

# 在晚期非小细胞肺癌中 XRCC1和 XPD基因多态性的联合和铂类化疗的关系

姚成云<sup>1</sup>, 黄新恩<sup>1\*</sup>, 黎超<sup>1</sup>, 李艳<sup>1</sup>, 许红霞<sup>1</sup>, 沈洪兵<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学附属江苏省肿瘤医院化疗科, 江苏 南京 210009; <sup>2</sup>南京医科大学公共卫生学院, 江苏 南京 210029)

**摘要:**目的 探讨 DNA 修复基因 XRCC1 和 XPD 两种基因多态性的联合与接受铂类治疗的非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者临床疗效及生存时间的关系。方法 对接受铂类治疗的 108 例 III 期和 IV 期 NSCLC 患者, 利用聚合酶链反应 (PCR) 结合限制性片段长度多态性 (RFLP) 来检测 XRCC1 第 399 位点和 XPD 第 751 位点基因多态性, 通过电话随访等方式获得患者的生存状态, 以 STATA 软件分析比较基因多态性与铂类化疗疗效及生存时间的关系。结果 在所有接受含铂药物治疗的患者中, 化疗总有效率为 21.6%。携带 XRCC1 Arg/Gln 基因型和 XPD Lys/Gln 基因型的患者有更高有效率 (33.33%), 但此类患者与其他各种基因型患者相比, 化疗有效率的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。Cox 比例风险模型显示, 携带 XRCC1 Arg/Gln 基因型和 XPD Lys/Gln 基因型的患者中位生存时间 (MST) 最长 35.5 个月, 但与其他基因型患者相比, MST 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 同时携带 XRCC1 Arg/Gln 和 XPD Lys/Gln 基因型的 NSCLC 患者, 使用含铂方案化疗可能有更高的有效率和更长的生存期。但此结果仍需扩大样本进一步验证。

**关键词:** 肺肿瘤; 非小细胞肺癌; 基因多态性; XRCC1 基因; XPD 基因; 化学治疗

**中图分类号:** R734.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2065(2010)06-0391-06

## Relationship between the combination of XRCC1 and XPD gene polymorphisms with platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer

YAO Chengyun<sup>1</sup>, HUANG Xin'en<sup>1\*</sup>, LI Chao<sup>1</sup>, LI Yan<sup>1</sup>, XU Hongxia<sup>1</sup>, SHEN Hongbing<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> Department of Chemotherapy, The Affiliated Jiangsu Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Jiangsu 210009, China; <sup>2</sup> School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing Jiangsu 210029)

**Abstract:** Objective To investigate the relationship between combination of X-ray repair cross complementing group 1 (XRCC1) and xeroderma pigmentosum group D (XPD) genetic polymorphisms and chemotherapy response and survival time in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. Methods Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) was used to detect genetic polymorphisms of the XRCC1 Arg399Gln and XPD Lys751Gln DNA repair genes in 108 patients with stage III B and IV NSCLC treated with platinum-based chemotherapy. Survival status of patients was obtained through follow-ups by telephone contact. The relationship between genetic polymorphisms and chemotherapy response and survival duration after platinum-based chemotherapy were analyzed by STATA software. Results Among NSCLC patients treated with platinum-based chemotherapy, the overall response rate of chemotherapy was 21.6%. The patients with XRCC1 Arg/Gln and XPD Lys/Gln genotype were associated with a higher response rate (33.33%), but no statistical significant difference was found among these patients and other genotypes patients ( $P > 0.05$ ). Estimation by Cox proportional hazards model showed the patients with XRCC1 Arg/Gln and XPD Lys/Gln genotype had a higher median survival duration (MST) (35.5 months). However, compared with other genotypes patients, the difference of MST had no statistical significance ( $P > 0.05$ ). Conclusion The patients with combination of XRCC1 399Arg/Gln and XPD Lys/Gln genotype may have higher treatment response and survival duration in advanced NSCLC patients with platinum-based chemotherapy. Further verification of this result is still required though.

**Key words:** non-small cell lung cancer; genetic polymorphisms; XRCC1 gene; XPD gene; chemotherapy

①基金项目: 江苏省省委组织部、江苏省人才工作领导小组“333 高层次人才培养工程”; 江苏省肿瘤医院专项基金 (ZK200805); 江苏省卫生厅医学科技发展基金 (P200908)

\* 通信作者, E-mail: huangxinen06@yahoo.com.cn

肺癌是世界上死亡率较高的恶性肿瘤之一。在我国,其发病率在男性恶性肿瘤中居首位,女性中第2位<sup>[1]</sup>。而非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的主要类型,患者在确诊时近70%有进展或转移<sup>[2]</sup>。在NSCLC尤其是Ⅲ期到Ⅳ期晚期患者<sup>[3-5]</sup>的治疗中,联合铂类的化疗扮演重要角色。可是据报道,东方人晚期NSCLC患者铂类治疗的有效率仅为19%,中位生存时间(MST)为7.9个月<sup>[6-7]</sup>。如何进一步提高临床疗效是长期研究的课题。基于最近几年的DNA修复基因多态决定化疗的敏感性的临床研究<sup>[7-14]</sup>,有一种假设就是根据不同的DNA修复能力(DRC)执行个体化化疗。合适的DNA修复会减少铂-DNA杂合物的去除,提高铂类治疗效果<sup>[7,15]</sup>。然而,DNA损伤修复是一个复杂的过程,包括一系列的DNA修复途径,其中有碱基切除修复(BER)和核苷酸切除修复(NER)途径。XRCC1和XPD两种基因分别是参与BER和NER途径的重要成分。XRCC1基因是BER途径的重要成员,XRCC1基因和DNA连接酶III及多聚ADP-核酸聚合酶相互作用,修复单链断裂,并同DNA聚合酶 $\beta$ 一起进行BER,对维持基因组的稳定非常关键。

XRCC1和XPD基因包含多态性基因型,相关研究显示野生型和变异型基因型有不同的DRC<sup>[16-17]</sup>,XRCC1和XPD基因多态性能解释普通人群中个体间的DNA损伤修复能力的差异性。

Shen等<sup>[18]</sup>研究XRCC1基因的3个编码多态性位点A<sub>194</sub>T<sub>194</sub>、A<sub>280</sub>H<sub>280</sub>和A<sub>399</sub>G<sub>399</sub>这些多态编码非同源的氨基酸改变,导致潜在的功能关联。XRCC1 399位点G<sub>399</sub>等位基因和DRC降低相关<sup>[19]</sup>。XPD基因的多个多态位点也被发现,Lunn等比较了XPD A<sub>312</sub>A<sub>312</sub>和Lys<sub>751</sub>G<sub>751</sub>的DRC,发现751位点Lys/Lys基因型和X射线引起的DNA损伤修复效果欠佳有关,而A<sub>312</sub>A<sub>312</sub>多态未显示影响DRC<sup>[16]</sup>。目前国内已有关于XRCC1 A<sub>399</sub>G<sub>399</sub>和XPD Lys<sub>751</sub>G<sub>751</sub>基因多态同铂类治疗NSCLC的研究被报道<sup>[20-23]</sup>,不过这些研究集中在铂类药物敏感性的研究,少见临床随访资料的生存分析,将XRCC1 A<sub>399</sub>G<sub>399</sub>和XPD Lys<sub>751</sub>G<sub>751</sub>两种基因多态的联合分析与疗效及预后的报道更少<sup>[24]</sup>。本研究的目的是前瞻性地评价在一系列接受铂类治疗的晚期NSCLC患者中两个单核苷酸多态XRCC1 A<sub>399</sub>G<sub>399</sub>和XPD Lys<sub>751</sub>G<sub>751</sub>的联合化疗有效性及生存时间的关系。

## 1 材料和方法

1.1 病例选择 所有适合入组的患者都是2005年3月—2008年12月在南京医科大学附属江苏省肿瘤医院化疗科住院治疗过且组织学确诊的NSCLC患者。其他入选的标准有:①接受铂类治疗(顺铂或卡铂),一线或二线治疗均可;②有可评估的病灶;③行为状态评分(ECOG)为1分或2分;④足够的器官功能,中性粒细胞计数 $>4.0 \times 10^9/L$ ,血小板计数 $>100 \times 10^9/L$ ;肌酐、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平不超过正常值2倍。器官功能不足、妊娠或哺乳者不入选。截止到2008年12月,共有108例晚期NSCLC患者符合纳入标准成为研究对象。其中男性71例,女性37例;年龄为39~79岁,中位年龄61岁;腺癌77例,鳞癌28例,其他3例;ⅢB期37例,Ⅳ期71例;PS评分为1分的8例,2分的100例。

1.2 DNA提取和基因分型 所有入组患者在化疗前均签署化疗知情同意书。DNA基因型从患者外周血淋巴细胞中提取。化疗前抽取静脉血2 ml置乙二胺四乙酸抗凝管,提取DNA置-30℃低温冰箱保存备用。参照文献<sup>[25]</sup>方法,用聚合酶链反应结合限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术检测对象中XRCC1 399位点和XPD 751位点的基因型。XRCC1 399位点基因型检测所用引物为5'-CACCTAACTGGCATC TTCACTT-3'和5'-ACAG-GATAAGGAGCAGGGTT-3',XPD 751位点基因型检测所用引物为5'-CTTCATAAGACCTTCTAG-CACCAC-3'和5'-TACGGACATCTCCAAATTCAT-TC-3'。PCR反应体系20  $\mu$ l中含50 ng基因组DNA,0.4  $\mu$ mol/L的各引物,0.1 mmol/L各单核苷酸,2.0 mmol/L MgCl<sub>2</sub>,1.0 U Taq酶,1 $\times$ PCR反应缓冲液(50 mmol/L KCl,10 mmol/L Tris HCl,0.1% Triton X-100)。PCR反应条件:95℃预变性5 min,95℃ 30 s,52℃ 30 s,72℃ 45 s,35个循环,72℃最后延伸10 min,PCR产物均用PstI内切酶37℃温育,3.0%琼脂糖凝胶80 V电泳100 min,溴化乙啶染色分析酶切结果。

1.3 疗效评价与生存评价 治疗效果根据2000年美国国立癌症研究所实体瘤客观疗效评定标准RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor)<sup>[26]</sup>进行评价。主要终点指标是从确诊到2009年5月的整个生存时间,次要终点指标是基因多态和化疗反应的关系。患者死亡时间通过以下4种方式获

得:①电话随访;②患者出入院病历记录;③公安局的存档资料;④患者的家庭资料。其中电话随访是主要方式。化疗疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),其中以CR+PR为有效。

1.4 统计学处理 据以往的报道,在铂类治疗的东方人群进展期NSCLC中,有效率为19%<sup>[6]</sup>,在个体化治疗中有效率则超过60%<sup>[27]</sup>。而在我们国家,基于基因检测的治疗有效率超过50%,通过 $\alpha = 0.05$ 统计效力为0.8由STATA软件分析算得,估计至少需入组90例患者。基因多态性和有效性关系采用Logistic回归模型计算,影响死亡的因素采用Cox比例风险模型计算。均校正患者的性别、分期、病理类型、PS评分和化疗方案。所有计算均由STATA 8.0完成。

## 2 结果

2.1 疗效 在108例患者中,接受铂类联合吉西他滨化疗者71例,联合多西紫杉醇者15例,联合紫杉醇者17例,而联合长春瑞滨者仅5例。大部分患者为PS评分为1分和IV期。有6例患者因失访疗效不明,在评价的102例患者中,22例(21.57%)为PR,50例(49.02%)为SD,30例(29.41%)为PD。MST为18.5个月。MST从IV期的15个月到III B期的21个月。

2.2 NSCLC患者联合基因型分布 108例NSCLC患者的联合基因型分布见表1。其中Gln/Gln和

Lys/Lys型患者最多,为46例,占43.4%,而Arg/Arg和Lys/Arg型6例,占5.7%。有2例患者因DNA样本质量问题其XPD751位点基因型缺失。

表1 108例NSCLC患者联合基因型分布

联合基因型	n	构成比(%)
AA+TT	5	4.7
AA+TG	0	0
AA+GG	0	0
AG+TT	35	33.0
AG+TG	6	5.7
AG+GG	0	0
GG+TT	46	43.4
GG+TG	14	13.2
GG+GG	0	0

XRCC1399中GG、AG、AA分别代表Gln/Gln、Arg/Arg、Arg/Arg基因型;XPD751中TT、TG、GG分别代表Lys/Lys、Lys/Gln、Gln/Gln基因型

2.3 XRCC1和XPD基因多态的联合与化疗敏感性 100例NSCLC患者联合XRCC1 Arg<sup>399</sup>Gln和XPD Lys<sup>751</sup>Gln基因多态显示,携带Gln/Gln和Lys/Gln基因型的患者化疗无效,携带Arg/Gln和Lys/Arg基因型的患者化疗有效率最高为33.33%,而Arg/Arg和Lys/Lys的患者有效率最低为20.00%,校正性别、病理、分期、PS评分和化疗方案后,各基因型携带者疗效差异无统计学意义(P=0.92)。见表2。

表2 100例在NSCLC患者中XRCC1 Arg<sup>399</sup>Gln和XPD Lys<sup>751</sup>Gln基因多态联合作用与化疗敏感性的关系

基因组	n	CR+PR	SD+PD	有效率(%)	比值比*	95%可信区间	P值
GG+TT	44	9	35	20.45	1	参照	—
GG+TG	13	0	13	0	—	—	—
GA+TT	32	10	22	31.25	1.70	0.56~5.16	0.35
GA+TG	6	2	4	33.33	0.88	0.07~10.68	0.92
AA+TT	5	1	4	20.00	0.56	0.03~9.32	0.69
AA+TG	0	0	0	0	—	—	—

\*校正性别、病理、分期、PS评分和化疗方案后;XRCC1399中GG、GA、AA分别代表Gln/Gln、Arg/Arg、Arg/Arg基因型;XPD751中TT、TG分别代表Lys/Lys、Lys/Gln基因型

2.4 XRCC1和XPD基因多态的联合与生存时间的关系 采用Cox回归模型分析XRCC1 Arg<sup>399</sup>Gln和XPD Lys<sup>751</sup>Gln基因多态的联合与生存时间的关系,结果显示,携带Arg/Gln基因型和Lys/Gln基因型的患者MST最长为35.5个月,明显高于携带

Gln/Gln和Lys/Lys基因型的患者(14个月)。校正性别、病理、分期、PS评分和化疗方案后,经Cox比例风险模型分析,两者间差异无统计学意义(死亡风险比:0.34;95%可信区间:0.13~1.44;P=0.10)。见表3。

表 3 106例 NSCLC患者在非小细胞肺癌中 XRCC1 Arg399Gln和 XPD Lys751Gln基因多态联合作用与生存时间的关系

基因型	n	MST(月)	死亡风险比*	95%可信区间	P值
GG+TT	46	14	1.0	参照	—
GG+TG	14	23.5	0.72	0.34~1.51	0.38
GA+TT	35	20	0.69	0.42~1.15	0.16
GA+TG	6	35.5	0.34	0.09~1.23	0.10
AA+TT	5	29	0.38	0.10~1.37	0.14
AA+TG	0	—	—	—	—

\*校正性别、病理、分期、PS评分和化疗方案后; XRCC1399中 GG、GA、AA分别代表 Gln/Gln, Arg/Gln, Arg/Arg基因型; XPD751中 TT、TG分别代表 Lys/Lys, Lys/Gln基因型

### 3 讨论

在进展期 NSCLC中,细胞毒类化疗是初治的主要治疗手段,个体化治疗能达到最大化治疗效果<sup>[8]</sup>,一些有用的预测在铂类治疗进展期 NSCLC疗效的药理学指标已经被发现<sup>[9-14]</sup>,包括 XRCC1基因和 XPD基因。这 2个基因在 DNA 损伤修复中作用都很关键<sup>[7, 28-33]</sup>。XRCC1基因在协调其他的 BER蛋白在碱基损伤的修复中也扮演支架作用。通过有效修复单链破坏和损伤的碱基从而去除铂-DNA 杂合物<sup>[15]</sup>。以及通过一非同源的终点途径,即可选择性的占优势的 ATM-XRCC4-DNA 连接酶 IV 途径,修复其他类型铂类引起的损伤,包括双链的破坏(DSBs), XRCC1也许参与其他类型的铂类引起的 DNA 损伤包括 DSBs的修复<sup>[34]</sup>。目前对人类 XRCC1基因 DNA 序列分析的结果显示,存在 3个会导致对应氨基酸发生变化的非保守性位点,分别发生在密码子 194、280 和 399,具体为 Arg194Trp, Arg280His 和 Arg399Gln<sup>[18]</sup>。194 和 280 位点密码子位于 N 端的功能域和 BRCT-I 域之间,均位于 3 个已知的功能域之外;而后者是定位于关键的 COOH 一端多聚 ADP-核糖聚合酶结合 BRCT-1 的区域,提示 399 位点的氨基酸变化对 XRCC1 的功能影响更大,相关研究也支持该位点多态性存在对 DRC 的影响<sup>[35]</sup>。

XPD 基因也称 ERCC2 基因,它编码一种 DNA 解螺旋酶,此基因是多级的 NER 途径中的重要一环,而 NER 途径负责修复大部分的铂-DNA 杂合物,去除与大量杂合物相连的 DNA 片段及 DNA 片段的再生<sup>[7, 16, 36-39]</sup>。NER 途径是去除大量 DNA 损伤的主要途径,包括紫外线导致的损伤、细胞毒类药物引起的损伤以及氧化应激损伤,尤其是那些由吸烟引起的损伤。XPD 蛋白是核转录因子 IH 成员

之一,它被包括在围绕损伤的 DNA 的核苷酸切除修复里,一旦 DNA 损伤被专门的蛋白识别出, XPD 解螺旋酶和着色性干皮病家族 B 解螺旋酶协调反应,引起双螺旋的开放以致损伤的链被切除和损伤的 DNA 片段的去除。XPD 的几个外显子的多态性已经被识别,其中 Asp312Asn 和 Lys751Gln 是最常见的,能引起氨基酸的改变。XPD Asp312Asn 和 Lys751Gln 基因多态与肺癌之间的联系至今仍不明确,仅在与其它基因联合分析时提供帮助<sup>[40]</sup>。

DNA 修复会影响细胞毒类药物的疗效,但是这种修复也被认为是一把双刃剑, DNA 修复能力不足在提高铂类治疗的患者生存时间的同时也会增加患癌的风险,这一点,在皮肤、肺、结肠和乳腺的发癌中已被证实<sup>[41-42]</sup>。基因型影响 DNA 修复能力的观点仍然存在争论。因此,基因多态预测铂类治疗晚期 NSCLC 预后的结论还不成熟<sup>[9]</sup>。

接受铂类治疗的患者,一个更有效的修复机制会引起降低的 DNA 杂合物的数量。Bosken 等<sup>[7]</sup>的初期研究显示有效的宿主 DNA 修复能力(DRC)同接受化疗的 NSCLC 患者较差的生存期有关,高四分位数的患者的死亡风险是低四分位数的 2 倍。

在前期,我们做了 XRCC1 Arg399Gln 和 XPD Lys751Gln 基因多态与接受铂类治疗的进展期 NSCLC 患者的有效性及生存之间的关系的研究,未发现这 2 个基因多态各自与化疗有效性及生存间存在关联<sup>[43]</sup>。

在本研究中,我们进一步检测了这 2 个基因多态的联合与进展期 NSCLC 患者的铂类治疗有效性及生存期的关系。在 9 个联合基因型中,同时携带 XRCC1 Arg/Gln 基因型和 XPD Lys/Gln 基因型的患者化疗有效率最高,中位生存时间最长。但是同其他类型基因型相比,差异无统计学意义。Gumb-hagavatula 等<sup>[9]</sup>在研究 XRCC1 Arg399Gln 和 XPD

A sp<sup>312</sup>A sn 基因多态性与铂类治疗进展期 NSCLC 的关系时发现, 随着变异型等位基因个数的增加, MST 在逐渐缩短 ( $P=0.009$ )。国内刘新姿等<sup>[24]</sup>在石蜡包埋 NSCLC 组织上进行联合 XRCC1 Arg<sup>399</sup>Gln 和 XPD Lys<sup>751</sup>Gln 多态性分析发现变异型等位基因个数的增加, 其中无进展生存期和中位总生存时间均逐渐缩短, 表明这 2 个遗传多态性在铂类药物化疗预后中可能存在一定的联合作用。

以前的研究支持 DNA 修复基因多态性能影响细胞毒类的化疗反应的假设。在我们的研究里, 2 个基因联合多态性与化疗有效性及生存期之间未发现有关联。有以下几个原因也许能解释我们的结论: ①在个体间药物代谢过程包括很多的步骤; ②基因多态性引起的编码蛋白质的功能改变还不确定; ③研究基因多态性与临床治疗间的关系是用外周血标本还是组织标本, 研究的结果也有差异, 而且目前国际上也无这方面的统一规定。因此, 这些多态的功能或生物性相关需要进一步的阐明, 我们的结论需要其他的研究证实。

#### 参考文献:

[1] Yang L, Parkin DM, Ferlay J, et al. Estimates of cancer incidence in China for 2000 and projections for 2005 [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14(1): 243-250.

[2] Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment and survivorship [J]. *Mayo Clin Proc* 2008, 83(5): 584-594.

[3] Bunn PA, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions [J]. *Clin Cancer Res* 1998, 4(5): 1087-1100.

[4] Sörenson S, Glimelius B, Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in non-small cell lung cancer [J]. *Acta Oncol* 2001, 40(2-3): 327-339.

[5] Pujol JL, Barlesi F, Daurès JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials [J]. *Lung Cancer* 2006, 51(3): 335-345.

[6] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med* 2002, 346(2): 92-98.

[7] Bosken CH, Wei Q, Amos CI, et al. An analysis of DNA repair as a determinant of survival in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94(14): 1091-1099.

[8] Rosell R, Cobo M, Isla D, et al. Applications of genomics in NSCLC [J]. *Lung Cancer* 2005, 50(2): S33-S40.

[9] Gunbhagavatula S, Liu G, Park S, et al. XPD and XRCC1 genetic polymorphisms are prognostic factors in advanced non-small

cell lung cancer patients treated with platinum chemotherapy [J]. *J Clin Oncol* 2004, 22(13): 2594-2601.

[10] Isla D, Sarries C, Rosell R, et al. Single nucleotide polymorphisms and outcome in docetaxel-cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol* 2004, 15(8): 1194-1203.

[11] Ryu JS, Hong YC, Han HS, et al. Association between polymorphisms of ERCC1 and XPD and survival in non-small cell lung cancer patients treated with cisplatin combination chemotherapy [J]. *Lung Cancer* 2004, 44(3): 311-316.

[12] de las Peñas R, Sanchez-Ronco M, Alberola V, et al. Polymorphisms in DNA repair genes modulate survival in cisplatin/gemcitabine-treated non-small-cell lung cancer patients [J]. *Ann Oncol* 2006, 17(4): 668-675.

[13] Booton R, Ward T, Heighway J, et al. Xeroderma pigmentosum group D haplotype predicts for response, survival and toxicity after platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Cancer* 2006, 106(11): 2421-2427.

[14] Giachino DF, Ghio P, Regazzoni S, et al. Prospective Assessment of XPD Lys<sup>751</sup>Gln and XRCC1 Arg<sup>399</sup>Gln Single Nucleotide Polymorphisms in Lung Cancer [J]. *Clin Cancer Res* 2007, 13(10): 2876-2881.

[15] Shellard SA, Fichtinger-Schepman AM, Lazo JS, et al. Evidence of differential cisplatin-DNA adduct formation, removal and tolerance of DNA damage in three human lung carcinoma cell lines [J]. *Anticancer Drugs* 1993, 4(4): 491-500.

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

[17] Butkiewicz D, Rusin M, Enewold L, et al. Genetic polymorphisms in DNA repair genes and risk of lung cancer [J]. *Carcinogenesis* 2001, 22(4): 593-597.

[18] Shen MR, Jones M, 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.

[19] Lunn RM, Langlois RG, Hsieh LL, et al. XRCC1 polymorphisms: effects on aflatoxin B<sub>1</sub>-DNA adducts and glycophorin A variant frequency [J]. *Cancer Res* 1999, 59(11): 2557-2561.

[20] 王中华, 缪小平, 谭文, 等. XRCC1 单核苷酸多态与晚期非小细胞肺癌对铂类药物化疗敏感性的相关性 [J]. *癌症*, 2004, 23(8): 865-868.

[21] Yuan P, Miao XP, Zhang XM, et al. Polymorphisms in nucleotide excision repair genes XPC and XPD and clinical responses to platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005, 85(14): 972-975.

[22] 袁芃, 缪小平, 张雪梅, 等. DNA 损伤修复基因 XRCC1 和 XPD 遗传多态与晚期非小细胞肺癌对铂类药物的敏感性 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28(3): 196-199.

[23] Sun X, Li F, Sun N, et al. Polymorphisms in XRCC1 and XPG

- and response to platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients [J]. *Lung Cancer* 2009, 65(2): 230-236.
- [24] 刘新姿, 钱晓萍, 刘宝瑞, 等. XRCC1, XPD单核苷酸多态性与肺癌铂类化疗的临床预后研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2008, 12(5): 7-11, 18.
- [25] Xing D, Qi J, Miao X, et al. Polymorphisms of DNA repair genes XRCC1 and XPD and their associations with risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population [J]. *Int J Cancer* 2002, 100(5): 600-605.
- [26] 袁芃, 缪小平, 张雪梅, 等. XPC和 XPD基因遗传多态与晚期非小细胞肺癌对铂类药的敏感性 [J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(14): 972-975.
- [27] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med* 2009, 361(10): 947-957.
- [28] Spitz MR, Wu X, Wang Y, et al. Modulation of nucleotide excision repair capacity by XPD polymorphisms in lung cancer patients [J]. *Cancer Res* 2001, 61(4): 1354-1357.
- [29] Duell EJ, Wiencke JK, Cheng TJ, et al. Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1 and ERCC2 and biomarkers of DNA damage in human blood mononuclear cells [J]. *Carcinogenesis* 2000, 21(5): 965-971.
- [30] Shen MR, Zdzienicka MZ, Mohrenweiser H, et al. Mutations in hamster single-strand break repair gene XRCC1 causing defective DNA repair [J]. *Nucleic Acids Res* 1998, 26(4): 1032-1037.
- [31] Matullo G, Palli D, Peluso M, et al. XRCC1, XRCC3, XPD gene polymorphisms, smoking and (32)P-DNA adducts in a sample of healthy subjects [J]. *Carcinogenesis* 2001, 22(9): 1437-1445.
- [32] Hu Z, Wei Q, Wang X, et al. DNA repair gene XPD polymorphism and lung cancer risk: a meta-analysis [J]. *Lung Cancer* 2004, 46(1): 1-10.
- [33] Chen J, Larochelle S, Li X, et al. Xpd/Ercc2 regulates CAK activity and mitotic progression [J]. *Nature* 2003, 424(6945): 228-232.
- [34] Weaver DA, Crawford EL, Wamer KA, et al. ABCG5, ERCC2, XPA and XRCC1 transcript abundance levels correlate with cisplatin chemoresistance in non-small cell lung cancer cell lines [EB/OL]. *Mol Cancer* [2005-05-09]. <http://www.molecular-cancer.com/content/4/1/18>.
- [35] Lunn RM, Langlois RG, Hsieh LL, Thompson CL, Bell DA. XRCC1 polymorphisms, effects on aflatoxin B1-DNA adducts and glycophorin A variant frequency [J]. *Cancer Res* 1999, 59(11): 2557-2561.
- [36] Reed E. Platinum-DNA adduct nucleotide excision repair and platinum based anti-cancer chemotherapy [J]. *Cancer Treat Rev* 1998, 24(5): 331-344.
- [37] de Boer J, Hoeijmakers JH. Nucleotide excision repair and human syndromes [J]. *Carcinogenesis* 2000, 21(3): 453-460.
- [38] Hoeijmakers JH, Egly M, Vermeulen W. TFIIH: A key component in multiple DNA transactions [J]. *Curr Opin Genet Dev* 1996, 6(1): 26-33.
- [39] Sung P, Bailly V, Weber C, et al. Human xeroderma pigmentosum group D gene encodes a DNA helicase [J]. *Nature* 1993, 365(6449): 852-855.
- [40] Benhanou S, Sarasin A. ERCC2/XPD gene polymorphisms and lung cancer: a HuGE review [J]. *Am J Epidemiol* 2005, 161(1): 1-14.
- [41] Wei Q, Frazier M, Levin B. DNA repair: A double-edged sword [J]. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92(6): 440-441.
- [42] Rosell R, Lord RV, Taron M, et al. DNA repair and cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer* 2002, 38(3): 217-227.
- [43] Yao CY, Huang XE, Li C, et al. Lack of influence of XRCC1 and XPD gene polymorphisms on outcome of platinum-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancers [J]. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009, 10(5): 859-864.

收稿日期: 2010-03-10 修回日期: 2010-06-09

本文编辑: 吴进

## 文稿中缩略语使用须知

文题一般不使用缩略语,正文中也尽量少用。必须使用缩略语时,如该缩略语已公知,又不会产生歧义,可直接使用;文中所用的非公知公认的或容易产生歧义的英文缩略语,必须在其首次出现时注明中文或英文全称。