

• 临床研究 •

谷胱甘肽 S-转移酶 P-1 基因遗传变异对接受替莫唑胺联合放疗的脑胶质瘤患者预后的影响*

陈劲松[△], 林富, 朱双根, 范少平, 马建国, 李归宿

518109 广东 深圳, 深圳市龙华区人民医院 神经内科(陈劲松、林富、朱双根、李归宿), 神经外科(范少平), 肿瘤科(马建国)

[摘要] 目的: 替莫唑胺联合放疗在新诊断脑胶质瘤的辅助治疗中具有重要治疗地位, 谷胱甘肽 S-转移酶 P-1 (Glutathione S-Transferase P-1, GSTP1) 在胶质瘤细胞外源性物质解毒过程中具有重要作用, 可能影响替莫唑胺联合放疗对肿瘤细胞的杀伤力。本研究旨在探讨 GSTP1 基因遗传变异对接受替莫唑胺联合放疗的脑胶质瘤患者预后的影响。方法: 本研究纳入 175 例手术切除后接受替莫唑胺联合放疗辅助治疗的脑胶质瘤患者。收集患者外周血进行 GSTP1 基因多态性位点基因分型。多态性位点的基因型和其他变量的相关性通过卡方检验或非参检验方法进行分析。收集部分患者接受放化疗前的新鲜外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)标本提取 RNA 定量分析 GSTP1 mRNA 表达。并分析基因型和预后的关联。结果: Ile105Val 变异在研究人群中的突变频率为: AA 型 119 例(68.00%), AG 型 51 例(29.14%), GG 型 5 例(2.86%), 最小等位基因频率为 0.17, 该位点基因型分布频率符合 Hardy-Weinberg 平衡($P=0.868$)。随后以显性遗传方式将 AG 型和 GG 型患者合并进行分析。预后分析结果表明: AG/GG 基因型和 AA 基因型患者的中位无进展生存期分别为 4.4 和 6.9 个月, 差异有统计学意义($P=0.005$)。在总生存期(overall survival, OS)方面, AG/GG 型和 AA 基因型患者的中位 OS 分别为 11.0 和 15.3 个月, 差异有统计学意义($P<0.001$)。针对 OS 的多变量的 Cox 分析结果表明, AG/GG 基因型对 OS 具有独立的影响意义($OR=1.68, P=0.011$)。78 例 PBMC 标本的 GSTP1 基因 mRNA 表达实验结果表明, Ile105Val 变异 AG/GG 基因型患者 GSTP1 的 mRNA 表达水平显著高于 AA 基因型患者[(4.01 ± 0.472) vs (2.76 ± 0.624), $P<0.001$]。结论: GSTP1 基因 Ile105Val 变异是影响接受替莫唑胺联合放疗辅助治疗的胶质瘤患者预后的生物标志物。

[关键词] 脑胶质瘤; GSTP1; 基因遗传变异; 预后

[中图分类号] R739.41; R730.53; R730.55 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.10.001

引文格式: Chen JS, Lin F, Zhu SG, et al. Influence of genetic variation in glutathione S-transferase P-1 on the prognosis of glioblastoma patients received temozolomide combined with radiotherapy [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(10): 859-865. [陈劲松, 林富, 朱双根, 等. 谷胱甘肽 S-转移酶 P-1 基因遗传变异对接受替莫唑胺联合放疗的脑胶质瘤患者预后的影响[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(10): 859-865.]

Influence of Genetic Variation in Glutathione S-Transferase P-1 on the Prognosis of Glioblastoma Patients Received Temozolomide Combined with Radiotherapy

Chen Jinsong, Lin Fu, Zhu Shuanggen, Fan Shaoping, Ma Jianguo, Li Guisu

Department of Neurology, The People's Hospital of Longhua, Shenzhen, Shenzhen 518109, Guangdong, China (Chen Jinsong, Lin Fu, Zhu Shuanggen, Li Guisu); Department of Neurosurgery, The People's Hospital of Longhua, Shenzhen, Shenzhen 518109, Guangdong, China (Fan Shaoping); Department of Oncology, The People's Hospital of Longhua, Shenzhen, Shenzhen 518109, Guangdong, China (Ma Jianguo)

Corresponding author: Chen Jinsong, E-mail: cjs2000_0@163.com

[收稿日期] 2019-05-17 [修回日期] 2019-09-02

[基金项目] * 深圳市龙华新区科技创新资金项目(编号: 20160831A1030203)

[通讯作者] [△]陈劲松, E-mail: cjs2000_0@163.com

This study was supported by grants from Science and Technology Innovation Bureau in Longhua District, Shenzhen (NO. 20160831A1030203).

[Abstract] Objective: The regimen of temozolomide plus radiotherapy plays an important role in the adjuvant therapy of newly diagnosed glioblastoma. Glutathione S-transferase P-1 (GSTP1) is of great value in detoxification of xenobiotics in glioblastoma cells. Therefore, it plays a certain role in the killing of cancer cells by temozolomide, an antitumor drug, and radiation. This study was designed to investigate the influence of genetic variation in GSTP1 on the prognosis of glioblastoma patients received temozolomide combined with radiotherapy. **Methods:** A total of 175 patients with glioblastoma treated with temozolomide combined with radiotherapy after surgery were included in this study. Peripheral blood of patients was collected for the genotyping of genetic polymorphisms in GSTP1 gene. The correlation between genotype and other variables was analyzed by Chi-square test or nonparametric test. RNA was extracted from peripheral blood mononuclear cell (PBMC) specimens of some patients prior to chemotherapy for GSTP1 mRNA expression analysis. Association between genotype and prognosis was analyzed. **Results:** The mutation frequency of the GSTP1 Ile105Val variant in the study population was 68.00% (119 cases) in genotype AA, 29.14% (51 cases) in genotype AG, and 2.86% (5 cases) in genotype GG. The minimum allele frequency was 0.17. The frequency of genotype distribution in this site was in accordance with Hardy-Weinberg equilibrium ($P=0.868$). Type AG patients and type GG patients were then analyzed with dominant inheritance. The median progression-free survival of type AG/GG patients and type AA patients were 4.4 and 6.9 months ($P=0.005$), respectively. The median overall survival of the two genotypes was 11.0 and 15.3 months ($P<0.001$), respectively. Multivariate Cox regression analysis showed that genotype AG/GG was an independent factor for OS ($OR=1.68$, $P=0.011$). Of the 78 PBMC specimens, the mRNA expression of GSTP1 in PBMC of genotype AG/GG patients in was significantly higher than that of genotype AA patients (4.01 ± 0.472 vs 2.76 ± 0.624 , $P<0.001$). **Conclusion:** GSTP1 gene (Ile105Val) polymorphism was a biomarker for prognosis of glioblastoma patients received temozolomide combined with radiotherapy.

[Key words] Glioblastoma; GSTP1; Genetic variation; Prognosis

脑胶质瘤起源于神经胶质细胞,是颅内最常见的原发性肿瘤,约占所有中枢神经系统肿瘤的27%,根据权威的流行病学数据显示,目前脑胶质瘤在我国每年新发病例5万人左右,而且其发病率逐年递增,年增长率约为1%~2%^[1]。根据WHO中枢神经系统肿瘤分类将胶质瘤分为WHO I~IV级,其中III和IV级为高级别脑胶质瘤^[2]。近年来,脑胶质瘤研究领域进展较为缓慢,尽管根治性手术加放疗给患者带来了显著的生存获益,但由于胶质瘤呈浸润性生长,对周围正常脑组织的放射性损伤以及替莫唑胺等化疗药物的耐药等因素都给胶质瘤的治疗带来了极大的挑战^[3]。因此,术后放疗联合替莫唑胺的耐药机制以及探讨对同步放化疗敏感的生物标记物是当前脑胶质瘤领域的研究热点。

目前常规分割放疗的基础上联用替莫唑胺化疗是成人高级别脑胶质瘤患者术后辅助治疗的标准方案,患者中位生存时间达到14.6个月^[4]。作为一种新型的口服烷化剂,替莫唑胺具有广谱的抗肿瘤活性,通过口服吸收,以接近100%的生物利用度进入全身血液循环^[5]。在生理pH状态下,迅速转化为活性产物3-甲基-(三嗪-1-)-咪唑-4-甲酸胺[3-methyl-(triazine-1-)imidazole-4-formamide, MTIC]从而通过甲基化加成物的错配修复发挥细胞毒作用,同时和放疗联用具有协同增敏作用^[6-7]。

谷胱甘肽S-转移酶P-1(the glutathione S-trans-

ferase P-1, GSTP1)在胶质瘤细胞外源性物质解毒过程中具有重要作用,通过催化许多疏水和亲电化合物与还原型谷胱甘肽的结合进而发挥生物解毒或生物转化的作用。编码该蛋白的GSTP1基因位于染色体11q13.2,包含7个外显子,该基因具有较大的种族差异,不同人群中GSTP1基因mRNA的表达也不同。目前在中国人群中,该基因的多态性研究尚不多。在先前高加索人群的研究中发现,位于GSTP1基因编码区的Ile105Val变异在接受同步放化疗治疗的胶质瘤患者中与总生存期相关^[8],也有研究表明该位点和接受铂类为基础的化疗药物引起的骨髓抑制显著相关^[9]。

因此,本研究旨在探讨GSTP1基因遗传变异对术后接受替莫唑胺联合放疗的脑胶质瘤患者预后的影响,并探讨该位点和GSTP1基因mRNA表达的关联。

1 资料与方法

1.1 研究设计及治疗方案

本研究纳入2010年1月到2018年6月在深圳市龙华区人民医院术后接受替莫唑胺联合放疗的脑胶质瘤患者175例。入组标准:组织学确诊为高级别的脑胶质瘤且接受了手术切除治疗;年龄 ≥ 18 岁;东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0~2分;肝肾功能正常,血常规

正常(中性粒细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$,血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$)。排除标准:合并其他肿瘤或严重疾病的患者,没有接受术后替莫唑胺联合放疗治疗的患者。

调强适形放疗的实施为:接受手术切除后 6 周以内开始放疗计划,总剂量结合患者情况给予 54 或 60Gy,30 次分割,1.8 或 2.0Gy/次,每天一次,每周前 5 天,共计 6 周。替莫唑胺用法用量为:同步放疗期间,和放疗同一天开始,75mg/m² 每天,共计 42 天,治疗过程中根据患者耐受情况可暂停用药,不超过 49 天。同步放化疗结束后 4 周,患者接受 6 个周期的替莫唑胺单药辅助化疗,第一个周期 150mg/m²,随后每个周期 200mg/m²,第 1~5 天,28 天一个周期。治疗过程中根据患者的耐受情况调整替莫唑胺的治疗周期。本研究得到医院伦理委员会的批准,每位入组的患者或患者家属均签署了知情同意书。根据 RECIST 1.1 标准进行疗效评估。

1.2 GSTP1 基因 Ile105Val 位点基因分型

入组该研究的患者在接受放化疗前用 EDTA 抗凝管收集外周血样本 4mL,用苯酚氯仿法提取基因组 DNA,进行后续 PCR 扩增。GSTP1 基因 Ile105Val 变异(rs1695)的基因分型通过限制性片段长度多态性聚合酶链反应(PCR-RFLP)方法进行。扩增包含该位点的 PCR 产物的上游引物为:5'-CCCCAGT-GACTGTGTGTTGA-3',下游引物为:5'-CAA-GAAGCCCCTTTCTTTGT-3'。PCR 产物大小为 226bp,通过限制性内切酶 *TaqI* 对产物进行孵育消化,通过条带的大小判断基因型:AA 型有两条带,一条 45bp 带,一条 181bp 带;AG 型有三条带,一条 45bp 带,一条 181bp 带,一条 226bp 带;GG 型仅有一条带,为 226bp 带。另外,随机挑选部分样本通过飞行质谱的方法进行基因型的验证。

1.3 GSTP1 基因 mRNA 表达分析

从入组研究的 175 例患者中收集接受放化疗前的新鲜外周血样本提取外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC),最终纳入表达分析的为 78 例 PBMC 标本。使用 Trizol 试剂进行 RNA 提取,通过罗氏 real-time PCR 仪器进行对 GSTP1 mRNA 表达进行分析,上游引物为:5'-GTAGTTT-GCCCAAGGTCAAG-3',下游引物为:5'-AGCCAC-CTGAGGGGTAAG-3'。RT-PCR 反应体系如下:SYBN Premix Ex Tag 溶液 10 μ L,上下游引物(20 μ M)各 0.2 μ L, ddH₂O 7.6 μ L, cDNA 2 μ L,总计 20 μ L, GAPDH mRNA 表达作为内部参照。GSTP1

mRNA 的表达计算是采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 相对定量法来进行。

1.4 统计分析

统计分析采用 SPSS 19.0 版本。在基线临床资料当中,离散型的变量和 Ile105Val 变异不同基因型的分布采用 χ^2 检验。连续型的变量和该位点不同基因型的分析采用非参检验的 Mann-Whitney *U* 检验。用 Stata 14.0 绘制 Kaplan-Meier 曲线比较不同基因型患者无进展生存期(progress free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)的差异,曲线间的差异用对数秩检验进行统计学差异的比较。PFS 为从手术日至疾病进展或任何原因导致的死亡(以先发生的计算),OS 为从手术日至任何原因导致的死亡,未出现进展死亡的,按末次随访记录为截止。构建多变量 Cox 风险比例模型校正相应的评价指标,显著性差异的水准为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 患者基线临床资料及 GSTP1 Ile105Val 变异基因分型情况

纳入研究的 175 例脑胶质瘤患者的基线临床资料如表 1 所示:中位年龄 58 岁(25~79 岁),男性患者 111 例(63.43%)。ECOG 评分 0、1、2 分的患者分别为 73 例,65 例和 37 例。病灶活检切除或部分切除患者 103 例(58.86%),全部切除患者 72 例(41.14%)。WHO 分级 III 级和 IV 级患者分别为 33 例和 142 例。异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)基因突变阳性患者 48 例,突变阴性患者 74 例,无法评价患者 53 例。放射治疗的剂量方面,接受 54Gy 者 29 例,60Gy 者 146 例。

Ile105Val 变异的基因分型结果为:AA 型 119 例(68.00%),AG 型 51 例(29.14%),GG 型 5 例(2.86%),最小等位基因频率为 0.17,该位点基因型分布频率符合 Hardy-Weinberg 平衡($P = 0.868$)。后期分析以显性遗传方式将 AG 型和 GG 型患者合并进行分析。如表 1 所示,Ile105Val 变异不同基因型患者在基线临床资料中分布均衡。

2.2 GSTP1 基因 Ile105Val 变异对预后的影响

研究最后一次随访为 2018 年 12 月,中位随访时间 29.5 个月(0.9~40 个月)。

无进展生存期的分析如图 1 所示,携带 A 等位基因的 AG/GG 基因型和 AA 基因型患者的中位 PFS 分别为 4.4 和 6.9 个月,差异有统计学意义($P = 0.005$)。

表 1 175 例脑胶质瘤患者中根据 GSTP1 Ile105Val 多态性位点不同基因型的患者基线临床资料对比

Table 1. Baseline Characteristics of 175 Glioblastoma Patients According to GSTP1 Ile105Val Genotypes

Characteristic	Total (175)	Ile105Val genotype		P
		AA (119)	AG/GG (56)	
Age				0.477
Median	58	57	58	
Range	25 - 79	25 - 74	27 - 79	
Gender				0.861
Male	111 (63.43)	76 (63.87)	35 (62.50)	
Female	64 (36.57)	43 (36.13)	21 (37.50)	
ECOG score				0.943
0	73 (41.72)	49 (41.18)	24 (42.86)	
1	65 (37.14)	44 (36.97)	21 (37.50)	
2	37 (21.14)	26 (21.85)	11 (19.64)	
Extent of Surgery				0.732
Biopsy or Partial	103 (58.86)	69 (57.98)	34 (60.71)	
Total	72 (41.14)	50 (42.02)	22 (39.29)	
WHO grade				0.855
III	33 (18.86)	22 (18.49)	11 (19.64)	
IV	142 (81.14)	97 (81.51)	45 (80.36)	
IDH mutation status				0.735
Positive	48 (27.43)	32 (26.89)	16 (28.57)	
Negative	74 (42.28)	50 (42.02)	24 (42.86)	
Not available	53 (30.29)	37 (31.09)	16 (28.57)	
Dose of radiotherapy				0.903
54Gy	29 (16.57)	20 (16.81)	9 (16.07)	
60Gy	146 (83.43)	99 (83.19)	47 (83.93)	
Cycles of temozolomide adjuvant treatment				0.311
Median	4	4	3	
Range	2 - 6	2 - 6	2 - 6	

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; WHO: World Health Organization; IDH: Isocitrate dehydrogenase.

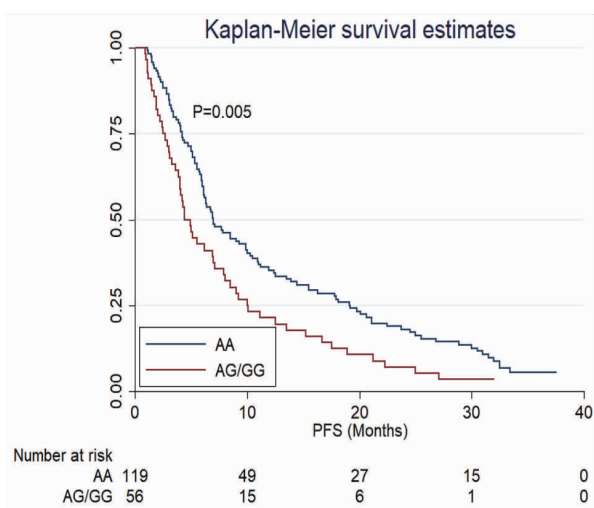


图 1 175 例脑胶质瘤患者中根据 GSTP1 Ile105Val 位点不同基因型的患者的无进展生存期曲线对比

Figure 1. Progression Free Survival of 175 Glioblastoma Patients According to GSTP1 Ile105Val Genotypes

OS 的分析如图 2 所示, AG/GG 型和 AA 基因型患者的中位 OS 分别为 11.0 和 15.3 个月, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。另外, 本研究为了校正其他混杂因素对 OS 的影响构建了 Cox 风险比例模型, 将可能影响 OS 的风险因素如年龄, 性别, ECOG 评分 (1 ~ 2 分为一组), WHO 分级, 放疗剂量以及 Ile105Val 变异纳入该模型。经过多变量校正后 (表 2), Ile105Val 变异对 OS 仍然具有独立的影响意义 ($OR = 1.85, P = 0.008$)。其他在 Cox 模型当中对 OS 具有独立影响意义的因素有: 年龄 ($OR = 1.45, P = 0.015$), ECOG 评分 ($OR = 2.11, P = 0.011$), WHO 分级 ($OR = 0.45, P < 0.001$)。

2.3 GSTP1 基因 Ile105Val 变异对 GSTP1 基因 mRNA 表达的影响

此外, 研究还纳入了 78 例 PBMC 标本, 通过提取总 RNA 检测 GSTP1 mRNA 的表达情况, 之后和

这 78 例样本中 Ile105Val 变异的基因型进行关联分析。在 78 例 PBMC 标本中, AA 型 53 例, AG 型 23 例, GG 型 2 例, 三种基因型分布频率同样符合 Hardy-weinberg 平衡 ($P = 0.790$)。同样, 以显性遗传的方式将 AG 和 GG 基因型分为一组, 共计 25 例。结果如图 3 所示, AG/GG 基因型相对于野生型的 AA 型患者, PBMC 中 *GSTP1* mRNA 的相对表达明显较高 [(4.01 ± 0.472) vs (2.76 ± 0.624)], $P < 0.001$ 。

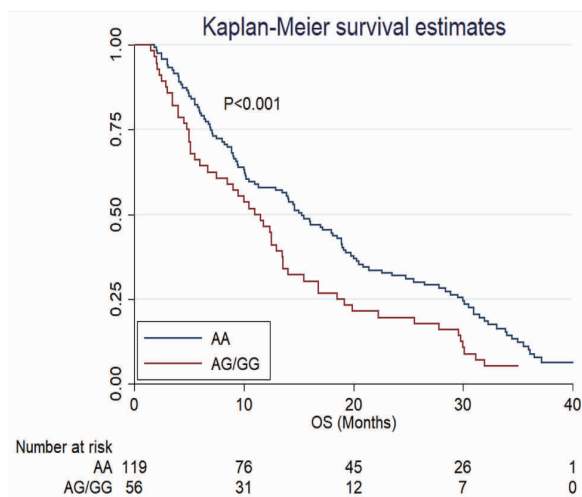


图 2 175 例脑胶质瘤患者中根据 *GSTP1* Ile105Val 位点不同基因型的患者的总生存期曲线对比
Figure 2. Overall Survival of 175 Glioblastoma Patients According to *GSTP1* Ile105Val Genotypes

表 2 根据基线临床资料及 *GSTP1* 基因 Ile105Val 位点对 OS 的多变量 Cox 风险比例模型

Table 2. Multivariate Cox Regression Analysis of OS According to Baseline Characteristics and *GSTP1* Ile105Val Polymorphism

Characteristic	OR (95% CI)	df	P
Age (yrs)			0.015
>58 vs ≤58	1.45 (1.12 - 2.29)	1	
Gender			0.311
Male vs female	1.09 (0.98 - 1.15)	1	
ECOG			0.011
1 - 2 vs 0	2.11 (1.71 - 4.12)	1	
WHO grade			<0.001
III vs IV	0.45 (0.24 - 0.76)	1	
Dose of radiotherapy			0.872
54Gy vs 60Gy	1.01 (0.98 - 1.05)	1	
<i>GSTP1</i> Ile105Val genotypes			0.008
AG/GG vs AA	1.85 (1.55 - 2.23)	1	

OS: Overall survival; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval; df: Degree of freedom; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; WHO: World Health Organization.

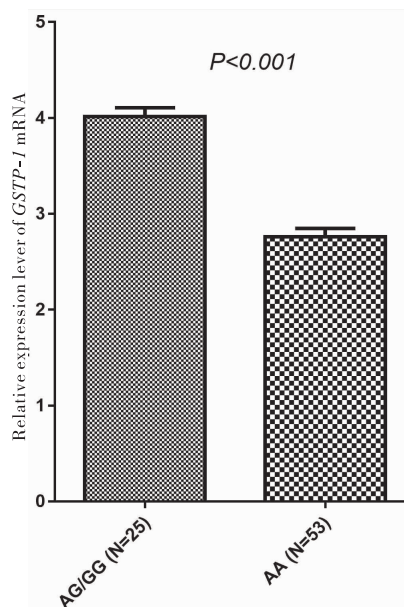


图 3 78 例 PBMC 标本中根据 *GSTP1* 基因 Ile105Val 位点不同基因型患者 *GSTP1* 基因 mRNA 相对表达情况对比
Figure 3. *GSTP1* mRNA Expression of 78 Peripheral Blood Mononuclear Cell Specimens According to *GSTP1* Ile105Val Genotypes

3 讨论

本回顾性分析纳入 175 例术后接受替莫唑胺同步放疗的脑胶质瘤患者, 通过对 *GSTP1* 基因 Ile105Val 变异基因分型并与患者的预后进行关联性分析, 发现 Ile105Val 变异 AG/GG 基因型患者具有显著较差的 PFS 和 OS, 另外在 78 例具有 PBMC 标本的患者的 mRNA 表达水平分析中发现, 该位点不同的基因型患者的 *GSTP1* 基因 mRNA 表达水平呈现较大的差异。研究结果初步表明 Ile105Val 变异可能通过影响了 *GSTP1* 基因 mRNA 的表达进而影响了术后接受替莫唑胺同步放疗的脑胶质瘤患者的预后。

脑胶质瘤是异质性较强的恶性肿瘤, 近年来给患者带来生存获益的治疗进展较为缓慢^[10]。目前, 研究结果表明最大安全切缘的手术切除可以进一步明确诊断, 改善神经功能症状并为术后辅助放化疗提供有利条件^[11]。另外也有大量的证据表明了术后同步放化疗无论对于低级别还是高级别脑胶质瘤患者具有明显的生存获益^[12]。然而术后脑胶质瘤患者接受同步放化疗在临床治疗结果和预后上也有较大的个体差异, 明确影响术后放化疗的预后因素有助于提高临床治疗脑胶质瘤的整体疗效。药物基因组学方面目前已经有较多的可以预测脑胶质瘤预后的生物标记物的研究成果: 2018 年报道的血管内

皮生长因子遗传变异位点 rs1005230 和胶质瘤的发病风险和预后显著相关^[13]。2017 年报道的 *MGMT* 基因启动子区域的多态性位点 rs1625649 的甲基化对脑胶质瘤患者的预后具有较差的影响^[14]。随后报道的 *MC4R* 基因多态性 rs489693 位点在接受同步放化疗的脑胶质瘤患者中的疗效预测价值^[15]。

本研究的结果首次发现了在中国脑胶质瘤患者接受同步放化疗后, *GSTP1* 基因 Ile105Val 变异对患者预后具有明显的影响。首先, 本研究中 Ile105Val 变异的最小等位基因频率为 0.17, 这和 NCBI 数据库中中国人群中的突变频率基本一致, 但是从高加索人群的结果来看^[16], 该位点的基因型分布频率具有较大的种族差异。预后结果上, 本研究 and 先前意大利的 Pasqualetti 团队^[8]的研究基本一致, 他们的研究纳入 50 例 *IDH1/2* 基因野生型的接受同步放化疗的脑胶质瘤患者, 分析了 *XRCC1*, *XRCC3*, *RAD51* 和 *GSTP1* 基因的多态性与 PFS 以及 OS 的关联, 结果发现 *GSTP1* 基因 rs1695 位点 AA 型患者具有显著较差的预后, 这和本研究中 AA 基因型患者具有较好的预后结果不太一致, 可能是因为该位点的种族差异所致, 因为他们的研究中 rs1695 位点的最小等位基因频率达到了 0.38, 远高于我们研究中的 0.17。不过, 在亚洲人群中, 日本学者 Yoshihama 团队^[17]的研究纳入了 320 例接受卡铂紫杉醇治疗的妇科肿瘤患者, 分析了 *GSTP1* 基因 rs1695 位点对接受治疗患者的预后及安全性的影响, 结果发现 rs1695 位点 AA 型患者和较高的血液学毒性相关, 另外 G 等位基因携带者具有较差的预后, 这和本研究的结果基本一致, 但是他们的研究并没有评估该位点和 *GSTP1* 基因 mRNA 表达的关系。另外有较多的研究发现, rs1695 位点和接受顺铂为基础化疗出现的毒副作用有关, 先前法国 Lui 团队^[18]的研究纳入了 161 例接受顺铂或卡铂治疗的儿童肿瘤患者, 结果发现 rs1695 位点 AA 基因型患者和较多的耳毒性显著相关, 这说明了该位点会对化疗药物有一定的作用, 本研究并没有评估该位点和毒副作用的关联, 这需要后期进一步的探索。

GSTP1 是谷胱甘肽 S-转移酶家族中的一员, 通过催化许多疏水和亲电化合物与还原型谷胱甘肽的结合进而发挥生物解读或生物转化的作用^[19]。Ile105Val 变异为非同义突变, 位于该基因编码区改变了氨基酸序列, 可能会影响 *GSTP1* 基因表达以及 *GSTP1* 蛋白的功能。关于 *GSTP1* 基因表达水平和患者预后目前尚没有统一结论, 目前有研究报道了

GSTP1 在结直肠癌等肿瘤中为高表达状态^[20]。先前 Theisen 团队^[21]的研究纳入 32 例晚期食管癌患者, 通过分析 *GSTP1* 基因表达状态和治疗反应率的关联后发现, *GSTP1* 表达较低的患者具有较好的预后。这和本研究 mRNA 表达分析的结果具有一致的趋势。可能的解释为 G 等位基因携带者通常伴随了较高的 *GSTP1* 基因表达, 使得更多的替莫唑胺被解毒或转化从而降低了替莫唑胺的细胞毒作用, 进而伴随了较差的预后。此外, 本研究纳入的多态性位点是位于 *GSTP1* 基因编码区的非同义突变, 该位点可能和位于 *GSTP1* 基因启动子区域的某个多态性位点处于高度的连锁不平衡, 从而造成了 *GSTP1* 基因 mRNA 表达上的差异。

综上所述, *GSTP1* 基因 Ile105Val 多态性位点 AG/GG 基因型患者可能通过介导了较高的 *GSTP1* 基因 mRNA 表达, 从而使脑胶质瘤患者具有较差的 PFS 和 OS。 *GSTP1* 基因 Ile105Val 遗传变异位点可以作为评估接受替莫唑胺联合放疗辅助治疗的脑胶质瘤患者预后的生物标志物。本研究还存在一定的局限性, 如样本量较少, 为回顾性研究, 期待后期的前瞻性大样本的研究提供更充分的证据。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任; 并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存, 可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网 (CNKI) 科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议: 经同行专家双盲外审, 达到刊发要求。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 李育平, 朱磊, 王杏东, 等. 周细胞作为胶质瘤潜在治疗靶点研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2018, 31(4): 294-297.
- [3] Raucher D. Tumor targeting peptides: novel therapeutic strategies in glioblastoma[J]. Curr Opin Pharmacol, 2019, 47: 14-19.
- [4] Mecca C, Giambanco I, Donato R, et al. Targeting mTOR in glioblastoma: Rationale and preclinical/clinical evidence [J]. Dis Markers, 2018, 2018: 9230479.
- [5] Caragher S, Chalmers AJ, Gomez-Roman N. Glioblastoma's next

- top model: Novel culture systems for brain cancer radiotherapy research[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(1):E44.
- [6] Gupta K, Burns TC. Radiation-induced alterations in the recurrent glioblastoma microenvironment : Therapeutic implications [J]. *Front Oncol*, 2018, 8 :503.
- [7] Jiapaer S, Furuta T, Tanaka S, et al. Potential strategies overcoming the temozolomide resistance for glioblastoma[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2018, 58(10):405-421.
- [8] Pasqualetti F, Gonnelli A, Cantarella M, et al. Association of glutathione s-transferase P-1 (GSTP-1) rs1695 polymorphism with overall survival in glioblastoma patients treated with combined radio-chemotherapy[J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(2):340-345.
- [9] Lv F, Ma Y, Zhang Y, et al. Relationship between GSTP1 rs1695 gene polymorphism and myelosuppression induced by platinum-based drugs: a meta-analysis[J]. *Int J Biol Markers*, 2018, 21 : 1724600818792897.
- [10] Henker C, Kriesen T, Schneider B, et al. Correlation of Ki-67 index with volumetric segmentation and its value as a prognostic marker in glioblastoma[J]. *World Neurosurg*, 2019, 125 : e1093-e1103.
- [11] Laprie A, Ken S, Filleron T, et al. Dose-painting multicenter phase III trial in newly diagnosed glioblastoma: the SPECTRO-GLIO trial comparing arm A standard radiochemotherapy to arm B radiochemotherapy with simultaneous integrated boost guided by MR spectroscopic imaging[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):167.
- [12] Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10172):678-688.
- [13] Linhares P, Viana-Pereira M, Ferreira M, et al. Genetic variants of vascular endothelial growth factor predict risk and survival of gliomas[J]. *Tumour Biol*, 2018, 40(3):1010428318766273.
- [14] Hsu CY, Ho HL, Lin SC, et al. The MGMT promoter single-nucleotide polymorphism rs1625649 had prognostic impact on patients with MGMT methylated glioblastoma[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10):e0186430.
- [15] Pasqualetti F, Orlandi P, Simeon V, et al. Melanocortin receptor-4 gene polymorphisms in glioblastoma patients treated with concomitant radio-chemotherapy[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(2):1396-1404.
- [16] Rezaei M, Saadat M. Association between GSTP1 Ile105Val genetic polymorphism and dependency to heroin and opium[J]. *Biochem Genet*, 2019, 57(2):214-221.
- [17] Yoshihama T, Fukunaga K, Hirasawa A, et al. GSTP1 rs1695 is associated with both hematological toxicity and prognosis of ovarian cancer treated with paclitaxel plus carboplatin combination chemotherapy: a comprehensive analysis using targeted resequencing of 100 pharmacogenes [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(51):29789-29800.
- [18] Lui G, Bouazza N, Denoyelle F, et al. Association between genetic polymorphisms and platinum-induced ototoxicity in children [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(56):30883-30893.
- [19] Wang S, Zhang J, Jun F, et al. Glutathione s-transferase pi 1 variant and squamous cell carcinoma susceptibility: a meta-analysis of 52 case-control studies[J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20(1):22.
- [20] Zhang R, Kang KA, Piao MJ, et al. Epigenetic alterations are involved in the overexpression of glutathione S-transferase pi-1 in human colorectal cancers[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(3):1275-1283.
- [21] Theisen J, Danenberg K, Ott K, et al. Predictors of response and survival for neoadjuvant treated patients with esophageal adenocarcinoma[J]. *Dis Esophagus*, 2008, 21(7):601-606.