

XPC基因单核苷酸多态性与肺癌相关性的研究进展[△]

范晓凡*,滕雪,智多,董梅[#](哈尔滨医科大学附属肿瘤医院药学部,哈尔滨 150086)

中图分类号 R734.2;R979.1

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2018)14-2007-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.14.30

摘要 目的:了解着色性干皮病基因C(XPC)单核苷酸多态性(SNP)与肺癌易感性、化疗敏感性及预后的相关性,为肺癌的预防、诊断和临床治疗提供参考。方法:以“XPC”“单核苷酸多态性”“肺癌”“Single nucleotide polymorphisms”“Lung cancer”等为关键词,组合检索1998年1月—2018年1月PubMed、中国知网、万方等数据库收录的相关文献,就XPC基因SNP与肺癌易感性、化疗敏感性及预后相关性的研究进展进行归纳与总结。结果与结论:共检索到相关文献138篇,其中有效文献39篇。人类XPC基因位于染色体3p25上,其编码蛋白是DNA损伤修复系统中核苷酸切除修复途径的早期DNA损伤识别蛋白,在DNA的修复过程中具有关键作用;同时,该基因及其编码蛋白还参与了信号转导、细胞周期调控及肿瘤细胞侵袭转移等过程。XPC基因SNP可能会影响个体对DNA损伤的修复能力,从而影响患者恶性肿瘤的发生、化疗的效果及其预后。现有研究多集中在Lys939Gln、Ala499Val、PAT-/+等SNP位点。大多数研究结果显示,XPC基因Lys939Gln位点突变可能会增加肺癌发生的风险,PAT-/+多态性与我国人群罹患肺癌的风险可能无关,而Ala499Val位点多态性是否与肺癌发生的风险有关尚无一致结论。上述位点的多态性均可能与肺癌患者的化疗敏感性有关;Lys939Gln位点突变纯合(Gln/Gln)型患者的预后较差,而Ala499Val位点突变则可能有利于患者的预后。但由于人群、地域、遗传特征、环境暴露等因素的差异,现有研究结果并不完全一致,故XPC基因各SNP位点是否相关、其突变是否会影响肺癌的发生发展、患者的化疗敏感性和预后以及其作用机制仍有待深入研究。

关键词 着色性干皮病基因C;单核苷酸多态性;DNA修复;肺癌;易感性;化疗敏感性;预后;相关性

肺癌又称为原发性支气管肺癌,是目前世界上发病率及病死率最高的恶性肿瘤。该病的发病率和病死率仍在持续升高,且预后较差,患者的5年生存率小于15%,严重威胁人们的健康^[1]。DNA的损伤应答是维持细胞遗传稳定性及高保真性的重要机制,其发生改变将导致受损的DNA无法修复或不能正确修复而造成突变,最终引发一系列生理过程的变化,并导致肿瘤的发生^[2]。在多种DNA损伤修复途径中,核苷酸切除修复(Nucleotide excision repair, NER)因其修复损伤类型最为广泛(主要修复紫外线照射造成的光产物、致癌原所致的庞大加合物以及化疗药物如顺铂等诱导的DNA交联等),成为了机体主要的修复途径之一^[3-4]。目前,研究者已发现人类DNA损伤修复系统相关蛋白的编码基因100多个^[5]。研究表明,DNA修复相关基因的单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphisms, SNP)与DNA修复能力(DNA repair capacity, DRC)密切相关,而DRC低下可能是增加肿瘤遗传易感性的重要因素^[6-7]。这提示在接受化疗的过程中,DNA修复基因的SNP将影响肿瘤患者的化疗敏感性,且DRC的差异可能是决定化疗药物疗效的重要因素^[8]。

着色性干皮病基因C(Xeroderma pigmentosum group C, XPC)编码蛋白作为DNA损伤修复系统NER途径的早期DNA损伤识别蛋白,不仅直接参与DNA的修

复过程,而且在感知DNA损伤产生的其他生物学效应(如凋亡)中也具有潜在的信号转导作用^[9]。鉴于此,笔者以“XPC”“单核苷酸多态性”“肺癌”“Single nucleotide polymorphisms”“Lung cancer”等为关键词,组合检索1998年1月—2018年1月PubMed、中国知网、万方等数据库收录的相关中英文文献。结果,共检索到相关文献138篇,其中有效文献39篇。现就XPC基因SNP在肺癌易感性、化疗敏感性及预后中的研究进展进行归纳与总结,以期为肺癌的预防、诊断和临床治疗提供参考。

1 XPC基因的结构与功能

人类XPC基因位于染色体3p25上,包含16个外显子和15个内含子,长度为33.5 kb,编码含940个氨基酸残基的XPC蛋白。该蛋白的主要功能是与酵母菌RAD23B基因的表达产物结合,形成可识别DNA损伤部位的XPC-RAD23B复合物,并引导II型转录修复因子复合物结合到DNA受损部位,进一步激活下游修复蛋白完成对受损DNA的修复^[10-12]。XPC基因结构功能障碍可导致DNA修复能力降低,这可能与肿瘤易感性有关^[13]。

XPC蛋白功能缺陷可引起人常染色体隐性遗传性疾病着色性干皮病,主要表现为极度的紫外线敏感性和早期肿瘤的易感性^[10]。Stout GJ等^[14]研究发现,敲除小鼠角化细胞XPC基因,可导致其丧失损伤修复的功能,使得小鼠对紫外线的敏感性明显增高,且无法清除照射产生的光产物[如环丁烷嘧啶二聚体(Cyclobutane pyrimidine dimers, CPDs)、6-4-嘧啶光产物(6-4-pyrimidine dimers, 6-4PPs)、乙酰氨基苊(Acetylaminofluorene, AAF)等];同时,其机体亦无法修复顺铂诱导的损伤,从

△ 基金项目:黑龙江省卫生计生委科研课题(No.2017-120);哈尔滨医科大学附属肿瘤医院海燕科研基金青年项目(No.JJQN2014-04)

* 硕士研究生。研究方向:药剂学。E-mail:1157057498@qq.com

通信作者:主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:医院药学。E-mail:13804567370@163.com

而使得各种肿瘤发生的概率明显升高。Saviozzi S等^[15]的研究发现,非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)患者化疗后肿瘤组织中XPC、XPA、泛素结合酶(Ubiquitin-conjugating enzyme 2N, UBE2N)基因等的mRNA呈低表达,证实XPC基因参与了化疗药物与肺癌细胞的相互作用,其编码蛋白在肺癌患者化疗过程中具有重要作用。Wang G等^[16]研究表明,顺铂可诱导DNA受损,激活p53抑癌基因,导致细胞周期阻滞,患者XPC基因缺陷可减弱p53抑癌基因对顺铂治疗的反应性以及胱天蛋白酶3(Caspase-3)的活性,表明在顺铂介导的信号转导起始过程中,XPC蛋白可通过激活p53抑癌基因、诱导细胞周期阻滞而发挥修复作用。此外也有研究指出,XPC基因缺陷能增强肺腺癌细胞的转移能力^[17]。由此可见,XPC基因不仅在DNA损伤修复过程中具有关键作用,同时还参与了信号转导、细胞周期调控以及肿瘤细胞侵袭转移等过程。

2 XPC基因SNP与肺癌易感性的相关性

在人体中,香烟暴露及化疗药物所引起的DNA损伤主要通过NER途径完成^[1]。个体修复能力的不足往往可增加其罹患肺癌的危险度,而这种个体修复能力的差异主要是以DNA修复基因SNP作为生物学基础^[18]。目前,关于XPC基因研究较多的3个SNP位点分别为Lys939Gln(rs2228001)、Ala499Val(rs2228000)以及PAT-/+ (由于各文献可能以碱基或氨基酸等不同方式表示,后文中Lys939Gln位点以Lys/Lys、AA表示野生型,Lys/Gln、AC表示突变杂合型,Gln/Gln、CC表示突变纯合型;Ala499Val位点以Ala/Ala、CC表示野生型,Ala/Val、CT表示突变杂合型,Val/Val、TT表示突变纯合型)。

2.1 XPC基因Lys939Gln位点多态性

XPC基因第15外显子第939位密码子A>C多态性可导致编码蛋白中的赖氨酸(Lys)被谷氨酸(Gln)替换。Lawania S等^[19]的研究旨在探讨XPC基因SNP与北印第安人群肺癌发生风险的相关性。该研究指出,XPC基因Lys939Gln位点突变(AC+CC)型人群罹患肺癌的风险显著升高[比值比(Odds ratio, OR)=2.30,95%置信区间(Confidence interval, CI)(1.41, 3.73), $P=0.0007$]。另一项以50~55岁欧洲人群为对象的前瞻性队列研究指出,与A等位基因野生纯合子携带者相比,XPC基因Lys939Gln C等位基因突变杂合子携带者罹患肺癌的风险增加了3.41倍[95%CI(1.32, 8.82)],C等位基因突变纯合子携带者罹患肺癌的风险增加了3.14倍[95%CI(1.00, 9.92)]^[20]。Letkova L等^[21]在斯洛伐克人群中进行的研究首次发现,女性携带Gln/Gln或Lys/Gln+Gln/Gln可增加肺癌发生的风险[OR分别为2.06、1.66,95%CI分别为(0.97, 4.36)、(0.98, 2.85), P 均为0.04]。基于我国

云南宣威地区肺癌人群的一项病例对照研究结果显示,与Lys/Lys、Lys/Gln型受试者比较,Gln/Gln型受试者发生肺癌的风险增加了2.5倍($P=0.06$)^[22]。另有一项Meta分析结果表明,XPC基因Lys939Gln隐性模型[Gln/Gln型 vs. (Lys/Gln+Lys/Lys)型]可增加肺癌发生的风险[OR=1.14,95%CI(1.00, 1.29), $P=0.032$];按种族进行亚组分析结果显示,XPC基因Lys939Gln隐性模型亦可增加亚洲人群肺癌发生的风险[OR=1.26,95%CI(1.04, 1.52), $P=0.019$]^[5]。然而,Bai Y等^[23]在我国人群中开展的一项大规模的病例对照研究却并未发现XPC基因Lys939Gln位点多态性与肺癌发生有关。虽然大多数研究结果显示,XPC基因Lys939Gln位点突变可能会增加肺癌发生的风险,但仍有研究得出了不同的结论。造成这种差异的原因尚未阐明,但样本量大小以及研究对象遗传背景的差异可能是导致结果偏倚的主要原因。

2.2 XPC基因Ala499Val位点多态性

XPC基因第8外显子第499位密码子C>T多态性可导致编码蛋白中的丙氨酸(Ala)被缬氨酸(Val)替换。胡志斌等^[24]采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性法(Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)进行XPC基因多态性检测,考察其Ala499Val、Lys939Gln位点多态性与我国人群肺癌易感性的关系。结果显示,与携带499Ala/Ala的受试者比较,携带至少1个499Val突变等位基因(即Ala/Val或Val/Val型)的受试者肺癌发生的风险增加了1.54倍[以性别、年龄、吸烟史校正后,OR=1.54,95%CI(1.11, 2.14), $P<0.05$],而同时携带上述2个位点突变等位基因的受试者肺癌发生的风险增加了2.55倍[以性别、年龄、吸烟史校正后,OR=2.55,95%CI(1.45, 4.52), $P<0.05$]。Zhu ML等^[5]的Meta分析纳入了5篇病例对照研究,共涉及患者5934例,其中对照组3329例,病例组2605例。结果表明,XPC基因Ala499Val位点多态性与肺癌发生的风险无显著关联[OR=1.10,95%CI(0.91, 1.34), $P=0.320$];按种族、对照组来源及样本量大小进行亚组分析,同样也未发现有显著关联($P>0.05$)。这与Jin B等^[25]的Meta分析结果一致。这些研究结果提示,XPC基因Ala499Val位点多态性与肺癌发生的风险是否具有相关性尚无一致结论。但Meta分析作为一种回顾性研究,本身可能存在一定的选择偏倚,加之纳入的样本量不大,故无法有效代表整体人群,仍待大样本、多中心临床研究予以进一步验证。

2.3 XPC基因PAT-/+位点多态性

XPC基因第9内含子存在二核苷酸的插入(PAT+)或缺失(PAT-)突变。相关研究表明,PAT+/+型可降低个体DNA修复的能力,并推测其可能与肿瘤易感性有

关^[26-27]。

Marin MS 等^[28]研究发现, *XPC* 基因 PAT+/+ 型高加索人群肺癌发生的风险显著升高[经性别、年龄、吸烟史和家族肿瘤史校正后, OR=1.60, 95% CI(1.01, 2.55), $P<0.05$], 且 PAT+ 等位基因频率在病例组为 45.0%, 显著高于对照组的 39.5%, 组间比较差异有统计学意义 ($P=0.032$)。Lee GY 等^[29]指出, 在韩国人群中 *XPC* 基因 PAT-/+、-449 G>C、Lys939Gln 等位点的多态性与肺癌发生的总体风险并无显著关联 ($P>0.05$); 对病理类型进一步研究发现, 与 PAT-/- 携带者相比, 至少有 1 个 PAT+ 等位基因的个体发生 NSCLC 的风险显著降低[经性别、年龄等校正后, OR=0.49, 95% CI(0.29, 0.82), $P=0.006$]。另有一项研究以我国人群为对象, 分析了 597 例肺癌患者与 509 例健康受试者 *XPC* PAT 基因型的分布情况。结果发现, 与携带至少 1 个 PAT- 等位基因者比较, PAT+/+ 型携带者个体罹患肺癌的风险并未增加[经性别、年龄、吸烟史校正后, OR=0.80, 95% CI(0.55, 1.16), $P=0.37$], 提示我国人群肺癌发生风险可能与 *XPC* 基因 PAT-/+ 位点多态性无关^[30]。由以上研究可知, *XPC* 基因 PAT-/+ 位点多态性与我国人群罹患肺癌的风险可能无关; 但 PAT+/+ 型与高加索人群肺癌发生风险的升高有关。这提示现有关于 *XPC* 基因各位点多态性与肺癌易感性的研究结果并不一致, 一方面可能与研究人群种族差异以及年龄、性别、地域、环境暴露因素、癌症部位不同有关, 另一方面还可能与调查分析方法不同、样本量大小差异等因素有关。

3 *XPC* 基因 SNP 与肺癌患者化疗敏感性的相关性

近年来, 有相关研究报道了 *XPC* 基因 SNP 对肺癌患者化疗敏感性的影响, 且大多集中在 Ala499Val、Lys939Gln 位点多态性与 NSCLC 患者化疗敏感性的相关性研究上^[31-35]。Zhu XL 等^[31]前瞻性地评估了 *XPC* 基因 Ala499Val 和 Lys939Gln 位点多态性对我国晚期 NSCLC 患者化疗(以顺铂/卡铂为基础的联合化疗方案)敏感性的预测作用, 指出响应组(完全+部分缓解)和无响应组(稳定+疾病进展)患者 Lys939Gln 基因型分布比较, 差异有统计学意义 ($P=0.002$), 其中 AC 型 III 期患者比 AA 型同期患者对化疗的敏感性更差[OR=0.074, 95% CI(0.008, 0.704), $P=0.023$]; 而 Ala499Val 位点多态性与患者对铂类药物化疗的敏感性无关[OR=0.529, 95% CI(0.121, 2.325), $P=0.400$], 提示 *XPC* 基因 Lys939Gln 位点多态性可作为晚期 NSCLC 患者化疗敏感性的预测指标。翟雅娜等^[32]的研究却发现, *XPC* 基因 Ala499Val 位点突变(CT+TT)型 NSCLC 患者的化疗敏感性比野生(CC)型患者高 2.166 倍[OR=2.166, 95% CI(0.008, 4.655), $P=0.048$], 携带 PAT+ 等位基因的

NSCLC 患者的化疗敏感性比 PAT- 等位基因携带者高 2.353 倍[OR=2.353, 95% CI(1.047, 5.291), $P=0.034$], 但并未发现 Lys939Gln 位点多态性与患者化疗敏感性明显相关。另外, Wang C 等^[2]研究发现, Ala499Val、Lys939Gln 位点多态性与肺鳞状细胞癌患者化疗敏感性有关, 对于年龄相当且临床分期相同的患者, *XPC* 基因 Lys939Gln AC 型患者比 AA 型患者的化疗疗效更为显著(OR=6.17, $P=0.037$); *XPC* 基因 Ala499Val CT+TT 型患者比 CC 型患者的化疗疗效更为显著(OR=3.94, $P=0.010$)。通过表达数量性状位点(Expression quantitative trait locus, eQTLs)分析得出, DNA 修复通路中 *XPC* 基因 SNP 可调控该基因的表达, 影响 DNA 的损伤修复能力, 进而影响 NSCLC 患者化疗疗效和生存期^[33]。

此外, Zhu LB 等^[34]的研究纳入了 164 例采用顺铂+长春瑞滨(NP)方案联合化疗的 NSCLC 患者, 结果发现, 与 *XPC* 基因 11 位内含子 AA 型 NSCLC 患者比较, CC+CA 型患者对 NP 方案更为敏感[OR=2.366, 95% CI(1.026, 5.457), $P=0.043$]。袁芃等^[35]给予 151 例晚期 NSCLC 患者以顺铂或卡铂为主的联合化疗, 以影像学方法判定其疗效, 结果显示, *XPC* 基因 PAT+/+ 型个体的化疗敏感性是 PAT-/- 型个体的 3.19 倍[OR=3.19, 95% CI(1.11, 9.17), $P<0.05$]; 而 PAT-/+ 型个体的化疗敏感性与 PAT-/- 型个体相比, 差异无统计学意义[OR=1.26, 95% CI(0.58, 2.78), $P>0.05$]。

综上所述, *XPC* 基因 Lys939Gln、Ala499Val、PAT-/+ 位点多态性均可能与肺癌患者化疗敏感性有关, 但相关研究的结论并不完全一致, 其原因可能是不同人群、不同肿瘤类型对 DNA 损伤的易感性有所差异, 导致 *XPC* 基因各位点 SNP 在损伤修复中发挥的作用不一致, 进而导致个体化疗敏感性的差异。

4 *XPC* 基因 SNP 与肺癌患者预后的相关性

许多研究表明, 肺癌患者预后的影响因素除了其自身的临床病理特征外, 很大程度上还与患者在手术治疗、对药物敏感性方面存在的遗传差异有关^[36-38]。洪晓华等^[39]对 262 例接受联合化疗(以铂类药物为主)的我国 NSCLC 患者进行研究, 比较了不同基因型与患者生存期的关系。结果显示, *XPC* 基因 Lys939Gln 突变纯合(Gln/Gln)型患者的中位生存期(10.7 个月)显著短于 Lys 等位基因(Lys/Lys 或 Lys/Gln)携带者(21.4 或 18.0 个月), 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 多因素 Cox 风险模型分析结果显示, 与 Lys 等位基因(Lys/Lys 或 Lys/Gln)携带者比较, Gln/Gln 型患者的死亡风险显著升高[风险比(Hazard ratio, HR)=1.78, 95% CI(1.07, 3.17), $P=0.026$], 提示经铂类药物化疗后, Gln/Gln 型患者的预后较差。然而, 最近的一项研究对 167 例接受以铂类药物为基础的联合化疗的北印第安肺癌患者的预后进行了

评估,生存曲线分析结果表明,*XPC*基因 Lys939Gln AC、CC、AA型患者的中位生存期分别为5.93、6.23、7.30个月,组间比较差异无统计学意义($P=0.79$),提示该位点变异与患者预后无关;而*XPC*基因 Ala499Val野生(Ala/Ala)型肺腺癌患者的中位生存期(6.70个月)显著短于Val等位基因(Ala/Val+Val/Val)携带者的中位生存期(10.33个月),差异有统计学意义($P=0.03$),且野生(Ala/Ala)型个体发生肺癌的风险显著提高[OR=0.25, 95% CI (0.10, 0.63), $P=0.003$],故推测*XPC*基因 Ala499Val位点突变对肺腺癌患者的预后而言,可能是一个有利因素^[19]。

5 结语

DNA损伤修复基因的遗传变异是生物体中的普遍现象,这种变异可以改变个体对DNA损伤的修复能力,从而影响恶性肿瘤的发生、患者化疗的效果及预后。目前,关于DNA修复基因*XPC*基因SNP与肺癌易感性、化疗敏感性及预后的相关性研究方面取得了一定的进展,研究较多的SNP位点包括Lys939Gln、Ala499Val、PAT-/+等。大多数研究结果显示,*XPC*基因Lys939Gln位点突变可能会增加肺癌发生的风险,PAT-/+位点多态性与我国人群罹患肺癌的风险可能无关,而Ala499Val位点多态性是否与肺癌发生的风险有关尚无一致结论。*XPC*基因Lys939Gln、Ala499Val、PAT-/+位点多态性均可能与肺癌患者的化疗敏感性有关;Lys939Gln位点突变纯合(Gln/Gln)型患者的预后较差,而Ala499Val位点突变则可能有利于患者的预后。但由于人群、地域、遗传特征、环境暴露等因素的差异,现有研究结果并不完全一致,故*XPC*基因各SNP位点是否相关、其突变是否会影响肺癌的发生发展及其作用机制仍有待深入研究;此外,各SNP位点的突变能否成为肺癌的特异性标志,以及其对患者的化疗敏感性和预后的作用途径等也有待进一步论证。随着*XPC*基因SNP与肺癌相关性研究的不断深入,肺癌发生发展及化疗药物的作用机制将会逐渐被揭示,临床可以此为依据,逐步实现肺癌等恶性肿瘤的个体化治疗。

参考文献

[1] CHEN W, ZHENG R, ZHANG S, et al. Cancer incidence and mortality in China in 2013: an analysis based on urbanization level[J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(1): 1-10.

[2] WANG C, NIE H, LI Y, et al. The study of the relation of DNA repair pathway genes SNPs and the sensitivity to radiotherapy and chemotherapy of NSCLC[J]. *Sci Rep*, 2016. DOI: 10.1038/srep26526.

[3] 徐志刚, 陈志文. *XPC*基因功能变异与肿瘤发生[J]. 国际肿瘤学杂志, 2005, 32(8): 576-579.

[4] REED E. Platinum-DNA adduct, nucleotide excision repair and platinum based anti-cancer chemotherapy[J]. *Cancer Treat Rev*, 1998, 24(5): 331-344.

[5] ZHU ML, HUA RX, ZHENG L. Associations between polymorphisms of the *XPC* gene and lung cancer susceptibility: a meta-analysis[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(4): 2931-2939.

[6] RAVEGNINI G, NANNINI M, SIMEON V, et al. Polymorphisms in DNA repair genes in gastrointestinal stromal tumours: susceptibility and correlation with tumour characteristics and clinical outcome[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(10): 13413-13423.

[7] HU L, WU C, ZHAO X, et al. Genome-wide association study of prognosis in advanced non-small cell lung cancer patients receiving platinum-based chemotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(19): 5507-5514.

[8] SCHÄRER OD. Nucleotide excision repair in eukaryotes [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013. DOI: 10.1101/cshperspect.a012609.

[9] JI Q, LIU H, GU S, et al. Genetic variants of the *MDM2* gene are predictive of treatment-related toxicities and overall survival in patients with advanced NSCLC[J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(5): e37-e53.

[10] YOU X, GUO W, WANG L, et al. Subcellular distribution of RAD23B controls *XPC* degradation and DNA damage repair in response to chemotherapy drugs[J]. *Cell Signal*, 2017. DOI: 10.1016/j.cellsig.2017.04.023.

[11] FRIEDBERG EC. How nucleotide excision repair protects against cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2001, 1(1): 22-33.

[12] ARAÚJO SJ, NIGG EA, WOOD RD. Strong functional interactions of TFIIH with *XPC* and *XPG* in human DNA nucleotide excision repair, without a preassembled repairosome[J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(7): 2281-2291.

[13] GANTCHEV TG, HUNTING DJ. Modeling the interactions of the nucleotide excision repair UvrA (2) dimer with DNA[J]. *Biochemistry*, 2010, 49(51): 10912-10924.

[14] STOUT GJ, OOSTEN MV, ACHERRAT FZ, et al. Selective DNA damage responses in murine *XPA* -/-, *XPC* -/-, and *CSB* -/- keratinocyte cultures[J]. *DNA Repair: Amst*, 2005, 4(11): 1337-1344.

[15] SAVIOZZI S, CEPPI P, NOVELLO S, et al. Non-small cell lung cancer exhibits transcript overexpression of genes associated with homologous recombination and DNA replication pathways[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(8): 3390-3396.

[16] WANG G, CHUANG L, ZHANG X, et al. The initiative role of *XPC* protein in cisplatin DNA damaging treatment-mediated cell cycle regulation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32(7): 2231-2240.

- [17] WU YH, WU TC, LIAO JW, et al. P53 dysfunction by xeroderma pigmentosum group C defects enhance lung adenocarcinoma metastasis via increased MMP1 expression [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(24): 10422-10432.
- [18] MEI C, MEI H, GUO S, et al. Polymorphisms in DNA repair genes of XRCC1, XPA, XPC, XPD and associations with lung cancer risk in Chinese people[J]. *Thorac Cancer*, 2014, 5(3): 232-242.
- [19] LAWANIA S, SINGH N, BEHERA D, et al. XPC polymorphism and risk for lung cancer in north indian patients treated with platinum based chemotherapy and its association with clinical outcomes[J]. *Pathol Oncol Res*, 2017, 24(2): 353-336.
- [20] VOGEL U, OVERVAD K, WALLIN H, et al. Combinations of polymorphisms in XPD, XPC and XPA in relation to risk of lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2005, 222 (1) : 67-74.
- [21] LETKOVA L, MATAKOVA T, MUSAK L, et al. DNA repair genes polymorphism and lung cancer risk with the emphasis to sex differences[J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40 (9): 5261-5273.
- [22] SHEN M, BERNDT SI, ROTHMAN N, et al. Polymorphisms in the DNA nucleotide excision repair genes and lung cancer risk in Xuan Wei, China[J]. *Int J Cancer*, 2005, 116(5): 768-773.
- [23] BAI Y, XU L, FENG C, et al. Sequence variations in DNA repair gene XPC is associated with lung cancer risk in a Chinese population: a case-control study[J]. *BMC Cancer*, 2007. DOI: 10.1186/1471-2407-7-81.
- [24] 胡志斌, 王永岗, 马红霞, 等. DNA 修复基因 XPC Ala499Val、Lys939Gln 多态性与肺癌易感性[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2005, 22(4): 415-418.
- [25] JIN B, DONG Y, ZHANG X, et al. Association of XPC polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0093937.
- [26] QIAO Y, SPITZ MR, SHEN H, et al. Modulation of repair of ultraviolet damage in the host-cell reactivation assay by polymorphic XPC and XPD/ERCC2 genotypes[J]. *Carcinogenesis*, 2002, 23(2): 295-299.
- [27] KHAN SG, METTER EJ, TARONE RE, et al. A new xeroderma pigmentosum group C poly(AT) insertion/deletion polymorphism[J]. *Carcinogenesis*, 2000, 21(10): 1821-1825.
- [28] MARÍN MS, LÓPEZ-CIMA MF, GARCÍA-CASTRO L, et al. Poly(AT) polymorphism in intron 11 of the XPC DNA repair gene enhances the risk of lung cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13(11 Pt 1): 1788-1793.
- [29] LEE GY, JANG JS, LEE SY, ET AL. XPC polymorphisms and lung cancer risk[J]. *Int J Cancer*, 2005, 115(5): 807-813.
- [30] 王永岗, 邢德印, 谭文, 等. DNA 修复基因 XPC PAT 遗传多态性与肺癌的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2003, 25(6): 555-557.
- [31] ZHU XL, SUN XC, CHEN BA, et al. XPC Lys939Gln polymorphism is associated with the decreased response to platinum based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Chin Med J: Engl*, 2010, 123(23): 3427-3432.
- [32] 翟雅娜, 徐倩, 洪成雨, 等. 非小细胞肺癌长春瑞滨加顺铂方案化疗敏感性与 XPC 基因多态性及单体型的关系[J]. *辽宁医学杂志*, 2011, 25(4): 177-183.
- [33] WESTRA HJ, PETERS MJ, ESKO T, et al. Systematic identification of trans eQTLs as putative drivers of known disease associations[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(10): 1238-1243.
- [34] ZHU LB, XU Q, HONG CY, et al. XPC gene intron 11 C/A polymorphism is a predictive biomarker for the sensitivity to NP chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2010, 21(7): 669-673.
- [35] 袁芃, 缪小平, 张雪梅, 等. XPC 和 XPD 基因遗传多态性与晚期非小细胞肺癌对铂类药的敏感性[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(14): 972-975.
- [36] SHI C, QIAN J, MA M, et al. Notch 3 protein, not its gene polymorphism, is associated with the chemotherapy response and prognosis of advanced NSCLC patients[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(3): 743-752.
- [37] YU X, XIAO H, ZHAO B, et al. DNA repair gene ERCC1 C118T polymorphism predicts sensitivity of recurrent esophageal cancer to radiochemotherapy in a Chinese population[J]. *Thoracic Cancer*, 2015, 6(6): 741-748.
- [38] LI XD, HAN JC, ZHANG YJ, et al. Common variations of DNA repair genes are associated with response to platinum-based chemotherapy in NSCLCs[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(1): 145-158.
- [39] 洪晓华. XPA、XPC 和 XRCC1 基因多态性与非小细胞肺癌铂类化疗患者预后的关系[D]. 武汉: 华中科技大学, 2011.

(收稿日期: 2017-11-20 修回日期: 2018-03-27)
(编辑: 张元媛)