

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.017

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.017>

## ATP7B 功能活性及其基因多态性与绝经后 卵巢癌顺铂 – 紫杉醇化疗耐药相关

鲁振雯<sup>1</sup>, 朱红斌<sup>1</sup>, 丁晓虎<sup>2</sup>, 王席<sup>2</sup>

(南通大学附属东台医院 1. 内分泌科; 2. 药学科, 江苏 盐城 224200)

**[摘要]** 目的: 探究ATP7B功能活性及其基因多态性与绝经后卵巢癌顺铂-紫杉醇化疗耐药的相关性。方法: 在南通大学附属东台医院妇产科和标本库分别采集100例使用顺铂-紫杉醇联合化疗的绝经后卵巢癌患者全血样本, 3例绝经后卵巢癌与3例绝经后无原发性卵巢癌患者的卵巢组织样本, 按照耐药情况分为化疗敏感组和化疗耐药组。使用RT-PCR和Western印迹技术测定卵巢癌患者和无原发性卵巢癌患者ATP7B的mRNA和蛋白的表达水平, 使用PCR-RFLP技术检测绝经后卵巢癌患者ATP7B(rs1061472和rs1801249)位点在化疗敏感组和化疗耐药组基因型频率分布情况。两组临床样本数据采用独立样本t检验和卡方检验进行数据分析。结果: 与化疗敏感组相比, 化疗耐药组ATP7B mRNA和蛋白表达水平显著升高( $P<0.05$ ); 两组ATP7B rs1061472和rs1801249位点各基因型频率分布差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论: 化疗耐药组绝经后卵巢癌患者ATP7B mRNA的过表达与顺铂-紫杉醇联合化疗耐药情况的发生密切相关。ATP7B rs1061472和rs1801249基因多态性与绝经后卵巢癌患者顺铂-紫杉醇联合化疗耐药显著相关。

**[关键词]** 顺铂-紫杉醇; 绝经后卵巢癌; 耐药; ATP7B; 基因多态性

## Functional activity of ATP7B and its gene polymorphisms associate with chemoresistance of cisplatin-paclitaxel in postmenopausal ovarian cancer

LU Zhenwen<sup>1</sup>, ZHU Hongbin<sup>1</sup>, DING Xiaohu<sup>2</sup>, WANG Xi<sup>2</sup>

(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Pharmacy, Affiliated Dongtai Hospital of Nantong University, Yancheng Jiangsu 224200, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate ATP7B functional activity and its genetic polymorphisms and postmenopausal ovarian cancer cisplatin-paclitaxel chemotherapy. Correlation of resistance. **Methods:** One hundred cases of postmenopausal ovarian cancer patients with cisplatin-paclitaxel combined with chemotherapy and 3 cases of postmenopausal ovarian cancer and 3 cases of postmenopausal patients without primary ovarian cancer were collected in our hospital. Ovarian tissue samples were divided into chemotherapy-sensitive group and chemotherapy-resistant group according to drug resistance. RT-PCR and Western Blotting were used to detect

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-11

通信作者 (Corresponding author): 王席, Email: wangxizxmc@163.com

the expression of ATP7B mRNA and protein in ovarian cancer patients and patients without primary ovarian cancer. PCR-RFLP was used to detect ATP7B (rs1061472 and rs1801249) sites in postmenopausal ovarian cancer patients. The frequency distribution of genotypes in the sensitive group and the chemoresistance group. The clinical sample data of the two groups were analyzed by independent sample t-test and chi-square test. **Results:** Compared with the chemotherapy-sensitive group, the mRNA and protein expression levels of ATP7B in the chemotherapy-resistant group were significantly increased. The frequencies of ATP7B rs1061472 and rs1801249 were genotype frequencies in the chemotherapy-sensitive group and ovarian cancer patients in the chemotherapy-resistant group. There was a significant difference in the distribution ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The overexpression of ATP7B mRNA in postmenopausal ovarian cancer patients in chemotherapy-resistant group is closely related to the occurrence of cisplatin-paclitaxel combined with chemotherapy. ATP7B rs1061472 and rs1801249 gene polymorphisms were significantly associated with cisplatin-paclitaxel combined chemotherapy resistance in postmenopausal ovarian cancer patients.

**Keywords** cisplatin-paclitaxel; postmenopausal ovarian cancer; drug resistance; ATP7B; gene polymorphism

卵巢癌是当今世界上最致命的恶性妇科肿瘤, 在过去十年里卵巢癌的发病率逐年上升<sup>[1]</sup>。在超过70%的恶性卵巢癌患者中, 有证据<sup>[2]</sup>表明在疾病诊断时肿瘤已经在卵巢外传播和扩散。在这种情况下, 需要对患者进行化学药物联合治疗。21世纪前, 单独使用顺铂的环磷酰胺化疗或联合多柔比星已成为治疗卵巢癌的标准<sup>[3]</sup>。21世纪后, 紫杉醇被用于治疗晚期卵巢癌。目前, 顺铂-紫杉醇联合化疗是治疗女性卵巢癌的金标准<sup>[4]</sup>。大量实验<sup>[5]</sup>证明: 顺铂-紫杉醇联合化疗优于环磷酰胺/多柔比星治疗方案, 但晚期卵巢癌患者的长期生存率仍然偏低。化疗药物的耐药情况仍是临床上恶性卵巢癌治疗失败的主要原因, 有报道<sup>[6]</sup>证实复发的卵巢癌患者和最初对化疗无反应的患者被认为携带隐藏的化学耐药基因, 这也是卵巢恶性肿瘤复发和致死的原因。研究<sup>[7]</sup>证实: 正弦三磷酸酶(adenosine triphosphate 7B, ATP7B), BRCA1, BRCA2, PARP1, UIMC1, HOXA9, DAXX, TXN等基因与顺铂-紫杉醇联合化疗的耐药情况密切相关。

ATP7B是一种P型铜蛋白转运ATP酶, 可以调节肿瘤药物的摄入和外流能力, 降低药物在细胞内的分布情况和浓度水平, 进而导致肿瘤药物不能有效抑制恶性肿瘤细胞的增殖和分化, 使得恶性肿瘤细胞发生耐药情况<sup>[8]</sup>。体外研究<sup>[9]</sup>表明: ATP7B与许多实体肿瘤(包括卵巢肿瘤)中的铂耐药性有关。由于绝经前卵巢癌的发生发展和雌激素及其代谢产物的高浓度刺激密切相关<sup>[10]</sup>, 为避免雌激素及其代谢产物在本模型中的干扰, 本研究选择绝经后的卵巢癌患者进行研究。本研究采用RT-PCR、蛋白质印迹法和PCR-RFLP技术验证

ATP7B rs1061472和rs1801249位点突变是否导致ATP7B蛋白酶功能失调进而影响绝经后卵巢癌患者联合化疗的疗效, 进而用于预测顺铂-紫杉醇联合化疗治疗的绝经后卵巢癌患者的存活率。探讨ATP7B rs1061472和rs1801249位点基因多态性与顺铂-紫杉醇联合化疗耐药的关联性。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取南通大学附属东台医院妇产科100例绝经后卵巢癌患者, 按照顺铂-紫杉醇化疗方案耐药情况分为化疗敏感组(50例)和化疗耐药组(50例), 化疗敏感组为对顺铂-紫杉醇均敏感, 化疗耐药组为对顺铂-紫杉醇均耐药。两实验组皆收集全血样本, 同时在南通大学附属东台医院标本库中采集3例绝经后卵巢癌和3例绝经后无原发性卵巢癌患者的卵巢组织样本, 所有受试者在入组前签署知情同意书。本实验经过南通大学附属东台医院医学伦理委员会批准, 同时在中国临床试验中心进行注册(注册号: ChiCTR1900021416)及数据录入。

### 1.2 实验材料与仪器

MiRNA提取试剂盒购自德国Qiagen公司; miRNA反转录试剂盒购自Takara公司; Q-PCR试剂盒、LightCycle 480PCR仪器、NanoDrop1000核酸浓度测定仪及国产高速冷冻离心机购自瑞士Roche公司; ATP7B抗体, 蛋白质印迹一抗和二抗稀释液, 山羊抗小鼠近红外荧光二抗, 山羊抗兔近红外荧光二抗购自英国Abcam公司; 基因多态性PCR引物购自生工生物工程(上海)有限公司; DNTPs,

buffer, Taq酶, 异丙醇, 无水乙醇, 氯仿, TRIzol, 冰乙酸, 5×TBE, 琼脂糖购自美国NEB公司; BGLII内切酶, Western电泳-转膜电源, Bio-Rad半干转膜系统, 恒温冷冻摇床, Hoefer电泳仪, 移液枪购自全式金生物技术有限公司; 2720 PCR仪器购自美国ABI公司; -80 °C冰箱购自美国Thermo公司。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 RT-PCR法测定两组ATP7B mRNA表达水平

取人外周血样200 μL, TRIzol法提取卵巢癌患者化疗敏感组和化疗耐药组的RNA。反转录反应所用总RNA的量为1 μg, 反应总体积为20 μL。按表1的反应体系在96孔板中加入反应物, 封膜, 离心(4 000 r/min, 2 min)。以β-Actin的mRNA表达水平作参比。引物序列详见表2。

PCR仪反应条件设定程序: 活化: 95 °C, 30 s; PCR: 95 °C, 5 s; 58 °C, 30 s; 40个循环, 定量; 融化曲线: 95 °C, 5 s; 58 °C, 60 s; 95 °C, 连续; 冷却: 50 °C, 30 s。反应完成后, 使用Roche LightCycle 480软件计算得出样本中各目的基因的C<sub>p</sub>值, 通过ΔΔC<sub>t</sub>法计算各目的基因的mRNA相对表达水平。

表1 RT-PCR反应体系(20 μL)

Table 1 RT-PCR reaction system (20 μL)

反应成分	体积/μL
SYBR Premix Ex Taq™ II(2 ×)	10.0
正向引物	0.8
反向引物	0.8
cDNA模板	2.0
无核酶水	6.4

表2 RT-PCR反应引物

Table 2 RT-PCR reaction primers

基因	引物顺序(5'-3')	
	正向	反向
ATP7B	CCCAGAACGGCGTCCTAA	CGCACAGCACACCATCAA
β-Actin	CTCCATCCTGGCCTCGCTGT	GCTGTACCTTCACCGTTC

#### 1.3.2 蛋白质印迹法检测卵巢样本中目的蛋白的表达

称取各组50~100 mg卵巢组织, 加入0.5~1 mL RIPA裂解液, 置冰上裂解30 min, 提取组织中的总蛋白, 采用BCA试剂盒对蛋白进行定量。将蛋白质与上样缓冲液以等体积混合, 置于沸水中煮沸5 min, 使蛋白变性, 分别取50 μg变性蛋白加入到每个泳道孔, 以10%的聚丙烯酰胺凝胶进行电泳分离蛋白。待染料进入到分离胶的底部时结束电泳。将凝胶上的蛋白转移至NC膜上, 转膜结束后将膜置于以TBST稀释的牛血清白蛋白中封闭2 h。取出NC膜, 分别置于含有一抗的玻璃皿中, 4 °C孵育过夜。将膜置于含二抗的平皿中, 室温孵育1 h。以TBS洗涤后, 将处理好的NC膜放入双色红外激光成像系统扫描, 保存所得图像, 用ImageJ软件进行灰度分析, 以ATP7B与β-Actin光密度的比值表示目的蛋白相对表达含量。

#### 1.3.3 血液中基因组DNA的提取

采用树脂型TM基因组DNA提取试剂盒提取。PCR-RFLP方法进行基因分型。ATP7B rs1061472和rs1801249位点基因多态性检测。PCR引物序列: ATP7B rs1061472正向引物5'-TTAAAAGGATATTGCTGTAA-3', ATP7B rs1061472反向引物5'-CTCGTGGTCTGTCATAGCGTC-3', ATP7B rs1801249正向引物5'-GACCCGGTGACCGAATGAGT-3', ATP7B rs1801249反向引物5'-CATGAAACAAGCCATCTCACCTGT-3'。

按表3顺序在0.2 mL无核酶离心管中加入反应物, 涡旋混匀, 3 000 r/min离心10 s。于PCR仪中进行扩增反应, 反应条件: 94 °C, 5 min; 94 °C, 30 s; 60 °C, 1 min; 72 °C, 1 min; 40个循环, 72 °C最后延伸7 min。

PCR产物混匀后置37 °C消化2 h, 酶切产物用2.0%的琼脂糖凝胶进行电泳分离。电泳条件110 V, 35 min(表4)。

表3 PCR反应体系

Table 3 PCR reaction system

反应成分	体积/ $\mu\text{L}$
10 $\times$ Buffer(含 $\text{MgCl}_2$ )	2.00
dNTP	1.00
正向引物	0.50
反向引物	0.50
DNA模板	2.00
Easy Taq DNA聚合酶	0.25
无核酶水	18.75

表4 PCR 扩增产物酶切体系

Table 4 PCR amplification product digestion system

反应成分	体积/ $\mu\text{L}$
NEB Buffer	2.0
PCR产物	10.0
BGLII内切酶	0.5
灭菌双蒸水	7.5

#### 1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0软件进行数据分析处理。两样本比较符合方差齐性的采用独立样本 $t$ 检验。数据不符合方差齐性的采用Satterthwaite近似 $t$ 检验。假设检验水准按 $\alpha=0.05$ 判定。计数资料及分析基因型的分布是否符合Hardy-Weinberg平衡用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ATP7B在顺铂-紫杉醇联合化疗敏感组和耐药组中的mRNA表达情况

RT-PCR实验发现：与顺铂-紫杉醇联合化疗敏感组相比，耐药组的ATP7BmRNA表达水平显著升高( $P<0.01$ , 图1)。

### 2.2 ATP7B在绝经后卵巢癌患者和绝经后无原发性卵巢癌患者卵巢组织中的蛋白表达情况

绝经后卵巢癌患者中ATP7B蛋白表达水平显著高于绝经后无原发性卵巢癌患者( $P<0.01$ , 图2)。

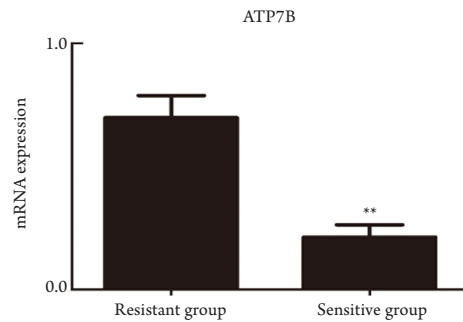


图1 绝经后两组ATP7B mRNA的表达情况

Figure 1 ATP7B mRNA expression of the 2 groups in postmenopausal women

Mean  $\pm$  SEM,  $n=50$ 。与敏感组比较,  $**P<0.01$ 。

Mean  $\pm$  SEM,  $n=50$ . Compared to the sensitive group,  $**P<0.01$ .

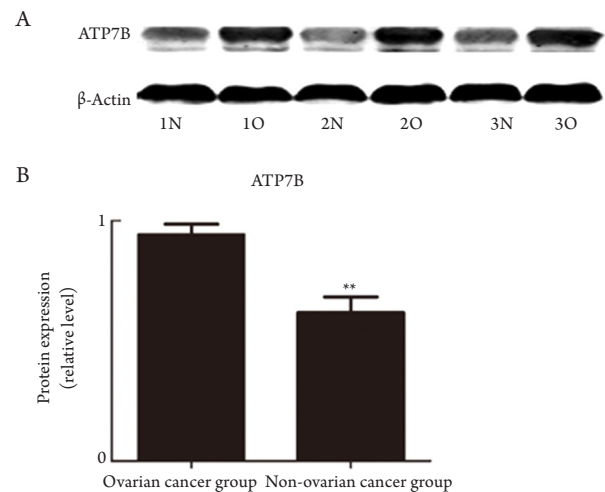


图2 ATP7B在绝经后卵巢癌患者和绝经后无原发性卵巢癌患者卵巢组织中的蛋白表达情况

Figure 2 Protein expression of ATP7B in ovarian tissue of postmenopausal ovarian cancer patients and postmenopausal patients without primary ovarian cancer; ATP7B protein statistical results

Mean  $\pm$  SEM,  $n=3$ 。N代表绝经后无原发性卵巢癌患者, O代表绝经后卵巢癌患者, 与卵巢癌组比较,  $**P<0.01$ 。

Mean  $\pm$  SEM,  $n=3$ . N represents no primary ovarian cancer patients after menopause, and O represents postmenopausal ovarian cancer patients, compared with ovarian cancer group,  $**P<0.01$ .

### 2.3 ATP7B rs1061472基因分型结果

ATP7B rs1061472位点PCR扩增产物长度为280 bp的DNA片段。野生型等位基因A的扩增片段有BGLII限制性酶切位点, 该扩增片段经BGLII消化

后, 产生100 bp条带; 而突变型等位基因G的扩增片段无BGLII限制性酶切位点, 其消化产物长度为280 bp。因此GG突变纯合子显示280 bp条带; AA野生纯合子仅一100 bp条带; GA杂合子显示280 bp和100 bp条带(图3)。

#### 2.4 ATP7B rs1801249基因分型结果

ATP7B rs1801249位点PCR扩增产物长度为120 bp的DNA片段。野生型等位基因A的扩增片段有BGLII限制性酶切位点, 该扩增片段经BGLII消化后, 产生80 bp条带; 而突变型等位基因G的扩增片段无BGLII限制性酶切位点, 其消化产物长度为120 bp。因此GG突变纯合子显示150 bp条带; AA野生纯合子仅一80 bp条带; GA杂合子显示120 bp

和80 bp条带(图4)。

#### 2.5 ATP7B rs1061472各基因型和等位基因在顺铂-紫杉醇联合化疗敏感组和耐药组中的分布

ATP7B rs1061472各基因型和等位基因分布频率见表5。经Hardy-Weinberg遗传平衡定律检验, 该位点基因型AA, GA, GG及等位基因A, G频率在人群中的分布符合遗传平衡, 样本具有群体代表性( $P>0.05$ )。ATP7B rs1061472位点各基因型频率在EC患者和健康女性志愿者中的分布差异有统计学意义( $P<0.01$ ); ATP7B rs1061472位点等位基因频率在EC患者和健康女性志愿者中的分布差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

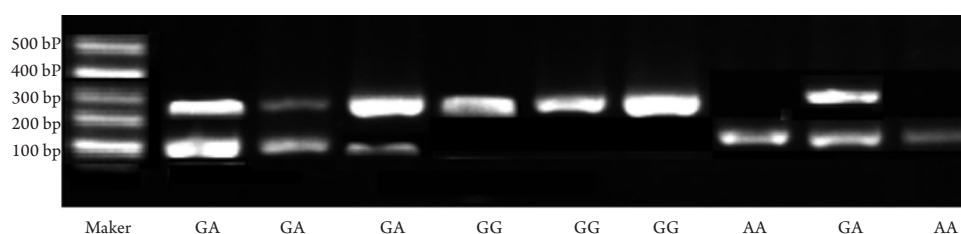


图3 ATP7B rs1061472位点PCR扩增产物经BGLII酶切后用2.0%琼脂糖凝胶电泳图

Figure 3 ATP7B rs1061472 site PCR amplification product was digested with BGLII and then electrophoresed on a 2.0% agarose gel

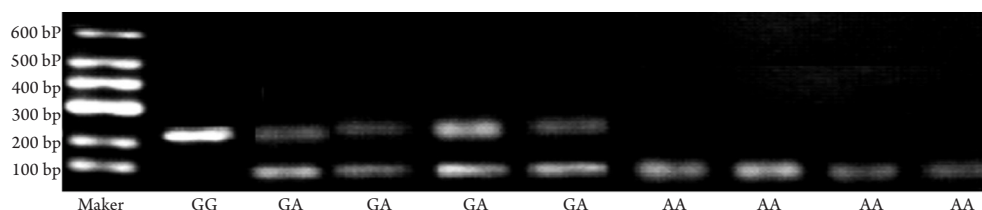


图4 ATP7B rs1801249位点PCR扩增产物经BGLII酶切后用2.0%琼脂糖凝胶电泳图

Figure 4 ATP7B rs1801249 PCR amplification product was digested with BGLII and electrophoresed on a 2.0% agarose gel

表5 两组ATP7B rs1061472各基因型和等位基因的分布( $n=50$ )

Table 5 Distribution of genotypes and alleles of ATP7B rs1061472 in the 2 groups ( $n=50$ )

组别	ATP7B rs1061472分布/[例(%)]			等位基因/[例(%)]	
	AA野生纯合子	GA突变杂合子	GG突变纯合子	A	G
敏感组	22 (44.0)	16 (32.0)	12 (24.0)	60 (60.0)	40 (40.0)
耐药组	10 (20.0)	14 (28.0)	26 (52.0)	38 (38.0)	62 (62.0)
P		0.008*		0.002*	

等位基因频率以绝对值(百分比)表示。\*皮尔逊卡方检验确定P值。

The allele frequency is expressed in absolute (percent). \*The Pearson chi-square test determines the P value.

## 2.6 ATP7B rs1801249各基因型和等位基因在顺铂-紫杉醇联合化疗敏感组和耐药组中的分布

ATP7B rs1801249各基因型和等位基因分布频率见表6。经Hardy-Weinberg遗传平衡定律检验, 经Hardy-Weinberg遗传平衡定律检验, 该位点基因型AA, GA, GG及等位基因A, G频率在人

群中的分布符合遗传平衡, 样本具有群体代表性 ( $P>0.05$ )。ATP7B rs1801249位点各基因型频率在EC患者和健康女性志愿者中的分布差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), ATP7B rs1801249位点等位基因频率在EC患者和健康女性志愿者中的分布差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

表6 两组ATP7B rs1801249各基因型和等位基因的分布频率

Table 6 Distribution frequency of ATP7B rs1801249 genotypes and alleles in the 2 groups

组别	ATP7B rs1801249分布/[例(%)]			等位基因/[例(%)]	
	AA野生纯合子	GA突变杂合子	GG突变纯合子	A	G
M组	28 (56.0)	12 (24.0)	10 (20.0)	68 (68.0)	32 (32.0)
N组	19 (38.0)	13 (26.0)	18 (36.0)	51 (51.0)	49 (49.0)
P	0.045*			0.014*	

等位基因频率以绝对值(百分比)表示。\*皮尔逊卡方检验确定P值。

The allele frequency is expressed in absolute (percent). \*The Pearson Chi-square test determines the P value.

## 3 讨论

多中心大数据实验<sup>[11]</sup>表明: 卵巢癌患者在使用顺铂-紫杉醇联合化疗方案时, ATP7B在整个治疗方案中的作用尤为重要。当ATP7B在人体内过表达后, 机体会自发对肿瘤药物耐药, 但目前对ATP7B高表达的原因尚不明确。ATP7B是一种分子量为165 kD(1 D=1 u)的膜蛋白酶, 具有多个胞质结构域<sup>[12]</sup>。ATP7B中的N-末端铜结合结构域含有6个金属结合结构域(metal binding domain, MBD)。铂分子与ATP7B的CXXC基序结合<sup>[13]</sup>, 每个ATP7B分子可与几种铂分子结合<sup>[14]</sup>。这些与铂结合的金属结合亚结构域可以影响铂的细胞内积累。有3种机制可以解释由ATP7B介导的对铂的肿瘤抗性: 1) 药物主动发生外排现象; 2) 药物与蛋白质结合的药物螯合; 3) 肿瘤细胞内铜浓度的变化<sup>[15]</sup>。顺铂作为ATP7B的底物, ATP7B通过将铂与铂结合, 阻碍细胞壁囊泡表面, 影响铂的外排<sup>[16]</sup>。研究<sup>[17]</sup>发现铂可以直接与ATP7B相互作用, 引发其从反式高尔基体网络向外周定位囊泡的重定位, 将铂整合到分泌途径的囊泡中, 随后从细胞中输出。ATP7B基因多态性可能通过改变肿瘤中ATP7B mRNA的表达水平来影响铂类化疗效果。rs1061472和rs1801249的突变可能会升高ATP7B mRNA表达水平, 从而提高铂的外排并阻碍铂在细胞内积聚, 减弱肿瘤化疗的敏感性<sup>[18]</sup>。本

研究发现位于内含子中的ATP7B rs1061472(A>G)和ATP7B rs1801249(A>G)与绝经后卵巢癌患者中顺铂-紫杉醇的化疗耐药显著相关。因此, 它们可能通过调节ATP7B基因的剪接效率来影响ATP7B mRNA的功能。但是, 这一假设需要进一步的研究。之前的大量研究主要集中在ATP7B多态性与疾病易感性之间的关联上。据报道<sup>[19]</sup>, ATP7B rs1061472, ATP7B rs732774与阿尔茨海默病有关。很少有关于ATP7B多态性与化疗药物反应之间关联的报道。ATP7B基因多态性可能有助于预测膀胱癌患者的化疗反应<sup>[20]</sup>。本实验首次研究了ATP7B基因多态性与顺铂-紫杉醇联合化疗绝经后卵巢癌耐药的关联性。本研究结果有助于临床医生制订顺铂-紫杉醇联合化疗新方案。

本研究存在一些局限性: 研究是在盐城地区一小部分人群中进行, 如结果在其他民族或更大的人群中得到验证, 将更有意义。当然, 顺铂-紫杉醇联合化疗的耐药情况的发生可能是多种遗传变化的结果。药物的作用也可能与其他的基因多态性有关。因此需要进一步的研究来确定这些SNP如何影响ATP7B基因功能的细胞和分子机制。

综上所述, ATP7B基因多态性与顺铂-紫杉醇治疗绝经后卵巢癌耐药有关联。ATP7B rs1061472和ATP7B rs1801249可以作为临床上顺铂-紫杉醇联合化疗绝经后卵巢癌患者耐药的基因疾病标志物。

## 参考文献

1. Gadducci A. PARP inhibitors in epithelial ovarian cancer: State of art and perspectives of clinical research[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(5): 2055-2064.
2. Auer K, Bachmayr-Heyda A, Sukhbaatar N, et al. Role of the immune system in the peritoneal tumor spread of high grade serous ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 61336-61354.
3. Pinnix CC, Shah JJ, Chuang H, et al. Doxorubicin-based chemotherapy and radiation therapy produces favorable outcomes in limited-stage plasmablastic lymphoma: A single-institution review[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16(3): 122-128.
4. 李宁, 田永巍, 高岭, 等. 卵巢癌恶性腹腔积液TP方案静脉联合循环热灌注化疗临床疗效分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(2): 119-123.  
LI Ning, TIAN Yongwei, GAO Ling, et al. Clinical efficacy of TP regimen chemotherapy combined with intravenous and intraperitoneal thermal cycling perfusion in the treatment of malignant seroperitoneum effusion patients with advanced ovarian cancer[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention & Treatment*, 2017, 24(2): 119-123.
5. Hong MJ, Lee SY, Choi JE, et al. A genetic variation in microRNA target site of ETS2 is associated with clinical outcomes of paclitaxel-cisplatin chemotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 15948-15958.
6. Liu D, Dan K, Jing L, et al. HE4 level in ascites may assess the ovarian cancer chemotherapeutic effect[J]. *J Ovarian Res*, 2018, 11(1): 47.
7. Pontikakis S, Papadaki C, Tzardi M, et al. Predictive value of ATP7b, BRCA1, BRCA2, PARP1, UIMC1 (RAP80), HOXA9, DAXX, TXN (TRX1), THBS1 (TSP1) and PRR13 (TXR1) genes in patients with epithelial ovarian cancer who received platinum-taxane first-line therapy[J]. *Pharmacogenomics J*, 2017, 17(6): 506-514.
8. Jayakanthan S, Braiterman LT, Hasan NM, et al. Human copper transporter ATP7B (Wilson disease protein) forms stable dimers in vitro and in cells[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(46): 18760-18774.
9. Werooha SJ, Oberg AL, Ziegler KL, et al. Phase II trial of lapatinib and topotecan (LapTop) in patients with platinum-refractory/resistant ovarian and primary peritoneal carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(1): 116-120.
10. Sehyung P, Kiyon K, An BS, et al. Cell growth of ovarian cancer cells is stimulated by xenoestrogens through an estrogen-dependent pathway, but their stimulation of cell growth appears not to be involved in the activation of the mitogen-activated protein kinases ERK-1 and p38[J]. *J Reprod Dev*, 2009, 55(1): 23-29.
11. Nakayama K, Kanzaki A, Ogawa K, et al. Copper-transporting P-type adenosine triphosphatase (ATP7B) as a cisplatin based chemoresistance marker in ovarian carcinoma: comparative analysis with expression of MDR1, MRP1, MRP2, LRP and BCRP[J]. *Int J Cancer*, 2002, 101(5): 488-495.
12. Lutsenko S. Function and regulation of human copper-transporting ATPases[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(3): 1011-1146.
13. Safaei R, Adams PL, Maktabi MH, et al. The CXXC motifs in the metal binding domains are required for ATP7B to mediate resistance to cisplatin[J]. *J Inorg Biochem*, 2012, 110: 8-17.
14. Dolgova NV, Olson D, Lutsenko S, et al. The soluble metal-binding domain of the copper transporter ATP7B binds and detoxifies cisplatin[J]. *Biochem J*, 2009, 419(1): 51-56.
15. Dmitriev OY. Mechanism of tumor resistance to cisplatin mediated by the copper transporter ATP7B[J]. *Biochem Cell Biol*, 2011, 89(2): 138-147.
16. Wang X, Zhu W, Zhao X, et al. miR-133a enhances the sensitivity of Hep-2 cells and vincristine-resistant Hep-2v cells to cisplatin by downregulating ATP7B expression[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(6): 1636-1642.
17. Li YQ, Zhang XY, Chen J, et al. ATP7B rs9535826 is associated with gastrointestinal toxicity of platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer patients[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(4): 881-886.
18. Lin S, Lei K, Du W, et al. Enhancement of oxaliplatin sensitivity in human colorectal cancer by hypericin mediated photodynamic therapy via ROS-related mechanism[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 71: 24-34.
19. Squitti R, Polimanti R, Bucossi S, et al. Linkage disequilibrium and haplotype analysis of the ATP7B gene in Alzheimer's disease[J]. *Rejuvenation Res*, 2013, 16(1): 3-10.
20. Li XP, Yin JY, Wang Y, et al. The ATP7B genetic polymorphisms predict clinical outcome to platinum-based chemotherapy in lung cancer patients[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(8): 8259-8265.

本文引用: 鲁振雯, 朱红斌, 丁晓虎, 王席. ATP7B功能活性及其基因多态性与绝经后卵巢癌顺铂-紫杉醇化疗耐药的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(9): 1959-1965. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.017

**Cite this article as:** LU Zhenwen, ZHU Hongbin, DING Xiaohu, WANG Xi. Functional activity of ATP7B and its gene polymorphisms associate with chemoresistance of cisplatin-paclitaxel in postmenopausal ovarian cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(9): 1959-1965. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.017