

XPD 基因多态性与晚期非小细胞肺癌患者铂类化疗获益的 Meta 分析

宋启斌, 王琪, 胡伟国

(武汉大学人民医院肿瘤中心, 武汉 430060)

[摘要] 目的 采用 Meta 分析的方法评价 XPD 基因多态性与晚期非小细胞肺癌患者铂类化疗获益的关系, 为临床用药和个体化治疗提供参考。方法 计算机检索 PubMed、CNKI、CBM 和万方中文数据库, 按照制订的纳入与排除标准筛选关于 XPD 基因多态性与晚期非小细胞肺癌患者铂类化疗获益相关性的病例对照研究或者队列研究, 检索时限为数据库建库至 2012 年 9 月。获得所需的数据、评价纳入研究方法学质量, 使用 RevMan 5.4.1 进行统计分析。结果 共纳入文献 15 篇, 文献质量评价结果显示纳入研究质量良好。Meta 分析发现: ①野生型 Lys/Lys 患者与突变型 Lys/Gln 及 Gln/Gln 患者的铂类化疗敏感性没有显著性差异, 合并优势比为 1.26 (95%可信区间 0.96~1.66)。②野生型 Lys/Lys 患者与突变型 Lys/Gln 及 Gln/Gln 患者生存风险比没有显著性差异, 合并风险比值为 1.06 (95%可信区间 0.81~1.37)。③以人种分组的亚组分析发现 XPD Lys751Gln 多态性在不同人种中与患者接受铂类药物的远期获益无关。结论 XPD Lys751Gln 与晚期非小细胞肺癌患者对铂类药物化疗获益无关。但因为纳入研究的数量有限, 仍应开展更多高质量、大样本的随机对照试验加以验证。

[关键词] 肺癌; XPD; 单核苷酸多态性; 铂类药物; Meta 分析

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1671-5144.2013.04.013

Association of XPD Lys751Gln with Clinical Outcome of Platinum-Based Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis

SONG Qi-bin, WANG Qi, HU Wei-guo

(Cancer Center, Renming Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Objective To evaluate the association between XPD Lys751Gln and the clinical outcome of platinum-based chemotherapy in advanced NSCLC and guide the clinical medication and individualized treatment. **Methods** A meta-analysis was used to analyze the association between XPD Lys751Gln and the clinical outcome in advanced NSCLC patients treated with platinum-based chemotherapy. **Results** A total of 15 case-control studies were included in the meta-analysis. The result showed no associations between XPD Lys751Gln and the clinical outcome of platinum-based chemotherapy in advanced NSCLC patients. The pooled OR values for Lys/Gln+Gln/Gln compared with Lys/Lys was 1.26 (95%CI 0.96~1.66). The pooled HR for death in patients with Lys/Gln+Gln/Gln was 1.06 (95%CI 0.81~1.37). In the subgroup analysis by ethnicity, no statistically differences were found between XPD Lys751Gln and survival in advanced NSCLC patients treated with platinum-based chemotherapy. **Conclusion** The result of meta-analysis suggests that no association between XPD Lys751Gln and the clinical outcome of platinum-based chemotherapy in advanced NSCLC. Further studies are needed to validate the conclusion.

Key words: lung cancer; XPD; single nucleotide polymorphism; platinum-based chemotherapy; meta-analysis

[作者简介] 宋启斌(1962-), 男, 武汉人, 主任医师, 研究方向为肺癌的多学科综合治疗。

[通讯作者] 胡伟国, Tel: 027-88042292; E-mail: hwgcj@126.com

肺癌是人类最常见的恶性肿瘤之一,其死亡率居于全部恶性肿瘤死亡率的首位。约有 80% 的肺癌患者被诊断为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC),其中大部分 NSCLC 患者初次诊断时已处于疾病晚期。基于铂类药物的联合化疗是晚期 NSCLC 的主要治疗手段,然而铂类耐药日渐成为困扰临床的一大问题。肿瘤对化疗药物耐药的机制繁杂,DNA 修复基因无疑在其中起到重要作用。

铂类药物的细胞毒机制是与 DNA 结合形成链间、链内交联,损伤 DNA,最终导致肿瘤细胞凋亡。核苷酸损伤修复系统是修复铂类药物导致的 DNA 损伤的关键成分,而着色性干皮病基因 D (xeroderma pigmentosum group D, XPD) 是这一修复系统中的关键。研究发现,由于多态性的存在使得不同个体的 XPD 活性不同,这可能是导致个体间 DNA 损伤修复能力差异、对铂类药物反应不同的分子基础。因此,研究个体 XPD 基因多态性与化疗药物敏感性的关系有助于临床药物的选择和个体化治疗的实施。XPD 基因 Lys751Gln 被认为与 DNA 修复系统功能降低、患者对铂类药物化疗敏感相关,近年来也有许多 Lys751Gln 与铂类药物化疗敏感性关系的研究,但研究结果有争议。因为试验方法的差异、样本量小、研究人群的异质性、种族特异性,单一研究的研究结果很难推广到整个人群。本研究通过 Meta 分析的方法,对有关 XPD 基因 Lys751Gln 多态性与铂类化疗敏感性关系的研究进行综合评价,以探讨二者的真实关系。

1 资料和方法

1.1 文献检索

以 PubMed、CNKI 中文数据库、中国生物医学文献数据库 (CBM)、万方中文数据库为文献检索的主要来源。英文检索词:lung cancer OR lung carcinoma、XPD、platinum、ERCC2,检索语种为英文。中文检索词:肺癌、XPD、ERCC2、铂。各文献中有用的参考文献亦可作为入选文献。

1.2 选择标准

1.2.1 文献纳入标准 ①原始资料为已公开发表的文献;②研究对象为经手术、纵隔镜、支气管镜或者穿刺活检确诊的晚期 NSCLC;③研究内容包括 XPD Lys751Gln 多态性与肺癌铂类化疗敏感性的研究;④疗效的评价标准为 WHO 标准,以完全缓解 (complete response, CR)+部分缓解 (partial response,

PR) 为化疗敏感性的评价指标;⑤观察患者生存的文献,其观察终点为总生存期 (overall survival, OS), 并提供足够的数据以得出风险比 (hazard ratio, HR) 和 95% 可信区间 (confidence interval, CI)。

1.2.2 文献排除标准 ①动物研究或细胞系的研究;②非 NSCLC 患者的研究;③非 XPD 第 751 位基因多态性与铂类化疗药物反应毒性的研究;④摘要或者综述。

1.3 文献质量评价方法

1.3.1 文献提取 由 2 名独立的研究人员根据已确定的检索策略,对每篇文献的题目和摘要进行审查和评价,确定符合入选标准的文献。最后 2 名独立的研究人员根据纳入标准进行讨论,达成共识后作出最终决定。

1.3.2 文献质量评价 严格按照英国牛津循证医学中心文献评价项目评价纳入病例对照研究的质量。由两位评价员从诊断标准、样本量、分组匹配情况、对照组与病例组间的可比性、基因检测方法、数据完整性六方面进行评估,如遇分歧通过讨论解决或由第三位研究者协助解决。

1.4 数据提取

文献录入的主要内容包括:(1)一般资料:包括文献题目、作者、发表时间;(2)研究对象的基本特征,样本量,检测方法,临床分期;(3)提取信息:XPD 野生型基因 (Lys751Lys) 和突变型基因 (Lys751Gln 以及 Gln751Gln) 病例数、各自化疗敏感病例数、OS、HR 等。

1.5 统计分析方法

采用合并优势比 (odds ratio, OR) 和 95% CI 作为疗效分析的统计量,对异质性检验采用 Q 统计量法。若 $P > 0.1$ 、 $I^2 < 50%$,则认为各研究之间具有较好的同质性,采用固定效应模型分析;反之,则应用随机效应模型分析。使用方差倒数法计算合并 HR 以及 95% CI。此外,可根据需要按人种进行亚组分析。所有数据均为双侧检验, $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。统计处理由 RevMan 5.1.4 软件和 Stata 10.0 进行分析。

2 结果

2.1 文献基本特征

检索到中、英文文献共 179 篇,按纳入及排除标准进行筛选,共 15 篇文献纳入 Meta 分析。样本量 62~526 例不等,发表于 2004~2012 年之间,具体信息见表 1。

表 1 纳入文献基本信息

第一作者	年份	国家	病例数	临床分期	检测方法	检测基因
Kalikaki A ^[1]	2009	希腊	119	~	PCR-RFLP	ERCC1、XPD、XRCC1、GSTP1、GSTM
Booton R ^[2]	2006	意大利	108	~	PCR-RFLP	XPD
Yao CY ^[3]	2009	中国	108	B~	PCR-RFLP	XRCC1、XPD
Isla D ^[4]	2004	西班牙	62	~	TaqMan PCR	ERCC1、XPD、RRM1、MDR
Gandara DR ^[5]	2009	美国 日本	526	~	PCR+pyrosequencing	ABCB1、CYP2C8、CYP3A4、CYP3A5、 ERCC1、XPD
Li F ^[6]	2010	中国	115	~	3-D polyacrylamide gel-based DNA microarray method	ERCC1、XPD
Ryu JS ^[7]	2004	韩国	107	~	sequence	ERCC1、XPD
Liu L ^[8]	2011	中国	199	~	PCR-RFLP	XPD、XRCC1
Ren S ^[9]	2012	中国	340	~	TaqMan PCR	MMS、ERCC6、RRM1、ERCC5、CCNH、 XPC、ERCC1、XRCC3、XPD
Li D ^[10]	2011	中国	89	~	sequence	ERCC1、XRCC1
Wu W ^[11]	2012	中国	353	~	PCR based sequencing	XPD
丁忠海 ^[12]	2008	中国	116	~	PCR-RFLP	XPD
樊华 ^[13]	2008	中国	81	~	PCR-RFLP	XRCC1、XPD
袁芃 ^[14]	2006	中国	200	~	PCR-RFLP	XRCC1、XPD
陈君臣 ^[15]	2011	中国	87	~	PCR-RFLP	XPD

2.2 文献质量评价

文献质量评价结果显示,各纳入研究对 NSCLC 的诊断交代清楚,基因检测方法合理,样本量充足,数据完整,分组匹配良好,组间可比性好。整体纳入研究的质量良好。

2.3 XPD Lys751Gln 与晚期 NSCLC 患者铂类化疗敏感性获益分析

关于 XPD Lys751Gln 与晚期 NSCLC 患者铂类化疗敏感性获益的 Meta 分析,纳入文献中共有 12 篇文章提供充足统计学信息得到 OR。对纳入的 12 篇文章进行异质性检验,结果显示 χ^2 值为 19.39, P 值为 0.05,结果之间不存在异质性,应用固定效应模型进行合并分析。对于 XPD Lys751Gln 单核苷酸多态性,野生型 Lys/Lys 患者与突变型 Lys/Gln 及 Gln/Gln 患者的铂类化疗敏感性没有显著性差异,合并 OR 值为 1.26(95%CI 0.96~1.66)。见图 1。利用漏斗图进行发表偏倚的描述,从图 2 中可见大样本的研究分布较集中,大致呈倒漏斗形,提示无显著的发表偏倚存在,表明发表偏倚的可

能性较小。纳入总体的结果是可靠的。关于人种的亚组分析同样未发现黄种人、白种人亚组的 XPD Lys751Gln 与晚期 NSCLC 患者铂类化疗敏感性获益间的相关性,见图 3。

2.4 XPD Lys751Gln 与晚期 NSCLC 患者铂类化疗生存获益分析

关于 XPD Lys751Gln 与晚期 NSCLC 患者铂类化疗生存获益的 Meta 分析,共纳入文献 6 篇。对其进行异质性检验,结果显示 χ^2 值为 10.83, P 值为 0.05,结果之间存在异质性,应用随机效应模型进行合并分析。对于 XPD Lys751Gln 单核苷酸多态性,野生型 Lys/Lys 患者与突变型 Lys/Gln 及 Gln/Gln 患者生存 HR 没有显著性差异,合并 HR 值为 1.06(95%CI 0.81~1.37),见图 4。关于人种的亚组分析同样未发现黄种人、白种人亚组的 XPD Lys751Gln 与晚期 NSCLC 患者铂类化疗生存获益间的相关性,见图 5。Egger 检验 $P=0.108$,提示无显著的发表偏倚存在,表明总体结果是可靠的。

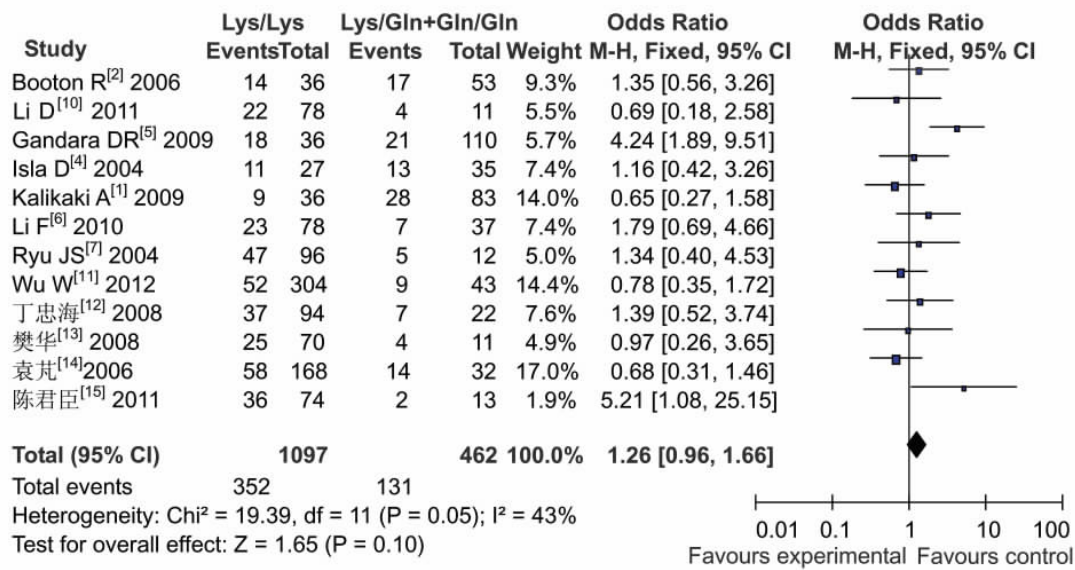


图1 野生型 Lys/Lys 与突变型 Lys/Gln 及 Gln/Gln 铂类化疗敏感性分析

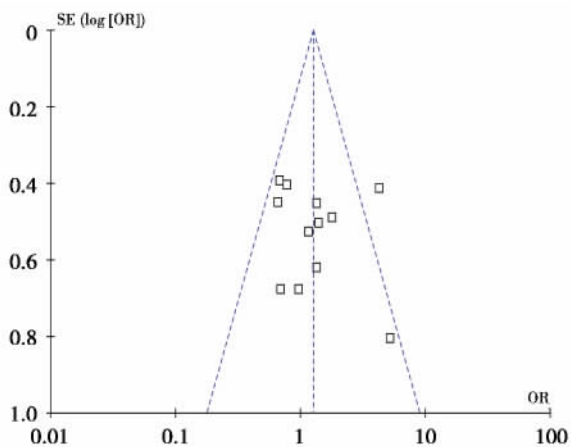


图2 敏感性分析漏斗图

3 讨论

目前,基因单核苷酸多态性已被证实可作为肺癌患者铂类化疗反应的标志,但是不同研究发表的结果却存在差异。本研究试图通过 Meta 分析来揭示 XPD Lys751Gln 多态性与晚期 NSCLC 患者铂类化疗疗效之间的关系。

与细胞内的亲核 DNA 结合形成铂-DNA 加合物是铂类药物发挥抗肿瘤作用的主要机制,加合物的形成使得 DNA 发生链间交联或链内交联,引起 DNA 损伤,触发细胞凋亡机制,导致细胞死亡。细胞内的 DNA 损伤修复系统可以修复这一损伤,影响铂类药物的化疗效果,从而导致不同患者对铂类药物化疗的敏感性不同。XPD 是核苷酸切除

修复系统的重要组成部分,在修复铂类药物引起的 DNA 损伤中发挥重要作用。基因单核苷酸多态性通过影响基因的转录、翻译、mRNA 的稳定性、蛋白质活性等诸多因素影响表达产物的功能,XPD Lys751Gln 可能通过上述机制影响 XPD 修复功能而对铂类药物化疗效果产生影响。

Lunn 等^[16] 研究报道 XPD 751 野生型 Lys/Lys 与突变型 Lys/Gln 及 Gln/Gln 相比,损伤修复能力低,染色体畸变发生概率大。而 Hemminki 等^[17] 并未发现 XPD Lys751Gln 与 DNA 损伤修复能力之间的必然关系,同时携带 321 位和 751 位突变型的个体 DNA 损伤修复能力差,但与对照组间并无明显差异,只有在年龄大于 50 岁的个体中,携带 751 位突变型者 DNA 损伤修复能力明显下降。XPD 基因多态性与 DNA 损伤修复能力的关系尚不清楚,关于 XPD 751 基因多态性与铂类药物化疗敏感性的研究结果也不一致。大部分的临床试验并未证实 XPD Lys751Gln 与晚期 NSCLC 患者铂类化疗敏感性的关系,本次 Meta 分析纳入 12 篇关于 XPD Lys751Gln 与晚期 NSCLC 患者铂类化疗敏感性的研究,合并 OR 值为 1.26(95%CI 0.96~1.66),野生型 Lys/Lys 与变异型 Lys/Gln 及 Gln/Gln 之间铂类化疗敏感性并不存在显著性差异。

Wu 等^[11] 纳入晚期 NSCLC 病人合计 353 人,虽然 XPD Lys751Gln 与晚期 NSCLC 患者铂类化疗敏感性的关系并不明确。但是从长期生存来看,野生型 Lys/Lys NSCLC 患者中位生存期 15 个月

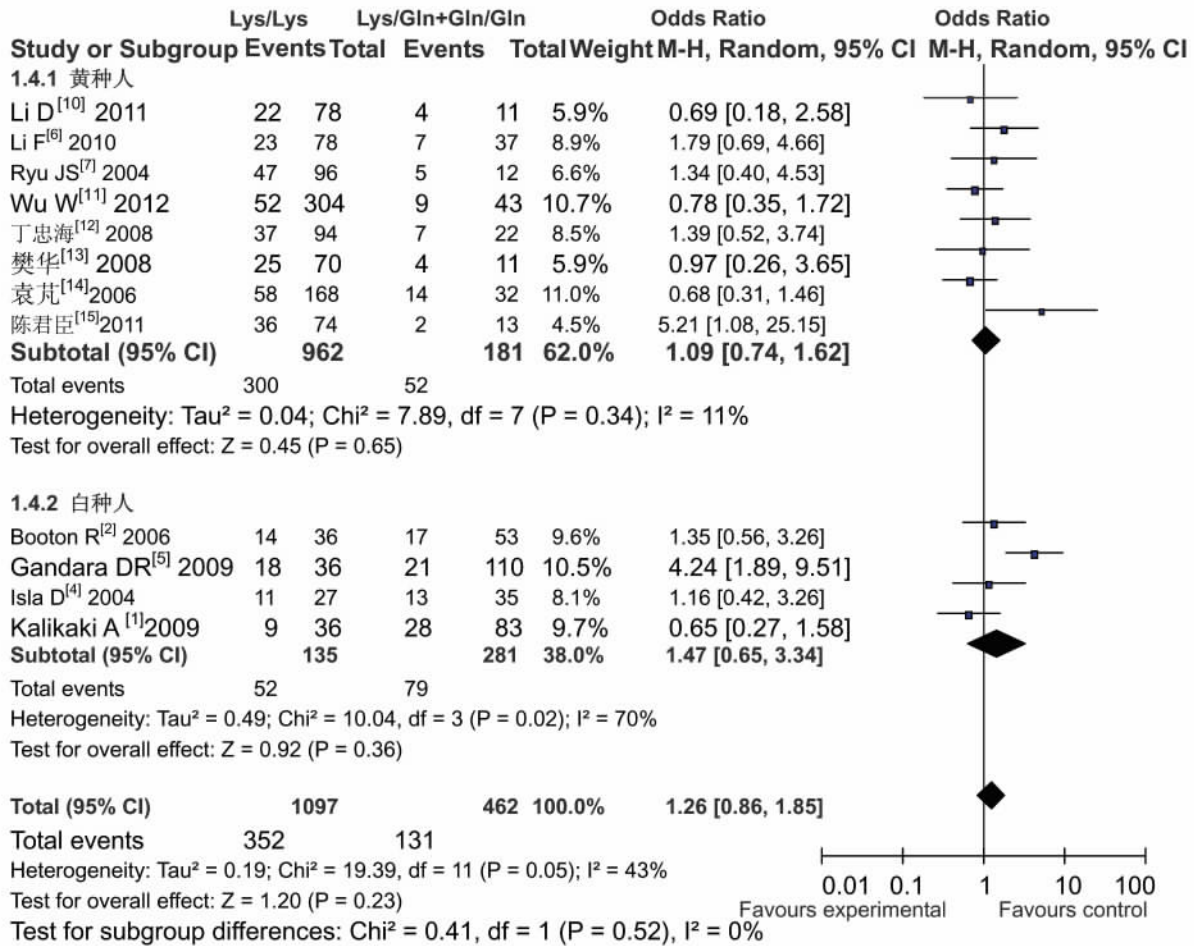


图 3 野生型 Lys/Lys 与突变型 Lys/Gln 及 Gln/Gln 铂类化疗敏感性人种亚组分析

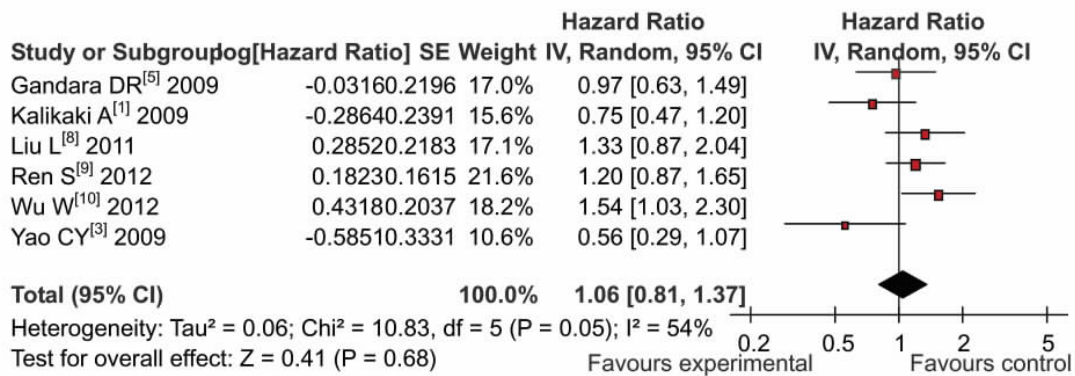


图 4 野生型 Lys/Lys 与突变型 Lys/Gln 及 Gln/Gln 生存获益分析

(95%CI 13.0~17.0), 变异型 Lys/Gln 及 Gln/Gln NSCLC 患者中位生存期 19 个月 (95%CI 16.3~21.7), $P=0.014<0.05$, 差异显著。与野生型患者相比, 变异型患者的总生存期明显缩短 (HR 1.54, 95%CI 1.03~2.29)。作者认为这与之之前关于 XPD Lys751Gln 与 XPD 蛋白活性的研究结果相符^[18], 虽

然 XPD 第 751 位多态性对 XPD 蛋白的大体空间结构影响不大, 但是可以通过改变 C 末端而改变 XPD 蛋白活性。本次 Meta 分析共纳入相关文献 6 篇, 合并 HR 1.06 (95%CI 0.81~1.37), XPD Lys751Gln 与晚期 NSCLC 患者铂类化疗长期获益之间的关系并不显著相关。

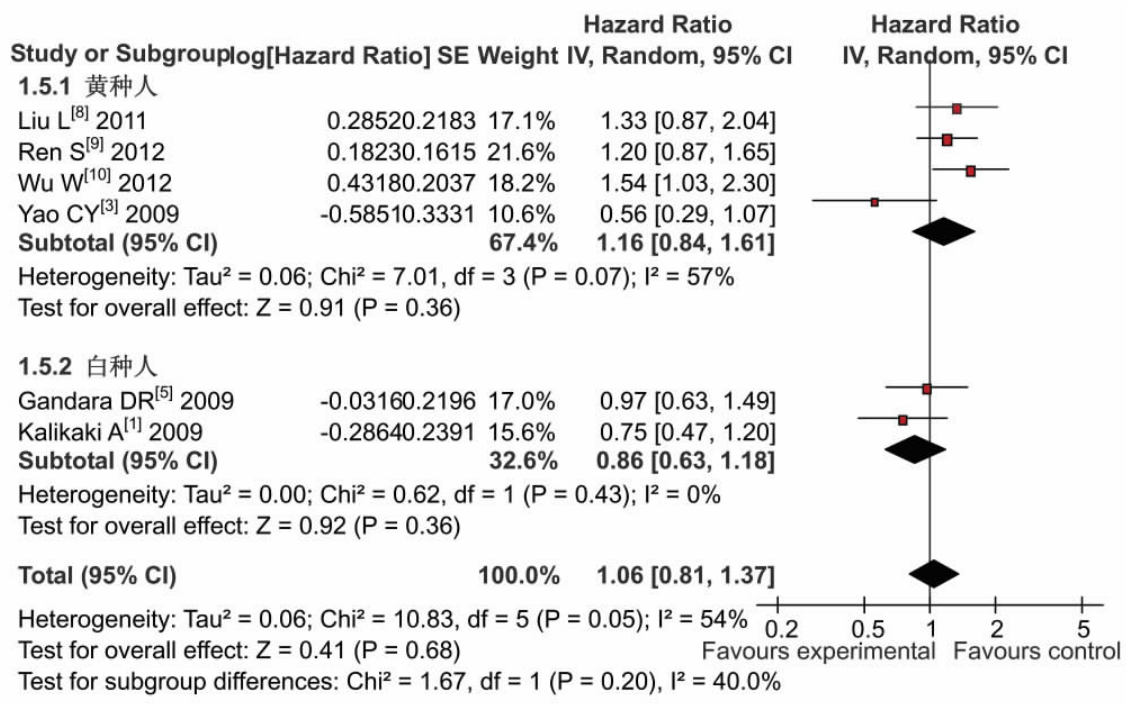


图5 野生型 Lys/Lys 与突变型 Lys/Gln 及 Gln/Gln 生存获益人种亚组分析

本次 Meta 分析并未发现 XPD Lys751Gln 与晚期 NSCLC 患者铂类化疗疗效之间的关系, 针对人种的亚组分析也提示 XPD Lys751Gln 与晚期 NSCLC 患者铂类化疗疗效之间并无任何内在关联。导致这种结果的原因可能有以下几点: 首先, XPD 除了第 751 位的多态性, 其-77 位、312 位等位点也存在多态性, XPD 蛋白的活性可能不仅仅由这一单独的变异而决定, 其他位点亦可以影响蛋白活性而导致个体 DNA 损伤修复能力的不同。其次, XPD 蛋白是参与核苷酸修复的众多蛋白之一, XPD Lys751Gln 可以与其他修复蛋白的位点多态性共同影响核苷酸修复系统的功能, 使得患者对铂类药物反应产生差异。最后, 铂类药物在体内吸收、代谢的诸多过程都会影响患者对铂类化疗的敏感性。如谷胱甘肽对活化铂类的解毒作用增强, 细胞对铂类药物的外排能力增强, p53 的缺失或者 bcl-2 基因的过表达, 这些因素都可以导致患者对铂类药物的耐药, 因此核苷酸修复机制是否是决定患者铂类化疗效果的关键因素仍需要更多的研究。

本研究虽然设计了精细的研究方案, 在检索筛选相关文献、提取分析数据时亦应用了合适的方法而尽量减少发生偏倚的可能。然而, 研究仍然存在一些局限性。首先, 研究仅纳入了过去公

开发表过的研究, 因此不能排除发表偏倚存在的可能。其次, 由于数据不完整或者未能获得完整资料而排除的文献, 可能导致选择偏倚的发生。最后, 晚期 NSCLC 患者对铂类药物化疗反映效果受到诸多因素的影响, 其远期生存更是受种族、年龄、环境等潜在因素影响, 这些因素的不可控也影响了研究的结果。基于上述结果, 可以认为 XPD Lys751Gln 与晚期 NSCLC 患者对铂类药物化疗获益无关。由于研究数量有限, 仍应开展更多大样本、高质量、包含不同种族群体的针对 XPD Lys751Gln 与晚期 NSCLC 患者对铂类药物化疗获益的研究, 以进一步确证 XPD Lys751Gln 与晚期 NSCLC 患者对铂类药物化疗获益之间的关系。

[参 考 文 献]

- [1] Kalikaki A, Kanaki M, Vassalou H, et al. DNA repair gene polymorphisms predict favorable clinical outcome in advanced non-small-cell lung cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2009, 10 (2): 118-123.
- [2] Booton R, Ward T, Heighway J, et al. Xeroderma pigmentosum group D haplotype predicts for response, survival, and toxicity after platinum-based chemotherapy in advanced nonsmall cell lung cancer [J]. Cancer, 2006, 106 (11): 2421-2427.

(下转第 246 页)

结局事件发生率的预计算和统计指标的修正可能有助于指标选择。RR 和 OR 具有一定相似性,在一定情况下均可采用。因统计学差异性,RR 值对合并效应的估计较为保守,OR 与 RR 相比在一定情况下可引起 Meta 合并结果在定量(高估)甚至定性(具有统计学意义等)方面的一致。本文提出了几点指标选择参考意见,根据不同的研究类型和数据特征优选不同指标,而且在指标选择中应综合考虑其他因素。本文仅初步探讨,仍有待于更深入的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research [J]. *Educ Res*, 1976, 6(5): 3.
- [2] 文进, 李幼平. Meta 分析中效应尺度指标的选择[J]. *中国循证医学杂志*, 2007, 7(8): 606-613.
- [3] Schmidt C, Kohlmann T. When to use the odds ratio or the relative risk? [J]. *Int J Public Health*, 2008, 53(3): 165-167.
- [4] Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis [J]. *Stat Methods Med Res*, 1993, 2(2): 121-145.
- [5] 吴翠珊, 王善萍, 张君隆, 等. 比较复方丹参滴丸与地奥心血康胶囊治疗心绞痛随机对照临床试验的系统评价和 Meta 分析[J]. *中西医结合学报*, 2012, 10(1): 25-34.
- [6] Cummings P. The relative merits of risk ratios and odds ratios [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2009, 163(5): 438-445.
- [7] Dohoo I, Stryhn H, Sanchez J. Evaluation of underlying risk as a source of heterogeneity in meta-analyses: A simulation study of Bayesian and frequentist implementations of three models[J]. *Prev Vet Med*, 2007, 81(1-3): 38-55.
- [1] Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research [J]. *Educ Res*, 1976, 6(5): 3.
- [2] 文进, 李幼平. Meta 分析中效应尺度指标的选择[J]. *中国循证医学杂志*, 2007, 7(8): 606-613.
- [3] Yao CY, Huang XE, Li C, et al. Lack of influence of XRCC1 and XPD gene polymorphisms on outcome of platinum-based chemotherapy for advanced non small cell lung cancers [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2009, 10(5): 859-864.
- [4] Isla D, Sarries C, Rosell R, et al. Single nucleotide polymorphisms and outcome in Docetaxel-Cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(8): 1194-1203.
- [5] Gandara DR, Kawaguchi T, Crowley J, et al. Japanese-US common-arm analysis of Paclitaxel plus Carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A model for assessing population-related pharmacogenomics[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(21): 3540-3546.
- [6] Li F, Sun X, Sun N, et al. Association between polymorphisms of ERCC1 and XPD and clinical response to platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2010, 33(5): 489-494.
- [7] Ryu JS, Hong YC, Han HS, et al. Association between polymorphisms of ERCC1 and XPD and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with Cisplatin combination chemotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2004, 44(3): 311-316.
- [8] Liu L, Yuan P, Wu C, et al. Assessment of XPD Lys751Gln and XRCC1 T-77C polymorphisms in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy [J]. *Lung Cancer*, 2011, 73(1): 110-115.
- [9] Ren S, Zhou S, Wu F, et al. Association between polymorphisms of DNA repair genes and survival of advanced NSCLC patients treated with platinum-based chemotherapy [J]. *Lung Cancer*, 2012, 75(1): 102-109.
- [10] Li D, Zhou Q, Liu Y, et al. DNA repair gene polymorphism associated with sensitivity of lung cancer to therapy [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3): 1622-1628.
- [11] Wu W, Li H, Wang H, et al. Effect of polymorphisms in XPD on clinical outcomes of platinum-based chemotherapy for Chinese non-small cell lung cancer patients [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33200.
- [12] 丁忠海, 许林, 高长明, 等. XPD751 基因多态性与晚期 NSCLC 对 GP 方案化疗的敏感性 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2008, 28(4): 457-461.
- [13] 樊华, 黄新恩, 张倩, 等. XRCC1 和 XPD 单核苷酸多态性与非小细胞肺癌铂类药物化疗敏感性的关系 [J]. *实用老年医学*, 2008, 22(4): 306-308.
- [14] 袁芑, 缪小平, 张雪梅, 等. DNA 损伤修复基因 XRCC1 和 XPD 遗传多态与晚期非小细胞肺癌对铂类药物的敏感性 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28(3): 196-199.
- [15] 陈君臣, 刘志良, 成健, 等. XPD 基因单核苷酸多态性与晚期非小细胞肺癌对铂类药物敏感性的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(7): 1114-1117.
- [16] Lunn RM, Helzlsouer KJ, Parshad R, et al. XPD polymorphisms: Effects on DNA repair proficiency [J]. *Carcinogenesis*, 2000, 21(4): 551-555.
- [17] Hemminki K, Xu G, Angelini S, et al. XPD exon 10 and 23 polymorphisms and DNA repair in human skin in situ [J]. *Carcinogenesis*, 2001, 22(8): 1185-1188.
- [18] Monaco R, Rosal R, Dolan M A, et al. Conformational effects of a common codon 751 polymorphism on the C-terminal domain of the xeroderma pigmentosum D protein [J]. *J Carcinog*, 2009, 8: 12.

[收稿日期] 2012-10-22

(上接第 241 页)

[收稿日期] 2012-11-06