

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.002

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.002>

DPYD 基因多态性及其功能活性与首次使用氟尿嘧啶药物毒性的相关性

丁玺¹, 王席¹, 鲁振雯², 陈蓉¹

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

[摘要] 目的: 探究由DPYD(rs3918290, rs55886062和rs67376798)基因多态性引起DPYD酶功能发生变化, 进而导致患者氟尿嘧啶化学药物治疗(以下简称化疗)化疗方案药物毒性反应的机制。方法: 收集南通大学附属东台医院肿瘤科103例单独使用氟尿嘧啶化疗方案患者的全血样本, 按照氟尿嘧啶化疗方案药物毒性反应情况分为无药物毒性组、1~2级药物毒性组和3~4级药物毒性组。使用RT-PCR和蛋白质印迹法测定两组患者DPYD的mRNA和蛋白质的表达水平, 使用原位杂交技术检测DPYD(rs3918290, rs55886062和rs67376798)位点在3组患者基因型频率的分布情况。结果: 与无药物毒性组和1~2级药物毒性组相比, 3~4级药物毒性组的DPYD的mRNA和蛋白质表达水平明显升高, DPYD(rs3918290, rs55886062和rs67376798)位点各基因型频率在两组患者中的分布差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: DPYD mRNA的过表达与氟尿嘧啶药物毒性反应的发生密切相关。DPYD(rs3918290, rs55886062和rs67376798)基因多态性可能与氟尿嘧啶药物毒性显著相关。DPYD(rs3918290, rs55886062和rs67376798)基因突变导致DPYD基因功能上调进而促进氟尿嘧啶药物毒性的发生。

[关键词] 氟尿嘧啶; 肠癌; 药物毒性; 二氢嘧啶脱氢酶; 基因多态性

Correlation between DPYD gene polymorphism and its functional activity and toxicity of first-time fluorouracil drug

DING Xi¹, WANG Xi¹, LU Zhenwen², CHEN Rong¹

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

Abstract **Objective:** To investigate the mechanism of DPYD (rs3918290, rs55886062 and rs67376798) gene polymorphisms lead to changes in the function of DPYD enzymes, leading to the toxic reaction of patients with fluorouracil chemotherapy. **Methods:** A total of 100 patients with fluorouracil chemotherapy were enrolled in the oncology department. According to the toxicity of fluorouracil chemotherapy, the drug toxicity group was divided into non-drug toxicity group, mild drug toxicity group and moderate to severe drug toxicity group. The

收稿日期 (Date of reception): 2019-09-02

通信作者 (Corresponding author): 陈蓉, Email: 1228050542@qq.com

基金项目 (Foundation item): 2016 年度盐城市医学科技发展项目 (YK2016092)。This work was supported by the 2016 Yancheng Medical Science and Technology Development Project, China (YK2016092).

mRNA and protein expression levels of DPYD in the two groups were determined by RT-PCR and Western blot. The distribution of DPYD (rs3918290, rs55886062 and rs67376798) sites in the genotype frequencies of the three groups was detected by in situ hybridization. Three sets of clinical sample data were analyzed by analysis of variance and chi-square test. **Results:** Compared with the non-drug-toxic group and the mild drug-toxic group, the mRNA and protein expression levels of DPYD in the drug-toxic group of grade 3 to 4 were significantly increased. The frequencies of the genotypes of DPYD (rs3918290, rs55886062 and rs67376798) were two. There was a significant difference in the distribution among the patients ($P < 0.05$). **Conclusion:** Overexpression of DPYD mRNA is closely related to the occurrence of fluorouracil drug toxicity. The polymorphisms of DPYD (rs3918290, rs55886062 and rs67376798) may be significantly associated with fluorouracil drug toxicity. The mutation of DPYD (rs3918290, rs55886062 and rs67376798) leads to the upregulation of DPYD gene and promotes the toxicity of fluorouracil.

Keywords fluorouracil; intestinal cancer; drug toxicity; dihydropyrimidine dehydrogenase; gene polymorphism

以氟尿嘧啶类药物为基础的方案在胃肠道肿瘤治疗里使用广泛, 并具有较好的疗效^[1]。但该类药物的个体差异较大, 即使是正常剂量也会导致治疗无效或产生不可预测的剂量相关性不良反应^[2]。这种个体差异与该类药物在体内的代谢受二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPYD)的作用有关^[3]。体内肿瘤细胞DPYD基因表达及活性与氟尿嘧啶抗肿瘤敏感性有关, 高表达的DPYD mRNA和活性水平可能会导致氟尿嘧啶药物耐药^[4]。DPYD缺乏的患者, 体内氟尿嘧啶类药物清除受阻, 分解减弱而合成增加, 细胞毒性相应增加^[5]。一项纳入1 200例患者的Meta分析^[6]提示: 超过30%的患者在接受氟尿嘧啶化疗后出现药物相关不良反应。通过遗传药理学了解的个体药物反应或毒性是确定个体化治疗领域的关键。

氟尿嘧啶是具有药物遗传警告的药物之一。虽然这类药物在治疗不同实体肿瘤方面具有公认的功效, 但是不同的患者在疗效和毒性方面还是具有相当大的差异^[7]。二氢嘧啶脱氢酶(DPYD)是氟尿嘧啶分解代谢途径的限速酶^[8]。迄今为止160个单核苷酸多态性改变DPYD氨基酸序列已经在基因中鉴定出来, 进而研究它们与氟尿嘧啶相关的严重毒性的相关性^[9]。氟尿嘧啶个体化治疗可以通过三种基因多态性位点检测: DPYD(rs3918290, rs55886062和rs67376798)^[10]。本研究首次验证了DPYD mRNA和(rs3918290, rs55886062和rs67376798)基因多态性和mRNA及蛋白质在首次使用氟尿嘧啶化疗的肠癌患者中的分布情况。

1 资料与方法

1.1 患者和临床数据

本实验在东台市人民医院肿瘤科和消化科收集341例临床病例, 其中103名患者接受基于氟尿嘧啶的化学治疗方案治疗且符合以下标准: 1)组织学证实的肠癌诊断; 2)可获得的外周血和组织样本; 3)签署医院伦理委员会批准的书面知情同意书; 4)假设基于氟尿嘧啶的治疗至少3个周期, 除非因严重的治疗相关毒性发生而中断; 5)首次单独使用氟尿嘧啶进行化学治疗。检查患者的医疗记录以收集以下临床信息: 1)基线患者评估; 2)化疗信息; 3)与前三个治疗周期相关的毒性数据。研究的临床终点是严重的氟尿嘧啶相关毒性, 定义为3级或更高的毒性, 或在前3个化疗周期内发生毒性死亡。按照药物毒性反应分为3组, 无药物毒性组52例, 1~2级药物毒性组41例, 3~4级药物毒性组10例, 同时我们在3组患者中各采集3例肠癌组织样本。

1.2 实验材料与仪器

MiRNA提取试剂盒购自德国Qiagen公司; miRNA反转录试剂盒购自美国Takara公司; q-PCR试剂盒、半干转膜系统、LightCycle 480 PCR仪器购自瑞典Roche公司; DPYD抗体购自英国Abcam公司; 蛋白质印迹一抗和二抗稀释液、5×TBE购自北京索莱宝科技有限公司; 山羊抗小鼠近红外荧光二抗、山羊抗兔近红外荧光二抗、TRIzol、无核酶水购自赛默飞世尔公司; PCR引物购自生工生物工程有限公司; DNTPs, buffer, Taq酶购自

全式金生物技术有限公司; 异丙醇、无水乙醇、氯仿、冰乙酸、电泳-转膜电源购自美国Bio-Rad公司。2720型PCR仪器购自美国ABI公司; 恒温冷冻摇床购自苏州威尔科技有限公司; 移液枪购自上海赛多利斯公司, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱购自美国Thermo公司; 1000核酸浓度测定仪购自美国Nanodrop公司; 高速冷冻离心机购自湘仪离心机仪器有限公司; NH_4Cl 溶液、耀金保试剂购自华夏时代基因科技公司; 荧光检测仪购自西安天隆科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 原位杂交技术检测 3 组肠癌患者 DPYD (rs3918290, rs5588606 和 rs67376798) 基因多态性

使用移液器吸取 $900\text{ }\mu\text{L}$ 无核酶水、 $100\text{ }\mu\text{L}$ NH_4Cl 溶液、 $200\text{ }\mu\text{L}$ 患者外周全血。混匀静置 10 min 后, 以 $3\ 000\text{ r/min}$ 离心 5 min 。去除上清液后加入耀金保试剂 $50\text{ }\mu\text{L}$ 混匀。静止 20 min 后吸取 $1.5\text{ }\mu\text{L}$ 加入测序反应通用试剂盒中的 EP 管。上机 (荧光检测仪) 操作后显示结果。

1.3.2 RT-PCR 法测定肠癌患者 3 组 DPYD 的 mRNA 表达水平

取人外周血样 $200\text{ }\mu\text{L}$, TRIzol 法提取肠癌患者 3 组 DPYD 的 RNA。反转录反应所用总 RNA 的量为 $1\text{ }\mu\text{g}$, 反应总体积为 $20\text{ }\mu\text{L}$ 。按表 1 的反应体系在 96 孔板中加入反应物, 封膜, 离心 ($4\ 000\text{ r/min}$, 2 min)。反应引物由上海生工生物工程有限公司设计合成, 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: 活化: $95\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 s ; PCR: $95\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5 s ; $58\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 s ; 40 个循环, 定量; 融化曲线: $95\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5 s ; $58\text{ }^{\circ}\text{C}$, 60 s ; $95\text{ }^{\circ}\text{C}$, 连续; 冷却: $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, 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_p 值, 通过 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算各目的基因的 mRNA 相对表达水平。

1.3.3 蛋白质印迹法检测 3 组肠癌患者样本中目的蛋白质的表达

称取各组 $50\sim 100\text{ mg}$ 肠癌组织, 加入 $0.5\sim 1\text{ mL}$ RIPA 裂解液, 置冰上裂解 30 min , 提取组织中的总蛋白质, 采用 BCA 试剂盒对蛋白质进行定量。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 , 使蛋白质变性, 分别取 $50\text{ }\mu\text{g}$ 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。将凝胶上的蛋白质转移至 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, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 Image J 软件进行灰度分析, 以 DPYD 与 β -Actin 光密度的比值表示目的蛋白质相对表达含量。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。3 组样本比较采用方差分析。计数资料及分析基因型的分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡用 χ^2 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 RT-PCR 反应体系 ($20\text{ }\mu\text{L}$)

Table 1 RT-PCR reaction system ($20\text{ }\mu\text{L}$)

反应成分	体积/ μL
SYBR Premix Ex Taq TM II ($2\times$)	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	正向引物	反向引物
DPYD	5'-TGTTTCGGACAGA-GCAAGATG-3'	5'-CTTCAATCCGGCC-ATICTA-3'
β -Actin	5'-CTCCATCCTGGC-CTCGCTGT-3'	5'-GCTGTCACTTCA-CCGTTCC-3'

2 结果

2.1 DPYD rs3918290 各基因型和等位基因在 3 组肠癌患者中的分布频率

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 ($P>0.05$)。DPYD rs3918290 位点各基因型频率在 3 组肠癌患者中的分布差异有统计学意义 ($P<0.01$), DPYD rs3918290 位点等位基因频率在 3 组肠癌患者中的分布差异有统计学意义 ($P<0.01$), A 等位基因是肠癌患者氟尿嘧啶药物毒

性反应的风险基因(表3)。

2.2 DPYD rs55886062 各基因型和等位基因在3组肠癌患者中的分布频率

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($P>0.05$)。DPYD rs55886062位点各基因型频率在3组肠癌患者中的分布差异有统计学意义($P<0.05$), DPYD rs55886062位点等位基因频率在3组肠癌患者中的分布差异有统计学意义($P<0.05$), G等位基因是肠癌患者氟尿嘧啶药物毒性反应的风险基因(表4)。

2.3 DPYD rs67376798 各基因型和等位基因在3组肠癌患者中的分布频率

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($P>0.05$)。DPYD rs67376798位点各基因型频率在3组肠癌患者中的分布差异有统计学意义($P<0.05$), DPYD rs67376798位点等位基因频率在3组肠癌患者中的分布差异有统计学意义($P<0.05$), A等位基因是肠癌患者氟尿嘧啶药物毒性反应的风险基因(表5)。

2.4 DPYD 在3组肠癌患者中的 mRNA 表达情况

RT-PCR实验结果显示: 与无药物毒性组和1~2级药物毒性组相比, 3~4级药物毒性组的DPYD mRNA表达水平显著升高($P<0.01$, 图1)。

2.5 DPYD 在3组肠癌患者癌组织中的蛋白质表达情况

蛋白质印迹结果显示: 在3~4级药物毒性组中DPYD的蛋白质表达水平显著高于无药物毒性组和1~2级药物毒性组($P<0.01$), 提示在3~4级药物毒性组中DPYD蛋白功能显著上升(图2)。

表3 DPYD rs3918290各基因型和等位基因在3组肠癌患者中的分布频率

Table 3 Distribution frequency of each genotype and allele of DPYD rs3918290 in three groups of patients with intestinal cancer

组别	n	DPYD rs3918290			等位基因	
		GG野生型	GA杂合型	AA纯合型	A	G
无药物毒性组	52	46	6	0	6	98
1~2级药物毒性组	41	29	9	3	15	67
3~4级药物毒性组	10	1	2	7	16	4
P		0.016*			0.001*	

*Pearson chi-square 检验。等位基因频率以绝对值(%)表示。

*Pearson chi-square test. Allele frequency is expressed in absolute value (%).

表4 DPYD rs55886062各基因型和等位基因在3组肠癌患者中的分布频率

Table 4 Distribution frequency of each genotype and allele of DPYD rs55886062 in three groups of patients with intestinal cancer

组别	n	DPYD rs55886062			等位基因	
		TT野生型	TG杂合型	GG纯合型	T	G
无药物毒性组	52	51	1	0	103	1
1~2级药物毒性组	41	34	6	1	74	8
3~4级药物毒性组	10	0	4	6	4	16
P		0.009*			0.008*	

*Pearson chi-square 检验。等位基因频率以绝对值(%)表示。

*Pearson chi-square test. Allele frequency is expressed in absolute value (%).

表5 DPYD rs67376798各基因型和等位基因在3组肠癌患者中的分布频率

Table 5 Distribution frequency of each genotype and allele of DPYD rs67376798 in three groups of patients with intestinal cancer

组别	n	DPYD rs67376798			等位基因	
		TT野生型	TA杂合型	AA纯合型	T	A
无药物毒性组	52	52	0	0	104	0
1~2级药物毒性组	41	39	2	0	80	2
3~4级药物毒性组	10	1	4	5	6	14
P			0.006*			0.001*

*Pearson chi-square 检验。等位基因频率以绝对值 (%) 表示。

*Pearson chi-square test. Allele frequency is expressed in absolute value (%).

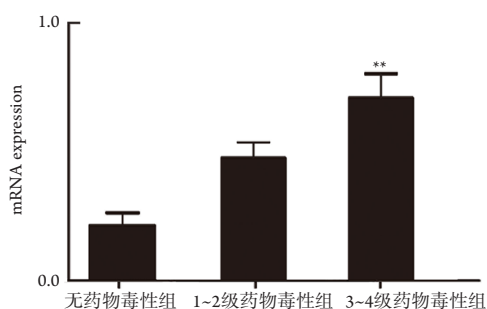


图1 3组肠癌患者DPYD的mRNA表达情况

Figure 1 mRNA expression of DPYD in three groups of patients with intestinal cancer

与无药物毒性组和1~2级药物毒性组相比较, ** $P < 0.01$ 。

Compared with the non-drug-toxic group and the 1-2 drug-toxic group, ** $P < 0.01$.

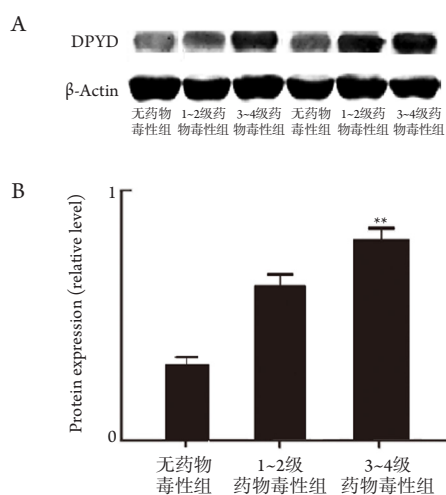


图2 DPYD在3组肠癌患者癌组织中的蛋白质表达情况

Figure 2 Protein expression of DPYD in cancer tissues of three groups of colorectal cancer patients

与无药物毒性组和1~2级药物毒性组相比较, ** $P < 0.01$ 。

Compared with the non-drug-toxic group and the 1-2 drug-toxic group, ** $P < 0.01$.

3 讨论

氟尿嘧啶通常被单独或联合其他药物用于癌症化疗。通常它们具有良好的耐受性,但是在一些患者中可能发生严重危及生命的毒性^[11]。DPYD基因多态性在严重毒性反应中发挥重要作用,但目前临床医生采用传统的非遗传策略(即基于体表面积,器官功能等)来预防与氟尿嘧啶相关的药物毒性^[12]。

DPYD等位基因变异体(DPYD rs3918290, DPYD rs67376798和DPYD rs55886062)对成熟蛋白质产生有害作用,导致氟尿嘧啶解毒过程受损,进而引起药物毒性反应的发生(将5-氟尿嘧啶转化为二氢氟尿嘧啶)^[13]。DPYD rs3918290多态性严重影响患者安全,研究^[14]表明严重毒性组中的所有杂合子受试者都发展出中重度药物毒性反应。DPYD rs55886062也被国际药物遗传学指南认为是毒性的预测生物标志物^[10]。本研究仅在10名患者中观察到DPYD rs55886062杂合性,1名患者出现2级毒性,需要延迟治疗给药和减少氟尿嘧啶的给药剂量,提示DPYD rs55886062变异等位基因与3级毒性之间存在关联,临床上需考虑其参与氟尿嘧啶相关的严重毒性反应。

研究^[15]证实同时存在2种以上有缺陷的DPYD变体可能会加剧毒性。本研究发现携带2例有缺陷的DPYD变异体(DPYD rs55886062和DPYD rs3918290)的患者在用5-氟尿嘧啶治疗的第1个周期后发生严重药物毒性反应。有研究^[10]报道携带2种DPYD变体(DPYD rs67376798和DPYD rs3918290)患者治疗后发生药物毒性死亡。

本研究证实了DPYD rs3918290, rs67376798和rs55886062预测服用氟尿嘧啶严重毒性的临床有效性,结果显示:在中重度药物毒性组中,DPYD rs3918290, rs67376798和rs55886062位点基因突变导致DPYD mRNA的过表达,进而促进了药物毒性

反应的发生。虽然本研究仅对东台地区使用氟尿嘧啶的肠癌患者进行了小规模试验,但也为DPYD药物基因组学的测试验证提供了进一步的进展。以前发表的关于DPYD基因多态性的临床研究是基于高度选择的患者群体,主要是通过临床研究得出的,具有严格的纳入标准,这可能代表了对当前实践中对未经选择的患者的广泛应用的限制,研究表明我们已经能够在异种治疗,氟尿嘧啶剂量,联合治疗和原发肿瘤部位的研究中证实DPYD和毒性关联^[16]。对DPYD基因多态性与氟尿嘧啶毒性的相关性可能是没有考虑前期的氟尿嘧啶治疗史,因此难以解释前期DPYD毒性反应的发生。在本研究中,经历严重毒性的患者之前从未使用过氟尿嘧啶,且仅考虑了在前3个治疗周期中出现的毒性,这样可以避免与先前治疗和累积毒性相关的偏倚。

综上所述,DPYD rs3918290, rs67376798和rs55886062位点基因多态性可以用于预防氟尿嘧啶严重毒性的发生,其中DPYD rs3918290 A等位基因、rs67376798 G等位基因和rs55886062 A等位基因是肠癌患者氟尿嘧啶药物毒性反应的风险基因,等位基因突变会导致患者DPYD mRNA表达上调,促进药物毒性的发生。研究该药物的基因组学对患者的剂量调整和用药干预起重要作用。

参考文献

- Ott K, Rachakonda PS, Panzram B, et al. DNA repair gene and MTHFR gene polymorphisms as prognostic markers in locally advanced adenocarcinoma of the esophagus or stomach treated with cisplatin and 5-fluorouracil-based neoadjuvant chemotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(9): 2688-2698.
- De A. Monitoring of suspected Adverse drug reaction in oncology unit in an urban multispeciality teaching hospital[J]. *Inter J Res Pharm Biomed Sci*, 2010, 1(2): 1-32.
- van Staveren MC, Theeuwes-Oonk B, Guchelaar HJ, et al. Pharmacokinetics of orally administered uracil in healthy volunteers and in DPD-deficient patients, a possible tool for screening of DPD deficiency[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(6): 1611-1617.
- Baba H, Baba Y, Uemoto S, et al. Changes in expression levels of ERCC1, DPYD, and VEGFA mRNA after first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: results of a multicenter study[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 34004-34013.
- Cordier PY, Nau A, Cicolini J, et al. 5-FU-induced neurotoxicity in cancer patients with profound DPD deficiency syndrome: a report of two cases[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(3): 823-826.
- Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, et al. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions—a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33236.
- Fushiya N, Takagi I, Nishino H, et al. Genetic polymorphisms of enzymes related to oral tegafur/uracil therapeutic efficacy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Anticancer Drugs*, 2013, 24(6): 617-622.
- Offer SM, Fossum CC, Wegner NJ, et al. Comparative functional analysis of DPYD variants of potential clinical relevance to dihydropyrimidine dehydrogenase activity[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(9): 2545-2554.
- Specchia C, Scott K, Fortina P, et al. Association of a polymorphic variant of the adi-ponectin gene with insulin resistance in African Americans[J]. *Clin Transl Sci*, 2008, 1(3): 194-199.
- Toffoli G, Giodini L, Buonadonna A, et al. Clinical validity of a DPYD-based pharmaco-genetic test to predict severe toxicity to fluoropyrimidines[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(12): 2971-2980.
- Punt CJ, Nagy A, Douillard JY, et al. Edrecolomab alone or in combination with fluor-ouracil and folinic acid in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: a randomised study[J]. *Lancet*, 2002, 360(9334): 671-677.
- Sun W, Yan C, Jia S, et al. Correlation analysis of peripheral DPYD gene polymorphism with 5-fluorouracil susceptibility and side effects in colon cancer patients[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(12): 5857-5861.
- Ofverholm A, Arkblad E, Skrtic S, et al. Two cases of 5-fluorouracil toxicity linked with gene variants in the DPYD gene[J]. *Clin Biochem*, 2010, 43(3): 331-334.
- Cortejoso L, García-González X, García MI, et al. Cost-effectiveness of screening for DPYD polymorphisms to prevent neutropenia in cancer patients treated with fluoropyrimidines[J]. *Pharmacogenomics*, 2016, 17(9): 979-984.
- Gröber U, Spitz J, Reichrath J, et al. Vitamin D: update 2013: from rickets prophylaxis to general preventive healthcare[J]. *Dermatoendocrinol*, 2013, 5(3): 331-347.
- Savva-Bordalo J, Ramalho-Carvalho J, Pinheiro M, et al. Promoter methylation and large intragenic rearrangements of DPYD are not implicated in severe toxicity to 5-fluorouracil-based chemotherapy in gastrointestinal cancer patients[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 470.

本文引用: 丁玺, 王席, 鲁振雯, 陈蓉. DPYD基因多态性及其功能活性与首次使用氟尿嘧啶药物毒性的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(8): 1935-1940. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.002

Cite this article as: DING Xi, WANG Xi, LU Zhenwen, CHEN Rong. Correlation between DPYD gene polymorphism and its functional activity and toxicity of first-time fluorouracil drug[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(8): 1935-1940. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.002