

DNA修复基因XRCC3 Thr241Met多态性与结直肠癌易感的Meta分析

梁天伟, 孙轶, 卢永刚

梁天伟, 孙轶, 卢永刚, 南方医科大学附属柳州医院普外一科 广西壮族自治区柳州市 545007

作者贡献分布: 梁天伟为本文的主要贡献者; 课题由梁天伟设计; 文献检索、数据提取、数据分析由梁天伟与孙轶共同完成; 论文写作由梁天伟完成; 卢永刚负责审核。

通讯作者: 梁天伟, 主治医师, 545007, 广西壮族自治区柳州市, 南方医科大学附属柳州医院普外一科。

liangtianwei66@yahoo.com.cn

收稿日期: 2011-04-03 修回日期: 2011-05-17

接受日期: 2011-05-24 在线出版日期: 2011-06-18

Association between DNA repair gene XRCC3 Thr241Met single nucleotide polymorphisms and colorectal cancer susceptibility: a meta-analysis

Tian-Wei Liang, Yi Sun, Yong-Gang Lu

Tian-Wei Liang, Yi Sun, Yong-Gang Lu, Department of General Surgery I, Liuzhou Hospital Affiliated to Southern Medical University, Liuzhou 545007, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Tian-Wei Liang, Department of General Surgery I, Liuzhou Hospital Affiliated to Southern Medical University, Liuzhou 545007, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. liangtianwei66@yahoo.com.cn

Received: 2011-04-03 Revised: 2011-05-17

Accepted: 2011-05-24 Published online: 2011-06-18

Abstract

AIM: To evaluate the association between single nucleotide polymorphisms of the X-ray repair cross-complementing group 3 (XRCC3) gene and colorectal cancer susceptibility.

METHODS: By searching EMBASE (1974-2010.11), Pubmed (1966-2010.11), CNKI (1994-2010.11) and CBM (1978-2010.11), We collected studies evaluating the association between XRCC3 gene polymorphisms and colorectal cancer susceptibility. The effect size was odds ratios (OR) of variant allele of XRCC3Thr241Met in the case and control groups. Random or fixed effect model was selected according to the results of heterogeneity test. The OR and publication bias were calculated using Review Manager 5.0 and

STATA11.0 software.

RESULTS: Nine case-control studies involving 3 294 cases and 3 947 controls were included. In the Met/Met versus Thr/Thr group, the odds ratio was 1.30 (95%CI: 0.86-1.98, $P = 0.22$). For the dominant genetic model, the OR in the Met/Met+Met/Thr versus Thr/Thr group was 1.05 (95%CI: 0.67-1.66 $P = 0.83$). For the recessive genetic model, the OR in the Met/Met versus Thr/Thr+Thr/Met group was 1.45 (95%CI: 0.94-2.25, $P = 0.09$).

CONCLUSION: There was no close association between XRCC3 Thr241 Met single nucleotide polymorphisms and colorectal cancer susceptibility.

Key Words: Colorectal cancer; X-ray repair cross-complementing group 3; Single nucleotide polymorphism; Meta-analysis

Liang TW, Sun Y, Lu YG. Association between DNA repair gene XRCC3 Thr241 Met single nucleotide polymorphisms and colorectal cancer susceptibility: a meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(17): 1855-1859

摘要

目的: 探讨DNA修复基因X线修复交叉互补因子3(XRCC3) Thr241Met单核苷酸多态性与结直肠癌易感性的关系。

方法: 检索EMBASE(1974/2010-11)、PubMed (1966/2010-11)、中国期刊全文数据库CNKI (1994/2010-11)、中国生物医学文献数据库CBM(1978/2010-11)公开发表的DNA修复基因XRCC3 Thr241Met单核苷酸多态性与结直肠癌易感性关系的研究。病例组及对照组XRCC3 Thr241Met等位基因分布的优势比(OR)为效应指标, 根据异质性检验结果, 选择随机效应模型或固定效应模型对OR进行合并, 同时进行偏倚评估。

结果: 共查到符合要求的文献9篇, 病例组3 294例, 对照组3 947例。分析结果显示:

■背景资料

结直肠癌是人类常见的恶性肿瘤, 其发病原因目前仍不清楚。环境因素和饮食习惯可能与发病有关。近年来结直肠癌的遗传背景受到越来越多的关注。单核苷酸多态性可能与个体易感性存在相关性。

■同行评议者

何敏, 教授, 广西医科大学医学科学实验中心

■研发前沿

单核苷酸多态性与某肿瘤人群易感性关系是近年来的研究热点。目前研究较多的与结直肠癌易感性的单核苷酸多态性位点有XRCC3 Thr 241 Met, CTLA-4+49G>A, MTHFR C677T等,但各研究结果间存在一定差异。

XRCC3 Thr241Met位点突变纯合子(Met/Met)患结直肠癌的风险与野生型纯合子(Thr/Thr)相比差异显著($OR = 1.30$, 95%CI: 0.86-1.98, $P = 0.22$);显性模式下, XRCC3 Thr241Met位点突变个体(突变纯合子+突变杂合子)(Met/Met)+(Met/Thr)患结直肠癌的风险与野生型纯合子(Thr/Thr)相比差异不显著($OR = 1.05$, 95%CI: 0.67-1.66, $P = 0.83$);隐性模式下, XRCC3Thr241Met位点突变纯合子(Met/Met)患结直肠癌的风险与野生型(纯合子+杂合子)(Thr/Thr)+(Thr/Met)相比差异显著($OR = 1.45$, 95%CI: 0.94-2.25, $P = 0.09$)。

结论: DNA修复基因XRCC3 Thr241Met位点单核苷酸多态性与结直肠癌易感性间存在明显相关性。

关键词: 结直肠癌; X线修复交叉互补因子3; 单核苷酸多态性; Meta分析

梁天伟, 孙轶, 卢永刚. DNA修复基因XRCC3 Thr241Met多态性与结直肠癌易感性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2011; 19(17): 1855-1859
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1855.asp>

0 引言

人类DNA修复基因X线修复交叉互补因子3(X-ray cross-complementing group 3, XRCC3), 最初是从中国仓鼠卵细胞的突变体irs1SF株中分离得到的, XRCC3基因全长为19 843 bp, 其表达产物是一个含有346个氨基酸残基的蛋白质^[1]. XRCC3基因有11个外显子, 位于该基因第7外显子18067位核苷酸C→T的突变使得第241位密码子编码的苏氨酸(Thr)替换为蛋氨酸(Met), 前者可能对维持蛋白的正常功能起重要作用. 有研究显示^[2]携带基因型Met/Met突变纯合子的个体外周淋巴细胞的DNA加合物水平明显升高, 提示具有该基因型的个体DNA修复能力降低, 该基因的多态性在肿瘤发生中可能起着重要作用. XRCC3密码子241Met等位基因频率的增高可提高肺癌、膀胱癌等肿瘤的发病风险^[3,4], 但研究结果存在一定差异, 因此我们对XRCC3 Thr241Met位点单核苷酸多态性与结直肠癌易感性关系进行了Meta分析。

1 材料和方法

1.1 材料 检索CNKI、CBM、PubMed、EMBASE数据库, 收集公开发表的关于XRCC3 Thr241Met单核苷酸多态性与结直肠癌易感性

的研究, 中文文献检索词为: “X线修复交叉互补因子3”、“XRCC3”、“结直肠癌”; 英文文献检索词为: “XRCC3”、“X-ray cross-complementing group 3”、“colorectal cancer”, 分别作为主题词、自由词进行检索。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入标准: 病理学确诊为结直肠癌与DNA修复基因XRCC3 Thr241Met单核苷酸多态性的队列研究或病例对照研究; 研究方法相似, 且均符合流行病学要求; 文献提供基因型频数, 优势比(odds ratio, OR)及95%CI, 或四格表资料用以计算 OR ; 对同一人群或亚群进行的多次研究选择质量较高的最近发表的文献作为研究对象。

1.2.2 文献排除标准: 基因分型方法不可靠; 文献提供数据不完整, 无法提取四格表资料用以计算 OR ; 同一研究重复发表的文献。

统计学处理 对各研究的基因分布进行Hardy-Weinberg遗传平衡检验, 按照要求整理原始文献并摘录数据. 首先, 以野生型纯合子Thr/Thr为参照, 评估突变型纯合子个体Met/Met患结直肠癌的发病风险(Met/Met) vs (Thr/Thr); 其次, 假设突变基因型为显性基因, 采用显性模式(dominant genetic model)对(Met/Met+Met/Thr) vs (Thr/Thr)进行统计分析; 第三, 假设突变基因型为隐性基因, 采用隐性模式(recessive genetic model)对(Met/Met) vs (Thr/Thr+Thr/Met)进行统计分析. 应用统计分析软件Review Manager 5.0计算合并 OR 值及95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI), 绘制 OR 值分布森林图. 统计学异质性采用 I^2 检验来分析, 双侧 $I^2 < 50\%$ 认为不存在明显的异质性, 采用固定效应模型, 反之采用随机效应模型. STATA软件的线性回归模型(Egger法)检验漏斗图的对称性, 评估发表偏倚。

2 结果

2.1 一般资料 S共纳入符合标准的文献9^[5-13]篇, 其中病例组3 294例, 对照组3 947例. 其中来自亚洲人群报道3篇^[7,8,13]来自欧洲高加索人群报道6篇^[5,6,9-12]. 病例诊断均符合WHO诊断标准, 基因分型均使用公认的、科学的检测方法(表1)。

2.2 突变型纯合子(Met/Met)基因型与结直肠癌易感性的关系 与野生型纯合子(Thr/Thr)为参照, 评估突变型纯合子(Met/Met)基因型与结直肠癌易感性的关系. 异质性检验: $I^2 = 71\% > 50\%$, 采用随机效应模型(图1)分析, 突变纯合子基因型

■相关报道

Zheng等的关于CTLA-4+49G>A单核苷酸多态性与结直肠癌易感性的Meta分析显示, 显性模式下, 野生型个体患结直肠癌的风险是突变型个体的1.24倍。

表 1 纳入研究的基本特征

作者	发表时间	18067 C>T		人群	病例(对照)			国家
		病例组	对照组		Thr/Thr	Thr/Met	Met/Met	
Krupa等 ^[5]	2004	51	100	高加索	1(11)	27(81)	23(8)	波兰
Tranah等 ^[6]	2004	835	1 161	高加索	331(442)	385(540)	119(179)	美国
Yeh等 ^[7]	2005	721	734	亚洲	660(658)	60(74)	1(2)	中国
Jin等 ^[8]	2005	140	280	亚洲	124(268)	15(11)	1(1)	中国
Stern等 ^[9]	2005	737	787	高加索	375(380)	285(515)	77(92)	美国
Skjelbred等 ^[10]	2006	399	157	高加索	138(64)	201(73)	60(20)	挪威
Moreno等 ^[11]	2006	361	316	高加索	140(111)	170(158)	51(47)	西班牙
Improta等 ^[12]	2008	109	121	高加索	40(67)	43(46)	26(8)	意大利
Wang等 ^[13]	2010	302	291	亚洲	213(197)	79(85)	10(9)	印度

■创新盘点

本文将XRCC3基因Thr241Met位点单核苷酸多态性与结直肠癌易感性关系所有的可能情况进行了假设考虑,避免了不同表型模式对两者关系的影响。同时按人种的区别人种进行了亚组分析,避免了不同人种对结果的影响。

表 2 分层分析不同模式下XRCC3 Thr241Met多态性与结直肠癌易感性关系

人群	突变 vs 野生OR(95%CI)	隐性模式OR(95%CI)	显性模式OR(95%CI)
高加索人群	1.41(0.86-2.30)	1.57(0.95-2.60)	1.01(0.54-1.09)
亚洲人群	1.01(0.44-2.29)	1.04(0.46-2.35)	1.12(0.65-1.94)
整体人群	1.04(0.88-1.23)	1.09(0.93-1.28)	0.98(0.88-1.09)

Met/Met与结直肠癌的易感性无关联($OR = 1.30$, 95%CI: 0.86-1.98, $P = 0.22$, 图1)。

2.3 显性模式 假设突变基因为显性基因, 采用显性模式(dominant genetic model)对(Met/Met+Met/Thr)vs(Thr/Thr)进行分析, 评估突变型(包括突变纯合子Met/Met, 和突变杂合子Met/Thr)与结直肠癌易感性间的关系。异质性检验 $I^2 = 93\% > 50\%$, 采用随机效应模型, 在显性模式下, 突变基因型(Met/Met+Met/Thr)与结直肠癌的易感性无关联($OR = 1.05$, 95%CI: 0.67-1.66, $P = 0.83$, 图2)。

2.4 分层分析 按亚洲人群和高加索人群的不同进行了分层分析, 结果在各种模式下均未显示出XRCC3Thr241Met多态性与结直肠癌易感性的关系(表2)。

2.5 隐性模式 假设突变基因为隐性基因, 采用隐性模式(recessive genetic model)对(Met/Met) vs (Thr/Thr+Met/Thr)进行分析, 评估突变型纯合子(Met/Met)与结直肠癌易感性间的关系。异质性检验 $I^2 = 78\% > 50\%$, 采用随机效应模型分析, 在隐性模式下, 突变基因型(Met/Met)与结直肠癌的易感性无关联($OR = 1.45$, 95%CI: 0.94-2.25 $P = 0.09$, 图3)。

2.6 发表偏倚识别 Stata软件的线性回归模型(Egger法), 评估发表偏倚。以各研究的OR自然对数值logOR与其标准误SelogOR的比值为应

变量, 以标准误的倒数为自变量, 进行线性回归分析。以野生型纯合子为参照, 偏倚系数(Coef)为9.26, 95%CI: -2.89-21.44, 可信区间包含0, 且 $P = 0.12 > 0.05$, 说明不存在明显的发表偏倚; 显性模式, 偏倚系数(Coef)为5.03, 95%CI: 2.18-7.89, 可信区间不包含0, 且 $P = 0.004 < 0.05$, 说明存在明显的发表偏倚; 隐性模式, 偏倚系数(Coef)为5.50, 95%CI: 3.65-14.65, 可信区间包含0, 且 $P = 0.198 > 0.05$, 说明不存在明显的发表偏倚。

3 讨论

结直肠癌与其他实体肿瘤一样是我国乃至世界范围的重要疾病负担^[14], 其发病原因目前仍不十分清楚。XRCC3是重要的DNA损伤修复基因, 其表达产物是Rad-51相关蛋白家族的成员之一, 并与Rad-51相互作用, 参与同源序列的重组, 因此该基因正常表达产物对保持染色体的稳定性和损伤DNA的修复起重要作用^[15]。我们对XRCC3基因Thr241Met位点单核苷酸多态性与结直肠癌易感性关系进行了Meta分析。将该基因此位点单核苷酸位点多态性的可能情况进行了假设考虑, 突变纯合子个体(Met/Met)与野生纯合子个体(Thr/Thr)进行比较; 显性模式下突变个体(Met/Met+Met/Thr)与野生型个体(Thr/Thr)之间的比较; 隐性模式下突变个体(Met/Met)与野生型个体(Thr/Thr+Thr/Met)进行比较。结果, 所有

■应用要点

本研究结果未显示出该位点多态性与结直肠癌易感性间存在相关性,说明某个或某几个基因的某个或某几个核苷酸多态性与肿瘤易感性之间的关系可能不足以在较小样本的情况下显现出来,因此,需要进一步加大研究的样本量,同时进行多基因多位点联合检测。

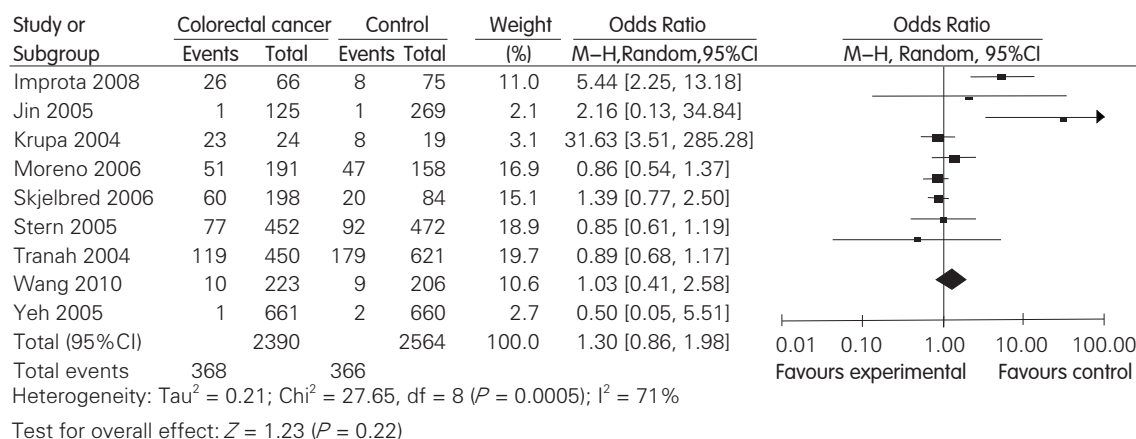


图1 以野生型纯合子(Met/Met)为参照, XRCC3 Thr241Met多态性与结直肠癌易感性关系的森林图(Met/Met vs Thr/Thr).

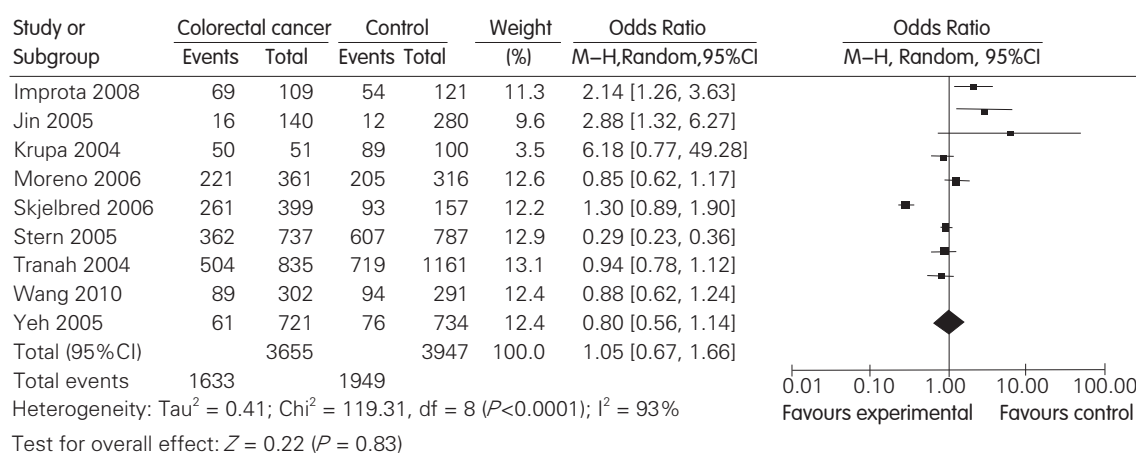


图2 显性模式下XRCC3 Thr241Met多态性与结直肠癌易感性关系的森林图(Met/Met+Met/Thr vs Thr/Thr).

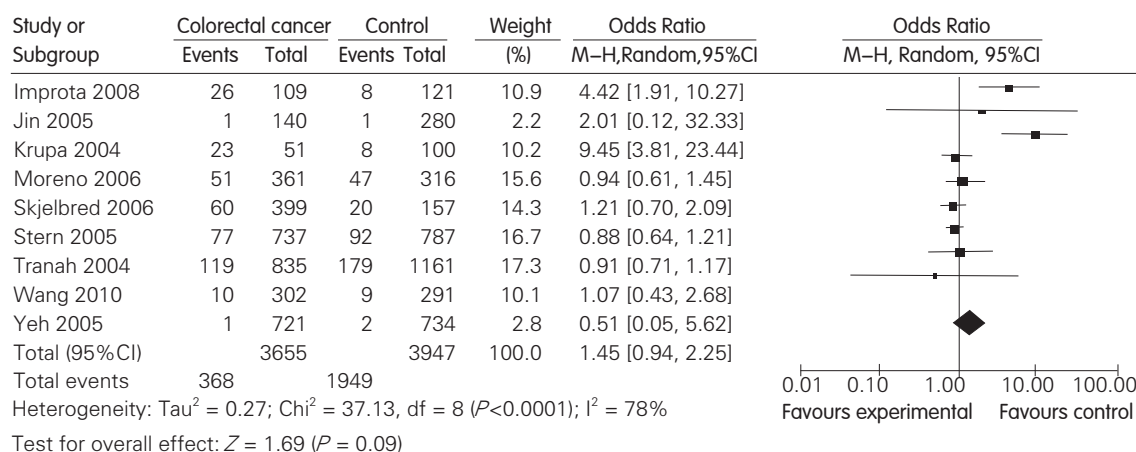


图3 隐性模式下XRCC3 Thr241Met多态性与结直肠癌易感性关系的森林图(Met/Met vs Thr/Thr+Thr/Met).

情况下XRCC3基因Thr241Met位点单核苷酸多态性与结直肠癌易感性间均不存在明显相关性; 分层分析, 按亚洲人群和高加索人群的不同进行了分层分析, 结果在各种模式下均未显示出XRCC3 Thr241Met多态性与结直肠癌易感性的关系. 理论上, 肿瘤的遗传方式属于多基因遗传, 并不符合孟德尔单基因遗传的遗传规律. 多个

微小效应的基因, 在某个或某些环境因子的作用下产生一个总效应从而导致肿瘤的发生, 他的遗传属于多基因遗传, 肿瘤的遗传并非肿瘤本身, 而是个体对肿瘤的遗传易感性^[16]. 因此某个或某几个基因的某个或某几个核苷酸多态性与肿瘤易感性之间的关系可能不足以在较小样本的情况下显现出来, 因此, 需要进一步加

大研究的样本量, 同时进行多基因多位点联合检测. 根据联合检测结果建立生物统计模型, 筛查肿瘤易感人群, 从而为实现肿瘤的三级预防提供理论上的可行性依据, 真正做到早期发现易感人群, 对易感人群进行早期干预, 做到早期预防, 早期诊断, 早期治疗, 从根本上解决目前肿瘤诊断治疗过程中的被动局面.

该项Meta分析同时存在一定的局限性, 首先, 有2个研究^[5,12]纳入研究的人数较少<300例, 可能距离进行遗传学研究样本量有一定的差距, 小样本量必然降低统计效能, 对结果的稳定性可能会有一定的影响; 第二, 各研究结果间在所有模式下均存在统计学异质性, 尽管这种统计学异质性可以通过随机效应模型进行修正但其结果会增大置信区间的范围, 对结论的稳定性还是会产生一定的影响; 第三, 显性模式下, 线性回归模型(Egger法), 认为存在发表偏倚, 该偏倚的存在, 降低了该模式下结论的可靠性. 基于上述局限性, 有必要对DNA修复基因XRCC3 Thr241Met多态性与结直肠癌易感间的关系进行进一步的研究.

4 参考文献

- 1 Tebbs RS, Zhao Y, Tucker JD, Scheerer JB, Siciliano MJ, Hwang M, Liu N, Legerski RJ, Thompson LH. Correction of chromosomal instability and sensitivity to diverse mutagens by a cloned cDNA of the XRCC3 DNA repair gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 6354-6358
- 2 Matullo G, Guarrera S, Carturan S, Peluso M, Malaveille C, Davico L, Piazza A, Vineis P. DNA repair gene polymorphisms, bulky DNA adducts in white blood cells and bladder cancer in a case-control study. *Int J Cancer* 2001; 92: 562-567
- 3 Stern MC, Umbach DM, Lunn RM, Taylor JA. DNA repair gene XRCC3 codon 241 polymorphism, its interaction with smoking and XRCC1 polymorphisms, and bladder cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 939-943
- 4 Misra RR, Ratnasinghe D, Tangrea JA, Virtamo J, Andersen MR, Barrett M, Taylor PR, Albanes D. Polymorphisms in the DNA repair genes XPD, XRCC1, XRCC3, and APE/ref-1, and the risk of lung cancer among male smokers in Finland. *Cancer Lett* 2003; 191: 171-178
- 5 Krupa R, Blasiak J. An association of polymorphism of DNA repair genes XRCC1 and XRCC3 with colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2004; 23: 285-294
- 6 Tranah GJ, Giovannucci E, Ma J, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ. XRCC2 and XRCC3 polymorphisms are not associated with risk of colorectal adenoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1090-1091
- 7 Yeh CC, Sung FC, Tang R, Chang-Chieh CR, Hsieh LL. Polymorphisms of the XRCC1, XRCC3, & XPD genes, and colorectal cancer risk: a case-control study in Taiwan. *BMC Cancer* 2005; 5: 12
- 8 Jin MJ, Chen K, Song L, Fan CH, Chen Q, Zhu YM, Ma XY, Yao KY. The association of the DNA repair gene XRCC3 Thr241Met polymorphism with susceptibility to colorectal cancer in a Chinese population. *Cancer Genet Cytogenet* 2005; 163: 38-43
- 9 Stern MC, Siegmund KD, Corral R, Haile RW. XRCC1 and XRCC3 polymorphisms and their role as effect modifiers of unsaturated fatty acids and antioxidant intake on colorectal adenomas risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 609-615
- 10 Skjelbred CF, Sæbø M, Wallin H, Nexø BA, Hagen PC, Lothe IM, Aase S, Johnson E, Hansteen IL, Vogel U, Kure EH. Polymorphisms of the XRCC1, XRCC3 and XPD genes and risk of colorectal adenoma and carcinoma, in a Norwegian cohort: a case control study. *BMC Cancer* 2006; 6: 67
- 11 Moreno V, Gemignani F, Landi S, Gioia-Patricola L, Chabrier A, Blanco I, González S, Guino E, Capellà G, Canzian F. Polymorphisms in genes of nucleotide and base excision repair: risk and prognosis of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2101-2108
- 12 Improta G, Sgambato A, Bianchino G, Zupa A, Grieco V, La Torre G, Traficante A, Cittadini A. Polymorphisms of the DNA repair genes XRCC1 and XRCC3 and risk of lung and colorectal cancer: a case-control study in a Southern Italian population. *Anticancer Res* 2008; 28: 2941-2946
- 13 Wang J, Zhao Y, Jiang J, Gajalakshmi V, Kuriki K, Nakamura S, Akasaka S, Ishikawa H, Suzuki S, Nagaya T, Tokudome S. Polymorphisms in DNA repair genes XRCC1, XRCC3 and XPD, and colorectal cancer risk: a case-control study in an Indian population. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1517-1525
- 14 杨治力, 王志刚, 郑起. 结直肠癌干细胞研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 913-919
- 15 Pierce AJ, Johnson RD, Thompson LH, Jasin M. XRCC3 promotes homology-directed repair of DNA damage in mammalian cells. *Genes Dev* 1999; 13: 2633-2638
- 16 实用肿瘤学编委会. 实用肿瘤学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1978: 107-145

■同行评价

本文写作层次清晰, 统计方法恰当, 其科学性、创新性和可读性能较好地反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平.

编辑 曹丽鸥 电编 何基才