

ERCC1 和 XRCC1 基因多态性与接受奥沙利铂为基础新辅助化疗的进展期胃癌患者的疗效关系

马晓明, 周为

青海大学附属医院胃肠肿瘤外科, 青海 西宁 810000

摘要: **目的** 探讨切除修复交叉互补基因 1(ERCC1)和 X 线修复交叉互补基因 1(XRCC1)的单核苷酸基因多态性与接受奥沙利铂为基础新辅助化疗的进展期胃癌患者疗效的关系。**方法** 选取收治的 96 例进展期胃癌患者并进行以奥沙利铂为基础的新辅助化疗治疗,采用限制性片段长度多态性聚合酶链反应(PCR-RFLP)技术检测 ERCC1 Asn118Asn 位点基因型和 XRCC1 Arg194Trp 位点基因型。分析 ERCC1 和 XRCC1 基因多态性与患者临床病理参数的关系,并观察 ERCC1、XRCC1 基因多态性与患者化疗有效率及无进展生存期(PFS)的关系。**结果** 96 例进展期胃癌患者中 ERCC1(47 例)三种基因型分别为 C/C 20 例,C/T 23 例,T/T 4 例;XRCC1(49 例)三种基因型分别为 A/A 21 例,A/T 23 例,T/T 5 例;二者基因型分布均符合 Hardy - Weinberg 遗传平衡定律。ERCC1 不同基因型患者组织分化程度不同($P < 0.05$);XRCC1 不同基因型患者 TNM 分期不同($P < 0.05$)。胃癌患者化疗的有效率及疾病控制率在 ERCC1 基因中以 C/C 型最高($P < 0.05$),在 XRCC1 基因中以 A/T 型最高($P < 0.05$)。将 ERCC1 与 XRCC1 基因中至少含有一个 T 碱基的等位基因型合并即(C/T + T/T)与(A/T + T/T),分析发现 PFS 无论在 XRCC1 中 A/A 型与(A/T + T/T)型患者间还是 ERCC1 中 C/C 型与(C/T + T/T)型患者间比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);COX 多元回归分析发现,ERCC1 的 C/C 分别与 XRCC1 的 A/A、(A/T + T/T)的联合基因型,以及 ERCC1 的 C/T 与 XRCC1 的 A/A 的联合基因型均是影响化疗效果的危险因素($P = 0.042, 0.023, 0.017$)。**结论** ERCC1 与 XRCC1 基因多态性分析或可用于预测接受以奥沙利铂为基础新辅助化疗的进展期胃癌患者的疗效,对二者基因多态性进行研究有助于为患者选择适合的个体化治疗方案。

关键词: 切除修复交叉互补基因 1; X 线修复交叉互补基因 1; 单核苷酸多态性; 奥沙利铂; 新辅助化疗; 胃癌,进展期

中图分类号: R 735.2 文献标识码: A 文章编号: 1674 - 8182(2019)04 - 0472 - 05

Relationship between gene polymorphisms of ERCC1, XRCC1 and efficacy of oxaliplatin-based neoadjuvant chemotherapy for patients with advanced gastric cancer

MA Xiao-ming, ZHOU Wei

Department of Gastrointestinal Tumor Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between gene polymorphisms of excision repair cross-complementing group 1 (ERCC1), X-ray repair cross-complementing group 1 (XRCC1) and the efficacy of oxaliplatin-based neoadjuvant chemotherapy for patients with advanced gastric cancer. **Methods** Ninety-six patients with advanced gastric cancer were selected and treated with oxaliplatin-based neoadjuvant chemotherapy. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism(PCR-RFLP) was used to detect genotyping of ERCC1 (Asn118Asn locus) and XRCC1 (Arg194Trp locus). The associations of polymorphisms of ERCC1 and XRCC1 with the clinicopathologic parameters, the effective rate of chemotherapy and progression-free survival(PFS) time were observed. **Results** Among 96 patients with advanced gastric cancer, ERCC1 genotypes were C/C($n = 20$), C/T($n = 23$) and T/T($n = 4$), XRCC1 genotypes were A/A($n = 21$), A/T($n = 23$) and T/T($n = 5$), respectively. The distribution of ERCC1 genotypes was in accordance with Hardy-Weinberg's law of genetic balance. The degree of tissue differentiation was different in patients with different genotypes of ERCC1 ($P < 0.05$), and the TNM stage was different in patients with different genotypes of XRCC1 ($P < 0.05$). The effective rate of chemotherapy and disease control rate of gastric cancer patients were the highest in ERCC1 C/C genotype ($P < 0.05$) and

in XRCC1 A/T genotype ($P < 0.05$). Combining of ERCC1 and XRCC1 alleles containing at least one T base into (C/T + T/T) and (A/T + T/T), it was found that there was no significant difference in PFS between genotype A/A and (A/T + T/T) patients in XRCC1 or between genotype C/C and (C/T + T/T) patients in ERCC1 (all $P > 0.05$). COX multivariate regression analysis showed that multiple combined genotypes [ERCC1 C/C with XRCC1 A/A, ERCC1 C/C with XRCC1 (A/T + T/T); ERCC1 C/T with XRCC1 A/A] were risk factors affecting the efficacy of chemotherapy ($P = 0.042, 0.023, 0.017$). **Conclusion** The gene polymorphisms of ERCC1 and XRCC1 may be served as the indicators evaluating efficacy of oxaliplatin-based neoadjuvant chemotherapy for patients with advanced gastric cancer.

Key words: Excision repair cross-complementing group 1; X-ray repair cross-complementing group 1; Single nucleotide polymorphisms; Oxaliplatin; Neoadjuvant chemotherapy; Gastric cancer, advanced

Fund program: Guiding Scientific Research Project of Health Family Planning in Qinghai Province (2015-72)

胃癌是一种常见肿瘤,死亡率较高,其起病隐匿且早期缺乏特异性临床症状,确诊时多数患者已处于进展期。化疗能显著改善患者生活质量,延长生存期^[1]。目前研究表明新辅助化疗可有效提高肿瘤切除率并改善患者预后,奥沙利铂可有效抑制 DNA 合成进而消灭肿瘤细胞,因此常采用以奥沙利铂为基础的新辅助化疗方案治疗胃癌^[2]。然而此化疗方案对部分进展期胃癌患者的治疗有效率并未明显提高,可能是由于个体对药物的敏感性不同,有关报道胃癌患者个体治疗敏感性与单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms)有关^[3]。近年有文献指出患者切除修复交叉互补基因 1(ERCC1)和 X 线修复交叉互补基因 1(XRCC1)的单核苷酸多态性突变可影响 DNA 修复能力,ERCC1 与 XRCC1 基因分别存在 Asn118Asn、Arg194Trp 单核苷酸,能够影响患者的化疗疗效^[4]。本研究探讨 ERCC1 和 XRCC1 基因多态性与进展期胃癌患者接受奥沙利铂为基础新辅助化疗方案治疗疗效的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院收治的 96 例进展期胃癌患者,男 47 例,女 49 例;年龄 21 ~ 75 (57.05 ± 11.03) 岁。ERCC1 基因型 47 例, XRCC1 基因型 49 例;组织分化程度:高分化 38 例,中低分化 58 例;TNM 分期^[5]: II 期 32 例, III 期 64 例。纳入标准:经病理学检查确诊为胃腺癌;预计生存时间 ≥ 3 个月;接受以奥沙利铂为基础的化疗;以往未进行化疗者;有 1 个以上的可观察指标;CT 或 MRI 扫描后可测量病灶直径 > 20 mm;患者同意且签署知情同意书;本研究经医院伦理委员会批准。排除标准:严重恶性肿瘤患者;曾接受免疫治疗或抗肿瘤生物治疗者;肝功能异常者;精神病患者;妊娠或哺乳期妇女。

1.2 化疗方法 以奥沙利铂为基础的新辅助化疗:第一天给予静脉滴注四氢叶酸(400 mg/m²)与奥沙利铂(85 mg/m²)2 h;第二天给予静脉滴注氟尿嘧啶

(2 400 mg/m²)持续 46 h。2 周为 1 个周期,化疗共进行 4 个周期,并进行全腹强化 CT 检查以评估疗效及病情变化。

1.3 ERCC1 与 XRCC1 检测方法及其基因分型 选用北京天根生化公司的全血基因组 DNA 提取试剂盒提取 96 例进展期胃癌患者的 DNA,并应用紫外分光光度计检测 DNA 的浓度与纯度,之后置于 4 ℃ 冰箱保存用于检测 ERCC1 与 XRCC1。采用限制性片段长度多态性聚合酶链反应(PCR-RFLP)技术检测 ERCC1 Asn118Asn 位点及 XRCC1 Arg194Trp 位点基因型。ERCC1 Asn118Asn 基因型引物上游序列为 5'-GCA GAG CTC ACC TGA GGA AC-3',下游序列为 5'-GAG GTG CAA GAA GAG GTG GA-3'。XRCC1 Arg194Trp 基因型引物上游序列为 5'-GCC CCG TCC CAG GTA-3',下游序列为 5'-AGC CCC AAG ACC CTT TCA CT-3'。PCR 反应体系体积为 25 μl,包括 4 × dNTP(2.5 mmol/L)为 2.5 μl,10 × Buffer 2.5 μl,10 pmol/μl 的引物分别为 1.0 μl, MgCl₂ 2 μl, Taq 酶 1U。PCR 反应程序为预变性 95 ℃ 5 min, 95 ℃ 45 s, 65 ℃ 45 s, 72 ℃ 45 s, 共 40 个循环,之后 72 ℃ 10 min 保存。应用 BsrI 内切酶消化 3 h(37 ℃)并进行凝胶电泳及溴化乙锭染色确定 ERCC1 Asn118Asn 基因分型。ERCC1 Asn118Asn 位点基因分型为 C/C 型、C/T 型与 T/T 型。XRCC1 Arg194Trp 位点基因分型为 A/A 型、A/T 型、T/T 型。

1.4 疗效评价指标 根据 RECIST 1.0 评价标准进行评价疗效^[6]。完全缓解(CR):目标病灶全部消失,肿瘤标志物呈正常状态;部分缓解(PR):靶病灶最大径总和缩小 ≥ 30%;疾病稳定状态(SD):靶病灶最大径总和缩小未达到 PR 程度;疾病进展状态(PD):靶病灶最大径总和至少增加 ≥ 20% 或出现新病灶,或存在非目标病灶进展。以 CR + PR 计算化疗总有效率,以 PR + PD 计算疾病控制率。KPS 评分:与治疗前相比,治疗后分值增加 ≥ 10 为改善,治疗后分值减少 ≥ 10 为下降,其余则为稳定^[7]。KPS 评分

获益率 = 改善率 + 稳定率。

1.5 随访 采用门诊、电话等方式随访 3 年,并统计患者从随机化开始至第 1 次可证实的疾病进展或因癌症死亡的时间,即无进展生存期(PFS)。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 对数据进行分析。计量资料符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验和校正 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。采用 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验基因分布情况及突变率。

2 结果

2.1 ERCC1、XRCC1 基因位点多态性与胃癌患者临床病理参数的关系 96 例进展期胃癌患者中 ERCC1 基因型(共 47 例)三种分布频率分别为 C/C 20 例(42.55%), C/T 23 例(48.94%), T/T 4 例(8.51%),其基因型分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律($\chi^2 = 1.214, P > 0.05$)。XRCC1 基因型(共 49 例)三种分布频率分别为 A/A 21 例(42.86%), A/T 23 例(46.94%), T/T 5 例(10.20%),其基因型分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律($\chi^2 = 1.208, P > 0.05$)。对 ERCC1、XRCC1 不同基因型患者的临床及病理参数进行比较,结果显示,不同 ERCC1 的基因型患者组织分化程度不同($P < 0.05$)。不同 XRCC1 基因型患者 TNM 分期不同($P < 0.05$)。而 ERCC1、XRCC1 的不同基因型患者年龄、性别无统计

学差异(P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 ERCC1、XRCC1 基因多态性与胃癌患者化疗效果分析 4 个周期化疗后,对进展期的胃癌患者 KPS 评分获益情况进行分析,治疗后共有 30 例患者病况显著改善,28 例患者病况处于稳定状态,即 KPS 评分获益率为 60.42%(58/96)。对患者化疗有效率进行分析,结果显示 ERCC1、XRCC1 不同基因型胃癌患者之间的化疗有效率及疾病控制率比较差异均具有统计学意义($P = 0.013, P = 0.022$)。见表 2。

2.3 ERCC1、XRCC1 联合基因多态性与进展期胃癌患者 PFS 的关系 将 ERCC1 与 XRCC1 基因型中至少含有一个 T 碱基的等位基因型合并即(C/T + T/T)与(A/T + T/T)。分析结果显示 XRCC1 中 A/A 型 PFS(19.05%)较 A/T + T/T 型(14.29%)有所升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。ERCC1 中 C/C 型 PFS(5.00%)与 C/T + T/T 型(4.44%)无明显差异($P > 0.05$)。

2.4 ERCC1、XRCC1 联合基因多态性与胃癌患者化疗效果的关系 对 ERCC1 与 XRCC1 联合基因与患者的化疗效果进行 Cox 多元回归分析,结果显示 ERCC1 的 C/C 分别与 XRCC1 的 A/A、(A/T + T/T)的联合基因型,以及 ERCC1 的 C/T 与 XRCC1 的 A/A 的联合基因型均是影响化疗效果的危险因素($P = 0.042, 0.023, 0.017$)。见表 3。

表 1 ERCC1、XRCC1 基因位点多态性与进展期胃癌患者临床特征的关系 例(%)

临床病理参数	例数	ERCC1 基因型($n=47$)			χ^2 值	P 值	例数	XRCC1 基因型($n=49$)			χ^2 值	P 值
		C/C	C/T	T/T				A/A	A/T	T/T		
性别												
男	23	11(47.83)	10(43.48)	2(8.70)	0.748	0.332	24	12(50.00)	9(37.50)	3(12.50)	0.873	0.217
女	24	9(37.50)	13(54.17)	2(8.33)			25	9(36.00)	14(56.00)	2(8.00)		
年龄												
≤52 岁	18	7(38.89)	9(50.00)	2(11.11)	0.063	1.670	20	8(40.00)	10(50.00)	2(10.00)	0.061	1.602
>52 岁	29	12(41.38)	15(51.72)	2(6.90)			29	12(41.38)	15(51.72)	2(6.90)		
组织分化程度												
高分化	19	9(47.37)	9(47.37)	1(5.26)	1.053	0.042	19	9(47.37)	8(42.11)	2(10.53)	0.901	0.208
中低分化	28	11(39.29)	14(50.00)	3(10.71)			30	12(40.00)	15(50.00)	3(10.00)		
TNM 分期												
II 期	15	7(46.67)	7(46.67)	1(6.67)	0.111	1.648	17	8(47.06)	8(47.06)	1(5.88)	1.011	0.041
III 期	32	13(40.63)	16(50.00)	3(9.38)			32	13(40.63)	16(50.00)	3(9.38)		

表 2 ERCC1、XRCC1 基因多态性与胃癌患者化疗有效率的关系

基因型		CR + PR		SD + PD		χ^2 值	P 值
		例数	(%)	例数	(%)		
ERCC1	C/C	25	53.19	20	42.55	1.547	0.013
	C/T	17	36.17	19	40.43		
	T/T	5	10.64	8	17.02		
XRCC1	A/A	18	36.73	16	32.65	1.484	0.022
	A/T	27	55.11	29	59.19		
	T/T	4	8.16	4	8.16		

表 3 ERCC1、XRCC1 联合基因多态性与胃癌患者化疗疗效的关系

基因型	β	SE	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI
C/C + A/A	0.631	0.219	8.301	0.042	1.879	1.624 ~ 2.175
C/C + (A/T + T/T)	0.677	0.307	4.858	0.023	1.967	1.349 ~ 2.869
C/T + A/A	0.929	0.312	8.865	0.017	2.532	2.017 ~ 3.178
(C/T + T/T) + (A/T + T/T)	0.671	0.248	7.318	0.061	1.956	1.256 ~ 3.046

3 讨论

胃癌是常见的恶性肿瘤之一,但早期临床特征不明显,患者就诊时常已处于进展期。进展期胃癌一般采用根治性切除手术治疗,但术后的生存率较低,由此目前多应用手术联合化疗的方式治疗^[8]。研究表明新辅助化疗可有效提高胃癌的治疗有效率^[9]。随着抗肿瘤药物种类的增加,可提高新辅助化疗的效果,其中奥沙利铂为第三代抗肿瘤药物^[10],其主要通过作用于靶细胞核内 DNA 而破坏 DNA 结构导致细胞死亡^[11]。临床治疗中对不同患者采用相同化疗方案时,其疗效不同,这些差异可能与个体间遗传基因多态性及功能异常有关,即个体的单基因发生突变而导致个体间出现差异^[12]。研究发现个体基因组序列中某些 DNA 损伤修复可应对基因突变并抑制奥沙利铂化疗的耐药性^[13]。DNA 损伤修复方法主要有 4 种:碱基切除修复(BER)、DNA 断裂修复(DDSBR)、错配修复(MMR)及核苷酸切除修复(NER),其中 NER 途径是修复奥沙利铂损伤 DNA 的主要途径。有研究表明 DNA 修复基因:ERCC1 与 XRCC1 的单核苷酸多态性与胃癌患者对化疗药物的敏感性有关^[14]。因此,探讨 ERCC1 和 XRCC1 基因多态性对以奥沙利铂为基础新辅助化疗治疗的进展期胃癌患者疗效的影响具有重要意义。

ERCC1 是 NER 途径中的一种关键限速酶,可与着色性干皮病蛋白(XPF)形成复合物切开受损 DNA 链的 5'端,着色性干皮病 G 组蛋白(XPG)切开受损 DNA 链的 3'端,从而切除受损的片段^[19]。XRCC1 是体内 BER 途径的重要基因,同时可利用其两个 BRCT 结构域(BRCT1、BRCT2)与多种蛋白结合形成复合物,并分别独立地与 DNA 连接酶 III 或聚腺苷二磷酸核糖基聚合酶结合,参与 DNA 的损伤修复过程从而维持基因组稳定^[16]。研究表明 ERCC1 与 XRCC1 分别存在 Asn118Asn 与 Arg194Trp 单核苷酸多态性从而影响个体基因表达^[17]。ERCC1 与 XRCC1 基因多态与癌症化疗的敏感性及预后相关^[18]。近年来研究发现肺癌组织中 ERCC1、XRCC1 基因多态性与铂类药物为主的化疗方案疗效及预后显著相关^[19]。因此,本研究分析 ERCC1 Asn118Asn 基因多态性与

XRCC1 Arg194Trp 基因多态性对进展期胃癌患者进行奥沙利铂新辅助化疗的影响,结果显示,经过 4 个周期治疗后,进展期胃癌患者的 KPS 评分获益率为 60.42% (58/96)。胃癌患者化疗的有效率及疾病控制率在 ERCC1 基因中以 C/C 型最高,在 XRCC1 基因中以 A/T 型最高,

ERCC1 的基因分型中含有 T 等位基因的表达水平更高且 DNA 修复能力更强从而降低奥沙利铂治疗效果^[20]。本研究结果显示,ERCC1 的基因分型 C/C 型胃癌患者的化疗效果显著高于 C/T 与 T/T 型,说明含有 T 等位基因患者的 DNA 修复过强从而影响化疗效果。XRCC1 基因 Arg194Trp 位点多态性可改变氨基酸编码顺序而破坏自身蛋白功能进而降低 DNA 修复功能,提高对化疗药物的敏感性^[21]。有研究证实 XRCC1 A/A 基因型可提高结肠癌患者的生存率并可有效改善预后^[22]。本研究 COX 多元回归分析发现,ERCC1 的 C/C 分别与 XRCC1 的 A/A、(A/T + T/T)的联合基因型,及 ERCC1 的 C/T 与 XRCC1 的 A/A 的联合基因型均是影响化疗效果的危险因素,说明 ERCC1 与 XRCC1 基因多态性可影响接受奥沙利铂为基础的新辅助化疗进展期胃癌患者的化疗效果。本研究还显示 ERCC1 的基因型(C/C、C/T、T/T)与组织分化程度相关,XRCC1 的基因型(A/A、A/T、T/T)与 TNM 分期相关,推测 ERCC1 与 XRCC1 基因多态性与进展期胃癌患者的病情进展情况相关。

综上所述,ERCC1 与 XRCC1 基因多态性分析或可用于预测接受以奥沙利铂为基础新辅助化疗进展期胃癌患者的疗效,对二者基因多态性进行研究有助于为患者选择适合的个体化治疗方案。本研究也存在不足,对具体机制尚不清楚,有待后续深入探究。

参考文献

- [1] Nie Y, Wu K, Yu J, et al. A global burden of gastric cancer; the major impact of China[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 11(7):651-661.
- [2] 崔勇,张荣香,王福立,等.新辅助化疗联合术后同步放化疗治疗 III 期胃癌的疗效分析[J].中国肿瘤临床,2016,43(17):747-752.
- [3] Wang H, Hao H, Guo H, et al. Association between the SNPs of the TOB1 gene and gastric cancer risk in the Chinese Han population of northeast China[J]. J Cancer, 2018, 9(8):1371-1378.

- [4] 孙慧,方岳雨,吉莲花,等. DNA 修复基因多态性影响晚期胃癌卡培他滨联合奥沙利铂化疗的临床预后[J]. 现代肿瘤医学, 2017,25(22):86-90.
- [5] 唐磊. 国际抗癌联盟及美国癌症联合会胃癌 TNM 分期系统(第 8 版)影像相关更新解读[J]. 中华放射学杂志,2017,51(8):636-637.
- [6] Krajewski KM, Nishino M, Ramaiya NH, et al. RECIST 1.1 compared with RECIST 1.0 in patients with advanced renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor-targeted therapy[J]. *AJR Am J Roentgenol*,2015,204(3):W282-W288.
- [7] 赵舞阳,王玉梅,崔檬,等. 基于姑息预后指数(PPI)的晚期胃癌患者的生存分析[J]. 中国卫生统计,2017,34(6):900-903.
- [8] 姚春梅,肖克源,马淑盟,等. 进展期胃癌术后辅助放化疗与单纯化疗的比较[J]. 重庆医学,2016,45(17):2348-2351.
- [9] 沈国杰,朱侃恺,邹一军,等. 新辅助化疗联合胃癌根治术治疗进展期胃癌的临床疗效[J]. 中华消化外科杂志,2017,16(3):240-244.
- [10] 万一元,惠红霞,王晓炜,等. 卡培他滨或替吉奥联合奥沙利铂方案治疗进展期胃癌的疗效及安全性[J]. 中华肿瘤杂志, 2016,38(1):28-34.
- [11] 许凤杰,刘瑞斯,彪林海,等. 抗癌药物奥沙利铂与 DNA 分子相互作用的研究[J]. 生物化学与生物物理进展,2016,43(7):684-690.
- [12] Ambrosone CB, Hong CC, Goodwin PJ. Host factors and risk of breast cancer recurrence: genetic, epigenetic and biologic factors and breast cancer outcomes [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 862: 143-153.
- [13] 钟兰,符生苗,谢贤和,等. XRCC1 基因多态性对晚期胃癌患者化疗疗效及生存期的影响[J]. 中国药房,2017,28(14):1873-1876.
- [14] Huang MY, Huang JJ, Huang CM, et al. Relationship between expression of proteins ERCC1, ERCC2, and XRCC1 and clinical outcomes in patients with rectal cancer treated with FOLFOX-based preoperative chemoradiotherapy[J]. *World J Surg*,2017,41(11):2884-2897.
- [15] Gentile F, Barakat KH, Tuszynski JA. Computational characterization of small molecules binding to the human XPF active site and virtual screening to identify potential new DNA repair inhibitors targeting the ERCC1-XPF endonuclease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5):E1328.
- [16] 韩高华,卢开进,许万松,等. XRCC1 基因多态性对食管癌患者急性放射性肺损伤的影响[J]. 中华肿瘤防治杂志,2016,23(S2):123-124.
- [17] 张和平,张栋,徐恩赐,等. ERCC1、XRCC1 单核苷酸多态性与鼻咽癌放化疗敏感性的相关性研究[J]. 肿瘤学杂志,2017,23(1):40-44.
- [18] 易善永,赵玲,郑琪,等. ERCC1、TYMS 和 TUBB3 mRNA 表达对 HER-2 阴性晚期胃癌化疗疗效的影响[J]. 中国临床研究, 2018,31(1):70-72.
- [19] 孙江涛,原翔,宋开放,等. 肺癌组织中切除修复交叉互补基因 1 和核糖核苷酸还原酶亚单位 1 表达水平与非小细胞肺癌患者的疗效和生存期的关系[J]. 新乡医学院学报,2017,34(4):270-274.
- [20] 韩雪琼. 晚期结直肠癌患者中 ERCC1Asn118Asn (C/T) 基因多态性与奥沙利铂化疗疗效相关性的 Meta 分析[D]. 南宁:广西医科大学,2015.
- [21] 王小卫,陈建华,邓红玉,等. XRCC1 单核苷酸多态性与铂类药物化疗对肺癌患者外周血细胞参数影响的相关性分析[J]. 实用预防医学,2016,23(11):1306-1310.
- [22] 陈小军,何侠. 中国人群 XRCC1 Arg399Gln 基因多态性与结直肠癌易感性关系的 Meta 分析[J]. 肿瘤学杂志,2017,23(2):87-91.

收稿日期:2018-07-24 修回日期:2018-09-10 编辑:王国品

(上接第 471 页)

- [8] Al-Salihi M, Yu M, Burnett DM, et al. The depletion of DNA methyltransferase-1 and the epigenetic effects of 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) are differentially regulated by cell cycle progression [J]. *Epigenetics*,2011,6(8):1021-1028.
- [9] Chowdhury S, Seropian S, Marks PW. Decitabine combined with fractionated gemtuzumab ozogamicin therapy in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2009,84(9):599-600.
- [10] Momparler RL. Pharmacology of 5-Aza-2'-deoxycytidine (decitabine) [J]. *Semin Hematol*,2005,42(3 Suppl 2):S9-S16.
- [11] Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation[J]. *N Engl J Med*,2003,349(21):2042-2054.
- [12] Blum W, Garzon R, Klisovic RB, et al. Clinical response and miR-29b/predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine [J]. *PNAS*, 2010, 107(16):7473-7478.
- [13] Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, et al. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*,2010,28(4):556-561.
- [14] Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21):2670-2677.

收稿日期:2018-08-28 修回日期:2018-09-24 编辑:王国品