

DNA 修复基因单核苷酸多态性与乳腺癌发病风险的相关性

刘 贤,林 康,孙慧玲,许 桃,王书奎*

(南京医科大学附属南京医院中心实验室,江苏 南京 210006)

[摘要] 目的:探讨南京地区 DNA 修复基因的 5 个单核苷酸多态性位点(rs1800975、rs11615、rs2228000、rs2228001、rs238406)与乳腺癌的发病风险、病理特征及激素受体水平的相关性。方法:共纳入乳腺癌病例和健康对照各 350 例。用 MassARRAY 时间飞行质谱技术分析 5 个单核苷酸位点的多态性;免疫组化方法检测雌激素受体(estrogen receptor,ER)、孕激素受体(progesterone receptor,PR)及人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor2,HER-2)表达水平。Logistics 回归模型分析不同基因型与乳腺癌发生、病理特点和相关激素受体(ER、PR、HER-2)水平的关系。结果:rs11615TC/TT 和 rs2228000TT 基因型与乳腺癌发病明显相关,且亚组分析提示 rs1800975AA 和 GA 基因型分别与绝经期乳腺癌、ER 阴性乳腺癌发病相关。此外,rs2228000T 等位基因与 PR、乳腺癌 HER-2 阳性亚型相关,且 rs11615 与乳腺癌 ER、PR 阳性均相关。rs2228001 与 T3 期乳腺癌、PR、HER-2 阴性均相关。结论:rs2228000TT 和 rs11615TC/TT 可增加乳腺癌患病风险。对于不同基因位点,肿瘤病理特点及 ER、PR、HER-2 的表达水平与乳腺癌的发生或预防有关。

[关键词] DNA 修复基因;单核苷酸多态性;乳腺癌

[中图分类号] R730.43

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)05-513-07

doi:10.7655/NYDXBNS20160501

Association of polymorphisms of DNA repair gene with the risk of breast cancer

Liu Xian, Lin Kang, Sun Huiling, Xu Tao, Wang Shukui*

(Central Laboratory, Nanjing First Hospital, NJMU, Nanjing 210006, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the association of five single nucleotide polymorphisms (SNPs) (rs1800975, rs11615, rs2228000, rs2228001, rs238406) in DNA repair genes with the risk of breast cancer and its pathologic characteristics and related hormone receptor levels in Nanjing region. **Methods:** Genotypes of 5 SNPs in 350 breast cancer female patients and 350 healthy controls were determined by the Sequenom MassArray. Immunohistochemical experiment was used to measure the expression level of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2). Logistic regression was applied to analysis the association of different genotypes with the breast cancer risk and its pathologic characteristics and related hormone receptor (ER, PR, HER-2) levels. **Results:** Both rs11615 TC/TT and rs2228000 TT genotype present an increased risk for breast cancer. In contrast, subgroup analysis indicated that rs1800975 AA and GA genotype exert a decreased breast cancer risk in the subgroup of postmenopausal and ER negative, respectively. Besides, rs2228000 T allele showed significant association with PR, HER-2 positive breast cancer patients. Additionally, rs11615 had an increased breast cancer risk in the subgroup of ER and PR positive, however, rs2228001 showed a decreased breast cancer risk in patients with T3 stage, PR, or HER-2 negative state. **Conclusion:** Rs2228000 genotype is associated with the increased breast cancer risk. Moreover, for specific polymorphism, the tumor characters, levels of ER, PR, HER-2 were related to the occurrence or prevention of breast cancer.

[Key words] DNA repair gene; single nucleotide polymorphism; breast cancer

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(05):513-519]

乳腺癌是全球女性发病最高的恶性肿瘤,占女性恶性肿瘤总数的 25%,且病死率为 15%^[1]。乳腺癌是一类复杂的多因素疾病,遗传和非遗传因素都会导致乳腺癌的发生,但具体病因尚不完全明确。据

[基金项目] 国家自然科学基金(81472027)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:sk_wang@njmu.edu.cn

估计, 乳腺癌的发病因素约三分之一归因于遗传变异, 三分之二则是由于环境和生活方式变化所致^[2-3]。

DNA 变异被认为是肿瘤发生的重要因素, 引起 DNA 损伤的因素很多, 其中包括化学物质、吸烟、高脂饮食及饮酒等^[4]。这些因素被认为是导致染色体不稳定的主要因素, 都会导致包括乳腺癌在内的多种肿瘤的发生^[5]。因此机体通过复杂的 DNA 修复系统来避免 DNA 损伤, 进而保持基因的完整性。这对预防癌变有着十分重要的意义。机体内 DNA 修复系统主要包括核苷酸切除修复(NER)、碱基切除修复(BER)、错配修复(MMR)、双链 DNA 断裂修复和转录本偶联修复(TCR)。染色体通过上述修复方式得以长期保持稳定性和完整性^[6]。内源和外源因素(药物治疗等)都可诱发 NER 监测和 DNA 的损伤修复。此诱发过程涉及多条信号通路且极为复杂, 所参与的信号因子包括 ERCC1、ERCC2/XPD、XPA 和 XPC 等。

遗传性着色性干皮病(XP)可使紫外线所致皮肤癌的患病风险增加 2 000 倍^[7], 而 NER 通路可修复任何与双螺旋解链有关的损伤。因此 NER 通路已被认为是诊断 XP 的基础检测^[8]。此外, NER 基因通路的多态性研究也涉及到皮肤癌以外的其他恶性肿瘤^[9], 有研究指出在乳腺癌患者及亲属外周血淋巴细胞中 NER 处于持续低表达水平^[10-13]。与此同时, NER 通路的基因多态性对乳腺癌的易感性在多个族群中已被研究, 但结论并不一致^[14-17]。本研究拟采用病例-对照研究以阐明 NER 通路基因多态性和中国人群乳腺癌的发病关系。

1 对象和方法

1.1 对象

2008 年 1 月—2015 年 1 月间南京医科大学附属南京医院的 350 例病理确诊为乳腺癌的女性患者和 350 例健康人作为对照组。上述受试者均来自江苏省南京市同一地区, 通过问卷调查收集所有受检人员的烟酒史、其他肿瘤史等临床资料。该研究经过南京医科大学附属南京医院伦理审查委员会批准, 所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 基因型检测

从全血中提取全基因组 DNA, 用 GoldMag-Mini 全血基因组 DNA 萃取试剂盒进行纯化。用光谱测定法(DU530UV/VIS 分光光度计, 贝克曼仪器, 美

国)检测 DNA 纯度。然后用 Sequenom MassARRAY RS1000 进行基因型分析, 微软 Sequenom MassARRAY Assay Design 3.0 软件设计多重 SNP MassEXTENDED 实验^[18]。最后, 通过微软 Sequenom Typer 4.0 软件进行数据整理和分析^[18-19]。所纳入的研究位点包括 XPA: rs1800975; ERCC1: rs11615; XPC: rs2228000、rs2228001 和 ERCC2/XPD: rs238406 (表 1)。

表 1 SNP 位点的基本信息
Table 1 The information of SNPs

基因	SNP 序号	(野生型/ 突变型)	突变效应
XPA	rs1800975	G/A	5' 非编码区
ERCC1	rs11615	C/T	外显子 4(Asn118Asn)
XPC	rs2228000	C/T	外显子 9(Ala499Val)
XPC	rs2228001	A/C	外显子 16(Gln939Lys)
ERCC2/XP	rs238406	G/T	外显子 6(Arg156Arg)

1.2.2 免疫组化实验

用免疫组化方法检测石蜡包埋肿瘤组织中雌激素受体(estrogen receptor, ER)、黄体酮受体(progesterone receptor, PR)和酪氨酸激酶人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)表达^[20]。主要操作如下: 从石蜡包埋标本中切出 3 μm 肿瘤组织, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜后烤片脱蜡。用 0.01 mol/L 柠檬酸盐缓冲液进行高温高压修复, 并用 3% H_2O_2 以消除内源性过氧化物酶对实验的干扰。抗雌激素受体及孕激素受体单克隆抗体(Spring Bioscience, Pleasanton, 美国)孵育(1:200), 用 PBS 作为一抗的阴性对照; 替代实验用 PBS 和生理盐水代替一抗。再用 MaxVisionTM 试剂盒进行二代孵育(福州迈新生物技术开发有限公司)。孵育结束后用 DAB 溶液显色, 苏木素复染并中性树胶固定。在 400 倍镜下计数 10 个视野的阳性细胞比例, 大于 10% 为阳性病例。

1.3 统计学方法

基因型分布和等位基因频率用 χ^2 检验(SPSS 11.0), 比值比和 95% 可信区间用 logistics 回归分析计算, $P \leq 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组临床资料

病例-对照基本信息见表 2。结果显示病例组与对照组的年龄无显著差异, 但病例组绝经比例显著高于对照组($P < 0.001$)。所有对照组基因频率均进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡吻合度检验, 结果

rs1800975 ($\chi^2=0.421, P=0.516$), rs11615 ($\chi^2=2.219, P=0.136$), rs2228000 ($\chi^2=0.020, P=0.889$), rs2228001 ($\chi^2=0.035, P=0.852$), rs238406 ($\chi^2=0.116, P=0.774$) 均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,提示对照组样本具有群体代表性。

2.2 基因型分布及绝经状态与乳腺癌的关系

基因型多态性和乳腺癌及绝经状态的亚组分析见表 3。Logistic 回归分析结果说明 rs11615TC/TT (OR_{调整}=1.40;95%CI:1.04~1.88), rs2228000TT (OR_{调整}=1.91;95%CI:1.11~3.28) 均增加乳腺癌的患病风险。亚组分析显示 rs1800975AA (OR_{调整}=0.46;95%CI:0.25~0.86) 在绝经后可降低乳腺癌患病风险。

2.3 基因型与乳腺癌病理参数及部分激素受体水平的相关性

关于乳腺癌病理特点(肿瘤分期、淋巴结浸润)和肿瘤组织类型(ER、PR 及 HER-2 表达)的分层分析结果表明:rs1800975GA 基因型与 ER 阴性乳腺癌发病相关。此外,rs2228000T 等位基因增加 PR 和 HER-2 阳性乳腺癌患病风险,rs11615 与 ER、PR 阳性乳腺癌均相关。rs2228001 与 T3 期乳腺癌及 PR、HER-2 阴性均相关(表 4、5)。

表 2 疾病组与健康对照组的临床资料
Table 2 The clinical characteristics of patients and normal controls

参数	乳腺癌组	对照组(%)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	53.33 ± 11.22	51.09 ± 10.28	0.139
绝经[n(%)]			<0.001
否	151(43.14)	200(57.14)	
是	199(56.86)	150(42.86)	
浸润深度[n(%)]			
T1~T2	249(71.14)	-	
T3~T4	101(28.86)	-	
肿瘤分期[n(%)]			
G1	71(20.29)	-	
G2	183(52.29)	-	
G3	96(27.42)	-	
淋巴结转移[n(%)]			
转移	172(49.14)	-	
未转移	178(50.86)	-	
ER[n(%)]			
阳性	127(36.29)	-	
阴性	223(63.71)	-	
PR[n(%)]			
阳性	163(46.57)	-	
阴性	187(53.43)	-	
HER-2[n(%)]			
阳性	76(21.71)	-	
阴性	274(78.29)	-	

表 3 全部病例对照样本中多态性的位点的基因型分布

Table 3 The genotype distribution of SNPs in all cases and controls and subgroups

基因型	全部			绝经前			绝经后		
	病例/对照	OR(95% CI)	P 值	病例/对照	OR(95% CI)	P 值	病例/对照	OR(95% CI)	P 值
rs1800975									
GG	95/81	参照		38/52	参照		57/29	参照	
GA	179/181	0.84(0.59~1.21)	0.36	76/103	1.01(0.61~1.19)	0.97	103/78	0.67(0.39~1.15)	0.15
AA	76/88	0.77(0.50~1.17)	0.22	37/45	1.13(0.62~2.06)	0.70	39/43	0.46(0.25~0.86)	0.02
GA/AA	255/269	0.81(0.57~1.14)	0.22	103/148	0.95(0.59~1.55)	0.85	152/121	0.64(0.39~1.06)	0.08
rs11615									
CC	172/201	参照		74/112	参照		98/89	参照	
TC	156/135	1.35(0.99~1.84)	0.06	66/82	1.18(0.76~1.83)	0.46	90/53	1.54(0.99~2.41)	0.06
TT	22/14	1.84(0.91~3.70)	0.09	11/6	2.78(0.98~7.83)	0.06	11/8	1.25(0.48~3.25)	0.65
TC/TT	178/149	1.40(1.04~1.88)	0.03	77/88	1.32(0.87~2.02)	0.19	101/61	1.50(0.98~2.31)	0.06
rs2228000									
CC	156/186	参照		65/108	参照		91/78	参照	
CT	154/139	1.32(0.97~1.81)	0.08	67/74	1.50(0.96~2.36)	0.08	87/65	1.15(0.74~1.78)	0.54
TT	40/25	1.91(1.11~3.28)	0.02	19/18	1.75(0.86~3.58)	0.12	21/7	2.27(1.04~6.37)	0.04
CT/TT	194/164	1.41(1.05~1.90)	0.02	86/92	1.55(1.02~2.34)	0.04*	108/72	1.29(0.84~1.97)	0.25
rs2228001									
AA	150/140	参照		65/85	参照		85/55	参照	
AC	150/164	0.85(0.62~1.18)	0.33	65/87	0.98(0.62~1.54)	0.92	85/77	0.71(0.45~1.13)	0.15
CC	50/46	1.01(0.64~1.61)	0.95	21/28	0.98(0.51~1.88)	0.95	29/18	1.04(0.53~2.06)	0.90
AC/CC	200/210	0.89(0.66~1.20)	0.44	86/115	0.98(0.64~1.50)	0.92	114/95	0.78(0.50~1.20)	0.25
rs238406									
GG	101/108	参照		43/58	参照		58/50	参照	
GT	177/170	1.11(0.79~1.57)	0.54	80/100	1.08(0.66~1.77)	0.76	97/70	1.20(0.73~1.95)	0.48
TT	72/72	1.07(0.70~1.64)	0.76	28/42	0.90(0.48~1.67)	0.74	44/30	1.26(0.70~2.30)	0.44
GT/TT	249/242	1.10(0.80~1.52)	0.56	108/142	1.03(0.64~1.64)	0.92	141/110	1.11(0.70~1.74)	0.67

表 4 各位点基因型与乳腺癌病理参数的分层分析
Table 4 Stratified analysis by pathological characters for SNPs and the risk of breast cancer

基因型	对照	浸润深度(T1-T2)			浸润深度(T3-T4)			分期(G1-G2)		
		病例	OR(95% CI)	P 值	病例	OR(95% CI)	P 值	病例	OR(95% CI)	P 值
rs1800975										
GG	81	67	参照		28	参照		67	参照	
GA	181	130	0.87(0.59~1.29)	0.48	49	0.78(0.46~1.34)	0.37	139	0.93(0.63~1.37)	0.71
AA	88	52	0.71(0.45~1.15)	0.16	24	0.79(0.42~1.47)	0.46	48	0.66(0.41~1.06)	0.09
GA/AA	269	182	0.82(0.56~1.19)	0.29	73	0.79(0.48~1.30)	0.34	187	0.84(0.59~1.22)	0.36
rs11615										
CC	201	122	参照		50	参照		128	参照	
CT	135	108	1.32(0.94~1.85)	0.11	48	1.43(0.91~2.25)	0.12	108	1.26(0.90~1.76)	0.18
TT	14	19	2.24(1.08~4.62)	0.03	3	0.86(0.24~3.11)	0.82	18	2.02(0.97~4.20)	0.06
CT/TT	149	127	1.40(1.01~1.95)	0.04	51	1.38(0.88~2.15)	0.16	126	1.33(0.96~1.84)	0.09
rs2228000										
CC	186	113	参照		43	参照		110	参照	
CT	139	109	1.29(1.78~1.37)	0.15	45	1.40(0.87~2.25)	0.16	116	1.41(1.00~1.99)	0.05
TT	25	27	1.78(0.98~3.21)	0.06	13	2.25(1.07~4.75)	0.03	28	1.89(1.05~3.41)	0.03
CT/TT	164	136	1.37(0.99~1.89)	0.06	58	1.53(0.98~2.39)	0.06	144	1.49(1.07~2.06)	0.03
rs2228001										
AA	140	98	参照		52	参照		107	参照	
AC	164	115	1.00(0.71~1.42)	0.99	35	0.58(0.35~0.93)	0.03	110	0.88(0.62~1.24)	0.46
CC	46	36	1.12(0.67~1.86)	0.67	14	0.82(0.42~1.61)	0.57	37	1.05(0.64~1.74)	0.84
AC/CC	210	151	1.03(0.74~1.43)	0.87	49	0.63(0.40~0.98)	0.04	147	0.92(0.66~1.27)	0.60
rs238406										
GG	108	73	参照		28	参照		78	参照	
GT	170	129	1.12(0.77~1.63)	0.55	48	1.09(0.64~1.84)	0.75	123	1.00(0.69~1.45)	0.99
TT	72	47	0.97(0.60~1.55)	0.89	25	1.34(0.72~2.48)	0.35	53	1.02(0.64~1.61)	0.94
GT/TT	242	176	0.82(0.57~1.18)	0.69	73	1.16(0.71~1.90)	0.55	176	1.01(0.71~1.43)	0.97
基因型	对照	分期(G3)			淋巴结转移			淋巴结未转移		
		病例	OR(95% CI)	P 值	病例	OR(95% CI)	P 值	病例	OR(95% CI)	P 值
rs1800975										
GG	81	28	参照		47	参照		48	参照	
GA	181	40	0.64(0.37~1.11)	0.11	92	0.88(0.57~1.36)	0.55	87	0.81(0.52~1.26)	0.35
AA	88	28	0.92(0.50~1.69)	0.79	33	0.65(0.38~1.11)	0.11	43	0.83(0.50~1.37)	0.46
GA/AA	269	68	0.73(0.44~1.21)	0.23	125	0.80(0.53~1.22)	0.30	130	0.82(0.54~1.12)	0.33
rs11615										
CC	201	44	参照		83	参照		89	参照	
CT	135	48	1.62(1.02~2.58)	0.04	73	1.31(0.89~1.92)	0.17	83	1.39(0.96~2.01)	0.08
TT	14	4	1.31(0.41~4.16)	0.65	16	2.77(1.29~5.93)	0.01	6	0.97(0.36~2.60)	0.95
CT/TT	149	52	1.59(1.01~2.51)	0.04	89	1.45(1.00~2.09)	0.05	89	1.35(0.94~1.94)	0.11
rs2228000										
CC	186	46	参照		80	参照		76	参照	
CT	139	38	1.11(0.68~1.79)	0.68	71	1.19(0.81~1.75)	0.39	83	1.46(1.00~2.14)	0.05
TT	25	12	1.94(0.91~4.15)	0.09	21	1.95(1.03~3.69)	0.04	19	1.86(0.97~3.58)	0.06
CT/TT	164	50	1.12(0.78~1.94)	0.36	92	1.30(0.91~1.88)	0.16	102	1.52(1.06~2.19)	0.02
rs2228001										
AA	140	43	参照		70	参照		80	参照	
AC	164	40	0.79(0.49~1.29)	0.35	76	0.93(0.63~1.38)	0.71	74	0.79(0.54~1.16)	0.23
CC	46	13	0.92(0.46~1.86)	0.82	26	1.13(0.65~1.98)	0.67	24	0.91(0.52~1.61)	0.75
AC/CC	210	53	0.82(0.52~1.30)	0.40	102	0.97(0.67~1.41)	0.88	98	0.82(0.57~1.18)	0.28
rs238406										
GG	108	23	参照		54	参照		47	参照	
GT	170	54	1.49(0.87~2.57)	0.15	83	0.98(0.64~1.49)	0.91	94	1.27(0.83~1.94)	0.27
TT	72	19	1.24(0.63~2.44)	0.54	35	0.97(0.58~1.63)	0.92	37	1.18(0.70~1.99)	0.53
GT/TT	242	73	1.42(0.84~2.38)	0.19	118	0.98(0.66~1.45)	0.90	131	1.24(0.93~1.86)	0.29

表 5 各位点基因型与乳腺癌患者体内 ER、PR、HER-2 水平分层分析
Table 5 Stratified analysis by ER, PR, HER-2 levels between SNPs and risk of breast cancer

基因型	对照	ER(-)			ER(+)			PR(-)		
		病例	OR(95% CI)	P 值	病例	OR(95% CI)	P 值	病例	OR(95% CI)	P 值
rs1800975										
GG	81	41	参照		54	参照		50	参照	
GA	181	56	0.61(0.38~0.99)	0.05	123	1.02(0.67~1.54)	0.93	75	0.67(0.43~1.05)	0.08
AA	88	30	0.67(0.39~1.18)	0.17	46	0.78(0.48~1.29)	0.34	38	0.70(0.42~1.18)	0.18
GA/AA	269	86	0.59(0.37~0.92)	0.02	169	0.94(0.64~1.40)	0.77	113	0.68(0.45~1.03)	0.07
rs11615										
CC	201	73	参照		99	参照		89	参照	
CT	135	51	1.04(0.68~1.58)	0.85	105	1.58(1.11~2.24)	0.01	64	1.07(0.73~1.58)	0.73
TT	14	3	0.59(0.17~2.11)	0.42	19	2.76(1.33~5.72)	0.01	10	1.61(0.69~3.77)	0.27
CT/TT	149	54	1.00(0.66~1.51)	0.99	124	1.69(1.20~2.37)	0.00	74	1.12(0.77~1.63)	0.55
rs2228000										
CC	186	61	参照		95	参照		74	参照	
CT	139	50	1.10(0.71~1.69)	0.68	104	1.47(1.03~2.09)	0.04	69	1.25(0.84~1.85)	0.27
TT	25	16	1.95(0.98~3.89)	0.06	24	1.88(1.02~3.47)	0.04	20	2.01(1.05~3.84)	0.03
CT/TT	164	66	1.23(0.82~1.84)	0.32	128	1.53(1.09~2.14)	0.01	89	1.36(0.94~1.98)	0.10
rs2228001										
AA	140	54	参照		96	参照		170	参照	
AC	164	57	0.90(0.58~1.39)	0.64	93	0.83(0.58~1.19)	0.31	68	0.34(0.24~0.49)	0.00
CC	46	16	0.90(0.47~1.73)	0.76	34	1.08(0.65~1.80)	0.78	25	0.45(0.26~0.77)	0.00
AC/CC	210	73	0.90(0.60~1.36)	0.62	127	0.88(0.63~1.24)	0.47	93	0.37(0.26~0.51)	0.00
rs238406										
GG	108	37	参照		64	参照		49	参照	
GT	170	66	1.13(0.71~1.81)	0.60	111	1.10(0.75~1.63)	0.63	86	1.11(0.73~1.69)	0.62
TT	72	24	1.13(0.70~1.82)	0.93	48	1.13(0.70~1.82)	0.63	28	1.27(0.77~2.09)	0.58
GT/TT	242	90	1.09(0.70~1.69)	0.72	159	1.11(0.77~1.60)	0.58	114	1.16(0.78~1.72)	0.86
基因型	对照	PR(+)			HER-2(-)			HER-2(+)		
		病例	OR(95% CI)	P 值	病例	OR(95% CI)	P 值	病例	OR(95% CI)	P 值
rs1800975										
GG	81	45	参照		23	参照		72	参照	
GA	181	104	1.03(0.67~1.60)	0.88	33	0.64(0.36~1.16)	0.14	146	0.91(0.62~1.33)	0.62
AA	88	38	0.35(0.46~1.32)	0.78	20	0.80(0.41~1.57)	0.52	56	0.72(0.45~1.14)	0.16
GA/AA	269	142	0.81(0.63~1.44)	0.95	53	0.69(0.40~1.20)	0.19	202	0.85(0.59~1.22)	0.37
rs11615										
CC	201	83	参照		35	参照		137	参照	
CT	135	92	1.65(1.14~2.39)	0.01	39	1.66(1.00~2.75)	0.05	117	1.27(0.92~1.77)	0.15
TT	14	12	2.08(0.92~4.68)	0.08	2	0.82(0.18~3.77)	0.80	20	2.10(1.02~4.29)	0.04
CT/TT	149	104	1.69(1.18~2.42)	0.00	41	1.58(0.96~2.60)	0.07	137	1.35(0.98~1.85)	0.07
rs2228000										
CC	186	82	参照		36	参照		120	参照	
CT	139	85	1.39(0.95~2.02)	0.09	31	1.15(0.68~1.95)	0.60	123	1.37(0.98~1.92)	0.06
TT	25	20	1.82(0.95~3.45)	0.07	9	1.86(0.80~4.31)	0.15	31	1.92(1.08~3.42)	0.03
CT/TT	164	105	1.45(1.02~2.08)	0.04	40	1.26(0.77~2.07)	0.36	154	1.46(1.06~2.00)	0.02
rs2228001										
AA	140	80	参照		40	参照		110	参照	
AC	164	82	0.88(0.60~1.28)	0.49	25	0.53(0.31~0.92)	0.03	125	0.97(0.67~1.37)	0.86
CC	46	25	0.95(0.51~1.66)	0.86	11	0.84(0.40~1.76)	0.64	39	1.08(0.66~1.77)	0.76
AC/CC	210	107	0.89(0.62~1.28)	0.53	36	0.60(0.36~0.99)	0.05	164	0.99(0.72~1.37)	0.97
rs238406										
GG	108	52	参照		23	参照		78	参照	
GT	170	91	1.11(0.73~1.69)	0.62	38	1.05(0.59~1.86)	0.87	139	1.13(0.78~1.64)	0.51
TT	72	44	1.27(0.77~2.09)	0.35	15	0.98(0.48~2.00)	0.95	57	1.10(0.70~1.73)	0.69
GT/TT	242	135	1.16(0.78~1.72)	0.46	53	1.03(0.60~1.76)	0.92	196	1.12(0.79~1.59)	0.52

3 讨论

本研究采用病例-对照研究,共纳入 350 例乳腺癌病例和 350 例健康人作为对照,统计结果显示:rs11615、rs2228000 与乳腺癌风险正相关;rs1800975 与绝经后乳腺癌的风险呈负相关;此外,rs11615、rs2228000 和 rs2228001 还与乳腺癌病理特点及 ER、PR 及 HER-2 的表达水平有关。

rs11615 位于 ERCC1 基因外显子 4 区域。此位点虽属于同义突变(Asn118Asn),但使高利用率密码子 AACAsn 转变成利用率偏低的同义密码子 AAUAsn。已有体外实验证实 rs11615 可降低 mRNA 转录并导致蛋白质表达下调^[21]。因此,rs11615A 等位基因(AG/AA)可能通过降低 ERCC1 的表达量来增加乳腺癌的患病风险,这与本研究的结果一致。此外,在甘肃地区的研究也得出类似的结论^[22]。

XPC rs2228000 通过 C 到 T 的点突变,引起外显子 8 的第 499 位密码子产生由丙氨酸到缬氨酸的错义突变。并且 hDRAD23 也在此区域与 XPC 相互作用。位于 3p25 的 XPC 基因全长约 33 kb,包含 16 个外显子和 15 个内含子。其翻译的蛋白质包含约 940 个氨基酸,可与 RAD23B 结合生成复合体 XPC-RAD23B^[23]。本研究表明 T 等位基因携带者(CT/TT)比 CC 基因型具备更高的乳腺癌患病风险,此结论与 He 等^[24]的荟萃分析结果一致。在亚组分析和其他人群中,他们还发现 rs2228000TT 比 CC 基因型具备更高的 XPC mRNA 转录水平。此项结果提示 TT 基因型的 DNA 修复能力(SRC)比 CC 基因型低,因此 rs2228000T 等位基因具备更高的乳腺癌患病风险。在中国北方的一项研究中也得出与本文相一致的结论^[25],并且该报道与本次研究同样认为 rs2228000T 等位基因(CT/TT)携带者会增加雌激素受体阳性乳腺癌的患病风险。

rs1800975 位于 XPA 基因 5'非编码区。在与乳腺癌相关性的研究中,韩国和河北地区都得出 rs1800975 与乳腺癌风险存在相关性的结论^[26-27],这与本研究结论不一致。可能由于人口或生活环境差异所致。然而,本文第一次发现 rs1800975AA 基因型可降低绝经后乳腺癌发病风险。但由于标本量少,还需要相关功能实验进行证实。

本研究还试图说明 rs238406、rs2228001 与乳腺癌的发生关系。rs238406 是 ERCC 2 基因上的同义突变位点(Arg156Arg),已有研究指出染色体 19q13.2-3 包含多种肿瘤的易感基因^[28]。同义突变通过降低密

码子利用率来影响 mRNA 的稳定性和蛋白质的合成,但另一项汉族人群的研究^[29]和本次结果均未得出相关性。rs2228001 属于 XPC 基因外显子 16 的错义突变位点(Gln939Lys),在白种人群中未发现该位点与乳腺癌的相关性,这与本文结果一致。然而,本研究第一次得出 rs2228001 与 PR、HER-2 阴性乳腺癌呈负相关。由于统计量偏少,此结论还需大样本进一步验证。

[参考文献]

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108
- [2] Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland[J]. N Engl J Med, 2000, 343(2): 78-85
- [3] Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer[J]. Lancet Oncol, 2001, 2(3): 133-140
- [4] Davis JD, Lin SY. DNA damage and breast cancer[J]. World J Clin Oncol, 2011, 2(9): 329-338
- [5] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer[J]. Cell, 2000, 100(1): 57-70
- [6] Wood RD, Mitchell M, Lindahl T. Human DNA repair genes, 2005[J]. Mutat Res, 2005, 577(1-2): 275-283
- [7] Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. DNA repair protects against cutaneous and internal neoplasia: evidence from xeroderma pigmentosum[J]. Carcinogenesis, 1984, 5(4): 511-514
- [8] de Boer J, Hoeijmakers JH. Nucleotide excision repair and human syndromes[J]. Carcinogenesis, 2000, 21(3): 453-460
- [9] Goode EL, Ulrich CM, Potter JD. Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002, 11(12): 1513-1530
- [10] Kovacs E, Stucki D, Weber W, et al. Impaired DNA-repair synthesis in lymphocytes of breast cancer patients[J]. Eur J Cancer Clin Oncol, 1986, 22(7): 863-869
- [11] Ramos JM, Ruiz A, Colen R, et al. DNA repair and breast carcinoma susceptibility in women[J]. Cancer, 2004, 100(7): 1352-1357
- [12] Kovacs E, Almendral A. Reduced DNA repair synthesis in healthy women having first degree relatives with breast cancer[J]. Eur J Cancer Clin Oncol, 1987, 23(7): 1051-1057
- [13] Latimer JJ, Johnson JM, Kelly CM, et al. Nucleotide excision repair deficiency is intrinsic in sporadic stage I breast cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(50): 21725-21730

- [14] Yan Y, Liang H, Light M, et al. XPD Asp312Asn and Lys751Gln polymorphisms and breast cancer susceptibility: a meta-analysis[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(3): 1907-1915
- [15] Xu XM, Xie LC, Yuan LL, et al. Association of xeroderma pigmentosum complementation group G Asp1104His polymorphism with breast cancer risk: A cumulative meta-analysis[J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(6): 1177-1181
- [16] Pabalan N, Francisco-Pabalan O, Sung L, et al. Meta-analysis of two ERCC2(XPD) polymorphisms, Asp312Asn and Lys751Gln, in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 124(2): 531-541
- [17] Jiang Z, Li C, Xu Y, et al. Associations between XPD polymorphisms and risk of breast cancer: a meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123(1): 203-212
- [18] Gabriel S, Ziaugra L, Tabbaa D. SNP genotyping using the Sequenom MassARRAY iPLEX platform[J]. *Curr Protoc Hum Genet*, 2009, doi:10.1002/0471142905.hg0212s60
- [19] Thomas RK, Baker AC, Debiasi RM, et al. High-throughput oncogene mutation profiling in human cancer[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(3): 347-351
- [20] Gul AE, Keser SH, Barisik NO, et al. The relationship of cerb B 2 expression with estrogen receptor and progesterone receptor and prognostic parameters in endometrial carcinomas[J]. *Diagn Pathol*, 2010, 5: 13
- [21] Yu JJ, Mu C, Lee KB, et al. A nucleotide polymorphism in ERCC1 in human ovarian cancer cell lines and tumor tissues[J]. *Mutat Res*, 1997, 382(1-2): 13-20
- [22] Yang Z, Fang X, Pei X, et al. Polymorphisms in the ERCC1 and XPF genes and risk of breast cancer in a Chinese population[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2013, 17(9): 700-706
- [23] Sugawara K, Ng JM, Masutani C, et al. Xeroderma pigmentosum group C protein complex is the initiator of global genome nucleotide excision repair[J]. *Mol Cell*, 1998, 2(2): 223-232
- [24] He J, Shi TY, Zhu ML, et al. Associations of Lys939Gln and Ala499Val polymorphisms of the XPC gene with cancer susceptibility: a meta-analysis[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(8): 1765-1775
- [25] Yang X, Liu D, Wu H, et al. Association of XPC polymorphisms with susceptibility and clinical outcome to chemotherapy in breast cancer patients[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(7): 1207-1214
- [26] Han W, Kim KY, Yang SJ, et al. SNP-SNP interactions between DNA repair genes were associated with breast cancer risk in a Korean population[J]. *Cancer*, 2012, 118(3): 594-602
- [27] Ding P, Yang Y, Cheng L, et al. The relationship between seven common polymorphisms from five DNA repair genes and the risk for breast cancer in northern Chinese women[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92083
- [28] Yin J, Vogel U, Gerdes LU, et al. Twelve single nucleotide polymorphisms on chromosome 19q13.2-13.3: linkage disequilibria and associations with basal cell carcinoma in Danish psoriatic patients[J]. *Biochem Genet*, 2003, 41(1-2): 27-37
- [29] Yin J, Wang C, Liang D, et al. No evidence of association between the synonymous polymorphisms in XRCC1 and ERCC2 and breast cancer susceptibility among nonsmoking Chinese[J]. *Gene*, 2012, 503(1): 118-122

[收稿日期] 2016-01-03

本刊现已启用网上稿件管理系统，作者登陆
<http://jnmunjmu.edu.cn/>即可在线投稿并查询稿件
审理情况。