

XRCC1 Arg399Gln 位点多态性与乳腺癌易感性的 Meta 分析

李琳琳,梁媛,陈申,周师师,马锐
(辽宁省肿瘤医院,辽宁 沈阳 110042)

摘要: [目的] 评估 X 射线交叉互补修复基因 1 (X-ray repair cross complementing protein 1, XRCC1) 基因 Arg399Gln 位点核苷酸多态性与高加索及亚洲人群乳腺癌(breast cancer, BC) 易感性的关系。 [方法] 检索 PubMed、Embase、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)和中文科技期刊全文数据库(VIP)等数据库,获取有关 XRCC1 Arg399Gln 位点多态性与高加索及亚洲人群乳腺癌易感性关系的病例对照研究的资料,以病例组及对照组 XRCC1 Arg399Gln 等位基因分布的比值比(OR)为效应指标,应用 Meta 分析软件 Review Manager(version 5.0.10)对各研究原始数据进行统计处理及异质性检验,计算合并 OR 值及其 95%可信区间。 [结果] 共纳入 24 项病例对照研究,包括 15 151 例乳腺癌患者和 17 179 例对照。Meta 分析结果显示,XRCC1 Arg399Gln 位点 Gln/Gln 突变型可能会增加亚洲人群乳腺癌的发病风险 [Gln/Gln vs. Arg/Arg 亚洲组:OR=1.20 (95%CI:1.03~1.39), $P=0.02$; Gln/Gln vs. Arg/Arg +Arg/Gln 亚洲组:OR=1.20(95%CI:1.04~1.38), $P=0.01$ 。Gln/Gln vs. Arg/Arg OR=1.01 (95%CI:0.94~1.09), $Z=0.35$, $P_{OR}=0.73$;Gln/Gln+Arg/Gln vs. Arg/Arg OR=1.02 (95%CI:0.95~1.09), $Z=0.58$, $P_{OR}=0.56$;Gln/Gln vs. Arg/Arg+Arg/Gln OR=1.01 (95%CI:0.95~1.08), $Z=0.33$, $P_{OR}=0.74$)。 [结论] XRCC1 Arg399Gln 位点 Gln/Gln 突变型可能与亚洲人群乳腺癌易感性相关。
关键词: 乳腺癌;XRCC1;基因多态性;Meta 分析
中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2015)03-0223-06
doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.03.A012

Meta-Analysis on Relationship between XRCC1 Arg399Gln Polymorphism and Breast Cancer Susceptibility

LI Lin-lin, LIANG Yuan, CHEN Shen, et al.
(Liaoning Provincial Cancer Hospital, Shenyang 110042, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the relationship between X-ray repair cross-complementing group 1 (XRCC1) Arg399Gln polymorphism and breast cancer susceptibility in Caucasians and Asians by meta-analysis. [Methods] The data of case-control studies on the association between XRCC1 Arg399Gln polymorphism and breast cancer susceptibility of Caucasians and Asians in PubMed, Embase, CBM, VIP, CNKI and Wanfang database were enrolled. Odds ratio (OR) of XRCC1 Arg399Gln genotype distributions in patients with breast cancer and healthy controls was calculated and treated as effective variable, by which the relationship between XRCC1 Arg399Gln polymorphism and breast cancer was evaluated. Heterogeneity test and meta-analysis were performed among the included literatures, and data were analyzed statistically by Review Manager(version 5.0.10) software. [Results] A total of 24 case-control studies were selected including 15151 cases and 17179 controls. Meta-analysis showed that XRCC1 Arg399Gln significantly increased breast cancer risk in Asians (Gln/Gln vs. Arg/Arg in Asians; OR=1.20 (95%CI:1.03~1.39), $P=0.02$; Gln/Gln vs. Arg/Arg +Arg/Gln in Asians; OR=1.20 (95%CI:1.04~1.38), $P=0.01$ 。Gln/Gln vs. Arg/Arg OR=1.01 (95%CI:0.94~1.09), $Z=0.35$, $P_{OR}=0.73$; Gln/Gln+Arg/Gln vs. Arg/Arg OR=1.02 (95%CI:0.95~1.09), $Z=0.58$, $P_{OR}=0.56$; Gln/Gln vs. Arg/Arg+Arg/Gln OR=1.01(95%CI:0.95~1.08), $Z=0.33$, $P_{OR}=0.74$). [Conclusion] The XRCC1 Arg399Gln polymorphism might relate to breast cancer susceptibility in Asians.

Key words: breast cancer; XRCC 1; polymorphism; meta-analysis

肿瘤的发生发展主要与癌基因的激活、抑癌基

因的失活以及 DNA 修复基因的突变密切相关^[1]。DNA 损伤修复系统维持着基因组的稳定性,一旦相关修复基因发生突变,就可能导致整个基因组 DNA

收稿日期:2014-11-27;2014-12-19
通讯作者:马锐,E-mail:cmuliangyuan@163.com

修复能力下降,引起细胞增殖和分化失控,从而增加了肿瘤的易患性^[2]。

X 射线交叉互补修复基因 1 (X-ray repair cross-complementing group 1, XRCC1) 属于 DNA 损伤修复基因的一种, 主要参与 DNA 单链断裂修复(single strand break repair, SSBR) 和碱基损伤修复(base excision repair, BER), 在 DNA 修复及其他细胞功能方面发挥广泛而复杂的作用。XRCC1 表达异常与多种恶性肿瘤的发病相关, 其基因多态性可能与乳腺癌的发生存在一定的相关性^[3]。目前发现 XRCC1 的基因编码区有多个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点可导致其编码蛋白相应氨基酸的改变, 研究比较多的有 G28152A (Arg399Gln)、C26304T (Arg194Trp) 和 G27466A (Arg280His)。

近年来国内外已有多个研究分析了 XRCC1 基因 Arg399Gln 位点多态性与乳腺癌易感性之间的关系, 但结果不一致, 且有明显的地域差异。本文拟对国内外发表的有关 XRCC1 基因 399 位点多态性与高加索及亚洲人群乳腺癌易感性关系的病例对照研究进行 Meta 分析, 以综合评价 XRCC1 基因 399 位点多态性与乳腺癌易感性之间的关系。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过检索 PubMed、Springer、中国生物医学数据库 (CBM)、中文科技期刊全文数据库 (VIP)、中国期刊全文数据库 (CNKI) 和万方数据库等数据库, 手工检索相关领域的杂志、会议论文集、学位论文汇编和科技报告等。收集国内外 2000~2014 年间公开发表的关于 XRCC1 基因 399 位点多态性与乳腺癌易感性关系的病例对照研究。中文主题词包括乳腺癌、X 射线交叉互补修复基因 1 和基因多态性; 英文主题词包括 breast cancer, XRCC1 和 polymorphism。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准: (1) 研究类型为病例对照研究; (2) 研究对象: ①高加索或亚洲人群; ②病理学检查确诊的乳腺癌患者 (病例组) 和健康者 (对照组); ③关于 XRCC1 多态性与乳腺癌易感性的病例对照研究; ④有 XRCC1 多态性的分布频数, 有各基因型与乳腺癌发病风险的比值比 (odd ratio, OR) 及其 95% 可信

区间 (confidential interval, CI); ⑤在对照组人群中, 基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡 (HWE)。排除标准: (1) 重复发表的文献; (2) 试验设计不严谨、资料或数据不全; (3) 在对照组人群中, 基因型分布不符合 HWE。

1.3 资料提取

由两位研究者独立阅读纳入文献的题目、摘要, 排除明显不符合纳入标准和排除标准的文献。对可能符合纳入标准和排除标准的文献, 通过阅读全文来确定。两位研究者交叉核对, 对于难以确定是否纳入的文献, 通过讨论解决分歧。

1.4 统计学处理

应用 Review Manager (version 5.0.10) 进行统计分析。先评价各研究间的异质性, 采用 Q 检验和 I^2 检验评价各文献之间的异质性, Q 检验 $P>0.1$ 且 I^2 检验 $<25\%$ 表示无明显异质性, 采用固定效应模型 (Peto 法) 合并数据; Q 检验 $P<0.1$, I^2 在 $25\%\sim 50\%$ 之间表示中度异质性, $I^2>50\%$ 表示明显异质性, 采用随机效应模型 (D-L 法) 进行计算。可根据异质性的来源进行亚组分析或敏感性分析, 若临床异质性过大, 则采用描述性分析。计算各研究及合并数据的比值比及其 95%CI, 绘制森林图, 展示各研究结果及特征, 根据漏斗图以及 Egger 法, 进行线性回归分析, 评价发表偏倚。

2 结 果

2.1 纳入文献的一般特征

根据文献检索方案共检索到相关文献 101 篇, 最终 24 篇文献纳入 Meta 分析 (Table 1)。其中 15 篇文献来自高加索人群, 9 篇文献来自亚洲。纳入文献均为病例对照试验, 其中病例组共纳入乳腺癌患者 15 151 例, 对照组共纳入健康人群 17 179 例。

2.2 Meta 分析结果

我们将 XRCC1 Arg399Gln 位点基因型分为 3 组基因模型具体分析, 同时每组基因模型分别以高加索人群及亚洲人群为亚组进一步分析。Meta 分析结果表明 XRCC1 Arg399Gln 位点 Gln/Gln 突变型可能会增加亚洲人群乳腺癌的发病风险 [Gln/Gln vs. Arg/Arg: OR (95%CI): 1.20 (1.03~1.39), $P=0.02$; Gln/Gln vs. Arg/Arg + Arg/Gln: OR (95%CI): 1.20 (1.04~1.38), $P=0.01$] (Table 2)。

Table 1 General characteristics of studies included in Meta-analysis

First author	Year	Ethnicity	Genotype distribution					
			Case			Control		
			Arg/Arg	Arg/Gln	Gln/Gln	Arg/Arg	Arg/Gln	Gln/Gln
Duell ^[4]	2001	Caucasian	162	175	49	164	158	59
Kim ^[5]	2002	Asian	92	79	34	90	101	14
Shu ^[6]	2003	Asian	561	442	85	610	498	74
Smith ^[7]	2003	Caucasian	70	72	20	119	150	31
Han ^[8]	2003	Caucasian	391	460	135	545	616	176
Figueiredo ^[9]	2004	Caucasian	168	179	55	160	185	57
Patel ^[10]	2005	Caucasian	196	195	61	280	202	56
Chacko ^[11]	2005	Asian	56	50	17	79	35	9
Shen ^[12]	2005	Caucasian	412	539	116	444	536	130
Zhai ^[13]	2006	Asian	173	101	28	347	240	52
Zhang ^[14]	2006	Caucasian	1214	1433	392	1054	1173	360
Brewster ^[15]	2006	Caucasian	108	159	38	126	135	49
Pachkowski ^[16]	2006	Caucasian	504	581	159	480	494	148
Bu ^[17]	2006	Caucasian	84	84	22	42	43	10
Jin ^[18]	2006	Asian	48	27	8	127	97	27
Sliva ^[19]	2007	Caucasian	112	104	25	191	212	53
Loizidou ^[20]	2008	Caucasian	506	479	122	520	516	140
Syamala ^[21]	2009	Asian	147	154	58	193	126	48
Hsu ^[22]	2010	Asian	198	149	48	276	202	53
Zipprich ^[23]	2010	Caucasian	126	115	30	139	141	43
Qian ^[24]	2010	Asian	349	255	62	412	304	73
Liu ^[25]	2011	Asian	547	367	81	518	402	84
Roberts ^[26]	2011	Caucasian	104	361	417	164	772	814
Fatima ^[27]	2013	Caucasian	58	32	10	58	34	8

Table 2 Summary OR and 95% CI of XRCC1 Arg399Gln polymorphism and breast cancer risk

Contrast	N of studies	Ethnicity	Test for overall effect			Test for heterogeneity		
			OR(95%CI)	Z	P _{OR}	χ ²	P _H	I ² (%)
GlnGln vs. ArgArg	24	Total	1.01(0.94~1.09)	0.35	0.73	29.78	0.16	22.8
	15	Caucasian	0.96(0.88~1.04)	0.96	0.34	10.26	0.74	0
	9	Asian	1.20(1.03~1.39)	2.37*	0.02	13.34	0.10	40.0
GlnGln+ArgGln vs. ArgArg	24	Total	1.02(0.95~1.09)	0.58	0.56	41.28	0.01	44.3
	15	Caucasian	1.02(0.95~1.09)	0.47	0.64	18.25	0.20	23.3
	9	Asian	1.05(0.90~1.22)	0.65	0.52	23.00	0.03	65.2
GlnGln vs. ArgArg +ArgGln	24	Total	1.01(0.95~1.08)	0.33	0.74	25.52	0.32	9.9
	15	Caucasian	0.97(0.90~1.04)	0.91	0.36	8.20	0.88	0
	9	Asian	1.20(1.04~1.38)	2.48*	0.01	10.84	0.21	26.2

异质性检验显示,XRCC1 Arg399Gln 位点 Gln/Gln vs. Arg/Arg 模型与乳腺癌易患性的各研究间无明显异质性($I^2=22.8\%$, $P=0.16$),采用固定效应模型进行分析,合并 OR 值为 1.01 (95%CI:0.94~1.09) (Figure 1)。而 XRCC1 Arg399Gln 位点 GlnGln vs. ArgGln+ArgArg 模型与乳腺癌易患性的各研究间存在异质性($I^2=44.3\%$, $P=0.01$),采用随机效应模型进

行分析,合并 OR 值为 1.02 (95%CI:0.95~1.09)。XRCC1 Arg399Gln 位点 GlnGln vs. ArgArg +ArgGln 模型与乳腺癌易患性的各研究间无明显异质性 ($I^2=9.9\%$, $P=0.32$),采用固定效应模型进行分析,合并 OR 值为 1.01(95%CI:0.95~1.08)(Figure 2)。提示在各种基因模型下,XRCC1 Arg399Gln 位点多态性与总体人群乳腺癌的易患性无统计学意义关联。

Review: XRCC1 Arg 399Gln and breast cancer
Comparison: 01 Gln/Gln vs Arg/Arg
Outcome: 01 Gln/Gln vs Arg/Arg

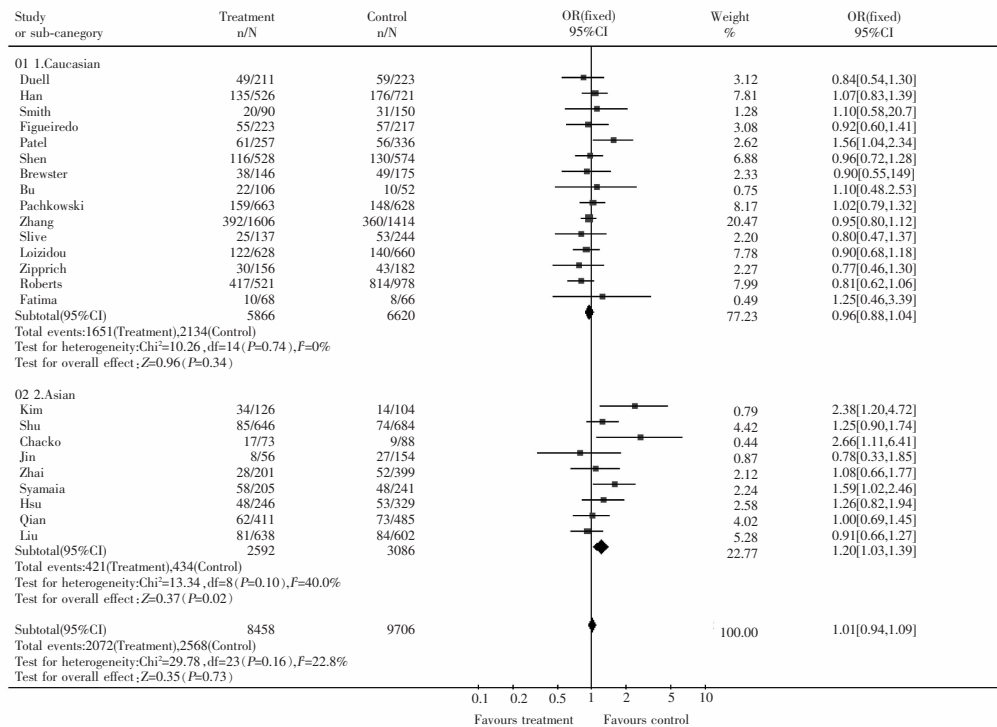


Figure 1 Pooled gene effect for Arg399Gln in relation to breast cancer among ethnic subgroups(Gln/Gln vs. Arg/Arg)

Review: XRCC1 Arg 399Gln and breast cancer
Comparison: 01 Gln/Gln vs Arg/Arg
Outcome: 03 Gln/Gln vs Gln/Arg+Arg/Arg

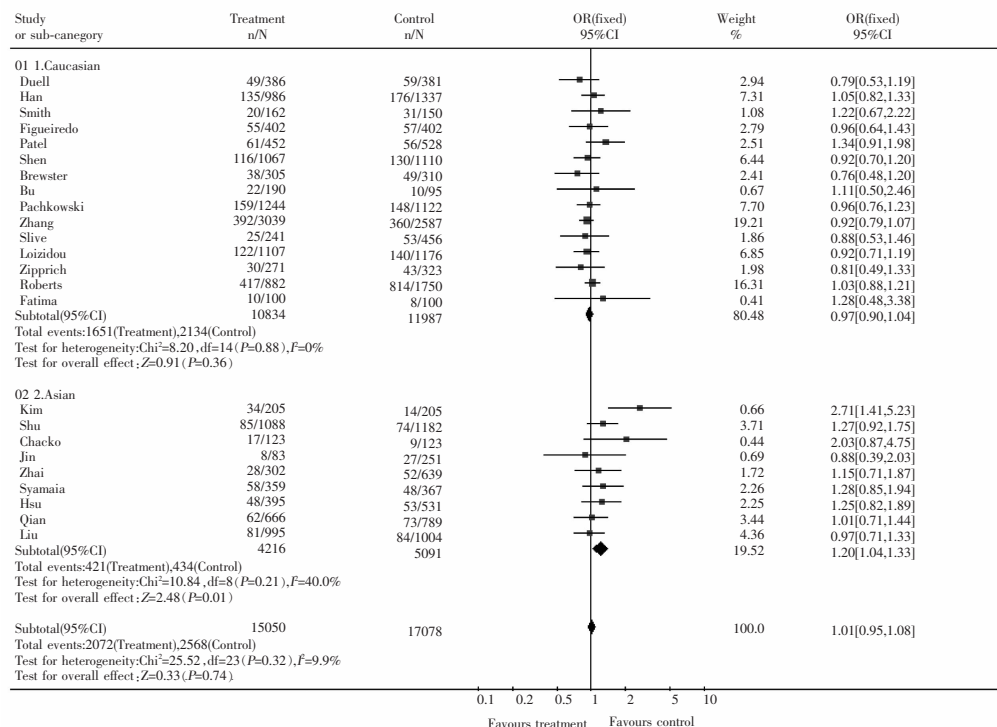


Figure 2 Pooled gene effect for Arg399Gln in relation to breast cancer among ethnic subgroups (Gln/Gln vs. Arg/Arg +Arg/Gln)

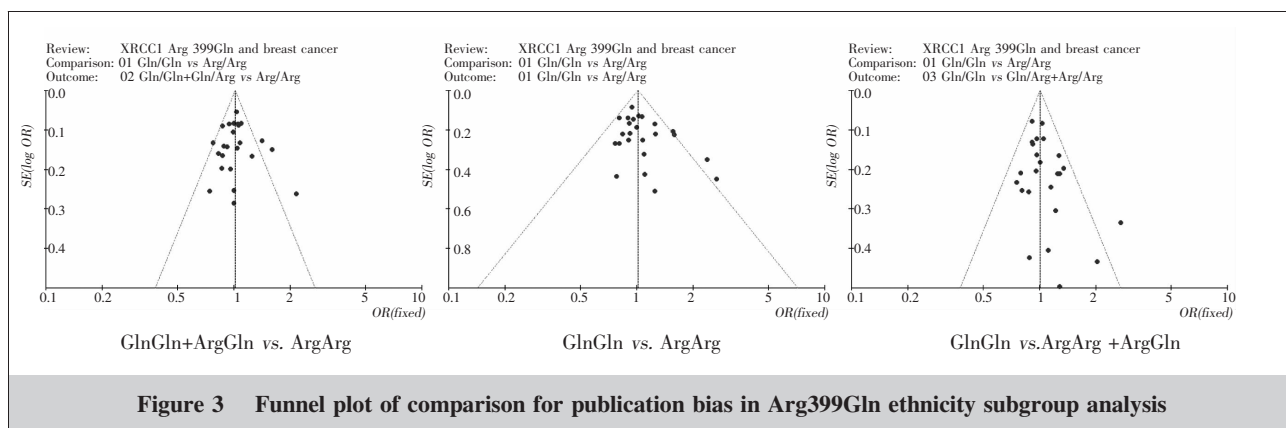


Figure 3 Funnel plot of comparison for publication bias in Arg399Gln ethnicity subgroup analysis

按照不同种族进行亚组分析,Gln/Gln vs. Arg/Arg 模型中,高加索、亚洲人群合并 OR 值分别为 0.96 (95%CI:0.88~1.04)、1.20 (95%CI:1.03~1.39),*P* 值分别为 0.34 和 0.02;GlnGln+ArgGln vs. ArgArg 模型中,高加索、亚洲人群合并 OR 值分别为 1.02(95%CI:0.95~1.09)、1.05 (95%CI:0.90~1.22),*P* 值分别为 0.64 和 0.52;GlnGln vs. ArgArg +ArgGln 模型中,高加索、亚洲人群合并 OR 值分别为 0.97 (95%CI:0.90~1.04)、1.20(95%CI:1.04~1.38),*P* 值分别为 0.36 和 0.01(Table 2),提示 XRCC1 Arg399Gln 位点 Gln/Gln 突变型可能会增加亚洲人群乳腺癌的发病风险。

2.3 发表偏倚估计

3 种基因型分析漏斗图的形态均未见明显不对称 (Figure 3),说明纳入的文献不存在明显的发表偏倚。

3 讨论

XRCC1 Arg399Gln 位点的多态性是否增加乳腺癌的易感性尚无定论,且各研究结果存在一定的地域差异。因此,本文分析综合了相关研究来重点说明 XRCC1 Arg399Gln 位点基因多态性与高加索人群及亚洲人群乳腺癌发病风险的相关性。在本次 Meta 分析中,Arg399Gln 的 Gln/Gln vs. Arg/Arg 模型和 GlnGln vs. ArgArg+ArgGln 模型在亚洲人群具有统计学意义,表明 Arg399Gln 位点 Gln/Gln 突变基因型会增加亚洲人群乳腺癌发生的风险。从功能学角度上讲,Arg399Gln 位点位于 XRCC1 蛋白质与 PARP 相结合的区域,因此该变异可能改变 XRCC1 的功能,从而影响个体的肿瘤易感性。多项研究指

出,该位点的多态性与 DNA 加合物水平相关,携带 Gln/Gln 基因型个体的 DNA 加合物水平显著性高于其他基因型^[28]。另外,本研究结果表明 3 种基因模型在高加索人群中均无统计学差异,但在亚洲人群中却与乳腺癌的发病风险存在明显相关,这种地域和种族差异一定程度上说明乳腺癌的发生机制是遗传因素、环境因素、个体因素、生活方式及接触致癌物质的差异等多因素共同作用的复杂过程,还需进一步广泛而深入的多学科的探索研究。

近年来一些大型研究发现,仅 XRCC1 单核苷酸多态性不增加乳腺癌的发病风险,但与环境暴露因素协同,则发生复杂的联合作用。在一项乳腺癌发病风险的相关性研究中,Shen 等^[12]发现:单因素分析 XRCC1 基因多态性与乳腺癌的发生无明显相关,但联合吸烟、蔬菜和水果等富含氧化剂的饮食摄入等因素后,不吸烟组的 Arg399Gln/Gln 基因型者患乳腺癌的风险增高,水果及蔬菜摄入加上 194 位点携带 Trp(Trp/Trp 或 Trp/Arg)可能降低乳腺癌的发病风险。

本研究纳入 24 篇文献,样本量达 32 330 例,研究结论较为可靠,但尚未考虑生活方式、环境因素、基因之间以及基因与环境的相互作用等因素的影响。因此,本研究尚需来自其他地区和国家高质量大样本的病例对照试验进一步去证实。

综上所述,XRCC1 基因 Arg399Gln 位点 Gln/Gln 突变型可能会增加亚洲人群乳腺癌发生的风险。

参考文献:

- [1] Ni J, Mei M, Sun L. Oxidative DNA damage and repair in chronic atrophicgastritis and gastric cancer[J]. Hepatogas-

- troenterology, 2012, 59(115): 671–675.
- [2] Zhou Q, Zou BW, Xu Y, et al. DNA repair gene polymorphisms and clinical outcome of patients with primary small cell carcinoma of the esophagus [J]. *Tumour Biol*, 2014, Nov 6. [Epub ahead of print].
- [3] Feng YZ, Liu YL, He XF, et al. Association between the XRCC1 Arg194Trp polymorphism and risk of cancer: evidence from 201 case-control studies [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(11): 10677–10697.
- [4] Duell EJ, Millikan RC, Pittman GS, et al. Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 and breast cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, 10(3): 217–222.
- [5] Kim SU, Park SK, Yoo KY, et al. XRCC1 genetic polymorphism and breast cancer risk [J]. *Pharmacogenetics*, 2002, 12(4): 335–338.
- [6] Shu XO, Cai Q, Gao YT, et al. A population-based case-control study of the Arg399Gln polymorphism in DNA repair gene XRCC1 and risk of breast cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003, 12(12): 1462–1467.
- [7] Smith TR, Miller MS, Lohman K, et al. Polymorphisms of XRCC1 and XRCC3 genes and susceptibility to breast cancer [J]. *Cancer Lett*, 2003, 190(2): 183–190.
- [8] Han J, Hankinson SE, De Vivo I, et al. A prospective study of XRCC1 haplotypes and their interaction with plasma carotenoids on breast cancer risk [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(23): 8536–8541.
- [9] Figueiredo JC, Knight JA, Briollais L, et al. Polymorphisms XRCC1-R399Q and XRCC3-T241M and the risk of breast cancer at the Ontario site of the Breast Cancer Family Registry [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13(4): 583–591.
- [10] Patel AV, Calle EE, Pavluck AL, et al. A prospective study of XRCC1 (X-ray cross-complementing group 1) polymorphisms and breast cancer risk [J]. *Breast Cancer Res*, 2005, 7(6): R1168–R1173.
- [11] Chacko P, Rajan B, Joseph T, et al. Polymorphisms in DNA repair gene XRCC1 and increased genetic susceptibility to breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 89(1): 15–21.
- [12] Shen J, Gammon MD, Terry MB, et al. Polymorphisms in XRCC1 modify the association between polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts, cigarette smoking, dietary antioxidants, and breast cancer risk [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(2): 336–342.
- [13] Zhai X, Liu J, Hu Z, et al. Polymorphisms of ADPRT Val762Ala and XRCC1 Arg399Glu and risk of breast cancer in Chinese women: a case control analysis [J]. *Oncol Rep*, 2006, 15(1): 247–252.
- [14] Zhang Y, Newcomb PA, Egan KM, et al. Genetic polymorphisms in base-excision repair pathway genes and risk of breast cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(2): 353–358.
- [15] Brewster AM, Jorgensen TJ, Ruczinski I, et al. Polymorphisms of the DNA repair genes XPD (Lys751Gln) and XRCC1 (Arg399Gln and Arg194Trp): relationship to breast cancer risk and familial predisposition to breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 95(1): 73–80.
- [16] Pachkowski BF, Winkel S, Kubota Y, et al. XRCC1 genotype and breast cancer: functional studies and epidemiologic data show interactions between XRCC1 codon 280 His and smoking [J]. *Cancer Res*, 2006, 66: 2860–2868.
- [17] Bu D, Tomlinson G, Lewis C, et al. An intronic polymorphism associated with increased XRCC1 expression, reduced apoptosis and familial breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 99(3): 257–265.
- [18] Jin MJ, Chen K, Zhang SS, et al. Association of single nucleotide polymorphisms and haplotypes in DNA repair gene XRCC1 with susceptibility of breast cancer [J]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Bao*, 2006, 35(4): 370–376.
- [19] Silva SN, Moita R, Azevedo AP, et al. Menopausal age and XRCC1 gene polymorphisms: role in breast cancer risk [J]. *Cancer Detect Prev*, 2007, 31(4): 303–309.
- [20] Loizidou MA, Michael T, Neuhausen SL, et al. Genetic polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1, XRCC2 and XRCC3 and risk of breast cancer in Cyprus [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 112(3): 575–579.
- [21] Syamala VS, Syamala V, Sreedharan H, et al. Contribution of XPD (Lys751Gln) and XRCC1 (Arg399Gln) polymorphisms in familial and sporadic breast cancer predisposition and survival: an Indian report [J]. *Pathol Oncol Res*, 2009, 15(3): 389–397.
- [22] Hsu MS, Yu JC, Wang HW, et al. Synergistic effects of polymorphisms in DNA repair genes and endogenous estrogen exposure on female breast cancer risk [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(3): 760–771.
- [23] Zippich J, Terry MB, Brandt-Rauf P, et al. XRCC1 polymorphisms and breast cancer risk from the New York Site of the Breast Cancer Family Registry: A family-based case-control study [J]. *J Carcinog*, 2010, 9: 4.
- [24] Qian Y, Zhang JP, Dong J, et al. Relationship between polymorphisms of X-ray repair cross-complementing group 1 gene Arg194Trp, Arg399Gln and susceptibility of breast cancer [J]. *Chin J Prev Med*, 2010, 44(3): 242–246. [钱云, 张敬平, 董静, 等. X线修复交叉互补基因 194 和 399 两位点多态性与乳腺癌易感性 [J]. *中华预防医学杂志*, 2010, 44(3): 242–246.]
- [25] Liu L, Yuan P, Wu C, et al. A functional -77T>C polymorphism in XRCC1 is associated with risk of breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 125(2): 479–487.
- [26] Roberts MR, Shields PG, Ambrosone CB, et al. Single-nucleotide polymorphisms in DNA repair genes and association with breast cancer risk in the web study [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(8): 1223–1230.
- [27] Fatima M, Mohammed A, Manal S, et al. Association of XRCC1 gene polymorphisms with breast cancer susceptibility in Saudi patients [J]. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2013, 14(6): 3809–3813.
- [28] Palli D, Russo A, Masala G, et al. DNA adduct levels and DNA repair polymorphisms in traffic-exposed workers and a general population sample [J]. *Int J Cancer*, 2001, 94(1): 121–127.