

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00879

谷胱甘肽转硫酶 P1(rs1695) 基因多态性与Ⅳ期乳腺癌紫杉类和(或)蒽环类药物化疗疗效的关系

刘新兰^{1*}, 赵艳姣², 姜敏³, 黄英²

1. 宁夏医科大学总医院肿瘤医院肿瘤内科, 银川 750004

2. 宁夏医科大学临床学院, 银川 750004

3. 宁夏医科大学总医院生物芯片中心, 银川 750004

[摘要] **目的** 检测乳腺癌患者外周血谷胱甘肽转硫酶 P1(glutathione S-transferase P1,GSTP1) 单核苷酸多态性位点 rs1695[GSTP1(rs1695)]的基因分型,分析其与Ⅳ期乳腺癌患者采用紫杉类和(或)蒽环类药物化疗疗效的关系。**方法** 应用聚合酶链式反应(PCR)-高分辨率熔解曲线技术(high resolution melting,HRM)检测 128 例Ⅳ期女性乳腺癌患者外周血中 GSTP1(rs1695)基因分型,并根据 PCR-HRM 检测的不同基因型随机抽取 10% 的样本进行测序验证。应用 SPSS 11.5 软件进行统计学分析,采用 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验方法进行基因型分布遗传平衡吻合度检验,采用 χ^2 检验及 Fisher 确切概率法分析不同基因型与乳腺癌患者化疗疗效的关系,用非条件 logistic 回归模型计算比值比(OR)和 95% 可信区间(CI)。**结果** 128 例Ⅳ期乳腺癌患者中,GSTP1(rs1695)AA 基因型占 57.8%(74/128)、AG 基因型占 39.8%(51/128)、GG 基因型占 2.3%(3/128),经 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,证实本研究入组病例 GSTP1(rs1695)基因具有群体代表性($P>0.05$)。128 例患者均接受以紫杉类和(或)蒽环类药物为基础的化疗方案,化疗有效率为 57.03%(73/128),化疗无效率为 42.97%(55/128),化疗无效病例中病情稳定占 18.75%(24/128),AG/GG 基因型患者的化疗疗效优于 AA 基因型($OR=4.139$, 95% CI:1.907~8.975, $P<0.01$),携带 G 基因患者的化疗有效率高於携带 A 基因的患者($\chi^2=12.163$, $P<0.01$);其中 70 例紫杉类联合蒽环类药物化疗的患者中,AG/GG 基因型患者的化疗疗效优于 AA 基因型($OR=4.016$, 95% CI:1.404~11.483, $P<0.01$),携带 G 基因患者的化疗有效率高於携带 A 基因的患者($\chi^2=5.943$, $P<0.05$)。**结论** GSTP1(rs1695)的基因多态性可作为乳腺癌患者采用紫杉类和(或)蒽环类药物化疗疗效预测的遗传标记物,值得进一步大样本量的研究。

[关键词] 乳腺肿瘤;谷胱甘肽转硫酶 P1;单核苷酸多态性;药物治疗

[中图分类号] R 737.9

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2013)08-0879-06

Association of polymorphisms of GSTP1(rs1695) with the efficacy of paclitaxel/anthracycline-based chemotherapy in stage Ⅳ breast cancer

LIU Xin-lan^{1*}, ZHAO Yan-jiao², JIANG Min³, HUANG Ying²

1. Department of Oncology, Cancer Hospital, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, China

2. Clinical College, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, China

3. Department of Biochip Center, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, China

[Abstract] **Objective** To detect the single nucleotide polymorphisms of rs1695 of glutathione S-transferase P1[GSTP1(rs1695)] in the peripheral blood of breast cancer patients, and to analyze its association with the efficacy of paclitaxel/anthracycline-based chemotherapy in stage Ⅳ breast cancer patients. **Methods** The genotypes of GSTP1(rs1695) gene polymorphisms were determined by polymerase chain reaction (PCR)-high resolution melting (HRM) method in 128 cases of female stage Ⅳ breast cancer, and 10% samples were tested by gene sequencing technique according to the PCR-HRM results. The SPSS 11.5 software was used for statistical analysis, the Hardy-Weinberg equilibrium test was used for genetic equilibrium distribution of genotypes, the correlation of different genotypes with chemotherapy responses was analyzed by the χ^2 test and Fisher's exact test, and non-conditional logistic regression model was used to calculate odds ratio (OR) and 95% confidence

[收稿日期] 2013-03-31 **[接受日期]** 2013-05-13

[基金项目] 宁夏回族自治区银川市应用研究开发计划项目(2011029). Supported by Yinchuan Applied Research and Development Project of Ningxia Hui Autonomous Region (2011029).

[作者简介] 刘新兰, 硕士, 教授, 主任医师, 硕士生导师.

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0951-6746784, E-mail: liuxinlan@cscs.org.cn

interval (CI). **Results** Of the 128 cases of stage IV breast cancer, *GSTP1*(rs1695) AA genotype accounted for 57.8% (74/128), AG genotype for 39.8% (51/128), and GG genotype for 2.3% (3/128). Hardy-Weinberg test suggested that our research had a group representation ($P > 0.05$). Chemotherapy with paclitaxel/anthracycline yielded an efficiency rate of 57.03% (73/128) and an inefficiency rate of 42.97% (55/128), and in the latter the stable disease accounted for 18.75% (24/128). Patients carrying *GSTP1* (rs1695) AG/GG genotype had a better response to chemotherapy than those carrying AA genotype ($OR = 4.139, 95\% CI: 1.907-8.975, P < 0.01$), and *GSTP1*(rs1695) G gene carriers had a better response than A gene carriers ($\chi^2 = 12.163, P < 0.01$). Among the 70 cases receiving combined treatment with anthracycline, those carrying *GSTP1* (rs1695) AG/GG genotype had a better response than those carrying AA genotype ($OR = 4.016, 95\% CI: 1.404-11.483, P < 0.01$), and *GSTP1*(rs1695) G gene carriers had a better response than A gene carriers ($\chi^2 = 5.943, P < 0.05$). **Conclusion** Genetic polymorphisms in *GSTP1* (rs1695) can serve as a genetic marker to forecast the chemotherapy response of stage IV breast cancer patients to paclitaxel/anthracycline-based chemotherapy, which is worthy of further large sample study.

[Key words] breast neoplasms; glutathione S-transferase P1; single nucleotide polymorphism; drug therapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(8): 879-884]

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,紫杉类和蒽环类药物是乳腺癌化疗的基石。然而,临床工作中,按照体表面积给予标准方案化疗,对分期和病理类型相同的乳腺癌,化疗疗效的不同与药物代谢酶基因相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)有关^[1]。研究表明,谷胱甘肽转硫酶 P1 (glutathione S-transferase P1, *GSTP1*) 基因第 5 外显子上 A313→G 突变(SNP 位点 rs1695)可导致编码的酶的活力改变^[2],从而影响乳腺癌化疗的疗效。本研究采用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)-高分辨率熔解曲线(high resolution melting, HRM)技术检测 128 例 IV 期女性乳腺癌患者外周血中 *GSTP1*(rs1695)基因分型,探讨其作为乳腺癌患者采用紫杉类和(或)蒽环类药物化疗疗效预测的可行性。

1 资料和方法

1.1 病例资料 收集 2011 年 1 月至 2013 年 1 月在宁夏医科大学总医院肿瘤医院就诊、均经病理形态学和免疫组织化学确诊、病例资料完整的 IV 期女性乳腺癌患者 128 例,年龄 34~72 岁,中位年龄 49 岁,汉族 101 例、回族 27 例。经临床查体、乳腺钼靶或 B 超,胸腹部 CT、MRI, SEPET 全身骨扫描或 PET-CT 等证实具有可测量的肿瘤病灶;所有患者治疗前功能状态 KPS 评分均在 80 分以上,血常规、肝肾功能在正常范围内,心电图及心脏功能正常。

1.2 化疗方案 128 例 IV 期患者均接受以紫杉类和(或)蒽环类药物为基础的化疗方案,其中以紫杉类

药物化疗 58 例(TX,紫杉醇+卡培他滨),以紫杉类联合蒽环类药物化疗 70 例(T/DA,紫杉醇/多西他赛+吡柔比星)。吡柔比星剂量为 50~60 mg/m² 静注, d1;紫杉醇剂量为 135~175 mg/m² 或多西他赛 60 mg/m² 静滴, d1;卡培他滨 1 000 mg/m² 口服, d1~d14。每 21 d 为 1 个周期,共 2~4 个周期。(紫杉醇注射液:规格 5 mL : 30 mg,深圳万乐药业有限公司;卡培他滨:规格 0.5 g/片,上海罗氏制药有限公司;多西他赛注射液:规格 1.5 mL : 20 mg,浙江万马药业有限公司;注射用盐酸吡柔比星:规格 10 mg,深圳万乐药业有限公司)

1.3 化疗疗效评价 化疗 2 个周期后,对 128 例乳腺癌患者进行疗效评价。参照 RECIST 标准评定疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)和疾病进展(PD),CR+PR 为化疗有效,SD+PD 为化疗无效^[3]。

1.4 方法

1.4.1 标本采集及 DNA 提取 所有患者化疗前抽取外周静脉血 5 mL,用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,全血基因组 DNA 抽提采用美国 Omega 公司生产的试剂盒(货号:3392-01)。用 NanoDrop2000 分光光度计检测样本 DNA 浓度和纯度,统一标定模板 DNA 浓度为 25 ng/μL,经电泳检测,电泳条带应大于 10 kb 且无明显降解,分装后置于-80℃冰箱保存备用。

1.4.2 PCR-HRM 检测 *GSTP1* (rs1695) 基因分型 采用定量 PCR 为基础的 HRM 检测 *GSTP1* (rs1695) A313G 位点的基因型。采用 GenBank 已

知序列设计引物,引物由上海生工生物工程技术有限公司合成并纯化,A313G上游引物:5'-CTG GTG GAC ATG GTG AAT GA-3';下游引物:5'-CTG GTG CAG ATG CTC ACA TAG-3',产物片段长度98 bp。HRM的反应总体系为10 μ L,其中0.1 μ mol/L上下游引物各0.25 μ L,Eva荧光素0.5 μ L,PCR Master Mix 5 μ L,ddH₂O 2 μ L,DNA模板2 μ L。扩增阶段HRM反应条件:95℃预变性2 min,95℃变性10 s,61℃退火10 s,30个循环;72℃延伸7 min。熔解曲线阶段HRM反应条件:数据采集从65℃开始,按照0.25℃/s的速度升温,期间每隔0.04 s采集一次图像,升温至95℃结束反应。应用Roche LightCycler 480软件分析输出GSTP1(rs1695)基因分型结果。根据PCR-HRM检测的不同基因型随机抽取10%的样本,由南京金斯瑞生物技术有限公司测序验证。

1.5 统计学处理 所有数据经SPSS 11.5统计软件进行分析。采用Hardy-Weinberg遗传平衡检验方法进行基因型分布遗传平衡吻合度检验; χ^2 检验及Fisher确切概率法分析不同基因型与乳腺癌患者化疗疗效的关系;非条件logistic回归模型计算比值比(odds ratio,OR)和95%可信区间(confidence interval,CI)。P值为双侧检验,检验水平(α)为0.05。

2 结果

2.1 乳腺癌中GSTP1(rs1695)基因型分布及经Hardy-Weinberg遗传平衡检验结果 PCR-HRM检测结果显示,GSTP1(rs1695)基因有AA、AG和GG型3种分型(图1)。128例Ⅳ期乳腺癌中,GSTP1(rs1695)AA基因型占57.8%(74/128)、AG基因型占39.8%(51/128)、GG基因型占2.3%(3/128)。经Hardy-Weinberg遗传平衡检验,认为入组病例GSTP1(rs1695)基因型分布符合遗传平衡定律($\chi^2=1.571,P=0.456$),具有恒定性,证实本研究入组病例具有群体代表性。PCR-HRM检测GSTP1(rs1695)基因分型的双向测序验证结果见图2。

2.2 GSTP1(rs1695)基因型分布与乳腺癌患者接受紫杉类和(或)蒽环类药物化疗疗效的关系 分析128例接受紫杉类和(或)蒽环类药物化疗的Ⅳ期乳腺癌患者,化疗有效率为57.03%(73/128),化疗无

效率为42.97%(55/128),化疗无效病例中病情稳定占全部患者的18.75%(24/128)。GSTP1(rs1695)AA基因型的化疗有效率为43.24%(32/74)、AG/GG基因型的化疗有效率为75.93%(41/54),差异有统计学意义($\chi^2=13.606,P=0.000$);携带G基因患者的化疗有效率高于携带A基因的化疗有效率($\chi^2=12.163,P=0.000$)。详见表1。

以GSTP1(rs1695)为自变量[GSTP1(rs1695)AA:0,GSTP1(rs1695)AG/GG:1],化疗疗效为因变量(无效:0,有效:1),行非条件logistic回归分析,结果显示:GSTP1(rs1695)基因分型与接受紫杉类和(或)蒽环类药物化疗疗效有关,AG/GG基因型的化疗疗效优于AA基因型(OR=4.139,95%CI:1.907~8.975, $P=0.000$),回归方程检验能力为64.8%。

2.3 GSTP1(rs1695)基因分型与乳腺癌患者接受紫杉类联合蒽环类药物化疗疗效的关系 128例接受紫杉类和(或)蒽环类方案化疗的Ⅳ期患者中,有70例患者同时接受紫杉类联合蒽环类方案的化疗,化疗有效率为57.14%(40/70),化疗无效率为42.86%(30/70),化疗无效病例中病情稳定占总例数的22.86%(16/70)。GSTP1(rs1695)AA基因型的化疗有效率为43.90%(18/41)、AG/GG基因型的化疗有效率为75.86%(22/29),差异有统计学意义($\chi^2=7.048,P=0.008$);携带G基因患者的化疗有效率高于携带A基因的化疗有效率($\chi^2=5.943,P=0.015$)。详见表2。

以GSTP1(rs1695)为自变量[GSTP1(rs1695)AA:0,GSTP1(rs1695)AG/GG:1],化疗疗效为因变量(无效:0,有效:1),行非条件logistic回归分析,结果显示:GSTP1(rs1695)基因分型与接受紫杉类联合蒽环类药物化疗疗效有关,AG/GG基因型的化疗疗效优于AA基因型(OR=4.016,95%CI:1.404~11.483, $P=0.009$),回归方程检验能力为64.3%。

3 讨论

复发和转移是导致乳腺癌患者死亡的主要原因,联合化疗是改善预后的主要手段^[4],而化疗疗效因个体内在遗传变异而异,故个体化治疗方案的实施势在必行。药物基因组学研究发现药物代谢酶基

因相关的 SNP 是导致药物疗效差异的重要原因^[1]。
GSTP1 基因是位于药物代谢途径的关键酶,定位于
 染色体 11q13,编码 GST- π 酶,通过与 c-Jun 氨基末
 端激酶 1 (JNK1) 和细胞凋亡信号调节激酶 1
 (ASK1) 相连接而产生应激反应和细胞凋亡^[5],第 5

外显子上 A313→G (Ile105→Val) 改变,使其编码的
 蛋白质的热稳定性下降和其特异性催化活性降低,
 GG 基因型编码蛋白的热稳定性比 AA 基因型低
 2~3倍^[2]。

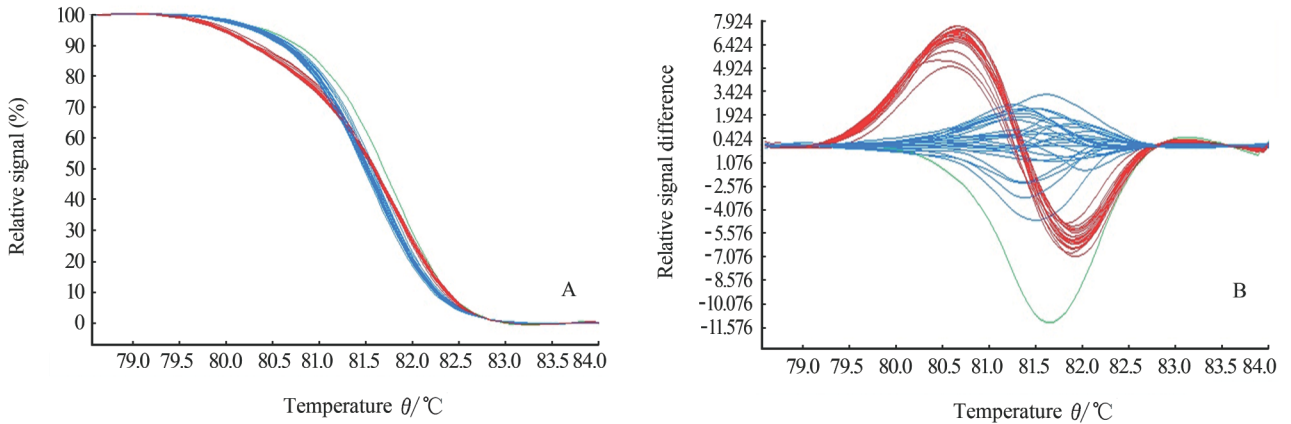


图 1 *GSTP1* (rs1695) 基因分型的 PCR-HRM 检测结果

Fig 1 PCR-HRM test results for *GSTP1* (rs1695) genotype

PCR-HRM: Polymerase chain reaction-high resolution melting. A: Normalized and shifted melting curves; B: Normalized and temperature-shifted difference plot derived from A. The red, blue and green curves indicate 3 genotypes of AG, AA and GG, respectively

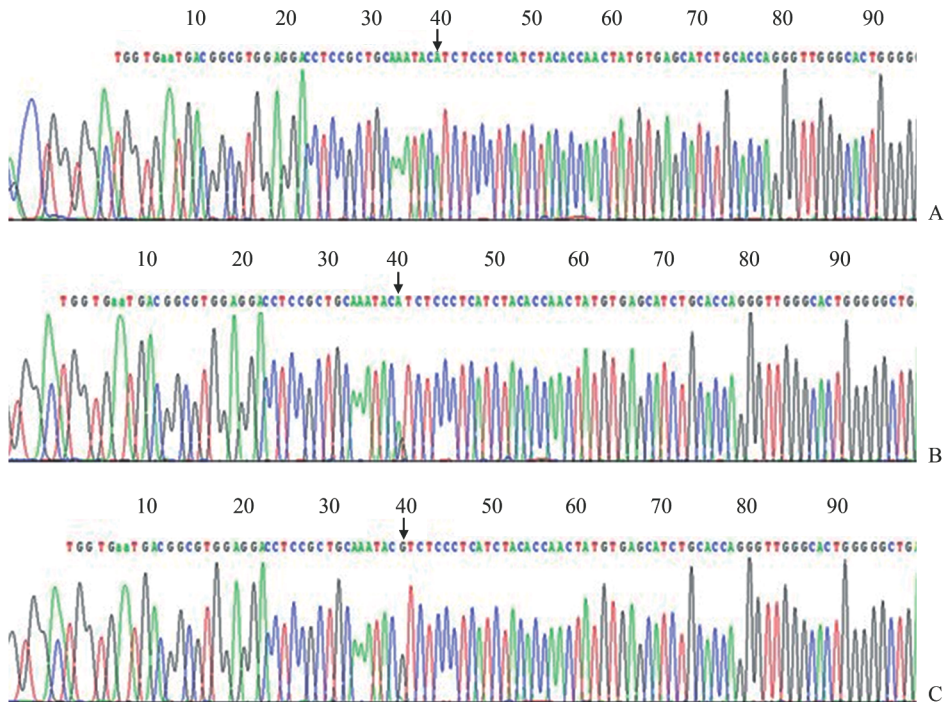


图 2 *GSTP1* (rs1695) 基因测序结果

Fig 2 Sequencing results of *GSTP1* (rs1695) gene

A: AA genotype ; B: AG genotype; C: GG genotype. Arrows indicate the position of the mutation

表 1 *GSTP1*(rs1695) 基因分型/等位基因频率与
128 例 IV 期乳腺癌患者接受紫杉类和(或)蒽环类药物化疗疗效的关系
Tab 1 Association of *GSTP1*(rs1695) genotypes/allele frequency with treatment
response to paclitaxel/anthracycline-based chemotherapy in 128 patients with stage IV breast cancer

<i>GSTP1</i> (rs1695)	N	Chemotherapy n(%)		χ^2 value	P value
		CR+PR	SD+PD		
Genotype				13.606	0.000
AA	74	32(43.24)	42(56.76)		
AG/GG	51/3	38(74.51)/3(100)	13(25.49)/0(0)		
Allele frequency				12.163	0.000
A	199	102(51.25)	97(48.74)		
G	57	44(77.19)	13(22.81)		

CR: Complete response; PR: Partial response; SD: Stable disease; PD: Progressive disease

表 2 *GSTP1*(rs1695) 基因分型/等位基因频率与
70 例 IV 期乳腺癌患者接受紫杉类联合蒽环类药物化疗疗效的关系
Tab 2 Association of *GSTP1*(rs1695) genotypes/allele frequency with treatment response
to paclitaxel-anthracycline-based chemotherapy in 70 patients with stage IV breast cancer

<i>GSTP1</i> (rs1695)	N	Chemotherapy response n(%)		χ^2 value	P value
		CR+PR	SD+PD		
Genotype				7.048	0.008
AA	41	18(43.90)	23(56.10)		
AG/GG	28/1	21(75.00)/1(100)	7(25.00)/0(0)		
Allele frequency				5.943	0.015
A	110	57(51.82)	53(48.18)		
G	30	23(76.67)	7(23.33)		

CR: Complete response; PR: Partial response; SD: Stable disease; PD: Progressive disease

紫杉类和蒽环类药物是我国 2011 年版乳腺癌诊疗规范和美国国立综合癌症网络(NCCN)指南中乳腺癌化疗的基础用药,二者均经肝脏 GSTs 代谢活化。蒽环类药物在肝细胞内活化产生的蒽环半醌基因及自由基可由 *GSTP1* 的解毒作用而使对肿瘤细胞的杀伤作用降低^[6],*GSTP1* 基因多态性可预测乳腺癌患者接受多柔比星化疗的敏感性^[7];抗微管药物通过 GSTs 与促细胞分裂原活化蛋白激酶(MAPK)之间的 JNK1 通路相连接而产生应激反应和细胞凋亡^[4]。

亚洲人群 *GSTP1*(rs1695) AA、AG 和 GG 基因型所占的比例分别为 61.0%、36.6% 和 2.4%^[8],本研究结果与该报道基本相似,经过 Hardy-weinberg 检验证实本研究病例具有群体代表性($P > 0.05$)。

关于 *GSTP1*(rs1695) 基因多态性与以环磷酰胺为基础方案的乳腺癌化疗相关性研究较多,而与以紫杉类和(或)蒽环类药物为基础的乳腺癌化疗相

关性研究较少见。Zhang 等^[9]采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)方法研究 *GSTP1* 基因型与乳腺癌患者接受以表柔比星/环磷酰胺(EPI/CTX)为主方案的结果显示,携带 *GSTP1* AG/GG 基因型比 AA 基因型的患者具有更好的疗效($OR = 0.40, 95\% CI: 0.16 \sim 0.96, P = 0.024$)。Bai 等^[10]同样采用 PCR-RFLP 方法研究 159 例接受环磷酰胺+表柔比星+5-氟尿嘧啶(5-Fu)/环磷酰胺+多柔比星+5-Fu(CEF/CAF)方案化疗的结果显示,*GSTP1* GG 基因型化疗疗效优于 AA 型($OR = 2.14, 95\% CI: 1.07 \sim 4.77$)。本研究采用 HRM 对 128 例 IV 期女性乳腺癌患者接受紫杉类和(或)蒽环类药物化疗的疗效分析显示,*GSTP1*(rs1695) AG/GG 基因型的化疗疗效优于 AA 基因型($OR = 4.139, 95\% CI: 1.907 \sim 8.975, P < 0.01$),携带 G 基因的患者的化疗有效率高于携带 A 基因的化疗有效率($\chi^2 = 12.163, P < 0.01$);同时接受紫杉类联合蒽环类药物化疗的 70 例患者,*GSTP1*

(rs1695) AG/GG 基因型的化疗疗效优于 AA 基因型 ($OR = 4.016, 95\% CI: 1.404 \sim 11.483, P < 0.01$), 携带 G 基因的患者的化疗有效率高于携带 A 基因的患者的化疗有效率 ($\chi^2 = 5.943, P < 0.05$)。说明 *GSTP1*(rs1695) AA 基因型对化疗抵抗, 可能机制为 *GSTP1* 表达上调抑制了 JNK1 和 ASK1 诱导细胞凋亡通路; *GSTP1*(rs1695) AG/GG 基因型的患者, 因解毒化疗药物的能力降低, 导致有效血药浓度增高, 最终取得高的化疗有效率。通过增加化疗药物的剂量或外源给予 GST- π 酶抑制剂是否会改善 *GSTP1* AA 型患者的化疗有效率有待进一步研究。

以定量 PCR 为基础的 HRM 是检测 SNP 的新兴技术, 不需要特异性探针而仅通过 DNA 的物理性质分析样品基因型, 分辨精度可达单个碱基的差异, 其检测小于 300 bp 的 PCR 产物的准确率可达 100%^[11], 与传统的检测 SNP 位点突变的方法相比, 具有高通量、耗时短、成本低、闭管操作等优点, 目前已成为准确检测大样本 SNP 的首选方法^[12]。本研究 HRM 检测结果与基因测序结果 100% 吻合。

综上, *GSTP1*(rs1695) 基因是位于药物代谢途径的关键酶, 其遗传多态性可预测乳腺癌患者采用紫杉类和(或)蒽环类药物的化疗疗效, 这一研究结论将会为基于基因型的乳腺癌个体化治疗方案的制定提供帮助。本研究的不足之处在于样本量小, 大样本量的研究将更有说服力。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] Scripture C D, Sparreboom A, Figg W D. Modulation of cytochrome P450 activity: implications for cancer therapy[J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6: 780-789.

[2] Zeng F F, Liu S Y, Wei W, Yao S P, Zhu S, Li K S, et al. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase T1 and bladder cancer risk: a meta-analysis[J]. *Clin Exp Med*, 2010, 10: 59-68.

[3] Therasse P, Arbuck S G, Eisenhauer E A, Wanders J, Kaplan R S, Rubinstein L, et al. New guidelines to eval-

uate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92: 205-216.

[4] Townsend D M, Tew K D. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance [J]. *Oncogene*, 2003, 22: 7369-7375.

[5] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials [J]. *Lancet*, 2005, 365: 1687-1717.

[6] Sun N, Sun X, Chen B, Cheng H, Feng J, Cheng L, et al. *MRP2* and *GSTP1* polymorphisms and chemotherapy response in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 65: 437-446.

[7] Dejeux E, Rønneberg J A, Solvang H, Bukholm I, Geisler S, Aas T, et al. DNA methylation profiling in doxorubicin treated primary locally advanced breast tumours identifies novel genes associated with survival and treatment response [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 68.

[8] Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs1695 [R]. [2013-03-01] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=1695

[9] Zhang B L, Sun T, Zhang B N, Zheng S, Lü N, Xu B H, et al. Polymorphisms of *GSTP1* is associated with differences of chemotherapy response and toxicity in breast cancer [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124: 199-204.

[10] Bai Y L, Zhou B, Jing X Y, Zhang B, Huo X Q, Ma C, et al. Predictive role of GSTs on the prognosis of breast cancer patients with neoadjuvant chemotherapy [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13: 5019-5022.

[11] Reed G H, Wittwer C T. Sensitivity and specificity of single-nucleotide polymorphism scanning by high-resolution melting analysis [J]. *Clin Chem*, 2004, 50: 1748-1754.

[12] Wittwer C T. High-resolution DNA melting analysis: advancements and limitations [J]. *Hum Mutat*, 2009, 30: 857-859.

[本文编辑] 商素芳