

核苷酸切除修复系统基因多态性与淋巴造血系统肿瘤药物治疗反应的研究进展

廖小莉,刘志辉,李永强,谢伟敏
(广西医科大学附属肿瘤医院,广西 南宁 530021)

摘要:核苷酸切除修复途径是细胞内最主要、最灵活的 DNA 修复方式。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)是人类第三代分子遗传标志物,反映了个体表型、疾病易感性以及对药物、环境等影响因素反应的差异。淋巴造血系统肿瘤是一种多基因遗传疾病,涉及到多个遗传易感基因的相互作用。全文就 NER 基因多态性与淋巴造血系统肿瘤药物反应性密切相关的相关基因进展作一综述。

关键词:单核苷酸多态性;淋巴造血系统肿瘤;基因

中图分类号:R733 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2016)06-0448-05
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.06.A010

Association Between Polymorphisms of Nucleotide Excision Repair Genes and Drug Response of Lymphoid Hematopoietic Malignancies

LIAO Xiao-li, LIU Zhi-hui, LI Yong-qiang, et al.

(Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract: Nucleotide excision repair (NER) is the main and most flexible DNA repair mode in the cells. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) are the third generation of human molecular genetic markers, which reflects the diversity in individual phenotype, disease susceptibility and drug response and other environmental factors. Lymphoid hematopoietic malignancies are multi-gene genetic diseases, in which multiple genetic susceptibility genes are involved. This review summarized the progress on association between polymorphisms NER genes and drug responsiveness of lymphoid hematopoietic malignancies.

Key words: single nucleotide polymorphisms; lymphoid hematopoietic malignancies; gene

淋巴造血系统肿瘤是常见的肿瘤之一,化疗是其主要治疗手段。然而具有相同细胞遗传特征的同一种肿瘤对化疗的疗效却不尽相同,提示人体内存在更精细的基因异常^[1]。DNA 修复系统是机体主要的防御机制,参与修复由内外环境因素所致的 DNA 损伤,对维持基因组的完整性和预防肿瘤形成有重要作用。其中,核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)是最主要的 DNA 修复方式之一,参与该过程比较重要的基因有 *ERCC1*、*XPD*、*XPC*、*XPA* 等。多数化学物质引起 NER 缺陷细胞损伤的共同点

是大量的碱基加合物形成,这不仅导致 DNA 化学变化,同时亦导致了严重的螺旋变形^[1]。DNA 对这些损伤修复能力的差异可直接引起肿瘤细胞对 DNA 相关细胞毒性药物敏感性的不同^[2,3]。而单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)在此研究过程中发挥了重要的作用,SNP 是第三代分子遗传标志物,由其构成的遗传组合称为单体型,决定基因的功能单位和人群遗传变异的内在特征^[4,5]。目前,有关 NER 基因多态性与淋巴造血系统来源肿瘤药物治疗反应性的关联研究中报道相关的基因集中在 *XPD*、*XPC* 和 *ERCC1*, 本文就近年来这三大基因在该方面研究进展作一综述。

收稿日期:2016-01-02;修回日期:2016-03-31
基金项目:广西科学基金资助项目(桂科基 0342010-7)
通讯作者:谢伟敏, E-mail: dd.xie@qq.com

1 XPD

1.1 XPD 结构与功能

XPD (xeroderma pigmentosum complementation group D) 基因, 又称切除修复交叉互补基因 (excision repair cross-complementing group 2, ERCC2) 基因, 位于第 19 号染色体长臂 q1313, 有 23 个外显子, 包含 54 000 个碱基对^[6], 编码依赖 ATP 的 5'-3' 高度保守的 DNA 解旋酶, 是 II 型转录因子 H(TFIID) 复合体的重要组成部分, 参与核苷酸切除修复、转录调控和细胞凋亡的调节。作为核苷酸切除修复系统中的关键酶, XPD 能打开损伤部位的 DNA 双链, 为后续的切除和修复过程提供必要的条件, 因而它可识别与修复基因结构无关的大范围损伤, 并清除体内多种 DNA 损伤^[7]。

1.2 基因多态性与淋巴造血系统来源肿瘤药物治疗反应性的关联研究

目前已在 XPD 基因的编码区上发现 8 个 SNP 位点 (4 个同义, 4 个为非同义), 而大部分研究集中在密码子 312 的 Asp312Asn 和密码子 751 的 Lys751Gln 这两个多态性位点。312 位点的 T→C 转换使得密码子 312 编码的氨基酸由天冬酰胺变为天冬氨酸 (Asn→Asp), 而 A→C 的颠换使得密码子 751 编码的氨基酸由赖氨酸 (lysine, Lys) 变成谷氨酰胺 (glutamine, Gln), 这两个多态性存在连锁不平衡, 并可能引起 XPD 基因的 DNA 修复能力的改变。在不同的种族人群中, 这两个位点的等位基因频率有很大的差异, 如密码子 751 Gln/Gln 纯合子发生频率在非洲裔美国人为 6.9%, 而在亚洲人群和高加索人群中分别为 1.1% 和 13.4%^[8]。可见人类不同种群的遗传背景是有明显差异的。

Wolny 和 Seker 等^[9,10] 研究了 XPD、XRCC1 和 MGMT 三个 DNA 修复基因对体外诱导的外周血淋巴细胞经 2Gy ⁶⁰Co 外照射后 DNA 修复情况的影响, 结果显示, 经外照射后携带有基因型 XPD-Asn312Asn 及 XPD-Lys751Lys 的细胞内未被修复的 DNA 单链断裂 (DNA-SSBS) 数目更少。研究认为, 这可能与 XPD321 及 751 野生型纯合子有较弱的 DNA 修复能力有关, 提示 XPD 核苷酸多态性是影响放疗导致细胞 DNA 损伤修复的一个因素。

Allan 等^[11] 在 341 例接受化疗治疗的成人急性

髓细胞性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 患者中, 分析了 XPD Lys751Gln 多态性与患者的疗效及预后的相关性, 结果表明, 携带 Lys/Lys 基因型患者 1 年无瘤生存率 (DFS) 为 44%, 显著性高于携带 Gln/Gln 基因型的患者的 16% (HR=1.30; 95% CI: 1.01~1.70, P=0.04); 携带 Lys/Lys 基因型的患者 1 年总生存率为 38%, 高于携带 Lys/Gln 和 Gln/Gln 基因型的患者 (23%), 但无统计学差异 (HR=1.018; 95% CI: 0.99~1.41, P=0.07)。此外, 与携带 Lys/Lys 基因型的患者比较, 携带 Gln/Gln 基因型的患者化疗后疾病进展风险显著性增高 (OR=2.22; 95% CI: 1.04~4.74)。提示 XPD Lys751Gln 遗传多态性与患者 1 年 DFS 有显著性关联, 而携带 Gln/Gln 型的 AML 患者预后不良。研究认为, 引起该结果的原因与该位点的突变增强了肿瘤细胞对 DNA 损伤的修复能力有关。

但也有一些 XPD 多态性与淋巴造血系统肿瘤呈阴性相关的文献报道。宋宝等^[12] 对 309 例 NHL 患者采用聚合酶链反应—限制性片段长度多态技术检测 XPD G23591A、A35931C 位点的基因多态性与非霍奇金淋巴瘤发病风险的相关性, 研究未发现这两个位点与 NHL 发病风险有显著性关联。Baris 等^[13] 研究发现 XPD751 位点多态性与 33 例儿童 B 细胞淋巴瘤的临床分期、骨髓浸润及生存期均无统计学关联。产生阴性结果的原因很多, 而不同人种的遗传背景存在明显差异, 导致 XPD 多个等位基因的多态变异频率差异较大也有一定的关系^[8]。

Wang 等^[14] 在对 56 个关于 XPD 核苷酸多态性与肿瘤易感性的病例对照研究试验所得的 Meta 分析结果显示: XPD Lys 751 Gln 多态性与急性髓细胞性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 易感性有显著性关联; 携带 XPD Gln751 Gln 基因型 (与 Lys/Lys 基因型比较), 患有研究中列入分析的肿瘤类型 (包括 AML、急性淋巴细胞性白血病、皮肤恶性黑色素瘤等) 的风险增高 (OR=1.10; 95% CI: 1.03~1.16)。但 XPD Asp 312 Asn 多态性与其他肿瘤的易感性无显著性相关。Meta 分析的结果提示了 XPD 特别是在 751 位点的 SNP 可作为提示机体对急性髓细胞性白血病易感性的指标。

由于不同来源的造血系统肿瘤对化疗的敏感性及其预后有很大差异, 近年来对 NER 通路的研究不断进行, 以便从中找出相关靶点能提示哪些患者能从

化疗治疗中获益及最佳耐受化疗相关毒副作用。Kuptsova 等^[15]在 372 例接受了柔红霉素+阿糖胞苷的化疗方案治疗,年龄大于 56 岁的初治 AML 患者中,联合分析了 DNA 修复基因 *APE1*、*XRCC1*、*ERCC1*、*XPB* 和 *XRCC3* 的多态性与患者对化疗反应性,预后及化疗毒副反应的相关性研究,发现在 *XPB* 的单倍型中,DA 单倍型的完全缓解率高于其他单倍型 (OR=3.06;95% CI:1.44~6.70),*ERCC1* IVS5+34C>A 多态性方面携带有 *ERCC1AA* 基因型的总生存期要比 CC 型短;而在化疗毒副反应方面 *XPB* Asp312Asn 中携带 AA 基因型的化疗相关生殖、泌尿系统毒性发生率减少 (OR=0.27;95% CI:0.09~0.81),而其杂合子则与胃肠道毒性反应的减少相关。*XPB* Lys751Gln 杂合子与减少肝脏毒性 (OR=0.32;95% CI:0.11~0.95) 相关。Ozdemira 等^[16]研究发现 *XRCC1* Arg399Gln 位点的多态性与 29 例儿童伯基特淋巴瘤及 61 例急性淋巴细胞性白血病化疗后相关的发热性中性粒细胞减少症及口腔炎毒副反应风险程度的增加明显相关 (OR=1.92;95% CI:1.09~3.37, $P=0.02$),而 *XPB* Lys751Gln 多态性却与相应的化疗毒副反应无关联。

2 XPC

2.1 结构与功能

XPC (xeroderma pigmentosum complementation group C) 位于染色体 3p25 上,基因全长 33kb,含 16 个外显子,编码含 940 个氨基酸的蛋白质,是 NER 途径中具有特异性的重要组成部分^[17,18]。*XPC* 基因的表达产物与人类修复基因 (*HR23B* 基因) 蛋白形成紧密的异二聚体 (*XPC-HR23B* 复合物),该异二聚体具有识别 DNA 损伤的功能,在 DNA 切除修复的初始阶段作为最早的 DNA 损伤检测者^[19]。

2.2 基因多态性与淋巴造血系统来源肿瘤药物治疗反应性的关联研究

XPC 基因多态性与造血系统来源肿瘤相关的报道不多,国内外报道中最常被研究的两个单核苷酸多态是 *XPC* Ala499Val 和 *XPC* Lys939Gln。*XPC* 基因第 8 外显子第 499 位点的 C→T 变异使得密码子 499 编码的氨基酸由 Ala→Val 替代;第 15 外显子第 939 位点的 A→C 变异使得密码子 939 编码的

氨基酸由 Lys→Gln 替代。Monroy 等^[20]对 200 例初治的成人 HL 患者检测 *XPC* Ala499Val、*XPC* Lys939Gln 等位基因多态性与 HL 发病风险的相关性,200 例 HL 患者中 *XPC* 第 499 密码子基因型分布为 Ala/Ala(48%)、Ala/Val(47%)、Val/Val(5%),而对照组 3 种基因型频率分别为 63%、33%和 4%,差异有统计学意义 ($P=0.01$)。多因素 Logistic 回归分析对相关变量进行调整后,与 Ala/Ala 相比,携带 Ala/Val 基因型的个体 HL 风险增加了 77% (OR=1.77;95% CI:1.17~2.68),携带至少 1 个 Val 等位基因的个体 HL 患病风险增加了 68% (OR=1.68;95% CI:1.13~2.51)。然而未发现携带 *XPC* Lys939Gln 等位基因的个体与 HL 发病风险相关。同时,对 *XPC* 939Gln (WT) 与 *XPC* 499Val(M) 与 HL 发病风险的联合分析发现,同时携带上述两种等位基因的个体患 HL 的风险更高。汤芳芳等^[21]对 114 例包括青少年和成人的 ALL 患者研究 *XPA*、*XPC*、*XPB*、*XRCC1* 基因单核苷酸多态性与 ALL 易感性的关系,其中对 *XPC* Ala499Val 和 *XPC* Lys939Gln 等位基因的多态性研究表明:对于 *XPC* Ala499Val 位点,与携带 CC 者相比,携带至少 1 个 T 等位基因的个体 ALL 风险是其 1.55 倍 (95% CI:0.94~2.57)。同时该研究对 *XPA* 和 *XPC* 基因多态性与 ALL 风险的联合分析发现:与 2 个位点都是野生纯合子的个体比较,仅 1 个位点变异时 (杂合子或突变纯合子),个体患 ALL 的风险为 4.98 倍 (95% CI:1.41~17.60),而当 2 个位点同时存在突变等位基因时,个体患 ALL 的风险高达 5.66 倍 (95% CI:1.57~19.90)。这一研究结果提示 *XPC* Ala499Val 等位基因变异增加了青少年及成人 ALL 的患病风险,同时联合 *XPA* A23G 等位基因突变时,患病风险更高。

但也有一些文献报道 *XPC* 多态性与淋巴造血系统肿瘤患病风险关联阴性的结果。Aykut 等^[22]研究了 94 例 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤与 DNA 修复基因多态性的关系,该研究中选择了 *ERCC2* Lys751Gln *XPC* Gln939Lys、*ERCC5* Asp1104His 等 4 个等位基因多态性,结果表明:*XPC* Gln939Lys 单核苷酸多态性在研究组与对照组中无统计学差异 ($P=0.133$),提示 *XPC* Gln939Lys 单核苷酸多态性与 B-NHL 患病风险无显著性关联。然而当以是否吸烟为分组条件时发现:携带 *XPC* Gln939Lys 等位基因突

变的不吸烟的个体患B-NHL风险更低($P=0.040$)。这一研究结果可能提示只有当个体暴露在环境危险因素中时,一些等位基因多态性才可能成为患病的危险因素。

单核苷酸多态性与造血系统肿瘤对化疗的敏感性及预后也存在着相关性。Xu等^[23]研究了151例中国AML患者DNA修复基因*XPC Ala499Val*、*XPC Lys939Gln*和*XPC Leu16Val*单核苷酸多态性与以阿糖胞苷为基础诱导方案治疗反应性的关系。结果表明在151例接受治疗的患者中,106例患者疗效良好,45例疗效差。进一步研究发现,*XPC Lys939Gln*等位基因多态性与治疗疗效显著性相关,与野生型相比,携带至少1个等位基因突变(*XPC Lys939Gln AA+CC*)的AML患者有可能获得更好的治疗效果;对性别、年龄等相关变量进行调整后,治疗有效的比值是0.295(95%CI 0.136~0.643; $P=0.002$),提示在AML患者中,*XPC Lys939Gln*等位基因突变与以阿糖胞苷为基础的治疗方案疗效的相关性。然而这一研究结果与国外一些报道结果有不一致的地方,Strom等^[24]研究发现,在美国AML人群中,*XPC Ala499Val*和*XPC Lys939Gln*与治疗疗效及无病生存期无明显相关性。上述研究结论存在不一致,可能与研究对象种族差异或研究的样本量不同有关,值得进一步探讨。

3 ERCC1

3.1 结构与功能

ERCC1是一种高度保守的单链DNA核酸内切酶,位于染色体19q13.2,基因全长15×103bp,含10个外显子,编码含297个氨基酸的蛋白质,是NER途径中具有特异性的重要组成部分^[25]。*ERCC1*基因的表达产物与DNA修复酶缺乏互补基因F(XPF)形成紧密的异二聚体(ERCC1-XPF),该二聚体是一个特异性的连结5'端的核酸内切酶,具有损伤识别和切除5'端的双重作用,在NER中起到限速或调节的重要作用。

3.2 基因多态性与造血系统来源肿瘤药物治疗反应性的关联研究

ERCC1多态性与造血系统来源肿瘤相关的报道甚少,国内外报道集中在ERCC1C8092A位点上。

ERCC1C8092A的多态位于内含子1的3'端非翻译区上,由于该位点的碱基发生了A→C颠换所致,而转录后修饰导致该多态性影响*ERCC1*mRNA水平进而影响基因功能^[26]。

Wang等^[27]用PCR-RFLP技术检测了183例儿童急性淋巴细胞白血病ERCC1 C8092A和G19007A遗传多态性相关性。结果表明:携带*ERCC1 8092CC*基因型患ALL的相对危险度是携带AA或AC基因型的1.61倍,说明ERCC1 C8092A多态性与ALL发病危险性相关,这可能与*ERCC1 C8092A*的A→C基因突变时降低DNA修复能力使淋巴细胞的凋亡减低有关,ERCC1 C8092A多态性增加了ALL的发病风险。在性别分层和年龄分层后发现携带*ERCC1 8092CC*基因型在男性病例组特别是小于10岁的患者中显著增加,说明*ERCC1 C8092A*基因多态性与中国儿童ALL的发生发展有显著性相关,特别是与男性和<10岁患者之间相关性更为明显;但是尚未发现ERCC1 G19007A的多态性与ALL相关。Kuptsova等^[15]在372例接受了柔红霉素+阿糖胞苷为基础的化疗方案治疗成人型初治AML患者中,联合分析了DNA修复基因*APE1*、*XRCC1*、*ERCC1*、*XPD*和*XRCC3*的多态性与患者对化疗反应性、预后及化疗毒副反应相关性的关系。发现ERCC1 IVS5+34C>A多态性方面携带有*ERCC1AA*基因型的总生存期要比CC型的短(AA型vs CC型,HR=2.04;95%CI:0.74~5.62)。而在化疗毒副反应方面携带有*ERCC1AA*基因型患者在化疗相关肺($P=0.037$)及代谢($P=0.041$)毒副反应发生率减少。

4 展望

目前多数研究还没有足够的证据证明NER基因多态性与淋巴造血系统来源肿瘤的治疗反应性有明确相关。这是由于肿瘤发生、发展过程涉及到多个基因的变异,每一个基因在肿瘤易感中的效应是微弱的,单独研究几个易感基因的SNP存在其局限性,而且目前大多数SNP位点的生物学效应尚未完全清楚,即使是位于编码区的SNP虽然引起氨基酸的改变,但是其对基因功能的影响及程度均需进一步研究。同时由于许多基因的多态性位点具有明显的种族遗传性,这必定导致多基因疾病易感基因的

种类会迥然不同。但是我们坚信,随着分子生物学的深入研究,各项技术的进步,多基因与肿瘤及复合性基因多态性与肿瘤的关系也将日益揭晓。而且随着单倍体为基础的基因研究方法迅速发展,NER 基因多态性与淋巴造血系统来源肿瘤的治疗反应性关系将进一步被揭示出来,有望将其作为分子标志物用于筛选高危人群或易感个体,对疾病的早期诊断和早期治疗将具有重要意义。

参考文献:

[1] Buschta-Hedayat N, Buterin T, Hess MT, et al. Recognition of nonhybridizing base pairs during nucleotide excision repair of DNA [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(11):6090-6095.

[2] Hutsell SQ, Sancar A. Nucleotide excision repair, oxidative damage, DNA sequence polymorphisms, and cancer treatment[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(4):1355-1357.

[3] Zotter A, Luijsterburg MS, Warmerdam DO, et al. Recruitment of the nucleotide excision repair endonuclease XPG to sites of UV-induced dna damage depends on functional TFIIH[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(23):8868-8879.

[4] Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B, et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI[J]. *Blood*, 2013, 122(24):3863-3870.

[5] Liu H, Zhai X, Song Z, et al. Busulfan plus fludarabine as a myeloablative conditioning regimen compared with busulfan plus cyclophosphamide for acute myeloid leukemia in first complete remission undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; a prospective and multicenter study[J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6(15):8722-8737.

[6] Allan JM, Wild CP, Rollinson S, et al. Polymorphism in glutathione S-transferase P1 is associated with susceptibility to chemotherapy-induced leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(20):11592-11597.

[7] Weber CA, Salazar EP, Stewart SA, et al. ERCC2: cDNA cloning and molecular characterization of a human nucleotide excision repair gene with high homology to yeast RAD3[J]. *EMBO J*, 1990, 9(5):1437-1447.

[8] Lunn RM, Helzlsouer KJ, Parshad R, et al. XPD polymorphisms: effects on DNA repair proficiency[J]. *Carcinogenesis*, 2000, 21(4):551-555.

[9] Rzeszowska-Wolny J, Polanska J, Pietrowska M, et al. Influence of polymorphisms in DNA repair genes XPD, XRCC1 and MGMT on DNA damage induced by gamma radiation and its repair in lymphocytes in vitro[J]. *Radiation Research*, 2005, 164(2):132-140.

[10] Seker H, Butkiewicz D, Bowman ED, et al. Functional significance of XPD polymorphic variants: attenuated apoptosis in human lymphoblastoid cells with the XPD 312 Asp/Asp genotype[J]. *Cancer Research*, 2001, 61(20):7430-7434.

[11] Allan JM, Smith AG, Wheatley K, et al. Genetic variation in XPD predicts treatment outcome and risk of acute myeloid leukemia following chemotherapy [J]. *Blood*, 2004, 104(13):3872-3877.

[12] Song B, Zhu JY, Liu J, et al. Association of gene polymorphisms in the DNA repair gene XPD with risk of non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2008, 16(1):97-100.[宋宝, 祝敬燕, 刘杰, 等. 核苷酸

剪切修复酶 XPD 基因多态性与非霍奇金淋巴瘤发病风险的研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2008, 16(1):97-100.]

[13] Baris S, Celkan T, Batar B, et al. Association between genetic polymorphism in DNA repair genes and risk of B-cell lymphoma [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2009, 26(6):467-472.

[14] Wang F, Chang D, Hu FL, et al. DNA repair gene XPD polymorphisms and cancer risk; a meta-analysis based on 56 case-control studies [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(3):507-517.

[15] Kuptsova N, Kopecky KJ, Godwin J, et al. Polymorphisms in DNA repair genes and therapeutic outcomes of AML patients from SWOG clinical trials[J]. *Blood*, 2007, 109(9):3936-3944.

[16] Ozdemir N, Celkan T, Baris S, et al. DNA repair gene XPD and XRCC1 polymorphisms and the risk of febrile neutropenia and mucositis in children with leukemia and lymphoma[J]. *Leukemia Research*, 2012, 36(5):565-569.

[17] Masutani C, Sugawara K, Yanagisawa J, et al. Purification and cloning of a nucleotide excision repair complex involving the xeroderma pigmentosum group C protein and a human homologue of yeast RAD23 [J]. *EMBO J*, 1994, 13(8):1831-1843.

[18] Zhu Y, Yang H, Chen Q, et al. Modulation of DNA damage/DNA repair capacity by XPC polymorphisms [J]. *DNA Repair*, 2008, 7(2):141-148.

[19] Roche Y, Zhang D, Segers-Nolten GM, et al. Fluorescence correlation spectroscopy of the binding of nucleotide excision repair protein XPC-hHR23B with DNA substrates[J]. *J Fluoresc*, 2008, 18(5):987-995.

[20] Monroy CM, Cortes AC, Lopez M, et al. Hodgkin lymphoma risk: role of genetic polymorphisms and gene-gene interactions in DNA repair pathways [J]. *Molecular Carcinogenesis*, 2011, 50(11):825-834.

[21] Tang FF, Ouyang J, Xu Y, et al. The relationship between polymorphism of genes XPA, XPC, XPD, XRCC1 and susceptibility to acute lymphoblastic leukemia [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2011, 50(10):859-862.[汤芳芳, 欧阳建, 徐勇, 等. XPA, XPC, XPD, XRCC1 基因单核苷酸多态性与急性淋巴细胞白血病易感性的关系[J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(10):859-862.]

[22] Bahceci A, Paydas S, Tanriverdi K, et al. DNA repair gene polymorphisms in B cell non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3):2155-2161.

[23] Xu P, Chen B, Feng J, et al. Polymorphisms in XPC provide prognostic information in acute myeloid leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2012, 96(4):450-460.

[24] Strom SS, Estey E, Outschoorn UM, et al. Acute myeloid leukemia outcome: role of nucleotide excision repair polymorphisms in intermediate risk patients [J]. *Leukemia & Lymphoma*, 2010, 51(4):598-605.

[25] Wilson MD, Ruttan CC, Koop BF, et al. ERCC1: a comparative genomic perspective [J]. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2001, 38(2-3):209-215.

[26] Zhou W, Gurubhagavatula S, Liu G, et al. Excision repair cross-complementation group 1 polymorphism predicts overall survival in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(15):4939-4943.

[27] Wang SL, Zhao H, Zhou B, et al. Polymorphisms in ERCC1 and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia in a Chinese population[J]. *Leukemia Research*, 2006, 30(11):1341-1345.