

UGT1A1*28/6 基因多态性与广西壮族晚期结直肠癌伊立替康化疗的相关性研究

华 丽, 陈海辉, 陈绍俊, 黄海欣

(广西医科大学第四附属医院/柳州市工人医院, 广西 柳州 545001)

摘要: [目的] 探讨尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1, UGT1A1) 基因多态性在壮族晚期结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 患者以伊立替康 (Irinotecan, CPT-11) 为基础方案化疗的毒副反应及疗效关系。 [方法] 收集 120 例广西壮族 mCRC 患者外周血标本, 采用聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 法扩增目的基因片段, 检测 UGT1A1*28/6 基因型, 评估以 CPT-11 为基础方案化疗的毒副反应及近期疗效。 [结果] 120 例转移性结直肠癌中, UGT1A1*28 野生型 (TA6/6) 81 例, 杂合型 (TA6/7) 37 例, 纯合型 (TA7/7) 2 例; UGT1A1*6 野生型 (G/G) 93 例, 杂合型 (G/A) 24 例, 纯合型 (A/A) 3 例。 UGT1A1*6 基因突变 (杂合型+纯合型) 可增加 3~4 级中性粒细胞和 3~4 级迟发性腹泻风险的发生率 ($\chi^2=6.172, P=0.017; \chi^2=19.079, P<0.001$), UGT1A1*28 基因突变 (杂合型+纯合型) 可增加 3~4 级迟发性腹泻发生的风险 ($\chi^2=8.274, P=0.004$)。 联合 UGT1A1*28 和 UGT1A1*6 基因, 野生型患者 3~4 级中性粒细胞减少和迟发性腹泻的发生率明显低于单点突变型和双点突变型 ($\chi^2=6.860, P=0.032; \chi^2=10.277, P=0.006$)。 同时较之野生型, 单点突变型和双点突变型患者化疗后中性粒细胞计数显著减少 ($P=0.008; P=0.001$)。 野生型与突变型患者的总缓解率 (overall response rate, ORR) 和疾病控制率 (disease control rate, DCR) 差异均无统计学意义 ($P=0.739; P=0.789$)。 两种基因联合, 野生型、单点突变型和双点突变型患者的 ORR 和 DCR 差异亦均无统计学意义 ($P=0.968, P=0.865$)。 [结论] UGT1A1*28 基因和 UGT1A1*6 基因双点突变型可增加壮族结直肠癌患者 CPT-11 严重骨髓抑制和重度迟发性腹泻发生的预测价值与效能, 但 UGT1A1*28/6 基因多态性与近期疗效无关。

关键词: UGT1A1 基因多态性; 广西壮族; 伊立替康; 结直肠肿瘤; 药物治疗

中图分类号: R735.3*4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)12-01042-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.12.B004

Association of UGT1A1*28/6 Gene Polymorphism with Efficacy and Toxicity of Irinotecan-based Chemotherapy in Zhuang Patients with Advanced Colorectal Cancer in Guangxi

HUA Li, CHEN Hai-hui, CHEN Shao-jun, HUANG Hai-xin

(Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University/Liuzhou Worker's Hospital, Liuzhou 545001, China)

Abstract: [Objective] To investigate the association between the polymorphism of uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) gene and the toxicity, efficacy of irinotecan (CPT-11)-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) of Zhuang nationality in Guangxi. [Methods] The peripheral blood samples of 120 Zhuang patients with metastatic colorectal cancer in Guangxi were collected. The target gene fragments were amplified by polymerase chain reaction (PCR) and UGT1A1*28/6 genotype was detected. The association of gene polymorphism with the toxicity and short-term efficacy of CPT-11-based chemotherapy was analyzed. [Results] Among 120 cases of metastatic colorectal cancer, 81 cases were UGT1A1*28 wild type (TA6/6), 37 cases were heterozygous-mutant type (TA6/7), 2 cases were homozygous mutant type (TA7/7). And 93 cases were UGT1A1*6 wild type (G/G), 24 cases were heterozygous mutant type (G/A), and 3 cases were homozygous mutant type (A/A). UGT1A1*6 mutation (heterozygous + homozygous) increased the risk of grade 3-4 neutropenia and delayed diarrhea ($\chi^2=6.172, P=0.017; \chi^2=19.079, P<0.001$). While UGT1A1*28 mutation (heterozygous + homozygous) increased the risk of grade 3-4 delayed diarrhea ($\chi^2=8.274, P=0.004$). Combination of UGT1A1*28 and UGT1A1*6 genes, the probability of occurrence of grade 3-4 neutropenia and delayed diarrhea in wild-type patients was significantly lower than that in single-point and double-point mutants ($\chi^2=6.860, P=0.032; \chi^2=10.277, P=0.006$). At the same time, compared with the wild type patients, the neutrophil count of single point mutation and double point mutation patients decreased significantly after chemotherapy ($P=0.003, P=0.000$). There was no significant difference in overall response rate (ORR) and

基金项目: 国家自然科学基金 (81260340); 广西自然科学基金面上项目 (2013GXNSFAA019263)

通信作者: 陈绍俊, 主任医师, 硕士; 柳州市工人医院肿瘤科, 广西柳州市柳石路 1 号 (545005);

E-mail: chenshaojun388@163.com

收稿日期: 2019-01-31; **修回日期:** 2019-05-24

disease control rate(DCR) between wild type and mutant type patients($P=0.739$; $P=0.789$).Combination of two genes,there was no significant difference in ORR and DCR between wild type,single point mutation and double point mutation($P=0.968$, $P=0.865$).[Conclusion] Dual point mutations of UGT1A1*28 and UGT1A1*6 genes can increase the predictive value of severe myelosuppression and severe delayed diarrhea of CPT-11 in patients with colorectal cancer of Zhuang. However,UGT1A1*28/6 gene polymorphism is not related to short-term efficacy.

Subject words:UGT1A1 gene polymorphism;Zhuang Nationality in Guangxi;Irinotecan;colorectal cancer;drug therapy

以 CPT-11 为主的化疗方案是 mCRC 标准的治疗方案之一。但严重的骨髓抑制和迟发性腹泻是其主要的剂量限制性毒副反应。UGT1A1 是将 CPT-11 的活性产物 7-乙基-10-羟基喜树碱(SN38)转变为糖基化 SN-38(SN-38G),使其在体内失活的主要代谢酶,UGT1A1 酶的功能及其基因多态性(SNP)与 CPT-11 的毒性有着密切关系^[1-3]。研究表明,UGT1A1 多态性的分布在不同人种和种族之间均存在差异^[4-6],进而可能导致 CPT-11 在不同群体中的毒性反应差异^[5,7],并且其与 CPT-11 的疗效关系也存在争议^[3,7-12]。广西壮族自治区是以壮族为主的多民族聚集地,而壮族是中国人口最多的少数民族,探讨 UGT1A1 基因多态性在壮族 mCRC 患者以 CPT-11 为基础方案化疗的毒副反应及疗效关系,对研究 UGT1A1 基因多态性在中国人种族中的分布情况及制定适合当地少数民族 CPT-11 个体化用药方案都有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2013 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 1 日广西医科大学第四附属医院初治的 mCRC 患者,经祖父孙三代严格筛查,确定完全符合壮族界定标准,接受至少以 FOLFIRI 方案一线化疗 2 个疗程,共 120 例外周血标本,进行 UGT1A1*28 和 UGT1A1*6 基因多态性检测,其中男性 72 例,女性 48 例,年龄 19~72 岁,中位年龄 55.5 岁;<60 岁 71 例,≥60 岁 49 例;ECOG 评分 1~2 分 76 例,0 分 44 例;原发灶位于结肠 48 例,直肠 72 例。见 Table 1。

纳入标准:经病理和影像学证实为 mCRC;MRI 或 CT 或 PET/CT 证实至少有 1 处可测量病灶;既往未接受放疗;预计生存时间 ≥3 个月。**排除标准:**存在其他恶性肿瘤病史;有脑转移、脑膜转移者;有

Table 1 Distribution of UGT1A1*28/6 genotype in 120 cases with colorectal cancer

Characteristics	n	UGT1A1*28 genotype				UGT1A1*6 genotype			
		6/6	6/7+7/7	χ^2	P	G/G	G/A+A/A	χ^2	P
Gender				0.912	0.340			0.008	0.929
Male	72	51	21			56	16		
Female	48	30	18			37	11		
Age(years)				2.611	0.106			0.772	0.380
≥60	49	29	20			36	13		
<60	71	52	19			57	14		
PS scores				1.192	0.275			0.908	0.341
0	44	27	17			32	12		
1~2	76	54	22			61	15		
Primary focus location				0.025	0.874			0.127	0.721
Colon cancer	48	32	16			38	10		
Rectal cancer	72	49	23			55	17		
Number of metastatic organs				0.914	0.339			0.003	0.955
0~1	75	53	22			58	17		
≥2	45	28	17			35	10		

严重合并症及脏器功能损害者。

1.2 UGT1A1 基因分型

采集患者首次化疗前外周静脉血 2ml, 放入含有 EDTA 抗凝的玻璃试管中, 用 PCR 法扩增目的基因片段, 扩增体系采用 50 μ l 体系, 其中上述 DNA 模板 2 μ l, 10*PCR buffer 5 μ l, dNTP (10mmol/L) 1.5 μ l, 10 μ mol 浓度上下游引物每对各取 0.5 μ l 混合于一管, Taq 酶 (5u/ μ l) 0.5 μ l, 加水补充至 50 μ l。2% 琼脂糖胶电泳检测 PCR 产物, 凝胶成像仪观察电泳结果。用焦磷酸测序法对 PCR 产物进行测序, 测序结果采用 DNASTar 软件显示, 人工校读分析 UGT1A1*28 和 6 基因型。

1.3 化疗方案

所有患者均接受 FOLFRI 方案作为一线化疗。具体为: 伊立替康 180mg/m² 静脉滴注 d₁, 四氢叶酸每天 200mg/m² 静脉滴注 d₁₋₂, 氟尿嘧啶 400mg/m² 静脉推注 d₁, 然后氟尿嘧啶 400mg/m² 持续静脉泵注 46~48h, 每 2 周重复, 共化疗 8~12 次 (4~6 个周期)。

1.4 不良反应及疗效评价标准

治疗期间每次化疗均对中性粒细胞减少、迟发性腹泻等不良反应进行观察、记录。每 2 个周期化疗后评价疗效 1 次。不良反应按照美国国立癌症研究所常见毒性分级标准 4.0 版 (NCI-CTC 4.0) 进行分级评估^[13]。疗效按实体肿瘤疗效评价标准 RECIST1.1 版进行评价^[14]。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 25.0 软件进行统计学处理, 两组间率的比较采用 χ^2 检验, 并在 Logistic 回归分析下计算 OR 值和 95%CI。组间计量资料的比较采用方差分析 (One-Way ANOVA), 两两比较使用 Bonferroni 法; 并在 SPSS 和 Excel 软件中绘制箱形图和瀑布图。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UGT1A1*28 和 UGT1A1*6 基因多态性分布情况

120 例患者中, UGT1A1*28 野生型 (TA6/6) 81 例 (67.5%), 杂合型 (TA6/7) 37 例 (30.8%), 纯合型 (TA7/7) 2 例 (1.7%); UGT1A1*6 野生型 (G/G) 93 例 (77.5%), 杂合型 (G/A) 24 例 (20%), 纯合型 (A/A) 3 例 (2.5%)。120 例患者 UGT1A1 基因 *28 和 *6 位点

的基因型分布均符合群体遗传学 Hardy-Weinberg 平衡 ($\chi^2=0.128, P>0.05; \chi^2=0.654, P>0.05$)。见 Table 1。

2.2 UGT1A1 基因多态性与伊立替康常见不良反应的相关性

UGT1A1*28 野生型 (TA6/6) 81 例患者中有 13 例出现 3~4 级粒细胞减少, 8 例出现 3~4 级迟发性腹泻; UGT1A1*28 杂合型 (TA6/7) 37 例患者中有 11 例出现 3~4 级粒细胞减少, 11 例出现 3~4 级迟发性腹泻; 2 例纯合突变型 (TA7/7) 患者出现 3~4 级粒细胞减少和 3~4 级迟发性腹泻各 1 例。UGT1A1*6 野生型 (G/G) 93 例患者中有 14 例出现 3~4 级粒细胞减少, 8 例出现 3~4 级迟发性腹泻; UGT1A1*6 杂合型 (G/A) 24 例患者中有 9 例出现 3~4 级粒细胞减少, 11 例出现 3~4 级迟发性腹泻; 3 例纯合突变型 (A/A) 患者出现 3~4 级粒细胞减少和 3~4 级迟发性腹泻各 1 例。UGT1A1*28 突变型 (杂合型 6/7+纯合型 7/7) 较野生型 6/6 患者有更高发生 3~4 级中性粒细胞减少的风险, 但差异无统计学意义 ($\chi^2=4.458, P=0.092$), 而 3~4 级迟发性腹泻发生风险明显更高 ($\chi^2=8.274, P=0.004$)。UGT1A1*6 基因突变型 (杂合型 G/A+纯合型 A/A) 较野生型 G/G 患者亦有更高发生 3~4 级中性粒细胞减少和迟发性腹泻的风险, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=6.320, P=0.012; \chi^2=15.194, P<0.001$)。对两种基因型进行组合分析显示: 不论 3~4 级中性粒细胞减少还是 3~4 级迟发性腹泻中, 野生型、单点突变型和双点突变型罹患风险均呈逐渐升高趋势, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.807, P=0.031; \chi^2=10.277, P=0.006$)。同时单点突变型、双点突变型、野生型患者化疗后中性粒细胞减少水平差异有统计学意义 ($F=9.770; P<0.001$)。见 Table 2、3。用 Bonferroni 法进行两两比较, 单点突变型和双点突变型与野生型患者比较, 中性粒细胞减少差异均有统计学意义 ($P=0.008, P=0.001$), 而单点突变型与双点突变型患者比较, 中性粒细胞减少差异无统计学意义 ($P=0.670$)。见 Figure 1。120 例患者中无 1 例出现化疗相关致死性毒副反应。

2.3 UGT1A1 基因多态性与伊立替康疗效的相关性

UGT1A1*28 基因型疗效分布: TA6/6 野生型治疗有效 (CR+PR) 33 例, 疾病稳定 (SD) 27 例; TA6/7 杂合型 CR+PR 16 例, SD 13 例; TA7/7 纯合型 CR+PR 1 例, SD 1 例。野生型和突变型 (杂合型+纯合

Table 2 Relationship between UGT1A1 gene polymorphism and neutropenia

Genotype	n	Neutropenia (%)		χ^2	P	OR(95%CI)
		0~2	3~4			
UGT1A1*28				3.458	0.092	0.43(0.17~1.06)
6/6	81	68(84.0)	13(16.0)			
6/7+7/7	39	27(69.2)	12(30.8)			
UGT1A1*6				6.320	0.012	0.25(0.09~0.67)
G/G	93	79(84.9)	14(15.2)			
G/A + A/A	27	17(63.0)	10(37)			
UGT1A1*28/*6				6.807	0.031	0.31(0.12~0.80)
Double wild type	74	63(85.1)	11(14.9)			
Single variant	30	23(76.7)	7(23.3)			
Double variant	16	9(56.2)	7(43.8)			

Table 3 Relationship between UGT1A1 gene polymorphism and delayed diarrhea

Genotype	n	Delayed diarrhea (%)		χ^2	P	OR(95%CI)
		0~2	3~4			
UGT1A1*28				8.274	0.004	0.12(0.04~0.34)
6/6	81	73(90.1)	8(9.9)			
6/7+7/7	39	27(69.2)	12(30.8)			
UGT1A1*6				15.194	<0.001	0.40(0.16~0.98)
G/G	93	84(91.3)	9(9.7)			
G/A+A/A	27	15(55.6)	12(44.4)			
UGT1A1*28/*6				10.277	0.006	0.34(0.13~0.92)
Double wild type	74	66(89.2)	8(10.8)			
Single variant	30	25(83.3)	5(16.7)			
Double variant	16	9(56.2)	7(43.8)			

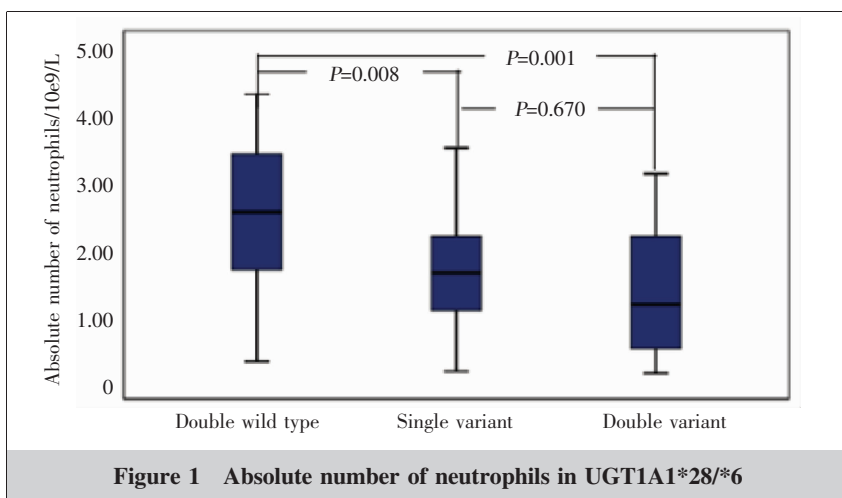


Figure 1 Absolute number of neutrophils in UGT1A1*28/*6

型)患者在 ORR 和 DCR 上差异均无统计学意义 ($P=0.767$; $P=0.516$)。UGT1A1*6 基因型疗效分布: G/G 野生型 CR+PR 38 例, SD 22 例; G/A 杂合型 CR+PR 11 例, SD 8 例; TA7/7 纯合型 CR+PR 1 例, SD 1 例。野生型和突变型(杂合型+纯合型)患者在 ORR 和 DCR 上差异均无统计学意义 ($P=0.739$; $P=0.789$)。两基因型组合分析显示:野生型、单点突变型和双点

突变型患者在 ORR 和 DCR 上差异亦均无统计学 ($P=0.968$, $P=0.865$)。见 Table 4, Figure 2。

2.5%。综合国内现有研究和本研究横向分析发现^[6,17], 在 UGT1A1*28 基因型中, 壮族人群突变型比例与侗族人相近(29.4%), 显著高于汉(22.8%)、畲(15.2%)族, 明显低于维吾尔族(49.2%), 推测可能是壮族与侗族人口聚居地在地域分布上较为相近, 使得其在基因遗传背景上较相似。且对于纯合子 7/7 突变, 壮族人亦明显低于维吾尔族人(10.2%)^[7]。在 UGT1A1*6

突变型患者在 ORR 和 DCR 上差异亦均无统计学 ($P=0.968$, $P=0.865$)。见 Table 4, Figure 2。

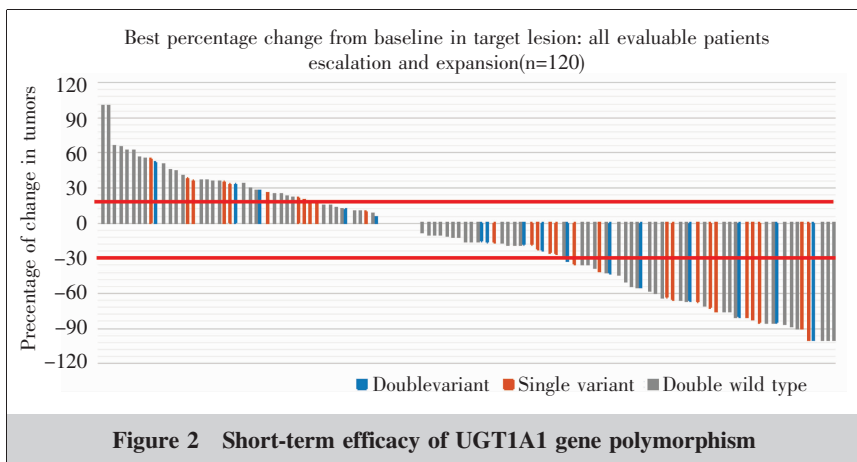
3 讨论

UGT1A1 包含有 30 多个基因变异体, 存在个体差异性, 表现在不同种族、区域和同一种族不同民族间, 基因多态性分布存在差异。大量研究表明, 与 CPT-11 常见不良反应相关酶活性改变的 SNP 主要为位于启动区 TATA 盒的 UGT1A1*28 基因型以及 UGT1A1 (211G>A) 基因型^[15-16]。既往研究^[4-5]表明, 高加索人群和非洲人群的 UGT1A1*28 杂合突变型 6/7 和纯合突变型 7/7 的比例均明显高于东亚各国人群, UGT1A1*28 突变型的比例超过 60% 以上, 非洲人群的纯合突变型高达 20% 以上, 而东亚各国人群则只有 2% 左右。UGT1A1*6 是亚洲人群存在的一种特有的 UGT1A1 突变类型, 在高加索人群和非洲人群中极少有变异体, 东亚各国人群突变型比例则为 27%~34%^[16]。不同种族、区域基因型分布存在差异可能主要源于遗传背景所导致突变位点的不同。

本研究发现, UGT1A1*28 野生型 6/6 占 67.5%, 杂合型 6/7 占 30.8%, 纯合型 7/7 占 1.7%; UGT1A1*6 野生型 G/G 占 77.5%, 杂合型 G/A 占 20%, 纯合型 A/A 占

Table 4 Relationship between UGT1A1 gene polymorphism and short-term efficacy

Genotype	n	ORR(%)	χ^2	P	DCR (%)	χ^2	P
UGT1A1*28			0.088	0.767		0.421	0.516
6/6	81	33(40.7)			60(74.1)		
6/7+7/7	39	17(43.6)			31(79.4)		
UGT1A1*6			0.111	0.739		0.072	0.789
G/G	93	38(40.9)			70(75.3)		
G/A+A/A	27	12(44.4)			21(77.8)		
UGT1A1*28/*6			0.064	0.968		0.341	0.865
Double wild type	74	31(41.9)			56(75.7)		
Single variant	30	12(40.0)			22(73.3)		
Double variant	16	7(43.8)			13(81.2)		



基因型中,壮族人群突变型比例稍低于汉(23.1%)、畲族(23.1%),稍高于侗(19.0%)、维吾尔(17.7%)族。对于壮族人群,CPT-11 相关酶活性的民族特异性主要与 UGT1A1*28 基因多态性分布相关。

临床上以 CPT-11 为基础方案的化疗是晚期结直肠癌标准的一、二线治疗方案^[18-19],但高达 40%的 3~4 级粒细胞减少和超过 20%严重的腹泻限制了其临床应用^[20]。UGT1A1 多态性能影响 CPT-11 主要酶的活性,降低活性产物 SN-38 向糖基化失活状态转化的速率,而目前研究认为 CPT-11 副反应主要与纯合子基因的突变有关。如 2005 年 6 月美国 FDA 就建议 UGT1A1*28 基因型的突变纯合子患者在使用 CPT-11 治疗时,为避免严重的副反应,应减少初始用药剂量^[21]。而最近一篇纳入 38 项研究,其中 18 项为前瞻性研究,涵盖亚裔及高加索人群等 6742 例患者的 Meta 分析表明^[22],无论 UGT1A1*28 基因型,还是 UGT1A1*6 基因型,毒副反应差异的贡献主要源于杂合型患者,且多态性对严重骨髓抑制的影响作用要强于对重度延迟性腹泻的作用。但

后续也有研究显示 UGT1A1 基因型多态性与 CPT-11 副反应的相关性并不确切^[23-28],因为存在研究对象、CPT-11 使用方案、起始剂量、治疗线数等诸多差异。本研究显示,UGT1A1*6 基因型的多态性与壮族人 CPT-11 两种相关毒副反应的发生率均密切相关,而 UGT1A1*28 基因型的多态性与壮族人重度延迟性腹泻的发生率密切相关,与严重骨髓抑制不相关。但合并两种基因型后,野生型、单点突变型与双点突变型患者间严重骨髓抑制和延迟性腹泻均有明显差异。Xu 等^[7]的研究也显示,UGT1A1*28 基因型和 UGT1A1*6 基因型的多态性对严重骨髓抑制的影响作用不及重度延迟性腹泻的作用,但同样通过两种基因型合并后,各基因型之间则均显示出统计学差异 ($P < 0.001, P=0.027$)。故目前考虑对于

各民族区域,由于人群数目的局限,临床上通过多位点检测,尤其是携带 UGT1A1*28 基因型和 UGT1A1*6 基因型的双点突变型患者,对预测 CPT-11 相关毒副反应会有更大的效能和意义。

关于 UGT1A1 多态性与 CPT-11 疗效反应的相关性,有研究^[7-8]表明,野生型较突变型会获得更好的治疗反应和生存,因为突变型较野生型有发生更高严重副反应的风险,从而导致治疗周期延长或治疗中断,以及剂量的减低调整,并可能影响疗效。但也有研究^[9]持相反的观点,认为野生型患者 SN38 向 SN-38G 转化率较高,虽然会减少毒性代谢产物的蓄积,但另一方面也会因体内血药浓度过低而影响疗效。本研究显示壮族人 UGT1A1 基因多态性与治疗反应没有相关性。但目前仍缺少关于中国人群内各民族间 PK/PD(药代动力学/药效动力学,药物浓度与作用效应强度的关系)的研究,UGT1A1 多态性对各民族血药浓度的代谢是否存在差异尚不明确。最终 UGT1A1 多态性是否与 CPT-11 疗效反应存在相关,与不同剂量是否存在关系,近期以及远期疗效是否

能独立于左右半结肠、基因表达情况之外,成为预测结肠癌疗效的生物标志物,尚还需更多的试验研究进一步验证。

综上,壮族人在 UGT1A1*28 基因多态性分布上与现有报道的中国其他民族人群存在差异,但在 UGT1A1*6 基因型中未发现明显差异。壮族人 UGT1A1*6 基因多态性与 CPT-11 严重粒细胞减少和重度迟发性腹泻的发生密切相关,而 UGT1A1*28 基因多态性只与 CPT-11 重度迟发性腹泻相关,但 UGT1A1*28 和 UGT1A1*6 双点突变型可以显著增加 CPT-11 相关毒副反应发生的风险。目前暂未观察到壮族人 UGT1A1*28/6 基因多态性与结肠癌近期疗效的相关性,后续将进一步扩大样本量,持续观察和记录、报道研究患者后续的生存情况。

参考文献:

- [1] Hu ZY, Yu Q, Pei Q, et al. Dose-dependent association between UGT1A1 28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: low doses also increase risk [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(15): 3832-3842.
- [2] Fujita K, Sparreboom A. Pharmacogenetics of irinotecan disposition and toxicity: a review [J]. Curr Clin Pharmacol, 2010, 5(3): 209-217.
- [3] Liu D, Li J, Gao J, et al. Examination of multiple UGT1A and DPYD polymorphisms has limited ability to predict the toxicity and efficacy of metastatic colorectal cancer treated with irinotecan-based chemotherapy: a retrospective analysis [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 437.
- [4] Kaniwa N, Kurose K, Jinno H, et al. Racial variability in haplotype frequencies of UGT1A1 and glucuronidation activity of a novel single nucleotide polymorphism 686>T (P229L) found in an African-American [J]. Drug Metab Dispos, 2005, 33(3): 458-465.
- [5] Kurose K, Sugiyama E, Saito Y, et al. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2012, 27(1): 9-54.
- [6] Zhang A, Xing Q, Qin S, et al. Intra-ethnic differences in genetic variants of the UGT-glucuronosyltransferase 1A1 gene in Chinese populations [J]. Pharmacogenomics J, 2007, 7(5): 333-338.
- [7] Xu C, Tang X, Qu Y, et al. UGT1A1 gene polymorphism is associated with toxicity and clinical efficacy of irinotecan-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 78 (1): 119-130.
- [8] Shulman KL, Cohen I, Barnett-Griness O, et al. Clinical implications of UGT1A1*28 genotype testing in colorectal cancer patients [J]. Cancer, 2011, 117(14): 3156-3162.
- [9] Toffoli G, Cecchin E, Corona G, et al. The role of UGT1A1*28 Polymorphism in the Pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in the patients with metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2006, 24 (19): 3061-3068.
- [10] Sugiyama T, Hirose T, Kusumoto S, et al. The UGT1A1 28 genotype and the toxicity of low-dose Irinotecan in patients with advanced lung cancer [J]. Oncol Res, 2010, 18 (7): 337-242.
- [11] Liu X, Cheng D, Kuang Q, et al. Association between UGT1A1*28 polymorphisms and clinical outcomes of irinotecan-based chemotherapies in colorectal cancer: a meta-analysis in caucasians [J]. PLoS One, 2013, 8(3): e58489.
- [12] Dias MM, Pignon JP, Karapetis CS, et al. The effect of the UGT1A1*28 allele on survival after irinotecan-based chemotherapy: a collaborative meta-analysis [J]. Pharmacogenomics J, 2014, 14(5): 424-431.
- [13] Trotti A, Bentaen SM. The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials [J]. Clin Oncol, 2004, 22(1): 19-22.
- [14] Kim JH, Min SJ, Jang HJ, et al. Comparison of RECIST 1.0 and RECIST 1.1 in patients with metastatic cancer: a pooled analysis [J]. J Cancer, 2015, 6(4): 387-393.
- [15] Hou HX, Qu YL, Tang XS, et al. Association of UGT1A1 polymorphisms with irinotecan induced toxicities in advanced colorectal cancer: a Meta-analysis in Asians [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2015, 22 (20): 1634-1640. [侯慧纤, 曲彦丽, 汤旭山, 等. 亚洲人晚期结肠癌 UGT1A1 基因多态性与伊立替康相关毒性 Meta 分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(20): 1634-1640.]
- [16] Cheng L, Li M, Hu J, et al. UGT1A1*6 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: A system review and meta-analysis in Asians [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 73(3): 551-560.
- [17] Qu YL, Wang HF, Tang Y. Relationship between uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 gene polymorphisms and adverse event and efficacy with advanced gastrointestinal cancer treated with irinotecan based chemotherapy [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2016, 33 (7): 1833-1836. [曲彦丽, 王海峰, 唐勇. 胃肠道肿瘤患者

- 尿苷二磷酸葡萄糖转移酶 1A1 基因多态性与伊立替康不良反应及疗效的关系 [J]. 中华实验外科杂志,2016,33(7):1833-1836.]
- [18] Leal F, Ferreira FP, Sasse AD. FOLFOXIRI regimen for metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Colorectal Cancer, 2017, 16(4):405-409.
- [19] Wulaningish W, Wardhana A, Watkins J, et al. Irinotecan chemotherapy combined with fluoropyrimidines versus irinotecan alone for overall survival and progression-free survival in patients with advanced and/or metastatic colorectal cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2 CD008593.
- [20] Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial[J]. Lancet, 2000, 355(9209):1041-1047.
- [21] Satoh T, Ura T, Yamada Y, et al. Genotype-directed, dose-finding study of irinotecan in cancer patients with UGT1A1*28 and/or UGT1A1*6 polymorphisms[J]. Cancer Sci, 2011, 102(10):1868-1873.
- [22] United States Food and Drug Administration: Camptosar label. http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/020571s024.027_0281b1.Pdf. 2019-01-25.
- [23] Schulz, Christoph. UGT1A1 gene polymorphism: Impact on toxicity and efficacy of irinotecan-based regimens in metastatic colorectal cancer [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(40):5058.
- [24] Ma Dong, Zhang XC, Yang DY, et al. Association of UGT1A1*28 polymorphism with toxicity and efficacy of irinotecan in Chinese patients [J]. Journal of Sun Yat-sen University (Medical sciences), 2011, 32 (4):495-546. [马冬, 张绪超, 杨冬阳, 等. 中国人 UGT1A1*28 的基因多态性以及其与伊立替康毒性和疗效的关系 [J]. 中山大学学报, 2011, 32(4):495-546.]
- [25] Zhang JX, Wang CL, Huang MJ, et al. Relationship between UGT1A1 gene polymorphisms and toxicity/efficacy of irinotecan-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2012, 28(5):823-828. [张君孝, 王晨亮, 黄美, 等. UGT1A1 基因多态性与转移性结直肠癌伊立替康化疗毒性及疗效的关系 [J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(5):823-828.]
- [26] Gao J, Zhou J, Li Y, et al. UGT1A16/28 polymorphisms could predict irinotecan-induced severe neutropenia not diarrheal in Chinese colorectal cancer patients [J]. Med Oncol, 2013, 30(3):604.
- [27] Wang Y, Ge FJ, Lin L, et al. Correlation between UGT1A1 gene polymorphisms and toxicity and efficacy in patients with metastatic colorectal cancer with irinotecan based chemotherapy [J]. Chinese Clinical Oncology, 2012, 30(11):961-966. [王岩, 葛飞娇, 林莉, 等. UGT1A1 基因多态性与伊立替康为主方案治疗晚期结直肠癌的毒性和疗效的相关性分析 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 30(11):961-966.]
- [28] Xu JM. Prediction of efficacy and toxicity of irinotecan combined with fluorouracil in the treatment of advanced colorectal cancer [D]. Beijing: Chinese People's Liberation Army Academy of Military Medical Sciences, 2009. [徐建明. 伊立替康联合氟尿嘧啶治疗晚期结直肠癌的疗效和毒性的预测研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2009.]
- [29] Yuwei Y, Mengmeng Z, Mingjun H, et al. UGT1A1*6 and UGT1A1*28 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: A meta-analysis [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2018, 14(5):e479-e489.
- [30] Cai X, Cao W, Ding H, et al. Analysis of UGT1A1*28 genotype and SN-38 pharmacokinetics for irinotecan-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer: results from a multicenter, retrospective study in Shanghai [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(9):1579-1589.