

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.28.022

XRCC1 Arg399Gln 基因多态性与鼻咽癌易感性的 Meta 分析*

吴晓红, 于祥远, 王程强[△]

(桂林医学院公共卫生学院, 广西桂林 541004)

[摘要] **目的** 系统评价 DNA 修复 X 射线损伤修复的交叉互补基因(XRCC1)Arg399Gln 基因多态性与鼻咽癌的遗传易感性。**方法** 检索中国医学文献数据库及 PubMed 数据库, 得出 Arg399Gln 基因多态性与鼻咽癌遗传易感性的病例-对照研究。运用 Review Manager 5.0 及 Stata12.0 软件对各研究数据进行统计分析, 并对文献发表偏倚、结果数据的可靠性进行评价。采取固定效应模型或随机效应模型, 以合并 OR 值及相应 95% CI 评估 Arg399Gln 多态性与鼻咽癌的遗传易感性。**结果** 399Gln 等位基因与 399Arg 相比, 合并 OR 值及 95% CI 分别为 1.14(1.04~1.26), 经异质性检验, $I^2=32\%$, $P_{\text{Het}}=0.18$ 。隐性模型及共显性模型下合并 OR 值及 95% CI 分别为 1.30(1.04~1.63)、1.37(1.09~1.72), 经异质性检验两种模型下均不存在明显异质性, 统计分析 I^2 和相应 P_{Het} 分别为 ($I^2=0, P_{\text{Het}}=1.00$); ($I^2=0, P_{\text{Het}}=0.96$)。**结论** XRCC1 基因 Arg399Gln 多态性与鼻咽癌的遗传易感性密切相关, 399Gln 等位基因可能是亚洲人群鼻咽癌发病的危险遗传因素。

[关键词] XRCC1; 多态性, 单核苷酸; 鼻咽肿瘤; Meta 分析

[中图分类号] R739.63

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)28-3962-04

Meta analysis of association between XRCC1 Arg399Gln and nasopharyngeal carcinoma susceptibility*

Wu Xiaohong, Yu Xiangyuan, Wang Chengqiang[△]

(School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541004, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the association between SNP 399 in X-ray cross-complementing group 1 (XRCC1) and nasopharyngeal carcinoma susceptibility. **Methods** The case-control studies on the association between SNP 399 in XRCC1 (X-ray cross-complementing group 1) and nasopharyngeal carcinoma susceptibility were collected by CBM disc and Pubmed. Various research and statistical analysis were used by Stata12.0 and Review Manager 5.0 software. Taking the fixed effects model or random effects model to merge OR values and corresponding 95% confidence intervals to assess Arg399Gln polymorphism and genetic susceptibility to nasopharyngeal. **Results** Compared 399Gln with 399Arg allele, combined OR and 95% CI were 1.14 (1.04-1.26) respectively, and the results of heterogeneity test was $I^2=32\%$, $P_{\text{Het}}=0.18$. Under the recessive and co-dominant models, combined OR and 95% CI were 1.30(1.04-1.63) and 1.37(1.09-1.72) respectively, and with no significant heterogeneity was observed ($I^2=0, P_{\text{Het}}=1.00$) and ($I^2=0, P_{\text{Het}}=0.96$). **Conclusion** XRCC1 gene Arg399Gln polymorphism is closely related to the genetic susceptibility of NPC, 399Gln allele may be a risk of genetic factors in NPC incidence in asians.

[Key words] X-ray cross-complementing group 1; polymorphism, single nucleotide; nasopharyngeal neoplasms; Meta analysis

X 射线损伤修复的交叉互补基因(X-ray repair cross-complementing group 1, XRCC1) 定位于人染色体 19q13.2, 为碱基切除修复(base excision repair, BER) 通路基因, 编码蛋白可参与 DNA 单链断裂损伤修复过程, 存在于第 399 位(Arg-Gln) 的错义突变可能通过改变 XRCC1 基因的 DNA 损伤修复能力而增加易感人群罹患鼻咽癌的风险^[1]。迄今, 国内外一系列病例-对照研究试图探讨 XRCC1 Arg399Gln 多态性同鼻咽癌发病风险之间的关系, 但结果、结论并不完全一致^[2-9]。为进一步明确 XRCC1 Arg399Gln 多态性与鼻咽癌的易感性关系, 克服单个研究样本量小、地域性和种族差异等因素, 本研究利用循证医学的基本原理和方法, 综合评价 XRCC1 基因 Arg399Gln 多态变异与鼻咽癌遗传易感性之间的关联, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 通过使用中文关键词包括: “XRCC1”、“单核苷酸多态性”、“鼻咽癌”; 以及英文关键词“XRCC1”、

“polymorphism”、“nasopharyngeal carcinoma”等联合检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库及 PubMed 数据库, 获取已发表有关 XRCC1 Arg399Gln 与鼻咽癌研究报道。末次检索日期: 2014 年 7 月 1 日。文献筛选由两名专业研究人员同时进行, 对检索结果进行汇总, 若意见分歧则参照原文协商解决。

1.2 研究文献的纳入、排除标准 纳入标准: (1) 文献须为独立研究资料的病例-对照研究; (2) 病例组为经临床和病理确诊的鼻咽癌患者有; (3) 所研究位点基因型、等位基因频率等分型资料; (4) 纳入文献的语言设定为中文或英文。排除标准: (1) 只有病例组数据资料; (2) 文献为病例报告、文摘、综述、讲座、述评等非病例-对照研究; (3) 重复发表的文献。

1.3 资料提取 统一制订数据收集表, 由两位研究者独立提取纳入文献数据资料, 主要包括: 第一作者、发表时间、国家、种族、病例/对照例数、基因型和等位基因频率(率)、对照组哈迪-温伯格平衡情况等。若纳入文献涉及多个种族, 则依照人群分别提取相应数据。

* 基金项目: 2012 年度广西自然科学基金资助项目(2012GXNSFBA053120); 2012 年度广西高等学校一般资助项目(201203YB121); 2013 年全国大学生科技创新创业项目。 作者简介: 吴晓红(1980-), 本科, 主要从事肿瘤的预防研究工作。 [△] 通讯作者, Tel: (0773)-5891611; E-mail: 357535605@qq.com。

表 1 XRCC1 Arg399Gln 在鼻咽癌及健康人群中的分布

纳入文献	国家	种族	病例组						对照组						P
			基因型			等位基因			基因型			等位基因			
			Arg/Arg	Arg/Gln	Gln/Gln	Arg	Gln	n	Arg/Arg	Arg/Gln	Gln/Gln	Arg	Gln	n	
Yang 等 ^[2] 2007	中国	亚洲	93	54	6	240	66	153	95	67	6	257	79	168	0.158
Laantri 等 ^[3] 2011	北非	非洲	274	193	45	741	283	512	279	163	35	721	233	477	0.104
Cho 等 ^[4] 2003	中国	亚洲	174	128	32	476	192	334	152	109	21	413	151	282	0.811
Cao 等 ^[5] 2006	中国	亚洲	241	152	32	634	216	425	270	201	30	741	261	501	0.354
戴穹等 ^[6] 2007	中国	亚洲	116	68	36	300	140	220	147	72	31	366	134	250	<0.01
Li 等 ^[7] 2013	中国	亚洲	92	117	22	301	161	231	166	114	20	446	154	300	0.943
Visuvanathan 等 ^[8] 2014	马来西亚	亚洲	82	56	15	220	86	153	73	52	11	198	74	136	0.686
朱秋蓓 ^[9] 2014	中国	亚洲	57	27	3	141	33	87	66	26	2	158	30	94	0.762

1.4 统计学处理 Meta 分析应用 Review Manager5.0 和 Stata12.0 软件进行, XRCC1 Arg399Gln 多态性与鼻咽癌发病风险评估以相对危险度 OR 值及相应 95% CI 进行描述; 采用 χ^2 检验评价对照组基因型结果的哈迪-温伯格平衡情况。各研究间异质性采用 Cochran Q 检验进行评价, $P < 0.05$ 提示发表文献数据存在明显异质性; I^2 值定量评价异质性大小, 值越大提示异质性愈明显。设定异质性检验结果 $P < 0.05$ 或 $I^2 > 50\%$, 则提示各研究存在明显抑制性, 分析时采用随机效应模型; 反之则采用固定效应模型。应用 Stata12.0 软件, 以 Begger's 漏斗图和 Egger's 线性回归分析纳入文献的发表偏倚情况^[10-11]。采用 Leave-one-out 方法逐一剔除单个研究进行敏感性分析, 用以评价单一研究对总体 OR 值的影响。

2 结 果

2.1 纳入文献基本资料特征 截止 2014 年 7 月 1 日, 通过联合检索 CNKI、万方、PubMed 等数据库, 共检索到 XRCC1 Arg399Gln 与鼻咽癌相关研究报道 177 篇, 严格按照纳入、排除标准, 并结合仔细阅读相关综述文献, 手工补充查找合格文献, 根据相应检索词获得文献 177 篇, 排除综述、非病例对照研究相关文献 45 篇, 剩余相关文献 32 篇, 排除 XRCC1 其他位点。最终纳入 8 篇病例-对照研究^[4-11]。共包含研究对象 4 323 例, 其中鼻咽癌患者 2 115 例, 对照组 2 208 例。纳入文献的基本资料特征情况, 见表 1。

2.2 Meta 分析结果 399Gln 等位基因与鼻咽癌的发病风险

应用 RevMan5.0 对所纳入文献等位基因分布情况进行统计分析, 结果显示与 399Arg 等位基因相比, 399Gln 显著增加鼻咽癌的发病风险, 其相对发病风险的 OR 值及 95% CI 分别为 1.14(1.04~1.26)。异质性检验结果显示, 各研究间等位基因分布数据不存在明显异质性($I^2 = 32\%$, $P = 0.18$), 见图 1。

2.2.1 不同遗传模型与鼻咽癌的发病风险 本研究统计分析了显性、隐性、共显性及相加模型 4 种遗传模型下, XRCC1 基因 Arg399Gln 多态性与鼻咽癌发病风险的相关性。综合评价结果显示, 在隐性遗传模型 Gln/Gln vs. Arg/Gln+Arg/Arg 和共显性模型 Gln/Gln vs. Arg/Arg 下, 总体 OR 值及 95% CI 分别为 1.30(1.04~1.63)、1.37(1.09~1.72), 异质性检验结果两种遗传模型下不存在明显异质性。异质性检验结果显示, 在显性模型下文献发表结果存在明显异质性($I^2 = 51\%$, $P = 0.05$), 其他模型均未发现明显异质性, 结果见表 2 和图 2~3。

表 2 XRCC1 Arg399Gln 多态性与鼻咽癌易感性分析

项目	OR	95%CI	I^2 (%)	P
等位基因(Gln vs. Arg)	1.14	1.04~1.26	32	0.18
显性模型(Gln/Gln+Arg/Gln vs. Arg/Arg)	1.15	0.96~1.37	51	0.05
隐性模型(Gln/Gln vs. Arg/Gln+Arg/Arg)	1.30	1.04~1.63	0	1.00
共显性模型(Gln/Gln vs. Arg/Arg)	1.37	1.09~1.72	0	0.96
杂合模型(Gln/Gln vs. Arg/Gln)	1.22	0.96~1.55	0	1.00

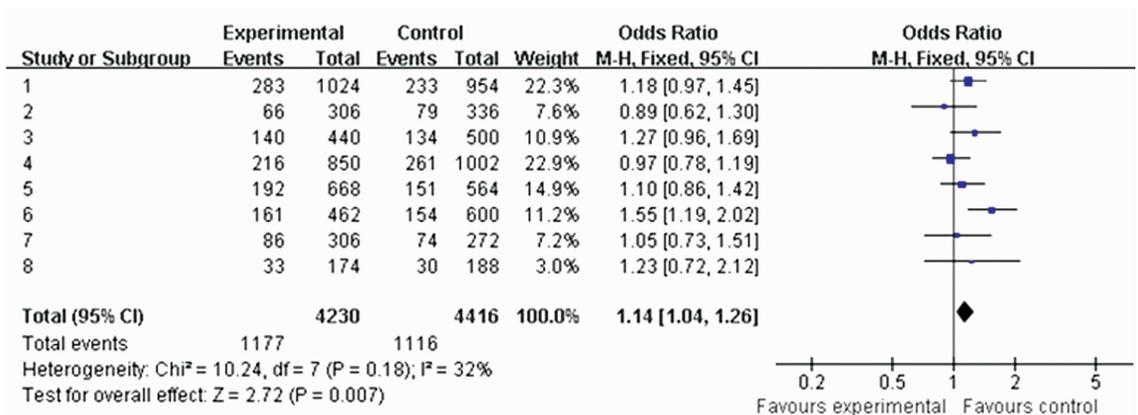


图 1 等位基因与鼻咽癌的发病风险

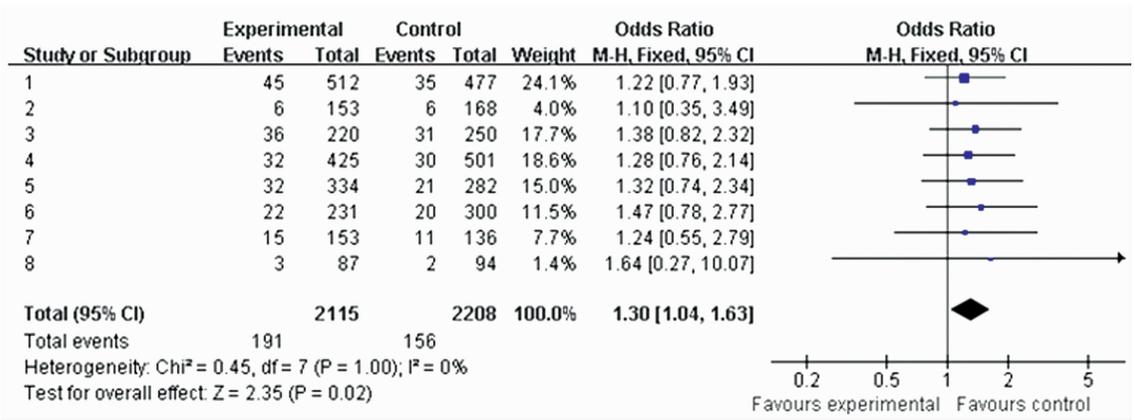


图 2 隐性遗传模型与鼻咽癌的发病风险

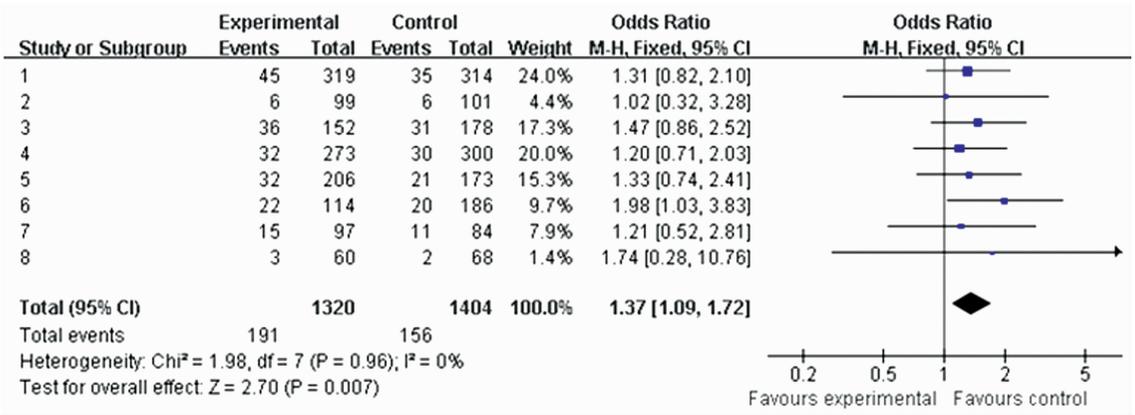


图 3 共显性模型与鼻咽癌的发病风险

2.2.2 文献发表偏倚情况 应用 Stata12.0 评估所纳入文献的发表偏倚情况, Begger's 漏斗图和 Egger's 线性回归分析结果显示, 未发现本研究纳入文献存在发表偏倚, Begger's 检验 ($P=0.902$), Egger's 检验 ($P=0.989$), 见图 4~5。

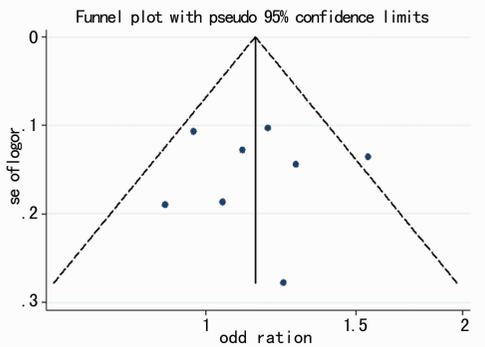


图 4 Begger's 检验评估纳入文献发表偏倚情况

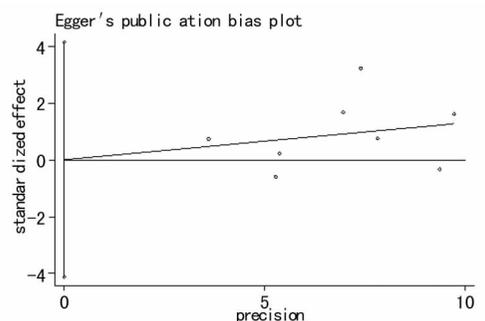


图 5 Egger's 检验评估纳入文献发表偏倚情况

2.2.3 敏感性分析 采用 Leave-one-out 方法, 将合格文献逐一剔除, 观察单一文献对总体结果的影响, 并未发现哪篇文献明显影响总体 OR 及 95% CI。但在显性模型下, 当剔除 Li 等^[7]的报道后, 异质性便不再存在, I² 值及相应 P_{Het} 由 I² = 51%, P = 0.05 变为 I² = 0, P = 0.50。

3 讨论

XRCC1 基因是碱基切除修复通路的重要组成部分, 主要参与受损部分碱基切除和断裂 DNA 连接, 修复损伤的 DNA, 维持个体的遗传稳定性, 当其 DNA 损伤修复能力丧失或减低则可能导致肿瘤的发生。有研究表明, XRCC1 基因 399 位 (Arg-Gln) 多态突变可能影响其 DNA 损伤修复能力, 从而增加易感人群罹患癌症的风险^[12~14]。但目前针对 XRCC1 Arg399Gln 多态性与鼻咽癌的关联研究的结论存在矛盾, 为进一步明确 XRCC1 Arg399Gln 多态性与鼻咽癌的易感性关系, 克服单个研究样本量小、地域性和种族差异等因素, 共 8 篇文献包含研究对象 4 323 例, 其中鼻咽癌 2 115 例, 对照 2 208 例纳入本研究。

Meta 分析发现, 风险等位基因 399Gln 可显著增加鼻咽癌的发病风险, 其相对发病风险的 OR 值及 95% CI 分别为 1.14 (1.04~1.26), 提示 XRCC1 基因第 399 位的错义突变 Arg-Gln, 可能在某种程度上使得机体对鼻咽癌的易感性改变, 从而增加鼻咽癌的发病风险。本研究探讨了 4 种不同遗传效应模型下 XRCC1 Arg399Gln 多态性与鼻咽癌的易感性关系, 发现隐性遗传模型 Gln/Gln vs. Arg/Gln+Arg/Arg 和共显性模型 Gln/Gln vs. Arg/Arg 下, 总体 OR 值及 95% CI 分别为 1.30

(1.04~1.63)、1.37(1.09~1.72)。这与上述 399Gln 可显著增加鼻咽癌的发病风险的结果一致。而 Huang 等^[15]的 Meta 分析(2011 年,纳入 5 篇文献,病例组:1 644 例,对照组:1 678 例)仅在共显性模型 Gln/Gln vs. Arg/Arg 下的结果与本研究类似,OR 及 95% CI 分别为 1.30(1.01~1.69)。可能因本研究在其基础上,纳入最新研究报道、扩大研究样本量,提高统计学效能,因此更为客观地反映了真实结果。但进一步分析,本研究注意到反映隐性遗传模型下 XRCC1 Arg399Gln 多态性与鼻咽癌的易感性关系的森林图(图 3)显示,所有单个病例-对照研究的统计分析后的 OR 及 95% CI 却均无统计学意义。这一现象可能因单个研究样本量过小导致统计效能不足,分析过程中未能检测出该多态变异在所研究人群中带来的易感性差异。

另外,本研究仅纳入已公开发表的、结果数据完整的、探讨 XRCC1 Arg399Gln 多态性与鼻咽癌的易感性关系的病例-对照研究,对照的选取及方法、病例/对照的配对比例等不尽相同,理论上可能存在一定的发表偏倚,但应用 Stata12.0 软件 Begger's 漏斗图和 Egger's 线性回归分析,在所纳入研究之间未发现明显的发表偏倚。采用 Leave-one-out 方法,探索异质性来源的敏感性分析,将纳入文献逐一剔除,观察单一文献对总体结果的影响,并未发现哪篇文献明显影响总体 OR 及 95% CI。但在显性模型下,当剔除 Li 等^[7]的报道后,异质性便不再存在, I^2 值及相应 P_{Hete} 由 $I^2 = 51\%$, $P_{Hete} = 0.05$ 变为 $I^2 = 0$, $P_{Hete} = 0.50$ 。提示,该篇报道结果可能是显性遗传模型下异质性的主要来源。因所纳入文献中,仅有 1 篇为非洲的研究,本研究未按种族作进一步分层分析,探讨 XRCC1 Arg399Gln 多态位点与鼻咽癌的遗传易感情况,可能对本研究的总体结果产生些许影响。

综上所述,XRCC1 基因 Arg399Gln 多态性与鼻咽癌的遗传易感性密切相关,结果表明,399Gln 等位基因可显著增加鼻咽癌的发病风险,初步推测其可能是鼻咽癌发病的危险遗传因素。但仍需设计更加合理、更大样本量的病例-对照研究来确认本研究的结论。

参考文献

- [1] Shen MR, Jones IM, Mohrenweiser H. Non conservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans[J]. Cancer Res. 1998,58(4):604-608.
- [2] Yang ZH, Du B, Wei YS, et al. Genetic polymorphisms of the DNA repair gene and risk of nasopharyngeal carcinoma[J]. DNA and cell biology, 2007,26(7):491-496.
- [3] Laantri N, Jalbout M, Khyatti M, et al. XRCC1 and hOGG1 genes and risk of nasopharyngeal carcinoma in North African countries[J]. Molecular carcinogenesis, 2011,50(9):732-737.
- [4] Cho EY, Hildesheim A, Chen CJ, et al. Nasopharyngeal carcinoma and genetic polymorphisms of DNA repair enzymes XRCC1 and hOGG1[J]. Cancer Epidemiol Biom Prev, 2003,12(10):1100-1104.
- [5] Cao Y, Miao XP, Huang MY, et al. Polymorphisms of XRCC1 genes and risk of nasopharyngeal carcinoma in the Cantonese population[J]. BMC Cancer, 2006, 6(1): 167.
- [6] 戴穹, 杨志惠, 叶运莉. 中国四川人群 DNA 修复基因 X 射线修复交叉互补基因 1-Arg399Gln 多态性与鼻咽癌风险的关系[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(30):5861-5864.
- [7] Li Q, Wang J M, Peng Y, et al. Association of DNA base-excision repair XRCC1, OGG1 and APE1 gene polymorphisms with nasopharyngeal carcinoma susceptibility in a Chinese population[J]. Asian Pacific J Cancer Prev, 2013, 14(9):5145-5151.
- [8] Visuvanathan S, Yap YY, Lim CC, et al. Distribution and haplotype associations of XPD Lys751Gln, XRCC1 Arg280His and XRCC1 Arg399Gln polymorphisms with nasopharyngeal carcinoma in the Malaysian population [J]. Asian Pacific J Cancer Prev, 2014, 15(6):2747-2751.
- [9] 朱秋蓓, 范静平, 吴建, 等. 江浙沪地区人群中修复基因 XRCC1 多态性与鼻咽癌易感性的关系[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(4):452-455.
- [10] Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, et al. Comparison of two methods to detect publication bias in Meta-analysis[J]. JAMA, 2006, 295(6):676-680.
- [11] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. BMJ, 1997, 315:629-634.
- [12] Chen Y, Li T, Li J, et al. X-ray repair cross-complementing group 1 (XRCC1) Arg399Gln polymorphism significantly associated with prostate cancer [J]. Int J Biol Markers, 2015 (1):e12-21.
- [13] Mangoni M, Bisanzio S, Carozzi F, et al. Association between genetic polymorphisms in the XRCC1, XRCC3, XPD, GSTM1, GSTT1, MSH2, MLH1, MSH3, and MGMT genes and radiosensitivity in breast cancer patients [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81(1):52-58.
- [14] Ramadan RA, Desouky LM, Elnaggar MA, et al. Association of DNA repair genes XRCC1 (Arg399Gln), (Arg194Trp) and XRCC3 (Thr241Met) polymorphisms with the risk of breast cancer: a case-control study in Egypt[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2014, 18(11):754-760.
- [15] Huang GL, Guo HQ, Yu CY, et al. XRCC1 Polymorphisms and Risk of Nasopharyngeal Carcinoma: a Meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(9):2329-2333.