

胞苷脱氨酶基因遗传变异对结直肠癌患者术后辅助卡培他滨为基础化疗方案疗效的影响

刘文清,张胜威,王华胜,李晓洁,许召杰,王 东,邓业巍,梅家转
(郑州人民医院,河南 郑州 450000)

摘要: [目的] 探讨胞苷脱氨酶(*CDA*)基因遗传变异对结直肠癌患者术后辅助卡培他滨为基础的化疗方案疗效及安全性的影响。[方法] 纳入 215 例术后接受辅助化疗的结直肠癌患者。收集患者外周血提取 DNA 用来进行 *CDA* 多态性位点基因分型。另外,收集 85 例结直肠癌患者的化疗前外周血单核细胞(PBMC)提取 RNA 对 *CDA* mRNA 表达水平进行测定。对基因型和基线临床资料进行相关性分析。基因型和预后的单变量分析用 Kaplan-Meier 生存分析方法,并通过 Cox 风险比例模型对其他变量进行校正。[结果] *CDA* 基因启动子区域的多态性位点 rs532545 和疗效相关。rs532545 位点在结直肠癌患者中的分布频率为:GG 型 157 例(73.02%),GA 型 53 例(24.65%),AA 型 5 例(2.33%),最小等位基因频率为 0.15,三种基因型分布频率符合哈迪温伯格平衡($P=0.834$)。预后比较将 GA 和 AA 型患者合并,对不同基因型患者进行预后分析发现,GA/AA 和 GG 基因型患者的 3 年无疾病生存(DFS)率分别为 81.03%和 62.42%,差异具有统计学意义($P=0.002$)。两种基因型患者的 5 年总生存(OS)率分别为 72.41%和 53.50%,差异具有统计学意义($P=0.016$)。对 DFS 构建多变量的 Cox 模型校正之后 GA/AA 基因型对 DFS 的影响仍然具有统计学意义 ($OR=0.55, P=0.011$)。另外,进一步在 85 例外周血单核细胞的 mRNA 表达分析中发现,携带 A 等位基因的患者相对于野生型 GG 型患者,外周血单核细胞中 *CDA* 的 mRNA 表达明显较高,并具有统计学意义 ($P<0.001$)。[结论] *CDA* 基因 rs532545 位点可能通过影响该基因 mRNA 的表达而使结直肠癌患者从卡培他滨的治疗当中获益。

关键词: 结直肠肿瘤;胞苷脱氨酶;多态性;疗效

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2018)12-0962-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.12.A012

Effect of Cytidine Deaminase Gene Polymorphism on Clinical Outcomes of Colorectal Cancer Patients Receiving Capecitabine-based Adjuvant Chemotherapy

LIU Wen-qing, ZHANG Sheng-wei, WANG Hua-sheng, LI Xiao-jie, XU Zhao-jie, WANG Dong, DENG Ye-wei, MEI Jia-zhuan
(Zhengzhou Municipal People's Hospital, Zhengzhou 450000, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the association between *CDA* gene polymorphism and clinical outcomes of colorectal cancer(CRC) patients receiving capecitabine-based adjuvant chemotherapy. [Methods] Two hundred and fifteen patients with colorectal cancer receiving adjuvant chemotherapy were included in this study. Peripheral blood samples were collected for DNA extraction and the genotyping of *CDA* gene. Additionally, pretreatment peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of 85 CRC patients were collected for *CDA* mRNA expression analysis. The survival of patients was analyzed by Kaplan-Meier method. The association of *CDA* genotypes with clinical features and the survival of patients was examined with univariate and multivariate Cox regression analysis. [Results] The distribution of GG, GA, AA genotypes of *CDA* rs532545 was 73.02%(157/215), 24.65%(53/215) and 2.33%(5/215), the minor allele frequency of 5633C>T was 0.15. The distribution of three genotypes was in accordance with Hardy-Weinberg equilibrium ($P=0.834$). The 3-year disease-free survivals (DFS) of GA/AA genotype and GG genotype were 81.03% and 62.42% ($P=0.002$); and the 5-year overall survivals (OS) were 72.41% and 53.50% ($P=0.016$). Multivariate Cox regression analysis showed that GA/AA genotype was an independent factor for favorable DFS ($OR=0.55, P=0.011$). The mRNA expression of *CDA* in PBMCs of patients with GA or AA genotypes was significantly higher than that of GG genotype patients ($P<0.001$). [Conclusion] CRC patients with higher *CDA* mRNA expression are likely to benefit from capecitabine based adjuvant chemotherapy, which may be associated with rs532545 polymorphism of *CDA* gene.

Key words: colorectal neoplasms; cytidine deaminase; polymorphism; clinical outcomes

收稿日期:2018-04-25

基金项目:河南省郑州市科技发展计划项目(20150061)

通讯作者:邓业巍, E-mail: dengyw93@163.com

结直肠癌(colorectal cancer,CRC)是全球发病率排名第三的恶性肿瘤^[1],目前结直肠癌在我国每年新发病例大约 37.5 万,死亡病例为 19.1 万^[2]。近年来,越来越多的不同作用靶点的药物给结直肠癌患者带来了不同的治疗选择,从而为患者带来了更多的生存获益。贝伐珠单抗在晚期 CRC 靶向治疗获益^[3]。瑞戈非尼的获批上市也为晚期 CRC 患者带来新的治疗选择^[4]。另外,在辅助化疗领域,基于对 IDEA 研究的认可,2018 年第 1 版 NCCN 指南推荐对于低危的Ⅲ期结肠癌推荐 3 个月的卡培他滨联合奥沙利铂的辅助化疗方案^[5]。因此,CRC 术后辅助化疗仍是以卡培他滨为基础的化疗方案。该方案经过Ⅲ期临床研究证实疗效非劣效于 5-Fu 的方案,而且不良反应的发生率明显降低,同时也给患者带了便利^[6]。因此,该方案成为目前 CRC 辅助化疗领域的主流。然而,该方案在临床应用过程中疗效有较大的个体差异,部分患者也会出现耐药的情况。因此,尚需要进一步研究其敏感人群。

作为氟尿嘧啶(5-Fu)的前体,卡培他滨被广泛用于结直肠癌患者的术后辅助化疗。卡培他滨需要经过三步酶联反应才能转化为 5-Fu,其中最重要的一步是被胞苷脱氨酶(CDA)和胸苷磷酸化酶(TYMP)代谢成 5-Fu 而发挥细胞毒作用。5-Fu 的主要作用靶标为胸苷酸合成酶(TS),被二氢嘧啶脱氢酶(DPD)灭活^[7]。因此,在卡培他滨代谢为 5-Fu 过程中,胞苷脱氨酶和胸苷磷酸化酶具有重要作用。

CDA 基因位于染色体 1p36.12,包含 4 个外显子。该基因的表达在体内普遍存在,主要在肝脏表达,先前的研究表明肿瘤细胞内较高的 CDA 表达水平和对卡培他滨的敏感性显著正相关^[8]。CDA 基因在中国人群中并不保守,具有较大的个体差异。在该基因上,rs532545 位点在之前的研究中发现可以影响 CDA 基因的活性^[9]。最近在 188 例接受贝伐珠单抗联合紫杉醇卡培他滨治疗的晚期乳腺癌患者中发现了 CDA rs532545 位点的 GA/AA 基因型患者的客观缓解率达到 66.7%,显著高于野生型患者^[10]。然而,目前在结直肠癌辅助化疗领域,尚没有 CDA 基因 rs532545 位点和预后的关联研究,另外,该基因的多态性位点和其 mRNA 表达的研究也不多。

因此,本研究旨在评估 CDA 基因 rs532545 位点与接受卡培他滨为基础辅助化疗的 CRC 患者预

后的相关性,另外探讨该位点对外周血单核细胞中 CDA 基因 mRNA 表达的影响。

1 资料与方法

1.1 入组患者和试验设计

本研究为回顾性分析,入组的是 2010 年 1 月至 2017 年 6 月在郑州人民医院肛肠外科 R0 切除术后接受辅助化疗的 CRC 患者 215 例。入组标准:①年龄 ≥ 18 岁,ECOG 评分在 0~2 分,心功能正常(左心室射血分数 $>50\%$),肾功能正常(肌酐 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$),骨髓功能正常(中性粒细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$,血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$,血红蛋白 $\geq 9 \text{g/dl}$);②预期寿命至少 3 个月。排除标准:家族性腺瘤性息肉病、其他遗传性 CRC 综合症以及失访的患者。

辅助化疗的用法用量为:术后 3~4 周,卡培他滨,1000mg/m²,每天 2 次,第 1~14 天,每 21 天为一个周期。奥沙利铂,80~130mg/m²,静脉滴注,第 1 天。辅助化疗结合患者情况 6~8 个周期。根据治疗过程中出现的血液学或者非血液学毒性调整相应的给药剂量,一旦发生可能威胁生命的毒性反应时治疗中止。本研究得到医院伦理委员会的批准,每个入组的患者均签署了知情同意书。

1.2 血液样本收集和基因分型

治疗过程中收集患者的外周血样本 4ml,用苯酚氯仿法提取基因组 DNA,之后于-20℃保存。设计包含 rs532545 位点的上下游 PCR 引物,上游引物为:5'-TCAAAGGTCCAAGCTCCAAG-3',下游引物为:5'-GGGCTAGGGCAAAGAGAAGT-3',产物片段为 208bp,通过限制性片段长度多态性聚合酶链反应(PCR-RFLP)方法对该位点进行基因分型。分析设置阴性参照,多于 10%的样本至少分析一次以确保样本没有被污染,部分样本的分型结果通过直接测序的方法进行验证。

1.3 外周血单核细胞提取和 CDA 基因 mRNA 表达分析

收集 85 例患者化疗前的外周血标本,用淋巴细胞分离液 Histopaque-1077 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)对这些标本进行了外周血单核细胞的提取。用 Trizol 试剂(Takara, Biotechnology, 大连, 中国)提取 PBMC 当中的 RNA。用上海罗氏 real-time PCR 仪器

进行 CDA mRNA 表达实验,CDA 基因的上游引物为:5'-TGGCCCAGAAGCGTCCTG-3',下游引物为:5'-TCACTGGGTCTTCTGCAGGTCC-3'。实时定量 PCR 反应体系如下:SYBN Premix Ex Tag 溶液 10μl, TYMP F primer (20μmol/L) 0.2μl, TYMP R primer (20μmol/L) 0.2μl, ddH₂O 7.6μl, cDNA 2μl, 反应体系总计 20μl, GAPDH 作为内参。CDA mRNA 用相对定量法 2^{-ΔΔC_t} 进行计算。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 进行相应的统计分析。 χ^2 检验分析多态性位点基因分型是否符合哈迪温伯格平衡。在基线临床资料当中,离散型的变量和 rs532545 位点不同基因型的分布采用 χ^2 检验,当数据较少时用 Fisher 精确检验。连续型的变量和 rs532545 位点不同基因型的分析采用非参数检验的 Mann-Whitney *U* (两组间)或者 Kruskal-Wallis *H* (多组间)检验。

通过 Stata 14.0 绘制 Kaplan-Meier 曲线比较不同基因型患者无病生存期(DFS)和总生存期(OS)的差异,曲线间的差异用对数秩检验进行比较。DFS 定义为从手术开始的日期到疾病复发或者任何原因引起死亡的时间间隔。OS 定义为从手术开始的日期到任何原因引起的死亡。不良反应的多变量分析是二元的 Logistic 回归分析,生存分析的多变量分析通过 Cox 风险比例模型校正。用向后 LR 的选择步骤来筛选和校正潜在的混杂变量。 $P < 0.05$ 被认为具有显著的统计学差异。

2 结果

2.1 患者基线临床资料和 rs532545 位点基因分型情况

入组患者中位年龄 52 岁,男性患者 123 例(57.21%),ECOG 评分为 0 分的患者 139 例(64.65%),结肠癌和直肠癌分别为 129 例和 86 例,在肿瘤分化方面,分化中等患者 149 例(69.30%)。在临床分期上,Ⅱ期患者 57 例,Ⅲ期 158 例。辅助化疗情况上,所有患者均接受术后辅助化疗,其中,卡培他滨单药方案 67 例(31.16%),卡培他滨联合奥沙利铂方案 148 例(68.84%)

(Table 1)。

rs532545 位点的基因分型结果为:野生 GG 型 157 例(73.02%),GA 型 53 例(24.65%),AA 型 5 例(2.33%),最小等位基因频率为 0.15,三种基因型分布频率符合哈迪温伯格平衡($P=0.834$)。考虑到突变纯合子 GG 型患者相对较少,后期分析中,将 GA 和 AA 型患者合并。该位点不同基因型在基线临床资料中的分布基本均衡(Table 1)。

2.2 CDA 基因 rs532545 位点和 DFS、OS 的关系

本研究最后一次随访时间为 2017 年 12 月,所有患者从纳入研究到最后一次随访的中位随访时间为 4.21 年(0.50~6.1 年)。

Rs532545 位点突变纯合子 AA 型患者只有 5 例,故后期分析将 GA 和 AA 患者合并,共计 58 例。野生型 GG 型和突变的 GA/AA 基因型患者在基线临床资料上分布均衡(Table 1)。

在纳入研究的 215 例患者的总体数据分析发现,入组患者的 3 年 DFS 率为 67.44% (95% CI: 60.93%~73.49%),5 年 OS 率为 58.60% (95% CI:

Table 1 Comparison of baseline characteristics of 215 CRC patients according to rs532545 genotype status[n(%)]

Characteristics	N	rs532545 genotypes		P
		GG(N=157)	GA/AA(N=58)	
Age(years)				
Median(range)	52(18~78)	52(18~75)	52(23~78)	0.815
Gender				
Male	123(57.21)	89(56.69)	34(58.62)	0.799
Female	92(42.79)	68(43.31)	24(41.38)	
ECOG score				
0	139(64.65)	103(65.61)	36(62.07)	0.630
1~2	76(35.34)	54(34.39)	22(37.93)	
Tumor location				
Colon cancer	129(60.00)	93(59.24)	36(62.07)	0.707
Rectal cancer	86(40.00)	64(40.76)	22(37.93)	
Tumor differentiation				
Well	44(20.47)	32(20.38)	12(20.69)	0.975
Intermediate	149(69.30)	108(68.79)	41(70.69)	
Poor	12(5.58)	10(6.37)	2(3.45)	
Not available	10(4.65)	7(4.46)	3(5.17)	
Staging				
Ⅱ	57(26.51)	41(26.11)	16(27.59)	0.828
Ⅲ	158(73.49)	116(73.89)	42(72.41)	
Adjuvant chemotherapy regimens				
Capecitabine	67(31.16)	48(30.57)	19(32.76)	0.759
Oxaliplatin+capecitabine	148(68.84)	109(69.43)	39(67.24)	

Note: ECOG; eastern cooperative oncology group.

51.21%~68.82%)。

Rs532545 位点不同基因型患者的 3 年 DFS 率具有显著差异。携带 A 等位基因的 GA/AA 基因型患者和野生型 CC 型的患者的 3 年无疾病生存率(DFS)分别为 81.03% 和 62.42%,差异具有显著的统计学意义($P=0.002$)(Figure 1)。另外,本研究构建了 Cox 风险比例模型,将可能影响 DFS 的风险因素如年龄、性别、ECOG 评分(1~2 分归为一组)、肿瘤分期以及 rs532545 位点不同基因型纳入该模型。经过多变量校正 rs532545 位点对 DFS 独立的影响意义依然存在,并具有显著的统计学意义($OR=0.55, P=0.011$),其他的在 Cox 模型当中有显著统计学意义的变量为 ECOG 评分($OR=1.88, P=0.009$)和肿瘤分期($OR=2.95, P<0.001$)(Table 2)。

在针对 OS 的单变量分析当中,两组基因型患者在 OS 上具有显著的差异,CT/TT 基因型患者和 CC 基因型患者的 5 年 OS 率分别为 72.41%和53.50%,差异具有显著的统计学意义($P=0.016$)(Figure 2)。

2.3 Rs532545 位点对 CDA 基因 mRNA 表达的影响

本研究还纳入了 85 例患者外周血单核细胞标本,通过提取的 RNA 对 CDA 的 mRNA 表达情况作了分析,并和 rs532545 位点的基因型作了相关性分析。在 85 例 PBMC 标本中,GG 型 62 例,GA 型 21 例,AA 型 2 例,三种基因型分布频率同样符合哈迪温伯格平衡($P=0.889$)。AA 型患者相对较少,同样将 AA 型和 GA 型患者合并,共计 23 例。携带 A 等位基因的 GA/AA 型患者相对于 GG 型患者,CDA mRNA 表达水平明显较高(3.02 ± 0.16 vs 2.33 ± 0.32),并具有显著的统计学差异($P<0.001$)(Figure 3)。

3 讨论

本研究纳入了 215 例经过手术切除的结直肠癌患者,通过对 CDA 基因 rs532545 位点基因分型和患者的预后进行关联性分析,发现该位点野生型 GG 基因型患者相对于携带 A 等位基因的 GA 和

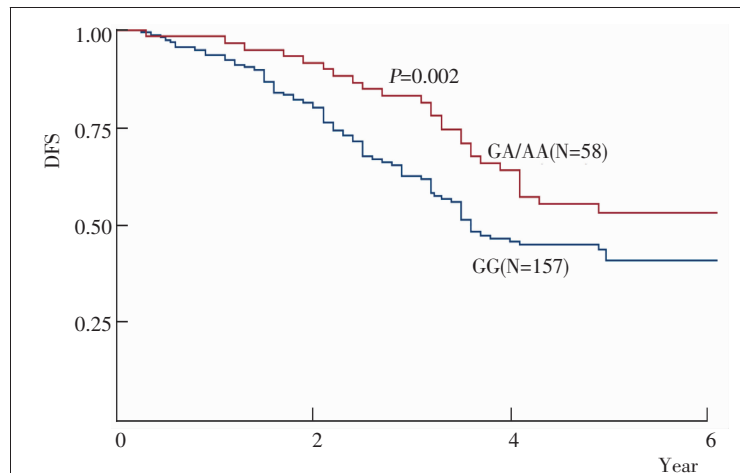


Figure 1 Disease free survival of the 215 CRC patients according to CDA rs532545 status

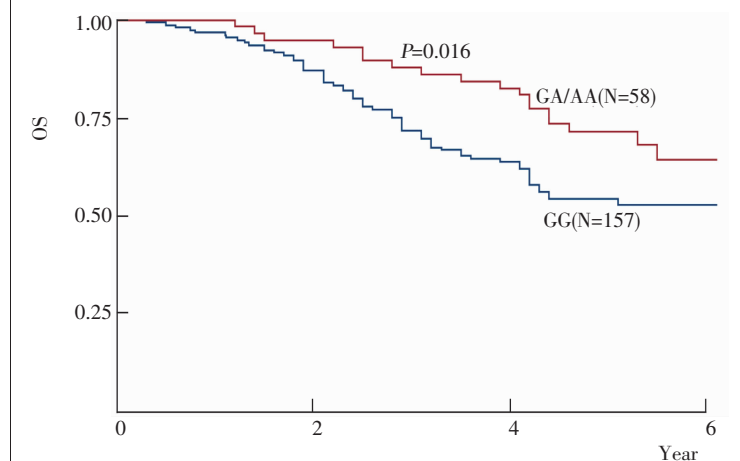


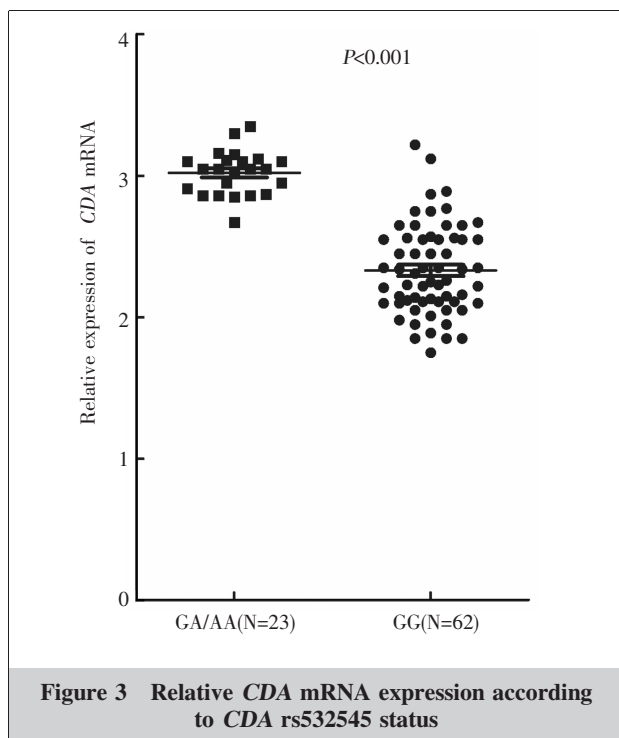
Figure 2 Overall survival of the 215 CRC patients according to CDA rs532545 status

Table 2 Multivariate Cox regression analysis for DFS according to baseline characteristics and polymorphism

Characteristics	OR(95%CI)	df	P
ECOG score			
0	1 (reference)	1	0.009
1~2	1.88 (1.21~3.54)		
Staging			
II	1 (reference)	1	<0.001
III	2.95 (1.76~4.35)		
CDA rs532545			
GG	1 (reference)	1	0.011
GA/AA	0.55 (0.21~1.03)		

Note: ECOG: eastern cooperative oncology group; OR: odds ratio; CI: confidence interval; df: degree of freedom.

AA 基因型患者来说具有显著较差的 DFS 和 OS,并通过 85 例外周血单核细胞中的 CDA 基因 mRNA



表达水平分析发现了该位点不同基因型患者的 mRNA 表达水平呈现较大的差异。Rs532545 位点可能通过影响了 CDA 基因的表达进而使 CRC 患者从卡培他滨为基础的辅助化疗当中获益。

本研究纳入的 215 例患者 3 年 DFS 率为 67.44% (95% CI: 60.93%~73.49%), 5 年 OS 率为 58.60% (95% CI: 51.21%~68.82%), 从总体数据来看低于 NO16968 研究的 3 年 DFS 率 (70.9%) 和 5 年 OS 率 (77.6%)^[11], 可能是因为本研究中 ECOG 评分为 0 分的患者比例低于 NO16968 研究中 0 分患者的比例 (64.65% vs 77.00%)。

结直肠癌是异质性较强的恶性肿瘤, 现有大量可以预测结直肠癌疗效生物标志物的研究成果: 2017 年报道的四氢叶酸转移酶 *MTHFR* 多态性对 5-Fu 疗效的影响^[12]; 2016 年报道的胸苷酸合成酶 *TS* 多态性对结肠癌一线 5-Fu 放疗疗效的影响^[13]。

本研究首次报道了在中国 CRC 患者中接受卡培他滨为基础的辅助化疗方案时, CDA 基因 rs532545 位点的 A 等位基因携带者通过影响该基因的表达, 从而使得该基因型患者对卡培他滨更为敏感, 进而从卡培他滨的辅助化疗当中获益。本研究结果和今年 Lam SW 团队的研究结果基本一致^[10], 他们的研究纳入 188 例接受紫杉醇、卡培他滨联合贝伐

珠单抗治疗的晚期乳腺癌患者, 通过对 CDA 基因 rs532545 等位点进行基因分型并和疗效进行关联分析, 发现了该位点 GA/AA 基因型患者具有显著较高的客观缓解率和显著较长的中位无进展生存期。但是该研究并没有进一步分析该位点和 CDA 基因表达及活性的关联。另外, 之前 Caronia D 团队的一项研究纳入了 130 例接受卡培他滨治疗的结直肠癌和乳腺癌患者^[14], 结果表明在高加索人群中 rs532545 位点的等位基因频率达到了将近 0.30, 而本研究当中该位点只有 0.14 的等位基因频率, 这说明该位点具有较大的种族差异。结果表明 rs532545 位点的 A 等位基因携带者具有显著较高的 3 级手足综合征发生率, 这也和本研究结果一致, 因为之前的研究也表明 3 级 HFS 患者具有较好的预后^[15]。另外在表达实验中并没有发现该位点和 CDA 基因 mRNA 表达有显著相关性, 这和研究并不一致, 可能是该位点存在较大的种族差异, 不同人群中表达情况不一致造成的。尽管本研究当中纳入的样本量不大, 不过进一步在 PBMC 水平上的功能性分析也从另外一个层面上证实了在 215 例样本当中的结果。而且基因表达的结果也可以部分解释 CDA 基因 rs532545 多态性位点具有较好预后的原因, GA/AA 基因型的个体通过引起了 CDA mRNA 的高表达从而在卡培他滨代谢过程中将 5'脱氧氟胞苷更多的转化为 5'脱氧氟尿苷, 从而更多地代谢为 5-Fu, 进而使患者从卡培他滨的术后辅助化疗中获益。

本研究采用血液当中提取的 DNA 来进行基因分型。因为多态性位点属于生殖细胞系突变, 所以血液样本即可进行检测, 而且由于样本容易获取后期也便于临床推广^[16]。总之, 本研究发现了在中国 CRC 人群当中 CDA 基因 rs532545 位点是一个独立的 DFS 影响因素。当然, 本研究也有局限性, 首先纳入研究的样本量不大, 没有在大样本当中评估该位点的预后指导意义。另外, 研究为回顾性分析, 有一些偏倚无法避免。不过该研究还是比较充分地对 rs532545 位点的预后影响意义进行了评估, 同时也从 CDA 基因 mRNA 表达层面去揭示了该位点造成预后差异的部分原因, 对卡培他滨辅助治疗结直肠癌患者的预后评估具有临床指导意义。当然, 该结论尚需要大规模前瞻性研究进一步验证。总之, CDA 多态性位点的检测可为结直肠癌术后辅助化疗患者

的化疗方案选择提供个体化的指导。

参考文献:

- [1] Bos A, Matthijsen RA, van Erning FN, et al. Treatment and outcome of synchronous colorectal carcinomas: a nationwide study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(2): 414–421.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115–132.
- [3] Wen L, Zhang HM, Xu L. Application of bevacizumab in treatment of colorectal cancer[J]. *China Cancer*, 2016, 25(7): 534–541. [文磊, 张红梅, 徐立. 贝伐珠单抗在结直肠癌治疗中的应用[J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(7): 534–541.]
- [4] Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 619–629.
- [5] Lonardi S, Sobrero A, Rosati G, et al. Phase III trial comparing 3–6 months of adjuvant FOLFOX4/XELOX in stage II–III colon cancer: safety and compliance in the TOSCA trial[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(12): 3110.
- [6] 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.
- [7] Lin DD, Zhang YQ, Chen N, et al. A meta-analysis of the efficacy and safety of capecitabine combined with oxaliplatin and oxaliplatin in the treatment of colorectal cancer [J]. *China Cancer*, 2016, 25(11): 927–932. [林丹丹, 张一桥, 陈能, 等. 卡培他滨联合奥沙利铂对比氟尿嘧啶联合奥沙利铂治疗结直肠癌疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(11): 927–932.]
- [8] Serdjabi C, Milano G, Ciccolini J. Role of cytidine deaminase in toxicity and efficacy of nucleoside analogs [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(5): 665–672.
- [9] Carpi FM, Vincenzetti S, Ubaldi J, et al. CDA gene polymorphisms and enzyme activity: genotype-phenotype relationship in an Italian-Caucasian population[J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 14(7): 769–781.
- [10] Lam SW, van der Noort V, van der Straaten T, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the genes of CES2, CDA and enzymatic activity of CDA for prediction of the efficacy of capecitabine-containing chemotherapy in patients with metastatic breast cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 128: 122–129.
- [11] Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results of the NO16968 randomized controlled phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(32): 3733–3740.
- [12] Yeh CC, Lai CY, Chang SN, et al. Polymorphisms of MTHFR C677T and A1298C associated with survival in patients with colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based chemotherapy[J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(3): 484–493.
- [13] Patricia Rios-Ibarra C, Janeth Rodriguez-Silva C, Alonso Lopez-Chuken Y, et al. Thymidylate synthase polymorphism in Mexican patients with colon cancer treated with 5-fluorouracil[J]. *J Buon*, 2016, 21(4): 935–940.
- [14] Caronia D, Martin M, Sastre J, et al. A polymorphism in the cytidine deaminase promoter predicts severe capecitabine-induced hand-foot syndrome [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(7): 2006–2013.
- [15] Zielinski C, Lang I, Beslija S, et al. Predictive role of hand-foot syndrome in patients receiving first-line capecitabine plus bevacizumab for HER2-negative metastatic breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(2): 163–170.
- [16] Chen XW, Zhao L, Sun YH, et al. Gene-oriented warfarin precision medicine regimen [J]. *Chinese Medical Journal*, 2017, 97(42): 3350–3353. [陈新旺, 赵莉, 孙艺红, 等. 基因导向的华法林精准化用药方案 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(42): 3350–3353.]