

5-FU相关的药物疗效及毒性预测分子研究进展

魏嘉, 王立峰, 刘宝瑞

魏嘉, 王立峰, 刘宝瑞, 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心
江苏省南京市 210008

通讯作者: 刘宝瑞, 210008, 江苏省南京市, 南京大学医学院附属鼓楼医院
肿瘤中心. baoruiliu@medmail.com.cn

电话: 025-83304616-21002 传真: 025-83107095

收稿日期: 2005-06-09 接受日期: 2005-06-13

摘要

5-氟尿嘧啶(5-FU)作为一种抗代谢药物, 已广泛应用于各种实体肿瘤的治疗。但是, 由于肿瘤及个体异质性的影响, 仍有部分患者对该药不敏感或出现严重致死性毒性反应。药物基因组学和药物遗传学分别以 mRNA 的表达和 DNA 基因型的分析为参数, 从 DNA/RNA 水平上对药物的有效性、毒副作用以及患者的预后进行预测, 针对不同个体选择药物, 使真正意义上的化疗成为可能。本文着重论述了几个 5-FU 的疗效及毒性预测分子的药物基因组学和药物遗传学研究进展, 初步探讨了他们在指导化疗药物选择方面的重要作用。

魏嘉, 王立峰, 刘宝瑞. 5-FU 相关的药物疗效及毒性预测分子研究进展. 世界华人消化杂志 2005;13(15):1889-1893
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1889.asp>

0 引言

自 Heidelberg 首次合成氟尿嘧啶类抗癌药物 5-氟尿嘧啶(5-FU)以来, 5-FU 已广泛应用于各种实体肿瘤的治疗, 如大肠癌、胰腺癌、乳腺癌、头颈部肿瘤、胃癌和卵巢癌等, 目前已成为消化道恶性肿瘤普遍使用的化疗药物。

尽管 5-FU 的应用开辟了化学药物治疗的新纪元, 但是对于肿瘤转移患者, 以氟尿嘧啶为基础的化疗敏感性只有 22%, 中位生存期仅 11 mo. 临床最常见的现象就是不同患者对同一药物有不同反应, 这是一直困扰临床治疗的一个重大问题。长期以来, 人们追求根据肿瘤自身药物敏感性为指导开展个体化的药物治疗。最近 3 a, 随着人类基因组计划的完成, 恶性肿瘤的分子学亚分类成为可能, 以药物敏感性相关基因为检测目标的所谓药物基因组学(pharmacogenomics)、药物遗传学(pharmacogenetics)获得快速发展, 个体化的化疗成为可能。5-FU 作为消化道肿瘤最常用的化疗药物之一, 其疗效与毒性相关基因的研究备受瞩目。与 5-FU 相关基因的基础研究早已广泛开展, 其具体机制也有较明确的认识。近年来, 越来越多的临床研究逐渐开展, 已显示出了无穷的潜力。本文就 5-FU 的代谢特点以及其相关药物效应及毒性预测分子作一综述。

1 5-FU 代谢特点

5-FU 结构与嘧啶碱基尿嘧啶和胸腺嘧啶相似, 为周期特异性药物。5-FU 本身没有抗肿瘤活性, 在体内有两种代谢形式: 在肝脏中的分解代谢和组织中的合成代谢。

大约有 80% 以上的药物在肝脏中经二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)作用分解代谢为没有活性的产物二氢氟尿嘧啶(DHFU); 另外约 20% 可被细胞迅速摄取且沿几种途径迅速代谢转化为活性代谢产物: 一磷酸氟尿嘧啶脱氧核苷(FdUMP)、三磷酸氟尿嘧啶脱氧核苷(FdUTP)和三磷酸氟尿嘧啶(FUTP)。(1) FdUMP 通过其共价底物还原型叶酸(CH₂FH₄)与胸腺嘧啶核苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)形成三元复合物(termary complex), 抑制 TS 的催化活性, 阻断尿嘧啶脱氧核苷(dUMP)合成酶转变为胸腺嘧啶脱氧核苷(dTMP), 影响 DNA 的生物合成。FdUMP 还可以排空三磷酸脱氧胸苷(dTTP), 使 DNA 合成的必需前体减少。dTTP 的缺乏继而还可以影响 DNA 修复功能而引起 DNA 链的断裂; (2) FdUMP 可进一步磷酸化为 FdUTP, 直接掺入 DNA, 抑制 DNA 链的延长, 同时改变 DNA 的稳定性, 继而引起 DNA 单链断裂; (3) FUTP 则直接掺入 RNA 中产生异常的 RNA, 干扰蛋白质合成^[1]。

从以上描述可以看出, TS 和 DPD 分别作为 5-FU 合成代谢和分解代谢的关键酶, 在 5-FU 的作用途径中起了重要的作用。

2 TS

2.1 TS 在 5-FU 合成途径中的作用 细胞内靶酶的含量及其活性的变化是影响多种化疗药物抗肿瘤活性的重要因素, TS 催化 dTMP 起始合成唯一通路 dUMP 的甲基化反应。因此, TS 对细胞内 DNA 合成和细胞生长所需要的 TMP 的生成至关重要, TS 已成为细胞内 5-FU 发挥抗癌作用的主要靶酶, 5-FU 的活性代谢产物 FdUMP 可与 dUMP 竞争性结合 TS, 使 TS 失活, 抑制 DNA 的合成, 从而抑制肿瘤细胞的生长和增殖。

已有研究^[2-3]表明, 肿瘤细胞可通过多种机制介导对 5-FU 的抵抗性, 其中包括活化 5-FU 的关键酶缺失; 5-FU 代谢酶活性增加; TS 还原性叶酸底物的缺乏和 TS 基因扩增; 基因过度表达或 TS 基因突变引起的 TS 活性或水平的变化; DNA 损伤反应通路的变化等等。此外, 还有核苷酸补救合成途径参与的证据。其中, TS 基因突变、TS 基因表达增强以及 TS 基因扩增等原因引起的 TS 活性和水平

的改变是肿瘤细胞对5-FU耐药的重要机制。

2.2 TS mRNA与5-FU抵抗以及预后 很多体外实验表明,5-FU耐药与TS基因扩增有关.Murakami *et al*^[4]用5-氟-2'-脱氧尿苷(FdUrd)处理结肠癌细胞系DLD-1 72 h后,在获得的抗FdUrd细胞DLD-1/FdUrd中测得TS mRNA增长7倍.Fukushima *et al*^[5]用5-FU处理人结肠癌KM12C细胞后得到对5-FU不敏感细胞(5-FU的抑制率为7.9%),与非处理细胞(5-FU抑制率为81.8%)比较,其TS活性高2-3倍,TS mRNA水平的增加与TS活性的增加是一致的。

随着实时荧光定量PCR(real-time quantitative PCR)的应用,采用石蜡包埋标本检测mRNA的表达,大大地扩大了药物基因组学的应用范围并提高了其准确性.Lenz *et al*^[6]在1995年报道了65例接受5-FU和铂类药物方案化疗的胃癌患者,其胃镜活检肿瘤组织中TS mRNA水平与化疗有效率和中位生存期有关:TS mRNA水平高者中位生存期为6 mo,而TS mRNA水平低者,生存期为43 mo。

自这一有开创性意义的报道以后,很多相关研究相继开展.免疫组化也用于检测TS蛋白水平,在欧洲Nordic trail的一项研究^[7]中,862例大肠癌患者接受单独手术治疗/手术+5-FU辅助化疗.结果表明,在单独手术组,与高TS水平组相比,低TS水平者有更好的生存($P = 0.04$).在接受术后辅助治疗组,作者却认为高TS水平者临床获益较明显.这一结果与用荧光定量PCR测得的低TS mRNA水平有效率高、生存期长的结论相矛盾。

综合分析若干篇肠癌患者5-FU化疗有效率与TS水平相关性文献发现,转移性大肠癌患者肿瘤组织内低表达TS者可从姑息性5-FU化疗中获益^[8-9];相反,局部进展大肠癌患者肿瘤组织内低表达TS者未见明显获益于辅助化疗^[7].这些实验结果大多来源于对5-FU为基础的化疗进行的回归分析,因此有必要在前瞻性研究中使用新的联合化疗方案重新进行评估。

在其他肿瘤如早期直肠癌、非小细胞肺癌、乳腺癌和头颈部肿瘤等也有研究表明TS的表达水平与5-FU的治疗反应密切相关。

在直肠癌患者中,TS表达水平可以作为复发和远处转移的独立预测指标.有研究者^[10]检测了接受草酸铂和氟尿嘧啶作为二线化疗药物的转移性大肠癌患者的TS mRNA,发现TS mRNA水平与生存期相关:其表达越高预示着生存期越短(高TS:1.5 mo vs 低TS:10.2 mo).但另外一篇文献上提到^[11],在胰腺癌患者中,TS高表达却预示着生存期越长,其具体机制尚不清楚。

总之,TS是5-FU发挥作用的关键酶,有研究者^[12]强烈建议要进行辅助性化疗的肠癌患者检测TS mRNA水平作为化疗的预测因子。

2.3 TS基因多态性与5-FU敏感性 虽然,目前与化疗相关的TS活性的研究大部分是基于检测肿瘤组织内TS mRNA的表达水平.但是已有多篇文献报道^[13-14],TS基因的表达在一定程度上受到TS基因多态性的影响.其中TS启动子增强区域(thymidylate synthase promoter enhancer region, TSER)是由不同拷贝数的28 bp的重复序列组成,该序列有2-9个拷贝数(TSER*2-TSER*9)的多态性存在.体外实验证明提高28 bp重复序列的数目将导致TS基因表达增加,还可提高TS酶活性.Pullarkat *et al*^[13]研究表明TSER*3纯合子的TS mRNA水平比TSER*2纯合子高3.6倍($P = 0.004$);TSER*3纯合子的TS mRNA水平则比TSER*2/TSER*3杂合子高1.7倍.另外,Kawakami *et al*^[14]还报道了在一组92例接受优氟定(uridine and tegafur, UFT)治疗的胃肠肿瘤患者的基因型分析中,TSER*3纯合子(60.8%)的TS蛋白的表达比TSER*2纯合子(4.6%)高3倍($P < 0.05$).另外,还有研究者提出TS翻译水平可能与其基因型相关的假说.所以,TSER的基因型可以单独或者是联合TS蛋白水平以及TS mRNA表达水平作为5-FU敏感性的预测指标。

在一组221例肠癌患者接受辅助5-FU+亚叶酸钙(CF)方案化疗的研究中更加确定了TS多态性的临床价值.TSER*2纯合子和TSER*2/TSER*3杂合子(74%)患者临床生存期显著提高,而TSER*3纯合子(26%)患者无生存获益^[15].这一研究肯定了检测TSER基因型在预测使用5-FU化疗的缓解率中的重要作用。

TS基因其他位点的多态性研究也有报道,在2004年ASCO会议上报道在213例接受5-FU+levamisole/leucovorins为标准化疗方案的II-IV期的大肠癌患者中,TS基因的另一多态性3'非编码区6 bp的缺失(TS1494del6)与5 a生存期密切相关($P = 0.006$)^[16].但其具体机制尚不清楚。

3 DPD

3.1 DPD在5-FU代谢途径中的地位 DPD是胸腺嘧啶和尿嘧啶(包括5-FU)分解代谢的限速酶,在5-FU的降解和灭活过程中起着重要作用.5-FU同DPD的两种生理性底物尿嘧啶、胸腺嘧啶一样,经DPD作用,能迅速而有效地转化为相应地5,6-二氢嘧啶(FUH2),继而进一步代谢和生成无抗癌活性的代谢产物 α -fluoro- β -alanine(F-BAL).DPD在肝脏及单核细胞中活性最高,同时在全身其他器官比如小肠黏膜中也有较高的活性.肝脏是5-FU代谢的主要场所,循环至肝脏的5-FU大约96%均被降解。

5-FU主要在肝脏中代谢,所以不容易检测标本中DPD活性.有研究者^[17]报道,在肝功能正常的患者中,外周血单核细胞(peripheral mononuclear cells, PMNCs)中DPD的活性与其在肝脏组织中的活性有明显的相关性.但是也有报道^[15]显示,PMNCs中DPD的活性与

5-FU的代谢呈负相关. 原因可能为PMNCs中DPD的活性在个体中的波动和个体间的变异较大, 而且还与PMNCs的组成(淋巴细胞和单核细胞所占的比例)和蛋白水平相关.

3.2 DPYD基因的多态性与5-FU的毒副作用 自从Tuchman *et al*于1985年首次报道了5-FU相关的严重副作用与DPD的低活性相关以来, DPYD基因的研究也迅速开展. DPYD基因位于人类染色体1p21-1q22, 呈晶状结构, 长约150 kb, 包含23个外显子, 编码 M_r 111 000蛋白.

对于DPYD基因的变异和碱基序列的缺失也研究得较多. 到现在为止, 至少有20余种突变与DPD活性下降有关. 其中与5-FU密切相关的是DPYD第1 986位剪切位点发生G到A的转化(DPYD*2A)导致外显子14的缺失(IVS14+1G>A), 形成无活性DPD, 使5-FU的合成途径活跃, 其活性代谢产物的累积可以导致血液、神经以及消化系统的毒性, 甚至有时这些毒副作用是致命的^[18]. 理论上讲, 5-FU相关的严重毒副作用不仅与DPD活性降低有关, 还依赖于5-FU合成途径中酶表达的增加.

发生IVS14+1G>A变异的患者有明显的DPD功能不全, 对5-FU的清除率比携带野生基因型患者低2.5倍, 其药时曲线下面积(area under the curve, AUC)高2.5倍. 有研究者对接受5-FU化疗并且出现WHO 3-4级毒副作用的患者进行DPD基因型分析发现, 其中有24-28%患者的DPYD基因存在IVS14+1G>A变异(包括纯合子和杂合子)^[19]. 但是, DPD基因的缺陷和DPD活性之间的关系并未得到完整的诠释. Collie-Duguid *et al*^[20]对23例DPD活性降低的患者进行DPYD基因型分析, 并未发现他们有IVS14+1G>A的变异.

其他可能与DPD活性相关的突变还有DPYD第1 796位密码子由T到G的变异(T1796G). 其具体作用机制还有待研究.

3.3 DPD与5-FU的敏感性及其预后评估 TS作为5-FU作用的靶酶, 其表达和5-FU的敏感性密切相关. 而5-FU分解代谢途径酶表达水平与其作用敏感性方面的研究却较少.

有研究者分析了60余种肿瘤细胞系, 结果显示DPD mRNA的水平与DPD活性以及对5-FU的反应性密切相关^[21]. 还有研究者^[22]认为, DPD作为5-FU代谢的限速酶, 其mRNA的水平也决定着5-FU的疗效: DPD mRNA表达水平较低的肿瘤对5-FU敏感. DPD高表达的肿瘤细胞却呈现出对5-FU的抵抗.

Horiguchi *et al*^[23]研究了119例乳腺癌术后患者(其中87例术后接受了5-FU为主的化疗)的DPD表达与预后的关系. 研究结果显示, DPD阳性患者的无病生存期与DPD阴性患者相比有显著性差异($P < 0.05$). 还证明了淋巴结的转移与DPD的表达都可以作为无病生存期的独立预后指标. 相似的结果在肠癌患者的研究也有报道.

也有学者^[24]指出DPD的表达本身就on能已经反应了肿瘤的进展, 但是仍然不能限制其作为5-FU的毒性、疗效和预后的指标.

4 胸腺嘧啶磷酸化酶(thymidine phosphorylase, TP)

由于肝脏和胃肠道中DPD的活性很高, 所以口服5-FU的生物利用度很低. 卡培他滨(Capecitabine)作为5-FU的前体药物, 在胃肠道的吸收过程中并不会被DPD灭活. 通过肝中的羧酸酯酶和胞嘧啶脱氨酶转变为5-二氢氟尿嘧啶(5-DHFU), 最后进一步通过肿瘤中的TP转化为5-FU, 发挥其细胞毒性作用.

TP也称为血小板衍生内皮因子(platelet-derived endothelial cell growth factor, PDEC GF), 主要与肿瘤细胞的高增殖率、转移侵袭力及肿瘤性血管生成有关. TP在肿瘤组织中的活性比正常组织高的多, 这也是Capecitabine的肿瘤选择性强于5-FU的原因. TP不仅将5-DFUR转化为5-FU, 还参与5-FU代谢为活性产物FdUMP的过程. 体外细胞培养和异种移植模型实验表明, TP的高表达与5-FU敏感相关, 这可能与FdUMP的聚集有关.

Salonga *et al*^[25]将TS、DPD和TP三个指标联合用于评估药物的敏感性发现, 所有化疗有效的患者三个指标的表达呈现一致性, 而化疗无效的患者三个指标表达的高低却不相同. 其具体机制仍不清楚, 但研究者提出这样一个假设: 在化疗无效的实验组中, 一些可变因素使药物由敏感变成了抵抗, 而癌细胞在这种情况下却不能相应地调整其基因的表达.

5 亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)

MTHFR是叶酸代谢过程中的关键酶, 可将还原型叶酸转变为5-甲基四氢叶酸(5-MTHF), 从而使FdUMP、TS与还原型叶酸组成的三元复合物减少, 削弱5-FU的抗肿瘤作用.

MTHFR基因具有多态性, 其中最常见的是其第677位密码子发生的由T到C的变异(C677T). Sohn *et al*^[26]报道了针对结肠癌细胞和乳腺癌细胞株的MTHFR基因型与酶活性的研究表明, 具有变异型的癌细胞的MTHFR活性降低, 细胞增殖速度加快, 而对5-FU的敏感性增高. MTHFR基因型的改变还可以影响叶酸的浓度及其在细胞内的分布而改变肿瘤细胞的生长以及对化疗的敏感性.

Cohen *et al*^[27]分析了43例晚期大肠癌患者MTHFR基因多态性与以5-FU为基础化疗方案疗效的关系, 发现T/T基因型(17/43)患者的有效率达100%, 而C/C(5/43)和C/T(21/43)基因型患者的有效率分别为47%和67%. 由于该病例数较少而没有统计学意义, 所以期待大样本多中心的临床试验来证明此结论.

6 dUTP核苷酸水解酶(dUTP nucleotidohydrolase, dUTPase)

TS活性的抑制可以导致大量dUTP的积聚, dUTP通过直接掺入DNA, 抑制DNA链的延长, 同时还可以改变DNA的稳定性, 继而引起DNA链断裂, 最终导致细胞的死亡. 在正常情况下, dUTP核苷酸水解酶和UDG可以抑制dUTP

引起的DNA损伤,所以,dUTP核苷酸水解酶被作为许多细胞毒性药物作用的靶点.dUTPase的过表达可以限制dUTP的聚集,引起TS相关的细胞毒性药物的耐受,最终阻止尿嘧啶错误地掺入到DNA链中;相应的,dUTPase的低表达可以使dUTP聚集,从而提高药物的敏感性.

有研究者^[28]用免疫印记的方法检测了20个大肠癌患者的dUTP核苷酸水解酶的表达,发现其中核dUTP核苷酸水解酶阳性的8个患者(核内阳性表达>10%),没有一个人对5-FU敏感;而另外12个dUTP核苷酸水解酶阴性的患者却对5-FU敏感($P = 0.005$).另外对疾病进展时间和生存期的比较发现,dUTP核苷酸水解酶阳性和dUTP核苷酸水解酶阴性的患者有显著性的差异.所以该作者认为,核中dUTP核苷酸水解酶的过度表达的患者对5-FU为基础的化疗不敏感,疾病进展时间和生存期也较短.但是目前仍缺乏大样本的研究来证实此结论.

以上着重论述了5-FU相关的几个药物有效性及毒性的预测分子的表达和临床指标的相关性,目前对TS、DPD、TP的研究较多,而dUTP核苷酸水解酶及MTHFR的研究还缺乏大样本多中心的研究.但是无论如何,越来越多的体外及临床实验都逐渐地揭示了药物基因组学和药物遗传学在肿瘤化疗中的重要作用.药物基因组学和药物遗传学探讨药物作用的遗传分布以满足临床要求,遗传的多样性对个体差异、临床症状长短、费用及临床疗效等有决定性作用.随着检测技术和检测结果评价的标准化,可以通过对患者基因表达水平以及遗传状态进行分析,设计最佳治疗方案,不仅可以提高药物治疗有效率,还可以避免药物相关的严重毒副作用的发生,这将为肿瘤的个体化疗翻开新的一页.

7 参考文献

- Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* 2003;3:330-338
- Kinsella AR, Smith D, Pickard M. Resistance to chemotherapeutic antimetabolites: a function of salvage pathway involvement and cellular response to DNA damage. *Br J Cancer* 1997;75:935-945
- Chu E, Drake JC, Koeller DM, Zinn S, Jamis-Dow CA, Yeh GC, Allegra CJ. Induction of thymidylate synthase associated with multidrug resistance in human breast and colon cancer cell lines. *Mol Pharmacol* 1991;39:136-143
- Murakami Y, Kazuno H, Emura T, Tsujimoto H, Suzuki N, Fukushima M. Different mechanisms of acquired resistance to fluorinated pyrimidines in human colorectal cancer cells. *Int J Oncol* 2000;17:277-283
- Fukushima M, Fujioka A, Uchida J, Nakagawa F, Takechi T. Thymidylate synthase (TS) and ribonucleotide reductase (RNR) may be involved in acquired resistance to 5-fluorouracil (5-FU) in human cancer xenografts *in vivo*. *Eur J Cancer* 2001;37:1681-1687
- Lenz HJ, Leichman CG, Danenberg KD, Danenberg PV, Groshen S, Cohen H, Laine L, Crookes P, Silberman H, Baranda J, Garcia Y, Li J, Leichman L. Thymidylate synthase mRNA level in adenocarcinoma of the stomach: a predictor for primary tumor response and overall survival. *J Clin Oncol* 1996;14:176-182
- Edler D, Glimelius B, Hallstrom M, Jakobsen A, Johnston PG, Magnusson I, Ragnhammar P, Blomgren H. Thymidylate synthase expression in colorectal cancer: a prognostic and predictive marker of benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1721-1728
- Etienne MC, Chazal M, Laurent-Puig P, Magne N, Rosty C, Formento JL, Francoual M, Formento P, Renee N, Chamorey E, Bourgeon A, Seitz JF, Delpero JR, Letoublon C, Pezet D, Milano G. Prognostic value of tumoral thymidylate synthase and p53 in metastatic colorectal cancer patients receiving fluorouracil-based chemotherapy: phenotypic and genotypic analyses. *J Clin Oncol* 2002;20:2832-2843
- Lenz HJ. Pharmacogenomics in colorectal cancer. *Semin Oncol* 2003;30:47-53
- Shirota Y, Stoehlmacher J, Brabender J, Xiong YP, Uetake H, Danenberg KD, Groshen S, Tsao-Wei DD, Danenberg PV, Lenz HJ. ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:4298-4304
- Takamura M, Nio Y, Yamasawa K, Dong M, Yamaguchi K, Itakura M. Implication of thymidylate synthase in the outcome of the patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas and efficacy of adjuvant chemotherapy using 5-fluorouracil or its derivatives. *Anti Cancer Drugs* 2002;13:75-85
- Adlard JW, Richman SD, Seymour MT, Quirke P. Prediction of response of colorectal cancer to systemic therapy. *Lancet Oncol* 2002;3:75-82
- Pullarkat ST, Stoehlmacher J, Ghaderi V, Xiong YP, Ingles SA, Sherrod A, Warren R, Tsao-Wei D, Groshen S, Lenz HJ. Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J* 2001;1:65-70
- Kawakami K, Salonga D, Park JM, Danenberg KD, Uetake H, Brabender J, Omura K, Watanabe G, Danenberg PV. Different lengths of a polymorphic repeat sequence in the thymidylate synthase gene affect translational efficiency but not its gene expression. *Clin Cancer Res* 2001;7:4096-4101
- Iacopetta B, Grieu F, Joseph D, Elsahel H. A polymorphism in the enhancer region of the thymidylate synthase promoter influences the survival of colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil. *Br J Cancer* 2001;85:827-830
- Villanueva A, Dotor E, Cuatrecasas M, Pareja L, Martinez M, Navarro M, Moreno V, Peinado A, Capella G, Germa JR. Comprehensive thymidylate synthase genotyping in adjuvant therapy of CRC. *Journal of Clinical Oncology 2004 ASCO. Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* 2004;22(Suppl):3588
- Chazal M, Etienne MC, Renee N, Bourgeon A, Richelma H, Milano G. Link between dihydropyrimidine dehydrogenase activity in peripheral blood mononuclear cells and liver. *Clin Cancer Res* 1996;2:507-510
- Van Kuilenburg AB, Van Lenthe H, Tromp A, Veltman PC, Van Gennip AH. Pitfalls in the diagnosis of patients with a partial dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Clin Chem* 2000;46:9-17
- Raida M, Schwabe W, Hausler P, Van Kuilenburg AB, Van Gennip AH, Behnke D, Hoffken K. Prevalence of a common point mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) gene within the 5'-splice donor site of intron 14 in patients with severe 5-fluorouracil (5-FU)-related toxicity compared with controls. *Clin Cancer Res* 2001;7:2832-2839
- Collie-Duguid ES, Etienne MC, Milano G, McLeod HL. Known variant DPYD alleles do not explain DPD deficiency in cancer patients. *Pharmacogenetics* 2000;10:217-223
- Scherf U, Ross DT, Waltham M, Smith LH, Lee JK, Tanabe L, Kohn KW, Reinhold WC, Myers TG, Andrews DT, Scudiero DA, Eisen MB, Sausville EA, Pommier Y, Botstein D, Brown PO, Weinstein JN. A gene expression database for the molecular pharmacology of cancer. *Nat Genet* 2000;24:236-244

- 22 Takebe N, Zhao SC, Ural AU, Johnson MR, Banerjee D, Diasio RB, Bertino JR. Retroviral transduction of human dihydropyrimidine dehydrogenase cDNA confers resistance to 5-fluorouracil in murine hematopoietic progenitor cells and human CD34⁺-enriched peripheral blood progenitor cells. *Cancer Gene Ther* 2001;8:966-973
- 23 Horiguchi J, Takei H, Koibuchi Y, Iijima K, Ninomiya J, Uchida K, Ochiai R, Yoshida M, Yokoe T, Iino Y, Morishita Y. Prognostic significance of dihydropyrimidine dehydrogenase expression in breast cancer. *Br J Cancer* 2002;86:222-225
- 24 Shiota Y, Ichikawa W, Uetake H, Yamada H, Nihei Z, Sugihara K. Intratumoral dihydropyrimidine dehydrogenase messenger RNA level reflects tumor progression in human colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:599-603
- 25 Salonga D, Danenberg KD, Johnson M, Metzger R, Groshen S, Tsao-Wei DD, Lenz HJ, Leichman CG, Leichman L, Diasio RB, Danenberg PV. Colorectal tumors responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, and thymidine phosphorylase. *Clin Cancer Res* 2000;6:1322-1327
- 26 Sohn KJ, Croxford R, Yates Z, Lucock M, Kim YI. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism on chemosensitivity of colon and breast cells to 5-fluorouracil and methotrexate. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:134-144
- 27 Cohen V, Panet-Raymond V, Sabbaghian N, Morin I, Batist G, Rozen R. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in advanced colorectal cancer: a novel genomic predictor of clinical response to fluoropyrimidine-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2003;9:1611-1615
- 28 Ladner RD, Lynch FJ, Groshen S, Xiong YP, Sherrod A, Caradonna SJ, Stoehlmacher J, Lenz HJ. dUTP nucleotidohydrolase isoform expression in normal and neoplastic tissues: association with survival and response to 5-fluorouracil in colorectal cancer. *Cancer Res* 2000;60:3493-3503

编辑 王谨晖 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

第一届北京国际消化疾病高峰论坛

本刊讯 第一届北京国际消化病高峰论坛定于 2005-11-04/06 在北京世纪金源大酒店举行, 本届论坛由中国医学论坛报社主办, 内容包括胃食管反流病、Barrett 食管和食管癌、胃癌和幽门螺杆菌、结直肠癌筛查、炎性肠病、慢性胰腺炎和胰腺癌、NASH/ 脂肪肝和病毒性肝炎等重要专题。

本届论坛很荣幸地邀请到 M. Brian Fennerty, J. Thomas LaMont, Meinhard Classen, David A. Johnson, David Lieberman, David J. Bjorkman, Manfred Stolte, Stuart Sherman 和 Atif Zaman 等欧美消化领域的知名专家, 以及萧树东、钱家鸣、斯崇文、欧阳钦、郑树、柯美云、王贵奇、周丽雅、罗金燕、贾继东等国内知名专家。他们将从临床研究和实践的角度总结 2005 年胃肠病学和肝病学的最新进展和发展动态, 并将根据自己掌握的关键性的第一手资料, 对上述疾病发病机制、诊断和治疗中的热点问题精彩演讲。希望通过参会的国内外高层专家们之间的深入探讨, 提高我国消化系统疾病的诊治水平。

为了加强国内外学术交流的深度和效果, 本届论坛语言采用中文和英文, 并配有同声传译系统。论坛热忱邀请全国医院消化中心的负责人和学术带头人、中青年专家参加本届论坛, 共同为东西方在消化疾病领域的高层学术交流与合作写下新的篇章。

1 主要议题

本届论坛的主要议题包括: (1) 胃食管反流病 (GERD): 中国和美国的经验; (2) Barrett 食管和食管癌: 东西方的异同; (3) 胃癌和幽门螺杆菌: 东西方的看法是否相同? (4) 慢性胰腺炎和胰腺癌; (5) 病毒性肝炎治疗新进展; (6) 炎性肠病 (IBD): 中国的现状; (7) IBD 的病理生理及临床治疗 2005 年新进展; (8) 结直肠癌筛查: 全球范围是否面临同样的问题? (9) 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) / 脂肪肝肝硬化。

2 壁报征文

论坛将为参会者提供以壁报方式展示最新研究成果的机会。壁报摘要要求在 800 字以内, 需描述研究目的、方法、结果和结论。评审费为 500 元, 届时将评选优秀壁报 5 名, 获奖者将免注册费。申请截止日期为 9 月 15 日。10 月 1 日前通知作者壁报摘要录用情况。

3 大会秘书处

大会设有秘书处, 联系人黄向东, 张莉, 詹宁育, 北京市鼓楼西大街 41 号, 中国医学论坛报社, 邮编 100009, 电话: 010-64002844, 传真: 010-64064469, Email: communications@gisummit.com.

本论坛欢迎全国医院消化中心的负责人和学术带头人、中青年专家参加, 详细注册及相关费用信息请咨询大会秘书处。