

· 循证医学 ·

XRCC3 Thr241Met 基因多态性与结直肠癌易感性的 Meta 分析

孙静锋 闻鉴非 赵何伟 郑苏文 张业伟

【摘要】目的 探讨 X-ray repair cross-complementing group 3 (XRCC3) T241M 基因多态性与结直肠癌易感性的关系。**方法** 通过计算机检索和手工检索,收集有关 XRCC3 Thr241Met 基因多态性与结直肠癌易感性关系的文献,筛选出符合条件的文献,应用 Meta 分析软件对各项研究进行异质性检验,计算合并 OR 值及其 95% 可信区间,并进行敏感性分析和发表偏倚的评估。**结果** 国内外共有 10 篇文献纳入本研究(结直肠癌患者:3003 例;对照:4011 例)。Meta 分析结果显示:XRCC3 Thr241Met 基因多态性在研究对象中与结直肠癌无明显的关联性 MT vs. TT: OR = 0.942, 95% CI = 0.655 ~ 1.342, P = 0.745; MM/TT vs. TT: OR = 0.868, 95% CI = 0.572 ~ 1.318, P = 0.536; MM/MT vs. TT: OR = 0.948, 95% CI = 0.6491 ~ 1.383, P = 0.738; MM vs. MT/TT: OR = 0.907, 95% CI = 0.605 ~ 1.360, P = 0.636, 通过种族的分层分析,发现 XRCC3 Thr241Met 基因多态性与结直肠癌易感性在亚洲人群和欧洲人群中无差异。**结论** XRCC3 Thr241Met 基因多态性可能与结直肠癌间不存在明显易感性。

【关键词】 结直肠肿瘤; 多态性,单核苷酸; Meta 分析; XRCC3 Thr241Met 基因

Meta-analysis on XRCC3 Thr241Met polymorphism and colorectal cancer susceptibility SUN Jing-feng, WEN Jian-fei, ZHAO He-wei, ZHENG Su-wen, ZHANG Ye-wei. Department of General Surgery, The Affiliated Tumor Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China
Corresponding author: ZHANG Ye-wei, Email: zhangyewei@njmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the association between polymorphism of XRCC3 Thr241Met and susceptibility of colorectal cancer. **Methods** Literatures under the same criteria about association between polymorphism of XRCC3 Thr241Met and susceptibility of colorectal cancer were collected by computer-based retrieval and manual retrieval. The pooled ORs with 95% CI were calculated to assess the association strength between polymorphism of XRCC3 Thr241Met and colorectal cancer risk using Meta methods. Sensitivity and publication bias were evaluated. **Results** 10 literatures with domestic and foreign 3003 cases and 4011 controls were included. The pooled result indicated that no significant association of this polymorphism with colorectal cancer was found (MT vs. TT: OR = 0.942, 95% CI = 0.655-1.342, P = 0.745; MM/TT vs. TT: OR = 0.868, 95% CI = 0.572-1.318, P = 0.536; MM/MT vs. TT: OR = 0.948, 95% CI = 0.6491-1.383, P = 0.738; MM vs. MT/TT: OR = 0.907, 95% CI = 0.605-1.360, P = 0.636). No significant association was observed in subgroup analysis based on ethnicity. **Conclusions** There is no relationship between XRCC3 Thr241Met polymorphism and colorectal cancer susceptibility.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Polymorphism, single nucleotide; Meta-analysis; XRCC3 Thr241Met

近年来结直肠癌在我国的发病率迅速上升,居常见恶性肿瘤发病率第五位^[1]。流行病学已证实肿瘤的

发生与个体遗传背景及环境的交互作用密切相关,90% 结肠癌的发生是遗传因素和环境因素交互作用的结果^[2]。遗传与环境因素造成基因损伤引起突变,而修复能防止基因损伤引起的突变,这样损伤与修复相互作用决定着基因的稳定性,如不能成功修复将可致肿瘤的发生^[3]。目前发现超过 130 个基因在不同修复途径中发挥重要作用,如基因切除修复、核苷酸切除修复、DNA 链断裂修复和 DNA 错配修复,修复过程的基因多态性与结、直肠癌易感性关系密切^[4]。XRCC3 基

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.05.105

基金项目:国家自然科学基金(61141013);江苏省自然科学基金(SBK201120268);江苏省医学重点人才资助项目(RC2011090);江苏省“333”工程(2011 III-2640)

作者单位:210009 南京医科大学附属江苏省肿瘤医院普外科 208 病区

通讯作者:张业伟,Email:zhangyewei@njmu.edu.cn

因参与 DNA 链断裂修复,其位于人染色体 14q32.3,其编码蛋白参与 DNA 损伤的修复,而 Thr241Met 位于其功能结构序列内^[5]。先前的研究表明 XRCC3 T241M 基因多态性与结直肠癌易感性的结论具有不一致性,因此我们进一步通过 Meta 分析综合评价该基因多态性与结直肠癌遗传易感性的关系。

资料与方法

一、文献纳入和排除标准

(1)以论著形式发表的病例对照研究。(2)必须有病例组和对照组。(3)样本含量有明确说明,可获得等位基因频率和(或)基因型频率的数据,各文献有综合的统计指标。(4)排除没有足够数据可供提取的文献,相同研究重复发表的仅纳入最近文献。(5)剔除遗传不平衡的文献。

二、检索的方法

使用检索词检索国内外相关数据库,以“X-ray repair cross-complementing group 3”或“XRCC3”“polymorphism”“CRC”或“colorectal cancer”或“colorectal carcinoma”为检索词在 Pubmed、Embase 和 CBM 进行搜索,在维普、万方、中国知网中以“XRCC3”“多态性”“结直肠癌”为检索词进行文献检索。通过参考文献回溯法未获取更多相关文献。所有检索更新至 2012 年 6 月 20 日。

三、资料提取

采用统一的资料提取表,非盲法提取文献数据,资料包括:第一作者姓名、文献发表年限、研究所在国家、研究对象种族、病例组和对照组基因型频率、是否进行 H-W(Hardy-Weinberg)遗传平衡检验。资料评价由 2 名研究人员分别独立完成,建立 Meta 分析数据库,不一致部分讨论协商解决。

四、统计学分析

采用 STATA 11.0 软件进行数据统计,基因型在病例组和对照组分布的比较用比值比(OR)表示,各研究之间异质性差异判定采用 Q 检验。纳入的研究进行异质性检验,无异质性用固定效应模型,有异质性则用随机效应模型。结果用 OR 值和 95% 可信区间(CI)表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。统计检验用双侧检验,异质性检验水准定为 $\alpha = 0.10$,其他检验水准定为 $\alpha = 0.05$ 。通过漏斗图和 Egger 检验来评估潜在发表性偏倚,当 $P < 0.01$ 时提示有潜在的发表偏倚^[5]。

结 果

一、文献检索结果

经过文献纳入和排除标准,共有 15 篇^[6-20]文献纳

入本研究,其中 6 篇^[7-9,17-18,20]对照组不符合遗传平衡被剔除,余下 9 篇^[6,10-16,19]文献满足要求,仔细阅读文献的参考文献及扩大检索没有发现符合标准新文献。各研究的基本情况见表 1。

二、统计学结果

1. Meta 分析的结果(表 2):XRCC3 Thr241Met 基因多态性在本研究与结直肠癌无明显的关联性(MT vs. TT:OR = 0.942, 95% CI = 0.655 ~ 1.342, $P = 0.745$; MM/TT vs. TT:OR = 0.868, 95% CI = 0.572 ~ 1.318, $P = 0.536$; MM/MT vs. TT:OR = 0.948, 95% CI = 0.6491 ~ 1.383, $P = 0.738$; MM vs. MT/TT:OR = 0.907, 95% CI = 0.605 ~ 1.360, $P = 0.636$)。通过种族的分层分析,没有发现 XRCC3 Thr241Met 基因多态性与结直肠癌易感性在亚洲人群和欧洲人群中有差异。

2. 异质性检验:异质性主要由两部分组成,一个来源是原始文献质量的异质性,可从随机分组方法、盲法应用和随访三个方面评价,然后进行亚组分析。另一个来源是纳入各研究的一致性或趋向性分析,用检验统计量 Q 来表示,符合 $\nu = k - 1$ 的 χ^2 分布(表 3)。

3. 敏感性分析:本研究中 6 篇文献^[7-9,17-18,20]在对照组中基因型分布明显地偏离遗传平衡检验,所以剔除这 6 个研究步进行敏感性分析,余下 9 篇文献^[6,10-16,19]通过逐一剔除各个研究,合并的 OR 值在整个人群和以种族进行分层分析中并未受到明显的影响(如删除 Tranah 等^[6]数据后剩余的数据异质性未发生改变总体 OR = 0.885, 95% CI = 0.442 ~ 1.770, $P = 0.72$; 亚洲 OR = 0.441, 95% CI = 0.081 ~ 2.389, $P = 0.342$; 高加索 OR = 0.786, 95% CI = 0.418 ~ 1.476, $P = 0.454$)。

4. 文献发表偏倚分析:评估发表偏倚主要是通过漏斗图和 Egger 检验。漏斗图在所有研究人群中显示基本对称(图 1),Egger 检验的结果也显示无明显的发表偏倚(表 4),提示结果可信度相对较高。

讨 论

肿瘤为多基因及环境相关疾病期暴露于致癌环境及内源性致癌物质的影响,可导致 DNA 改变,大部分改变如果得不到成功地修复将导致染色体不稳定性和肿瘤发生及细胞死亡。DNA 修复机制(如 XRCC3)对保持染色体稳定性和预防肿瘤发生起至关重要的作用。从理论上讲,XRCC3 Thr241Met 的突变将会增加肿瘤的风险。Wang 等^[15]发现携带 T 等位基因的印度东南部人群结肠癌患病显著提高,Improta 等^[14]文章显示 XRCC3 Thr241Met 与南部意大利人结肠癌易感相关,而 Skjebred 等^[10]研究结果则相反,中国学者

表1 XRCC3 Thr241Met 基因多态性与结直肠癌敏感性分析文献信息表

作者	国家	人群	发表年份	XRCC3 Thr241Met (病例组/对照组, 例)	TT (病例组/对照组, 例)	TM (病例组/对照组, 例)	MM (病例组/对照组, 例)	H-W (P 值)
Tranah 等 ^[6]	英国	高加索	2004	835/1161	331/442	385/540	119/179	0.774
Krupa 等 ^[7]	波兰	高加索	2004	45/100	1/11	21/81	23/8	0.001
Jin 等 ^[8]	中国	亚洲	2005	140/280	124/268	15/11	1/1	0.025
Stern 等 ^[9]	美国	高加索	2005	737/787	375/380	285/315	77/92	0.034
Skjelbred 等 ^[10]	挪威	高加索	2006	157/399	64/138	73/201	20/60	0.342
Moreno 等 ^[11]	西班牙	高加索	2006	361/316	140/111	170/158	51/47	0.447
Ruzzo 等 ^[12]	意大利	高加索	2007	195/121	140/36	44/66	11/19	0.214
Yeh 等 ^[13]	中国	亚洲	2007	721/734	660/658	60/74	1/2	0.958
Improt 等 ^[14]	意大利	高加索	2008	109/121	40/67	43/46	26/8	0.978
Wang 等 ^[15]	日本	亚洲	2010	59/291	36/197	22/85	1/9	0.963
张嘉炜等 ^[16]	中国	亚洲	2011	80/80	47/61	31/18	2/1	0.798
Canbay 等 ^[17]	土耳其	高加索	2011	79/247	23/74	45/146	11/27	0.001
Krupa 等 ^[18]	波兰	高加索	2011	100/100	36/50	55/47	9/3	0.039
Gil 等 ^[19]	波兰	高加索	2012	132/100	55/51	65/36	12/13	0.113
Zhao 等 ^[20]	中国	亚洲	2012	489/965	357/846	89/81	43/38	0.001

表2 XRCC3 Thr241Met 基因多态性与患结直肠癌风险的 Meta 分析

变量	MT vs. TT		MM vs. TT		MT/MM vs. TT		MM vs. MT/TT	
	OR(95% CI)	P 值 ^a	OR(95% CI)	P 值 ^a	OR(95% CI)	P 值 ^a	OR(95% CI)	P 值 ^a
总体	0.942(0.655~1.342)	0.745	0.868(0.572~1.318)	0.536	0.948(0.649~1.383)	0.783	0.907(0.605~1.360)	0.636
亚洲	1.293(0.707~2.362)	0.404	0.874(0.254~3.003)	0.830	0.825(0.500~1.364)	0.435	0.774(0.224~2.670)	0.685
高加索	0.812(0.503~1.310)	0.393	0.866(0.550~1.364)	0.507	1.270(0.690~2.319)	0.454	0.920(0.585~1.444)	0.716

注:^aP 代表异质性,当 $P < 0.10$ 时采用随机效应模型,否则采用固定效应模型

表3 XRCC3 Thr241Met 基因多态性与结直肠癌敏感性各研究 Q 检分析表

变量	MT vs. TT			MM vs. TT			MT/MM vs. TT			MM vs. MT/TT		
	χ^2 值	P 值	I ² 值(%)	χ^2 值	P 值	I ² 值(%)	χ^2 值	P 值	I ² 值(%)	χ^2 值	P 值	I ² 值
总体	56.26	0.000	89.30	35.51	0.000	77.50	67.68	0.000	88.20	21.99	0.005	63.60
亚洲	7.56	0.023	75.30	1.10	0.578	0.00	7.77	0.021	74.39	0.84	0.657	0.00
高加索	46.72	0.000	85.80	34.42	0.000	85.50	58.09	0.000	91.40	21.1	0.001	76.30

表4 XRCC3 Thr241Met 基因多态性与结直肠癌敏感性发表偏倚分析表

变量	MT vs. TT	MM vs. TT	MT/MM vs. TT	MM vs. MT/TT
Coef	0.5539	-0.0175	0.7189	0.1585
95% CI	-4.9291 ~ 6.0368	-3.0488 ~ 3.0137	-5.2122 ~ 6.6499	-2.2912 ~ 2.6083
P 值	0.818	0.989	0.783	0.883

梁天伟等^[21] Meta 分析未发现 XRCC3 Thr241Met 基因多态性和结直肠癌易感性有关,本文剔除了不符合遗传平衡的文献,增加了新近发表的相关文献再次对 XRCC3 Thr241Met 基因多态性和结直肠癌易感性进行全面的分析评估。结果显示 XRCC3 Thr241Met 基因多

态性无论在亚洲人群或是高加索人群中都与结直肠癌不存在明显易感性,异质性检验和敏感性分析结果显示本研究科学性可靠。但是本组 Meta 分析中仍有一些局限性存在。首先,在这些研究中,纳入的标准是不同的,对照组中人群也有人在本分析后部分发生结直

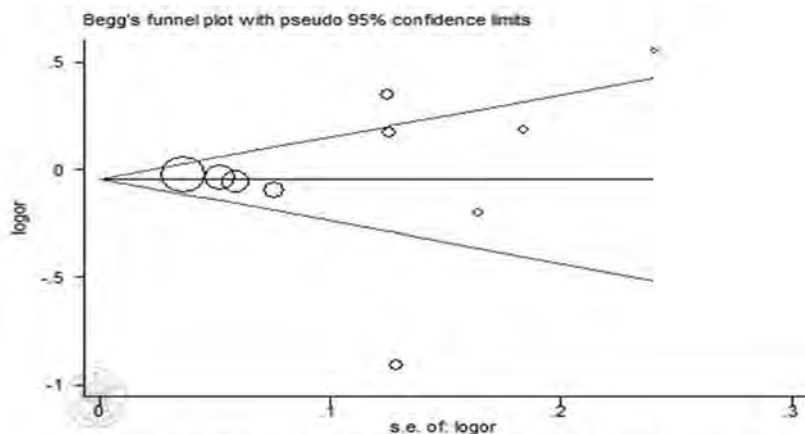


图1 XRCC3 Thr241Met基因多态性与结直肠癌的漏斗图(TT vs. TM/MM)

肠癌。其次,基因与基因间、基因与环境间相互作用在Meta分析中无法体现,特殊的环境因素和生活方式也可能改变XRCC3 Thr241Met基因与结直肠癌易感性的关系。最后,由于已发表文章可能存在选择性偏倚。

总之,通过Meta分析发现XRCC3 Thr241Met基因多态性与结直肠癌间无明显的易感性,分层分析未发现在欧洲和亚洲人群中存在差异。因此,今后的研究需统一方法,充分考虑种族、对照组的选择方法、基因与基因及基因与环境的交互作用,增强科学性和各研究的可比性。

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. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14:243-250.

[2] Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst*, 1981, 66:1191-1308.

[3] 王玲玲, 姚根有, 危晓莉, 等. 错配修复基因和骨保护素在胃癌中的表达及意义. *中华消化杂志*, 2009, 29:540-544.

[4] Reeves SG, Meldrum C, Groombridge C, et al. DNA repair gene polymorphisms and risk of early onset colorectal cancer in Lynch syndrome. *Cancer Epidemiol*, 2012, 36:183-189.

[5] 胡佳, 王雅杰. DNA修复基因XRCC3与肿瘤发生发展及治疗耐受的研究进展. *癌症进展*, 2012, 10:369-373.

[6] Tranah GJ, Giovannucci E, Ma J, et al. XRCC2 and XRCC3 polymorphisms are not associated with risk of colorectal adenoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13:1090-1091.

[7] 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.

[8] Jin MJ, Chen K, Song L, et al. 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, et al. 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, Saebø M, Wallin H, et al. 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, et al. Polymorphisms in genes of nucleotide and base excision repair: risk and prognosis of colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 2006, 12:2101-2108.

[12] Ruzzo A, Canestrari E, Maltese P, et al. Polymorphisms in genes involved in DNA repair and metabolism of xenobiotics in individuals susceptible to sporadic diffuse gastric cancer. *Clin Chem Lab Med*, 2007, 45:822-828.

[13] Yeh CC, Sung FC, Tang R, et al. Polymorphisms of the XRCC1, XRCC3, & XPD genes, and colorectal cancer risk: a case-control study in Taiwan. *BMC Cancer*, 2005, 5:12.

[14] Improta G, Sgambato A, Bianchino G, et al. 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.

[15] Wang J, Zhao Y, Jiang J, et al. 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.

[16] 张嘉炜, 孟翔凌. DNA修复基因XRCC3多态性与结肠癌易感性的关系. *安徽医科大学学报*, 2011, 46:1172-1175.

[17] Canbay E, Cakmakoglu B, Zeybek U, et al. Association of APE1 and hOGG1 polymorphisms with colorectal cancer risk in a Turkish population. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27:1295-1302.

[18] Krupa R, Sliwinski T, Wisniewska-Jarosinska M, et al. Polymorphisms in RAD51, XRCC2 and XRCC3 genes of the homologous recombination repair in colorectal cancer: a case control study. *Mol Biol Rep*, 2011, 38:2849-2854.

[19] Gil J, Ramsey D, Stembalska A, et al. The C/A polymorphism in intron 11 of the XPC gene plays a crucial role in the modulation of an individual's susceptibility to sporadic colorectal cancer. *Mol Biol Rep*, 2012, 39:527-534.

[20] Zhao Y, Deng X, Wang Z, et al. Genetic polymorphisms of DNA repair genes XRCC1 and XRCC3 and risk of colorectal cancer in Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13:665-669.

[21] 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的Meta分析. *世界华人消化杂志*, 2011, 19:1855-1859.

(收稿日期:2012-12-07)

(本文编辑:戚红丹)