

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.03.012

广西扶绥县壮族人群 XRCC1 Arg399Gln(rs25487)和 Arg280His(rs25489)多态性与肝癌家系遗传易感性的关系

何承诚¹, 谢裕安¹, 赵瑞强², 闫雷¹(1. 广西医科大学附属肿瘤医院 实验研究部, 广西 南宁 530021; 2. 广西医科大学 生物化学与分子生物学教研室, 广西 南宁 530021)

[摘要] **目的:** 研究广西壮族自治区扶绥县壮族人群肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)家系 DNA 修复基因 XRCC1 Arg399Gln(rs25487)和 Arg280His(rs25489)多态性与 HCC 家系遗传易感性的相关性。**方法:** 采用病例-对照研究和质谱检测方法, 对广西扶绥县壮族人群 20 个 HCC 家系组 79 例和 10 个正常对照家系组 40 例进行 XRCC1 基因 Arg399Gln(rs25487)和 Arg280His(rs25489)基因型分布频率检测, 应用非条件 Logistic 回归分析基因多态性与 HCC 发生危险性的关系, 并将实验结果结合临床资料进行统计学分析。**结果:** 正常对照家系组人群 XRCC1 Arg399Gln(rs25487)中 AG、AA 基因型个体发生 HCC 的风险分别是 GG 基因型个体的 9 倍(95% CI = 0.828 ~ 97.780, $P = 0.071$)和 5.14 倍(95% CI = 0.445 ~ 59.450, $P = 0.190$); HCC 家系组人群中非 HCC 患者 AG、AA 基因型的个体发生 HCC 的风险分别是 GG 基因型个体的 4 倍(95% CI = 0.689 ~ 23.230, $P = 0.122$)和 2.85 倍(95% CI = 0.464 ~ 17.583, $P = 0.257$), 差异均无统计学意义。Arg280His(rs25489)正常家系组人群中 GA 基因型个体发生 HCC 的风险分别是 GG 基因型个体的 2.4 倍(95% CI = 0.530 ~ 10.877, $P = 0.256$); HCC 家系组人群中非 HCC 患者 GA 基因型的个体发生 HCC 的风险分别是 GG 基因型个体的 1.02 倍(95% CI = 0.286 ~ 3.650, $P = 0.973$), 差异均无统计学意义。**结论:** 广西扶绥县壮族人群中 XRCC1 Arg399Gln(rs25487)和 Arg280His(rs25489)多态性与患 HCC 的风险无显著相关性。

[关键词] 肝细胞癌; DNA 修复基因; XRCC1; 单核苷酸多态性; 家系; 遗传易感性

[中图分类号] R735.7; R730.1; R394.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2015)03-0348-06

The relationship of XRCC1 Arg 399Gln(rs25487) and Arg280His(rs25489) polymorphisms with the family genetic susceptibility to hepatocellular carcinoma of Zhuang population in Fusui county of Guangxi

He Chengcheng¹, Xie Yu'an¹, Zhao Ruiqiang², Yan Lei¹(1. Department of Experimental Research, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China; 2. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between the Arg280His and Arg399Gln single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the DNA repair gene XRCC1 and susceptibility to hepatocellular carcinoma(HCC) in members of liver cancer family of Zhuang population in Fusui county of Guangxi. **Methods:** Seventy-nine members of the 20 liver cancer families and 40 volunteers from 10 normal family groups were enrolled in this study. Genotypes of XRCC1 Arg399Gln (rs25487) and Arg280His(rs25489) SNPs were determined by Time of Flight Mass Spectrometer (MS-TOF) analysis. The potential association between the XRCC1 Arg399Gln(rs25487) and Arg280His(rs25489) polymorphisms and HCC risk was evaluated by non-conditional logistic regression analysis. **Results:** In the normal control families, the risk of HCC for members with AG and AA genotypes in rs25487 was 9 (95% CI = 0.828- 97.780, $P = 0.071$) and 5.143 (95% CI =

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81260320); 2013 年广西研究生教育创新计划资助项目(No. YCBZ2013012)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81260320), and the 2013 Innovation project of Guangxi Graduate Education (No. YCBZ2013012)

[作者简介] 何承诚(1976 -), 男, 广西壮族自治区容县人, 副主任医师, 主要从事肿瘤的基础与临床研究, E-mail: jake1976@163.com

[通信作者] 谢裕安(Xie Yu'an, corresponding author), E-mail: gxxya@aliyun.com

0.445-59.45, $P=0.190$) times higher than that of members with GG genotype. In the liver cancer families, the risk of HCC for members with AG and AA genotypes in this SNP was 4 (95% CI = 0.689-23.230, $P=0.122$) and 2.857 (95% CI = 0.464 ~ 17.583, $P=0.257$) times higher than that of members with GG genotype. For SNP rs25489, the risk of HCC for members of the normal control families with GA genotype was 2.4 (95% CI = 0.530-10.877, $P=0.256$) times higher than that of members with GG genotype. In the liver cancer families, the risk of HCC for members with GA genotype was 1.02 (95% CI = 0.286-3.650, $P=0.973$) times higher than that of members with GG. **Conclusion:** There is no statistic significant correlation between Arg399Gln(rs25487) and Arg280his(rs25489) polymorphisms in *XRCC1* gene and susceptibility to HCC in family with liver cancer in Fusui county of Guangxi province.

[**Keywords**] hepatocellular carcinoma; DNA repair gene; *XRCC1*; SNP; pedigree; genetic susceptibility

[Chin J Cancer Biother, 2015, 22(3): 348-353]

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界第 5 大常见癌症,是第三位的癌症死因,全世界每年有 750 000 新发患者,而超过 50% 的新发患者就在中国。我国 HCC 高发区之一的广西扶绥县, HCC 发病率达到 52.79 /10 万人年; HCC 占有恶性肿瘤首位^[1-2]。HCC 的发病具有明显的家庭聚集倾向,遗传因素在家族聚集性 HCC 中具有重要作用^[3]。目前有关 HCC 基因多态性与广西扶绥 HCC 家族遗传易感性的研究已有部分报道^[4]。*XRCC1* (X-ray cross complementing group 1)是一种重要的 DNA 修复基因,其编码的蛋白质主要在碱基切除修复和 DNA 单链断裂修复这两个过程中。目前认为 *XRCC1* 的多态性会改变 DNA 修复的功能和效率^[5],使环境因素致癌的风险增加或减少。本研究是在广西扶绥 HCC 高发地区开展的一项 HCC 高发家系和正常家系的病例对照研究。通过查找 Hap-Map 数据库(<http://www.hapmap.org/index.html.zh>)、中国北京的汉族人分型数据,以最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF) > 5% 作为标准^[6],同时兼顾位点的生物学功能,根据 *XRCC1* 的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)研究最多的 3 个位点分别位于第 6、9 和 10 外显子,依次为 C26304T、G27466A 和 G28152A,分别导致相应氨基酸残基的改变(Arg194Trp、Arg280His 和 Arg399Gln)^[7-8]。本研究采用质谱技术对 *XRCC1* Arg399Gln 和 Arg280His 基因多态性进行检测与分析,以探讨 *XRCC1* 多态性与 HCC 遗传易感性之间的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本病例-对照研究包括 20 个 HCC 家系(共 79 例)和 10 个正常对照家系(共 40 例),所有研究对象均为广西扶绥县壮族人群。HCC 家系组由 HCC

患者及与其有血缘关系的直系亲属共同组成,入选标准:HCC 患者为 2003 年 1 月至 2011 年 10 月在广西医科大学附属肿瘤医院进行外科手术的扶绥县患者,术后经病理组织学确诊为肝细胞癌,经病史采集显示其直系亲属中至少已有 1 人确诊 HCC。排除标准:术前经放射、化学或生物治疗者。共 79 例,其中男 45 例、女 34 例,中位年龄 44 岁(16 ~ 86 岁); HbsAg(+)50 例, HbsAg(-)29 例; AFP(+)14 例, AFP(-)65 例; 吸烟 17 人,不吸烟(< 10 支/d)60 人; 饮酒 64 人,不饮酒(< 100 g/d)12 人。

正常对照家系组选自广西扶绥县在当地县肿瘤医院进行健康体检的家系人群。入选标准:与 HCC 高发家族无血缘关系,体检结果均正常。排除标准:家族中有肝炎病史、肿瘤病史及遗传病史者。共 40 例,其中男 26 例、女 14 例,中位年龄 47 岁(16 ~ 85 岁)。吸烟 15 人,不吸烟(< 10 支/日)25 人; 饮酒 17 人,不饮酒(< 100 g/d)23 人。正常对照家系组与 HCC 高发家系组两组间年龄、性别比见表 1。样本的收集过程按照国家人类基因组研究伦理学准则进行,所有入选者均签了知情同意书。

1.2 主要试剂及仪器

血液/细胞/组织基因组 DNA 提取试剂盒购自北京天根生物科技有限公司, Iplex[®] Gold Reagent Kit 试剂盒、质谱系统质谱检测仪(MassARRAY Analyzer Compact)及点样仪(MassARRAY Samsung Nanodispenser RS 1000)为美国 Sequenom 公司产品,热启动 Taq 酶为美国 Agena Bioscience 公司产品,384 孔双头 PCR 仪(GeneAmp[®] PCR System 9700 Dual 384-Well Sample Block Module)为美国 ABI 公司产品,PCR 扩增引物、单碱基延伸引物购自深圳华大基因公司。

1.3 DNA 提取与 *XRCC1* 基因型分析

DNA 提取:用于分析 *XRCC1* 基因型的基因组 DNA 是由实验者借助天根生化科技(北京)有限公

司生产的试剂盒,采用血液/细胞/组织 DAN 提取试剂盒提取 从手术切除的癌组织标本中提取。采用血液 DNA 提取试剂盒提取 HCC 患者直系亲属(59 例)及正常对照组家系(40 例) 静脉血液标本的 DNA,置于 -20 ℃ 冰箱保存备用。

1.3.1 引物设计及合成 引物设计使用 Assay Designer 3.1 软件设计并经深圳华大基因公司合成,每个 SNP 位点对应两条 PCR 扩增引物和一条延伸引物。Arg399Gln(rs25487),扩增引物 1-F:5'-ACGTTGGATGTAAGGAGTGGGTGCTGGACT-3', 扩增引物 1-R: 5'-ACGTTGGATGCAGGATAAGGAGCAGGTTG-3',延伸引物:5'-GCCGAATGCGTCGGCGGCTGCCTCCCA-3'。Arg280His(rs25489),扩增引物 1-F: 5'-ACGTTGGATGTGTCAGTCCCCCTGTGCT-3', 扩增引物 1-R:5'-ACGTTGGATGTTTGTCTTCTCCAGTCCAG-3',延伸引物序列:5'- GGGCTGT GGCTGGGTAC-3'。

1.3.2 飞行时间质谱技术(MALDI-TOF MS)检测 SNP 位点 采用 Sequenom Massarray 平台对 XRCCI 基因 进行 SNP 分型,TYPER 4.0 软件分析实验结果,获得分型数据。根据引物延伸反应产物质谱峰的位置确定其分子质量,从而得出 SNP 分型结果;同时根据质谱峰的信噪比、峰尖的位置和峰的宽度等参数判定高质量(conservative)、中等质量(moderate)和低质量(aggressive)三种分型结果。同一种颜色可以对应 2 个或 3 个峰值,分别为 SNP 位点的延伸引物峰及两个等位基因峰;若该位点属于纯合子,则仅存在 1 个等位基因峰;若为杂合子,则存在 2 个等位基因峰^[9]。

1.3.3 SNP 等位基因分析和单个个体的基因型测定 使用热启动 Taq 酶,在 384 孔板上,常规扩增待测片段(40 个循环),然后在 PCR 产物中加入 2 μl 碱性酸化酶消化液(双蒸水 1.53 μl,hME 缓冲液 0.17 μl,SAP 0.474 U),以除去未用尽 dNTP,进行消化反应(37 ℃ 60 min;85 ℃ 10 min)。然后根据 SEQUENOM 程序进行引物延伸反应,在 SpectroTYPER RT 操作程序中,编辑相对应的引物和样本,并按顺序读取数据^[9]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件,根据 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,计算各基因型在各组人群中的期望值与实际值,采用 χ^2 检验评估各基因型在两组人群中的遗传平衡吻合程度。用非条件 Logistic 回归法计算相对危险度(OR)和 95% 可信区间(95% CI),以表示各种基因型与 HCC 风险的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 XRCCI 基因 Arg399Gln (rs25487) 和 Arg280His (rs25489)的基因分型

本研究 119 例样本基因分型的检测结果(图 1)显示,XRCCI 基因 Arg399Gln(rs25487)存在 AA、AG、GG 三种基因型,其中 AA 基因型 7 例,AG 基因型 39 例,GG 基因型 72 例,有 1 例测不出。XRCCI 基因 Arg280His(rs25489)存在 GG、GA 两种基因型,AA 基因型缺失,其中 GG 基因型 97 例,GA 基因型 20 例,有 2 例测不出。

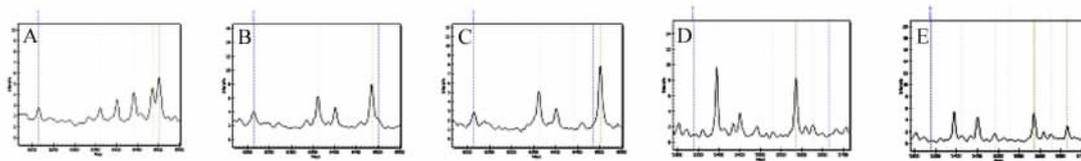


图 1 XRCCI Arg399Gln(rs25487)和 Arg280His(rs25489)基因 SNP 位点的基因分型

Fig. 1 Genotype of XRCCI gene polymorphisms in Arg399Gln(rs25487)and Arg280His (rs25489)

A: Arg399Gln(rs25487) Genotype AA; B: Arg399Gln(rs25487)Genotype AG; C: Arg399Gln(rs25487) Genotype GG
D: Arg280His (rs25489) Genotype GG; E: Arg280His (rs25489) Genotype GA

2.2 XRCCI 基因 SNP 位点基因型频率的吻合度

通过行 X 列 χ^2 检验结果(表 1)显示,各组人群中 XRCCI Arg399Gln(rs25487)的 SNP 等位基因型频率与期望值吻合度较好(HCC 家系组 $\chi^2 = 0.03$, $P = 0.87 > 0.05$; 正常对照组 $\chi^2 = 0.06$, $P = 0.80 >$

0.05),Arg280His(rs25489)SNP 等位基因型频率与期望值吻合度也较好(HCC 家系组 $\chi^2 = 1.04$, $P = 0.31 > 0.05$; 正常对照组 $\chi^2 = 0.11$, $P = 0.74 > 0.05$),均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,表明各组人群具有良好的代表性。

表 1 HCC 家系和正常对照家系成员间 XRCCI 基因 Arg399Gln (rs25487)和 Arg280His(rs25489)基因型频率吻合度检验

Tab. 1 Comparison of the genotype frequencies of XRCCI polymorphisms(rs 25487 and rs25489) between the HCC high incidence families population and normal control families

Genotype	HCC high incidence families(N = 79)		χ^2	P	Normal control Families(N = 40)		χ^2	P
	Actual value	Expecte value			Actual value	Expected value		
Arg399Gln(rs25487)								
GG	47	46.75	0.03	0.87	27	27.22	0.06	0.80
GA	26	26.49			12	11.55		
AA	4	3.75			1	1.22		
Arg280His(rs25489)								
GG	61	61.83	1.04	0.31	36	36.1	0.11	0.74
AG	16	14.34			4	3.8		
AA	0	0.83			0	0		

2.3 XRCCI Arg399Gln(rs25487)和 Arg280His(rs25489)基因 SNP 位点基因多态性与 HCC 的关系

在 Arg399Gln(rs25487)基因中,正常家系人群中基因型 GG、AG、AA 的频率分别为 67.50%、30.00%、2.50%;HCC 家系人群中基因型 GG、AG、AA 的频率分别为 57.69%、34.62%、7.69%,其中 HCC 家系中 HCC 患者基因型 GG、AG、AA 的频率分别为 47.37%、36.84%、15.79%;HCC 家系中非 HCC 患者基因型 GG、AG、AA 的频率分别为 61.02%、33.90%、5.08%。经分析,正常家系人群 AG、AA 基因型个体发生 HCC 的风险分别是 AA 基因型个体的 9 倍、5.14 倍;HCC 家系中非 HCC 患者 AG、GG 基因型的个体发生 HCC 的风险分别是 AA 基因型个体的 4 倍、2.85

倍,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

在 Arg280His(rs25489)基因中,正常家系人群中基因型 GG、GA 的频率分别为 90.00%、10.00% ,无 AA 基因型携带者;HCC 家系人群中基因型 GG、GA 频率分别为 79.22%、20.78% ,无 AA 基因型携带者,其中 HCC 家系中 HCC 患者基因型 GG、GA 频率分别为 78.95%、21.05% ;HCC 家系中非 HCC 患者基因型 GG、GA 频率分别为 79.31%、20.69% ;经分析,正常家系人群 GA 基因型个体发生 HCC 的风险分别是 GG 基因型个体的 2.4 倍;HCC 家系中非 HCC 患者 GA 基因型的个体发生 HCC 的风险分别是 GG 基因型个体的 1.02 倍,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

表 2 XRCCI 基因 Arg399Gln(rs25487)和 Arg280His(rs25489)位点的基因型分布及危险度分析[n(%)]

Tab. 2 OR of XRCCI Arg399Gln(rs25487)and Arg280His(rs25489)genotype on development of HCC [n(%)]

Genosite	Genotype	Patients of HCC families	Normal control families	OR(95% CI) ^①	Non-patients of HCC families	OR(95% CI) ^②
Arg399Gln(rs25487)						
	GG	9(47.37)	27(67.5)	1 ^{reference}	36(61.02)	1 ^{reference}
	AG	7(36.84)	12(30.0)	(0.828-97.780) [▲]	20(33.90)	(0.689-23.230) ^{▲▲}
	AA	3(15.79)	1(2.5)	(0.445-59.460) [△]	3(5.08)	(0.464-17.583) ^{△△}
Arg280His(rs25489)						
	GG	15(78.95)	36(90.0)	1 ^{reference}	46(79.31)	1 ^{reference}
	GA	4(21.05)	4(10.0)	(0.530-10.877) [*]	12(20.69)	(0.286-3.65) ^{**}
	AA	0	0			

Rs25487: ① AG/GG, [▲]P = 0.071; AA/GG, [△]P = 0.190; ② AG/AA, ^{▲▲}P = 0.122; GG/AA, ^{△△}P = 0.257;

Rs25489: ① GA/GG, ^{*}P = 0.256; ② GA/GG, ^{**}P = 0.973. Rs25489: 2 cases missed;Rs25487:1 cases missed

3 讨论

HCC 是常见的消化系统肿瘤。研究表明,在我国目前已证实 HBV/HCV 感染、黄曲霉毒 B1(aflatoxin B1, AFB1)摄入和饮水污染等环境因素以及不当的饮食习惯(如饮酒)因素可能是高发区人群 HCC 的危险因素^[10]。但暴露于以上危险因素的个体不是都发生 HCC, 这表明遗传易感性的差异在个体间发挥重要作用。DNA 分子是必不可少的遗传物质基础, 结构和功能的完整性维持着机体的正常生理功能和遗传稳定性, 外部环境及饮食因素通过对基因 DNA 的影响在 HCC 的发生、发展中也起着重要作用^[11]。由于 DNA 在外部环境损伤机体时发挥作用, 因此, DNA 损伤后及时、准确地修复对于防止细胞癌变至关重要^[5, 12]。碱基切除修复(base excision repair, BER)是 DNA 损伤后最主要的修复机制之一, 期间的多种蛋白参与, 其中 XRCC1 起重要作用^[13]。XRCC1 编码的蛋白与 DNA 聚合酶 β 、DNA 连接酶 III、PARP 结合形成复合体, 起着支架蛋白作用, 在碱基切除修复和 DNA 单链断裂修复中起着至关重要的作用^[14]。目前研究^[15-20]发现, XRCC1 Arg399Gln 与 HCC、食管癌、结肠癌和肺癌等多种肿瘤的发生存在显著相关性, 并证实 XRCC1 Arg399Gln 与这些肿瘤的发病有关, 等位基因 Gln 增加了这些肿瘤的发病风险。目前也证实^[21-22], XRCC1 Arg399Gln 与亚州人种的 HCC 发生密切相关, 可增加其癌症的发生率。Long 等^[23]对广西地区黄曲霉毒素暴露的调查均提示, 携带 399Gln 基因型的个体发生 HCC 风险较高。

本实验研究发现, 我国 HCC 高发现场之一的广西扶绥地区壮族 HCC 家系人群中, XRCC1 Arg399Gln 基因正常家系人群中携带 AG、AA 基因型个体发生 HCC 的风险分别是 AA 基因型个体的 9 倍和 5.14 倍; HCC 家系中非 HCC 患者 AG、GG 基因型的个体发生 HCC 的风险分别是 AA 基因型个体的 4 倍和 2.85 倍, 但差异无统计学意义。说明 XRCC1 Arg399Gln 基因不是发生 HCC 发生的危险因素。XRCC1 Arg399Gln 基因多态性的类型和频率与种族、地域存在相关性。流行病学研究^[24]显示, 扶绥地区 HCC 多发生在壮族人群, 当地人口壮族居多(85%)可能是其中一个理由之一。不同民族、种族的人群及其不同的生活习惯及环境物暴露等因素在 HCC 的发生中可能引起不同的作用。本研究是在广西扶绥地区壮族 HCC 家系人群中开展此项工作, 壮族人群中的发生情况与以往的研究^[21-23]的地

域空间和人群有所不同, 故得到不同的结果。

以往有关 XRCC1 Arg280His 的研究存在较大分歧。Zhang 等^[25]认为, XRCC1 Arg280His 与甲状腺癌、肺癌、膀胱癌、胃癌、乳腺癌以及 HCC 的发生密切相关, Xie 等^[26]也认为 XRCC1 Arg280His 与 HCC 的发生关系密切, 但仍有学者 LI 等^[27-28]认为 XRCC1 Arg280His 与 HCC 的发生关系不明显。

本研究发现, XRCC1 基因型 Arg280His 在广西扶绥县壮族人群 HCC 家系中, 正常家系人群 GA 基因型个体发生 HCC 的风险分别是 GG 基因型个体的 2.4 倍; HCC 家系中非 HCC 患者 GA 基因型的个体发生 HCC 的风险分别是 GG 基因型个体的 1.02 倍, 但差异均无统计学意义。提示 XRCC1 Arg280His 不是发生 HCC 发生的危险因素。

根据以上结果, 本研究未发现 XRCC1 Arg399Gln 和 XRCC1 Arg280His 多态性与家族聚集性 HCC 的遗传易感性显著相关。本调查结果对于进一步研究扶绥县乃至其他地区 HCC 高危人群的发病风险提供了分子遗传学实验依据, 并对 HCC 的预防具有一定的参考意义。

[参考文献]

- [1] 黄天壬, 韦忠亮, 汪凯波, 等. 广西扶绥县居民 1997~2003 年肝癌发病率分析 [J]. 广西医学, 2006, 28(9): 1336-1339.
- [2] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [3] 刘懿, 肖军, 莫显伟, 等. 广西贵港地区乙型肝炎病毒感染及肝细胞性肝癌家族史与肝细胞性肝癌患者住院年龄的相关性分析 [J]. 中国癌症防治杂志, 2013, 5(1): 50-53.
- [4] 王崇科, 张春燕, 黄天壬, 等. TNF- α 基因多态性与广西肝癌家族聚集性的相关性研究 [J]. 中国癌症防治杂志, 2012, 4(2): 149-153.
- [5] Zhang X, Zhang X, Zhang L, et al. XRCC1 Arg399Gln was associated with repair capacity for DNA damage induced by occupational chromium exposure [J]. BMC Res Notes, 2012, 5: 263.
- [6] Stephens JC, Schneider JA, Tanguay DA, et al. Haplotype variation and linkage disequilibrium in 313 human genes [J]. Science, 2001, 293(5529): 489-493.
- [7] Shen MR, Jones IM, Mohrenweiser H. Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans [J]. Cancer Res, 1998, 58(4): 604-608.
- [8] Xie T, Wang ZG, Zhang JL, et al. X-ray repair cross-complementing group 1 polymorphisms and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(31): 4207-4214.
- [9] 赵辉, 王威, 张清润, 等. 高通量飞行时间质谱基因分型方法的研究 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2005, 32(07): 667-672.
- [10] Hagymasi K, Tulassay Z. Epidemiology, risk factors and molecular

- pathogenesis of primary liver cancer [J]. *Orv Hetil*, 2008, 149 (12): 541-548.
- [11] Qu T, Morii E, Oboki K, et al. Micronuclei in EM9 cells expressing polymorphic forms of human XRCC1 [J]. *Cancer Lett*, 2005, 221(1): 91-95.
- [12] Yuan T, Deng S, Liu H, et al. Relationship between XRCC1 and XPD polymorphisms and the risk of the development of hepatocellular carcinoma: A case-control study [J]. *Exp Ther Med*, 2012, 4 (2): 285-290.
- [13] Wood RD, Mitchell M, Sgouros J, et al. Human DNA repair genes [J]. *Science*, 2001, 291(5507): 1284-1289.
- [14] Caldecott KW, Aoufouchi S, Johnson P, et al. XRCC1 polypeptide interacts with DNA polymerase beta and possibly poly (ADP-ribose) polymerase, and DNA ligase III is a novel molecular 'nick-sensor' in vitro [J]. *Nucleic Acids Res*, 1996, 24(22): 4387-4394.
- [15] Yu HP, Zhang XY, Wang XL, et al. DNA repair gene XRCC1 polymorphisms, smoking, and esophageal cancer risk [J]. *Cancer Detect Prev*, 2004, 28(3): 194-199.
- [16] Ratnasinghe D, Yao SX, Tangrea JA, et al. Polymorphisms of the DNA repair gene XRCC1 and lung cancer risk [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, 10(2): 119-123.
- [17] Moullan N, Cox D G, Angele S, et al. Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1, breast cancer risk, and response to radiotherapy [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003, 12(11Pt1): 1168-1174.
- [18] Shen M, Hung RJ, Brennan P, et al. Polymorphisms of the DNA repair genes XRCC1, XRCC3, XPD, interaction with environmental exposures, and bladder cancer risk in a case-control study in northern Italy [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003, 12 (11Pt1): 1234-1240.
- [19] Ratnasinghe LD, Abnet C, Qiao YL, et al. Polymorphisms of XRCC1 and risk of esophageal and gastric cardia cancer [J]. *Cancer Lett*, 2004, 216(2): 157-164.
- [20] Hong YC, Lee KH, Kim WC, et al. Polymorphisms of XRCC1 gene, alcohol consumption and colorectal cancer [J]. *Int J Cancer*, 2005, 116(3): 428-432.
- [21] Yi L, Xiao-Feng H, Yun-Tao L, et al. Association between the XRCC1 Arg399Gln polymorphism and risk of cancer: Evidence from 297 case-control studies [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(10): e78071.
- [22] Zhang XL, Lu Y, Yang S, et al. An updated meta-analysis between the association of XRCC1 Arg399Gln polymorphism and hepatocellular carcinoma risk [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15 (7): 3273-3278.
- [23] Long XD, Ma Y, Wei YP, et al. The polymorphisms of GSTM1, GSTT1, HYL1 * 2, and XRCC1, and aflatoxin B1-related hepatocellular carcinoma in Guangxi population, China [J]. *Hepatol Res*, 2006, 36(1): 48-55.
- [24] 杨志国,谢裕安,匡志鹏,等. 广西扶绥人群 GSTM1 和 GSTT1 基因多态性与肝癌易感性关系的研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2009, 16(13): 970-973.
- [25] Zhang K, Zhou B, Wang Y, et al. The XRCC1 Arg280His polymorphism contributes to cancer susceptibility: An update by meta-analysis of 53 individual studies [J]. *Gene*, 2012, 510(2): 93-101.
- [26] Xie T, Wang ZG, Zhang JL, et al. X-ray repair cross-complementing group 1 polymorphisms and hepatocellular carcinoma: A meta-analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(31): 4207-4214.
- [27] Li J, Li Z, Feng L, et al. Polymorphisms of DNA repair gene XRCC1 and hepatocellular carcinoma risk among East Asians: A meta-analysis [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(1): 261-269.
- [28] Li LP, Wu W, Li XH, et al. The XRCC1 Arg280His gene polymorphism and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(3): 2033-2036.
- [收稿日期] 2015 - 01 - 10 [修回日期] 2015 - 04 - 07
[本文编辑] 阮芳铭

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中须写成斜体的外文字符

在科技文稿中出现许多外文字符,它们有的是正体、有的是斜体。正体和斜体外文字符各有其特定含义和用法,切不可混淆使用。现根据有关标准和规则,把生物医学文稿中须要写成斜体的外文字符归纳为以下几类:

(1)生物学中拉丁学名的属名和种名(包括亚属、亚种、变种)应斜体,例如大肠杆菌 *Escherichia coli*、幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 等。(2)各种基因的缩写符号应斜体(基因表达产物缩写符号应写成正体),例如人脆性 X 智力低下基因 1 的符号为 *FMRI*、原癌基因 *RAF1*(人)、病毒癌基因 *v-raf-1*(鼠)、抑癌基因 *p53*(鼠)等。(3)限制性内切核酸酶缩写符号中前 3 个字母应斜体,例如 *Hind III*、*BamH I*、*Sal I* 等。(4)各种统计学符号应斜体,例如样本数 *n*、均数 \bar{x} 、样本差 *s*、*t* 检验、*F* 检验、概率 *P*、相关系数 *r* 等。(5)各种物理量的量符号应斜体(*pH* 用正体除外),例如长度 *L* (*l*)、面积 *A* (或 *S*)、体积 *V*、质量 *m*、时间 *t*、压力 *p*、相对分子质量 *M_r*、物质的量浓度 *c_B* 等。(6)化学中表示旋光性、分子构型、构象、取代基等符号应斜体,例如左旋 *L*-、右旋 *D*-、邻位 *o*-、对位 *p*-、反式 *trans*-、顺式 *cis*-等。(7)数学中用字母表示的变数和一般函数应斜体。(8)英文中使用的某些拉丁词应斜体,例如 *vs*、*in situ*、*in vivo*、*in vitro* 等。

(本刊编辑部)