

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.10.006

## PD-L1 基因多态性与结直肠癌患者奥沙利铂化疗疗效和安全性的相关性研究\*

陈琦 程景洪 周芯茹 孟凡义 孔洁红 汪维鹏<sup>△</sup> 张洪建

(苏州大学药学院 江苏 苏州 215000)

**摘要 目的:**研究 PD-L1/3'-UTR 上单核苷酸多态性 rs4143815 与结直肠癌患者奥沙利铂化疗疗效及安全性的相关性。**方法:**首先,测定 262 例接受奥沙利铂化疗的结直肠癌患者 rs4143815 的基因型;然后,统计分析基因型与奥沙利铂化疗疗效、不良反应发生情况及临床病理参数的相关性。**结果:**PD-L1/3'-UTR 上单核苷酸多态性 rs4143815 与奥沙利铂治疗的疗效显著相关( $P=0.028$ );与 C/C 型相比,C/G 型患者的化疗疗效更好( $OR=2.10$ ),而 G/G 型患者的疗效却更差( $OR=0.49$ )。然而,G/G 型患者的不良反应发生率更低( $OR=0.46$ )。此外,PD-L1/3'-UTR 上单核苷酸多态性 rs4143815 与结直肠癌的肿瘤大小显著相关,G/G 型患者的肿瘤体积比 C/C 型患者更小( $R=0.08$ )。**结论:**rs4143815 与奥沙利铂治疗结直肠癌患者的疗效、安全性和肿瘤大小显著相关,可能成为预测结直肠癌患者奥沙利铂治疗的疗效和安全性的参考分子标志物。

**关键词:**结直肠癌;PD-L1;单核苷酸多态性;奥沙利铂

中图分类号:R735.3 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)10-1828-05

## Study on the Relationship between PD-L1 Single Nucleotide Polymorphism and Oxaliplatin-based Chemotherapy Efficacy and Safety of Colorectal Cancer\*

CHEN Qi, CHENG Jing-hong, ZHOU Xin-ru, MENG Fan-yi, KONG Jie-hong, WANG Wei-peng<sup>△</sup>, ZHANG Hong-jian  
(College of Pharmaceutical Sciences, Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215000, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the association of single nucleotide polymorphism rs4143815 in PD-L1 3'-UTR with the efficacy and safety of oxaliplatin-based chemotherapy in colorectal cancer(CRC) patients. **Methods:** The genotypes of rs4143815 were determined in 262 cases of CRC patients treated with oxaliplatin. Statistical analysis was conducted to determine the association of genotypes with oxaliplatin-based chemotherapy efficacy, occurrence of adverse reactions and clinical pathological characteristics. **Results:** Single nucleotide polymorphism rs4143815 in PD-L1 3'-UTR was significantly related to oxaliplatin-based chemotherapy efficacy. Compared with the C/C genotype, patients with C/G heterozygous had better efficacy ( $OR=2.10$ ), while patients with G/G homozygous achieved poorer response ( $OR=0.49$ ). However, the incidence of adverse reactions was lower in the patients with G/G compared to the patients with C/C ( $OR=0.46$ ). Moreover, single nucleotide polymorphism rs4143815 in PD-L1 3'-UTR was significantly related to the tumor size of CRC. The patients with G/G burdened smaller tumors than the patients with C/C ( $OR=0.08$ ). **Conclusions:** Rs4143815 was significantly related to the response, safety, and tumor size of CRC patients, it might be may be regarded as a molecular marker to predict the efficacy and safety of oxaliplatin-based chemotherapy for CRC patients.

**Key words:** Colorectal cancer; PD-L1; Single nucleotide polymorphisms; Oxaliplatin

**Chinese Library Classification(CLC):** R735.3 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2018)10-1828-05

### 前言

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是一种常见的消化道恶性肿瘤,其发病率在发展中国家呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。据统计,2012 年全世界有一百多万新发病例和近 70 万死亡病例<sup>[2]</sup>。在美国,CRC 是第三常见的癌症,每年有超过 143000 新病例,超

过 52000 人死亡<sup>[3]</sup>。过去几十年,亚洲 CRC 的发病率和死亡率也迅速升高<sup>[4,5]</sup>。

肿瘤免疫逃逸是肿瘤发生、侵袭及转移的重要机制,共刺激分子和相应的调节网络参与了肿瘤的免疫逃逸。程序性死亡受体-配体 1(Programmed cell death-ligand 1, PD-L1)是一个重要的负性协同刺激分子,在肿瘤微环境中 PD-L1 可以通过与 T

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81372375)

作者简介:陈琦(1992-),女,硕士研究生,主要研究方向:药物基因组学,E-mail: 1534885010@qq.com

<sup>△</sup> 通讯作者:汪维鹏(1980-),男,硕士生导师,副教授,主要研究方向:药物基因组学,

E-mail: wangweipeng@suda.edu.cn,电话:0512-65883761

(收稿日期:2017-07-30 接受日期:2017-08-24)

细胞上 PD-1 相互作用抑制 T 细胞增殖<sup>[6]</sup>。PD-L1 在结肠癌、食管癌、胃癌、肺癌和胰腺癌等癌症中呈高表达,并且被认为是不良预后的预测因子<sup>[7]</sup>。高表达的 PD-L1 与结直肠癌、胃癌及食道癌等临床病理参数和预后差显著相关<sup>[8-10]</sup>。

我们前期研究显示位于 PD-L1/3' 翻译区 (3'-untranslated region, 3'-UTR) 上的单核苷酸多态性 (Single nucleotide polymorphisms, SNP) 位点 rs4143815 基因型与胃癌的发生及肿瘤大小、分化程度、浸润深度、TNM 分期等临床病理参数显著相关<sup>[11]</sup>。且该 SNP 可以预测紫杉醇-顺铂治疗非小细胞肺癌患者的临床结果<sup>[12]</sup>。在非小细胞肺癌中,PD-L1 rs4143815、rs822336 和 rs822337 等 SNP 与患者生存期显著相关;三个 SNP 联合分析时,随着不良基因型的数量增加总生存期 (Overall survival, OS) 呈剂量依赖性降低<sup>[13]</sup>。但 rs4143815 与结直肠癌患者肠癌的化疗疗效及安全性的相关性尚不明确。因此,本研究对 rs4143815 与接受奥沙利铂治疗的结直肠癌患者的疗效、安全性及临床病理参数的相关性进行了研究。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集在无锡市第四人民医院接受奥沙利铂治疗的 262 例结直肠癌患者,均经病理组织学确诊,并排除有其他相关恶性肿瘤。收集患者的临床病理参数,包括肿瘤大小、分化程度、发生部位、TNM 分期、浸润深度、淋巴结转移和远处转移等。TNM 分期按美国癌症联合委员会制定的肠癌分期标准评定。化疗不良反应分为有和无两类,即化疗期间出现恶心呕吐、腹痛腹泻等临床症状及化验出现白细胞减少、肝功能损伤等情况评判为有,化疗期间一切正常评判为无。本研究经过苏州大学伦理委员会同意,且所有患者均签署知情同意书。

### 1.2 材料

Taq DNA 聚合酶和脱氧核糖核苷三磷酸 (Deoxy-ribonucleoside triphosphate, dNTP) 购自 Thermo 公司;引物由苏州金唯智有限公司合成;琼脂糖购自南京生兴生物技术有限公司;GelRed Nucleic Acid Gel Stain 购自 Biotium 公司;无水乙醇、十二烷基硫酸钠 (Sodium dodecyl sulfate, SDS)、苯酚、氯仿、异戊醇、乙二胺四乙酸 (Ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)、蔗糖、聚乙二醇辛基苯基醚 (Triton X-100)、三(羟甲基)氨基甲烷 (Tris(hydroxymethyl)aminomethane, Tris)、MgCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O 购自国药

集团化学试剂有限公司;实验所需试剂均由灭菌去离子水配置。

### 1.3 方法

**1.3.1 全血 DNA 提取** 取 0.5 mL 抗凝全血,加入细胞裂解液,混匀使充分裂解。加 1 mL 无菌双蒸水混匀,离心去上清。在沉淀中加 DNA 稀释缓冲液,20 % SDS, 5 M NaCl 充分混匀。再加入适量无菌双蒸水及酚-氯仿混合液,混合萃取,离心分层,取水相移至另一离心管。在水相中加无水乙醇使 DNA 析出。离心分离 DNA,用 70 % 乙醇混合去盐,沉淀用灭菌双蒸水溶解。最后测定提取 DNA 的浓度。

**1.3.2 基因型测定** 用等位基因扩增法测定 rs4143815 基因型。聚合酶链式反应 (Polymerase chain reaction, PCR) 扩增体系为:25  $\mu$ L PCR 反应体系中含 1 $\times$  Taq Buffer, 1.5 mmol/L Mg-Cl<sub>2</sub>, 0.2 mmol/L dNTP, 正向引物 (5'-CCACTCAATGCCTCAATGTG-3' 或 5'-CCACTCAATGCCTCAATGTC-3') 和反向引物 (5'-GCAGCAAGTTTAGTTTGCG-3') 各 0.4  $\mu$ mol/L, 200 ngDNA 模板, 0.625 U Taq DNA 聚合酶。PCR 反应条件为:94  $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 94  $^{\circ}$ C 变性 30 s, 56  $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72  $^{\circ}$ C 延伸 30 s; 扩增 40 个循环;最后 72  $^{\circ}$ C 延伸 7 min 使反应完全。反应完成后取产物 3  $\mu$ L 于 1.5 % 琼脂糖凝胶上进行电泳验证 (1 $\times$  TAE 电泳缓冲液, 电压 120 V, 恒压电泳 30 min), 凝胶成像系统拍摄电泳图谱,并根据电泳图谱中的条带判断基因型。

### 1.4 统计学分析

应用 SPSS20.0 统计软件中评估 SNP 位点 rs4143815 与结直肠癌临床病理参数、化疗疗效及安全性的相关性。通过单因素非条件 Logistic 回归模型计算比值比 (Odds ratio, OR) 和 95 % 可信区间 (Confidence interval, CI)。所有检验为双侧概率检验,以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 rs4143815 与奥沙利铂治疗结直肠癌患者疗效的相关性

Rs4143815 的基因型与奥沙利铂治疗结直肠癌的疗效显著相关 ( $P \leq 0.028$ ; 表 1)。与 C/C 纯合型患者相比, C/G 型患者的化疗疗效更好 (35.1 % vs 15.7 %, OR=2.10), 而 G/G 型患者的疗效却更差 (19.3 % vs 39.2 %, OR=0.49)。与纯合子相比 (C/C 或 G/G), C/G 杂合型患者接受奥沙利铂治疗后, 疾病得到更好控制 (OR=2.76,  $P=0.029$ )。

表 1 rs4143815 与奥沙利铂治疗结直肠癌患者的疗效相关性

Table 1 Relationship between rs4143815 and efficacy of oxaliplatin chemotherapy in colorectal cancer patients

| Model        | Genotype | effect=D  | effect=R  | OR (95% CI)     | P-value |
|--------------|----------|-----------|-----------|-----------------|---------|
| Codominant   | C/C      | 23(45.1%) | 26(45.6%) | 1.00            | 0.028   |
|              | C/G      | 8(15.7%)  | 20(35.1%) | 2.10(0.77-5.73) |         |
|              | G/G      | 20(39.2%) | 11(19.3%) | 0.49(0.19-1.24) |         |
| Dominant     | C/C      | 23(45.1%) | 26(45.6%) | 1.00            | 0.9     |
|              | C/G-G/G  | 28(54.9%) | 31(54.4%) | 0.95(0.44-2.04) |         |
| Recessive    | C/C-C/G  | 31(60.8%) | 46(80.7%) | 1.00            | 0.026   |
|              | G/G      | 20(39.2%) | 11(19.3%) | 0.38(0.16-0.91) |         |
| Overdominant | C/C-G/G  | 43(84.3%) | 37(64.9%) | 1.00            | 0.029   |
|              | C/G      | 8(15.7%)  | 20(35.1%) | 2.76(1.08-7.06) |         |

Note: R, the number of patients achieving partial response and complete response; D, the number of patients with stable disease and progressive disease.

2.2 rs4143815 与奥沙利铂治疗结直肠癌患者安全性的相关性 因携带者,差异几近有统计学意义(P=0.052;见表2)。

Rs4143815 G/G 型患者的不良反应发生率低于 C 等位基

表 2 rs4143815 与奥沙利铂治疗结直肠癌患者的不良反应的相关性

Table 2 Relationship between rs4143815 and incidence of adverse reactions in colorectal cancer patients treated with oxaliplatin

| Model        | Genotype | Side effect=no | Side effect=yes | OR (95% CI)     | P-value |
|--------------|----------|----------------|-----------------|-----------------|---------|
| Codominant   | C/C      | 22(42.3%)      | 50(54.4%)       | 1.00            | 0.15    |
|              | C/G      | 11(21.1%)      | 23(25%)         | 1.00(0.40-2.47) |         |
|              | G/G      | 19(36.5%)      | 19(20.6%)       | 0.46(0.20-1.06) |         |
| Dominant     | C/C      | 22(42.3%)      | 50(54.4%)       | 1.00            | 0.24    |
|              | C/G-G/G  | 30(57.7%)      | 42(45.6%)       | 0.65(0.32-1.32) |         |
| Recessive    | C/C-C/G  | 33(63.5%)      | 73(79.3%)       | 1.00            | 0.052   |
|              | G/G      | 19(36.5%)      | 19(20.6%)       | 0.46(0.21-1.01) |         |
| Overdominant | C/C-G/G  | 41(78.8%)      | 69(75%)         | 1.00            | 0.51    |
|              | C/G      | 11(21.1%)      | 23(25%)         | 1.33(0.57-3.09) |         |

2.3 rs4143815 与结直肠癌患者的临床病理参数的相关性

Rs4143815 基因型与肿瘤大小显著相关(P=0.0034;表3),即 G/G 型患者的肿瘤明显比 C/C 型更小(28.6 % vs3 %),也比

C 等位基因携带者更小(OR=0.08)。rs4143815 基因型与远端转移、淋巴转移、肿瘤部位、浸润深度、TNM 分期、肿瘤类型和分化程度等病理参数均无显著相关性。

表 3 rs4143815 与结直肠癌肿瘤大小的相关性

Table 3 Relationship between rs4143815 and tumor size of colorectal cancer

| Model        | Genotype | Tumor.size<br>≤ 5 cm | Tumor.size<br>>5 cm | OR (95% CI)     | P-value |
|--------------|----------|----------------------|---------------------|-----------------|---------|
|              |          |                      |                     |                 |         |
| Codominant   | C/C      | 33(52.4%)            | 23(69.7%)           | 1.00            | 0.0034  |
|              | C/G      | 12(19.1%)            | 9(27.3%)            | 0.99(0.35-2.77) |         |
|              | G/G      | 18(28.6%)            | 1(3%)               | 0.08(0.01-0.61) |         |
| Dominant     | C/C      | 33(52.4%)            | 23(69.7%)           | 1.00            | 0.072   |
|              | C/G-G/G  | 30(47.6%)            | 10(30.3%)           | 0.44(0.18-1.10) |         |
| Recessive    | C/C-C/G  | 45(71.4%)            | 32(97%)             | 1.00            | 7e-04   |
|              | G/G      | 18(28.6%)            | 1(3%)               | 0.08(0.01-0.60) |         |
| Overdominant | C/C-G/G  | 51(81%)              | 24(72.7%)           | 1.00            | 0.43    |
|              | C/G      | 12(19.1%)            | 9(27.3%)            | 1.50(0.55-4.09) |         |

3 讨论

结直肠癌的发病与年龄、遗传、疾病、环境及饮食等多种因素相关,其中遗传因素可能起着重要作用。随着人类基因组计划的完成,临床医学的研究水平从宏观深入到微观,将重点转移到分子水平。分子水平的差异可能会导致疗效的个体化差异。其中,最为典型的就是单核苷酸多态性,其是导致临床治疗个体化差异的重要因素之一[14,15]。

位于靶基因 3'-UTR 或 5'-UTR 上的 miRNA(MicroRNA)相关单核苷酸多态性(MiRNA-related single nucleotide polymorphisms, miR SNP)可以影响 miRNA 与靶基因的结合作用,调控 miRNA 的功能,改变靶基因的表达水平,进而影响个体的正常生长发育并参与疾病的发生发展[16-19]。我们前期的研究显示 PD-L1 作为一类重要的负性协同刺激分子,其 3'-UTR 上 miR-570 结合靶点内的一个 SNP 位点 rs4143815,通过影响 miR-570 的调控作用,改变 PD-L1 蛋白表达水平,介导肿瘤免

疫逃逸[1]。肿瘤生长期发生的免疫逃逸机制涉及避免 B 细胞肿瘤抗原识别和细胞毒性 T 淋巴细胞(Cytotoxic lymphocyte, CTL)的反应[20]。Rs4143815 可能通过增加 PD-L1 表达水平和降低 T 细胞应答来参与免疫逃逸[21]。此外,在肝脏移植手术中,PD-L1 基因多态性 rs4143815 还与移植排斥的发生显著相关[22];携带 rs4143815C 等位基因的患者发生严重排斥反应的可能性大大降低。PD-L1 基因上的另一个 SNP 位点 8923A/C 被发现会影响人群中非小细胞肺癌的易感性[23,24]。最近研究显示基因转化过程中引起的 PD-L1 3'-UTR 变异会增加 PD-L1 表达,从而导致免疫逃逸[25]。

近年有多篇研究显示结直肠癌中基因多态性与奥沙利铂化疗疗效存在相关性。Qiong Dai 等发现 X 线修复交叉互补基因 1(X-ragrepaircross-complementing1, XRCC1)和切除修复交叉互补基因 1(excision repair cross complementation 1, ERCC1)基因多态性与结直肠癌患者易感性、化疗疗效、生存期显著相

关。XRCC1 Arg194Trp Trp 等位基因型 ERCC1 rs735482 C/C 等位基因型患者奥沙利铂化疗反应更低<sup>[26]</sup>。与切除修复交叉互补基因 5(excision repair cross complementation 5, ERCC5)启动子区 -763G/+25A 等位基因型患者相比, 奥沙利铂治疗 -763A/+25G 等位基因型患者疗效更差<sup>[27]</sup>。另有报道, 亚洲人群着色性干皮病基因 D(Dxerodenna pigmentosum group D, XPD) Gln751 等位基因结直肠癌患者 FOLFOX4 治疗反应率显著降低(36.7% vs 58.2%,  $P=0.03$ ), 进展期和总生存期更短<sup>[28]</sup>。

本研究对 SNP 位点 rs4143815 与奥沙利铂治疗结直肠癌患者的疗效和不良反应的发生情况的相关性进行了研究。结果显示 rs4143815 基因型与疗效存在显著相关性, C/G 型患者的疗效最好(35.1 % vs 15.7 %), C/C 型次之(45.1 % vs 45.6 %), G/G 型最差(19.3 % vs 39.2 %)。与 C 等位基因携带者相比, G/G 型患者治疗效果较差。C 等位基因可能是结直肠癌奥沙利铂治疗的一个有利因素。Lee SY 等研究发现, 在紫杉醇和顺铂联合治疗非小细胞型肺癌的过程中 rs4143815C>G 会有更好的化疗疗效, 其结果与本研究一致<sup>[12]</sup>。

有趣的是, G/G 型患者的肿瘤大小比 C 等位基因携带者(C/C 和 C/G)更小( $OR=0.08$ ,  $P=7 \times 10^{-4}$ ), 而且发生不良反应的几率也更小 ( $OR=0.46$ ,  $P=0.052$ )。课题组之前已经证实 PD-L1 在胃癌中的广泛表达, 与肿瘤大小、侵袭深度、淋巴结转移以及患者预后等临床病理特征有显著相关性<sup>[29-31]</sup>。这可能是由于 G 等位基因型 PD-L1 3'-UTR 与 miR-570 结合抑制 PD-L1 表达<sup>[11]</sup>, 导致肿瘤体积更小, 且不良反应的发生率也更小。然而, 对于携带 C 等位基因的结直肠癌患者来说, 尽管其肿瘤体积更大, 发生不良反应的几率也更高, 接受奥沙利铂治疗时却获得较好疗效, 确切分子机制有待进一步研究。

随着研究的不断深入, 越来越多的 miRNA 被发现参与了 PD-L1 的表达调控。在胆管上皮细胞中, miR-513 与 PD-L1 的 mRNA 结合抑制其表达, 并影响 PD-L1 介导的免疫细胞凋亡<sup>[32]</sup>。我们前期实验证实 miR-570 也可以与 PD-L1 的 mRNA 结合抑制其表达。miR-570 在肝癌细胞中低表达, 导致 PD-L1 表达上调; 上调 miR-570 能促进细胞凋亡并抑制细胞增殖和侵袭<sup>[33]</sup>。此外, miR-34a、miR-197 和 miR-138-5p 等 miRNA 又相继被发现直接参与了 PD-L1 的表达调控<sup>[34-36]</sup>。这些发现为以 PD-L1 为靶标的肿瘤治疗提供了理论依据。

总之, 本研究结果表明 PD-L1 SNP rs4143815 与结直肠癌患者奥沙利铂的化疗疗效、安全性及肿瘤大小显著相关。这为预测结直肠癌患者接受奥沙利铂化疗的疗效寻找到一个新的标志, 为临床个体化治疗奠定了基础。

#### 参考文献(References)

- [1] Favoriti P, Carbone G, Greco M, et al. Worldwide burden of colorectal cancer: a review[J]. Updates in Surgery, 2016, 68(1): 7-11
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics, 2012[J]. Ca-cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108
- [3] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. Ca A Cancer Journal for Clinicians, 2012, 60(1): 10-29
- [4] Sung JJ, Lau JY, Goh KL, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in Asia: implications for screening [J]. Lancet Oncology, 2005, 6(11): 871-876
- [5] Pourhoseingholi M A. Increased burden of colorectal cancer in Asia[J]. World Journal of Gastrointestinal Oncology, 2012, 4(4): 68-70
- [6] Dong Hua, Jing Sun, Yong Mao, et al. B7-H1 expression is associated with expansion of regulatory T cells in colorectal carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(9): 971-978
- [7] Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy[J]. Mol Cancer Ther, 2015, 14(4): 847-856
- [8] Chen L, Deng H, Lu M, B7-H1 expression associates with tumor invasion and predicts patient's survival in human esophageal cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(9): 6015-6023
- [9] Yang Y, Wu KE, Zhao E. B7-H1 enhances proliferation ability of gastric cancer stem-like cells as a receptor [J]. Oncol Lett, 2015, 9(4): 1833-1838
- [10] Shi SJ, Wang LJ, Wang GD. B7-H1 expression is associated with poor prognosis in colorectal carcinoma and regulates the proliferation and invasion of HCT116 colorectal cancer cells [J]. PLoS One, 2013, 8(10): e76012
- [11] Wang W, Li F, Mao Y, et al. A miR-570 binding site polymorphism in the B7-H1 gene is associated with the risk of gastric adenocarcinoma [J]. Hum Genet, 2013, 132(6): 641-648
- [12] Lee SY, Junq DK, Choi JE, et al. PD-L1 polymorphism can predict clinical outcomes of non-small cell lung cancer patients treated with first-line paclitaxel-cisplatin chemotherapy [J]. Scientific Reports, 2016, 6: 25952-25960
- [13] Lee SY, Junq DK, Choi JE, et al. Functional polymorphisms in PD-L1 gene are associated with the prognosis of patients with early stage non-small cell lung cancer[J]. Gene, 2017, 599(30): 28-35
- [14] Hertz D L, Mcleod H L. Use of pharmacogenetics for predicting cancer prognosis and treatment exposure, response and toxicity[J]. Journal of Human Genetics, 2013, 58(6): 346-352
- [15] Hertz D L, Rae J. Pharmacogenetics of Cancer Drugs [J]. Annual Review of Medicine, 2015, 66(66): 65-81
- [16] Kim JG, Chae YS, Lee SJ, et al. Genetic variation in microRNA-binding site and prognosis of patients with colorectal cancer [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2015, 141(1): 35-41
- [17] Ye P, Li Z, Jiang H, et al. SNPs in microRNA-binding sites in the ITGB1 and ITGB3 3'-UTR increase colorectal cancer risk [J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 70(1): 601-607
- [18] Pardini B, Rosa F, Barone E, et al. Variation within 3'-UTRs of base excision repair genes and response to therapy in colorectal cancer patients: A potential modulation of microRNAs binding [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(21): 6044-6056
- [19] Mullany LE, Wolff RK, Herrick JS, et al. SNP Regulation of microRNA Expression and Subsequent Colon Cancer Risk [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0143894
- [20] Willimsky G, Czech M, Lodenkemper C, et al. Immunogenicity of premalignant lesions is the primary cause of general cytotoxic T lymphocyte unresponsiveness[J]. J Exp. Med, 2008, 205(7): 1687-1700
- [21] Takashi Nomizo, Hiroaki Ozasa, Takahiro Tsuji, et al. Clinical Im-

- part of Single Nucleotide Polymorphism in PD-L1 on Response to Nivolumab for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients[J]. Scientific Reports, 2017, 7: 45124-45132
- [22] Shi XL, Mancham S, Hansen BE. Counter-regulation of rejection activity against human liver grafts by donor PD-L1 and recipient PD-1 interaction[J]. J HepatoL, 2016, 64(6):1274-1282
- [23] Cheng S, Zheng J, Zhu J. PD-L1 gene polymorphism and high level of plasma soluble PD-L1 protein may be associated with non-small cell lung cancer[J]. Int J Biol MarkerS, 2015, 30(4): 364-372
- [24] Chen YB, Mu CY, Chen C. Association between single nucleotide polymorphism of PD-L1 gene and non-small cell lung cancer susceptibility in a Chinese population [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2014, 10(2): 1-6
- [25] Kataoka K, Shiraishi Y, Takeda Y, et al. Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers [J]. Nature, 2016, 534(7607): 402-406
- [26] Dai Q, Luo H, Li XP, et al. XRCC1 and ERCC1 polymorphisms are related to susceptibility and survival of colorectal cancer in the Chinese population[J]. Mutagenesis, 2015, 30(3): 441-449
- [27] Chen J, Xie F, Chen K, et al. ERCC5 promoter polymorphisms at -763 and +25 predict the response to oxaliplatin-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer [J]. Cancer Biol Ther, 2009, 8(14): 1424-1430
- [28] Lai JI, Tzeng CH, Chen PM, et al. Very low prevalence of XPD K751Q polymorphism and its association with XPD expression and outcomes of FOLFOX-4 treatment in Asian patients with colorectal carcinoma[J]. Cancer Sci, 2009, 100(7): 1261-1266
- [29] Wu C, Zhu Y, Jiang J, et al. Immunohistochemical localization of programmed death-1 ligand-1 (PD-L1) in gastric carcinoma and its clinical significance[J]. Acta Histochemica, 2006, 108(1): 19-24
- [30] Mao Y, Sun J, Wang WP, et al. Clinical significance of costimulatory molecule B7-H3 expression on CD3(+) T cells in colorectal carcinoma [J]. Chin Med J, 2013, 126(16): 3035-3038
- [31] Wang W, Sun J, Li F, et al. A frequent somatic mutation in CD274 3'-UTR leads to protein over-expression in gastric cancer by disrupting miR-570 binding[J]. Hum Mutat, 2012, 33(3): 480-484
- [32] Gong AY, Zhou R, Hu G, et al. MicroRNA-513 regulates B7-H1 translation and is involved in IFN-gamma-induced B7-H1 expression in cholangiocytes[J]. J Immunol, 2009, 182(3): 1325-1333
- [33] Guo W, Tan W, Liu S, et al. MiR-570 inhibited the cell proliferation and invasion through directly targeting B7-H1 in hepatocellular carcinoma[J]. Tumour Biol, 2015, 36(11): 9049-9057
- [34] Cortez MA, Ivan C, Valdecanas D, et al. PDL1 Regulation by p53 via miR-34[J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 108(1)
- [35] Wang X, Li J, Dong K, et al. Tumor suppressor miR-34a targets PD-L1 and functions as a potential immunotherapeutic target in acute myeloid leukemia[J]. Cell Signal, 2015, 27(3): 443-452
- [36] Fujita Y, Yagishita S, Hagiwara K, et al. The clinical relevance of the miR-197/CKS1B/STAT3-mediated PD-L1 network in chemoresistant non-small-cell lung cancer[J]. Mol Ther, 2015, 23(4): 717-727

## · 重要信息 ·

### 《现代生物医学进展》2018 年封面设计说明

本次封面设计使用了两张图片并做了切割处理，照片其一是参照意大利艺术家达芬奇的著名素描作品《维特鲁威人》所做的人体骨骼和形态示意图，图中的人体形态与时钟有相似之处，图二为时钟与人脑的组合，这两幅图片都在强调人体与时间的联系。长久以来人们便认识到：包括人类在内的生物有一个内部生物钟，能帮助生物预测和适应外界节奏规律。当外部环境和内部生物钟出现不匹配，就会出现相应紊乱，并增加许多疾病的风险。2017 年 10 月 2 日，诺贝尔生理学或医学奖授予了美国生物学家 Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash 和 Michael W. Young, 以奖励他们在发现“昼夜节律控制分子机制”方面的贡献。他们找到了一个能控制日常生物节律的基因，这种基因所编码的蛋白在细胞中会随时间变化，就像是细胞内部生物节律时钟的发条。本年度的杂志封面选择生物节律为主题，凸显了《现代生物医学进展》随时关注着生物医学发展的脚步，时刻保持在该研究领域的前沿。