

# *XRCC1* 基因多态性对晚期胃癌患者化疗疗效及生存期的影响<sup>△</sup>

钟 兰<sup>1\*</sup>,符生苗<sup>2</sup>,谢贤和<sup>3</sup>,黄 涛<sup>1</sup>,高允锁<sup>4</sup>,林 瑜<sup>1</sup>(1.海南省人民医院检验科,海口 570311;2.海南省人民医院医学检验中心,海口 570311;3.福建医科大学附属第一医院化疗科,福州 350005;4.海南省人民医院医学装备处,海口 570311)

中图分类号 R735 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1873-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.01

**摘 要** 目的:考察X射线损伤修复交叉互补基因1(*XRCC1*)Arg399Gln(G→A)多态性对晚期胃癌患者奥沙利铂+氟尿嘧啶化疗疗效及生存期的影响。方法:选取2013年1月—2015年1月海南省人民医院晚期胃癌患者52例,予奥沙利铂+氟尿嘧啶联合化疗,每3周为1个周期,均治疗3个周期以上。采用聚合酶链反应-连接酶检测反应法测定患者的基因型,比较不同基因型患者的疾病控制率和无进展生存期。结果:52例晚期胃癌患者中,*XRCC1* GG基因型28例(53.8%)、GA基因型21例(40.4%)、AA基因型3例(5.8%),各基因型频率均符合Hardy-Weinberg平衡( $P>0.05$ )。52例患者的疾病控制率为76.9%,其中GG基因型患者的疾病控制率(92.9%)显著高于GA+AA基因型(58.3%),差异有统计学意义( $P<0.05$ );52例患者的平均无进展生存期为(7.1±1.2)个月,其中GG基因型患者的无进展生存期[(8.6±0.8)个月]显著长于GG+GA基因型[(5.9±0.7)个月],差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:*XRCC1*多态性与晚期胃癌患者奥沙利铂+氟尿嘧啶化疗疗效及无进展生存期有关,且*XRCC1* GG基因型患者对化疗药物更敏感;该基因可能成为该类方案化疗疗效及生存期的预测标志物。

**关键词** *XRCC1*;基因多态性;晚期胃癌;奥沙利铂;氟尿嘧啶;化疗疗效;无进展生存期

## Effects of *XRCC1* Polymorphism on Efficacy of Chemotherapy and Survival Time of Advanced Gastric Cancer Patients

ZHONG Lan<sup>1</sup>, FU Shengmiao<sup>2</sup>, XIE Xianhe<sup>3</sup>, HUANG Tao<sup>1</sup>, GAO Yunsuo<sup>4</sup>, LIN Yu<sup>1</sup> (1. Dept. of Laboratory, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China; 2. Medical Examination Center, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China; 3. Dept. of Chemotherapy, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China; 4. Dept. of Medical Equipment, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the effect of X-ray repair cross complementing gene (*XRCC1*) Arg399Gln (G→A) polymorphism on efficacy of oxaliplatin+fluorouracil chemotherapy and survival time of advanced gastric cancer patients. **METHODS:** Totally 52 cases of advanced gastric cancer were selected from Hainan Provincial People's Hospital during Jan. 2013-Jan. 2015. They were given oxaliplatin+fluorouracil chemotherapy, for 3 courses (a treatment course lasted for 3 weeks). The genotypes of patients were detected by PCR-LDR. Disease control rate and progression free survival were compared among different genotypes. **RESULTS:** Among 52 cases of advanced gastric cancer, there were 28 cases of *XRCC1* GG genotype (53.8%), 21 cases of GA genotype (40.4%), 3 cases of AA genotype (5.8%), frequencies of which were all in line with Hardy-Weinberg balance ( $P>0.05$ ). Disease control rates of 52 cases were 76.9%, among which disease control rate (92.9%) of GG genotype was significantly higher than that of GA+AA genotype (58.3%), with statistical significance ( $P<0.05$ ). The average progression free survival of 52 cases was (7.1±1.2) months, among which progression free survival of GG genotype [(8.6±0.8)months] was significantly longer than that of GG+GA genotype [(5.9±0.7)months], with statistical significance ( $P<0.05$ ). **CONCLUSIONS:** *XRCC1* polymorphism is correlated with efficacy of oxaliplatin+fluorouracil chemotherapy and progression free survival, and *XRCC1* GG genotype is more sensitive to chemotherapy drugs. *XRCC1* gene can be regarded as predictive indicator for therapeutic efficacy of chemotherapy and survival.

**KEYWORDS** *XRCC1*; Gene polymorphism; Advanced gastric cancer; Oxaliplatin; Fluorouracil; Efficacy of chemotherapy; Progression free survival

胃癌是临床高发的恶性肿瘤,且已成为全球病死率

位列前三的肿瘤疾病<sup>[1]</sup>。有关肿瘤的检测技术目前正趋于成熟,但仍有多数患者在确诊为胃癌时病情已经进入中晚期,此时其治疗成功率明显降低,严重影响生存质量<sup>[2]</sup>。晚期胃癌患者的治疗主要以化疗为主,临床常用

△基金项目:海南省医学普通科研课题(No.琼卫2012PT-17)

\*副主任技师。研究方向:检验医学。电话:0898-68642540。E-mail:zhonglanhaikou@126.com

化疗方案为奥沙利铂+氟尿嘧啶,此化疗方案已被多数研究证实具有良好的临床效果,且安全性较好<sup>[3]</sup>。但近几年也有研究指出,不同患者使用相同的化疗方案得到的治疗效果却可能有所不同,使得临床治疗难度增大,若盲目统一用药则有可能影响患者的预后。因此,有关影响奥沙利铂+氟尿嘧啶化疗疗效的相关因素研究成为癌症研究领域的新热点<sup>[4]</sup>。随着人类基因组计划的发展,疾病相关基因越来越多地被发现,DNA修复基因作为恶性肿瘤相关的重要基因也日益受到关注<sup>[5]</sup>。鉴于此,本研究初步考察了DNA修复基因X射线损伤修复交叉互补基因1(XRCC1)Arg399Gln(G→A)多态性与晚期胃癌患者奥沙利铂+氟尿嘧啶化疗疗效及生存期的相关性,以为胃癌的治疗提供新方向,为提高胃癌患者的生存质量提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经病理学和影像学检验确诊为胃癌,且病理分期处于Ⅲa、Ⅲb以及Ⅳ期的患者;(2)预计生存期≥5个月;(3)肝肾功能、心电图均正常;(4)均接受奥沙利铂+氟尿嘧啶联合化疗;(5)均知情且同意参与。

排除标准:(1)预计生存期不足5个月者;(2)非化疗患者;(3)合并严重心脑血管疾病者;(4)有认知功能障碍、无法正常沟通者;(5)拒绝参与研究者。

### 1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,选取2013年1月—2015年1月于海南省人民医院接受奥沙利铂+氟尿嘧啶联合化疗的晚期胃癌患者52例,其中男性30例,女性22例;年龄47~58岁,平均年龄(52.3±4.8)岁;病程9~17个月,平均病程(14.7±3.3)个月;腺癌36例,印戒细胞癌10例,其他类型6例;肝脏转移11例,淋巴结转移27例,合并肝脏和淋巴结转移9例,其他部位转移5例。

### 1.3 治疗方法

所有患者均行奥沙利铂+氟尿嘧啶联合化疗:注射用奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20000337,规格:50 mg)75 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注2 h,d1+氟尿嘧啶注射液(上海旭东海普药业有限公司,批准文号:国药准字H31020593,规格:10 mL:0.25 g)400 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,以静脉泵持续滴注22 h,d1。每3周为1个周期,均治疗3个周期以上。

### 1.4 DNA提取与制备

所有患者均于首次化疗前统一抽取静脉血3 mL,置于抗凝管中,于-20℃下冷冻保存。将血浆样品进行红细胞降解分离、蛋白质沉淀、RNA分离等处理后,于抗凝管中加入WB洗涤液(Western blot wash buffer,上海远慕科技有限公司)700 μL,以离心半径2.5 cm、转速12 000 r/min离心30 s后,弃去废液;加入WB洗涤液400 μL,以离心半径2.5 cm、转速11 000 r/min离心30 s后,弃去废液;于管中放入吸附柱(上海翼和应用生物技术有限公

司),以离心半径2.5 cm、转速12 000 r/min离心2 min后,取出吸附柱,将其放入吮吸膜内,于室温下静置5 min,收集沉淀中的DNA,并于-20℃下保存。

### 1.5 XRCC1基因分型检测与分析

采用聚合酶链反应-连接酶检测反应(PCR-LDR)法测定各患者的基因型。根据UCSC数据库(<http://genome.ucsc.edu>)中相关的基因序列,使用Primer Premier 5软件对PCR扩增引物进行设计,并利用PubMed在线数据库(<http://www.blast.ncbi.nlm.nih.gov/blast.cgi>)核对引物的正确性和特异度,引物序列和目的条带长度根据所选择的多态性位点和基因的目标序列进行确定。PCR引物序列如下:XRCC1上游引物:5'-TCTCCCTGTGTCTCCAACCT-3';下游引物:5'-AGTAGTCTGCTG-GCTCTGG-3'。PCR反应体系包括上、下游引物(5 μmol/L)各0.4 μL,2×实时PCR混合物(2×Real-time PCR mix)10 μL,miRNA RT产物2 μL,DNA聚合酶(5 U/μL)0.2 μL和水7.4 μL。PCR反应条件:95℃预变性30 s,52℃变性30 s,72℃延伸反应10 s,30℃退火30 s,60℃再延伸2 min,共8个循环。产物于4℃放置。

使用Prism 3730XL型基因分析仪(美国ABI公司)、BigDye<sup>®</sup> Terminator V3.1测序试剂盒[生工生物工程(上海)股份有限公司]、采用直接测序法检测产物序列,使用DNA Star 5.0软件[生工生物工程(上海)股份有限公司]分析测序结果,并与NCBI数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>)中的基因序列进行对比,以确定单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)位点的具体序列位置。

### 1.6 评价指标及标准

比较不同基因型患者的化疗疗效和无进展生存期。疗效评价标准<sup>[6]</sup>——完全缓解(CR):病灶全部消失;部分缓解(PR):病灶明显好转,基线病灶长径缩小30%以上;病情稳定(SD):病情好转但未达PR;病变进展(PD):病灶未消失或出现。疾病控制率(%)=(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数×100%。无进展生存期是指患者从入院治疗开始到肿瘤进展或死亡的时间<sup>[7]</sup>。

### 1.7 统计学方法

应用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 $t$ 检验;计数资料以率或例数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法。采用 $\chi^2$ 检验考察患者各基因型频率是否符合Hardy-Weinberg平衡。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基因型分布

52例晚期胃癌患者中,XRCC1 GG基因型28例(53.8%)、GA基因型21例(40.4%)、AA基因型3例(5.8%),各基因型频率均符合Hardy-Weinberg平衡( $\chi^2 = 2.334, P > 0.05$ ),表示研究对象具有群体代表性。

### 2.2 不同基因型患者临床资料比较

GG基因型患者中男性20例,女性8例,平均年龄

(52.1 ± 3.9)岁,平均病程(15.1 ± 3.8)个月,其中腺癌18例、印戒细胞癌5例、其他类型5例;GA+AA基因型男性10例,女性14例,平均年龄(52.5 ± 5.1)岁,平均病程(15.7 ± 2.2)个月,其中腺癌18例、印戒细胞癌5例、其他类型1例。各基因型患者临床资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.3 不同基因型患者化疗疗效比较

52例晚期胃癌患者中,疾病控制(CR+PR+SD)的共40例,PD 12例,疾病控制率为76.9%。其中,GG基因型患者的疾病控制率为92.9%(26/28),而GA+AA基因型患者的疾病控制率仅为58.3%(14/24),组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表1。

表1 不同基因型患者化疗疗效和无进展生存期比较

Tab 1 Comparison of therapeutic efficacy and progression free survival between different genotypes

基因型	n	CR,例(%)	PR,例(%)	SD,例(%)	PD,例(%)	疾病控制,例(%)	无进展生存期( $\bar{x} \pm s$ ),月
GG	28	7(25.0)	11(39.3)	8(28.6)	2(7.1)	26(92.9)	8.6 ± 0.8
GA+AA	24	4(16.7)	6(25.0)	4(16.7)	10(41.7)	14(58.3)	5.9 ± 0.7
$\chi^2/t$		4.441	4.133	4.224	4.356	4.215	2.201
P		0.016	0.045	0.038	0.033	0.039	0.037

### 2.4 不同基因型患者平均无进展生存期比较

52例晚期胃癌患者的平均无进展生存期为(7.1 ± 1.2)个月。由表1可见,GG基因型患者的平均无进展生存期为(8.6 ± 0.8)个月,而GA+AA基因型患者的平均无进展生存期为(5.9 ± 0.7)个月,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

随着生活水平的提高和生活方式的改变,胃癌成为影响人类生命健康的重要恶性肿瘤,近几年的发病率呈不断上升趋势,因此奥沙利铂+氟尿嘧啶在胃癌患者尤其是中晚期胃癌患者中的应用变得越来越广泛<sup>[8]</sup>。临床研究发现,对于治疗环境相同且用药相同的不同患者而言,奥沙利铂的临床疗效有很大的差异性,导致疗效及预后评估变得更加困难。因此,有关不同癌症患者对于化疗药物的不同耐药性机制成为近几年癌症领域研究的热点之一。

目前临床普遍认为,铂类药物治疗恶性肿瘤的机制为铂原子与肿瘤细胞DNA中的鸟嘌呤发生结合,改变了后者DNA原有的双链结构,最终导致其复制和转录过程不能正常进行,从而起到杀灭肿瘤细胞的作用<sup>[9]</sup>;而铂类药物的耐药性则主要受以下几个方面的影响:药物蓄积降低、药物灭活增加、肿瘤细胞抵抗程度增加以及肿瘤细胞DNA修复能力增强<sup>[10]</sup>。在临床治疗过程中,当治疗环境以及用药剂量相同时,患者仍会出现不同的反应与疗效,提示极有可能受到患者不同基因的调控或影响。

XRCC是一组能够参与修复受损DNA的基因,而XRCC1是该组基因中首次被发现能够参与修复因离子辐射和氧化而受损的DNA的修复基因,对维持基因稳定性十分重要<sup>[11]</sup>。目前临床认为,DNA的修复主要包括

5种方式:核苷酸切除修复、碱基切除修复、错配修复、同源重组修复和非同源末端连接修复,XRCC1基因则主要作用于碱基切除修复过程<sup>[11]</sup>。该基因内含3个功能域,主要参与碱基切除修复过程中蛋白质的连接,3个不同的功能域分别作用于3种不同的DNA酶,在DNA氨基末端、羧基末端以及DNA受损处进行蛋白质连接,最终形成复合体;若XRCC1基因发生突变,则有可能影响DNA的修复过程,从而影响患者对于治疗药物的敏感性<sup>[12]</sup>。XRCC1基因常见的单碱基突变为第10外显子第399密码子G→A转换,导致其编码的精氨酸替换为谷氨酰胺,最终使XRCC1编码的蛋白质功能发生变化。有报道称,XRCC1 Arg399Gln野生型(GG基因型)晚期胃癌患者在接受含铂化疗方案后,存在一定的生存优势<sup>[13]</sup>。

本研究纳入的52例晚期胃癌患者中,XRCC1 GG基因型28例(53.8%)、GA基因型21例(40.4%)、AA基因型3例(5.8%),各基因型分布与文献[13]基本一致。XRCC1 GG基因型的疾病控制率为92.9%(26/28),而GA+AA基因型患者仅为58.3%(14/24);28例GG基因型患者的平均无进展生存期为(8.6 ± 0.8)个月,而GA+AA基因型患者仅为(5.9 ± 0.7)个月,提示XRCC1野生型患者对铂类药物的敏感性更高,给予相同剂量的药物能够获得更好的治疗效果。其原因可能为该位点发生突变后,导致其编码的氨基酸结构发生改变,破坏了XRCC1基因的功能,改变了DNA的修复能力,从而降低了药物敏感性。

胃癌的发生、发展是环境和遗传因素共同作用的结果,不同地区人群所暴露的致癌原不同将涉及到不同的DNA修复途径。同时,有关XRCC1基因第399密码子G→A转换在不同人群中的研究结果也不尽相同,可能与不同地区人群的遗传背景、饮食习惯、生活方式的差异有关<sup>[14]</sup>。尽管目前肿瘤治疗取得了一定的进展,但在不同种族人群中、不同个体间仍有显著的疾病控制率或毒性反应的异质性。而针对海南地区XRCC1多态性与奥沙利铂+氟尿嘧啶联合化疗的疗效及晚期胃癌患者生存的相关性研究尚未见报道,本研究具有一定的新颖性。

综上所述,DNA修复基因XRCC1与晚期胃癌患者奥沙利铂+氟尿嘧啶化疗疗效及无进展生存期有关,XRCC1 GG基因型患者对化疗药物更敏感,临床疗效更显著;该基因可能成为该类方案化疗疗效及生存期的预测标志物。但本研究尚处于初级阶段,且由于样本量有限,难免会存在分析不当或数据偶然性等问题,尚有待后续研究进一步确证。

### 参考文献

- [1] 张小田.我国胃癌临床研究的现状[J].中华胃肠外科杂志,2013,16(6):521-523.
- [2] 陈丽苹,贾鑑慧,于清蕊.进展期胃癌辅助治疗的现状与进展[J].医学与哲学,2016,37(6):58-60.
- [3] 焦洋,宁洁,胡丽霞,等.顺铂联合5-氟尿嘧啶与奥沙利铂

# MDR1 C3435T 多态性对关节置换术后镇痛药物使用量的影响

王晓冰<sup>1\*</sup>, 刘永<sup>1</sup>, 李大祥<sup>2</sup>(1.天津港口医院麻醉科,天津 300456;2.天津市人民医院病案室,天津 300191)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1876-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.02

**摘要** 目的:探讨多药耐药基因1(MDR1)C3435T多态性对关节置换术后镇痛药物(地佐辛联合舒芬太尼)使用量的影响。方法:选取2014年1月—2016年2月在天津市人民医院和天津港口医院行关节置换术的患者300例,术后给予地佐辛+舒芬太尼联合镇痛。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析法测定其MDR1 C3435T多态性,比较不同基因型患者术后视觉模拟量表(VAS)评分、镇静程度(Ramesy)评分、地佐辛+舒芬太尼的使用量,以及不良反应发生情况。结果:300例患者中,MDR1 C3435T CC、CT和TT基因型分别有100例(33.3%)、102例(34.0%)和98例(32.7%),各基因型频率均符合Hardy-Weinberg平衡( $P>0.05$ )。各基因型患者术后0、24、48 h VAS评分、Ramesy评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),且未见镇静过度者。CT、TT基因型患者术后0~24、>24~48 h地佐辛+舒芬太尼的使用量均显著低于CC基因型患者,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );而CT与TT基因型上述各时间段药物使用量比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。TT基因型患者术后恶心呕吐(PONV)及总体不良反应发生率均显著低于CC、CT基因型患者,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );而CC与CT基因型患者PONV及总体不良反应发生率,以及各基因型患者瘙痒的发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:在达到相似镇痛、镇静效果的前提下,MDR1 C3435T突变型患者对地佐辛+舒芬太尼的耐受性更低,所需剂量更少,且不良反应发生率更低。该基因型可作为临床个体化治疗的参考指标。

**关键词** MDR1;基因多态性;关节置换术;术后镇痛;地佐辛;舒芬太尼;使用量;VAS评分;Ramesy评分

## Effects of MDR1 C3435T Polymorphism on the Dose of Analgesia Agents after Joint Replacement

WANG Xiaobing<sup>1</sup>, LIU Yong<sup>1</sup>, LI Daxiang<sup>2</sup>(1. Dept. of Anesthesia, Tianjin Port Hospital, Tianjin 300456, China; 2. Medical Records Room, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300191, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the effects of multidrug resistance gene 1(MDR1) C3435T polymorphism on the dose of analgesia agents (dezacine combined with sufentanil) after joint replacement. METHODS: 300 patients receiving joint replacement were selected from Tianjin People's Hospital and Tianjin Port Hospital during Jan. 2014-Feb. 2016. They were given dezacine and sufentanil for postoperative analgesia. PCR-RFLP was used to determine MDR1 C3435T polymorphism; VAS scores, Ramesy scores, the dose of dezacine+sufentanil and the occurrence of ADR were compared among different genotypes. RESULTS: Among 300 patients, there were 100 (33.3%), 102 (34.0%) and 98 (32.7%) cases of MDR1 C3435T CC, CT and TT genotype, respec-

- 联合替吉奥一线治疗晚期胃癌的对比研究[J].安徽医药,2013,17(5):831-833.
- [4] 朱晓亮,张丹丹,王伟,等.奥沙利铂、氟尿嘧啶筛选前后胃癌SGC7901细胞株中CD44v6/ABC2表达变化[J].山东医药,2016,56(25):33-35.
- [5] 方航荣,郑建云,刘冰,等.DNA修复基因XRCC1、MGMT在胃癌中表达的研究[J].现代肿瘤医学,2013,21(2):377-380.
- [6] 徐燕,赵爱光.胃癌的疗效评价标准[J].国际肿瘤学杂志,2008,35(7):549-552.
- [7] Du J, Lu C, Cui G, et al. DNA repair gene XRCC1 polymorphisms and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis[J]. Chin J Cancer Res, 2013,25(4):405-415.
- [8] 李旭.肺癌患者eIF3a基因多态性与铂类药物化疗敏感性及耐药性的关系[J].山东医药,2016,56(5):72-74.
- [9] 郭贺,闫文姬,杨云生,等. DNA损伤修复基因在胃癌组织中的异常甲基化改变[J].中华医学杂志,2014,94(28):2193-2196.
- [10] 马冬,杨冬阳,罗少燕,等. COX-2和ERCC1在胃癌中的表达及其临床意义[J].实用医学杂志,2014,42(16):2585-2587.
- [11] 成莉,李琳,邢辉. XRCC1基因多态性与卵巢癌对铂类药物化疗敏感性的相关性研究[J].临床肿瘤学杂志,2014,19(4):312-317.
- [12] Wei Q, Frazier ML, Levin B. DNA repair: a double-edged sword[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(6):440-441.
- [13] 王超,任彩丽,王宏革,等. XRCC1基因和ERCC2基因多态性与胃癌的研究[J].现代预防医学,2014,41(15):2800-2803.
- [14] 李鹏飞.原发性胃癌环境与遗传危险因素筛选及多因素危险度评价[D].南京:东南大学,2012.

\* 主治医师。研究方向:临床麻醉。电话:022-25704199。E-mail:467347036@qq.com

(收稿日期:2016-10-26 修回日期:2017-03-08)

(编辑:张元媛)