

奥沙利铂所致周围神经毒性相关基因多态性研究进展[△]

崔宇^{1,2*}, 李梦露^{1,2}, 徐姗^{2#}[1. 大连医科大学药学院, 辽宁大连 116000; 2. 南京医科大学第三附属医院(常州市第二人民医院)药学部, 江苏常州 213000]

中图分类号 R969.3; R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)01-0130-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.01.23



摘要 周围神经毒性是奥沙利铂最严重的剂量限制性不良反应之一, 而基因多态性在奥沙利铂所致周围神经毒性(OIPN)中发挥了重要作用。OIPN根据发病时间可分为急性和慢性OIPN, 前者临床表现为感觉异常甚或运动障碍, 后者临床表现为肢体感觉障碍且持续不退、手足麻木或疼痛。转运蛋白基因 *OCT2*、*OCTN2* 和 *NHE1* 可能与 OIPN 的发生有关; 药物代谢酶基因 *GSTP1* Ile105Val, *DPYD* rs1801265, 电压门控钠通道(NaV)基因 *SCN4A* rs2302237、*SCN9A* rs6746030、*SCN10A* rs12632942 和其他相关基因如 *HLA-G* rs1610696、rs371194629, *CCNH* rs2230641、rs3093816 与严重 OIPN 的发生有关; 而 DNA 修复相关基因 *XRCC1* rs23885, NaV 基因 *SCN9A* rs3750904、rs12478318、rs6754031 与 OIPN 风险降低有关。未来可以将 OIPN 的遗传学研究成果向临床转化, 最终实现对患者个体化精准医疗。

关键词 奥沙利铂; 周围神经毒性; 基因多态性; 转运蛋白基因; 代谢酶; DNA 修复; 电压门控钠通道

Advances in polymorphisms of genes associated with oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity

CUI Yu^{1,2}, LI Menglu^{1,2}, XU Shan²[1. College of Pharmacy, Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116000, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Changzhou Second People's Hospital), Jiangsu Changzhou 213000, China]

ABSTRACT Peripheral neurotoxicity represents one of the most severe dose-limiting adverse reactions associated with oxaliplatin, with genetic polymorphisms playing a significant role in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy (OIPN). OIPN can be categorized as acute or chronic based on onset timing. The former presents clinically as sensory abnormalities or even motor disorders, while the latter presents clinically as limb sensory disorders that persist, numbness or pain in the hands and feet. The transporter genes *OCT2*, *OCTN2*, and *NHE1* may be implicated in OIPN; drug-metabolizing enzyme gene *GSTP1* Ile105Val, *DPYD* rs1801265, voltage-gated sodium channel (NaV) gene *SCN4A* rs2302237, *SCN9A* rs6746030, *SCN10A* rs12632942, and other associated genes such as *HLA-G* rs1610696, rs371194629 and *CCNH* rs2230641, rs3093816 are associated with severe OIPN. Conversely, DNA repair-related gene *XRCC1* rs23885, NaV gene *SCN9A* rs3750904, rs12478318 and rs6754031 are associated with reduced OIPN risk. In the future, the genetic research findings on OIPN can be translated into clinical applications, ultimately achieving individualized precision medicine for patients.

KEYWORDS oxaliplatin; peripheral neurotoxicity; genetic polymorphisms; transporter genes; metabolic enzymes; DNA repair; voltage-gated sodium channel

奥沙利铂(oxaliplatin, OXA)是第三代铂类抗肿瘤药物, 主要用于结直肠癌、胃癌等消化系统肿瘤的治疗。OXA 所致周围神经毒性(oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity, OIPN)是其常见的不良反应, 这严重限制了 OXA 的临床应用^[1]。OIPN 的临床表现为周围感觉异

常和运动功能障碍等^[2], 严重影响了患者的生活质量, 干扰了患者的日常活动, 并可能导致 20%~30% 的患者出现抑郁综合征^[3]。OXA 是通过与 DNA 形成链内和链间交联从而抑制 DNA 的复制和转录, 最终发挥抗癌作用^[4]。由于铂-DNA 加合物在背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)神经元内蓄积并导致其功能障碍, 使得 OIPN 的发生呈现剂量依赖性^[5]。研究表明, OIPN 的发生与基因多态性有关, 后者可导致患者个体在 OXA 的转运代谢、DNA 修复及神经元离子通道功能等方面存在显著差异, 并直接影响 OIPN 的发病风险^[6]。因此, 在

△ 基金项目 江苏省药学会-奥赛康医院药学科科研项目(No. A202425)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向: 肿瘤临床药学。E-mail: 2592411385@qq.com

通信作者 副主任药师, 硕士生导师。研究方向: 抗肿瘤药物的临床药学。E-mail: duoduo_1133@163.com

OXA 化疗前通过检测相关基因多态性来预测 OIPN 的发生,具有重要的临床意义。本文综述了 OIPN 相关基因多态性的最新研究进展,旨在为临床提供基因水平的 OIPN 预测因子,从而促进临床合理用药。

1 OIPN 的临床特征

OIPN 根据发病时间分为急性 OIPN 和慢性 OIPN。研究表明,急性 OIPN 的患病率为 85%~96%^[7]。急性 OIPN 一般发生在 OXA 输注的数小时或数天内,症状在 1 周内可自行消退,一般不会造成感觉功能的损坏,临床表现为感觉异常和手、脚、口周区域感觉迟钝^[8]。急性 OIPN 的症状因寒冷而加剧,部分患者可能表现出运动障碍,例如强直性痉挛、肌束震颤和长时间的肌肉收缩等^[9]。由于 OXA 的输注是周期性的,因此大多数情况下,急性 OIPN 会在下一个治疗周期开始之前消失,但周期的重复性会导致 40%~93% 的患者发生慢性 OIPN^[7]。

慢性 OIPN 通常发生在 OXA 重复给药后,临床表现为肢体感觉障碍且持续不退、手足麻木或疼痛等^[10]。慢性 OIPN 具有累积性和剂量依赖性,可持续存在并可能导致平衡功能障碍,增加患者跌倒的风险^[11];其在化疗晚期甚至会导致患者手握和行走困难,严重影响了患者的日常生活^[12]。尽管慢性 OIPN 的患病率随着时间的推移而下降,但有些患者在治疗结束后 6 个月仍持续受 OIPN 困扰^[13]。

2 基因多态性与 OIPN 的相关性

OIPN 与多个通路的基因多态性存在关联,包括 OXA 的转运代谢、DNA 修复以及神经元离子通道功能等相关基因^[14]。

2.1 转运蛋白基因多态性与 OIPN

有机阳离子转运蛋白 (organic cation transporter, OCT) 属于载体蛋白,核心功能是介导体内有机阳离子类物质 (如神经递质、内源性代谢物、药物等) 的跨膜转运。OXA 是 OCT 等跨膜转运蛋白的底物^[15],OCT 的遗传变异会影响 OIPN 的发生。常见的转运蛋白基因包括 *OCT2*、*OCTN2*、*SLC22A1*、*ABCC2*、*ABCG2*、*ABCB1*、*SLC31A1* 和 *NHE1*。

2.1.1 *OCT2*

OCT2 蛋白在小鼠、大鼠和人类的 DRG 神经元中高表达,Huang 等^[16]研究发现 *OCT2* 基因缺失可显著保护小鼠免受 OIPN 损伤。在体外实验中,Yi 等^[17]通过细胞毒性实验和 OXA 摄取实验发现,*OCT2*、肉碱/有机阳离子转运体 1 (carnitine/organic cation transporter 1, *OCTN1*) 和 *OCTN2* 分别参与了 OXA 在 DRG 神经元和线粒体中的摄取,其中 *OCT2* 的作用最为显著;同时,该项研究还表明,L-四氢巴马汀通过选择性抑制 *OCT2* 活性显著降

低了 OXA 在 DRG 中的浓度,减少了 OXA 在 DRG 和线粒体中的积累,从而减轻了 OIPN。由此可见,*OCT2* 基因多态性可能与 OIPN 的发生有关,但仍需在临床试验中证实。

2.1.2 *OCTN2*

鲁琼等^[18]通过细胞实验发现,导致 *OCTN2* F17L 和 P478L 位点变异的基因多态性,能够改变该转运体的功能,从而影响 OXA 在结肠直肠癌中的化疗敏感性,但该结论仍需在临床实践中证实。

2.1.3 *SLC22A1*

陈佳音等^[19]的临床研究发现,*SLC22A1* 基因多态性与 OXA 的胃肠道毒性及疗效相关,而 *SLC22A1* rs628031、rs650284 和 rs683369 与 OIPN 未显示出相关性。

2.1.4 *ABCC2*、*ABCG2*、*ABCB1* 和 *SLC31A1*

参与药物转运的基因多态性可能导致 OXA 在 DRG 细胞内累积,从而增加 OIPN 发生的风险。Nichetti 等^[14]评估了 ABC 转运蛋白 *ABCC2*、*ABCG2*、*ABCB1* 和溶质载体家族 31 成员 1 (solute carrier family 31 member 1, *SLC31A1*) 与 2~3 级 OIPN 的相关性。结果发现,*ABCC2* rs717620、rs8187710,*ABCG2* rs2231142,*ABCB1* rs1045642,*SLC31A1* rs10981694 与 OIPN 未存在显著相关性,这可能是受样本量小、治疗方案的差异性、累积剂量的混杂效应等局限性因素影响。Vargas-Aliaga 等^[20]研究发现,在接受 OXA 治疗的患者中,*ABCB1* 的 2 个单核苷酸多态性位点 C1236T (rs1128503) 和 C3435T (rs1045642) 与 OIPN 未发现明显相关性。

2.1.5 *NHE1*

低剂量的 OXA 会诱导 DRG 神经元发生细胞内钙超载与酸中毒,从而影响离子通道活性和神经元兴奋性。钠氢交换体 1 (sodium hydrogen exchanger 1, *NHE1*) 是一种质膜蛋白,在维持细胞器、细胞质和组织的 pH 稳态方面发挥着关键作用。Dionisi 等^[21]通过小鼠实验研究了 OXA 对 DRG 神经元中 *NHE1* 基因转录水平的影响,发现 OXA 可抑制 *NHE1* 基因转录并降低其蛋白活性,从而导致 OIPN。此研究为涉及 *NHE1* 的 pH 调节提供了新见解,有望为 OIPN 的预防和治疗提供新策略。

2.2 药物代谢酶基因多态性与 OIPN

OXA 进行生物转化需要的药物代谢酶主要是谷胱甘肽 S-转移酶 (glutathione S-transferase, *GST*),其中研究最多的是 *GSTP1* 亚型。*GSTP1* 基因多态性可能通过影响酶活性,进而导致接受 OXA 化疗的患者出现包括 OIPN 在内的多种毒性反应。药物代谢酶基因包括 *GSTP1*、*DPYD* 等。

2.2.1 *GSTP1*

Kim等^[22]通过系统分析发现,*GSTP1* rs1695多态性与铂诱导的毒性反应有显著关联,但该基因位点与OIPN的关系仍需进一步探索。Cerpa等^[23]将82例接受OXA化疗的晚期结直肠癌患者纳入研究,通过Logistic回归分析发现,*GSTP1* rs1695G等位基因对OIPN具有保护作用。但Chen等^[24]分析了166例接受OXA化疗的转移性结直肠癌患者的基因型,结果显示,携带*GSTP1* Ile105Val等位基因的患者在不同治疗周期后发生3~4级OIPN的频率更高。由此可见,*GSTP1*基因多态性与OIPN之间的关系仍需要进一步研究。

有学者开展了*GSTP1*基因多态性与OIPN相关性的临床研究,选取70例接受OXA化疗的患者并检测其*GSTP1*基因型。结果显示,*GSTP1*野生型(A/A)与突变型(A/G+G/G)患者的疾病控制率并无差别,但野生型患者OIPN的发生率明显高于突变型患者,其中4例发生严重OIPN患者的*GSTP1*基因型均为野生型;而且,OIPN的发生率具有剂量累积性,OXA累积剂量高者的OIPN发生率也较高($P<0.05$)^[25]。综上,*GSTP1*基因多态性可能会成为预测OIPN发生的潜在指标。

2.2.2 *DPYD*

二氢嘧啶脱氢酶是负责5-氟尿嘧啶生物转化的主要酶,由高度多态性的*DPYD*基因编码。Cerpa等^[23]分析了82例接受OXA化疗的晚期结直肠癌患者的基因型,结果发现,*DPYD*的C等位基因rs1801265位点与较高的OIPN发生风险相关[比值比(odds ratio, OR)=4.58, $P=0.05$]。

2.3 DNA修复相关基因多态性与OIPN

目前关于DNA修复基因多态性与OIPN的相关性研究较少。有研究表明,*XRCC1*编码的蛋白在核苷酸切除修复过程中发挥了关键作用,其基因多态性影响了OXA引发的DNA损伤的修复能力,从而影响OIPN^[26]。Velasco等^[27]研究发现,*XRCC1* rs23885G/G基因型的患者发生2~4级OIPN的风险较低。Lee等^[28]分析了291例韩国结直肠癌患者的基因型后发现,相对于其他基因型,*XRCC1* rs25487G/G基因型的患者发生2~3级OIPN的风险更低且发生时间更晚。另有研究发现,在DNA修复系统相关蛋白基因中,*XRCC1* rs25487与OIPN的发生显著相关,杂合子(G/A)基因型患者较野生纯合子(C/C)基因型患者发生OIPN的风险更低^[29]。Kjersem等^[30]研究发现,携带*XRCC1* rs25487T等位基因的患者发生3~4级OIPN的概率更高。

2.4 电压门控钠通道基因多态性与OIPN

急性OIPN的病理机制涉及OXA对DRG中A类有

髓鞘感觉神经元的直接影响,特别是引起其细胞膜上电压门控钠通道(voltage-gated sodium channel, NaV)功能异常,从而产生异位放电和痛觉过敏^[31]。NaV主要由9个*SCN*基因(*SCN1A*~*SCN5A*、*SCN8A*~*SCN11A*)编码,分别产生NaV1.1~NaV1.9蛋白^[32]。*SCN*基因突变可导致多种神经症状和疾病,如远端肢体的阵发性抽搐和疼痛、肌肉痉挛和异常痛觉,以及癫痫等^[33]。

2.4.1 *SCN4A*

Argyriou等^[34]探讨了*SCN*基因多态性与OIPN发生率及严重性的关系。该研究将200例接受OXA治疗的结直肠癌患者的DNA利用聚合酶链反应技术进行基因分型,并根据总神经病变评分和美国国立癌症研究所通用毒性标准评估OIPN级别。研究结果显示,*SCN4A* rs2302237的C/T基因型与急性OIPN的发生显著相关,同时该基因型还与急性OIPN的严重性和慢性OIPN的发生相关。

2.4.2 *SCN9A*

Sereno等^[35]探讨了*SCN9A*基因多态性与OIPN发生的相关性。该研究首先将94例接受OXA治疗的患者分为2组——病例组(48例出现3~4级OIPN的患者)和对照组(46例未出现或出现1级OIPN的患者),然后提取患者血液DNA进行基因分型,评估2组患者OIPN发生风险与*SCN9A*基因多态性的关系,结果发现,*SCN9A* rs6746030与严重OIPN的发生具有相关性[OR=0.39, 95%置信区间(confidence interval, CI)为0.16~0.96, $P=0.041$]。另有学者分析了*SCN9A*基因多态性位点rs3750904、rs6746030、rs12478318与OIPN发生风险的关系^[36]——对接受OXA治疗的患者DNA进行基因分型和OIPN评估,结果发现,*SCN9A*的rs3750904和rs12478318位点为OIPN的保护因素(OR<1, $P<0.001$);*SCN9A* rs3750904、rs12478318突变的结直肠癌患者不易发生OIPN。Palugulla等^[37]收集了228例接受OXA化疗的消化道癌患者的血液样本并进行基因分型和OIPN评估,结果发现*SCN9A* rs6754031多态性与较低的OIPN发生率相关。

2.4.3 *SCN10A*

Argyriou等^[34]研究发现,*SCN10A* rs12632942与急性OIPN发生风险降低相关,*SCN10A* rs6800541与OIPN的发生无显著相关性。孔连广等^[38]通过对319例接受OXA化疗的结直肠癌患者的血液样本进行分析,探讨了*SCN10A* rs12632942位点多态性与OIPN发生风险的相关性。结果显示,*SCN10A* rs12632942的A/G+G/G基因型的结直肠癌患者易发生OIPN。

2.5 钾通道相关基因多态性与OIPN

小电导钙激活钾通道亚型3 (small conductance calcium-activated potassium channel, subtype 3, SK3) 是一种由 *KCNM3* 基因编码的钾离子通道, 该基因由于 CAG 重复序列长度不同而具有多态性, 其主要功能是参与神经元动作电位的超极化^[39]。Basso 等^[40]发现, 相较于其他长度等位基因的携带者, 携带 13~15 个 CAG 重复等位基因的患者发生严重 OIPN 的概率更高。Anon 等^[41]在体外通过膜片钳技术考察 OXA 对电流密度的影响并检测细胞内钙浓度后发现, 高浓度的 OXA 对由短 CAG 重复等位基因编码的 SK3 通道有显著影响。这提示在细胞模型中, SK3 通道编码基因 (*KCNM3*) 的 CAG 重复序列长度会影响 SK3 通道的活性。该研究还将 *KCNM3* 基因 CAG 重复 <19 次的等位基因定义为短等位基因, ≥19 次的为长等位基因; 在此基础上, 将患者分为短/短、短/长及长/长 3 组, 结果显示 OIPN 发生风险与该 CAG 重复序列的长度变化无显著相关性。由此可知, 尽管体外实验表明 *KCNM3* 基因的 CAG 重复序列长度多态性可能与 OIPN 发生风险相关, 但在临床研究中并未证实其显著关联性。Argyriou 等^[42]通过聚合酶链反应和毛细管电泳分析 *KCNM3* 基因的 CAG 重复序列长度多态性, 发现

携带 15~17 个 CAG 重复等位基因的患者发生 OIPN 的风险未见增高; 同样, 携带短/短、短/长基因型的患者也未表现出更高的急性 OIPN 发生率。该研究结果与 Basso 等^[40]的研究结果不一致, 而与 Anon 等^[41]的研究结果一致。由此可知, CAG 重复序列长度多态性与 OIPN 发生风险的相关性还需要进一步研究确认。

2.6 其他相关基因多态性与OIPN

近年来有研究者发现其他相关基因的多态性也可能影响 OIPN 的发生。Garziera 等^[43]分析了 144 例接受 OXA 治疗的结直肠癌患者的基因型, 结果发现, *HLA-G* 多态性与 OXA 引发的化疗毒性有关, 其中 *HLA-G* rs1610696 G/G、rs371194629 Ins/Ins 位点与 OIPN 的发生风险增加相关。

Palugulla 等^[44]将接受 OXA 化疗的消化道癌患者进行基因分型, 发现 *CCNH* 基因 rs2230641 (OR=4.64, 95%CI 为 1.58~13.62, $P=0.002$) 和 rs3093816 (OR=2.36, 95%CI 为 1.05~5.30, $P=0.033$) 位点与急性 OIPN 的发生率和严重程度均显著相关。

上文主要围绕多种基因多态性与 OIPN 的相关性展开论述。现将其中基于临床研究的结果总结于表 1。

表 1 临床研究中基因多态性与 OIPN 相关性的文献总结

| 基因 | 突变位点 | 等位基因 | OIPN 等级 (OIPN 组 vs. 对照组) | OIPN 组 患者例数 | 对照组 患者例数 | 研究国家 | 肿瘤类型 | 相关性 | | 参考文献 |
|---------------|-----------------|-----------------|-----------------------------|----------------|-------------|------|------|-----------------|-------|------|
| | | | | | | | | OR (95%CI) | P | |
| ABCC2 | rs717620(C>T) | C/C | 2~3 vs. 0~1 | 22 | 60 | 意大利 | 结直肠癌 | 1.98(0.88~4.45) | 0.097 | [14] |
| | | C/T+T/T | | 16 | 22 | | | | | |
| ABCG2 | rs8187710(G>A) | G/G | 2~3 vs. 0~1 | 30 | 67 | 意大利 | 结直肠癌 | 1.19(0.46~3.11) | 0.721 | [14] |
| | | G/A+A/A | | 8 | 15 | | | | | |
| | | C/C | 2~3 vs. 0~1 | 29 | 64 | | | | | |
| ABCB1 | rs1045642(C>T) | C/A+A/A | | 9 | 18 | 意大利 | 结直肠癌 | 0.97(0.39~2.41) | 0.951 | [14] |
| | | C/C | 2~3 vs. 0~1 | 9 | 19 | | | | | |
| SLC31A1 | rs10981694(T>G) | C/T+T/T | | 29 | 63 | 意大利 | 结直肠癌 | 1.50(0.66~3.39) | 0.333 | [14] |
| | | T/T | 2~3 vs. 0~1 | 24 | 59 | | | | | |
| SLC22A1 | rs628031(G>A) | T/G+G/G | | 14 | 23 | 中国 | 结直肠癌 | - | 0.491 | [19] |
| | | G/G | 2~4 vs. 1 | 10 | 18 | | | | | |
| | rs650284(A>C) | G/A+A/A | | 4 | 19 | 中国 | 结直肠癌 | - | 0.616 | [19] |
| | | A/A | 2~4 vs. 1 | 9 | 27 | | | | | |
| | | C/A+C/C | | 5 | 10 | | | | | |
| rs683369(C>G) | C/C | 2~4 vs. 1 | 11 | 28 | 中国 | 结直肠癌 | - | 1.000 | [19] | |
| | G/C+G/G | | 3 | 9 | | | | | | |
| GSTP1 | 105(Ile>Val) | Ile/Ile | 3~4 vs. 0~2 | 47 | 78 | 中国 | 结直肠癌 | 2.45(1.30~4.62) | 0.004 | [24] |
| | | Ile/Val+Val/Val | | 23 | 18 | | | | | |
| DPYD | rs1801265(T>C) | T/C+C/C | 3~4 vs. 0~2 | 33 | - | 智利 | 结直肠癌 | 4.58(-) | 0.050 | [23] |
| | | T/T | | 49 | - | | | | | |
| XRCC1 | rs23885(G>A) | G/G | 2~4 vs. 0~1 | 18 | 121 | 韩国 | 结直肠癌 | 0.56(0.32~0.99) | 0.041 | [28] |
| | | G/A+A/A | | 33 | 119 | | | | | |
| | rs25487(C>T) | C/C | 3~4 vs. 0~1 | 5 | 225 | 挪威 | 结直肠癌 | - | 0.005 | [30] |
| C/T+T/T | | | 23 | 281 | | | | | | |
| SCN4A | rs2302237(C>T) | C/C | 1~3 vs. 0 | 59 | 15 | 希腊 | 结直肠癌 | 2.62(1.15~6.01) | 0.010 | [34] |
| | | C/T+T/T | | 110 | 16 | | | | | |
| SCN9A | rs6746030(C>T) | C/C | 3~4 vs. 0~1 | 23 | 41 | 西班牙 | 消化道癌 | 0.39(0.16~0.96) | 0.041 | [35] |
| | | C/T+T/T | | 25 | 5 | | | | | |

续表 1

| 基因 | 突变位点 | 等位基因 | OIPN等级 (OIPN组 vs. 对照组) | OIPN组 患者例数 | 对照组 患者例数 | 研究国家 | 肿瘤类型 | 相关性 | | 参考文献 |
|--------|---------------------------|-----------------|---------------------------|---------------|-------------|------|------|--------------------|--------|------|
| | | | | | | | | OR(95%CI) | P | |
| SCN9A | rs3750904(T>C) | C/C+C/T | 1~4 vs. 0 | 35 | 19 | 中国 | 结直肠癌 | 0.008(0.002~0.031) | <0.001 | [36] |
| | | T/T | | 4 | 110 | | | | | |
| | rs12478318(T>G) | G/T | 1~4 vs. 0 | 15 | 6 | 中国 | 结直肠癌 | 0.125(0.025~0.608) | 0.010 | [36] |
| SCN10A | rs6754031(T>G) | T/T | 2~3 vs. 0~1 | 57 | 62 | 印度 | 结直肠癌 | 0.45(0.22~0.77) | 0.005 | [37] |
| | | T/G+G/G | | 73 | 36 | | | | | |
| | rs12632942(A>G) | A/A | 1~3 vs. 0 | 134 | — | 中国 | 结直肠癌 | 2.044(1.231~3.392) | 0.006 | [38] |
| KCNN3 | rs6800541(T>C) | A/G+G/G | 1~3 vs. 0 | 185 | — | 希腊 | 结直肠癌 | 1.42(0.65~3.13) | 0.380 | [34] |
| | | T/T | | 52 | 13 | | | | | |
| | CAG序列重复次数(<19次为短, ≥19次为长) | T/C+C/C | 2~3 vs. 0~1 | 15 | 9 | 法国 | 结直肠癌 | — | 0.850 | [41] |
| HLA-G | rs1610696(G>C) | 短/短 | 3~4 vs. 0~2 | 6 | — | 法国 | 结直肠癌 | 8.78(1.50~51.44) | 0.016 | [43] |
| | | 短/长+长/长 | | 37 | 24 | | | | | |
| | rs371194629(Ins>Del) | C/G+C/C | 3~4 vs. 0~2 | 4 | 合计134 | 法国 | 结直肠癌 | 5.49(1.21~24.85) | 0.027 | [43] |
| CCNH | rs2230641(A>G) | Del/Del+Del/Ins | 2~3 vs. 0~1 | 5 | — | 印度 | 消化道癌 | 4.64(1.58~13.62) | 0.002 | [44] |
| | | Ins/Ins | | 5 | 合计134 | | | | | |
| | rs3093816(A>G) | A/G+G/G | 2~3 vs. 0~1 | 4 | 64 | 印度 | 消化道癌 | 2.36(1.05~5.30) | 0.033 | [44] |
| | | A/A | | 36 | 124 | | | | | |
| | | A/G+G/G | | 29 | 162 | | | | | |
| | | A/A | | 11 | 26 | | | | | |

3 总结与展望

在化疗早期预测 OIPN 的发生,对于肿瘤患者预防严重神经系统损伤至关重要。基于药物基因组学的筛选方法有助于根据遗传易感性提前预测 OIPN,以便及时调整患者的化疗方案,避免患者产生严重神经系统损伤。为此,本文归纳了近 10 年在 OIPN 相关基因多态性方面的研究进展。

对于转运蛋白相关基因多态性,以往研究认为 *ABCC2* rs717620 与 OIPN 相关^[45],而最新研究发现其与 OIPN 不存在相关性;同时,关于 *ABCC2* rs8187710, *ABCG2* rs2231142, *ABCB1* rs1045642, *SLC22A1* rs628031、rs650284、rs683369, *SLC31A1* rs10981694 基因位点,最新研究发现其与 OIPN 也没有显著相关性。*OCT2*、*OCTN2* 和 *NHE1* 在基础研究中均被证实可能与 OIPN 相关,但缺乏一定的样本量验证,且还需在临床研究中加以证实。

对于钾通道基因多态性,以往细胞实验中发现 *KCNN3* 基因多态性与 OIPN 相关,但临床研究中未能验证上述结果。

而对于 OXA 体内代谢、DNA 修复、NaV 等基因多态性,目前已有大量研究证明药物代谢酶基因(*GSTP1* Ile105Val、*DPYD* rs1801265)、DNA 修复基因(*XRCC1* rs23885、rs25487)、NaV 基因(*SCN4A* rs2302237, *SCN9A* rs6746030、rs3750904、rs12478318、rs6754031, *SCN10A* rs12632942)与 OIPN 存在明确的相关性。同时,也有研究表明, *CCNH* rs2230641、rs3093816 以及 *HLA-G* rs1610696、rs371194629 与 OIPN 的发生显著相关。

综上所述, *GSTP1* Ile105Val, *DPYD* rs1801265, *SCN4A* rs2302237, *SCN9A* rs6746030, *SCN10A* rs12632942, *HLA-G* rs1610696、rs371194629, *CCNH* rs2230641、rs3093816 与严重 OIPN 的发生有关,而 *XRCC1* rs23885, *SCN9A* rs3750904、rs12478318、rs6754031 与 OIPN 风险降低有关。

为推进临床转化,后续研究应重点验证上述基因位点的预测效能。例如,可在化疗前对接受 FOLFOX/XELOX 方案的癌症患者进行基因分型,并通过标准化 OIPN 评分进行长期随访,从而构建一个稳健、跨人群的多基因风险预测模型。目前本课题组已启动一项针对结直肠癌患者的 OXA 神经毒性及药物基因组学研究,旨在实现 OXA 用药前的风险预测。未来可将遗传风险检测整合至临床决策;对于高风险患者,可考虑选用 OIPN 发生风险更低的替代方案,联合使用经证实的神经保护剂,或调整 OXA 剂量,以实现疗效最大化与毒性最小化的个体化治疗目标;此外,仍需扩大样本量以验证已知基因位点,并继续探索新的相关基因,从而加速 OIPN 相关基因位点检测的临床转化与应用。

参考文献

- [1] ALBERTI P, CANTA A, CHIORAZZI A, et al. Topiramate prevents oxaliplatin-related axonal hyperexcitability and oxaliplatin induced peripheral neurotoxicity[J]. *Neuropharmacology*, 2020, 164: 107905.
- [2] YANG Y, ZHAO B, GAO X J, et al. Targeting strategies for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical syndrome, molecular basis, and drug development[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 331.

- [3] OH P J, LEE J R, KIM S K, et al. Changes in chemotherapy-induced peripheral neuropathy, disturbance in activities of daily living, and depression following chemotherapy in patients with colorectal cancer: a prospective study[J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2020, 44: 101676.
- [4] ZHANG C Y, XU C, GAO X Y, et al. Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies[J]. *Theranostics*, 2022, 12(5): 2115-2132.
- [5] VALÉRY M, TANGUY M L, GELLI M, et al. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy with hepatic arterial versus intravenous infusion in metastatic colorectal cancer[J]. *Support Care Cancer*, 2024, 32(10): 660.
- [6] 刘素, 张侠. 奥沙利铂神经毒性机制及基因多态性研究进展[J]. *中华临床医师杂志*, 2015, 9(9): 1685-1689.
- [7] TAÏB S, DURAND J, BRUNET I. Neuropathie périphérique induite par l' oxaliplatine: comment faire barrière?[J]. *Médecine*, 2020, 36: 33-37.
- [8] BABACAN A. Cold-associated laryngopharyngeal dysesthesia syndrome after oxaliplatin treatment[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2024, 30(7): 1245-1248.
- [9] BRANCA J J V, CARRINO D, GULISANO M, et al. Oxaliplatin-induced neuropathy: genetic and epigenetic profile to better understand how to ameliorate this side effect[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 643824.
- [10] KAWASHIRI T, MINE K, KOBAYASHI D, et al. Therapeutic agents for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy; experimental and clinical evidence[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1393.
- [11] TENG C, COHEN J, EGGER S, et al. Systematic review of long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) following adjuvant oxaliplatin for colorectal cancer[J]. *Support Care Cancer*, 2022, 30(1): 33-47.
- [12] EGASHIRA N. Pathological mechanisms and preventive strategies of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy[J]. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2021, 2: 804260.
- [13] IBRAHIM E Y, EHRlich B E. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review of recent findings[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 145: 102831.
- [14] NICHETTI F, FALVELLA F S, MICELI R, et al. Is a pharmacogenomic panel useful to estimate the risk of oxaliplatin-related neurotoxicity in colorectal cancer patients?[J]. *Pharmacogenomics J*, 2019, 19(5): 465-472.
- [15] GALLUCCIO M, TRIPICCHIO M, POCHINI L. The human OCTN sub-family: gene and protein structure, expression, and regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16): 8743.
- [16] HUANG K M, LEBLANC A F, UDDIN M E, et al. Neuronal uptake transporters contribute to oxaliplatin neurotoxicity in mice[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(9): 4601-4606.
- [17] YI Y D, LI L P, SONG F F, et al. L-tetrahydropalmatine reduces oxaliplatin accumulation in the dorsal root ganglion and mitochondria through selectively inhibiting the transporter-mediated uptake thereby attenuates peripheral neurotoxicity[J]. *Toxicology*, 2021, 459: 152853.
- [18] 鲁琼, 朱海宏, 戚听听, 等. OCTN2 基因多态性影响结直肠癌奥沙利铂化疗敏感性[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(4): 401-407.
- [19] 陈佳音, 王丽, 王立军, 等. 有机阳离子转运体基因多态性与奥沙利铂毒性及疗效的相关性研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2022, 27(2): 171-177.
- [20] VARGAS-ALIAGA A, DE LA HABA M, CONTRERAS M J, et al. NeuroPredict: study of the predictive value of ABCB1 genetic polymorphisms and associated clinical factors in chronic chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN)[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1352939.
- [21] DIONISI M, RIVA B, DELCONTI M, et al. Inhibition of NHE1 transport activity and gene transcription in DRG neurons in oxaliplatin-induced painful peripheral neurotoxicity[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 3991.
- [22] KIM W, CHO Y A, KIM D C, et al. Association between genetic polymorphism of GSTP1 and toxicities in patients receiving platinum-based chemotherapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(4): 439.
- [23] CERPA L C, SANDOVAL C, ESCALANTE P, et al. Genetic variants and clinical determinants affecting the response to 5-fluorouracil-based treatment in Chilean patients with advanced colorectal cancer[J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1589724.
- [24] CHEN Y C, TZENG C H, CHEN P M, et al. Influence of GSTP1 I105V polymorphism on cumulative neuropathy and outcome of FOLFOX-4 treatment in Asian patients with colorectal carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(2): 530-535.
- [25] 曲珍, 徐圣秋, 王轩. GSTP1 基因多态性与结直肠癌患者奥沙利铂化疗敏感性及周围神经毒性的关系[J]. *肿瘤药理学*, 2023, 13(4): 449-454.
- [26] PUERTA-GARCÍA E, URBANO-PÉREZ D, CARRASCO-CAMPOS M I, et al. Effect of DPYD, MTHFR, ABCB1, XRCC1, ERCC1 and GSTP1 on chemotherapy related toxicity in colorectal carcinoma[J]. *Surg Oncol*, 2020, 35: 388-398.
- [27] VELASCO R, ALEMANY M, VILLAGRÁN M, et al.

- Predictive biomarkers of oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(7):669.
- [28] LEE K H, CHANG H J, HAN S W, et al. Pharmacogenetic analysis of adjuvant FOLFOX for Korean patients with colon cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(4):843-851.
- [29] 张诗慧, 丁伶俐, 林美钦, 等. 基因多态性与结直肠癌患者奥沙利铂化疗不良反应的相关性 [J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(13):1572-1576.
- [30] KJERSEM J B, THOMSEN M, GUREN T, et al. AGXT and ERCC2 polymorphisms are associated with clinical outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with 5-FU/oxaliplatin[J]. *Pharmacogenomics J*, 2016, 16(3):272-279.
- [31] BALLARINI E, MALACRIDA A, RODRIGUEZ-MENENDEZ V, et al. Sodium-calcium exchanger 2: a pivotal role in oxaliplatin induced peripheral neurotoxicity and axonal damage? [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17):10063.
- [32] FANG H J, HU W J, KANG Q Y, et al. Clinical characteristics and genetic analysis of pediatric patients with sodium channel gene mutation-related childhood epilepsy: a review of 94 patients[J]. *Front Neurol*, 2023, 14:1310419.
- [33] GOODWIN G, MCMAHON S B. The physiological function of different voltage-gated sodium channels in pain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2021, 22(5):263-274.
- [34] ARGYRIOU A A, CAVALETTI G, ANTONACOPOULOU A, et al. Voltage-gated sodium channel polymorphisms play a pivotal role in the development of oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity: results from a prospective multicenter study[J]. *Cancer*, 2013, 119(19):3570-3577.
- [35] SERENO M, GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ G, RUBIO J M, et al. Genetic polymorphisms of SCN9A are associated with oxaliplatin-induced neuropathy[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):63.
- [36] 张官平, 欧阳喜, 潘华, 等. 结直肠癌患者 SCN9A 遗传变异与奥沙利铂外周神经毒性易感性研究[J]. *广东医学*, 2017, 38(2):300-304.
- [37] PALUGULLA S, THAKKAR D N, KAYAL S, et al. Association of voltage-gated sodium channel genetic polymorphisms with oxaliplatin-induced chronic peripheral neuropathy in south Indian cancer patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(11):3157-3165.
- [38] 孔连广, 彭俊玲, 郑祥珍, 等. SCN10A rs12632942 单核苷酸多态性与结直肠癌化疗奥沙利铂外周神经毒性的相关性 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(7):788-792.
- [39] NAM Y W, DOWNEY M, RAHMAN M A, et al. Channelopathy of small- and intermediate-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(2):259-267.
- [40] BASSO M, MODONI A, SPADA D, et al. Polymorphism of CAG motif of SK3 gene is associated with acute oxaliplatin neurotoxicity[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(5):1179-1187.
- [41] ANON B, LARGEAU B, GIRAULT A, et al. Possible association of CAG repeat polymorphism in KCNN3 encoding the potassium channel SK3 with oxaliplatin-induced neurotoxicity[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 82(1):149-157.
- [42] ARGYRIOU A A, ANTONACOPOULOU A G, ALBERTI P, et al. Liability of the voltage-gated potassium channel KCNN3 repeat polymorphism to acute oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2019, 24(4):298-303.
- [43] GARZIERA M, VIRDONE S, DE MATTIA E, et al. HLA-G 3'UTR polymorphisms predict drug-induced G3-4 toxicity related to folinic acid/5-fluorouracil/oxaliplatin (FOLFOX4) chemotherapy in non-metastatic colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7):1366.
- [44] PALUGULLA S, DEVARAJU P, KAYAL S, et al. Genetic polymorphisms in cyclin H gene are associated with oxaliplatin-induced acute peripheral neuropathy in South Indian digestive tract cancer patients[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 82(3):421-428.
- [45] CECCHIN E, D'ANDREA M, LONARDI S, et al. A prospective validation pharmacogenomic study in the adjuvant setting of colorectal cancer patients treated with the 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin (FOLFOX4) regimen [J]. *Pharmacogenomics J*, 2013, 13(5):403-409.

(收稿日期:2025-07-10 修回日期:2025-12-29)

(编辑:胡晓霖)