

PARP1 单核苷酸多态性对晚期胃癌 奥沙利铂化疗反应及预后的影响

赵万, 仇俊兰, 张怀, 张允, 许丽华, 余玲玲, 奉林
南京医科大学附属苏州科技城医院肿瘤科, 江苏 苏州 215153

摘要: **目的** 探讨多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP-1)单核苷酸多态性(SNP)与晚期胃癌患者化疗反应及生存时间的关联性。**方法** 选择2016年5月至2019年12月于苏州科技城医院肿瘤内科收治的161例晚期胃癌患者,给予奥沙利铂联合替吉奥化疗,化疗前抽空腹静脉血5 ml用于提取基因组DNA。TaqMan探针法鉴别PARP1基因rs907187C/G、rs1805414T/C和rs1136410T/C多态性位点的基因型,分析各多态性对化疗客观反应率(ORR)及总生存期(OS)的影响。**结果** rs907187C/G多态性与化疗敏感性存在明显关联,变异等位基因G携带者化疗ORR显著升高,CC、CG、GG基因型分别为23.2%、42.2%、53.7%($P=0.007$)。杂合基因型CG化疗ORR为CC基因型的2.362倍($P=0.035$);纯合变异基因型GG化疗ORR为CC基因型的3.812倍($P=0.003$);CG+GG基因型化疗ORR为CC基因型的2.854倍($P=0.005$)。Kaplan-Meier分析显示rs1136410T/C多态性与患者OS显著相关,变异等位基因C携带者中位OS明显延长,TT、TC、CC基因型分别为10.0、13.1、16.9个月($P=0.006$);TC+CC基因型患者中位OS为14.5个月,较TT组OS显著延长($P=0.004$)。Cox比例风险模型分析显示,rs1136410T/C多态性仍是晚期胃癌患者OS的独立影响因素($P=0.010$, $OR=1.667$, 95% $CI:1.131\sim 2.458$)。未发现rs1805414T/C多态性与化疗ORR及预后之间存在统计学关联。**结论** PARP1基因rs907187C/G多态性能影响晚期胃癌患者的ORR,而rs1136410T/C多态性可能是评估生存时间的预测指标。

关键词: 多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1; 单核苷酸多态性; 胃癌, 晚期; 化疗; 预后
中图分类号: R735.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2022)01-0032-06

Impacts of PARP1 single nucleotide polymorphism on response to oxaliplatin-based chemotherapy and prognosis of advanced gastric cancer

ZHAO Wan, QIU Jun-lan, ZHANG Huai, ZHANG Yun, XU Li-hua, YU Ling-ling, FENG Lin

Department of Oncology, The Affiliated Suzhou Science & Technology Town Hospital of
Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu 215153, China

Corresponding author: FENG Lin, E-mail: fenglinsuzhou@163.com

Abstract: Objective To investigate the associations of single nucleotide polymorphism (SNP) in poly-adenosine diphosphate-ribose polymerase (PARP)-1 gene with chemotherapy response and survival time in patients with advanced gastric cancer. **Methods** From May 2016 to December 2019, 161 patients with advanced gastric cancer in Suzhou Science and Technology Town Hospital were treated with oxaliplatin and teggio chemotherapy. Before treatment, 5 ml of fasting venous blood was drawn to extract genomic DNA in all patients. TaqMan probe was used to identify the genotypes of rs907187C/G, rs1805414T/C and rs1136410T/C polymorphic loci of PARP1 gene, and the influences of these polymorphisms on objective response rate (ORR) and overall survival (OS) were analyzed. **Results** The rs907187C/G polymorphism was significantly associated with chemotherapy sensitivity. The ORR to chemotherapy was significantly higher in the carriers of G variant allele, and CC, CG and GG genotypes were 23.2%, 42.2% and 53.7% respectively ($P=0.007$). The ORR to chemotherapy of heterozygous CG genotype was 2.362 times that of CC genotype ($P=0.035$). The ORR of variant homozygous GG genotype was 3.812 times that of CC genotype ($P=0.003$). The ORR of CG and GG

genotype was 2.854 times that of CC genotype ($P = 0.005$). Kaplan-Meier analysis showed that rs1136410T/C polymorphism was significantly associated with OS; the median OS of the carriers of C variant allele was significantly prolonged and were 10.0, 13.1 and 16.9 months, respectively in TT, TC and CC genotype ($P = 0.006$); the median OS of TC and CC genotype was 14.5 months and was significantly longer than that of TT genotype ($P = 0.004$). Cox proportional hazards model analysis showed that rs1136410T/C polymorphism was an independent influencing factor of OS in patients with advanced gastric cancer ($P = 0.010$, $OR = 1.667$, 95% CI : 1.131–2.458). No significant associations of rs1805414T/C polymorphism with ORR to chemotherapy and prognosis were found. **Conclusion** The rs907187C/G polymorphism of PARP1 gene can affect the ORR of chemotherapy, and rs1136410T/C polymorphism may be a predictor of survival time in patients with advanced gastric cancer.

Keywords: Poly-adenosine diphosphate-ribose polymerase-1; Single nucleotide polymorphism; Gastric cancer, advanced; Chemotherapy; Prognosis

Fund program: Young and Middle-aged Scholars Pre-research Fund of Suzhou Science and Technology Town Hospital (2019Y08)

胃癌是全世界第五大常见肿瘤,且高居癌症相关死亡原因的第三位^[1]。由于胃癌早期临床症状的隐匿性和非典型性,超过60%的患者在诊断时有局部或远处转移^[2]。对于晚期转移性胃癌,失去手术根治机会,化疗是最重要的治疗方法^[3]。目前,奥沙利铂联合氟尿嘧啶类药物是晚期胃癌常用的一线化疗方案。然而,胃癌患者由于自身或获得性耐药,化疗反应差甚至无反应,成为治疗失败的最常见原因^[4]。因此,探寻与胃癌化疗敏感性相关的预测靶点是临床亟待解决的问题。

多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly-adenosine diphosphate-ribose polymerase, PARP) 是一个由17个基因调控所组成的核蛋白家族,参与多种细胞过程,包括应激反应、染色质重塑、DNA修复和细胞凋亡^[5]。PARP1是PARPs家族最重要的成员,它能检测DNA单链断裂损伤,诱导翻译后多聚(ADP-核糖基)化来调整染色质结构,并促进多种细胞因子向受损部位募集,维持DNA修复进程^[6]。研究发现在顺铂耐药的胃癌细胞中,PARP1活性明显升高;PARP1抑制剂通过抑制其活性能显著增强顺铂诱导的DNA损伤并促进细胞凋亡,从而逆转耐药^[7]。同样,Wang等^[8]对胃癌细胞系研究发现,通过下调PARP1的表达水平,能明显促进胃癌细胞的凋亡。此外,在奥沙利铂耐药的结肠癌细胞中,PARP1蛋白表达也呈现高水平;金丝桃素可下调PARP1的表达,进而恢复耐药细胞对奥沙利铂的敏感性^[9]。而使用奥沙利铂处理胃癌SGC-7901细胞后,可诱导PARP1过度激活,并影响细胞凋亡^[10]。更重要的是,PARP1高表达与胃癌患者总生存率下降显著相关^[11]。PARP1基因单核苷酸多态性(SNP)能影响PARP1酶的生物学活性^[12],并可能改变卵巢癌^[13]、甲状腺癌^[14]和脑肿

瘤^[15]的发病风险。然而,当前PARP1-SNP对肿瘤化疗疗效的影响仍不清晰。因此,本研究探讨PARP1基因rs907187C/G、rs1805414T/C和rs1136410T/C多态性与接受奥沙利铂联合替吉奥化疗的转移性胃癌患者的化疗客观反应率(ORR)及总生存期(OS)的关联性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2016年5月至2019年12月于苏州科技城医院肿瘤内科接受治疗的161例晚期转移性胃癌患者,均给予奥沙利铂联合替吉奥化疗。本组患者年龄27~76岁,中位年龄56岁,均为汉族人。入组标准:(1)病理学确诊为胃腺癌,且存在远处脏器转移,无手术切除指征;(2)至少有1个可测量评价的肿瘤病灶;(3)化疗前血常规、肝肾功能、电解质及心电图均正常;(4)Karnofsky评分 ≥ 70 分;(5)预估生存时间超过3个月。排除标准:(1)有精神病史或肿瘤家族史;(2)小于18周岁;(3)存在第二原发肿瘤或多原发肿瘤;(4)妊娠或哺乳期妇女;(5)曾接受过任何抗肿瘤治疗,如手术、放疗、化疗、免疫治疗、靶向治疗等;(6)有化疗禁忌证或对研究药物过敏。本研究严格遵循《世界医学协会赫尔辛基宣言》,受试者均自愿参加此研究并由本人签署知情同意书,本研究经过苏州科技城医院伦理委员会审核批准。

1.2 化疗方案、疗效评价及生存随访 161例均接受奥沙利铂联合替吉奥方案化疗,奥沙利铂(江苏恒瑞医药): 130 mg/m^2 ,加入5%葡萄糖注射液250 ml静脉滴注,时间 $> 2 \text{ h}$,第1天;替吉奥胶囊(山东新时代药业):体表面积 $< 1.25 \text{ m}^2$ 者予单次剂量40 mg,体表面积 $1.25 \sim 1.50 \text{ m}^2$ 者予单次剂量50 mg,体表面积 $> 1.50 \text{ m}^2$ 者予单次剂量60 mg,口服,2次/d,第1~

14天,21d为1个化疗周期。2周期化疗后行增强CT扫描,根据RECIST 1.1标准进行疗效评估,结果分为部分缓解(PR)、完全缓解(CR)、稳定(SD)和进展(PD)。以PR+CR计算ORR,SD、PD为化疗不敏感。随访使用电子邮件、电话、微信、查询电子病历系统等,2021年1月30日随访截止。本组随访3~36个月,Reverse K-M法计算中位随访时间为29.3个月(95% CI:27.772~30.828)。18例失访,失访者或随访截止后仍存活患者的生存时间按截尾数据处理。OS定义:从随机化开始至因任何原因引起死亡的时间(失访患者为最后一次随访时间)。

1.3 DNA提取和基因型分析 所有患者首次化疗前抽取清晨空腹静脉血5ml,使用DNA快速抽提纯化试剂盒(上海碧云天生物技术)提取外周血细胞DNA,DNA样本置于-30℃冰箱保存。基因型鉴别采用Taq-Man探针法,荧光探针及PCR引物由上海辉睿生物科技制备,PCR反应预混液(TaqMan Real-Time PCR Master Mixes)由上海赛默飞世尔科技制备。PCR反应条件:94℃预变性3min,随后进入PCR循环,95℃变性30s,58℃退火30s,72℃延伸40s,共30个循环,最后72℃延伸6min。PCR反应体系共计10μl,含DNA样本1.5μl、上下游PCR引物各0.5μl、TaqMan探针各0.25μl、3.5μl Mix和双蒸水3.5μl。PCR反应在美国ABI 7500实时荧光定量PCR仪上进行,仪器自动采集荧光信号,经SDS软件Allelic Discrimination程序分析样品的荧光分布图,进而鉴别出基因型结果。各SNP位点引物及探针序列如下,rs907187正向引物:5'-CTA CAC TCA TCT AAT CTC GTC T-3',反向引物:5'-TCT GAT CGA CTG TAG TCG TTC-3',探针:FAM-CTC ATG CTA CAG TGC ATG GAT A-MGB,HEX-CTC TAC TAG TAC TGC TAC GCT-MGB;rs1805414正向引物:5'-CTA TCT AAT AGC TAC GTC TG-3',反向引物:5'-TGG AGA CTA GCA CGT CTT CG-3',探针:FAM-CAT CTA TCA CGG CAT TAA GTC-MGB,HEX-TAC CTG AAT CGG TTA CGA TCA T-MGB;rs1136410正向引物:5'-CGC TTC ATG AGT GAC GTC TAG TT-3',反向引物:5'-ACT CAT GCT AAT GTA CAG CTA C-3',探针:FAM-TAC TAC ATG CGA TGC TAG ATC-MGB,HEX ATC CGC AGT GAG TAT GTT ACT C-MGB。

1.4 统计学方法 用SPSS 23.0软件行数据统计。 χ^2 检验分析临床特征与化疗反应的关系;Logistic回归分析多态性对化疗反应的影响,并经性别、年龄、吸烟、饮酒、分化等因素调整;Kaplan-Meier法绘制生存

曲线,Log-rank检验比较不同基因型间生存时间的差异;Cox回归模型分析多因素对生存时间的影响。 $\alpha=0.05$ 为检验水准,双侧检验。

2 结果

2.1 一般临床特征与化疗反应的关系 对161例晚期胃癌患者近期化疗反应进行评估,其中CR 1例(0.6%),PR 61例(37.9%),SD 48例(29.8%),PD 51例(31.7%),总体化疗ORR(CR+PR)为38.5%。患者一般临床特征与化疗反应之间无明显关联($P>0.05$)。见表1。

表1 161例胃癌患者临床特征及其与化疗反应的关系 [例(%)]

Tab. 1 Clinical characteristics of 161 gastric cancer patients and their relationship with chemotherapy response [case(%)]

变量	例数	CR+PR (n=62)	SD+PD (n=99)	χ^2 值	P值
年龄(岁)					
≤60	89	38(42.7)	51(57.3)	1.474	0.225
>60	72	24(33.3)	48(66.7)		
性别				2.622	0.105
男	91	40(44.0)	51(56.0)		
女	70	22(31.4)	48(68.6)		
吸烟史				1.521	0.217
有	81	35(43.2)	46(56.8)		
无	80	27(33.8)	53(66.2)		
饮酒史				2.920	0.087
有	85	38(44.7)	47(55.3)		
无	76	24(31.6)	52(68.4)		
肿瘤分化程度				2.766	0.096
高-中分化	73	23(31.5)	50(68.5)		
低分化	88	39(44.3)	49(55.7)		
原发肿瘤部位				0.969	0.325
近端	83	35(42.2)	48(57.8)		
远端	78	27(34.6)	51(65.4)		

2.2 SNP位点基因型分布 rs907187CC、CG、GG基因型分别为56例(34.8%)、64例(39.7%)和41例(25.5%);rs1805414TT、TC、CC基因型分别为53例(32.9%)、60例(37.3%)和48例(29.8%);rs1136410TT、TC、CC基因型分别为49例(30.4%)、73例(45.3%)和39例(22.3%)。以上三个SNP位点基因型分布均符合Hardy-Weinberg平衡($P>0.05$)。

2.3 SNP位点基因型与化疗敏感性的关系 rs1805414 TT、TC、CC基因型胃癌患者化疗ORR分别为18/53(34.0%)、23/60(38.3%)和21/48(43.8%);rs1136410 TT、TC、CC基因型化疗ORR分别为14/49(28.6%)、30/73(41.1%)和18/39(46.2%),这两个SNP与化疗ORR之间无统计学关

联($P>0.05$)。rs907187C/G多态性与化疗敏感性存在明显关联,变异等位基因G携带者化疗ORR显著升高,CC、CG、GG基因型分别为23.2%、42.2%、53.7%($\chi^2=9.872, P=0.007$)。杂合基因型CG化疗ORR为CC基因型的2.362倍($\chi^2=4.462, P=0.035$);纯合变异基因型GG化疗ORR为CC基因型的3.812倍(95%CI:1.590~9.143, $\chi^2=8.991, P=0.003$);CG+GG基因型化疗ORR为CC基因型的2.854倍($\chi^2=7.902, P=0.005$)。此外,GG基因型化疗ORR较C等位基因携带者(CG+CC)显著升高($OR=2.337, \chi^2=5.271, P=0.022$)。见表2。

2.4 SNP位点基因型与患者生存时间的关系 161例胃癌患者总体中位OS为13.2个月。rs907187CC、CG、GG基因型携带者中位OS分别为12.8、13.9、11.0个月($\chi^2=0.454, P=0.797$)。rs1805414TT、TC、CC基因型患者中位OS分别为13.2、12.2、11.0个月($\chi^2=0.496, P=0.780$)。以上两个SNP与患者生存时间未见明显关联。rs1136410位点变异等位基因C携带者中位OS明显延长,TT、TC、CC基因型分别为10.0、13.1、16.9个月($\chi^2=10.096, P=0.006$),见图1A;TC+CC基因型患者中位OS为14.5个月,较TT组OS显著延长($\chi^2=8.273, P=0.004$),见图1B。综合年龄、

表2 SNP位点基因型分布及与化疗反应的关系 [例(%)]
Tab. 2 SNP locus genotypes distribution and their relationship with chemotherapy response [case(%)]

基因型	例数	CR+PR (n=62)	SD+PD (n=99)	OR(95%CI) ^a	χ^2 /值	P/值
rs907187						
CC	56	13 (23.2)	43 (76.8)	1.000		
CG	64	27 (42.2)	37 (57.8)	2.362 (1.064~5.243)	4.462	0.035
GG	41	22 (53.7)	19 (46.3)	3.812 (1.590~9.143)	8.991	0.003
CG+GG	105	49 (46.7)	56 (53.3)	2.854 (1.374~5.929)	7.902	0.005
CG+CC	120	40 (33.3)	80 (66.7)	1.000		
GG	41	22 (53.7)	19 (46.3)	2.337 (1.132~4.825)	5.271	0.022
rs1805414						
TT	53	18 (34.0)	35 (66.0)	1.000		
TC	60	23 (38.3)	37 (61.7)	1.191 (0.549~2.583)	0.197	0.657
CC	48	21 (43.8)	27 (56.2)	1.495 (0.667~3.352)	0.952	0.329
TC+CC	108	44 (40.7)	64 (59.3)	1.320 (0.663~2.627)	0.624	0.430
TC+TT	113	41 (36.3)	72 (63.7)	1.000		
CC	48	21 (43.8)	27 (56.2)	1.361 (0.683~2.711)	0.766	0.381
rs1136410						
TT	49	14 (28.6)	35 (71.4)	1.000		
TC	73	30 (41.1)	43 (58.9)	1.752 (0.804~3.816)	1.991	0.158
CC	39	18 (46.2)	21 (53.8)	2.139 (0.882~5.185)	2.833	0.092
TC+CC	112	48 (42.9)	64 (57.1)	1.880 (0.909~3.887)	2.900	0.089
TC+TT	122	44 (36.1)	78 (63.9)	1.000		
CC	39	18 (46.2)	21 (53.8)	1.514 (0.728~3.147)	1.233	0.267

注:^a为Logistic回归计算OR(95%CI),并经吸烟、饮酒、性别、年龄、分化程度、肿瘤部位调整。

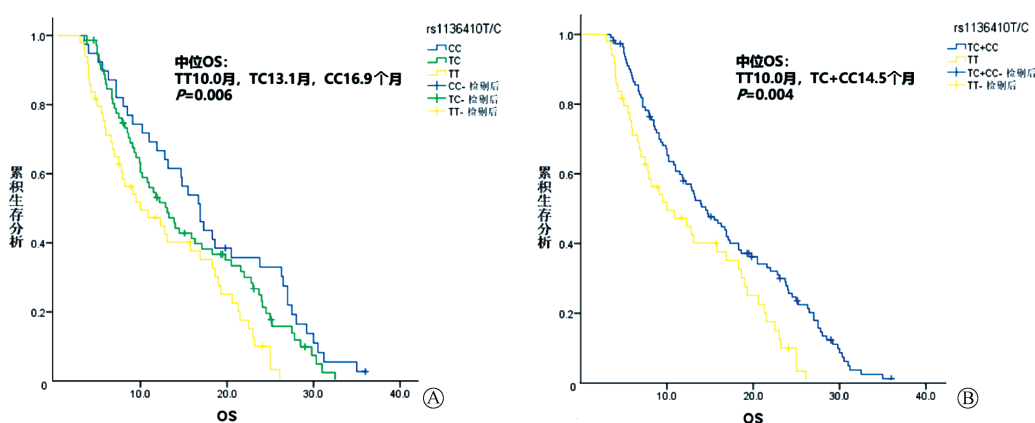


图1 PARP1基因rs1136410T/C多态性对晚期胃癌患者OS的影响

Fig. 1 Effect of PARP1 gene rs1136410T/C polymorphism on OS in patients with advanced gastric cancer

饮酒史、吸烟史、肿瘤分化程度、肿瘤部位及多态性等因素进行 Cox 回归分析,结果显示,rs1136410T/C 多态性仍是晚期胃癌患者 OS 的独立预后因素($\chi^2 = 6.663, P = 0.010, OR = 1.667, 95\% CI: 1.131 \sim 2.458$)。

3 讨论

奥沙利铂被广泛用于晚期胃癌的化疗,常与氟尿嘧啶类药物组成联合方案。然而,半数以上胃癌患者对化疗并不敏感,原发或继发性耐药已成为晚期胃癌治疗的瓶颈^[4]。奥沙利铂可导致铂-DNA 加合物形成,引发 DNA 链间或链内交联,影响 DNA 的复制、转录,抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡^[16]。研究已证实 DNA 修复能力增强是奥沙利铂耐药的主要原因^[17]。聚二磷酸核糖化是细胞对 DNA 损伤的直接反应之一,由 PARPs 催化。PARP1 是数量最丰富、研究最深入的 PARPs,参与多种细胞功能,包括 DNA 损伤后的碱基切除修复过程^[18]。研究显示,在胃癌^[7]细胞中,PARP1 过度激活或高表达,导致细胞对铂类耐药;而抑制 PARP1 活性或下调 PARP1 表达,可恢复细胞的药敏性。Wu 等^[10]研究发现奥沙利铂可诱导 PARP1 活性显著增强,并影响胃癌细胞凋亡。此外,PARP1 高表达还被证实是胃癌患者生存预后不良的指标^[11]。据此,笔者猜想 PARP1-SNP 可能与胃癌患者奥沙利铂化疗反应及临床预后相关。

rs907187C/G 多态性位于基因启动子区,涉及转录因子 E2F1 的结合位点,此处核苷酸变异将改变 PARP1 基因的转录活性。多态性功能学研究显示,与 rs907187C 等位基因相比,变异等位基因 G 与 E2F1 结合力较弱,抑制启动子活性,并明显下调脑肿瘤细胞 PARP1-mRNA 的转录水平;同样,基因型组织表达分析也发现变异等位基因 G 与 PARP1 蛋白表达下降显著相关^[19]。此外,Ramezani 等^[20]研究也发现 rs907187G 等位基因能影响 E2F 和 E2F-4 转录因子的结合亲和力;在伊朗女性中,乳腺癌患者 rs907187G 等位基因频率高于正常人,GG 基因型与乳腺癌发病风险增高相关。Avitabile 等^[19]对意大利高危神经母细胞瘤患者研究发现,E2F1 的表达与 PARP1 的表达呈正相关,高表达与患者的不良预后相关;进一步药敏性研究发现 rs907187G 等位基因携带者对化疗更敏感。本研究与其结果类似,携带 rs907187G 等位基因 G 胃癌患者的化疗 ORR 显著升高,CC、CG、GG 基因型分别为 23.2%、42.2%、53.7%;CG+GG 基因型化疗 ORR 为 CC 基因型的 2.854 倍。故推测 rs907187 位点胞嘧啶 C 变异为鸟嘌呤 G 后,

减弱 E2F1 转录因子与启动子的结合力,抑制 PARP1 基因的转录、翻译、表达,导致 DNA 修复能力下降,使 G 变异等位基因携带者对奥沙利铂化疗更加敏感。当然,这些推论需更深入的 SNP 功能学研究来证实。

rs1805414T/C 多态性位于基因第 7 外显子, T→C 碱基变异不会引起编码的第 284 位氨基酸残基 (Ala284Ala) 的改变,是 PARP1 基因中较常见的同义 SNP。对沙特阿拉伯人群的研究显示,与 rs1805414TT 基因型相比,TC、CC 或 TC+CC 基因型携带者发生乳腺癌的风险显著增加^[21]。然而,在巴基斯坦人群中,rs1805414TC 杂合基因型在脑肿瘤患者中的频率却明显低于对照组^[15]。此外,Bashir 等^[14]的研究发现,rs1805414T/C 与其他两个位点 SNP (rs1136410 和 rs1805404) 组成的单倍型 TTC 和 TCC 与甲状腺癌的发病风险升高显著相关。但本研究并未发现 rs1805414T/C 多态性与晚期转移性胃癌患者化疗敏感性及其生存期之间存在明显关联。此前,笔者也未见 rs1805414T/C 多态性与肿瘤化疗预后之间的研究报道,两者间的真实关系仍不清晰,需开展更多的研究进一步探讨。

rs1136410T/C 位于 PARP1 基因编码区,属于非同义 SNP,胸腺嘧啶 T 变异为胞嘧啶 C 后导致第 762 位氨基酸残基由缬氨酸 (Val) 更换为丙氨酸 (Ala),影响蛋白酶的结构,最终改变 PARP1 生物学活性、功能^[22]。已有研究发现,rs1136410 多态性通过影响 PARP1 酶的活性,增加 DNA 氧化损伤,显著提升老年性白内障的发病风险^[12]。此外,rs1136410T/C 多态性还被证实能影响肿瘤的易感性^[23]。Zhao 等^[24]对卵巢癌患者进行研究,发现 rs1136410CC 基因型携带者对铂类药物化疗反应更好,且无进展生存率显著提高。同样,在食管小细胞癌患者中,也发现 rs1136410 变异等位基因 (TC+CC) 携带者的中位无进展生存期和 OS 较 TT 基因型明显延长,前者分别为 11.8 个月和 9.7 个月,后者分别为 17.4 个月和 14.8 个月^[25]。本研究与其结果一致,携带 rs1136410 变异等位基因 C 的胃癌患者中位 OS 明显延长,TT、TC、CC 基因型分别为 10.0、13.1、16.9 月;TC+CC 基因型患者中位 OS 为 14.5 个月,明显长于 TT 组。然而,在葡萄牙宫颈癌患者的研究中却得出了相反的结论,rs1136410 变异等位基因 C 携带者的 OS 及无病生存期均明显缩短^[26]。考虑种族、肿瘤类型、性别组成、治疗方案的不同导致研究结果之间存在差异。

综上所述,本研究发现 PARP1-SNP 多态性与晚

期转移性胃癌患者的化疗敏感性及生存时间密切相关,rs907187 G 变异等位基因携带者对化疗更敏感,而携带 rs1136410 C 变异等位基因的患者 OS 显著延长,本研究结果可能对晚期胃癌患者化疗反应及临床预后的预测有一定价值。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Thrift AP, El-Serag HB. Burden of gastric cancer[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(3): 534-542.
- [3] Ham IH, Oh HJ, Jin H, et al. Targeting interleukin-6 as a strategy to overcome stroma-induced resistance to chemotherapy in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 68.
- [4] Biagioni A, Skalamera I, Peri S, et al. Update on gastric cancer treatments and gene therapies[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2019, 38(3): 537-548.
- [5] Zhao QY, Lan TL, Su S, et al. Induction of apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells by a PARP1-targeting PROTAC small molecule[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2019, 55(3): 369-372.
- [6] Pascal JM. The comings and goings of PARP-1 in response to DNA damage[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2018, 71: 177-182.
- [7] Wang Q, Xiong JP, Qiu DP, et al. Inhibition of PARP1 activity enhances chemotherapeutic efficiency in cisplatin-resistant gastric cancer cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 92: 164-172.
- [8] Wang XM, Fu ZQ, Chen Y, et al. Fas expression is downregulated in gastric cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(2): 627-634.
- [9] Macejová M, Sačková V, Hradická P, et al. Combination of photoactive hypericin and Manumycin A exerts multiple anticancer effects on oxaliplatin-resistant colorectal cells[J]. *Toxicol In Vitro*, 2020, 66: 104860.
- [10] Wu P, Zhu XP, Jin W, et al. Oxaliplatin triggers necrosis as well as apoptosis in gastric cancer SGC-7901 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(2): 183-190.
- [11] Afzal H, Yousaf S, Rahman F, et al. PARP1: a potential biomarker for gastric cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(8): 152472.
- [12] Cui NH, Qiao C, Chang XK, et al. Associations of PARP-1 variant rs1136410 with PARP activities, oxidative DNA damage, and the risk of age-related cataract in a Chinese Han population: a two-stage case-control analysis[J]. *Gene*, 2017, 600: 70-76.
- [13] Zhang MY, Zhao ZG, Chen SL, et al. The association of polymorphisms in base excision repair genes with ovarian cancer susceptibility in Chinese women: a two-center case-control study[J]. *J Cancer*, 2021, 12(1): 264-269.
- [14] Bashir K, Sarwar R, Saeed S, et al. Interaction among susceptibility genotypes of PARP1 SNPs in thyroid carcinoma[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0199007.
- [15] Khan AU, Mahjabeen I, Malik MA, et al. Modulation of brain tumor risk by genetic SNPs in PARP1 gene: hospital based case control study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): e0223882.
- [16] Perego P, Robert J. Oxaliplatin in the era of personalized medicine: from mechanistic studies to clinical efficacy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(1): 5-18.
- [17] Martínez-Balibrea E, Martínez-Cardús A, Martínez-Cardús A, et al. Tumor-related molecular mechanisms of oxaliplatin resistance[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(8): 1767-1776.
- [18] Lavrik OI. PARPs' impact on base excision DNA repair[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2020, 93: 102911.
- [19] Avitabile M, Lasorsa VA, Cantalupo S, et al. Association of PARP1 polymorphisms with response to chemotherapy in patients with high-risk neuroblastoma[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(7): 4072-4081.
- [20] Ramezani S, Sharafshah A, Mirzanejad L, et al. Association of PARP1 rs4653734, rs907187 and rs1136410 variants with breast cancer risk among Iranian women[J]. *Gene*, 2019, 712: 143954.
- [21] Alanazi M, Pathan AAK, Shaik JP, et al. The C allele of a synonymous SNP (rs1805414, Ala284Ala) in PARP1 is a risk factor for susceptibility to breast cancer in Saudi patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(5): 3051-3056.
- [22] Abdelrahman AE, Ibrahim DA, El-Azony A, et al. ERCC1, PARP-1, and AQP1 as predictive biomarkers in colon cancer patients receiving adjuvant chemotherapy[J]. *Cancer Biomark*, 2020, 27(2): 251-264.
- [23] Liu K, Jiang YG. Polymorphisms in DNA repair gene and susceptibility to glioma: a systematic review and meta-analysis based on 33 studies with 15 SNPs in 9 genes[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(2): 263-274.
- [24] Zhao J, Wu JL, Zuo WW, et al. A functional polymorphism in the poly (ADP-ribose) polymerase-1 gene is associated with platinum-based chemotherapeutic response and prognosis in epithelial ovarian cancer patients[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 255: 183-189.
- [25] Zhou Q, Zou BW, Xu Y, et al. DNA repair gene polymorphisms and clinical outcome of patients with primary small cell carcinoma of the esophagus[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3): 1539-1548.
- [26] Nogueira A, Assis J, Faustino I, et al. Base excision repair pathway: PARP1 genotypes as modulators of therapy response in cervical cancer patients[J]. *Biomarkers*, 2017, 22(1): 70-76.

收稿日期: 2021-05-21 修回日期: 2021-07-07 编辑: 石嘉莹