

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.02.023

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211230.0946.005.html>(2021-12-30)

PARP1 单核苷酸多态性与转移性食管鳞癌 顺铂化疗敏感性及预后关系*

赵 万,仇俊兰,许丽华,张 怀,张 允,余玲玲,奉 林[△]

(南京医科大学附属苏州科技城医院肿瘤科,江苏苏州 215153)

[摘要] **目的** 探讨聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1(PARP1)单核苷酸多态性对转移性食管鳞癌(ESCC)患者化疗反应及生存预后的影响。**方法** 选择 2016 年 7 月至 2020 年 1 月该院收治的 175 例转移性 ESCC 患者,给予顺铂联合卡培他滨化疗,首次化疗前采集静脉血 5 mL 用于提取 DNA,采用 TaqMan 探针法鉴别 PARP1 基因 rs907187C/G,rs8679T/C 和 rs1136410T/C 单核苷酸多态性位点的基因型,研究各多态性与化疗反应率及总生存期(OS)的关联性。**结果** rs907187C/G 单核苷酸多态性与转移性 ESCC 化疗反应密切相关,变异等位基因 G 携带者的化疗有效率明显升高(CC 22.6%、CG 40.7%、GG 56.1%, $\chi^2=11.116$, $P=0.004$)。杂合基因型 CG 化疗反应率为 CC 基因型的 2.337 倍(95%CI:1.068~5.113, $\chi^2=4.516$, $P=0.034$);纯合变异基因型 GG 化疗反应率为 CC 基因型的 4.326 倍(95%CI:1.771~10.565, $\chi^2=10.334$, $P=0.001$);CG+GG 基因型化疗反应率为 CC 基因型的 2.881 倍(95%CI:1.379~6.019, $\chi^2=7.927$, $P=0.005$)。Kaplan-Meier 生存分析显示 rs1136410T/C 单核苷酸多态性与 ESCC 患者 OS 相关,C 等位基因携带者中位 OS 显著延长(TT 9.3 个月、TC 13.2 个月、CC 15.6 个月, $\chi^2=11.846$, $P=0.003$);变异基因型(TC+CC)患者中位 OS 为 13.9 个月,较 TT 野生型显著延长($\chi^2=7.787$, $P=0.005$)。COX 回归模型分析显示,rs1136410T/C 单核苷酸多态性仍是影响患者 OS 的独立风险因素($OR=1.717$,95%CI:1.208~2.440, $\chi^2=9.088$, $P=0.003$)。rs8679T/C 单核苷酸多态性与上述观察指标之间无关联。**结论** PARP1 基因 rs907187C/G 单核苷酸多态性与转移性 ESCC 化疗反应性相关,而 rs1136410T/C 单核苷酸多态性可能是生存时间的评估指标。

[关键词] 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1;多态性;食管鳞癌;化疗;预后**[中图法分类号]** R735.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)02-0286-06

Relationship between PARP1 single nucleotide polymorphism with cisplatin chemosensitivity and prognosis in metastatic esophageal squamous cell carcinoma*

ZHAO Wan, QIU Junlan, XU Lihua, ZHANG Huai, ZHANG Yun, YU Lingling, FENG Lin[△]

(Department of Oncology, Affiliated Suzhou Science & Technology Town Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu 215153, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of single nucleotide polymorphism (SNP) of poly (ADP ribose) polymerase 1 (PARP1) on the chemotherapeutic response and survival prognosis of the patients with metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods** A total of 175 patients with metastatic ESCC in this hospital from July 2016 to January 2020 were selected and given the cisplatin combined with capecitabine chemotherapy. Before the first chemotherapy, 5mL of venous blood was drawn for DNA extraction. The genotypes of rs907187C/G, rs8679T/C and rs1136410T/C polymorphisms in PARP1 gene were analyzed by TaqMan probe method to explore the association of these polymorphisms with chemotherapy response rate and overall survival (OS). **Results** Rs907187C/G SNP was closely correlated to the chemotherapeutic response in metastatic ESCC. The effective rate of chemotherapy in the G variant carriers was significantly increased (CC 22.6%, CG 40.7%, GG 56.1%, $\chi^2=11.116$, $P=0.004$). The chemotherapeutic response rate of CG in heterozygous genotype was 2.337 times of that in CC genotype (95%CI:1.068-5.113, $\chi^2=4.516$, $P=0.034$), and which of homozygous variant genotype GG was 4.326 times of CC genotype (95%

* 基金项目:苏州科技城医院中青年骨干预研基金项目(2019Y08)。 作者简介:赵万(1981-),副主任医师,硕士,主要从事肿瘤化疗敏感性 & 预后研究。 [△] 通信作者, E-mail: fenglinsuzhou@163.com。

CI:1.771-10.565, $\chi^2=10.334$, $P=0.001$). The chemotherapeutic response rate of CG+GG genotype was 2.881 times of CC genotype (95%CI:1.379-6.019, $\chi^2=7.927$, $P=0.005$). The Kaplan Meier survival analysis showed that rs1136410T/C SNP was associated with OS in ESCC patients, and the median OS in the C allele carriers was significantly extended (TT 9.3 months, TC 13.2 months, CC 15.6 months, $\chi^2=11.846$, $P=0.003$). The median OS of the patients with variant genotype (TC+CC) was 13.9 months, which was significantly extended compared with that of the TT wild type ($\chi^2=7.787$, $P=0.005$). The Cox regression model analysis showed that rs1136410T/C SNP was still an independent risk factor affecting OS (OR=1.717, 95%CI:1.208-2.440, $\chi^2=9.088$, $P=0.003$). There was no statistical correlation between rs8679T/C SNP and the above observation indexes. **Conclusion** rs907187C/G SNP of PARP1 gene is correlated with chemotherapeutic response of metastatic ESCC, while rs1136410T/C SNP may be an evaluation indicator of survival time.

[Key words] poly (ADP-ribose) polymerase 1; polymorphism; esophageal squamous cell carcinoma; chemotherapy; prognosis

食管癌是第六大常见肿瘤,我国食管癌每年新发病例约占全球的一半^[1]。最常见的病理类型是食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC), 约占总数的 90%。食管癌患者在诊断时多数已处于中晚期,无手术根治机会,化疗仍是最重要的治疗手段。然而,约半数以上食管癌患者对化疗并不敏感,化疗耐药已成为晚期食管癌治疗的瓶颈。

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 [Poly(ADP-ribose) polymerase 1, PARP1] 是一种核蛋白,参与多种细胞功能,包括基因转录调控、染色质重塑及 DNA 损伤修复^[2]。研究发现,在卵巢癌耐药细胞中 PARP1 呈高表达,通过下调 PARP1 水平,可恢复癌细胞对顺铂(cisplatin, DDP)的敏感性^[3]。此外, PARP1 是食管癌细胞中 miR-223 的直接靶基因, PARP1 表达减少的细胞显示对化疗更加敏感^[4]。PARP1 表达水平还被证实是卵巢癌^[5]和食管癌^[6]患者的临床预后指标。

PARP1 单核苷酸多态性能改变 PARP1 的转录和表达^[7],进而影响食管癌^[8]的发病风险。但是,目前其与肿瘤化疗疗效的关系仍不清楚。因此,本研究旨在评价 PARP1 基因 rs907187C/G、rs8679T/C 和 rs1136410T/C 单核苷酸多态性对接受 DDP 为基础化疗的转移性 ESCC 患者的化疗反应及总生存期(overall survival, OS)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 7 月至 2020 年 1 月本院收治的 175 例转移性 ESCC 患者,其中男 97 例,女 78 例,年龄 27~79 岁,中位年龄 58 岁,均为汉族。本研究经医院伦理委员会审批(2016KJCY017),受试者均自愿参加研究并签署知情同意书。纳入标准:(1)经组织病理学确诊为 ESCC;(2)伴有远处脏器或组织转移,无法手术根治切除;(3)至少有 1 个可经 CT 扫描测量评价的肿瘤病灶;(4)化疗前心电图、血常规、生化电解质均正常;(5)Karnofsky 评分 ≥ 70 分;(6)预计患者生存期超过 3 个月。排除标准:(1)年龄 < 18 岁;(2)

哺乳期或妊娠期妇女;(3)精神病史或存在认知障碍;(4)属于化疗禁忌证;(5)对研究药物过敏;(6)既往接受过任何形式的抗肿瘤治疗。

1.2 方法

1.2.1 化疗方案及疗效评价

所有受试者均接受 DDP 联合卡培他滨(capecitabine, CAPE)化疗:DDP(齐鲁制药有限公司)75 mg/m²,加入生理盐水 500 mL 静脉滴注,第 1 天;CAPE(罗氏制药有限公司)1 000 mg/m²,第 1~14 天口服,停药 7 d,21 d 为 1 个周期。2 个周期治疗后行 CT 扫描测量肿瘤大小变化,依据 RECIST1.1 实体瘤评价标准,近期疗效分为稳定(SD)、进展(PD)、部分缓解(PR)和完全缓解(CR)。PR、CR 属于化疗敏感,而 SD、PD 对化疗不敏感。所有受试者至少完成 2 个周期的化疗,在治疗过程的任何时间出现 PD,则停止当前方案化疗,更改为二线治疗方案或予最佳支持治疗。

1.2.2 随访

本研究使用电话、电子邮件、查阅电子病历系统等方式随访,截止时间为 2020 年 12 月 30 日。本组患者随访 3~32 个月,Reverse Kaplan-Meier 法计算中位随访时间为 30.3 个月(95%CI:26.56~34.04)。其中 19 例受试者失访,失访患者的生存时间按截尾数据处理。OS:从首次化疗开始至因任何原因引起死亡的时间(失访患者为最后一次随访时间)。

1.2.3 DNA 提取和基因型分析

首次化疗前抽取静脉血 5 mL,外周血 DNA 提取采用 DNA 快速抽提纯化试剂盒(北京天根生化科技有限公司),DNA 样本置于 -20 °C 冰箱保存。使用 TaqMan 探针法对基因型进行鉴别,PCR 引物及探针由上海索宝生物科技有限公司制备,PCR 反应预混液(TaqMan Real-Time PCR Master Mixes)由赛默飞世尔科技公司制备,PCR 在美国 ABI 7900HT 实时荧光定量 PCR 仪上进行。PCR 体系:DNA 样本 1.0 μ L, 3.0 μ L Mix、上下游引物各 0.5 μ L、TaqMan 探针各

0.5 μL 、双蒸水 4.0 μL 。PCR 循环参数:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 3 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s,56 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 30 s,共 38 个循环,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 8 min。捕获荧光信号后,经 SDS 软件分析得出基因型结果。rs907187:上游引物 5'-TCGAATGTGCACTCAGTGATC-3',下游引物 5'-AGTATATGACGCATCGTCTGT-3',探针:FAM-TACAGTGCTCACGCCATGGACA-MGB,HEX-TACTGCTCTACTAGCTTCGAT-MGB;rs8679:上游引物 5'-AGTTAGCTGTCTAATGTGTC-3',下游引物 5'-CTAGTGGAGACTACGACGTC-3',探针:FAM-TCACGCATCTAGCTAAGTATC-MGB,HEX-TACATCGGCTGATGATCTACAT-MGB;rs1136410:上游引物 5'-ATGAGTCGCTTCGACTAGTGCT-3',下游引物 5'-ATCCTACTCATGCTAACGTACA-3',探针:FAM-CATGCTACTACATAGATGCTC-MGB,HEX-ATACTGAGTAGCAGTGTTACT-MGB。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 统计软件进行分析。拟合优度卡方检验 Hardy-Weinberg 平衡。卡方检验分析临床特征与化疗反应的关系;logistic 回归分析基因型对化疗反应的影响,计算 OR 及 95%CI,并经性别、年龄、分化等因素调整;Kaplan-Meier 法绘制生存曲线;基因型与 OS 的关系分别用 Log-rank 检验和 Cox 回归模型进行单因素和多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床特征对化疗反应的影响

175 例转移性 ESCC 患者 2 例(1.1%)CR,66 例(37.7%)PR,51 例(29.1%)SD,56 例(32.0%)PD,总化疗有效率(CR+PR)为 38.8%。患者年龄、性别、饮酒史、吸烟史、肿瘤分化程度、食管癌原发部位与化疗反应无关联($P > 0.05$),见表 1。

2.2 单核苷酸多态性位点基因型分布

3 个单核苷酸多态性位点在 175 例受试者中均能被明确基因分型。rs907187C/G 单核苷酸多态性位点的 CC、CG、GG 基因型分别为 53 例(30.3%)、81 例(46.3%)和 41 例(23.4%),rs8679T/C 单核苷酸多态性位点的 TT、TC、CC 基因型分别为 51 例(29.1%)、77 例(44.0%)和 47 例(26.8%),rs1136410T/C 单核苷酸多态性位点的 TT、TC、CC 基因型分别为 57 例(32.6%)、79 例(45.1%)和 39 例(22.3%)。以上 3 个单核苷酸多态性位点基因型分布符合群体遗传学 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$)。

2.3 单核苷酸多态性位点基因型与化疗敏感性的关系

rs8679T/C、rs1136410T/C 单核苷酸多态性与化疗反应无关($P > 0.05$)。rs907187C/G 单核苷酸多态

性与化疗反应明显相关,CC、CG、GG 基因型化疗有效率分别为 12/53(22.6%)、33/81(40.7%)和 23/41(56.1%),差异有统计学意义($\chi^2 = 11.116, P = 0.004$)。CG 杂合基因型化疗反应率为 CC 基因型的 2.337 倍(95%CI:1.068~5.113, $\chi^2 = 4.516, P = 0.034$);GG 纯合突变基因型化疗反应率为 CC 基因型的 4.326 倍(95%CI:1.771~10.565, $\chi^2 = 10.334, P = 0.001$);CG+GG 基因型化疗反应率为 CC 基因型的 2.881 倍(95%CI:1.379~6.019, $\chi^2 = 7.927, P = 0.005$)。此外,GG 基因型化疗反应率明显高于 CG+CC 基因型(OR = 2.514,95%CI:1.229~5.142, $\chi^2 = 6.375, P = 0.012$),见表 2。

表 1 175 例 ESCC 患者临床特征与化疗反应的关系[n(%)]

变量	n	CR+PR	SD+PD	χ^2	P
性别					
男	97	41(42.3)	56(57.7)	1.066	0.302
女	78	27(34.6)	51(65.4)		
年龄(岁)					
≤60	91	40(44.0)	51(56.0)	2.075	0.150
>60	84	28(33.3)	56(66.7)		
饮酒史					
有	95	42(44.2)	53(55.8)	2.507	0.113
无	80	26(32.5)	54(67.5)		
吸烟史					
有	83	38(45.8)	45(54.2)	3.188	0.074
无	92	30(32.6)	62(67.4)		
食管癌原发部位					
上段	21	7(33.3)	14(66.7)	4.999	0.082
中段	59	17(28.8)	42(71.2)		
下段	95	44(46.3)	51(53.7)		
肿瘤分化程度					
高分化	25	8(32.0)	17(68.0)	0.582	0.748
中分化	73	29(39.7)	44(60.3)		
低分化	77	31(40.2)	46(59.7)		

2.4 单核苷酸多态性位点基因型与患者 OS 的关系

175 例受试者总体中位 OS 为 12.5 个月(95%CI:10.912~14.088)。rs8679T/C 单核苷酸多态性位点的 TT、TC、CC 基因型患者中位 OS 分别为 11.6、12.0、14.2 个月($\chi^2 = 0.955, P = 0.620$);rs907187C/G 单核苷酸多态性位点的 CC、CG、GG 基因型患者中位 OS 分别为 10.7、12.8、13.9 个月($\chi^2 = 0.420, P = 0.811$)。

rs1136410T/C 单核苷酸多态性与患者 OS 显著

相关,随着等位基因 C 数目的增加,患者中位 OS 逐步延长,TT、TC、CC 基因型分别为 9.3、13.2、15.6 个月($\chi^2=11.846, P=0.003$);TC+CC 基因型携带者中位 OS 为 13.9 个月,较 TT 明显延长($\chi^2=7.787, P=0.005$),见图 1。

使用 Cox 模型进行多因素分析(纳入年龄、吸烟史、饮酒史、分化程度、肿瘤部位及单核苷酸多态性),结果显示 rs1136410T/C 单核苷酸多态性仍是影响 ESCC 患者 OS 的独立预后因素($OR=1.717, 95\% CI:1.208\sim 2.440, \chi^2=9.088, P=0.003$)。

表 2 rs907187C/G、rs8679T/C 和 rs1136410T/C 单核苷酸多态性位点基因型分布及与化疗反应的关系

项目	CR+PR[n(%)]	SD+PD[n(%)]	OR(95%CI)*	χ^2	P
rs907187					
CC 53	12(22.6)	41(77.4)	1		
CG 18	33(40.7)	48(59.2)	2.337(1.068~5.113)	4.516	0.034
GG 41	23(56.1)	18(43.9)	4.326(1.771~10.565)	10.334	0.001
CG+GG 122	56(45.9)	66(54.1)	2.881(1.379~6.019)	7.927	0.005
CG+CC 134	45(33.6)	89(66.4)	1		
GG	23(56.1)	18(43.9)	2.514(1.229~5.142)	6.375	0.012
rs8679					
TT 51	17(33.3)	34(66.7)	1		
TC 77	31(40.2)	46(59.7)	1.328(0.631~2.792)	0.558	0.455
CC 47	20(42.6)	27(57.4)	1.460(0.640~3.329)	0.810	0.368
TC+CC 124	51(41.1)	73(58.9)	1.377(0.693~2.736)	0.833	0.362
TC+TT 128	48(37.5)	80(62.5)	1		
CC	20(42.6)	27(57.4)	1.228(0.620~2.433)	0.348	0.555
rs1136410					
TT 57	19(33.3)	38(66.7)	1		
TC 79	30(38.0)	49(62.0)	1.221(0.596~2.500)	0.297	0.586
CC 39	19(48.7)	20(51.3)	1.887(0.815~4.366)	2.199	0.138
TC+CC 118	49(41.5)	69(58.5)	1.414(0.728~2.747)	1.045	0.307
TC+TT 136	49(36.0)	87(64.0)	1		
CC	19(48.7)	20(51.3)	1.678(0.815~3.456)	1.972	0.160

* :logistic 回归计算 OR 及(95%CI),并经性别、年龄、吸烟、饮酒、分化程度、肿瘤原发部位校正。

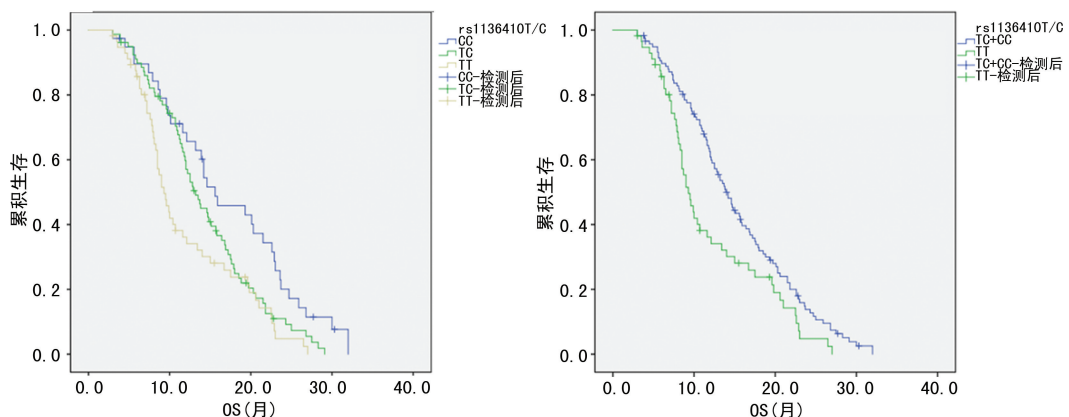


图 1 PARP1 基因 rs1136410 多态性位点不同基因型 ESCC 患者 OS 曲线对比

3 讨论

DDP 是治疗晚期 ESCC 最常用的化疗药物之一,常与紫杉烷或氟尿嘧啶类药物组成联合方案。然而,晚期 ESCC 对化疗反应存在明显异质性,半数以上患

者对化疗耐药,导致预后不良。DDP 进入细胞后作用靶点是 DNA,可形成铂-DNA 加合物,导致 DNA 链交叉连接,阻断 DNA 复制和转录、促进凋亡^[9]。此外,研究已证实 DNA 修复能力增强是 DDP 耐药的主

要原因^[10]。PARP1 是众所周知的 DNA 修复蛋白,在碱基切除修复通路中发挥重要作用^[2]。研究显示,PARP1 表达减少使食管癌细胞对化疗的敏感性增强^[4]。同时,PARP1 表达变化还能影响食管癌患者的生存预后^[6]。所以,笔者猜测 PARP1 基因单核苷酸多态性可能与转移性 ESCC 患者 DDP 化疗反应及 OS 相关。

rs907187C/G 单核苷酸多态性位于 PARP1 基因启动子区,含有 E2F1 转录因子的结合位点。荧光素酶报告显示,rs907187 多态性位点的 G 等位基因与 E2F1 结合亲和力低,导致启动子活性下降,并降低神经母细胞瘤细胞株 PARP1-mRNA 的表达水平 ($P=0.003$);基因型组织表达分析也发现 G 等位基因与较低的 PARP1 蛋白表达相关 ($P<0.001$)^[7]。研究显示,在伊朗人群中,rs907187 多态性位点的 CC 及 GG 基因型携带者发生乳腺癌的风险显著增高^[11]。此前,AVITABLIE 等^[7]对意大利神经母细胞瘤患者进行研究,发现 rs907187 多态性位点的 G 变异等位基因携带者拥有更好的化疗反应 ($P=0.02$)。本研究也发现了类似的结果,随着 rs907187 多态性位点的 G 等位基因数目的增加,ESCC 患者化疗有效率逐步升高 (CC 22.6%、CG 40.7%、GG 56.1%, $P=0.004$);CG+GG 基因型化疗反应率为 CC 基因型的 2.881 倍 (95%CI:1.379~6.019, $P=0.005$)。根据此前的基因功能学研究^[7],笔者推测 rs907187 多态性位点变异等位基因 G 通过影响与 E2F1 转录因子的结合,下调 PARP1 的转录、表达水平,减弱了 DNA 修复能力,使得癌细胞无法修复 DDP 诱导的 DNA 损伤,这可能是 G 等位基因携带者对 DDP 化疗更加敏感的原因。当然,这种推断仍需更多的单核苷酸多态性功能学研究来证实。

rs8679T/C 单核苷酸多态性位于 PARP1 基因 3'-UTR,能影响 microRNA 与 mRNA 的结合,进而调控 PARP1 基因的表达,最终影响结直肠癌的发病风险^[12]。然而,最近的研究并未发现该多态性与食管癌发病易感性存在明显关联^[8]。此外,ZHAO 等^[13]对卵巢癌患者进行研究,也未发现 rs8679T/C 单核苷酸多态性与铂类化疗敏感性相关。同样,本研究也未发现 rs8679T/C 单核苷酸多态性与 ESCC 患者化疗反应及 OS 之间存在关联 ($P>0.05$)。当前,rs8679T/C 与肿瘤化疗疗效之间的研究较少,二者间的真实关系尚不清楚,需开展更多的研究深入探讨。

rs1136410T/C 单核苷酸多态性属于非同义多态性,碱基 T 变异为 C 后导致编码的 762 位氨基酸残基由缬氨酸(Val)替换为丙氨酸(Ala),导致蛋白结构改变,进而影响 PARP1 蛋白酶的功能^[8]。研究显示 rs1136410T/C 单核苷酸多态性与卵巢癌化疗反应相

关,CC 基因型患者对铂类化疗敏感,耐药风险显著下降 ($P=0.001$)^[13]。另外,在一项食管小细胞癌的研究中,发现 rs1136410 多态性位点变异基因型 TC+CC 携带者的中位 OS 较野生纯合基因型 TT 患者明显延长,分别为 17.4 个月和 14.8 个月 ($P=0.032$)^[14]。这与本研究结果一致,本研究首次发现 rs1136410T/C 单核苷酸多态性与转移性 ESCC 患者 OS 相关,变异等位基因 C 携带者中位 OS 明显延长 ($P=0.003$);至少携带一个 C 等位基因的患者 TC+CC 中位 OS 为 13.9 个月,较 TT 明显延长 ($P=0.005$)。然而,在接受 DDP 同步放化疗的宫颈癌患者中,rs1136410 多态性位点变异等位基因 C 与围绝经期和绝经后妇女的 OS 缩短显著相关 ($P=0.008$)^[15]。这与本研究结论并不一致,考虑种族、性别组成、瘤种、肿瘤分期、治疗方案的不同导致研究结果存在差异。

综上所述,本研究发现 PARP1 单核苷酸多态性能影响转移性 ESCC 患者的化疗敏感性及生存预后,rs907187 多态性位点 G 等位基因预示更好的化疗反应,而 rs1136410 多态性位点 C 等位基因与 OS 延长相关,本研究结果可能对预测转移性 ESCC 患者化疗反应及预后有一定的作用。

参考文献

- [1] ARNOLD M, FERLAY J, VAN BERGE HE-NEGOUWEN M I, et al. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018 [J]. *Gut*, 2020, 69 (9): 1564-1571.
- [2] LAVRIK O I. PARPs' impact on base excision DNA repair [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2020, 93: 102911.
- [3] XIAO M, GUO J, XIE L, et al. Let-7e suppresses DNA damage repair and sensitizes ovarian cancer to cisplatin through targeting PARP1 [J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(3): 436-447.
- [4] STREPPPEL M M, PAI S, CAMPBELL N R, et al. MicroRNA 223 is upregulated in the multi-step progression of Barrett's esophagus and modulates sensitivity to chemotherapy by targeting PARP1 [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19 (15): 4067-4078.
- [5] ALI R, ALABDULLAH M, ALBLIHY A, et al. PARP1 blockade is synthetically lethal in XRCC1 deficient sporadic epithelial ovarian cancers [J]. *Cancer Lett*, 2020, 469: 124-133.

- [6] ALEXANDER B M, WANG X Z, NIEMIERKO A, et al. DNA repair biomarkers predict response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(1):164-171.
- [7] AVITABILE M, LASORSA V A, CANTALUPO S, et al. Association of PARP1 polymorphisms with response to chemotherapy in patients with high-risk neuroblastoma[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(7):4072-4081.
- [8] ZHOU R, LI Y, WANG N, et al. PARP1 rs1136410 C/C genotype associated with an increased risk of esophageal cancer in smokers[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(2):1485-1491.
- [9] ROTTENBERG S, DISLER C, PEREGO P. The rediscovery of platinum-based cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(1):37-50.
- [10] ZHOU T, FU H, DONG B, et al. HOXB7 mediates cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma through involvement of DNA damage repair[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(11):3071-3085.
- [11] RAMEZANI S, SHARAF SHAH A, MIRZAN EJAD L, et al. Association of PARP1 rs4653734, rs907187 and rs1136410 variants with breast cancer risk among Iranian women [J]. *Gene*, 2019, 712:143954.
- [12] SCHNEIDEROVA M, NACCARATI A, PARADINI B, et al. MicroRNA-binding site polymorphisms in genes involved in colorectal cancer etiopathogenesis and their impact on disease prognosis[J]. *Mutagenesis*, 2017, 32(5):533-542.
- [13] ZHAO J, WU J, ZUO W, et al. A functional polymorphism in the poly(ADP-ribose) polymerase-1 gene is associated with platinum-based chemotherapeutic response and prognosis in epithelial ovarian cancer patients[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 255:183-189.
- [14] ZHOU Q, ZOU BW, XU Y, et al. DNA repair gene polymorphisms and clinical outcome of patients with primary small cell carcinoma of the esophagus[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3):1539-1548.
- [15] NOGUEIRA A, ASSIS J, FAUSTINO I, et al. Base excision repair pathway: PARP1 genotypes as modulators of therapy response in cervical cancer patients[J]. *Biomarkers*, 2017, 22(1):70-76.

(收稿日期:2021-06-12 修回日期:2021-09-23)

(上接第 285 页)

- coping style in the population covering general adults, depressed patients, bipolar disorder patients, and high risk population for depression [J]. *Front Psychol*, 2019, 10:1321.
- [16] WANG J, HE X, CHEN Y, et al. Association between childhood trauma and depression: a moderated mediation analysis among normative Chinese college students[J]. *J Affect Disord*, 2020, 276:519-524.
- [17] NEMEROFF C B. Paradise lost: the neurobiological and clinical consequences of child abuse and neglect[J]. *Neuron*, 2016, 89(5):892-909.
- [18] HELLER A S, BAGOT R C. Is hippocampal replay a mechanism for anxiety and depression [J]. *JAMA Psychiatry*, 2020, 77(4):431-432.
- [19] HUANG V, YU M, CARLETON R N, et al. Intolerance of uncertainty fuels depressive symptoms through rumination: cross-sectional and longitudinal studies[J]. *PLoS One*, 2019, 14(11):e0224865.
- [20] DISNER S G, BEEVERS C G, HAIGH E A, et al. Neural mechanisms of the cognitive model of depression[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(8):467-477.

(收稿日期:2021-05-18 修回日期:2021-09-22)