

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.16.014
文章编号: 1005-8982 (2023) 16-0078-06

临床研究·论著

DPYD 基因表达与胃癌患者5-氟尿嘧啶敏感性 及毒副反应的相关性*

李亚玲¹, 汪建², 谭万里¹, 付茂松³, 杨佳倩⁴

(广安市人民医院 1. 药剂科, 2. 肿瘤科, 3. 胃肠外科, 四川 广安 638500; 4. 西南医科大学
附属医院 药剂科, 四川 泸州 646000)

摘要: **目的** 观察二氢嘧啶脱氢酶基因(DPYD)表达与胃癌患者5-氟尿嘧啶(5-FU)敏感性及其毒副反应的相关性。**方法** 选取2018年1月—2023年1月在广安市人民医院治疗的胃癌患者60例, 取新鲜切除的肿瘤非坏死组织。采用免疫组织化学法检测肿瘤组织DPYD表达强度, 实时荧光定量聚合酶链反应检测DPYD mRNA表达, 体外药敏试验检测胃癌原代细胞对5-FU的敏感性。术后均采用以5-FU为基础的综合化疗方案, 化疗结束后统计化疗效果、毒副反应发生率及严重程度。比较不同DPYD表达强度患者5-FU敏感性; 采用Pearson法分析DPYD mRNA表达与药敏指数的相关性; 比较不同DPYD表达强度患者毒副反应。**结果** 60例患者的肿瘤组织中, DPYD低表达34例, 高表达26例, 高表达患者DPYD光密度值高于低表达患者($P < 0.05$)。DPYD低表达患者化疗总有效率、5-FU敏感率高于高表达患者($P < 0.05$)。DPYD mRNA表达与化疗效果($r = -0.664$)、药敏指数($r_s = -0.892$)呈负相关($P < 0.05$)。DPYD低表达患者3、4级上消化道反应、神经毒性、骨髓抑制、皮肤感染发生率高于高表达患者($P < 0.05$)。**结论** DPYD基因高表达与胃癌患者5-FU敏感性降低有关, 但毒副反应更轻。

关键词: 胃癌; 5-氟尿嘧啶; 二氢嘧啶脱氢酶基因; 敏感性; 毒副反应
中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A

Correlation of the gene expression of DPYD with 5-fluorouracil chemosensitivity and related toxic and side effects in gastric cancer patients*

Li Ya-ling¹, Wang Jian², Tan Wan-li¹, Fu Mao-song³, Yang Jia-qian⁴

(1. Department of Pharmacy, 2. Department of Oncology, 3. Department of Gastrointestinal Surgery,
Guang'an People's Hospital, Guang'an, Sichuan 638500, China; 4. Department of Pharmacy,
Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: Objective To observe the correlation of the gene expression of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) with 5-fluorouracil (5-FU) chemosensitivity and related toxic and side effects in gastric cancer patients. **Methods** Sixty gastric cancer patients treated in Guang'an People's Hospital from January 2018 to January 2023 were selected, and fresh non-necrotic tumor tissues were taken. Immunohistochemistry was used to detect the intensity of DPYD expression in tumor tissues, and quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the mRNA expression of DPYD. In vitro drug sensitivity test was performed to measure the chemosensitivity of primary gastric cancer cells to 5-FU. After the surgery, all patients received a comprehensive chemotherapy based on 5-FU, and the efficacy of chemotherapy, and incidence and severity of toxic and side effects

收稿日期: 2023-03-12

* 基金项目: 四川省科技计划项目(No:2020YFS0528)

were analyzed following the chemotherapy. The chemosensitivity to 5-FU was compared among patients with different levels of DPYD expression. Pearson method was applied to analyze the correlation between the mRNA expression of DPYD and the sensitivity index. The toxic and side effects were also compared among patients with different levels of DPYD expression. **Results** Among the tumor tissues from 60 patients, 34 cases had a low expression of DPYD while 26 cases had a high expression of DPYD, and the optical density as shown by immunohistochemistry of patients with a high expression of DPYD was higher than that of patients with a low expression of DPYD ($P < 0.05$). The overall effective rate of the chemotherapy and the response rate of 5-FU in patients with a low expression of DPYD were higher than those in patients with a high expression of DPYD ($P < 0.05$). The mRNA expression of DPYD was negatively correlated with the efficacy of chemotherapy ($r_s = -0.892$) and the sensitivity index ($r_s = -0.892$) ($P < 0.05$). The incidence of grade 3 to 4 upper gastrointestinal adverse reactions, neurotoxicity, bone marrow suppression and skin infection in patients with a low expression of DPYD was higher than that in patients with a high expression of DPYD. **Conclusions** High gene expression of DPYD is correlated with reduced chemosensitivity of gastric cancer patients to 5-FU, but with milder toxic and side effects.

Keywords: gastric cancer; 5-fluorouracil; dihydropyrimidine dehydrogenase gene; sensitivity; toxic and side effects

胃癌是临床常见的消化道恶性肿瘤,多发于 40~70 岁中老年男性,可并发胃肠道急性出血、消化道梗阻甚至吻合口瘘,严重威胁患者身心健康^[1]。世界卫生组织统计,2020 年全球胃癌发病人数已超百万,病死人数超过 70 万,占有恶性肿瘤发病率的 5.6% 和病死率的 8.3%^[2-3]。

5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)是恶性肿瘤常用的化疗药物之一,可抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶(thymidylate synthase, TYMS)活性,从而阻断 DNA 合成和修复,诱导肿瘤细胞凋亡^[4]。然而,5-FU 的临床应用限制较多,极易受到个体差异性、药效不确定性及毒副反应的影响,严重降低患者依从性,导致临床疗效及患者生活质量降低。通过遗传药理学对个体的药物毒性进行了解是制订个体化治疗方案的关键。二氢嘧啶脱氢酶基因(dihydropyrimidine dehydrogenase gene, DPYD)是体内参与氟尿嘧啶类药物代谢的重要限速酶之一。有研究表明,结肠癌组织中 DPYD 表达水平与 5-FU 疗效及耐药性有关^[5]。本研究选取 60 例手术治疗的胃癌患者为研究对象,分析 DPYD 表达与化疗效果、药敏指数的相关性,以期为胃癌患者个体化化疗提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 1 月—2023 年 1 月在广安市人民医院治疗的胃癌患者 60 例。其中,男性 39 例,女性 21 例;年龄 47~82 岁,平均(65.87±7.19)岁;体质量

指数(body mass index, BMI)18.47~28.92 kg/m²,平均(23.58±2.77)kg/m²;中分化 32 例,低分化 28 例。本研究经医院医学伦理委员会同意,患者及家属签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《消化系统恶性肿瘤的诊断与治疗》^[6]中胃癌诊断标准,经病理检查确诊;②初诊患者;③年龄>18 岁;④符合手术治疗指征,行手术治疗,术后行以 5-FU 为基础的化疗;⑤中、低分化癌;⑥腺癌;⑦术前未接受其他辅助性治疗。

1.2.2 排除标准 ①合并心、肝及肾等重要脏器功能不全;②合并血液类疾病、神经系统疾病及严重感染性疾病;③合并其他恶性肿瘤;④对本研究所用药物或试剂过敏。

1.3 方法

取新鲜切除的肿瘤非坏死组织,分成 3 份,一份置于 RPMI 1640 培养基(含有 10% 胎牛血清、100 u/mL 青霉素、100 μg/mL 链霉素)中培养 30 min,取出后进行体外药敏实验,其余 2 份置于液氮中保存用于免疫组织化学及 mRNA 检测。

1.3.1 免疫组织化学法检测肿瘤组织 DPYD 表达 取液氮中保存的肿瘤组织,常规脱蜡,磷酸盐缓冲液清洗,加入 3% 过氧化氢溶液孵育 12 min,高温修复抗原,冷却至 40 ℃,加入 5% 胎牛血清孵育 25 min,弃血清,加入兔抗人 DPYD 一抗(1:500),4 ℃ 孵育过夜,磷酸盐缓冲液清洗,加入二抗(1:2 000),37 ℃ 孵育 20 min,磷酸盐缓冲液清洗,二氨基联苯胺显色,蒸馏水冲洗,苏木精复染,脱水、透明后,中

性树胶封片,随机选取5个不相邻区域于显微镜下观察,并计算光密度值。棕黄色或棕褐色颗粒染色细胞计数<5%为0分,5%~25%为1分,>25%~50%为2分,>50%~75%为3分,>75%为4分;染色强度不显色为0分,浅黄色为1分,棕黄色为2分,深棕色为3分。表达强度以染色细胞计数×染色强度表示,≤1分为低表达,≥2分为高表达。由2位年资>5年的病理科医师单独阅片,结果不一致时重新阅片,协商至结果一致。

1.3.2 实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测肿瘤组织DPYD mRNA表达 取液氮中保存的肿瘤组织,研磨后匀浆,TRIzol法提取总RNA,逆转录获得cDNA。反应体系:双倍核染料10 μL,正反向引物(10 μmol/L)各1 μL,cDNA 1.5 μL,加入双蒸水补足至24 μL。反应条件:95℃预变性4 min,变性35 s,50℃退火25 s,72℃延伸4 min,共42个循环,获取CT值,重复3次取均值。DPYD正向引物:5'-TGCAC TGTGTGGCACCACGTGCAC-3',反向引物:5'-GCCCC TGGCGTTTCACGTGCACAC-3',长度24 bp;β-actin正向引物:5'-TGCACGTGCGGTGCCACGTGGCCA-3';反向引物:5'-CTGGACTGACGTCCGTGCAAGTGC-3',长度24 bp。以β-actin为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算DPYD mRNA相对表达量。

1.3.3 肿瘤体外药敏试验 将保存于培养基中的肿瘤组织切成0.5 mm大小碎块,经梯度离心法收集、纯化胃癌细胞,培养液稀释后获取单细胞悬液。调整肿瘤细胞悬液浓度(约 1×10^4 个/mL),加入含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基,分装至96孔聚丙烯板中,每孔200 μL,每板8个空白对照孔。将不同浓度(0.1、1.0、10.0和100.0 μg/mL)5-FU溶液按照预定方案加入到相应的孔中,每个浓度至少重复4个孔,每板留8个未加药物的对照孔。将培养板密封后放入37℃、5%二氧化碳培养箱中培养6 d,每天观察细胞生长情况。培养结束后,向每孔中加入20 μL细胞裂解液(含有0.1%三氯乙酸和0.05% Triton X-100),振荡混匀后静置10 min,使细胞完全裂解并释放出三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)。向每孔中加入100 μL发光液(含萤火虫素酶和萤火虫素),振荡混匀后静置2 min,使ATP与发光液反应产生发光信号。用手持式ATP荧光测定仪(深圳市芬析仪器制造有限公司)检测荧光值,

绘制5-FU浓度与抑制率的曲线图,计算IC50、IC90及敏感指数。抑制率(%)=(对照组发光强度-实验组发光强度)/对照组发光强度×100%。根据KURBACHER等^[7]的判定标准,抵抗:敏感指数≤300;低敏感:敏感指数>300;部分敏感:IC50≤25% TDC, IC90>90% TDC,敏感指数>300;高敏感:IC50≤25% TDC, IC90≤90% TDC,敏感指数>300。敏感率=低敏感率+部分敏感率+高敏感率。

1.3.4 术后化疗 患者术后采用以5-FU为基础的综合化疗方案。5-FU(北京斯利安药业有限公司,国药准字H11020223)静脉注射375 g/m²;5-FU静脉滴注46 h,2.5 g/m²;紫杉醇(辰欣药业股份有限公司,国药准字H20057404)静脉滴注3 h,75 mg/m²;亚叶酸钙(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20000584)静脉滴注2 h,200 mg/m²。每2周1次,1个疗程2次,治疗4个疗程。

1.3.5 化疗效果 化疗结束后进行评估。完全缓解:病灶均消失,其余结节均无病理意义(短径<10 mm);部分缓解:可测量病灶直径总和缩小程度超过30%;进展:可测量病灶直径总和增大超过20%,或出现任一可测量新病灶;稳定:病灶缩小未及部分缓解标准,增大未至进展标准^[8]。总有效率=完全缓解率+部分缓解率。

1.3.6 毒副反应发生情况统计 化疗结束后统计毒副反应发生率及严重程度。1级:可忍受,无须减量或停药,一般对症处理或不处理即可较快恢复,对康复无直接影响;2级:难以忍受,被迫停药或减药,经一般对症处理后可好转,对康复无直接影响;3级:反应症状明显,有器官病理生理改变或指标异常,被迫撤药,需特殊处理,对康复已产生直接影响,或毒副反应持续≥7 d;4级:威胁生命的,需立即撤药并紧急处理,或毒副反应持续≥1个月。

1.4 统计学方法

数据分析分析采用SPSS 21.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;等级资料以等级表示,比较用Wilcoxon秩和检验。相关分析用Spearman或Pearson法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤组织DPYD表达情况

60例患者的肿瘤组织中,DPYD低表达34例,

DPYD 光密度值为 (6.15 ± 0.78) ; 高表达 26 例, DPYD 光密度值为 (17.49 ± 2.35) , 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=26.361, P=0.000$); DPYD 高表达患者 DPYD 光密度值较高。见图 1。

2.2 不同 DPYD 表达强度患者临床资料比较

DPYD 低表达与高表达患者的性别构成、年龄、BMI 及分化程度比较, 经 χ^2 或 t 检验, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

2.3 不同 DPYD 表达强度患者化疗效果比较

DPYD 低表达与高表达患者化疗总有效率比

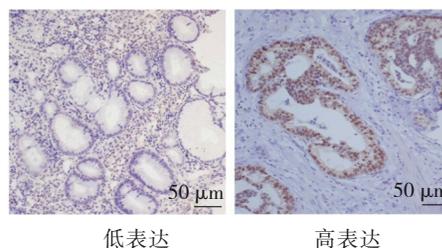


图 1 肿瘤组织 DPYD 表达 (免疫组织化学染色 $\times 400$)

较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.671, P=0.031$); DPYD 低表达患者化疗总有效率较高。见表 2。

表 1 不同 DPYD 表达强度患者临床资料比较

组别	n	男/女/例	年龄 例(%)		BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	分化程度 例(%)	
			≤ 65 岁	> 65 岁		中分化	低分化
DPYD 低表达	34	23/11	9(26.47)	25(73.53)	23.98 ± 0.79	19(55.88)	15(44.12)
DPYD 高表达	26	16/10	8(30.77)	18(69.23)	23.86 ± 0.65	13(50.00)	13(50.00)
χ^2/t 值		0.242		0.134	0.628		0.205
P 值		0.623		0.714	0.532		0.651

表 2 不同 DPYD 表达强度患者化疗效果比较 例(%)

组别	n	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率
DPYD 低表达	34	4(11.76)	21(61.76)	4(11.76)	5(14.71)	25(73.53)
DPYD 高表达	26	2(7.69)	10(38.46)	2(7.69)	12(46.16)	12(46.15)

2.4 不同 DPYD 表达强度患者 5-FU 敏感性比较

DPYD 低表达与高表达患者 5-FU 敏感率比较,

经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.193, P=0.013$); DPYD 低表达患者 5-FU 敏感率较高。见表 3。

表 3 不同 DPYD 表达强度患者 5-FU 敏感程度比较 例(%)

组别	n	抵抗	低敏感	部分敏感	高敏感	敏感率
DPYD 低表达	34	10(29.41)	10(29.41)	8(23.53)	6(17.65)	24(70.59)
DPYD 高表达	26	16(61.54)	6(23.08)	2(7.69)	2(7.69)	10(38.46)

2.5 DPYD mRNA 表达与化疗效果的相关性

Spearman 相关分析结果显示, DPYD mRNA 表达与化疗效果呈负相关 [$r_s=-0.892$ (95% CI: $-0.935, -0.822$), $P=0.000$]。见图 2。

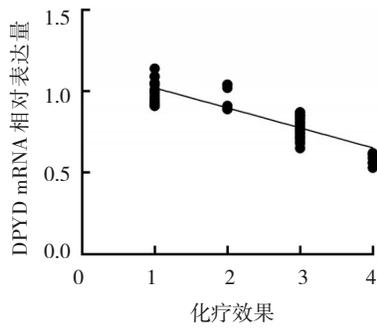
2.6 DPYD mRNA 表达与药敏指数的相关性

qRT-PCR 结果显示, 60 例胃癌患者肿瘤组织 DPYD mRNA 相对表达量为 (0.85 ± 0.14) 。Pearson 相关性分析结果显示, DPYD mRNA 表达与药敏指数呈

负相关 [$r=-0.664$ (95% CI: $-0.786, -0.494$), $P=0.000$]。见图 3。

2.7 不同 DPYD 表达强度患者毒副反应比较

DPYD 低表达与高表达患者上消化道反应、神经毒性、骨髓抑制、皮肤感染发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); DPYD 低表达患者 3、4 级发生率较高。见表 4。



1:进展; 2:稳定; 3:部分缓解; 4:完全缓解。

图2 DPYD mRNA 表达与化疗效果的相关性

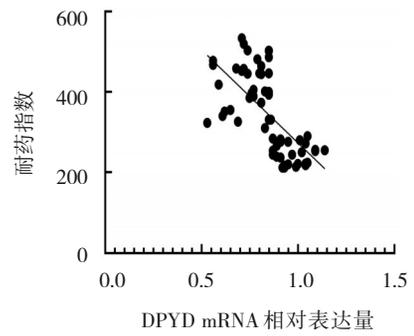


图3 DPYD mRNA 表达与药敏指数的相关性

表 4 不同 DPYD 表达强度患者毒副反应比较 例(%)

组别	n	上消化道反应		神经毒性		手足综合征		骨髓抑制	
		1、2级	3、4级	1、2级	3、4级	1、2级	3、4级	1、2级	3、4级
DPYD 低表达	34	10(29.41)	24(70.59)	9(26.47)	25(73.53)	12(35.29)	22(64.71)	4(11.76)	30(88.24)
DPYD 高表达	26	15(57.69)	11(42.31)	16(61.54)	10(38.46)	15(57.69)	11(42.31)	9(34.62)	17(65.38)
χ^2 值		4.848		7.454		2.986		4.533	
P 值		0.028		0.006		0.084		0.033	

组别	脱发		肝功能异常		皮肤感染		血小板减少		口腔黏膜炎	
	1、2级	3、4级	1、2级	3、4级	1、2级	3、4级	1、2级	3、4级	1、2级	3、4级
DPYD 低表达	10(29.41)	24(70.59)	6(17.65)	28(82.35)	12(35.29)	22(64.71)	8(23.53)	26(76.47)	20(58.82)	14(41.18)
DPYD 高表达	10(38.46)	16(61.54)	7(26.92)	19(73.08)	19(73.08)	7(26.92)	10(38.46)	16(61.54)	21(80.77)	5(19.23)
χ^2 值	0.543		0.747		8.422		1.564		3.279	
P 值	0.461		0.387		0.004		0.211		0.070	

3 讨论

胃癌是我国三大恶性肿瘤之一,流行病学调查显示,我国现存胃癌患者占全球总例数的 50%,胃癌发病率及病死率均远远高于国际平均水平^[9]。随着外科手术技术的不断进步,早期胃癌患者可采用胃镜切除或扩大根治性切除术,辅以放疗、中药汤剂等综合治疗,可显著提高其生存质量,5 年生存率已超过 95%^[10-11]。5-FU 化疗是中晚期胃癌患者术后首选治疗方案之一,但长期使用会导致胃癌细胞产生耐药性,从而降低疗效并增加毒副反应,其耐药性可受细胞周期、癌干细胞、上皮间质转化、肿瘤微环境、自噬、凋亡、DNA 损伤应答及 5-FU 代谢物酶活性等因素影响,其中 5-FU 代谢物酶活性可直接影响药代动力学和药效学,是 5-FU 耐药及严重毒副反应的重要影响因素之一^[12-13]。因此,寻找影响 5-FU 代谢物酶活性的分子标志物,对制订化疗方案、提

高化疗效果具有重要意义。

本研究结果显示,DPYD 高表达患者化疗总有效率及 5-FU 敏感率均低于 DPYD 低表达患者,且 DPYD mRNA 表达与化疗效果、药敏指数呈负相关,提示 DPYD 基因高表达与胃癌患者 5-FU 敏感性降低有关。5-FU 进入细胞后即被乳清酸磷酸核糖转移酶激活,转化为氟尿嘧啶脱氧核苷酸,与胸苷酸合成酶结合形成不具可逆性的三元复合物,竞争性抑制脱氧胸苷酸合成,从而抑制 DNA 生成及肿瘤细胞增殖^[14]。DPYD 广泛存在于肝脏、肠道及肾脏等多种组织中,是嘧啶类分解代谢的限速酶及起始酶,可限制及控制嘧啶类物质在体内的代谢,其活性高低可直接影响机体对 5-FU 的抗癌活性、代谢速度及代谢进程,从而直接影响化疗效果及毒副反应。目前多项研究发现 DPYD 基因多态性与其活性降低或缺乏有关,DPYD 基因表达水平也会影响体

内 5-FU 代谢过程^[15-16]。MAJOUNIE 等^[17]在研究发生体细胞 DPYD 结构变异的头颈部鳞状细胞癌对 5-FU 的敏感性时发现, DPYD 可作为肿瘤对 5-FU 敏感性的标志物, 有助于个性化治疗策略的选择。

本研究中, DPYD 低表达患者 3、4 级上消化道反应、神经毒性、骨髓抑制、皮肤感染发生率高于 DPYD 高表达患者, 提示 DPYD 基因高表达者 5-FU 毒副反应有所减轻。有研究显示, 进入体内的 5-FU 仅有 20% 可发挥抗癌作用, 剩余部分需通过 DPYD 代谢, 代谢过程可对胃肠道、心脏及神经系统等多处组织器官产生毒副作用。DPYD 缺乏的患者机体中氟尿嘧啶类药物分解率降低, 清除受阻, 导致细胞毒性药物及其活性代谢物的暴露增加。DOLAT 等^[18]研究认为, 体内 DPYD 活性与 5-FU 清除率和毒性风险相关; 相同 5-FU 给药剂量下, 低 DPYD 活性患者毒副反应发生率更高。NIE 等^[19]的细胞实验研究表明, 剪切 DPYD mRNA 可显著降低细胞内 DPYD 酶活性, 提升 5-FU 细胞毒性, 提示 DPYD 基因可作为重度 5-FU 毒性预测的分子之一。

综上所述, DPYD 基因高表达与胃癌患者 5-FU 敏感性降低有关, 但毒副反应更轻。

参 考 文 献 :

- [1] THRIFT A P, EL-SERAG H B. Burden of gastric cancer[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(3): 534-542.
- [2] SEKIGUCHI M, ODA I, MATSUDA T, et al. Epidemiological trends and future perspectives of gastric cancer in Eastern Asia[J]. *Digestion*, 2022, 103(1): 22-28.
- [3] MACHLOWSKA J, BAJ J, SITARZ M, et al. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4012.
- [4] HÖGNER A, AL-BATRAN S E, SIVEKE J T, et al. Pazopanib with 5-FU and oxaliplatin as first line therapy in advanced gastric cancer: a randomized phase-II study-the PaFLO trial. A study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie AIO-STO-0510 [J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(6): 1007-1017.
- [5] ESCALANTE P I, QUIÑONES L A, CONTRERAS H R. Epithelial-mesenchymal transition and MicroRNAs in colorectal cancer chemoresistance to FOLFOX[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(1): 75.
- [6] 徐细明, 杨继元, 周中银. 消化系统恶性肿瘤的诊断与治疗[M]. 北京: 科学出版社, 2009.
- [7] KURBACHER C M, CREE I A, BRUCKNER H W, et al. Use of an ex vivo ATP luminescence assay to direct chemotherapy for recurrent ovarian cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 1998, 9(1): 51-57.
- [8] WAHL R L, JACENE H, KASAMON Y, et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50 Suppl 1(Suppl 1): 122S-150S.
- [9] 曹毛毛, 李贺, 孙殿钦, 等. 2000—2019 年中国胃癌流行病学趋势分析[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(1): 102-109.
- [10] KAKINUMA D, ARAI H, YASUDA T, et al. Treatment of gastric cancer in Japan[J]. *J Nippon Med Sch*, 2021, 88(3): 156-162.
- [11] SOLSKY I, IN H. Surgical treatment for gastric cancer[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2021, 31(3): 581-605.
- [12] BLONDY S, DAVID V, VERDIER M, et al. 5-Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer: From classical pathways to promising processes[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(9): 3142-3154.
- [13] POUYA F D, GAZOULI M, RASMI Y, et al. MicroRNAs and drug resistance in colorectal cancer with special focus on 5-fluorouracil[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(6): 5165-5178.
- [14] MORI R, UKAI J, TOKUMARU Y, et al. The mechanism underlying resistance to 5-fluorouracil and its reversal by the inhibition of thymidine phosphorylase in breast cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2022, 24(3): 311.
- [15] BOŽINA N, BILIĆ I, GANOČI L, et al. DPYD polymorphisms c.496A>G, c.2194G>A and c.85T>C and risk of severe adverse drug reactions in patients treated with fluoropyrimidine-based protocols[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(5): 2190-2202.
- [16] NAUSHAD S M, HUSSAIN T, ALROKAYAN S A, et al. Pharmacogenetic profiling of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) variants in the Indian population[J]. *J Gene Med*, 2021, 23(1): e3289.
- [17] MAJOUNIE E, WEE K, WILLIAMSON L M, et al. Fluorouracil sensitivity in a head and neck squamous cell carcinoma with a somatic DPYD structural variant[J]. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2020, 6(1): a004713.
- [18] DOLAT M, MACAIRE P, GOIRAND F, et al. Association of 5-FU therapeutic drug monitoring to DPD phenotype assessment may reduce 5-FU under-exposure[J]. *Pharmaceutics (Basel)*, 2020, 13(11): 416.
- [19] NIE Q, SHRESTHA S, TAPPER E E, et al. Quantitative contribution of rs75017182 to dihydropyrimidine dehydrogenase mRNA splicing and enzyme activity[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(4): 662-670.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 李亚玲, 汪建, 谭万里, 等. DPYD 基因表达与胃癌患者 5-氟尿嘧啶敏感性及其毒副反应的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(16): 78-83.

Cite this article as: LI Y L, WANG J, TAN W L, et al. Correlation of the gene expression of DPYD with 5-fluorouracil chemosensitivity and related toxic and side effects in gastric cancer patients[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(16): 78-83.