

DNA双链断裂修复基因NBS1多态性与肺癌易感性的关联研究

樊丽辉 陈俊磊 蔡琳

【摘要】 目的 探讨DNA双链断裂修复基因NBS1多态性与肺癌遗传易感性的关系。方法 采用病例对照设计,应用PCR-RFLP技术检测575例患者和575名对照的NBS1基因多态。结果 对照组和病例组NBS1 rs1805794的C/C、C/G、G/G基因型频率分别为25.9%、51.8%、22.3%和20.5%、52.3%、27.1%,两组分布差异有统计学意义($\chi^2=6.38, P=0.04$),携带C/G+G/G基因型个体患肺癌的风险是携带C/C基因型者的1.46倍($OR=1.46, 95\%CI: 1.09 \sim 1.97$)。对照组和病例组NBS1 rs2735383的G/G、G/C、C/C基因型频率分别为37.9%、47.0%、15.1%和35.5%、48.5%、16.0%,两组分布差异无统计学意义($\chi^2=0.75, P=0.69$)。携带Hap4-GC单体型或Hap4/Hap2单体型对者患肺癌的风险增加, OR 值分别为1.70($95\%CI: 1.24 \sim 2.31$)和1.75($95\%CI: 1.11 \sim 2.76$),NBS1基因多态与吸烟有联合作用($P<0.05$)。结论 NBS1 rs1805794 G/G基因型可能是肺癌的易感基因型,rs1805794和rs2735383位点构建的Hap4-GC单体型及Hap4/Hap2单体型对可能是肺癌的易感单体型和单体型对。

【关键词】 肺肿瘤; DNA双链断裂修复基因NBS1; 基因多态; 遗传易感性

Study on the association between DNA double-strand break repair gene NBS1 polymorphisms and susceptibility on lung cancer FAN Li-hui^{1, 2}, CHEN Jun-lei³, CAI Lin¹. 1 Department of Epidemiology, School of Public Health, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China; 2 Wenzhou Center for Disease Control and Prevention; 3 Fujian Provincial Center for Disease Control and Prevention Corresponding author: CAI Lin, Email: cailin_cn@hotmail.com

This work was supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China (No. 30771845); the Technology Research and Development Program of Fujian Province (No. 2005D075)

【Abstract】 **Objective** To study the association between DNA double-strand break repair gene NBS1 (nijmegen breakage syndrome gene) polymorphisms and the susceptibility to lung cancer. **Methods** A case-control study design was applied. PCR-RFLP was used to identify NBS1 polymorphisms among 575 lung cancer cases and 575 controls. **Results** The frequencies of C/C, C/G and G/G genotypes at NBS1 rs1805794 site were 25.9%, 51.8%, 22.3% among controls compared to 20.5%, 52.3%, 27.1% among cases. There was significant difference between controls and cases ($\chi^2=6.38, P=0.04$). Individuals carrying C/G + G/G genotypes had an increased risk for lung cancer ($OR=1.46, 95\%CI: 1.09 \sim 1.97$) compared to the C/C genotype. The frequencies of G/G, G/C and C/C genotypes at NBS1 rs2735383 site were 37.9%, 47.0%, 15.1% among controls compared to 35.5%, 48.5%, 16.0% among cases, with no significant difference between the two groups ($\chi^2=0.75, P=0.69$). Individuals carrying Hap4-GC haplotype ($OR=1.70, 95\%CI: 1.24 \sim 2.31$) and Hap4/Hap2 dihaplotype ($OR=1.75, 95\%CI: 1.11 \sim 2.76$) had an increased risk on lung cancer. Joint associations of smoking and the NBS1 polymorphism with the risk of lung cancer were observed ($P<0.05$). **Conclusion** The G/G genotype at NBS1 rs1805794 site and the Hap4-GC haplotype and Hap4/Hap2 dihaplotype from rs1805794 and rs2735383 were both associated with lung cancer.

【Key words】 Lung neoplasms; DNA double-strand break repair gene NBS1; Gene polymorphism; Genetic susceptibility

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.02.022

基金项目: 国家自然科学基金(30771845); 福建省科技开发计划(2005D075)

作者单位: 350004 福州, 福建医科大学公共卫生学院流行病学教研室(樊丽辉、蔡琳); 温州市疾病预防控制中心(樊丽辉); 福建省疾病预防控制中心(陈俊磊)

通信作者: 蔡琳, Email: cailin_cn@hotmail.com

肺癌遗传易感性机制与发病的关系已是近年来研究的热点。其中, DNA 修复酶的多态性异常引起 DNA 修复能力的差异可能是决定肺癌遗传易感性的重要因素^[1]。DNA 双链断裂(DSBs)是最严重的 DNA 损伤, 可导致基因组不稳定和肿瘤。香烟烟雾等化学致癌物的暴露可使肺细胞产生大量的 DSBs, 肺癌的发生可能与此有关。人类主要通过同源重组(homologous recombination, HR)和非同源末端连接(non-homologous end-joining, NHEJ)两个途径来修复 DSBs。目前普遍认为 DNADSBs 发生后, MRN 复合物可以感应断裂的产生, 是最早结合到断裂部位的分子之一, 参与 HR 和 NHEJ 两条通路的完成。MRN 复合物由 3 个蛋白组成, 即 MRE11、NBS1 和 RAD50。NBS1 基因是 MRN 复合物的重要组分之一, NBS1 在识别和修复 DSBs 的过程中起着至关重要的作用。该基因定位于人类染色体 8q21 上, 序列总长度 55 134 bp, 包含 16 个外显子, 在 DNA 双链断裂修复和细胞周期检控点调控中具有关键作用^[2], 并有调控端粒长度的功能^[3]。NBS1 基因突变会诱发 Nijmegen 断裂综合征(Nijmegen breakage syndrome, NBS), 此病是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 其显著特征是患者具有严重的免疫缺陷, 患者的细胞对电离辐射非常敏感, 并表现出染色体脆性升高和细胞周期检控点调控异常等特征, 极易患多种肿瘤疾病^[3]。

NBS1 基因潜在的功能性遗传变异可能通过影响 NBS1 修复 DSBs 的功能而影响人类肿瘤易感性。近年来, 研究者相继报道了 NBS1 基因多态性与结肠直肠癌^[4]、皮肤恶性黑色素瘤^[5]、膀胱癌^[6,7]、卵巢上皮癌^[8]、乳腺癌^[9-11]、前列腺癌^[12]、皮肤基底细胞癌^[13]等癌症易感性的关系, 但对于 NBS1 基因多态性与肺癌易感性关系的研究较少^[14,15]。本研究探讨 NBS1 基因多态性与肺癌易感性的关系。

对象与方法

1. 研究对象: 575 例病例为 2006 年 12 月至 2009 年 1 月福建医科大学附属第一医院、协和医院、南京军区福州总医院, 经支气管镜、病理诊断确诊的肺癌新发病例; 按性别、年龄(± 3 岁)进行频数成组匹配, 选取 575 例前往医院探访患者的健康人群(癌症病例直系亲属除外)和社区健康人群作为对照。病例与对照均为福建省居民(在当地居住 ≥ 10 年), 1150 例研究对象中, 男性 852 例(74.1%), 女性 298 例(25.9%)。病例组平均年龄(58.9 ± 11.6)岁, 对照

组平均年龄(58.7 ± 11.8)岁。

2. 调查方法: 采用统一的调查表。调查内容包括一般情况、吸烟史、肿瘤家族史等。对每名病例均采集 1 份 5 ml 静脉血样本, 保存于 -80 °C 冰箱备用; 每名对照使用 Oragene 唾液收集器收集 1 份唾液样本, 室温保存备用。

3. SNP 位点: 选择 NBS1 基因上的 2 个位点, rs1805794(NBS1-8360)和 rs2735383(NBS1-51578), 分别位于第 5 外显子和第 16 外显子, 最小等位基因频率分别为 0.489、0.389 (<http://hapmap.org/>)。将 HapMap 计划数据库中有关中国北京汉族人群 NBS1 基因多态的基因型数据载到 Haploview 软件中, 获取有关 rs1805794 和 rs2735383 位点的信息。

4. 实验方法:

(1) 基因组 DNA 的提取: 血液 DNA 提取采用 DNAzol 提取试剂, 唾液 DNA 提取参照 Oragene™ 从 4 ml 唾液中提取 DNA 的步骤。

(2) DNA 体外扩增: 扩增 NBS1 rs1805794(参照参考文献[16]的序列)、rs2735383 位点的上游引物序列分别为 5' -CGT CCA ATT GTA AAG CCA GAA-3' 和 5' -AAA GTC ACC CTT CCA CCA-3', 下游引物序列分别为 5' -TCC TGA AAC AAG CAT TAA AGA GG-3' 和 5' -GCA CCA CTG AAG CCA TTT-3'。引物由上海生工生物工程有限公司合成。PCR 反应体系均为 25 μ l, 其中包含基因组 DNA 1 μ l, 上下游引物各 1 μ l(10 μ mol/L), PCRMIX(北京天根生化科技有限公司) 12.5 μ l, ddH₂O 9.5 μ l。rs1805794 位点 PCR 反应条件: 94 °C 预变性 5 min, 95 °C 变性 45 s, 61 °C 退火 45 s 和 72 °C 延伸 1 min, 35 个循环后 72 °C 延伸 10 min。rs2735383 位点 PCR 反应条件: 94 °C 预变性 3 min, 94 °C 变性 30 s, 60 °C 退火 45 s 和 72 °C 延伸 1 min, 30 个循环后 72 °C 延伸 5 min。

(3) 限制性片段长度多态性(RFLP)分析: 分别用 *Hinf*I 和 *Rsa*I 限制性内切酶(美国 MBI Fermentas 公司)进行酶切。酶切体系均为 31 μ l, 包括限制性内切酶 1 μ l, Buffer 2 μ l, dd H₂O 18 μ l, PCR 扩增产物 10 μ l, 混匀后置 37 °C 水浴过夜。在 2% 的琼脂糖凝胶中, 120 V 电泳 45 min, EB 染色鉴定酶切产物。

(4) 基因型鉴定: NBS1(rs1805794)等位基因扩增片段长度为 174 bp, 扩增产物经内切酶 *Hinf*I 消化后, C/C 可见 174 bp 1 个条带, G/C 可见 174 bp、125 bp、49 bp 3 个条带, G/G 可见 125 bp 和 49 bp 2 个条带。NBS1(rs2735383)等位基因扩增片段长度为

297 bp, 扩增产物经内切酶 *RsaI* 消化后, G/G 可见 297 bp 1 个条带, C/G 可见 297 bp、250 bp、47 bp 3 个条带, C/C 可见 250 bp 和 47 bp 2 个条带。

5. 质量控制: 流行病学调查采用统一制定的工作手册, 培训调查人员, 统一方法和标准。所有调查表由专人编码, 并在复核无误后双轨录入计算机。根据实验要求对试剂及耗材做好高压灭菌处理; 严格区分 PCR 反应前后工作区, 做 PCR 之前进行紫外灯照射; 实验过程中选用阳性对照和阴性对照, 以控制假阳性和假阴性; 基因检测采用盲法; 按 10% 的比例进行复检, 复检与初检结果不一致时重复实验再核实。

6. 统计学分析: 用 EpiData 3.1 软件建立数据库; PHASE 2.1 软件进行单体型和双体型分析; SPSS 13.0 软件对数据进行 Hardy-Weinberg (H-W) 遗传平衡度检验、 χ^2 检验、非条件 logistic 回归分析以及吸烟与 NBS1 基因型的联合作用分析等。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

1. H-W 遗传平衡度检验: 结果表明对照组人群具有良好的代表性 (表 1)。

表 1 对照组中 NBS1 基因两位点基因型遗传平衡度检验

位点	基因型	观察值 (%)	期望值 (%)	χ^2 值	P 值
rs1805794	C/C	149(25.9)	154.4(26.9)	0.83	0.37
	C/G	298(51.8)	287.1(49.9)		
	G/G	128(22.3)	133.4(23.2)		
rs2735383	G/G	218(37.9)	85.7(14.9)	0.05	0.82
	G/C	270(47.0)	272.6(47.4)		
	C/C	87(15.1)	216.7(37.7)		

2. NBS1 基因多态与肺癌的关系: ① NBS1 基因 rs1805794: 对照组 C 和 G 等位基因频率分别为 51.8% 和 48.2%, 病例组分别为 46.7% 和 53.3%, 两组等位基因频率分布差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.06, P = 0.01$); 对照组 C/C、C/G 和 G/G 基因型分别占 25.9%、51.8% 和 22.3%, 病例组为 20.5%、52.3% 和 27.1%, 两组基因型分布差异有统计学意义 ($P = 0.04$)。② NBS1 基因 rs2735383: 对照组 G 和 C 等位基因频率分别为 61.4% 和 38.6%, 病例组分别为 59.7% 和 40.3%, 两组基因型分布差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.66, P = 0.42$); 对照组 G/G、G/C 和 C/C 基因型分别占 37.9%、47.0% 和 15.1%, 病例组分别为 35.5%、48.5% 和 16.0%, 两组基因型分布差异无统计学意义 ($P = 0.69$) (表 2)。

以携带 NBS1 rs1805794 基因型 C/C 组作参照,

携带基因型 C/G + G/G 者患肺癌的风险是 C/C 基因型个体的 1.46 倍 (95% CI: 1.09 ~ 1.97)。以携带 NBS1 rs2735383 G/G 基因型组作参照, 携带 G/C + C/C 基因型者患肺癌的风险是 G/G 基因型个体的 1.18 倍 (95% CI: 0.91 ~ 1.53), 见表 3。

表 2 肺癌病例组和对照组中 NBS1 基因两位点基因型分布频率

基因型	对照组	病例组	χ^2 值	P 值
rs1805794				
C/C	149(25.9)	118(20.5)	6.38	0.04
C/G	298(51.8)	301(52.3)		
G/G	128(22.3)	156(27.1)		
rs2735383				
G/G	218(37.9)	204(35.5)	0.75	0.69
G/C	270(47.0)	279(48.5)		
C/C	87(15.1)	92(16.0)		

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为分布频率 (%)

表 3 NBS1 基因两位点多态与肺癌易感性的关系

基因位点	对照组	病例组	OR 值 (95% CI)	OR 值 (95% CI)*
rs1805794				
C/C	149	118	1.00	1.00
C/G	298	301	1.28(0.96 ~ 1.70)	1.36(0.99 ~ 1.86)
G/G	128	156	1.54(1.10 ~ 2.15) [†]	1.71(1.19 ~ 2.46) [†]
C/G+G/G	426	457	1.36(1.03 ~ 1.78) [†]	1.46(1.09 ~ 1.97) [†]
rs2735383				
G/G	218	204	1.00	1.00
G/C	270	279	1.10(0.86 ~ 1.43)	1.20(0.91 ~ 1.57)
C/C	87	92	1.13(0.80 ~ 1.60)	1.13(0.77 ~ 1.65)
G/C+C/C	357	371	1.11(0.87 ~ 1.41)	1.18(0.91 ~ 1.53)

注: * 经年龄、性别、文化程度、种族、吸烟包年、肿瘤家族史调整; [†] $P < 0.05$

3. NBS1 基因多态与吸烟对肺癌的联合作用分析: 以携带 NBS1 rs1805794 基因型 C/C 不吸烟组作参照, 携带 C/G + G/G 基因型的不吸烟者患肺癌的调整危险度为 1.55 (95% CI: 0.98 ~ 2.46), 吸烟且携带基因型 C/C、C/G + G/G 者患肺癌的 OR 值分别上升为 5.74 (95% CI: 3.22 ~ 10.25) 和 8.22 (95% CI: 4.91 ~ 13.77)。吸烟且携带 NBS1 rs1805794 易感基因型的相乘交互作用无显著性, $OR = 0.92, 95\% CI: 0.51 \sim 1.67, P = 0.79$ (表 4)。

以携带 NBS1 rs2735383 基因型 G/G 不吸烟组作参照, 携带基因型 G/C + C/C 的不吸烟者患肺癌的 OR 值为 1.26 (95% CI: 0.86 ~ 1.84), 吸烟且携带基因型 G/G、G/C + C/C 者患肺癌的 OR 值分别上升为 5.72 (95% CI: 3.55 ~ 9.22) 和 6.43 (95% CI: 4.11 ~ 10.06)。交互作用分析结果显示, 两者不存在相乘交互作用, $OR = 0.90, 95\% CI: 0.54 \sim 1.49, P = 0.67$ (表 4)。

4. NBS1 基因单体型与肺癌易感性的关系:采用 PHASE2.1 软件对 NBS1 基因 rs1805794 和 rs2735383 位点进行单体型推断和统计学分析。在病例组 and 对照组中估计 rs1805794 和 rs2735383 多态间不同组合形成的单体型及单体型频率,探讨这 2 个位点构建的不同单体型和肺癌发生风险间的关系。在研究的人群中,最常见的单体型为 Hap2-GG (按 rs1805794-rs2735383 顺序排列,占总样本的 31.0%),另外 3 种单体型是 Hap1-CG、Hap3-CC 和 Hap4-GC,分别占总样本的 29.5%、19.8% 和 19.6% (表 5)。

用 PHASE2.1 软件经过 10 000 次重复模拟得到的 P 值为 0.03 (<0.05),表明在肺癌组和对照组中 NBS1 基因单型型的构成存在显著差异,说明两组中可能存在肺癌易感或保护的单体型。以对照组中单体型频率最高的 Hap1-CG 为参照,分析每种单体型与肺癌发生的关系(表 5),携带 Hap4-GC 单体型者患肺癌的风险是 Hap1-CG 单体型个体的 1.70 倍(95%CI: 1.24 ~ 2.31)。

5. NBS1 基因双单体型与肺癌易感性的关系:用 PHASE2.1 软件进行单体型对推断,并建立非条件 logistic 回归模型进行双单体型分析,评价每种单体型对肺癌发生风险的影响。在调整年龄、性别、种族、文化程度、吸烟包年、肿瘤家族史后,以携带 Hap2/Hap3 单体型对组为参照,携带 Hap4/Hap2 单体型对者患肺癌的风险是 Hap2/Hap3 单体型对个体的 1.75 倍(95%CI: 1.11 ~ 2.76)。结果见表 6。

讨 论

本研究发现中国汉族人群中 NBS1 rs1805794G、rs2735383C 等位基因分布频率分别为 48.2% 和 38.6%。根据美国国立生物技术信息中心(NCBI)的多态数据库(dbSNP)提供的数据显示,中国北京汉族人群中这 2 个位点较少等位基因频率分别为 48.8% 和 38.9%,日本东京人为 46.7% 和 34.1%,非洲尼日利亚伊巴丹市约鲁巴人为 15.8% 和 19.2%,祖籍为欧洲西部和北部地区的美国居民为 28.0% 和 31.7%。提示这 2 个位点等位基因在人群中的分布频率可能存在种族和地域差异,有待进一步研究验证。

目前关于 NBS1 rs1805794 基因多态与肺癌发病关联的研究较少。Ryk 等^[17]研究发现

不吸烟女性或轻度吸烟女性携带 NBS1 rs1805794 G/C+C/C 基因型者患肺癌风险增加,OR 值分别为 2.2 (95% CI: 1.0 ~ 4.8) 和 4.8 (95% CI: 1.5 ~ 15.7)。Zienolddiny 等^[15]报道,调整年龄、性别和吸烟包年后,携带 NBS1 rs1805794 C/C 基因型者患肺癌风险为 0.74 (95% CI: 0.44 ~ 1.25)。Medina 等^[14]研究显示,调整年龄、吸烟和组织学类型后,携带 NBS1 rs1805794 C/C 基因型者患肺癌风险增加,OR=38.3 (95% CI: 4.76 ~ 307.6),且 P53 突变率在 C/C 人群中较 GG 人群中高。Qing 等^[18]对中国宣威人群的研究显示,携带 NBS1 rs1805794 位点 G/G 基因型者患肺癌的风险增加,OR=2.53 (95% CI: 1.05 ~ 6.08)。本研究结果显示,以携带 rs1805794 基因型 C/C 组作参照,携带基因型 C/G+G/G 者患肺癌的风险是 C/C 基

表 4 吸烟与 NBS1 基因型的联合作用

吸烟	基因型	对照组	病例组	OR 值(95%CI)	OR 值(95%CI) ^a
rs1805794					
否	C/C	82(14.3)	36(6.3)	1.00	1.00
	C/G+G/G	259(45.0)	167(29.0)	1.47(0.95 ~ 2.28)	1.55(0.98 ~ 2.46)
是	C/C	67(11.7)	82(14.3)	2.79(1.68 ~ 4.63) ^b	5.74(3.22 ~ 10.25) ^b
	C/G+G/G	167(29.0)	290(50.4)	3.96(2.56 ~ 6.12) ^b	8.22(4.91 ~ 13.77) ^b
rs2735383					
否	G/G	127(22.1)	69(12.0)	1.00	1.00
	G/C+C/C	214(37.2)	134(23.3)	1.15(0.80 ~ 1.66)	1.26(0.86 ~ 1.84)
是	G/G	91(15.8)	135(23.5)	2.73(1.84 ~ 4.06) ^b	5.72(3.55 ~ 9.22) ^b
	G/C+C/C	143(24.9)	237(41.2)	3.05(2.13 ~ 4.37) ^b	6.43(4.11 ~ 10.06) ^b

注:同表 2,3

表 5 用 PHASE2.1 构建的单体型种类及与肺癌的关联

单体型	频率(%) ^a			OR 值(95%CI)	OR 值(95%CI) ^a
	总样本	病例组	对照组		
Hap1-CG	29.5	27.9	31.2	1.00	1.00
Hap2-GG	31.0	31.8	30.2	1.16(0.94 ~ 1.44)	1.25(0.99 ~ 1.58)
Hap3-CC	19.8	18.9	20.8	1.03(0.82 ~ 1.31)	1.09(0.85 ~ 1.40)
Hap4-GC	19.6	21.4	17.8	1.55(1.17 ~ 2.07)	1.70(1.24 ~ 2.31) ^b

注:^a 同表 2; ^b 基因频率由 Bayesian 算法估计

表 6 NBS1 基因两位点组建的双单体型对肺癌发生风险的影响

单体型对	频率(%)		OR 值(95%CI)	OR 值(95%CI) ^a
	对照组	病例组		
Hap2/Hap3	27.7	25.7	1.00	1.00
Hap2/Hap1	18.3	17.7	1.04(0.73 ~ 1.49)	0.97(0.66 ~ 1.41)
Hap3/Hap1	10.6	9.7	0.99(0.64 ~ 1.51)	0.92(0.58 ~ 1.47)
Hap2/Hap2	9.9	9.9	1.07(0.70 ~ 1.65)	1.03(0.65 ~ 1.64)
Hap1/Hap1	9.7	7.7	0.84(0.54 ~ 1.33)	0.74(0.45 ~ 1.21)
Hap4/Hap2	8.7	13.2	1.63(0.99 ~ 2.63)	1.75(1.11 ~ 2.76) ^b
Hap4/Hap3	5.9	8.9	1.61(0.99 ~ 2.63)	1.51(0.89 ~ 2.58)
Hap3/Hap3	5.6	3.1	0.60(0.33 ~ 1.22)	0.55(0.28 ~ 1.05)
Hap4/Hap4	3.7	4.0	1.18(0.63 ~ 2.22)	1.12(0.57 ~ 2.23)

注:同表 2

因型个体的1.46倍(95%CI:1.09~1.97)。

尚未见有关NBS1 rs2735383基因多态与肺癌发病关联的报道。Choudhury等^[7]报道未发现NBS1 rs2735383基因多态与膀胱癌的发病关联。本研究亦未发现NBS1 rs2735383基因多态与肺癌存在发病关联。

肺癌的发生是环境因素和遗传因素交互作用的结果,吸烟是肺癌的重要危险因素,本研究对NBS1基因多态与吸烟的交互作用进行分析表明,吸烟并携带NBS1易感基因型者患肺癌的危险度显著增高。本研究还分别对NBS1基因多态与吸烟包年(≤ 30 包年、 > 30 包年)、日吸烟量(≤ 20 支、 > 20 支)以及被动吸烟进行分析,结果均显示NBS1 rs1805794和NBS1 rs2735383基因多态与吸烟存在联合作用($P < 0.05$)。

综上所述,携带NBS1 rs1805794 G/G基因型者患肺癌风险增加,rs1805794和rs2735383位点构建的Hap4-GC单体型及Hap4/Hap2单体型对可能是肺癌的易感单体型和单体型对,NBS1基因多态与吸烟的联合作用可显著增加肺癌发生的风险。

参 考 文 献

- [1] Zhu W, Zhou QH. Genetic susceptibility of lung cancer and environmental carcinogens. *Chin J Lung Cancer*, 2003, 6(6): 430-433. (in Chinese)
朱文,周清华. 肺癌的遗传易感性和环境致癌. *中国肺癌杂志*, 2003, 6(6): 430-433.
- [2] D'Amours D, Jackson SP. The mre11 complex: at the crossroads of DNA repair and checkpoint signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(5): 317-327.
- [3] Luo HH, Chen RC, Li C. The role of NBS1 in DNA double strand break damage response and telomere stability. *Chin J Cell Biol*, 2007, 29: 351-355. (in Chinese)
罗浩虹,陈瑞川,李程. NBS1在DNA断裂损伤反应和维持端粒稳定中的作用. *细胞生物学杂志*, 2007, 29: 351-355.
- [4] Varon R, Gosse-Brun S, Bignon YJ, et al. Nijmegen breakage syndrome gene (NBS1) is not the tumor suppressor gene at 8q21.3 involved in colorectal. *Carcinoma*, 2002, 9(4): 709-711.
- [5] Debniaika T, Gorskia B, Cybulskia C, et al. Germline 657del5 mutation in the NBS1 gene in patients with malignant melanoma of the skin. *Melanoma Res*, 2003, 13: 365-370.
- [6] Sanya S, Festa F, Sakano S, et al. Polymorphisms in DNA repair and metabolic genes in bladder cancer. *Carcinogenesis*, 2004, 25(5): 729-734.
- [7] Choudhury A, Elliott F, Iles MM, et al. Analysis of variants in DNA damage signaling genes in bladder cancer. *BMC Med Genet*, 2008, 9: 69-79.
- [8] Auranen A, Song HL, Waterfall C. Polymorphisms in DNA repair genes and epithelial ovarian cancer risk. *Int J Cancer*, 2005, 117: 611-618.
- [9] Kristina AB, Nicola JC. Characterization of the linkage disequilibrium structure and identification of tagging-SNPs in five DNA repair genes. *BMC Cancer*, 2005, 5: 99.
- [10] Popanda O, Tan XL, Ambrosone CB, et al. Genetic polymorphisms in the DNA double-strand break repair genes XRCC3, XRCC2, and NBS1 are not associated with acute side effects of radiotherapy in breast cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent*, 2006, 15: 1048-1050.
- [11] Kristina AB, Jathine W, Nicola JC, et al. PedGenie: an analysis approach for genetic association testing in extended pedigrees and genealogies of arbitrary size. *BMC Bioinformatics*, 2006, 7: 209.
- [12] Damaraju S, Murray D, Dufour J, et al. Association of DNA repair and steroid metabolism gene polymorphisms with clinical late toxicity in patients treated with conformal radiotherapy for prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 2545-2554.
- [13] Thirumarani RK, Bermejo JL, Rudnai P, et al. Single nucleotide polymorphisms in DNA repair genes and basal cell carcinoma of skin. *Carcinogenesis*, 2006, 27(8): 1676-1681.
- [14] Medina PP, Ahrendt SA, Pollan M, et al. Screening of homologous recombination gene polymorphisms in lung cancer patients reveals an association of the NBS1-185Gln variant and p53 gene mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent*, 2003, 12: 699-704.
- [15] Zienolddiny S, Campa D, Lind H, et al. Polymorphisms of DNA repair genes and risk of non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis*, 2006, 27(3): 560-567.
- [16] Lu JC, Wei QY, Bondy ML, et al. Polymorphisms and haplotypes of the NBS1 gene are associated with risk of sporadic breast cancer in non-Hispanic white women ≤ 55 years. *Carcinogenesis*, 2006, 27(11): 2209-2216.
- [17] Ryk C, Kumar R, Thirumarani RK, et al. Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1, APEX1, XRCC3 and NBS1, and the risk for lung cancer in never and ever-smokers. *Lung Cancer*, 2006, 54: 285-292.
- [18] Qing L, Min S, Sonja IB, et al. Smoky coal exposure, NBS1 polymorphisms, p53 protein accumulation, and lung cancer risk in Xuanwei, China. *Lung Cancer*, 2005, 49: 317-323.

(收稿日期:2009-06-17)

(本文编辑:张林东)