基因多态性对含奥沙利铂化疗方案治疗Ⅲ、Ⅳ期结直肠癌疗效及毒副作用的影响Δ

汤柳星*，吕　波，蒋文婷，项　铮，沈　珠，潘　杰，苏存锦#（苏州大学附属第二医院药学部，江苏 苏州 215004）

中图分类号　R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）06-0734-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.06.17

摘　要　目的　探讨*GSTP1*、*XRCC1*、*ABCB1*、*MTHFR*基因多态性对接受含奥沙利铂化疗方案Ⅲ、Ⅳ期结直肠癌患者疗效及毒副作用的影响。**方法**　回顾性收集2018年9月至2020年3月苏州大学附属第二医院接受含奥沙利铂化疗方案（XELOX、FOLFOX）的Ⅲ、Ⅳ期结直肠癌患者资料76例。采用单因素、多因素COX回归模型分析基因型与无进展生存期（PFS）、毒副作用的相关性。**结果**　*ABCB1* 3435T＞C位点C等位基因（TC/CC型）携带者的疾病进展风险显著高于TT基因型患者[HR＝2.39，95%CI（1.05，5.50），*P*＝0.038]，Ⅳ期患者的疾病进展风险显著高于Ⅲ期患者[HR＝8.11，95%CI（3.39，19.40），*P*＜0.001]；化疗方案、Karnofsky功能状态评分、肿瘤部位对疾病进展的影响不明显（*P*＞0.05）。基因位点的突变与不良反应无相关性（*P*＞0.05）。**结论**　携带*ABCB1* TC/CC型且接受含奥沙利铂化疗方案患者的疾病进展风险较高，这可能与接受此类化疗方案的Ⅳ期结直肠癌患者（TT型）有更长的PFS相关，而*GSTP1*、*XRCC1*、*MTHFR*基因多态性无显著影响。

关键词　奥沙利铂；基因多态性；结直肠癌；疗效；毒副作用；相关性

Effects of gene polymorphism on efficacy and toxic effect of chemotherapy regimen containing oxaliplatin in stage Ⅲ and Ⅳ colorectal cancer

TANG Liuxing, LYU Bo, JIANG Wenting, XIANG Zheng, SHEN Zhu, PAN Jie, SU Cunjin (Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215004, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the effects of *GSTP1*, *XRCC1*, *ABCB1*, *MTHFR* gene polymorphisms on efficacy and toxic effect of chemotherapy regimen containing oxaliplatin in patients with stage Ⅲ and Ⅳ colorectal cancer patients. **METHODS** Clinical data of 76 patients with stage Ⅲ and Ⅳ colorectal cancer who received chemotherapy regimen containing oxaliplatin (XELOX, FOLFOX) were collected from the Second Affiliated Hospital of Soochow University from September 2018 to March 2020. The correlation of genotypes with progression-free survival (PFS) and toxic effect was analyzed by using univariate and multivariate COX regression model. **RESULTS** Carriers of the *ABCB1* 3435T＞C locus C allele (TC/CC) had a significantly higher risk of progression compared to TT genotype patients [HR＝2.39, 95%CI (1.05, 5.50), *P*＝0.038]. The risk of progression in patients at stage Ⅳ was significantly higher than those at stage Ⅲ [HR＝8.11, 95%CI (3.39, 19.40), *P*＜0.001]. Chemotherapy regimen, Karnofsky performance status score and tumor site had no significant effect on disease progression (*P*＞0.05). Mutations in gene loci were not correlated with adverse reactions (*P*＞0.05). **CONCLUSIONS** Patients carrying *ABCB1* TC/CC and receiving chemotherapy regimen containing oxaliplatin have a higher risk of disease progression, which may be associated with longer PFS in patients (TT genotype) with stage Ⅳ colorectal cancer receiving the chemotherapy, while *GSTP1*, *XRCC1*, and *MTHFR* gene polymorphisms have no significant impact.

KEYWORDS　oxaliplatin; gene polymorphism; colorectal cancer; efficacy; toxic effect; correlation

结直肠癌是临床常见的消化道恶性肿瘤。2020中国癌症统计报告显示，我国结直肠癌发病率和死亡率在全部恶性肿瘤中分别位居第2位和第5位，新发病例55.5万例，死亡病例28.6万例[1]。结直肠癌的治疗手段包括手术、化疗、靶向药物治疗、免疫治疗等，且以化疗为主的综合治疗方案是初次发现转移或手术后复发转移的不可切除的晚期结直肠癌患者的主要治疗方案。目前，卡培他滨联合奥沙利铂（简称XELOX方案）与氟尿嘧啶联合奥沙利铂（简称FOLFOX方案）均是晚期结直肠癌患者的一线治疗方案，但上述治疗方案在延长患者生存期和提高生存质量的同时，往往伴随着毒副作用。有研究发现，铂类药物的疗效及毒副作用与基因多态性密切相关[2-3]。铂类药物的基因多态性可影响患者预后，也可影响患者的毒副作用发生频率及严重程度，包括编码谷胱甘肽*S*-转移酶P1（glutathione *S*-transferase P1，GSTP1）、X射线修复交叉互补因子1（X-ray repair

Δ **基金项目**　苏州市科技发展计划项目（No.SKYXD2022023，No.SYSD2020185）；苏州市姑苏卫生人才计划（No.GSWS2021022）；苏大附二院科研预研基金项目（No.SDFEYBS2015）

＊ **第一作者**　主管药师。研究方向：临床药学和个体化给药。E-mail：gaodadexing@163.com

通信作者　副主任药师，博士。研究方向：神经药理学。E-mail：sucjgh@vip.163.com

cross-complementing group 1，XRCC1）、三磷酸腺苷结合盒转运蛋白B亚家族成员1（ATP-binding cassette sub-family B member 1 transporter，ABCB1）、亚甲基四氢叶酸还原酶（methylenetetrahydrofolate reductase，MTHFR）蛋白在内的基因多态性均被发现与使用以铂类药物为基础化疗方案患者的治疗反应相关[4—5]。基于此，本研究探讨了使用以奥沙利铂为基础化疗方案的Ⅲ、Ⅳ期结直肠癌患者疗效和毒副作用与*GSTP1*、*XRCC1*、*ABCB1*、*MTHFR*基因多态性的相关性，旨在为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）按国际通用肿瘤分期系统（tumor node metastasis，TNM）判定为Ⅲ期或Ⅳ期结直肠癌；（2）至少完成3个周期的XELOX方案或FOLFOX方案化疗；（3）化疗前血常规、肝肾功能、心功能均未见明显异常。本研究的排除标准为：（1）未行*GSTP1*、*XRCC1*、*ABCB1*、*MTHFR*基因检测者；（2）信息记录不完整及失访者。

1.2 资料来源

回顾性收集2018年9月至2020年3月苏州大学附属第二医院收治的Ⅲ、Ⅳ期结直肠癌患者资料。本研究方案经苏州大学附属第二医院伦理委员会批准，批准号为JD-HG-2023-59。

1.3 用药方案

所有患者均接受以奥沙利铂为基础的化疗，化疗方案包括XELOX方案和FOLFOX方案。其中，XELOX方案为：注射用奥沙利铂（江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字H20000337，规格50 mg）130 mg/m^2，静脉滴注2 h，第1天；卡培他滨片（上海罗氏制药有限公司，国药准字H20073024，规格0.5 g）1 000 mg/m^2，每天2次，口服，第1～14天，每3周为1个周期，共8个周期。FOLFOX方案为：注射用奥沙利铂85 mg/m^2，静脉滴注2 h，第1天；亚叶酸钙注射液[江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字H20000584，规格10 mL∶0.1 g（按$C_{20}H_{23}N_7O_7$计）]400 mg/m^2，静脉滴注2 h，第1天；注射用氟尿嘧啶（山西普德药业有限公司，国药准字H20051113，规格0.25 g）400 mg/m^2，静脉推注，第1天，然后以2 400～3 000 mg/m^{2}持续静脉滴注46 h，每2周为1个周期，共12个周期。

1.4 DNA提取与基因检测方法

DNA提取方法如下：在1.5 mL EP管中加入红细胞裂解液（1×NH_4Cl预处理液）1 mL，采集乙二胺四乙酸抗凝血200 μL，转移至EP管中，混匀，室温静置5 min，待变为红色澄清液体后，于室温下以3 000 r/min离心5 min，吸取上层透明红色液体，加入核酸纯化试剂50 μL，反复吹打混匀，静置30 min，即得DNA提取液。

基因检测方法如下：用移液枪吸取DNA提取液1.5 μL，加入对应位点的测序反应通用试剂，混匀，应用荧光原位杂交检测技术，通过Fluotec 48E型微量荧光检测仪（西安天隆科技有限公司）进行检测，相关试剂均由北京华夏时代基因科技发展有限公司提供。

1.5 疗效评价方法

通过影像资料查询及电话随访以评价患者的疗效和疾病进展情况，并评估无进展生存期（progression-free survival，PFS）。随访时间截至2023年3月1日。

1.6 安全性评价方法

收集患者化疗前后的血常规及肝肾功能指标数据。按照常见不良反应术语评定标准5.0版（CTCAE V5.0）对不良反应进行分级，分为1～5级，分别代表轻度、中度、严重或者具有重要医学意义但不会立即危及生命、危及生命、与不良事件相关的死亡。

1.7 统计学方法

运用R 4.0.2软件对数据进行统计分析。计量资料采用$\bar{x}\pm s$或中位数表示，组间比较采用独立样本t检验；计数资料以频数和率表示，采用χ^2检验或Fisher精确概率检验。采用生存曲线以及log-rank检验评估患者的生存状况差异；采用χ^2检验判断患者的基因型分布频率是否符合Hardy-Weinberg遗传平衡。采用单因素COX回归筛选对患者PFS有显著影响的变量，再以单因素COX回归分析或亚组分析中差异有统计学意义的变量构建多因素COX回归Nomogram预测模型，并通过时间依赖受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curve，ROC）、决策曲线分析（decision curve analysis，DCA）以及Bootstrap校准曲线评估模型的预测性能。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 患者一般资料

本研究共纳入76例患者，其中男性47例、女性29例，平均年龄（59.13±11.08）岁。患者一般资料见表1。

表1 患者一般资料（$n=76$）

指标	例数	占比/%
性别		
男性	47	61.8
女性	29	38.2
肿瘤分期		
Ⅲ期	50	65.8
Ⅳ期	26	34.2
KPS评分		
≤80分	27	35.5
>80分	49	64.5
肿瘤部位		
直肠	32	42.1
结肠	44	57.9
病理类型		
腺癌	76	100
化疗方案		
XELOX方案	62	81.6
FOLFOX方案	14	18.4
化疗类型		
辅助化疗	64	84.2
新辅助化疗	7	9.2
晚期化疗	5	6.6

KPS评分：Karnofsky功能状态评分。

2.2 纳入患者的基因型分布

76例患者的基因型分布频率均符合Hardy-Weinberg遗传平衡（$P>0.05$）。结果见表2。

表2 纳入患者的基因型分布结果

基因	基因型	例数/(%)	χ^2	P
GSTP1 313A>G	AA	52(68.4)	0.22	0.89
	AG	21(27.6)		
	GG	3(3.9)		
XRCC1 1196T>C	TT	44(57.9)	0.09	0.95
	TC	27(35.5)		
	CC	5(6.6)		
ABCB1 3435T>C	TT	33(43.4)	2.62	0.27
	TC	29(38.2)		
	CC	14(18.4)		
MTHFR 677C>T	CC	25(32.9)	0.05	0.98
	TC	38(50.0)		
	TT	13(17.1)		

2.3 基因多态性与疗效的相关性

在Ⅲ、Ⅳ期结直肠癌患者中，XELOX方案在延缓疾病进展方面优于FOLFOX方案（$P=0.005$）；*ABCB1*基因型对患者疾病进展的影响不明显，但肿瘤分期的亚组分析结果显示，该基因型与Ⅳ期结直肠癌患者的疾病进展相关（$P<0.05$）；肿瘤部位的亚组分析结果显示，Ⅲ期结肠癌患者的疾病进展风险低于直肠癌患者（$P<0.05$）。结果见图1。

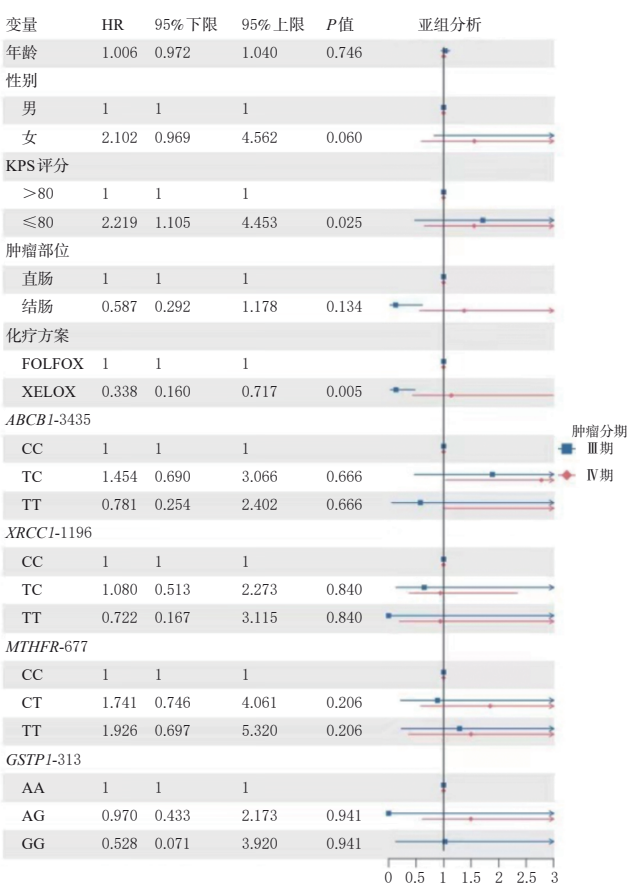


图1 单因素COX回归模型及亚组分析

生存曲线分析结果显示，Ⅳ期结直肠癌患者中的*ABCB1*突变型（TC/CC型）患者可能有更快的疾病进展（$P=0.017$，图2）；对于Ⅲ期结直肠癌患者，XELOX方案在延缓疾病进展方面优于FOLFOX方案（$P=0.000\ 28$，图3）。

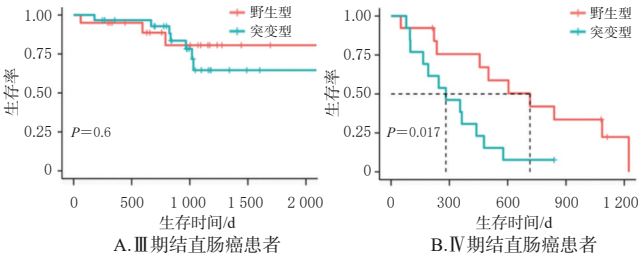


图2 Ⅲ、Ⅳ期结直肠癌患者中*ABCB1*不同基因分型下的生存曲线分析

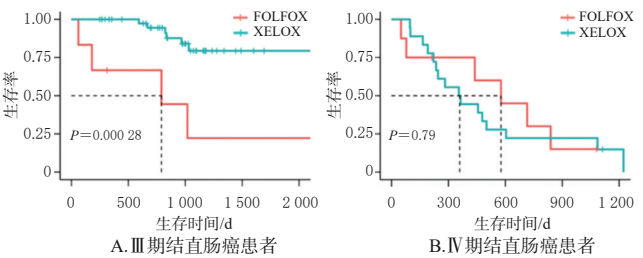


图3 Ⅲ、Ⅳ期结直肠癌患者不同化疗方案下的生存曲线分析

以肿瘤部位、KPS评分、*ABCB1*基因型、肿瘤分期和化疗方案为变量构建多因素COX回归Nomogram预测模型。结果（图4）显示，*ABCB1*基因型、肿瘤分期均会显著影响疾病的进展，其中*ABCB1* 3435T>C位点C等位基因[即突变型（TC/CC型）]携带者的疾病进展风险显著高于野生型（TT型）患者[HR=2.39，95%CI(1.05，5.50)，$P=0.038$]，Ⅳ期患者的疾病进展风险亦显著高于Ⅲ期患者[HR=8.11，95%CI(3.39，19.40)，$P<0.001$]；而化疗方案、KPS评分、肿瘤部位对疾病进展的影响不明显（$P>0.05$）。

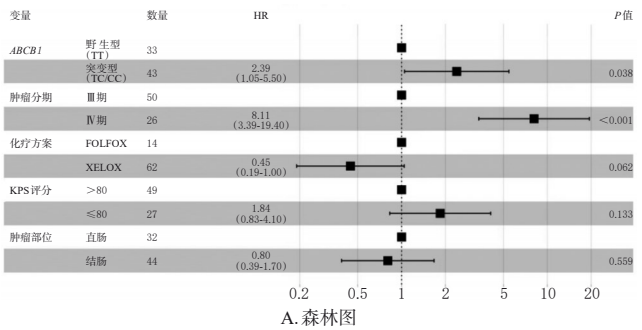
2.4 基因多态性与毒副作用的相关性

常见的血液学不良反应包括白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、血红蛋白减少；其他不良反应包括肝肾功能异常，如转氨酶升高、肌酐升高（仅有1例患者出现肌酐升高，故未单独纳入统计分析）。本研究并未发现基因位点突变与上述不良反应之间存在相关性（$P>0.05$）。结果见表3。

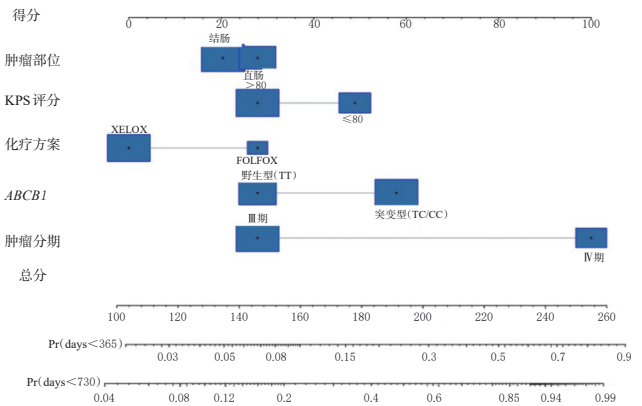
2.5 模型建立与评价

ROC曲线模型结果如图5所示。调整年龄和性别后，对于使用以奥沙利铂为基础化疗方案的患者，*ABCB1*基因型会显著影响其疾病进展，以生存期为1、2、3年时的模型拟合度较好。

Bootstrap校准曲线结果显示，预测无进展生存率与真实无进展生存率接近，表明模型预测概率无偏倚（图6A）。DCA曲线结果显示，模型纳入*ABCB1*突变基因检测后，模型性能得到了明显的提高（图6B）。模型拟合结果表明，*ABCB1*基因型与肿瘤分期为独立风险因子，对PFS具有一定的预测性能。



A. 森林图



B. 列线图

图4　多元COX回归模型森林图与列线图

表3　不同基因型患者的毒副作用发生情况比较(例)

基因	基因型	白细胞减少			中性粒细胞减少			血小板减少			血红蛋白减少			转氨酶升高	
		正常	1级	>1级	正常	1级	>1级	正常	1级	>1级	正常	1级	>1级	正常	≥1级
GSTP1	AA	19	12	21	22	11	19	23	18	11	11	31	10	16	36
	AG	6	4	11	8	1	12	10	5	6	6	9	6	6	15
	GG	1	1	1	0	2	1	1	2	0	0	3	0	1	2
	χ^2		1.123 7			4.997 7			2.809 7			4.127 3			0.048 2
	P		0.890 5			0.287 5			0.590 2			0.389 0			0.976 2
XRCC1	CC	1	2	2	2	1	2	1	2	2	1	3	1	2	3
	TC	6	6	15	11	4	12	13	10	4	6	12	9	10	17
	TT	19	9	16	18	7	19	20	13	11	10	28	6	11	33
	χ^2		4.665 6			0.094 3			2.646 6			4.202 0			1.389 2
	P		0.323 4			0.998 9			0.618 6			0.379 4			0.499 3
ABCB1	CC	4	3	7	6	2	6	8	3	3	6	6	2	4	10
	TC	10	7	12	12	4	13	11	11	7	2	19	8	10	19
	TT	12	7	14	13	6	14	15	11	7	9	18	6	9	24
	χ^2		0.416 3			0.267 6			1.636 6			8.006 9			0.403 5
	P		0.981 1			0.991 8			0.802 2			0.091 3			0.817 3
MTHFR	CC	6	4	15	7	4	14	10	7	8	4	16	5	9	16
	TC	16	9	13	18	5	15	19	13	6	13	19	6	9	29
	TT	4	4	5	6	3	4	5	5	3	0	8	5	5	8
	χ^2		4.790 6			3.628 7			2.574 7			8.718 7			1.583 2
	P		0.309 5			0.458 6			0.631 3			0.068 4			0.453 1

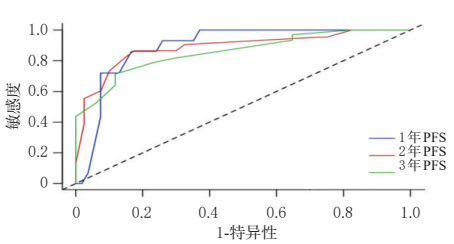
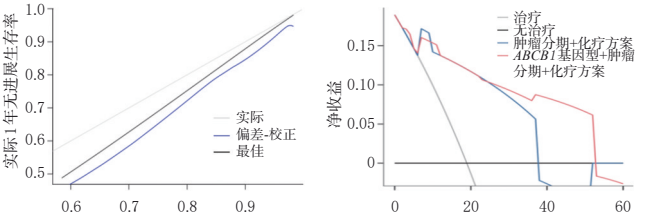


图5　患者的ROC曲线



A. 模型校准曲线　　B. DCA曲线

图6　Ⅲ、Ⅳ期结直肠癌患者1年PFS的校准曲线图和预测模型DCA曲线图

3　讨论

本研究的单因素COX回归分析结果提示，在Ⅲ、Ⅳ期结直肠癌患者中，XELOX方案在延缓疾病进展方面的疗效优于FOLFOX方案；此外，*ABCB1*基因型虽未表现出对疾病进展的影响，但亚组分析表明，*ABCB1*基因型与Ⅳ期结直肠癌患者的疾病进展相关。进一步的生存曲线分析结果显示，Ⅳ期结直肠癌患者中*ABCB1*突变型(TC/CC型)患者可能有更快的疾病进展；而不同化疗方案未表现出对Ⅳ期结直肠癌患者疾病进展有显著影响，但在Ⅲ期结直肠癌患者中，XELOX方案在延缓疾病进展方面的疗效优于FOLFOX方案。多因素COX回归Nomogram预测模型分析结果提示，*ABCB1*基因型、肿瘤分期均会显著影响疾病的进展，其中*ABCB1*突变型(TC/CC型)患者的疾病进展风险显著高于野生型(TT型)患者。基于上述研究结果，本研究暂得出如下结论：*ABCB1* 3435T>C的TT型可能与接受含奥沙利铂化疗方案的Ⅳ期结直肠癌患者有更长的PFS相关。

奥沙利铂是结直肠癌常用的一线化疗药物，可通过与DNA结合，形成大体积聚合物并引起链间和链内交联，破坏肿瘤细胞复制，从而导致肿瘤细胞凋亡[6]。然而，奥沙利铂的有效率只有60%～65%，且不同患者的疗效差异较大[7]。此外，奥沙利铂的毒副作用较多，如周围感觉神经病变、剂量限制性毒性等[8]。越来越多的研究显示，不同患者接受含奥沙利铂化疗方案后的疗效及毒副作用差异与遗传突变引起的相关基因多态性密切相关，这些基因多态性包括参与DNA损伤修复、药物转运、代谢和细胞周期调节等不同生物学途径的遗传变异[9－10]。

ABCB1是三磷酸腺苷结合盒转运蛋白超家族成员之一，能够与进入肿瘤细胞的化疗药物(含铂类药物)结合并将其泵至胞外。*ABCB1*基因可编码膜相关蛋白P-糖蛋白(P-glycoprotein，P-gp)，其外排泵样作用具有广泛的底物特异性。细胞转运蛋白可影响药物的吸收、分布和排泄，P-gp表达或功能的改变可能导致化疗药物疗效和毒性的差异[11]。Wu等[2]研究了*ABCB1*基因多态性与结直肠癌术后化疗患者生存时间的关系，结果发现，*ABCB1* 3435T>C位点TC型与患者有更长的PFS显著相关；然而，多因素COX回归分析并未发现两者的相关性。Yue等[12]研究了*ABCB1*基因多态性与结直肠癌患者

预后的相关性，结果发现，对于术后接受奥沙利铂化疗的患者，*ABCB1* 3435T＞C位点TC/CC型与TT型患者相比，PFS无显著变化。本研究结果发现，*ABCB1*的TT型与Ⅲ、Ⅳ期结直肠癌患者有更长的PFS显著相关，与上述文献结果不一致。这可能与纳入患者的肿瘤分期不同有关（本研究纳入的是Ⅲ、Ⅳ期结直肠癌患者，而上述研究纳入的是Ⅰ～Ⅳ期结直肠癌患者）。

关于*ABCB1*基因多态性与铂类药物毒副作用之间的相关性，Troia等[13]研究发现，*ABCB1*基因rs1045642位点多态性与肺癌患者接受含铂类药物化疗后的血液毒性相关；与CC型相比，TC型患者的血液毒性发生风险更低，T等位基因似乎对毒性的产生有抑制作用。本研究暂未发现*ABCB1*基因多态性与铂类药物化疗后的毒副作用存在显著关联，这与李然等[14]研究结果一致。不同研究结果的差异考虑与患者肿瘤类型、纳入研究的样本量及化疗方案不同等有关。

目前，关于*GSTP1*、*XRCC1*、*MTHFR*基因多态性与含铂类药物化疗方案疗效及毒副作用的关联，不同研究结果不尽相同[15-16]。本研究尚未发现上述基因多态性与Ⅲ、Ⅳ期结直肠癌患者使用铂类药物化疗后的疗效及毒副作用存在相关性。

综上所述，携带*ABCB1* 3435T＞C位点TC/CC型且接受含奥沙利铂化疗方案患者的疾病进展风险较高，这可能与接受此类化疗方案的Ⅳ期结直肠癌患者（TT型）有更长的PFS相关，而*GSTP1*、*XRCC1*、*MTHFR*基因多态性无显著影响。本研究存在的局限性为：（1）纳入的样本量较少；（2）回顾性研究资料收集受限，部分偏倚无法避免。故本研究得所结论尚需更多大样本研究进一步证实。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] WU H Z, KANG H, LIU Y, et al. Association of ABCB1 genetic polymorphisms with susceptibility to colorectal cancer and therapeutic prognosis[J]. Pharmacogenomics, 2013, 14(8): 897-911.

[3] MCLEOD H L, SARGENT D J, 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.

[4] NAHID N A, APU M N H, ISLAM M R, et al. DPYD*2A and MTHFR C677T predict toxicity and efficacy, respectively, in patients on chemotherapy with 5-fluorouracil for colorectal cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 81(1): 119-129.

[5] AFIFAH N N, DIANTINI A, INTANIA R, et al. Genetic polymorphisms and the efficacy of platinum-based chemotherapy: review[J]. Pharmgenomics Pers Med, 2020, 13: 427-444.

[6] ARNOULD S, HENNEBELLE I, CANAL P, et al. Cellular determinants of oxaliplatin sensitivity in colon cancer cell lines[J]. Eur J Cancer, 2003, 39(1): 112-119.

[7] SALTZ L B, CLARKE S, DÍAZ-RUBIO E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase Ⅲ study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(21): 3663-3669.

[8] CECCHIN E, D'ANDREA M, LONARDI S, et al. A prospective validation pharmacogenomic study in the adjuvant setting of colorectal cancer patients treated with the 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin (FOLFOX4) regimen [J]. Pharmacogenomics J, 2013, 13(5): 403-409.

[9] HUANG M Y, HUANG M L, CHEN M J, et al. Multiple genetic polymorphisms in the prediction of clinical outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with first-line FOLFOX-4 chemotherapy[J]. Pharmacogenet Genomics, 2011, 21(1): 18-25.

[10] THEILE D, GREBHARDT S, HAEFELI W E, et al. Involvement of drug transporters in the synergistic action of FOLFOX combination chemotherapy[J]. Biochem Pharmacol, 2009, 78(11): 1366-1373.

[11] EVANS W E, MCLEOD H L. Pharmacogenomics: drug disposition, drug targets, and side effects[J]. N Engl J Med, 2003, 348(6): 538-549.

[12] YUE A M, XIE Z B, ZHAO H F, et al. Associations of ABCB1 and XPC genetic polymorphisms with susceptibility to colorectal cancer and therapeutic prognosis in a Chinese population[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(5): 3085-3091.

[13] TROIA B D, DALU D, FILIPAZZI V, et al. ABCB1 c. 3435C＞T polymorphism is associated with platinum toxicity: a preliminary study[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 83(4): 803-808.

[14] 李然，马旭，白羽，等. 奥沙利铂在消化道肿瘤患者中药物相关基因单核苷酸多态性及化疗不良反应相关性研究[J]. 中国医院药学杂志，2020，40(2)：203-207.
LI R, MA X, BAI Y, et al. Single nucleotide polymorphism of oxaliplatin related genes in digestive tract tumors and the correlation of oxaliplatin chemotherapy adverse reactions[J]. Chin J Hosp Pharm, 2020, 40(2): 203-207.

[15] YE F H, LIU Z F, TAN A H, et al. XRCC1 and GSTP1 polymorphisms and prognosis of oxaliplatin-based chemotherapy in colorectal cancer: a meta-analysis[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 71(3): 733-740.

[16] WANG Z, CHEN J Q, LIU J L, et al. Polymorphisms in ERCC1, GSTs, TS and MTHFR predict clinical outcomes of gastric cancer patients treated with platinum/5-Fu-based chemotherapy: a systematic review[J]. BMC Gastroenterol, 2012, 12: 137.

（收稿日期：2023-09-19　修回日期：2024-02-28）
（编辑：陈　宏）