DOI:10.16016/j.1000-5404.201510068

X 线修复交错互补基因 1-Arg399Gln 多态性与宫颈癌急性放射性损伤的相关性

蓝美玲[1],肖 何[1],余 娴[1],张志敏[2],张 辉[1],何 轩[1],李 建[1],周 鹏[1],叶云飞[1],王 阁[1] (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心[1];430070 武汉,广州军区武汉总医院肿瘤科[2])

[摘要] **目的** 探讨 X 线修复交错互补基因 1(X-ray repair cross complementing group 1,XRCC1)-Arg399Gln 多态性与宫颈癌急性放射性损伤的相关性。**方法** 收集经病理活检证实为宫颈癌的患者 152 例。Sanger 测序法检测外周血 XRCC1 基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),并分析其与急性放射性损伤致放射性膀胱炎和直肠炎发生的关系。**结果** 152 例宫颈癌患者中,携带 XRCC1 Arg/Arg、Arg/Gln、Gln/Gln 基因型的分别有 78、56、18 例。其中发生 2~3 级急性膀胱炎有 47 例;2~3 级急性直肠炎有 100 例,没有 4 级膀胱炎、直肠炎的发生。对其他临床因素校正后,多变量 Logistic 回归分析表明 XRCC1 399 密码子杂合变异基因型携带者(Arg/Gln)和纯合变异携带者(Gln/Gln)的 2~3 级膀胱炎发生风险显著高于野生型患者,分别为野生型的 4.114 倍(*OR*=4.114,95% *CI*:1.746~9.693)和 9.096 倍(*OR*=9.096,95% *CI*:2.707~30.566);2~3 级直肠炎发生风险分别是野生型的 5.011 倍(*OR*=5.011,95% *CI*:2.169~11.575)和 7.165 倍(*OR*=7.165,95% *CI*:1.506~34.092)。**结论** XRCC1 399 密码子的 SNP 与宫颈癌急性放射性膀胱炎和直肠炎有关,具有潜在的放射治疗副反应预测因子价值。

[关键词] 单核苷酸多态性;X 线修复交错互补基因 1;宫颈癌;放疗;急性膀胱炎;急性直肠炎
[中图法分类号] R394.3; R730.55; R737.33 [文献标志码] A

Correlation of XRCC1 Arg 399Gln polymorphism with acute irradiation injury of cervical cancer: report of 152 cases

Lan Meiling[1], Xiao He[1], Yu Xian[1], Zhang Zhimin[2], Zhang Hui[1], He Xuan[1], Li Jian[1], Zhou Peng[1], Ye Yunfei[1], Wang Ge[1] ([1]Cancer Center, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042; [2]Department of Oncology, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Command, Wuhan, Hubei Province, 430070, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the correlation of the polymorphism of X-ray repair cross complementing group 1 (XRCC1) Arg399Gln with acute radiotherapy-induced injuries in cervical cancer. **Methods** A total of 152 patients with pathology-confirmed cervical cancer admitted in our hospital from July 2011 to June 2015 were recruited in this study. Single nucleotide polymorphisms (SNPS) in XRCC1 gene were analyzed by Sanger sequencing, and the results were evaluated with the occurrences of acute radiotherapy-induced cystitis and proctitis in the patients. **Results** In the cohort, there were 78, 56 and 18 patients respectively carrying XRCC1 Arg/Arg, Arg/Gln, and Gln/Gln, and 47 cases of grade 2 – 3 acute cystitis, 100 of grade 2 – 3 acute proctitis and none of grade 4 cystitis and proctitis. After adjustment for other clinical factors, multivariate logistic regression analysis indicated that the patients carrying XRCC1 399Arg/Gln and 399Gln/Gln had higher risk for the development of grade 2 – 3 cystitis when compared with those carrying wide type (*OR*=4.114, 95% *CI*: 1.746~9.693; *OR*=9.096; 95% *CI*: 2.707~30.566), and were prone to having of grade 2 – 3 proctitis (*OR*=5.011, 95% *CI*: 2.169~11.575; *OR*=7.165; 95% *CI*:

[基金项目] 重庆市科技计划项目(CSTC2013jjB0091)
[通信作者] 王 阁,电话:(023)68757171,E-mail:wangge70@hotmail.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151230.1141.015.html(2015-12-30)

1.506 ~ 34.092). **Conclusion** SNPs of XRCC1 codon 399 is related with acute radiotherapy-injured cystitis and proctitis in cervical cancer, and of potential predictive value for side effects of radiotherapy.

[**Key words**] single nucleotide polymorphisms; X-ray repair cross complementing group 1; cervical cancer; radiotherapy; acute cystitis; acute proctitis

Supported by the Project of Science and Technology Plan of Chongqing (CSTC2013jjB0091). Corresponding author: Wang Ge, E-mail: wangge70@hotmail.com

宫颈癌是常见妇科恶性肿瘤之一,其病死率排在全球妇科相关恶性肿瘤的第4位[1]。超过85%的宫颈癌病例都发生在发展中国家[2]。对于宫颈癌的治疗,放疗发挥着极其重要的作用。当然放疗也会引起一系列毒副反应,常见的包括放射性直肠炎、膀胱炎以及上消化道不适等症状[3-4]。

然而,在临床工作中我们发现有些病理类型、分期和年龄等都相同的患者,辅助相同的放疗方案,其放疗敏感性却有着明显的差异,考虑这种个体差异与遗传变异有着密切的关系[5]。X线修复交错互补基因1(X-ray repair cross complementing group 1,XRCC1)是人类发现的第一个会对细胞电离辐射敏感性产生影响的哺乳动物类基因,其在单链修复中起重要作用,主要作用于DNA碱基切除修复(base excision repair,BER)途径[6]。大量文献已经证实DNA修复单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与正常组织的放射性损伤有关,而XRCC1又是DNA修复基因家族中常见的一种[7]。本研究旨在探讨XRCC1-Arg399Gln SNP与宫颈癌急性放射性膀胱炎和直肠炎的关系,从而为提高放射治疗的安全性提供临床依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2011年7月至2015年6月在第三军医大学大坪医院肿瘤科接受放化疗初治,并经组织病理学证实为宫颈癌的患者181例,所有患者均在治疗前抽取2 mL外周血进行基因检测。其中排除27例未行化疗及2例在治疗前未检测外周血XRCC1 Arg399Gln基因型的患者;符合要求的152例患者均纳入本研究,所有患者均已签署治疗相关知情同意书,并获得了本院伦理委员会审批。患者年龄28~78(平均48)岁;临床分期采用国际妇产科联盟(FIGO)标准,其中ⅠA~ⅡA期91例,ⅡB~ⅢB期61例;鳞癌138例,腺癌12例,其他2例;其中行阴道近距离治疗65例,未行共87例。

1.2 基因多态性检测

于治疗前抽取EDTA抗凝静脉血2 mL, QIAamp DNA Mini Kit提取有核细胞基因组DNA。XRCC1 Arg399Gln前向和反向引物为:5′-GATCACACCTA-ACTGGCATCTTC-3′、5′-CTGGGACCACCTGTGTTC-3′。前10个循环采用降落PCR,热循环条件:初始变性94.0 ℃,5 min、变性95.0 ℃, 30 s、退火65.0 ℃, 30 s,每个循环降低0.5 ℃、延长72.0 ℃, 30 s。再以95.0 ℃, 30 s、61.5 ℃, 30 s、72.0 ℃, 30 s进行35个循环,最后72 ℃延伸10 min。扩增产物直接由相同引物和应用生物系统公司BigDye Terminator v3.1测序试剂盒及ABI 3730XL测序仪测序判读XRCC1 399密码子第2位核苷酸类型。

1.3 放射治疗

盆腔外照射采用三维适形放疗(three dimensional conformal radintion therapy, 3D-CRT)或调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)。对未行阴道近距离治疗的患者计划靶区放射剂量为46~50.4 Gy/23~28f;未行手术治疗的阴道近距离治疗A点剂量为70~106 Gy(中位值92 Gy);膀胱、直肠V50<50%。外照射采用8MV-X线照射,每天1次,每周5 d;阴道近距离治疗则采用Ir192,每周1次,共3~6次,治疗当日不行盆腔外照射。

1.4 随访

所有患者采用电话回访或复诊方式进行随访。随访至放射治疗后3个月,统计膀胱和直肠急性放射性损伤的发生率,采用RTOG急性放射损伤作为分级标准,0级为阴性,其余依次递增。

1.5 统计学处理

分类变量临床病理因素与急性膀胱炎和直肠炎不同等级的相关性采用χ^2检验。年龄、放射总剂量等连续变量在副反应不同等级间比较采用Kruskal-Wallis秩和检验。单变量和逐步向前Logistic回归进一步分析2~3级急性毒副反应风险因素。所有检验均为双边检验。

2 结果

2.1 患者的基本资料

152例宫颈癌患者中,携带XRCC1 Arg/Arg、Arg/Gln、Gln/Gln基因型的分别有78例(51.3%)、56例(36.8%)、18例(11.8%)。0~3级急性膀胱炎分别有57、48、43、4例;0~3级急性直肠炎分别有20、32、88、12例,没有4级膀胱炎、直肠炎的发生。具体见表1。

表1 本组宫颈癌患者一般基线资料

临床特征	例数	百分比(%)
急性膀胱炎		
0~1级	105	69.1
2~3级	47	30.9
急性直肠炎		
0~1级	52	34.2
2~3级	100	65.8
组织学类型		
鳞癌	138	90.8
腺癌	12	7.9
其他	2	1.3
FIGO分期		
Ⅰ~ⅡA2	91	59.9
ⅡB~ⅢB	61	40.1
手术		
否	64	42.1
是	88	57.9
放疗方式		
3D-CRT	134	88.2
IMRT	18	11.8
阴道近距离治疗		
否	87	57.2
是	65	42.8
XRCC1		
Arg/Arg	78	51.3
Arg/Gln	56	36.8
Gln/Gln	18	11.8

2.2 临床基线特征与急性放射性反应分级的相关性

在组织学类型、分期、手术、放疗方式、阴道近距离治疗等临床因素以及XRCC1基因分型中,分期越晚、未行手术治疗、加用阴道近距离治疗的以及接受总放疗剂量更大的患者出现2~3级急性膀胱炎和直肠炎更多,差异具有统计学意义($P<0.05$,表2)。

2.3 影响急性放射性膀胱炎、直肠炎的因素

单因素Logistic回归分析表明分期、手术、阴道近距离治疗、盆腔剂量、总剂量以及XRCC1 Arg399Gln多态性均与急性放射性膀胱炎、直肠炎有显著相关性(表3)。

以所有单因素分析因素作为候选变量,逐步向前Logistic回归分析表明只有手术和XRCC1 Arg399Gln多态性是2~3级膀胱炎独立预测因素;放疗总剂量和XRCC1 Arg399Gln多态性是2~3级直肠炎的独立预测因素。其中,有手术经历的患者相对于没有手术患者的膀胱炎发生概率显著降低($OR=0.250$,95% CI:0.113~0.550)。XRCC1 Arg399Gln密码子杂合变异基因型携带者(Arg/Gln)和纯合变异携带者(Gln/Gln)的2~3级膀胱炎发生风险显著高于野生型患者,分别为野生型的4.114倍和9.096倍(表4)。

同法分析2~3级直肠炎发生风险因素,表明只有放疗总剂量和XRCC1 Arg399Gln多态性是2~3级直肠炎的独立因素。放疗总剂量每增加10 Gy,2~3级直肠炎发生风险增加30.4%($OR=1.304$,95% CI:1.069~1.590)。XRCC1 399密码子Arg/Gln和Gln/Gln基因型携带者的直肠炎发生风险分别是野生型的5.011倍和7.165倍(表4)。

表2 本组宫颈癌患者基线特征和膀胱炎与直肠炎分级相关性

临床特征	急性膀胱炎			急性直肠炎		
	0~1级	2~3级	P	0~1级	2~3级	P
年龄						
中位值(范围)	47(28~67)	47(34~78)	>0.05	48(28~71)	47(34~78)	>0.05
组织学类型						
鳞癌	94(61.8%)	44(28.9%)	>0.05	44(28.9%)	94(61.8%)	>0.05
其他	11(7.2%)	3(2.0%)		8(5.3%)	6(3.9%)	
FIGO分期						
ⅠA~ⅡA	70(46.1%)	21(13.8%)	<0.05	38(25%)	53(34.9%)	<0.05
ⅡB~ⅢB	35(23.0%)	26(17.1%)		14(9.2%)	47(30.9%)	
手术						
否	33(21.1%)	31(20.4%)	<0.01	14(9.2%)	50(32.9%)	<0.01
是	72(47.4%)	16(10.5%)		38(25%)	50(32.9%)	
放疗方式						
3D-CRT	88(57.9%)	46(30.3%)	<0.05	44(28.9%)	90(59.2%)	>0.05
IMRT	17(11.2%)	1(0.7%)		8(5.3%)	10(6.6%)	
阴道近距离治疗						
否	71(46.7%)	16(10.5%)	<0.01	38(25%)	49(32.2%)	<0.01
是	34(22.4%)	31(20.4%)		14(9.2%)	51(33.6%)	
XRCC1(399Arg/Gln)						
Arg/Arg	66(43.4%)	12(7.9%)		40(26.3%)	38(25%)	
Arg/Gln	33(21.7%)	23(15.1%)	<0.01	10(6.6%)	46(30.3%)	<0.01
Gln/Gln	6(3.9%)	12(7.9%)		2(1.3%)	16(10.5%)	
总放疗剂量($\bar{x}\pm s$,Gy)	61.99±1.80	76.25±2.86	<0.01	60.28±2.42	69.59±2.04	<0.01

表 3 本组宫颈癌患者 2~3 级急性膀胱、直肠炎因素单变量 Logistic 回归分析结果

变量	急性膀胱炎		急性直肠炎	
	OR(95% *CI*)	*P*	*OR*(95% *CI*)	*P*
年龄[a]	1.019(0.983~1.056)	>0.05	0.993(0.959~1.029)	>0.05
组织学类型(鳞癌 *vs* 其他)	0.583(0.155~2.194)	>0.05	0.351(0.115~1.073)	>0.05
分期(ⅡB~ⅢB *vs* ⅠA~ⅡA)	2.476(1.225~5.005)	<0.05	2.407(1.163~4.984)	<0.05
手术(是 *vs* 否)	0.237(0.114~0.491)	<0.01	0.368(0.178~0.763)	<0.05
放疗方式(IMRT *vs* 3D-CRT)	0.113(0.015~0.872)	<0.05	0.611(0.225~1.656)	>0.05
阴道近距离治疗(是 *vs* 否)	4.046(1.952~8.285)	<0.01	2.825(1.365~5.847)	<0.05
盆腔剂量[a]	1.361(1.109~1.669)	<0.05	1.296(1.023~1.642)	<0.05
阴道近距离治疗剂量[a]	4.046(1.952~8.385)	<0.01	2.825(1.365~5.847)	<0.05
总放疗剂量[a]	1.035(1.017~1.054)	<0.01	1.028(1.009~1.047)	<0.05
XRCC1 Arg399Gln				
Arg/Arg	1.00		1.00	
Arg/Gln	3.833(1.699~8.647)	<0.01	4.842(2.143~10.943)	<0.01
Gln/Gln	11.000(3.459~34.985)	<0.01	8.421(1.813~39.107)	<0.01

a:作为连续变量进入方程

表 4 本组宫颈癌患者 2~3 级急性膀胱、直肠炎风险因素逐步向前 Logistic 回归结果

膀胱炎因素	*B*	*S.E.*	*Wald*	*df*	*P*	*OR*	95% *CI*
手术(是 *vs* 否)	−1.388	0.403	11.859	1	<0.05	0.250	0.113~0.550
XRCC1							
Arg/Gln *vs* Arg/Arg	1.414	0.437	10.467	1	<0.05	4.114	1.746~9.693
Gln/Gln *vs* Arg/Arg	2.208	0.618	12.747	1	<0.01	9.096	2.707~30.566
直肠炎因素	*B*	*S.E.*	*Wald*	*df*	*P*	*OR*	95% *CI*
总放疗剂量[a]	0.027	0.010	6.840	1	<0.05	1.027	1.007~1.047
XRCC1							
Arg/Gln *vs* Arg/Arg	1.612	0.427	14.234	1	<0.01	5.011	2.169~11.575
Gln/Gln *vs* Arg/Arg	1.969	0.796	6.122	1	<0.05	7.165	1.506~34.092

a:作为连续变量进入方程

3 讨论

DNA 损伤修复的能力决定了个体放疗敏感性和正常组织修复能力的差异[8]。XRCC1 是最关键的 DNA 修复基因之一,主要参与氧化应激和电离辐射所致的 DNA 损伤后的单链断裂修复和碱基切除修复,从而维持 DNA 的稳定性。该基因位于染色体 19q 13.2~13.3 区,其基因组大小约 33 kb,cDNA 全长 2.2 kb,含有 17 个外显子。XRCC1 通过编码 633 个氨基酸的蛋白质作为脚手架,与多聚 ADP 核糖聚合酶、DNA 多聚酶 β 和 DNA 连接酶Ⅲ形成复合物,共同参与因电离辐射等引起的 DNA 损伤的修复[9]。

本研究表明,在接受放化疗治疗的宫颈癌患者中,XRCC1 399 密码子 Arg/Gln 和 Gln/Gln 基因型携带者出现 2~3 级急性膀胱炎和直肠炎风险均比 Arg/Arg 基因型显著增高,并在对年龄、分期、组织学类型以及放疗方式等其他临床病理因素校正后,XRCC1 Arg399Gln 多态性依然是 2~3 级急性膀胱炎和直肠炎的独立风险因素。关于人 XRCC1 基因 SNP 位点,研究得最多的是分别位于 XRCC1 编码区的第 6、9 和 10 外显子的 C26304T(Arg194Trp)、G27466A(Arg280His)和 G28152A(Arg399Gln)[9],而 Arg399Gln 位点位于 XRCC1 蛋白和多聚 ADP 核糖聚合酶结合的功能区内,所以其氨基酸变化对 XRCC1 的 DNA 修复功能影响可能会更大[10-11]。Cometta 等[12]则利用 2 Gy 的 X 射线照射 50 名健康人外周血细胞后,彗星分析发现 XRCC1 399 密码子纯合变异(Gln/Gln)的彗尾长度显著长于野生型和杂合型,说明纯合变异基因型细胞修复能力更弱。在 XRCC1 Arg399Gln 多态性与宫颈癌易感性的相关性研究中,杂合变异(Arg/Gln)和纯合变异(Gln/Gln)携带者宫颈癌发生风险较野生型(Arg/Arg)者显著增高[13-15]。本研究临床观察与这些基础研究以及流行病学研究结果一致。

XRCC1 SNPs 与多种肿瘤的放射性副反应相关。Andreassen 等[16]筛选了与放射性损伤相关的 7 个 SNPs,研究发现 XRCC1 399 密码子的 Gln 基因型与放疗后引起的皮下组织纤维化的严重程度呈正相关。而在乳腺癌中,Keam 等[17]发现在入组人群中约 1/4 的人出现了严重的放射性损伤,经过进一步研究显示 XRCC1 Arg399Gln 等位基因参与了放射性损伤的发生。近年鼻咽癌中也有相关报道,结果发现杂合变异(Arg/Gln)的患者比野生型(Arg/Arg)的发生 3 级急性放射性皮炎及口腔炎风险更高[18]。然而,DNA 修复基因多态性与宫颈癌急性放疗损伤相关性却鲜有报

道。De-Ruyck 等[5]报道了 62 例宫颈癌及子宫内膜癌患者,其中有 22 例出现了晚期放射性炎症反应,携带至少 1 个 XRCC1 Arg399Gln 密码子 Gln 风险等位基因的患者更容易发生晚期正常组织的放射性损伤。本研究通过较大样本量也表明 XRCC1 Arg399Gln 多态性与正常组织放射性损伤程度具有相关性,并且 XRCC1 Arg399Gln 多态性同时是急性放射性膀胱炎和急性放射性直肠炎的独立预测因素。因此 XRCC1 Arg399Gln 多态性有可能作为潜在的预测指标,为患者提供更为精确的放疗剂量,从而为获得更好的放疗保护措施来减轻患者放射性副反应、提高生活质量提供临床决策的依据。

本研究发现了 XRCC1 Arg399Gln 多态性与宫颈癌放射后急性膀胱炎和直肠炎有关,有助于提高宫颈癌患者临床治疗的针对性和可预见性。本研究局限性在于小样本量的回顾性研究,而且仅分析了一个多态性位点。需要大样本、多修复基因 SNPs 位点的临床试验提供更精确的预测指标,从而更好地指导宫颈癌患者个体化治疗。

参考文献:

[1] Jemal A, Bray F, Center M M, *et al*. Global Cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69 – 90. DOI: 10.3322/caac.20107

[2] International Agency for Research on Cancer. Cervical cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012[R]. Geneva: World Health Organization, 2012.

[3] Folkert M R, Shih K K, Abu-Rustum N R, *et al*. Postoperative pelvic intensity-modulated radiotherapy and concurrent chemotherapy in intermediate-and high-risk cervical cancer [J]. Gynecol Oncol, 2013, 128(2): 288 – 293. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.11.012

[4] Gandhi A K, Sharma D N, Rath G K, *et al*. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 87(3): 542 – 548. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.2059

[5] De-Ruyck K, Van-Eijkeren M, Claes K, *et al*. Radiation-induced damage to normal tissues after radiotherapy in patients treated for gynecologic tumors: association with single nucleotide polymorphisms in XRCC1, XRCC3, and OGG1 genes and *in vitro* chromosomal radiosensitivity in lymphocytes[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 62(4): 1140 – 1149.

[6] Whitehouse C J, Taylor R M, Thistlethwaite A, *et al*. XRCC1 stimulates human polynucleotide kinase activity at damaged DNA termini and accelerates DNA single-strand break repair [J]. Cell, 2001, 104(1): 107 – 117.

[7] Parliament M B, Murray D. Single nucleotide polymorphisms of DNA repair genes as predictors of radioresponse[J]. Semin Radiat Oncol, 2010, 20(4): 232 – 240. DOI: 10.1016/j.semradonc.2010.05.003

[8] Prise K M, Newman H C, Folkard M, *et al*. A study of DNA fragmentation patterns in cells irradiation with charged particles: evidence for non-random distributions[J]. Phys Med, 1998, 14(Suppl 1): 20 – 23.

[9] Li Y, Liu F, Tan S Q, *et al*. X-ray repair cross-complementing group 1 (XRCC1) genetic polymorphisms and cervical cancer risk: a huge systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2012, 7(9): e44441. DOI: 10.1371/journal.pone.0044441

[10] 傅锦业, 吴毅. XRCC1 基因在肿瘤研究中的应用[J]. 中国癌症杂志, 2007, 17(1): 92 – 94.

[11] Wang Y, Spitz M R, Lee J J, *et al*. Nucleotide excision repair pathway genes and oral premalignant lesions[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(12): 3753 – 3758.

[12] Cornetta T, Festa F, Testa A, *et al*. DNA damage repair and genetic polymorphisms: assessment of individual sensitivity and repair capacity[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(2): 537 – 545.

[13] Liu Y T, Shi J P, Fu L Y, *et al*. Gene polymorphism of XRCC1 Arg399Gln and cervical carcinoma susceptibility in Asians: a meta-analysis based on 1, 759 cases and 2, 497 controls [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(1): 189 – 193.

[14] Huang J, Ye F, Chen H, *et al*. The nonsynonymous single nucleotide polymorphisms of DNA repair gene XRCC1 and susceptibility to the development of cervical carcinoma and high-risk human papillomavirus infection [J]. Int J Gynecol Cancer, 2007, 17(3): 668 – 675.

[15] Yilmaz E, Celik O, Celik E, *et al*. XPD and XRCC1 gene polymorphism in patients with normal and abnormal cervical cytology by pap smear[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2012, 16(12): 1713 – 1718.

[16] Andreassen C N, Alsner J, Overgaard M, *et al*. Prediction of normal tissue radiosensitivity from polymorphisms in candidate genes [J]. Radiother Oncol, 2003, 69(2): 127 – 135.

[17] Keam B, Im S A, Han S W, *et al*. Modified FOLFOX-6 chemotherapy in advanced gastric cancer: Results of phase Ⅱ study and comprehensive analysis of polymorphisms as a predictive and prognostic marker[J]. BMC Cancer, 2008, 8: 148. DOI: 10.1186/1471-2407-8-148

[18] Li H, You Y, Lin C, *et al*. XRCC1 codon 399Gln polymorphism is associated with radiotherapy-induced acute dermatitis and mucositis in nasopharyngeal carcinoma patients[J]. Radiat Oncol, 2013, 8: 31. DOI: 10.1186/1748-717X-8-31

(收稿:2015-10-14;修回:2015-11-21)

(编辑 王 红)