

# ERCC1、XRCC1 单核苷酸多态性与鼻咽癌放化疗敏感性的相关性研究

张和平, 张 栋, 徐恩赐, 刘永萍, 周 健

(苏州大学附属常州肿瘤医院, 江苏 常州 213001)

**摘要:** [目的] 初步探讨 ERCC1、XRCC1 单核苷酸多态性与鼻咽癌患者放疗敏感性的关系。[方法] 经病理确诊且未经放疗、化疗或手术治疗的无远处转移鼻咽癌患者 100 例, 接受顺铂单药同步放化疗, 采用 TaqMan 探针实时荧光定量聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 法和直接测序法对患者外周血 ERCC1、XRCC1 进行多态性分析, 患者同步放化疗结束后及治疗后 3 个月复查鼻咽部磁共振成像 (MRI) 测量肿瘤大小, 进而分析 ERCC1、XRCC1 基因型与鼻咽癌同步放化疗近期治疗敏感性 & 远期生存率的关系。[结果] ERCC1、XRCC1 基因多态性与鼻咽癌放化疗的短期疗效无关 (均  $P>0.05$ ), 携带 ERCC1C/C、C/T+T/T 基因型患者放化疗后 1 年、2 年、3 年生存率分别为 97.7%、94.3%、86.3% 和 98.2%、87.4%、73.8%, 两组间比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 携带 XRCC1G/G、A/A+G/A 基因型患者放化疗后 1 年、2 年、3 年生存率分别为 97.7%、91%、86.4% 和 86.9%、82.3%、69.6%, 两组间比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。[结论] ERCC1、XRCC1 基因多态性与鼻咽癌同步放化疗的短期疗效无相关性, 但与生存期有相关性, 因此可以作为鼻咽癌放化疗生存期的预测指标。

**关键词:** 基因多态性; 同步放化疗; 敏感性; ERCC1; XRCC1; 鼻咽肿瘤

**中图分类号:** R739.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)01-0040-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.01.B008

## Relationship Between Single Nucleotide Polymorphisms of ERCC1, XRCC1 and Efficacy of Radiochemotherapy in Patients with Nasopharyngeal Cancer

ZHANG He-ping, ZHANG Dong, XU En-ci, et al.

(Changzhou Cancer Hospital of Soochow University, Changzhou 213001, China)

**Abstract:** [Objective] To investigate the relationship between single nucleotide polymorphisms (SNP) of ERCC1, XRCC1 genes and efficacy of radiochemotherapy in patients with nasopharyngeal cancer (NPC). [Methods] One hundred patients with pathologically proved NPC received first-line cisplatin-based concurrent radiochemotherapy. SNPs in ERCC1 and XRCC1 were assessed with 5' nuclease allelic discrimination assay (TaqMan) by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) and direct sequencing. The size of tumor was measured by magnetic resonance imaging (MRI) after treatment completion and 3 years after treatment. The relationship between genotypes of ERCC1, XRCC1 and short-term response and overall survival was analyzed. [Results] The short-term response of chemo-radiotherapy showed no significant correlation with the polymorphisms of ERCC1(118) and XRCC1(399) genes ( $P>0.05$ ). The 1-, 2-, 3-year overall survival rates after radiochemotherapy in patients with genotypes of C/C and C/T+T/T of ERCC1 were 97.7%, 94.3%, 86.3%, and 98.2%, 87.4%, 73.8%, respectively ( $P<0.05$ ). The 1-, 2-, 3-year overall survival rates after radiochemotherapy in patients with genotypes of G/G and A/A+G/A of XRCC1 (399) were 97.7%, 94.3%, 86.3% and 98.2%, 87.4%, 73.8%, respectively ( $P<0.05$ ). [Conclusion] Polymorphisms of ERCC1 and XRCC1 in NPC have no correlation with the short-term response of radiochemotherapy, but have significant correlation with overall survival of patients. Polymorphisms of ERCC1 and XRCC1 may be used as predictors of survival for NPC patients receiving radiochemotherapy.

**Subject words:** gene polymorphism; concurrent radiochemotherapy; sensitivity; ERCC1; XRCC1; nasopharyngeal neoplasms

目前放射治疗仍是鼻咽癌的首选主要治疗手段,

在足量的放疗后, 鼻咽癌可以获得控制或根治<sup>[1]</sup>。然而, 并非所有低分化鳞状细胞癌患者均对放疗敏感, 有些患者因对放射耐受而导致放疗失败, 其影响因素有肿瘤本身、宿主及肿瘤控制与正常组织放射损

**基金项目:** 常州市卫生局重大项目 (ZD201114)

**通讯作者:** 周健, 主任医师, 学士; 苏州大学附属常州肿瘤医院放疗科, 江苏省常州市钟楼区怀德北路 1 号 (213001); E-mail: zjhbbhl@sohu.com

**收稿日期:** 2016-07-27; **修回日期:** 2016-08-11

伤的剂量效应关系等。如何针对不同个体采用更合理的放疗方案显得极为重要。随着人类基因组计划的完成,通过基因预测诊断疾病做到个体化治疗是将来医学发展的必然趋势。由于多数肿瘤的发生与基因改变有关,这些基因及基因表达的蛋白中又有许多与放射敏感性有关,因此,我们试图寻找影响肿瘤放射敏感性的遗传学因素。本研究采用一种新的基因芯片检测方法分析鼻咽癌患者 *ERCC1*、*XRCC1* 不同基因型与鼻咽癌放化疗后疗效及生存期之间的关系,旨在为鼻咽癌放化疗的生存期寻找预测指标提供依据。

研究认为 DNA 损伤修复能力的强弱与放射敏感性有关,DNA 损伤修复基因在 DNA 损伤修复过程中发挥着重要作用,这些基因的单核苷酸多态性(SNP)可以改变修复蛋白的功能,从而进一步改变 DNA 损伤修复能力<sup>[2]</sup>。切除修复交叉互补基因 1(excision repair cross-complementation group 1, *ERCC1*)和人类 X 射线交叉互补修复基因 1(X-ray repair cross-complementing gene 1, *XRCC1*) 在核苷酸切除修复中起着重要作用,两者均是重要的修复基因。本文采用聚合酶链反应—限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)方法研究鼻咽癌患者外周血 *ERCC1*、*XRCC1* SNP 与放射敏感性关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

2011 年 1 月至 2013 年 12 月在常州肿瘤医院住院治疗的鼻咽癌患者。患者年龄 19~77 岁,中位年龄 50.5 岁, KPS  $\geq 75$  分,经病理确诊为鼻咽癌,无重要脏器功能障碍,无远处转移且未经放疗、化疗或手术治疗的鼻咽癌患者 100 例,获完整资料,建立患者临床资料 Excel 数据库。鼻咽及颈部均行核磁共振检查,临床分期按照 2002 年 UICC 分期: I 期 19 例, II 期 28 例, III 期 36 例, IV 期 17 例;其中 T<sub>1</sub> 19 例, T<sub>2</sub> 28 例, T<sub>3</sub> 36 例, T<sub>4</sub> 17 例;按照 WHO 1978 的分类标准,鼻咽癌的病理类型:非角化型癌 24 例,角化型癌 76 例。其中男性 72 例,女性 28 例。所有患者在治疗前抽取静脉血 2ml,分离淋巴细胞基因组 DNA 供基因分析用。所有患者均知情并签署知情同

意书。

## 1.2 方法

### 1.2.1 治疗方法

所有患者采用顺铂(DDP)单药化疗为基础的同期放化疗综合治疗。化疗:DDP 80mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注, d<sub>1,22,43</sub>。放疗:所有患者均用直线加速器 6MV X 线常规或调强技术照射鼻咽部原发灶总剂量 pGTV<sub>m</sub> 70Gy/35 次,颈部淋巴结 pGTV<sub>n</sub> 66Gy/30F,锁骨上野 50Gy。在外照射至 D<sub>r</sub>40Gy 时及放疗结束时复查颈部彩超、间接鼻咽镜及头颈部 MR 检查,治疗后每 3 个月复查颈部彩超、间接鼻咽镜,每 6 个月复查头颈部 MR。

### 1.2.2 基因型分析

抗凝外周血用 QIAmp<sup>®</sup> DNA blood Mini kit (Qiagen, Hilden, Germany)提取基因组 DNA。PCR 扩增及探针由上海基康公司合成。PCR 反应体系为 12 $\mu$ l,含 Taqman Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) 6 $\mu$ l,引物、探针浓度分别为 900nmol/L 和 300nmol/L, 50ng 基因组 DNA。在 iCycler (Bio-Rad) 荧光定量 PCR 仪上反应:50℃ 2min, 95℃ 10min;继而 95℃ 30s, 60℃ 1min 进行 45 个循环,仪器自动收集荧光信号,软件分析给出 SNP 分型结果。同时所有标本送交上海基康公司直接测序。

## 1.3 评价标准

按 RECIST 1.0 标准进行疗效评定,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。按 RTOG 和 EORTC/RTOG 标准评价急性放疗反应和晚期放射损伤,观察肿瘤无进展生存期和总生存期。

## 1.4 统计学处理

采用 SPSS13.0 软件进行卡方检验,当出现期望值 $<5$ 时用 Fisher 精确概率法进行计算,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。基因分布情况经哈迪—温伯格平衡定律(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)检验。用 Kaplan-Meier 法计算生存率,用 Log-rank 检验比较不同基因型的生存时间差异。

## 2 结果

### 2.1 基因型分布

在 100 例鼻咽癌患者中, *ERCC1* 位点携带野生

型 C/C 43 例,杂合型 C/T 51 例,突变型 T/T 6 例。*XRCC1* 位点携带野生型 G/G 46 例,杂合型 G/A 46 例,纯合突变 A/A 型 8 例。这两个基因 SNP 分布符合 HWE 遗传平衡定律,没有发现这些位点的基因型分布与年龄、性别、病理分型有关联 (Table 1)。因 *ERCC1* 中 T/T 型病例数较少,故将 *ERCC1* 基因型分为 C/C (纯合组)和 (C/T+T/T)(杂合突变型组);*XRCC1* 中的 A/A 型病例数较少,故将 *XRCC1* 基因型分为 G/G (纯合组)和 (G/A+A/A)(杂合突变型组)。

2.2 基因型与鼻咽癌放疗后鼻咽局部疗效评价

100 例鼻咽癌患者均可评价近期治疗敏感性,*ERCC1* C/C 型 CR 为 90.7%, C/T+T/T 型 CR 为 85.7%, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。 *XRCC1* G/G 型为 87.0%, (G/A+A/A)型为 88.9%, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) (Table 2)。

2.3 基因型与鼻咽癌同步放化疗生存期

100 例鼻咽癌患者, 中位随访时间 35 个月。到随访截止日 (2013 年 12 月), 有 81 例存活, 死亡 19 例, 治疗后的中位生存时间为 35 个月, 1 年生存率为 99%, 2 年生存率为 92%, 3 年生存率为 79%; 各基因型 SNP 与患者生存期的关系见表 3 及图 1、图 2 (Table 3; Figure 1, 2)。携带 *ERCC1* C/C 与 C/T+T/T 基因型患者同步放化疗总生存率差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。 *XRCC1* G/G 与 G/A+A/A 基因型患者同步放化疗总生存率差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

3 讨论

脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 是引起一系列放射生物学效应的关键作用靶点, 细胞受到 X 射线照射后会发生单链断裂、双链断裂, 双链断裂可发生在对侧互补碱基位置上, 或间隔碱基对上, 其中双链断裂是电离辐射在染色体上所致的最关键的损伤。切除修复是双链断裂主要的修复方式<sup>[3]</sup>。有研究表明疗效上的差异可能与 DNA 损伤的

Tabel 1 Genotype distribution of *ERCC1* and *XRCC1* in patients with different gender pathological classification

| Genotypes    | Gender |        |          | Pathological type |              |          |
|--------------|--------|--------|----------|-------------------|--------------|----------|
|              | Male   | Female | <i>P</i> | Non-keratinizing  | Keratinizing | <i>P</i> |
| <i>ERCC1</i> |        |        |          |                   |              |          |
| C/C          | 31     | 12     | 0.27     | 10                | 33           | 0.85     |
| C/T          | 35     | 16     |          | 12                | 39           |          |
| T/T          | 6      | 0      |          | 2                 | 4            |          |
| <i>XRCC1</i> |        |        |          |                   |              |          |
| G/G          | 30     | 16     | 0.22     | 13                | 33           | 0.61     |
| G/A          | 37     | 9      |          | 9                 | 37           |          |
| A/A          | 9      | 3      |          | 2                 | 6            |          |

Table 2 Relationship between genotypes and short-term efficacy of chemotherapy

| Genotypes    |          | N  | CR | PR | $\chi^2$ | P     |
|--------------|----------|----|----|----|----------|-------|
| <i>ERCC1</i> | C/C      | 43 | 39 | 4  | 0.520    | 0.345 |
|              | C/T+ T/T | 57 | 49 | 8  |          |       |
| <i>XRCC1</i> | G/G      | 46 | 40 | 6  | 0.088    | 0.502 |
|              | G/A+A/A  | 54 | 48 | 6  |          |       |

Table 3 Relationship between SNP of genotypes and survival of patients with nasopharyngeal carcinoma ( % )

| Genotypes    |          | N  | Survival rate(%) |        |        | P     |
|--------------|----------|----|------------------|--------|--------|-------|
|              |          |    | 1-year           | 2-year | 3-year |       |
| <i>ERCC1</i> | C/C      | 43 | 97.7             | 94.3   | 86.3   | 0.029 |
|              | C/T+ T/T | 57 | 98.2             | 87.4   | 73.8   |       |
| <i>XRCC1</i> | G/G      | 46 | 97.7             | 91.0   | 86.4   | 0.027 |
|              | G/A+A/A  | 54 | 86.9             | 82.3   | 69.6   |       |

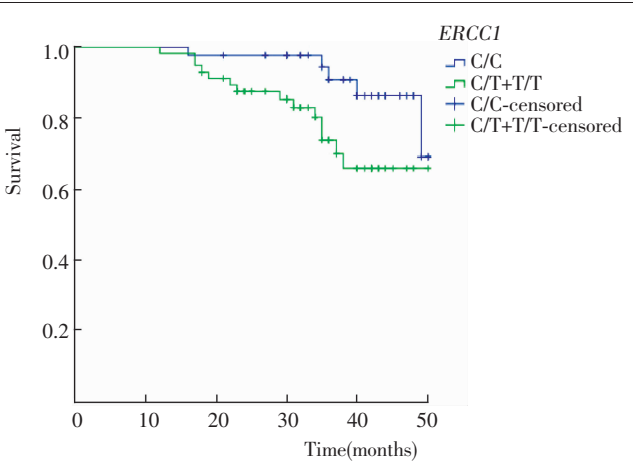
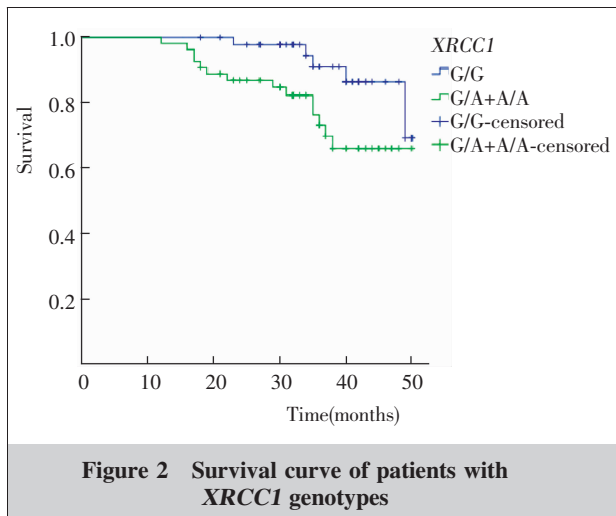


Figure 1 Survival curve of patients with *ERCC1* genotypes

修复相关<sup>[4]</sup>。在肿瘤分次放疗中, 放射线通过各种机制导致 DNA 损伤不断累积, 而这种损伤在各种 DNA 修复酶和底物作用下不断进行修复。这种损伤



修复能力强,表现为肿瘤的放射敏感性就低;相反,则表现为肿瘤的放射敏感性高。

*ERCC1* 是一种高度保守的单链 DNA 核酸内切酶,*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 *ERCC1-XPF* 异二聚体,是特异性的核酸内切酶,具有识别和切除 DNA 5'端的双重作用<sup>[5]</sup>。*ERCC1* C118T 中发生核苷酸 C→T 改变,使密码子中核苷酸排列从 AAC 改变为 AAT,虽然两者编码的都是天门冬氨酸 (asparagine, Asn),但 SNP 导致基因转录变化。体外实验证实卵巢癌细胞中 *ERCC1* 第 118 位密码子的 C 型变异为 T 型导致 *ERCC1* mRNA 和蛋白质的表达减少<sup>[6]</sup>。研究证实 DNA 修复启动基因 *ERCC1*、*ERCC5* 在放疗抵抗的细胞中表达增加,而在放疗敏感的细胞中表达减少<sup>[7,8]</sup>。随后的研究显示,在多种肿瘤中,*ERCC1* 高表达导致单纯放疗抵抗或顺铂同期放化疗的敏感性降低<sup>[9]</sup>。Sun 等<sup>[10]</sup>的研究证实 *ERCC1* 是顺铂同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的有效预测因子。*ERCC1* 阴性组与 *ERCC1* 阳性组相比,有更长的无病生存期(DFS)和总生存期(OS)。*ERCC1* 表达与鼻咽癌放化疗疗效预测的研究较少,但仍有国内少数研究结果显示 *ERCC1* 低表达者比 *ERCC1* 高表达者的化疗有效率增加了 2 倍<sup>[11]</sup>。本研究表明了 *ERCC1* 基因型虽与鼻咽癌同期放化疗后的短期疗效评价无相关性,但 *ERCC1* 的 C/C(纯合突变组)相比 C/T+T/T(杂合突变组)的远期生存时间明显延长 ( $P=0.029$ )。以上提示 *ERCC1* 可能也是放疗敏感性的预测指标,但仍需进一步的研究证实。

人类 X 射线交叉互补修复基因 1(*XRCC1*)是第一个分离到的影响细胞对电离辐射敏感性的哺乳动物基因,它广泛参与 DNA 损伤的修复<sup>[12]</sup>,它编码的蛋白质没有直接的催化活性,但是在碱基切除修复 (base excision repair, BER) 过程中起蛋白支架作用,可以与 DNA 连接酶 III 相互作用,参与电离辐射所造成的碱基损伤和 DNA 单链断裂修复,并与 DNA 聚合酶  $\beta$  一起进行碱基切除修复。文献报道<sup>[13]</sup>,碱基切除修复相关蛋白 *XRCC1* 高表达的细胞对放射线耐受<sup>[13]</sup>,而碱基切除修复缺陷的细胞对射线的敏感性较正常细胞明显增加<sup>[14]</sup>。目前已经发现 *XRCC1* 基因编码区有 3 个单核苷酸多态位点,分别为 C26304T(Arg194Trp)、G27466A(Arg280His)和 G28152A(Arg399Gln),Jones 等<sup>[15]</sup>研究发现密码子 399 的多态性可导致 *XRCC1* 基因的碱基切除活性降低,*XRCC1* 基因在碱基切除修复和单链断裂修复中发挥重要作用,其基因多态性及蛋白的表达情况均可能影响肿瘤细胞对放射线引起的 DNA 损伤修复能力,进而影响肿瘤的放射敏感性,所以肿瘤患者接受放疗时的敏感性差异。范雪云等<sup>[16]</sup>研究正常人在辐射环境下辐射致染色体损伤易感性与 *XRCC1* 基因多态性相关,同样在肿瘤患者中,X 射线对肿瘤细胞的损伤易感性很可能与 *XRCC* 基因多态性相关。Gu<sup>[17]</sup>等研究了 *XRCC* 基因表型与细胞放射敏感性关系,结果表明突变、缺失细胞对电离辐射敏感性增加。本研究发现,*XRCC1* (399)的 G/G 纯合型的鼻咽患者,生存率明显高于 G/A 和 A/A 两种基因型,提示 G/G 纯合突变型对放疗敏感,含 G/G 纯合型的 *XRCC1* 蛋白的修复功能较其他两型差。这与 Cometa 等<sup>[18]</sup>的细胞实验结果一致,此结果说明 *XRCC1*G/G 基因型的 DNA 修复功能减弱,导致 DNA 断裂不能被修复,而引起细胞分裂阻滞,因而纯合突变型的肿瘤退缩率高于其他两者。此外,本研究发现,*XRCC1* (399)各基因型与鼻咽癌放疗后 3 个月的疗效无明显影响,差异无统计学意义。但本研究的病例中,G/G 纯合型的鼻咽低分化鳞癌患者放疗 3 个月后鼻咽局部 CR 率为 90.7%,A/G 和 A/A 两种基因型的 CR 率分别为 76.2%和 66.7%,无显著性差异,这可能与研究样本量较少有关,在以后的研究中加大样本量进行观察;也可能因为本研究所选病例的病理类型均为低分化鳞癌,其对放射治疗敏感性高,能够被根治剂量

的放射治疗控制, 因而 *XRCC1* SNP 对鼻咽低分化鳞癌放疗后 3 个月的疗效无明显影响。

综上所述, 鼻咽癌患者 *ERCC1*、*XRCC1* SNP 可作为放射敏感性的预测参考指标之一, 在制定个体化的治疗方案中可能发挥重要作用, 但仍需扩大样本及进行更多的临床试验进一步来证实。

## 参考文献:

- [1] Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(1):24-35.
- [2] Yang WZ. Individualized radiotherapy for tumor [A]. Yin WB, Yu ZH, Xu GZ. Radiation oncology [M]. 4th edition. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2008. 285-289. [杨伟志. 肿瘤放疗个体化研究[A]. 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等. 肿瘤放射治疗学[M]. 第4版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008. 285-289.]
- [3] Bourguignon MH, Gisone PA, Pere MR, et al. Genetic and epigenetic feature in radiation sensitivity part I: cell signaling in radiation response[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(2): 229-246.
- [4] Belenkov AI, Paiement JP, Panasci LC, et al. An antisense oligonucleotide targeted to human Ku86 messenger RNA sensitizes M059K malignant glioma cells to ionizing radiation, bleomycin and etoposide but not DNA cross-linking agents[J]. *Cancer Res*, 2002, 62: 25888-25896.
- [5] Park CH, Bessho T, Matsunaga T, et al. Purification and characterization of the XPF-ERCC1 complex of human DNA repair excision nuclease [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(39): 22657-22660.
- [6] Yu JJ, Lee KB, Mu C, et al. Comparison of two human ovarian carcinoma cell lines (A2780/CP70 and MCAS) that are equally resistant to platinum, but differ at codon 118 of the ERCC1 gene[J]. *Int J Oncol*, 2000, 16(3): 555-560.
- [7] Guo WF, Lin RX, Huang J, et al. Identification of differentially expressed genes contributing to radioresistance in lung cancer cells using microarray analysis[J]. *Radiat Res*, 2005, 164(1): 27-35.
- [8] Jeong J, Hong SJ, Ju YJ, et al. Temporal eDNA microarray analysis of gene expression in human hepatocellular carcinoma up on radiation exposure [J]. *Oncol Rep*, 2006, 15(1): 33-48.
- [9] Doll CM, Craighead P, Diaz R, et al. High ERCC1 expression is associated with worse survival in patients with locally advanced cervical cancer treated with radiotherapy(RT): an evaluation of AQUA versus conventional IHC methods [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(1): 18-19.
- [10] Sun JM, Ahn MJ, Park MJ, et al. Expression of excision repair cross-complementation group 1 as predictive marker for nasopharyngeal cancer treated with concurrent chemoradiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(3): 655-660.
- [11] Cao YL, Qiu XF, Liu TW, et al. The expression of ERCC in nasopharyngeal carcinoma and its relationship with the chemotherapy sensitivity of cisplatin[J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2009, 16(3): 292-295. [曹轶林, 邱小芬, 刘陶文, 等. ERCC1 在鼻咽癌组织中的表达及其与顺铂化疗敏感性的关系 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2009, 16(3): 292-295.]
- [12] Caldecott KW, McKeown CK, Tucker JD, et al. An interaction between the mammalian DNA repair protein XRCC1 (399) and DNA ligase III[J]. *Mol Cell Biol*, 1994, 14(1): 68-76.
- [13] Robertson KA, Bullock HA, Xu Y, et al. Altered expression of Apol/Ref-1 in germ cell tumors and over expression in NT2 cells confers resistance to bleomycin and radiation[J]. *Int J Cancer Res*, 2001, 61(5): 2220-2225.
- [14] Zdzenicka MZ, Van Schans GP, Natarajan AT, et al. A Chinese hamster ovary cell mutant (EM-C1 D) with sensitivity to simple alkylating agents and a very high level of sister chromatid exchanges[J]. *Int J Mutagenesis*, 1992, 7(4): 265-269.
- [15] Shen MR, Jones IM, Mohrenweiser H. Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans[J]. *Cancer Res*, 1998, 58: 604-608.
- [16] Xue Y, Li RL, Wang LQ, et al. XRCC1(399) gene polymorphism and radiation induced chromosome damage[J]. *Industrial Health and Occupational Diseases*, 2007, 33(5): 260. [雪云, 李茹莉, 王良群, 等. XRCC1 基因多态性与辐射致染色体损伤的关系[J]. 工业卫生与职业病, 2007, 33(5): 260.]
- [17] Gu Ys, Jin SF, Gao YJ, et al. Ku70-deficient embryonic stem cells have increased ionizing radiosensitivity, defective DNA end-binding activity, and inability to support V(D)J recombination[J]. *PNAS*, 1997, 94: 8076-8081.
- [18] Cometta T, Festa F, Testa A, et al. DNA damage repair and genetic polymorphisms: assessment of individual sensitivity and repair capacity[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(2): 537-545.