

文章编号: 1005-8982(2016)01-0076-06

临床论著

高海拔地区进展期胃癌切除修复交叉互补基因 1 mRNA 及蛋白表达与化疗疗效的相关性研究*

祁玉娟¹, 韩静琦², 才保加², 骆玉霜², 冀保妍¹, 袁青玲¹,

宋晓燕¹, 张文彦¹, 白丽艳³, 刘五甲³

(1. 青海省人民医院, 青海 西宁 810007; 2. 青海大学附属医院, 青海 西宁 810001;
3. 青海大学, 青海 西宁 810016)

摘要:目的 研究高海拔地区进展期胃癌切除修复交叉互补基因 1(ERCC1)mRNA 和蛋白表达, 及其与化疗疗效的相关性。**方法** 逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测 60 例进展期胃癌患者 ERCC1 mRNA 的表达, 免疫组织化学法检测 ERCC1 蛋白的表达并予以 FOLFOX4 方案化疗, 分析 ERCC1 mRNA 及蛋白表达与化疗客观反应率(ORR)和无进展生存期(PFS)的相关性。**结果** 进展期胃癌 ERCC1 mRNA 的表达与化疗疗效(ORR)、PFS 呈负相关($P=0.038$ 和 0.032); ERCC1 蛋白表达与 FOLFOX4 化疗疗效(ORR)无关($P=0.089$), 与 PFS 呈负相关($P=0.039$)。**结论** 高海拔地区, 进展期胃癌 ERCC1 mRNA 与化疗疗效呈负相关, ERCC1 蛋白表达与化疗疗效无关; ERCC1 mRNA 及蛋白表达与 PFS 呈负相关。

关键词: 进展期胃癌; 切除修复交叉互补基因 1; 化疗; 高海拔地区

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

Correlation of ERCC1 mRNA and protein expression in advanced gastric cancer with chemotherapy effect in high-altitude areas*

Yu-juan Qi¹, Jing-qi Han², Bao-jia Cai², Yu-shuang Luo², Bao-yan Ji¹, Qing-ling Yuan¹,

Xiao-yan Song¹, Wen-yan Zhang¹, Li-yan Bai³, Wu-jia Liu³

(1. Qinghai Provincial Peoples' Hospital, Xining, Qinghai 810007, China; 2. The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China;
3. Qinghai University, Xining, Qinghai 810016, China)

Abstract: Objective To investigate the values of mRNA and protein of excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) in predicting the prognosis of advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX4 regime in high-altitude areas. **Methods** Seventy patients with advanced gastric cancer were enrolled in this study, 60 patients were eligible for analysis. All patients received FOLFOX4 regime repeated every two cycles. RT-PCR was used for analysis of ERCC1 mRNA; immunohistochemistry was used for analysis of ERCC1 protein expression. The relationships of mRNA and protein of ERCC1 with objective response rate (ORR) and progression-free survival (PFS) time were analyzed. **Results** ERCC1 mRNA expression was negatively associated with objective response rate ($P=0.038$) and progression-free survival ($P=0.032$). ERCC1 protein expression was not correlated with ORR of FOLFOX4 treatment ($P=0.089$), but was negatively correlated with PFS ($P=0.039$). **Conclusions** In high-altitude areas, the expression of ERCC1 mRNA in advanced gastric cancer patients is negatively correlated with PFS and ORR of FOLFOX4 treatment; the expression of ERCC1 protein

收稿日期: 2015-09-14

* 基金项目: 青海省人力资源和社会保障厅 2014 年度留学人员科技活动择优资助项目(No: 青人社厅函 2014-414)

• 76 •

is not associated with ORR, but has correlation with PFS in advanced gastric cancer patients.

Keywords: advanced gastric cancer; excision repair cross-complementation group 1; chemotherapy; high-altitude area

胃癌在中国属高发肿瘤,其死亡率占有所有恶性肿瘤的 23.02%,青海、宁夏、甘肃 3 省的胃癌死亡率超过 35/10 万。青海省西宁市海拔 2 295 m,地处西北地区,胃癌具有发病率高、手术切除率低、生存期短、死亡率高等特点。大部分患者就诊时已属进展期,无手术机会;化疗是胃癌治疗的重要手段之一,是胃癌综合治疗的重要组成部分^[1]。目前为止,铂类及 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)为治疗胃癌的基本用药。本研究探讨高海拔地区进展期胃癌切除修复交叉互补基因 1 (excision repair cross-complementation group 1, ERCC1)mRNA 和蛋白表达水平,及其与化疗疗效的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2010 年 12 月 -2013 年 12 月本院经病理学检查确诊的进展期胃癌 70 例进行研究。入选标准:①经证实具有可测量肿瘤病灶;②距离最后一次放化疗 ≥ 3 个月;③化疗前血常规、肝、肾功能在正常范围内;④心电图正常;⑤美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 ≤ 2 分。排除标准:① ECOG 评分 ≥ 3 分;②肿瘤病灶不可测量;③风湿瓣膜性心脏病及器质性心脏病。入选患者手术切除的肿瘤组织置于 -196°C 液氮中保存,部分组织经过梯度酒精及二甲苯脱水后包埋于石蜡中,制备组织的石蜡标本。

所有患者有 CT、B 超及 MRI 证实的可测量肿瘤病灶。其中 4 例失访,3 例不能按规定评估疗效,3 例因不良反应未完成规定的治疗方案。最终 60 例患者符合标准,进行统计学分析。60 例患者中,男性 39 例(65%),女性 21 例(35%);年龄 <55 岁 22 例(36.7%), ≥ 55 岁 38 例(63.3%);体力评价:0 分 40 例(66.7%),1、2 分 20 例(33.3%)。病理类型:腺癌 46 例(76.7%),黏液癌 5 例(8.3%),印戒细胞癌 7 例(11.7%),其他 2 例(3.3%);分化程度:中、高分化 23 例(38.3%),低分化 34 例(56.7%),其他 3 例(5.0%);民族:汉族 49 例(81.7%),回族 6 例(10%),藏族 3 例(5%),蒙古族 2 例(3.3%)。所有患者系长期居住高海拔地区(海拔 2 200 m 左右)。

1.2 方法

1.2.1 化疗方案和疗效评价 所有患者采用 FOL-FOX4 方案治疗。奥沙利铂(连云港江苏恒瑞医药股份有限公司,商品名:艾恒)85 mg/m^2 ,第 1 天静脉滴注 2 h;亚叶酸钙 200 mg/m^2 ,第 1、2 天化疗前静脉滴注 2 h;5-氟尿嘧啶 400 mg/m^2 ,第 1、2 天静脉滴注 2 h;5-氟尿嘧啶 600 mg/m^2 ,第 1、2 天静脉持续泵入,14 d 为 1 个周期。治疗前 1 周完成各项基线检查。近期疗效的评价按照实体瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST),分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(complete response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。以 CR+PR 为客观缓解率(objective response rate, ORR)。肿瘤无进展生存期(progress free survival, PFS)从治疗开始计算,终止日期为局部区域复发/远处转移或末次随访日。每两个周期评价疗效 1 次,若出现可能为病情进展的临床表现可提前评价疗效。所有患者进行随访。

1.2.2 ERCC1 蛋白检测 采用免疫组织化学链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法(streptavidin-peroxidase, SP)检测胃癌石蜡切片组织中 ERCC1 的表达。ERCC1 鼠抗人多克隆抗体为 ab43(美国 Abcam 公司)。组织切片经高压处理,修复暴露抗原。每批染色设阳性和阴性对照,以已知阳性切片作阳性对照组,以磷酸盐缓冲溶液(phosphate buffer saline, PBS)代替一抗作空白对照组,严格按照试剂盒说明书进行操作,二氨基联苯胺(Diaminobenzidine, DAB)显色。免疫组织化学结果判断标准参照文献^[2],采用二级评分法进行,由 2 位病理医师判定。每张切片随机观察 5 个高倍镜视野,每个视野计数 100 个癌细胞。按显色强度分为 4 级:阴性(不着色)、弱阳性(着淡黄色)、阳性(着棕黄色)及强阳性(着棕褐色或者出现粗大的棕褐色颗粒),0~3 分分别代表不同显色强度。同时计算阳性肿瘤细胞百分数,对阳性肿瘤细胞比例评分(阳性细胞 0%为 0.0 分,1%~9%为 0.1 分,10%~49%为 0.5 分, $>50\%$ 为 1.0 分),用阳性强度评分乘以阳性肿瘤细胞比例评分得到最后的半定量 H 值来衡量最终的蛋白表达强度。按照每个指标各自中位 H 值来确定胃癌组织中指标表达的

高低。

1.2.3 ERCC1 mRNA 检测 逆转录 - 聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 检测 ERCC1 mRNA 的表达。Trizol 试剂一步法提取胃癌组织总 RNA, 检测组织总 RNA 浓度及完整度, cDNA 第一链合成, PCR 扩增 ERCC1 和内参基因 β -actin。ERCC1 正向引物: 5'-GCCTCCGCTACCACAACCT-3', 反向引物: 5'-TCTTCTCTTGA TGCGGCGA-3', 产物长度 313 bp; β -actin 正向引物: 5'-CGGGACCTGACTGACTACCTC-3', 反向引物: 5'-TCGTCATACTCCTGCTTGCTG-3', 产物长度 545 bp。引物由上海英骏生物工程公司合成。反应体系为 25 μ l, 其中 2 μ l cDNA 模板, 正、反向引物各 1 μ l, 2 $\times$ PCR Master Mix 12.5 μ l, 加双蒸水至 25 μ l。反应条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 2 min, 96 $^{\circ}$ C 变性 20 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s, 共 35 个循环, 72 $^{\circ}$ C 继续延伸 10 min。反应结束后, 取 5 μ l PCR 反应产物加 1 μ l 加样缓冲液在 1.5% 琼脂糖凝胶上电泳。紫外光下观察电泳结果, 使用凝胶成像系统拍照记录。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析, 计数资料用 χ^2 检验, 生存分析用 Kaplan-Meier 法, 各因素水平的比较用 Log-rank 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 进展期胃癌 ERCC1 蛋白及 mRNA 的表达

ERCC1 蛋白阳性表达定位于肿瘤细胞核内, 呈棕黄色或棕红色颗粒, 偶见于胞浆内。60 例标本中, ERCC1 蛋白阳性表达率为 35%。见图 1。

以一个内体间标记 60 例进展期胃癌 ERCC1 mRNA 的表达变量, ERCC1/ β -actin 比率为 0.160 ~ 0.821, 中位比率为 0.290。60 例患者以中位值为界, 分为 ERCC1 mRNA 高、低表达两组。进展期胃癌组织 ERCC1 mRNA 与 β -actin 表达见图 2。

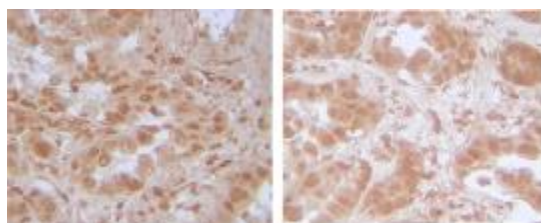


图 1 进展期胃癌组织中 ERCC1 阳性表达
(免疫组织化学法 $\times 400$)

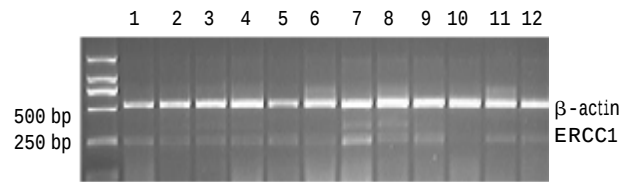


图 2 部分胃癌组织 ERCC1 RT-PCR 检测结果

2.2 ERCC1 蛋白及 mRNA 表达与进展期胃癌临床特征的相关性

60 例胃癌检测标本中, ERCC1 蛋白及 mRNA 的表达与进展期胃癌患者临床病理参数, 如不同年龄、性别、组织学类型及分级比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1、2。

2.3 进展期胃癌 ERCC1 蛋白与 mRNA 表达

青海地区 60 例进展期胃癌患者中, ERCC1 蛋白阳性患者 ERCC1 mRNA 高表达为 40%, ERCC1

表 1 进展期胃癌临床病理参数与
ERCC1 蛋白表达的相关性 例 (%)

临床病理参数	ERCC1 蛋白(+)	ERCC1 蛋白(-)	P 值
年龄			
<55 岁	7(33.3)	15(38.5)	0.694
≥55 岁	14(66.7)	24(61.5)	
性别			
男	13(61.9)	26(66.7)	0.712
女	8(38.1)	13(33.3)	
行为状态评分			
0	15(71.4)	25(64.1)	0.114
1、2	6(28.6)	14(35.9)	
分化程度			
高分化	1(4.8)	2(5.1)	0.692
中分化	5(23.8)	15(38.5)	
低分化	14(66.6)	20(51.3)	
未分型	1(4.8)	2(5.1)	
病理类型			
腺癌	15(71.4)	31(79.5)	0.431
黏液癌	2(9.5)	3(7.7)	
印戒细胞癌	4(19.1)	3(7.7)	
其他	0(0.0)	2(5.1)	
癌胚抗原			
<5 ng/ml	13(61.9)	23(59.0)	0.825
≥5 ng/ml	8(38.1)	16(41.0)	
受侵器官			
1	14(66.7)	28(71.8)	0.679
≥2	7(33.3)	11(28.2)	

续表 1

临床病理参数	ERCC1 蛋白(+)	ERCC1 蛋白(-)	P 值
民族			
汉族	18(85.7)	31(79.5)	0.764
回族	2(9.5)	4(10.3)	
藏族	1(4.8)	2(5.1)	
蒙古族	0(0.0)	2(5.1)	

表 2 进展期胃癌临床病理参数与 ERCC1 mRNA 表达的相关性 例(%)

临床病理参数	mRNA(高)	mRNA(低)	P 值
年龄			
<55 岁	9(30.0)	13(43.3)	0.284
≥55 岁	21(70.0)	17(56.7)	
性别			
男	18(60.0)	22(73.3)	0.273
女	12(40.0)	8(26.7)	
行为状态评分			
0	17(56.7)	23(76.7)	0.100
1,2	13(43.3)	7(23.3)	
分化程度			
高分化	1(3.3)	2(6.7)	0.317
中分化	7(23.3)	13(43.3)	
低分化	20(66.7)	14(46.7)	
未分型	2(6.7)	1(3.3)	
病理类型			
腺癌	24(80.0)	22(73.3)	0.488
黏液癌	3(10.0)	2(6.7)	
印戒细胞癌	3(10.0)	4(13.3)	
其他	0(0.0)	2(6.7)	
癌胚抗原			
<5 ng/ml	17(56.7)	19(63.3)	0.598
≥5 ng/ml	13(43.3)	11(36.7)	
受侵器官			
1	22(73.3)	20(66.7)	0.573
≥2	8(26.7)	10(33.3)	
民族			
汉族	27(90.0)	22(73.3)	0.319
回族	2(6.7)	4(13.3)	
藏族	1(3.3)	2(6.7)	
蒙古族	0(0.0)	2(6.7)	

mRNA 低表达为 30%;ERCC1 蛋白与 mRNA 的阳性表达比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 ERCC1 蛋白及 mRNA 表达与 FOLFOX4 化疗疗效的相关性

所有 60 例患者完成≥4 个周期的化疗后进行疗效评价并 4 周后确认。进展期胃癌 ERCC1 蛋白表达与化疗疗效无关($P=0.089$)(见表 4);ERCC1 蛋白阳性表达者 ORR 为 19.0%,阴性者为 43.6%。ERCC1 mRNA 高表达 ORR 为 20.0%,低表达为 50.0%,ERCC1 mRNA 的表达与化疗疗效呈负相关($P=0.038$)(见表 5)。

2.5 进展期胃癌 ERCC1 蛋白及 mRNA 表达与 FOLFOX4 治疗无进展生存期的疗效分析

对完成化疗方案的患者进行随访。ERCC1 蛋白阳性表达者无进展生存期(6.24 个月)较阴性者(7.23 个月)短,差异有统计学意义($P=0.039$)。以 ERCC1 mRNA 表达水平中位值为界,将患者分为高表达组和低表达组。ERCC1 mRNA 低表达组的中位 PFS 为 7.32 个月,与高表达组的 6.3 个月比较,差异

表 3 进展期胃癌中 ERCC1 mRNA 与蛋白表达的相关性 例

组别	ERCC1(+)	ERCC1(-)	P 值
ERCC1 mRNA(高)	12	18	0.417
ERCC1 mRNA(低)	9	21	

表 4 高海拔地区进展期胃癌化疗疗效与 ERCC1 蛋白表达的相关性 例(%)

组别	ERCC1(+)	ERCC1(-)	r 值	P 值
总例数	21(35.0)	39(65.0)		
ORR(CR+PR)	4(19.0)	17(43.6)	-0.222	0.089
CR	0(0.0)	1(2.6)		
PR	4(19.0)	16(41.0)		
SD	9(42.9)	12(30.8)		
PD	8(38.1)	10(25.6)		

表 5 高海拔地区进展期胃癌化疗疗效与 ERCC1 mRNA 表达的相关性 例(%)

组别	ERCC1 mRNA(高)	ERCC1 mRNA(低)	r 值	P 值
总例数	30(50.0)	30(50.0)		
ORR(CR+PR)	6(20.0)	15(50.0)	-0.268	0.038
CR	0(0.0)	1(3.3)		
PR	6(20.0)	14(46.7)		
SD	15(50.0)	9(30.0)		
PD	9(30.0)	6(20.0)		

有统计学意义($P=0.032$)(见图 3)。Cox 比例回归模型将年龄、性别、淋巴结转移、分化程度、ECOG 评分等可能影响的因素进行多步骤校正后发现,ERCC1 蛋白及 mRNA 表达仍然与 PFS 有关($P<0.05$)。

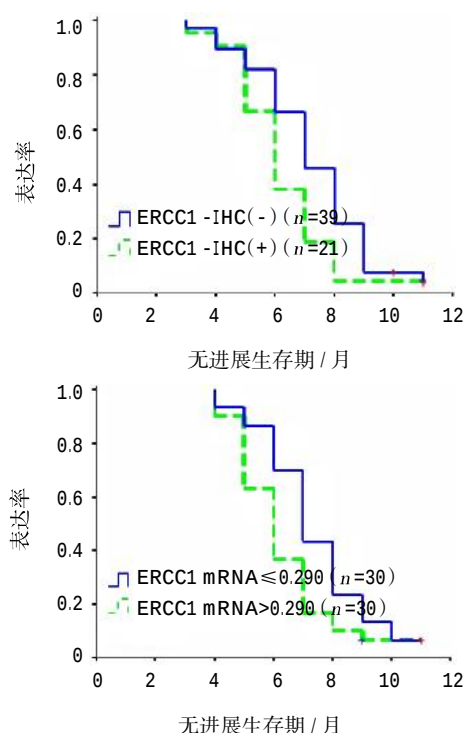


图 3 进展期胃癌 ERCC1 蛋白及 mRNA 表达与 FOLFOX4 化疗后 PFS

3 讨论

ERCC1 是第 1 个被发现的人类 DNA 损伤修复基因,是一种高度保守的单链 DNA 核酸内切酶。定位于染色体 19q13.2~13.3,包含 10 个外显子,基因全长 15×10 bp,编码含 297 个氨基酸的蛋白质^[9]。化学药物造成的 DNA 损伤主要通过核苷酸切除修复(nucleotide excision repair,NER)途径修复,目前已明确 ERCC1 基因是核苷酸切除修复的关键基因^[4]。

奥沙利铂是第 3 代铂类抗癌药物,其形成的铂-DNA 复合物体积更大,能有更有效地抑制 DNA 合成。然而肿瘤患者个体对草酸铂的敏感性迥然不同,耐药者与敏感者比较,生存期减少几倍甚至十几倍^[5]。铂类耐药是因 DNA 的修复能力造成,其包含减少细胞毒的铂-DNA 复合物形成,以及与铂-DNA 复合物形成后防止细胞死亡^[6]。其通过 NER 去除铂类药物导致 DNA 链内加合物被认为是铂类药物耐药的主要机制^[7],NER 增强是导致顺铂耐药的一个重

要机制。肿瘤细胞的 DNA 损伤修复能力不同会导致其对草酸铂的敏感性差异。

Kwon 等^[8]对韩国进展期胃癌患者接受奥沙利铂联合 5-氟尿嘧啶化疗的研究显示,ERCC1 蛋白阳性率为 70.3%,ERCC1 蛋白阴性表达者有更好的化疗反应率及长的无进展总生存期($P=0.045$ 和 0.040)。Yun 等^[9]的一项对韩国进展期胃癌患者行一线铂类为基础的疗效及生存研究提示,ERCC1 阳性表达率为 66%,ERCC1 阴性较 ERCC1 阳性患者有更高的治疗反应率(44% vs 28%),但差异无统计学意义($P=0.420$),ERCC1 的表达与总生存期无关($P=0.570$)。但是也有不一致的研究,Baek 等^[10]对韩国 > II 期胃癌患者行铂类术后辅助化疗的研究表明,ERCC1 蛋白阳性组的无病生存期和总生存期明显较阴性组长。本研究结果显示,ERCC1 蛋白表达阳性率为 35%;进展期胃癌 ERCC1 蛋白表达与化疗客观有效率无关,与无进展生存期呈负相关;青海地区 ERCC1 蛋白阳性率表达较低,其治疗反应差可能与本实验入组患者分期晚及低分化腺癌比例较高有关,以及与不同地区胃癌的发病因素、发病机制及肿瘤的异质性相关,需要在以后的研究中扩大病例、分层分析。

黄朝晖等^[11]在苏州地区用半定量 RT-PCR 检测 62 例胃癌组织 ERCC1 mRNA 表达水平的中位值为 0.672;ERCC1 mRNA 高表达组的无复发生存率和总生存率显著低于低表达组($P<0.05$)。多因素分析结果显示,ERCC1 mRNA 水平是影响患者预后的独立危险因素($P<0.05$),与本研究结果相似,没有显示区域的差异。

Matsubara 等^[12]报道,140 例进展期胃癌患者中 43 例接受铂类为基础的一线化疗,结果表明,ERCC1 mRNA 低表达化疗反应率为 55.6%,高表达化疗反应率为 18.8%($P=0.008$),所有患者多变量生存分析显示,ERCC1 mRNA 高表达可预测不良预后。本研究显示,在海拔地区,进展期胃癌 ERCC1 mRNA 表达与化疗客观有效率、PFS 呈负相关。但是也有不同的报道,Huang 等^[13]研究长沙地区实施 DCF 方案化疗的 48 例进展期胃癌患者,TUBB3、TS 和 ERCC1 mRNA 采用多通路 Branched-DNA 液相芯片技术测定,ERCC1 mRNA 的表达高低与化疗反应率、中位疾病进展时间及中位总生存期无关。

总之,本研究探讨青海地区进展期胃癌 ERCC1 蛋白及 mRNA 的表达,分析其与化疗的相关性,发现

其与国内外研究的不同之处,所以在以后的研究中,既要扩大样本研究,又要将不同民族、不同分期进行分析,从而指导本地区进展期胃癌的个体化治疗。

参 考 文 献:

- [1] Peter S. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer[J]. World Journal of Surgery, 1987, 11(4): 473-477.
- [2] Olausson KA, Dunnant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy[J]. N Engl J Med, 2006, 355(10): 983-991.
- [3] Reed E. ERCC1 and clinical resistance to platinum-based therapy[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(17): 6100-6102.
- [4] Olausson KA, Mountzios G, Soria JC. ERCC1 as a risk stratifier in platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer[J]. Curr Opin Pulm Med, 2007, 13(4): 284-289.
- [5] Kawakami K, Watanabe G. Identification and functional analysis of single nucleotide polymorphism in the tandem repeat sequence of thymidylate synthase[J]. Gene Cancer Res, 2003, 63(18): 6004-6007.
- [6] Steven W, Johnson, James P, et al. Cancer: principles and practice of oncology[M]. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2001: 380-382.
- [7] Su D, Ma S, Liu P, et al. Genetic polymorphisms and treatment response in advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2007, 56(2): 281-288.
- [8] Kwon HC, Roh MS, Oh SY, et al. Prognostic value of expression of ERCC1, thymidylate synthase, and glutathione S-transferase P1 for 5-fluorouracil/oxaliplatin chemotherapy in advanced gastric cancer[J]. Annals of Oncology, 2007, 18(3): 504-509.
- [9] Yun J, Kim KM, Kim ST, et al. Predictive value of the ERCC1 expression for treatment response and survival in advanced gastric cancer patients receiving cisplatin-based first-line chemotherapy[J]. Cancer Res Treat, 2010, 42(2): 101-106.
- [10] Seo BG, Kwon HC, Oh SY, et al. Comprehensive analysis of excision repair complementation group 1, glutathione S-transferase, thymidylate synthase and uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 polymorphisms predictive for treatment outcome in patients with advanced gastric cancer treated with FOLFOX or FOLFIRI[J]. Oncol Rep, 2009, 22(1): 127-136.
- [11] 黄朝晖, 华东, 李莉华, 等. ERCC1 mRNA 表达及基因多态性对胃癌辅助化疗预后的影响 [J]. 南京医科大学学报, 2008, 28(4): 453-455.
- [12] Matsubara J, Nishiina T, Yamada Y, et al. Impacts of excision repair cross-complementing gene 1 (ERCC1), dihydropyrimidine dehydrogenase, and epidermal growth factor receptor on the outcomes of patients with advanced gastric cancer [J]. British Journal of Cancer, 2008, 98(4): 832-839.
- [13] Huang J, Hu HB, Xie YC, et al. Effects of TUBB3, TS and ERCC1 mRNA expressions on chemoresponse and clinical outcome of advanced gastric cancer by multiplex branched-DNA liquid chip technology [J]. Translational Gastrointestinal Cancer, 2014, 3(1): 21-28.

(童颖丹 编辑)