

多药耐药基因 C3435T 多态性与 肾癌易感性的 Meta 分析

刘洪超 李玉秀 邹先明 钟亚迪

摘要 **目的** 系统评价多药耐药基因(MDR1) C3435T 多态性与肾癌易感性的关系。**方法** 计算机检索 PubMed、中文期刊全文数据库(CNKI)和万方数据库,收集已发表的探索 MDRI 基因多态性与肾癌发生关系的病例-对照研究,纳入符合入选标准的文献并评价质量,应用 RevMan 5.1 对纳入研究进行异质性检验和效应值 OR 合并,应用漏斗图评估发表性偏倚。**结果** 共纳入 4 个病例-对照研究,包括肾癌患者 368 例,对照 901 例。异质性检验未发现纳入研究间有统计学差异,采用固定效应模型合并数据。Meta 分析结果显示:MDRI 基因 3435CT、TT、CT + TT 基因型与肾癌的合并 OR(95% CI)分别为 1.05(0.82 ~ 1.33)、1.47(1.13 ~ 1.91)和 1.76(1.29 ~ 2.41),对应 *P* 分别为 0.720、0.004 和 0.000。漏斗图未检测出显著性发表性偏倚。**结论** MDRI 基因 3435TT 基因型是肾癌发生的易感基因型。

关键词 多药耐药基因 多态性 肾癌 易感性 Meta 分析

[中图分类号] R737.11

[文献标识码] A

Meta - analysis of Multidrug Resistance C3435T Polymorphism and Susceptibility to Renal Cancer. Liu Hongchao, Li Yuxiu, Zou Xianming, et al. Medical College, Henan University of Science and Technology, Henan 471003, China

Abstract Objective To evaluate the relationship between multidrug resistance gene (MDR1) C3435T polymorphism and susceptibility to renal cancer. **Methods** The case - control studies exploring the association of MDRI genetic polymorphism with renal cancer risk were collected by computerized searching PubMed, CNKI and wanfang database. All eligible studies were identified and the quality of the included studies was assessed. The RevMan 5.1 was applied for heterogeneity test and combined ORs(95% CIs) calculation. Publication bias was assessed through funnel plot. **Results** Four case - control studies were included in the meta - analysis, totally bearing 368 cases and 901 controls. Based on the heterogeneity results, fixed - effects models were applied to estimate the combined ORs. The combined ORs(95% CIs) for MDRI 3435CT, TT and (CT + TT) genotypes were 1.05(0.82 ~ 1.33)、1.47(1.13 ~ 1.91) and 1.76(1.29 ~ 2.41), respectively with *P* = 0.720, 0.004 and 0.000. No significant publication bias was detected by funnel plot. **Conclusion** MDRI 3435TT genotype was associated with the increased risk of renal cancer.

Key words Multidrug resistance; Polymorphism; Renal cancer; Susceptibility; Meta - analysis

肾癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,其发生率大约占所有恶性肿瘤的 2% ~ 3%。国内外流行病学资料显示,近几十年来肾癌的发生率和病死率均有增高趋势^[1-3]。肾癌是一种多基因相关的异质性肿瘤,发生机制极为复杂,病程发展的分子生物学机制迄今尚未阐明^[4,5]。目前手术切除仍是肾癌的主要治疗方法,然而 20% ~ 30% 的肾癌患者在确诊时已为晚期,无法行根治性手术切除,即便行根治性手术切除的患者依然有 20% ~ 30% 发生复发或转移^[6]。由于肾癌具有多药耐药基因(multidrug resistance

gene,MDR1),对放疗和化疗均不敏感,对于手术无法切除的晚期肾癌患者的治疗一直缺乏有效的方法。研究表明 MDRI 是导致肿瘤多药耐药,引起化疗失败的重要原因,其基因多态性影响其编码蛋白 P - 糖蛋白(P - glucoprotein, P - gp)的表达与功能,不仅与化疗药物代谢转化及药物耐受等有关,也影响着机体对肿瘤等疾病的易感性^[7,8]。国外已有关于 MDRI 基因多态性与肾癌发生风险关系的报道,但各研究结果间存在一定争议,目前国内尚未发现相关研究文献。本研究采用 Meta 分析综合评价 MDRI 基因 C3435T 多态性与肾癌易感性的关系,为肾癌的早期诊断和预防提供依据,同时为国内开展相关研究提供参考。

资料与方法

1. 检索纳入文献:利用计算机检索 PubMed、中文期刊全

作者单位:471003 洛阳,河南科技大学医学院(刘洪超、邹先明、钟亚迪);471023 洛阳,河南推拿职业学院(李玉秀)

通讯作者:刘洪超,电子信箱:yxliuhongchao@163.com

文数据库 (CNKI) 和万方数据库, 收集研究 MDR1 基因 C3435T 多态性与肾癌发生关系的文献。检索使用的英文主题词或关键词为: “multidrug resistance gene”, “MDR1”, “polymorphism or variant”, “renal cancer or renal cell carcinoma”; 中文关键词为: “多药耐药基因”, “多态性”, “肾癌”。检索截止 2013 年 9 月 30 日, 检索语种限于英文和中文。纳入文献有用的参考文献亦作为本研究入选文献。病例报道、综述、评论、系统评价类文献资料不作为纳入文献。

2. 文献纳入标准: 纳入文献均符合以下标准: ①已公开发表的文献; ②研究设计为病例-对照研究; ③肾癌病例组诊断明确; ④病例组和对照组各基因型分布数据明确; ⑤对照组各基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡。两位系统评价员独立筛选、纳入合格的文献, 对纳入文献质量进行评价并提取基本资料, 包括第一作者、发表年份、基因分型方法、样本量、病例组与对照组各基因型分布情况。如有争议则共同复查原文后协商决定。

3. 统计学方法: 本研究以 OR 值为效应指标评价 MDR1

基因 C3435T 多态性与肾癌易感性的关联强度, 对纳入研究的数据应用 RevMan 5.1 软件 (The Cochrane Collaboration, Oxford, UK) 进行合并分析。采用 χ^2 检验评估纳入研究间的异质性, 检验水准为 $\alpha=0.05$, 同时使用 I^2 定量异质性大小: 如纳入研究间无明显异质性 ($P>0.05$) 则采用固定效应模型; 如异质性明显 ($P<0.05$) 则采用随机效应模型合并数据。绘制漏斗图评估发表性偏倚。

结 果

1. 纳入文献的特征: 经过严格文献筛选, 最终共纳入 4 个病例-对照研究^[9-11], 包括肾癌患者 368 例, 对照 901 例。纳入的文献均报道了 MDR1 基因 C3435T 多态性与肾癌发生风险的关系, 肾癌患者病理学诊断明确, 均采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 基因分型方法, 对照组各基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡。各纳入文献基本特征见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

第一作者	年份 (年)	国家	种族	基因分型	样本量 (病例/对照)	病例组 CC/CT/TT	对照组 CC/CT/TT
Haenisch	2007	德国	白种人	PCR-RFLP	82/164	15/40/27	37/78/49
Siegsmund (a)	2002	德国	白种人	PCR-RFLP	212/537	39/100/73	139/256/142
Siegsmund (b)	2002	德国	白种人	PCR-RFLP	50/150	1/29/20	39/75/36
Uwai	2004	日本	亚洲人	PCR-RFLP	24/50	6/11/7	17/23/10

PCR. 聚合酶链反应; RFLP. 限制性片段长度多态性

2. MDR1 3435CT 基因型与肾癌易感性关系: 基于异质性检验结果 ($\chi^2=0.88, P=0.83$), 各研究间不存在显著异质性, 采用固定效应模型合并数据, 合

并 OR 及 95% CI 为 1.05 (0.82 ~ 1.33), $Z=0.36$, $P=0.72$, 表明 3435CT 基因型与肾癌发生风险无关 (图 1)。

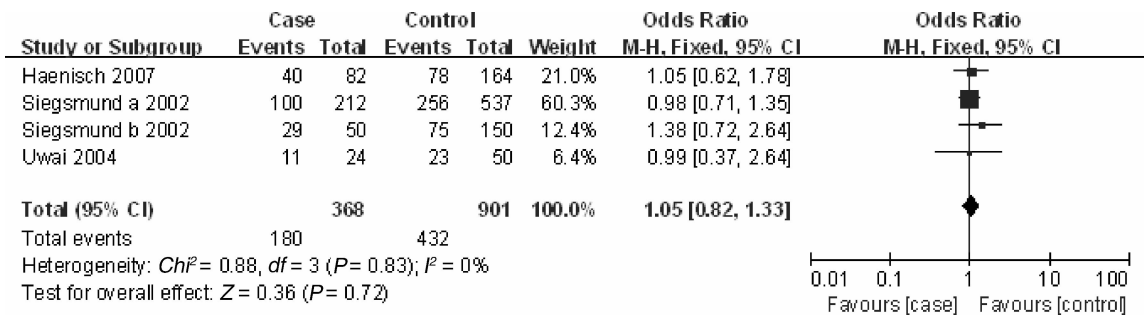


图 1 3435CT 基因型与肾癌易感性分析

3. MDR1 3435TT 基因型与肾癌易感性关系: 基于异质性检验结果 ($\chi^2=1.84, P=0.61$), 各研究间不存在显著异质性, 采用固定效应模型合并数据, 合并 OR 及 95% CI 为 1.47 (1.13 ~ 1.91), $Z=2.91$, $P=0.004$, 表明 3435TT 基因型是肾癌发生的危险因素 (图 2)。

4. MDR1 3435 (CT + TT) 基因型与肾癌易感性关系: 基于异质性检验结果 ($\chi^2=6.17, P=0.100, I^2=51%$), 各研究间不存在显著异质性, 采用固定效应模型合并数据, 合并 OR 及 95% CI 为 1.76 (1.29 ~ 2.41), $Z=3.53, P=0.000$, 表明 3435 (CT + TT) 基因型是肾癌发生的危险因素 (图 3)。

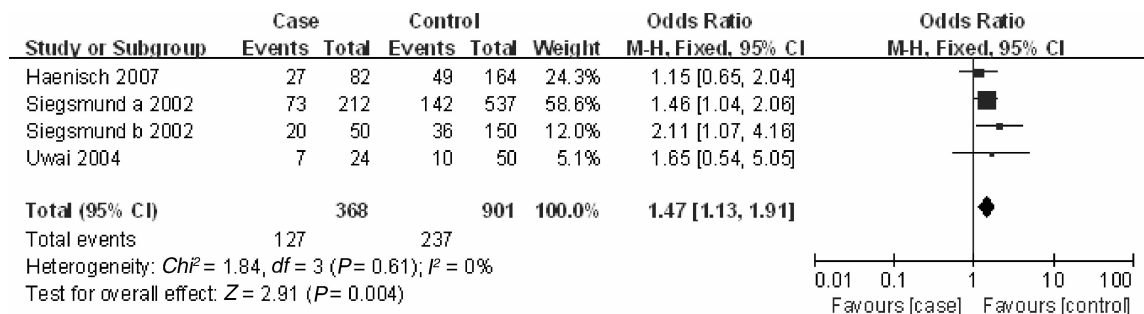


图2 3435TT 基因型与肾癌易感性分析

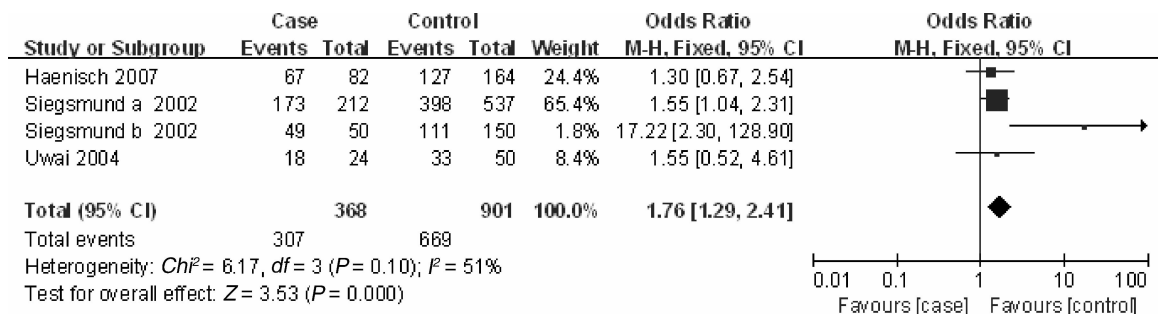


图3 3435(CT + TT) 基因型与肾癌易感性分析

5. 发表性偏倚与敏感度分析:漏斗图中各点分布基本对称,说明无明显的发表性偏倚。在敏感度分析过程,分别以固定效应模型和随机效应模型合并 OR 值,其结果不完全一致,说明目前所得结果并不稳定。

讨 论

人类 MDR1 基因定位于 7 号染色体 q21.1,包括 29 个外显子和 28 个内含子,cDNA 序列全长 4.5kb,编码 170kDa 的膜糖蛋白 P-gp,属于 ABC 家族成员之一。P-gp 是一种 ATP 依赖性膜转运体,位于脂质双分子层中,其最重要的功能是将各种亲脂性化合物,包括化疗药物、毒性物质、杀虫剂和细胞代谢产物等,排出细胞以减少潜在毒性化合物在细胞内的蓄积,并在胃肠道、肝脏、肾脏、睾丸、胎盘等组织中作为上皮屏障和起排泄作用。表达于肿瘤细胞表面的 P-gp 可将多种抗肿瘤药物泵出细胞外,降低细胞内药物浓度,是肿瘤细胞同时对多种抗肿瘤药物产生耐药性的主要原因之一。P-gp 活性的高低影响各种毒性化合物在体内蓄积的时间和数量,进而与疾病的发生相关。同时,P-gp 活性也影响到化疗药物的代谢,进而影响肿瘤患者治疗效果和相关不良反应的发生^[12,13]。MDR1 基因在人群中是高度多态的,目前发现其至少有 50 种单核苷酸多态性类型,且在不同地区、不同民族中其基因型分布频率有显著性差异,其

中以 C3435T 多态性研究最为广泛深入^[14]。MDR1 基因第 3435 位点胞嘧啶被胸腺嘧啶置换,没有改变氨基酸组成,属于沉默突变,但改变了 P-gp 的很多表型特征,如对底物的特异性及亲和力等,进而改变机体对疾病的易感性以及药物代谢过程。

近年来许多研究者发现 MDR1 基因 C3435T 多态性与人类多种肿瘤的发生相关,如子宫内膜癌、乳腺癌、白血病等^[15]。国外已有探索 MDR1 基因 C3435T 多态性与肾癌发生关系的研究报道,但各结果间存在一定差异。本研究运用 Meta 分析方法,增大样本量和增加效应量估计精度,将不一致的研究结果进行定量综合。本文最终共纳入 4 个病例-对照研究,异质性检验结果表明各研究间不存在显著异质性,采用固定效应模型合并效应指标 OR 值。Meta 分析结果显示,MDR1 基因 3435CT、TT、(CT + TT) 基因型与肾癌的合并 OR (95% CI) 分别为 1.05 (0.82 ~ 1.33)、1.47 (1.13 ~ 1.91) 和 1.76 (1.29 ~ 2.41),对应 P 值分别为 0.720、0.004 和 0.000,表明 MDR1 基因 3435TT 基因型是肾癌发生的易感基因型。但由于本研究纳入的文献数量有限,可能受到混杂因素的影响,为得到更可靠的结论,需要进一步开展多中心、大样本、设计良好的病例-对照研究,更新系统评价,为肾癌的遗传背景提供进一步证据,为其早期诊断和预防提供循证医学依据。

参考文献

- 1 Jemal A, Clegg LX, Ward E, *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1975 – 2001, with a special feature regarding survival[J]. *Cancer*,2004,101(1):3 – 27
- 2 Yang L, Parkin DM, Ferlay J, *et al.* Estimates of cancer incidence in China for 2000 and projections for 2005[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005,14(1):243 – 250
- 3 张永贞,杨国庆,张思维,等. 中国 2009 年肾及泌尿系统其他癌发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*,2013,22(5):333 – 337
- 4 Lopez – Beltran A, Cheng L, Vidal A, *et al.* Pathology of renal cell carcinoma: an update[J]. *Anal Quant Cytol Histol*,2013,35(2):61 – 76
- 5 杨丰强. 肾癌基础研究进展[J]. *国际泌尿系统杂志*,2012,32(4):481 – 484
- 6 Tong TQ, Rohde D, Peter S. Progress in the management of advanced renal cell carcinoma (RCC) [J]. *Aktuelle Urol*,2010,41 (Suppl 1):S57 – 60
- 7 Ohsawa M, Ikura Y, Fukushima H, *et al.* Immunohistochemical expression of multidrug resistance proteins as a predictor of poor response to chemotherapy and prognosis in patients with nodal diffuse large B – cell lymphoma[J]. *Oncology*, 2005,68(4 – 6):422 – 431
- 8 Yuan H, Li X, Wu J, *et al.* Strategies to overcome or circumvent P – glycoprotein mediated multidrug resistance [J]. *Curr Med Chem*, 2008,15(5):470 – 476

- 9 Haenisch S, Zimmermann U, Dazert E, *et al.* Influence of polymorphisms of ABCB1 and ABCC2 on mRNA and protein expression in normal and cancerous kidney cortex[J]. *Pharmacogenomics J*,2007,7(1):56 – 65
- 10 Siegsmond M, Brinkmann U, Schäffeler E, *et al.* Association of the P – glycoprotein transporter MDR1 (C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors[J]. *J Am Soc Nephrol*,2002,13(7):1847 – 1854
- 11 Uwai Y, Masuda S, Goto M, *et al.* Common single nucleotide polymorphisms of the MDR1 gene have no influence on its mRNA expression level of normal kidney cortex and renal cell carcinoma in Japanese nephrectomized patients[J]. *J Hum Genet*,2004,49(1):40 – 45
- 12 Schinkel AH. The physiological function of drug – transporting P – glycoproteins[J]. *Semin Cancer Biol*,1997,8(3):161 – 170
- 13 Lin JH, Yamazaki M. Role of P – glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications[J]. *Clin Pharmacokinet*,2003,42(1):59 – 98
- 14 Breier A, Barancik M, Sulová Z, *et al.* P – glycoprotein – implications of metabolism of neoplastic cells and cancer therapy[J]. *Curr Cancer Drug Targets*,2005,5(6):457 – 468
- 15 Rao DN, Anuradha C, Vishnupriya S, *et al.* Association of an MDR1 gene (C3435T) polymorphism with acute leukemia in India[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010,11(4):1063 – 1066

(收稿日期:2014 – 03 – 30)

(修回日期:2014 – 04 – 08)

下腹部手术麻醉中不同靶浓度瑞芬太尼与异丙酚的作用

陈国庆 连燕虹 周惠丹

摘 要 **目的** 探讨下腹部手术麻醉中不同靶浓度瑞芬太尼与异丙酚的作用。**方法** 收集笔者医院 2009 年 9 月 ~ 2013 年 9 月期间收治的 3 组共 48 例直肠肿瘤手术的患者。3 组患者只改变异丙酚,而固定瑞芬太尼的靶浓度,分别为 6、8 和 10ng/ml,进行测定分析。**结果** 在 SBP 中,甲组更高,而在 T₀ 时刻,3 组的 HR 都有所增加,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。而甲组 NE 在 T₅ 时刻比 T₁ 时刻更高,但 COR 与基础值相比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。甲组硝酸甘油的使用次数显著增加,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),丙组和乙组相比,丙组的自主呼吸恢复时间,拔除气管导管时间,指令反应时间和离室时间更长,而丙组患者的睁眼时间更短,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 本研究的瑞芬太尼的靶浓度固定,使瑞芬太尼的靶浓度调节为 8ng/ml。虽不能得出所有患者的适用用量,但提供了一个有意义的参考范围。

关键词 下腹部 麻醉 瑞芬太尼 异丙酚

[中图分类号] R614 [文献标识码] A

Role of Different Target Concentrations of Remifentanyl and Propofol in Abdominal Surgery Under Anesthesia. Chen Guoqing, Lian Yanhong, Zhou Huidan. Department of Anesthesiology, Zhejiang Provincial Tumor Hospital, Zhejiang 310022, China

Abstract Objective To explore the role of different target concentrations of remifentanyl and propofol in abdominal surgery under

作者单位:310022 杭州,浙江省肿瘤医院麻醉科

通讯作者:陈国庆,电子信箱:chenguoqinhz@126.com