

胃癌患者 *TYMS*、*ERCC1* 基因型在外周血和肿瘤组织中的多态性

王珊珊, 沈燕, 李慧莲, 卫肖

■背景资料

胃癌(gastric cancer, GC)是全世界最常见的恶性肿瘤之一, 化疗在GC治疗中占有重要地位。多项研究表明胸苷酸合成酶基因(thymidylate-synthase, *TYMS*)和切除修复交叉互补基因1(excision repair cross-complementing 1, *ERCC1*)与5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)和铂类药物敏感性密切相关。目前, 临床上对于化疗药物敏感基因的检测多采用肿瘤组织标本, 但由于患者病程存在个体差异, 可能有不适合进行手术切除等原因, 导致肿瘤组织难以获得。因此, 需寻求一种快速简便的检测方法。

■同行评议者

王刚, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科(普外二科)

王珊珊, 沈燕, 卫肖, 郑州大学第一附属医院 河南省郑州市 450052

李慧莲, 河南省军区门诊部 河南省郑州市 450000

王珊珊, 硕士, 主要从事分子生物学的相关研究。

作者贡献分布: 王珊珊与沈燕对此文为主要贡献; 李慧莲与卫肖辅助此文完成; 此课题由王珊珊与沈燕设计; 研究过程由王珊珊与沈燕操作完成; 研究所用标本由王珊珊与李慧莲收集提供; 所用试剂及分析工具由卫肖联系提供; 数据分析由王珊珊完成; 本文写作由王珊珊与沈燕完成。

通讯作者: 沈燕, 教授, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院检验科。wangshan_www@163.com

收稿日期: 2013-04-12 修回日期: 2013-04-23

接受日期: 2013-05-12 在线出版日期: 2013-06-28

Comparison of *TYMS* and *ERCC1* genotypes between peripheral venous blood and tumor tissues of patients with gastric cancer

Shan-Shan Wang, Yan Shen, Hui-Lian Li, Xiao Wei

Shan-Shan Wang, Yan Shen, Xiao Wei, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henna Province, China

Hui-Lian Li, Outpatient Department of Henan Military Region, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Correspondence to: Yan Shen, Professor, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, Henna Province, China. wangshan_www@163.com

Received: 2013-04-12 Revised: 2013-04-23

Accepted: 2013-05-12 Published online: 2013-06-28

Abstract

AIM: To compare the genotypes of thymidylate-synthase (*TYMS*) and excision repair cross-complementing 1 (*ERCC1*) between peripheral venous blood and tumor tissues of patients with gastric cancer (GC).

METHODS: Peripheral venous blood and tumor tissue samples of 43 GC patients were collected. The genotypes of *TYMS* and *ERCC1* in these samples were detected by PCR and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP).

RESULTS: There was no significant correlation

between *TYMS* and *ERCC1* genotypes and clinicopathologic parameters in GC patients (all $P > 0.05$). In both peripheral blood and tumor tissue samples, the detection rate of 3R/3R genotype and that of 2R/2R or 2R/3R genotype of *TYMS* were 76.7% and 23.3%, respectively; and the detection rate of C/C genotype and that of T/T or C/T genotype of *ERCC1* were 81.3% and 18.7%, respectively. The detection rates of *TYMS* and *ERCC1* genotypes in peripheral blood were consistent with those in tumor tissue samples ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Peripheral venous blood samples can be used as an alternative to tumor tissue samples to detect gene polymorphisms.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Polymerase chain reaction; Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism; Gene polymorphism; Thymidylate-synthase; Excision repair cross-complementing 1

Wang SS, Shen Y, Li HL, Wei X. Comparison of *TYMS* and *ERCC1* genotypes between peripheral venous blood and tumor tissues of patients with gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(18): 1760-1765 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1760.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1760>

摘要

目的: 检测胃癌(gastric cancer, GC)患者外周血和肿瘤组织中胸苷酸合成酶基因(thymidylate-synthase, *TYMS*)和切除修复交叉互补基因1(excision repair cross-complementing 1, *ERCC1*)的多态性, 比较各基因型在外周血和肿瘤组织中是否一致。

方法: 收集43例GC患者术前抗凝外周血及肿瘤组织, 将其分为外周血组与肿瘤组织组。应用PCR法和限制性片段长度多态性聚合酶链式反应(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)法分别检测外周血与肿瘤组织中*TYMS*和

*ERCC1*基因的基因型.

结果: *TYMS*和*ERCC1*基因各基因型与GC患者临床病理因素无显著相关($P>0.05$). 外周血与肿瘤组织中*TYMS*基因3R/3R、(2R/2R、2R/3R)基因型检出率76.7%、23.3%, *ERCC1*基因C/C、(T/T、C/T)基因型检出率为81.3%、18.7%, 差别有统计学意义($P<0.01$).

结论: GC患者外周血和肿瘤组织中*TYMS*与*ERCC1*基因各基因型检出率一致, 提示外周血标本可代替肿瘤组织标本对*TYMS*与*ERCC1*基因多态性进行检测.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 胃癌; 聚合酶链式反应; 限制性片段长度多态性聚合酶链式反应; 基因多态性; 胸苷酸合成酶基因; 切除修复交叉互补基因1

核心提示: 胃癌(gastric cancer)患者外周血和肿瘤组织中*TYMS*与*ERCC1*基因各基因型检出率一致, 提示外周血标本可代替肿瘤组织标本对*TYMS*与*ERCC1*基因多态性进行检测.

王珊珊, 沈燕, 李慧莲, 卫肖. 胃癌患者*TYMS*、*ERCC1*基因型在外周血和肿瘤组织中的多态性. 世界华人消化杂志 2013; 21(18): 1760-1765 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1760>. asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i18.1760>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是全世界最常见的恶性消化系肿瘤之一, 我国发病率约占全球新发患者的42%. 早期GC以手术为主, 辅以化疗, 晚期则以化疗为主要手段, 因此化疗在GC治疗中占有重要地位. 但随着肿瘤对化疗药物耐药性的出现, 寻找能够衡量肿瘤对化疗药物敏感度的标志物和如何逆转肿瘤耐药逐渐成为研究的热点. 其中胸苷酸合成酶基因(thymidylatesynthase, *TYMS*)和切除修复交叉互补基因1(excision repair cross-complementing 1, *ERCC1*)最早引起人们关注^[1-3], 且多项研究表明*TYMS*和*ERCC1*与5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)和铂类药物敏感性密切相关^[4-8]. 目前, 临床上对于化疗药物敏感基因的检测多采用肿瘤组织标本, 但由于患者病程存在个体差异, 可能有不适合进行手术切除等原因, 导致肿瘤组织难以获得. 因此, 寻求一种快速简便的检测方法迫在眉睫. 本研究通过检测并比较GC患者外周血及肿瘤组织中*TYMS*及*ERCC1*多态性是否一致, 来探讨外周血

检测替代肿瘤组织检测的可行性.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-02/2012-08在河南郑州大学第一附属医院胃肠外科行GC切除术的患者43例, 收集患者术前抗凝全血2 mL和相应肿瘤组织标本. 肿瘤组织经病理学检查证实均为胃腺癌. 所有患者手术前均未行放疗和化疗.

1.2 方法

1.2.1 外周血和肿瘤组织DNA的提取: GC患者外周血使用血液基因组柱式小量提取试剂盒(北京康为世纪生物科技有限公司)抽提基因组DNA, 肿瘤组织使用UNQ-10柱式动物组织DNA抽提试剂盒(上海生工生物工程股份有限公司)抽提基因组DNA, 并均严格按照说明书进行操作, 测定DNA纯度合格.

1.2.2 检测*TYMS*和*ERCC1*基因多态性: (1)*TYMS*多态性检测: 以提取的外周血和癌组织DNA为模板, 引物序列根据GenBank中人*TYMS*(gi:3842290047)基因序列选定. 上游引物序列为5'-GCGGAAGGGGTCTCTGCCA-3', 下游引物序列为5'-CGTGC GGTCGTCTTCCTG-3', 反应条件为: 第1步, 95 °C 预变性5 min; 第2步, 95 °C 30s、63 °C 30 s、72 °C 30 s, 共40个循环; 最后72 °C 延伸5 min. 取PCR扩增产物行3%琼脂糖凝胶电泳, 用凝胶成像仪观察结果并照相; (2)*ERCC1*多态性检测: 以提取的总DNA为模板, 引物序列根据GenBank中人*ERCC1*(gi:42544170)基因序列选定, 上游引物为5'-TGTGGTTATCAAGGGTCATCC-3', 下游引物为5'-CAGTCCAGAACACTGGGACAT-3', 反应条件为: 第1步95 °C 预变性5 min; 第2步, 95 °C 30 s、58 °C 30 s、72 °C 30 s, 共40个循环; 最后72 °C 延伸5 min. 取扩增产物行1.2%琼脂糖凝胶电泳, 用凝胶成像仪观察结果并照相. 另取10 μL PCR扩增产物用HindⅢ酶进行消化, 取消化后的产物行2%琼脂糖凝胶电泳, 用凝胶成像仪观察结果并照相.

统计学处理 应用SPSS17.0软件进行统计分析, 所得资料均用样本例数表示, Spearman法进行样本组间相关性分析, 两组间的比较用 χ^2 连续校正法检验, 双侧检验. 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *TYMS*和*ERCC1*基因型与GC患者临床病理

■ 研发前沿

寻找能够衡量肿瘤对化疗药物敏感度的标志物和如何逆转肿瘤耐药逐渐成为目前研究的热点. 因此, 寻求一种快速简便的检测方法迫在眉睫.

■相关报道

Ayako等提出 *TYMS* 拷贝数可作为氟尿嘧啶药物敏感性的预测指标; Yin等在对以奥沙利铂化疗为主的GC和大肠癌的研究中指出, *ERCC1* C118T可作为以奥沙利铂为主的治疗的预测因子。

表 1 *TYMS*和*ERCC1*基因型与GC患者临床病理因素的相关性 ($n = 43$)

临床病理因素	患者人数				
	<i>TYMS</i>		<i>P</i> 值	<i>ERCC1</i>	
	3R/3R	2R/2R、2R/3R		C/C	T/T、C/T
性别					0.293
男	22	9	0.651	25	6
女	9	3		11	1
肿瘤部位					0.885
胃底	3	1	0.778	4	0
胃体	16	7		18	5
胃窦	11	4		13	2
其他	1	0		1	0
肿瘤分化程度					0.466
高、中分化	9	2	0.417	10	1
低分化	22	10		26	6
转移部位数目					0.717
0	7	2	0.489	8	1
1	16	9		20	5
2	6	1		7	0
≥3	2	0		1	1
CEA水平					0.127
≥10	19	9	0.41	25	4
<10	12	3		12	3

TYMS: 胸苷酸合成酶基因; *ERCC1*: 切除修复交叉互补基因1; GC: 胃癌; CEA: 术前癌胚抗原。

表 2 外周血和肿瘤组织*TYMS*基因各基因型频率

肿瘤组织 <i>TYMS</i> 基因	外周血 <i>TYMS</i> 基因		合计	χ^2 值	<i>P</i> 值
	3R/3R	2R/2R、2R/3R			
3R/3R	31	0	31	38.175	<0.01
2R/2R、2R/3R	0	12	12		
合计	31	12	43		

TYMS: 胸苷酸合成酶基因。

因素相关性分析 43例GC术后患者中, *TYMS*和*ERCC1*基因多态性位点基因型与其性别、肿瘤部位、肿瘤分化程度、转移部位个数以及术前癌胚抗原水平方面均无显著相关性($P>0.05$, 表1)。

2.2 *TYMS*基因各基因型检测与分析 由电泳结果可知(图1), *TYMS*基因3R/3R基因型扩增片段为296 bp, 2R/2R基因型扩增片段为268 bp, 2R/3R基因型同时存在268 bp与296 bp两种长度片段, 其扩增结果与预期结果相一致。 *TYMS*基因各基因型在外周血和肿瘤组织中的分布见表2。结果显示, 外周血与肿瘤组织中*TYMS*基因3R/3R基因型检出率为76.7%, (2R/2R、2R/3R)基因型检出率为23.3%。经统计分析发现, 外周血和肿瘤

组织中*TYMS*基因各基因型检出率一致, 且差别有统计学意义($P<0.01$)。

2.3 *ERCC1*基因各基因型检测与分析 由电泳结果可知(图2), *ERCC1*基因扩增片段为240 bp, 经酶切之后, C/C基因型不被酶所切, 片段长度仍为240 bp, T/T基因型可被酶切为87 bp和153 bp, C/T基因型, 一部分不被酶切, 一部分被酶切为87 bp和153 bp两个片段, 其结果显示与预期结果相一致。 *ERCC1*基因各基因型在外周血和肿瘤组织中的分布(表3)。结果显示, 外周血与肿瘤组织中*ERCC1*基因C/C基因型检出率为81.3%(T/T、C/T)基因型检出率为18.7%。统计分析发现, 外周血和肿瘤组织中*ERCC1*基因各基因型检出

表 3 外周血和肿瘤组织 *ERCC1* 基因各基因型频率

肿瘤组织 <i>ERCC1</i> 基因	外周血 <i>ERCC1</i> 基因		合计	χ^2 值	<i>P</i> 值
	C/C	T/T、C/T			
C/C	35	0	35	38.750	<0.01
T/T、C/T	0	8	8		
合计	35	8	43		

ERCC1: 切除修复交叉互补基因1.

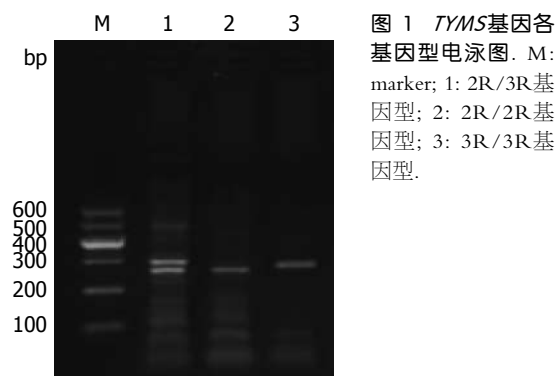


图 1 *TYMS* 基因各基因型电泳图. M: marker; 1: 2R/3R 基因型; 2: 2R/2R 基因型; 3: 3R/3R 基因型.

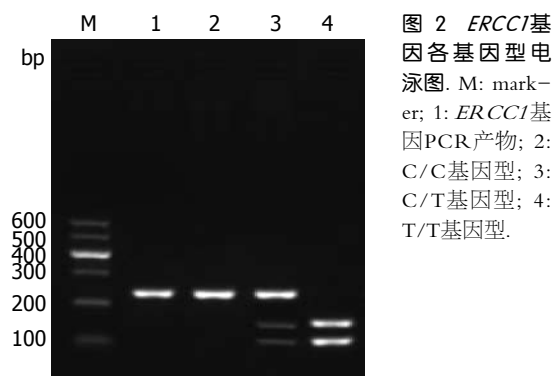


图 2 *ERCC1* 基因各基因型电泳图. M: marker; 1: *ERCC1* 基因 PCR 产物; 2: C/C 基因型; 3: C/T 基因型; 4: T/T 基因型.

率一致, 且差别有统计学意义 ($P < 0.01$).

3 讨论

5-Fu 和铂类药物是目前用于 GC 化疗的基本药物. 5-Fu 在体内的代谢产物可与 DNA 合成所需的酶类形成稳定共价络合物, 从而干扰 DNA 的合成; 铂类药物主要通过形成链内/链间 DNA 加合物而引起 DNA 复制障碍, 抑制细胞复制, 在临床上奥沙利铂联合 5-Fu 和醛氢叶酸 (FOLFOX) 作为一线化疗方案已广泛用于进展期 GC 的治疗, 总有效率在 50% 左右^[6].

目前报道与 5-Fu 敏感性密切相关的基因包括 *TYMS* 和 *MTHFR*, 与铂类药物敏感性密切相关的基因有 *ERCC1*、*XRCC1* 和 *GSTP1*^[9-13]. 其中 *TYMS* 表达产物是叶酸循环中起中心作用的酶类之一, 可将脱氧尿苷酸转变成脱氧胸苷酸, 后者是 DNA 合成和修复所需胸苷酸唯一来源, 但 *TYMS* 在 5' 非翻译区存在的 28 bp 核苷酸片段重复多态可影响 mRNA 稳定性, 进而影响表达, 从而改变个体对化疗药物的敏感性. 早在 2005 年时, Yawata 等^[14]就提出 *TYMS* 拷贝数可作为氟尿嘧啶药物敏感性的预测指标. 而后 Brody 等^[15]Watson 等^[16]证实 *TYMS* 基因的 5' 端 28 bp 核苷酸片段重复多态可影响 5-Fu 在肿瘤患者体内的反应, Huang 等^[17]通过对 116 例以 5-Fu 为基础化疗的 GC 患者的研究, 也得出了相似的结论, 而 *ERCC1* 是核苷酸切除修复系统中的关键基

因, 与铂类药物抵抗明显相关. 众多研究认为, *ERCC1* 最常见且有意义的 C118T 多态可降低细胞中 *ERCC1* 的转录效率及蛋白表达水平, 从而减弱 *ERCC1* 的 DNA 修复能力, 并进一步影响个体对铂类化疗药物的反应^[10,18,19]. 2011 年时, Yin 等^[20]在对以奥沙利铂化疗为主的 GC 和大肠癌的研究中指出, *ERCC1* C118T 可作为以奥沙利铂为主的治疗的预测因子.

本研究结果显示, 胃腺癌患者外周血中 *TYMS* 和 *ERCC1* 的基因型与相应的肿瘤组织中的基因型相一致, 说明外周血中 *TYMS* 和 *ERCC1* 的基因型可在一定程度上反映其在肿瘤组织中的基因型, 这可能是由于外周血中所含的有核细胞和肿瘤组织细胞均来自同一个体, 其遗传特征相同, 但也不能排除外周血中混有肿瘤细胞的可能. 本次研究发现, 外周血 *TYMS* 基因中 3R/3R 基因型频率为 76.7%, 稍高于 2002 年 Luo 等^[21]对中国人群 *TYMS* 基因多态性研究的结果 (3R/3R, 66.06%). 同时 *ERCC1* 基因 C/C 基因型频率为 81.3%, 也高于刘永萍等^[22]对 126 例 GC 患者 *ERCC1* 基因型的研究结果 (64.29%), 这可能是由于本次研究样本例数较少, 导致取得的样本有所偏倚, 或者是由地域的差别所致.

由于进行 GC 筛查时, 部分患者取得肿瘤组织标本比较困难. 对于已行放、化疗治疗的患者, 肿瘤组织缩小、变性, 甚至消失, 而对于已行手术治疗的患者, 肿瘤组织早已被切除, 更难

■ 创新盘点

通过检测并比较 GC 患者外周血及肿瘤组织中 *TYMS* 及 *ERCC1* 多态性是否一致, 来探讨外周血检测替代肿瘤组织检测的可行性.

■应用要点

外周血标本代替肿瘤组织标本检测TYMS与ERCC1基因多态性可为患者早期制定个性化的联合化疗方案,提高患者生存率和生活质量。

再次取得肿瘤组织标本进行检测。另外外科医生在手术过程中对于标本的留取有一定的偏差,有取不到含有肿瘤细胞的可能性,其次肿瘤组织在提取核酸过程中有诸多不利影响因素,如组织块的大小不易掌握,以及组织粉碎、细胞的裂解过程,若粉碎或裂解不充分,则会残留组织块,提取的核酸纯度会受到影响,而且所需时间比较长。但抽取患者外周血进行检测则方便、快捷,能够对大量被检测者多次取得标本进行检测,创伤及危险性均较小,患者比较容易接受,且外周血提取核酸很方便,所需时间较少,能快速得到结果,为患者的治疗争取时间。因此用外周血标本代替肿瘤组织标本检测TYMS与ERCC1基因多态性可为患者早期制定个性化的联合化疗方案,提高患者生存率和生活质量。

4 参考文献

- Ishida Y, Kawakami K, Tanaka Y, Kanehira E, Omura K, Watanabe G. Association of thymidylate synthase gene polymorphism with its mRNA and protein expression and with prognosis in gastric cancer. *Anticancer Res* 2002; 22: 2805-2809 [PMID: 12530000]
- Ryu JS, Hong YC, Han HS, Lee JE, Kim S, Park YM, Kim YC, Hwang TS. Association between polymorphisms of ERCC1 and XPD and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with cisplatin combination chemotherapy. *Lung Cancer* 2004; 44: 311-316 [PMID: 15140544]
- Cho HJ, Park YS, Kang WK, Kim JW, Lee SY. Thymidylate synthase (TYMS) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) polymorphisms in the Korean population for prediction of 5-fluorouracil-associated toxicity. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 190-196 [PMID: 17417073]
- Sugata Y, Harada Y. Electrophysiological study on a cochlear outer hair cell. *Auris Nasus Larynx* 1991; 18: 107-114 [PMID: 1741703]
- Viguier J, Boige V, Miquel C, Pocard M, Giraudeau B, Sabourin JC, Ducreux M, Sarasin A, Praz F. ERCC1 codon 118 polymorphism is a predictive factor for the tumor response to oxaliplatin/5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6212-6217 [PMID: 16144923]
- 龚继芳, 沈琳. 奥沙利铂对照顺铂治疗进展期胃癌的荟萃分析. *中华医学杂志* 2009; 89: 3261-3268
- Lee S, Park YH, Kim KH, Cho EY, Ahn YC, Kim K, Shim YM, Ahn JS, Park K, Im YH. Thymidine synthase, thymidine phosphorylase, and excision repair cross-complementation group 1 expression as predictive markers of capecitabine plus cisplatin chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2010; 103: 845-851 [PMID: 20700125 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605831]
- Chai H, Pan J, Zhang X, Zhang X, Shen X, Li H, Zhang K, Yang C, Sheng H, Gao H. ERCC1 C118T associates with response to FOLFOX4 chemotherapy in colorectal cancer patients in Han Chinese. *Int J Clin Exp Med* 2012; 5: 186-194 [PMID: 22567180]
- Su D, Ma S, Liu P, Jiang Z, Lv W, Zhang Y, Deng Q, Smith S, Yu H. Genetic polymorphisms and treatment response in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 56: 281-288 [PMID: 17222938]
- Liang J, Jiang T, Yao RY, Liu ZM, Lv HY, Qi WW. The combination of ERCC1 and XRCC1 gene polymorphisms better predicts clinical outcome to oxaliplatin-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66: 493-500 [PMID: 19960344 DOI: 10.1007/s00280-009-1186-3]
- Chen YC, Tzeng CH, Chen PM, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, Wang WS. Influence of GSTP1 I105V polymorphism on cumulative neuropathy and outcome of FOLFOX-4 treatment in Asian patients with colorectal carcinoma. *Cancer Sci* 2010; 101: 530-535 [PMID: 19922504 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01418x]
- Ghosh S, Hossain MZ, Borges M, Goggins MG, Ingersoll RG, Eshleman JR, Klein AP, Kern SE. Analysis of polymorphisms and haplotype structure of the human thymidylate synthase genetic region: a tool for pharmacogenetic studies. *PLoS One* 2012; 7: e34426 [PMID: 22496803 DOI: 10.1371/journal]
- Jakobsen A, Nielsen JN, Gyldenkerne N, Lindeberg J. Thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in normal tissue as predictors of fluorouracil sensitivity. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1365-1369 [PMID: 15735113]
- Yawata A, Kim SR, Miyajima A, Kubo T, Ishida S, Saito Y, Nakajima Y, Katori N, Matsumoto Y, Fukuoka M, Ohno Y, Ozawa S, Sawada J. Polymorphic tandem repeat sequences of the thymidylate synthase gene correlates with cellular-based sensitivity to fluoropyrimidine antitumor agents. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56: 465-472 [PMID: 15918040]
- Brody JR, Hucl T, Gallmeier E, Winter JM, Kern SE, Murphy KM. Genomic copy number changes affecting the thymidylate synthase (TYMS) gene in cancer: a model for patient classification to aid fluoropyrimidine therapy. *Cancer Res* 2006; 66: 9369-9373 [PMID: 17018589]
- Watson RG, Muhale F, Thorne LB, Yu J, O'Neil BH, Hoskins JM, Meyers MO, Deal AM, Ibrahim JG, Hudson ML, Walko CM, McLeod HL, Auman JT. Amplification of thymidylate synthetase in metastatic colorectal cancer patients pretreated with 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3358-3364 [PMID: 20727737 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.07.011]
- Huang ZH, Hua D, Li LH. The polymorphisms of TS and MTHFR predict survival of gastric cancer patients treated with fluorouracil-based adjuvant chemotherapy in Chinese population. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63: 911-918 [PMID: 18704422 DOI: 10.1007/s00280-008-0815-6]
- Smith S, Su D, Rigault de la Longrais IA, Schwartz P, Puopolo M, Rutherford TJ, Mor G, Yu H, Katsaros D. 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: 5172-5179 [PMID: 18024864]
- Liang J, Li QF, Yao RY, Lü HY, Jiang J, Sun YY, Song SA, Jiang T. [Association between genetic polymorphisms of ERCC1, XRCC1, GSTP1 and

- survival of advanced gastric cancer patients treated with oxaliplatin/5-Fu-based chemotherapy]. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2010; 32: 515-519 [PMID: 21029695]
- 20 Yin M, Yan J, Martinez-Balibrea E, Graziano F, Lenz HJ, Kim HJ, Robert J, Im SA, Wang WS, Etienne-Grimaldi MC, Wei Q. ERCC1 and ERCC2 polymorphisms predict clinical outcomes of oxaliplatin-based chemotherapies in gastric and colorectal cancer: a systemic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1632-1640 [PMID: 21278243 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2169]
- 21 Luo HR, Lü XM, Yao YG, Horie N, Takeishi K, Jorde LB, Zhang YP. Length polymorphism of thymidylate synthase regulatory region in Chinese populations and evolution of the novel alleles. *Biochem Genet* 2002; 40: 41-51 [PMID: 11989786]
- 22 刘永萍, 凌扬, 张亚平, 刘宝瑞. 铂类化疗药物相关基因多态性对含奥沙利铂方案辅助化疗胃癌患者疗效的影响. *中华医学杂志* 2011; 91: 256-260

编辑 田滢 电编 闫晋利



■同行评价

本文探讨并检测了GC患者外周血和肿瘤组织中TYMS和ERCC1的多态性, 比较各基因型在外周血和肿瘤组织中是否一致, 从而为GC患者化疗及时、准确地实施提供了有效的辅助手段, 具有一定的临床意义。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var.*glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, Vd, T_{1/2} CI等。基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。