

# ERCC1 基因 C8092A 多态性与肺癌遗传易感性的关联研究

吕鹏飞<sup>1</sup>, 周静<sup>2</sup>, 朱瑞楠<sup>2</sup>, 蒙冲<sup>3</sup>, 李晓珍<sup>2</sup>, 黄海溶<sup>2</sup>, 肖莎<sup>2</sup>

**摘要** 目的 研究 ERCC1 基因 C8092A 位点多态性与肺癌遗传易感性的关联, 筛查肺癌遗传易感性的标志物。方法 采用病例对照研究的方法, 选取 264 例肺癌患者为病例组, 264 例非肺癌患者为对照组。采用质谱法检测 ERCC1 基因 C8092A 位点的多态性, 对照组进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验。采用  $\chi^2$  检验比较 ERCC1 基因 C8092A 位点 SNP 在病例组和对照组之间频率分布差异, 多因素 Logistic 回归分析得到校正后的比值比 (OR)、95% 的置信区间 (CI)。结果 携带 ERCC1 基因 C8092A 位点 CA 基因型个体的肺癌遗传易感性降低 (CA vs CC, OR = 0.380, 95% CI: 0.267 ~ 0.541,  $P < 0.001$ ), 差异有统计学意义。校正混杂因素年龄、性别、吸烟、饮酒后, CA 基因型患肺癌的风险仍较低 (校正 OR = 0.380, 95% CI: 0.262 ~ 0.538,  $P < 0.001$ ), 差异有统计学意义。分层分析显示在  $\geq 61$  岁年龄组, 无论性别、吸烟与否、饮酒与否, 与 CC 基因型比较, CA 基因型患肺癌的风险均降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 ERCC1 基因 C8092A 位点单核苷酸多态性 (SNP) 与肺癌遗传易感性有关, 与 CC 基因型相比, CA 基因型人群患肺癌的风险较低。

**关键词** ERCC1; C8092A; 肺癌; 单核苷酸多态性; 遗传易感  
中图分类号 R 734.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)03-0458-04  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.03.024

我国肺癌死亡率较高, 严重危害人群健康<sup>[1-2]</sup>。单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 能使基因表达产物发生变化, 出现遗传特征的差异<sup>[3]</sup>。核苷酸切除修复途径 (nucleotide excision repair, NER) 主要修复 DNA 加合物引起的损

伤<sup>[4]</sup>。ERCC1 是 DNA 修复酶, 对 DNA 损伤进行识别和剪切。目前研究较多的是 ERCC1 C8092A 和 C118T SNP 与肺癌遗传易感性的关联。李刘丽<sup>[5]</sup> 研究发现 ERCC1 C8092A 多态与肺癌遗传易感性相关, AA 基因型比 CC 基因型患肺癌的风险增高; 按吸烟分层后, AA 基因型比 CC 基因型患肺癌的风险仍增高。本研究拟选择 264 例肺癌患者和 264 例非肺癌患者作为研究对象, 提取研究对象血液样品 DNA, 检测 ERCC1 C8092A 位点 SNP, 比较其与肺癌遗传易感性的关系, 为肺癌的预防提供依据。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 2017 年 1 月 1 日—2017 年 10 月 30 日, 来自海南医学院附属医院和海南医学院第一附属医院肺癌患者 264 例作为病例组, 非肺癌患者 264 例作为对照组。按照年龄、性别、饮酒情况、吸烟情况进行频数匹配, 病例组和对照组比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

**1.2 流行病学调查** 获得患者知情同意后, 对患者进行问卷调查, 获得基本人口信息 (姓名、性别、年龄、籍贯、民族等)、吸烟情况 (规定既往吸烟超过半年、平均吸烟  $> 1$  支/d 为吸烟者)、饮酒情况 (规定既往饮酒超过半年, 平均饮酒  $> 50$  ml/d 为饮酒者) 以及家族肿瘤史等信息。

**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的真空采血管中, 在 4 °C 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 ERCC1 C8092A 位点 SNP, 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** 采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析。对照组进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验。组间比较采用  $\chi^2$  检验, 多因素 Logistic 回归分析计算比值比 (odds ratio, OR)、95% 的置信区间 (confidence interval, CI), 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 研究对象基本情况** 病例组和对照组的基本

2020-10-08 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项目 (编号: HYPY201911)

作者单位: <sup>1</sup> 海南医学院第一附属医院乳腺胸部肿瘤外科, 海口 570102

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 海南医学院附属海南医院 (海南省人民医院) 呼吸内科, 海口 570311

作者简介: 吕鹏飞, 男, 硕士, 主治医师;

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

情况(年龄、性别、饮酒情况、吸烟情况)分布差异均无统计学意义( $\chi^2 = 3.282, P = 0.194$ ),两组具有可比性。528例研究对象中,病例组年龄19~90(60.90 ± 12.44)岁,男性185例(70.10%),女性79例(29.90%)。吸烟者149例(56.40%),饮酒者67例(25.40%);对照组年龄20~92(61.75 ± 14.92)岁,男性184例(69.70%),女性80例(30.30%),吸烟者139例(52.65%),饮酒者61例(23.10%)。

**2.2 对照组的 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验** ERCC1 基因 C8092A 位点 SNP 分布的观察数和预期数之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,对对照组样本具有群体代表性,见表1。

**2.3 ERCC1 基因 C8092A 位点 SNP 与肺癌易感性的关联** ERCC1 基因 C8092A 位点有3种基因型:野生型(CC)、杂合型(CA)、突变纯合型(AA)。病例组与对照组基因分布差异有统计学意义( $\chi^2 = 34.125, P < 0.001$ )。与携带CC基因型个体相比,携带CA基因型个体肺癌发病风险显著降低,其OR值为0.380。校正混杂因素,年龄、性别、吸烟、饮酒后,ERCC1 基因 C8092A 位点 SNPs 与肺癌的易感性仍表现相关,与CC基因型比较,CA基

因型患肺癌的风险降低。与CC基因型比较,AA基因型患肺癌的风险无显著变化(表2)。

表1 对照组的 ERCC1 基因 C8092A 位点 SNP Hardy-Weinberg 遗传平衡检验

位点	基因型	观察数 (n)	理论数 (n)	$\chi^2$ 值	P 值
ERCC1 C8092A	CC	150	148.5	0.242	>0.05
	CA	96	99.0		
	AA	18	16.5		

**2.4 年龄分层后 ERCC1 基因 C8092A 位点 SNP 与肺癌遗传易感性的关联** 对年龄进行分层分析发现,在≥61岁年龄组中,与CC基因型比较,CA基因型患肺癌的风险降低。校正性别、吸烟情况、饮酒情况后,CA基因型患肺癌的风险仍降低(表3)。

**2.5 性别分层后 ERCC1 基因 C8092A 位点 SNP 与肺癌遗传易感性的关联** 对性别进行分层分析发现,在男性中,与CC基因型比较,CA基因型患肺癌的风险降低。在女性中,与CC基因型比较,CA基因型患肺癌的风险降低。校正年龄、吸烟情况、饮酒情况后,CA基因型患肺癌的风险仍降低(表4)。

**2.6 吸烟分层后 ERCC1 基因 C8092A 位点 SNP**

表2 ERCC1 基因 C8092A 位点 SNP 与肺癌易感性的关系 [n = 264 n(%) ]

SNPs	病例组	对照组	OR(95% CI)	校正后 OR(95% CI)	$\chi^2$ 值	P 值
C8092A					34.125	<0.001
CC	88(33.3%)	150(56.8%)	1.000	1.000	31.714	<0.001
CA	159(60.2%)	96(36.4%)	0.380(0.267~0.541)	0.376(0.262~0.538)***		
AA	17(6.5%)	18(6.8%)	1.073(0.759~1.516)	1.067(0.753~1.511)		

与CC基因型比较:\*\*\* $P < 0.001$

表3 根据年龄分层后 ERCC1 基因 C8092A 位点 SNP 与肺癌遗传易感性的关联

SNPs	31~60岁					≥61岁					OR <sub>adj</sub> (95% CI)
	病例组 (n)	对照组 (n)	$\chi^2$ 值	OR(95% CI)	P 值	病例组 (n)	对照组 (n)	$\chi^2$ 值	OR(95% CI)	P 值	
CC	60	38		1.000		88	47		1.000		1.000
CA	52	57	3.798	0.593(0.346~1.017)	0.051	42	96	33.038	0.260(0.160~0.422)	<0.001	0.377(0.264~0.539)*
AA	7	6	0.261	1.027(0.612~1.722)	0.609	10	11	2.401	1.111(0.680~1.815)	0.121	1.068(0.755~1.511)

与CC基因型相比较:\* $P < 0.05$

表4 根据性别分层后 ERCC1 基因 C8092A 位点 SNP 与肺癌遗传易感性的关联

SNPs	男性					女性					OR <sub>adj</sub> (95% CI)
	病例组 (n)	对照组 (n)	$\chi^2$ 值	OR(95% CI)	P 值	病例组 (n)	对照组 (n)	$\chi^2$ 值	OR(95% CI)	P 值	
CC	104	69		1.000		46	19		1.000		1.000
CA	67	105	15.451	0.467(0.308~0.709)	<0.001	29	54	18.722	0.223(0.113~0.442)	<0.001	0.374(0.261~0.536)***
AA	14	10	0.028	1.104(0.727~1.677)	0.867	4	7	4.948	1.007(0.543~1.870)	0.026	1.073(0.756~1.521)

与CC基因型相比较:\* $P < 0.001$

表5 根据吸烟分层后 ERCC1 基因 C8092A 位点 SNP 与肺癌遗传易感性的关联

SNPs	吸烟					不吸烟					OR <sub>adj</sub> (95% CI)
	病例组 (n)	对照组 (n)	χ <sup>2</sup> 值	OR(95% CI)	P 值	病例组 (n)	对照组 (n)	χ <sup>2</sup> 值	OR(95% CI)	P 值	
CC	87	49		1.000		63	39		1.000		1.000
CA	50	72	13.645	0.431(0.266~0.698)	<0.001	46	87	17.146	0.339(0.201~0.572)	<0.001	0.365(0.255~0.523)*
AA	12	9	0.364	1.102(0.676~1.798)	0.546	6	8	1.826	1.035(0.633~1.693)	0.177	1.076(0.759~1.525)

与 CC 基因型相比较: \* P < 0.001

表6 根据饮酒分层后 ERCC1 基因 C8092A 位点 SNP 与肺癌遗传易感性的关联

SNPs	饮酒					不饮酒					OR <sub>adj</sub> (95% CI)
	病例组 (n)	对照组 (n)	χ <sup>2</sup> 值	OR(95% CI)	P 值	病例组 (n)	对照组 (n)	χ <sup>2</sup> 值	OR(95% CI)	P 值	
CC	31	16		1.000		119	72		1.000		1.000
CA	28	42	7.576	0.413(0.196~0.870)	0.006	68	117	24.534	0.360(0.240~0.540)	<0.001	0.382(0.267~0.546)*
AA	8	3	0.185	1.200(0.627~2.296)	0.667	10	14	3.783	1.024(0.680~1.543)	0.052	1.072(0.756~1.519)

与 CC 基因型相比较: \* P < 0.05

与肺癌遗传易感性的关联 对吸烟情况进行分层分析显示,在吸烟组中,与 CC 基因型比较,CA 基因型患肺癌的风险降低。在不吸烟组中,与 CC 基因型比较,CA 基因型患肺癌的风险也降低。校正性别、年龄、饮酒情况后,CA 基因型患肺癌的风险仍降低(表5)。

2.7 根据饮酒分层后 ERCC1 基因 C8092A 位点 SNP 与肺癌遗传易感性的关联 对饮酒情况进行分层分析发现,在饮酒组中,与 CC 基因型比较,CA 基因型患肺癌的风险降低。在不饮酒组中,与 CC 基因型比较,CA 基因型患肺癌的风险降低。校正性别、年龄、吸烟情况后,CA 基因型患肺癌的风险仍降低(表6)。

### 3 讨论

肺癌是全世界癌症相关死亡的主要原因之一。肺癌的危险因素包括吸烟、被动吸烟、非肿瘤性肺部疾病、肿瘤家族史、大气污染、室内油烟、免疫性疾病、饮食因素、社会精神因素、体质指数和 HIV 病毒感染与职业性暴露等<sup>[6]</sup>。

郭燕等<sup>[7]</sup>研究结果显示 128 例鳞癌患者中 ERCC1 阳性率 64.1%,240 例腺癌患者中 ERCC1 阳性者阳性率为 50%,两组间差异有统计学意义(P < 0.05)。Lv et al<sup>[8]</sup>研究表明 ERCC1 基因多态性可能影响 ERCC1 mRNA 表达或稳定及蛋白质功能,可使 NER 功能受影响,增加基因组的不稳定性,引起肿瘤或其他疾病发生恶性转化。戴俊程等<sup>[9]</sup>选取 1 010 例肺癌患者和 1 011 例正常对照,采用基于通路的候选基因选点策略,从 NER 相关的 8 个核心基因中筛选出 40 个标签 SNPs 进行检测和分析,

结果显示 6 个 SNPs (ERCC1 2 个, DDB2 2 个, ER-CC4/XPF 1 个, XPC 1 个)与肺癌的易感性相关。调整年龄、性别、吸烟史和肿瘤家族史后,仍有 3 个 SNPs (ERCC1 rs3212948, DDB2 rs830083, ER-CC4 rs3136038)与肺癌易感性存在关联。该研究结果显示携带 ERCC1 C8092A 位点 CA 基因型个体的肺癌遗传易感性降低(CA vs CC, OR = 0.380, 95% CI: 0.267~0.541, P < 0.001);校正混杂因素年龄、性别、吸烟、饮酒后 CA 基因型患肺癌的风险降低(校正 OR = 0.380, 95% CI: 0.262~0.538, P < 0.001)。

张增利<sup>[10]</sup>研究发现携带 ERCC1 野生纯合基因型(C/C)且不吸烟者作为参照,每年吸烟 > 25 包且携带野生纯合基因型(C/C)或杂合基因型(C/T)者患肺癌的风险均会提高(OR = 2.62, 95% CI: 1.54~4.44; OR = 2.41, 95% CI: 1.36~4.26, P < 0.01)。说明 ERCC1 C118T 位点基因多态与吸烟联合作用会增加患肺癌的风险。而本研究未将 CC 基因型中不吸烟者作为参照,按吸烟分层后发现 ER-CC1 C8092A 位点 CA 基因型个体患肺癌风险较低。逯晓波等<sup>[11]</sup>研究发现 ERCC1 C8092A 位点基因多态性与肺癌易感性有关,其 AA 基因型携带者比 CC 基因型携带者患肺癌的风险高,尤其在男性中更为显著(OR = 2.718, 95% CI: 1.066~6.931, P > 0.05)。而本研究结果为无论男女,与 CC 基因型比较,CA 基因型患肺癌的风险均降低。分析其原因可能为该研究对象为东北人群,而本研究对象为海南人群,不同地域人群基因型遗传易感性存在差异,因此需要通过进一步扩大样本量和人群分布范围,同时也应考虑环境因素、肿瘤病理分期、多基因作用等

多种混杂因素,以得到更可靠的结论。

综上所述,ERCC1 C8092A 位点 CA 基因型个体患肺癌风险显著低于其他基因型,可为我国肺癌的防治工作提供科学的理论依据。

### 参考文献

- [1] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10204): 1145–58.
- [2] 欧阳泉, 吴平辉. ERCC1 基因在结直肠癌中的研究进展 [J]. *赣南医学院学报*, 2019, 39 (11): 1126–28.
- [3] 刘阿海, 王道军, 李发强. ERCC1 rs11615 和 ERCC2 rs13181 基因多态性与小细胞肺癌的关联研究 [J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23 (7): 1213–6.
- [4] 张凌雄, 张阳, 宋沧桑, 等. ERCC1 基因多态性与非小细胞肺癌患者铂类化疗疗效相关性的 Meta 分析 [J]. *中国药物评价*, 2018, 35 (6): 463–74.
- [5] 李刘丽. ERCC1 基因 3'UTR 区 SNP 与肺癌发病风险的关联及机制研究 [C]. 中国毒理学会, 2018: 293–5.
- [6] Mun S A, Larin S A, Glushkov A N. Statistical methods for studying the effects of pollutant emissions into the atmosphere on lung-cancer incidence rates in the population of Kemerovo oblast [J]. *Contemp Prob of Eco*, 2013, 6 (2): 236–41.
- [7] 郭燕, 谭清和, 吉志固, 等. 403 例非小细胞肺癌组织/细胞中 ERCC1、RRM1 及  $\beta$ -tubulin III 的免疫组化和原位杂交检测 [J]. *江苏医药*, 2014, 40 (1): 27–30, +2.
- [8] Lv H, Han T, Shi X, et al. Genetic polymorphism of GSTP1 and ERCC1 correlated with response to platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(8): 86.
- [9] 戴俊程, 胡志斌, 陈亦江, 等. 核苷酸切除修复通路基因多态性与肺癌易感性研究(英文) [J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2009, 1(5): 285–92.
- [10] 张增利. DNA 修复基因 ERCC1、XRCC3 多态性与肺癌易感性的关系 [D]. 苏州: 苏州大学, 2008.
- [11] 逯晓波, 薛萍, 张国培, 等. ERCC1 基因 3'UTR 多态及可变剪接在肺癌易感及预后中的意义: 中国毒理学会会议论文集 [C]. 沈阳: 医药卫生科技, 2018.

## Association between ERCC1 C8092A polymorphism and genetic susceptibility to lung cancer

Lü Pengfei<sup>1</sup>, Zhou Jing<sup>2</sup>, Zhu Ruinan<sup>2</sup>, et al

(<sup>1</sup>Dept of Breast-Thoracic Tumor Surgery, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102; <sup>2</sup>Dept of Environmental and Occupational Health, School of Public Health, Hainan Medical University, Haikou 571199)

**Abstract Objective** To study the association between ERCC1 C8092A polymorphism and genetic susceptibility to lung cancer, and to screen the markers of genetic susceptibility to lung cancer. **Methods** A case-control study was used to select 264 cases of lung cancer as the case group, and 264 cases of non-lung cancer patients as the control group. Mass spectrometry was used to detect the polymorphism of the ERCC1 gene at C8092A. The control group was tested by the Hardy-Weinberg law of genetic balance. The frequency distribution of ERCC1 C8092A SNP between the case group and the control group was analyzed by the  $\chi^2$  test. Multivariate Logistic regression analysis was used to calculate the corrected odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). **Results** Genetic susceptibility to lung cancer in individuals carrying the CA genotype of ERCC1 C8092A had low susceptibility (CA vs CC, OR = 0.380, 95% CI: 0.267 ~ 0.541,  $P < 0.001$ ). After adjusting for confounding factors such as age, gender, smoking and drinking, polymorphism of ERCC1 C8092A was still associated with genetic susceptibility to lung cancer. Compared with the CC genotype, the risk of lung cancer with the CA genotype reduced (adjusted OR = 0.380, 95% CI: 0.262 ~ 0.538,  $P < 0.001$ ). Stratified analysis found that in the age group  $\geq 61$  years old, regardless of gender, smoking or drinking, compared with CC genotype, the risk of lung cancer of CA genotype also reduced, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** ERCC1 C8092A SNP is related to the genetic susceptibility to lung cancer. The CA population has a lower risk of developing lung cancer.

**Key words** ERCC1; C8092A; lung cancer; SNP; genetic susceptibility