

DNA 修复基因 XPC 多态性与头颈部肿瘤易感性关系的 meta 分析

李 杰 柯为洵 曹岐新

摘 要 目的 DNA 修复基因 XPC 多态性与头颈部肿瘤易感性关系已有广泛研究,但研究结果不完全一致。本研究采用系统评价的方法探讨 DNA 修复基因 XPC 多态性与头颈部肿瘤易感性的关系。方法 检索 PubMed、EMBASE、中国生物医学文献数据库 CBM、中国期刊全文数据库 CNKI 等公开发表的关于 DNA 修复基因 A939C 单核苷酸多态性与头颈部肿瘤易感性的病例-对照研究进行 Meta 分析。病例组及对照组 XPC A939C 等位基因分布的比数比(odds ratio,OR)为效应指标,应用统计软件 STATA11.0 进行数据分析。结果 纳入文献研究 4 篇,Meta 分析结果显示:分别以野生型纯合子(A/A)和主要基因型为对照(A/A + A/C),XPC A939C 位点突变纯合子(C/C)个体头颈部肿瘤发生风险的 OR 值分别为 1.37 和 1.20(OR = 1.37,95% CI: 0.97 ~ 1.93, $P = 0.070$; OR = 1.20,95% CI: 0.87 ~ 1.66, $P = 0.258$)。结论 DNA 修复基因 XPC A939C 单核苷酸多态性与头颈部肿瘤易感性间不存在明显相关性,但纳入研究的数量及每个研究的样本量均较少,需加大样本量进一步研究。

关键词 头颈部肿瘤 DNA 修复基因 单核苷酸多态性 meta 分析

Meta Analysis on DNA Repair Gene XPC A939C Single Nucleotide Polymorphisms and Head and Neck Cancer Susceptibility. Li Jie, Ke Weixun, Cao Qixin. Huzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhejiang 313000, China

Abstract Objective The relationship between DNA repair gene XPC A939C single nucleotide polymorphisms and head and neck cancer susceptibility has been studied extensively. However, the outcomes are not consistent. The aim of this study is to evaluate the relationship between DNA repair gene XPC A939C single nucleotide polymorphisms and head and neck cancer susceptibility by meta analysis. **Methods** By searching Medline, EMBASE, CBM and CNKI et al, we collected all case-control and cohort studies about DNA repair gene XPC A939C single nucleotide polymorphisms and head and neck cancer susceptibility. The odds ratios(OR) of variant allele of XPC A939C was calculated by using statistic software STATA11.0. **Results** Four case-control studies were identified for the meta analysis. The OR was 1.37 and 1.20 for the C/C group compared to the A/A group(OR = 1.37,95% CI: 0.97 - 1.93, $P = 0.070$) and AA + AC group(OR = 1.20,95% CI: 0.87 - 1.66, $P = 0.258$) respectively. **Conclusion** There was no relationship between DNA repair gene XPC A939C single nucleotide polymorphisms and head and neck cancer susceptibility. But for the small number trials and subjects included in this paper, further studies is needed for the meta analysis.

Key words Head and neck tumor;DNA repair gene;Single nucleotide polymorphism;Meta analysis

XPC 基因编码的蛋白是一个重要的核苷酸切除修复酶,体外试验报道显示,XPC-HR23B 复合体与 DNA 损伤点的结合可以有效触发前切除复合体的形成并改变 DNA 的构象^[1,2]。因此,XPC 基因外显子区域的单核苷酸多态性,尤其是引起氨基酸改变的多态性,很有可能影响它的修复效率,进而可引起个体易于罹患与 DNA 修复相关的癌症如头颈部肿瘤。

近年来,有多项研究对 DNA 损伤修复基因 XPC A939C 多态性同头颈部肿瘤风险的关联进行了分析,

但研究结果并不一致,单个研究并不足以作出 XPC A939C 基因多态性与头颈部肿瘤风险关联性的准确结论。因此,我们将各个 XPC 基因 A939C 多态性的相关研究进行 Meta 分析,以期对 A939C 位点同头颈部肿瘤风险的相关性作出更为准确的评价。

资料与方法

1. 材料:检索中国学术期刊网全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库 CBM、Pubmed、EMBASE 数据库,收集国内外公开发表的关于 XPC-939 位点多态性与头颈部肿瘤易感性关系的病例-对照研究,中文文献检索词为:“着色性干皮病基因组 C”、“XPC”“Xeroderma pigmentosum group C”“头颈部肿瘤”,分别作为关键词、自由词、主题词进行检索;英文文献检索词为:“XPC”“Xeroderma pigmentosum group C”、“head and neck cancer”,分别作为主题词、自由词进行检索。

文献检索截止日期为 2010 年 12 月。文献纳入标准如下:①纳入病理学或细胞学确诊的头颈部原发癌与 DNA 修复基因 XPC A939C 单核苷酸多态性的病例-对照研究或队列研究;②研究方法相似,且均符合流行病学要求;③文献提供基因型频数,用以计算比值比(odds ratio, OR)及 95% 可信区间(95% CI);④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;⑤对于重复报道和信息不全而又无法获取相关数据的文献予以剔除。

2. 方法:由两名评价者独立按照预先制定的纳入、排除标准筛选文献、提取数据并交叉核对,如有不一致,通过协商解决或与第三者讨论解决。重点提取的内容是各文献报道的病例组及对照组的人数,各组核苷酸多态性基因分型的检测结果,评价头颈部肿瘤与易感基因型联系强度指标 OR 值及其 95% CI。

3. 统计学方法:按照 Meta 分析的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(A/A)为参照,评估突变型纯合子(C/C)头颈部肿瘤发病风险(C/C vs A/A);其次,以主要基因型为(A/A + A/C)为参照,评估突变型纯合子(C/C)头颈

部肿瘤发病风险(C/C vs A/A + A/C)。应用统计分析软件 STATA11.0 分析计算合并 OR 值及 95% CI,绘制 OR 值分布森林图。统计学异质性采用 Q 统计量的 I^2 检验来分析,双侧 $P > 0.05$ 认为各研究间不存在异明显的异质性,采用固定效应模型(fixed effect model)合并数据; $P < 0.05$ 认为各研究间存在明显的异质性,采用随机效应模型(random effect model)合并数据,同时分析异质性的来源并进行亚组分析。以各研究 OR 自然对数值的标准误为横坐标,OR 值的自然对数为纵坐标,绘制漏斗图(Begg's plot)描述发表偏倚,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. 纳入分析研究的一般资料:根据文献纳入标准,共纳入文献 4 篇^[3-6],其中病例组 588 例,对照组 798 例。来自混合人群报道 1 篇,亚洲人群报道 3 篇,纳入文献的发表时间为 2001~2006 年,病例诊断均符合 WHO 标准,基因分型均使用公认的、科学的检测方法(表 1)^[1,4-6]。

表 1 纳入研究的基本特征

研究者	发表时间	Lys939Gln(n)		种族	CC vs AA		CC vs (CA + AA)		国家
		病例组	对照组		OR	95% CI	OR	95% CI	
Shen 等	2001 年	287	311	混合人群	1.87	1.14~3.07	1.56	0.99~2.47	美国
Yang 等	2005 年	73	82	亚洲人群	0.89	0.33~2.40	0.91	0.35~2.38	韩国
Sugimura 等	2006 年	122	241	亚洲人群	0.90	0.45~1.80	0.95	0.51~1.78	日本
Kietthubthew 等	2005 年	106	164	亚洲人群	1.47	0.58~3.76	0.91	0.87~1.66	泰国

2. 以野生型纯合子 A/A 为参照:以野生型纯合子(A/A)为参照,评估突变型纯合子(C/C)与头颈部肿瘤的发病风险。异质性检验结果 $P = 0.300 > 0.05$, $I^2 = 18.2\% < 50\%$,说明各研究结果间不存在明显的统计学异质性,采用固定效应模型进行合并(图 1)。图中可见,以野生纯合子(A/A)为参照 Meta 分析结果 $OR = 1.37$ (95% CI: 0.97~1.93), $P = 0.070$,表明突变纯合子(C/C)基因型与野生纯合子(A/A)相比与头颈部肿瘤的易感性无关。发表偏倚的识别,STATA 11.0 绘制漏斗图,各研究分布基本对称。*Egger's* 检验结果 $P = 0.310$,说明不存在明显的发表偏倚,结论较为可靠。

3. 以主要基因型(A/A + A/C)为参照:以主要基因型(A/A + A/C)为参照,评估突变型纯合子(C/C)与头颈部肿瘤的发病风险。异质性检验结果 $P = 0.479 > 0.05$, $I^2 = 0 < 50\%$,说明各研究结果间不存在明显的统计学异质性,采用固定效应模型进行合并(图 2)。图中可见,以主要基因型(A/A + A/C)为参

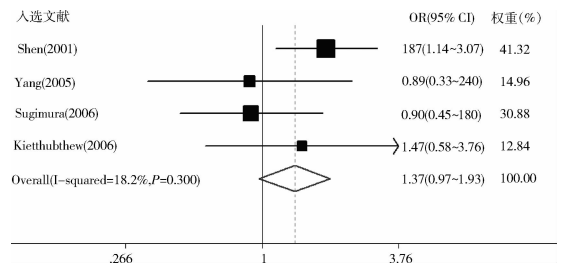


图 1 XPC 基因 A939C 基因型分布(C/C vs A/A)与头颈部肿瘤易感性的森林图

照,Meta 分析结果 $OR = 1.20$ (95% CI: 0.87~1.66), $P = 0.258$,表明突变纯合子(C/C)基因型与主要基因型(A/A + A/C)相比与头颈部肿瘤的易感性无关。发表偏倚的识别,STATA11.0 绘制漏斗图各研究分布基本对称,*Egger's* 检验结果 $P = 0.153$,说明不存在明显的发表偏倚,结论较为可靠。

讨 论

XPC 蛋白是核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)通路中最为重要的蛋白之一,该基因最

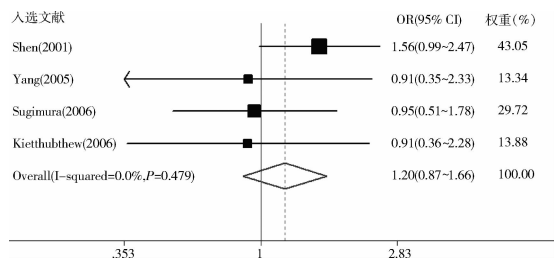


图 2 XPC 基因 A939C 基因型分布 (C/C vs A/A + A/C) 与头颈部肿瘤易感性的森林图

早是在北美和欧洲人群中较为多发的着色性干皮病补群 C 中被发现的,是核苷酸切除修复系统的重要组成部分,它编码的 XPC 蛋白作为最初的 DNA 损伤识别因子在损伤修复中起重要作用^[7]。XPC 蛋白的主要功能是与 HR23B 结合形成 XPC - HR23B 复合物,参与核苷酸切除修复 (nucleotide excision repair, NER) 过程中最初的 DNA 损伤部位的识别,其结构功能异常可能导致 DNA 修复能力下降,因此可能与肿瘤的易感性有关^[8]。XPC 基因定位于人类染色体 3p25,有 16 个外显子和 15 个内含子,编码 1 个 940 个氨基酸残基的蛋白质。XPC 基因第 15 外显子第 939 位密码子 A→C 多态性可引起氨基酸 Lys→Gln 替换^[9]。这类碱基 - 氨基酸 - 蛋白质结构的变化极有可能导致 XPC 蛋白质功能上的改变从而影响其 DNA 修复功能,因此理论上该位点的突变会引起肿瘤易感性水平的变化。

我们的研究结果提示:分别以野生型纯合子 (A/A) 和主要基因型 (A/A + A/C) 为参照, XPC A939C 位点突变纯合子 (C/C) 个体头颈部肿瘤发生风险的 OR 值分别为 1.37 和 1.20 (OR = 1.37, 95% CI: 0.97 ~ 1.93, $P = 0.070$; OR = 1.20, 95% CI: 0.87 ~ 1.66, $P = 0.258$)。DNA 修复基因 XPC A939C 单核苷酸多态性多态性与头颈部肿瘤易感性间不存在相关性。但该结论存在一定的局限性:该项 Meta 分析只检索到 4 个研究,相对较少,而且每个研究的样本量均较少,平均 346 例。小样本量必然会降低统计效能,对结果的稳定性产生一定的影响,因此需加大样本量进一步研究;本文纳入的研究均为病例对照研究 (未检索到队列研究),这种病例对照研究本身就容易受到选择性偏倚、实施偏倚、混杂性偏倚等各种偏倚的影响。总体来说,DNA 修复基因 XPC A939C 单核苷酸多态性多态性与头颈部肿瘤易感性间不存在相关性,

但考虑到该 Meta 分析样本量较小的局限性,如加大样本量可能会得到相关性的结果。理论上,慢性病 (如肿瘤) 的遗传属于多基因遗传,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。它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 (多因子遗传),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^[10]。因此研究单个基因单核苷酸多态性与癌症易感性之间的关系意义并不十分重大,可能需要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,用于判断肿瘤易感人群,从而为肿瘤早期诊断提供行之有效的方法。

参考文献

- Volker M, Mone MJ, Karmaker P, *et al.* Sequential assembly of the nucleotide excision repair factors in vivo [J]. *Mol Cell*, 2001, 8(1): 213 - 224
- Janicijevic A, Sugawara K, Shimizu Y, *et al.* DNA bending by the human damage recognition complex XPC - HR23B [J]. *DNA repair (Amst)*, 2003, 2(3): 325 - 336
- Shen H, Sturgis EM, Khan SG, *et al.* An intronic poly (AT) polymorphism of the DNA repair gene XPC and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: a case - control study [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(8): 3321 - 3325
- Yang M, Kang MJ, Choi Y, *et al.* Associations between XPC expression, genotype, and the risk of head and neck cancer [J]. *Environ Mol Mutagen*, 2005, 45(4): 374 - 379
- Sugimura T, Kumimoto H, Tohrai I, *et al.* Gene - environment interaction involved in oral carcinogenesis: molecular epidemiological study for metabolic and DNA repair gene polymorphisms [J]. *J Oral Pathol Med*, 2006, 35(1): 11 - 18
- Kietthubthew 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
- Khan SG, Levy HL, Legerski R, *et al.* Xeroderma pigmentosum group C splice mutation associated with autism and hypoglycinemia [J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 1998, 11(5): 791 - 796
- Goode EL, Ulrich CM, Potter JD. Polymorphisms in DNA repair genes and associated with cancer risk [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11(12): 1513 - 1530
- Chavanne F, Broughton BC, Pietra D, *et al.* Mutations in the XPC gene in families with xeroderma pigmentosum and consequences at the cell, protein, and transcript levels [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(7): 1974 - 1982
- 实用肿瘤学编委会. 实用肿瘤学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1978: 107 - 145

(收稿: 2011 - 02 - 14)

(修回: 2011 - 02 - 23)