

中图分类号: R969.3; R737.9

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)10-0059-05

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.10.015



GGT1 基因 SNP 预测乳腺癌术后 EC-T 化疗方案血液系统毒性临床研究*

沐宇¹, 彭瑞¹, 梁兴忠¹, 石祥奎¹, 吴昕雨¹, 胡书群², 黄亭^{1△}

(1. 江苏省徐州市妇幼保健院·徐州医科大学附属徐州妇幼保健院, 江苏 徐州 221000; 2. 徐州医科大学附属医院, 江苏 徐州 221000)

摘要:目的 探讨谷氨酰转肽酶 1 (GGT1) 基因单核苷酸多态性 (SNP) 对乳腺癌术后表柔比星联合环磷酰胺序贯紫杉醇类制剂 (EC-T) 化学药物治疗 (简称化疗) 方案血液系统毒性的影响。方法 收集徐州市妇幼保健院乳腺外科 2021 年 1 月至 12 月接受 EC-T 化疗方案的乳腺癌术后患者 60 例, 采集患者的人口学资料和临床资料, 并根据世界卫生组织 (WHO) 抗癌药物毒性分级标准对血液毒性分级。采用基因测序方法检测患者 GGT1 基因 SNP 位点的基因型, 以 Logistic 回归模型评价各基因型与血液毒性发生的相关性。结果 rs5751901 位点共检出 TT 型 (43.33%)、TC 型 (38.33%)、CC 型 (18.33%) 3 种基因型, rs2017869 位点共检出 GG 型 (41.67%)、GC 型 (40.00%)、CC 型 (18.33%) 3 种基因型。对于 rs5751901 位点, 与 TT 型 + TC 型患者比较, CC 型患者出现 2 级及以上中性粒细胞减少和白细胞减少的风险显著降低, 与 TT 型 + CC 型患者比较, TC 型患者出现 2 级及以上中性粒细胞减少的风险显著升高 ($P < 0.05$)。对于 rs2017869 位点, 与 GG 型和 GG 型 + GC 型患者比较, CC 型患者出现 2 级及以上血红蛋白减少的风险显著降低 ($P < 0.05$)。结论 rs5751901 及 rs2017869 位点的 CC 基因型是乳腺癌术后患者接受 EC-T 化疗方案血液毒性减少的重要因素。

关键词: 谷氨酰转肽酶 1 基因; 乳腺癌; 化学药物治疗; 血液系统毒性; 基因多态性

Clinical Study on SNP of GGT1 Gene in Predicting Hematotoxicity of EC-T Chemotherapy in Postoperative Patients with Breast Cancer

MU Yu¹, PENG Rui¹, LIANG Xingzhong¹, SHI Xiangkui¹, WU Xinyu¹, HU Shuqun², HUANG Ting¹

(1. Xuzhou Maternity and Child Health Care Hospital · Xuzhou Maternity and Child Health Care Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, China 221000; 2. The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, China 221000)

Abstract: Objective To investigate the effect of single nucleotide polymorphism (SNP) of γ -glutamyl transpeptidase 1 (GGT1) on the hematotoxicity of epirubicin plus cyclophosphamide followed by taxanes (EC-T) chemotherapy regimen in the postoperative patients with breast cancer. **Methods** A total of 60 postoperative patients with breast cancer treated with EC-T chemotherapy in the Department of Breast Surgery of Xuzhou Maternity and Child Health Care Hospital from January to December 2021 were collected. The demography data and clinical data of patients were collected, and the hematotoxicity was graded according to the World Health Organization (WHO) toxicity grading standards for anticancer drugs. The genotype of GGT1 gene with SNP in patients was detected by the gene sequencing method, and the correlation between genotype and the incidence of hematotoxicity was evaluated by the Logistic regression model. **Results** Three genotypes including TT (43.33%), TC (38.33%) and CC (18.33%) were detected at rs5751901 locus, and three genotypes including GG (41.67%), GC (40.00%) and CC (18.33%) were detected at rs2017869 locus. For rs5751901 locus, compared with those in the patients carrying TT + TC genotypes, the risks of grade 2 or above neutropenia and leukopenia in the patients carrying CC genotype decreased significantly ($P < 0.05$). For rs5751901 locus, compared with that in the patients carrying TT + CC genotypes, the risk of grade 2 or above neutropenia in the patients carrying TC genotype increased significantly ($P < 0.05$). For rs2017869 locus, compared with that in the patients carrying GG genotype and GG + GC genotypes, the risk of grade 2 or above hemoglobin reduction in the patients carrying CC genotype decreased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** Carrying rs5751901 CC genotype and rs2017869 CC genotype are important factors to decrease the incidence of hematotoxicity in postoperative patients with breast cancer treated with EC-T chemotherapy.

Key words: γ -glutamyl transpeptidase 1 gene; breast cancer; chemotherapy; hematotoxicity; gene polymorphism

乳腺癌是危害妇女健康的主要恶性肿瘤, 全世界每年约有 120 万女性患者确诊。早期原发灶经手术切除后, 辅以化学药物治疗 (简称化疗) 是消除术中残余和全身散在癌细胞 (血源性转移) 的有效手段, 可显著降

* 基金项目: 江苏省研究型医院学会精益化用药-石药专项科研基金 [JY202039]。

第一作者: 沐宇, 男, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为妇产科临床药学, (电子信箱) 15162240142@163.com。

△通信作者: 黄亭, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为妇产科临床药学, (电子信箱) qhxnht@126.com。

低复发概率^[1],但必须警惕化疗引起的毒性反应。相关研究表明,遗传因素是增加化疗毒性的重要原因之一^[2]。其中,单核苷酸多态性(SNP)是最常见的遗传学改变。谷氨酰转肽酶1(GGT1)基因位于人类第22号染色体,GGT通常分布于导管和腺体表面,在肝、肾、胰腺等分泌活跃的细胞上表达较多,GGT对于维持机体内谷胱甘肽(GSH)和半胱氨酸的稳态至关重要^[3]。GSH作为抗氧化剂,能中和氧自由基,保护细胞免受氧化应激,GGT依赖的促氧化反应能调节细胞的增殖和凋亡,在肿瘤细胞的生长过程中扮演重要角色^[4]。GGT在多种恶性肿瘤中表达异常,促进了肿瘤细胞的增殖,并影响了患者的化疗耐药和预后^[5-6]。表柔比星联合环磷酰胺序贯紫杉醇类制剂(EC-T)方案是临床广泛采用的乳腺癌术后辅助化疗的一线方案,但同时会引起许多药品不良反应,其中骨髓抑制是其剂量限制性药品不良反应,常表现为白细胞减少、中性粒细胞减少,制约着化疗剂量和化疗周期的实施,影响肿瘤的缓解率与治愈率^[7]。为此,本研究中探讨了乳腺癌患者GGT1基因SNP与术后EC-T化疗方案血液系统毒性的相关性,以期对乳腺癌术后化疗患者血液毒性的预防提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄>18岁且3代以内亲属无乳腺癌病史;经手术治疗,术后病理检查确诊为原发浸润性乳腺癌,至少有1个可测量病灶;美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分≤2分,卡氏(KPS)评分>75分;化疗前各项临床指标均达标(血红蛋白≥80 g/L,白细胞计数≥ 1.5×10^9 /L,血小板计数≥ 100×10^9 /L,丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、血肌酐均不超过正常上限值的1.5倍,肌酐清除率≥60 mL/min,心电图示心律正常);术后接受EC-T序贯化疗。

排除标准:已出现远端转移或合并其他恶性肿瘤;患乳腺癌,且既往有化疗、放射治疗或伽马刀等治疗史;妊娠期或哺乳期;对本研究中拟用药物过敏;血液系统疾病或其他严重疾病,包括严重糖尿病、重度高血压,6个月内出现过心力衰竭,以及有心肌梗死史等。

病例选择:收集徐州市妇幼保健院乳腺外科2021年1月至12月接受EC-T化疗方案的乳腺癌术后患者60例。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

1.2 基因测序及分型

采集患者外周静脉血2 mL,采用Ezup柱式血液基因组DNA抽提试剂盒(生工生物工程<上海>有限公司,简称生工生物公司)提取DNA,严格按试剂盒说明书操作,产物置-20℃冰箱中保存。选取rs5751901和

rs2017869两个SNP位点,以rs5751901上游引物5'-ACCATAGGCAGAGTAAGGACCTG-3'和下游引物5'-AGCAGCCAAGGAAGGCCAA-3',rs2017869上游引物5'-GATGGCAGTTCGGGATGTCATGC-3'和下游引物5'-ACACCAGGAAGGCTGTGCAAAC-3'进行聚合酶链式反应(PCR),且目的片段长度均为201 bp,反应体系为10×Buffer 5 μL(含MgCl₂),dNTP 5.0 μL(10 mmol/L),上下游引物各2.5 μL(10 μmol/L),Taq DNA聚合酶1.0 μL(5 U/μL),DNA模板9.0 μL。反应条件为94℃预变性5 min;94℃变性30 s,60℃退火30 s,72℃延伸30 s,32个循环;72℃5 min终止反应。

取PCR扩增产物5 μL,加1 μL Loading Buffer混合,加样于2.0%琼脂糖凝胶中进行水平电泳(电压80 V,时间40 min)DNA Marker为碱基质量标准。观察在201 bp处出现条带且其他位置处无干扰条带即为PCR扩增成功。将PCR产物进行基因测序(生工生物公司)确定基因型。

1.3 EC-T序贯化疗方案

均以21 d为1个周期。第1~4个周期,第1天予注射用盐酸表柔比星(山东新时代药业有限公司,国药准字H20123260,规格为每支10 mg)90 mg/m²和注射用环磷酰胺(山西普德药业股份有限公司,国药准字H14023686,规格为每支200 mg)600 mg/m²;第5~8个周期,周期第1天均予紫杉类药物,包括多西他赛注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20020543,规格为每支20 mg)75 mg/m²;或紫杉醇注射液(扬子江药业集团有限公司,国药准字H20053001,规格为每支30 mg)175 mg/m²;或注射用紫杉醇(白蛋白结合型,江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20183378,规格为每支100 mg)260 mg/m²;或注射用紫杉醇脂质体(南京绿叶制药有限公司,国药准字H20030357,规格为每支30 mg)135~175 mg/m²。

1.4 资料收集

收集患者的人口学资料(包括年龄、体质量指数<BMI>、个人疾病史、吸烟史、家族史等)和临床资料(包括TNM分期、分化情况、淋巴结转移情况、化疗方案等)。记录患者的基因型分布及化疗过程中各项毒性反应(包括中性粒细胞减少、白细胞减少、血红蛋白减少、血小板减少)发生情况,并根据世界卫生组织(WHO)抗癌药物毒性分级标准分级。

1.5 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行t检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。以 χ^2 拟合优度检验验证各SNP基因型是否符合Hardy-Weinberg平衡;以 χ^2 检验比较各基因型与不良反应间的关系;以Logistic回归分析比值比(OR)及其95%置信

区间(CI)表示相对危险度(以野生型默认风险为1,分析杂合突变型和纯合突变型的相对风险)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GGT1 SNP 基因型分布

GGT1 rs5751901 位点共检出2种等位基因(C,T)和3种基因型(TT型、TC型、CC型),rs2017869位点共检出2种等位基因(C,G)和3种基因型(GG型、GC型、CC型),基因型分布见表1[基因频率=该基因的总数/(该基因的总数+等位基因的总数),其中频率最低的为最小等位基因频率],均符合Hardy-Weinberg平衡定律($P > 0.05$)。表明样本来自同一孟德尔遗传群体,具有群体代表性。

表1 GGT1 SNP基因型分布

Tab. 1 Distribution of genotypes of GGT1 gene with SNP

SNP位点	主要等位基因	次要等位基因	最小等位基因频率	基因型	分布 [例(%)]	Hardy-Weinberg 验证P值
rs5751901	T	C	0.375	TT	26 (43.33)	0.160
				TC	23 (38.33)	
				CC	11 (18.33)	
rs2017869	G	C	0.383	GG	25 (41.67)	0.230
				GC	24 (40.00)	
				CC	11 (18.33)	

2.2 GGT1 SNP 与药物毒性严重程度的相关性

出现2级及以上中性粒细胞减少、白细胞减少、血红蛋白减少、血小板减少的患者分别有43例(71.67%)、48例(80.00%)、34例(56.67%)、8例(13.33%)。

Logistic回归分析结果显示,对于rs5751901位点,与TT型+TC型患者比较,CC型患者出现2级及以上中性粒细胞减少的风险显著降低($P < 0.05$);与TT型+CC型患者比较,TC型患者出现2级及以上中性粒细胞减少的风险显著升高($P < 0.05$),但经年龄、BMI、月经状态等因素校正后差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表2。

对于rs5751901位点,与TT型+TC型患者比较,CC型患者出现2级及以上白细胞减少的风险显著降低($P < 0.05$)。详见表3。

对于rs2017869位点,与GG型和GG型+GC型患者比较,CC型患者出现2级及以上血红蛋白减少的风险显著降低($P < 0.05$)。详见表4。两位点与血小板减少严重程度无显著相关性。详见表5。

3 讨论

GGT能将细胞外的GSH水解为谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸,使细胞回收利用氨基酸^[3],GGT/GSH为细胞抗氧化防御系统的重要组成部分^[8]。GGT抗氧化和促氧化功能间可能存在平衡,当细胞GGT过表达或在

表2 GGT1 SNP与中性粒细胞减少严重程度的相关性

Tab. 2 Correlation between SNP of GGT1 and severity of neutropenia

基因型		<2级 (例)	≥2级 (例)	OR(95%CI)	P值	校正OR(95%CI)	校正 P值
rs5751901	TT型	6	20	1.000			
	TC型	5	18	1.080(0.281,4.153)	0.911	0.965(0.243,3.826)	0.959
	CC型	6	5	0.250(0.056,1.117)	0.070	0.207(0.042,1.007)	0.051
	TT型比TC型+CC型			1.721(0.555,5.335)	0.347	1.495(0.465,4.805)	0.500
	TT型+TC型比CC型			0.241(0.062,0.943)	0.041	0.245(0.061,0.978)	0.046
	TT型+CC型比TC型			4.058(1.017,16.186)	0.047	3.849(0.954,15.526)	0.058
rs2017869	GG型	8	17	1.000			
	GC型	4	20	2.211(0.484,10.092)	0.306	2.160(0.466,10.018)	0.325
	CC型	5	6	0.842(0.168,4.227)	0.835	0.709(0.134,3.741)	0.685
	GG型比GC型+CC型			1.359(0.438,4.216)	0.595	1.322(0.423,4.132)	0.631
	GG型+GC型比CC型			0.389(0.101,1.507)	0.172	0.356(0.089,1.423)	0.144
	GG型+CC型比GC型			2.826(0.793,10.071)	0.109	2.844(0.795,10.173)	0.108

表3 GGT1 SNP与白细胞减少严重程度的相关性

Tab. 3 Correlation between SNP of GGT1 and severity of leukopenia

基因型		<2级 (例)	≥2级 (例)	OR(95%CI)	P值	校正OR(95%CI)	校正 P值
rs5751901	TT型	4	22	1.000			
	TC型	3	20	2.353(0.602,9.198)	0.219	0.993(0.189,5.218)	0.993
	CC型	5	6	0.565(0.132,2.418)	0.441	0.149(0.026,0.863)	0.034
	TT型比TC型+CC型			0.591(0.157,2.229)	0.437	0.482(0.121,1.929)	0.303
	TT型+TC型比CC型			0.200(0.048,0.837)	0.028	0.119(0.016,0.879)	0.037
	TT型+CC型比TC型			3.889(0.768,19.685)	0.101	5.285(0.634,44.034)	0.124
rs2017869	GG型	6	19	1.000			
	GC型	3	21	2.211(0.484,10.092)	0.306	2.160(0.466,10.018)	0.325
	CC型	3	8	0.842(0.168,4.092)	0.835	0.709(0.134,3.741)	0.685
	GG型比GC型+CC型			1.526(0.428,5.440)	0.514	1.435(0.397,5.194)	0.582
	GG型+GC型比CC型			0.600(0.132,2.719)	0.508	0.510(0.107,2.426)	0.397
	GG型+CC型比GC型			2.333(0.561,9.708)	0.244	2.392(0.566,10.105)	0.236

氧化还原因子的存在下,促氧化作用可能更占优势,其促氧化活性有助于肿瘤组织保持持续的氧化应激状态,并参与细胞增殖/凋亡等肿瘤进程,以及产生耐药^[9]。在乳腺癌中,GGT高活性与预后不良因素(雌激素受体阴性、淋巴结转移)显著相关,GGT阴性的乳腺癌患者预后更好,对于原发性转移性乳腺癌患者,治疗前血清高GGT水平与较低的5年总体生存率显著相关^[10]。研究表明,血清GGT水平受环境因素和遗传因素双重调控,且其遗传力为61%^[11]。全基因组关联研究(GWAS)已在不同种群中证实了GGT1 SNP与血清GGT表达水平间的相关性,SNP会影响GGT在组织和血清中的水平,最终影响肿瘤的发生、发展和化疗效果^[11-12]。

表 4 GGT1 SNP 与血红蛋白减少严重程度的相关性
Tab. 4 Correlation between SNP of GGT1 and severity of hemoglobin reduction

SNP 位点	基 因 型	<2 级 (例)	≥2 级 (例)	OR(95%CI)	P 值	校正 OR(95%CI)	校正 P 值
rs5751901	TT 型	9	17	1.000			
	TC 型	10	13	0.688(0.217, 2.183)	0.526	1.020(0.283, 3.672)	0.975
	CC 型	7	4	0.303(0.070, 1.316)	0.111	0.359(0.074, 1.752)	0.975
	TT 型比 TC 型 + CC 型			0.529(0.185, 1.514)	0.236	0.723(0.228, 2.296)	0.582
	TT 型 + TC 型比 CC 型			0.362(0.093, 1.405)	0.142	0.356(0.083, 1.522)	0.164
	TT 型 + CC 型比 TC 型			0.990(0.347, 2.831)	0.986	1.439(0.449, 4.610)	0.540
rs2017869	GG 型	8	17	1.000			
	GC 型	10	14	0.659(0.205, 2.119)	0.484	0.332(0.079, 1.398)	0.133
	CC 型	8	3	0.176(0.037, 0.849)	0.030	0.118(0.019, 0.735)	0.022
	GC 型比 CC 型 + CC 型			0.444(0.152, 1.296)	0.138	0.240(0.062, 0.927)	0.038
	GG 型 + GC 型比 CC 型			0.218(0.051, 0.927)	0.039	0.189(0.042, 0.851)	0.030
	GG 型 + CC 型比 GC 型			1.120(0.394, 3.183)	0.832	0.749(0.227, 2.466)	0.634

表 5 GGT1 SNP 与血小板减少严重程度的相关性
Tab. 5 Correlation between SNP of GGT1 and severity of thrombocytopenia

SNP 位点	基 因 型	<2 级 (例)	≥2 级 (例)	OR(95%CI)	P 值	校正 OR(95%CI)	校正 P 值
rs5751901	TT 型	24	2	1.000			
	TC 型	18	5	3.333(0.579, 19.182)	0.178	3.150(0.496, 19.987)	0.224
	CC 型	10	1	1.200(0.097, 14.182)	0.887	1.236(0.090, 16.905)	0.874
	TT 型比 TC 型 + CC 型			2.571(0.474, 13.945)	0.274	2.537(0.418, 15.388)	0.311
	TT 型 + TC 型比 CC 型			0.600(0.066, 5.447)	0.650	0.588(0.062, 5.600)	0.644
	TT 型 + CC 型比 TC 型			3.148(0.674, 14.702)	0.145	2.929(0.595, 14.427)	0.186
rs2017869	GG 型	21	4	1.000			
	GC 型	22	2	0.477(0.179, 2.886)	0.420	0.459(0.065, 3.234)	0.459
	CC 型	9	2	1.167(0.180, 7.557)	0.872	1.188(0.167, 8.444)	0.863
	GC 型比 CC 型 + CC 型			0.677(0.152, 3.013)	0.609	0.687(0.136, 3.482)	0.651
	GG 型 + GC 型比 CC 型			1.593(0.276, 9.203)	0.603	1.650(0.267, 10.177)	0.590
	GG 型 + CC 型比 GC 型			0.455(0.084, 2.469)	0.361	0.432(0.070, 2.655)	0.365

目前,关于 GGT1 SNP 的研究多集中在 rs5751901, rs2017869, rs8135987 这 3 个位点。KHRUNIN 等^[13]在卵巢癌化疗患者中研究了 GGT1 与药物毒性反应的关系,发现在接受顺铂化疗期间,携带 rs5751901 TT 型的患者发生肾毒性的风险有增加趋势。但鲜有乳腺癌术后化疗中 GGT1 SNP 和化疗毒性是否存在相关性的研究。EC-T 方案为乳腺癌术后常用化疗方案,其引起的血液毒性备受临床关注,同时药物基因组学的发展也为 EC-T 的不良反应研究提供了帮助^[14-15]。本研究中,患者化疗后出现的主要血液毒性是中性粒细胞减少、白细胞减少、血红蛋白减少和血小板减少。Logistic 回归分析显示,中性粒细胞减少和白细胞减少主要与 rs5751901 位点有关,血红蛋白减少主要与 rs2017869 位点有关,血小

板减少与此两位点可能无关。携带 rs2017869 CC 型对于乳腺癌术后患者经 EC-T 化疗后出现的血红蛋白减少为保护因素;携带 rs5751901 CC 型的患者化疗后出现中性粒细胞减少和白细胞减少的风险更低,携带 rs5751901 TC 型的患者化疗后出现中性粒细胞减少的风险更低。因此,对于携带 rs5751901 TT 型 + TC 型患者,化疗前需严格把握化疗对血液指标的要求,同时化疗过程中应密切监测血常规,警惕 3 度、4 度中性粒细胞减少和白细胞减少出现。MELZER 等^[16]研究发现,rs5751901 的 CC 型与血清 GGT 水平相关,每个少见等位基因会增加 0.21 个标准差增量,证实了 GGT1 SNP 与血清 GGT 水平间的相关性。根据本研究结论可进一步推论,血清 GGT 高水平的患者出现 3 度、4 度中性粒细胞减少和白细胞减少的风险较小,这一相似结论在鼠模型中也被证实^[17]。不可否认的是,EC-T 化疗方案由于药物自身的特点,引起的血液毒性普遍较严重,而单一的 SNP 位点对其影响可能有限,或存在假阳性/假阴性的结果,尚需扩大样本进一步验证。

综上所述,乳腺癌术后 EC-T 化疗患者 GGT1 SNP 和化疗血液毒性存在一定相关性,GGT1 SNP 在血液毒性的预测和尽早干预方面具有潜在价值。本研究中的患者化疗后血小板减少发生率较低,可能与样本量偏小有关,下一步将扩大样本量对上述结果进行证实,并进一步在细胞水平揭示 GGT1 SNP 对 GGT 蛋白功能的影响及其机制。

参考文献

[1] 陈建生,龚江波,潘淑波. 术后采用不同周期 TEC 辅助化疗方案治疗局部晚期乳腺癌患者的临床效果[J]. 广西医学, 2021,43(14):1677-1681.

[2] 马 旭,刘 颖,李 然,等. 肿瘤患者化疗药物相关单核苷酸多态性分布分析[J]. 中国药理学杂志,2020,55(8):656-662.

[3] LIM JS, YANG JH, CHUN BY, et al. Is semm gamma-glutamyltransferase inversely associated with serum anti-oxidants as a marker of oxidative stress? [J]. Free Radic Biol Med, 2004, 37(7):1018-1023.

[4] CORTI A, FRANZINI M, PAOLICCHI A, et al. Gamma-glutamyltransferase of cancer cells at the crossroads of tumor progression, drug resistance and drug targeting [J]. Anticancer Res, 2010, 30(4):1169-1181.

[5] XIAO Y, YANG H, LU J, et al. Serum gamma-glutamyltransferase and the overall survival of metastatic pancreatic cancer[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):1020.

[6] MOK Y, SON DK, YUN YD, et al. γ-Glutamyltransferase and cancer risk: The Korean cancer prevention study [J]. Int J Cancer, 2016, 138(2):311-319.

[7] 李 娇,张 晟,张 瑾. 重组人粒细胞集落刺激因子预防乳腺癌化疗后骨髓抑制的疗效分析[J]. 中国癌症杂志, 2014, 24(12):925-930.

[8] CORTI A, BELCASTRO E, DOMINICI S, et al. The dark side of gamma-glutamyltransferase (GGT): Pathogenic effects of an