

以培美曲塞为基础治疗晚期非小细胞肺癌疗效与亚甲基四氢叶酸还原酶C677T基因多态性相关性的Meta分析

张颖¹, 陈美元², 张志国¹, 宋春青¹, 赵丽波¹, 陆汉红¹, 韩磊^{1*}

1. 首都医科大学大兴教学医院 肿瘤内科 北京 102600; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院 泌尿外科 北京 100050

【摘要】目的 探讨以培美曲塞为基础治疗晚期非小细胞肺癌疗效与亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR) C677T基因多态性的相关性。**方法** 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方、维普数据库, 筛选关于培美曲塞为基础治疗晚期非小细胞肺癌疗效与MTHFR C677T基因多态性相关性的队列研究。使用RevMan 5.3和Stata 15.0软件, 分别以显性、隐性基因模型对基因多态性与化疗疗效的相关性进行Meta分析。**结果** 共纳入9项研究, 均为队列研究。Meta分析结果显示: 显性遗传模型中(CC vs. CT+TT), CC基因型患者较CT+TT基因型患者, 以培美曲塞为基础化疗, 客观有效率(ORR)显著提高, 相对危险度(RR)值为2.93 (95%CI: 1.80~4.76, $P<0.001$), 差异有统计学意义; 而疾病控制率和远期疗效差异无统计学意义。隐性遗传模型中(TT vs. CT+CC), TT基因型患者与CT+CC基因型患者相比, 以培美曲塞为基础化疗, 近远期疗效差异均无统计学意义。**结论** MTHFR C677T基因CC型的晚期非小细胞肺癌患者采用培美曲塞为基础化疗的客观缓解率较其他基因型更高, 但因纳入研究的数量及质量有限, 仍需更多高质量、大样本的前瞻性研究加以验证。

【关键词】 亚甲基四氢叶酸还原酶; 基因多态性; 非小细胞肺癌; Meta分析

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)08-0049-08

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.08.011

Association between MTHFR C677T polymorphism and the efficacy of pemetrexed-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a Meta-analysis

ZHANG Ying¹, CHEN Mei-yuan², ZHANG Zhi-guo¹, SONG Chun-qing¹, ZHAO Li-bo¹, LU Han-hong¹, HAN Lei^{1*}

1. Department of Oncology, Daxing Teaching Hospital of Capital University of Medical Sciences, Beijing 102600, China; 2. Department of Urology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

【Abstract】Objective To evaluate the relationship between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and pemetrexed-based chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. **Methods** The PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang, and VIP databases was searched to select the cohort studies about the association between MTHFR C677T gene polymorphism and pemetrexed-based chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. The RevMan 5.3 and Stata 15.0 software was used for statistical analysis. **Results** A total of 9 cohort articles were enrolled in. In the dominant genetic model (CC vs. CT+TT), the objective response rate (ORR) of pemetrexed based chemotherapy in patients with CC genotype was significantly higher than CT+TT genotype, and the relative risk (RR) value was 2.93 (95% CI: 1.80-4.76, $P<0.001$). There was no significant difference in disease control rate and long-term efficacy. In the recessive genetic model (TT vs. CT+CC), There was no significant difference in the short-term and long-term efficacy of pemetrexed based chemotherapy between patients with TT gene and CT+CC gene. **Conclusion** Patients with MTHFR C677C genotype of advanced non-small cell lung cancer who receiving pemetrexed combined chemotherapy have a higher objective response rate than other genotypes. More prospective studies with higher quality and larger samples are needed to be

基金项目:北京市大兴区科技发展计划项目(项目编号:KT201802246)

*通信作者:韩磊, E-mail: zhangyh1029@aliyun.com

validated due to the limited number and quality of the included studies.

【Key words】methylenetetrahydrofolate reductase; genetic polymorphism; non-small cell lung cancer; Meta-analysis

近年来,随着环境的变化,肺癌的发病率和死亡率呈快速增长趋势^[1]。据统计,2014年我国肺癌估计新发病例78.15万例,死亡病例62.64万例,为我国死亡率最高的恶性肿瘤^[2]。而其中非小细胞肺癌约占80%^[3]。许多非小细胞肺癌患者在确诊时已为晚期,且基因检测无敏感突变,以培美曲塞为基础的化疗仍是这部分患者的主要选择^[4]。但此化疗方案在不同患者中的疗效差异却很大,有报道其客观有效率仅有30%^[5-6]。有研究表明,这种疗效差异与基因多态性有关^[7-8]。亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)是叶酸代谢的限速酶,也是培美曲塞的作用靶点。现已发现MTHFR基因有多种突变类型,不同的突变类型会导致MTHFR酶活性不同^[9],从而可能对培美曲塞化疗疗效产生影响。C677T点突变是MTHFR最常见的突变类型,目前已有多项研究报道了晚期非小细胞肺癌患者MTHFR C677T基因多态性与以培美曲塞为基础化疗疗效的相关性,但结果并不一致。本研究通过Meta分析,对MTHFR C677T基因多态性与以培美曲塞为基础治疗晚期非小细胞肺癌疗效相关性的研究进行评价,为晚期非小细胞肺癌患者的临床化疗方案选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

以培美曲塞为基础治疗晚期非小细胞肺癌疗效与MTHFR C677T基因多态性相关性的文献。纳入标准:①晚期非小细胞肺癌采用培美曲塞为基础化疗的队列研究;②检测MTHFR基因C677T突变与化疗疗效之间的关系;③结局指标包括:MTHFR C677T不同基因型患者化疗的客观有效率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)。排除标准:①基于细胞系及动物的研究;②小细胞肺癌的研究;③重要结局指标无法提取;④摘要、荟萃分析和病例报告;⑤重复发表者或由同一作者发表的研究子集,仅保留数据最全的。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 计算机检索PubMed、Embase、Cochrance Library、中国知网、万方数据库和维普数据库。检索时间为建库至2019年2月20日。中文检索词包括:亚甲基四氢叶酸还原酶、培美曲塞、培美曲塞二钠。英文检索词包括:pemetrexed、pemetrexed disodium、disodium、alimta、MTHFR、methylenetetrahydrofolate reductase、methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH)、methylene-THF reductase (NADPH)、5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH)、methylene tetrahydrofolate reductase、tetrahydrofolate reductase、methylene。采用主题词和自由词组合以提高查全率,同时手工检索纳入文献的参考文献。语言限定为中文和英文。

1.2.2 文献筛选及资料提取 2名研究者根据纳入排除标准对每篇文献进行筛查,经讨论确定符合标准的文献。不一致的地方通过第3位研究者参与讨论。阅读全文后提取资料,包括①一般资料:第一作者、发表时间;②研究的基本特征:国家、种族、样本量、平均年龄、病理类型、化疗方案、基因类型检测方法、结局指标;③MTHFR C677T基因CC型、CT型及TT型的病例数、化疗后完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)的病例数、PFS、OS的风险比(hazard ratio, HR)、95%CI、疾病控制率(disease control rate, DCR)等。计算 $ORR = (CR + PR) / \text{总例数} \times 100\%$, $DCR = (CR + PR + SD) / \text{总例数} \times 100\%$ 。对于仅提供了生存曲线的文章采用Engauge Digitizer 10.8软件提取数据并计算HR及95%CI^[10-11]。

1.2.3 偏倚风险评价 偏倚风险评价根据队列研究的Newcastle-Ottawa Scale(NOS)质量评分法对所纳入文献进行评分。该评分方法最高可得9分:得分≥6分为研究质量优良,3~5分为质量中等,<3分为质量差^[12]。

1.3 统计学方法

Meta分析采用Revman 5.3软件和Stata 15.0软件,计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)作

为效应量,并计算95%CI。通过Q检验及I²检验对纳入文献进行异质性评价。若P>0.1且I²<50%,认为不存在异质性,使用固定效应模型。若I²≥50%或P<0.1,认为存在异质性,采用随机效应模型,并通过亚组分析或敏感性分析探讨异质性来源。分别采用隐性遗传模型和显性遗传模型分析基因多态性与培美曲塞化疗ORR、DCR、PFS及OS之间的关系。以P<0.05为差异有统计学意义。采用χ²检验检测基因型频率是否符合Hardy-Weinberg(HWE)遗传平衡定律,P>0.05表示基因型频率符合遗传平衡。敏感性分析采用逐一剔除文献的方式来检验结果的稳定性,发表偏倚采用漏斗图及Egger检验,以P<0.05为存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检相关文献87篇,其中英文69篇,中文18篇。剔除后获得文献56篇,阅读题目和摘要初筛后排除28篇,对剩下的28篇文献阅读全文复筛,排除会议文献3篇,重复发表或研究子集4篇,与本研究不符文献4篇,无可用数据文献8篇,最终纳入9篇文献^[13-20]。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价

本研究纳入文献总体质量优良,NOS评分在6~

8分之间。其中Krawczyk^[15]、Gao^[16]、董翠梅^[17]、Kucharczyk^[18]、赵蕴伟^[19]等的研究NOS评分为6分,Tiseo^[13]、Jung^[14]、白丽艳等^[20]的研究NOS评分为7分,Li等^[3]的研究NOS评分为8分。纳入研究的基本特征结果见表1。

2.3 HWE遗传平衡检验

对纳入文献进行HWE平衡检验,结果提示赵蕴伟等^[19]和董翠梅等^[17]的研究人群不符合HWE遗传平衡定律。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 MTHFR C677T基因多态性与培美曲塞化疗客观有效率的相关性 显性遗传模型(CT+TT vs. CC)共纳入6项研究,总体异质性分析显示,I²=3%,P=0.4,不存在异质性,故采用固定效应模型。RR值为2.93(95%CI:1.80~4.76,P<0.001),携带CC基因型的患者以培美曲塞为基础化疗的ORR是CT+TT基因型患者的2.93倍,差异有统计学意义(图1)。

隐性遗传模型(TT vs. CT+CC)共纳入5项研究,总体异质性分析显示,I²=55%,P=0.06,研究存在异质性,采用随机效应模型,RR值为0.88(95%CI:0.37~2.06,P=0.76),差异无统计学意义。对人种的亚组分析显示,在亚洲人种中,RR值为0.63(95%CI:0.31~1.31,P=0.21),异质性检验结果不

表1 纳入文献的基本特征

纳入研究	国家	样本量	年龄(岁)	病理类型	化疗方案	基因分型 检测方法	HWE平衡检验		结局指标
							χ ² 值	P值	
Tiseo 2012 ^[13]	意大利	208	60(36~84)	肺腺癌	培美曲塞、培美曲 塞联合卡铂	Taqman	0.034	0.853	ORR、PFS、OS
Jung 2013 ^[14]	韩国	90	59(34~85)	肺腺癌	培美曲塞	PCR	0.199	0.655	ORR、DCR
Li 2013 ^[3]	中国	45	63(39~91)	非小细胞肺癌	培美曲塞联合顺铂	Taqman GMB	0.015	0.923	ORR
Krawczyk 2014 ^[15]	波兰	115	61±8.5	非鳞非小细胞 肺癌	培美曲塞联合顺铂 或卡铂	PCR	0.107	0.743	DCR、PFS、OS
Gao 2017 ^[16]	中国	51	57	非鳞非小细胞 肺癌	培美曲塞、培美曲 塞联合顺铂	PCR	1.605	0.205	ORR、DCR、PFS
董翠梅 2015 ^[17]	中国	92	57(40~67)	肺腺癌	培美曲塞联合卡铂	PCR	11.939	0.001*	ORR、DCR
Kucharczyk 2016 ^[18]	波兰	72	61	非鳞非小细胞 肺癌	培美曲塞	PCR	1.029	0.310	DCR、PFS、OS
赵蕴伟 2017 ^[19]	中国	88	57(40~74)	非小细胞肺癌	培美曲塞联合顺铂	Taqman GMB	10.005	0.001*	ORR、DCR
白丽艳 2017 ^[20]	中国	70	54	肺腺癌	培美曲塞联合顺 铂或卡铂	PCR	0.001	0.979	ORR、DCR、PFS

注: *不符合遗传平衡定律;ORR表示客观有效率;PFS表示无进展生存期;OS表示总生存期;DCR表示疾病控制率

存在明显异质性,但差异无统计学意义。高加索人种的研究仅1篇,不进行分析(图2)。

2.4.2 MTHFR C677T 基因多态性与培美曲塞化疗疾病控制率的相关性 显性遗传模型(CT+TT vs. CC) 共纳入7项研究,总体异质性分析显示, $I^2=0\%$, $P=0.95$,不存在异质性,故采用固定效应模型。 RR 值为 1.06 (95%CI: 0.94 ~ 1.18, $P=0.33$), CC 基因型患者较 CT+TT 基因型患者用以培美曲塞为基础的化疗 DCR 有所提高,但差异无统计学意义(图3)。

隐性遗传模型(TT vs. CT+CC) 共纳入5项研究,总体异质性分析显示, $I^2=73\%$, $P=0.005$,研究存在异质性,采用随机效应模型, RR 值为 0.96

(95%CI: 0.64 ~ 1.43, $P=0.84$), 差异无统计学意义。在对人种的亚组分析中显示,在亚洲人种中, RR 值为 1.06 (95%CI: 0.83 ~ 1.36, $P=0.62$), 异质性检验结果不存在明显异质性,差异无统计学意义。在高加索人种中, RR 值为 0.59 (95%CI: 0.06 ~ 6.27, $P=0.66$), 仍然存在异质性,差异也无统计学意义(图4)。

2.4.3 MTHFR C677T 基因多态性与培美曲塞化疗无进展生存期的关系 显性遗传模型(CT+TT vs. CC) 共纳入4项研究,异质性分析显示, $I^2=16\%$, $P=0.31$,不存在明显异质性,故采用固定效应模型。 RR 值为 1.07 (95%CI: 0.82 ~ 1.40, $P=0.60$), 差异无统计学意义(图5)。

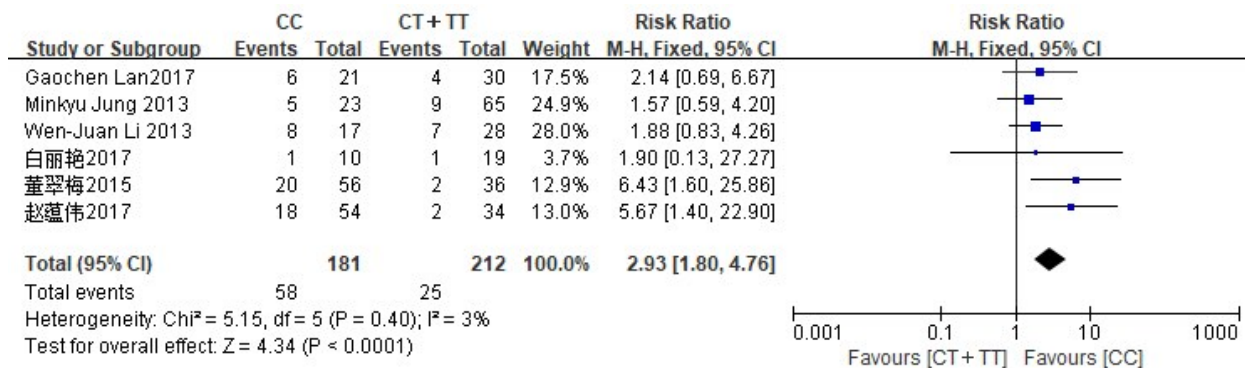


图1 显性遗传模型中MTHFR C677T基因多态性与培美曲塞化疗客观有效率相关性的森林图

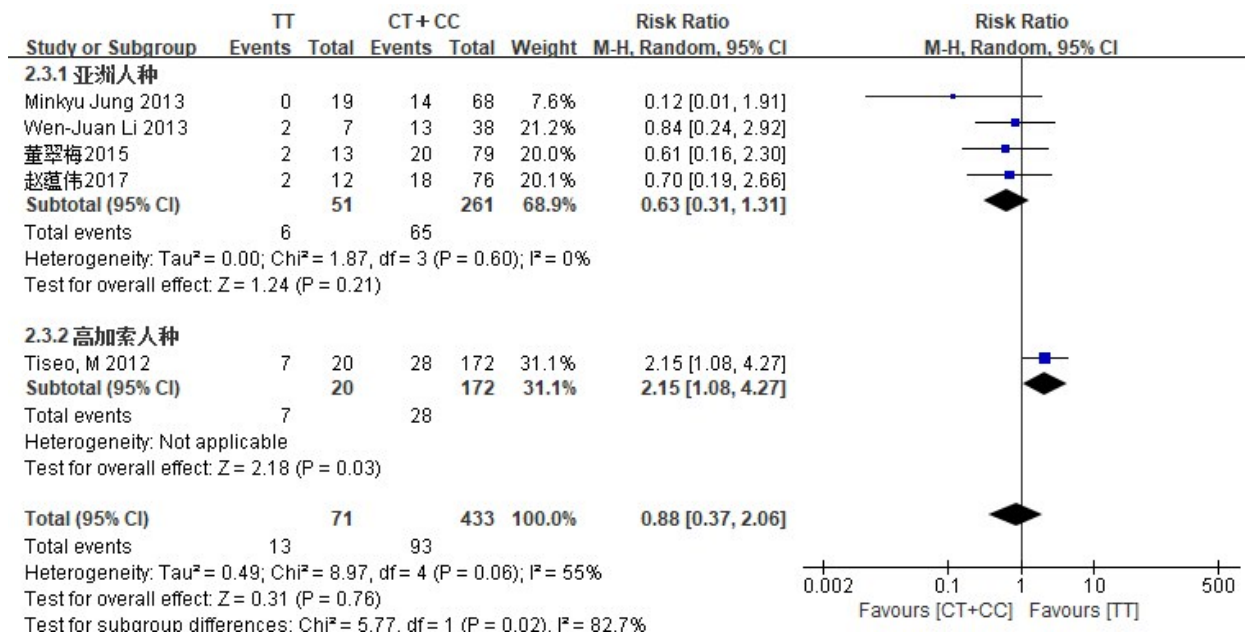


图2 隐性遗传模型中MTHFR C677T基因多态性与培美曲塞化疗客观有效率相关性的森林图

隐性遗传模型(TT vs. CT+CC) 共纳入3项研究,总体异质性分析显示, $I^2=46\%$, $P=0.16$,研究不存在明显异质性,采用固定效应模型,RR值为1.34(95%CI: 0.94 ~ 1.92 , $P=0.11$),差异无统计学意义(图6)。

2.4.4 MTHFR C677T基因多态性与培美曲塞化疗总生存期的关系 显性遗传模型(CT+TT vs. CC)共纳入2项研究,异质性分析显示, $I^2=44\%$, $P=0.18$,不存在明显异质性,故采用固定效应模型,RR值为0.86(95%CI: 0.58 ~ 1.27, $P=0.44$),差异无统计学意

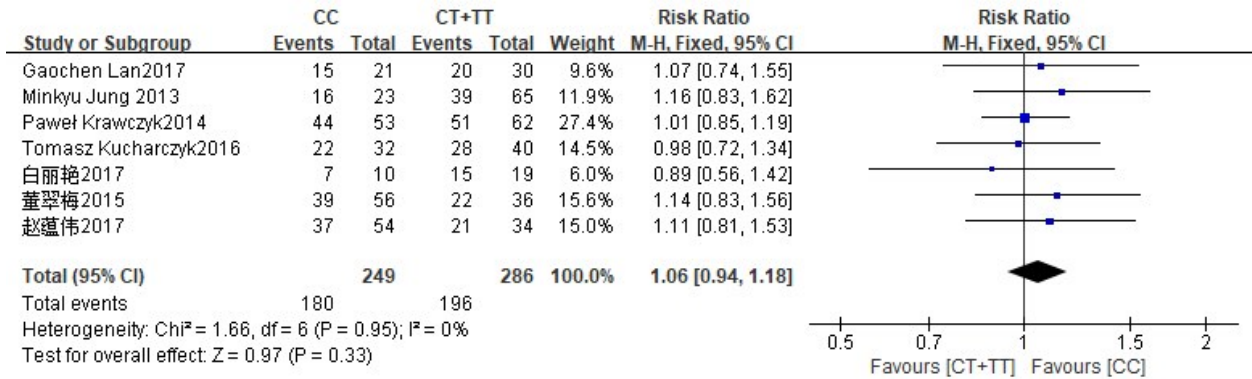


图3 显性遗传模型MTHFR C677T基因多态性与培美曲塞化疗疾病控制率相关性的森林图

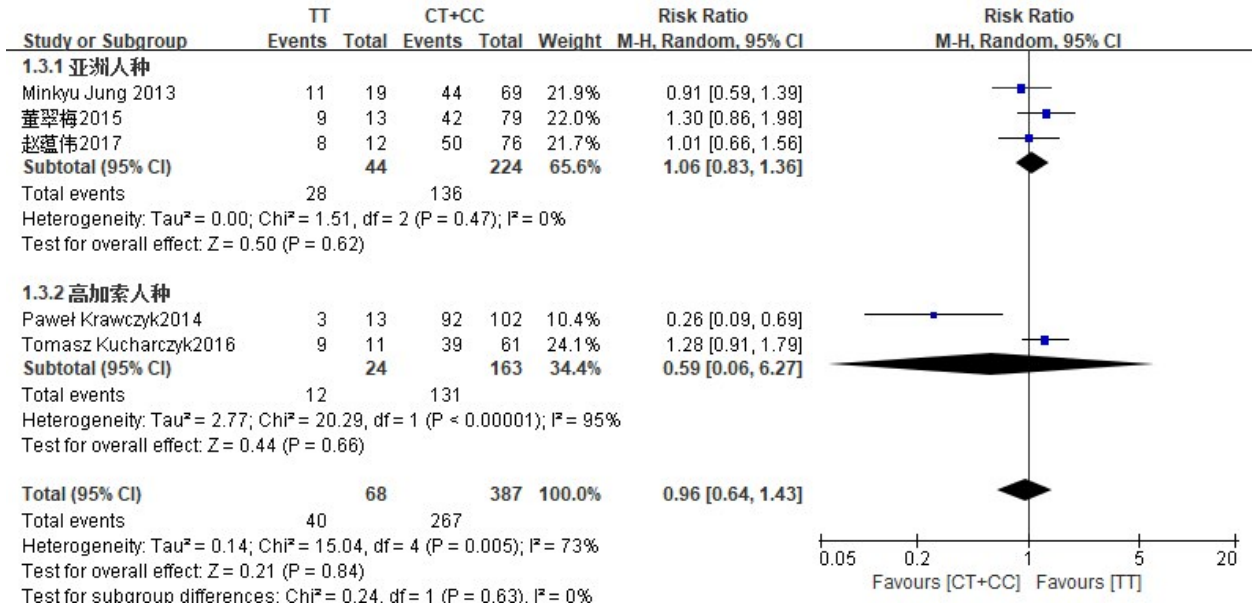


图4 隐性遗传模型患者MTHFR C677T基因多态性与培美曲塞化疗疾病控制率相关性的森林图

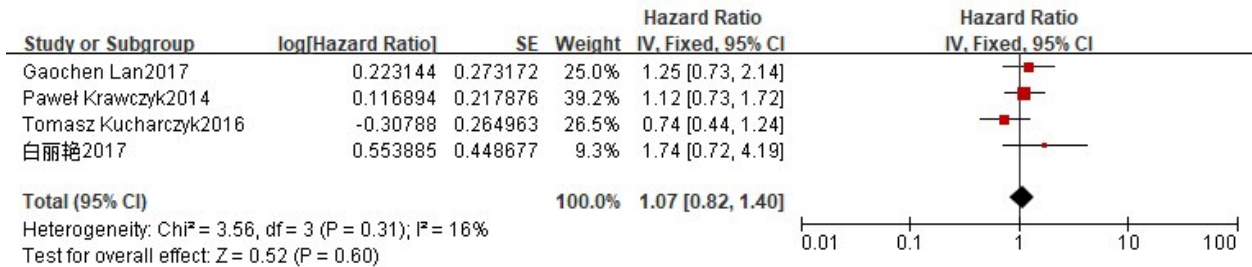


图5 显性遗传模型患者MTHFR C677T基因多态性与培美曲塞化疗无进展生存期相关性的森林图

义(图7)。

隐性遗传模型(TT vs. CT+CC)共纳入3项研究,总体异质性分析显示, $I^2=29\%$, $P=0.25$,不存在异质性,采用固定效应模型,RR值为1.44(95%CI:0.95~2.18, $P=0.08$),差异无统计学意义(图8)。

2.5 敏感性分析

在各研究部分对纳入文献逐一排除后,进行敏感性分析。在排除任意一篇文献后RR值及HR值,最终结果均未发生明显变化。但在隐性遗传模型ORR比较中,剔除Tiseo等^[13]的研究后 I^2 由55%下降至0%,在隐性遗传模型DCR比较中,剔除Kucharczyk等^[18]的研究后 I^2 由73%下降至0%,提示这2篇文献可能为异质性来源。

2.6 发表偏倚

由于纳入文献数量的关系,仅对2种遗传模型中ORR、DCR比较进行发表偏倚检验。采用Stata 15.0软件进行分析,结果显示显性遗传模型ORR及DCR

比较无发表偏倚,隐性遗传模型ORR及DCR比较存在发表偏倚。

3 讨论

培美曲塞是一种多靶点的叶酸拮抗剂,其主要作用机制是通过破坏细胞复制所必需且关键的叶酸依赖性代谢过程,从而抑制细胞复制,发挥抗肿瘤作用。MTHFR是叶酸代谢的关键酶,能不可逆地催化5,10-亚甲基四氢叶酸还原为5-甲基四氢叶酸,而后者是叶酸在血浆中存在的主要形式^[21-22]。故MTHFR的活性会很大程度地影响叶酸的代谢,从而可能对培美曲塞的化疗疗效造成影响。目前对MTHFR的活性研究主要集中在其基因多态性上,C677T是目前研究最多的位点。但关于晚期非小细胞肺癌患者,MTHFR C677T基因多态性与以培美曲塞为基础化疗疗效的关系,各研究结论并不一致。Pastorelli等^[23]发现MTHFR C677T基因CC型患者较TT型患者拥有更好的近

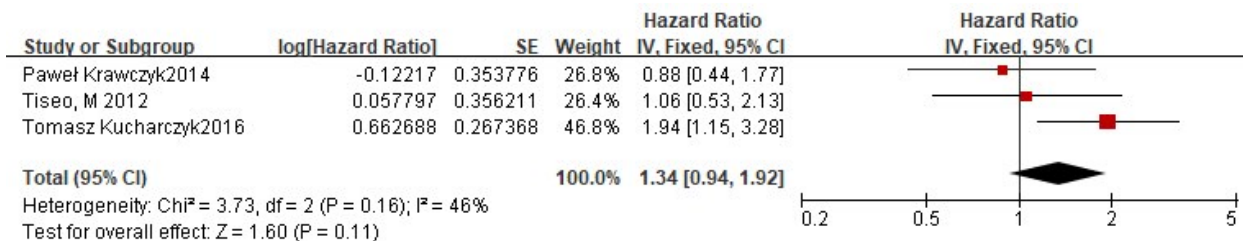


图6 隐性遗传模型患者MTHFR C677T基因多态性与培美曲塞化疗无进展生存期相关性的森林图

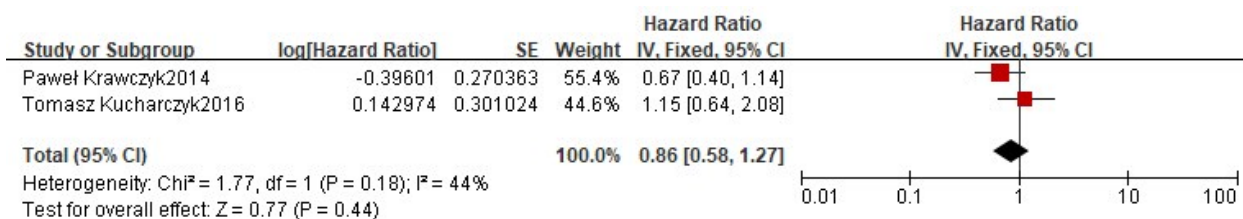


图7 显性遗传模型患者MTHFR C677T基因多态性与培美曲塞化疗总生存期相关性的森林图

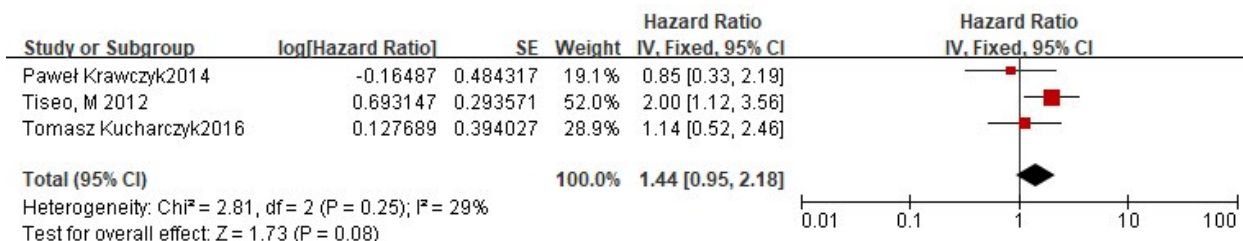


图8 隐性遗传模型患者MTHFR C677T基因多态性与培美曲塞化疗总生存期相关性的森林图

期疗效,赵蕴伟等^[19]也发现 MTHFR C677T 基因 CC 型患者较 CT+TT 型患者化疗疗效更佳,无进展生存期更长。但 Tiseo 等^[13]发现, MTHFR C677T 基因 TT 型患者拥有更长的 PFS 和 OS, Smit 等^[24]发现 MTHFR C677T 基因 CT 型患者较 CC 型患者拥有更长的 PFS。故本研究首次通过 Meta 分析揭示 MTHFR C677T 基因多态性与晚期非小细胞肺癌以培美曲塞为基础化疗疗效的相关性。

基因多态性模型较多,初期提取数据及分析时发现等位基因模型、杂合子模型及纯合子模型各研究间存在较多的异质性和发表偏倚,且对于预后研究的数据缺乏,故本研究仅采用了显性遗传模型和隐性遗传模型。本研究共纳入 9 篇文献,其中 2 篇文献不符合 HWE 遗传平衡,但考虑到这 2 项研究样本量偏小,可能是导致遗传不平衡的原因,故未予排除。Meta 分析结果发现显性遗传模型中 MTHFR C677T 基因 CC 型患者用以培美曲塞为基础化疗的 ORR 是 CT+TT 型患者的 2.93 倍,差异有统计学意义,敏感性分析结果稳健, Egger 检验无发表偏倚。考虑到其中 2 篇文献不符合遗传平衡定律,故作者曾将这 2 篇文章剔除后重新分析结果,并未发生变化,特此说明。本研究结果提示 CT+TT 型基因可能对 ORR 产生不利影响,分析原因可能与此类突变的基因型 MTHFR 活性降低,叶酸代谢下降^[25],从而导致培美曲塞作用靶点下降,影响疗效有关。近期有研究指出体内叶酸含量升高能增加培美曲塞的化疗疗效,从侧面印证了本研究观点^[26]。考虑到纳入研究均为亚洲人种,样本量偏少,故此结果仍有待进一步研究探讨。而在其他各方面的比较中均未发现明显的统计学差异,考虑个别研究的阳性结果并不能反应总体情况。本研究结果提示 MTHFR C677T 基因多态性与晚期非小细胞肺癌以培美曲塞为基础化疗的 ORR 间可能存在一定的相关性, CC 基因型患者化疗的 ORR 更高。

隐性遗传模型 ORR 及 DCR 比较中,纳入文献存在明显的异质性,在人种的亚组分析中未发现异质性来源,但经敏感性分析发现,2 组中均有 1 篇文献可能是异质性来源,经再次仔细阅读文献后发现,异质性可能与研究中的样本量差异较大有关。同时隐性遗传模型 ORR 及 DCR 比较中均存在发表偏倚,这些均可能对结果产生影响。

本研究的不足之处:首先,本研究纳入文献的数量较少,仅纳入了中英文文献,且排除了数据不完整或未能获得完整资料的文献,可能导致部分数据缺失,对结果造成偏倚。其次,对于部分未直接提供 HR 的文献,本研究根据生存曲线提取数据来计算 HR,与原始数据可能存在差异,导致结果偏倚。最后,本研究未对其他有可能对结果造成影响的因素进行进一步亚组分析,有待今后进一步研究。

综上所述,本研究结果显示 MTHFR C677T 基因 CC 型的晚期非小细胞肺癌患者采用培美曲塞为基础化疗的客观缓解率较其他基因型更高,但因纳入研究的数量及质量有限,仍需更多高质量、大样本的前瞻性研究加以验证,为晚期非小细胞肺癌患者的个体化治疗提供参考。

【参考文献】

- [1] 傅博,吴建语,沈佳鹏,等.肺腺癌组织 PD-1、PD-L1 表达水平对晚期肺腺癌化疗后预后判断的价值[J].临床和实验医学杂志,2018,17(21):2300-2303.
- [2] 孙可欣,郑荣寿,曾红梅,等.2014 年中国肺癌发病和死亡分析[J].中华肿瘤杂志,2018,40(11):805-811.
- [3] Li W J, Jiang H, Fang X J, et al. Polymorphisms in thymidylate synthase and reduced folate carrier (SLC19A1) genes predict survival outcome in advanced nonsmall cell lung cancer patients treated with pemetrexed-based chemotherapy[J]. Oncology Letters, 2013, 5(4): 1165-1170.
- [4] Zhu X H, Jiang H, Li J, et al. Anticancer effects of paris saponins by apoptosis and PI3K/AKT pathway in gefitinib-resistant non-small cell lung cancer [J]. Medical Science Monitor, 2016, 22: 1435.
- [5] Lan G, Lin L, Chen X, et al. Correlation between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphisms and pemetrexed chemotherapy efficacy/toxicity in non-squamous non-small cell lung cancer [J]. Medical Science Monitor, 2017, 23: 5683-5689.
- [6] Bagley S J, Vitale S, Zhang S, et al. Pretreatment red blood cell total folate concentration is associated with response to pemetrexed in stage IV nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. Clinical Lung Cancer, 2017, 18(2): 143-149.
- [7] Sakamori Y, Kim Y H, Yoshida H, et al. Effect of liver toxicity on clinical outcome of patients with nonsmallcell lung cancer treated with pemetrexed [J]. Molecular and Clinical Oncology, 2015, 3(2): 334-340.
- [8] Pérez-Ramírez C, Cañadas-Garre M, Alnatsha A, et al. Pharmacogenetic predictors of toxicity to platinum based chemotherapy in non-small cell lung cancer patients [J]. Pharmacological Research, 2016, 111: 877-884.
- [9] 寇军燕,洪卫,洪丹,等. MTHFR C677T 基因多态性与晚期非小细胞肺癌化疗不良反应的关系[J].中国癌症杂志,2014, 24

- (3): 197-202.
- [10] 陈新林, 文艺, 胡月, 等. 生存分析资料进行 Meta 分析时所需主要结局指标的换算方法[J]. 循证医学, 2016, 16(4): 244-246.
- [11] 周支瑞, 张天嵩, 李博, 等. 生存曲线中 Meta 分析适宜数据的提取与转换[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014(3): 243-247.
- [12] 过恽贇, 谢海棠, 黄晓晖. 细胞色素 P450 2C19 基因多态性对服用他莫昔芬乳腺癌患者疗效影响的 Meta 分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(10): 1230-1233.
- [13] Tiseo M, Giovannetti E, Tibaldi C, et al. Pharmacogenetic study of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with second-line pemetrexed or pemetrexed-carboplatin[J]. Lung Cancer, 2012, 78(1): 92-99.
- [14] Jung M, Lee C H, Park H S, et al. Pharmacogenomic assessment of outcomes of pemetrexed-treated patients with adenocarcinoma of the lung[J]. Yonsei Medical J, 2013, 54(4): 854-864.
- [15] Krawczyk P, Kucharczyk T, Kowalski D M, et al. Polymorphisms in TS, MTHFR and ERCC1 genes as predictive markers in first-line platinum and pemetrexed therapy in NSCLC patients[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140(12): 2047-2057.
- [16] Gao L, Lin L, Chen X, et al. Correlation between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphisms and pemetrexed chemotherapy efficacy/toxicity in non-squamous non-small cell lung cancer[J]. Medical Science Monitor, 2017, 23: 5683.
- [17] 董翠梅, 康马飞, 赵燕仪, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与培美曲塞联合卡铂治疗肺癌疗效的关系[J]. 川北医学院学报, 2015(5): 618-621.
- [18] Kucharczyk T, Krawczyk P, Powrózek T, et al. The effectiveness of pemetrexed monotherapy depending on polymorphisms in TS and MTHFR genes as well as clinical factors in advanced NSCLC patients[J]. Pathol Oncol Res, 2016, 22(1): 49-56.
- [19] 赵蕴伟, 邹晓婷, 张智勇, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与培美曲塞联合顺铂治疗非小细胞肺癌疗效的关系[J]. 微量元素与健康研究, 2017, 34(4): 32-33.
- [20] 白丽艳. 高海拔地区晚期肺腺癌 TS, MTHFR 基因多态性与培美曲塞治疗临床研究[D]. 西宁: 青海大学, 2017.
- [21] Vázquez C, Orlova M, Verzura M A, et al. Severe toxicity in adult patients with lung cancer under treatment with pemetrexed: a prospective cohort study[J]. J Chemo, 2019: 1-10.
- [22] 董翠梅, 康马飞, 赵燕仪, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与肺腺癌化疗疗效的关系[J]. 中国癌症防治杂志, 2014, 6(1): 35-38.
- [23] Pastorelli D, Farina M, Diamanti O, et al. Germline Polymorphisms of Methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T) and thymidylate synthase (TS VNTR) chemotherapy-related enzymes, in patients treated with pemetrexed[C]//Annals of Oncology. Great clarendon st, Oxford ox2 6DP. England: Oxford Univ Press, 2010, 21: 152.
- [24] Smit E F, Burgers S A, Biesma B, et al. Randomized phase II and pharmacogenetic study of pemetrexed compared with pemetrexed plus carboplatin in pretreated patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(12): 2038-2045.
- [25] 周佳菁, 袁箐, 韩峻松, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶多态性的临床应用研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(7): 1266-1272.
- [26] 滕菲, 马晨璐, 李建军, 等. 叶酸及维生素 B₁₂ 水平对培美曲塞联合铂类化疗的维汉两族 NSCLC 患者疗效的影响[J]. 重庆医学, 2018, 47(5): 638-641.

收稿日期: 2019-12-10

本文编辑: 杨昕