

DNA 修复基因 XRCC3 - 18067C > T 多态性与头颈部肿瘤易感性关系的系统评价

柯为洵 李 杰 曹岐新 嵇 冰

摘 要 **目的** 采用系统评价的方法探讨 DNA 修复基因 X 线修复交叉互补因子 3(x-ray cross-complementing group 3, XRCC3)18067C > T 位点单核苷酸多态性与头颈部肿瘤易感性的关系。**方法** 检索 PubMed(1966 ~ 2010 年)、EMBASE(1974 ~ 2010 年)、中国生物医学文献数据库 CBM(1978 ~ 2010 年)、中国期刊全文数据库 CNKI(1994 ~ 2010 年)公开发表的关于 DNA 修复基因 XRCC3 - 18067C > T 单核苷酸多态性与头颈部肿瘤易感性的研究。病例组及对照组 XRCC3 - 18067C > T 等位基因分布的比值比(odds ratio, OR)为效应指标,根据一致性检验的结果,选择固定效应模型或随机效应模型对 OR 进行合并,并进行偏倚评估。**结果** 共查到符合要求的文献 9 篇,病例组 1872 例,对照组 3521 例。分析结果显示:XRCC3 - 18067C > T 位点突变纯合子(T/T)患头颈部肿瘤的风险与野生型纯合子(C/C)相比 OR = 1.16 (95% CI:0.95 ~ 1.43, $P = 0.150$);隐性模式下,18067C > T 位点突变纯合子(T/T)患头颈部肿瘤的风险与野生型(纯合子 + 杂合子)(C/C) + (C/T)相比 OR = 1.16 (95% CI:0.96 ~ 1.40, $P = 0.124$);显性模式下,18067C > T 位点突变个体(突变纯合子 + 突变杂合子)(T/T) + (C/T)患头颈部肿瘤的风险与野生型纯合子(C/C)相比 OR = 1.05(95% CI:0.93 ~ 1.19, $P = 0.426$)。**结论** DNA 修复基因 XRCC3 18067C > T 位点单核苷酸多态性与头颈部肿瘤易感性间存不存在明显相关性。

关键词 头颈部肿瘤 XRCC3 单核苷酸多态性 系统评价

Meta Analysis on DNA Repair Gene XRCC3 - 18067C > T Single Nucleotide Polymorphisms and Head and Neck Cancer Susceptibility. Ke Weixun, Li Jie, Cao Qixin, Ji Bing. Hu Zhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhejiang 313000, China

Abstract Objective To evaluate the relationship between X-ray cross-complementing group 3(XRCC3)gene single nucleotide polymorphisms and head and neck cancer susceptibility. **Methods** By searching Medline, EMBSE, CBM and CNKI, et al, we collected studies about DNA X-ray cross-complementing group 3(XRCC3) gene polymorphisms and head and neck cancer susceptibility. The odds ratios (OR) of variant allele of XRCC3 - 18067C > T was calculated by using statistic software STATA11.0. Publication bias was also evaluated. **Results** Nine case-control studies were identified for the systematic review. A total of 1872 cases and 3521 controls were included. In the (T/T) VS (C/C) group, the odds ratio was 1.16(95% CI:0.95 - 1.43, $P = 0.150$). For the recessive genetic model, in the (T/T) VS (C/C) + (C/T) group, the odds ratio was 1.16(95% CI:0.96 - 1.40, $P = 0.124$). For the dominant genetic model, in the (T/T) + (C/T) VS (C/C) group, the odds ratio was 1.05(95% CI:0.93 - 1.19, $P = 0.426$). **Conclusion** There was no close relationship between DNA repair gene X-ray cross-complementing group 3(XRCC3) single nucleotide polymorphisms and head and neck cancer susceptibility.

Key words Head and neck cancer; XRCC3; Single nucleotide polymorphism; Systematic review

人类 DNA 修复基因 X 线修复交叉互补因子 3, 首先从中国仓鼠卵细胞的突变体 irs1SF 株中分离出来得到的,该基因全长为 19843 bp,编码 1 个 346 个氨基酸残基的蛋白质^[1]。XRCC3 基因有 11 个外显子,位于该基因第 7 外显子 18067 位核苷酸 C > T 的突变使得第 241 位密码子编码的苏氨酸(Thr)替换为蛋氨酸(Met),前者可能对维持蛋白的正常构象起重要作用,因此该位点的突变可能对该基因的正常功能

有一定的影响,有研究显示,携带基因型 Met/Met 突变纯合子的个体外周淋巴细胞的 DNA 加合物水平明显升高,提示具有该基因型的个体 DNA 修复能力降低,该基因的多态性在肿瘤发生中可能起着重要作用^[2]。

资料与方法

1. 资料来源:检索 CNKI、CBM、Pubmed、EMBASE 数据库,收集公开发表的关于 XRCC3 - 18067C > T 单核苷酸多态性与头颈部肿瘤易感性的研究,中文文献检索词为:“X 线修复交叉互补因子 3”、“XRCC3”、“头颈部肿瘤”;英文文献检索词为:“XRCC3”“x-ray cross-complementing group 3”、“head and neck cancer”,分别作为主题词、自由词进行检索。

2. 文献纳入标准:病理学确诊为头颈部肿瘤与 DNA 修复基因 XRCC3 - 18067C > T 单核苷酸多态性的病例对照研究或队列研究;研究方法相似,且均符合流行病学要求;文献提供基因型频数,优势比(odds ratio, OR)及 95% CI,或 4 个表资料用以计算 OR;对同一人群或亚群进行的多次研究选择质量较高的最近发表的文献作为研究对象。

3. 统计学方法:按照要求整理原始文献并摘录数据,对各研究的基因分布进行 Hardy - Weinberg 遗传平衡检验。首先,以野生型纯合子 C/C 为参照,评估突变型纯合子 T/T 个体患头颈部肿瘤的发病风险(T/T) vs (C/C);其次,假设突变基因型为隐性基因,采用隐性模式(recessive genetic model)对(T/T) vs (C/C + C/T)进行统计分析;第三,假设突变基因型为显性基因,采用显性模式(dominant genetic model)对(T/T + C/T) vs (C/C)进行统计分析。应用统计分析软件 STATA11.0 分析计算合并 OR 值及 95% 可信区间(95% confidence interval, 95% CI),绘制 OR 值分布森林图。统计学异质

性采用 I^2 检验来分析,双侧 $P > 0.05$ 不存在异明显的异质性,采用固定效应模型,反之采用随机效应模型。STATA 软件的线性回归模型(Egger 法)检验漏斗图的对称性,评估发表偏倚。

结 果

1. 一般资料:共纳入文献 9 篇,其中病例组 1872 例,对照组 3521 例^[3~11]。来自欧洲高加索人群报道 6 篇^[3,4,6,8,9,11],亚洲人群报道 2 篇^[7,10],1 篇文献^[5]未对人种进行说明。病例诊断均符合 WHO 诊断标准,基因分型均使用公认的、科学的检测方法(表 1)。所有纳入的研究中只有 1 篇来自美国的研究结果显示在显性基因模式下突变个体患头颈部肿瘤的易感性明显增加,OR = 2.10 (95% CI: 1.31 ~ 3.38)。其余各研究均未显示出 XRCC3 - 18067C > T 单核苷酸多态性与头颈部肿瘤易感性之间的关系。

表 1 纳入研究的基本特征

作者	发表时间 (年)	18067C > T(n)		种族	突变 vs 野生		隐性模式		显性模式		国家
		病例组	对照组		OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	
Shen	2002	367	354	高加索人群	1.27	0.80 ~ 2.00	1.36	0.89 ~ 2.08	0.96	0.71 ~ 1.29	美国
Benhamou	2004	246	166	高加索人群	0.80	0.45 ~ 1.44	0.99	0.59 ~ 1.65	0.73	0.48 ~ 1.13	法国
Casson	2005	56	96	不详	0.99	0.36 ~ 2.72	1.01	0.39 ~ 2.58	1.03	0.52 ~ 2.02	加拿大
Huang	2005	394	666	高加索人群	1.01	0.68 ~ 1.49	1.02	0.71 ~ 1.46	0.99	0.77 ~ 1.28	美国
Majumder	2005	310	348	亚洲人群	1.64	0.66 ~ 4.10	1.71	0.69 ~ 4.24	0.93	0.68 ~ 1.28	印度
Sturgis	2005	134	161	高加索人群	2.05	0.98 ~ 4.26	1.39	0.70 ~ 2.76	2.10	1.31 ~ 3.38	美国
Matullo	2006	82	1094	高加索人群	1.11	0.57 ~ 2.15	1.14	0.63 ~ 2.08	0.98	0.62 ~ 1.57	欧洲
Kietthubthaw	2006	106	164	亚洲人群	1.69	0.10 ~ 27.3	1.36	0.08 ~ 22.02	1.62	0.86 ~ 3.04	泰国
Ye	2006	177	472	高加索人群	1.31	0.95 ~ 1.43	1.17	0.69 ~ 1.40	1.24	0.87 ~ 1.77	瑞典

2. 野生型纯合子(C/C)为参照:以野生型纯合子(C/C)基因型为参照,评估突变型纯合子(T/T)基因型与头颈部肿瘤易感性的关系。异质性检验: $I^2 = 0.00\% < 50\%$,不存在明显的统计学异质性,采用固定效应模型分析(图 1)。图中可见,合并分析结果 OR = 1.16 (95% CI: 0.95 ~ 1.43, $P = 0.150$),表明突变纯合子基因型 T/T 与头颈部肿瘤的易感性无关联。

3. 隐性模式:假设突变基因为隐性基因,采用隐性模式(recessive genetic model)对(T/T) vs (C/C + C/T)进行分析,评估突变型纯合子(T/T)与头颈部肿瘤易感性间的关系。异质性检验 $I^2 = 0.00\% < 50\%$,不存在明显的统计学异质性,采用固定效应模型分析(图 1)。图中可见,合并分析结果 OR = 1.16 (95% CI: 0.96 ~ 1.40, $P = 0.124$),表明在隐性模式下,突变基因型(T/T)与头颈部肿瘤易感性无关联。

4. 显性模式:假设突变基因为显性基因,采用显性模式(dominant genetic model)对(T/T + C/T) vs

(C/C)进行分析,评估突变型(包括突变纯合子 T/T,和突变杂合子 C/T)与头颈部肿瘤易感性间的关系。异质性检验 $I^2 = 45.90\% < 50\%$,不存在明显的统计学异质性,采用固定效应模型(图 1)。图中可见,合并分析结果 OR = 1.05 (95% CI: 0.93 ~ 1.19, $P = 0.426$),表明在显性模式下,突变基因型(T/T + C/T)与头颈部肿瘤的易感性无关联。

5. 发表偏倚识别:Stata 软件的线性回归模型(Egger 法),评估发表偏倚。以各研究的 OR 自然对数值 logOR 与其标准误 S_{logOR} 的比值为应变量,以标准误的倒数为自变量,进行线性回归分析。回归分析 Y 轴的截距为 1.11,其 95% CI 为(-0.41 ~ 2.27), $t = 1.99$, $P = 0.058$,按 $\alpha = 0.05$ 水准,提示不存在明显发表偏倚。

讨 论

XRCC3 是重要的 DNA 损伤修复基因,其表达产物是 Rad - 51 相关蛋白家族的成员之一,并与 Rad -

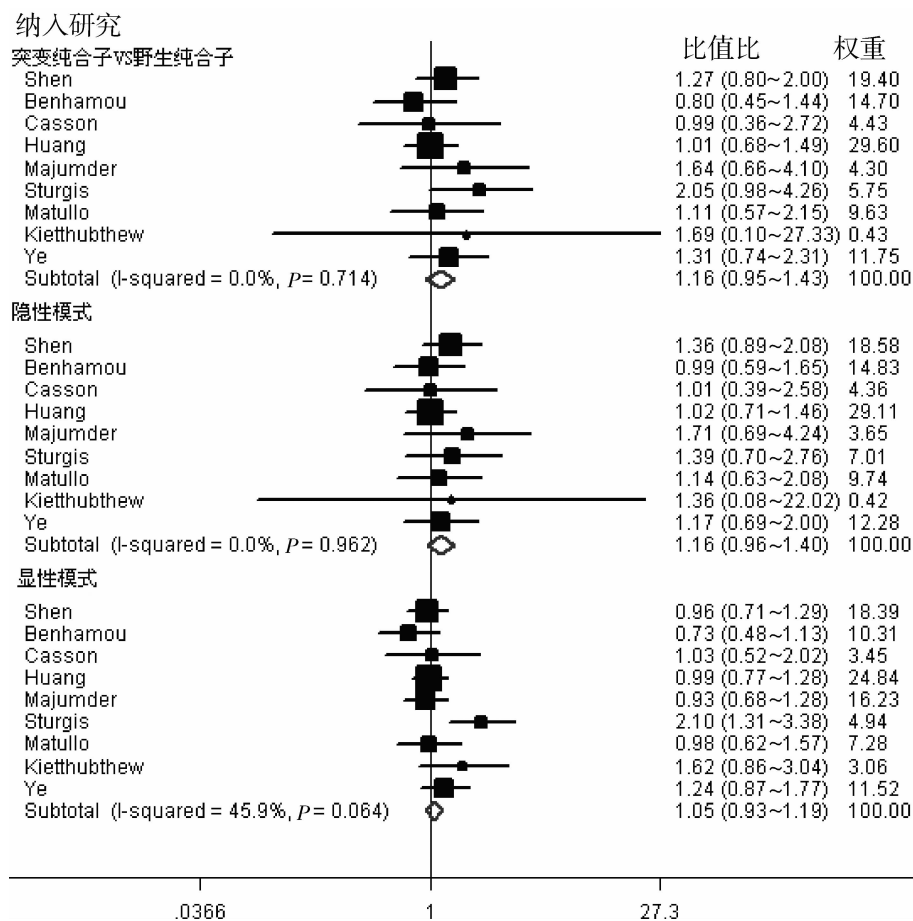


图1 DNA 修复基因 XRCC3 -18067C>T 多态性与头颈部肿瘤易感性关系的森林图

51 相互作用,参与同源序列的重组,因此该基因正常表达产物对保持染色体的稳定性和损伤 DNA 的修复起重要作用^[12]。目前有关 XRCC3 多态性的研究在欧美国家中的高加索人群较多,东亚人群较少,同时研究结果也不完全一致。因此我们对 XRCC3 基因第 7 外显子 18067 位点单核苷酸多态性与头颈部肿瘤易感性关系进行了系统分析。我们将该基因单核苷酸位点多态性的所有情况进行了假设考虑,包括突变纯合子个体(T/T)与野生纯合子个体(C/C)之间的比较;隐性模式下突变个体(T/T)与野生型个体(C/C + C/T)之间的比较;显性模式下突变个体(T/T + C/T)与野生型个体(C/C)之间的比较。结果,所有情况下 XRCC3 基因 18067 位点单核苷酸多态性与头颈部肿瘤易感性间均存不存在明显相关性。理论上,肿瘤的遗传方式并不符合孟德尔单基因遗传的遗传规律,而是属于多基因遗传,即多个微小效应的基因,在某个或某些环境因子的作用下产生一个总效应从而导致肿瘤的发生,肿瘤的遗传并非肿瘤的本身,而是个体对肿瘤的遗传易感性。因此单个基因单核苷酸

多态性与肿瘤易感性之间的关系可能不足以在较小样本的情况下显现出来,这种理论上的相关性可能在一定程度上被较大效应的其他相关因素所覆盖,这种相关性在一定程度上被弱化了。因此,需要进一步加大研究的样本量,同时进行多基因多位点联合检测,根据联合检测结果建立生物统计模型,筛查肿瘤易感人群,从而为实现肿瘤的三级预防提供理论上的可行性依据,真正做到早期发现易感人群,对易感人群进行早期干预,做到早期预防,早期诊断,早期治疗,从根本上解决目前肿瘤诊断治疗过程中的被动局面。

参考文献

- 1 Tebbs RS, Zhao Y, Tucker JD, *et al.* Correction of chromosomal instability and sensitivity to diverse mutagens by a cloned cDNA of the XRCC3 DNA repair gene [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92 (14): 6354 - 6358
- 2 Matullo G, Guarrera S, Carturan S, *et al.* DNA repair gene polymorphisms, bulky DNA adducts in white blood cells and bladder cancer in a case - control study [J]. *Int J Cancer*, 2001, 92 (4): 562 - 567
- 3 Shen H, Sturgis EM, Dahlstrom KR, *et al.* A variant of the DNA repair gene XRCC3 and risk of squamous cell carcinoma of the head and

- neck; a case – control analysis [J]. *Int J Cancer*, 2002, 99 (6) :869 – 872
- 4 Benhamou S, Tuimala J, Bouchardy C, *et al.* DNA repair gene XRCC2 and XRCC3 polymorphisms and susceptibility to cancers of the upper aerodigestive tract [J]. *Int J Cancer*, 2004, 112 (5) :901 – 904
- 5 Casson AG, Zheng Z, Evans SC, *et al.* Polymorphisms in DNA repair genes in the molecular pathogenesis of esophageal (Barrett) adenocarcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26 (9) :1536 – 1541
- 6 Huang WY, Olshan AF, Schwartz SM, *et al.* Selected genetic polymorphisms in MGMT, XRCC1, XPD, and XRCC3 and risk of head and neck cancer: a pooled analysis [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14 (7) :1747 – 1753
- 7 Majumder M, Sikdar N, Paul RR, *et al.* Increased risk of oral leukoplakia and cancer among mixed tobacco users carrying XRCC1 variant haplotypes and cancer among smokers carrying two risk genotypes: one on each of two loci, GSTM3 and XRCC1 (Codon 280) [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14 (9) :2106 – 2112
- 8 Sturgis EM, Zhao C, Zheng R, *et al.* Radiation response genotype and risk of differentiated thyroid cancer: a case – control analysis [J]. *Laryngoscope*, 2005, 115 (6) :938 – 945
- 9 Matullo G, Dunning AM, Guarrera S, *et al.* DNA repair polymorphisms and cancer risk in non – smokers in a cohort study [J]. *Carcinogenesis*, 2006, 27 (5) :997 – 1007
- 10 Kietthubthaw S, Sriplung H, Au WW, *et al.* Polymorphism in DNA repair genes and oral squamous cell carcinoma in Thailand [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2006, 209 (1) :21 – 29
- 11 Ye W, Kumar R, Bacova G, *et al.* The XPD 751Gln allele is associated with an increased risk for esophageal adenocarcinoma. A population – based case – control study in Sweden [J]. *Carcinogenesis*, 2006, 27 (9) :1835 – 1841
- 12 Pierce AJ, Johnson RD, Nompson LH, *et al.* XRCC3 promotes homology – directed repair of DNA damage in mammalian cells [J]. *Genes Dev*, 1999, 13 (20) :2633 – 2638

(收稿:2011-03-13)

(修回:2011-03-30)

2 型糖尿病合并尿路感染的病原菌分布及药敏分析

阮璐雅 倪连松 郑景晨 吴积升

摘要 目的 探讨 2 型糖尿病患者 (T2DM) 合并尿路感染 (UTI) 的病原菌分布和对抗菌药物的耐药情况, 指导临床合理应用抗生素。**方法** 对 2006 年 1 月 ~ 2009 年 12 月在笔者医院内分泌科住院的 T2DM 合并 UTI 患者进行病原学鉴定及药敏试验。**结果** 243 例 T2DM 合并白细胞尿患者经中段尿培养检出 162 例阳性致病菌, 致病菌检出率为 66.67%, 其中无症状性菌尿占尿路感染的 66.05%。致病菌分布中革兰阴性菌株 (G^-) 占 59.26%, 以大肠杆菌为主, 占 42.60%; 其次为变形菌属, 革兰阳性菌株 (G^+) 占 34.57%, 以肠球菌属为主, 占 17.28%, 而后为缺乳链球菌, 真菌感染率为 6.17%。药敏试验表明大肠杆菌对氨苄西林、环丙沙星、复方新诺明的耐药率高; 肠球菌对复方新诺明、红霉素和环丙沙星的耐药率高; 缺乳链球菌对复方新诺明、四环素的耐药明显。**结论** 近年来 T2DM 合并 UTI 的病原菌种类中大肠杆菌仍占首位, 但比例有所下降, 肠球菌属和念珠菌属有明显上升趋势, 应高度重视; 对传统抗生素耐药性明显, 应根据药敏结果合理使用抗生素; 建议可对 T2DM 患者的无症状性菌尿行积极治疗。

关键词 2 型糖尿病 尿路感染 无症状性菌尿 致病菌 抗菌素

The Characteristics and Drug—resistance of the Pathogenic Bacteria Isolated from Type 2 Diabetics Patients Complicated with Urinary Tract Infection. Ruan Luya, Ni Liansong, Zheng Jingchen, Wu Jisheng. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To investigate the characteristics and drug—resistance of the pathogenic bacteria isolated from patients with type 2 diabetics (T2DM) complicated with urinary tract infection (UTI). **Methods** From Jan 2006 to Dec 2009, 243 urine specimens were collected from inpatient of endocrine department in our hospital. Totally 162 strains of pathogens were identified and drug – resistant were analyzed retrospectively. **Results** A total of 162 pathogenic bacteria (66.67%) were isolated from 243 cases, and asymptomatic bacteriuria (ASB) accounted for 66.05% in urinary infection. These were 59.26% gram negative bacteria, 34.57% gram positive bacteria, and 6.17% fungi. Among gram negative bacteria, *E. coli* rated the first (42.60%), followed by *proteus*. Among gram positive bacteria, *enterococcus genera* rated the first (17.28%), followed by *S treptococcus agalactiae*. *E. coli* was highly resistant to ampicillin, ciprofloxacin and

作者单位: 325000 温州医学院附属第一医院内分泌科 (阮璐雅、倪连松、郑景晨); 325000 温州市第二人民医院药剂科 (吴积升)

通讯作者: 郑景晨, 电子信箱: zhjc9999@163.com