并分析患者基因和基因之间交互作用与骨髓抑制的相关性,结果显示,*ABCB1* G2677T 基因型对骨髓抑制和中性粒细胞减少有影响。而 Hertz 等^[10] 研究认为,*ABCB1* G2677T 基因型对骨髓抑制无影响,本研究与该结论相反,可能与研究的人群有关系。*ABCB1* 基因型者对骨髓抑制相关严重程度的影响的差异无统计学意义($P>0.05$),与 Tulsyan 等^[15] 的研究结果一

表 4 基于基因型分层比较紫杉醇类药物致骨髓抑制发生率的情况

基因型	骨髓抑制(是/否)			血小板减少(是/否)			白细胞减少(是/否)		
	A组	B组	C组	A组	B组	C组	A组	B组	C组
ABCB1 G2677T									
GG	16/3	9/2	9/1	1/18	0/11	0/10	10/9	4/7	7/3
GT	34/16	12/5	4/2	49/1	1/16	0/6	20/30	7/10	3/3
TT	21/1	18/2	5/0	2/20	0/20	0/5	13/9	10/10	1/4
χ^2/P	7.28/0.03 *	2.24/0.36	2.23/0.40	2.23/0.32	1.83/0.58	-	2.51/0.29	0.64/0.81	3.24/0.21
ABCB1 C3435T									
CC	6/3	3/1	5/1	0/9	0/4	0/6	2/7	3/1	4/2
CT	36/12	17/6	6/2	2/46	1/22	0/8	20/28	7/16	5/3
TT	29/5	19/2	7/0	2/32	0/21	0/7	21/13	11/10	2/5
χ^2/P	2.15/0.34	2.36/0.32	1.89/0.60	0.46/1.00	1.89/1.00	-	5.57/0.06	3.77/0.14	2.32/0.35
基因型	血红蛋白减少(是/否)			中性粒细胞减少(是/否)					
	A组	B组	C组	A组	B组	C组	A组	B组	C组
ABCB1 G2677T									
GG	8/11	6/5	6/4	6/13	1/10	6/4	1/10	4/7	6/4
GT	21/29	7/10	3/3	14/36	4/13	3/3	4/13	7/10	3/3
TT	13/9	9/11	5/0	12/10	11/9	1/4	11/9	10/10	1/4
χ^2/P	1.95/0.38	0.49/0.78	3.32/0.24	4.86/0.09	7.46/0.02 *	2.08/0.45	7.46/0.02 *	0.64/0.81	2.08/0.45
ABCB1 C3435T									
CC	3/6	1/3	3/3	1/8	1/3	3/3	1/3	3/1	3/3
CT	23/25	10/13	4/4	16/32	4/19	4/4	4/19	7/16	4/4
TT	16/18	11/10	7/0	15/19	11/10	3/4	11/10	11/10	3/4
χ^2/P	0.66/0.79	1.08/0.63	5.40/0.07	3.38/0.18	6.03/0.05	0.27/1.00	6.03/0.05	3.77/0.14	0.27/1.00

注:A 组.多西他赛注射液;B 组.注射用紫杉醇脂质体;C 组.注射用紫杉醇(白蛋白结合型);* $P<0.05$ 。

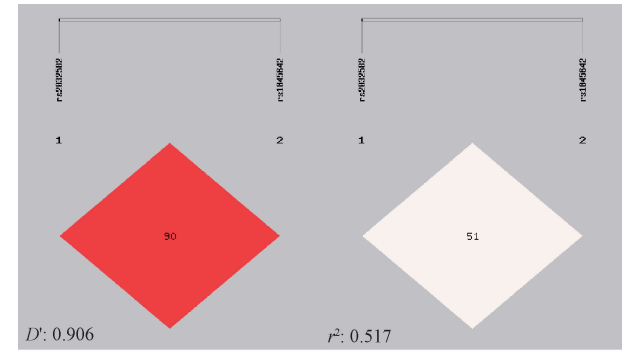


图 1 *ABCB1* G2677T(rs2032582)和*ABCB1* C3435T(rs1045642)连锁不平衡图谱

表 5 *ABCB1* 基因单倍型与乳腺癌患者发生骨髓抑制风险相关性结果

单倍型	频率		OR	95%CI	P
	未发生骨髓抑制 (n=32)	发生骨髓抑制 (n=128)			
G-C	0.322	0.451	0.58	0.33~1.01	0.05
G-T	0.139	0.096	1.51	0.61~3.74	0.37
T-T	0.521	0.435	1.42	0.82~2.48	0.21

注:单倍型的顺序为*ABCB1* G2677T(rs2032582)和*ABCB1* C3435T(rs1045642)。

致。但有研究表明,*ABCB1* 3435TT 基因型Ⅲ—Ⅳ级不良反应发生率低于 CT/CC 基因型(34.1% vs. 47.5%/54.4%, $P=0.05$)^[11],这可能与研究样本量的大小有关。本研究结果发现,*ABCB1* G2677T 基因型对应用多西他赛注射液的患者发生骨髓抑制和中性粒细胞减少有影响,提示*ABCB1* G2677T 基因型者在应用该药时,应密切关注骨髓抑制不良反应。而 Kim 等^[16-17]的研究结果表明,*ABCB1* G2677T 基因型对中性粒细胞减少无影响($P=0.20$)^[16],*ABCB1* 3435TT 基因型中性粒细胞减少的发生率高于 CT 和 CC 基因型($P<0.05$)^[17];同时还需考

虑患者的绝经状态,患者处于绝经后状态对*ABCB1* C3435T 基因型中性粒细胞减少有影响($P<0.05$),而绝经前状态时无影响($P=0.45$)^[17]。

Logistic 回归分析结果提示,患者应用紫杉醇类药物时,评估其发生不良反应及严重程度的风险时,应结合体重指数、绝经年限、*ABCB1* 基因型和分子亚型等因素,并密切监测生化指标。*ABCB1* 基因型分层和基因-基因交互作用分析结果提示,建议临床上应用紫杉醇类药物时,应注意患者的基因型和紫杉醇类药物的类型,还需注意基因之间连锁不平衡和基因单倍型与危险因素的关系。

本研究存在一定的局限性:(1)患者发生不良反应实际情况是依据医院 HIS 系统中的记录情况,暂未收集到其余的不良反应;(2)仅考虑*ABCB1* 基因型对乳腺癌患者发生骨髓抑制的影响,未考虑其他基因型的情况。后期将扩大样本量,综合分析不良反应的影响因素,为临床乳腺癌患者应用以紫杉醇类药物为基础的治疗方案提供理论基础,以降低不良反应的发生率和严重程度。

参考文献

[1] YOUN H J, HAN W. A review of the epidemiology of breast cancer in Asia; focus on risk factors[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21(4): 867-880.

[2] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.

[3] 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.

[4] SISSUNG T M, MROSS K, STEINBERG S M, et al. Association of *ABCB1* genotypes with paclitaxel-mediated peripheral neuropathy

- and neutropenia[J]. Eur J Cancer, 2006, 42(17): 2893-2896.
- [5] GOKCE CEYLAN G, GOK METIN Z. Symptom status, body perception, and risk of anxiety and depression in breast cancer patients receiving paclitaxel: a prospective longitudinal study[J]. Support Care Cancer, 2022, 30(3): 2069-2079.
 - [6] BI Z, CHEN P, LIU Y B, et al. Efficacy and safety analysis of paclitaxel, docetaxel and liposomal paclitaxel after neoadjuvant therapy in breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 184(2): 397-405.
 - [7] BARGINEAR M, DUECK A C, ALLRED J B, et al. Age and the risk of paclitaxel-induced neuropathy in women with early-stage breast cancer (alliance a151411): results from 1,881 patients from cancer and leukemia group B (CALGB) 40101[J]. Oncologist, 2019, 24(5): 617-623.
 - [8] PABST L, VELTEN M, FISCHBACH C, et al. Persistent taxane-induced neuropathy in elderly patients treated for localized breast cancer[J]. Breast J, 2020, 26(12): 2376-2382.
 - [9] PRIYADARSHINI R, RAJ G M, KAYAL S, et al. Influence of *ABCB1* 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.
 - [10] HERTZ D L, MOTSINGER-REIF A A, DROBISH A, et al. CYP2C8*3 predicts benefit/risk profile in breast cancer patients receiving neoadjuvant paclitaxel[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 134(1): 401-410.
 - [11] 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.
 - [12] 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.
 - [13] SHI Y Y, HE L. SHEsis, a powerful software platform for analyses of linkage disequilibrium, haplotype construction, and genetic association at polymorphism loci[J]. Cell Res, 2005, 15(2): 97-98.
 - [14] LI Z Q, ZHANG Z, HE Z D, et al. A partition-ligation-combination-subdivision EM algorithm for haplotype inference with multiallelic markers: update of the SHEsis (<http://analysis.bio-x.cn>)[J]. Cell Res, 2009, 19(4): 519-523.
 - [15] 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.
 - [16] 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.
 - [17] 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.

(收稿日期:2023-11-06 修回日期:2023-12-15)

(上接第 826 页)

- [11] WANG Y K, CHEN S Q, ZHENG S Y, et al. The role of lung ultrasound B-lines and serum KL-6 in the screening and follow-up of rheumatoid arthritis patients for an identification of interstitial lung disease: review of the literature, proposal for a preliminary algorithm, and clinical application to cases[J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1): 212.
- [12] 黄剑锋, 古继红, 吴俊颖. 自拟养阴通痹方治疗类风湿关节炎合并肺间质病变疗效及对 MMPs、KL-6 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(10): 1103-1106.
- [13] ZHANG J, WANG D, WANG L, et al. Profibrotic effect of IL-17A and elevated IL-17RA in idiopathic pulmonary fibrosis and rheumatoid arthritis-associated lung disease support a direct role for IL-17A/IL-17RA in human fibrotic interstitial lung disease[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2019, 316(3): L487-L497.
- [14] 陈忱, 刘忠祥, 姜永前, 等. 汉防己甲素联合环磷酰胺治疗类风湿关节炎合并肺间质病变的临床疗效评价[J]. 中华生物医学工程杂志, 2022, 28(1): 8-14.
- [15] HONNE K, BANDO M, MIENO M N, et al. Bronchiectasis is as crucial as interstitial lung disease in the severe pneumonia that occurs during treatment with biologic DMARDs in rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study in a single facility[J]. Rheumatol Int, 2022, 42(8): 1341-1346.
- [16] 柳玉佳, 廖亮英, 吴伊莹, 等. 通痹颗粒治疗类风湿关节炎相关肺间质病变的疗效及对 TGF- β 1、KL-6 的影响[J]. 吉林中医药, 2020, 40(12): 1609-1613.
- [17] 徐丹, 董巡. 温针灸治疗类风湿关节炎的疗效观察及对炎症因子的影响[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(10): 1228-1233.
- [18] 吴玮玮, 卜殷中. miR-138 在类风湿关节炎患者外周血中的表达及其与 Th1/Th2 的关系[J]. 浙江实用医学, 2019, 24(5): 325-327, 337.
- [19] 陈红, 王小超, 陶丽菊, 等. 雷公藤多苷联合泼尼松治疗类风湿关节炎肺间质病变的临床疗效[J]. 世界中医药, 2020, 15(4): 586-589, 594.
- [20] 李静, 荣晓凤. 抗环瓜氨酸肽抗体与类风湿关节炎合并肺间质性病变的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(13): 1410-1413.
- [21] 程瑞娟, 吴春玲, 肖卫国. 类风湿关节炎血清中 CCL19 和 CCL21 的表达水平与肺间质病变的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(1): 91-94.
- [22] 姜秋, 王玲娜, 刘燕, 等. 僵蚕的炮制历史沿革、化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(12): 3269-3280.
- [23] 崔治家, 马艳珠, 张小荣, 等. 川贝母化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2021, 52(9): 2768-2784.
- [24] 王依明, 王秋红. 半夏的化学成分、药理作用及毒性研究进展[J]. 中国药房, 2020, 31(21): 2676-2682.

(收稿日期:2023-12-21 修回日期:2024-03-29)