

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.04.013

· 临床研究 ·

GSTP1 基因遗传变异对结直肠癌患者术后接受辅助化疗的复发风险及预后的影响

郑晓永¹, 白艳², 杨雅阁¹, 郭长青³(1. 河南省直第三人民医院 消化内科, 河南 郑州 450006; 2. 郑州市第一人民医院 消化内科, 河南 郑州 450004; 3. 郑州大学第一附属医院 消化内科, 河南 郑州 450052)

[摘要] **目的:** 探讨谷胱甘肽 S-转移酶 P-1 (glutathione S-transferase P-1, GSTP1) 基因遗传变异对结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 患者术后接受辅助化疗的复发风险及预后的影响。**方法:** 收集 2010 年 1 月到 2018 年 12 月在郑州大学第一附属医院消化内科术后接受辅助化疗的 195 例 CRC 患者的临床资料。患者术后给予 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 为基础的辅助化疗, 治疗期间在医院评估患者的复发情况, 完成固定周期的辅助化疗后通过电话随访获取患者的长期生存数据。采集患者的外周血标本提取 DNA 进行 GSTP1 基因分型, 并分析其与患者临床病例特征的相关性。另外, 收集部分患者接受化疗前的外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 提取 RNA, 进行 GSTP1 mRNA 表达分析。Kaplan-Meier 生存分析方法进行基因型和预后的单变量分析, 并通过多变量 Cox 风险比例模型进行校正。**结果:** 195 例患者的中位无疾病生存期 (DFS) 为 4.8 年, 中位总生存期 (OS) 为 6.2 年。基因多态性分析显示, 位于 GSTP1 基因编码区域的 I105V 位点和预后相关。I105V 位点在研究人群中的分布频率: AA 型 135 例 (69.23%)、AG 型 56 例 (28.72%)、GG 型 4 例 (2.05%), 最小等位基因频率为 0.16, 该位点基因型分布频率符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P > 0.05$)。对基因型患者进行复发风险和预后的分析发现, AA 基因型和 AG/GG 基因型患者的中位 DFS 分别为 5.7 年和 3.9 年 ($P < 0.01$), 中位 OS 分别为 7.0 年和 4.5 年 ($P < 0.01$)。AG/GG 基因型对患者的 OS 具有独立的影响 ($OR = 1.54$, $P < 0.05$)。与 AA 基因型患者比较, I105V 位点 AG/GG 基因型患者 PBMC 中 GSTP1 mRNA 表达水平较高 ($P < 0.01$)。**结论:** GSTP1 基因 I105V 位点可能通过介导 GSTP1 mRNA 表达, 进而影响 CRC 患者术后接受辅助化疗的复发风险及预后。

[关键词] 结直肠癌; 辅助化疗; 谷胱甘肽 S-转移酶 P-1 基因; 基因多态性; 遗传变异; 复发; 预后
[中图分类号] R735.3³4; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)04-0420-07

Effect of GSTP1 genetic variation on the recurrence risk and prognosis of colorectal cancer patients received postoperative adjuvant chemotherapy

ZHENG Xiaoyong¹, BAI Yan², YANG Yage¹, GUO Changqing³(1. Department of Gastroenterology, the Third Provincial People's Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450006, Henan, China; 2. Department of Gastroenterology, the First people's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450004, Henan, China; 3. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the influence of glutathione S-transferase P-1 (GSTP1) genetic variation on the recurrence risk and prognosis of colorectal cancer (CRC) patients received postoperative adjuvant chemotherapy. **Methods:** The clinical data of 195 CRC patients, who received postoperative adjuvant chemotherapy in the Department of Gastroenterology of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2010 to December 2018, were collected for this study. 5-fluorouracil (5-FU) based adjuvant chemotherapy was given after surgical resection. The recurrence status of the patients was assessed during hospitalization period, and the long-term survival data of patients were obtained by telephone follow-up after finishing the scheduled adjuvant chemotherapy. GSTP1 genotyping was performed with the DNA extracted from peripheral blood specimens, and its correlation with patients' clinical characteristics was analyzed. Additionally, RNA was extracted from peripheral blood mononuclear cell (PBMC) specimens of some CRC patients that prior to chemotherapy for GSTP1 mRNA expression analysis. The univariate analysis of genotypes and prognosis was carried out by Kaplan-Meier survival analysis, and adjusted by multivariate Cox regression model. **Results:** The median disease-free

[基金项目] 河南省郑州市科技发展计划资助项目 (No. 20150061)。Project supported by the Zhengzhou Science and Technology Development Program of Henan Province (No. 20150061)

[作者简介] 郑晓永 (1984-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事消化道肿瘤的研究, E-mail: 214631239@qq.com

[通信作者] 郭长青 (GUO Changqing, corresponding author), 博士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化道肿瘤的研究, E-mail: 1807872771@qq.com

survival (DFS) of the 195 CRC patients was 4.8 years, and the median overall survival (OS) was 6.2 years. Polymorphism analysis indicated that the I105V locus of GSTP-1 coding region was correlated with prognosis. The prevalence of I105V in the study population: AA genotype of 135 cases (69.23%), AG genotype of 56 cases (28.72%) and GG genotype of 4 cases (2.05%), the minor allele frequency of I105V was 0.16. The genotype distribution was in accordance with Hardy-Weinberg equilibrium ($P>0.05$). The analysis of recurrence risk and prognosis found that the median DFS of patients with AA genotype and AG/GG genotype was 5.7 and 3.9 years respectively ($P<0.01$), while the median OS of two groups of patients was 7.0 and 4.5 years respectively ($P<0.01$). The multivariate Cox regression results indicated that AG/GG genotype was an independent factor for OS ($OR=1.54$, $P<0.05$). The mRNA expression of GSTP1 in PBMC of the patients with AG/GG genotypes were significantly higher than those patients with AA genotype ($P<0.01$). **Conclusion:** GSTP1 I105V genetic variation influences the recurrence risk and prognosis of CRC patients received postoperative adjuvant chemotherapy possibly *via* mediating the mRNA expression of GSTP1.

[Key words] colorectal cancer (CRC); adjuvant chemotherapy; glutathione S-transferase P-1 (GSTP1); polymorphism; genetic variation; recurrence; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(4): 420-426. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.04.013]

中国结直肠癌(colorectal cancer, CRC)每年新发约37.6万例,死亡约19.1万例^[1]。目前5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)为基础的辅助化疗已经成为II期和III期CRC患者术后的标准治疗。然而上述方案的疗效尚有较大的个体差异,需要研究其敏感人群^[2]。谷胱甘肽S转移酶P-1(glutathione S-transferase P-1, GSTP1)是一种人体内II相代谢酶,在体内催化谷胱甘肽和亲电物质的结合^[3]。GSTP1基因位于染色体11q13.2,包含7个外显子,在CRC细胞外源性物质解毒过程中具有重要作用,在阻止外源性物质和细胞内蛋白核酸的相互作用,对抗肿瘤药物的杀伤方面具有一定的作用^[4]。位于GSTP1基因编码区的I105V位点在先前高加索人群的研究中发现,其与接受同步放化疗治疗的胶质瘤患者的总生存期(overall survival, OS)相关^[5];既往的研究^[6]也表明, I105V位点和CRC的发病易感性显著相关。然而,目前该基因和中国CRC患者术后接受辅助化疗的复发风险及预后的关联尚未见系统的研究报道。因此,本研究旨在探讨GSTP1基因遗传变异对CRC患者术后接受辅助化疗的复发风险及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究设计为回顾性分析,纳入从2010年1月到2018年12月在郑州大学第一附属医院消化内科术后接受辅助化疗的195例CRC患者的临床资料。病例纳入标准:(1)18岁以上成人;(2)东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分在0~2分;(3)左心室射血分数 $>50\%$;(4)中性粒细胞计数 $\geq 1.0 \times 10^9/L$,血小板计数 $\geq 80 \times 10^9/L$;(5)经过医院病理科的组织学或细胞学确诊的CRC患者且接受了手术切除治疗;(6)病理分期为II或III的CRC患者且术后接受了5-FU为基础的辅助化疗。病例排除标

准:(1)未接受手术切除治疗或未接受术后的辅助化疗;(2)家族性腺瘤性息肉病,其他遗传性CRC综合症的患者;(3)合并其他的恶性肿瘤或者严重疾病的患者。本研究的流程见图1。研究的主要终点为无病生存期(disease free survival, DFS),次要终点为OS和GSTP1基因多态性分析。

1.2 CRC患者术后辅助化疗方法

本研究入组的CRC患者术后均接受了5-FU为基础的辅助化疗,主要包括静脉5-FU方案和卡培他滨为基础的方案。(1)5-FU方案:术后3~4周,第1天静脉滴注奥沙利铂 $85 \text{ mg}/\text{m}^2$ 超过2 h,第1天静脉滴注亚叶酸钙 $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ 超过2 h,第1天静脉推注5-FU $400 \text{ mg}/\text{m}^2$,后 $1 \text{ 200 mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,共计2 d持续静脉滴注,每2周为1个辅助化疗周期。(2)卡培他滨方案:术后3~4周,卡培他滨 $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$,2次/d,第1~14天,每21 d为1个周期。奥沙利铂 $80 \sim 130 \text{ mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,第1天。辅助化疗结合患者情况6~8个周期^[7]。每个入组的CRC患者或者其家属均签署了知情同意书,研究方案征得所在医院伦理委员会的批准。

1.3 主要试剂

苯酚氯仿购自宝生物工程(大连)有限公司,限制性内切酶和PCR聚合酶试剂购自生工生物工程(上海)股份有限公司,无水乙醇购自广州化学试剂有限公司,凝胶琼脂糖购自Biowest公司,TRIzol试剂购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司。

1.4 PCR-RFLP法检测CRC患者外周血样本DNA中GSTP1基因I105V位点的基因型

本研究中按以下方式进行样本收集:(1)初治的CRC患者在接受化疗之前采集4 ml外周血样本;(2)初始治疗期间未收集到样本的患者在其入院接受辅助化疗期间,在白细胞计数 $>3.0 \times 10^9/L$ 的前提下采集4 ml外周血标本。随后用苯酚氯仿法提取基因组DNA,于 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 保存。GSTP1基因I105V(rs1695)位

点的基因分型通过限制性片段长度多态性聚合酶链反应(PCR-RFLP)法进行。扩增包含该位点的PCR产物的上游引物为5'-CCCCAGTGACTGTGTGTTGA-3',下游引物为5'-CAAGAAGCCCCTTCTTTGT-3'。PCR产物大小为226 bp,通过限制性内切酶

Tai I对产物进行孵育消化,依据条带的大小判断基因型:AA型有2条带(1条45 bp带,1条181带);AG型有3条带(1条45 bp带,1条181 bp带,1条226 bp带);GG型有1条带(226 bp带)。另外,随机挑选部分样本通过飞行质谱法进行基因型的验证。

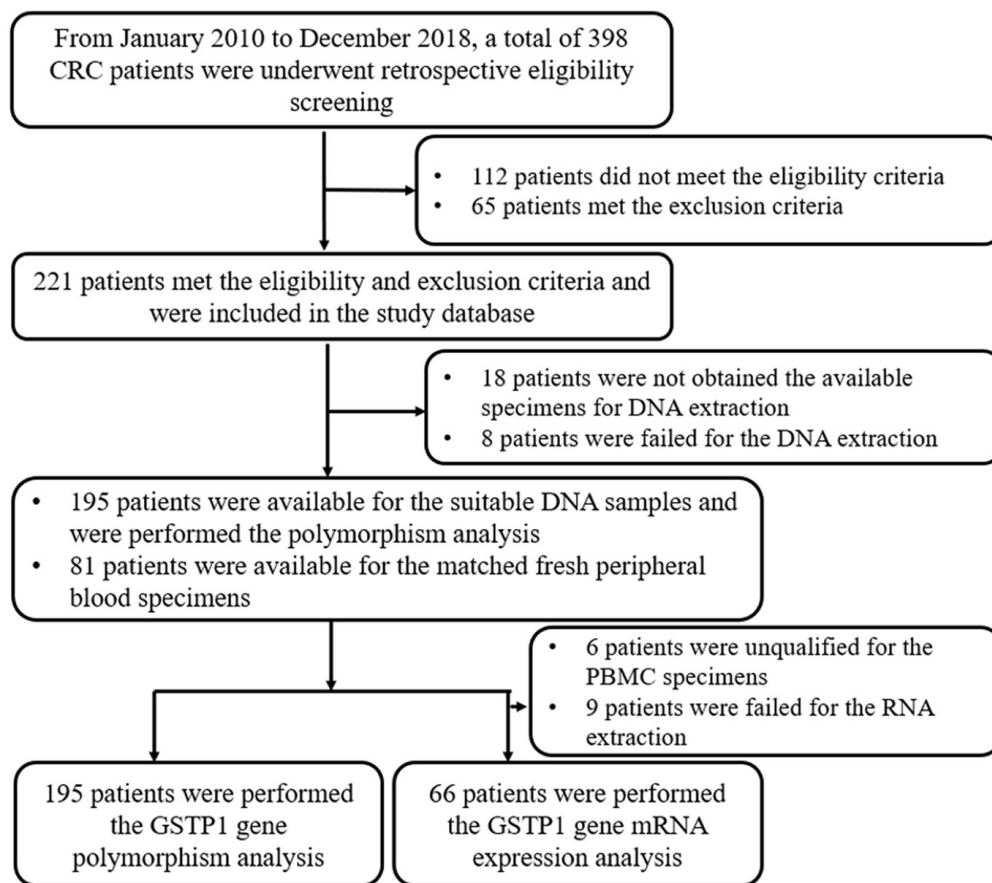


图1 CRC患者术后接受辅助化疗的回顾性分析研究流程图

Fig.1 The flow chart of the retrospective study of CRC patients received postoperative adjuvant chemotherapy

1.5 qPCR检测CRC患者外周血单个核细胞中GSTP1 mRNA的表达水平

从195例CRC患者辅助化疗前采集的66例血液样本中提取外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC),最初收集81例血样本,其中6例PBMC样本提取失败、9例患者的RNA标本提取失败。利用TRIzol试剂提取细胞中RNA,将其逆转录为cDNA进行GSTP1 mRNA的测定。GSTP1上游引物为5'-GTAGTTTGCCCAAGGTCAAG-3',下游引物为5'-AGCCACCTGAGGGTAAG-3',扩增产物大小为498 bp。qPCR反应体系:10 μl SYBN Premix Ex Tag溶液、0.2 μl GSTP1上游引物(20 μmol/L)、0.2 μl下游引物(20 μmol/L)、7.6 μl ddH₂O和2 μl cDNA,总计20 μl,后用罗氏qPCR仪器进行GSTP1 mRNA扩增。PCR反应条件:95 °C孵育5 min,95 °C变性,62 °C退火、72 °C延伸各10 s,共40个循环,40 °C冷却

30 s。以GAPDH作为内参,用2^{-ΔΔCt}法计算GSTP1 mRNA的相对表达量。实验重复3次。

1.6 统计学处理

采用SPSS统计分析软件(25.0版本)进行数据的统计分析。GSTP1基因I105V多态性位点的基因分型是否符合哈迪-温伯格平衡(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)采用卡方检验。基线临床资料分析中,离散型的变量和I105V位点不同基因型的分布采用χ²检验,当数据较少时用Fisher精确检验。连续型的变量和I105V位点不同基因型的分析采用非参的Mann-Whitney U检验。生存分析方面,通过Stata软件(14.0版本)绘制Kaplan-Meier曲线比较不同基因型患者DFS和OS的差异,曲线间的差异用对数秩检验方法进行比较。DFS定义为从开始接受手术切除治疗的时间到患者出现疾病复发或者任何原因引起的死亡,OS定义为从开始接受手术切除治疗的时间

到患者因各种原因引起的死亡的日期, 最后一次随访时尚未出现死亡则按照删失数据进行处理。多变量分析中, 对 DFS 构建多变量 Cox 风险比例模型, 用向后 LR 的选择步骤来筛选和校正潜在的混杂变量。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 195 例 CRC 患者的基线临床资料

195 例 CRC 患者中, 根据 I105V 位点基因型分布的基线临床资料比较见表 1。

表 1 195 例 CRC 患者中根据 I105V 位点基因型分布的基线临床资料比较 [n(%)]

Characteristic	N	I105V genotypes		P
		AA (n=135)	AG/GG (n=60)	
Age (t/a)				
Median (range)	51 (26-83)	50 (26-81)	51 (28-83)	0.511
Gender				
Male	111 (56.92)	77 (57.04)	34 (56.67)	0.962
Female	84 (43.08)	58 (42.96)	26 (43.33)	
ECOG				
0	143 (73.33)	97 (71.85)	46 (76.67)	0.483
1-2	52 (26.67)	38 (28.15)	14 (23.33)	
CRC site				
Colon cancer	127 (65.13)	89 (65.92)	38 (63.33)	0.726
Rectal cancer	68 (34.87)	46 (34.08)	22 (36.67)	
TNM Stage at diagnosis				
II	49 (25.13)	34 (25.19)	15 (25.00)	0.978
III	146 (74.87)	101 (74.81)	45 (75.00)	
Histologic type				
Adenocarcinoma	179 (91.79)	126 (93.33)	53 (88.33)	0.240
Other type	16 (8.21)	9 (6.67)	7 (11.67)	
MMR status				
dMMR	11 (5.64)	7 (5.19)	4 (6.67)	0.888
pMMR	129 (66.15)	89 (65.93)	40 (66.67)	
Not available	55 (28.21)	39 (28.88)	16 (26.66)	
Radiotherapy				
Yes	49 (25.13)	36 (26.67)	13 (21.67)	0.458
No	146 (74.87)	99 (73.33)	47 (78.33)	
Adjuvant chemotherapy				
Folfox regimens	56 (28.72)	39 (28.88)	17 (28.33)	0.937
Capecitabine based chemotherapy	139 (71.28)	96 (71.11)	43 (71.67)	

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; CRC: Colorectal cancer; MMR: Mismatch repair;

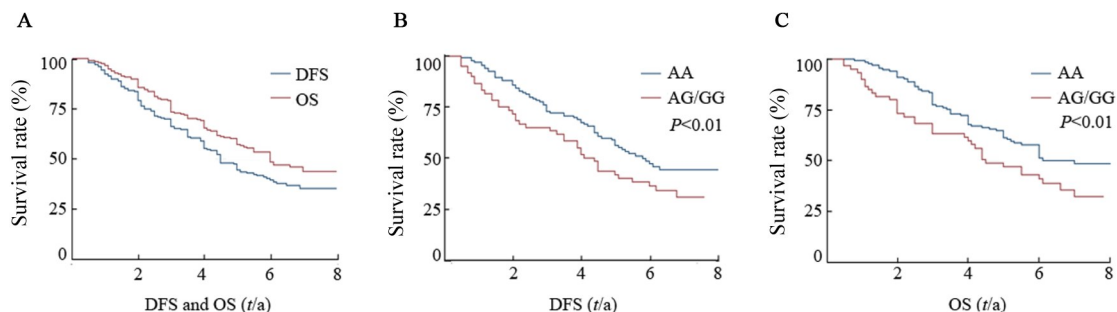
dMMR: Mismatch repair deficiency; pMMR: Mismatch repair proficient

2.2 GSTP1 基因 I105V 位点基因分型结果

PCR-RFLP 分析 I105V 位点多态性基因分型结果: AA 型 135 例 (69.23%), AG 型 56 例 (28.72%), GG 型 4 例 (2.05%); 最小等位基因频率 (minor allele frequency, MAF) 为 0.16, 该位点基因型分布频率符合 HWE ($\chi^2=0.427, P>0.05$)。将 AG 和 GG 基因型合并 (如表 1 所示, 因该位点不同基因型患者在基线临床资料中的分布基本均衡), 以便进行后期分析的对比。

2.3 GSTP1 基因 I105V 位点对 CRC 患者复发风险及预后的影响

从 2010 年 1 月开始收集患者资料并开始随访到最后一次随访时间 2019 年 6 月, 本回顾性研究时间跨度为 9.5 年, 195 例 CRC 患者的中位随访时间为 5.5 年 (0.5~8.0 年)。到最后一次随访截止时, 195 例患者中有 100 例发生了终点事件, 删失患者为 95 例, 尚且存活的患者 86 例, 失访患者 9 例。如图 2A 所示, 入组研究的 195 例患者的中位 DFS 为 4.8 年, 中位 OS 为 6.2 年。



A: DFS and OS curves of CRC patients; B: DFS curves of patients with GSTP1 AA type and AG/GG type; C: OS curves of patients with GSTP1 AA type and AG/GG type

图2 195例CRC患者的DFS和OS曲线

Fig.2 The DFS and OS curves of the 195 CRC patients

AG和GG基因型患者合并后,共计60例。将AA基因型和AG/GG基因型患者分为两组,针对DFS的单变量分析当中,如图2B所示,AA基因型患者和AG/GG基因型患者在DFS上明显不同,两组基因型患者的中位DFS分别为5.7和3.9年,差异具有显著的统计学意义($\chi^2=6.01, P<0.01$)。

在OS方面,如图2C所示,两种基因型患者的中位OS分别为7.0和4.5年,差异具有显著的统计学意义($\chi^2=7.11, P<0.01$)。为进一步校正其他混杂因素的

影响,本研究构建了Cox风险比例模型,将可能影响OS的风险因素如年龄、性别、ECOG评分、病理分期及I105V位点纳入该模型。如表2所示,经过多变量校正I105V位点对OS仍然具有独立的影响意义($OR=1.54, P<0.05$)。此外,其他的对OS具有独立影响意义的变量为年龄($OR=1.48, P<0.05$)、ECOG评分($OR=1.95, P<0.05$)和诊断时的肿瘤分期($OR=3.11, P<0.01$)。

表2 针对OS构建的多变量Cox风险比例模型

Tab.2 Multivariate Cox regression analysis for OS

Characteristic	OR (95%CI)	df	P
Age (t/a)			
<51	1 (reference)	1	0.013
≥51	1.48 (1.08-2.35)		
ECOG			
0	1 (reference)	1	0.019
1-2	1.95 (1.35-2.65)		
Pathological staging			
II	1 (reference)	1	<0.001
III	3.11 (1.78-4.51)		
I105V			
AA genotypes	1 (reference)	1	0.021
AG/GG genotypes	1.54 (1.11-2.05)		

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval; df: Degree of freedom

2.4 GSTP1 mRNA 表达分析

为进一步探讨GSTP1基因I105V位点对预后影响的可能原因,195例CRC患者中匹配的新鲜外周血标本,通过提取PBMC标本而进行mRNA表达分析,最终纳入研究的为66例PBMC标本。66例样本中I105V位点的基因型分布频率如下:AA型46例,AG型18例,GG型2例,MAF为0.17,3种基因型分布频率同样符合HWE($\chi^2=0.022, P>0.05$)。qPCR检测结

果显示,AG/GG基因型相对于野生型的AA型患者,PBMC中GSTP1 mRNA的相对表达水平显著升高($t=6.211, P<0.01$)。

3 讨论

CRC是异质性较强的恶性肿瘤,近年来可以显著提高患者预后的研究相对较少^[8]。传统的化疗仍然在CRC的治疗中具有重要的地位,然而由于有效

率相对较低,对传统化疗敏感人群的探索仍然是重要的研究方向。目前,CRC 的基因多态性研究方面已经有较多的可以预测患者预后的成果,如李晓洁等^[9]2019年报道的激酶插入区受体基因 rs2071559 位点对接受 5-FU 辅助化疗 CRC 患者的生存期影响;刘文清等^[10]2018年报道的胸苷脱氢酶基因 rs532545 遗传变异位点对 CRC 患者术后辅助化疗方案疗效及安全性的影响;CASTRO-ROJAS 等^[11]2017年报道的胸苷酸合成酶基因 rs45445694 位点和接受氟尿嘧啶治疗的 CRC 患者的疗效以及不良反应显著相关。上述研究结果表明,药物基因组学对 CRC 患者的预后具有一定的临床意义。

本研究首次发现在接受术后辅助化疗的中国 CRC 患者中 GSTP1 基因 I105V 位点对患者预后具有独立的影响。本研究中 I105V 位点的 MAF 为 0.16,这和人类基因组数据库中该位点在中国人人群中的突变频率基本一致。然而,从高加索人群的结果来看,该位点的基因型分布频率具有较大的种族差异,高加索人群中 GG 基因型是主要的等位基因^[12]。在预后方面,本研究和先前 JONES 团队^[13]的研究设计比较类似,他们的研究纳入了 193 例高加索人群的 CRC 患者,分析了 GSTM1, GSTT1 和 GSTP1 基因多态性和预后的关联,结果表明只有 GSTP1 基因的 rs1695 位点的 AA 型患者具有显著较差的预后,这和本研究中 AA 基因型患者具有较好的预后结果不太一致,可能是因为该位点的种族差异所致,因为他们的研究中 rs1695 位点的 MAF 达到了 0.36,远高于本研究中的 MAF 值(0.16);另一方面经过 HWE 检验,他们研究中的 rs1695 位点基因型分布不符合平衡($P < 0.01$),这表明他们的人群并不具有遗传代表性。然而,在德国人群中,先前 KAP 团队^[14]的研究纳入了 755 例 II~IV 期的 CRC 患者,分析了 GSTP1、GSTM1 和 GSTT1 基因遗传变异和接受奥沙利铂为主化疗的 CRC 患者 OS 的关联,结果并没有发现 GSTP1 基因 I105V 位点对 OS 的影响,这可能是由于研究入组的患者异质性较大,有接近 26% 的患者为 IV 期已经发生远处转移造成的。在亚洲人群中,日本学者 YOSHIHAMA 团队^[15]的研究纳入了 320 例接受卡铂紫杉醇治疗的妇科肿瘤患者,分析了 GSTP1 基因 rs1695 位点对接受治疗患者的预后及安全性的影响,结果发现 rs1695 位点 AA 型患者和较高的血液学毒性相关,另外 G 等位基因携带者具有较差的预后,这和本研究的结果基本一致,但是他们研究并没有评估该位点和 GSTP1 mRNA 表达的关系。

GSTP1 基因是谷胱甘肽 S-转移酶家族中的一员,通过催化许多疏水和亲电化合物与还原型谷胱

甘肽的结合进而发挥生物解毒或生物转化的作用^[16]。I105V 位点为非同义突变,位于该基因编码区改变了氨基酸序列,可能会影响 GSTP1 基因表达以及 GSTP1 蛋白的功能。关于 GSTP1 基因表达水平和患者预后目前尚没有统一结论,有研究^[17]报道了 GSTP1 在 CRC 等肿瘤中为高表达状态;THEISEN 团队^[18]的研究纳入 32 例晚期食管癌患者通过分析 GSTP1 基因表达状态和治疗反应率的关联后发现,GSTP1 表达较低的患者具有较好的预后。这些结果和本研究 GSTP1 mRNA 表达分析结果具有一致的趋势。GSTP1 基因在 CRC 细胞外源性物质解毒过程中具有重要作用,因此阻止了外源性物质和细胞内蛋白核酸的相互作用。既往的研究^[19]表明,谷胱甘肽 S-转移酶家族的蛋白在很多药物耐药的细胞系中具有较高的表达。因此,GSTP1 蛋白阻止了 5-FU 类细胞毒药物和肿瘤细胞核酸的结合从而使其部分丧失了细胞毒作用,因此较高的 GSTP1 表达通常会伴随着较差的 5-FU 疗效及预后。此外,GSTP1 基因可以影响多种化疗药物的细胞毒作用,包括铂类药物以及替莫唑胺药物^[20]甚至是对放疗的作用都有影响^[5]。因此,GSTP1 基因对于除 5-FU 之外的化疗药物有同样的解毒作用。

本研究也存在局限性,一是纳入研究的样本量较少,没有在大样本中评估术后接受辅助化疗的 CRC 患者的预后及该位点的临床意义;二是研究为回顾性的分析有一些偏倚无法避免。不过本研究还是相对充分地对 GSTP1 基因 I105V 位点的预后影响意义进行了评估,同时也从 mRNA 表达层面揭示了该位点造成预后差异的部分原因,对术后接受 5-FU 为基础辅助化疗的 CRC 患者的预后评估具有一定的临床指导意义。

[参考文献]

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] GAN Z H, ZOU Q Y, LIN Y, et al. Identification of a 13-gene-based classifier as a potential biomarker to predict the effects of fluorouracil-based chemotherapy in colorectal cancer[J/OL]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6): 5057-5063[2019-09-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6507297/>. DOI:10.3892/ol.2019.10159.
- [3] STOJKOVIC LALOSEVIC M L, CORIC V M, PEKMEZOVIC T D, et al. Deletion and single nucleotide polymorphisms in common glutathione-S transferases contribute to colorectal cancer development[J]. *Pathol Oncol Res*, 2019, 25(4): 1579-1587. DOI:10.1007/s12253-019-00589-1.
- [4] WANG F F, XU H H, YAN Y R, et al. FBX8 degrades GSTP1 through ubiquitination to suppress colorectal cancer progression[J/

- OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(5): 351[2019-09-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6484082/>. DOI:10.1038/s41419-019-1588-z.
- [5] PASQUALETTI F, GONNELLI A, CANTARELLA M, et al. Association of Glutathione S-Transferase P-1 (GSTP-1) rs1695 polymorphism with overall survival in glioblastoma patients treated with combined radio-chemotherapy[J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(2): 340-345. DOI:10.1007/s10637-017-0516-2.
- [6] SONG Q B, WANG Q, HU W G. A systemic review of glutathione S-transferase P1 Ile105Val polymorphism and colorectal cancer risk [J/OL]. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26(3): 255-267[2019-09-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4076718/>. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.06.01.
- [7] 白艳, 郑晓永, 杨雅阁, 等. 程序性死亡配体1基因遗传变异对术后结直肠癌患者接受5-FU为基础辅助化疗预后的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(2): 180-187. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2019.02.010.
- [8] BRENNER H, CHEN C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention[J/OL]. *Br J Cancer*, 2018, 119(7): 785-792[2019-09-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6189126/>. DOI:10.1038/s41416-018-0264-x.
- [9] 李晓洁, 张胜威, 王华胜, 等. KDR基因遗传变异与接受5-FU辅助化疗的结直肠癌患者预后的关系[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(3): 317-322. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.03.011.
- [10] 刘文清, 张胜威, 王华胜, 等. 胞苷脱氨酶基因遗传变异对结直肠癌患者术后辅助卡培他滨为基础化疗方案疗效的影响[J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(12): 962-967. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.12.A012.
- [11] CASTRO-ROJAS C A, ESPARZA-MOTA A R, HERNANDEZ-CABRERA F, et al. Thymidylate synthase gene variants as predictors of clinical response and toxicity to fluoropyrimidine-based chemotherapy for colorectal cancer[J]. *Drug Metab Pers Ther*, 2017, 32(4): 209-218. DOI:10.1515/dmpt-2017-0028.
- [12] REZAEI M, SAADAT M. Association between GSTP1 Ile105Val genetic polymorphism and dependency to Hero inand opium[J]. *Biochem Genet*, 2019, 57(2): 214-221. DOI: 10.1007/s10528-018-9885-2.
- [13] JONES B A, CHRISTENSEN A R, WISE J P Sr, et al. Glutathione S-transferase polymorphisms and survival in African-American and White colorectal cancer patients[J]. *Cancer Epidemiol*, 2009, 33(3/4): 249-256. DOI:10.1016/j.canep.2009.08.004.
- [14] KAP E J, RICHTER S, RUDOLPH A, et al. Genetic variants in the glutathione S-transferase genes and survival in colorectal cancer patients after chemotherapy and differences according to treatment with oxaliplatin[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2014, 24(7): 340-347. DOI:10.1097/FPC.0000000000000059.
- [15] YOSHIHAMA T, FUKUNAGA K, HIRASAWA A, et al. GSTP1 rs1695 is associated with both hematological toxicity and prognosis of ovarian cancer treated with paclitaxel plus carboplatin combination chemotherapy: a comprehensive analysis using targeted resequencing of 100 pharmacogenes[J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(51): 29789-29800[2019-09-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6049855/>. DOI:10.18632/oncotarget.25712.
- [16] WANG S, ZHANG J Q, JUN F, et al. Glutathione S-transferase pi 1 variant and squamous cell carcinoma susceptibility: a meta-analysis of 52 case-control studies[J/OL]. *BMC Med Genet*, 2019, 20(1): 22 [2019-09-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6340173/>. DOI:10.1186/s12881-019-0750-x.
- [17] ZHANG R, KANG K A, PIAO M J, et al. Epigenetic alterations are involved in the overexpression of glutathione S-transferase π -1 in human colorectal cancers[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(3): 1275-1283. DOI:10.3892/ijo.2014.2522.
- [18] THEISEN J, DANENBERG K, OTT K, et al. Predictors of response and survival for neoadjuvant treated patients with esophageal adenocarcinoma[J]. *Dis Esophagus*, 2008, 21(7): 601-606. DOI:10.1111/j.1442-2050.2008.00820.x.
- [19] TEW K D. Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(1): 7-9. DOI: 10.1158/0008-5472.can-15-3143.
- [20] LIU Y P, LING Y, QI Q F, et al. Genetic polymorphisms of ERCC1-118, XRCC1-399 and GSTP1-105 are associated with the clinical outcome of gastric cancer patients receiving oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(6): 1904-1911. DOI:10.3892/mmr.2013.1435.

[收稿日期] 2019-09-18

[修回日期] 2020-02-10

[本文编辑] 党瑞山