

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 12 月 18 日 第 25 卷 第 35 期 (Volume 25 Number 35)



35 / 2017

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

- 3089 警惕深在性囊性胃炎可能是高分化腺癌

夏靖媛, 纪小龙

- 3094 非酒精性脂肪肝的研究历程与展望

叶俊钊, 钟碧慧

- 3104 直肠癌MRI研究进展

蔡嵘, 任刚

- 3109 关于低位直肠手术的几点思考

丁永斌, 王鹏

- 3115 中药对肠道黏膜免疫保护的影响及其意义

龙承星, 郭艳芳, 刘娅薇, 彭昕欣, 谭周进

基础研究

- 3123 金荞麦提取物主要活性成份在溃疡性结肠炎模型小鼠体内的组织分布

葛飞, 祁明明, 刘丽娜, 严磊, 康安, 朱时林, 季瑜, 田祖成, 代海峰, 葛乃建

临床研究

- 3133 *ENOSF1*基因多态性预测结直肠癌患者卡培他滨治疗安全性

王鑫, 谢甲贝, 吴刚, 李修岭, 韩双印

文献综述

- 3141 mTOR信号通路与肝星状细胞功能的关系

彭敏, 阳学风

3149 困难胆管插管的处理进展

吴东霞, 陈亚东, 刘鹏

临床实践

3155 自动曝光技术结合迭代法重建技术对肝脏CT辐射剂量的影响

沈仁福, 严忠浩, 王瑾

3161 四种常见肿瘤标记物联合检测在肝胆系统良恶性疾病中的临床价值

周常富, 纪金星

病例报告

3167 食管静脉曲张破裂出血患者合并类白血病反应1例

陈炳芳, 张银, 孙静, 沈婷, 王莉, 陈建平

附录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
- 2017年国内国际会议预告

志谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 3103 《世界华人消化杂志》栏目设置
3114 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3122 《世界华人消化杂志》外文字符标准
3132 《世界华人消化杂志》修回稿须知
3140 《世界华人消化杂志》参考文献要求
3148 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3160 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
3166 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 谭周进, 教授, 博士生导师, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. 主要从事中医药防治脾胃病的微生物生态学机理及制剂研究. 现任湖南省微生物学会常务理事, 湖南省重点学科“方剂学”学术带头人, 湖南省高层次卫生人才“225”工程学科带头人, 湖南省高校学科带头人. 主持科研项目20项, 获省部级科技成果奖4项、国家发明专利10项, 主编专著3部, 发表学术论文290多篇, 其中SCI 收录6篇, CSCD收录150余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 杜冉冉; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-12-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Cheical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 25 Number 35 December 18, 2017

EDITORIAL

- 3089 Well-differentiated adenocarcinoma may be misdiagnosed as gastritis cystica profunda

Xia JY, Ji XL

- 3094 Landmarks in research of nonalcoholic fatty liver disease

Ye JZ, Zhong BH

- 3104 Magnetic resonance imaging of rectal cancer

Cai R, Ren G

- 3109 Ponderings on low rectal surgery

Ding YB, Wang P

- 3115 Immunoprotective effect of traditional Chinese medicine on intestinal mucosa

Long CX, Guo YF, Liu YW, Peng XX, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 3123 Tissue distribution of main active components of *Fagopyrum cymosum* extracts in mice with ulcerative colitis

Ge F, Qi MM, Liu LN, Yan J, Kang A, Zhu SL, Ji Y, Tian ZC, Dai HF, Ge NJ

CLINICAL RESEARCH

- 3133 Single nucleotide polymorphisms of *ENOSF1* are predictors of therapeutic safety of capecitabine in colorectal cancer

Wang X, Xie JB, Wu G, Li XL, Han SY

REVIEW

- 3141 Relationship between mTOR signaling pathway and hepatic stellate cells function

Peng M, Yang XF

- 3149 Advances in management of difficult biliary access

Wu DX, Chen YD, Liu P

CLINICAL PRACTICE

- 3155 Effect of automatic exposure technique combined with iterative reconstruction on radiation dose of liver
computed tomography

Shen RF, Yan ZH, Wang J

- 3161 Clinical value of combined detection of four common tumor markers in benign and malignant hepatobiliary
system diseases

Zhou CF, Ji JX

CASE REPORT

- 3167 Esophagogastric variceal bleeding with leukemoid reaction: A case report

Chen BF, Zhang Y, Sun J, Shen T, Wang L, Chen JP

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 35 December 18, 2017

APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT

- Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Ran-Ran Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 18, 2017

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

ENOSF1基因多态性预测结直肠癌患者卡培他滨治疗安全性

王鑫, 谢甲贝, 吴刚, 李修岭, 韩双印

王鑫, 新乡医学院研究生处 河南省新乡市 453003

谢甲贝, 李修岭, 韩双印, 河南省人民医院消化科 河南省郑州市 450003

吴刚, 河南省人民医院胃肠外科 河南省郑州市 450003

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81372405.

作者贡献分布: 本课题由韩双印、李修岭及王鑫共同设计; 标本收集由王鑫、谢甲贝及吴刚完成; 论文撰写由王鑫完成; 韩双印资助本研究并对论文校正。

通讯作者: 韩双印, 主任医师, 450003, 河南省郑州市纬五路7号, 河南省人民医院消化科. hansy001@henu.edu.cn

收稿日期: 2017-09-28

修回日期: 2017-11-02

接受日期: 2017-11-10

在线出版日期: 2017-12-18

Single nucleotide polymorphisms of ENOSF1 are predictors of therapeutic safety of capecitabine in colorectal cancer

Xin Wang, Jia-Bei Xie, Gang Wu, Xiu-Ling Li, Shuang-Yin Han

Xin Wang, Graduate School, Xinxiang Medical College, Xinxiang 453003, He'nan Province, China

Jia-Bei Xie, Xiu-Ling Li, Shuang-Yin Han, Department of Gastroenterology, He'nan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China

Gang Wu, Department of Gastrointestinal Surgery, He'nan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81372405.

Correspondence to: Shuang-Yin Han, Chief Physician, Department of Gastroenterology, He'nan Provincial People's Hospital, 7 Weiwu Road, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China. hansy001@henu.edu.cn

Received: 2017-09-28

Revised: 2017-11-02

Accepted: 2017-11-10

Published online: 2017-12-18

Abstract

AIM

To evaluate the relationship between single nucleotide polymorphisms of enolase superfamily member 1 (ENOSF1) and capecitabine related toxic reactions.

METHODS

Peripheral venous blood was collected from 62 patients with colorectal cancer who were treated with capecitabine alone or combined with chemotherapy. Genomic DNA was extracted from the peripheral venous blood to genotype ENOSF1 single nucleotide polymorphisms rs2612091, IVS10-61C>T, IVS10-60G>A, and rs1059394 by sequencing. The toxic reactions of capecitabine were recorded, and their relationship with different genotypes was compared.

RESULTS

According to the level of toxic reactions, the patients were divided into two groups: patients with grade 0-1 toxicities and those with grade 2-4 toxicities. ENOSF1 genotypes were divided into a dominant model and a recessive model. In the dominant model, the risk of grade 2-4 hand-foot syndrome in patients with IVS10-60G>A GG genotype was significantly higher than that in patients with AG/AA genotype ($\chi^2 = 5.421$, $P =$

0.020, OR = 4.364, 95%CI: 1.217-15.641). In the recessive model, the risk of grade 2-4 diarrhea in patients with IVS10-61C>T TT genotype was significantly higher than that in patients with CC/CT genotype (Fisher's exact test: $P = 0.817$, OR = 0.108, 95%CI: 0.015-0.788).

CONCLUSION

The IVS10-61C>T and IVS10-60G>A loci of *ENOSF1* gene are expected to be used as genetic markers to predict the therapeutic safety of capecitabine treatment.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Capecitabine; *ENOSF1* gene; Gene polymorphism; Colorectal cancer

Wang X, Xie JB, Wu G, Li XL, Han SY. Single nucleotide polymorphisms of *ENOSF1* are predictors of therapeutic safety of capecitabine in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(35): 3133-3140 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3133.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i35.3133>

摘要

目的

评估烯醇酶超家族成员1(enolase superfamily member1, *ENOSF1*)基因多态性与卡培他滨治疗安全性的关系, 探讨其预测价值。

方法

采集62例接受卡培他滨单药或联合治疗的结直肠癌患者外周静脉血, 提取基因组DNA, 检测*ENOSF1*基因单核苷酸多态位点rs2612091、IVS10-61C>T、IVS10-60G>A、rs1059394基因型; 并对62例患者在接受卡培他滨治疗中出现的不良反应进行记录, 比较不同基因型患者之间不良反应的差异。

结果

根据不良反应级别分为0-1级和2-4级两组, 基因型采用两种分类方式, 显性模型和隐性模型。显性模型中, IVS10-60G>A GG型发生2-4级手足综合征的风险明显高于AG/AA型, 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.421$, $P = 0.020$, OR = 4.364, 95%CI: 1.217-15.641); 隐性模型中, IVS10-61C>T TT型发生2-4级腹泻的风险明显高于CT/CC型, 差异有统计学意义(Fisher精确概率: $P = 0.039$, OR = 0.108, 95%CI: 0.015-0.788)。

结论

*ENOSF1*基因IVS10-61C>T与IVS10-60G>A位点有望作为遗传标志物, 预测卡培他滨治疗的安全性。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 卡培他滨; *ENOSF1*; 基因多态性; 结直肠癌

核心提要: 烯醇酶超家族成员1基因多态性与卡培他滨治疗安全性的关系研究不多, 其IVS10-61C>T及IVS10-60G>A位点尚未查阅到相关报道, 本研究表明与卡培他滨不良反应发生有相关性, 有望作为遗传学标志物, 预测卡培他滨治疗的安全性。

王鑫, 谢甲贝, 吴刚, 李修岭, 韩双印. *ENOSF1*基因多态性预测结直肠癌患者卡培他滨治疗安全性. 世界华人消化杂志 2017; 25(35): 3133-3140 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3133.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i35.3133>

0 引言

卡培他滨是一种口服的5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)前体药物, 作为一线化疗方案应用于结直肠癌^[1,2], 然而其不良反应是临床中普遍存在的问题, 导致治疗过程中药物减量, 甚至终止治疗^[3-6]。腹泻、手足综合征(hand-foot syndrome, HFS)、骨髓抑制则是其最常见的剂量限制性不良反应^[7,8]。预测及抑制不良反应的发生, 是卡培他滨临床应用中亟待解决的问题。随着药物基因组学的深入研究^[9,10]表明, 大多药物不良反应的发生与个体基因变异相关, 如能确定与不良反应相关的基因变异, 预测其治疗安全性, 将为个体化用药方案提供有益的指导。研究^[11]表明, 卡培他滨主要在肝脏及肿瘤组织内代谢为5-Fu, 其主要通过影响胸苷酸合成酶(thymidylate synthetase, TYMS)表达水平, 抑制细胞DNA合成及修复发挥抗肿瘤作用。烯醇酶超家族成员1(enolase superfamily member1, *ENOSF1*)酶是卡培他滨代谢关键酶之一, 通过调节TYMS mRNA反转录过程及蛋白表达水平, 在卡培他滨代谢过程中发挥作用^[12]。*ENOSF1*存在多态性位点, 作用可能存在差异性。本课题研究单药或联合应用卡培他滨治疗的结直肠癌患者的不良反应与*ENOSF1*基因多态性之间的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 纳入2016-06/2017-06在河南省人民医院消化科和胃肠外科原发结直肠癌患者共62例, 所有患者均有可供病理组织学诊断的标本, 并经病理确诊, 无第二原发癌, 未发生转移, 并满足以下入组标准: (1)接受卡培他滨单药(每日2500 mg/m²)或者以卡培他滨为基础的联合方案化疗(每日2000 mg/m²), 连用2 wk, 停药1 wk为1个周期, 患者至少完成2周期的治疗, 在此化疗方案前未接受过化疗; (2)ECOG体力评分≤1分; (3)无重要器官功能严重受损, 血常规、肝肾功能及心电图均处于正常范围内。排除标准: (1)有以下合并症或并

表 1 引物序列表

SNP位点	引物(5'→3')
rs2612091	上游引物: CTAGTGGAGTAGGTGTGCCA
	下游引物: ATGTCATCAGGGGAGGTTGG
rs1059394	上游引物: TTTACCTCGGCATCCAGCC
	下游引物: GCCAGGGACAGATGGGTTAG

SNP: 单核苷酸多态位点.

表 2 人口学资料及临床病理特征

人口学资料及临床病理特征	<i>n</i> (%)
性别	
男	39 (62.90)
女	23 (37.10)
年龄(岁)	
<60	31 (50.00)
≥60	31 (50.00)
民族	
汉族	62 (100)
肿瘤原发部位	
结肠	27 (43.55)
直肠	35 (56.45)
肿瘤分期(TNM)	
I + II 期	40 (64.52)
III + IV 期	22 (35.48)
ECOG评分	
0 - 1分	62 (100)
化疗方法	
卡培他滨单药化疗	3 (4.84)
卡培他滨联合方案化疗	59 (95.16)
≥2级不良反应	
HFS	44 (70.97)
腹泻	14 (22.58)
中性粒细胞减少	25 (40.32)

HFS: 手足综合征.

发病: 感染急性期, 严重的心肝肾疾病及血液系统性疾病; (2)处于妊娠期或哺乳期. 研究取得所有患者的知情同意, 并取得我院伦理委员会同意.

1.2 方法

1.2.1 标本采集及DNA提取: 在每个化疗周期开始前, 用乙二胺四乙酸抗凝管采集结直肠癌患者外周静脉血 2 mL, 根据上海生工公司基因组DNA提取试剂盒说明书提取基因组DNA, -20 °C 储存.

1.2.2 设计及合成引物: 在美国国家生物技术信息中心提供的基因及单核苷酸多态位点(single nucleotide polymorphism, SNP)公共数据库中, 查询*ENOSF1*基因

全序列及2个SNP序列, 设计引物, 由上海生工公司合成引物(表1).

1.2.3 PCR反应: 配制50 μL反应体系: 1 μL(浓度50 ng/μL)模板DNA, 2 μL(浓度10 μmol/μL)上游引物, 2 μL(浓度10 μmol/μL)下游引物, 2xPCRMix(广州东盛科技有限公司)25 μL, 超纯水20 μL; 反应条件: 94 °C预变性3 min, 94 °C变性30 s, 57 °C退火30 s, 72 °C延伸1 min, 30个循环, 72 °C延伸5 min. 2%琼脂糖凝胶电泳, 凝胶成像分析系统检测聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)产物. 纯化PCR产物、测序, 测序结果用DNASTAR软件中的Seqman和SeqBuilder进行分析.

1.2.4 不良反应的记录及评价标准: 不良反应的评价是根据美国国家癌症研究所常见不良反应事件评价标准(CTCAE)4.0版, 在每次治疗前进行不良反应的记录, 连续住院期间随访或电话随访大于2个治疗周期.

统计学处理 SPSS19.0统计软件分析, 基因型组间率的比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 人口学资料及临床病理特征 本研究共入组62例结直肠癌患者, 人口学资料及临床病理特征如表2. 性别、年龄、肿瘤原发部位、肿瘤的分期以及化疗方案对不良反应的发生率无明显统计学差异($P > 0.05$).

2.2 Hardy-Weinberg遗传平衡检验 在分析rs2612091测序结果时, 其下游第166 bp、第167 bp存在多态性, 根据人类基因序列变异通用命名法^[13], 这两个位点分别命名为IVS10-61C>T、IVS10-60G>A, 因此本研究纳入*ENOSF1*基因4个SNP位点: rs2612091、IVS10-61C>T、IVS10-60G>A、rs1059394, 各基因型测序代表图如图1. 其中14例rs2612091、IVS10-61C>T、IVS10-60G>A位点因目的序列发生插入突变, 未能检测出基因型. 对*ENOSF1*基因的4个SNP点进行Hardy-Weinberg遗传平衡检验, 结果如表3. *ENOSF1*基因SNP位点rs2612091($\chi^2 = 1.6261, P > 0.05$), IVS10-61C>T($\chi^2 = 0.0440, P > 0.05$), IVS10-60G>A($\chi^2 = 1.2325, P > 0.05$), rs1059394($\chi^2 = 2.5424, P > 0.05$), $P > 0.05$ 说明样本人群4个SNP点基因型符合Hardy-Weinberg遗传平衡.

2.3 显性模型及隐性模型与不良反应之间的关系 观察卡培他滨剂量限制性不良反应HFS、腹泻、中性粒细胞减少分别与各SNP之间的关系. 显性模型即为野生型/杂合突变型+纯合突变型; 隐性模型即为纯合突变型/野生型+杂合突变型. SNP显性模型与不良反应之间的关系如表4. IVS10-60G>A GG型发生2-4级HFS的风险明显高于AG/AA型, 差异有统计学意义(χ^2

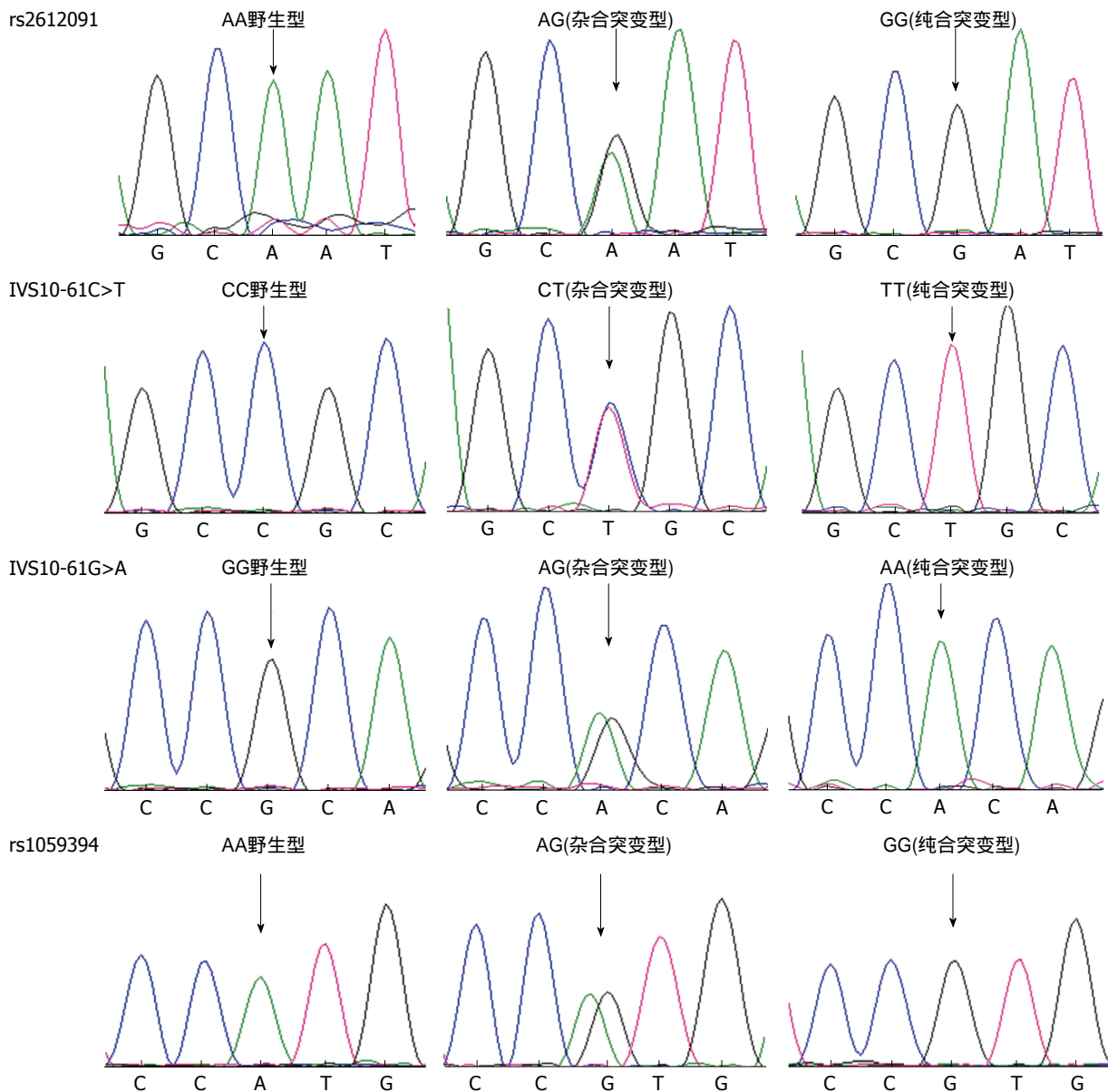


图 1 SNP各基因型测序代表图. SNP: 单核苷酸多态位点.

= 5.421, $P = 0.020$, OR = 4.364, 95%CI: 1.217-15.641), 而与2-4级腹泻及2-4级HFS的发生无明显相关性. 显性模型中, rs2612091、IVS10-61C>T、rs1059394各基因型与2-4级不良反应的发生均无明显相关性. SNP隐性模型与不良反应之间的关系如表4. IVS10-61C>T TT型发生2-4级腹泻的风险明显高于CT/CC型, 差异统计学意义(Fisher精确概率: $P = 0.039$, OR = 0.108, 95%CI: 0.015-0.788), 与2-4级HFS及2-4级中性粒细胞减少无明显相关性; 隐性模型中, rs2612091、IVS10-60G>A、rs1059394各基因型与2-4级不良反应的发生均无明显相关性.

3 讨论

结直肠癌是我国发病率及死亡率均位居前5的肿瘤, 且

呈逐年递增趋势^[14,15]. 卡培他滨是结直肠癌化疗一线用5-Fu类抗肿瘤药物^[16], 口服后经小肠黏膜吸收, 在肝脏及肿瘤组织内经羧基酯酶、胞苷脱氨酶(cytidine deaminase, CDA)代谢为5-Fu, 主要通过抑制TYMS活性, 阻断肿瘤细胞DNA合成及修复而发挥作用, 最终经双氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPYD)分解代谢^[17,18]. *ENOSF1*因其可调节TYMS mRNA反转录及蛋白表达水平而在卡培他滨代谢过程中起到关键作用^[12]. *ENOSF1*基因位于18p11.32, 有17个外显子, mRNA总长42345 bp, rs2612091、IVS10-61C>T、IVS10-60G>A位于第10内含子上, rs1059394位于第17外显子上.

近年来, 关于卡培他滨代谢酶与不良反应关系的研究^[19-25]较多, Caronia等^[19]对CDA预测卡培他滨相关

表 3 *ENOSF1*基因SNP点Hardy-Weinberg遗传平衡检验结果

SNP点	实际频数	理论频数	最小等位基因频率(MAF)	HWE检验(P值)
rs2612091			G = 0.3542	>0.05
AA(野生型)	18	20.0188		
AG(杂合突变型)	26	21.9592		
GG(纯合突变型)	4	6.0220		
IVS10-61C>T			T = 0.3125	>0.05
CC(野生型)	23	22.6875		
CT(杂合突变型)	20	20.6250		
TT(纯合突变型)	5	4.6875		
IVS10-60G>A			A = 0.3021	>0.05
GG(野生型)	25	23.3808		
AG(杂合突变型)	17	20.2416		
AA(纯合突变型)	6	4.3776		
rs1059394			G = 0.3306	>0.05
AA(野生型)	25	27.7822		
AG(杂合突变型)	33	27.4412		
GG(纯合突变型)	4	6.7766		

SNP: 单核苷酸多态位点; *ENOSF1*: 烯醇酶超家族成员1.

严重的HFS的研究表明, 由于*CDA*基因rs3215400 C等位基因的缺失突变出现了一个转录调控因子E2F新的结合位点, 影响*CDA*基因表达, 可明显增加卡培他滨相关HFS的发生率; *DPYD*基因作为卡培他滨代谢关键酶之一, 近些年的研究尤其多, *DPYD*酶的缺失或活性降低^[24,25], 可明显增加氟尿嘧啶相关不良反应的发生. Deenen等^[20]的研究表明, *DPYD*基因IVS14+1 G>A、2846 A>T的突变可导致*DPYD*活性降低, 5-Fu代谢减慢引起体内蓄积, 从而增加卡培他滨相关严重不良反应的发生率; 关于*DPYD*基因与5-Fu相关不良反应关系的荟萃分析^[26]表明, 除了*DPYD*基因*DPYD**2A和2846 A>T与氟尿嘧啶相关不良反应有关, *DPYD*多态位点1679 T>G、1236 G>A也与氟尿嘧啶相关胃肠道毒性以及血液系统毒性相关, 但与氟尿嘧啶相关HFS发生无关. Pellicer等^[27]对与卡培他滨严重不良反应相关的多个新多态位点的研究表明, *CDA* rs2072671与卡培他滨全部的不良反应均相关, *ENOSF1*/*TYMS* rs699517与恶习、呕吐、厌食症、乏力相关, 而*ENOSF1* rs3744962、rs2612086、rs1059384则与卡培他滨不良反应无明显相关性.

对*ENOSF1*基因多态性与卡培他滨治疗不良反应发生之间的关系的其他研究中, Rosmarin等^[11]关于结直肠癌患者卡培他滨相关毒性候选基因的研究表明, *ENOSF1* rs2612091 GG型可明显减少*ENOSF1*在脂肪及淋巴细胞中的表达, 其3-4级HFS发生率显著增加; 一个对西班牙结直肠癌人群关于*CDA*和*ABCB1*

基因多态位点可预测卡培他滨相关毒性的研究^[28]提出, *ENOSF1* rs2612091纯合突变型GG型明显地提高2-4级HFS发生率, 此结果与我们研究结果不符, 此研究的隐性模型中, *ENOSF1* rs2612091纯合突变型GG型与2-4级HFS发生率并无明显相关性; Shen等^[29]关于*TYMS*基因多态性位点预测胃癌易感性及生存率的研究表明: *ENOSF1* rs1059394纯合突变TT型较CC型/CT型胃癌的患病率显著增加, 并且生存率显著降低, 未对治疗不良反应做出评价. 本研究中提及的*ENOSF1*基因rs2612091及rs1059394位点预测卡培他滨相关毒性的结果与既往研究结果不相符, 考虑与多种原因相关, 首先是化疗方案不同, 本研究是卡培他滨单药口服或联合奥沙利铂, 既往研究^[11,27,28]是卡培他滨联合贝伐单抗、伊立替康等, 不同化疗方案, 不良反应存在差异; 其次是研究对象不同, 本研究人群为汉族人, 而既往研究^[11,27,28]以高加索人及西班牙人为主, 不同人种基因多态性可能存在有差异; 再者, *CDA*、*DPYD*基因对卡培他滨不良反应有影响^[19,20], 因此可能造成部分研究结论受到影响; 最后, 本研究样本量不足, 得到的阴性结果也可能与检验效率低下相关.

*ENOSF1*基因IVS10-61C>T及IVS10-60G>A位点尚未查阅到相关报道, 并且其不良反应发生率有显著统计学差异, 即IVS10-61C>T TT型发生2-4级腹泻的风险明显高于CT/CC型, IVS10-60G>A GG型发生2-4级HFS的风险明显高于AG/AA型, 考虑*ENOSF1*基因IVS10-61C>T及IVS10-60G>A位点突变导致*ENOSF1*

表 4 SNP显性、隐性模型与不良反应之间的关系

不良反应SNP	HFS		腹泻		中性粒细胞减少	
	P值	OR (95%CI)	P值	OR (95%CI)	P值	OR (95%CI)
显性模型						
rs2612091	0.311	0.536 (0.159 - 1.804)	0.215	2.500 (0.573 - 10.914)	0.762	0.832 (0.253 - 2.739)
IVS10 - 61C>T	0.085	0.344 (0.101 - 1.178)	0.817	0.842 (0.196 - 3.615)	0.130	0.404 (0.123 - 1.321)
IVS10 - 60G>A	0.020	4.364 (1.217 - 15.641)	0.331	2.105 (0.460 - 9.640)	0.353	1.731 (0.541 - 5.536)
rs1059394	0.672	0.787 (0.259 - 2.389)	0.402	1.667 (0.502 - 5.531)	0.373	0.618 (0.213 - 1.787)
隐性模型						
rs2612091	1.000	0.583 (0.056 - 6.086)	1.000	1.257 (1.082 - 1.460)	1.000	0.692 (0.089 - 5.378)
IVS10 - 61C>T	0.643	0.422 (0.043 - 4.112)	0.039	0.108 (0.015 - 0.788)	0.385	3.167 (0.326 - 30.727)
IVS10 - 60G>A	0.167	4.462 (0.724 - 27.511)	1.000	1.176 (0.120 - 11.513)	1.000	1.500 (0.247 - 9.111)
rs1059394	1.000	0.804 (0.078 - 8.285)	0.566	1.318 (1.140 - 1.524)	0.637	0.611 (0.080 - 4.655)

SNP: 单核苷酸多态位点; HFS: 手足综合征.

在组织中表达异常, 进而改变了*TYMS*基因反转录以及蛋白表达水平, 最终影响肿瘤细胞DNA的合成、修复等功能^[30], 具体作用机制尚需实验证实. IVS10-61C>T以及IVS10-60G>A位点有望作为预测卡培他滨治疗安全性的遗传学标志物. *ENOSF1*基因多态位点IVS10-61C>T以及IVS10-60G>A的提出及现有的阳性结果, 为以后对*ENOSF1*基因的研究提供了一个新的方向.

本研究尚且存在不足, 样本量小, 且尚未对生存期以及总缓解率作出总结分析, 需继续随访以提高本研究总体质量, 并需要在机制及功能层面进一步验证*ENOSF1*基因多态性与卡培他滨代谢的关系. 本研究为卡培他滨治疗的安全性、个体化治疗方案的实施提供了研究基础.

文章亮点

背景资料

卡培他滨是结直肠癌一线化疗方案药物, 其不良反应是临床亟待解决的问题, 而药物不良反应的发生与个体基因变异相关, 烯醇酶超家族成员1(enolase superfamily member1, *ENOSF1*)酶是卡培他滨代谢关键酶之一, *ENOSF1*基因存在多态性, 本研究初步探讨*ENOSF1*基因多态性与卡培他滨不良反应之间的关系.

研发前沿

在肿瘤化疗中, 患者不良反应差异明显, 通过检测患者基因多态性位点预测治疗安全性、制定个体化用药方案, 是目前研究热点之一. 卡培他滨广泛应用于临床, 个体差异显著, 成为亟待研究的对象.

相关报道

Rosmarin等研究表明, *ENOSF1* rs2612091 GG型可明显减少*ENOSF1*在脂肪及淋巴细胞中的表达, 其3-4级手足综合征发生率显著增加. 临床数据的分析结果, 需要基础实验在机制层面进一步验证.

创新盘点

本研究中*ENOSF1*基因IVS10-61C>T及IVS10-60G>A位点尚未见到相关报道, 其不良反应发生率有显著统计学差异, 为*ENOSF1*基因的研究提供了一个新的方向, 具有明显的创新性.

应用要点

通过阐明*ENOSF1*基因IVS10-61C>T及IVS10-60G>A位点多态性与不良反应的关系, 制定个体化用药方案, 提高卡培他滨治疗安全性.

名词解释

药物基因组学: 研究基因变异所致的不同疾病对药物的不同反应, 并在此基础上研制出新药或新的用药方法, 这一新概念被称为药物基因组学.

同行评价

本文有较好的创新性, 对*ENOSF1*基因多态性与卡培他滨临床治疗的反应性和安全性进行了有益的探索, 为卡培他滨的临床应用提供了研究基础和依据.

同行评议者

冯继红, 副教授, 遵义医学院附属医院肿瘤医院; 牛伟新, 教授, 主任医师, 复旦大学附属中山医院普外科; 宋

武, 教授, 主任医师, 中山大学附属第一医院胃肠外科;
张录顺, 副教授, 成都医学院病理教研室

4 参考文献

- Dooley M, Goa KL. Capecitabine. *Drugs* 1999; 58: 69-76; discussion 77-78 [PMID: 10439930 DOI: 10.2165/00003495-199958010-00006]
- Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulas V, Hussein F, Jodrell D, Koralewski P, Kröning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schüller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J, Scheithauer W. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-2704 [PMID: 15987918 DOI: 10.1056/NEJMoa043116]
- Kadoyama K, Miki I, Tamura T, Brown JB, Sakaeda T, Okuno Y. Adverse event profiles of 5-fluorouracil and capecitabine: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System, AERS, and reproducibility of clinical observations. *Int J Med Sci* 2012; 9: 33-39 [PMID: 22211087 DOI: 10.7150/ijms.9.33]
- Saif MW, Katirtzoglu NA, Syrigos KN. Capecitabine: an overview of the side effects and their management. *Anticancer Drugs* 2008; 19: 447-464 [PMID: 18418212 DOI: 10.1097/CAD.0b013e3282f945aa]
- Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4553-4560 [PMID: 16002847 DOI: 10.1200/JCO.2005.17.749]
- Wheeler HE, González-Neira A, Pita G, de la Torre-Montero JC, Alonso R, Lopez-Fernandez LA, Alba E, Martín M, Dolan ME. Identification of genetic variants associated with capecitabine-induced hand-foot syndrome through integration of patient and cell line genomic analyses. *Pharmacogenet Genomics* 2014; 24: 231-237 [PMID: 24595012 DOI: 10.1097/FPC.0000000000000037]
- Webster-Gandy JD, How C, Harrold K. Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE): a literature review with commentary on experience in a cancer centre. *Eur J Oncol Nurs* 2007; 11: 238-246 [PMID: 17350337 DOI: 10.1016/j.ejon.2006.10.004]
- Nagore E, Insa A, Sanmartín O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 225-234 [PMID: 11702367 DOI: 00128 071-200001040-00004]
- Jennings BA, Kwok CS, Willis G, Matthews V, Wawruch P, Loke YK. Functional polymorphisms of folate metabolism and response to chemotherapy for colorectal cancer, a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22: 290-304 [PMID: 22388795 DOI: 10.1097/FPC.0b013e328351875d]
- 王立峰, 钱晓萍, 刘宝瑞. 药物遗传学和药物基因组学在肿瘤治疗中的应用. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 318-323 [DOI: 10.11569/wjcd.v14.i3.318]
- Rosmarin D, Palles C, Pagnamenta A, Kaur K, Pita G, Martin M, Domingo E, Jones A, Howarth K, Freeman-Mills L, Johnstone E, Wang H, Love S, Scudder C, Julier P, Fernández-Rozadilla C, Ruiz-Ponte C, Carracedo A, Castellvi-Bel S, Castells A, Gonzalez-Neira A, Taylor J, Kerr R, Kerr D, Tomlinson I. A candidate gene study of capecitabine-related toxicity in colorectal cancer identifies new toxicity variants at DPYD and a putative role for *ENOSF1* rather than *TYMS*. *Gut* 2015; 64: 111-120 [PMID: 24647007 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306571]
- Dolnick BJ, Angelino NJ, Dolnick R, Sufrin JR. A novel function for the *rTS* gene. *Cancer Biol Ther* 2003; 2: 364-369 [PMID: 14508106 DOI: 10.4161/cbt.2.4.424]
- den Dunnen JT, Antonarakis SE. Nomenclature for the description of human sequence variations. *Hum Genet* 2001; 109: 121-124 [PMID: 11479744 DOI: 10.1007/s004390100505]
- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Dai Z, Zheng RS, Zou XN, Zhang SW, Zeng HM, Li N, Chen WQ. [Analysis and prediction of colorectal cancer incidence trend in China]. *Zhonghua Yufang Yixue Zazhi* 2012; 46: 598-603 [PMID: 22943913 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2012.07.005]
- Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Bajetta E, Boyer M, Bugat R, Burger U, Garin A, Graeven U, McKendric J, Maroun J, Marshall J, Osterwalder B, Pérez-Manga G, Rosso R, Rougier P, Schilsky RL; Capecitabine Colorectal Cancer Study Group. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002; 13: 566-575 [PMID: 12056707]
- Thorn CF, Marsh S, Carrillo MW, McLeod HL, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: fluoropyrimidine pathways. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21: 237-242 [PMID: 20601926 DOI: 10.1097/FPC.0b013e32833c6107]
- Lam SW, Guchelaar HJ, Boven E. The role of pharmacogenetics in capecitabine efficacy and toxicity. *Cancer Treat Rev* 2016; 50: 9-22 [PMID: 27569869 DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.08.001]
- Caronia D, Martín M, Sastre J, de la Torre J, García-Sáenz JA, Alonso MR, Moreno LT, Pita G, Díaz-Rubio E, Benítez J, González-Neira A. A polymorphism in the cytidine deaminase promoter predicts severe capecitabine-induced hand-foot syndrome. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2006-2013 [PMID: 21325291]
- Deenen MJ, Tol J, Burylo AM, Doodeman VD, de Boer A, Vincent A, Guchelaar HJ, Smits PH, Beijnen JH, Punt CJ, Schellens JH, Cats A. Relationship between single nucleotide polymorphisms and haplotypes in DPYD and toxicity and efficacy of capecitabine in advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3455-3468 [PMID: 21498394]
- Hamzic S, Kummer D, Milesi S, Mueller D, Joerger M, Aebi S, Amstutz U, Largiader CR. Novel Genetic Variants in Carboxylesterase 1 Predict Severe Early-Onset Capecitabine-Related Toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102: 796-804 [PMID: 28139840 DOI: 10.1002/cpt.641]
- Afzal S, Jensen SA, Vainer B, Vogel U, Matsen JP, Sørensen JB, Andersen PK, Poulsen HE. MTHFR polymorphisms and 5-FU-based adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1660-1666 [PMID: 19465420 DOI: 10.1093/annonc/mdp046]
- Salgado J, Zabalegui N, Gil C, Monreal I, Rodríguez J, García-Foncillas J. Polymorphisms in the thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase genes predict response and toxicity to capecitabine-raltitrexed in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2007; 17: 325-328 [PMID: 17203168 DOI: 10.3892/or.17.2.325]
- Thomas F, Hennebelle I, Delmas C, Lochon I, Dhelens C, Garnier Tixidre C, Bonadona A, Penel N, Goncalves A, Delord JP, Toulas C, Chatelut E. Genotyping of a family with a novel deleterious DPYD mutation supports the pretherapeutic screening of DPD deficiency with dihydrouracil/uracil ratio. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 99:

- 235-242 [PMID: 26265035 DOI: 10.1002/cpt.210]
- 25 Amstutz U, Farese S, Aebi S, Largiadèr CR. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene variation and severe 5-fluorouracil toxicity: a haplotype assessment. *Pharmacogenomics* 2009; 10: 931-944 [PMID: 19530960 DOI: 10.2217/pgs.09.28]
- 26 Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U, Largiadèr CR, Jennings BA, Marinaki AM, Sanderson JD, Kleibl Z, Kleiblova P, Schwab M, Zanger UM, Palles C, Tomlinson I, Gross E, van Kuilenburg AB, Punt CJ, Koopman M, Beijnen JH, Cats A, Schellens JH. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1639-1650 [PMID: 26603945 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00286-7]
- 27 Pellicer M, García-González X, García MI, Robles L, Grávalos C, García-Alfonso P, Pachón V, Longo F, Martínez V, Blanco C, Iglesias I, Sanjurjo M, López-Fernández LA. Identification of new SNPs associated with severe toxicity to capecitabine. *Pharmacol Res* 2017; 120: 133-137 [PMID: 28347776 DOI: 10.1016/j.phrs.2017.03.021]
- 28 García-González X, Cortejoso L, García MI, García-Alfonso P, Robles L, Grávalos C, González-Haba E, Marta P, Sanjurjo M, López-Fernández LA. Variants in CDA and ABCB1 are predictors of capecitabine-related adverse reactions in colorectal cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 6422-6430 [PMID: 25691056 DOI: 10.18632/oncotarget.3289]
- 29 Shen R, Liu H, Wen J, Liu Z, Wang LE, Wang Q, Tan D, Ajani JA, Wei Q. Genetic polymorphisms in the microRNA binding-sites of the thymidylate synthase gene predict risk and survival in gastric cancer. *Mol Carcinog* 2015; 54: 880-888 [PMID: 24756984 DOI: 10.1002/mc.22160]
- 30 Ulrich CM, Bigler J, Velicer CM, Greene EA, Farin FM, Potter JD. Searching expressed sequence tag databases: discovery and confirmation of a common polymorphism in the thymidylate synthase gene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1381-1385 [PMID: 11142426]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>)和 *World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.htm>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

