

XPG rs873601 位点多态对肺癌铂类药物化疗疗效影响的研究

邝仕成¹, 王苏丹², 朱瑞楠², 吕鹏飞³, 肖莎²

摘要 目的 探讨 DNA 损伤修复基因 XPG rs873601 位点多态与肺癌铂类药物化疗疗效及预后的关联, 为肺癌患者的精准治疗提供依据。方法 选择经病理学确诊的 120 例以铂类为基础化疗的肺癌患者作为研究对象, 获得知情同意后, 取外周静脉血 2~3 ml, 提取 DNA, 采用质谱法检测 XPG 基因 rs873601 位点的多态性; 采用 WHO 实体瘤疗效评价标准对患者的化疗疗效进行判定, 通过电话随访等方式获得患者的生存情况。结果 120 例肺癌患者中, XPG 基因 rs873601 位点 3 种基因型频率分布为 53 例 (44.2%)、61 例 (50.8%) 和 6 例 (5%), 符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律 ($\chi^2 = 4.81$)。总的化疗有效率为 32.5%, 携带 XPG 基因 rs873601 AA 基因型患者的化疗有效率最高, 达 43.4%, 而 GG 基因型最低, 仅 16.7%, 不同基因型间疗效差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.747, P = 0.046$); 120 例肺癌患者 1 年生存率为 73.2%, 5 年生存率为 20.8%, 携带 XPG 基因 rs873601 AA 基因型生存率最低, 1 年生存率 60.4%, 5 年生存率 18.3%, 不同基因型间生存率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.300, P = 0.348$)。结论 XPG rs873601 位点多态性可能与肺癌铂类化疗疗效相关联, 可以作为预测肺癌化疗有效性的标志物之一。

关键词 XPG; 肺癌; 铂类化疗药; 单核苷酸多态性

中图分类号 R 734

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2021)04-0628-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.04.024

肺癌发病数和死亡数逐年上升, 严重威胁中国人民健康^[1]。肺癌包括非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 和小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC)。NSCLC 占肺癌总数的 85% 以上, 其治疗主要依赖于化疗和生物靶向治疗^[2]。

2020-08-28 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81660550); 海南医学院科研培育基金 (编号: HYPY201911)

作者单位: ¹海南省人民医院, 海南医学院附属海南医院药理学部, 海口 570311

²海南医学院公共卫生学院环境卫生与职业医学教研室, 海口 571199

³海南医学院第一附属医院乳腺胸部肿瘤外科, 海口 570102

作者简介: 邝仕成, 男, 本科, 主管药师;

肖莎, 副教授, 责任作者, E-mail: xiaosha4226@126.com

SCLC 占肺癌总数的 12%~15%, 对化放疗敏感, 手术治疗仅对部分早期患者有益。第 3 代化疗药物 (如长春瑞滨、吉西他滨、紫杉醇、多西紫杉醇等) 与铂类药物的联合用药是目前临床上用于 NSCLC 一线标准化疗方案^[3], 可有效延长患者的生存期, 但 5 年生存率仍较低。

XPG 基因 (xeroderma pigmentosum group G, XPG) 是核苷酸切除修复 (nucleotide excision repair, NER) 系统中重要的一员^[4]。其在 TCR 途径中, 优先清除活跃基因的 DNA 转录断链的 DNA 损伤; 在 GGR 途径中, 则清除全基因组损伤。然而在肿瘤铂类药物化疗中, 又可成为影响铂类药物化疗敏感性的因素之一。该研究以中国海南肺癌人群为研究对象, 提取 120 例肺癌患者血液样品中的 DNA, 采用质谱法检测 XPG rs873601 位点多态, 比较不同基因型与肺癌铂类药物化疗疗效及预后的关系, 为肺癌患者的精准治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 该研究收集了 2014 年 1—12 月来自海南医学院附属海南医院和海南医学院第一附属医院肺癌患者 120 例。患者的入选标准如下所述: ① 经组织学病理确诊; ② 均签署知情同意书; ③ 患者均接受以铂类药物为主的化疗, 3 周为一个周期, 2~3 个周期化疗后按照世界卫生组织 (WHO) 的标准进行疗效评价。该研究通过医学伦理委员会批准 (HYLL-2019-034 号)。

1.2 流行病学调查 获得患者知情同意之后, 对患者进行问卷调查, 内容包括基本信息 (姓名、性别、年龄、籍贯、民族等)、吸烟情况、饮酒情况、家族肿瘤史、铂类药物化疗情况 (化疗周期、化疗方案及化疗效果等)、通过电话回访患者的生存期情况。吸烟者: 以往吸烟超过半年、平均每天吸烟大于 1 支; 饮酒者: 以往饮酒超过半年、平均每天饮酒大于 50 ml。

1.3 DNA 提取及其多态性分析 采集患者 2~3 ml 的外周静脉血于枸橼酸钠抗凝方式的真空采血管中, 在 4℃ 的冰箱保存。提取 DNA 的方法按照

TaKaRa 全血 DNA 试剂盒操作步骤进行,采用质谱法分析 XPG 基因的 rs873601 位点的基因多态性,委托上海生工生物工程股份有限公司检测。

1.4 统计学处理 Epidata 软件录入流行病学调查数据信息,导出整理为 Excel 数据表,应用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。以 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法(当出现期望值 <5 时)检验不同 XPG 基因型之间化疗疗效的差异。为了控制潜在的混杂因素如性别、年龄、吸烟、饮酒等因素,采用多因素 Logistic 回归分析得到校正后的 P 值、OR 值及其 95% CI。用 Kaplan-Meier 法计算总生存期(OS),Logrank 检验比较不同基因型的生存率差异,Cox 比例风险模型评估混杂因素对实验结果的影响,并计算 OR 及 95% CI。采用双侧检验,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象基本情况 120 例肺癌患者中男女比例为 64.2%、35.8%,平均年龄为 61.21 岁,其中吸烟、饮酒的患者占比分别为 21.7%、51.7%。见表 1。

表 1 120 例肺癌患者的基本情况

分类	n	构成比(%)
性别		
男性	77	64.2
女性	43	35.8
年龄(岁)		
≤ 45	12	10.0
46~60	47	39.2
≥ 60	61	50.8
吸烟史		
是	26	21.7
否	94	78.3
饮酒史		
是	62	51.7
否	58	48.3
病理类型		
非小细胞肺癌	62	51.7
小细胞肺癌	8	6.7
不明	50	41.6

2.2 不同病理类型肺癌与化疗疗效的关系 在 120 例肺癌患者中,只有 70 例明确了病理类型,结果显示,两种病理类型的肺癌化疗有效率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.428, P = 0.531$),见表 2。

2.3 研究对象 XPG 基因 rs873601 位点基因型分布情况 120 例肺癌患者中,XPG 基因 rs873601 位

表 2 不同病理类型肺癌与化疗疗效关系 [n(%)]

病理类型	有效组	无效组	χ^2 检验	
	(CR + PR)	(SD + PD)	χ^2 值	P 值
非小细胞肺癌	14(22.6)	48(77.4)	0.428	0.531
小细胞肺癌	1(12.5)	7(87.5)		

点基因型包括:野生型(AA)、杂合型(AG)、突变纯合型(GG)。三种基因型频率分别为 53 例(44.2%)、61 例(50.8%)、6 例(5%),符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律($\chi^2 = 4.81, P > 0.05$)。

2.4 XPG rs873601 位点多态与肺癌铂类药物化疗疗效的关系 120 例患者经 2 个周期的铂类药物化疗后,根据 WHO 的评价标准评价疗效,6 例达到完全缓解(CR)、33 例达到部分缓解(PR)、56 例达到稳定(SD)、25 例疾病进展(PD),4 组患者间疗效差异有统计学意义($\chi^2 = 7.747, P = 0.046$)。经 Logistic 回归分析,病人的性别、年龄、是否吸烟、是否饮酒等因素均与患者的铂类药物化疗疗效之间差异无统计学意义,校正后仅 XPG 基因型与化疗疗效明显相关。见表 3、4。

表 3 XPG rs873601 位点多态与肺癌铂类药物化疗疗效的关系 [n(%)]

基因型	有效组	无效组	χ^2 检验	
	(CP + PR)	(SD + PD)	χ^2 值	P 值
AA	23(43.4)	30(56.6)	7.747	0.046
AG	14(23.0)	47(77.0)		
GG	1(16.7)	5(83.3)		
AG + GG	15(22.4)	52(77.6)		

表 4 校正后 XPG rs873601 位点多态与肺癌铂类药物化疗疗效的关系 [n(%)]

基因型	有效组	无效组	logistics 回归分析	
	(CP + PR)	(SD + PD)	OR(95% CI)	P 值
AA	23(43.4)	30(56.6)	1.000	
AG	14(23.0)	47(77.0)	0.383(0.169 ~ 0.867)	0.021
GG	1(16.7)	5(83.3)	0.968(0.422 ~ 2.220)	0.938
AG + GG	15(22.4)	52(77.6)	1.470(0.151 ~ 14.324)	0.740

2.5 XPG rs873601 位点多态与 OS 的关系 120 例肺癌患者各基因型 OS 曲线。见图 1。其中 AA 基因型生存率最低,各组间生存率差异无统计学意义($\chi^2 = 3.300, P = 0.348$)。见表 5。Cox 比例风险模型用于控制性别、年龄、是否饮酒、是否吸烟等混杂因素后,对不同基因型患者生存率无影响。见表 6。

3 讨论

铂类药物是目前临床上用于治疗恶性肿瘤最普

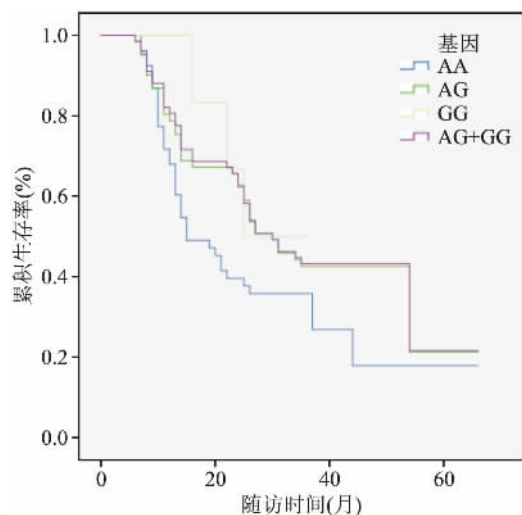


图1 XPG rs873601 位点不同基因型的肺癌生存率

表5 XPG rs873601 位点不同基因型与肺癌生存率的关系

基因型	1 年生存率	5 年生存率	Logrank 检验	
	(%)	(%)	χ^2 值	P 值
AA	60.4	18.3	3.300	0.348
AG	75.4	21.3		
GG	100.0	0.0		
AG + GG	77.6	22.1		

表6 校正混杂因素后 XPG rs873601 位点不同基因型与肺癌生存率的关系

项目	1 年生存率 (%)	5 年生存率 (%)	cox 比例风险	
			OR(95% CI)	P 值
基因型				
AA	60.40	18.30	1.000	-
AG	75.40	21.30	1.429(0.906 ~ 2.256)	0.369
GG	100.00	0.00	1.014(0.644 ~ 1.595)	0.125
AG + GG	77.60	22.10	0.859(0.261 ~ 2.822)	0.953
性别				
男性	75.20	21.50	1.000	-
女性	68.20	15.40	0.854(0.519 ~ 1.406)	0.535
年龄(岁)				
≤45	79.60	0.00	1.000	-
46 ~ 60	80.00	24.60	0.736(0.349 ~ 1.553)	0.421
≥60	65.70	20.80	0.583(0.388 ~ 0.876)	0.009
吸烟史				
是	84.10	14.70	1.000	-
否	69.20	22.30	0.906(0.526 ~ 1.562)	0.723
饮酒史				
是	72.20	30.30	1.000	-
否	73.30	0.00	1.396(0.798 ~ 2.443)	0.243

遍的化疗药物之一,主要用于肺癌、宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、睾丸癌、大肠癌等的治疗^[5]。以铂类药物为基础的联合化疗方案是 NSCLC 一线化疗方案。但其有效率仅 25% ~ 30%, 5 年生存率不到

15%^[6]。耐药问题是目前治疗面临的一大难题,任何干扰细胞凋亡、影响铂类药物与细胞核内 DNA 结合的因素均可导致其耐药性的发生^[7]。

肺癌发生发展是遗传和环境因素共同作用的结果,在肺癌发生过程中,人类的防御机制起着重要保护作用^[8]。多种基因多态可用来预测肺癌化疗疗效或预后,如 XPG、ERCC1、XPD、XRCC1 等基因 SNP,均参与 DNA 损伤修复过程。徐向勇等^[9]研究表明 ERCC1 基因 C8092A 位点 CC、CA + AA 基因型的中位无进展生存时间分别为 4.9 月和 4.3 月,差异有统计学意义($P < 0.05$); ERCC1 表达阴性患者中 TP 疗效总有效率显著高于阳性患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明 ERCC1 SNP 与肺癌化疗疗效及预后间相关联。滕雪等^[10] Meta 分析中显示以铂类药物为基础治疗的肺癌患者中, XPD Lys751Gln 位点携带 Lys/Gln + Gln/Gln 基因型患者的 PFS 明显低于携带 Lys/Lys 基因型患者; XPD Asp312Asn 位点携带 Asp/Asn + Asn/Asn 基因型患者的化疗有效性显著低于携带 Asp/Asp 基因型患者,因此, XPD 751 位点 SNP 与患者预后相关, 312 位点多态与化疗有效性相关。

XPG 基因在 NER 系统中作为结构特异的核酸内切酶,同时参与 TCR 和 GGR 途径,对形成稳定 DNA 结构起重要作用。有研究^[11-12]表明 XPG 基因多态与大肠癌的化疗敏感性相关,其与上皮性卵巢癌等肿瘤的化疗预后相关联。滕雪等^[13]的 Meta 分析结果显示晚期 NSCLC 患者携带 XPG His46His 基因中突变型 TT 化疗敏感性明显低于野生型 CC,差异有统计学意义。贾晓峰等^[14]研究表明携带 XPG His46His CC 与 CT + TT 基因型的患者治疗有效率之间差异有统计学意义; CC 与 CT + TT 基因型中位 TTP 之间差异有统计学意义。该研究表明 70 例明确病理类型的肺癌患者中, NSCLC 化疗有效率为 22.6%, SCLC 化疗有效率为 12.5%, 两组间疗效差异无统计学意义,与封婷等^[15]研究结果相似。另外, XPG AA 基因型化疗有效率最高, GG 基因型最低,且不同基因型患者间疗效差异有统计学意义。说明 XPG rs873601 位点多态与肺癌患者化疗疗效相关,可作为检测指标用来预测铂类药物的化疗疗效,指导肺癌患者铂类药物治疗的个体化应用,提高其化疗有效性。XPG rs873601 位点多态与肺癌患者生存率的关联分析中, AG + GG 基因型生存率最高, AA 基因型生存率最低,但不同基因型患者的生存率差异无统计学意义, COX 风险回归结果同样表明 XPG rs873601 位点多态与肺癌生存率之间无相关性。由于该研究纳入的样本量有限,且仅为海南

人口,故研究的适用性存在一定局限性;其次,环境因素、肿瘤类型、病理类型、多基因作用等都可能影响研究结果,因此该研究所得结论尚需通过大样本进一步验证。

参考文献

- [1] 张涛,毕楠,周宗玖,等.局部晚期非小细胞肺癌奈达铂和顺铂为主双药同步放化疗结果比较[J].中华放射肿瘤学杂志,2019,5(7):334-8.
- [2] 王冬冬,陈苏蓉,李成光,等.紫杉醇靶向化疗在小细胞肺癌治疗中的疗效及药物相关不良反应分析[J].癌症进展,2019,17(24):2945-47,2997.
- [3] 肖莎,符诒慧,黄奕江,等.着色性干皮病基因表达与肺癌的关联研究[J].环境与健康杂志,2018,35(4):315-8.
- [4] 周荣秒,王娜,黄茜,等.XPG基因多态性与贲门癌遗传易感性关系[J].中国公共卫生,2016,32(10):1401-5.
- [5] 李海燕.铂类抗癌药物作用靶点及耐药机制的研究进展[J].天津药学,2018,30(5):62-6.
- [6] 黄奕江,蒙冲,龙文芳,等.着色性干皮病基因多态性及单体型与肺癌遗传易感性的关联[J].卫生研究,2019,48(6):919-24.
- [7] 李洪敏,袁芃,于典科,等.DNA修复基因RAD52遗传变异与小细胞肺癌铂类药物化疗疗效的关系[J].中华肿瘤杂志,2016,38(7):504-9.
- [8] 许文亚,李春艳,林子英,等.DNA修复酶APE1/Ref-1基因调控在肿瘤中的研究进展[J].广东医学,2017,38(23):3676-80.
- [9] 徐向勇,许平,王旭,等.ERCC1基因多态性和蛋白表达与晚期非小细胞肺癌的TP化疗疗效关系的研究[J].检验医学与临床,2017,14(9):1233-5.
- [10] 滕雪,关尚为,刘朦朦,等.晚期非小细胞肺癌患者XPD基因多态性与铂类药物化疗临床疗效相关性的Meta分析[J].中国药房,2016,27(24):3380-4.
- [11] 黄文瑜,汤帆,孙胜,等.直肠癌患者癌组织XPG C46 T基因多态性与新辅助放化疗疗效的关系[J].山东医药,2015,44:8-10.
- [12] 胡佩,康山,周荣秒,等.XPG基因遗传变异与上皮性卵巢癌铂类化疗预后相关性研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2015,31(3):230-4.
- [13] 滕雪,范晓凡,邢玥,等.晚期非小细胞肺癌患者XPG基因多态性与铂类药物化疗敏感性的Meta分析[J].药物流行病学杂志,2018,27(4):249-53.
- [14] 贾晓峰,梁军,吕红英,等.XPA及XPG基因多态性与晚期非小细胞肺癌铂类药物化疗疗效及预后的关系[J].现代生物医学进展,2011,11(9):1718-22,1740.
- [15] 封婷,李洪敏,袁芃,等.谷胱甘肽合成酶基因遗传变异与小细胞肺癌患者铂类药物化疗疗效及预后的关系[J].中华肿瘤杂志,2017,39(2):115-20.

The effect of XPG gene polymorphism on the efficacy of chemotherapy for lung cancer platinum drugs

Kuang Shicheng¹, Wang Sudan², Zhu Ruinan², et al

(¹The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311;

²School of Public Health, Hainan Medical University, Haikou 571199)

Abstract Objective To investigate the relationship between DNA damage repair gene XPG rs873601 polymorphism and the efficacy and prognosis of chemotherapy for lung cancer platinum drugs, so as to provide a scientific theoretical basis for accurate treatment of lung cancer patients. **Methods** 120 patients with lung cancer who received platinum-based chemotherapy were confirmed by pathology. After informed consent was obtained, we extracted peripheral blood DNA from 2-3 ml of peripheral venous blood and detected the polymorphism of XPG rs873601 locus by mass spectrometry. WHO's solid tumor efficacy evaluation criteria were used to determine the efficacy of chemotherapy for patients, and the survival of patients was obtained by telephone follow-up and other methods. **Results** Among 120 patients with lung cancer, the frequency distribution of the three genotypes of the XPG rs873601 was 53(44.2%), 61(50.8%), and 6(5%), which complied with the Hardy-Weinberg law of genetic balance($\chi^2 = 4.81$). The total effective rate of chemotherapy was 32.5%. Patients with the XPG gene rs873601 AA genotype had the highest effective rate of chemotherapy, reaching 43.4%, while the GG genotype had the lowest, only 16.7%. The difference in efficacy between different genotypes was statistically significant($\chi^2 = 7.747$, $P = 0.046$). The total one-year survival rate of 120 lung cancer patients was 73.2%, the five-years survival rate was 20.8%, and the XPG gene rs873601 AA genotype had the lowest survival rate, the one-year survival rate was 60.4%, the five-years survival rate was 18.3%, and there was no statistically significant difference in survival rates between SNP($\chi^2 = 3.300$, $P = 0.348$). **Conclusion** XPG rs873601 polymorphism is associated with the efficacy of platinum-based chemotherapy for lung cancer, and it can be used as one of the markers for predicting the effectiveness of chemotherapy for lung cancer.

Key words XPG; lung cancer; platinum chemotherapeutics; SNP