

中国人群 *XRCC1* Arg399Gln 基因多态性与结直肠癌易感性关系的 Meta 分析

陈小军^{1,2}, 何 侠^{1,2}

(1. 南京医科大学第四临床医学院, 江苏 南京 210000;

2. 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏 南京 210009)

摘要: [目的] 探讨 X 线修复交叉互补基因 1 (X-ray repair cross complementing group 1, *XRCC1*) Arg399Gln 基因多态性与中国人群结直肠癌易感性的关系。 [方法] 在 PubMed、MEDLINE、EMBASE、中国知网、维普、中国生物医学文献及万方数据库中检索建库至 2016 年 4 月 10 日之间发表的有关 *XRCC1* Arg399Gln 基因多态性与中国人群结直肠癌易感性关系的相关文献。按照纳入和排除标准独立选择文献, 提取资料, 采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析, 计算合并比值比 (OR) 及其 95% 可信区间 (95% CI), 并进行敏感性分析和发表偏倚的估计。 [结果] 共纳入 11 项研究, 包括 3502 例患者和 4828 例对照者。Meta 分析结果显示, 在 Gln/Gln vs Arg/Gln 遗传模型中, *XRCC1* Arg399Gln 基因多态性与中国人群结直肠癌发生风险有显著相关性, 与基因型 Arg/Gln 相比, 基因型 Gln/Gln 增加了中国人群罹患结直肠癌的风险 (OR=1.23, 95% CI: 1.04~1.46, $P=0.016$)。其余遗传模型中两者间无明显相关性。 [结论] 在 Gln/Gln vs Arg/Gln 遗传模型中, *XRCC1* Arg399Gln 基因多态性与中国人群结直肠癌易感性相关, 基因型 Gln/Gln 增加中国人群罹患结直肠癌的风险。

关键词: X 线修复交叉互补基因 1; 结直肠肿瘤; 基因多态性; Meta 分析

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)02-0087-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.02.B002

Association Between *XRCC1* Arg399Gln Polymorphism and Susceptibility of Colorectal Cancer in Chinese Population: A Meta-analysis

CHEN Xiao-jun^{1,2}, HE Xia^{1,2}

(1. The Fourth School of Clinical Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China;

2. Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: [Objective] To explore the association between *XRCC1* Arg399Gln polymorphism and susceptibility of colorectal cancer in Chinese population. [Methods] PubMed, MEDLINE, EMBASE, CNKI, VIP, CBM and WanFang databases were searched for all studies related to *XRCC1* Arg399Gln polymorphism and colorectal cancer risk in Chinese population from the incipience to April 2016. The studies meeting inclusion and exclusion criteria were identified. Publication bias and sensitivity were evaluated, and the pooled ORs with 95% CIs were calculated by Stata 12.0 software. [Results] Eleven studies comprising 3502 cases and 4828 controls were finally included. Meta-analysis showed that there was significant correlation between *XRCC1* Arg399Gln polymorphism and colorectal cancer. Compared to Arg/Gln, Gln/Gln genotype increased the susceptibility of colorectal cancer in Chinese population (OR=1.23, 95% CI: 1.04~1.46, $P=0.016$). There was no significant correlation between *XRCC1* Arg399Gln polymorphism and susceptibility of colorectal cancer in the remaining gene models. [Conclusion] The study shows that *XRCC1* Arg399Gln Gln/Gln genotype may increase the susceptibility of colorectal cancer in Chinese population.

Subject words: *XRCC1*; colorectal neoplasms; polymorphism; Meta-analysis

结直肠癌是常见的消化道系统恶性肿瘤之一,

其发病率在男性中居恶性肿瘤第 3 位, 在女性中居恶性肿瘤第 2 位^[1]。流行病学研究显示, 结直肠癌的发生是多种因素相互作用的复杂过程, 其中遗传因素和环境因素发挥重要作用^[2]。X 线修复交叉互补

通讯作者: 何 侠, 教授, 主任医师, 博士; 南京医科大学附属肿瘤医院放疗科, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号 (210009); E-mail: hexia206@sina.com

收稿日期: 2016-09-01; **修回日期:** 2016-10-25

基因 1 (X-ray repair cross complementing group 1, *XRCC1*) 位于人 19 号染色体的长臂区 19q13.2~13.3, 大小约 33kb, 编码 *XRCC1* 蛋白。*XRCC1* 蛋白是一种 DNA 切除修复蛋白, 主要参与碱基切除修复和 DNA 单链断裂修复, 对于维持基因的稳定起关键作用^[3,4]。*XRCC1* 已被证实有多个位点的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs), 其中研究比较多的有 Arg399Gln、Arg280His 和 Arg194Trp, 这些位点 SNPs 与结直肠癌、胃癌、肝癌、肺癌、白血病等恶性肿瘤易感性相关^[5-9]。多项研究^[10-20]报道了 *XRCC1* 基因 Arg399Gln(rs25487) 位点 SNP 与中国人结直肠癌易感性之间的关系, 但是研究结果不尽一致。为此, 本研究采用 Meta 分析的方法对目前的相关研究进行定量综合分析, 以期对两者的相关性作一确切分析。

1 资料与方法

1.1 文献检索

在 PubMed、MEDLINE、EMBASE、中国知网、维普、中国生物医学文献及万方数据库中检索建库至 2016 年 4 月 10 日之间发表的有关 *XRCC1* Arg399Gln 基因多态性与中国人结直肠癌易感性关系的相关文献。英文检索关键词为 “X-ray repair cross complementing group 1”、“*XRCC1*”、“Arg399Gln”、“polymorphism”、“variant”、“SNP”、“colorectal/colon/rectal cancer/carcinoma”; 中文检索关键词为 “X 线修复交叉互补基因 1”、“*XRCC1*”、“Arg399Gln”、“多态性”、“SNP”、“结直肠癌”、“肠癌”、“肿瘤”。所有研究对象限中国人, 语言限中、英文, 同时辅以文献追溯和手工检索等方法。

1.2 文献纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准

①文献探讨了 *XRCC1* Arg399Gln 基因多态性与结直肠癌发病风险之间的关联; ②所有研究对象为中国人; ③所有研究为病例-对照研究或队列研究; ④文献中数据完整, 能够提供病例组与对照组各基因型的分布情况, 可供计算比数比(odds ratio, OR)及其 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI)。

1.2.2 排除标准

①文献未探讨 *XRCC1* Arg399Gln 基因多态性

与结直肠癌发病风险之间的关联; ②研究对象为单个结直肠癌家族、动物或其他生物; ③单纯病例报道、综述或述评; ④文献数据不完整; ⑤用中、英文以外语种报道的文献; ⑥对于重复发表、不同数据库重复收录情况, 只纳入最新或最全的文献。

1.3 资料提取及质量评价

由两位评价员独立进行文献资料筛查及资料提取, 意见不一致时通过商议或由第 3 位评价员协助解决。资料提取内容包括文献第一作者、发表年份、病例组和对照组的样本量、病例组和对照组的基因型分布频数及对照组 Hardy-Weinberg(HWE)平衡检验值。依据纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)标准, 从研究对象的选择、组间可比性和暴露信息 3 个方面进行文献质量评价(满分为 9 分, 0~4 分为低质量研究, 5~9 分为高质量研究)。

1.4 统计学处理

使用 Stata12.0 软件进行统计分析。对纳入的文献首先行异质性检验(Q 检验和 I^2 检验)^[21], 以 $P > 0.1$ 或 $I^2 < 50\%$ 为异质性不显著, Meta 分析时采用固定效应模型^[22], 反之采用随机效应模型^[23]。分别统计各遗传模型的 OR 值及其 95%CI, 对合并 OR 值进行 Z 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

敏感性分析通过依次剔除不同研究后再进行 Meta 分析, 以判断结果的可信性。发表偏倚通过 Begg 检验^[24]、Egger 检验^[25]量化检测, 以 $P < 0.05$ 认为存在发表偏倚, 并绘制相应的漏斗图。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到相关文献 98 篇, 经过查阅摘要与全文后, 初步纳入 13 篇文献^[10-20, 26, 27], 进一步阅读全文复筛, 排除 1 篇研究 *XRCC1* Arg399Gln 基因多态性与结直肠癌预后关系的文献^[26], 排除 1 篇重复报道文献^[27], 最终共纳入 11 篇文献^[10-20], 均为病例对照研究, 其中 6 篇英文, 5 篇中文, 包括 3502 例病例和 4828 例对照者(Table 1)。

2.2 Meta 分析结果

在 Gln/Gln vs Arg/Gln 遗传模型中, 各研究间异质性检验无统计学差异($P=0.113$, $I^2=35.7\%$), 故采用固定效应模型; 结果显示, 与基因型 Arg/Gln 比较,

Table 1 The basic characteristic of included studies

Author	Year	Case/control	Case group			Control group			HWE (<i>P</i> value)	NOS
			Arg/Arg	Arg/Gln	Gln/Gln	Arg/Arg	Arg/Gln	Gln/Gln		
Huang ^[10]	2015	320/350	154	137	29	205	125	20	0.870	7
Gao ^[11]	2014	313/435	153	133	27	218	185	32	0.394	8
Zhang ^[12]	2014	247/300	131	91	25	142	132	26	0.548	8
Li ^[13]	2013	451/630	207	215	29	298	280	52	0.221	7
Zhao ^[14]	2012	486/970	239	188	59	556	354	60	0.716	8
Zhu ^[15]	2011	250/213	121	112	17	94	102	17	0.138	6
Huang ^[16]	2010	120/150	63	46	11	76	64	10	0.476	8
Song ^[17]	2008	217/255	91	99	27	165	83	7	0.366	7
Yeh ^[18]	2007	718/729	407	260	51	384	291	54	0.912	8
Jin ^[19]	2007	202/616	109	72	21	337	222	57	0.023	7
Ren ^[20]	2007	178/180	92	74	12	52	108	20	0.001	6

基因型 Gln/Gln 增加了中国人群罹患结直肠癌的风险 (OR=1.23, 95%CI: 1.04~1.46, $P=0.016$) (Figure 1, Table 2)。在其他 4 组遗传模型中, 各研究间异质性检验均有统计学差异 (Gln/Gln vs Arg/Arg: $P<0.001$, $I^2=77.6\%$; Gln/Gln+Arg/Gln vs Arg/Arg: $P<0.001$, $I^2=84.0\%$; Gln/Gln vs Arg/Arg+Arg/Gln: $P=0.001$, $I^2=66.5\%$; Gln-allele vs Arg-allele: $P<0.001$, $I^2=85.4\%$), 故采用随机效应模型; 结果显示, 在上述 4 组遗传模型中, *XRCC1* Arg399Gln 基因多态性与结直肠癌易感性无明显相关性 (Gln/Gln vs Arg/Arg: OR=1.23, 95%CI: 0.85~1.78, $P=0.277$; Gln/Gln+Arg/Gln vs Arg/Arg: OR=1.03, 95%CI: 0.82~1.30, $P=0.788$; Gln/Gln vs Arg/Arg+Arg/Gln: OR=1.24, 95%CI: 0.92~1.67, $P=0.150$; Gln-allele vs Arg-allele: OR=1.07, 95%CI: 0.89~1.29, $P=0.478$) (Table 2)。

2.3 敏感性分析和发表偏倚分析

将 Meta 中各项研究逐一剔除后, 各遗传

模型合并效应量无明显改变, 分析结果稳定。Begg 检验、Egger 检验量化检测未见发表偏倚 (Table 2, Figure 2)。

3 讨论

XRCC1 是一种修复 DNA 损伤的基因, 其编码

Table 2 Meta-analysis of the association between *XRCC1* Arg399Gln polymorphism and colorectal cancer susceptibility in Chinese population

Gene types	OR (95%CI)	I^2 (%)	Model	Z	P	Begg	Egger
Gln/Gln vs Arg/Gln	1.23 (1.04~1.46)	35.7	Fixed	2.41	0.016	0.755	0.758
Gln/Gln vs Arg/Arg	1.23 (0.85~1.78)	77.6	Random	1.09	0.277	0.755	0.926
Gln/Gln+Arg/Gln vs Arg/Arg	1.03 (0.82~1.30)	84.0	Random	0.27	0.788	0.436	0.629
Gln/Gln vs Arg/Arg+Arg/Gln	1.24 (0.92~1.67)	66.5	Random	1.44	0.150	0.436	0.926
Gln-allele vs Arg-allele	1.07 (0.89~1.29)	85.4	Random	0.71	0.478	0.640	0.835

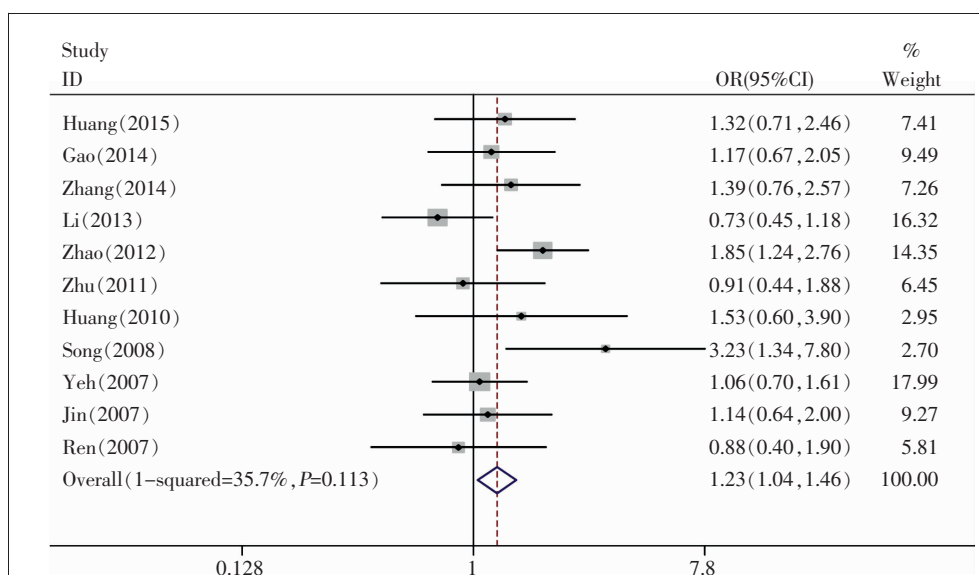
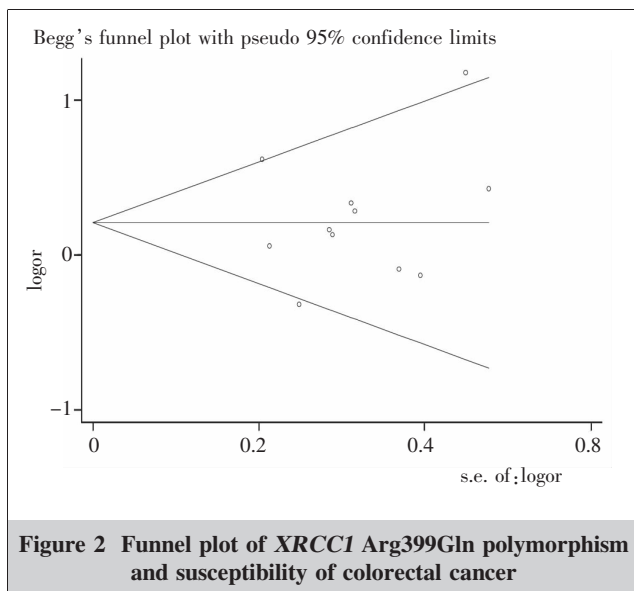


Figure 1 Forest plot of *XRCC1* Arg399Gln polymorphism and colorectal cancer (Gln/Gln vs Arg/Gln)



的蛋白有碱基切除修复和 DNA 单链断裂修复的功能,在维持基因组稳定的过程中发挥关键作用^[28]。*XRCC1* 基因外显子的遗传多态性可影响 *XRCC1* 编码蛋白的功能活性。*XRCC1* 基因有多个 SNP 位点,其中 399 位点(Arg/Gln)被研究较多,有研究发现^[29],当 *XRCC1* 基因 399 位点由 Arg 转换为 Gln 时,机体修复 DNA 的能力减退,使得遗传损伤得不到及时修复,经过一个细胞周期后损伤固定为突变,从而增加肿瘤的发病风险。以往的研究证实 *XRCC1* Arg399Gln 基因与多种常见恶性肿瘤的发生发展相关,如结直肠癌、肝癌、胃癌、肺癌、白血病等,在这些癌组织内 *XRCC1* 基因都过度表达^[5-9]。

多项研究报道了 *XRCC1* Arg399Gln 基因多态性和中国人群结直肠癌的易感性之间的关系。Zhao 等^[14]发现 Arg/Gln 和 Gln/Gln 基因型在结直肠癌患者中出现的频率明显高于正常对照者,差异有统计学意义。Huang 等^[10]研究发现,与 Arg/Arg 基因型相比,携带 Arg/Gln 和 Gln/Gln 基因型的中国人群罹患结直肠癌的风险分别增加 0.46 倍和 0.93 倍。但朱婵等^[15]、黄姗等^[16]研究认为 *XRCC1* Arg399Gln 基因多态性对中国人群结直肠癌的发病影响不大。

本文分析了中国人群 *XRCC1* Arg399Gln 基因多态性和结直肠癌易感性的关系,共纳入 11 篇文献,其中 6 篇英文,5 篇中文,包括 3 502 例患者和 4 828 例对照者。Meta 分析结果显示,在 Gln/Gln vs Arg/Gln 遗传模型中,携带 Gln/Gln 基因型患者罹患结直

肠的危险性是携带 Arg/Gln 基因型的 1.23 倍 (OR=1.23, 95% CI: 1.04~1.46, $P=0.016$),提示中国人群 *XRCC1* Arg399Gln 基因多态性与结直肠癌的发病风险有关。而在另 4 组遗传模型中,两者之间无明显相关性。

本研究中除 Gln/Gln vs Arg/Gln 遗传模型外,另 4 组遗传模型的异质性检验发现存在统计学意义,因此我们进行了敏感性分析。敏感性分析结果发现逐一剔除纳入文献后对各遗传模型合并效应量的异质性无明显影响。逐一剔除纳入文献后,各遗传模型分析结果未发生显著改变。本文还采用 Begg 检验和 Egger 检验来评估发表偏倚,未发现有明显发表偏倚,提示结论较可靠。

本研究仍然存在一定的局限性,主要表现为原始文献提供的数据不足,难以进行细致的亚组分析;纳入研究的异质性较大;未能分析基因—基因及基因—环境因素对结直肠癌发病的影响。故今后仍需继续关注相关研究,期待能有多设计严谨、样本量大的高质量文献来科学评价 *XRCC1* 基因多态性与中国人群结直肠癌易感性之间的关系。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69–90.
- [2] Hutter CM, Chang-Claude J, Slattery ML, et al. Characterization of gene-environment interactions for colorectal cancer susceptibility loci [J]. Cancer Res, 2012, 72(8): 2036–2044.
- [3] Thompson LH, West MG. *XRCC1* keeps DNA from getting stranded [J]. Mutat Res, 2000, 459(1): 1–18.
- [4] 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(4): 604–608.
- [5] Yin G, Morita M, Ohnaka K, et al. Genetic polymorphisms of *XRCC1*, alcohol consumption, and the risk of colorectal cancer in Japan [J]. J Epidemiol, 2012, 22(1): 64–71.
- [6] Kiran M, Saxena R, Chawla YK, et al. Polymorphism of DNA repair gene *XRCC1* and hepatitis-related hepatocellular carcinoma risk in Indian population [J]. Mol Cell Biochem, 2009, 327(1–2): 7–13.
- [7] Engin AB, Karahalil B, Karakaya AE, et al. Association between *XRCC1* Arg399Gln and P53 Arg72Pro polymorphisms and the risk of gastric and colorectal cancer in Turkish popu-

- lation[J]. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2011, 62(3): 207–214.
- [8] Wang JY, Cai Y. X-ray repair cross-complementing group 1 codon 399 polymorphism and lung cancer risk: an updated meta-analysis [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(1): 411–418.
- [9] Joseph T, Kusumakumary P, Chacko P, et al. DNA repair gene XRCC1 polymorphisms in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Lett*, 2005, 217(1): 17–24.
- [10] Huang Y, Li X, He J, et al. Genetic polymorphisms in XRCC1 genes and colorectal cancer susceptibility [J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 244.
- [11] Gao CM, Ding JH, Li SP, et al. Polymorphisms in XRCC1 gene, alcohol drinking, and risk of colorectal cancer: a case-control study in Jiangsu Province of China [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14(11): 6613–6618.
- [12] Zhang SH, Wang LA, Li Z, et al. APE1 polymorphisms are associated with colorectal cancer susceptibility in Chinese Hans [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(26): 8700–8708.
- [13] Li Y, Li S, Wu Z, et al. Polymorphisms in genes of APE1, PARP1, and XRCC1: risk and prognosis of colorectal cancer in a northeast Chinese population [J]. *Med Oncol*, 2013, 30(2): 505.
- [14] Zhao Y, Deng X, Wang Z, et al. Genetic polymorphisms of DNA repair genes XRCC1 and XRCC3 and risk of colorectal cancer in Chinese population [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(2): 665–669.
- [15] Zhu C, Zhang Y, Bao Q, et al. The study on the relationship between XRCC1 gene polymorphisms and the susceptibility of colorectal cancer [J]. *Chinese Journal of Digestion*, 2011, 31(7): 450–454. [朱婵, 张颖, 鲍倩, 等. X线损伤交叉互补基因 1 多态性与结直肠癌易感性研究 [J]. *中华消化杂志*, 2011, 31(7): 450–454.]
- [16] Huang S, Yi B, Yang XH, et al. Polymorphisms of DNA repair gene XRCC1 and genetic susceptibility to colorectal cancer [J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2010, 27(8): 1057–1059. [黄姗, 易斌, 杨星海, 等. 结直肠癌患者的 DNA 修复基因 XRCC1 单核苷酸多态研究 [J]. *中华实验外科杂志*, 2010, 27(8): 1057–1059.]
- [17] Song HN, Liu XL, E YX, et al. The correlative study of the XRCC1 gene haplotype and risk of colorectal cancer in China [J]. *Journal of Qiqihar Medical College*, 2008, 29(24): 2957–2960. [宋华宁, 刘晓琳, 鄂云翔, 等. 中国人群中 XRCC1 基因单倍体型与结直肠癌风险的相关性研究 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2008, 29(24): 2957–2960.]
- [18] Yeh CC, Sung FC, Tang R, et al. Association between polymorphisms of biotransformation and DNA-repair genes and risk of colorectal cancer in Taiwan [J]. *J Biomed Sci*, 2007, 14(2): 183–193.
- [19] Jin MJ, Chen K, Zhang Y, et al. Correlations of single nucleotide polymorphisms of DNA repair gene XRCC1 to risk of colorectal cancer [J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2007, 26(3): 274–279. [金明娟, 陈坤, 张扬, 等. XRCC1 单核苷酸多态性与结直肠癌风险的关系 [J]. *癌症*, 2007, 26(3): 274–279.]
- [20] Ren Z, Fan JW, Zhou CZ, et al. Association between XRCC1 SNP and susceptibility to sporadic colorectal carcinoma [J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2007, 24(9): 1087–1089. [任卓, 樊军卫, 周崇治, 等. X 射线损伤修复交叉互补基因 1 的单核苷酸多态性与散在性结直肠癌易感性相关 [J]. *中华实验外科杂志*, 2007, 24(9): 1087–1089.]
- [21] Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews [J]. *Ann Intern Med*, 1997, 127(9): 820–826.
- [22] Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1959, 22(4): 719–748.
- [23] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials [J]. *Control Clin Trials*, 1986, 7(3): 177–188.
- [24] Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias [J]. *Biometrics*, 1994, 50(4): 1088–1101.
- [25] Egger M, Davey SG, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. *BMJ*, 1997, 315(7109): 629–634.
- [26] Gan Yi, Li XR, Chen DJ, et al. Association between polymorphisms of XRCC1 Arg399Gln and XPD Lys751Gln genes and prognosis of colorectal cancer in a Chinese population [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(11): 5721–5724.
- [27] Yeh CC, Hsieh LL, Tang R, et al. MS-920: DNA repair gene polymorphisms, diet and colorectal cancer risk in Taiwan [J]. *Cancer Lett*, 2005, 224(2): 279–288.
- [28] Poehlmann A, Roessner A. Importance of DNA damage checkpoints in the pathogenesis of human cancers [J]. *Pathol Res Pract*, 2010, 206(9): 591–601.
- [29] Yu MW, Yang SY, Pan IJ, et al. Polymorphisms in XRCC1 and glutathione S-transferase genes and hepatitis B-related hepatocellular carcinoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(19): 1485–1488.