

结直肠癌术后患者气虚证的兼夹特点 及其影响因素的研究

廖凌虹^{1,2} 魏 丞³ 崔 欢¹ 王俊杰¹ 吴同玉^{1,2}

(1 福建中医药大学中医学学院,福州,350122; 2 福建省中医健康状态辨识重点实验室,福州,350122; 3 福建省肿瘤医院,福州,350014)

摘要 目的:观察结直肠癌术后患者气虚证的兼夹特点及影响因素。方法:选取福建省肿瘤医院消化外科收治的结直肠癌术后气虚证患者 78 例,观察证素的兼夹特点,并分析性别、化疗情况、肿瘤部位、病理分期和 GSTP1 基因多态性对证素兼夹频率的影响情况。结果:所有患者都兼夹其他证素,兼夹频率大于 10% 的主要证素共有 14 种,频率最高的依次为阳虚、气滞和血虚。女性兼夹血虚、脾和肾的频率要高于男性;而男性兼夹热的频率要高于女性;化疗中的患者肝证素多于未化疗患者;肿瘤分期越高大肠证素兼夹比例越高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对 GSTP1 遗传多态性型的分析显示兼夹脾证素的频率在 A/A, A/G 和 G/G 3 种基因型患者中依次下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:结直肠癌术后气虚证患者普遍兼夹其他证素,虚实夹杂,虚多于实。性别、化疗、肿瘤分期和基因多态性对证素的兼夹都有一定影响。**关键词** 结直肠癌;气虚证;证素兼夹;基因多态性

Study on Characteristics of Accompanying Patterns with Qi Deficiency Pattern and Its Influencing Factors in Patients with Colorectal Cancer after Operation

Liao Linghong^{1,2}, Wei Cheng³, Cui Huan¹, Wang Junjie², Wu Tongyu^{1,2}

(1 School of Chinese Materia Medica of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2 Fujian Key Laboratory of TCM Health State, Fuzhou 350122, China; 3 Fujian Provincial Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China)

Abstract Objective: To investigate the characteristics and influence factors of the pattern elements accompanied with qi deficiency in the postoperative colorectal patients. **Methods:** A total of 78 postoperative colorectal patients with qi deficiency who were identified by using the method of differentiation of pattern elements. The characteristics of complicated pattern elements were studied and the effects of gender, chemotherapy, tumor site, TNM staging and GSTP1 genetic polymorphism were analyzed by comparing the frequency of pattern elements in different groups. **Results:** All the qi deficiency patients were accompanied with at least 1 other pattern element. Among 14 common pattern elements with frequency higher than 10%, yang deficiency, qi stagnation and blood deficiency ranked the first to third highest frequency pattern elements. The frequency of blood deficiency, spleen and kidney were higher in the female than in the male while the frequency of heat pattern was higher in the male than in the female. And the frequency of liver pattern increased significantly in the patients undergoing chemotherapy compared with that in the non-chemotherapy patients. The colon pattern frequency was significantly higher in the TNM IV stage patients than in the II and III stage patients. Furthermore the analysis on GSTP1 genetic polymorphisms showed the frequency of spleen reduced in turn in the patients carrying A/A, A/G and G/G genotypes. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The postoperative colorectal cancer patients with qi deficiency were accompanied with other pattern commonly, and simultaneous occurrence of deficiency and excess patterns coexisted in body. Gender, chemotherapy, tumor staging and GSTP1 genetic polymorphisms can affect the frequency of pattern elements accompanying with qi deficiency.

Key Words Colorectal cancer; Qi deficiency; Accompanied pattern element; Genetic polymorphism

中图分类号:R241.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.10.058

结直肠癌,也称大肠癌,其发病率在我国逐年上升,目前已成为我国常见的恶性肿瘤之一。2015年,结直肠癌的发病率分别是我国男性最高肿瘤发病率第4位,女性最高肿瘤发病率的第3位^[1]。中医药对结直肠癌的治疗效果已被临床实践所验证,

尤其是结直肠癌术后,中医药配合放化疗具有显著的减轻不良反应、改善生命质量,提高生存率的效用^[2-3]。本课题组前期研究中发现气虚证是结直肠癌患者根治术后出现频率最高的证素^[4],本研究针对结直肠癌术后未化疗和正在化疗的患者,探讨该

人群气虚证的兼夹特点,分析化疗、肿瘤部位、性别和遗传多态性等因素对中医病理兼夹的影响,丰富中医理论的生理内涵,促进中医药的临床应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 7 月至 2016 年 3 月福建省肿瘤医院消化外科收治的气虚证诊断成立的原发性结直肠癌患者 78 例,其中男 42 例,女 36 例;在样本采集时,23 例尚未进行化疗,55 例正在进行化疗。平均年龄(53.65 ± 12.521)岁,从病理分析上看,患者中 30 例为原发性结肠癌,34 例为原发性直肠癌,14 例为结肠和直肠两部位双发;TNF 分期为 II 期 22 例,III 期 49 例,IV 期 7 例。见表 1。本研究经福建中医药大学伦理委员会审核批准并经患者及其家属知情同意。

表 1 样本组成情况表

资料	组成	例数	%
性别	男	42	53.8
	女	36	46.2
化疗情况	未化疗	23	29.5
	化疗中	55	70.5
肿瘤部位	结肠	30	38.5
	直肠	34	43.6
	结、直肠并发	14	17.9
TNF 分期	II 期	22	28.2
	III 期	49	62.8
	IV 期	7	9.0

1.2 诊断标准 西医诊断标准:结直肠癌的诊断标准参考卫生部 2010 版《结直肠癌诊疗规范》,所有病例经组织病理学分析,确诊为结直肠癌。中医诊断标准:本研究采用朱文锋教授的证素辨证法^[5]。根据《中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语》制定四诊信息采集表,以由 2 名中医专业人员按规范的方法收集患者的四诊资料。根据四诊信息在诊断中的权重,以加权阈值法确定病理要素和证素。将四诊信息对某证素的贡献度进行积累相加,所得的贡献度之和作为该证素的积分。以 100 作为通用阈值,各症状对辨证素贡献度之和达到或超过 100 时,诊断为该证素。

1.3 纳入标准 1)原发性结直肠癌;2)经过结直肠癌根治手术治疗;3)年龄为 18 ~ 75 岁之间;4)经中医证素辨证“气虚”证素诊断成立;5)无心、脑、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者。

1.4 排除标准 1)除了化疗外同时接受放疗、中药等其他治疗手段者;2)年龄 18 岁以下或 75 岁以上者;3)未能配合医生完成调查者;4)未签署知情同意

书者。

1.5 观察指标 1)临床肿瘤病理资料:记录纳入患者的性别、年龄、病理分期、肿瘤部位和治疗方案等信息。肿瘤的分期根据 AJCC 美国癌症分期联合委员会第七版的结肠癌、直肠癌 TNM 分期系统为标准。2)GSTP1 Ile105Val 多态性检测:患者抽取 2 mL 静脉血,分离白细胞基因组 DNA。用 Nanodrop-2000 微量紫外分光光度计(Thermo 公司)测定 DNA 的质量和浓度,将 DNA 稀释到 10 ng/μL,置于 -80 °C 保存。用 PCR-RFLP 法^[6]进行基因型检测。电泳结果如图 1 所示,野生型 A/A(Ile/Ile)产物片段为 176 bp;杂合型 A/G(Ile/Val)产物片段为:176 bp、91 bp 和 85 bp;突变型 G/G(Val/Val)产物片段:91 bp 和 85 bp。

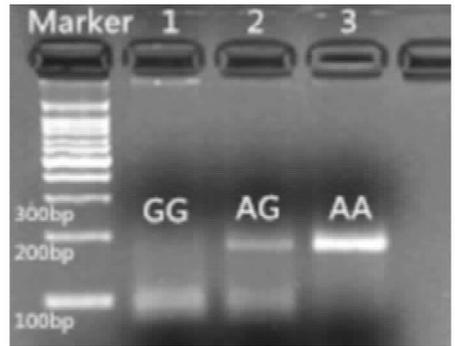


图 1 不同基因型酶切电泳图片

注:1 号为 A/A 型,2 号为 A/G 型,3 号为 G/G 型

1.6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计分析处理。计数资料进行频数统计,计数资料的比较采用 χ^2 检验,若四格表中有事件数 < 5 的采用 Fisher 精确检验。计量资料数据以均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组计量资料比较,符合正态分布的用独立样本 *t* 检验,不符合的采用秩和检验。统计学检验取双侧界值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 气虚证患者证素兼夹特点 对 78 例气虚证结直肠癌患者的同时兼夹证素数量的情况进行统计,所有患者都兼夹其他证素,最少的为 1 种,最多的兼夹 14 种证素。按照兼夹不同证素数量的情况,对患者进行统计,发现兼夹 6 证素的患者最多,为 14 例,兼夹 12 种、13 种和 14 种证素的患者各为 1 例,如图 2 所示。

2.2 对所纳入的患者兼夹证素的频率进行统计 共诊断出 26 种证素,频率大于 10% 的主要证素共有 14 种。如表 2 所示,该结直肠癌气虚证人群中

兼夹频率最高的 3 种证素依次是:阳虚(69.2%)、气滞(67.9%)和血虚(56.4%)。14 种主要证素中,病性证素 8 种:阳虚、气滞、血虚、阴虚、湿、血瘀、痰和热;病位证素 6 种:脾、肝、肾、大肠、肺和胃。

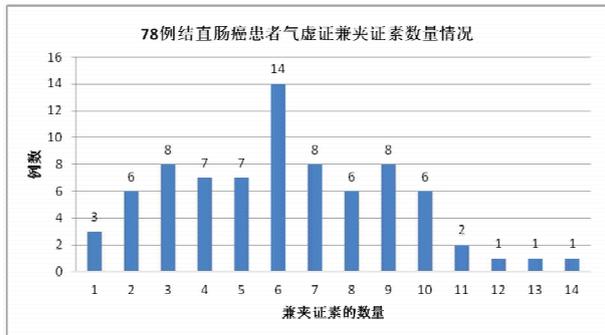


图 2 78 例结肠直肠癌气虚证患者兼夹证素数量情况图

表 2 78 例结肠直肠癌气虚证患者主要兼夹证素频率表($\bar{x} \pm s$)

兼夹证素	平均积分	%
阳虚(n=54)	172.67 ± 51.919	69.2%
气滞(n=53)	175.66 ± 51.343	67.9%
血虚(n=44)	142.03 ± 27.943	56.4%
阴虚(n=39)	150.84 ± 45.349	50.0%
湿(n=38)	138.04 ± 27.680	48.7%
脾(n=37)	132.55 ± 28.608	47.4%
肝(n=31)	133.95 ± 33.895	39.7%
肾(n=31)	133.12 ± 28.344	39.7%
大肠(n=31)	141.87 ± 26.306	39.7%
血瘀(n=31)	139.84 ± 29.223	39.7%
痰(n=29)	143.43 ± 37.260	37.2%
肺(n=20)	132.47 ± 20.501	25.6%
热(n=20)	152.17 ± 38.572	25.6%
胃(n=10)	116.80 ± 13.273	12.8%

2.3 性别、化疗、肿瘤部位和 TNM 分期对证素兼夹频率影响 依据样本的性别、化疗情况、肿瘤部位和 TNM 分期进行分组,分析不同组别证素兼夹频率的差异,以探索影响气虚证兼夹证素的影响因素。考虑到样本总量不大,因此,对于同时兼夹多种证素的样本,仅对其兼夹某种单一证素的情况分别进行分析。结果如表 3 所示,不同性别的患者兼夹血虚、脾、肾和热证素的频率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),女性兼夹血虚(80.6%)、脾(61.1%)和肾(52.8%)的频率要高于男性(依次为 35.7%、35.7%和 28.6%);而男性兼夹热的频率(38.1%)要高于女性(11.1%)。化疗对兼夹证素的影响主要表现在肝,正在进行化疗的患者肝证素的频率(49.1%)要显著高于未进行化疗的患者(17.4%)。肿瘤 TNM 分期对兼夹大肠证素有影响,IV 期患者兼夹大肠证素的频率为 71.4%,约为 II 期(36.4%)和 III 期患者(36.7%)的 2 倍,差异有统计学意义($P <$

0.05)。不同肿瘤部位组各证素兼夹频率无差异。

2.4 GSTP1 基因 Ile105Val 多态性对证素兼夹频率的影响 不同 GSTP1 基因型患者兼夹证素频率差异:利用 PCR-RFLP 对患者 GSTP1 基因 Ile105Val 多态性进行了分析,78 例患者中共有 A/A(Ile/Ile)型 51 例,A/G(Ile/Val)19 例,G/G(Val/Val)7 例,分布符合 hardy-Weinberg 定律。比较不同基因型患者中各证素的兼夹频率。见表 4。结果显示:兼夹脾证素的频率在 A/A,A/G 和 G/G 3 种基因型患者中依次为 54.9%、36.8%和 14.3%,呈下降趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其他证素的频率在 3 种基因型患者中差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

近二十年,随着我国城镇居民生活习惯和饮食结构的变化,在西方发达国家常见的结直肠癌的发病率在我国也日益升高。对于结直肠癌的治疗,目前仍以手术和放化疗为主要手段。中医药对于肠癌有丰富的临床治疗经验,采用中医药治疗方案进行在术后进行调理,或配合放化疗都有明显的治疗效果^[7]。本研究选择的研究对象是结直肠癌根治术后的患者,正是中医药干预的主要人群,具有较好的临床意义。本团队前期研究发现^[4],在结直肠癌术后患者中,化疗前和化疗过程中,气虚证频率分别为 54.2%和 70.0%,均为各证素频率之首。说明气虚证是结直肠癌术后患者的重要中医病理因素,主要是恶性肿瘤本身和手术致机体长期损耗,引起正气亏虚所致。本研究以气虚证患者为研究对象,探讨气虚证的兼夹特点和影响因素。

在本研究 78 例的观察对象中,证素兼夹为普遍现象,每个患者至少兼夹 1 种证素,最多的达到 14 种,这反映了肿瘤患者在疾病、手术和化疗等重大健康影响因素的作用下,身体多项机能受损严重,表现为多种证素相间错杂。兼夹的证素中,兼夹频率前五位的证素依次是:阳虚、气滞、血虚,阴虚和湿,虚实夹杂,总的来说虚证的频率高于实证,说明患者正气虚弱,气血两虚。病位证素则以脾、肝、肾最为常见。李晓萍等^[8]对大肠癌各时期中医证型的文献调查分析后指出,由于手术气血的耗伤,术后较术前虚证增加,气血两虚及脾气亏虚等明显增加,证型多为虚实夹杂。化疗前后总体趋势为实证减少,虚证增多,且实证以湿浊证减少最为明显,虚证则以脾虚证增加最多。以上结论与本研究结果基本吻合,如何调理气机,以扶正固本、健脾益肾是术后化疗中医干预的重点。

表3 不同性别、化疗、肿瘤部位和 TNF 分期组兼夹证素频率差异表[例(%)]

兼夹证素	性别		化疗情况		肿瘤部位			TNM 分期		
	男	女	未化疗	化疗中	结肠	直肠	结、直肠并发	II 期	III 期	IV 期
阳虚	24(57.1)	30(83.3)	16(69.6)	38(69.1)	19(63.3)	25(73.5)	10(71.4)	17(77.2)	34(69.4)	3(42.9)
气滞	29(69.0)	24(66.7)	12(52.2)	41(74.5)	21(70.0)	23(67.6)	9(64.3)	16(72.7)	32(65.3)	5(71.4)
血虚*	15(35.7)	29(80.6)	14(60.9)	30(54.5)	16(53.3)	23(67.6)	5(35.7)	12(54.5)	30(61.2)	2(28.6)
阴虚	25(59.5)	14(38.9)	12(52.2)	27(49.1)	15(50.0)	19(55.9)	5(35.7)	12(54.5)	23(46.9)	4(57.1)
湿	20(47.6)	18(50.0)	8(34.8)	30(54.5)	15(50.0)	15(44.1)	8(57.1)	10(45.5)	23(46.9)	5(71.4)
脾*	15(35.7)	22(61.1)	8(34.8)	29(54.5)	16(53.3)	16(47.1)	5(35.7)	12(54.5)	21(42.9)	4(57.1)
肝 [△]	13(31.0)	18(50.0)	4(17.4)	27(49.1)	8(26.7)	15(44.1)	8(57.1)	7(31.8)	20(40.8)	4(57.1)
肾*	12(28.6)	19(52.8)	10(43.5)	21(38.2)	9(30.0)	16(47.1)	6(42.9)	10(45.5)	20(40.8)	1(14.3)
大肠 [▲]	17(40.5)	14(38.9)	6(26.1)	25(45.5)	14(46.7)	10(29.4)	7(50.0)	8(36.4)	18(36.7)	5(71.4)
血瘀	20(47.6)	11(30.6)	8(34.8)	23(41.8)	12(40.0)	12(35.3)	7(50.0)	10(45.5)	17(34.7)	4(57.1)
痰	18(42.9)	11(30.6)	9(39.1)	20(36.4)	12(40.0)	10(29.4)	7(50.0)	8(36.4)	18(36.7)	3(42.9)
肺	10(23.8)	10(27.8)	8(34.8)	12(21.8)	8(26.7)	7(20.6)	5(35.7)	18(36.7)	11(22.4)	1(14.3)
热*	16(38.1)	4(11.1)	8(34.8)	12(21.8)	10(33.3)	7(20.6)	3(21.4)	7(31.8)	9(18.4)	4(57.1)
胃	7(16.7)	3(8.3)	3(13.0)	7(12.7)	4(13.3)	5(14.7)	1(7.1)	3(13.6)	6(12.2)	1(14.3)

注:不同性别组间证素分布频率,* $P < 0.05$;不同化疗情况组间证素分布频率,[△] $P < 0.05$;不同 TNF 分期组间证素分布频率,[▲] $P < 0.05$

表4 不同 GSTP1 基因型患者兼夹证素频率差异表[例(%)]

兼夹证素	GSTP1 Ile105Val 多态性		
	A/A	A/G	G/G
阳虚	35(68.6)	14(73.7)	4(57.1)
气滞	35(68.6)	13(68.4)	5(71.4)
血虚	27(52.9)	15(78.9)	1(14.3)
阴虚	27(52.9)	10(52.6)	2(28.6)
湿	26(51.0)	7(36.8)	4(57.1)
脾*	28(54.9)	7(36.8)	1(14.3)
肝	19(37.3)	9(47.4)	3(42.9)
肾	22(43.1)	6(31.6)	2(28.6)
大肠	21(41.2)	6(31.6)	4(57.1)
血瘀	21(41.2)	6(31.6)	4(57.1)
痰	17(33.3)	8(42.1)	4(57.1)
肺	12(23.5)	5(26.3)	2(28.6)
热	15(29.4)	3(15.8)	2(28.6)
胃	9(17.6)	1(5.3)	0(0.0)

注:不同基因型组间证素的分布频率,* $P < 0.05$

从证素兼夹的影响因素看,性别是本研究所观察的因素中,影响证素最多的因素。男性和女性在血虚、脾、肾和热证素的兼夹频率差异有统计学意义。男女在先天禀赋、衰老规律和生理特点等方面差异有统计学意义,中医学对性别与疾病的相关性亦多有阐释。女子特有的生理现象,如经、带、胎、产,均可导致气血耗损,较男子更易出现血虚,血虚则濡养功能不足,易导致脾肾损伤。男子为阳刚之体,在术后体弱、正气不足的情况下则易表现为阴虚内热。性别对中医证素、证候差异的影响在过往研究中也多有报道^[9-10]。

除了性别,患者是否正接受化疗,对肝证素兼夹也存在影响。这是因为化疗药物具有肝脏代谢毒

性,对肝功能有损伤,故正在化疗的患者肝证素的兼夹明显高于未开始化疗的患者。另外而 TNM 分期为 IV 期的患者,大肠的证素兼夹频率要高于 II 和 III 期的患者,IV 期为已发生转移的患者,其肿瘤恶性程度较 II 和 III 期更高,患者肠功能受损情况亦更加严重。

生物医学的研究已经表明个体的相关基因的遗传多态性是疾病易感性和药物治疗的疗效和耐受性的个体差异的重要影响因素。除了患者的性别、用药情况和病理类型的差异,本研究还从分子水平,探讨了遗传多态性对证素兼夹的影响。GSTP1 是人类谷胱甘肽 S 转移酶(Glutathione S-transferases, GSTs)家族的主要成员,可催化药物、致癌物等多种亲电子疏水性化合物与还原型谷胱甘肽(GSH)结合形成易于排泄的物质。铂类化疗药物可通过这一途径代谢解毒^[11]。研究还发现,GSTP1 不仅与化疗药物代谢关系密切,与结直肠癌的发病和易感性也有关联^[12-14]。GSTP1 基因上第 5 外显子上的 SNP:rs1695,可以导致第 105 位密码子由异亮氨酸(Ile)转变为缬氨酸(Val),因此也成为 Ile105Val。对该多态性位点的功能研究表明,虽然 G 等位基因产物 Val105 酶比 A 等位基因产物 Ile105 酶热稳定性低,但是,不同基因型产物对不同底物的亲和力有差异^[15]。有多个临床研究和荟萃研究显示 Ile105Val 突变型(G/G)或带有 G 等位基因的结直肠癌患者对化疗的治疗效果要好于野生型(A/A)或 A 等位基因者^[16-18]。Ile105Val 多态性对结直肠癌患者奥沙利铂化疗效果的影响也多有报道,但是结果并不完

全一致^[19-20]。本研究的结果显示,野生型 A/A (Ile/Ile) 患者,脾证素兼夹频率最高,与其他基因相比差异有显示性。这提示我们遗传基因多态性也是中医病理形成的影像因素之一,不同的 GSTP1 基因型可能通过影响基因产物的酶活性或代谢底物的亲和性,导致患者出现不同的中医病理易患趋势。GSTP1 基因影响证的兼夹演变的具体分子机制还需进一步实验探讨。

本研究针对结直肠癌患者术后最常见的气虚证,对其兼夹其他证素的情况及其影响因素进行探讨。发现性别、用药、肿瘤分期和基因多态性对证素的兼夹都有一定影响,证素兼夹情况复杂。对于结直肠癌患者中医证候特征的深入研究有助于制定有效规范的治疗方案,促进中西医联合应用,提高治疗效果。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115.
- [2] 王亚丛, 李琦. 中医药联合化疗对大肠癌根治术后减毒作用的研究[J]. 中国医药科学, 2015, 5(8):20-24.
- [3] 杨晓, 蒋益兰. 中医药预防大肠癌复发转移的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(5):193-195.
- [4] 王俊杰, 廖凌虹, 魏丞. 大肠癌患者化疗前后证素变化的初步探讨[J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(6):45-47.
- [5] 朱文锋. 证素辨证学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008.
- [6] 廖凌虹, 李灿东, 魏丞, 等. 结直肠癌患者化疗过程中证素分布及变化特点及其与 GSTP1 基因多态性的关系的研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2):704-708.
- [7] 许云, 杨宇飞. 结直肠癌中医药研究进展与思考[J]. 世界中医药, 2014, 9(7):828-832.
- [8] 李晓萍, 梁慧, 谢伟彬. 大肠癌中医证型的研究进展[J]. 中医药导报, 2016, 22(11):104-107.
- [9] 甘慧娟, 梁丽丽, 韩木龙, 等. 慢性胃炎的证素分布特征及与性别关系的研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(7):2456-2459.
- [10] 李彬, 毛静远, 毕颖斐, 等. 急性心肌梗死患者中医证候要素不同性别分布特征分析[J]. 天津中医药, 2014, 31(1):14-16.
- [11] Li QF, Yao RY, Liu KW, et al. Genetic polymorphism of GSTP1;

prediction of clinical outcome to oxaliplatin/5-FU-based chemotherapy in advanced gastric cancer[J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(6):846-852.

- [12] McLeod HL, Sargent DJ, Marsh S, et al. Pharmacogenetic predictors of adverse events and response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer: results from North American Gastrointestinal Intergroup Trial N9741 [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(20):3227-3233.
- [13] Ritchie KJ, Walsh S, Sansom OJ, et al. Markedly enhanced colon tumorigenesis in Apc (Min) mice lacking glutathione S-transferase Pi [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(49):20859-20864.
- [14] Cong N, Liu L, Xie Y, et al. Association between glutathione S-Transferase T1, M1, and P1 genotypes and the risk of colorectal cancer[J]. Journal of Korean Medical Science, 2014, 29(11):1488-1492.
- [15] Ali-Osman F, Akande O, Antoun G, et al. Molecular cloning, characterization, and expression in escherichia coli of full-length cDNAs of three human glutathione S-transferase P1 gene variants. Evidence for differential catalytic activity of the encoded proteins [J]. J Biol Chem, 1997, 272(15):10004-10012.
- [16] 沈冬亚, 谢海棠, 陈尧, 等. MTHFR, GSTP1, ERCC1 基因多态性与结直肠癌 FOLFOX 化疗方案疗效相关性研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(1):75-80.
- [17] Shen X, Wang J, Yan X, et al. Predictive value of GSTP1 Ile105Val polymorphism in clinical outcomes of chemotherapy in gastric and colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. 2016, 77(6):1285-1302.
- [18] Kensuke K, Keiichiro I, Norimichi O, et al. Polymorphisms of GSTP1, ERCC2 and TS-3'UTR are associated with the clinical outcome of mFOLFOX6 in colorectal cancer patients [J]. Oncol Lett, 2013, 6(3):648-654.
- [19] Avan A, Postma TJ, Ceresca C, et al. Platinum-Induced Neurotoxicity and Preventive Strategies: Past, Present, and Future [J]. Oncologist, 2015, 20(4):411-432.
- [20] Lamas M J, Duran G, Balboa E, et al. Use of a comprehensive panel of biomarkers to predict response to a fluorouracil-oxaliplatin regimen in patients with metastatic colorectal cancer [J]. Pharmacogenomics, 2017, 12(12):433-442.

(2016-08-27 收稿 责任编辑:张文婷)