

## XPC、XPD、XPG 基因多态与膀胱癌及其病理参数的相关性研究

朱成宾<sup>1</sup>, 邓齐文<sup>1</sup>, 徐 郑<sup>2</sup>, 朱佳庚<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学附属南京医院检验科, <sup>2</sup>泌尿外科, 江苏 南京 210006)

**[摘要]** 目的:探讨 XPC(rs2228000,rs2228001,rs2470352)、XPD(rs13181)、XPG(rs17655)3 个基因的 5 个多态性位点的基因型与膀胱癌及其病理参数的相关性。方法:采用病例对照研究,采用 Massarray SNP 检测技术对 287 例膀胱癌患者和 282 例正常人 XPC、XPD、XPG 基因的 5 个基因多态性位点的基因型分布进行分析。采用 Logistic 回归模型分析各基因型与膀胱癌发病的关系并比较不同基因型与膀胱癌及其病理参数的关系。结果:XPC rs2228000 位点在病例及对照组中分布有显著性差异( $\chi^2 = 21.949, P < 0.001$ ), 其中 CT 及 TT 基因型在病例组中的频率显著高于对照组, 差异有统计学意义(CT vs CC:OR = 2.01, 95% CI 1.41~2.88; TT vs CC:OR=3.06, 95%CI 1.70~5.49);T 等位基因携带者在病例组中的分布频率亦高于对照组, 差异有统计学意义(CT/TT vs CC:OR=2.16, 95%CI 1.58~3.11)。rs17655,rs2228000 及 rs2228001 位点的基因型分布频率在不同分化程度的肿瘤中差异有统计学意义(rs17655; $\chi^2 = 10.013, P = 0.040$ ;rs2228000; $\chi^2 = 13.836, P = 0.008$ ;rs2228001; $\chi^2 = 14.315, P = 0.006$ ),rs2228000 位点的基因型分布频率与远端转移差异有统计学意义(rs2228000; $\chi^2 = 12.204, P = 0.002$ )。结论:XPC rs2228000 位点与膀胱癌的发病相关,含 T 等位基因个体膀胱癌的相对风险高,且与膀胱癌的肿瘤分化程度及淋巴结远端转移相关。rs2228001 及 XPG rs17655 位点的基因多态性与肿瘤的分化程度相关。

**[关键词]** 膀胱癌;XPC;XPD;XPG;基因多态性

**[中图分类号]** R737.14

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2014)10-1355-05

doi:10.7655/NYDXBNS20141015

## A study on the association of polymorphisms in XPC, XPD, XPG risk of bladder cancer and its clinicopathological parameters

Zhu Chengbin<sup>1</sup>, Deng Qiwen<sup>1</sup>, Xu Zheng<sup>2</sup>, Zhu Jiageng<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory, <sup>2</sup>Department of Surgical Urology, Nanjing Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210006, China)

**[Abstract]** Objective: To investigate the relationship between the polymorphisms in XPC(rs2228000,rs2228001,rs2470352), XPD(rs13181), XPG(rs17655) and pathologic characterize as well as risk of bladder cancer. **Methods:** A case-control study was carried out based on 287 patients with bladder cancer and 282 health controls. The genotype of the polymorphisms of XPC, XPD and XPG was detected by massarray SNP. Logistic regression was applied to assess the association between the polymorphisms and risk and pathologic characterize of bladder cancer. **Results:** There was a significant difference of genotype distribution of XPC rs2228000 in patients and health controls ( $\chi^2 = 21.949, P < 0.001$ ), and the CT and TT genotype frequencies in patients were higher than those in health controls (CT vs CC:OR=2.01, 95% CI 1.41-2.88; TT vs CC:OR = 3.06, 95% CI 1.70-5.49); Moreover, the frequencies of those patients who carried T allele were higher than those in controls (CT/TT vs CC:OR = 2.16, 95% CI 1.58-3.11). There were significant differences of the genotype frequencies of rs17655,rs2228000 and rs2228001 among the patients with different tumor differentiation degree (rs17655; $\chi^2 = 10.013, P = 0.040$ ;rs2228000; $\chi^2 = 13.836, P = 0.008$ ;rs2228001; $\chi^2 = 14.315, P = 0.006$ ); moreover, a significant difference of genotype distribution of XPC rs2228000 was observed among those patients who with or without tumor distal metastasis(rs2228000; $\chi^2 = 12.204, P = 0.002$ ). **Conclusion:** The genotype of XPC rs2228000 was associated with the risk of bladder cancer and tumor differentiation degree and distal metastasis, and those who carried with T allele have higher risk of bladder cancer; Moreover, the genotypes of XPC rs2228001 and XPG rs17655 were associated with tumor differentiation degree.

**[Key words]** bladder cancer;XPC;XPD;XPG;polymorphism

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(10): 1355-1359, 1370]

**[基金项目]** 南京市医学科技发展项目(YKK11116);南京医科大学科技发展基金项目(2010NJMU241)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail:zhujg72@163.com

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,最新的数据显示每年新发病例近 43 万人,16 万例死亡病例<sup>[1]</sup>。在我国,膀胱癌的病死率是最高的 10 种肿瘤之一。膀胱癌的发病因素较多,其中环境暴露及遗传背景被认为是两大重要的因素。

分子流行病学研究结果显示有膀胱癌家族史者其膀胱癌发病风险是无膀胱癌家族史者的 2 倍<sup>[2]</sup>,因此个体的遗传背景在膀胱癌的发病中起着重要的作用。目前研究认为 DNA 损伤导致基因的突变是引起肿瘤发生的重要原因<sup>[3]</sup>。然而人类自身拥有一系列能够进行 DNA 损伤修复的酶,这些酶是机体内维持细胞遗传物质稳定性与完整性的重要机制。碱基切除修复 (BER)、核酸切除修复 (NER)、错配修复 (MMR) 和重组修复 (RR) 是修复 DNA 损伤的 3 种重要途径。XPC、XPD、XPG 基因是核苷酸切除修复系统的重要成员,在切除修复初始阶段发挥识别 DNA 损伤和解螺旋 DNA 分子的功能<sup>[4-5]</sup>。这 3 个基因的基因多态性与膀胱癌的关系近年来为国内外学者关注<sup>[6-8]</sup>,但结论不尽相同。本研究拟采用病例对照研究,探讨 XPC(rs2228000、rs2228001、rs2470352)、XPD(rs13181)、XPG(rs17655)3 个基因

的 5 个多态性位点的基因型与膀胱癌的相关性。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

收集 2010 年 1 月~2013 年 12 月来南京医科大学附属南京医院就诊,且经临床病理诊断为膀胱癌的患者 287 例,其中,男 220 例,女 67 例,年龄分布为 25~90 岁,平均(65.91 ± 13.83)岁。同期收集健康体检者 282 例为正常对照组,经检查结果显示为正常,且无泌尿系统疾病史。其中,男 216 例,女 66 例。年龄分布为 24~91 岁,平均(66.11 ± 13.80)岁。患者及对照组样本均为南京及周边地区人群,在地理分布上无差异,均为汉族。两组样本在吸烟、饮酒均无显著性差异(表 1)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 病理诊断与分类

膀胱癌依肿瘤大小(T)、淋巴结(N)和远处部位有淋巴结转移(M)对肿瘤患者进行临床 TNM I~IV 分期;依肿瘤细胞的分化程度进行分级(高分化、中分化及低分化)。病理组织由泌尿外科医师手术取出,同时取周围淋巴结与易被侵犯的远端淋巴结行

表 1 膀胱癌组与对照组的基本情况表  
Table1 The characteristics of patients with bladder cancer and health controls [n (%)]

类别	膀胱癌组	正常对照组	$\chi^2/F$ 值	P 值
性别			0.000	0.987
男	220(76.65)	216(76.60)		
女	67(23.34)	66(23.40)		
年龄(岁)	66.11 ± 13.80	65.91 ± 13.83	0.030	0.863
吸烟情况			0.577	0.447
不吸烟	244(85.02)	209(82.61)		
吸烟	43(14.98)	44(17.39)		
饮酒情况			0.509	0.476
不饮酒	254(88.50)	244(86.52)		
饮酒	33(11.50)	38(13.48)		
肿瘤分期(TNM)				
I~II 组	215(74.91)			
III~IV	74(25.09)			
周围淋巴结转移(N)				
转移	113(39.37)			
未转移	174(60.63)			
远端淋巴结转移(M)				
转移	66(23.00)			
未转移	221(77.00)			
分化程度				
高分化	98(34.15)			
中分化	61(21.25)			
低分化	128(44.60)			

病理分析,病理分析由南京医科大学附属南京医院病理科协助完成。

### 1.2.2 基因组 DNA 提取

临床经病理诊断确认为膀胱癌的患者,抽取 EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝血 3 ml,全血经离心去血浆后在剩下的细胞中加入 300 μl 人红细胞裂解液,混匀震荡 3 min 溶解红细胞,10 000 r/min 离心 30 s,沉淀白细胞,-80℃冻存备用;采用 GoldMag 全血基因组 DNA 提取试剂盒(西安金磁纳米生物技术有限公司),按照试剂盒说明书的操作步骤提取基因组 DNA。基因组 DNA 浓度和纯度采用 Nano Drop2000c 型蛋白核酸检测仪(Thermo 公司,美国)进行分析。

### 1.2.3 基因分型

根据 NCBI 数据库获取 5 个基因多态性位点的序列(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>),使用 Genotyping Tools 和 Massarray Assay Design 软件设计待测 SNP 位点的 PCR 扩增引物和单碱基延伸引物(上海英骏生物公司合成),并对各样本进行 6 个位点对应的 Massarray SNP 检测(MassARRAY 分子量阵列技术工作站),主要过程包括:PCR 扩增、SAP 实验、单碱基延伸 PCR 实验、树脂纯化、芯片点样、质谱分析、实验结果分析与整理。实验由陕西佰美基因股份有限公司协助完成。

### 1.3 统计学方法

用 SPSS11.0 软件包进行统计学分析。计算各组等位基因和基因型频率的分布,病例组和正常对照组等位基因与基因型分布的差异比较采用  $\chi^2$  检验比较, $P \leq 0.05$  为差异有显著性。多态性位点的基因型与患病风险的关系分析采用二分类因变量 Logistic 回归分析,以比值比(OR)及 95%可信区间(CI)表示相对风险度。所有统计检验均为双侧检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 病例组与对照组基本情况

病例组与对照组在性别、年龄、吸烟、饮酒等因素无显著性差异,显示两组样本匹配(表 1)。对照组各基因多态性位点的基因型进行 Hardy-Weinberg 平衡检测显示 rs13181 ( $\chi^2 = 0.006, P = 0.936$ )、rs17655 ( $\chi^2 = 0.684, P = 0.194$ )、rs2228000 ( $\chi^2 = 2.716, P = 0.099$ )、rs2228001 ( $\chi^2 = 1.366, P = 0.242$ ) 各位点均符合 Hardy-Weinberg 平衡,提示样本来自一个稳定的群体。

### 2.2 基因多态性位点的各基因型分布

rs2228000 位点在 2 组中分布有显著性差异( $\chi^2 = 21.949, P < 0.001$ ),其中 CT 及 TT 基因型在病例组中的频率显著高于对照组,有统计学差异(CT vs CC: OR = 2.01, 95% CI 1.41~2.88; TT vs CC: OR = 3.06, 95% CI 1.70~5.49);T 等位基因携带者在病例组中的分布频率亦高于对照组,有统计学差异(CT/TT vs CC: OR = 2.16, 95% CI 1.58~3.11)。其余位点的各基因型在 2 组间分布频率均没有显著性差异(表 2)。

rs2470352 位点只在病例组中发现 2 例杂合子(TA),因此本研究未做进一步分析。

### 2.3 基因多态性位点的基因型分布与膀胱癌患者病理特征的关系

rs17655、rs2228000 及 rs2228001 位点的基因型分布频率在不同分化程度的肿瘤中有统计学差异(rs17655:  $\chi^2 = 10.013, P = 0.040$ ; rs2228000:  $\chi^2 = 13.836, P = 0.008$ ; rs2228001:  $\chi^2 = 14.315, P = 0.006$ )。相关性分析结果显示 XPC rs2228001 CC 基因型与膀胱癌的高分化相关(OR = 0.39, 95% CI 0.19~0.81)。其余各多态性位点的分布频率在不同分化程度的肿瘤中无显著性差异(表 3)。

对各多态性位点的基因型分布频率与肿瘤分期及淋巴结转移的相关性统计分析显示,各位点的基因型分布频率在 I~II 组与 III~IV 组无统计学差异(rs13181:  $\chi^2 = 1.357, P = 0.507$ ; rs17655:  $\chi^2 = 4.571, P = 0.102$ ; rs2228000:  $\chi^2 = 4.507, P = 0.105$ ; rs2228001:  $\chi^2 = 4.434, P = 0.109$ )。同样在有淋巴结转移组及无淋巴结转移组亦无显著性差异(rs13181:  $\chi^2 = 0.456, P = 0.796$ ; rs17655:  $\chi^2 = 2.787, P = 0.248$ ; rs2228000:  $\chi^2 = 2.937, P = 0.230$ ; rs2228001:  $\chi^2 = 4.279, P = 0.118$ )。

rs2228000 位点的基因型分布频率在有、无远端转移肿瘤组中有统计学差异(rs2228000:  $\chi^2 = 12.204, P = 0.002$ ),其余各多态性位点的分布频率在有、无远端转移肿瘤组中无显著性差异(rs13181:  $\chi^2 = 1.590, P = 0.452$ ; rs17655:  $\chi^2 = 1.629, P = 0.443$ ; rs2228001:  $\chi^2 = 1.332, P = 0.514$ )。

## 3 讨论

本研究采用病例对照方式探讨了 XPC(rs2228000、rs2228001、rs2470352)、XPD(rs13181)、XPG(rs17655) 基因多态性与膀胱癌的相关性。结果显示,XPC rs2228000 多态性位点与膀胱癌的发生相关。进一

表 2 XPC、XPD、XPG 基因多态性与膀胱癌的发病风险的分析

Table 2 Study on the association of polymorphisms in XPC, XPD, XPG gene and risk of bladder cancer [n(%)]

基因型	病例组	对照组	OR(95%CI)	OR(95%CI)*	χ <sup>2</sup> 值	P 值
XPC rs2228000						
CC	114(39.72)	166(58.87)	1.00	1.00	21.949	<0.0001
CT	131(45.64)	94(33.33)	2.03(1.42~2.90)	2.01(1.41~2.88)	15.310	<0.0001
TT	42(14.63)	22(7.80)	2.78(1.58~4.91)	3.06(1.70~5.49)	13.043	0.0003
CT/TT	173(60.28)	116(41.13)	2.17(1.55~3.04)	2.16(1.58~3.11)	20.857	<0.0001
XPC rs2228001						
AA	106(36.93)	112(39.72)	1.00	1.00	1.159	0.560
CA	139(48.43)	124(43.97)	1.18(0.83~1.70)	1.18(0.83~1.70)	0.853	0.356
CC	42(14.63)	46(16.31)	0.97(0.59~1.58)	0.88(0.53~1.47)	0.020	0.887
CA/CC	181(63.07)	170(60.28)	1.13(0.80~1.58)	1.12(0.80~1.58)	0.466	0.495
XPD rs13181						
TT	233(81.18)	220(78.01)	1.00	1.00	0.922	0.631
GT	50(17.42)	58(20.57)	0.81(0.54~1.24)	0.81(0.53~1.24)	0.921	0.337
GG	4(1.39)	4(1.42)	0.94(0.23~3.82)	0.99(0.24~4.02)	0.007	0.936
GT/GG	54(18.82)	62(21.99)	0.82(0.55~1.24)	0.82(0.55~1.24)	0.881	0.348
XPG rs17655						
CC	62(21.60)	76(26.95)	1.00	1.00	2.882	0.237
CG	160(55.75)	139(49.29)	1.41(0.94~2.12)	1.46(0.97~2.02)	2.784	0.095
GG	65(22.65)	67(23.76)	1.19(0.74~1.92)	1.19(0.73~1.91)	0.504	0.778
CG/GG	225(78.40)	206(73.05)	1.34(0.91~1.97)	1.34(0.91~1.98)	2.214	0.137

\* 经过性别、年龄等因素校正后。

表 3 XPC、XPD、XPG 基因多态性与膀胱癌分化程度的相关性分析

Table 3 Study on the association of polymorphisms in XPC, XPD, XPG gene and the differation of bladder cancer [n(%)]

基因型	分化程度			OR(95%CI)*	χ <sup>2</sup> 值	P 值
	高分化	中分化	低分化			
XPC rs2228000						
CC	42(42.86)	20(32.79)	52(40.63)	1.00	13.836	0.008
CT	46(46.94)	23(37.70)	62(48.44)	1.00(0.62~1.62)		
TT	10(10.20)	18(29.51)	14(10.94)	0.98(0.51~1.89)		
CT/TT	56(57.14)	41(67.21)	76(59.38)	0.96(0.61~1.50)		
XPC rs2228001						
AA	36(36.74)	24(39.34)	46(35.94)	1.00	14.315	0.006
CA	38(38.78)	29(47.54)	72(56.25)	1.34(0.83~2.15)		
CC	24(24.49)	8(13.11)	10(7.81)	0.39(0.19~0.81)		
CA/CC	62(63.27)	37(60.66)	82(64.06)	1.03(0.66, 1.61)		
XPD rs13181						
TT	78(79.59)	53(86.89)	102(79.69)	1.00	6.434	0.169
GT	20(20.41)	8(13.11)	22(17.19)	0.98(0.55~1.75)		
GG	0(0.00)	0(0.00)	4(3.13)	-		
GT/GG	20(20.41)	8(13.11)	26(20.31)	1.15(0.65~2.02)		
XPG rs17655						
CC	24(24.49)	10(16.39)	28(21.88)	1.00	10.013	0.040
CG	62(63.27)	34(55.74)	64(50.00)	0.76(0.43~1.33)		
GG	12(12.24)	17(27.87)	36(28.13)	1.96(0.99~3.88)		
CG/GG	74(75.51)	51(83.61)	100(78.13)	0.99(0.58~1.69)		

\* 经过性别、年龄等因素校正后。

步分析显示, XPC rs2228000、rs2228001 及 XPG rs17655 与膀胱癌的分化相关。XPC rs2228000 与膀胱癌的远端转移相关。

XPC 基因的多态性与膀胱癌发生的相关性近年来有文献报道, 其中最受人关注的是 rs2228000 和 rs2228001 位点。rs2228000 多态性位点位于 XPC 基因第 8 外显子, 该基因多态性的 C→T 多态引起 Ala→Val 氨基酸替代(Ala499Val)。rs2228001 多态性位点位于 XPC 基因第 15 外显子, 该多态性位点的 A→C 转变引起 Lys→Gln 氨基酸的替代 Lys939Gln(A/C)。荟萃分析显示 rs2228000 位点的基因多态性与膀胱癌发生相关, TT 基因型是危险因素, 而 rs2228001 位点与膀胱癌的发生无相关性<sup>[9-10]</sup>, 本研究结果与之相一致。研究显示, rs2228000 基因多态性对该基因的功能有影响且与疾病的发生相关<sup>[11]</sup>。此外, 研究还显示该位点与 3'非翻译区对该基因转录有显著影响的两个基因多态性位点(317 G>A 及 449G>C)有着很强的连锁关系<sup>[12-13]</sup>。而 XPC rs2228001 位点的基因多态性改变对于该蛋白的 DNA 损伤修复能力没有影响<sup>[14]</sup>, 本研究结果与之相一致。此外, 本研究仅在病例组发现 2 例 XPC rs2470352 杂合子(TA), 与中国人数据库([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=2470352](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2470352))中的数据相一致。

XPD 是重要的 DNA 修复基因, 参与 DNA 的碱基切除修复, XPD 基因多态性与肿瘤易感性关系的研究已成为肿瘤研究领域的热点。目前研究较多的多态位点是 XPD rs13181 位点, 但其与膀胱癌的相关性鲜有研究。XPD rs13181 位点在该基因的第 23 外显子处(Lys751Gln)。本研究结果显示该多态性位点与膀胱癌的发生无相关性, 此结果与中国台湾的报道相一致<sup>[15]</sup>。国内大陆地区还未见其他报道。

XPG 基因作为 NER 修复家族的一员, 基因多态性亦为近年来研究的热点, 其中 XPG rs17655 位于第 15 外显子(Asp1104His)。目前在中国人中还未见报道, 但在国外的相关研究显示该位点与膀胱癌的发生无相关性, 与本研究结果相一致<sup>[8,16-18]</sup>。此外, 本研究还发现该基因多态性与肿瘤的远端转移相关, 目前国内外还未见相关报道, 其机制还没有研究证实, 因此该结果还有待于进一步证实。

综上所述, 本研究发现 XPC rs2228000 位点与膀胱癌的发病相关, 含 T 等位基因个体膀胱癌的相对风险高。XPC rs2228000、rs2228001 及 XPG rs17655 位点的基因多态性与肿瘤的分化程度相

关。此外, XPC rs2228000 位点与肿瘤的淋巴结远端转移相关, 相关的分子机制还有待于研究进一步证实。

#### [参考文献]

- [1] Globocan 2012; Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [EB/OL]. [2014-09-14]. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
- [2] Aben KK, Witjes JA, Schoenberg MP, et al. Familial aggregation of urothelial cell carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2002, 98(2): 274-278
- [3] Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer[J]. *Nature*, 2001, 411(6835): 366-374
- [4] Shel L SM, Hawkins EK, Tsai MS, et al. Xeroderma pigmentosum complementation group C protein (XPC) serves as a general sensor of damaged DNA [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2013, 12(11): 947-953
- [5] Slyskova J, Naccarati A, Polakova V, et al. DNA damage and nucleotide excision repair capacity in healthy individuals[J]. *Environ Mol Mutagen*, 2011, 52(7): 511-517
- [6] Dai QS, Hua RX, Zeng RF, et al. XPC gene polymorphisms contribute to bladder cancer susceptibility: a meta-analysis[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(1): 447-453
- [7] Xiong T, Yang J, Wang H, et al. The association between the Lys751Gln polymorphism in the XPD gene and the risk of bladder cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(4): 2629-2634
- [8] Narter KF, Ergen A, Aqachan B, et al. Bladder cancer and polymorphisms of DNA repair genes (XRCC1, XRCC3, XPD, XPG, APE1, hOGG1)[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(4): 1389-1393
- [9] 古勇, 蒋峥, 秦志明. DNA 修复基因 XPC 单核苷酸多态性与膀胱癌易感性的 meta 分析[J]. *武警医学院学报*, 2009, 18(4): 289-293
- [10] Li Q, Wang Z, Shi X, et al. Associations between XPC polymorphisms and risk of cancers: A meta-analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(15): 2241-2253
- [11] Gozukara EM, Metin KA, A stop codon in xeroderma pigmentosum group C families in Turkey and Italy: molecular genetic evidence for a common ancestor[J]. *J Invest Dermatol*, 2001, 117(2): 197-204
- [12] Sak SC, Barrett JH, Paul AB, et al. The polyAT, intronic IVS11-6 and Lys939Gln XPC polymorphisms are not associated with transitional cell carcinoma of the bladder [J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(12): 2262-2265
- [13] Lee GY, Jang JS, Lee SY, et al. XPC polymorphisms and lung cancer risk [J]. *Int J Cancer*, 2005, 115(5): 807-813
- [14] Khan SG, Metter EJ, Tarone RE, (下转第 1370 页)