

· 论 著 ·

MTHFR、GSTP1 和 GSTM1 基因多态性与Ⅲ期结肠癌术后辅助化疗敏感性及疗效的关系研究^{*}

赵 帅¹, 魏从真¹, 金素丽¹, 孙静娜¹, 郭 英², 刘佳佳^{1△}

河北医科大学第一医院:1. 检验中心;2. 肿瘤科,河北石家庄 050031

摘要:目的 探讨Ⅲ期结肠癌术后辅助化疗敏感性、疗效与亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)、谷胱甘肽 S 转移酶 P1(GSTP1)、谷胱甘肽 S 转移酶 M1(GSTM1)基因多态性的关系。方法 选择 65 例行结肠癌切除并接受术后 XELOX 方案化疗的Ⅲ期结肠癌患者,采血检测 MTHFR-rs1801131、GSTP1-rs1695、GSTM1 基因多态性,同时回顾性分析患者临床资料及 5 年生存回访资料,分析不同位点基因多态性与术后辅助化疗敏感性及疗效关系。结果 65 例患者基因型分布频率均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。GSTP1-rs1695 携带 G 等位基因,以及 GSTM1 基因未缺失型患者的化疗敏感率明显较高($P < 0.05$)。MTHFR-rs1801131 携带 C 等位基因患者的中位无病生存时间和中位总生存期明显较短($P < 0.05$)。结论 MTHFR-rs1801131 基因突变可影响Ⅲ期结肠癌患者术后辅助化疗的疗效, GSTP1-rs1695 和 GSTM1 基因突变则与术后辅助化疗敏感性有关。

关键词:结肠癌; 辅助化疗; 化疗敏感性; 单核苷酸多态性; 亚甲基四氢叶酸还原酶; 谷胱甘肽 S 转移酶 P1; 谷胱甘肽 S 转移酶 M1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.15.012

中图法分类号:R735.3+5

文章编号:1673-4130(2021)15-1847-06

文献标志码:A

Study on relationship between MTHFR, GSTP1 and GSTM1 gene polymorphisms with sensitivity and effect of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with stage Ⅲ colon cancer^{*}

ZHAO Shuai¹, WEI Congzhen¹, JIN Suli¹, SUN Jingna¹, GUO Ying², LIU Jiajia^{1△}

1. Laboratory Center; 2. Department of Oncology, First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050031, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the sensitivity of postoperative adjuvant chemotherapy and curative effect with MTHFR, GSTP1, GSTM1 gene polymorphism in stage Ⅲ colon cancer. **Methods** Sixty-five patients with stage Ⅲ colon cancer undergoing colon cancer excision and receiving postoperative XELOX scheme chemotherapy were selected. The blood was collected for detecting MTHFR-rs1801131, GSTP1-rs1695, GSTM1 gene polymorphism, meanwhile the clinical data and 5-year survival follow up data were retrospectively analyzed, and the relationship between different loci gene polymorphisms with postoperative adjuvant chemotherapy sensitivity and curative effect was analyzed. **Results** The genotype distribution frequencies of 65 patients were in line with the Hardy-Weinberg equilibrium. GSTP1-rs1695 carried G allele, and the patients with GSTM1 gene non-deletion had higher the chemosensitivity ($P < 0.05$). The median disease-free survival time and median overall survival time in the patients with MTHFR-rs1801131 carrying C allele were significantly shortened ($P < 0.05$). **Conclusion** MTHFR-rs1801131 gene mutation can affect the curative effect of postoperative adjuvant chemotherapy in the patients with stage Ⅲ colon cancer. GSTP1-rs1695 and GSTM1 gene mutations are associated with the sensitivity of postoperative adjuvant chemotherapy.

Key words: colon cancer; adjuvant chemotherapy; chemosensitivity; single nucleotide polymorphism; MTHFR; GSTP1; GSTM1

^{*} 基金项目:河北省卫生健康委员会科研基金项目(20190481)。

作者简介:赵帅,女,副主任技师,主要从事基因检测在结直肠癌治疗中的应用研究。△ 通信作者,E-mail:329765727@qq.com。

本文引用格式:赵帅,魏从真,金素丽,等. MTHFR、GSTP1 和 GSTM1 基因多态性与Ⅲ期结肠癌术后辅助化疗敏感性及疗效的关系研究[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(15):1847-1852.

化疗是结肠癌的重要治疗手段,以奥沙利铂为基础的XELOX化疗方案在结肠癌的化疗,尤其是术后化疗中占据着重要地位^[1]。既往研究表明,单核苷酸多态性是影响机体药物代谢酶活性和DNA修复酶活性的重要因素,不仅影响化疗药物的体内代谢,同时还影响个体化疗效果^[2-3]。亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是氟尿嘧啶类药物在体内代谢的关键酶,谷胱甘肽S转移酶P1(GSTP1)和谷胱甘肽S转移酶M1(GSTM1)都是Ⅱ相毒物代谢酶GST家族的重要成员,参与机体DNA修复及毒物代谢,在多种肿瘤的遗传易感性及化疗敏感性中多有报道^[4-5]。本文主要探讨Ⅲ期结肠癌患者外周血MTHFR、GSTP1和GSTM1基因单核苷酸多态性与患者术后辅助化疗敏感性及临床疗效的相关性,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年8月至2016年7月于本院就诊行结肠癌切除的Ⅲ期结肠癌患者65例作为研究对象,患者年龄24~73岁,平均(56.32±4.21)岁。纳入标准:(1)经病理检查确诊为Ⅲ期结肠癌;(2)入组前未行放化疗干预或局部治疗;(3)患者初始体力状况评价ECOG评分≤2分;(4)无心、肝、肺、肾等重要脏器功能损害;(5)未合并其他恶性肿瘤。排除标准:(1)妊娠、哺乳期女性或近期有生育计划者;(2)对氟尿嘧啶过敏或代谢障碍者;(3)对铂类衍生物过敏或代谢障碍者;(4)长期接受全身类固醇激素治疗者;(5)合并肠梗阻或肠不完全梗阻者;(6)合并严重心血管疾病、呼吸道疾病或其他消化道疾病者;(7)合并未控制的严重感染者。本研究经本院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书,并在入组后接受结肠癌术后XELOX方案辅助化疗。患者一般资料见表1。

表1 65例Ⅲ期结肠癌患者一般资料[n(%)]

项目	占比	项目	占比
性别		2	13(20.00)
男	35(53.85)	病理类型	
女	30(46.15)	腺癌	58(89.23)
年龄(岁)		腺鳞癌	5(7.69)
<65	48(73.85)	未分化癌	2(3.08)
≥65	17(26.15)	分化程度	
癌胚抗原(ng/mL)		低	4(6.15)
<5	41(63.08)	中	40(61.54)
≥5	24(36.92)	高	21(32.31)
ECOG评分(分)			
1	52(80.00)		

1.2 方法

1.2.1 化疗方案

所有患者均采用XELOX方案进

行术后辅助化疗^[6]。奥沙利铂130 mg/m²第1天静脉滴注;卡培他滨850 mg/m²第1~14天口服,2次/天,3周为1个周期。根据患者实际情况,给予术后辅助化疗6~8个周期的干预,最少接受6个周期术后辅助化疗。出现不能耐受的不良反应应立即终止治疗,同时根据患者血液检测结果及时进行药物剂量的调整。

1.2.2 基因分型检测 所有患者均在化疗前取空腹静脉血2 mL,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,室温静置30 min,−80℃保存。采用TIANamp Genomic DNA Kit全血基因组DNA提取试剂盒,参照使用说明进行全血基因组DNA提取。采用紫外分光光度(A₂₆₀/A₂₈₀)确定DNA纯度。采用PCR对MTHFR-rs1801131、GSTP1-rs1695、GSTM1基因位点进行扩增,按照生产厂家提供的操作手册,依次进行:(1)95℃,10 min使酶活化;(2)95℃,15 s使DNA变性;(3)60℃,60 s使引物和探针退火及延伸,共55个循环。扩增后产物使用ABI3370XL DNA测序仪通过Sanger法对MTHFR-rs1801131、GSTP1-rs1695、GSTM1基因位点进行等位基因分析,蓝色和红色为两种不同的纯合子,绿色为杂合子,黑色为阴性对照。结果的判读采用双盲法,分别由两位实验人员同时进行,对基因型不一致的标本重新进行检测,对因质量或者其他问题不能分型者,予以剔除。

1.3 化疗敏感性评价 化疗敏感性评价采用实体肿瘤的疗效评价标准1.1(RECIST1.1)版^[7],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病进展(PD)和疾病稳定(SD),以CR+PR记为化疗敏感,以PD+SD记为化疗不敏感。

1.4 临床疗效评价 回顾性分析患者的随访资料,以无病生存时间作为临床疗效评估的主要指标,无病生存时间指手术当日至肿瘤复发、转移或因肿瘤死亡的时间,5年随访期尚未复发或非肿瘤引起的死亡病例作为截尾数据处理。以总生存期为临床疗效评估的次要指标,总生存期以病理检查确诊为Ⅲ期结肠癌至肿瘤引起的死亡或随访期满的时间。

1.5 统计学处理 所有数据资料采用SPSS19.0统计软件进行处理、分析,计数资料以例数或百分率表示,采用χ²检验和Fisher确切概率法分析不同单核苷酸多态性与患者一般资料的关系,采用Kaplan-Meier法计算生存率。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基因多态性分布情况 65例Ⅲ期结肠癌术后辅助化疗患者的MTHFR-rs1801131、GSTP1-rs1695、GSTM1基因型位点分布频率均符合Hardy-Weinberg平衡定律(P>0.05)。其中MTHFR-rs1801131

基因型分布频率为 AA 型占 81.54% (53/65), AC 型占 12.31% (8/65), CC 型占 6.15% (4/65); GSTP1-rs1695 基因型分布频率为 AA 型占 64.62% (42/65), AG 型占 27.69% (18/65), GC 型占 7.69% (5/65); GSTM1 基因型分布频率为 GSTM1 基因缺失型占 52.31% (34/65), GSTM1 基因未缺失型占 47.69% (31/65)。

2.2 基因型与化疗敏感性的关系 化疗敏感性数据分析结果显示,携带 MTHFR-rs1801131 AA、AC/CC 基因型Ⅲ期结肠癌患者的化疗敏感率分别为 22.64%、33.33%,与 AA 基因型患者化疗敏感率比较,携带 C 等位基因患者的化疗敏感率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。携带 GSTP1-rs1695 AA、AG/GG 基因型Ⅲ期结肠癌患者的化疗敏感率分别为 16.77%、43.48%,与 AA 基因型患者化疗敏感率比较,携带 G 等位基因患者的化疗敏感率明显较高 ($P < 0.05$),其中携带 G 等位基因腺癌患者的化疗敏感率明显高于腺鳞癌和未分化癌患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。GSTM1 基因缺失型、GSTM1 基因未缺失型Ⅲ期结肠癌患者的化疗敏感率分别为 14.71%、45.16%,与 GSTM1 基因缺失型患者化疗敏感率比较,GSTM1 基因未缺失型患者的化疗敏感

率明显较高 ($P < 0.05$)。其中 GSTM1 基因未缺失型的腺癌患者化疗敏感率也明显高于腺鳞癌和未分化癌患者,组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。
2.3 基因型与化疗疗效的关系 化疗临床疗效结果显示,携带 MTHFR-rs1801131 AA、AC/CC 基因型Ⅲ期结肠癌患者的中位无病生存时间分别为 25.4、6.4 个月,中位总生存期分别为 45.2、14.4 个月,与 AA 基因型患者中位无病生存时间和中位总生存期比较,携带 C 等位基因患者的中位无病生存时间和中位总生存期明显较短 ($P < 0.05$)。携带 GSTP1-rs1695 AA、AG/GG 基因型Ⅲ期结肠癌患者的中位无病生存时间分别为 25.2、15.2 个月,中位总生存期分别为 38.6、30.2 个月,与 AA 基因型患者中位无病生存时间和中位总生存期比较,携带 G 等位基因患者的中位无病生存时间和中位总生存期差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。GSTM1 基因缺失型、GSTM1 基因未缺失型Ⅲ期结肠癌患者的中位无病生存时间分别为 25.8、14.6 个月,中位总生存期分别为 37.5、33.6 个月,组间中位无病生存时间和中位总生存期比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同病理类型结肠癌患者中位无病生存时间和中位总生存期比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 基因型与化疗敏感性的关系

基因型	n	化疗敏感性 [n(%)]		OR(95%CI)	P
		敏感	不敏感		
MTHFR-rs1801131					
AA	53	12(22.64)	41(77.36)	1.028(0.766~2.044)	0.507
腺癌	48	11(22.92)	37(77.08)		
腺鳞癌	4	1(25.00)	3(75.00)		
未分化癌	1	0(0.00)	1(100.00)		
AC/CC	12	4(33.33)	8(66.67)	1.045(0.810~2.217)	0.533
腺癌	10	4(40.00)	6(60.00)		
腺鳞癌	1	0(0.00)	1(100.00)		
未分化癌	1	0(0.00)	1(100.00)		
GSTM1					
AA	42	7(16.77)	35(83.33)	1.043(0.743~1.388)	0.495
腺癌	38	7(18.42)	31(81.58)		
腺鳞癌	3	1(33.33)	2(66.67)		
未分化癌	1	0(0.00)	1(100.00)		
AG/GG	23	10(43.48)	13(56.52)	4.046(0.811~8.932)	<0.005
腺癌	20	9(45.00)	11(55.00)		
腺鳞癌	2	0(0.00)	2(100.00)		
未分化癌	1	0(0.00)	1(100.00)		

续表2 基因型与化疗敏感性的关系

基因型	n	化疗敏感性[n(%)]		OR(95%CI)	P
		敏感	不敏感		
GSTM1 基因缺失型	34	5(14.71)	29(85.29)	1.247(0.654~2.133)	0.442
腺癌	30	4(13.33)	26(86.67)		
腺鳞癌	3	1(33.33)	2(66.67)		
未分化癌	1	0(0.00)	1(100.00)		
GSTM1 基因未缺失型	31	14(45.16)	17(54.84)	4.355(1.433~11.065)	<0.001
腺癌	29	13(44.83)	16(55.17)		
腺鳞癌	2	0(0.00)	2(100.00)		
未分化癌	1	0(0.00)	1(100.00)		

注:OR、P 分别为各基因型下腺癌、腺鳞癌、未分化癌之间比较。

表3 基因型与化疗疗效的关系

基因型	中位无病生存时间 (月)	OR(95%CI)	P	中位总生存期 (月)	OR(95%CI)	P
MTHFR-rs1801131						
AA	25.4	0.651(0.455~0.901)	0.521	45.2	0.715(0.468~0.897)	0.433
腺癌	25.2			45.3		
腺鳞癌	25.6			45.1		
未分化癌	24.8			45.0		
AC/CC	6.4	0.604(0.401~0.833)	0.544	14.4	0.656(0.412~0.855)	0.677
腺癌	6.5			14.1		
腺鳞癌	6.2			14.6		
未分化癌	6.0			14.4		
GSTP1-rs1695						
AA	25.2	0.604(0.477~0.929)	0.511	38.6	0.701(0.422~0.878)	0.801
腺癌	25.3			38.7		
腺鳞癌	25.0			38.0		
未分化癌	24.8			27.8		
AG/GG	15.2	0.701(0.403~0.977)	0.565	30.2	0.627(0.404~0.904)	0.611
腺癌	15.4			30.2		
腺鳞癌	14.7			30.0		
未分化癌	15.0			30.1		
GSTM1						
GSTM1 基因缺失型	25.8	0.642(0.433~0.884)	0.522	37.5	0.626(0.410~0.963)	0.533
腺癌	25.6			37.8		
腺鳞癌	25.0			37.3		
未分化癌	25.3			37.5		
GSTM1 基因未缺失型	14.6	0.811(0.628~0.910)	0.526	33.6	0.723(0.567~0.878)	0.557
腺癌	14.7			33.7		
腺鳞癌	14.2			33.1		
未分化癌	14.4			33.3		

注:OR、P 分别为各基因型下腺癌、腺鳞癌、未分化癌之间比较。

3 讨 论

结肠癌发病率位于我国消化道肿瘤发病率的第 2 位,仅次于胃癌,其在所有肿瘤中的发病率和病死率也居高不下,是全球发病率较高的恶性肿瘤^[8]。单纯手术切除治疗结肠癌的疗效及预后不甚理想,有超过半数患者术后会不同程度复发。因此,目前结肠癌的临床治疗仍提倡以手术为主的综合治疗,术后化疗是结肠癌,尤其是Ⅲ期及以上结肠癌治疗的重要方法。全身辅助化疗的主要目的是在结肠癌术后进一步清除体内的微转移病灶,降低肿瘤复发率,延长患者的生存时间,提高治愈率^[9]。尽管术后辅助化疗能在一定程度上为结肠癌患者的治疗提供帮助,但由于个体差异,部分患者对化疗药物存在耐药表现,仍会导致辅助化疗的失败。因此,对化疗药物耐药的分子生物机制进行研究,寻找新的靶点,增强人体对化疗药物的敏感性显得尤为重要。随着药物基因组学的不断发展,人们对药物代谢相关酶基因多态性在用药指导下作用的认识也不断深入,并提出在大多数情况下对药物起清除作用的代谢酶及转运体遗传性的差异,可能是导致肿瘤患者对抗癌药物的疗效出现个体差异的原因。基于此,笔者推测药物代谢酶及药物转运蛋白基因的多态性可能会影响肿瘤患者化疗的敏感性和临床疗效。

5-氟尿嘧啶(5-FU)是治疗恶性肿瘤最常用的化疗药物之一,在体内可经酶促反应转化为活性代谢产物 5-氟尿嘧啶脱氧核苷,并在 5,10-亚甲基四氢叶酸的作用下,与胸苷酸合酶结合,形成影响胸苷酸合酶和 5-氟尿嘧啶脱氧核苷作用的复合物,发挥抑制 DNA 合成和细胞生长的作用,并可最终影响癌细胞的活性,是众多化疗方案中的最基础药物^[10]。MTHFR 是 5-FU 在机体内代谢的关键作用酶之一,MTHFR-rs1801133 是其最常见的基因突变位点,被认为与 MTHFR 的活性密切相关,可直接影响机体叶酸的积聚,从而影响 5-FU 的利用率^[11]。有研究发现,MTHFR-rs1801133 基因突变是结直肠癌切除术后辅助化疗预后差的独立预测因素,与化疗疗效息息相关^[12]。谷胱甘肽 S 转移酶属二相代谢酶,参与机体非常重要的细胞防御反应,作为谷胱甘肽 S 转移酶家族的重要成员,GSTP1 和 GSTM1 均参与包括铂类药物在内的多种化疗药物的毒物代谢反应^[13]。GSTP1 在体内主要发挥 DNA 修复和化疗药物毒物代谢调节的作用,当 GSTP1 中 A 突变为 G 时,可引起密码子编码异亮氨酸的改变,从而影响对 DNA 损伤的修复效率,并引起铂类化疗药物代谢率降低等一系列改变^[14-15]。因此,有学者认为,GSTP1 的野生型突变与消化道、血液系统、神经系统不良反应等化疗不良反应相关。GSTM1 是体内谷胱甘肽转移酶的亚型之

一,主要在化疗药物的解毒及调节能力上发挥作用,主要有 GST1a、GST1b、GSTM1 3 个等位基因,与机体的肿瘤易感性增加具有明显关系。近年来,不断有学者报道,携带 GSTM1 缺失基因型个体的结肠癌患病率增加,但也有部分研究持对立观点^[16-17]。本研究主要选择 MTHFR、GSTP1 和 GSTM1 基因这 3 个在文献报道中存在争议的指标进行基因多态性分析,以Ⅲ期结肠癌患者为观察对象,主要关注Ⅲ期结肠癌患者术后辅助化疗敏感性及疗效与 MTHFR、GSTP1 和 GSTM1 基因单核苷酸多态性的关系。

笔者选取了 2015 年 8 月至 2016 年 7 月于本院行结肠癌切除术并在术后接受 XELOX 方案化疗的Ⅲ期结肠癌患者 65 例作为临床研究对象,对所有患者进行放疗前血样采集,发现 65 例患者的 MTHFR-rs1801131、GSTP1-rs1695、GSTM1 基因型位点分布频率均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律,提示数据具有良好的群体代表性。研究结果显示,MTHFR-rs1801131 基因型分布频率为 AA 81.54%, AC 12.31%, CC 6.15%; GSTP1-rs1695 基因型分布频率为 AA 64.62%, AG 27.69%, GC 7.69%; GSTM1 基因型分布频率为 GSTM1 基因缺失型 52.31%, GSTM1 基因未缺失型 47.69%。在完成基因型分布频率检测的基础上,本研究进行了随访资料的回顾性分析,以及不同基因型分布频率与患者化疗敏感性和化疗疗效的关系分析。结果显示,携带 MTHFR-rs1801131 AA 基因型Ⅲ期结肠癌患者的化疗敏感率与携带 AC/CC 基因型患者比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);但携带 GSTP1-rs1695 AA 基因型患者的化疗敏感率则明显低于携带 AG/GG 基因型患者($P < 0.05$),GSTM1 基因缺失型患者化疗敏感率也明显低于 GSTM1 基因未缺失型患者($P < 0.05$)。这提示 MTHFR-rs1801131 基因多态性与Ⅲ期结肠癌患者的化疗敏感率无关($P > 0.05$),GSTP1-rs1695 携带 G 等位基因及 GSTM1 基因未缺失型患者的化疗敏感率更高($P < 0.05$)。进一步分析患者的病理类型发现,携带 G 等位基因的腺癌患者或 GSTM1 基因未缺失型腺癌患者的化疗敏感率明显高于腺鳞癌和未分化癌患者($P < 0.05$)。

本研究中的临床疗效分析结果发现,携带 MTHFR-rs1801131 AA 基因型患者的中位无病生存时间和中位总生存期明显优于携带 C 等位基因患者($P < 0.05$),而携带 GSTP1-rs1695 AA、AG/GG 基因型Ⅲ期结肠癌患者的中位无病生存时间和中位总生存期比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);GSTM1 基因缺失型与 GSTM1 基因未缺失型Ⅲ期结肠癌患者的中位无病生存时间和中位总生存期比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。这提示 MTHFR-rs1801131 基因型

突变与化疗疗效具有相关关系,但 GSTP1-rs1695 与 GSTM1 基因突变则不影响患者的化疗效果。

综上所述,MTHFR-rs1801131 基因突变可影响Ⅲ期结肠癌患者术后辅助化疗的疗效,携带 C 等位基因患者的中位无病生存时间和中位总生存期明显较短;GSTP1-rs1695 和 GSTM1 基因型突变则与Ⅲ期结肠癌患者术后辅助化疗敏感性有关,GSTP1-rs1695 携带 G 等位基因及 GSTM1 基因未缺失型患者的化疗敏感率明显较高。

参考文献

- [1] 杨祎.晚期结肠癌患者 ERCC1 表达与化疗敏感性及预后的相关性分析[J].锦州医科大学学报,2017,38(5):14-16.
- [2] 孟丽,李海迎,马兆龙,等.GSTP1 基因多态性与局部晚期食管癌同步放化疗疗效及预后相关性研究[J].中华肿瘤防治杂志,2020,27(12):969-973.
- [3] 陈小恩,林白浪.GSTP1 基因多态性与直肠癌化疗短期疗效及毒副反应的关系[J].现代消化及介入诊疗,2019,24(1):30-34.
- [4] 韦金磊,张森.Ⅲ期结肠癌老年患者根治术的预后相关因素及生存分析[J].中国临床研究,2019,32(2):179-183.
- [5] 秦琼,杨林,孙永琨,等.老年结肠癌患者根治术后辅助化疗疗效及影响预后的多因素分析[J].中华老年医学杂志,2016,35(3):296-300.
- [6] 覃军,王耀明,郑广才,等.DNA 错配修复蛋白缺失与Ⅱ、Ⅲ期结肠癌根治术后复发转移及预后的关系[J].新疆医科大学学报,2020,43(5):607-610.
- [7] 林锦源,杨建伟,高炜,等.不同原发部位结肠癌根治术后辅助化疗的预后和安全性比较[J].实用肿瘤杂志,2019,34(6):486-487.
- [8] 杨建新.结肠癌行根治术后辅助化疗的效果及影响预后的因素分析[J].现代诊断与治疗,2019,30(3):455-456.
- [9] 郭书英,吴传亮,孙彗,等.GSTP1、GSTM1 基因多态性与顺铂导致骨髓抑制的相关性研究[J].现代药物与临床,2018,33(9):2165-2166.
- [10] 张钟予,马一杰,邓文英,等.MTHFR、GSTP1、MSH3 和 ABCG1 单核苷酸多态性与结直肠癌辅助化疗疗效和不良反应的相关性研究[J].胃肠病学和肝病学杂志,2019,28(3):301-306.
- [11] 聂双发,费建东,李磊,等.结肠癌根治术后辅助化疗的疗效及影响预后的多因素分析[J].中国老年学杂志,2018,38(2):352-353.
- [12] 荀苗苗,张勇,千年松,等.DPYD、ABCB1、GSTP1、ER-CC1 基因多态性与晚期结肠癌临床特征、不良反应、预后的关系[J/CD].中华结直肠癌疾病电子杂志,2019,8(2):125-130.
- [13] 冯昌怡,林建峰,郭庆森,等.Ⅱ~Ⅳ期结直肠癌患者手术前后血浆白蛋白、血红蛋白及血清 CRP 水平变化及其与预后的相关性研究[J].现代消化及介入诊疗,2019,24(12):1429-1430.
- [14] 李荣振,梅家转,夏云展,等.真实世界中 R0 切除术后结直肠癌患者接受卡培他滨为基础辅助化疗的预后影响因素及安全性探讨[J].中国临床药理学与治疗学,2019,24(6):704-711.
- [15] 权虎,肖华,潘曙光,等.NCTD 在结肠癌 CME 术后患者中的应用及其免疫功能和预后的影响评估[J].实用癌症杂志,2019,34(12):2028-2029.
- [16] 刘腾辉,李瑾,张禾,等.MTH1 蛋白与结肠癌进展和预后的相关性研究[J].医学研究杂志,2019,48(5):72-76.
- [17] 刘轩,乔晓娟.淋巴结转移度及 TNM 分期与结肠癌病人预后相关性分析[J].内蒙古医学院学报,2017,39(6):550-552.

(收稿日期:2021-01-03 修回日期:2021-04-28)

(上接第 1846 页)

- [13] 朱荣华,朱碧妹,黄苏金.第三、第四代抗-HCV 检测试剂对 122 份可疑标本检测结果分析[J].中国社区医师,2017,33(33):116-117.
- [14] 张雪莲.单试剂反应性献血者的追踪、屏蔽与归队分析研究[J].中国卫生产业,2018,15(21):148-149.
- [15] 李雪群,钟展华.抗 HIV 抗体单试剂反应性献血者归队可行性的调查分析[J].实验与检验医学,2015,33(2):246-247.
- [16] 马晓旭.第四代 HIV 检测试剂与第三代 HIV 检测试剂的结果比较[J].中国医药指南,2016,14(4):154-155.
- [17] 孙蕊娟,史小武,王绒和,等.咸阳地区初筛 HIV 呈反应性的无偿献血者归队模式探讨[J].中国输血杂志,2013,26(12):1243-1245.
- [18] 王梓,张立红.第四代与第三代 HIV 诊断试剂检测结果比较[J].中国误诊学杂志,2011,11(3):577.
- [19] 李雪梅,张在臻,张兰兰,等.抗-TP ELISA 两步法检测反

- 应性与确证结果对比研究[J].中国卫生检验杂志,2013,23(15):3083-3084.
- [20] 邹亚轩,王琳,刘笑春,等.乙肝表面抗原双试剂阳性 HBV-DNA 核酸检测阴性结果分析[J].中国输血杂志,2020,33(9):902-905.
- [21] 杨转笑,肖慧芬,肖忠,等.深圳地区 HBV 核酸检测反应性献血者两种归队模式风险评估研究[J].中国卫生质量管理,2020,27(3):111-113.
- [22] 陈锦艳,谢桂芸,梁华钦,等.广州地区实施献血者归队效果评估[J].中国输血杂志,2019,32(5):485-488.
- [23] 臧亮,邓雪莲,周磊,等.献血者归队的信息化管理[J].中国输血杂志,2020,33(5):428-431.
- [24] 周国平,谢云峰,王迅,等.做好假反应性献血者归队是血站的责任[J].中国输血杂志,2014,27(10):1079-1082.

(收稿日期:2020-10-20 修回日期:2021-04-20)