

5-FU化疗胃癌患者预后相关生物标志物的筛选及临床价值分析

韩浩波^{1,3}, 徐洁^{1,3}, 冶慧丽^{1,3}, 蔡伟文^{1,3}, 张文涛^{1,3},
秦龙^{1,2,3}, 焦作义^{1,2,3*}

[1. 兰州大学第二医院 (第二临床医学院), 甘肃 兰州 730030;

2. 兰州大学第二医院萃英生物医学研究中心, 甘肃 兰州 730030;

3. 甘肃省肿瘤免疫基础学科研究中心, 甘肃 兰州 730030]

【摘要】目的 筛选与5-氟尿嘧啶(5-FU)治疗胃癌患者预后相关的预测因子, 评估胸苷酸合成酶(TS)、二氢嘧啶脱氢酶(DPD)、胸苷磷酸化酶(TP)及Polo样激酶1相互作用检查点解旋酶(PICH)的临床预测价值, 为胃癌患者个体化治疗及预后评估提供依据。**方法** 回顾性纳入120例接受根治术后5-FU为基础辅助化疗的胃癌患者。术后辅助化疗主要包括FOLFOX、SOX及5-FU/LV方案, 通常接受6~8个周期治疗, 约86.7%的患者完成全部计划周期, 其余患者因不良反应出现剂量调整或周期延迟。采用免疫组织化学检测PICH、DPD、TP及TS表达, 所有病理切片由2名具有高级职称的病理医师在未知临床资料的情况下独立判读, 如存在评分分歧, 则由第3名病理医师复核并裁决, Kappa值为0.82。主要终点为总生存期(OS)。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线并进行log-rank检验, 采用Cox比例风险回归模型分析预后相关因素, 并以受试者操作特征(ROC)曲线进行预后判别的探索性分析。**结果** 全队列中位随访时间为36个月, 共观察到死亡事件63例(52.5%), 删失57例(47.5%)。单因素Cox分析显示, Lauren分型中弥漫型相对于肠型与较差OS显著相关($HR=3.26$, 95%CI: 1.97~5.39, $P<0.001$), 混合型相对于肠型差异无统计学意义($HR=0.77$, 95%CI: 0.49~1.21, $P=0.251$); PICH低表达与更好OS显著相关($HR=0.30$, 95%CI: 0.19~0.47, $P<0.001$)。多因素Cox分析显示, PICH低表达仍是OS的独立保护因素($HR=0.38$, 95%CI: 0.22~0.64, $P<0.001$), Lauren弥漫型相对于肠型呈风险升高趋势($HR=1.86$, 95%CI: 0.97~3.58, $P=0.061$), 混合型差异无统计学意义($HR=1.13$, 95%CI: 0.67~1.90, $P=0.655$)。ROC曲线分析提示PICH的预后判别能力优于DPD、TP及TS。**结论** PICH低表达与接受5-FU为基础辅助化疗的胃癌患者较好OS独立相关, 可作为潜在预后生物标志物, Lauren分型在本研究中的方向和强度未显示稳定独立保护效应, 仍需在更大样本中进一步验证。

【关键词】 胃癌; 5-氟尿嘧啶; Polo样激酶1相互作用检查点解旋酶; 二氢嘧啶脱氢酶; 胸苷磷酸化酶; 胸苷酸合成酶

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-8965 (2026) 03-0076-07

Screening of prognostic biomarkers and analysis of their clinical value in gastric cancer patients receiving 5-FU-based chemotherapy

Han Haobo^{1,3}, Xu Jie^{1,3}, Ye Huili^{1,3}, Cai Weiwen^{1,3}, Zhang Wentao^{1,3},
Qin Long^{1,2,3}, Jiao Zuoyi^{1,2,3*}

(1. The Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China;

2. Cuiying Biomedical Research Center, The Second Hospital & Clinical Medical School,

收稿日期: 2026-01-29; 修回日期: 2026-03-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(82560480)

通信作者: 焦作义(1977-), 男, 甘肃秦安人, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事胃癌发病分子机制研究, E-mail: jiaozzy@lzu.edu.cn

Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China;

3. Gansu Tumor Immunology Basic Disciplines Research Center, Lanzhou 730030, Gansu, China)

【Abstract】Objective To identify prognostic factors in gastric cancer patients treated with 5-fluorouracil (5-FU)-based chemotherapy and to evaluate the clinical predictive value of thymidylate synthase (TS), dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), thymidine phosphorylase (TP), and Polo-like kinase 1-interacting checkpoint helicase (PICH) as candidate biomarkers, thereby providing a basis for individualized treatment and prognostic assessment. **Methods** This retrospective study included 120 patients with gastric cancer who underwent radical surgery followed by 5-FU-based adjuvant chemotherapy. The major regimens were FOLFOX, SOX, and 5-FU/LV, usually administered for 6-8 cycles. Approximately 86.7% of patients completed all planned cycles, while the remaining patients required dose adjustments or experienced cycle delays due to adverse reactions. Protein expression of *PICH*, *DPD*, *TP*, and *TS* was assessed by immunohistochemistry. All pathological slides were independently reviewed by two senior pathologists in a blinded manner. Any discrepancies were reviewed and adjudicated by a third pathologist. The Kappa value was 0.82. Overall survival (OS) was the primary endpoint. Kaplan-Meier survival curves were constructed and compared using the log-rank test, and Cox proportional hazards models were used to analyze prognostic factors. Receiver operator characteristic (ROC) curve analysis was further conducted as an exploratory assessment of prognostic discrimination. **Results** The median follow-up time for the entire cohort was 36 months, during which 63 deaths (52.5%) were observed, and 57 patients were censored (47.5%). Univariate Cox analysis showed that, within the Lauren classification, the diffuse type was significantly associated with poorer OS compared with the intestinal type ($HR=3.26$, 95% CI : 1.97-5.39, $P<0.001$), whereas the mixed type showed no statistically significant difference ($HR=0.77$, 95% CI : 0.49-1.21, $P=0.251$). Low *PICH* expression was significantly associated with improved OS ($HR=0.30$, 95% CI : 0.19-0.47, $P<0.001$). Multivariable Cox analysis further indicated that low *PICH* expression remained an independent protective factor for OS ($HR=0.38$, 95% CI : 0.22-0.64, $P<0.001$). The diffuse type in the Lauren classification showed a borderline adverse trend compared with the intestinal type ($HR=1.86$, 95% CI : 0.97-3.58, $P=0.061$), while the mixed type showed no statistically significant difference ($HR=1.13$, 95% CI : 0.67-1.90, $P=0.655$). ROC curve analysis suggested that *PICH* had better prognostic discrimination than *DPD*, *TP*, and *TS*. **Conclusion** Low *PICH* expression is independently associated with favorable OS in gastric cancer patients receiving 5-FU-based adjuvant chemotherapy and may serve as a potential prognostic biomarker. The Lauren classification does not demonstrate a stable independent protective effect in terms of direction and magnitude in this study and requires further validation in larger cohorts.

【Keywords】 Gastric cancer; 5-fluorouracil; Polo-like kinase 1-interacting checkpoint helicase; Dihydropyrimidine dehydrogenase; Thymidine phosphorylase; Thymidylate synthase

0 引言

胃癌是全球范围内常见的消化道恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率长期位居恶性肿瘤前列,严重威胁人类生命健康^[1]。对于进展期胃癌患者,手术联合术后辅助化疗仍是目前的主要治疗策略^[2]。其中,5-氟尿嘧啶 (5-Fluorouracil, 5-FU) 及其衍生物作为

胃癌化疗方案的基础用药,在抑制肿瘤进展和改善患者生存方面发挥着重要作用^[3]。然而,在临床实践中,不同患者对 5-FU 化疗的疗效及预后存在显著个体差异,部分患者因原发或继发耐药以及严重不良反应而难以获益,甚至导致治疗失败^[4]。随着胃癌综合治疗和精准医学研究的不断推进,围绕预后评估和疗效分层的分子标志物研究受到广泛关注^[5]。因

此, 筛选能够有效预测 5-FU 化疗疗效及预后的生物标志物, 对指导胃癌个体化治疗具有重要的临床意义。

5-FU 的抗肿瘤作用主要依赖其在体内的代谢转化及对关键靶点的抑制作用。胸苷酸合成酶 (Thymidylate Synthase, TS) 是 5-FU 作用通路中的核心靶酶, 5-FU 经代谢转化为活性形式后可与 TS 结合, 抑制 DNA 合成并诱导肿瘤细胞死亡, 其高表达常被认为与 5-FU 耐药及不良预后相关^[6]。二氢嘧啶脱氢酶 (Dihydropyrimidine Dehydrogenase, DPD) 是 5-FU 体内代谢的限速酶, 负责将 5-FU 降解为无活性产物, 其表达水平直接影响药物在体内的有效浓度及治疗反应^[7]。胸苷磷酸化酶 (Thymidine Phosphorylase, TP) 不仅参与 5-FU 前体药物向活性代谢物的转化, 同时在肿瘤血管生成及肿瘤微环境调控中发挥重要作用, 其表达水平与化疗效果及肿瘤进展密切相关^[8]。

Polo 样激酶 1 相互作用检查点解旋酶 (Polo-Like Kinase 1-Interacting Checkpoint Helicase, PICH) 基因是课题组前期研究的重点关注对象^[9]。已有研究^[10]表明, PICH 编码蛋白参与染色体分离及 DNA 损伤修复等关键生物学过程。前期研究^[11]结果显示, PICH 在胃癌组织中存在异常表达, 并与肿瘤细胞增殖、侵袭及转移能力密切相关。鉴于 5-FU 的抗肿瘤作用机制与 DNA 损伤及细胞周期调控密切相关, 推测 PICH 可能通过影响肿瘤细胞的 DNA 修复能力而参与调控其对 5-FU 化疗的敏感性, 故将其纳入本研究进行系统分析^[12]。

基于上述背景, 本研究采用免疫组织化学 (Immunohistochemistry, IHC) 方法检测 PICH、TP、TS 及 DPD 在胃癌组织中的表达水平, 结合患者临床病理特征及生存资料, 系统评估上述基因与接受 5-FU 化疗胃癌患者预后的相关性, 筛选潜在预测因子, 为胃癌患者的个体化治疗提供理论依据和实验支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2019 年 1 月—2024 年 12 月在兰州大学第二医院接受手术治疗并术后行 5-FU 为基础化疗的胃癌患者临床资料, 并经兰州大学第二医院医学伦理审查委员会批准 (批号: 2024A-201)。

纳入标准: (1) 经病理组织学确诊为胃癌; (2) 行胃癌根治性手术治疗; (3) 术后接受以 5-FU 为基础的辅助化疗方案; (4) 临床病理资料完整; (5) 随访资料齐全。排除标准: (1) 合并其他恶性肿瘤; (2) 存在化疗禁忌证 (严重肝、肾功能不全、心脑血管疾病等); (3) 失访患者。术后辅助化疗主要包括 FOLFOX (奥沙利铂+亚叶酸钙+5-FU)、SOX (替吉奥+奥沙利铂) 及 5-FU/LV 方案, 通常接受 6~8 个周期治疗, 约 86.7% 的患者完成全部计划周期, 其余患者因不良反应, 出现剂量调整或周期延迟。由于回顾性资料所限, 未能完整获取各具体方案的人数构成、剂量强度及减量/延迟的精确比例。

1.2 临床病理资料收集

1.3 基因表达检测

所有患者术后病理组织标本经 10% 中性福尔马林固定、石蜡包埋, 连续切片 (厚度 4 μm) 后采用 IHC 方法检测 TS、DPD、TP 及 PICH 的表达水平。实验所用一抗均购自 Abcam 公司: TS 一抗 (ab58287)、DPD 一抗 (ab54785)、TP 一抗 (ab81365) 及 PICH 一抗 (ab171464), 稀释比例均为 1:1000; 二抗为辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔免疫球蛋白 G 抗体 (Abcam, ab6721), 稀释比例 1:2000。操作流程严格按照试剂盒说明书进行: 脱蜡至水后, 采用柠檬酸盐缓冲液 (pH=6.0) 高温抗原修复 15 min, 3% 过氧化氢室温孵育 10 min 以阻断内源性过氧化物酶活性; 滴加一抗 4℃ 孵育过夜, 二抗室温孵育 30 min; DAB 显色液显色 5 min, 苏木素复染 3 min, 脱水透明后中性树胶封片。实验以已知阳性胃癌组织为阳性对照, 磷酸盐缓冲液替代一抗为阴性对照。所有切片均由 2 名具有高级职称的病理医师在未知临床资料的情况下独立判读; 如存在评分分歧, 则由第 3 名病理医师复核并裁决最终结果。

采用 Remmele 免疫反应评分法进行定量评分: 根据染色强度 (0 分=无染色、1 分=弱染色、2 分=中染色、3 分=强染色) 和阳性细胞比例 (0 分=阳性细胞占比 0%、1 分=1%~25%、2 分=26%~50%、3 分=51%~75%、4 分=76%~100%) 计算总分, 总分=染色强度评分×阳性细胞比例评分 (0~12 分)。2 名病理医师评分一致性 Kappa 值为 0.82。鉴于本研究样本量有限且各指标评分分布偏态, 采用中位数作为截断值, 以减少极端值影响并提高分组重复性: 总分高于中位数者为高表达组, 总分低于或等于中位数者为低表达组。

1.4 随访

采用门诊和电话相结合的方式随访, 随访

起始时间为手术日期, 截止时间为2024年12月31日, 主要终点为总生存期 (Overall Survival, OS), 定义为自手术至患者死亡或末次随访的时间。全队列中位随访时间为36个月, 共观察到死亡事件63例 (52.5%), 删失57例 (47.5%)。考虑到病例收集时间截至2024年12月, 部分个体随访时间较短, 故在结果解释和讨论中对潜在的偏倚进行了审慎分析。

1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0 统计软件分析数据, 采用GraphPad Prism 10.0 软件绘制生存曲线及受试者操作特征 (Receiver Operator Characteristics, ROC) 曲线。计数资料以 n (%) 表示; 采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 并以log-rank检验比较组间生存差异; 采用单因素和多因素Cox比例风险回归模型分析预后相关因素^[13]; 采用ROC曲线分析各蛋白IHC原始评分对患者预后状态的判别能力, 由SPSS软件计算曲线下面积 (Area Under the Curve, AUC) 及其95% CI, 以AUC评价其预测效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者筛选流程

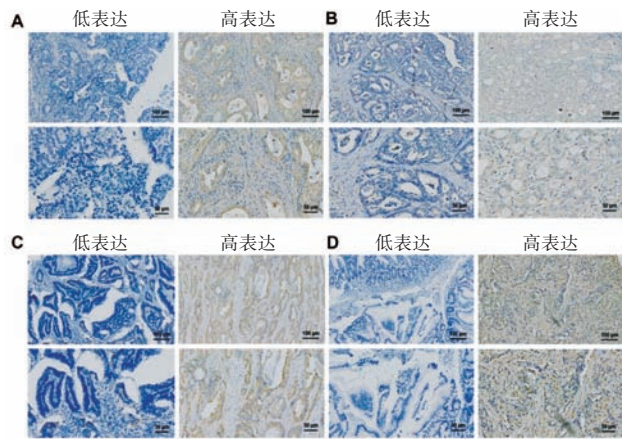
本研究初始筛查符合初步条件的患者共316例。排除既往接受过5-FU或以5-FU为基础化疗的患者161例后, 155例术后拟行5-FU为基础化疗的患者进入进一步筛选。其中, 35例因未满足全部纳入标准被排除, 最终纳入120例患者进行分析, 具体临床病理资料见表1。

表1 120例胃癌患者的基本资料及临床病理特征
Table 1 Baseline data and clinicopathological characteristics of 120 patients with gastric cancer

变量	组别	n (%)
性别	男	93 (77.50)
	女	27 (22.50)
年龄 (岁)	<60	69 (57.50)
	≥60	51 (42.50)
病理分型	腺癌	106 (88.33)
	其他	14 (11.67)
Lauren 分型	肠型	46 (38.33)
	弥漫型	22 (18.33)
	混合型	52 (43.33)
临床分期	I ~ II 期	75 (62.50)
	III ~ IV 期	45 (37.50)
T 分期	T 1~T2 期	34 (28.33)
	T3~T4 期	86 (71.67)

2.2 基因 IHC 表达结果

IHC 染色结果显示, *PIC1H*、*DPD*、*TP* 及 *TS* 在胃癌组织中均有不同程度表达, 阳性信号主要定位于细胞质或细胞核。根据预设评分标准并以各指标中位数为截断值, 将各基因分为低表达组和高表达组, 代表性染色结果见图1。



注: A: *PIC1H*; B: *DPD*; C: *TP*; D: *TS*。所示图像均为代表性视野, 根据染色强度和阳性细胞比例评分结果, 在各组样本中选取具有代表性的区域进行展示, 图像放大倍数为×200。

图1 *PIC1H*、*DPD*、*TP*及*TS*的IHC染色图
Figure 1 Immunohistochemical staining of *PIC1H*, *DPD*, *TP*, and *TS*

2.3 接受 5-FU 为基础辅助化疗胃癌患者总体生存的影响因素分析

单因素Cox比例风险回归分析显示, Lauren分型中弥漫型相较于肠型与患者死亡风险显著升高相关 ($HR=3.26$, 95%CI: 1.97~5.39, $P<0.001$), 而混合型相较于肠型差异无统计学意义 ($HR=0.77$, 95%CI: 0.49~1.21, $P=0.251$)。 *PIC1H*低表达与较低死亡风险显著相关 ($HR=0.30$, 95%CI: 0.19~0.47, $P<0.001$), 提示其可能为保护因素。 *DPD*、*TP* 及 *TS*表达与OS的相关性均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。进一步将Lauren分型和 *PIC1H*表达纳入多因素Cox回归模型后, 结果显示 *PIC1H*低表达仍与死亡风险降低独立相关 ($HR=0.38$, 95%CI: 0.22~0.64, $P<0.001$), 提示其为OS的独立保护因素; Lauren弥漫型相较于肠型呈死亡风险升高趋势 ($HR=1.86$, 95%CI: 0.97~3.58, $P=0.061$), 混合型差异无统计学意义 ($HR=1.13$, 95%CI: 0.67~1.90, $P=0.655$), 具体见表2。

2.4 不同基因表达水平患者的生存分析

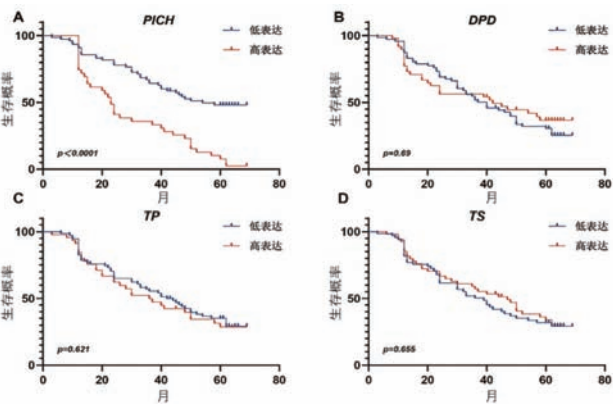
Kaplan-Meier生存分析结果显示, *PIC1H*低表达组与高表达组患者的OS差异有统计学意义 (log-rank $P<0.001$)。而 *DPD*、*TP* 及 *TS*的高、低表达组间OS差异均无统计学意义, 其对应的log-rank P 值分

表 2 影响胃癌患者预后的单因素与多因素 Cox 回归分析

变量		单因素回归		多因素回归	
		HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
性别	男	1.00			
	女	0.78 (0.45~1.35)	0.372		
年龄 (岁)	< 60	1.00			
	≥ 60	1.09 (0.70~1.70)	0.699		
病理分型	腺癌	1.00			
	其他(含印戒细胞癌)	0.81 (0.39~1.68)	0.565		
Lauren 分型	肠型	1.00		1.00	
	弥漫型	3.26 (1.97~5.39)	< 0.001	1.86 (0.97~3.58)	0.061
	混合型	0.77 (0.49~1.21)	0.251	1.13 (0.67~1.90)	0.655
临床分期	I ~ II	1.00			
	III ~ IV	0.84 (0.42~1.69)	0.633		
T 分期	T1~T2	1.00			
	T3~T4	0.89 (0.55~1.45)	0.638		
PICH 表达	高表达	1.00		1.00	
	低表达	0.30 (0.19~0.47)	< 0.001	0.38 (0.22~0.64)	< 0.001
DPD 表达	高表达	1.00			
	低表达	1.10 (0.69~1.74)	0.688		
TP 表达	高表达	1.00			
	低表达	0.90 (0.57~1.41)	0.636		
TS 表达	高表达	1.00			
	低表达	1.11 (0.71~1.73)	0.645		

注：Lauren 分型以肠型为参照；PICH、DPD、TP 和 TS 按各自中位数分为高表达组和低表达组；多因素模型纳入 Lauren 分型和 PICH 表达。

别为 0.690、0.621 和 0.655。相关 Kaplan-Meier 生存曲线及各时间点险人数见图 2、表 3。



注：A: PICH; B: DPD; C: TP; D: TS。

图 2 不同基因表达水平患者的 Kaplan-Meier 生存曲线及各时间点险人数

Figure 2 Kaplan-Meier survival curves of patients with different gene expression levels and numbers at risk at each time point

2.5 基因预后预测效能

基于各蛋白 IHC 原始评分绘制的 ROC 曲线中，TS、DPD、TP 及 PICH 在预测接受 5-FU 为基础化疗的胃癌患者生存结局方面均表现出一定的判别能力，相关曲线见图 3。比较各基因的 AUC 发现，PICH 基因的 AUC 相对较大，提示其在区分不同预后风险人群方面具有较优的预测效能。上述结果表明，PICH 在 5-FU 化疗相关预后评估中可能具有更高的临床应用潜力。

3 讨论

5-FU 仍是胃癌术后辅助化疗的重要基础药物，但患者对治疗的敏感性和长期生存结局存在明显个体差异^[2-5]。因此，筛选能够用于预后分层的分子标志物，对优化治疗决策和推进个体化治疗具有重要临床意义^[14]。本研究结合临床病理因素与 IHC 指标，系统评估了 TS、DPD、TP 及 PICH 与接受 5-FU 为基础辅助化疗胃癌患者 OS 的关系。

表 3 Kaplan-Meier 生存分析: 4个基因的各时间点风险数
Table 3 Kaplan-Meier survival analysis: Number at risk
at each time point for the four genes

基因	分组	0月	12月	24月	36月	48月	60月
PICH	低表达	78	72	63	49	36	31
	高表达	42	39	19	14	10	4
DPD	低表达	71	68	52	38	28	21
	高表达	49	43	30	25	18	14
TP	低表达	75	70	52	42	30	24
	高表达	45	41	30	21	16	11
TS	低表达	66	61	44	32	23	19
	高表达	54	50	38	31	23	16

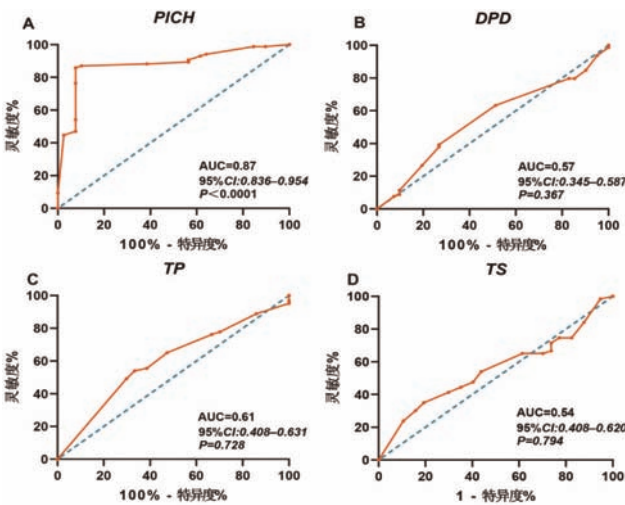


图 3 各基因预测胃癌患者预后的 ROC 曲线

Figure 3 ROC curves of individual genes for predicting prognosis in patients with gastric cancer

本研究重算后的 Cox 分析显示, *PICH* 低表达与较好 OS 稳定相关, 并在多因素模型中仍具有统计学意义, 提示其可能作为接受 5-FU 为基础辅助化疗胃癌患者的潜在预后标志物。结合既往关于 *PICH* 参与染色体分离、纺锤体检查点调控及 DNA 损伤修复的研究基础^[9-12, 15-18], *PICH* 低表达可能降低肿瘤细胞对化疗诱导 DNA 损伤的修复能力, 从而增强 5-FU 的抗肿瘤效应^[19-26], 但其具体机制仍需进一步的基础与功能实验验证。

本研究以肠型为参照, 弥漫型在单因素分析中提示较差生存, 并在多因素分析中差异未达到统计学意义, 但呈死亡风险升高趋势, 而混合型未显示稳定独立效应。该结果与既往关于胃癌临床异质性及预后差异的研究认识总体一致^[1, 5, 27], 同时也提示 Lauren 分型在本研究中的方向和强度可能受样本量、病例构成及模型设定影响。本研究纳入患者术后均接受以 5-FU 为基础的辅助化疗不能完全排除治疗暴

露差异对预后的潜在影响。

本研究存在以下局限性: 首先, 本研究为单中心回顾性研究, 样本量有限, 可能存在选择偏倚; 其次, 病例收集时间截至 2024 年 12 月, 部分患者随访时间较短, 尽管全队列中位随访时间为 36 个月, 仍可能影响结论稳定性; 第三, 虽然 IHC 评分采用盲法双人判读并具有较好一致性 (Kappa=0.82), 但本研究仅检测蛋白表达, 尚未结合 mRNA、基因多态性及功能实验进行综合验证; 第四, ROC 分析主要用于探索性预后判别, 若未采用时间依赖 ROC, 则对删失资料的处理仍有局限^[28-29]。未来仍需开展多中心、大样本、前瞻性研究, 并结合更完整的治疗暴露信息和多组学数据进一步验证本研究结果。

综上所述, *PICH* 低表达与接受 5-FU 为基础辅助化疗的胃癌患者较好 OS 独立相关, 可作为潜在预后生物标志物。Lauren 分型在本研究中未显示稳定的独立保护效应, 其临床意义仍需在更大样本和前瞻性研究中进一步验证。

参考文献

[1] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer[J]. The Lancet, 2020, 396(10251): 635-648.

[2] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, et al. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2022, 20(2): 167-192.

[3] JOSHI S S, BADGWELL B D. Current treatment and recent progress in gastric cancer[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 264-279.

[4] LONGLEY D B, HARKIN D P, JOHNSTON P G. 5- fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies[J]. Nature Reviews Cancer, 2003, 3(5): 330-338.

[5] SEXTON R E, AL HALLAK M N, DIAB M, et al. Gastric cancer: A comprehensive review of current and future treatment strategies[J]. Cancer Metastasis Reviews, 2020, 39(4): 1179-1203.

[6] ZHANG X, SUN K, WANG L. DPD and TS expression as predictive biomarkers for fluoropyrimidine-based chemotherapy in gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2021, 21: 1067.

[7] ICHIKAWA W. Prediction of clinical outcome of fluoropyrimidine-based chemotherapy for gastric cancer patients, with special reference to gene expression[J]. International Journal of Clinical Oncology, 2020, 25(3):458-465.

[8] KIM H S, KIM J H, KIM J W. Clinical significance of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase expression in gastric cancer treated with fluoropyrimidine-based chemotherapy[J]. Anticancer Research, 2021, 41(5):

- 2561-2570.
- [9] YE H, SHI W, YANG J, et al. PICH activates Cyclin A 1 transcription to drive S-phase progression and chemoresistance in gastric cancer[J]. *Cancer Research*, 2023, 83(22): 3767-3782.
- [10] BAUMANN C, KÖRNER R, HOFMANN K. PICH, a centromere-associated SNF2 family ATPase, is required for faithful chromosome segregation[J]. *The EMBO Journal*, 2007, 26(21): 4507-4519.
- [11] ZHANG Y, LIU H, LI W. Overexpression of PICH predicts unfavorable prognosis and promotes proliferation in solid tumors[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2021, 19: 412.
- [12] SUN Q, ZHAO X, YANG L. Mitotic checkpoint helicase PICH is a potential therapeutic target in cancer[J]. *Frontiers in Oncology*, 2023, 13: 1189452.
- [13] HARRELL F E JR. Regression modeling strategies: With applications to linear models, logistic regression, and survival analysis[M]. New York: Springer, 2015.
- [14] HU Y, ZHENG M, ZHANG D. Identification of novel prognostic biomarkers in gastric cancer based on DNA damage repair-related genes[J]. *Frontiers in Genetics*, 2022, 13: 842561.
- [15] WANG J, LI X, CHEN Y. PICH regulates DNA damage response and contributes to chemoresistance through checkpoint control[J]. *Molecular Oncology*, 2022, 16(8): 1856-1872.
- [16] LEE J H, KIM S T, PARK S H. Thymidylate synthase expression and survival in gastric cancer patients treated with fluoropyrimidine-based chemotherapy[J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2020, 85(2): 359-368.
- [17] O'CONNOR M J. Targeting the DNA damage response in cancer[J]. *Molecular Cell*, 2015, 60(4): 547-560.
- [18] LORD C J, ASHWORTH A. The DNA damage response and cancer therapy[J]. *Nature*, 2012, 481(7381): 287-294.
- [19] PILIÉ P G, TANG C, MILLS G B. State-of-the-art strategies for targeting the DNA damage response in cancer[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2019, 16(2): 81-104.
- [20] WANG Z, LI Y, AHMAD A. Targeting DNA repair pathways in cancer therapy[J]. *Cancer Letters*, 2020, 470: 1-11.
- [21] JACKSON S P, BARTEK J. The DNA-damage response in human biology and disease[J]. *Nature*, 2009, 461(7267): 1071-1078.
- [22] CHAE Y K, ANKER J F, OH M S, et al. Mutations in DNA repair genes and response to chemotherapy in gastrointestinal cancers[J]. *The Oncologist*, 2020, 25(3): e453-e462.
- [23] LI X, HEYER W D. Homologous recombination in DNA repair and DNA damage tolerance[J]. *Cell Research*, 2008, 18(1): 99-113.
- [24] PEARL L H, SCHIERZ A C, WARD S E, et al. Therapeutic opportunities within the DNA damage response[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2015, 15(3): 166-180.
- [25] ZHANG H, CHEN Z H, SAVARESE T M. Codependent relationship between autophagy and DNA damage response in cancer[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 640009.
- [26] ZHAO L, LI P, GONG Z. DNA damage repair and resistance to chemotherapy in cancer[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 10: 873687.
- [27] VAN CUTSEM E, SAGAERT X, TOPAL B, et al. Gastric cancer[J]. *The Lancet*, 2016, 388(10060): 2654-2664.
- [28] HEAGERTY P J, LUMLEY T, PEPE M S. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker[J]. *Biometrics*, 2000, 56(2): 337-344.
- [29] STEYERBERG E W, VICKERS A J, COOK N R, et al. Assessing the performance of prediction models: A framework for traditional and novel measures[J]. *Epidemiology*, 2010, 21(1): 128-138.