

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.20.018

GSTM1 和 GSTP1 基因多态性对接受铂类药物化疗的肺癌患者疗效的影响

李启英¹, 童永红¹, 黄露迷¹, 冀晓辉¹, 杨燕青², 李代蓉^{1△}

(1. 重庆市肿瘤研究所肿瘤内科 400030; 2. 生物芯片上海国家工程研究中心, 上海 201203)

摘要:目的 研究谷胱甘肽 S-转移酶 M1(GSTM1)基因和谷胱甘肽 S-转移酶 P1(GSTP1)基因单核苷酸多态性(SNP)与非小细胞肺癌(NSCLC)化疗敏感性的关系。方法 分别应用基因测序法和 PCR 法检测 89 例以铂类药物为主要化疗方案的 NSCLC 患者外周血 GSTM1 和 GSTP1 DNA 基因型,所有肺癌患者经过两周期含铂化疗后进行疗效评价,比较不同基因型与化疗疗效的关系。结果 89 例患者化疗总有效率为 29.2%。GSTP1 Ile105Val 基因型和 GSTM1 基因型在化疗有效组和无效组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 GSTP1 Ile105Val 基因型和 GSTM1 基因型 SNP 可能与 NSCLC 化疗耐受无关。

关键词:多态性;单核苷酸;肺肿瘤;GSTP1;GSTM1;化疗

中图分类号:R563

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)20-2592-03

Impact of GSTM1 and GSTP1 polymorphism on lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy

Li Qiying¹, Tong Yonghong¹, Huang Lumi¹, Ji Xiaohui¹, Yang Yanqing², Li Dairong^{1△}

(1. Department of Oncology, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China;

2. National Engineering Center for Biochip at Shanghai, Shanghai 201203, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between glutathione S-transferases P1(GSTP1) Ile105Val and glutathione S-transferases M1(GSTM1) single nucleotide polymorphisms(SNP) and the sensitivity to chemotherapy among patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** We used gene sequencing analysis to determine the SNP of GSTP1 Ile105Val and PCR analysis to GSTM1 in DNA from peripheral lymphocytes of NSCLC patients. Totally 89 patients with NSCLC were treated with platinum-based chemotherapy, and clinical response was evaluated after 2 cycles. The association between GSTP1 Ile105Val and GSTM1 SNP and chemosensitivity were analyzed. **Results** The overall response rate was 29.2%. Chemotherapy response did not show statistically significant differences between the wild genotypes and the variant genotypes for the GSTP1 Ile105Val and GSTM1 gene($P>0.05$). **Conclusion** The polymorphisms of GSTP1 Ile105Val and GSTM1 may be not associated with sensitivity to chemotherapy in NSCLC patients.

Key words: polymorphism, single nucleotide; lung neoplasms; glutathione S-transferases P1; glutathione S-transferases M1; chemotherapy

含铂双药联合化疗是目前大多数失去手术机会的晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的一线标准治疗方案。谷胱甘肽-S 转移酶(glutathione S-transferases, GST)作为体内最重要的Ⅱ相代谢酶,参与多种抗肿瘤药物的代谢过程,其基因多态性与肿瘤的易感性和肿瘤多药耐药密切相关。目前针对 GST 多态性的研究主要集中在它们与肿瘤的易感性关系上,而有关 GST 基因与肺癌化疗耐药及个体化治疗关系的研究报道相对较少。探讨 GST 基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)与晚期 NSCLC 接受铂类药物化疗的敏感性的关系对于指导临床上个体化抗肿瘤治疗有重要意义。本研究对 89 例接受含铂双药化疗的晚期 NSCLC 患者的近期化疗疗效进行观察,同时检测谷胱 GSTM1 基因和 GSTP1 基因的 SNP,以探讨 GSTs 与晚期 NSCLC 患者对铂类药物的化疗敏感性二者之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2006 年 3 月至 2009 年 3 月重庆市肿瘤研究所收治的 NSCLC 住院化疗患者共 89 例,所有患者均经明确的病理学诊断的初治患者,经 CT 扫描证实有至少一个可测量肺部病灶。男 64 例,女 25 例,平均年龄 59.08 岁(21~84 岁)。临床分期:Ⅲa 期 12 例,Ⅲb 期 18 例,Ⅳ期 59 例。其

中鳞癌 30 例,腺癌 43 例,腺鳞癌、肺泡细胞癌及未能分类的肺癌共 16 例;化疗前评估所有患者 ECOG 评分在 0~2 分,血常规、肝肾功能及心电图基本正常。患者在签署化疗同意书后接受化疗。所有入组的患者均给予含铂双药方案的化疗,其中 70 例接受顺铂联合紫杉醇或多西紫杉醇化疗,13 例为顺铂联合长春瑞滨,顺铂联合吉西他滨化疗以及顺铂联合依托泊苷化疗的各 3 例。具体药物剂量如下:顺铂 30 mg/m²,第 1~3 天;紫杉醇 135 mg/m² 第 1 天,多西紫杉醇 70 mg/m² 第 1 天,长春瑞滨 25 mg/m²,第 1 天、第 8 天;吉西他滨 1 000 mg/m²,第 1 天、第 8 天,依托泊苷 100 mg/m²,第 1~5 天;每 21 天为一疗程。

1.2 疗效评价 患者在完成 2 个疗程化疗后均行 CT 检查,按照 RECIST1.1 标准进行疗效评价。完全缓解(complete response, CR)和部分缓解(partial response, PR)者纳入化疗敏感组,稳定(stable disease, SD)和进展(progressed disease, PD)者纳入化疗不敏感组。

1.3 方法 化疗前用乙二胺四乙酸钠抗凝管抽取患者静脉血 2 mL,并置于-80℃低温冰箱保存。采用 EZgeneTM DNA 提取试剂盒提取全血基因组 DNA 后分别进行基因型检测。

1.3.1 GSTM1 基因型检测 对 DNA 模板进行 PCR 扩增,

PCR 扩增引物详见表 1,引物设计参考 Genebank,由上海生工生物工程技术有限公司合成。PCR 反应体系 15 μ L:10 \times PCR Buffer 1.5 μ L,Mg²⁺ (25 mmol/L) 0.3 μ L,dNTPs 0.3 μ L,DNA 模板 1 μ L,引物各 1 μ L,Taq(5 U/ μ L) 0.1 μ L,1 \times Q-solution 2 μ L。采用降落 PCR 方法,扩增参数:95 $^{\circ}$ C 5 min;然后 95 $^{\circ}$ C 30 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 45 s,35 个循环;72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min,扩增结束 4 $^{\circ}$ C 保温。反应结束后取 PCR 产物 3 μ L 进行 1.5%的琼脂糖电泳。PCR 结果判断:以 β -globin 作为内对照, β -globin 的扩增产物为 268 bp 片段,GSTM1 的扩增产物为 157 bp 片段,GSTM1(-)基因型没有 157 bp 扩增片段。

1.3.2 GSTP1 Ile105Val 基因型分析 对 DNA 模板进行 PCR 反应。PCR 扩增引物见表 1,引物设计、合成及 PCR 反应条件及反应体系同上。采用 ABI3730 测序仪对 PCR 反应产物测序。测序反应体系总体积为 5 μ L:BigDye Terminator v3.1 1 μ L,纯化的 PCR 产物 1 μ L,引物(5 μ M) 1 μ L,H₂O 2 μ L。PCR 扩增条件:96 $^{\circ}$ C 1 min;然后 96 $^{\circ}$ C 10 s、50 $^{\circ}$ C 5 s、60 $^{\circ}$ C 4 min,25 个循环后扩增结束 4 $^{\circ}$ C 保温。扩增产物经乙醇沉淀溶解后 95 $^{\circ}$ C 变性 4 min,迅速取出于冰上冷却后上机测序。

表 1 PCR 引物及扩增片段

基因	引物	扩增片段 (bp)
GSTM1	上游:3'-GCTTCACGTGTTATGGAGGTTC-5'	157
	下游:3'-GAGATGAGTCCTCCAGATTT-5'	
β -globin	上游:3'-CAACTTCATCCACGTTCAACC-5'	268
	下游:3'-GAAGAGCCAAGACAGGTAC-5'	
GSTP1	上游:3'-CTCTATGGAAGGACCAGCA-5'	156
	下游:3'-GAAGCCCTTCTTCTTGTTCA-5'	

1.4 统计学处理 采用 SPSS10.0 软件进行数据处理,计算 GSTM1 和 GSTP1 的基因型频率并验证是否符合 Hardy-Weinberg 平衡。采用 χ^2 检验进行率的比较,Logistic 回归模型计算 OR 及 95%CI 比较不同基因型对化疗敏感性的影响,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 化疗疗效 89 例患者中,3 例(3.4%)CR,23 例(25.8%)PR,51 例(57.3%)SD,12 例(13.5%)PD,化疗总有效率 29.2%,见表 2。

2.2 基因分型 89 例 NSCLC 患者中,GSTM1(+)和 GSTM1(-)基因型的频率分别为 50.6%(45/89)和 49.4%(44/89)。携带 GSTP1 的 AA 基因型和 AG 基因型的频率分别为 69.7%(62/89)和 30.3%(27/89),各基因型图谱见图 1、2。

2.3 基因型与化疗疗效的关系 89 例 NSCLC 患者中,携带 GSTM1(+)和 GSTM1(-)基因型的化疗有效率分别为 28.9%(13/45)和 29.5%(13/44)($\chi^2=0.005,P=0.946$)。两

种基因型化疗敏感性差异无统计学意义($OR=1.033,95\%CI:0.413\sim2.580,P=0.954$;校正年龄性别后 $OR=0.99,95\%CI:0.388\sim2.531,P=0.984$)。其中,(CR+PC)/总患者数化疗有效率。见表 3。

携带 GSTP1 的 AA 基因型和 AG 基因型的化疗有效率分别为 29.0%(18/62)和 29.6%(8/27)($\chi^2=0.003,P=0.955$)。两种基因型化疗敏感性的差异无统计学意义($OR=1.030,95\%CI:0.381\sim2.781,P=0.954$;校正年龄性别后 $OR=1.039,95\%CI:0.374\sim2.881,P=0.942$)。见表 3。

表 2 89 例肺癌患者的一般资料(n)

项目	n	CR+PR	SD+PD	P
性别(n)				0.019
男性	64	15	49	
女性	25	11	14	
年龄(岁)	89	60.73 \pm 10.857	58.40 \pm 12.491	0.613
分期(n)				0.282
ⅢA 期	12	3	9	
ⅢB 期	18	8	10	
Ⅳ 期	59	15	44	
病理学分类(n)				0.962
鳞癌	30	9	21	
腺癌	43	12	31	
其他 ^a	16	5	11	
化疗方案(n)				0.519
DP 或 TP	70	18	52	
GP	3	1	2	
NP	13	6	7	
EP	3	1	2	

DP:紫杉醇联合顺铂;TP:多西紫杉醇联合顺铂;MP:长春花碱联合顺铂;GP:吉西化滨联合顺铂;EP:依托泊苷联合顺铂。^a:包括细支气管肺泡癌、腺鳞癌和不能分类的肿瘤。

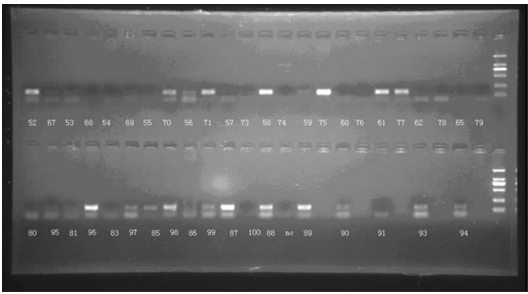
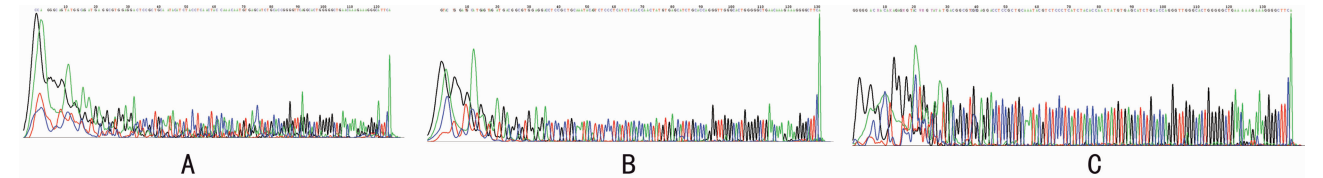


图 1 GSTP1 基因型 PCR 扩增产物电泳图谱



A:GSTP1 A/A 基因型图谱;B:GSTP1 A/G 基因型图谱;C:GSTP1 G/G 基因型图谱。

图 2 GSTP1 A/A 多态性检测

表 3 GSTP1 和 GSTM1 基因型分布与化疗疗效[n(%)]					
基因型	CR+ PR	SD+ PD	OR*	95%CI*	P
GSTM1			0.99	0.388~2.531	0.984
GSTM1(+)	13(28.9)	32(71.1)			
GSTM1(-)	13(29.5)	31(70.5)			
GSTP1			1.039	0.374~2.881	0.942
A/A	18(29)	44(71)			
A/G+G/G	8(29.6)	19(70.4)			

*:按照年龄和性别校正后的 OR 和 95%CI。

3 讨 论

肺癌是世界范围发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一,近年来在我国的发病率也呈逐年上升的趋势。作为临床上最常见的肺癌类型,大多数 NSCLC 患者在确诊时已失去了手术的机会。含铂双药联合化疗是目前晚期 NSCLC 的首选治疗之一,而多药耐药常常是肺癌化疗失败的主要原因。肺癌化疗的多药耐药机制复杂,研究发现其与药物代谢酶、DNA 损伤修复酶等关系密切。GSTs 属于Ⅱ相代谢酶^[1],是一个同源二聚体酶的超基因家族。GST 在细胞的解毒功能上起重要作用,能催化内源或外源性亲电物质与谷胱甘肽(GSH)结合,增加前者的代谢和解毒,其本身又可与亲脂性细胞毒药物结合增加其水溶性、促进其代谢及药物排泄而降低抗癌药的作用,另外还可促进 DNA 的修复。GST 可以被化疗药物诱导,当长期使用抗癌化疗药物时,肿瘤细胞中的 GST 水平会提高,最终导致肿瘤耐药性的产生。有研究表明,GST 在体内表达水平的高低是决定肿瘤细胞对某些有毒化学物质的敏感性以及药物疗效的关键因素^[2-4]。

迄今为止,在人 GST 家族中研究较多的主要有 α(GSTA)、μ(GSTM)、π(GSTP)和 θ(GSTT)4 个亚家族,它们负责编码 GSTM1~5 基因,GSTM1 基因是家族中目前被研究最多的。GSTM1 基因的状态对化疗药物,尤其是紫杉类药物的代谢具重要影响。亲电子的化疗药物在成为了 GST 的底物后,降低了细胞中化疗药物的有效浓度,从而减弱了药物对肿瘤细胞的杀伤作用,并将导致肿瘤细胞对化疗药物的耐受性增强。而 GSTM1 基因的纯合缺失型个体的肝组织中不表达 GSTM 酶,导致机体 GST-U 同工酶的缺乏,缺乏相关酶活性^[5],能有效保持化疗药物的浓度发挥抗肿瘤作用。Yang 等^[6]研究发现,GSTM1 或 GSTT1 缺失基因型因为减少异硫氰酸盐的代谢而增加结肠癌疗效。Medeiros 等^[7]在对以紫杉醇和顺铂为基础化疗的卵巢癌研究中发现,GSTM1 或 GSTT1 缺失基因型尤其是 GSTM1 缺失型的患者,无论是进展间期还是平均生存时间都比 GSTM1 野生型显著延长。李伟英等^[8]研究发现,采用铂类化疗方案的 NSCLC 患者,GSTM1 缺陷型频率在化疗有效组和化疗无效组间的差异有统计学意义(65.43%vs.42%, $P=0.0025$)。但本研究对 89 例晚期肺癌患者的 GSTM1 基因进行检测,没有找到支持 GSTM1 多态性与对晚期肺癌的化疗疗效相关的证据。

GSTP1 是 GST 超基因家族另一重要成员。研究发现,GSTP1 表达水平与肿瘤细胞对化疗药物的敏感性有关,GSTP1 多态性与铂类药物耐受关系密切^[9-12]。GSTP1 第 5

外显子的第 313 位碱基存在 A/G SNP,导致发生 Ile-Val 改变,能够显著降低 GSTP1 的酶活性,从而影响多种药物,尤其是紫杉类药物和铂类药物的代谢。突变型患者较非突变型患者总生存期显著提高,无病生存期也显著延长。曹冬焱等^[13]在用铂类联合紫杉醇一线化疗的卵巢癌患者中发现,具有 MRP 阳性、GST-π 强阳性、TopoⅡα 阴性和 COX-2 强阳性中的 2 个以上危险因素可作为预测卵巢癌患者复发和耐药的重要指标,化疗耐药组中具有 2 个及以上危险因素者显著多于化疗敏感组(100% vs. 55.6%, $P<0.01$)。Ge 等^[14]研究发现,GSTP1 基因 Val/Val 型的乳腺癌患者在无病生存期上较其他基因型显著提高($HR=0.77,95\%CI:0.45\sim0.91;P<0.01$)。对胃癌的研究也得到了类似结果^[15]。这充分说明该位点基因型在预测铂类等化疗疗效方面的重要作用。在本研究未观察到 GSTP1 各基因型之间肺癌的化疗疗效存在显著性差异,其原因可能与不同人种变等位基因频率差异、检测方法以及样本含量等因素有关。GSTP1 多态性对肺癌的铂类治疗疗效是否具有预测参考作用还有待进一步研究。

目前本研究未发现 GSTP1 和 GSTM1 基因多态性可以作为预测肺癌铂类化疗敏感性指标的证据。以后作者通过扩大样本量,并增加对多种相关药物基因多态性的联合检测,可能发现与 NSCLC 患者化疗有效率密切相关的指标。

参考文献:

[1] Salinas AE,Wong MG. Glutathione S-transferases-A review[J]. Curr Med Chem,1999,6(4):279-309.

[2] Baguley BC. Multiple drug resistance mechanisms in cancer [J]. Mol Biotechnol,2010,46(3):308-316.

[3] 周非,吕红英,梁军,等. 晚期非小细胞肺癌 GSTP1、XRCC1 基因多态性与铂类药物疗效的关系[J]. 临床肿瘤学杂志,2011,16(4):304-309.

[4] 颜昕,阮文雯,王效民,等. 多药耐药对肝癌细胞增殖、凋亡、侵袭活性、耐药机制及丝裂原活化蛋白激酶表达的影响[J]. 肿瘤,2012,32(7):507-515.

[5] Abu-Amro KK,Al-Boudari OM,Mohamed GH,et al. T null and M null genotypes of the glutathione S-transferase gene are risk factor for CAD Independent of smoking[J]. BMC Med Genet,2006,7(38):38.

[6] Yang G,Gao YT,Shu XO,et al. Isothiocyanate exposure, glutathione S-transferase polymorphisms, and colorectal cancer risk[J]. Am J Clin Nutr,2010,91(3):704-711.

[7] Medeiros R,Pereira D,Afonso N,et al. Platinum/paclitaxel-based chemotherapy in advanced ovarian carcinoma: glutathione S-transferase genetic polymorphisms as predictive biomarkers of disease outcome[J]. Int J Clin Oncol,2003,8(3):156-161.

[8] 李伟英,顾艳斐,赖百塘,等. 肺癌 GSTM1 基因多态性与化疗效果关系的研究[J]. 中国肺癌杂志,2008,11(1):130-136.

[9] Miyake T,Nakayama T,Naoi Y,et al. GSTP1 expression predicts poor pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in ER-negative breast(下转第 2597 页)

化碳生成的增加,最终导致呼吸商增加,对机体产生不利作用。

清蛋白半衰期较长,可以有效反映机体一段时期的营养状况。前清蛋白与转铁蛋白由于半衰期短,可以较敏感反映机体的营养状况^[6-7]。本研究结果发现围术期 PN 后两组患儿血清蛋白质均有下降,但观察组患儿总蛋白、清蛋白、前清蛋白、转铁蛋白水平高于对照组,可见能量的增加并未降低机体蛋白质的分解,反而增加了蛋白质的消耗,对改善患儿机体的营养状况不利。CRP 是机体炎症反应的典型标记物之一,本研究显示两组患儿 CRP 水平未有明显增加,可见降低了热卡的摄入并未引起机体应激反应的增加。

临床上机体的脂肪与非脂肪组织在人体体质量中所占的比例即为体成分,体成分比例的均衡是人体能够维持机体处于健康的最基本条件之一,与出生体质量、体质量指数等相比,新生儿进行体成分测量可以更好地反映其营养情况^[8]。本研究中,观察组患儿 TBF、F% 均明显高于对照组,而 LBM 低于对照组,可见热卡的增加并未更好的改善患儿的营养状况。

Catalano 等^[9]研究发现,低热卡 PN 改善了患者的氮平衡,与对照组 5 d 累积氮平衡 -30.7 g 相比,低热卡组累积氮平衡 -21.8 g 与标准热卡摄入组累积氮平衡 -12.8 g 明显更低($P<0.05$)。该研究进一步对蛋白群研究发现,低热卡组降低围术期蛋白质的分解作用更好,与本研究结果相似。

临床上低热卡 PN 治疗有更好的临床疗效,同样临床上低热卡亦可适用于其他手术围术期应用。采用低热卡的主要原因为^[10-12]:围术期早期由于应激反应常常导致高血糖,机体本身对葡萄糖利用下降;如果给予患儿适量葡萄糖可减低糖异生,降低蛋白质的分解;同时给予足量的氨基酸增加了蛋白质的合成,进而弥补蛋白质的丢失,提供脂肪主要是由于围术期主要依赖脂肪分解供能。

综上所述,低热卡 PN 有效满足了先天性肥厚性幽门狭窄患儿机体代谢的需要,同时在患儿机体营养状况的改善中起积极的作用,值得临床推广应用。

参考文献:

[1] Chandler-Laney PC, Bush NC, Rouse OJ, et al. Maternal glucose concentration during pregnancy predicts fat and lean mass of prepubertal offspring [J]. *Diabetes Care*,

(上接第 2594 页)

cancer[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(5): 913-920.
[10] Kwon HC, Roh MS, Oh SY, et al. Prognostic value of expression of ERCC1, thymidylate synthase, and glutathione S-transferase P1 for 5-fluorouracil/oxaliplatin chemotherapy in advanced gastric Cancer [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(3): 504-509.
[11] 杜春娟, 李慧, 于津浦, 等. 细胞因子诱导的杀伤细胞逆转耐顺铂肺腺癌细胞系 A549/DDP 耐药性的研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(13): 889-894.
[12] 俞鹏飞, 郭剑民, 徐琦, 等. 耐药基因相关蛋白在胃癌术后辅助化疗及预后评价中的意义 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2010, 13(4): 289-293.
[13] 曹冬焱, 沈铿, 杨佳欣, 等. 多药耐药相关蛋白、谷胱甘肽-

2011, 34(6): 741-745.

- [2] 杨恺, 杨培, 李俊杰, 等. 先天性肥厚性幽门狭窄相关因素的 Logistic 回归分析 [J]. *辽宁医学院学报*, 2013, 34(3): 30-32.
[3] 马红彩. 新生儿先天性肥厚性幽门狭窄的围术期护理 [J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(12): 2039-2040.
[4] 刘春义, 刘延芹, 李玉楼. 先天性肥厚性幽门狭窄合并重度营养不良的治疗 [J]. *河北医药*, 2011, 33(2): 209-210.
[5] 谢春玲, 邢志嵩, 黄贝玉, 等. 不同氮量低热量肠外营养对食管癌术后患者临床结局的影响 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2011, 32(14): 2229-2230.
[6] 全晓明, 刘立, 何小军, 等. 低氮低热卡肠外营养联合激素治疗在胃肠道肿瘤患者术后的应用 [J]. *中华实验外科杂志*, 2011, 28(5): 801-804.
[7] Lingwood BE, van Leeuwen AM, Carberry AE, et al. Prediction of fat-free mass and percentage of body fat in neonates using bioelectrical impedance analysis and anthropometric measures: validation against the PEA POD [J]. *Br J Nutr*, 2012, 107(5): 1545-1552.
[8] Negrato CA, Montenegro Junior RM, Von Kostrisch LM, et al. Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2012, 56(6): 405-414.
[9] Catalano PM, Hauguel-De MS. Is it time to revisit the pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 204(6): 479-487.
[10] Garcia YL, Addison SS. Gestational diabetes and the offspring: implications in the development of the cardiorenal metabolic syndrome in offspring [J]. *Cardiorenal Med*, 2012, 2(5): 134-142.
[11] 刘振勇, 戴家瑗. 先天性肥厚性幽门狭窄围术期治疗策略 [J]. *实用临床医药杂志*, 2012, 16(24): 75-77.
[12] 王欢, 胡晓云. 先天性肥厚性幽门狭窄患儿家属的健康教育 [J]. *中国基层医药*, 2012, 19(22): 3469-3470.

(收稿日期: 2014-02-08 修回日期: 2014-03-01)

S-转移酶 π 、拓扑异构酶 II α 及环氧合酶-2 在卵巢癌组织中的表达及其与卵巢癌患者耐药和预后的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(25): 1738-1741.

- [14] Ge J, Tian AX, Wang QS, et al. The GSTP1 105Val allele increases breast cancer risk and aggressiveness but enhances response to cyclophosphamide chemotherapy in North China [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67589.
[15] Goekkurt E, Hoehn S, Wolschke C, et al. Polymorphisms of glutathione S-transferases (GST) and thymidylate synthase (TS)—novel predictors for response and survival in gastric cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(2): 281-286.

(收稿日期: 2014-01-17 修回日期: 2014-03-13)