

论著·临床研究

多腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 基因单核苷酸多态性与转移性结直肠癌化疗敏感性及预后的关系[▲]

田亚丽¹ 赵万¹ 奉林¹ 沈涵菁¹ 柴晓艳¹ 谷敏¹ 徐文新²

(1 南京医科大学附属苏州科技城医院肿瘤科,江苏省苏州市 215153,电子邮箱:tianyalikjc@163.com;

2 江苏省苏州市相城区漕湖人民医院内科,苏州市 215131)

【摘要】 目的 探讨多腺苷二磷酸核糖聚合酶 1(PARP1)基因单核苷酸多态性(SNP)与转移性结直肠癌患者化疗敏感性及生存预后的关系。**方法** 选择 195 例初治转移性结直肠癌患者,均给予奥沙利铂联合卡培他滨方案化疗。首次化疗前抽取静脉血检测 PARP1 基因 rs1136410 位点 T/C、rs1805414 位点 T/C 和 rs8679 位点 T/C 的基因型。2 个化疗周期后评估疗效并统计化疗敏感率,随访记录生存情况。比较携带上述 3 个位点不同基因型的患者的化疗敏感率,并采用 Logistic 回归模型分析 PARP1 基因 SNP 与患者化疗敏感性的关系。比较携带上述 3 个位点不同基因型的患者的中位生存期,并采用 Cox 回归模型分析患者生存情况的影响因素。**结果** (1) 195 例转移性结直肠癌患者中完全缓解 2 例、部分缓解 75 例、疾病稳定 58 例、疾病进展 60 例,化疗敏感率为 39.5% (77/195),不同临床特征的患者之间的化疗敏感率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。(2) PARP1 基因 rs1136410 位点基因型与转移性结直肠癌患者的化疗敏感性有关,携带 TC 基因型或 CC 基因型的患者化疗敏感性高于携带 TT 基因型的患者(均 $P < 0.05$)。PARP1 基因 rs1805414、rs8679 位点的 SNP 与转移性结直肠癌患者的化疗敏感性均无关(均 $P > 0.05$)。(3) 携带 PARP1 基因 rs1136410、rs1805414 位点不同基因型的患者的中位生存期差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。携带 PARP1 基因 rs8679 位点变异基因型(TC + CC)的转移性结直肠癌患者中位生存期长于携带野生纯合基因型(TT)的患者($P < 0.05$)。Cox 回归分析结果显示,PARP1 基因 rs8679 位点 SNP 是转移性结直肠癌患者生存情况的独立影响因素($P < 0.05$)。**结论** PARP1 基因 rs1136410 位点 SNP 与转移性结直肠癌患者的化疗敏感性相关,相较于携带 TT 基因型的患者,携带 TC 或 CC 基因型的患者对奥沙利铂 + 卡培他滨的敏感性更高;而 PARP1 基因 rs8679 位点 SNP 可能影响转移性结直肠癌患者的生存预后,携带 rs8679 位点 TC 或 CC 基因型的患者的生存获益更佳。

【关键词】 结直肠癌;转移;多腺苷二磷酸核糖聚合酶 1;单核苷酸多态性;化疗敏感性;生存获益;奥沙利铂;卡培他滨

【中图分类号】 R 735.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2021)23-2789-08

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2021.23.05

Relationship of single nucleotide polymorphism of poly(ADP-ribose) polymerase 1 gene with chemosensitivity and prognosis in metastatic colorectal cancer

TIAN Ya-li¹, ZHAO Wan¹, FENG Lin¹, SHEN Han-jing¹, CHAI Xiao-yan¹, GU Min¹, XU Wen-xin²

(1 Department of Oncology, the Affiliated Suzhou Science and Technology Town Hospital of Nanjing Medical University,

Suzhou 215153, China; 2 Department of Internal Medicine, Caohu People's Hospital, Xiangcheng District, Suzhou 215131, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship of single nucleotide polymorphism(SNP) of poly(ADP-ribose) polymerase 1(PARP-1) gene with chemosensitivity and survival prognosis in patients with metastatic colorectal cancer. **Methods** A total of 195 treatment-naïve patients with metastatic colorectal cancer were enrolled and underwent a chemotherapy regimen with oxaliplatin plus capecitabine. Before the first chemotherapy, venous blood was collected to determine the genotypes of loci rs1136410 T/C, rs1805414 T/C, and rs8679 T/C of PARP1 gene. After two chemotherapy cycles, the efficacy assessment and the statistics on the chemosensitivity rate were performed, and the condition of survival was followed up and recorded. The chemosensitivity rate was compared among patients with different genotypes at the three loci mentioned above. Besides, the Logistic regression model was employed to analyze the relationship between SNP of PARP1 gene and patients' chemosensitivity. The median survival time was compared among patients with different genotypes at the three loci mentioned above, and the Cox regression model was adopted to analyze the factors influencing patients' survival.

▲基金项目:江苏省苏州科技城医院中青年骨干预研基金(2019Y08)

作者简介:田亚丽(1977~),女,硕士,副主任医师,研究方向:肿瘤化疗分子标志物。

通信作者:徐文新(1973~),男,本科,副主任医师,研究方向:肿瘤综合治疗,电子邮箱:xuwenxinxc@163.com。

Results (1) Among the 195 patients with metastatic colorectal cancer, two cases achieved complete remission, 75 achieved partial remission, 58 achieved stable disease, and 60 had progressive disease, the chemosensitivity rate was 39.5% (77/195), and there were no statistically significant differences in the chemosensitivity rate between patients with different clinical features (all $P > 0.05$). (2) The genotype of locus rs1136410 of PARP1 gene was associated with the chemosensitivity in patients with metastatic colorectal cancer, and patients carrying TC genotype or CC genotype exhibited increased chemosensitivity than patients carrying TT genotype (all $P < 0.05$). The SNP of locus rs1805414 or rs8679 of PARP1 gene did not correlate with the chemosensitivity in patients with metastatic colorectal cancer (all $P > 0.05$). (3) No statistically significant difference was found in the median survival time between patients carrying different genotypes at locus rs1136410 or rs1805414 of PARP1 gene (all $P > 0.05$). Patients with metastatic colorectal cancer carrying mutant genotype (TC + CC) at locus rs8679 of PARP1 gene yielded a longer median survival time than those carrying wild homozygous genotype (TT) ($P < 0.05$). The results of Cox regression analysis indicated that the SNP of locus rs8679 of PARP1 was an independent factor influencing the survival of patients with metastatic colorectal cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** The SNP of locus rs1136410 of PARP1 gene is associated with the chemosensitivity in patients with metastatic colorectal cancer, and by comparison with patients carrying TT genotype, patients carrying TC or CC genotype have a higher sensitivity to oxaliplatin plus capecitabine; whereas the SNP of locus rs8679 of PARP1 gene may affect the survival prognosis of patients with metastatic colorectal cancer, and patients carrying TC or CC genotype at locus rs8679 achieve better survival benefit.

【Key words】 Colorectal cancer, Metastasis, Poly(ADP-ribose) polymerase 1, Single nucleotide polymorphism, Chemosensitivity, Survival benefit, Oxaliplatin, Capecitabine

在所有肿瘤中,结直肠癌的发病率排第3位,病死率高居第2位,结直肠癌每年新发病例数超190万,死亡93.5万人,严重威胁人类健康^[1]。在我国,不少结直肠癌患者确诊时病情已经处于中晚期,甚至发生远处转移。转移性结直肠癌患者常无手术根治机会,化疗是其主要的治疗手段,其中氟尿嘧啶类药物联合奥沙利铂是转移性结直肠癌的标准化疗方案之一^[2]。然而,并非所有转移性结直肠癌患者都对化疗敏感,约半数患者无法从化疗中获益,而肿瘤耐药是导致其化疗失败的主要原因^[3]。

多腺苷二磷酸核糖聚合酶1 [poly(ADP-ribose) polymerase 1, PARP1] 是核蛋白 PARP 家族的主要成员。PARP1 是一种丰富的染色质相关蛋白,具有多种细胞功能,与 DNA 损伤修复、染色质重塑及转录调控密切相关^[4]。PARP1 通过检测 DNA 单链断裂损伤,诱导翻译后多聚腺苷二磷酸-核糖基化来调节染色质结构,并通过向受损部位募集多种因子来参与 DNA 修复进程^[5]。越来越多的研究表明,PARP1 高表达与肿瘤细胞化疗耐药密切相关,包括脑胶质瘤^[6]、肝癌^[7]和卵巢癌^[8]。有学者也发现在对奥沙利铂耐药的结肠癌细胞系 HT-29-OxR 中 PARP1 蛋白呈高表达;使用金丝桃素和麦卢卡霉素下调细胞中的 PARP1 水平后,耐药细胞对奥沙利铂的化疗敏感性可恢复^[9]。除此之外,最近的研究还提示 PARP1 高表达与卵巢癌^[10]、结肠癌^[11]患者的不良预后相关。

PARP1 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 能改变 PARP1 蛋白的结构^[12]、生物学活性^[13], 进而增加卵巢癌^[14]、甲状腺癌^[15]、脑肿瘤^[16]、结直肠癌^[17]的发病风险。然而,当前 PARP1 的 SNP 与肿瘤

化疗反应、预后之间的关系仍不清楚,且有争议。本研究旨在探讨 PARP1 基因 rs1136410 位点 T/C、rs1805414 位点 T/C 和 rs8679 位点 T/C 多态性对接受奥沙利铂联合卡培他滨方案化疗的转移性结直肠癌患者的化疗反应及生存情况的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2016年6月至2020年2月在南京医科大学附属苏州科技城医院肿瘤科接受奥沙利铂联合卡培他滨化疗的195例初治转移性结直肠癌患者作为研究对象,均为汉族人,年龄25~80岁,中位年龄为56岁。纳入标准:(1)经病理学确诊为结直肠腺癌,且伴远处转移,无法手术根治;(2)有CT可测量评估的肿瘤病灶;(3)化疗前血常规、肝肾功能、心电图无异常;(4)预期生存时间>3个月;(5)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状况评分<2分;(6)患者具备完全民事行为能力,且知情同意。排除标准:(1)年龄<18岁;(2)有化疗禁忌证;(3)既往接受过抗肿瘤治疗;(4)有肿瘤家族史;(5)存在第二原发肿瘤;(6)有精神病史。本研究严格按照国家人类基因组研究伦理准则开展,所有受试者均自愿参加本研究并由本人签署知情同意书,本研究通过南京医科大学附属苏州科技城医院伦理委员会审查。

1.2 化疗方案及评价标准 受试者均接受奥沙利铂联合卡培他滨化疗,具体剂量及用法:奥沙利铂 130 mg/m²,静脉滴注,第1天;卡培他滨 1 000 mg/m²,口服,2次/d,第1~14天;21 d为1个治疗周期,每2个周期化疗后行CT扫描评估疗效。本研究以首次

疗效评估的结果进行分析,按照 RECIST 1.1 实体瘤疗效评价标准^[18]分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展,将完全缓解、部分缓解判定为化疗敏感,疾病稳定和疾病进展判定为化疗不敏感。

1.3 DNA 提取和基因型分析 首次化疗前抽取肘静脉血 5 mL,采用 DNA 快速抽提纯化试剂盒(北京普洛麦格生物技术有限公司,批号:A7280100)提取血细胞 DNA,分装后置于-20℃ 冰箱保存备用。采用 TaqMan 探针法检测基因型,PCR 引物及探针序列由南京骥骜生物技术有限公司制备。PCR 体系共 10 μL,含 DNA 样本 1 μL、Mix 4 μL、上下游引物 TaqMan 探针各 0.25 μL、上下游引物各 0.25 μL、双蒸水 4 μL。PCR 循环参数:95℃ 预变性 10 min,95℃ 15 s,60℃ 30 s,72℃ 30 s,共 45 个循环。PCR 在美国 Applied Biosystems 公司 7900HT 实时荧光定量 PCR 仪上进行,反应过程中仪器自动收集荧光信号数据,经 SDS 软件 Allelic Discrimination 终点分析系统鉴别基因型。各位点引物及探针如下,PARP1 基因 rs1136410:上游引物为 5'-AGTACCACATCGTCAG-TACT-3',下游引物为 5'-CATATGAGTCTGCAGTAT-GCT-3',探针为 FAM-TCATCTCGCTACTGCGACA-MGB, HEX-TACGT CTAGACTCATCACT-MGB; PARP1 基因 rs1805414:上游引物为 5'-TACGATCTATGCCACCTGAC-3',下游引物为 5'-CGAGTTCAGTTGCTGCATC-3',探针为 FAM-CTACTCAGCTACCGACTGACC-MGB, HEX-CACGT-CAGCCGATGACTCAG-MGB; PARP1 基因 rs8679:上游引物为 5'-CTATCAGCTTCAGCTTCTCGATCT-3',下游引物为 5'-CCTACTCACATTTGTCATGCT-3',探针为 FAM-TATGC-CAGTCTTACCTGCTG-MGB, HEX-ACTACTCTGAATG-CAGCTGCT-MGB。

1.4 随访 通过电话、微信、电子邮件、信件、查询电子病历系统、登门面访等方式对 195 例患者进行随访。从患者确诊后开始随访,随访截止时间为 2020 年 12 月 30 日。本组患者随访 3~42 个月,中位随访时间为 30.0 个月(95% CI:26.914,33.086)。有 23 例患者失访,失访者的生存时间按照删失数据处理。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。采用 Hardy-Weinberg 平衡检验评估样本的代表性。计数资料以例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归模型分析 PARP1 基因 SNP 与患者化疗敏感性的关系,计算 OR 值及 95% CI,并

经年龄、性别、肿瘤分化程度等因素校正;采用 Kaplan-Meier 法计算中位生存时间并绘制生存曲线,采用 log-rank 检验比较生存曲线的差异;采用 Cox 回归模型评估患者生存情况的影响因素。采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 195 例转移性结直肠癌患者的疗效评估结果 195 例转移性结直肠癌患者中,完全缓解 2 例(1.0%),部分缓解 75 例(38.5%),疾病稳定 58 例(29.7%),疾病进展 60 例(30.8%),化疗敏感率为 39.5%(77/195)。不同临床特征的患者之间的化疗敏感率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

表 1 患者临床特征与化疗反应的关系[n(%)]

变量	n	化疗敏感 (n=77)	化疗不敏感 (n=118)	χ^2 值	P 值
性别					
男性	105(53.8)	40(38.1)	65(61.9)	0.184	0.668
女性	90(46.2)	37(41.1)	53(58.9)		
年龄					
≤60 岁	109(55.9)	38(34.9)	71(65.1)	2.212	0.137
>60 岁	86(44.1)	39(45.3)	47(54.7)		
饮酒史					
有	97(49.7)	44(45.4)	53(54.6)	2.787	0.095
无	98(50.3)	33(33.7)	65(66.3)		
吸烟史					
有	99(50.7)	45(45.5)	54(54.5)	2.997	0.083
无	96(49.3)	32(33.3)	64(66.7)		
肿瘤分化程度					
高分化	23(11.7)	6(26.1)	17(73.9)	5.253	0.072
中分化	77(39.5)	26(33.8)	51(66.2)		
低分化	95(48.8)	45(47.4)	50(52.6)		
原发肿瘤部位					
结肠	112(57.4)	48(42.9)	64(57.1)	1.251	0.263
直肠	83(42.6)	29(34.9)	54(65.1)		

注:吸烟史为每天吸卷烟 1 支以上,连续或累计超过 6 个月。饮酒史为男性酒精摄入量每天超过 40 g,女性超过 20 g,至少 5 年。肿瘤分化程度是指显微镜下可见瘤体中的癌细胞分化好,较为成熟,接近正常细胞,则为高分化;如瘤体中的癌细胞分化差,不成熟,明显异于正常细胞,则为低分化;介于两者之间称为中分化。

2.2 195 例转移性结直肠癌患者的基因型分布 195 例转移性结直肠癌患者中,PARP1 基因的 3 个 SNP 均能被 TaqMan 探针法明确基因分型。以上 3 个 SNP 位点基因型分布均符合群体遗传学 Hardy-Weinberg 平衡(均 $P > 0.05$),见表 2。

表 2 PARP1 基因 rs1136410、rs1805414 和 rs8679 位点基因型的 Hardy-Weinberg 平衡检验结果[n(%)]

指标	rs1136410			rs1805414			rs8679		
	TT	TC	CC	TT	TC	CC	TT	TC	CC
观察值	55(28.2)	98(50.3)	42(21.5)	50(25.6)	102(52.3)	43(22.1)	58(29.7)	88(45.1)	49(25.2)
期望值	55(28.2)	97(49.7)	43(22.1)	53(27.2)	97(49.7)	45(23.1)	53(27.2)	98(50.2)	44(22.6)
χ^2 值	0.017			0.258			1.032		
P 值	0.992			0.879			0.597		

2.3 PARP1 基因 SNP 与转移性结直肠癌患者化疗敏感性的关系 PARP1 基因 rs1136410 位点基因型为 TT、TC、CC 的患者的化疗敏感率分别为 23.6%、41.8%、54.8%，差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.111$, $P = 0.006$)。Logistic 回归分析结果显示,经校正相关混杂因素,PARP1 基因 rs1136410 位点基因型与转移性结直肠癌患者化疗敏感性有关 ($P < 0.05$),携带 TC 基因型或 CC 基因型的患者化疗敏感性高于携带

TT 基因型的患者,见表 3。

PARP1 基因位点 rs1805414 基因型为 TT、TC、CC 的患者化疗敏感率分别为 40.0%、34.3%、51.2%,rs8679 位点基因型为 TT、TC、CC 的患者化疗敏感率分别为 31.0%、40.9%、46.9%,但这两个基因位点的 SNP 与转移性结直肠癌患者的化疗敏感性均无相关性(均 $P > 0.05$),见表 3。

表 3 PARP1 基因 rs1136410、rs1805414 和 rs8679 位点 SNP 与转移性结直肠癌患者化疗敏感性的关系 [n(%)]

基因型	化疗敏感	化疗不敏感	OR 值(95% CI)*	χ^2 值	P 值
rs1136410					
TT(n=55)	13(23.6)	42(76.4)	1.000(—)	—	—
TC(n=98)	41(41.8)	57(58.2)	2.415(1.143,5.104)	5.332	0.021 [#]
CC(n=42)	23(54.8)	19(45.2)	4.488(1.848,10.90)	10.992	0.001 [△]
rs1805414					
TT(n=50)	20(40.0)	30(60.0)	1.000(—)	—	—
TC(n=102)	35(34.3)	67(65.7)	0.769(0.380,1.557)	0.533	0.465 [#]
CC(n=43)	22(51.2)	21(48.8)	1.593(0.692,3.666)	1.200	0.273 [△]
rs8679					
TT(n=58)	18(31.0)	40(69.0)	1.000(—)	—	—
TC(n=88)	36(40.9)	52(59.1)	1.517(0.749,3.070)	1.341	0.247 [#]
CC(n=49)	23(46.9)	26(53.1)	1.988(0.897,4.409)	2.860	0.091 [△]

注: * 采用 Logistic 回归模型计算 OR 值及 95% CI,并经年龄、性别、饮酒、吸烟、分化程度、原发肿瘤部位校正;#为 TC 基因型与 TT 基因型化疗敏感率的比较,△为 CC 基因型与 TT 基因型化疗敏感率的比较。

2.4 携带 PARP1 基因不同基因型的转移性结直肠癌患者的中位生存期的比较 195 例转移性结直肠癌患者总体中位生存期为 17.0 个月(95% CI: 14.599, 19.401)。PARP1 基因 rs1136410 位点基因型为 TT、TC、CC 的患者的中位生存期分别为 14.9 个月、17.5 个月、18.6 个月,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.358$, $P = 0.836$),见图 1A; rs1805414 位点基因型为 TT、TC、CC 的患者的中位生存期分别为 14.0 个月、18.3 个月、16.9 个月,差异

无统计学意义($\chi^2 = 1.575$, $P = 0.455$),见图 1B。PARP1 基因 rs8679 位点基因型为 TT、TC、CC 的患者中位生存期逐渐延长,分别为 13.9 个月、18.5 个月、20.5 个月,差异有统计学意义($\chi^2 = 10.157$, $P = 0.006$),见图 2A; 将患者分为携带变异基因型(TC + CC)的患者和携带野生纯合基因型(TT)的患者,前者中位生存期为 19.3 个月,较后者延长($\chi^2 = 8.517$, $P = 0.004$),见图 2B。

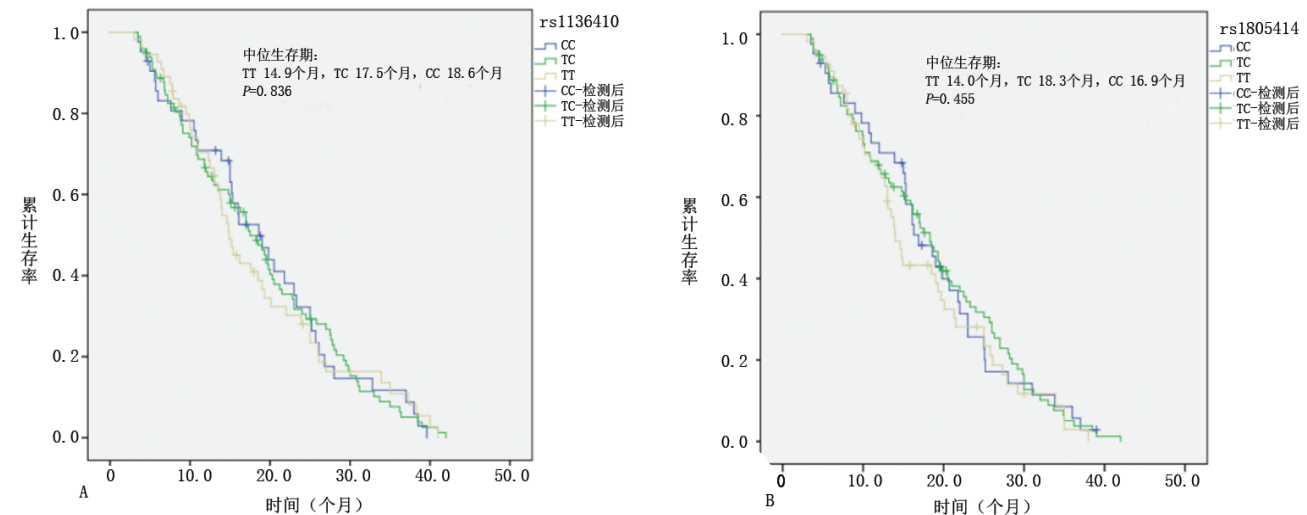


图 1 PARP1 基因 rs1136410、rs1805414 位点不同基因型结直肠癌患者的生存曲线

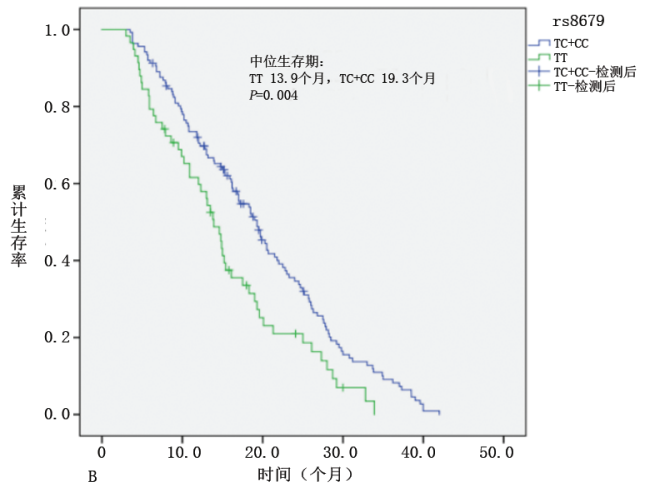
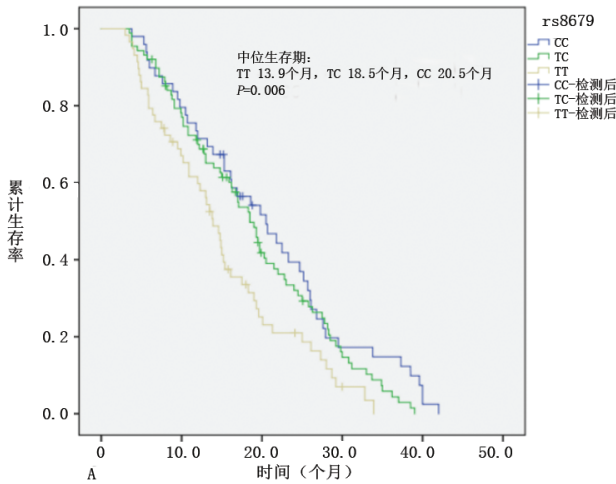


图2 PARP1 基因 rs8679 位点不同基因型结直肠癌患者的生存曲线

2.5 转移性结直肠癌患者生存情况的影响因素 由于仅携带 PARP1 基因 rs8679 位点不同基因型的患者中位生存期差异有统计学意义,将 PARP1 基因 rs8679 位点 SNP 作为自变量,此外,为了排除混杂因素的影响,纳入年龄、饮酒史、吸烟史、肿瘤分化程度等临床病理特征作为自变量,采用 Cox 比例风险回归模型进行分析(变量赋值见表4)。结果显示 rs8679 位点 T/C 多态性仍是患者生存情况的独立影响因

素($P < 0.05$),见表5。

表4 Cox 回归分析的变量赋值

变量	赋值
PARP1 基因 rs8679 位点基因型	TC + CC = 1, TT = 2
年龄	>60 岁 = 1, ≤60 岁 = 2
饮酒史	无 = 1, 有 = 2
吸烟史	无 = 1, 有 = 2
肿瘤分化程度	低分化 = 1, 高、中分化 = 2

表5 Cox 回归分析结果

变量	b 值	SE 值	Wald χ^2 值	HR 值(95% CI)	P 值
PARP1 基因 rs8679 位点 TC + CC 基因型	0.514	0.196	6.888	1.672(1.139, 2.456)	0.009
年龄	0.048	0.156	0.095	1.049(0.774, 1.423)	0.757
饮酒史	0.095	0.156	0.376	1.100(0.811, 1.493)	0.540
吸烟史	0.051	0.190	0.072	1.052(0.725, 1.527)	0.788
肿瘤分化程度	-0.236	0.158	2.219	0.790(0.579, 1.077)	0.136

3 讨论

奥沙利铂等铂类药物可诱导铂-DNA 加合物形成,造成 DNA 链,抑制 DNA 的复制、转录,阻碍细胞周期进展,进而抑制肿瘤细胞增殖^[19]。奥沙利铂作为第三代铂类药物,被广泛用于转移性结直肠癌的治疗,常与氟尿嘧啶类药物组成联合化疗方案。然而,转移性结直肠癌患者对化疗的反应表现出明显差异,约半数的患者对化疗并不敏感,化疗耐药是转移性结直肠癌治疗失败的主要原因,这严重影响患者的预后^[20]。而药敏性研究已证实 DNA 损伤修复能力增强是奥沙利铂化疗耐药的主要原因^[21]。PARP1 基因位于第 1 号染色体 1q41-q42,共有 23 个外显子,编码由 1 014 个氨基酸残基组成的蛋白质。PARP1 具有染色质重塑及转录调控功能^[4],并通过向受损部位募集多种修复因子来促进损伤 DNA 的修复^[5]。研究表明,PARP1 高表达与铂类化疗耐药密切相关^[8]。而在对奥沙利铂耐药的结肠癌细胞系 HT-29-OxR

中,下调 PARP1 的表达水平能逆转细胞的耐药性,使细胞恢复对奥沙利铂的敏感性^[9]。此外,还有学者发现,PARP1 高表达与大肠癌患者的预后不良相关^[11,22]。因此,我们推测 PARP1 基因多态性可能与转移性结直肠癌患者奥沙利铂化疗敏感性及生存情况之间存在关联。

rs1136410 是 PARP1 基因最常见的非同义多态性位点,位于人类聚二磷酸核糖聚合酶催化结构域的 762 密码子位置,碱基 T 变异为 C 后导致编码的缬氨酸(Val)转换为丙氨酸(Ala),引起蛋白质结构改变,进而影响 PARP1 的生物学功能^[16]。研究显示,PARP1 基因 rs1136410 位点 SNP 与癌症的发病风险有关。例如,rs1136410 位点变异等位基因 C 与口腔鳞癌的发病风险增高密切相关($OR = 1.909, P = 0.029$)^[23]; rs1136410 位点野生纯合基因型 CC 还与甲状腺癌易感性增加显著相关($OR = 1.30, P = 0.05$)^[15];一项 Meta 分析也提示,与 TT 和 TC 基因型相比,rs1136410 位点 CC 基因型可增加胃癌、甲状腺癌和宫颈癌等肿瘤的发病风险^[24]。此外,PARP1 基因 rs1136410 位点

SNP 与癌症患者的预后也密切相关。Zhou 等^[25]对食管小细胞癌患者进行研究,发现携带 rs1136410 位点变异基因型(TC + CC)患者的中位生存期长于携带野生纯合基因型(TT)的患者(分别为 17.4 个月、14.8 个月, $P = 0.032$)。相反,在接受顺铂同步放化疗的早期宫颈癌患者中,携带 rs1136410 位点 C 等位基因的围绝经期和绝经后妇女的总体生存期和无疾病进展生存期明显缩短($P = 0.008, 0.006$)^[26]。更重要的是,还有研究显示,携带 rs1136410 位点 CC 基因型卵巢癌的患者对铂类药物化疗敏感,其对铂类耐药的风险低于 TT 基因型患者(校正 $OR = 0.40, P = 0.001$)^[27]。本研究也发现了类似的结果,PARP1 基因 rs1136410 位点基因型与转移性结直肠癌患者的化疗敏感性有关($P < 0.05$),携带 TC 基因型或 CC 基因型的患者的化疗敏感性分别为携带 TT 基因型患者的 2.415 倍、4.488 倍。我们推测这可能是因为 rs1136410 位点变异等位基因(C)引起编码氨基酸残基替换为丙氨酸,改变了 PARP1 蛋白的结构,影响其正常的生物学活性,进而减弱 DNA 修复能力,最终提升奥沙利铂化疗的敏感性。当然,这些推论还需要更多的 SNP 功能学研究来证实。尽管携带 rs1136410 位点 TC 基因型或 CC 基因型的结直肠癌患者对化疗更敏感,但这部分患者的化疗获益并未转换为生存获益,在本研究中我们未发现 rs1136410 位点 SNP 与转移性结直肠癌患者的生存时间之间存在关联($P > 0.05$)。我们分析其原因如下:化疗的近期疗效对肿瘤无进展生存时间影响较大,而与总生存时间的关联可能相对较小。本研究只针对一线化疗的疗效进行评价,而部分患者在一线化疗失败后拒绝二线治疗,即使患者接受二线、三线治疗,其方案也不尽相同,且治疗顺序也存在差异,导致一线化疗的获益无法延长总生存时间。此前尚未见 rs1136410 位点 SNP 与结直肠癌患者生存时间的研究报告,该位点 SNP 与结直肠癌患者临床预后之间的关系仍需要更多的研究深入探讨。

rs1805414 T/C 位于 PARP1 基因第 7 外显子,参与编码 PADR-1 结构域内的第 284 位氨基酸残基(Ala284Ala),属于同义 SNP。一项病例对照研究显示,rs1805414 T/C 多态性与巴基斯坦人群脑肿瘤的发病风险相关,患者的杂合基因型(TC)频率明显低于对照组($OR = 0.77, P = 0.05$)^[16]。相反,在沙特阿拉伯人群中,rs1805414 变异等位基因 C 携带者(包括 TC、CC 基因型)发生乳腺癌的风险显著增高^[28]。此外,还有研究发现 rs1805414 T/C 位点 SNP 与其他位点 rs1136410 T/C、rs1805404 C/T SNP 组成的单体型能影响甲状腺癌的发生风险^[15]。然而,在本研究中我们并未发现 rs1805414 T/C 多态性与转移性结直肠癌患者化疗反应及生存情况之间存在关

联($P > 0.05$),且此前也未见有研究报告该位点多态性与肿瘤化疗效果之间的关系,rs1805414 T/C 多态性与肿瘤化疗预后之间的关系仍不清晰,需进一步深入研究。

rs8679 T/C 位于 PARP1 基因 3'非翻译区中微小 RNA 结合位点,可能通过影响微小 RNA 与 mRNA 的结合而改变 PARP1 的表达水平^[17]。一项双中心病例对照研究显示,rs8679 位点多态性与卵巢癌的发病风险密切相关^[14]。此外,还有研究显示 rs8679 T/C 多态性能影响结直肠癌的易感性,携带变异等位基因 C 者罹患结直肠癌的风险明显降低^[17,22]。但是,在中国磁县人群中,并未发现 rs8679 T/C 多态性与食管鳞癌的发病风险存在明显关联^[29]。此前,有一项研究探讨了 rs8679 T/C 多态性与卵巢癌化疗疗效的关系,但未发现该多态性与铂类化疗敏感性及临床预后相关^[27]。本研究结果显示,rs8679 位点多态性与转移性结直肠癌患者的生存情况相关,rs8679 位点基因型为 TT、TC、CC 患者的中位生存期分别为 13.9 个月、18.5 个月、20.5 个月,呈逐渐延长的趋势($P < 0.05$);携带变异基因型(TC + CC)患者的中位生存期为 19.3 个月,较携带野生纯合基因型 TT 的患者显著延长($P < 0.05$)。然而,在捷克人群中,携带 rs8679 位点 CC 基因型的结直肠癌患者在接受 5-氟尿嘧啶为基础的化疗后复发或进展的风险增加($P = 0.03$)^[20]。这与我们的研究结论存在差异,考虑与研究对象的种族、肿瘤分期、入排标准、治疗方案不同有关。此外,本研究结果显示,携带 rs8679 位点 TT、TC、CC 基因型的患者化疗敏感率分别为 31.0%、40.9%、46.9%,但差异无统计学意义($P > 0.05$),考虑与本研究样本量总体偏少,影响了统计学检验效能有关。因此,需进一步开展更大样本的研究来探讨 rs8679 位点基因多态性与结直肠癌化疗过敏性之间的关系。

综上所述,PARP1 基因多态性与转移性结直肠癌患者化疗反应及临床预后相关,其中携带 rs1136410 位点 C 等位基因者对奥沙利铂联合卡培他滨化疗更加敏感,而携带 rs8679 位点 C 等位基因携带者在奥沙利铂联合卡培他滨化疗后可获得更长的生存期。本研究结果可能在评估转移性结直肠癌化疗敏感性及生存预后方面有一定的指导作用。

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] McQuade RM, Stojanovska V, Bornstein JC, et al. Colorectal cancer chemotherapy: the evolution of treatment and new approaches[J]. Curr Med Chem, 2017, 24(15): 1537 - 1557.

- [3] You XH, Jiang YH, Fang Z, et al. Chemotherapy plus bevacizumab as an optimal first-line therapeutic treatment for patients with right-sided metastatic colon cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials [J]. *ESMO Open*, 2020, 4(Suppl 2): e000605.
- [4] Ray Chaudhuri A, Nussenzweig A. The multifaceted roles of PARP1 in DNA repair and chromatin remodelling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(10): 610–621.
- [5] Pascal JM. The comings and goings of PARP-1 in response to DNA damage [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2018, 71: 177–182.
- [6] Han B, Meng X, Wu P, et al. ATRX/EZH2 complex epigenetically regulates FADD/PARP1 axis, contributing to TMZ resistance in glioma [J]. *Theranostics*, 2020, 10(7): 3351–3365.
- [7] Xia X, Wang Q, Ye T, et al. NRF2/ABCB1-mediated efflux and PARP1-mediated dampening of DNA damage contribute to doxorubicin resistance in chronic hypoxic HepG2 cells [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2020, 34(1): 41–50.
- [8] Xiao M, Guo J, Xie L, et al. Let-7e suppresses DNA damage repair and sensitizes ovarian cancer to cisplatin through targeting PARP1 [J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(3): 436–447.
- [9] Macejová M, Sačková V, Hradická P, et al. Combination of photoactive hypericin and Manumycin A exerts multiple anticancer effects on oxaliplatin-resistant colorectal cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2020, 66: 104860.
- [10] Ali R, Alabdullah M, Alblihy A, et al. PARP1 blockade is synthetically lethal in XRCC1 deficient sporadic epithelial ovarian cancers [J]. *Cancer Lett*, 2020, 469: 124–133.
- [11] Abdelrahman AE, Ibrahim DA, El-Azony A, et al. ERCC1, PARP-1, and AQP1 as predictive biomarkers in colon cancer patients receiving adjuvant chemotherapy [J]. *Cancer Biomark*, 2020, 27(2): 251–264.
- [12] Alanazi M, Pathan AA, Abduljaleel Z, et al. Association between PARP-1 V762A polymorphism and breast cancer susceptibility in Saudi population [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e85541.
- [13] Cui NH, Qiao C, Chang XK, et al. Associations of PARP-1 variant rs1136410 with PARP activities, oxidative DNA damage, and the risk of age-related cataract in a Chinese Han population: a two-stage case-control analysis [J]. *Gene*, 2017, 600: 70–76.
- [14] Zhang M, Zhao Z, Chen S, et al. The association of polymorphisms in base excision repair genes with ovarian cancer susceptibility in Chinese women: a two-center case-control study [J]. *J Cancer*, 2021, 12(1): 264–269.
- [15] Bashir K, Sarwar R, Saeed S, et al. Interaction among susceptibility genotypes of PARP1 SNPs in thyroid carcinoma [J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0199007.
- [16] Khan AU, Mahjabeen I, Malik MA, et al. Modulation of brain tumor risk by genetic SNPs in PARP1 gene: hospital based case control study [J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): e0223882.
- [17] Schneiderova M, Naccarati A, Pardini B, et al. MicroRNA-binding site polymorphisms in genes involved in colorectal cancer etiopathogenesis and their impact on disease prognosis [J]. *Mutagenesis*, 2017, 32(5): 533–542.
- [18] Morse B, Jeong D, Ilnat G, et al. Pearls and pitfalls of response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) v1.1 non-target lesion assessment [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(2): 766–774.
- [19] Perego P, Robert J. Oxaliplatin in the era of personalized medicine: from mechanistic studies to clinical efficacy [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(1): 5–18.
- [20] Codony-Servat J, Cuatrecasas M, Asensio E, et al. Nuclear IGF-1R predicts chemotherapy and targeted therapy resistance in metastatic colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(12): 1777–1786.
- [21] Martinez-Balibrea E, Martínez-Cardús A, Ginés A, et al. Tumor-related molecular mechanisms of oxaliplatin resistance [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(8): 1767–1776.
- [22] Alhadheq AM, Purusottapatnam Shaik J, Alamri A, et al. The effect of *poly(ADP-ribose) polymerase-1* gene 3' untranslated region polymorphism in colorectal cancer risk among Saudi cohort [J]. *Dis Markers*, 2016, 2016: 8289293.
- [23] Anil S, Gopikrishnan PB, Basheer AB, et al. Association of poly(ADP-ribose) polymerase 1 variants with oral squamous cell carcinoma susceptibility in a South Indian population [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(8): 4107–4111.
- [24] Li H, Zha Y, Du F, et al. Contributions of PARP-1 rs1136410 C > T polymorphism to the development of cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(24): 14639–14644.
- [25] Zhou Q, Zou BW, Xu Y, et al. DNA repair gene polymorphisms and clinical outcome of patients with primary small cell carcinoma of the esophagus [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3): 1539–1548.
- [26] Nogueira A, Assis J, Faustino I, et al. Base excision repair pathway: PARP1 genotypes as modulators of therapy response in cervical cancer patients [J]. *Biomarkers*, 2017, 22(1): 70–76.
- [27] Zhao J, Wu J, Zuo W, et al. A functional polymorphism in the poly(ADP-ribose) polymerase-1 gene is associated with platinum-based chemotherapeutic response and prognosis in epithelial ovarian cancer patients [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 255: 183–189.
- [28] Alanazi M, Pathan AA, Shaik JP, et al. The C allele of a synonymous SNP (rs1805414, Ala284Ala) in PARP1 is a risk factor for susceptibility to breast cancer in Saudi patients [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(5): 3051–3056.
- [29] Zhou R, Li Y, Wang N, et al. PARP1 rs1136410 C/C genotype associated with an increased risk of esophageal cancer in smokers [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(2): 1485–1491.