

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.07.009

# 肿瘤患者 ABCG1 和 USF1 基因多态性与紫杉醇 不良反应相关性研究\*

李 超<sup>1</sup>, 李安娜<sup>1</sup>, 张童童<sup>1</sup>, 李 巍<sup>2</sup>, 许志玲<sup>1</sup>, 孟 珺<sup>1△</sup>

(1. 国家癌症中心·国家肿瘤临床医学研究中心·中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院, 广东 深圳 518116; 2. 广东省深圳市第三人民医院, 广东 深圳 518112)

**摘要:**目的 探讨接受紫杉醇化疗(简称化疗)肿瘤患者的基因多态性与不良反应的相关性。方法 选取医院2018年1月至12月接受紫杉醇化疗的肿瘤患者96例,采用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)基因分型法检测 CYP3A4(rs2242480 C>T)、CYP2C8(rs10509681 T>C)、CYP2C8(rs11572080 C>A)、CYP8B1(rs735320 C>T)、三磷酸腺苷结合盒转运体(ABC)G1(rs1541290 G>A)、ABCC3(rs1051640 A>G)、SLC22A14(rs4679028 G>A)、上游转录因子(USF)1(rs2516839 C>T)、USF1(rs3737787 G>A)、GSTM3(rs7483 C>T)10个基因的多态性,收集紫杉醇的不良反应,并分析不良反应与基因多态性的相关性。结果 CYP2C8(rs11572080 C>A)、CYP8B1(rs735320 C>T)、CYP2C8(rs10509681 T>C)3个基因均未发生突变,为野生型;其余发生突变的7个基因均存在3个分型。除USF1(rs3737787 G>A)和GSTM3(rs7483 C>T)基因外,其余均符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律( $P>0.05$ )。ABCG1(rs1541290 G>A)的基因多态性分析中,AA型患者发生3~4级中性粒细胞减少的概率为59.26%,显著高于GA型的29.09%( $P<0.05$ )。USF1(rs2516839 C>T)的基因多态性分析中,TT型患者发生3~4级血红蛋白减少的概率为0,分别显著低于CC型和CT型的19.15%和39.02%( $P<0.05$ );与CT型比较,TT型患者发生3~4级中性粒细胞减少的概率为12.50%,显著低于CT型的48.78%( $P<0.05$ )。结论 ABCG1和USF1的基因多态性与紫杉醇的不良反应可能具有相关性。

**关键词:**紫杉醇;三磷酸腺苷结合盒转运体G1;上游转录因子1;基因多态性;药品不良反应;相关性

中图分类号:R969.3;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)07-0038-04

## Correlation Between ABCG1 and USF1 Gene Polymorphisms and Adverse Reactions of Paclitaxel in Tumor Patients

LI Chao<sup>1</sup>, LI Anna<sup>1</sup>, ZHANG Tongtong<sup>1</sup>, LI Wei<sup>2</sup>, XU Zhiling<sup>1</sup>, MENG Jun<sup>1</sup>

(1. National Cancer Center · National Clinical Research Center for Cancer · Cancer Hospital & Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Shenzhen, Guangdong, China 518116; 2. The Third People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong, China 518112)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between gene polymorphisms and adverse reactions in tumor patients treated with paclitaxel chemotherapy. **Methods** A total of 96 tumor patients treated with paclitaxel chemotherapy in the hospital from January to December 2018 were selected. The polymorphisms at ten genes such as CYP3A4(rs2242480 C>T), CYP2C8(rs10509681 T>C), CYP2C8(rs11572080 C>A), CYP8B1(rs735320 C>T), adenosine triphosphate-binding cassette transporter (ABC) G1(rs1541290 G>A), ABCC3(rs1051640 A>G), SLC22A14(rs4679028 G>A), upstream transcription factor (USF) 1(rs2516839 C>T), USF1(rs3737787 G>A), GSTM3(rs7483 C>T) were tested by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS). The adverse reactions of paclitaxel were collected and the correlation between adverse reactions and gene polymorphisms was analyzed. **Results** Three genes such as CYP2C8(rs11572080 C>A), CYP8B1(rs735320 C>T) and CYP2C8(rs10509681 T>C) were wild-type without mutation and there were three genotypings in the other seven genes with mutation. Except for USF1(rs3737787 G>A) gene and GSTM3(rs7483 C>T) gene, the rest were in accordance with Hardy-Weinberg's law of genetic balance( $P>0.05$ ). In the gene polymorphism analysis of ABCG1(rs1541290 G>A), the probability of grade 3-4 neutropenia in type AA patients was 59.26%, which was significantly higher than 29.09% of type GA( $P<0.05$ ). In the gene polymorphism analysis of USF1(rs2516839 C>T), the probability of grade 3-4 decreased hemoglobin in type TT patients was 0, which was significantly lower than 19.15% of type CC patients and 39.02% of type CT patients( $P<0.05$ ). Compared with type CT, the probability of grade 3-4 neutropenia in type TT patients was 12.50%, which was significantly lower than 48.78% of type CT( $P<0.05$ ). **Conclusion** The gene polymorphisms of ABCG1 and USF1 may have correlation with the adverse reactions of paclitaxel.

**Key words:** paclitaxel; adenosine triphosphate-binding cassette transporter G1; upstream transcription factor 1; gene polymorphism; adverse drug reaction; correlation

\*基金项目:广东省深圳市科技计划项目[JCYJ20170307112807219]。

第一作者:李超,男,博士,主管药师,研究方向为医院药学,(电话)0755-66618168-50363(电子信箱)lichao\_9920@qq.com。

△通信作者:孟珺,女,硕士,主任药师,研究方向为医院药学,(电话)0755-66618168-50382(电子信箱)qzzmj@163.com。

紫杉醇是从红豆杉类植物中分离提取到的天然三环二萜生物碱类化合物,能使微管蛋白和组成微管的微管蛋白二聚体失去动态平衡,抑制肿瘤细胞的有丝分裂,并触发细胞凋亡,从而有效阻止肿瘤细胞增殖,为临床常用抗肿瘤药物,已广泛用于治疗卵巢癌、乳腺癌、胃癌、非小细胞肺癌等<sup>[1-4]</sup>。与其他抗肿瘤药物相似,紫杉醇具有治疗窗窄、毒副作用大的特点,其药品不良反应(ADR)主要表现为血液学毒性、过敏反应、胃肠道反应、肝脏毒性、外周神经毒性、脱发等<sup>[5-6]</sup>,且存在较大的个体差异<sup>[7]</sup>,可能与药物代谢酶和转运体的基因多态性相关<sup>[8]</sup>。目前认为,紫杉醇的代谢为有机阴离子转运体(OATP)1B1/3将血液循环中的紫杉醇摄取进入肝细胞,肝细胞中的紫杉醇通过细胞色素(CYP)3A4/5酶先代谢为3'-P-羟基紫杉醇,继而被CYP2C8酶代谢为6 $\alpha$ -3'-P-双羟基紫杉醇;或通过CYP2C8酶先代谢为6 $\alpha$ -羟基紫杉醇,再由CYP3A4/5酶代谢为6 $\alpha$ -3'-P-双羟基紫杉醇。紫杉醇原形及代谢物主要通过三磷酸腺苷结合盒转运体(ABC)转运蛋白转运至细胞外,主要经粪便排泄,少部分通过尿液排泄,一部分经肠肝循环再次回到体循环。相关关键代谢酶如CYP3A4, CYP2C8, CYP3A5等,以及药物转运体ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCG2及多药耐药相关蛋白, P-糖蛋白等基因多态性是引起紫杉醇疗效和ADR个体差异的重要因素<sup>[9-11]</sup>。但药物代谢基因网络复杂,上述药物代谢酶和药物转运体基因多态性尚不能完全解释紫杉醇ADR个体差异性的原因。为此,本研究中检测了以紫杉醇为基础化学治疗(简称化疗)方案的96例患者的基因多态性,收集并统计ADR,分析基因多态性与ADR的相关性,为制订紫杉醇的个体化用药方案提供科学依据。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:经组织病理学或细胞学确诊;病历和随访资料完整;化疗方案中含有紫杉醇;血常规、肝肾功能、心功能正常,预计生存期超过12周。本研究方案获得医院医学伦理委员会批准。

排除标准:严重基础疾病;妊娠期或哺乳期;试验前存在干扰研究的ADR。

病例选择与分组:选取中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院2018年1月至12月收治的肿瘤患者96例,其中乳腺癌1例,卵巢癌58例,肺癌32例,食管癌5例;中位年龄56岁;男32例,女64例。

### 1.2 治疗方案与ADR判断标准

患者的化疗方案均为紫杉醇+卡铂/顺铂,紫杉醇的给药剂量为150~175 mg/m<sup>2</sup>,连续3 h静脉滴注给

药,每21 d为1个周期。ADR的评估参照《常见不良反应事件评价标准4.0版》(CTCAE 4.0)。

### 1.3 基因检测

患者化疗前取外周血2 mL, EDTA-2Na抗凝,备用。按试剂盒(德国Qiagen公司)说明书提取DNA。采用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)基因分型法检测基因多态性。首先,进行TOF-MS扩增聚合酶链式反应(PCR)。PCR反应体系为5  $\mu$ L,包括DNA模板5~50 ng, dNTPs 200  $\mu$ mol/L, 10 $\times$  PCR缓冲液0.5  $\mu$ L,不同反应孔多重正、反向扩增引物2  $\mu$ L(每条引物终浓度为200 nmol/L),热启动Taq酶1 U。PCR反应条件为,94 $^{\circ}$ C预变性5 min,按94 $^{\circ}$ C、30 s, 60 $^{\circ}$ C、30 s, 72 $^{\circ}$ C、30 s循环40次,72 $^{\circ}$ C延伸5 min。延伸产物纯化后,加入384孔检测芯片(SpectroCHIP),采用MALDI-TOF MS仪进行分析。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。基因型分布遗传平衡吻合度检验使用Hardy-Weinberg遗传平衡检验;不同位点的基因型分布及其与肿瘤化疗ADR以率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验或Fisher's exact test检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基因分布情况

选择并检测以下10个基因:CYP3A4(rs2242480 C>T)、ABCG1(rs1541290 G>A)、CYP2C8(rs11572080 C>A)、ABCC3(rs1051640 A>G)、SLC22A14(rs4679028 G>A)、CYP8B1(rs735320 C>T)、GSTM3(rs7483 C>T)、CYP2C8(rs10509681 T>C),以及上游转录因子(USF)1(rs2516839 C>T)、USF1(rs3737787 G>A)。CYP2C8(rs11572080 C>A)、CYP8B1(rs735320 C>T)、CYP2C8(rs10509681 T>C)基因均未发生突变,为野生型。除USF1(rs3737787 G>A)和GSTM3(rs7483 C>T)基因外,其余均符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律( $P > 0.05$ )。基因型分布及频率见表1。

### 2.2 基因多态性与紫杉醇ADR的关系

ABCG1(rs1541290 G>A):GG型、GA型、AA型患者发生3~4级中性粒细胞减少的概率分别为42.86%(6/14),29.09%(16/55),59.26%(16/27),组间差异显著( $P < 0.05$ )。与GA型比较,AA型患者发生3~4级中性粒细胞减少的概率显著升高( $P < 0.05$ )。详见表2。

USF1(rs2516839 C>T):CC型、CT型、TT型患者发生3~4级血红蛋白减少的概率分别为19.15%(9/47)、39.02%(16/41)、0(0/8),组间比较差异显著( $P < 0.05$ );CC型、CT型、TT型患者发生3~4级中性粒细胞减少的概率分别为27.66%(13/47)、48.78%(20/41)、

表 1 基因型分布及频率( $n = 96$ )  
Tab. 1 Distribution and frequency of genotype( $n = 96$ )

| 基因                        | 分型 | 数量(例) | 频率(%)  |
|---------------------------|----|-------|--------|
| CYP3A4(rs2242480 C > T)   | CC | 47    | 48. 96 |
|                           | CT | 42    | 43. 75 |
|                           | TT | 7     | 7. 29  |
| ABCG1(rs1541290 G > A)    | GG | 14    | 14. 58 |
|                           | GA | 55    | 57. 29 |
|                           | AA | 27    | 28. 12 |
| USF1(rs2516839 C > T)     | CC | 47    | 48. 96 |
|                           | CT | 41    | 42. 71 |
|                           | TT | 8     | 8. 33  |
| ABCC3(rs1051640 A > G)    | AA | 88    | 91. 67 |
|                           | GA | 8     | 8. 33  |
|                           | GG | 0     | 0      |
| SLC22A14(rs4679028 G > A) | GG | 43    | 44. 79 |
|                           | GA | 46    | 47. 92 |
|                           | AA | 7     | 7. 29  |
| USF1(rs3737787 G > A)     | GG | 64    | 66. 67 |
|                           | GA | 14    | 14. 58 |
|                           | AA | 18    | 18. 75 |
| GSTM3(rs7483 C > T)       | CC | 2     | 2. 08  |
|                           | CT | 52    | 54. 17 |
|                           | TT | 42    | 43. 75 |

表 2 ABCG1(rs1541290 G > A)基因多态性与紫杉醇ADR的关系  
Tab. 2 Relationship between ABCG1 (rs1541290 G > A) gene polymorphism and ADR of paclitaxel

| 基因型 | ADR 名称  | ADR 分级(例) |      | $\chi^2$ 值 | P值     |
|-----|---------|-----------|------|------------|--------|
|     |         | 0~2级      | 3~4级 |            |        |
| GG  | 血红蛋白减少  | 9         | 5    | 5. 138     | 0. 077 |
| GA  |         | 47        | 8    |            |        |
| AA  |         | 18        | 9    |            |        |
| GG  | 血小板减少   | 12        | 2    | 3. 400     | 0. 183 |
| GA  |         | 50        | 5    |            |        |
| AA  |         | 27        | 0    |            |        |
| GG  | 白细胞减少   | 9         | 5    | 4. 239     | 0. 120 |
| GA  |         | 41        | 14   |            |        |
| AA  |         | 14        | 13   |            |        |
| GG  | 中性粒细胞减少 | 8         | 6    | 6. 965     | 0. 031 |
| GA  |         | 39        | 16   |            |        |
| AA  |         | 11        | 16*  |            |        |

注:与 GA 型比较,\* $P < 0. 05$ 。

Note:Compared with type GA,\* $P < 0. 05$ .

12. 50%(1/8),组间比较差异显著( $P < 0. 05$ )。与 CC 型和 CT 型比较,TT 型患者发生 3~4 级血红蛋白减少的概率均显著降低( $P < 0. 05$ );与 CT 型比较,TT 型患者发生 3~4 级中性粒细胞减少的概率显著降低( $P < 0. 05$ )。详见表 3。

表 3 USF1(rs2516839 C > T)基因多态性与紫杉醇ADR的关系  
Tab. 3 Relationship between USF1 (rs2516839 C > T) gene polymorphism and ADR of paclitaxel

| 基因型 | ADR 名称  | ADR 分级(例) |                | $\chi^2$ 值 | P值     |
|-----|---------|-----------|----------------|------------|--------|
|     |         | 0~2级      | 3~4级           |            |        |
| CC  | 血红蛋白减少  | 38        | 9              | 13. 788    | 0. 001 |
| CT  |         | 25        | 16             |            |        |
| TT  |         | 8         | 0 <sup>△</sup> |            |        |
| CC  | 血小板减少   | 44        | 3              | 0. 614     | 0. 735 |
| CT  |         | 38        | 3              |            |        |
| TT  |         | 8         | 0              |            |        |
| CC  | 白细胞减少   | 34        | 13             | 2. 745     | 0. 254 |
| CT  |         | 25        | 16             |            |        |
| TT  |         | 7         | 1              |            |        |
| CC  | 中性粒细胞减少 | 34        | 13             | 6. 274     | 0. 043 |
| CT  |         | 21        | 20             |            |        |
| TT  |         | 7         | 1 <sup>△</sup> |            |        |

注:与 CC 型比较,\* $P < 0. 05$ ;与 CT 型比较,<sup>△</sup> $P < 0. 05$ 。

Note:Compared with type CC,\* $P < 0. 05$ ;Compared with type CT,<sup>△</sup> $P < 0. 05$ .

3 讨论

本研究中检测了 10 个基因的多态性,其中 CYP3A4 (rs2242480 C > T)、ABCG1 (rs1541290 G > A)、USF1 (rs2516839 C > T)、ABCC3 (rs1051640 A > G)、SLC22A14(rs4679028 G > A)、USF1(rs3737787 G > A)、GSTM3(rs7483 C > T) 7 个基因发生了突变。ABCG1 (rs1541290 G > A)的基因多态性分析中,与 GA 型比较,AA 型患者发生 3~4 级中性粒细胞减少的概率显著升高( $P < 0. 05$ );USF1(rs2516839 C > T)的基因多态性分析中,与 CC 型和 CT 型比较,TT 型患者发生 3~4 级血红蛋白减少的概率均显著降低( $P < 0. 05$ );与 CT 型比较,TT 型患者发生 3~4 级中性粒细胞减少的概率显著降低( $P < 0. 05$ )。

目前,关于紫杉醇体内代谢的相关酶及药物转运体的研究主要集中于 CYP3A4,CYP2C8,ABCB1,ABCG2,ABCC1/2,OATP1B3<sup>[11-12]</sup>,关于转运体 ABCG1 基因多态性对紫杉醇毒性影响的研究相对较少。ABCG1 属 ATP 结合盒转运体超家族成员,主要在胆固醇从外周向肝脏逆向转运的过程中发挥作用,可调节巨噬细胞的表型,参与肿瘤细胞的生长。巨噬细胞中 ABCG1 的表达也与肺癌患者的不良预后相关,rs225388 位点基因多态性与肺癌患者的生存相关<sup>[13]</sup>,rs3788007 位点基因多态性与紫杉醇的胃肠道毒性相关<sup>[14]</sup>,rs492338 位点与紫杉醇诱发的神经毒性密切相关。本研究结果发现,ABCG1(rs1541290 G > A)基因多态性与中性粒细胞减少相关。但目前该位点基因多态性对紫杉醇代谢及毒

副作用的影响尚不明确,需进一步进行功能研究。

USF通过结合DNA启动子的E-box基本序列发挥转录调节作用,USF1基因突变可能导致信号通路改变,从而促进结直肠癌、甲状腺癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤的发生和发展<sup>[15]</sup>。YE等<sup>[16]</sup>的研究认为,USF1基因中的单核苷酸多态性(rs2516839和rs3737787)与基于紫杉醇化疗的疗效和安全性,以及在卵巢癌治疗中的预后密切相关。其中,rs2516839位点基因多态性在紫杉醇敏感和耐药组间的等位基因频率存在显著差异。本研究结果发现,USF1(rs2516839 C>T)基因多态性与紫杉醇的ADR如血红蛋白、白细胞和中性粒细胞减少相关,进一步表明USF1(rs2516839 C>T)在紫杉醇化疗疗效和ADR中发挥重要作用。

综上所述,本研究结果可为临床个体化使用紫杉醇时减少ADR提供一定理论参考,促进紫杉醇在肿瘤患者中的合理使用。但尚有一定局限性,收集的样本量相对较小,无法对紫杉醇ADR进行全面分析,需进一步扩大样本量验证本研究结果;未进行相关基因的功能研究,其对紫杉醇代谢等方面的具体影响有待进一步研究。

#### 参考文献

- [1] 汪宝桩,孟光兴. 紫杉醇及其脂质体治疗卵巢癌疗效与安全性Meta分析[J]. 中国药业, 2019, 28(2):73-78.
- [2] 吴睿,王峰,刘杰. 紫杉醇联合顺铂治疗蒽环类耐药乳腺癌的疗效及对血清凋亡蛋白酶激活因子-1和增殖细胞核抗原水平的影响[J]. 中国药业, 2020, 29(23):66-69.
- [3] 陈霄红. 紫杉醇联合卡铂治疗卵巢癌的临床研究[J]. 中国临床研究, 2014, 27(3):327-329.
- [4] GARCIA-OLIVEIRA P, OTERO P, PEREIRA AG, et al. Status and Challenges of Plant-Anticancer Compounds in Cancer Treatment[J]. Pharmaceuticals, 2021, 14(2):157.
- [5] 郑婉榕,赖佛宝. 紫杉醇新剂型研究进展[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(2):216-219.
- [6] 何小霞,王俊,谭斌,等. 基于紫杉醇不良反应的合理用药分析[J]. 中国药业, 2019, 28(17):94-96.
- [7] STAGE TB, BERGMANN TK, KROETZ DL. Clinical Pharmacokinetics of Paclitaxel Monotherapy: An Updated Literature Review[J]. Clinical Pharmacokinetics, 2018, 57(39):7-19.
- [8] DEMURTAS S, LA VERDE N, ROTA S, et al. Single nucleotide polymorphisms to predict taxanes toxicities and effectiveness in cancer patients[J]. The Pharmacogenomics Journal, 2021, 21(4):491-497.
- [9] ANDRIGUETTI NB, RAYMUNDO S, ANTUNES MV, et al. Pharmacogenetic and pharmacokinetic dose individualization of the taxane chemotherapeutic drugs paclitaxel and docetaxel[J]. Current Medicinal Chemistry, 2017, 24(33):3559-3582.
- [10] DA COSTA JUNIOR LC, DECASTRO CL, FREITAS-ALVES DR, et al. ABCB1 and ERCC1 gene polymorphisms are associated with nephro- and hepatotoxicity to carboplatin/paclitaxel-based chemotherapy in patients with gynecologic cancers[J]. European Journal of Clinical Pharmacology, 2020, 76(10):1401-1408.
- [11] ZHONG J, GUO ZH, FAN LP, et al. ABCB1 polymorphism predicts the toxicity and clinical outcome of lung cancer patients with taxane-based chemotherapy[J]. Thoracic Cancer, 2019, 10(11):2088-2095.
- [12] SISSUNG TM, RAJAN A, BLUMENTHAL GM, et al. Reproducibility of pharmacogenetics findings for paclitaxel in a heterogeneous population of patients with lung cancer[J]. PLoS One, 2019, 14(2):e0212097.
- [13] DE MARCHI P, MELENDEZ ME, LAUS AC, et al. The role of single-nucleotide polymorphism (SNPs) in toxicity of induction chemotherapy based on cisplatin and paclitaxel in patients with advanced head and neck cancer[J]. Oral Oncology, 2019, 98:48-52.
- [14] JABIR RS, NAIDU R, ANNUAR MA, et al. Pharmacogenetics of taxanes: Impact of gene polymorphisms of drug transporters on pharmacokinetics and toxicity[J]. Pharmacogenomics, 2012, 13(16):1979-1988.
- [15] YUAN QZ, BU QG, LI GQ, et al. Association between single nucleotide polymorphisms of upstream transcription factor 1 (USF1) and susceptibility to papillary thyroid cancer[J]. Clinical Endocrinology, 2016, 84(4):564-570.
- [16] YE H, LIU XJ, HUI Y, et al. USF1 gene polymorphisms may associate with the efficacy and safety of chemotherapy based on paclitaxel and prognosis in the treatment of ovarian cancer[J]. Neoplasia, 2018, 65(1):153-160.

(收稿日期:2021-05-11;修回日期:2021-09-27)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号:78-130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565  
网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业在线投稿系统