

XRCC1 基因多态性与食管鳞癌放疗敏感相关性分析

陈森明¹, 罗招云², 陈楚芝², 章耀鸿^{1*}

1. 汕头大学附属潮州市人民医院 肿瘤科, 广东 潮州 521000

2. 南方医科大学附属潮州市中心医院 中心实验室, 广东 潮州 521000

【摘要】 目的 了解食管鳞癌患者的X射线交错互补修复基因1(X-ray repair cross complementing group1, XRCC1)的4个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)位点的分布情况及其与放疗敏感性的关系。**方法** 提取175例食管鳞癌患者外周血DNA, 通过特异性引物PCR扩增XRCC1的4个SNP所在基因片段, 测序及BLAST多态性分析, 并与放疗结果相结合, 分析SNP与放疗疗效的相关性。**结果** 175例食管鳞癌患者中有112例能成功扩增并测序XRCC1中4个SNP位点。112例患者全组放疗近期有效率为84.8%, 其中, 4个SNP位点均未变异的基因型组有效率为74.3%, 有1个以上SNP变异的基因型组有效率为89.6%($\chi^2=4.389$, $P=0.036$); 单独第4个SNP位点(G28152 A, Arg399Gln)变异的基因型组和所有含第4个SNP位点变异组有效率分别为91.2%和91.5%, 与未变异的基因型组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.014$, $P=0.045$ 和 $\chi^2=4.451$, $P=0.035$)。**结论** XRCC1中SNP变异基因型组与食管鳞癌患者放疗敏感性相关。其中, 第4个SNP位点变异的基因型可能是放疗敏感的预测指标。

【关键词】 食管鳞癌; X射线修复交叉互补基因; 单核苷酸多态性; 放射治疗; 放射敏感性

The relationship between gene polymorphism and the sensitivity of radio therapy for the patients with esophageal squamous cell carcinoma

Chen Senming¹, Luo Zhaoyun², Chen Chuzhi², Zhang Yaohong^{1*}

1. Department of Oncology, Chaozhou People's Hospital, Chaozhou 521000, Guangdong, China

2. Medical Laboratory Center, Chaozhou Central Hospital Affiliated to Southern Medical University, Chaozhou, 521000, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To detect four single nucleotide polymorphisms (SNP) of X-ray repair cross complementing group1 (XRCC1) in the patients with esophageal squamous cell cancer (ESCC), and learn the distribution of genotypes of four SNPs among the patients with ESCC. To study the relationship between four SNPs of XRCC1 and the sensitivity of radio therapy for the patients with ESCC for clinical history diagnosis. **Method** The DNA was extracted the whole blood from 175 cases ESCC patients. The complete XRCC1 gene sequence was amplified with three pairs of primers, and then sequenced in Invitrogen Biotechnology Co. Ltd. The BLAST 2.0 software online were used to analyze and identify mismatches. To analysis the relationship between four SNPs of XRCC1 and the effectiveness of radio sensitivity by connecting the result of radio therapy. **Results** 112 complete XRCC1 genes were successfully amplified and sequenced in 175 cases of in the patients with ESCC. The response rate of radiotherapy is 84.8% among 112 cases. The distribution of genotypes of the SNPs among the radiosensitive and radio-resistant in the sensitivity of radio therapy for the patients with ESCC, genotype frequency with and without variation of the four SNPs in XRCC1 genes was statistic different ($\chi^2=4.389$, $P=0.036$). Among the different genotype group, only group with mutation of G28152A has statistic different sensitivity to the radiotherapy for ESCC, compared with group with no mutations of the four SNP in XRCC1 gene ($\chi^2=4.014$, $P=0.045$), and all of the groups containing the fourth mutatio of G28152A has statistic different sensitivity to compared with group with no mutations of the four SNP in

基金项目: 广东省教育厅重点项目(2018A030307074); 广东省医学科学技术研究基金(A2012838)

* 通信作者: 章耀鸿, 主任医师, E-mail: zyh-aaa@163.com

XRCC1 gene($\chi^2=4.451$, $P=0.035$). **Conclusion** The polymorphism of four SNPs of *XRCC1* are associated with the sensitivity of radio therapy for the patients with ESCC. The fourth SNP is the gene type of sensitivity of radio therapy and predictive ability.

【Key words】 Esophageal squamous cell carcinoma; X-ray repair cross complementing group1; Single nucleotide polymorphisms; Radio therapy; Radiosensitivity

食管癌是常见的恶性肿瘤,全世界每年新诊断病例 50~60 万人,每年约 50 万人死于该病^[1]。食管癌的早期诊断困难,患者早期症状不明显,没有及时检查,临床发现 and 治疗的食管癌多是中晚期,手术治疗的 5 年生存率只有 25%~40%,晚期病例很多失去根治性手术治疗机会。放疗是食管癌的主要治疗手段之一,它是通过直接或间接损伤 DNA 使肿瘤细胞凋亡而起作用。研究表明,细胞的放射敏感性取决于射线对 DNA 的损伤程度和机体对损伤 DNA 的修复能力^[2]。当 DNA 损伤积累到一定程度时,可引起细胞增殖和分化失控,导致肿瘤的发生,而 DNA 的及时修复或可预防其出现。X 射线交错互补修复基因 1(X-ray repair cross complementing group1, XRCC1)是一种重要的 DNA 修复基因^[3],其修复能力的强弱与放射敏感性呈负相关。本研究拟利用 PCR 扩增测序检测食管鳞癌(esophageal cancer, ESCC)患者的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)分析不同基因型患者放射治疗的近期疗效,探讨 *XRCC1* 的基因多态性与食管鳞癌患者放疗敏感性的关系。

1 资料与方法

1.1 病例资料 本研究获汕头大学附属潮州市人民医院伦理委员会许可(20111226)。经患者或监护人知情同意之后,收集 2011 年 12 月至 2013 年 12 月在潮州市人民医院肿瘤科行放射治疗的初治食管鳞癌患者 175 例,其中能够成功扩增并测序 *XRCC1* 的 4 个 SNP 位点的样本 112 例,本文对该 112 例患者进行分析。所有患者均在内镜下取标本并经病理组织学证实为食管鳞状细胞癌。其中男 81 例,女 31 例,平均年龄 60.6 岁,中位年龄 60 岁。颈段胸上段 10 例,胸中段 71 例,胸下段 31 例。按《非手术治疗食管癌的临床分期标准(草案)》(2010 年),Ⅱ期 28 例,Ⅲ期 84 例。所有病例治疗前一般状态好,无远处转移,无重要器官功能障碍,卡氏评分均 ≥ 70 分。

1.2 治疗方法 所有患者均行三维适形放疗或调

强放疗,其中三维适形放疗 67 例,调强放疗 45 例。患者仰卧,双臂置体侧,头过伸,体部热塑膜固定。在大孔径 CT 模拟定位机(SOMATOM Definition AS, 西门子,德国)上行胸部增强扫描,三维适形放疗层厚 5 mm,调强放疗层厚 3 mm,扫描图像传输至放射性粒子治疗计划系统(treatment planning system, TPS, VARIAN Eclipse 8.6, PTW-Freiburg 公司,德国)进行重建和靶区勾画。大体肿瘤(gross tumor volume, GTV)为 CT 上可见的肿瘤,阳性淋巴结(lymph node gross tumor volume, GTVnd)为转移性淋巴结,临床靶区(clinical target volume, CTV)为包括 GTV 和 GTVnd+淋巴引流区,并在 GTV 和 GTVnd 左右前后均外放 0.8 cm,在 GTV 和 GTVnd 上下方向外放 0.5 cm,并按实际情况行适当调整。计划靶区 PTV(planning target volume)为 CTV 外放 0.5 cm。常规分割, GTV60~64 Gy(Gray), PTV50~54 Gy。全部病例均给予奈达铂(20 mg/m²)同步化疗,每 7 天 1 次,共 6 次,根治性放疗后 1 个月进行评价。

1.3 疗效评价 全组病例治疗结束时及结束 1 月后均行食管钡餐造影(平板数字化多功能 X 线诊断系统, AXIOM Luminos dRF, 西门子,德国)和胸部增强 CT。按 RECIST 标准将疗效分完全缓解(complete remission, CR)组(肿瘤完全消失,至少维持 4 周)、部分缓解(partial remission, PR)组(肿瘤最大径减少至少 30%,至少维持 4 周)、病情稳定(stable disease, SD)组(肿瘤最大径变化介于 PR 与 PD 之间)、病情进展(progressive disease, PD)组(肿瘤最大径增长至少 20%)。CR 和 PR 为有效组, SD 和 PD 为无效组。

1.4 PCR 扩增 *XRCC1* 基因 采用 EDTA-K2 真空管抽取患者外周血 4 ml。利用血液基因组 DNA 提取试剂盒(DP348, 天根生化科技有限公司,中国)提取基因组 DNA(gDNA)。根据 NCBI 数据库 *XRCC1* 基因序列(NC_000019.10:43543311-43575527, complement),采用 primer 5.0 设计 3 对特异性引物(表 1),并将本研究设计的引物在

NCBI 里面的 primer-BLAST 进行引物特异性验证,随后由上海生工公司合成。采用天根生化科技有限公司的 2×PCR Reagent(KT207)进行扩增,反应体系为:2 μl DNA 模板、上下游引物(10 μM)各 1 μl、10 μl 的 2×PCR Reagent,ddH₂O 补充至 50 μl。充分混匀后,在 LifeTouch 基因扩增仪(杭州博日科技有限公司,中国)。PCR 扩增条件为:94℃预变性 3 min;94℃变性 30 s,60~65℃(表 1)退火 30 s,72℃延伸 1 min(共 30 个循环);72℃最后延伸 5 min。PCR 产物经 2%的琼脂糖凝胶 210 V 电泳 15 min,在紫外灯下观察结果,记录电泳结果并拍照。

1.5 PCR-Sanger 测序 PCR 产物采用琼脂糖凝胶 DNA 回收试剂盒(DP219,天根生化科技有限公司,中国)进行纯化,然后用 ABI3130XL 测序仪进行双向测序,测序获得序列通过 BioEdit 和 DNA STAR 进行拼接并分析。将所测序列与 NCBI 数据库 XRCC1 基因序列(NC_000019.10;43543311-43575527, complement)进行比对。按照获得的 SNP 信息对成功测序的 112 份样本进行分组。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件进行数据处理和统计分析。不同基因型组之间放疗敏感性差异以 χ^2 检验分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCR 扩增情况 如图 1 所示,XRCC1 基因的 3 对 PCR 引物分别扩增出 392 bp、595 bp 和 752 bp 的特异 DNA 条带,其大小与预期值一致。

2.2 XRCC1 中 4 个 SNP 变异结果 本研究 XRCC1 基因测序结果与参考编码区序列进行比对,发现了 4 个 SNP:第 1 个 SNP 位点,NM_006297.2: c.27466 G>A(rs3213245),表示位置在起始密码子(ATG)前第 77 个碱基,为非编码区的碱基,不造成氨基酸改变;第 2、3 和 4 个 SNP 的变异为有义

突变,可引起所编码的相应氨基酸残基改变。其中,NM_006297.2: c.26304 C>T 位点使 XRCC1 蛋白序列 194 位的精氨酸变成色氨酸(Arg194Trp);NM_006297.2: c.27466 G>A 位点使 XRCC1 蛋白序列 284 位精氨酸变成组氨酸(Arg280His);NM_006297.2: c.28152 G>A 变异,使 XRCC1 蛋白序列 399 位精氨酸变成谷氨酰胺(Arg399Gln)。

根据标本的基因多态性位点的组合,将 112 条 XRCC1 序列分为 8 组;35 条基因序列与参考株序列完全相同,4 个 SNP 均无变异,为最常见组;11 条基因序列均存在第 1 个 SNP 位点变异(NM_006297.2:c.-77 C>T);10 条基因序列均存在第 2 个 SNP 位点变异(NM_006297.2: c.26304 C>T, Arg194Trp);8 条基因序列均存在第 3 个 SNP 位点变异(NM_006297.2: c.27466 G>A, Arg280His);37 条基因序列均存在第 4 个 SNP 位点变异(NM_006297.2: c.28152 G>A, Arg399Gln);7 条基因序列均存在第 1 和第 4 个 SNP 位点变异;1 条基因序列存在第 2 和第 3 个 SNP 位点变异;3 条基因序列均存在第 3 和第 4 个 SNP 位点变异(表 2)。

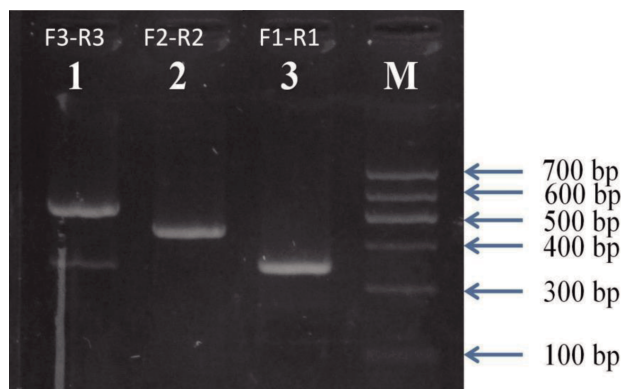


图 1 3 对 XRCC1 基因引物的扩增情况

注:1 为 F3-R3 引物对扩增片段,包含 2 个位点:NM_006297.2: c.27466 G>A 和 NM_006297.2: c.28152 G>A);2 为 F2-R2 引物对扩增片段,包含 NM_006297.2: c.26304 C>T 位点;3 为 F1-R1 引物对扩增片段,包含 NM_006297.2:c.-77C>T 位点。M 为 100~700 bp 标志物。

表 1 XRCC1 标签 SNPs 的 PCR-RFLP 体系

HGVS 名	引物名称	序列 5'-3'
NM_006297.2:c.-77 C>T	F1	CACTTTAGCCAGCGCAGGG
	R1	GGAAGTTCACCTATGGGCTCT
NM_006297.2:c.26304 C>T	F2	TTTGGCTTGAGTTTGTACGGTT
	R2	CGCTGGCTGTGACTATGAAGGGA
NM_006297.2:c.27466 G>A	F3	CTCTTTGTCTTCTCCAGTGCCA
NM_006297.2:c.28152 G>A	R3	CACAGGATAAGGAGCAGGGTT

注:HGVS 为人类基因组变异协会。

2.3 随访结果 截至2014年2月28日,随访2.0~26.4个月,中位随访16.2个月,失访5例,随访率为95.5%。生存时间定义为从放疗开始至末次随访或死亡的时间。112例患者中死亡31例,其中局部复发13例,远处转移8例,复发并转移10例。

2.4 疗效观察 全组基本资料与放疗疗效的关系见表3。112例患者放疗近期有效率为84.8%,Ⅱ期疗效明显好于Ⅲ期($P<0.05$),有效率分别为100%和79.8%,余差异无统计学意义。

2.5 SNP变异与食管鳞癌放疗敏感性的关系 如表4所示,4个SNP位点无变异的基因型组有效率为74.3%,有1个以上SNP变异的基因型组有效率为89.6%,差异有统计学意义($\chi^2=4.389, P=0.036$);单独第4个SNP位点(G 28152 A, Arg399Gln)变异的基因型组 and 所有含第4个SNP位点变异组有效

率分别为91.2%和91.5%,与未变异的基因型组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.014, P=0.045$ 和 $\chi^2=4.451, P=0.035$)(表5和表6)。4个SNP位点无变异的基因型组与单独第1、2、3位点变异组近期疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。分层研究发现,对Ⅲ期患者,无SNP变异的基因型组有效率为74.1%,有1个以上SNP变异的基因型组有效率为91.2%,差异有显著性($\chi^2=4.403, P=0.036$);单独第4个SNP位点变异的基因型组和所有含第4个SNP位点变异组有效率分别为92.3%和93.5%,与未变异的基因型组比较差异无统计学意义($\chi^2=3.333, P=0.068$ 和 $\chi^2=3.312, P=0.073$)。84例Ⅲ期食管癌基因型与放疗疗效的关系见表7。

3 讨论

作为根治性治疗手段之一,放射治疗在食管癌综合治疗中占重要地位。它是通过直接或间接损伤DNA使肿瘤细胞凋亡而起作用。食管癌单纯放疗的5年生存率不到10%,局部复发率达60%~80%。研究表明,将治疗剂量从50 Gy增加到70 Gy并不能相应提高疗效,说明剂量因素并非影响疗效的关键^[4]。临床上,放疗结束后分期相同的患者肿瘤消退程度差距很大,这种差异在很大程度上

表2 各基因型与放疗疗效的关系(例)

基因型	SNP	无效组	有效组	例数
T+Arg+Arg+Arg	野生型	9	26	35
C+Arg+Arg+Arg	单纯第1点变异	2	9	11
T+Trp+Arg+Arg	单纯第2点变异	1	9	10
T+Arg+His+Arg	单纯第3点变异	1	7	8
T+Arg+Arg+Gln	单纯第4点变异	3	34	37
C+Arg+Arg+Gln	第1、4点变异	1	6	7
T+Trp+His+Arg	第2、3点突变	0	1	1
T+Arg+His+Gln	第3、4点突变	0	3	3
合计		17	95	112

注:SNP为单核苷酸多态性;T为胸腺嘧啶;Arg为精氨酸;C为半胱氨酸;His为组氨酸;Gln为谷氨酰胺;Trp为色氨酸。

表3 112例食管鳞癌放疗近期疗效(例)

项目	无效组	有效组	χ^2 值	P值
性别			0.03	0.862
男	12	69		
女	5	26		
年龄			0.398	0.528
≥60岁	10	48		
<60岁	7	47		
病灶部位			1.963	0.375
颈、胸上段	3	7		
胸中段	10	61		
胸下段	4	28		
分期			6.681	0.01
Ⅱ期	0	28		
Ⅲ期	17	67		
放疗方式			0.395	0.53
三维适形放疗	9	58		
调强放疗	8	37		

表4 有无SNP变异基因型与近期疗效的关系(例)

项目	无效组	有效组	χ^2 值	P值
无SNP变异	9	26	4.389	0.036
有1个以上SNP变异	8	69		

表5 单独第4个SNP位点变异者与无SNP变异基因型的近期疗效关系(例)

项目	无效组	有效组	χ^2 值	P值
无SNP变异	9	26	4.014	0.045
单独第4个SNP位点变异	3	34		

表6 所有第4个SNP位点变异者与无SNP变异基因型的近期疗效关系(例)

项目	无效组	有效组	χ^2 值	P值
无SNP变异	9	26	4.451	0.035
所有含第4个SNP位点变异	4	43		

表7 84例Ⅲ期食管癌基因型与近期疗效的关系(例)

基因型	无效组	有效组
无SNP变异	7	20
有1个以上SNP变异	5	52
单独第4个SNP位点变异	2	25
所有含第4个SNP位点变异	3	31

取决于射线对DNA的损伤程度和机体对DNA损伤的修复能力^[2]。而DNA损伤修复是一个涉及许多酶和蛋白质参与的复杂过程,一旦相关修复基因发生突变,就会导致整个基因组DNA修复能力低下,从而引起包括癌变在内的不良后果^[5]。个体之间对DNA损伤后的修复能力也有很大的差异^[6]。损伤与修复的交互作用,最终表现为机体的放射敏感性。目前,食管癌的放射敏感性已成为国内外的研究热点。

人类XRCC1是第1个被分离出来的影响细胞对电离辐射敏感性的基因,参与因电离辐射和氧化损伤引起的碱基切除修复和单链断裂修复^[7]。XRCC1的损伤修复能力与放射敏感性呈负相关,即修复能力弱则表现为放射敏感性高,反之则表现为放射敏感性低^[8]。人的基因是一样的,但在序列上有极小的遗传差异,主要表现在SNP上。DNA损伤修复过程中,XRCC1的SNP变异可以改变其编码的氨基酸,从而改变修复酶的结构,继而改变相应XRCC1修复酶的活性,这可能是导致个体DNA损伤修复能力差异的关键^[9],也可能是机体放射敏感性差异的原因之一。对这些基因的SNP检测,可能可以预测细胞的放射敏感性。目前XRCC1主要报道的有3个SNP位点,分别位于第6、9和10外显子中,导致的改变依次为NM_006297.2: c.26304 C>T、NM_006297.2: c.27466 G>A和NM_006297.2: c.28152 G>A。本研究中XRCC1有4个SNP位点,比文献报道的多了1个非编码区的位点NM_006297.2:c.-77 C>T,为第1个SNP位点,其功能是影响XRCC1基因的转录或调解。Pu等^[10]报道了XRCC1基因的5',非编码区的c.-77 C>T多态性,发现其可以增加XRCC1启动子与某个转录抑制因子的结合,从而降低启动子的活性与蛋白的表达。本研究发现第1个SNP位点变异放疗有效率为83.33%(15/18),而未变异组有效率为74.29%(26/35),差异无统计学意义($P=0.355$)。另3个SNP位点与文献报道一致^[10]。

对XRCC1的研究,目前多集中于与肿瘤易感性相关的问题。Sreeja等^[11]研究表明XRCC1基因的NM_006297.2: c.28152 G>A位点的AA基因型携带者比GG基因型携带者有更高的肺癌患病风险。该位点的遗传多态性与肺、胃、食管、鼻咽癌、膀胱癌等的发病相关。Yang等^[12]研究显示AA基因型增加了中国台湾地区人群患食管鳞状细胞癌的危险性,是肿瘤易感性的重要遗传因素。Pan等^[13]分析表明XRCC1基因NM_006297.2: c.26304 C>T位点的多态性是中国人口的癌症易感因素。吴库生等^[14]为探讨XRCC1基因的2个SNP(NM_006297.2: c.26304 C>T与NM_006297.2: c.28152 G>A)多态性与食管癌易感性的关系,检索不同数据库资料并行meta分析。其结果显示:NM_006297.2: c.26304 C>T与EC易感性之间存在相关,即携带Pvu II识别的突变型基因纯合子A/A的个体发生EC的危险性较高。

XRCC1与放射敏感性的研究,各家报道各不相同。刘珊珊等^[15]探讨了XRCC1和ERCC1在食管鳞状细胞癌患者癌组织中的表达与放射治疗疗效及预后的相关性,指出XRCC1、ERCC1蛋白表达情况可能在食管癌的发生中起一定作用。该研究未能显示XRCC1与食管癌放射敏感性的关系。Warnecke-Eberz^[16]探讨了ERCC1和XRCC1基因多态性对食管癌新辅助放化疗(顺铂+5-氟尿嘧啶)效果的预测价值。结果显示:ERCC1可作为治疗的预测指标,NM_006297.2: c.26304 C>T预测价值不高,同时作者认为XRCC1、ERCC1的SNP可以进一步应用到个体化治疗策略中。Cornetta等^[17]以2 Gy X线照射正常人外周血,发现携带NM_006297.2: c.28152 G>A位点的A/A纯合子比G/G野生型和杂合型DNA值更低,结论认为DNA修复基因多态性可能影响个体的DNA修复能力。张旭升等^[8]采用PCR-RFLP法检测94例食管鳞癌患者外周血hOGG1、XRCC1、XRCC3的SNP,发现NM_006297.2: c.28152 G>A的SNP与食管癌放射敏感性存在明显相关性。本研究显示,单独第4个SNP位点(NM_006297.2: c.28152 G>A)变异的基因型组 and 所有含第4个SNP位点变异组有效率分别为91.2%和91.5%,明显高于未变异者($P=0.045$ 和 $P=0.035$),与以上结果相符,说明该位点的变异可能是食管癌对射线敏感的预测指标。本研究同时发现,有1个以上SNP变异的基因型组有效率亦明显高于无变异的基因型组(89.6%比74.3%, $P=0.036$),但无变异的基因型组与单独第1、2、3位点变异组近期疗效差异无统计学意义($P>0.05$),可能的原因是单纯第1、2、3位点变异组病例数偏少。

对Ⅲ期患者行分层研究发现,有SNP变异的基因型组放疗近期有效明显高于未变异者($P=0.036$),

与上述结果一致。而单独第4个SNP位点变异的基因型组和所有含第4个SNP位点变异组有效率与未变异的基因型组比较差异无统计学意义(P 分别为0.068和0.073),推测可能是样本量偏低的原因。

总之,食管鳞癌的放射敏感性,是涉及多个基因参与的复杂过程。本研究发现,SNP变异与食管鳞癌放疗敏感性密切相关。特别是第4个SNP位点(NM_006297.2: c.28152 G>A)变异,能明显提高放射治疗的近期有效率,可能是放射治疗敏感的预测指标。对于文献未见报道的第1个SNP位点(rs3213245,C.-77 C>T)变异,本研究发现其有提高放射敏感性的趋势,以后可以通过加大样本量而进一步求证。通过XRCC1的SNP位点检测,了解不同SNP变异对放疗敏感性关系,可对食管鳞癌患者制定不同的个体化放疗方案,使疗效达到最优化。

参考文献

- [1] LI Y, WU G, YANG W, et al. Prognostic value of circulating tumor cells detected with the Cell Search system in esophageal cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1):581.
- [2] 马承贤, 蔡梦娇, 韩苏夏. DNA损伤修复与肿瘤放射敏感性的研究进展 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020, 41(1):1-6, 12.
- [3] 张爽, 林冰, 周平, 等. ERCC2/XPD和XRCC1基因多态性与鼻咽癌放疗患者临床转归的相关性研究 [J]. 生物医学工程与临床, 2020, 24(5):611-618.
- [4] 宋志娥, 李明昱, 侯秀玉. 老年人食管癌单纯放射治疗的生存率及其影响因素分析 [J]. 中华老年医学杂志, 1998, 17(004):207-208.
- [5] 殷蓓蓓, 裴可, 梁婧. DNA修复酶基因多态性与食管癌易感性的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(15):2491-2495.
- [6] LI W, ZHANG M, HUANG C, et al. Genetic variants of DNA repair pathway genes on lung cancer risk [J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(10):152548.
- [7] 于靖, 宋光. DNA修复基因多态性与胃癌易感性的研究进展[J]. 胃肠病学, 2019, 24(03):180-183.
- [8] 张旭升, 阿合力·那斯肉拉, 张瑾熔, 等. hOGG1、XRCC1、XRCC3单核苷酸多态性与食管癌放射敏感性的相关性研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2010, 33(5):473-476, 481.
- [9] CHEN PL, YEH KT, TSAI YY, et al. XRCC1, but not APE1 and hOGG1 gene polymorphisms is a risk factor for pterygium [J]. Mol Vis, 2010, 16:991-996.
- [10] PU Y, ZHAO L, DAI N, et al. Comprehensive analysis of the correlation between base-excision repair gene SNPs and esophageal squamous cell carcinoma risk in a Chinese Han population [J]. Mol Clin Oncol, 2020, 13(2):228-236.
- [11] SREEJA L, SYAMALA VS, SYAMALA V, et al. Prognostic importance of DNA repair gene polymorphisms of XRCC1 Arg399Gln and XPD Lys751Gln in lung cancer patients from India [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2008, 134(6):645-652.
- [12] YANG XR, DIEHL S, PFEIFFER R, et al. Evaluation of risk factors for nasopharyngeal carcinoma in high-risk nasopharyngeal carcinoma families in Taiwan [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(4):900-905.
- [13] PAN JL, GAO J, HOU JH, et al. Interaction between environmental risk factors and catechol-O-methyltransferase (COMT) and X-ray repair cross-complementing protein 1 (XRCC1) gene polymorphisms in risk of lung cancer among non-smoking Chinese women: a case-control study [J]. Med Sci Monit, 2018, 24:5689-5697.
- [14] 吴库生, 霍霞, 邵国, 等. X射线交叉互补修复基因1多态性与食管癌易感性关系的Meta分析 [J]. 汕头大学医学院学报, 2007, 20(4):206-209.
- [15] 刘珊珊, 穆克代斯·伊力亚斯, 张瑾熔, 等. XRCC1和ERCC1在食管鳞状细胞癌中的表达与放疗疗效及预后的相关性研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2010, 33(5):477-481.
- [16] WARNECKE-EBERZ U, VALLBÖHMER D, ALAKUS H, et al. ERCC1 and XRCC1 gene polymorphisms predict response to neoadjuvant radiochemotherapy in esophageal cancer [J]. J Gastrointest Surg, 2009, 13(8):1411-1421.
- [17] CORNETTA T, FESTA F, TESTA A, et al. DNA damage repair and genetic polymorphisms: assessment of individual sensitivity and repair capacity [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(2):537-544.