



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.08

文章编号: 2095-1264(2023)04-0449-06

GSTP1 基因多态性与结直肠癌患者奥沙利铂化疗 敏感性及相关神经毒性的关系[★]

曲 珍¹, 徐圣秋¹, 王 轩^{2*}

(徐州市第一人民医院¹药学部, ²神经外科, 江苏徐州, 221100)

摘要: **目的** 探讨谷胱甘肽S-转移酶P1(GSTP1)基因多态性与结直肠癌患者含奥沙利铂化疗方案的敏感性及相关神经毒性(CIPN)的关系。**方法** 选取某医院应用奥沙利铂化疗的结直肠癌患者70例,入院后24 h内统计患者基本临床资料。所有患者于化疗前静脉采血2 mL,采用地高辛原位杂交试剂盒进行杂交染色,多通道荧光定量分析仪检测GSTP1基因型,对比不同基因型患者化疗2个周期后的疗效及毒副作用发生情况。所有患者均经mFOLFOX6/XELOX方案治疗,采用实体瘤疗效评价标准(RECIST)进行疗效评价,美国国家癌症研究所常见不良反应术语评定标准(NCI-CTCAE)进行毒副作用评估。**结果** (1)患者性别、年龄、TNM分期、淋巴结转移情况、肿瘤部位、ECOG评分、化疗方案、伴发慢性病、奥沙利铂剂量等病理生理及药物因素与GSTP1基因型分布及化疗疗效无明显相关性($P>0.05$)。(2) CIPN具有剂量累积性,奥沙利铂累积剂量高者CIPN发生率较高($P<0.05$)。(3) GSTP1野生型与突变型患者疾病控制率分别为78.05%、89.66%,差异无统计学意义($P>0.05$)。(4) GSTP1野生型患者CIPN、骨髓抑制发生率明显高于突变型患者($P<0.05$),其余不良反应(乏力、胃肠道反应、口腔黏膜炎等)各基因型间的差异无统计学意义($P>0.05$)。(5) 70例患者CIPN发生程度较轻,无4级以上CIPN。GSTP1基因多态性与CIPN严重程度无关($P>0.05$)。**结论** GSTP1基因多态性与结直肠癌患者病理生理因素、化疗疗效无关,与患者使用奥沙利铂后CIPN的发生相关。检测GSTP1基因多态性可能成为接受奥沙利铂化疗的结直肠癌患者发生CIPN的一个预测指标。

关键词: 结直肠癌; 奥沙利铂; GSTP1基因多态性; 疗效; 周围神经毒性

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A

The correlation of GSTP1 polymorphism with oxaliplatin sensitivity and peripheral neurotoxicity in colorectal cancer patients[★]

QU Zhen¹, XU Shengqiu¹, WANG Xuan^{2*}

(¹Department of Pharmacy; ²Department of Neurosurgery, Xuzhou First People's Hospital, Xuzhou, 221100, Jiangsu, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between the polymorphism of glutathione S-transferase P1 (GSTP1) and the sensitivity and chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) of oxaliplatin chemotherapy in advanced colorectal cancer. **Methods** A total of 70 patients with colorectal cancer treated with oxaliplatin in a hospital were selected. The basic clinical data of the patients were collected within 24 hours after admission. Blood samples (2 mL) were collected from all patients. The GSTP1 genotypes were detected by digoxin in situ hybridization kit and multi-channel fluorescence quantitative analysis. All patients were treated with mFOLFOX6/XELOX regimen. After two cycles of chemotherapy, the efficacy and toxicity were compared between patients with different genotypes. The efficacy was evaluated by the response

[★]基金项目:徐州市第一人民医院“青苗工程”——中青年医学人才培育计划(QMHB2021025);江苏省药学会—奥赛康医院药学科科研项目(A202141);2020年中国矿业大学中央高校基本科研业务费资助项目青年科技基金(第二批)(2020QN91)。

作者简介:曲珍,女,主管药师,研究方向:临床药学。

*通信作者:王轩,男,主治医师,研究方向:神经外科疾病诊治。

evaluation criteria in solid tumor (RECIST), and the toxicity and side effects were evaluated by the USA National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events (NCI-CTCAE). **Results** (1) There was no significant correlation between GSTP1 genotype and response to chemotherapy and other pathophysiological factors, such as gender, age, TNM stage, lymph node metastasis, tumor location, ECOG score, chemotherapy regimen, chronic disease, oxaliplatin dose and so on ($P>0.05$). (2) The incidence of CIPN was increased in the patients with high cumulative dose of oxaliplatin ($P<0.05$). (3) The control rates of patients with wild type and mutant type of GSTP1 were 78.05% and 89.66%, respectively, with no significant difference ($P>0.05$). (4) The incidence of CIPN and bone marrow suppression of GSTP1 wild-type patients were significantly higher than that of GSTP1 mutant patients ($P<0.05$). There was no significant difference in other adverse reactions (fatigue, gastrointestinal reaction, oral mucositis, etc) between patients with different genotypes ($P>0.05$). (5) The CIPN occurred was mild in 70 patients, and no grade 4 or above CIPN was found. The polymorphism of GSTP1 was not associated with the severity of CIPN ($P>0.05$). **Conclusion** The polymorphism of GSTP1 was not related to the pathophysiological factors and the response to chemotherapy, but was related to CIPN in colorectal cancer patients treated with oxaliplatin. Detection of GSTP1 polymorphism may be a predictor of CIPN in colorectal cancer patients receiving oxaliplatin chemotherapy.

Keywords: Colorectal cancer; Oxaliplatin; GSTP1 polymorphism; Curative effect; cChemotherapy-induced peripheral neuropathy

前言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的恶性肿瘤之一。国内最新调查显示,CRC新发病例数居恶性肿瘤发病的第3位,发病率呈现明显增长趋势^[1]。该病早期诊断率低,部分患者确诊时已进入晚期。全身化疗是治疗CRC的主要方法。奥沙利铂属于第三代铂类化疗药物,以其为基础的联合化疗是晚期CRC的一线化疗方案,可以延长患者的生存期^[2-3]。但在实际化疗中,不同个体在疗效、不良反应方面存在显著差异^[4],越来越多的研究显示,这种差异与遗传突变引起的相关基因多态性密切相关^[5-7]。谷胱甘肽S-转移酶P1 (glutathione S-transferase P1, GSTP1)是一种重要的药物代谢酶。目前,国外已经开展了GSTP1基因多态性与CRC化疗敏感性及其预后关系的研究,但国内相关研究较少,尚无GSTP1基因多态性与奥沙利铂周围神经毒性(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)相关性的研究。本研究重点探讨GSTP1基因多态性与CRC患者奥沙利铂化疗短期预后及CIPN的关系,旨在指导个体化用药。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究在我院伦理委员会监督下进行。纳入2021年4月至2022年3月在我院接受以奥沙利铂为基础的一线化疗的CRC患者70例,其中男44例、女26例;年龄26~87岁,平均年龄(60.96±12.27)岁;直肠癌30例、结肠癌40例;31例

接受mFOLFOX6方案治疗,39例接受XELOX方案治疗。

1.2 纳入标准 (1)资料齐全;(2)年龄≥18岁;(3)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状态评分^[8]≤2分,能耐受化疗;(4)经病理或细胞学检查证实诊断,CT、X线、MRI等检查证实肿瘤转移;(5)排除化疗禁忌,化疗前血常规、肝肾功能及心电图检查均正常。

1.3 排除标准 (1)有化疗禁忌证的患者;(2)患有心、肝、肾等严重疾病的患者;(3)联合使用伽马刀、放疗的患者;(4)有化疗药物过敏史的患者;(5)有其他周围神经病变史的患者。

1.4 化疗方案及化疗周期 参考相关指南^[2-3, 9],所有患者采用mFOLFOX6或XELOX方案化疗。mFOLFOX6方案:亚叶酸钙400 mg·m⁻²静脉滴注,第1天;奥沙利铂静脉滴注85 mg·m⁻²,第1天;5-氟尿嘧啶静脉推注400 mg·m⁻²,第1天,然后2400 mg·m⁻²持续静脉滴注46 h,每2周重复1次。XELOX方案:奥沙利铂130 mg·m⁻²静脉滴注,第1天;卡培他滨850 mg·m⁻²口服,每日2次,第1~14天,每3周重复1次。22例(31.43%)患者联合抗血管生成靶向药物治疗,其中贝伐珠单抗18例、西妥昔单抗3例、瑞戈非尼1例,上述靶向药物均按药品说明书指示用药。奥沙利铂平均单次输注剂量153.4 mg,平均累积剂量(771.3±712.9) mg,平均治疗6个疗程。

1.5 GSTP1基因多态性检测 所有患者于化疗前静脉采血2 mL,采用地高辛原位杂交试剂盒进行杂交染色,多通道荧光定量分析仪检测GSTP1基因多

态性,图像分析软件进行扫描及数据分析。

1.6 疗效及不良反应评价 化疗第 2 个周期结束后评价短期疗效,以实体肿瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 版^[10]为参考,将疗效分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)、进展(progression disease, PD),以 CR+PR+SD 为疾病控制,PD 为未控制。参考美国国家癌症研究所常见不良反应术语评定标准(National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events, NCI-CTCAE)^[11]评价不良反应发生情况,主要不良反应包括 CIPN、骨髓抑制、胃肠道反应、高血压、口腔黏膜炎等,重点统计 CIPN 发生情况。CIPN 评定标准^[11]:(1) 0 级:表现正常,无症状;(2) 1 级:腱反射消失或感觉异常(包括刺痛觉);(3) 2 级:感觉改变或异常(中度),影响肢体功能,但对日常生活不产生影响;(4) 3 级:感觉改变或异常(包括刺痛觉),影响日常生活;(5) 4 级:危及生命,需紧急治疗;(6) 5 级:死亡。

1.7 观察指标 (1)短期疗效及不良反应;(2)一般资料,包括年龄、性别、肿瘤类型、肿瘤分化程度、伴随基础疾病、化疗方案、实验室检查结果等。

1.8 统计学分析 将原始数据录入 Excel 表做成数据库,使用 SPSS 23.0 统计软件对数据进行分析。采用频率、百分率、平均数、标准差统计描述一般数据,采用 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验基因型分布;采用 Kendall's tau-b 等级相关系数法对 GSTP1 基因多态性分布与临床病理生理因素的关系进行分析;采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法分析 GSTP1 基因多态性分布与疗效及不良反应之间的相关性;采用非参数检验(Kruskal-Wallis 检验)分析 GSTP1 基因多态性与 CIPN 的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GSTP1 基因多态性分布 70 例患者中,GSTP1 基因型为:AA 型 41 例,占 58.57%;AG 型 26 例,占 37.14%;GG 型 3 例,占 4.29%(表 1)。通过 Hardy-Weinberg 平衡检验, $\chi^2=0.193, P > 0.05$,各基因型在患者中的分布符合遗传平衡,表明本研究入组的病例具有群体代表性。

2.2 GSTP1 基因多态性分布与临床病理生理因素的相关性 Kendall's tau-b 相关分析结果显示,

表 1 70 例 CRC 患者基因型分布

Tab. 1 Distribution of genotypes in 70 patients with CRC

GSTP1 基因型	例数(%)	χ^2	P
AA	41(58.57)		
AG	26(37.14)	0.193	0.09
GG	3(4.29)		

GSTP1 野生型(AA 型)与突变型(AG 型+GG 型)患者的年龄、性别、TNM 分期、淋巴结转移情况、肿瘤部位、ECOG 评分、化疗方案、慢性病伴发情况、奥沙利铂剂量比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表 2、表 3)。

2.3 GSTP1 基因多态性对化疗短期疗效的影响 70 例患者化疗 2 周期后,CR 0 例、PR 3 例(4.29%)、SD 55 例(78.57%)、PD 12 例(17.14%),疾病控制率 82.86%。化疗疗效与性别、年龄、肿瘤部位、TNM 分期、ECOG 评分等病理生理因素无显著相关性($P > 0.05$)(表 2)。将患者分为疾病控制组(CR+PR+SD)与未控制组(PD),疾病控制组患者 GSTP1 野生型与突变型分别为 32 例、26 例,未控制组分别为 9 例、3 例(表 4)。GSTP1 野生型与突变型疾病控制率分别为 78.05%、89.66%,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明 GSTP1 基因多态性与短期疗效无明显相关性。

2.4 GSTP1 基因多态性对化疗不良反应的影响 70 例患者发生 CIPN 29 例、其他不良反应 35 例。患者性别、年龄、TNM 分期、淋巴结转移情况、肿瘤部位、ECOG 评分、化疗方案、慢性病伴发情况等与 CIPN 的发生均无明显相关性($P > 0.05$);而 CIPN 具有剂量累积性,奥沙利铂累积剂量高者 CIPN 发生率较高($P < 0.05$)(表 2、表 3)。

将患者化疗期间出现的不良反应均纳入评价,包括乏力、胃肠道反应、口腔黏膜炎、周围神经病变、骨髓抑制(包括中性粒细胞减少、血小板减少、贫血)、心功能不全以及其他不良反应(皮肤色素沉着、肝功能不全、头晕/头痛、过敏反应、脱发、黑便)。4 例患者发生 3 级 CIPN,GSTP1 基因型均为野生型。其余不良反应均为轻度,耐受性较好,且经对症治疗后均好转。GSTP1 野生型患者中,有 38 例(92.68%)出现不良反应,而突变型患者有 26 例(89.66%)出现不良反应,差异无统计学意义($P > 0.05$)。GSTP1 各基因型患者乏力、胃肠道反应、口腔黏膜炎及心功能不全等不良反应发生率未见明显差异($P > 0.05$),而 GSTP1 野生型患者周围神经病

表 2 GSTP1 基因突变与临床病理生理因素的相关关系 [例(%)]
 Tab. 2 Correlation between GSTP1 gene mutations and clinical pathophysiological factors [n (%)]

临床病理生理因素	例数	基因型			疗效			CIPN		
		野生型 (n=41)	突变型 (n=29)	P	疾病控制组 (n=58)	未控制组 (n=12)	P	是(n=29)	否(n=41)	P
性别				0.909			0.766			0.546
男	44	26(59.09)	18(40.91)		36(81.82)	8(18.18)		18(40.91)	26(59.09)	
女	26	15(57.69)	11(42.31)		22(84.62)	4(15.38)		11(42.31)	15(57.69)	
年龄				0.444			0.066			0.270
≤60 岁	30	16(53.33)	14(46.67)		28(93.33)	2(6.67)		11(36.67)	19(63.33)	
>60 岁	40	25(62.50)	15(37.50)		30(75.00)	10(25.00)		18(45.00)	22(55.00)	
TNM 分期				0.227			0.272			0.064
I-II	20	9(45.00)	11(55.00)		18(90.00)	2(10.00)		4(20.00)	16(80.00)	
III-IV	50	32(64.00)	18(36.00)		40(80.00)	10(20.00)		25(50.00)	25(50.00)	
淋巴结转移				0.491			0.898			0.056
阳性(+)	42	26(61.90)	16(38.10)		35(83.33)	7(16.67)		20(47.62)	22(52.38)	
阴性(-)	28	15(53.57)	13(46.43)		23(82.14)	5(17.86)		9(32.14)	19(67.86)	
肿瘤部位				0.781			0.066			0.664
直肠	30	17(56.67)	13(43.33)		28(93.33)	2(6.67)		11(36.67)	19(63.33)	
结肠	40	24(60.00)	16(40.00)		30(75.00)	10(25.00)		18(45.00)	22(55.00)	
ECOG 评分				0.597			0.441			0.822
≤1 分	65	38(58.46)	27(41.54)		53(81.54)	12(18.46)		27(41.54)	38(58.46)	
2 分	5	3(60.00)	2(40.00)		5(100.00)	0(0.00)		2(40.00)	3(60.00)	
慢性病伴发情况										
高血压	20	10(50.00)	10(50.00)	0.249	18(90.00)	2(10.00)	0.110	11(55.00)	9(45.00)	0.360
糖尿病	12	9(75.00)	3(25.00)	0.208	9(75.00)	3(25.00)	0.431	8(66.67)	4(33.33)	0.060
其他	26	18(69.23)	8(30.77)	0.167	19(73.08)	7(26.92)	0.315	10(38.46)	16(61.54)	0.128

表 3 GSTP1 基因突变与药物因素的相关关系 [例(%)]
 Tab. 3 Correlation between GSTP1 gene mutation and drug factors [n (%)]

药物因素	例数	基因型			疗效			CIPN		
		野生型 (n=41)	突变型 (n=29)	P	疾病控制组 (n=58)	未控制组 (n=12)	P	是(n=29)	否(n=41)	P
化疗方案				0.683			0.842			0.062
mFOLFOX6	31	19(61.29)	12(38.71)		26(83.87)	5(16.13)		19(61.29)	12(38.71)	
XELOX	39	22(56.41)	17(43.59)		32(82.05)	7(17.95)		10(25.64)	29(74.36)	
奥沙利铂单次剂量				0.511			0.431			0.173
≤150 mg	58	35(60.34)	23(39.66)		49(84.48)	9(15.52)		26(44.83)	32(55.17)	
>150 mg	12	6(50.00)	6(50.00)		9(75.00)	3(25.00)		3(25.00)	9(75.00)	
奥沙利铂累积剂量				0.061			0.903			0.001
<700 mg	41	16(39.02)	25(60.98)		37(90.24)	4(9.76)		8(19.51)	33(80.49)	
700~1 000 mg	13	11(84.62)	2(15.38)		9(69.23)	4(30.77)		5(38.46)	8(61.54)	
>1 000 mg	16	14(87.50)	2(12.50)		12(75.00)	4(25.00)		16(100.00)	0(0.00)	

变及骨髓抑制发生率明显高于突变型患者($P<0.05$) (表 5)。70 例患者中, CIPN 多为轻症, 无 4 级及以上

CIPN, 且 GSTP1 基因多态性与 CIPN 严重程度无关 ($P>0.05$) (表 6)。

表 4 GSTP1 基因多态性与短期疗效的关系[例(%)]

Tab. 4 Correlation between GSTP1 gene polymorphism and short-term efficacy [n (%)]

GSTP1 基因型	例数	疗效		P
		疾病控制	未控制	
野生型	41	32(78.05)	9(21.95)	0.335
突变型	29	26(89.66)	3(10.34)	

表 5 GSTP1 基因多态性与不良反应的关系[例(%)]

Tab. 5 Correlation between GSTP1 gene polymorphism and adverse effects [n (%)]

不良反应	GSTP1 基因型		χ^2	P
	野生型 (n=41)	突变型 (n=29)		
乏力	16(39.02)	13(44.83)	0.078	0.779
胃肠道反应	11(26.83)	9(31.03)	0.147	0.701
口腔黏膜炎	11(26.83)	3(10.34)	1.714	0.190
周围神经病变	23(56.10)	6(20.69)	15.583	0.009
骨髓抑制	36(87.80)	15(51.72)	6.346	0.012
心功能不全	21(51.22)	13(44.83)	1.472	0.225
其他	18(43.90)	5(17.24)	1.336	0.248

表 6 GSTP1 基因多态性与 CIPN 严重程度的关系[例(%)]

Tab. 6 Correlation between GSTP1 gene polymorphism and CIPN severity [n (%)]

CIPN 分级	GSTP1 基因型		χ^2	P
	野生型(n=23)	突变型(n=6)		
1 级	10(43.48)	5(83.33)	3.091	0.213
2 级	9(39.13)	1(16.67)		
3 级	4(17.39)	0(0.00)		

3 讨论

奥沙利铂属于第三代铂类化疗药物,以其为基础的联合化疗方案可以延长晚期 CRC 患者的生存期。CIPN 是奥沙利铂的剂量限制性毒副反应,分为急性和慢性两种类型。急性 CIPN 常表现为异常性疼痛以及嘴唇、四肢、咽喉部有麻木等异常感觉,这些症状可在数小时或数天内减轻或消失^[13]。慢性 CIPN 常见症状包括最初的肢体麻木,随后出现震荡感受降低、深感觉和运动障碍等。慢性 CIPN 一般可在停药后逐渐恢复,中位恢复期为 15 周^[14]。本研究中,患者发生 CIPN 29 例(41.43%),均为轻度,经过保暖处理及维生素 B、多种微量元素、还原型谷胱甘肽或甲钴胺等药物治疗后均好转。

GSTP1 基因参与奥沙利铂的解毒代谢过程,其基因多态性与肿瘤细胞对化疗药物耐药及不良反应的发生具有较强的相关性。目前,GSTP1 突变与化疗敏感性的关系尚不确定。多项研究表明,接受相同剂量的奥沙利铂化疗,GSTP1 基因型为 AG 或 GG 的患者生存率及短期疗效高于 AA 型患者^[15-16]。这可能是由于,GSTP1 酶发生突变后结合奥沙利铂的能力下降,奥沙利铂的代谢排出减少,从而降低机体对奥沙利铂的耐药性。而本研究认为,GSTP1 基因多态性与化疗短期疗效无关,与 HOLLEY 等^[17]的研究结果相似。在不同研究中,GSTP1 基因多态性与化疗疗效的关系存在差异,可能与 GSTP1 还参与氟尿嘧啶类药物的代谢有关^[7],也可能与种族、地域差异^[16]以及化疗方案、检测方法不同有关。本研究样本量有限,随访时间较短,未评价远期疗效,后续需延长随访时间,扩大样本量,进一步开展多中心前瞻性研究。本研究表明,患者年龄、性别、TNM 分期、肿瘤部位、化疗方案、伴发慢性病等临床病理生理因素与 GSTP1 基因多态性及疗效无关,而 CIPN 具有剂量累积性,奥沙利铂累积剂量高者 CIPN 发生率较高($P<0.05$),与文献报告一致^[13, 18]。GSTP1 各基因型患者乏力、胃肠道反应、口腔黏膜炎及心功能不全等不良反应发生率无明显差异,而 CIPN、骨髓抑制发生率与 GSTP1 基因多态性有关,GSTP1 野生型患者 CIPN、骨髓抑制发生率明显高于突变型患者($P<0.05$)。GSTP1 在 CRC 患者化疗副作用方面的研究较少,但这一现象在肺癌研究中得到了验证^[19]。

本研究检测 GSTP1 多态性,研究其基因型与 CRC 患者奥沙利铂化疗效果及不良反应的相关性,以期为指导临床用药提供实验和遗传学依据。GSTP1 基因多态性可作为晚期 CRC 患者化疗前的筛选指标,预测不同患者的不良反应,为 CRC 患者化疗方案及药物剂量的选择提供参考。

参考文献

- [1] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002108.
- [2] 中国抗癌协会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 中国恶性肿瘤整合诊治指南-结肠癌部分[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2022, 11(1): 1-12. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2022.01.001.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J].

- 中国实用外科杂志, 2020, 40(6): 601-625. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.06.01.
- [4] STINTZING S, STREMITZER S, SEBIO A, et al. Predictive and prognostic markers in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): personalized medicine at work [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29(1): 43-60. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.09.009.
- [5] 郑金琪, 王前, 杨希, 等. 药物代谢酶及其亚型介导的抗肿瘤药物临床毒性反应研究进展[J]. *中国药学杂志*, 2017, 52(13): 1115-1119. DOI: 10.11669/cpj.2017.13.004.
- [6] 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): 75-81. DOI: 10.1007/s00280-013-2145-6.
- [7] 苟苗苗, 张勇, 千年松, 等. DPYD、ABCB1、GSTP1、ERCC1 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]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2019, 8(2): 125-130. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2019.02.004.
- [8] OKEN M M, CREECH R H, TORMEY D C, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *Am J Clin Oncol*, 1982, 5(6): 649-655.
- [9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南 2019 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 52-63.
- [10] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [11] HERSHMAN D L, LACCHETTI C, DWORKIN R H, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(18): 1941-1967. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.0914.
- [12] MOREAU L C, RAJAN R, THIRLWELL M P, et al. Response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer after exposure to oxaliplatin in the adjuvant setting [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(4): 1765-1768.
- [13] 王雅琦, 杨湘君, 魏晓晨. 化疗所致周围神经毒性的影响因素分析[J]. *天津药学*, 2017, 29(2): 25-29. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5687.2017.02.009.
- [14] 刘玲, 胡丽丽, 袁天佑. 铂类抗肿瘤药物致神经毒性的药理学监护及治疗建议[J]. *中国处方药*, 2020, 18(9): 69-71.
- [15] KHABAZ M N, AL-MAGHRABI J A, NEDJADI T, et al. Does Val/Val genotype of GSTP1 enzyme affects susceptibility to colorectal cancer in Saudi Arabia [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2016, 37(1): 46-52.
- [16] 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作用的关系[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 24(1): 24-28. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.01.007.
- [17] HOLLEY S L, RAJAGOPAL R, HOBAN P R, et al. Polymorphisms in the glutathione S-transferase mu cluster are associated with tumour progression and patient outcome in colorectal cancer [J]. *Int J Oncol*, 2006, 28(1): 231-236.
- [18] 莫雪莉, 曹凤, 王德林, 等. 奥沙利铂累积剂量与蓄积性神经毒性的相关分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(9): 817-819. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2011.09.012.
- [19] YUAN Z J, ZHOU W W, LIU W, et al. Association of GSTP1 and RRM1 polymorphisms with the response and toxicity of gemcitabine-cisplatin combination chemotherapy in Chinese patients with non-small cell lung cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(10): 4347-4351. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.10.4347.

校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 曲珍, 徐圣秋, 王轩. GSTP1 基因多态性与结直肠癌患者奥沙利铂化疗敏感性及其周围神经毒性的关系[J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(4): 449-454. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.08.

Cite this article as: QU Zhen, XU Shengqiu, WANG Xuan. The correlation of GSTP1 polymorphism with oxaliplatin sensitivity and peripheral neurotoxicity in colorectal cancer patients [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(4): 449-454. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.08.