

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.04.020

· 综述 ·

## ERCCI 基因在卵巢癌中作用的研究进展

### The research progress of ERCCI gene in ovarian cancer

陈慧雁<sup>1,2</sup>综述,沈宗姬<sup>1</sup>审阅(1. 苏州大学附属第一医院 妇产科,江苏 苏州 215006; 2. 同济大学附属上海市第一妇婴保健院 妇产科,上海 201204)

**[摘要]** 卵巢癌是妇科恶性肿瘤中导致女性死亡的主要原因,目前主要治疗手段是手术切除并辅助以铂类为基础的化疗,但疗效受耐药性影响。顺铂耐药的机制尚不十分清楚,目前普遍认为核苷酸切除修复(nucleotide excision repair,NER)是顺铂耐药的重要机制之一。切除修复交叉互补基因1(excision repair cross-complementation gene group 1, ERCCI)是NER途径的限速酶,ERCCI表达与卵巢癌临床病理因素无明显相关性,ERCCI的表达与顺铂耐受性相关,下调ERCCI的表达可克服顺铂耐药性。

**[关键词]** 卵巢癌;ERCCI;化疗耐药 基因多态性

**[中图分类号]** R737.31; R730.5

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2017)04-0453-05

卵巢癌是女性生殖系统较为常见的恶性肿瘤,因早期无特异临床症状、缺乏早期诊断的特异性标志物以及生物学行为恶劣等因素,70%的卵巢癌诊断时已为晚期,手术难以完全切除,5年生存率不足30%<sup>[1]</sup>。以顺铂为基础的联合化疗是其重要治疗手段,但化疗失败的主要原因是耐药的产生<sup>[2]</sup>。因此如何克服耐药,提高患者生存率一直是卵巢癌研究的热点。切除修复交叉互补基因1(excision repair cross-complementation gene group 1, ERCCI)在DNA修复途径中起了重要作用,被看作多种肿瘤治疗的预测因子<sup>[3]</sup>。

### 1 ERCCI 基因的结构和功能

DNA修复是一个复杂的多步骤过程,涉及DNA损伤的识别、受损片段的切除、新DNA链的合成和新链DNA与母链的连结。DNA修复包括同源重组修复、非同源末端连结、核苷酸切除修复、碱基切除修复和错配修复。核苷酸切除修复是人类DNA修复的最主要途径,而ERCCI可能是一个主导基因。

ERCCI是一种单链DNA核酸内切酶,是核苷酸切除修复(nucleotide excision repair,NER)途径的关键酶和限速酶,在NER过程中起着重要作用,ERCCI基因位于人类染色体19q13.2,大小为15 kD,包含10个外显子,编码含297个氨基酸的蛋白质。其表达产物与DNA修复酶缺乏互补基因F(xeroderma pigmentosum group F, XPF)形成紧密的ERCCI-XPF异二聚体,在核苷酸切除修复途径中作为一个整体,具有识别损伤和切除DNA 5'端的双重作用,并具有5'-3'核苷酸内切酶活性功能<sup>[4]</sup>。第4

外显子的118密码子和ERCCI的3'非编码区具有单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)。ERCCI多态性与DNA的修复能力密切相关。

铂类药物是目前临床治疗卵巢癌的常用药物,铂进入肿瘤细胞后水解为双氯双氨铂,与细胞内亲核的DNA结合,形成铂-DNA加合物,导致DNA的链间交联或链内交联,影响细胞DNA的复制与转录,造成肿瘤细胞的DNA损伤及细胞凋亡。ERCCI能识别并修复铂引起的损伤,及时有效地切除受损的核苷酸,使肿瘤细胞自身免遭化疗药物的作用并产生耐药<sup>[2]</sup>,从而影响铂类药物的化疗敏感性。

### 2 ERCCI 的表达与卵巢癌发生及预后

对64例上皮性卵巢癌组织中ERCCI表达的研究<sup>[5-6]</sup>发现,化疗耐药组ERCCI的阳性表达率显著高于化疗敏感组,ERCCI表达与临床特征无关;对60例卵巢肿瘤的研究<sup>[7]</sup>发现,交界性卵巢肿瘤中ERCCI阳性表达比良性卵巢肿瘤和卵巢癌中明显高,ERCCI表达与年龄、病理类型、肿瘤分化和FIGO分期并不相关。

ERCCI表达阳性者与阴性者有相似的疾病无

**[作者简介]** 陈慧雁(1969-)女,山东泰安人,博士生,副主任医师,主要从事妇科肿瘤基础与临床方面的研究。E-mail: judyhychen@aliyun.com

**[通信作者]** 沈宗姬(SHEN Zongji, corresponding author),博士,主任医师,主要从事妇科肿瘤基础与临床方面的研究, E-mail: shensuzhou@163.com

进展生存中位值<sup>[6,8]</sup>、总生存时间中位值<sup>[6,9]</sup>、疾病进展风险和死亡风险<sup>[6]</sup>。研究<sup>[10]</sup>发现外周血中 *ERCC1* mRNA 表达与患者生存时间、无进展生存、二探结果以及铂-DNA 加合物等均不相关。有研究<sup>[11]</sup>发现高表达 *ERCC1* 组与低表达 *ERCC1* 组卵巢癌患者的无进展生存和生存期无显著差异;Cox 回归分析证实,*ERCC1* 表达水平不是卵巢癌患者生存时间的独立预后因子,*ERCC1* 基因的多态性可能改变了 *ERCC1* mRNA 水平。研究<sup>[12]</sup>也发现不表达 *ERCC1* 者的 5 年总生存率比表达 *ERCC1* 者显著升高。上皮性卵巢癌中 *ERCC1* 阳性表达与生存时间缩短明显相关。Cox 回归分析也证实 *ERCC1* 是独立生存预测因子。两位学者都认为 *ERCC1* 基因型分布的差别是目前这种 *ERCC1* 表达在预测生存方面的研究结果不一致的原因,另一可能原因是肿瘤内淋巴细胞渗透,两者可能都影响 *ERCC1* mRNA 水平的分析结果;另外,包括所用抗体不同、观察者不同、对 *ERCC1* 阳性不同的截断值及免疫组化染色的局限性等也影响结果的一致性。

### 3 *ERCC1* 与卵巢癌顺铂化疗耐药

研究已经证实 *ERCC1* 高表达与顺铂耐药之间的关系,这也影响了卵巢癌患者生存率<sup>[9,13-14]</sup>。阴性表达 *ERCC1* 者,顺铂首先结合并杀死肿瘤细胞,而对高表达 *ERCC1* 者无任何效果。除了卵巢癌,头颈部肿瘤<sup>[15]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[15-16]</sup>和食管癌<sup>[17]</sup>也有关于 *ERCC1* 的顺铂耐药机制的研究,但在 *ERCC1* 表达和不同临床事件的关系上并无一致结果。用免疫组化方法分析了 92 例卵巢癌组织中 *ERCC1* 表达,证实 89.13% 卵巢癌组织阳性表达 *ERCC1*,高表达 *ERCC1* 者化疗耐药比化疗敏感者明显增多<sup>[12]</sup>,用 meta 分析了卵巢癌 *ERCC1* 表达与顺铂化疗反应的关系,发现不表达 *ERCC1* 者比阳性表达 *ERCC1* 者对顺铂化疗有更好的治疗反应<sup>[18]</sup>。对 101 例表达 *ERCC1* 的卵巢癌的研究发现,阳性表达 *ERCC1* 者 75% 表现为铂耐药,而阴性表达者 27% 铂耐药。单变量和多变量分析都显示这种差别影响了无进展生存,表明卵巢癌 *ERCC1* 阳性表达与顺铂化疗的临床耐药性之间的相关性<sup>[9]</sup>。对转染人卵巢癌细胞 A2780 及 A2780/CP70 的研究<sup>[19]</sup>发现,转染反义 *ERCC1* 基因后,*ERCC1* 基因转录水平、蛋白表达水平明显下降,宿主细胞的 DNA 修复活性下降,细胞对顺铂的耐药性降低。检测 ES-2、SKOV3、COCl、COCl/DDP4 株卵巢癌细胞系中 *ERCC1* 基因表达, RNA 干扰卵巢癌细胞系中 *ERCC1* 基因后,4 株细胞

对顺铂的敏感性增加<sup>[20]</sup>。

SNP 是指在基因组水平上由于单个碱基的变异而产生的一种 DNA 序列多态性,通常是特定碱基位点的两个等位基因存在,其中较低的等位基因频率高于 1% 时,该位点即为 SNP 位点。这种变异有时通过改变 mRNA 的构象、蛋白的折叠及细胞定位,进而影响基因功能的发挥,导致其编码的蛋白结构和功能发生改变,从而影响其生物学功能。*ERCC1* 基因存在 2 个常见 SNP:一个 SNP 位于第 4 外显子的 118 密码子(Asn118Asn、T19007C、dbSNP No. rs11615),另一个位于 *ERCC1* 3'非编码区(C8092A、dbSNP No. rs3212986)。体外研究<sup>[8]</sup>表明,*ERCC1* 基因 rs11615 和 rs3212986 位点多态性可能是潜在的功能性位点。rs11615 位点 C/T 是第 118 位密码子由 AAC→AAT 的无义突变,密码子 AAT 比 AAC 的使用频率下降 50%,削弱翻译并且导致蛋白表达异常,最终影响顺铂的化疗反应。

有学者研究了 178 例接受含铂方案化疗的上皮性卵巢癌患者,其中 75 例同时接受了紫杉醇化疗,在只行铂类化疗的 103 例患者中,*ERCC1*-118 位密码子 C/C 基因型较 C/T、T/T 基因型发生疾病进展和死亡的可能性更大;当 *ERCC1*-118 位密码子 C/C 基因型与 *ERCC1* mRNA 表达共存时,疾病进展风险增高。并且,当采用顺铂联合紫杉醇治疗后,*ERCC1*-118 位密码子 C/C 基因型与 *ERCC1* mRNA 高表达则不再与不良预后有关,认为紫杉醇减轻了 *ERCC1* 相关的铂类耐药<sup>[21]</sup>。携带 C/A 或 A/A 的 C8092A 基因型者比 C/C 者有较高的疾病进展风险和死亡率;前者比后者的疾病无进展生存时间和总生存时间中值短 6 个月及 17 个月<sup>[22]</sup>。有研究显示携带 *ERCC1* 基因 rs11615 位点 T/T 基因型的卵巢癌患者预示有良好的铂类药物化疗反应<sup>[23]</sup>。携带 T 等位基因的卵巢癌患者死亡风险明显降低<sup>[24]</sup>。但是也有研究<sup>[25]</sup>得出了不同的结论,*ERCC1* 基因 rs11615 位点携带 T/T 基因型的卵巢癌患者比携带 C/C 基因型患者铂类药物化疗敏感性明显降低,疾病无进展生存时间和总生存时间均明显缩短,分析这种研究结果的差异可能与不同的遗传背景有关。

有学者<sup>[26]</sup>研究了 290 例经过 3~6 个周期紫杉醇-卡铂联合化疗或卡铂单药化疗的卵巢癌患者的血液学毒性,发现 rs11615 与 3-4 级贫血明显相关。对 89 例经历 3 个周期伊立替康和顺铂联合化疗的晚期卵巢癌患者中 *ERCC1* 等位基因的发生频率及其与治疗效果和毒性之间关系的研究发现,携带野生型 *ERCC1* 与杂合 + 纯合突变基因型的 *ERCC1* 患

者相比,其迟缓腹泻反应率有差异。通过 CA125 下降评估系数和 CT 评估指数评估携带野生型 *ERCC1* 者和携带杂合突变 + 纯合突变 *ERCC1* 的临床获益率,复发性卵巢癌中携带野生型 *ERCC1* 的患者比那些携带杂合突变 + 纯合突变 *ERCC1* 者用伊立替康和顺铂联合治疗的效果好。证实 *ERCC1* Asn118Asn 野生基因型较杂合 + 纯合突变基因型有较好的肿瘤控制率,这表明 *ERCC1* 的基因多态性与患者的顺铂治疗效应相关。在 *ERCC1* 杂合 + 纯合突变基因型携带者中适当改变伊立替康和顺铂的剂量可能减少有关的不良药物反应或改善临床治疗效果,因而提供了基因治疗和化疗的新方法<sup>[25]</sup>。

#### 4 以 *ERCC1* 为靶点对铂类药物耐药的干预

抑制肿瘤组织中 *ERCC1* 高表达和沉默高表达 *ERCC1* 基因是逆转铂类耐药的核心步骤。

基因封闭是通过反义 RNA、核酶、RNA 干扰等多种技术,将达到抑制目的基因的表达。用 pLVX-shRNA 慢病毒重组质粒稳定转染 SKOV3/DDP 后, *ERCC1* 蛋白表达水平明显被抑制<sup>[27]</sup>。特异性沉默 *ERCC1* 基因增强了 SKOV3/DDP 细胞对顺铂的敏感性,促进 SKOV3/DDP 细胞凋亡。

姜黄素通过阻止 MKK1/2-ERK1/2 信号通路而下调胸腺嘧啶磷酸化酶( thymidine phosphorylase, TP)和 *ERCC1* 表达,增强胸苷磷酸化酶和 *ERCC1* 泛素化,通过泛素介导的 26s 蛋白酶体下调通路降低细胞中胸苷磷酸化酶和 *ERCC1* 的蛋白水平等途径协同顺铂的治疗作用<sup>[28]</sup>。

磁性  $Fe_3O_4$  由于具有较高的表面活性和较高的载药量,粒子本身很容易团聚,有利于聚合包裹药物,提高细胞内铂浓度,增加铂对卵巢癌耐药细胞的毒性作用,还能下调细胞内 *ERCC1* 基因的表达,抑制肿瘤细胞损伤后修复,促进细胞凋亡,实现耐药逆转<sup>[29]</sup>。

大黄素是从中药大黄中提取的一种含蒽醌的中药,有广泛的抗菌、抗肿瘤和抗便秘的特性,细胞水平的研究显示其能通过 *ERCC1* 抑制 DNA 合成、延长细胞周期和抑制有丝分裂等来影响细胞增生。低浓度的大黄素是一种高效顺铂耐药逆转剂<sup>[30]</sup>。

*ERCC1* 的拮抗剂可以通过干扰 *ERCC1* 的表达影响其功能从而达到靶向 *ERCC1* 提高铂类药物对肿瘤的敏感性,达到治疗肿瘤的目的。伊立替康( irinotecan )是半合成喜树碱的衍生物,能特异性抑制 DNA 拓扑异构酶 I,在多数组织中被代谢为 SN-38,SN-38 比伊立替康以更强的活性作用于拓扑异构酶 I,二者均可诱导单链 DNA 损伤,从而阻断

DNA 复制叉,由此产生细胞毒性<sup>[31]</sup>;吉西他滨( gemcitabine )与顺铂有不同的抗肿瘤机制,前者干扰 DNA 修复,并且无交叉耐药和重叠毒性,后者导致肿瘤细胞 DNA 损伤及细胞凋亡,故推测吉西他滨可能有调节 *ERCC1* 的作用,并通过该途径提高细胞对顺铂的敏感性。目前吉西他滨 + 顺铂方案已成为 NSCLC 的一线治疗标准方案。

#### 5 结 语

*ERCC1* 与卵巢癌在铂类化疗耐药和生存预测方面已经取得了不少进展,目前许多仍处于实验室阶段。*ERCC1* 基因单克隆抗体药物的构建、*ERCC1* 基因多态性导致铂类耐药的确切分子机制以及调控其表达及逆转耐药的研究等如何从体外试验转化到临床实践,都需要进一步研究,这为攻克铂类耐药这一难题提供了重要的理论基础,将为肿瘤治疗带新的方法和途径。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] YEUNG T L, LEUNG C S, LI F, et al. Targeting stromal-cancer cell crosstalk networks in ovarian cancer treatment[ J/OL ]. *Biomolecules*, 2016, 6( 1 ): 3[ 2017-01-02 ]. <http://www.mdpi.com/2218-273X/6/1/3>. DOI: 10.3390/biom6010003.
- [ 2 ] ULKER M, DUMAN B B, SAHIN B, et al. *ERCC1* and *RRM1* as a predictive parameter for non-small cell lung, ovarian or pancreas cancer treated with cisplatin and/or gemcitabine[ J ]. *Contemp Oncol*, 2015, 19( 3 ): 207-213. DOI: 10.5114/wo.2015.52656.
- [ 3 ] MOJGAN H, MASSOUD H, AHMAD E. *ERCC1* intron 1 was associated with breast cancer risk[ J ]. *Arch Med Sci*, 2012, 8( 4 ): 655-658. DOI: 10.5114/aoms.2012.30289.
- [ 4 ] TRIPSIANES K, FOLKERS G E, ZHENG C, et al. Analysis of the XPA and ssDNA -binding surfaces on the central domain of human *ERCC1* reveals evidence for subfunctionalization[ J ]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35( 17 ): 5789-5798. DOI: 10.5114/aoms.2012.30289.
- [ 5 ] RUBATT J M, DARCY K M, TIAN C, et al. Pre-treatment tumor expression of *ERCC1* in women with advanced stage epithelial ovarian cancer is not predictive of clinical outcomes: a Gynecologic Oncology Group study[ J ]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125( 2 ): 421-426. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.008.
- [ 6 ] 于艳丽,韩萍,田志华,等. 上皮性卵巢癌 DNA-PKcs、*ERCC1* 表达与耐药相关因素分析[ J ]. *疑难病杂志*, 2013, 12( 6 ): 443-445. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2013.06.013.
- [ 7 ] JU L L, ZHAO C Y, YE K F, et al. Expression and clinical implication of Beclin1, HMGB1, p62, survivin, BRCA1 and *ERCC1* in epithelial ovarian tumor tissues.[ J ] *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20( 10 ): 1993-2003.
- [ 8 ] MUALLEM M Z, MARNITZ S, RICHTER R, et al. *ERCC1* expression as a predictive marker of cervical cancer treated with cis-

- platin based chemoradiation[ J ]. *Anticancer Res*, 2014, 34( 1 ): 401-406.
- [ 9 ] STEFFENSEN K D, WALDSTRØM M, JAKOBSEN A. The relationship of platinum resistance and ERCC1 protein expression in epithelial ovarian cancer[ J ]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19( 5 ): 820-825. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181a12e09.
- [ 10 ] DARCY KM, TIAN C, REED E. A gynecologic oncology group study of platinum-DNA adducts and excision repair cross-complementation group 1 expression in optimal, stage III epithelial ovary cancer treated with platinum-taxane chemotherapy[ J ]. *Cancer Res*, 2007, 67( 9 ): 4474-4481.
- [ 11 ] DU P, WANG Y, CHEN L, et al. High ERCC1 expression is associated with platinum-resistance, but not survival in patients with epithelial ovarian cancer[ J ]. *Oncol Lett*, 2016, 12( 2 ): 857-862.
- [ 12 ] LIU S C, LIN H, HUANG C C, et al. Prognostic role of excision repair cross complementing-1 and topoisomerase-1 expression in epithelial ovarian cancer[ J ]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2016, 55( 2 ): 213-219. DOI: 10.1016/j.tjog.2016.02.011.
- [ 13 ] MILOVIC KOVACEVIC M, SRDIC RAJIC T, RADULOVIC S, et al. Expression of ERCC1 protein in biopsy specimen predicts survival in advanced ovarian cancer patients treated with platinum based chemotherapy[ J ]. *J BUON*, 2011, 16( 4 ): 708-714.
- [ 14 ] SCHEIL BERTRAM S, TYLUS SCHAAP P, DU BOIS A, et al. Excision repair cross complementation group 1 protein overexpression as a predictor of poor survival for high grade serous ovarian adenocarcinoma[ J ]. *Gynecol Oncol*, 2010, 119( 2 ): 325-331. DOI:10.1016/j.ygyno.2010.07.018.
- [ 15 ] VILMAR A, SORENSEN J B. Excision repair cross complementation group 1 ( ERCC1 ) in platinum based treatment of non small cell lung cancer with special emphasis on carboplatin: A review of current literature[ J ]. *Lung Cancer*, 2009, ( 64 ): 131-139. DOI: 10.1016/j.lungcan.2008.08.006.
- [ 16 ] BONANNO L, FAVARETTO A, ROSELL R. Platinum drugs and DNA repair mechanisms in lung cancer[ J ]. *Anticancer Res*, 2014, 34( 1 ): 493-501. DOI: 10.5114/aoms.2012.30289.
- [ 17 ] METZGER R, BOLLSCHWEILER E, HOLSCHER A H, et al. ERCC1: Impact in multimodality treatment of upper gastrointestinal cancer[ J ]. *Future Oncol*, 2010, 6( 11 ): 1735-1749. DOI: 10.2217/fon.10.140.
- [ 18 ] LI F Y, REN X B, XIE X Y, et al. Meta analysis of excision repair cross complementation group 1 ( ERCC1 ) association with response to platinum based chemotherapy in ovarian[ J ]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14( 12 ): 7203-7206.
- [ 19 ] 李体远, YU L L, REED E. 封闭 ERCC1 基因表达对卵巢癌细胞耐药的影响[ J ]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2004, 11( 2 ): 92-95.
- [ 20 ] 刘国艳, 糜若然, 瞿全新, 等. 核苷酸切除修复交叉互补基因 1 与卵巢癌顺铂耐药的关系[ J ]. *中华肿瘤杂志*, 2008, 30( 3 ): 184-186.
- [ 21 ] SMITH S, SU D, RIGAULT DE LA LONGRAIS I A, et al. ERCC1 genotype and phenotype in epithelial ovarian cancer identify patients likely to benefit from paclitaxel treatment in addition to platinum-based therapy[ J ]. *Clin Oncol*, 2007, 25( 33 ): 5172-5179. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.8547.
- [ 22 ] KRIVAK T C, DARCY K M, TIAN C, et al. Relationship between ERCC1 polymorphisms, disease progression, and survival in the gynecologic oncology group phase III trial of intraperitoneal versus intravenous cisplatin and paclitaxel for stage III epithelial ovarian cancer[ J ]. *J Clin Oncol*, 2008, 26( 21 ): 3598-3606. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.1323.
- [ 23 ] STEFFENSEN K D, WALDSTRØM M, JEPPESEN U, et al. Prediction of response to chemotherapy by ERCC1 immunohistochemistry and ERCC1 polymorphism in ovarian cancer[ J ]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18( 4 ): 702-710. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01068.x.
- [ 24 ] KRIVAK T C, DARCY K M, TIAN C, et al. Single nucleotide polymorphisms in ERCC1 are associated with disease progression, and survival in patients with advanced stage ovarian and primary peritoneal carcinoma: a gynecologic oncology group study[ J ]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122( 1 ): 121-126. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.03.027.
- [ 25 ] 齐冰丽, 李琰, 王娜, 等. ERCC1 基因多态性与卵巢上皮性癌患者铂类药物化疗敏感性及预后的关系[ J ]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48( 11 ): 847-852. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2013.11.011.
- [ 26 ] LAMBRECHTS S, LAMBRECHTS D, DESPIERRE E, et al. Genetic variability in drug transport, metabolism or DNA repair affecting toxicity of chemotherapy in ovarian cancer[ J ]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2015, 16( 1 ): 1-13. DOI 10.1186/s40360-015-0001-5.
- [ 27 ] DU P, ZHANG X, LIU H, et al. Lentivirus-Mediated RNAi silencing targeting ERCC1 reverses cisplatin resistance in cisplatin-resistant ovarian carcinoma cell line[ J ]. *DNA Cell Biol*, 2015, 34( 7 ): 497-502. DOI: 10.1089/dna.2015.2805.
- [ 28 ] TSAI M S, WENG S H, KUO Y H, et al. Synergistic effect of curcumin and cisplatin via down-regulation of thymidine phosphorylase and excision repair cross complementary 1 ( ERCC1 ) [ J ]. *Mol Pharmacol*, 2011, 80( 1 ): 136-146. DOI: 10.1124/mol.111.071316.
- [ 29 ] 居蓉, 刘嘉茵, 姜智. ERCC1 基因表达与磁性 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米颗粒逆转卵巢癌细胞耐药性的关系[ J ]. *中国生化药物杂志*, 2009, 30( 5 ): 312-315.
- [ 30 ] FU J M, ZHOU J, SHI J, et al. Emodin affects ERCC1 expression in breast cancer cells[ J/OL ]. *J Transl Med*, 2012 [ 2017-01-02 ]. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Emodin + affects + ERCC1 + expression + in + breast + cancer + cel](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Emodin+ affects + ERCC1 + expression + in + breast + cancer + cel). DOI: 10.1186/1479-5876-10-S1-S7.
- [ 31 ] XU Q, DING Y Y, SONG L X, et al. Correlation of UGT1A1 and ERCC1 gene polymorphisms with the outcome of combined irinotecan plus cisplatin treatment in recurrent ovarian cancer[ J ]. *Genet Mol Res*, 2015, 14( 2 ): 7241-7247. DOI:10.4238/2015.June.29.17

[ 收稿日期 ] 2017 - 01 - 19

[ 修回日期 ] 2017 - 03 - 29

[ 本文编辑 ] 韩丹