DOI:10.16016/j.1000-5404.202010128

DNA 修复基因 APE1 Asp148Glu 多态性与中国西南地区女性宫颈癌风险及预后相关

许文婧[1,2],张诗珩[1],王 东[1] 400042 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)大坪医院肿瘤中心[1];400021 重庆,重庆市中医院南桥寺院部肿瘤科[2]

[摘要] **目的** 探讨中国西南地区女性 DNA 修复基因 APE1 多态性与宫颈癌风险和预后的相关性。**方法** 调查 2007 年 1 月至 2014 年 7 月在陆军军医大学大坪医院就诊的 290 例宫颈癌患者的临床特征,以同期 290 例体检的健康志愿者为对照;并对患者的总生存期进行随访,使用 PCR 对 APE1(Asp148Glu 和-141T/G)进行基因分型。利用 χ^2 检验和 Hardy-Weinberg 平衡分析病例与对照之间基因的多态性;采用多元 Logistic 回归模型评估基因多态性与宫颈癌风险的相关性,用 Kaplan-Meier 法评估患者的总生存与不同基因型的关系。**结果** 与 APE1 Asp148 Asp/Asp 相比,Glu/Glu 基因型显示出患宫颈癌的风险更低($OR=0.542$,$P<0.05$),特别是具有以下临床特征的患者:生育次数<2 次($OR=0.345$,$P<0.05$),初潮年龄≥14 岁($OR=0.522$,$P<0.05$),未绝经患者($OR=0.324$,$P<0.05$),绝经年龄≥45 岁($OR=0.495$,$P<0.05$),病理类型为鳞状细胞癌($OR=0.597$,$P<0.05$)。而含有 Glu 的基因型具有更多的生存获益($P=0.001$),但是 APE1 pro-141T/G 多态性与宫颈癌风险没有显著关联。**结论** 纯合子 APE1 Asp148 Glu/Glu 基因型有较低的子宫颈癌风险及较好的预后。

[关键词] 宫颈癌;APE1;单核苷酸多态性;癌症风险;癌症预后

[中图法分类号] R195.4; R394.5; R737.33 [文献标志码] A

Polymorphism of DNA repair gene APE1 (Asp148Glu) is associated with risk and prognosis of cervical cancer in women of Southwest China

XU Wenjing[1,2], ZHANG Shiheng[1], WANG Dong[1] [1]Cancer Center, Daping Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400042; [2]Department of Oncology, Nanqiaosi Branch of Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing, 400021, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate whether the polymorphism of the DNA repair gene APE1 (Asp148Glu) is associated with the risk and prognosis of cervical cancer in women of Southwest China. **Methods** We studied the clinical features of 290 woman with cervical cancer diagnosed in Daping hospital from January 2007 to July 2014. And another 290 healthy volunteers who took physical examination during the same period were recruited and served as normal control. The patients were followed up for the total survival. PCR-CTPP was used detect the genotype of APE1 (Asp148Glu and -141T/G) in the patients and normal control. *Chi*-square test was applied to assess the distribution of individual clinical characteristics, and Hardy-Weinberg equilibrium was used to analyze the polymorphisms of these genes between the case and control. Multivariate logistic regression models were to assess the association of these polymorphisms with risk of cervical cancer. And Kaplan-Meier survival analysis was used to evaluate the relationship of overall survivals (OS) in different genotypes. **Results** The Glu/Glu genotype showed a lower risk of cervical cancer($OR=$

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(30670628,30801367)

[通信作者] 王 东,E-mail:dongwang64@hotmail.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

0.542, $P<0.05$) when compared with the APE1 Asp148 Asp/Asp genotype, especially for the individuals with following features: childbirth <2 ($OR=0.345$, $P<0.05$), menarche older than 14 years old ($OR=0.522$, $P<0.05$), non-menopause ($OR=0.324$, $P<0.05$), age of menopause ≥45 years old ($OR=0.495$, $P<0.05$) or squamous carcinoma ($OR=0.597$, $P<0.05$). And those carrying Glu genotype had a higher OS benefit than those carrying the APE1 Asp148 Asp genotypes ($P=0.001$). However, there was no significant association between the APE1 pro-141T/G polymorphism and risk of cervical cancer. **Conclusion** Homozygous APE1 148 Glu/ Glu genotype has a reduced risk and a better prognosis of cervical cancer.

[**Key words**] cervical cancer; APE1; single-nucleotide polymorphism; cancer risk; cancer prognosis

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (30670628, 30801367). Corresponding author: WANG Dong, E-mail: dongwang64@hotmail.com

宫颈癌是第四大常见恶性疾病,全世界估计有53万例新发和27万例病死患者,85%左右死亡病例发生在不发达国家或发展中国家[1]。宫颈癌的主要危险因素是感染了某些类型的人类乳头瘤病毒(human papilloma virus,HPV),持续感染高风险HPV类型可能导致病毒DNA整合到宿主细胞基因组中,进而导致癌基因激活,从而促进癌变[2]。在对194项宫颈细胞学检查研究的荟萃分析中,估计全球HPV感染的女性为11.7%,而宫颈癌的年发病率为(4~14)/10^5[3]。这表明大多数感染HPV的人不会发展为宫颈癌。基于对双胞胎人群和家庭研究表明,遗传易感性在宫颈癌发病中具有重要地位;而单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)被认为是从癌前状态发展到宫颈癌的重要遗传因素之一[4]。DNA修复基因的表达和功能可确保正常细胞中DNA的完整性,研究表明DNA修复蛋白或DNA修复基因遗传变异的表达和功能改变在个体对宫颈癌的易感性中起重要作用[5]。

DNA碱基切除修复(base excision repair,BER)是一种在进化上能保守维持基因组的完整性的过程,可消除由内源性因素或遗传毒性物质(主要是活性氧,reactive oxygen species,ROS)引起的数十种受损(氧化或烷基化)或核酸碱基突变[6]。在BER中有一系列关键基因,其中脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶1基因(Adenine/pyrimidine endonuclease 1,APE1)是编码一种多功能的DNA损伤修复酶,参与氧化和烷基化作用所致的DNA损伤,以BER途径中关键酶的身份起到稳定基因组的重要作用[7]。APE1的单核苷酸多态性(SNP)影响包括肺癌、乳腺癌、骨肉瘤等多种肿瘤的发病风险[8]。为了探明APE1对宫颈癌发生和发展的影响,本研究调查陆军军医大学大坪医院收治的290名宫颈癌患者和健康对照者,分析APE1 Asp148Glu(常见的多态性位点)和promoter-141T/G(pro-141T/G,常见的启动子多态性位点)的基因型与中国西南地区女性患宫颈癌的发病风险以及预后的可能关联。

1 资料与方法

1.1 调查对象

病例组:2007年1月至2014年7月在陆军军医大学大坪医院住院的290例宫颈癌初诊患者,主要来自重庆、四川、云南、贵州等中国西南地区,不受年龄、组织学和分期的限制。患者均有病理诊断以及FIGO分期。对照组:招募同期在大坪医院健康中心接受常规体检的无癌女性志愿者290例。本研究通过大坪医院伦理委员会批准(2007年02号),并获得每位参与者的知情同意。在临床访谈中收集个体的特征,如年龄、癌症家族史、生育史和月经史。此后患者自愿选择治疗方式,并定期接受电话随访直到满5年。特别需要说明的是:在研究过程中,两组吸烟或饮酒的人数相对较少(病例组吸烟、饮酒者各1例,对照组有2例饮酒者),对照组部分未进行HPV检测,部分志愿者拒绝提供性生活史,因此这些数据没有用于后续统计分析。

1.2 DNA分离与SNP基因分型

从每个参与者采集静脉血样本,并在采集后立即以2 000 r/min(10 min,4 ℃)离心分离单核血细胞。然后使用EZNASE的血DNA试剂盒(Omega Bio-tek,Norcross,GA,USA)从这些单核细胞中提取基因组DNA,并储存在-80 ℃冰箱中。对APE1(Asp148Glu,rs1130409,即外显子5的Asp/Glu;rs1760944中的T/G,即启动子区的141T/G)多态性进行基因分型,采用PCR-CTPP(两对交叉引物PCR)方法对DNA样本进行分析,所有4个PCR引物均基于GenBank参考序列设计,为每个等位基因设计引物对,并根据产物长度区分等位基因(表1)。

表 1 引物序列

基因	序列	等位基因	PCR 产物大小/bp
APE1 Asp148Glu	正向引物 1:5′-CCTACGGCATAGGTGAGACC-3′	G	167
	反向引物 1:5′-TCCTGATCATGCTCCTCC-3′		
	正向引物 2:5′-TCTGTTTCATTTCTATAGGCGAT-3′	T	236
	反向引物 2:5′-GTCAATTTCTTCATGTGCCA-3′		
APE1 pro-141T/G	正向引物 1:5′-CTAACTGCCAGGGACGCCGA-3′	T	136
	反向引物 1:5′-ACACTGACTTAAGATTCTAACTA-3′		
	正向引物 2:5′-ACTGTTTTTTTCCCTCTTGCACAG-3′	G	335
	反向引物 2:5′-TGAGCAAAAGAGCAACCCCG-3′		

用含 2 μL 基因组 DNA、0.5 U 的 TaqMan-SNP 基因分型分析混合液(40×12.5 μL)、12.5 pmol 的每个引物(1 μL)、1.5 mmol 的总 $MgCl_2$(2 μL)、5 μL 的 PCR 缓冲液(5×)和 0.30 mmol 的 dNTPs(2.5 μL)的玻璃毛细管在 25 μL 混合液中进行 PCR 扩增。PCR 条件包括 95 ℃ 初始变性 10 min,95 ℃ 30 次变性 1 min,58 ℃(APE1 pro-141T/G)或 60 ℃(APE1 Asp148Glu)退火 1 min,72 ℃ 延伸 1 min,然后用琼脂糖凝胶电泳分析 PCR 产物。每批次检测时,都以未加基因组 DNA 的 PCR 管作为阴性对照。随机抽取 5% 的样本进行 DNA 测序,定期确认基因型结果。结果表明,测定结果具有重复性,基因分型无差异。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。经分析患者总体在年龄分布、孕次、产次、末次月经年龄上均不符合正态分布(符合宫颈癌双峰发病特征),而且方差不齐,采用 Mann-Whitney U 检验对其总体均值进行检验。采用 χ^2 检验两组在年龄分布、癌症家族史、生育史、月经状态等临床特征上差异,也用于评估基因自然分布的哈迪-温伯格平衡(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)。以 Asp 等位基因或 Asp/Asp 基因型为参考,使用 χ^2 检验比较病例组和对照组在其他基因和基因型的分布差异、优势比(OR)和置信区间(95%CI),并估计在年龄、家族癌症史、生育史和更年期状况等临床特征调整后的 OR 和 95%CI。以 Asp 等位基因或 Asp/Asp 基因型为参考,采用 χ^2 检验分析其他等位基因和基因型在患者不同临床病理特征状态下(如 FIGO 分期、肿瘤分化和转移)的分布差异、OR 和 95%CI,估算在年龄、家族癌症史、生育史和更年期状况等临床特征调整后的 OR 和 95%CI。采用 Kaplan-Meier 法评估患者的总生存与不同基因型的关系,并绘制生存曲线。双侧检验,$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象特征

病例组有鳞癌 272 例,非鳞癌 18 例(包括腺癌 16 例,小细胞癌 1 例,透明细胞癌 1 例);高分化 229 例,中低分化 61 例;FIGO 分期:Ⅰ期 27 例,Ⅱ期 157 例,Ⅲ期 51 例,Ⅳ期 55 例;远处转移 50 例,无远处转移 240 例。病例组和对照组在年龄、家族癌症史、妊娠、生产、初潮、末次月经、绝经状况等方面差异均有统计学意义($P<0.05$,表 2)。

2.2 APE1 单核苷酸多态性与宫颈癌风险的关系

APE1 Asp148Glu 和 APE1 pro-141T/G 基因型及等位基因频率在病例组与对照组的分布见表 3,通过 χ^2 检验分析发现在病例组与对照组中 APE1 Asp148Glu 的基因型及等位基因频率有统计学差异,以 APE1 Asp148 Asp/Asp 作为参考,Glu/Glu 基因型与较低的宫颈癌发生相关(原始 $OR=0.542$,$P<0.05$),考虑到年龄、家族癌史、妊娠、生产、初潮、末次月经年龄和绝经状况等临床特征并进行了调整,差异有统计学意义(调整 $OR=0.590$,$P<0.05$)。而 APE1 pro-141T/G 在基因型及等位基因频率与宫颈癌风险相关性上,差异均无统计学意义($P>0.05$)。如表 4 所示,所有基因型的频率与对照组在 HWE 下预测的频率一致($P>0.05$),表明样本量具有群体代表性。

表 2 病例组与对照组临床特征[$\bar{x}\pm s$,例(%)]

变量	病例组(n=290)	对照组(n=290)	合计	统计值	P 值
年龄[a]/岁	49.69±11.44	43.54±16.22	46.62±14.37	Z=−6.473	<0.001
<35	20(6.90)	104(35.86)	124(21.38)	χ^2=72.377	<0.001
≥35	270(93.10)	186(64.14)	456(78.62)		
家族癌症史					
有	30(10.34)	5(1.72)	35(6.03)	χ^2=19.004	<0.001
无	260(89.66)	285(98.28)	545(93.97)		
孕次	3.98±2.16	2.86±2.12	3.42±2.22	Z=−7.133	<0.001
<3 次	72(24.83)	156(53.79)	228(39.31)	χ^2=50.993	<0.001
≥3 次	218(75.17)	134(46.21)	352(60.69)		
产次	2.39±1.32	1.59±1.51	1.99±1.60	Z=−7.687	0.001
<2 次	98(33.79)	180(62.07)	278(47.93)	χ^2=46.452	<0.001
≥2 次	192(66.21)	110(37.93)	302(52.07)		
初次月经年龄/岁	14.37±1.63	13.98±1.92	14.17±1.79	Z=−3.364	0.001
<14	96(33.10)	142(48.97)	238(41.03)	χ^2=15.078	<0.001
≥14	194(66.90)	148(51.03)	342(58.97)		
末次月经年龄[b]/岁	44.45±6.53	39.59±10.72	42.02±9.19	Z=−6.348	<0.001
<42	85(29.31)	165(56.90)	250(43.10)	χ^2=44.994	<0.001
≥42	205(70.69)	125(43.10)	330(56.90)		
绝经[c]					
是	134(46.21)	101(34.83)	235(40.52)	χ^2=7.791	0.005
否	156(53.79)	189(65.17)	345(59.48)		

a:年龄<35 岁为年轻宫颈癌;b:包括自然绝经和手术后绝经两种状态,χ^2 分析时以总体人群末次月经年龄的平均值 42 岁作为截点;c:指自然绝经状态

表 3 病例组与对照组基因型分布

基因		病例组(n=290)	对照组(n=290)	原始 OR(95%CI)[a]	P 值	调整 OR(95%CI)[b]	P 值
APE1 Asp148Glu	基因型						
	Asp/Asp	117	99	1.000(参考)		1.000(参考)	
	Asp/Glu	132	127	0.879(0.612~1.263)	0.487	0.759(0.514~1.122)	0.166
	Glu/Glu	41	64	0.542(0.337~0.871)	0.011	0.590(0.355~0.982)	0.042
	等位基因						
	Asp	366	325	1.000(参考)			
	Glu	214	255	0.745(0.589~0.943)	0.014		
APE1 pro-141T/G	基因型						
	TT	90	88	1.000(参考)		1.000(参考)	
	TG	126	148	0.832(0.570~1.215)	0.341	0.825(0.551~1.236)	0.352
	GG	74	54	1.340(0.848~2.117)	0.210	1.083(0.659~1.780)	0.753
	等位基因						
	T	306	324	1.000(参考)			
	G	274	256	1.133(0.899~1.428)	0.289		

a:以 Asp 等位基因和 Asp/Asp 基因型进行对照,χ^2 检验分析对照等位基因或基因型的 OR;b:根据年龄、家族癌史、妊娠、生产、初潮、LMP 和绝经状况来调整后的 OR

表 4 病例组与对照组的实际与预期基因 SNP 频率

基因	基因型	病例组			对照组		
		实际[例(%)]	预期[例(%)]	*P* 值	实际[例(%)]	预期[例(%)]	*P* 值
APE1 Asp148Glu	Asp/Asp	117(40.34)	115(39.66)	0.969	99(34.14)	91(31.38)	0.403
	Asp/Glu	132(45.52)	135(46.55)		127(43.79)	143(49.31)	
	Glu/Glu	41(14.14)	40(13.79)		64(22.07)	56(19.31)	
APE1 pro-141T/G	TT	90(31.03)	81(27.93)	0.324	88(30.35)	90(31.03)	0.910
	TG	126(43.45)	144(49.66)		148(51.03)	143(49.31)	
	GG	74(25.52)	65(22.41)		54(18.62)	57(19.66)	

2.3 APE1 单核苷酸多态性与宫颈癌风险的临床特征分层分析

进一步对 APE1 Asp148Glu 基因多态性与宫颈风险在临床特征因变量(包括生产状态、年龄调整、家族癌症史、妊娠、初潮、是否绝经和绝经年龄等)分层上进行分析,结果见表 5。χ^2 检验发现,与 APE1 Asp148 Asp/Asp 相比,Asp148 Glu/Glu 基因型在产次<2 次、初潮年龄≥14 岁、绝经年龄≥45 岁(非早期绝经妇女)、发病时未绝经,以及病理类型为鳞癌的患者中,能对宫颈癌发生起到保护作用,而 APE1 Asp148 Asp/Glu 未发现此作用。而在年龄是否小于 35 岁(年轻宫颈癌患者)、孕次次数等方面,APE1 基因多态性及基因型与宫颈癌相关性没有统计学差异(在年龄是否小于 35 岁分层上的调整 $OR=1.021$, $P=0.167$;在孕次次数上的调整 $OR=0.919$, $P=0.187$)。

2.4 APE1 单核苷酸多态性与宫颈癌患者的临床分期相关

进一步通过 χ^2 检验分析 APE1 Asp148Glu 的基因型与宫颈癌患者的临床病理特征的关系(包括 FIGO 分期、肿瘤的分化级别,是否发现时有转移)。如表 6 所示,与 APE1 Asp148 Asp/Asp 相比,Asp/Glu 基因型有较低的 FIGO 期趋势,但差异无统计学意义(调整后 $OR=0.465$, 95% CI: 0.253~0.852, $P>0.05$),而对于 Glu/Glu 基因型则表现出与较低的 FIGO 分期显著相关(调整后 $OR=0.333$, 95% CI: 0.147~0.757, $P<0.05$),提示 Glu/Glu 基因型的潜在保护作用。但没有发现这些基因多态性与癌细胞分化级别($P=0.566$)或转移与否($P=0.094$)之间显著关联。而 APE1 pro-141T/G 的基因型与分期等之间无显著相关性。

2.5 APE1 单核苷酸多态性与患者总生存的关系

随访所有患者的总体生存情况,其中有 235 例顺利完成 5 年随访,失访人数并未超过总数量的 20%。采用生存分析得出了各个基因型的生存曲线,见图 1。结果显示,在总体水平上,APE1 Asp148 Glu/Glu 以及 Asp/Glu 基因型相对于 Asp/Asp 基因型在患者总生存 OS 上显示出优势($P=0.001$),而在对 FIGO 分期进行分层分析后发现,在早期宫颈癌 FIGO 分期≤2a 期中,不同的基因型在 OS 上差异无统计学意义,而在 FIGO 分期≥2b 期中,含有 Glu 的基因型,在患者 OS 获益上有优势($P<0.05$)。

表 5 不同临床特征分层的宫颈癌 APE1 Asp148Glu 基因型的相对 OR 比较

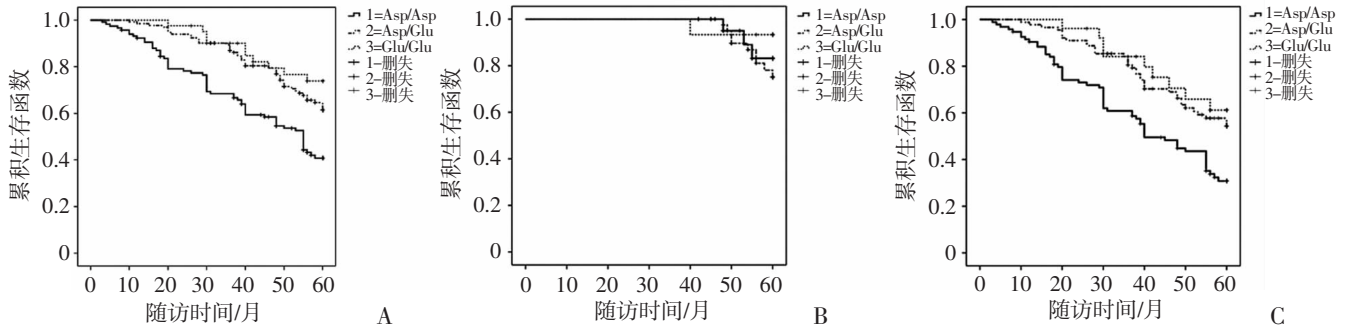
临床特征	Asp/Asp		Asp/Glu			Glu/Glu		
	病例/对照	调整 *OR*(95%*CI*)	病例/对照	调整 *OR*(95%*CI*)	*P* 值	病例/对照	调整 *OR*(95%*CI*)	*P* 值
产次<2	41/57	1(参考)	46/73	0.813(0.435~1.520)[a]	0.517	11/50	0.345(0.146~0.814)[a]	0.015
产次≥2	76/42	1(参考)	86/54	0.899(0.528~1.532)	0.696	30/14	1.341(0.629~2.860)	0.448
初潮<14 岁	37/47	1(参考)	46/66	0.622(0.316~1.226)[b]	0.171	13/29	0.511(0.209~1.246)[b]	0.140
初潮≥14 岁	80/52	1(参考)	86/61	0.765(0.462~1.269)	0.300	28/35	0.522(0.237~0.998)	0.049
绝经<45 岁	12/7	1(参考)	6/7	0.500(0.119~2.099)[c]	0.473[f]	6/2	1.750(0.291~7.783)[c]	0.676[f]
绝经≥45 岁	105/92	1(参考)	126/120	0.920(0.619~1.341)	0.663	35/62	0.495(0.300~0.816)	0.005
未绝经	63/59	1(参考)	76/79	0.819(0.448~1.497)[d]	0.520	17/51	0.324(0.144~0.730)[d]	0.007
绝经	54/40	1(参考)	56/48	0.91(0.480~1.691)	0.766	24/13	1.272(0.544~2.973)	0.579
非鳞癌	6/99	1(参考)	11/127	1.212(0.417~3.520)[e]	0.724	1/64	0.345(0.039~3.054)[e]	0.339
鳞癌	111/99	1(参考)	121/127	0.725(0.487~1.078)	0.112	40/64	0.597(0.358~0.995)	0.048

a:根据年龄、家族癌症史、妊娠、初潮、LMP 和更年期状况进行调整;b:根据年龄、家族癌症史、妊娠、生产、绝经年龄和是否绝经进行调整;c:根据年龄、家族癌症史、妊娠、生产、初潮和是否绝经进行调整;d:根据年龄、家族癌症史、妊娠、生产、初潮和绝经年龄进行调整;e:根据年龄、家族癌症史、妊娠、生产、初潮、绝经年龄和是否绝经进行调整;f:采用 Fisher 的精确检验

表 6　基因型分布与肿瘤 FIGO 分期的关系以及优势比

基因		FIGO 分期		原始[a]		调整后[b]	
		≤2a	≥2b	*OR*(95%*CI*)	*P* 值	*OR*(95%*CI*)	*P* 值
APE1 Asp148Glu	Asp/Asp	22	95	1.000(参考)		1.000(参考)	
	Asp/Glu	43	89	0.479(0.266~0.864)	0.014	0.465(0.253~0.852)	0.013
	Glu/Glu	15	26	0.401(0.183~0.882)	0.021	0.333(0.147~0.757)	0.009
APE1 pro-141T/G	TT	23	67	1.000(参考)		1.000(参考)	
	TG	30	96	1.099(0.587~2.055)	0.769	1.264(0.662~2.413)	0.478
	GG	27	47	0.598(0.306~1.167)	0.130	0.609(0.304~1.218)	0.160

a:χ^2检验; b:根据年龄、家族癌症史、妊娠、生产、初潮、绝经年龄、是否绝经和组织学等进行调整



A:总体;B:FIGO 分期≤2a 期;C:FIGO 分期≥2b 期

图 1　APE1 Asp148Glu 不同基因型患者总体生存曲线与不同 FIGO 分期生存曲线

3　讨论

APE1 位于 14 号染色体 q11.2,编码 5 个外显子,是 BER 途径中的一种嘌呤/嘧啶内切核酸酶,同时也是关键限速酶,在细胞中占 BER 所有碱基(AP)位点修复的 95%[10]。APE1 具有多种生物学功能,不仅是 AP 核酸内切酶、3′磷酸二酯酶和 3′-5′核酸外切酶;而且在 RNA 切割、核苷酸切口修复、氧化还原调节和反式调节中也起着至关重要的作用。APE1 还显示了许多参与癌症进展的转录因子的 DNA 结合活性,例如 Fos、Jun、NF-κB、PAX、HIF-1α、HLF 和 p53,直接或间接影响其他 DNA 修复活性[7]。研究表明,就基因-环境相互作用而言,APE1 改变可改善暴露于环境毒物后的癌症风险;由环境化学和物理致癌物引起的 APE1 表达和活性或遗传变异的变化,可能与各种癌症的发展有关,APE1 表达的检测也被用作预测环境致癌物暴露的重要标志[11]。在癌症患者中,在 DNA 修复和还原氧化或氧化还原信号传导中起作用的 APE1,可能是出色的治疗和预防靶标[12]。在癌症易感性研究中,APE1 的单核苷酸多态性与很多癌症的患病易感风险相关,但是目前研究结论的差异性较大。有 Meta 分析总结 APE1 rs1760944 T>G 在肺癌、乳腺癌、骨肉瘤等中均有减低发病风险的作用[8];而外显子 5 密码子 148 的 SNP(称为 Asp148Glu),与亚洲男性泌尿道肿瘤[13]、女性卵巢癌[14]的发病风险减低有关,却在中国部分地区与肝癌[15]、女性结肠癌[16]易感性增高有关。APE1 单核苷酸多态性 SNP 与宫颈癌的关系报道较少,研究主要集中在与放疗的敏感性方面[17],之前有印度学者研究报道 APE1 Asp148Glu/Glu 基因型对宫颈癌发生有保护关系[18],与本研究结论一致,但是没有进一步研究其 SNP 与预后的关系。本研究发现 Asp148 Glu/Glu 基因型与宫颈癌的风险以及分期有关,表明 APE1 Asp148 Glu/Glu 基因型对宫颈癌的发生、发展具有保护作用。本研究发现 APE1 Asp148 Glu/Glu 基因型的患者,在不同的临床特征分层下,在宫颈癌发生风险 *OR* 上具有差异。生育次数<2 次,初潮年龄≥14 岁,绝经年龄≥45 岁,患病时未绝经或病理为鳞状细胞癌的患者人群,APE1 Asp148 Glu/Glu 基因型相较其他基因型,宫颈癌发病风险显著降低;表明 APE1 在评估患病风险时是有人群选择性的。本研究还发现,从总体水平上看,APE1 Asp148 Glu 等位基因在患者 OS 上有明显获益,表明其对患者预后的保护作用。值得注意的是,这种 OS 上的优势,在 2b 期以上差异有统计学意义,而在 2a 期及以前的分期上并没有统计学意义;考虑可能是因为 2a 期及更早的分期,患者的预后一般较好,特别是

1 期的患者,其死亡主要不是因为宫颈癌本身,而是其他年龄相关的疾病或意外。因此,本研究发现纯合子 APE1 Asp148 Glu/Glu 基因型有较低的子宫颈癌风险以及较好的预后。这为宫颈癌的发生、发展、预后提供了良好的生物学预测因子。

参考文献:

[1] SMALL W J R, BACON M A, BAJAJ A, *et al*. Cervical cancer: A global health crisis [J]. Cancer, 2017, 123(13): 2404-2412. DOI: 10.1002/cncr.30667.

[2] GRAHAM S V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review [J]. Clin Sci(Lond), 2017, 131(17): 2201-2221. DOI: 10.1042/cs20160786.

[3] SERRANO B, BROTONS M, BOSCH F X, *et al*. Epidemiology and burden of HPV-related disease[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 47: 14-26. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006.

[4] DARDIOTIS E, SIOKAS V, GARAS A, *et al*. Genetic variations in the $SULF_1$ gene alter the risk of cervical cancer and precancerous lesions[J]. Oncol Lett, 2018, 16: 3833-3841. DOI:10.3892/ol.2018.9104.

[5] BAJPAI D, BANERJEE A, PATHAK S, *et al*. Single nucleotide polymorphisms in the DNA repair genes in HPV-positive cervical cancer[J]. Eur J Cancer Prev, 2016, 25(3): 224-231. DOI:10.1097/cej.0000000000000159.

[6] CALDECOTT K W. Mammalian DNA base excision repair: Dancing in the moonlight [J]. DNA Repair, 2020, 93: 102921. DOI:10.1016/j.dnarep.2020.102921.

[7] WHITAKER A M, FREUDENTHAL B D. APE1: a skilled nucleic acid surgeon[J]. DNA Repair(Amst), 2018, 71: 93-100. DOI:10.1016/j.dnarep.2018.08.012.

[8] DING G W, CHEN Y, PAN H W, *et al*. Association between apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 rs1760944 T>G polymorphism and susceptibility of cancer: a meta-analysis involving 21764 subjects[J]. Biosci Rep, 2019, 39(12): BSR20190866. DOI:10.1042/bsr20190866.

[9] MCNEILL D R, WHITAKER A M, STARK W J, *et al*. Functions of the major abasic endonuclease(APE1) in cell viability and genotoxin resistance[J]. Mutagenesis, 2020, 35(1): 27-38. DOI:10.1093/mutage/gez046.

[10] PARK J S, KIM H L, KIM Y J, *et al*. Human AP endonuclease 1: a potential marker for the prediction of environmental carcinogenesis risk [J]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 2014: 730301. DOI: 10.1155/2014/730301.

[11] LAEV S S, SALAKHUTDINOV N F, LAVRIK O I. Inhibitors of nuclease and redox activity of apurinic/apyrimidinic endonuclease 1/redox effector factor 1(APE1/Ref-1)[J]. Bioorg Med Chem, 2017, 25(9): 2531-2544. DOI:10.1016/j.bmc.2017.01.028.

[12] ZHONG J H, ZHAO Z, LIU J, *et al*. Association between APE1 Asp148Glu polymorphism and the risk of urinary cancers: a meta-analysis of 18 case-control studies [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 1499-1510. DOI:10.2147/ott.s101456.

[13] KONG Q Q, WANG W F, LUO L, *et al*. Silencing of apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 inhibits the growth and migration in ovarian cancer cell *via* activator-protein-1 signaling[J]. Gynecol Obstet Invest, 2017, 82(2): 188-199. DOI:10.1159/000447261.

[14] YANG Z, ZHAO J. Effect of APE1 and $XRCC_1$ gene polymorphism on susceptibility to hepatocellular carcinoma and sensitivity to cisplatin[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(6): 9931-9936.

[15] LAI C Y, HSIEH L L, TANG R, *et al*. Association between polymorphisms of APE1 and OGG1 and risk of colorectal cancer in Taiwan[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(12): 3372-3380. DOI:10.3748/wjg.v22.i12.3372.

[16] LI Q, WEI X, ZHOU Z W, *et al*. GADD45α sensitizes cervical cancer cells to radiotherapy *via* increasing cytoplasmic APE1 level[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(5): 524. DOI:10.1038/s41419-018-0452-x.

[17] SHEKARI M, SOBTI R C, TAMANDANI D M K, *et al*. Association of genetic polymorphism of the DNA base excision repair gene(APE-1 Asp/148 Glu) and HPV type(16/18) with the risk of cervix cancer in north Indian population[J]. Cancer Biomarkers, 2008, 4(2): 63-71. DOI:10.3233/cbm-2008-4202.

(**收稿**:2020-10-20;**修回**:2020-12-24)

(编辑 汪勤俭)