

中国人群 XRCC3 Thr241Met 基因多态性与肝癌易感性的荟萃分析

范 焱¹, 张 闻¹, 闫书山², 张鹏军³, 王 平^{1*}

(¹南京医科大学第一附属医院肝移植中心, 江苏 南京 210029; ²中国人民解放军第八一医院肿瘤外科, 江苏 南京 210002; ³日照市人民医院急诊科, 山东 日照 276826)

[摘要] 目的:探讨中国人群中 DNA 修复基因 X 线修复交叉互补因子 3(X-ray cross-complementing group 3, XRCC3) 241 位点(XRCC3 Thr241Met)的基因多态性与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)遗传易感性的关联关系。方法:利用 PubMed、EMBASE、万方数据库、中国期刊全文数据库及维普数据库检索国内外公开发表的关于 XRCC3 Thr241Met 的多态性与 HCC 关系的所有文献。采用 Meta 分析的方法合并所有纳入研究的优势比(odds ratios, ORs)值及其 95%可信区间(confidence intervals, CIs)。根据人群分布地区及 HBV 慢性感染、吸烟暴露因素的不同进行亚组分析,并分析组间异质性的可能来源。结果:本文共纳入从 2008~2012 年发表的随机对照研究 5 篇,共计 HCC 患者 1 741 例,对照 2 596 例。①在中国人群中, XRCC3 Thr241Met 的 T 等位基因及变异基因型与 HCC 的发生存在明显的相关性 ($OR_{T_{rs}C} = 1.84, 95\%CI: 1.19\sim 2.85, P_{OR} = 0.003$; $OR_{T_{rs}CC} = 4.71, 95\%CI: 2.14\sim 10.34, P_{OR} < 0.001$; $OR_{CT_{rs}CC} = 1.59, 95\%CI: 1.07\sim 2.36, P_{OR} = 0.022$; $OR_{TT_{rs}CC+CT} = 4.21, 95\%CI: 2.21\sim 8.00, P_{OR} < 0.001$; $OR_{CT+TT_{rs}CC} = 1.83, 95\%CI: 1.11\sim 3.00, P_{OR} = 0.017$); ②在广西人群中,携带 XRCC3 Thr241Met 的变异等位基因及基因型的个体,其 HCC 的易感性明显升高 ($OR_{T_{rs}C} = 2.23, 95\%CI: 1.32\sim 3.77, P_{OR} = 0.003$; $OR_{T_{rs}CC} = 5.74, 95\%CI: 2.33\sim 14.14, P_{OR} < 0.001$; $OR_{CT_{rs}CC} = 1.91, 95\%CI: 1.23\sim 2.99, P_{OR} = 0.004$; $OR_{TT_{rs}CC+CT} = 4.63, 95\%CI: 2.20\sim 9.76, P_{OR} < 0.001$; $OR_{CT+TT_{rs}CC} = 2.29, 95\%CI: 1.26\sim 4.18, P_{OR} = 0.007$); ③未发现 XRCC3 Thr241Met 的基因多态性与 HCC 发病的 2 种危险因素 HBV 慢性感染、吸烟之间存在交互作用。结论:在中国人群尤其是广西人群中, XRCC3 Thr241Met 的基因多态性与 HCC 的发病风险有关,但不存在基因与环境的交互作用。

[关键词] 肝细胞癌; XRCC3; 基因多态性; Meta 分析

[中图分类号] R394.3; R735.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)10-1478-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20131034

The XRCC3 Thr241Met gene polymorphism and hepatocellular carcinoma susceptibility in a Chinese population: a meta-analysis

Fan Ye¹, Zhang Wen¹, Yan Shushan², Zhang Pengjun³, Wang Ping^{1*}

(¹Liver Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029; ²Department of Oncological Surgery, No.81 Hospital of PLA, Nanjing 210002; ³Department of Emergency, People's Hospital of Rizhao, Rizhao 276826, China)

[Abstract] **Objective:** To estimate the association between the XRCC3 Thr241Met polymorphism and hepatocellular carcinoma (HCC) risk. **Methods:** We performed a comprehensive search of the PubMed, EMBASE, Wanfang, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Weipu databases for studies on the relationship of the XRCC3 Thr241Met polymorphism with HCC risk. The pooled odds ratios (ORs) with the corresponding 95% confidence intervals (95% CIs) were calculated in this meta-analysis. In addition, subgroup analyses by source of populations, HBV infection and smoking status were conducted for further estimation. The source of between-study heterogeneity was also evaluated. **Results:** Five eligible papers published from 2008 to 2012 with 1 741 HCC cases and 2 596 controls were finally included into the present meta-analysis. ① Meta-analysis of total included studies in Chinese population showed that the XRCC3 Thr241Met polymorphism was significantly associated with an increased risk of HCC in all genetic contrast models ($OR_{T_{rs}C} = 1.84, 95\%CI: 1.19\sim 2.85, P_{OR} = 0.003$; $OR_{T_{rs}CC} = 4.71, 95\%CI: 2.14\sim 10.34, P_{OR} < 0.001$; $OR_{CT_{rs}CC} = 1.59, 95\%CI: 1.07\sim 2.36, P_{OR} = 0.022$; $OR_{TT_{rs}CC+CT} = 4.21, 95\%CI: 2.21\sim 8.00, P_{OR} < 0.001$; $OR_{CT+TT_{rs}CC} = 1.83, 95\%CI: 1.11\sim 3.00, P_{OR} = 0.017$). ②

[基金项目] 江苏省科教兴卫工程重点学科开放课题(LJ07200901)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wuwpzhy@163.com

Meta-analysis in Guangxi population suggested that individuals carrying the variants of XRCC3 Thr241Met were more susceptible to hepatocellular carcinoma ($OR_{T \text{ vs } C} = 2.23, 95\%CI: 1.32 \sim 3.77, P_{OR} = 0.003; OR_{TT \text{ vs } CC} = 5.74, 95\%CI: 2.33 \sim 14.14, P_{OR} < 0.001; OR_{CT \text{ vs } CC} = 1.91, 95\%CI: 1.23 \sim 2.99, P_{OR} = 0.004; OR_{TT \text{ vs } CC+CT} = 4.63, 95\%CI: 2.20 \sim 9.76, P_{OR} < 0.001; OR_{CT+TT \text{ vs } CC} = 2.29, 95\%CI: 1.26 \sim 4.18, P_{OR} = 0.007$). ③ In subgroup analyses by HBV infection and smoking status, no associations were found between the HBV infection and smoking status and HCC risk. **Conclusion:** The present meta-analysis suggested an important role of the XRCC3 Thr241Me polymorphism in the risk of developing HCC in Chinese, especially in Guangxi population, but no interactions of gene-environment were observed.

[Key words] hepatocellular carcinoma; XRCC3; genetic polymorphism; meta-analysis

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(10): 1478-1482]

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率与病死率居于恶性肿瘤的前列, 近年来, 肝癌在中国人群的发病率呈现逐年上升的趋势^[1]。研究发现, 慢性乙型、丙型肝炎病毒感染、食物中黄曲霉毒素 B1 的摄入、吸烟等危险因素与 HCC 的发生密切相关^[2]。此外, 基因多态性与 HCC 的遗传易感性分析日益受到人们的重视, 如人类 X 线修复交叉互补基因 3 (X-ray repair cross complementing group3, XRCC3) 241 位点基因多态性 (XRCC3 Thr241Met)^[3]。

XRCC3 是一种 DNA 修复基因, 主要参与双链 DNA 断裂的修复, 其缺失或突变会明显增加机体对 DNA 损伤因子的易感性, 进而参与肺癌等恶性肿瘤的发生过程^[4-5]。XRCC3 第 7 外显子 18 067 位核苷酸的 C 突变为 T, 使 241 位点的密码子由苏氨酸残基 (Thr) 变为蛋氨酸残基 (Met), 破坏了蛋白的正常构象, 可能导致个体对某些肿瘤的遗传易感性增强^[5]。XRCC3 Thr241Met 的基因多态性与 HCC 的发生有一定的关联性, 但由于研究人群、样本量、基因背景、环境暴露因素等的差异, 各个独立的病例对照研究结果间存在争议^[3,6]。因此, 本研究旨在运用循证医学的原理和方法, 对迄今为止公开发表的关于 XRCC3 Thr241Met 多态性与 HCC 遗传易感性关系的所有研究进行综合分析, 以探讨中国人群中 XRCC3 Thr241Met 变异基因型对 HCC 发病风险的影响。

1 资料与方法

1.1 文献检索

利用 PubMed、EMBASE、万方数据库、中国期刊全文数据库及维普数据库检索相关文献, 收集截止到 2012 年 10 月 7 日国内外公开发表的关于 XRCC3 基因多态性与 HCC 遗传易感性的所有研究。中文检索词为: 肝癌、肝细胞癌; X 线修复交叉互补基因 3; 基因多态性, 突变; 英文检索词为: hepatocellu-

lar carcinoma、liver cancer、HCC; X-ray repair cross complementing group3、XRCC3、XRCC3 Thr241Met; polymorphism、polymorphisms、genetic polymorphism、mutation)。本文不限制语种进行文献检索, 利用文献追溯的方法对符合纳入标准的所有研究的参考文献进行筛选, 以全面查找可能满足条件的其他研究。

纳入标准: ①关于 XRCC3 Thr241Met 基因多态性与 HCC 遗传易感性的研究; ②研究设计为病例对照研究; ③能够提供病例组及对照组 XRCC3 Thr241Met 各基因型的频数。

排除标准: ①重复报告; ②家族性研究; ③单纯病例研究; ④质量差、报道信息太少及无法提取数据的文献。

1.2 数据提取

本文提取了所有入选研究的数据如下: 纳入研究的第一作者, 发表年份, 人群来源, 种族, 基因分型方法, 病例组及对照组中各个基因型的频数, 研究人群的吸烟、乙型肝炎病毒 (HBV) 感染的情况。

1.3 统计学方法

所有数据分析均采用 STATA12.0 软件。运用 Meta 分析方法对所有纳入研究的结果进行优势比 (odds ratio, OR) 合并, 得出合并的 OR 值及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI), 根据其合并的 OR 值及 95%CI 评估 XRCC3 Thr241Met 基因多态性与 HCC 遗传易感性的相关性^[7]。 $P \leq 0.05$ 表明差异具有统计学意义。对所纳入的研究采用基于 χ^2 检验的 Q 检验法及 I^2 检验进行各研究组间异质性的分析^[8-9]。 $P < 0.01$ 且 $I^2 > 50\%$ 时, 说明各个研究组之间存在着明显的异质性, 选用随机效应模型进行数据合并^[10]; 相反地, 当 $P > 0.01$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 时, 认为各个研究组之间的异质性不明显, 选用固定效应模型进行数据合并^[11]。采用 Begg 倒漏斗图以及 Egger 线性回归法评估倒漏斗图的对称性, 进一步判断本文是否存在发表偏倚^[12-13]。

2 结果

2.1 相关研究及基线特征

通过检索文献数据库,初步检出相关文献38篇,经阅读摘要后剔除明显不相关的文献31篇。经阅读全文后,进一步排除不符合纳入标准的文献2篇。其中,1篇文章因提供的数据不充分被剔除^[14],

1篇因研究人群与纳入的研究存在重复,故剔除^[15]。最终,共纳入5个随机对照研究,共计HCC患者1741例,对照2596例^[3,6,16-18]。Begg's漏斗图未显示明显不对称,Egger's线性回归分析进一步证实纳入研究无明显发表偏倚($P = 0.135$,图1)。XRCC3基因包括CC、CT、TT3个基因型。所有纳入研究的基线特征详见表1。

表1 纳入本Meta分析的所有研究的基线特征

Table 1 Summary characteristics of total studies included into this meta-analysis [n(%)]

第一作者	年份	人群来源	病例组			对照组		
			CC	CT	TT	CC	CT	TT
Han XC ^[3]	2012	洛阳	75(50.3)	55(36.9)	19(21.8)	87(55.1)	66(41.8)	5(3.2)
Liu W ^[18]	2010	福州	319(92.7)	25(7.3)	0(0.0)	337(94.1)	20(5.6)	1(0.3)
Zeng XY ^[6]	2009	广西	429(85.8)	66(13.2)	5(1.0)	442(87.2)	60(11.8)	5(1.0)
Long XD ^[16]	2008	广西	99(38.5)	106(41.2)	52(20.2)	479(67.4)	207(29.1)	25(3.5)
Long XD ^[17]	2008	广西	198(40.3)	200(40.7)	93(18.9)	585(67.9)	248(28.8)	29(3.4)

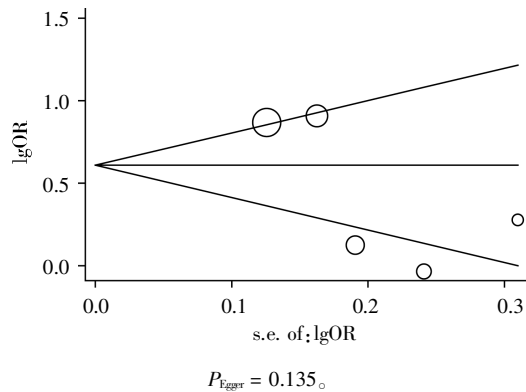


图1 检测发表偏倚的Begg倒漏斗图

Figure 1 Funnel plot assessing the publish bias in this meta-analysis

2.2 Meta分析的异质性分析

异质性检验提示:在所有纳入研究中,5个不同基因对比模型下,异质性分析的 P_h 值均 < 0.05 且 I^2 均 $> 50%$,表明各研究之间存在明显异质性,故按照随机效应模型计算并合并其OR值;在广西人群中,各个基因对比模型的 P_h 均 < 0.05 且 I^2 均 $> 50%$,故按照随机效应模型计算并合并OR值;无论在HBsAg(+)或HBsAg(-)亚组分析中,各研究亚组间异质性明显,并且 I^2 均 $> 50%$,故仍按照随机效应模型计算并合并OR值;而在吸烟与否的亚组人群分析中,不存在明显的异质性,故按照固定效应模型计算并合并OR值(表2)。

2.3 Meta分析结果

在所有研究中,XRCC3 Thr241Met的变异基因

型与HCC的发生存在明显的关联关系($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。在广西人群亚组中,XRCC3 Thr241Met的基因多态性与HCC的发生也有明显相关性(P 均 < 0.01)。HCC的发病与HBV的感染状态及吸烟状况不存在关联关系($P < 0.05$,表2)。

3 讨论

在消化道恶性肿瘤中,HCC是全球最常见的恶性肿瘤之一。2002年全球肿瘤流行病学统计资料显示,HCC患者共计62.6万例,其中死亡例数约59.8万,而中国人群HCC的发病及病死率约占55%^[19]。在我国,HCC的发病率呈现逐年增长的趋势,自2003~2007年,全国32个登记处报道HCC发病例数共计68146例,占全部恶性肿瘤新发病例的10.03%,居于第2位^[1]。HCC的发生与乙肝、丙肝病毒感染、癌症家族史、食物中黄曲霉毒素B1、吸烟、饮酒等多重危险因素有关^[2]。此外,研究发现,HCC的发生也与某些基因的多态性有明显关联。高建平等^[20]发现,携带N-乙酰基转移酶(NAT2)变异基因型的个体,其对HCC的易感性明显升高。COX-2、IL-28B等基因多态性亦与HCC的发病有关^[21-22]。近年来,有许多独立研究报道XRCC3的基因多态性与HCC的发生相关,但是研究结果不一致。因此,本研究运用Meta方法对迄今为止已发表的关于XRCC3多态性与HCC易感性关系的文献进行合并分析,通过增大总样本量,提高统计检验的效能,进一步明确二者之间的关联。

表 2 XRCC3 基因多态性与肝癌易感性 Meta 分析结果汇总

Table 2 Summary results for meta-analysis of the association between XRCC3 polymorphism and hepatocellular carcinoma risk

对比模型	纳入研究个数	OR(95%CI)	P_{OR}	I^2 (%)	P_H
所有研究					
T vs C	5	1.84(1.19~2.85)	0.006	91.2	<0.001
TT vs CC	5	4.71(2.14~10.34)	<0.001	76.0	0.002
CT vs CC	5	1.59(1.07~2.36)	0.022	82.1	<0.001
TT vs CC+CT	5	4.21(2.21~8.00)	<0.001	65.9	0.020
CT+TT vs CC	5	1.83(1.11~3.00)	0.017	89.8	<0.001
亚组分析(广西人群)					
T vs C	3	2.23(1.32~3.77)	0.003	93.3	<0.001
TT vs CC	3	5.74(2.33~14.14)	<0.001	82.9	0.003
CT vs CC	3	1.91(1.23~2.99)	0.004	83.9	0.002
TT vs CC+CT	3	4.63(2.20~9.76)	<0.001	76.3	0.015
CT+TT vs CC	3	2.29(1.26~4.18)	0.007	92.2	<0.001
亚组分析(HBsAg 状态)					
HBsAg(+) CT+TT vs CC	3	1.80(0.70~4.62)	0.220	75.6	0.017
HBsAg(-) CT+TT vs CC	3	1.42(0.55~3.63)	0.471	83.6	0.002
亚组分析(吸烟与否)					
吸烟者 CT+TT vs CC	2	1.03(0.46~2.33)	0.935	26.3	0.244
非吸烟者 CT+TT vs CC	2	1.28(0.91~1.81)	0.157	0.0	0.624

OR: 比值比;95%CI:95%可信区间; P_{OR} :对比模型 Meta 分析的 P 值; I^2 (%):异质性分析; P_H :异质性分析的 P 值。

XRCC3 基因作为一种 DNA 修复基因,主要参与 DNA 损伤的修复,以保持基因组的稳定性^[4]。XRCC3 241 位点(XRCC3 Thr241Met)的基因多态性与多种恶性肿瘤的发病有关,如肺癌、乳腺癌和膀胱癌^[23-25]。XRCC3 基因多态性与 HCC 发病的关系目前仍存在争议。本研究最终共纳入 5 个研究,其中 HCC 病例数 1 741 例,对照组 2 596 例,合并分析结果显示:XRCC3 Thr241Met 的基因多态性与中国人群 HCC 的发生有明显的相关性,并且在广西人群亚组分析中也得出类似的研究结果。但是,基于纳入研究的数量及合计病例数不足的局限性,本文未发现 XRCC3 Thr241Met 的基因多态性与 HBV 慢性感染、吸烟两个危险因素在 HCC 发病中的交互作用,这与曾小云等^[6]的报道不一致。在 HCC 的致病因素中,XRCC3 Thr241Met 的变异基因型是否与吸烟等环境因素之间存在交互作用,仍需要更多的大样本随机对照研究对该假设进行进一步验证。此外,由于本文纳入的各研究的 HCC 患者的基本特征差异,导致研究间存在明显异质性(表 2),未来的研究可以通过更好地匹配 HCC 患者的基本特征以减少对研究结论的影响,进而更好地对 XRCC3 Thr241Met 的基因多态性与 HCC 发病风险的关联进行综合评价,为临床应用提供重要参

考价值。

综上所述,在中国人群尤其是广西人群中,XRCC3 Thr241Met 的基因多态性与 HCC 的发病风险高度相关,而不存在基因与环境的交互作用,这一结论需要更多含更大样本量的随机对照研究进一步验证。

[参考文献]

[1] 陈建国,陈万青,张思维,等. 中国 2003-2007 年肝癌发病率与死亡率分析 [J]. 中华流行病学杂志,2012,33(6):547-553

[2] 任建松,乔友林.原发性肝癌危险因素与预防研究进展 [J]. 中国肿瘤,2008,17(4):293-296

[3] Han X,Xing Q,Li Y,et al. Study on the DNA repair gene XRCC1 and XRCC3 polymorphism in prediction and prognosis of hepatocellular carcinoma Risk [J]. Hepatogastroenterology,2012,59(119):2285-2289

[4] Kanaar R,Hoeijmakers JH,van Gent DC. Molecular mechanisms of DNA double strand break repair [J]. Trends Cell Biol,1998,8(12):483-489

[5] Kiyohara C,Horiuchi T,Takayama K,et al. Genetic polymorphisms involved in carcinogen metabolism and DNA repair and lung cancer risk in a Japanese population [J]. J Thorac Oncol,2012,7(6):954-962

[6] 曾小云,余红平,仇小强,等. 广西肝癌高发区人群 XR-

- CC3 基因多态性与肝癌易感性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 14(21): 1629-1633
- [7] Cochran WG. The combination of estimates from different experiments[J]. *Biometrics*, 1954, 10(1): 101-129
- [8] Cochran WG. The comparison of percentages in matched samples[J]. *Biometrika*, 1950, 37(3-4): 256-266
- [9] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557-560
- [10] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials [J]. *Control Clin Trials*, 1986, 7(3): 177-188
- [11] 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
- [12] Stuck AE, Rubenstein LZ, Wieland D. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. Asymmetry detected in funnel plot was probably due to true heterogeneity[J]. *BMJ*, 1998, 316(7129): 469
- [13] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. *BMJ*, 1997, 315(7109): 629-634
- [14] 许 丽. DNA 修复基因多态性和原发性肝癌易感性的病例-对照研究[D]. 上海: 复旦大学, 2003
- [15] Zeng X, Liu S, Yu H, et al. DNA repair capacity, DNA-strand break repair gene polymorphisms, and the incidence of hepatocellular carcinoma in south western Guangxi of China [J]. *DNA Cell Biol*, 2012, 31(8): 1384-1391
- [16] Long XD, Ma Y, Qu de Y, et al. The polymorphism of XRCC3 codon 241 and AFB1-related hepatocellular carcinoma in Guangxi population, China [J]. *Ann Epidemiol*, 2008, 18(7): 572-578
- [17] 龙喜带, 马 韵, 邓卓霖, 等. 广西人群 DNA 修复基因 XRCC3 多态性与肝细胞癌遗传易感性关联分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2008, 25(3): 268-271
- [18] 刘 雯. DNA 修复基因 XRCC3、XRCC4 多态性与肝癌易感性关系[D]. 福州: 福建医科大学, 2010
- [19] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90
- [20] 高建平, 黄跃东, 林经安, 等. N-乙酰基转移酶基因多态性与肝癌易感性的关系[J]. 中华肝脏病杂志, 2003, 11(1): 20-22
- [21] He JH, Li YM, Zhang QB, et al. Cyclooxygenase-2 promoter polymorphism -899G/C is associated with hepatitis B-related liver cancer in a Chinese population of Gansu province [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(24): 4193-4197
- [22] Eurich D, Boas-Knoop S, Bahra M, et al. Role of IL28B polymorphism in the development of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma, graft fibrosis, and post-transplant antiviral therapy [J]. *Transplantation*, 2012, 93(6): 644-649
- [23] Jacobsen NR, Raaschou-Nielsen O, Nexø B, et al. XRCC3 polymorphisms and risk of lung cancer [J]. *Cancer Lett*, 2004, 213(1): 67-72
- [24] Romanowicz-Makowska H, Bryś M, Forma E, et al. Single nucleotide polymorphism (SNP) Thr241Met in the XRCC3 gene and breast cancer risk in Polish women[J]. *Pol J Pathol*, 2012, 63(2): 121-125
- [25] Zhu X, Zhong Z, Zhang X, et al. DNA repair gene XRCC3 T241M polymorphism and bladder cancer risk in a Chinese population [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012, 16(6): 640-643

[收稿日期] 2013-01-04