

DNA 切除修复基因 XPD751 位点多态性与食管癌发病风险的 Meta 分析

吴晓冰 代丽萍 王彦平 王凯娟 张建营

【摘要】 目的 探讨 DNA 切除修复基因 XPD751 位点多态性与食管癌的发病风险关系。方法 检索中外数据库, 获得有关 XPD751 位点多态性与食管癌发病风险的病例对照研究资料进行 Meta 分析, 并按组织学类型进行分层分析, 得到合并 OR 值(95%CI)。结果 共纳入文献 11 篇, 研究 12 项, 累计食管癌病例 2558 例, 对照 5122 例, 与野生基因型 *Lys/Lys* 相比, *Lys/Gln*、*Gln/Gln* 和 (*Lys/Gln + Gln/Gln*) 合并的 OR 值(95%CI)分别为 1.19(1.05, 1.34)、1.22(0.86, 1.74)、1.20(1.01, 1.42)。分层分析显示, 累计食管鳞癌病例 1417 例, 对照 2312 例, 携带 *Lys/Gln*、(*Lys/Gln + Gln/Gln*) 的个体患食管鳞癌的风险分别是 *Lys/Lys* 的 1.22 倍(95%CI: 1.02, 1.46)、1.24 倍(95%CI: 1.01, 1.47); 累计食管腺癌病例 935 例, 对照 2604 例, 未发现 XPD751 位点多态性与食管腺癌发病风险的统计学相关性。结论 XPD751 位点杂合基因型 *Lys/Gln* 和 (*Lys/Gln + Gln/Gln*) 是食管癌发病的危险因素。XPD751 位点杂合基因型 *Lys/Gln* 和 (*Lys/Gln + Gln/Gln*) 与食管鳞癌的发病风险相关, 未发现 XPD751 位点多态性与食管腺癌的发病风险有关。

【关键词】 食管癌; 着色性干皮病基因 D; 基因多态性; Meta 分析

DNA repair gene xeroderma pigmentosum group D 751 polymorphism and the risk on esophageal cancer: a Meta-analysis WU Xiao-bing, DAI Li-ping, WANG Yan-ping, WANG Kai-juan, ZHANG Jian-ying. Department of Epidemiology and Biostatistics, College of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

Corresponding author: DAI Li-ping, Email: lpdai@zzu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To explore the association between XPD codon 751 polymorphism and esophageal cancer (EC) by systematically reviewing the risk of the original studies. **Methods** A comprehensive search was conducted to identify all case-control studies of XPD codon 751 polymorphism and EC risk. Meta-analysis was applied with Rev Man 4.2 software for calculation of pooled OR value (with 95% CI) of EC, esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and esophageal adenocarcinoma (EAC). **Results** Of the 12 case-control studies selected for this Meta-analysis, a total of 2558 EC cases and 5122 controls were included. Compared with the wild-type homozygote *Lys/Lys*, the pooled Odds Ratios (with 95% CI) of *Lys/Gln*, *Gln/Gln*, (*Lys/Gln + Gln/Gln*) genotypes of XPD codon 751 polymorphism for EC risk were 1.19(1.05, 1.34), 1.22(0.86, 1.74), 1.20(1.01, 1.42), respectively. In a stratified analysis, a total of 1417 ESCC cases and 2312 controls were included, and individuals carrying *Lys/Gln* genotype or (*Lys/Gln + Gln/Gln*) had 1.22-fold or 1.24-fold excess risks for ESCC compared with those carrying *Lys/Lys* genotype. A total of 935 EAC cases and 2604 controls were included, and none of the genotype of XPD codon 751 genetic polymorphism was found to be related to EAC. **Conclusion** Both heterozygote *Lys/Gln* and (*Lys/Gln + Gln/Gln*) for XPD codon 751 genetic polymorphism were associated with an increased risk of developing esophageal cancer. Furthermore, heterozygote *Lys/Gln* and (*Lys/Gln + Gln/Gln*) for XPD codon 751 genetic polymorphism might have increased the risk of ESCC, but have no association with EAC.

【Key words】 Esophageal cancer; Xeroderma pigmentosum group D; Gene polymorphism; Meta-analysis

核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)是重要的 DNA 修复系统, 主要修复嘧啶二聚体和结构大的致癌物——DNA 加合物和各种引起 DNA

螺旋扭曲变形的损伤^[1]。着色性干皮病基因 D (xeroderma pigmentosum group D, XPD), 又称切除修复交叉互补基因(excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, ERCC2), 是核苷酸切除修复家族中的一个重要成员, 长约 20 kb, 定位于染色体 19q13.3, 由 23 个外显子组成^[2], XPD 第 23 外显子第 751 密码子 A→C 多态性导致 *Lys*→*Gln* 氨基酸替代,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.03.020

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30872181)

作者单位: 450001 郑州大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(吴晓冰、代丽萍、王凯娟、张建营), 营养与食品卫生系(王彦平)

通信作者: 代丽萍, Email: lpdai@zzu.edu.cn

其突变表型与DNA损伤修复能力密切相关^[3],而DNA修复能力的个体差异可能是导致个体对食管癌易感性不同的原因^[4]。

目前,有许多研究关注XPD基因多态与食管癌的发生风险,然而由于人群间疾病的异质性、单个研究统计效力的局限性等因素的影响,使得有关XPD基因多态性与食管癌发病风险的关联分析结果存在较大争议。为了减少研究间的偏倚,提高关联分析统计的效力,本研究运用Meta分析的方法对以往研究结果进行综合定量评价,观察XPD基因多态与食管癌发病风险的相关性。

资料与方法

1. 文献检索:本研究以“esophageal”或“esophagus”与“XPD”、“xeroderma pigmentosum group D”、“ERCC2”或“excision repair cross-complementing rodent repair deficiency”依次分别组合为检索式,检索1991年1月至2008年12月在Pubmed、Springer、Elsevier和ProQuest等数据库公开发表的文献,检索语种为英语。以“食管癌”与“着色性干皮病基因D”、“XPD”、“切除修复交叉互补基因”或“ERCC2”依次分别组合为检索式,检索1979年1月至2008年4月在CNKI、万方和维普全文数据库公开发表的文献,检索语种为汉语。另外还采取了手工检索文献和参考文献回溯法寻找更多的文章。

2. 文献资料入选标准:①研究对象:食管癌患者和正常对照个体的XPD多态性;②病例对照研究;③观察指标:XPD基因751位点基因型的分布频数;④有各基因型与食管癌危险性的OR值或通过数据可以计算出OR值;⑤基因型分布在对照群体中符合Hardy-Weinberg平衡(HWE);⑥在文章中如果报道了对两个不同人群研究的研究结果,每个人群将视为一个单独的研究报道,纳入Meta分析中。

3. 文献资料排除标准:包括重复报告、XPD基因751位点多态性的分布频数具体数据描述不清、基因型分布在对照群体显著性偏离HWE。

4. 统计学分析:采用Review Manager 4.2.8软件对XPD基因751位点多态性进行Meta分析。应用OR值和相应的95%CI衡量XPD基因751位点多态性与食管癌之间关联的程度,检验各个研究之间的异质性水平分界线定为0.10^[5],如果研究之间没有显著异质性,采取固定效应模型对OR值进行合并,反之,采取随机效应模型对OR值进行合并,并采用Stata8.0软件寻找异质性的来源并进行亚组分析,同

时,对Meta分析的结果采取逐一剔除的办法进行敏感性分析。发表偏倚用Egger's test和失安全系数进行评价。Egger's test采用Stata8.0软件分析,失安全系数采用公式 $N_{f,0.05} = (\Sigma Z/1.64)^2 - k$ 进行计算,式中Z为每一个独立研究效应值是否为“0”检验的Z统计量,k为已收集独立研究的个数, $N_{f,0.05}$ 为使得合并效应量出现无统计学意义的最少未发表文献数。

HWE利用在线软件(<http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>)进行计算。未作特殊说明的统计检验均为双侧,显著性水准为0.05。

结 果

1. 文献筛选与特征:共检索到21篇文献,其中10篇被剔除,包括2篇有关食管癌基因多态性的综述^[6,7],1篇有关XPD基因多态性与几种癌症发病风险的相关性的Meta分析^[8],7篇为重复报道^[4,9-14]。最后符合入选标准的文献共有11篇^[15-25],其中一篇文献报道了对两个不同人群的研究结果^[20],因此共有12项研究被纳入到Meta分析。入选的12项研究中,累计食管癌病例2558例,对照5122例。其中,累计食管鳞癌病例1417例,对照2312例^[15,16,18,19,21,22];累计食管腺癌病例935例,对照2604例^[20,21,23-25](表1)。

2. Meta分析:用Review Manager 4.2.8软件对12项研究分析,图1显示食管癌、食管鳞癌和食管腺癌的XPD基因751位点Lys/Gln与Lys/Lys相比较的Meta分析结果。与野生基因型Lys/Lys相比,杂合基因型Lys/Gln异质性检验的P值为0.13,采用固定效应模型,合并的OR值(95%CI)为1.19(1.05,1.34);纯合突变基因型Gln/Gln和(Lys/Gln+Gln/Gln)的异质性检验的P值分别为0.02、0.02,采用随机效应模型,合并的OR值(95%CI)分别为1.22(0.86,1.74)、1.20(1.01,1.42)(表2)。可以看出XPD基因751位点的Lys/Gln和(Lys/Gln+Gln/Gln)基因型与食管癌的发生风险有统计学意义。

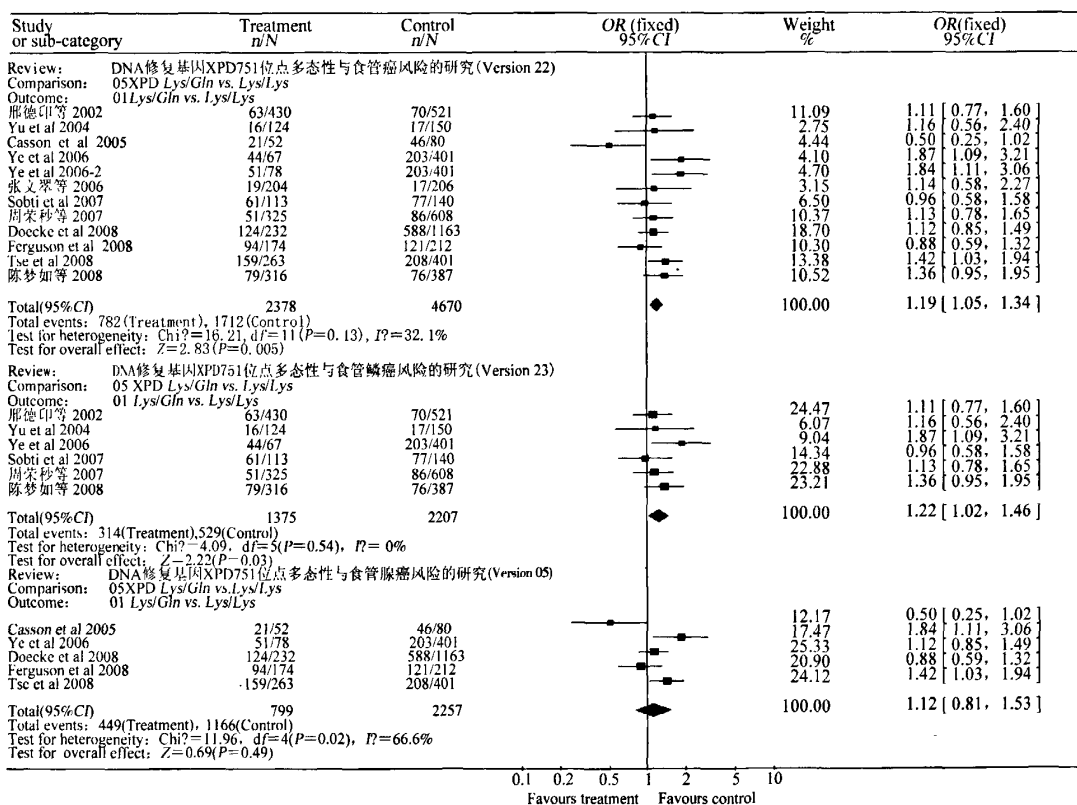
分层分析结果显示,与Lys/Lys相比,未发现Gln/Gln与食管鳞癌的发生风险有统计学意义,而携带Lys/Gln、(Lys/Gln+Gln/Gln)基因型的个体患食管鳞癌的风险分别增加0.22倍(OR=1.22,95%CI:1.02,1.46)、0.24倍(OR=1.24,95%CI:1.01,1.47);未发现XPD基因751位点多态性与食管腺癌的发生风险有统计学意义(表2)。

3. 敏感性分析:对所有纳入文献采取逐一排除的方法进行敏感性分析(表3)。结果显示任意一项研究被排除后在相应的效应模型中,每组OR值都比

表1 纳入Meta分析的12项研究的特征

第一作者 (发表年份)	种族	对照来源	分子生物学 技术	病理 诊断	基因型分布 ^a		匹配	样本来源	HWE (P值)
					病例	对照			
邢德印(2002)	亚洲	人群 ^b	RFLP	鳞癌	367/63/3	451/70/3	是	组织、血液	0.874
Yu (2004)	亚洲	医院 ^c	RFLP	鳞癌	108/16/11	133/17/2	是	血液	0.108
Casson (2005)	美洲	医院	RFLP	腺癌	31/21/4	34/46/15	否	血液	0.864
张文翠(2006)	亚洲	人群	RFLP	未分	185/19/2	189/17/0	是	血液	0.537
Ye (2006)	欧洲	人群	RFLP	鳞癌	23/44/14	198/203/71	是	血液	0.368
Ye (2006)	欧洲	人群	RFLP	腺癌	27/51/18	198/203/71	是	血液	0.481
周荣秒(2007)	亚洲	人群	RFLP	鳞癌	274/51/2	522/86/4	是	血液	0.824
Sobti (2007)	亚洲	人群	RFLP	鳞癌	52/61/7	63/77/20	是	血液	0.636
Ferguson (2008)	欧洲	人群	Taqman Sequenom TM	腺癌	80/94/34	91/121/350	是	血液	0.606
Doecke (2008)	混合 ^d	人群	iPLEX ^M protocol	腺癌	108/124/31	575/588/174	否	血液	0.221
Tse (2008)	混合 ^d	医院	Taqman	腺癌	104/159/49	193/208/52	是	血液	0.720
陈梦如(2008)	亚洲	人群	RFLP	鳞癌	237/79/5	311/76/5	是	血液	0.884

注：^a野生型基因型/杂合子基因型/纯合子基因型；^b基于人群的病例对照研究；^c基于医院的病例对照研究；^d高加索+其他



注：n代表Lys/Gln基因型数目，N代表所有Lys/Gln与Lys/Lys基因型数目之和

图1 食管癌、食管鳞癌和食管腺癌的XPD基因751位点Lys/Gln vs. Lys/Lys的Meta分析

表2 XPD基因多态性与食管癌关系及分层分析的Meta分析

疾病	Lys/Gln		Gln/Gln		Lys/Gln + Gln/Gln	
	P值 ^a	OR值(95%CI)	P值 ^a	OR值(95%CI)	P值 ^a	OR值(95%CI)
食管癌	0.13	1.19(1.05, 1.34)	0.02	1.22(0.86, 1.74)	0.020	1.20(1.01, 1.42)
食管鳞癌	0.54	1.22(1.02, 1.46)	0.06	1.31(0.64, 2.68)	0.260	1.24(1.01, 1.47)
食管腺癌	0.02	1.12(0.81, 1.53)	0.03	1.16(0.75, 1.79)	0.004	1.11(0.79, 1.55)

注：^a异质性检验P值

值与剔除前的OR值相近。

4. 异质性来源分析及亚组分析：纳入Meta分析的文献间存在一定的异质性，利用Stata8.0软件对种族(亚洲/欧美/混合)、对照来源(医院/人群)、样本量大小(200例为分界)、组织学分型(鳞癌/腺癌/未分)、分子生物学技术(RFLP/其他)、对照与病例是

较接近，而且对于各种基因型的比例模型总体的OR 否匹配和样本来源7项影响因素进行Meta回归分

表 3 逐一剔除法异质性检验 P 值和总体 OR 值

逐一剔除 的文献	Lys/Gln		Gln/Gln		Lys/Gln+Gln/Gln	
	P 值	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)
总的 12 项研究	0.13	1.19(1.05, 1.34)	0.02	1.23(0.86, 1.74)	0.02	1.20(1.01, 1.42)
[15]	0.10	1.20(1.06, 1.36)	0.01	1.22(0.84, 1.77)	0.02	1.20(0.99, 1.46)
[16]	0.09	1.18(1.00, 1.39)	0.07	1.14(0.82, 1.59)	0.02	1.17(0.98, 1.40)
[20]	0.41	1.22(1.08, 1.38)	0.09	1.33(0.96, 1.83)	0.19	1.24(1.10, 1.39)
[17]	0.09	1.18(1.01, 1.39)	0.02	1.20(0.84, 1.72)	0.01	1.19(0.99, 1.43)
[21] ^a	0.20	1.16(1.03, 1.31)	0.02	1.17(0.79, 1.73)	0.04	1.16(0.97, 1.38)
[21] ^b	0.22	1.16(1.02, 1.31)	0.02	1.15(0.78, 1.70)	0.04	1.16(0.97, 1.37)
[18]	0.10	1.20(1.05, 1.36)	0.01	1.23(0.85, 1.79)	0.02	1.20(0.99, 1.46)
[22]	0.12	1.21(1.07, 1.36)	0.08	1.34(0.96, 1.87)	0.03	1.23(1.03, 1.47)
[23]	0.18	1.22(1.08, 1.39)	0.01	1.24(0.82, 1.87)	0.03	1.23(1.02, 1.47)
[24]	0.10	1.21(1.06, 1.38)	0.03	1.27(0.85, 1.92)	0.02	1.21(1.00, 1.47)
[25]	0.14	1.15(1.01, 1.31)	0.03	1.15(0.78, 1.70)	0.03	1.16(0.97, 1.40)
[19]	0.11	1.17(1.03, 1.33)	0.01	1.21(0.83, 1.77)	0.02	1.18(0.97, 1.42)

注：^a食管鳞癌的研究；^b食管腺癌的研究

析,结果显示种族、对照来源和分子生物学技术是导致文献间异质性的来源(表 4)。

表 4 Meta 回归分析结果(P 值)

影响因素	Lys/Gln	Gln/Gln	Lys/Gln+Gln/Gln
样本量	0.214	0.897	0.172
种族	0.012	0.921	0.022
对照来源	0.001	0.804	0.002
分子生物学技术	0.018	0.893	0.021
匹配	0.105	0.506	0.066
组织学分型	0.703	0.733	0.829
样本来源	0.612	0.959	0.612

将纳入的 12 项研究按种族、对照来源、分子生物学技术进行亚组分析(表 5)^[26],结果显示统一采用 RFLP 分子生物学技术的 9 项研究中携带 Lys/Gln 基因型是食管癌发病的危险因素。采用人群为对照的 9 项研究中携带 Lys/Gln、(Lys/Gln+Gln/Gln)基因型的个体患食管癌的风险增加;但采用医院为对照的 3 项研究中携带 Lys/Gln 基因型的个体患食管癌的风险降低。

5. 发表偏倚:利用 Stata 8.0 软件对发表偏倚进行 Egger's test。结果显示,各种比例模型的 Y 轴截距 95%CI 均包括 0, P 值均 > 0.05(表 6)。说明纳入文献没有发表偏倚。

进一步进行失安全系数分析,结果表明至少要增加 161 个无统计学意义的研究,才能使得合并效应无统计学意义。

讨 论

研究表明,肿瘤是多基因疾病,是多个微效基因和环境之间相互作用的结果。但不同的研究进行微效基因的关联分析时由于

样本量有限和统计效力的差异等诸多因素,导致结果存在很大争议。本研究收集的文献中,有些研究报道 XPD751 基因多态增加食管癌的发病风险^[16,19,21,25],有些研究报道与食管癌的发病风险无关^[15,17,18,22-24],甚至有报道认为其可以降低食管癌的发病风险^[20]。而 Meta 分析可以通过综合所有可以利用的同一基因同一位点与同一疾病关联分析的数据,显著提高关联分析统计的效力,达到检测微效基因的目的。

本文 Meta 分析结果显示,携带 XPD751 位点杂合基因型 Lys/Gln、(Lys/Gln+Gln/Gln)的个体患食管癌的发病风险分别是野生基因型 Lys/Lys 的 1.19 倍、1.20 倍,未发现纯合突变基因型 Gln/Gln 与食管癌的发病风险相关,这与 Wang 等^[8]做的 Meta 分析结果不一致,该研究结果显示 XPD751 位点的各基因型是食管癌发生的危险因素,这可能与 Wang 等的研究较早,同时在进行 Meta 分析时要求纳入文献需同时研究 XPD312 和 751 两个位点,导致纳入的文献不全面、样本量不足有关系。分层分析表明携带 Lys/Gln、(Lys/Gln+Gln/Gln)基因型患食管鳞癌的风险分别是 Lys/Lys 的 1.22 倍、1.24 倍,而 XPD 基因 751 位点多态性与食管腺癌的发生无统计学意义。可能是不同的组织学类型的食管癌的病因学差异,由于不同病理

表 5 亚组 Meta 分析结果

亚组	文献个数	Lys/Gln		Gln/Gln		Lys/Gln+Gln/Gln	
		P 值 ^a	OR 值(95%CI)	P 值 ^a	OR 值(95%CI)	P 值 ^a	OR 值(95%CI)
亚洲	6	0.921	1.157(0.965, 1.388)	0.050	1.236(0.483, 3.162)	0.533	1.181(0.990, 1.408)
欧美	4	0.004	1.140(0.655, 1.984)	0.049	1.163(0.640, 2.113)	0.002	1.121(0.637, 1.973)
混合	2	0.586	0.920(0.612, 1.383)	0.854	0.923(0.669, 1.275)	0.107	0.939(0.765, 1.152)
人群对照	9	0.318	1.188(1.037, 1.360)	0.007	1.123(0.869, 1.450)	0.228	1.176(1.032, 1.340)
医院对照	3	0.270	0.744(0.564, 0.982)	0.895	1.095(0.283, 4.228)	0.013	0.844(0.445, 1.602)
RFLP	9	0.122	1.210(1.033, 1.419)	0.014	1.165(0.632, 2.148)	0.022	1.212(0.956, 1.538)
非 RFLP	3	0.166	0.929(0.768, 1.123)	0.847	0.965(0.730, 1.277)	0.272	0.938(0.783, 1.123)

注：^a异质性检验 P 值

表6 发表偏倚的 Egger's 检验结果

比例模型	t值	P值	95%CI
<i>Lys/Gln vs. Lys/Lys</i>	0.18	0.863	-3.009, 3.530
<i>Gln/Gln vs. Lys/Lys</i>	0.30	0.773	-2.013, 2.622
<i>(Lys/Gln+Gln/Gln) vs. Lys/Lys</i>	0.49	0.638	-2.855, 4.447

类型食管癌的发病原因、机制不同,所引起的DNA损伤的类型也不同,涉及的DNA修复基因或多态性位点可能也存在差异。提示再做相关研究时,应注意明确食管癌患者的病理类型^[27]。

本文中探讨了Meta分析时出现的异质性,经Meta回归分析发现种族、对照来源、分子生物学技术的P值均<0.05,是导致文献间异质性来源。这提示以后在进行食管癌研究时应注意到不同的种族人群的生活方式以及环境暴露不同,且存在着生物学差异,病例选取时应收集种族和环境暴露的信息,以避免其对研究结果的影响;分子生物学技术也是导致文献间存在异质性的重要因素,Taioli和Bonassi^[28]在2002年的研究曾报道,提示再进行相关研究时,要注重诊断基因型采取的分子生物学技术及其对研究结果的影响;对照来源最好选取社区,其代表性强,避免了一些混杂因素的干扰。需要注意的是本研究对来自医院对照的3项研究进行亚组分析时,结果为杂合型可以降低食管癌的发病风险,这与对照来自人群的研究结果相反,目前研究表明XPD751位点多态性与其他肿瘤的发病风险也有关,而回顾文献时发现这3项研究选取对照时未调查其有无消化系统病史和有无其他肿瘤病史。因此,医院来源的对照比人群来源的对照具有更高的潜在发病风险,导致结果出现偏差。

本研究也存在一定的局限性,由于可利用的文献较少并缺乏相关数据信息,未能研究基因与环境、XPD基因与其他基因的交互作用,而这些因素可能会影响XPD基因751位点多态性与食管癌的发病风险。这需要更多的研究来论证。

参 考 文 献

- [1] 李元春. 中国人人群中肺癌与CAK基因多态的相关性研究以及ERCC1基因多态与肿瘤相关性研究的Meta分析. 复旦大学博士学位论文, 2007.
- [2] 王尧. 食管癌遗传易感性分子基础的探讨. 中国协和医科大学中国医学科学院博士研究生毕业论文, 1995.
- [3] Hemminki K, Xu G, Angelini S, et al. XPD exon 10 and exon 23 polymorphisms and DNA repair in human skin in situ. *Carcinogenesis*, 2001, 22(8): 1185-1188.
- [4] 余红平. 食管癌分子流行病学研究. 华中科技大学博士学位论文, 2003.
- [5] Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med*, 1997, 127(9): 820-826.
- [6] 夏锺. DNA切除修复基因单核苷酸多态性与食管癌易感性的研究进展. *临床肿瘤学杂志*, 2005, 10(3): 331-333.
- [7] Goode EL, Ulrich CM, Potter JD. Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent*, 2002, 11(12): 1513-1530.
- [8] Wang F, Chang D, Hu FL, et al. DNA repair gene XPD polymorphisms and cancer risk: a Meta-analysis based on 56 case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent*, 2008, 17(3): 507-517.
- [9] 邢德印, 齐军, 谭文, 等. 北京地区汉族人群DNA修复基因XPD单核苷酸多态性与肺癌及食管癌风险的研究. *中华医学遗传学杂志*, 2003, 20(1): 35-38.
- [10] Xing DY, Qi J, Miao X, et al. Polymorphisms of DNA repair genes XRCC1 and XPD and their associations with risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. *Int J Cancer*, 2002, 100(5): 600-605.
- [11] 张文翠, 尹立红, 浦跃朴, 等. 修复酶基因多态性与食管癌易感性关系. *中国公共卫生*, 2006, 22(5): 557-558.
- [12] 尹立红, 浦跃朴, 宋雅辉, 等. 江苏淮安人群食管癌发病危险与易感基因多态性. *肿瘤*, 2005, 25(4): 357-361.
- [13] 周荣秒. 核苷酸切除修复基因XPC, XPD单核苷酸多态性与食管癌、贲门癌的关联研究. 河北医科大学硕士学位论文, 2007.
- [14] Liu G, Zhou W, Yeap BY, et al. XRCC1 and XPD polymorphisms and esophageal adenocarcinoma risk. *Carcinogenesis*, 2007, 28(6): 1254-1258.
- [15] 邢德印. DNA损伤和DNA修复基因多态与食管癌风险. 中国协和医科大学中国医学科学院博士研究生学位论文, 2002.
- [16] Yu HP, Wang XL, Sun X, et al. Polymorphisms in the DNA repair gene XPD and susceptibility to esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*, 2004, 154(1): 10-15.
- [17] 张文翠. 遗传与环境危险因素在淮安人群食管癌发生中的作用. 东南大学硕士论文, 2006.
- [18] 周荣秒, 李璇, 王娜, 等. XPD基因单核苷酸多态性与食管鳞状细胞癌、贲门腺癌发病风险的关联研究. *肿瘤*, 2007, 27(2): 118-122, 133.
- [19] 陈梦如, 王建明, 郭国平, 等. DNA损伤修复基因XPD Lys751Gln, XRCC1 Arg399Gln单核苷酸多态与食管癌遗传易感性. *复旦学报*, 2008, 35(2): 273-277, 281.
- [20] Casson AG, Zheng Z, Evans SC, et al. Polymorphisms in DNA repair genes in the molecular pathogenesis of esophageal (Barrett) adenocarcinoma. *Carcinogenesis*, 2005, 26(9): 1536-1541.
- [21] Ye W, Kumar R, Bacova G, et al. The XPD 751Gln allele is associated with an increased risk for esophageal adenocarcinoma: a population-based case-control study in Sweden. *Carcinogenesis*, 2006, 27(9): 1835-1841.
- [22] Sobti RC, Singh J, Kaur P, et al. XRCC1 codon 399 and ERCC2 codon 751 polymorphism, smoking, and drinking and risk of esophageal squamous cell carcinoma in a North Indian population. *Cancer Genet Cytogenet*, 2007, 175(2): 91-97.
- [23] Ferguson HR, Wild CP, Anderson LA, et al. No Association between hOGG1, XRCC1, and XPD polymorphisms and risk of reflux esophagitis, Barrett's esophagus, or esophageal adenocarcinoma: results from the factors influencing the Barrett's adenocarcinoma relationship case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent*, 2008, 17(3): 736-739.
- [24] Doecke J, Zhen ZZ, Pandeya N, et al. Polymorphisms in MGMT and DNA repair genes and the risk of esophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer*, 2008, 123(1): 174-180.
- [25] Tse D, Zhai R, Zhou W, et al. Polymorphisms of the NER pathway genes, ERCC1 and XPD are associated with esophageal adenocarcinoma risk. *Cancer Causes Control*, 2008, 19(10): 1077-1083.
- [26] 石修权, 王增珍. Meta回归与亚组分析在异质性处理中的应用. *中华流行病学杂志*, 2008, 29(5): 497-501.
- [27] 孔凡君. DNA修复基因XPD, XRCC1多态性与肺癌遗传易感性的研究. 山东省医学科学院硕士学位论文, 2006.
- [28] Taioli E, Bonassi S. Methodological issues in pooled analysis of biomarker studies. *Mutat Res*, 2002, 512(1): 85-92.

(收稿日期: 2008-11-25)

(本文编辑: 张林东)