

程序性死亡受体 1 基因多态性与胃癌铂类药物化疗敏感性的相关性研究

余玲玲¹, 何素梅¹, 赵 万¹, 徐文新²

(1. 南京医科大学附属苏州科技城医院, 江苏 苏州, 215000;

2. 江苏省苏州市相城区漕湖人民医院, 江苏 苏州, 215144)

摘要: **目的** 探讨程序性死亡受体 1 (PD-1) 基因 rs36084323、rs2227982、rs7421861 位点多态性与胃癌铂类药物化疗敏感性的相关性。**方法** 选取 103 例胃癌患者作为研究对象, 给予奥沙利铂联合替吉奥 (SOX) 方案或者紫杉醇脂质体联合顺铂、5-氟尿嘧啶 (PCF) 方案化疗 2 个周期, 化疗结束后根据实体肿瘤疗效评价标准 (RECIST) 1.1 版将患者分为敏感组 45 例和抗拒组 58 例。化疗结束后, 采集患者外周静脉血, 应用 TaqMan 探针单核苷酸多态性 (SNP) 基因分型技术检测 PD-1 基因 rs36084323、rs2227982、rs7421861 位点多态性, 并分析其与胃癌患者铂类药物化疗敏感性的关系。**结果** PD-1 基因 rs36084323、rs2227982、rs7421861 位点基因型频率分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 ($P > 0.05$); 敏感组与抗拒组的 rs2227982、rs7421861 位点 PD-1 基因型、等位基因分布情况比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。rs2227982 位点 TT 基因型 ($OR = 1.739$, 95% CI 为 1.656 ~ 1.867)、CT 基因型 ($OR = 1.524$, 95% CI 为 1.435 ~ 1.663) 化疗敏感性较 CC 基因型提高, T 等位基因化疗敏感性较 C 等位基因提高 ($OR = 1.721$, 95% CI 为 1.603 ~ 1.851), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); rs7421861 位点 TT 基因型 ($OR = 1.605$, 95% CI 为 1.556 ~ 1.767)、CT 基因型 ($OR = 1.414$, 95% CI 为 1.372 ~ 1.525) 化疗敏感性较 CC 基因型降低, T 等位基因化疗敏感性较 C 等位基因降低 ($OR = 1.531$, 95% CI 为 1.423 ~ 1.672), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示, 分化程度、PD-1 基因 rs2227982 位点多态性、rs7421861 位点多态性与胃癌患者铂类药物化疗敏感性显著相关 ($P < 0.01$)。**结论** PD-1 基因 rs2227982、rs7421861 位点多态性可能与胃癌患者铂类药物化疗敏感性有关, rs2227982 位点携带 T 等位基因者对铂类药物化疗反应性更好, rs7421861 位点携带 T 等位基因者对铂类药物化疗反应性较差。

关键词: 程序性死亡受体 1; 多核苷酸; 多态性; 胃癌; 化疗; 敏感性

中图分类号: R 735.2; R 394 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)20-046-06 DOI: 10.7619/jcmp.20212160

Correlation between programmed cell death-1 receptor gene polymorphism and sensitivity to platinum-based chemotherapy in gastric cancer

YU Lingling¹, HE Sumei¹, ZHAO Wan¹, XU Wenxin²

(1. Suzhou Science and Technology City Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu, 215000;

Caohu People's Hospital in Xiangcheng District in Suzhou of Jiangsu Province, Suzhou, Jiangsu, 215144)

Abstract: **Objective** To investigate the correlations between rs36084323, rs2227982, rs7421861 polymorphisms of programmed cell death-1 receptor (PD-1) and sensitivity to platinum-based chemotherapy in gastric cancer. **Methods** One hundred and three gastric cancer patients were selected as study objects, and given two cycles of oxaliplatin plus tiggitto (SOX) or cisplatin, paclitaxel plus 5-fluorouracil (PCF) chemotherapy. After chemotherapy, the patients were divided into sensitive group (45 cases) and resistant group (58 cases) according to RECIST 1.1 version of solid tumor efficacy evaluation criteria (RECIST). After chemotherapy, peripheral venous blood was collected, and the polymorphism of rs36084323, rs2227982 and rs7421861 of PD-1 gene was detected by the TaqMan probe single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping technique, and the relationship between the polymorphism and the susceptibility of patients with gastric cancer to platinum chemotherapy was analyzed. **Results** The genotype frequency distribution of rs36084323, rs2227982 and rs7421861

of PD-1 gene complied with Hardy-Weinberg equilibrium law ($P > 0.05$). The genotype and allele distribution of PD-1 locus rs2227982 and rs7421861 in the sensitive group and the resistant group showed significant differences ($P < 0.05$). The sensitive of TT genotype of allele T ($OR = 1.739$, 95% CI, 1.656 to 1.867) and CT genotype ($OR = 1.524$, 95% CI, 1.435 to 1.663) to chemotherapy and were significantly higher than that of CC genotype and C allele ($P < 0.05$). T allele had higher sensitivity to chemotherapy than C allele ($OR = 1.721$, 95% CI, 1.603 to 1.851), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). TT genotype ($OR = 1.605$, 95% CI, 1.556 to 1.767) and CT genotype ($OR = 1.414$, 95% CI, 1.372 to 1.525) of rs7421861 had lower sensitivity to chemotherapy than CC genotype, and T allele had lower sensitivity to chemotherapy than C allele ($OR = 1.531$, 95% CI, 1.423 to 1.672), and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the degree of differentiation, rs2227982 polymorphism and rs7421861 polymorphism of PD-1 gene were significantly correlated with the sensitivity to platinum chemotherapy in gastric cancer patients ($P < 0.01$). **Conclusion** The polymorphism of rs2227982 and rs7421861 locus of PD-1 gene may be related to the sensitivity of patients with gastric cancer to platinum chemotherapy, and the individuals carrying the T allele of rs2227982 have better response to platinum chemotherapy, and the individuals carrying the C allele of rs7421861 have poor response to platinum chemotherapy.

Key words: programmed cell death-1 receptor; multinucleotides; polymorphism; gastric cancer; chemotherapy; sensitivity

胃癌的发病率在恶性肿瘤中居第4位,病死率居第2位,全球每年约有99万例新发病例,约73万例患者死亡^[1]。中国2015年新发胃癌病例40.3万例,发病率为29.31/100 000^[2],多数患者就诊时已处于进展期,5年生存率低。化疗是胃癌的主要治疗手段之一,其中铂类药物是基线用药,常与其他化疗药物组成多种有效化疗方案,但是随着疗程进展,肿瘤细胞可出现耐药而导致化疗失败^[3]。近年来,相关研究^[4-5]发现多种耐药基因参与铂类药物化疗耐药过程。程序性死亡受体1(PD-1)是适应性和先天免疫应答的抑制剂,可抵抗肿瘤T细胞免疫,导致肿瘤免疫逃避^[6]。PD-1异常表达与胃癌预后不良有关^[7]。PD-1单核苷酸多态性(SNP)可引起PD-1基因异常表达和结构与功能异常,导致疾病的发生,相关报道^[8]显示PD-1基因rs2227982、rs36084323、rs7421861多态性与食管胃交界处腺癌发病风险显著相关。但PD-1基因多态性与胃癌铂类药物化疗的药物反应是否存在关联尚不清楚,本研究检测了103例胃癌患者PD-1基因rs36084323、rs2227982、rs7421861位点多态性,并分析其与铂类药物化疗敏感性的关系,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究获得苏州科技城医院伦理委员会审核

批准,选取2016年5月—2020年12月于本院住院治疗的胃癌患者作为研究对象。纳入标准:①经组织病理学证实胃癌者;②汉族患者;③美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分 ≤ 2 分者;④接受化疗,且化疗前血常规、肝肾功能正常者。排除标准:①合并其他部位恶性肿瘤,严重心、肝、肾功能障碍者;②有铂类化疗药物禁忌证者;③既往接受手术、放疗治疗者或采用非化疗方法治疗者;④发生广泛远处转移或腹腔种植性转移,预计存活期不足5个月,恶病质、病情危重者;⑤有认知功能障碍而无法沟通者;⑥拒绝参与研究者。最终共纳入103例胃癌患者,男55例,女48例;年龄52~73岁,平均(62.35 \pm 5.12)岁;肿瘤直径2~5 cm,平均(3.65 \pm 0.62)cm;肿瘤部位为胃上部29例、胃中部42例、胃下部32例;病理类型为腺癌62例,印戒细胞癌39例,其他2例;分化程度为低度分化57例、高中度分化46例;TNM分期为ⅢA~ⅢB期51例、ⅢC~Ⅳ期52例。所有患者及其家属均对研究知情同意。

1.2 化疗方法及化疗反应评估

所有患者接受奥沙利铂联合替吉奥(SOX)方案或者紫杉醇脂质体联合顺铂、5-氟尿嘧啶(PCF)方案化疗。①SOX方案:替吉奥胶囊(山东新时代药业有限公司,批号170913)口服,早晚各1次,剂量80 mg/m²(第1~14天),注射用奥

沙利铂(江苏恒瑞医药有限公司,批号 170811) 130 mg/m² 静脉滴注(第 1 天)。1 个化疗周期为 21 d, 连续化疗 2 个周期。② PCF 方案: 注射用顺铂(齐鲁制药有限公司,批号 170113) 20 mg/m² 避光静脉滴注, 1 次/d(第 1~5 天), 注射用紫杉醇脂质体(南京绿叶制药有限公司,批号 181205) 135 mg/m² 静脉滴注(第 1 天), 氟尿嘧啶注射液(天津金耀药业有限公司,批号 170112) 750 mg/m² 静脉滴注(第 1~5 天)。1 个化疗周期为 21 d, 化疗 2 个周期。

治疗结束后, 根据实体肿瘤疗效评价标准(RECIST)1.1 版^[9] 进行影像学检查和疗效评价, 疗效分为完全缓解(病灶完全消失)、部分缓解(病灶直径之和减少 > 30%)、稳定(病灶直径之和减少 ≤ 30% 或增大 < 20%)、进展(病灶直径之和增大 ≥ 20% 或出现新发病灶)。将完全缓解、部分缓解定义为化疗敏感(将此类患者纳入敏感组, 共 45 例), 稳定、进展定义为化疗抗拒(将此类患者纳入抗拒组, 共 58 例)。

1.3 PD-1 基因多态性检测

化疗结束后采集患者外周静脉血 3 mL 置于 2% EDTA 抗凝试管中, 取 100 μL 血标本加入红细胞裂解液混匀, 冰浴, 离心(4 ℃, 2 000 转/min, 离心半径 10 cm, 时间 3 min) 弃上清, 加入 5% Chelex 100 μL 混匀, 56 ℃ 孵育 20 min, 震荡 10 s, 离心(4 ℃, 2 000 转/min, 离心半径 10 cm, 时间 2 min), 应用核酸提取仪(美国贝克曼库尔特公司)及配套试剂提取 DNA, 选择波长 260 nm 和 280 nm 处的吸光度(A)比值(A_{260/280}) 在 1.6~1.8, 浓度 > 50 ng/μL 的 DNA 样品待检。GenBank 数据库查找 PD-1 基因, 采用 Premier 5.0 软件设计引物, 引物序列由北京蓝博斯特生物技术有限公司设计。rs36084323: 上游引物 5'-GCCATC-CACAAGGCTGGAAGCT-3', 下游引物 5'-CTCAAC-CCCCTCCCATCTCTG-3'; rs2227982: 上游引物 5'-GGACAGCTCAGGTAAGCAG-3', 下游引物 5'-GCATACTCCGTCTGCTCAGG-3'; rs7421861: 上游引物 5'-AAGGGGCTGAAGGCTCTTAG-3', 下游引物 5'-CTGGGGACTCTGAGAGATGG-3'。

以提取 DNA 为模板进行聚合酶链反应(PCR)扩增反应, 反应体系为 25 μL, 含有 60 ng DNA, 2.5 μL dNTPs(2 mmol/L), 反应条件为 94 ℃ 预变性 5 min, 94 ℃ 变性 30 s, 55 ℃ 退火 30 s, 72 ℃ 延伸 30 s, 35 个循环, 72 ℃ 延伸

5 min。取 PCR 扩增产物 10 μL 进行碱性磷酸酶处理后进行 PCR 反应, 37 ℃ 20 min, 85 ℃ 5 min, 4 ℃ 延伸。加入单碱基延伸反应液(包括 HPLC 用水 0.6 μL, iPLEX Buffer Plus 0.2 μL, iPLEX Termination min 0.2 μL, Primer Mix 0.9 μL, iPLEX Enzyme 0.04 μL) 进行 PCR 反应, 37 ℃ 20 min, 85 ℃ 5 min, 4 ℃ 延伸。树脂纯化 10 min, 采用 MassARRAY 核酸质谱分析系统(美国 Sequenom 公司)对 PD-1 基因 rs36084323、rs2227982、rs7421861 位点多态性进行质谱检测。

1.4 统计学分析

采用 SHEsis 软件进行 Hardy-Weinberg 平衡检验, $P > 0.05$ 为符合遗传平衡吻合度。采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析, 基因型以 $[n(\%)]$ 表示, 比较采用 χ^2 检验, 以比值比(OR) 及 95% 置信区间(CI) 描述风险度。采用 Kolmogorov-Smirnov 法检验计量资料拟合优度, 符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 Student-t 检验。采用 Logistic 回归分析探讨胃癌患者铂类药物化疗敏感性的影响因素。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

敏感组高中度分化者占比、ⅢA~ⅢB 期者占比高于抗拒组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 2 组其他基线资料(年龄、性别、肿瘤直径、病理类型、肿瘤部位、化疗方案) 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 敏感组和抗拒组 PD-1 基因 rs36084323、rs2227982、rs7421861 位点多态性比较

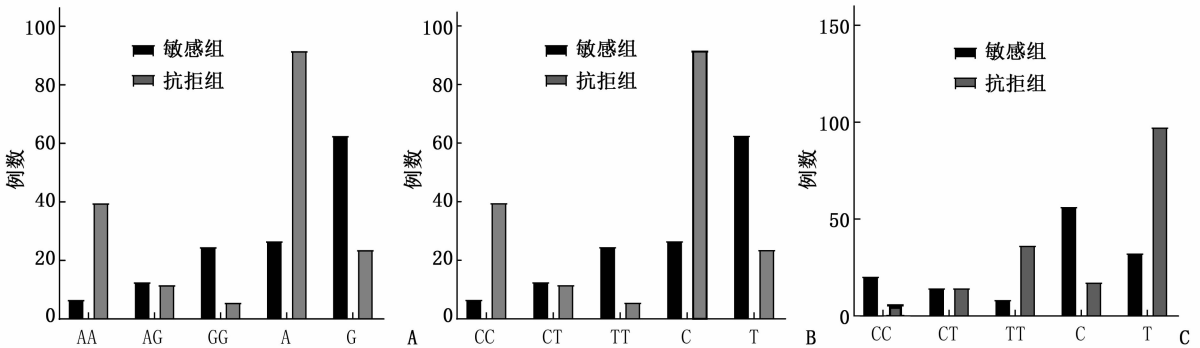
2 组 rs36084323、rs2227982、rs7421861 位点 PD-1 基因型频率分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P = 0.241, 0.306, 0.421$), 具有群体代表性, 可进行遗传学分析。敏感组与抗拒组 rs36084323 位点 PD-1 基因型、等位基因分布情况比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.103, 0.114$, $P = 0.950, 0.736$); 2 组 rs2227982、rs7421861 位点 PD-1 基因型、等位基因分布情况比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 33.752, 53.973, 24.120, 50.048$, $P < 0.001$)。rs2227982 位点 TT 基因型(OR = 1.739, 95% CI 为 1.656~1.867)、CT 基因型(OR = 1.524, 95% CI 为 1.435~1.663) 化疗敏感性较 CC 基因型提高, T 等位基因化疗敏感性

较 C 等位基因提高 ($OR = 1.721$, 95% CI 为 $1.603 \sim 1.851$), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。rs7421861 位点 TT 基因型 ($OR = 1.605$, 95% CI 为 $1.556 \sim 1.767$)、CT 基因型 ($OR = 1.414$, 95%

CI 为 $1.372 \sim 1.525$) 化疗敏感性较 CC 基因型降低, T 等位基因化疗敏感性较 C 等位基因降低 ($OR = 1.531$, 95% CI 为 $1.423 \sim 1.672$), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1。

表 1 2 组患者基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$) [$n(\%)$]

指标	敏感组 ($n=45$)	抗拒组 ($n=58$)	χ^2/t	P	
年龄/岁	62.27 ± 5.15	62.41 ± 5.03	0.139	0.890	
性别	男	26(57.78)	29(50.00)	0.616	0.433
	女	19(42.22)	29(50.00)		
肿瘤直径/cm	3.51 ± 0.63	3.76 ± 0.71	1.861	0.066	
病理类型	腺癌	29(64.44)	33(56.90)	0.705	0.703
	印戒细胞癌	15(33.33)	24(41.38)		
	其他	1(2.23)	1(1.72)		
肿瘤部位	胃癌合并淋巴结转移	14(31.11)	15(25.86)	1.640	0.440
	胃癌合并腹腔转移	20(44.44)	22(37.93)		
	胃癌合并肝、肺等其他脏器转移	11(24.44)	21(36.21)		
TNM 分期	ⅢA ~ ⅢB 期	24(53.33)	17(29.31)	6.103	0.013
	ⅢC ~ Ⅳ期	21(46.67)	41(70.69)		
分化程度	低度分化	15(33.33)	42(72.41)	15.659	<0.001
	高中度分化	30(66.67)	16(27.59)		
化疗方案	SOX 方案	27(60.00)	30(51.72)	0.702	0.402
	PCF 方案	18(40.00)	28(48.28)		



A: rs36084323 位点 PD-1 基因分型和等位基因分布; B: rs2227982 位点 PD-1 基因分型和等位基因分布; C: rs7421861 位点 PD-1 基因分型和等位基因分布。

图 1 敏感组和抗拒组 rs36084323、rs2227982、rs7421861 位点 PD-1 基因分布

2.3 胃癌铂类药物化疗敏感性的影响因素分析

以胃癌患者铂类药物化疗结局为因变量(赋值: 0 = 抗拒, 1 = 敏感), 以分化程度(赋值: 0 = 低度分化, 1 = 高中度分化)、TNM 分期(赋值: 0 = ⅢA ~ ⅢB 期, 1 = ⅢC ~ Ⅳ期)、PD-1 基因 rs2227982 位点多态性(赋值: 0 = CC 基因型, 1 =

CT + TT)、PD-1 基因 rs7421861 位点多态性(赋值: 0 = TT 基因型, 1 = CT + CC)为自变量, 建立 Logistic 回归模型。Logistic 回归分析结果显示, 分化程度、PD-1 基因 rs2227982 位点多态性、PD-1 基因 rs7421861 位点多态性与胃癌患者铂类药物化疗敏感性显著相关 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 影响胃癌铂类药物化疗敏感性的 Logistic 回归分析结果

因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95% CI)	P
TNM 分期	0.202	0.172	1.379	1.224(0.920 ~ 1.321)	0.623
分化程度	0.503	0.169	8.859	1.654(1.521 ~ 1.754)	0.003
PD-1 基因 rs2227982 位点多态性	0.472	0.153	9.517	1.603(1.542 ~ 1.762)	<0.001
PD-1 基因 rs7421861 位点多态性	0.436	0.148	8.679	1.547(1.462 ~ 1.669)	0.002

3 讨论

铂类药物是抗癌活性较强的广谱抗肿瘤药物,可通过进入癌细胞与 DNA 结合形成 Pt-DNA,导致交链和复制障碍,诱导细胞凋亡,发挥抗癌作用,是目前治疗胃癌的基础化疗药物。但由于个体之间存在遗传异质性,即便采用同种化疗方案和同样剂量,个体疗效和毒副作用的差异性也较大^[10]。相关研究^[11]发现,免疫检查点不仅与肿瘤形成有关,也与化疗个体异质性反应和化疗失败有关。

PD-1 属于免疫球蛋白 CD28/B7 超家族,是一种具有负向免疫调节功能的免疫检查点抑制剂,在 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞、单核细胞及树突状细胞中广泛表达,在肿瘤特异性 T 细胞上高表达,通过与程序性死亡受体配体 1(PD-L1)结合负性调控 T 细胞增殖分化,激活抗原特异性 T 细胞凋亡和抑制调节性 T 细胞凋亡,在抑制免疫应答和促进自身耐受性方面发挥着重要作用^[12-13]。T 细胞表面 PD-1 与 PD-L1 结合后,PD-1 胞内段 C 端免疫受体酪氨酸转换基序发生磷酸化而被激活,磷酸化的 C 端免疫受体酪氨酸转换基序募集胞内 Src 同源区 2 含域磷酸酶-2(SHP-2)分子,SH P-2 可抑制 Toll 样受体去磷酸化,同时抑制 T 淋巴细胞增殖分化,损伤 T 细胞效能,使 T 淋巴细胞功能“耗竭”,降低对肿瘤杀伤能力^[14]。抑制 PD-1 和 PD-L1 可增强 T 细胞应答,介导抗肿瘤活性^[15]。临床研究^[16]显示,PD-1 抑制剂联合化疗可提高复发或转移性鼻咽癌的客观缓解率。PD-1 抑制剂联合阿帕替尼治疗晚期胃癌,可减轻阿帕替尼毒的副作用^[17]。

PD-1 基因位于人类染色体 2q37.3,存在多个突变位点,本研究选取与胃癌相关的常见突变位点 s36084323、rs2227982、rs7421861^[8]进行多态性分析,结果发现 rs2227982、rs7421861 位点多态性与胃癌患者铂类药物化疗敏感性有关。rs2227982 C/T 多态性位于外显子 5,编码 PD-1 受体胞内氨基酸,参与信号转导和免疫调节通路。REN H T 等^[18]发现,rs2227982 位点 TT 基因型、CT 基因型相较于 CC 基因型可降低人表皮生长因子受体-2(Her-2)阳性乳腺癌的患病风险。但相关研究^[19]结果显示,rs2227982 位点 TT 基因型或 CT 基因型相较于 CC 基因型增加了胃贲门癌的患病风险。本研究发现,rs2227982 位点 TT

基因型、CT 基因型较 CC 基因型化疗敏感性高,提示携带 T 基因者的化疗反应性更高。分析原因,rs2227982 位点 C→T 突变可使 PD-1 受体胞外域中的缬氨酸(Val)被丙氨酸(Ala)取代,影响 PD-1 基因序列、分子结合和功能,进而改变 PD-1 在免疫调节中的作用^[8],抑制其负向调控免疫反应的作用,导致抗肿瘤活性增强,促使对铂类化疗药物有更好的反应性。rs7421861 C/T 多态性位于内含子 1,涉及顺式作用元件和反式作用因子相互作用,在 PD-1 基因启动、活性增加、基因表达中发挥着重要作用。rs7421861 位点多态性与整体癌症风险增加^[19],ZANG B 等^[20]研究显示 rs7421861 位点 TT 基因型食管癌患者血清 PD-1 水平高于 TC 基因型和 CC 基因型,生存率低于 TC 基因型和 CC 基因型。本研究结果显示,TT 基因型、TC 基因型较 CC 基因型患者具有更低的铂类化疗敏感性,说明 rs7421861 位点 C→T 变异可提高 PD-1 活性,进而抑制 T 细胞应答和抗肿瘤活性,导致化疗抗拒。本研究未发现 rs36084323 位点多态性与胃癌铂类药物化疗反应性的关系,赵万等^[21]也指出 rs36084323 A/G 多态性与非小细胞肺癌患者铂类药物化疗敏感性无关。

综上所述,PD-1 基因 rs2227982、rs7421861 位点多态性可能与胃癌患者铂类药物化疗敏感性有关,rs2227982 位点携带 T 等位基因者有更高的化疗敏感性,rs7421861 位点携带 T 等位基因者可能有更高的化疗抗拒性。本研究局限之处在于样本量偏少,仅检测了汉族居民的 PD-1 基因多态性,今后还需扩大样本范围和例数开展更加深入的研究。

参考文献

- [1] KARIMI P, ISLAMI F, ANANDASABAPATHY S, et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(5): 700-713.
- [2] 王少明,郑荣寿,张思维,等. 2015 年中国胃癌流行特征分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(12): 1517-1521.
- [3] 张亚娟,常德,张健鹏. 肺癌化疗中铂类耐药的研究进展[J]. *中国医学科学院学报*, 2017, 39(1): 150-155.
- [4] 郑艺,尹继业,周宏灏,等. 基因多态性与铂类药物毒性反应研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2014, 19(9): 1051-1056.
- [5] TANG N, LYU D, ZHANG Y, et al. Association between the ERCC₁ polymorphism and platinum-based chemotherapy effectiveness in ovarian cancer: a meta-analysis [J]. *BMC*

- Womens Health, 2017, 17(1): 43.
- [6] LIBLAB S, VUSURATANA A, AREEPIUM N. ERCC1, XRCC1, and GSTP1 polymorphisms and treatment outcomes of advanced epithelial ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21(7): 1925 - 1929.
- [7] TIBALDI C, LUNGI A, BALDINI E. Use of programmed cell death protein ligand 1 assay to predict the outcomes of non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. World J Clin Oncol, 2017, 8(4): 320 - 328.
- [8] WU Y, CAO D, QU L, *et al.* PD-1 and PD-L1 co-expression predicts favorable prognosis in gastric cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(38): 64066 - 64082.
- [9] TANG W, CHEN S, CHEN Y, *et al.* Programmed death-1 polymorphisms is associated with risk of esophagogastric junction adenocarcinoma in the Chinese Han population: a case-control study involving 2, 740 subjects [J]. Oncotarget, 2017, 8(24): 39198 - 39208.
- [10] EISENHAEUER 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.
- [11] 谢晓燕, 李超, 敬梅, 等. ERCC2 Asp312Asn/Lys751Gln 基因多态性与晚期非小细胞肺癌铂类药物化疗敏感性相关性的临床观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(20): 2190 - 2193.
- [12] PITT J M, VÉTIZOU M, DAILLÈRE R, *et al.* Resistance mechanisms to immune-checkpoint blockade in cancer: tumor-intrinsic and -extrinsic factors[J]. Immunity, 2016, 44(6): 1255 - 1269.
- [13] BAI J, GAO Z, LI X, *et al.* Regulation of PD-1/PD-L1 pathway and resistance to PD-1/PD-L1 blockade[J]. Oncotarget, 2017, 8(66): 110693 - 110707.
- [14] XIA L, LIU Y, WANG Y. PD-1/PD-L1 blockade therapy in advanced non-small-cell lung cancer: current status and future directions[J]. Oncologist, 2019, 24(suppl 1): S31 - S41.
- [15] 毛璐, 鞠侯雨, 任国欣. 程序性细胞死亡受体-1 与其配体信号通路的调控及其在头颈鳞状细胞癌治疗中的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2018, 45(5): 560 - 565.
- [16] WANG X, GUO G, GUAN H, *et al.* Challenges and potential of PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy for glioblastoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 87.
- [17] LV J W, LI J Y, LUO L N, *et al.* Comparative safety and efficacy of anti-PD-1 monotherapy, chemotherapy alone, and their combination therapy in advanced nasopharyngeal carcinoma: findings from recent advances in landmark trials[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 159.
- [18] XU J, ZHANG Y, JIA R, *et al.* Anti-PD-1 antibody SHR-1210 combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma, gastric, or esophagogastric junction cancer: an open-label, dose escalation and expansion study[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(2): 515 - 523.
- [19] REN H T, LI Y M, WANG X J, *et al.* PD-1 rs2227982 polymorphism is associated with the decreased risk of breast cancer in northwest Chinese women: a hospital-based observational study[J]. Medicine, Baltimore, 2016, 95(21): e3760.
- [20] HASHEMI M, KARAMI S, SARABANDI S, *et al.* Association between PD-1 and PD-L1 Polymorphisms and the Risk of Cancer: A Meta-Analysis of Case-Control Studies[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(8): 1150.
- [21] ZANG B, CHEN C, ZHAO J Q. PD-1 gene rs10204525 and rs7421861 polymorphisms are associated with increased risk and clinical features of esophageal cancer in a Chinese Han population[J]. Aging, Albany NY, 2020, 12(4): 3771 - 3790.
- [22] 赵万, 奉林, 余玲玲, 等. PD1 多态性与晚期非小细胞肺癌铂类药物化疗敏感性及骨髓抑制的关系[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(8): 651 - 657.

(本文编辑: 陆文娟)

(上接第 45 面)

- [17] PASTOR-CLERICUES A, MARTI-BONMATI E, MILARA J, *et al.* Anti-inflammatory and anti-fibrotic profile of fish oil emulsions used in parenteral nutrition-associated liver disease[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e115404.
- [18] VAN AERDE J E, DUERKSEN D R, GRAMLICH L, *et al.* Intravenous fish oil emulsion attenuates total parenteral nutrition-induced cholestasis in newborn piglets[J]. Pediatr Res, 1999, 45(2): 202 - 208.
- [19] MEISEL J A, LE H D, DE MEIJER V E, *et al.* Comparison of 5 intravenous lipid emulsions and their effects on hepatic steatosis in a murine model[J]. J Pediatr Surg, 2011, 46(4): 666 - 673.
- [20] GURA K M, DUGGAN C P, COLLIER S B, *et al.* Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management[J]. Pediatrics, 2006, 118(1): e197 - e201.
- [21] GURA K M, LEE S, VALIM C, *et al.* Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease [J]. Pediatrics, 2008, 121(3): e678 - e686.
- [22] HELLER A R, RÖSSEL T, GOTTSCHLICH B, *et al.* Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients[J]. Int J Cancer, 2004, 111(4): 611 - 616.
- [23] 郭玉文, 曹婧然, 李宝玉, 等. N-3 多不饱和脂肪酸对消化系统肿瘤病人临床结局的影响和安全性评估的 Meta 分析[J]. 肠外与肠内营养, 2016, 23(2): 65 - 70.

(本文编辑: 梁琥)