

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.04.001

◇心血管疾病◇

系统评估 X 射线损伤修复交叉互补基因 1 多态性位点与冠心病相关性的 Meta 分析

吴旭庭,王阳,王镇波,陈刚

作者单位:南方医科大学第五附属医院心血管内科二区,广东 广州 510000

通信作者:陈刚,男,副主任医师,研究方向为心血管疾病,E-mail:23848085@qq.com

基金项目:广东省医学科研基金项目(A2016100)

摘要:目的 系统地评估 X 射线损伤修复交叉互补基因 1 (*XRCC1*) Arg399Gln 和 Arg194Trp 多态性位点与冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary artery disease,CAD)易感性关联。方法 检索 PubMed、Google 学术、万方和 CNKI 数据库,筛得 *XRCC1* 基因 Arg399Gln 和 Arg194Trp 多态性与 CAD 易感性关联的病例-对照研究。采用 Stata 12.0 数据计算软件对获得的各项研究数据进行分析统计,并对数据可靠性、发表偏倚等进行评估。结果 纳入 8 项病例-对照研究,包含病例组 3 093 例,对照组 2 799 例。Meta 分析结果提示,*XRCC1* 基因 Arg399Gln 多态性位点与 CAD 易感性呈显著正相关(M 比 W; $OR = 1.153, 95\% CI: 1.025 \sim 1.296, P = 0.017$;MM 比 WW; $OR = 1.514, 95\% CI: 1.129 \sim 2.031, P = 0.006$;MM 比 MW + WW; $OR = 1.472, 95\% CI: 1.110 \sim 1.953, P = 0.007$)。在以种族为依据的亚组分析中发现,*XRCC1* 基因 Arg399Gln 多态性位点增加了亚洲人群 CAD 的发病风险。此外,研究还发现 *XRCC1* 基因 Arg194Trp 多态性位点在 MM 比 WW 和 MM 比 MW + WW 模型下与 CAD 发病风险呈显著正相关(MM 比 WW; $OR = 1.393, 95\% CI: 1.048 \sim 1.850, P = 0.022$;MM 比 MW + WW; $OR = 1.499, 95\% CI: 1.143 \sim 1.966, P = 0.003$)。在以种族为依据的亚组分析中,研究发现携带有 *XRCC1* 基因 Arg194Trp 多态性的亚洲人群易患 CAD。结论 *XRCC1* 基因 Arg399Gln 和 Arg194Trp 多态性位点与 CAD 易感性显著相关,可作为该疾病诊断和筛查的潜在靶点。

关键词:冠状动脉疾病; 动脉粥样硬化; 基因组,人; 染色体结构变异; Meta 分析; X 射线损伤修复交叉互补基因 1

Systematic evaluation of the association between *XRCC1* polymorphisms and the risk of coronary artery disease: a meta-analysis

WU Xuting, WANG Yang, WANG Zhenbo, CHEN Gang

Author Affiliation: Second Department of Cardiology, The Fifth Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510000, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the association between X-ray repair cross-complementing protein 1 (*XRCC1*) Arg399Gln and Arg194Trp polymorphisms and coronary artery disease (CAD) risk. **Methods** We retrieved the PubMed, Google Scholar, Wanfang and CNKI databases to search for all eligible case-control studies between *XRCC1* Arg399Gln and *XRCC1* Arg194Trp polymorphisms and CAD risk, adopted Stata 12.0 software to conduct all the calculations and evaluated the stability of the data and publication bias of the enrolled studies. **Results** Finally, a total of eight case-control studies were enrolled, including 3 093 cases and 2 799 controls. Meta-analysis results demonstrated that *XRCC1* Arg399Gln polymorphism was positively associated with an increased risk of CAD (M vs. W; $OR = 1.153, 95\% CI: 1.025-1.296, P = 0.017$; MM vs. WW; $OR = 1.514, 95\% CI: 1.129-2.031, P = 0.006$; MM vs. MW + WW; $OR = 1.472, 95\% CI: 1.110-1.953, P = 0.007$). In addition, when the subgroup analysis was conducted based on ethnicity, we identified an increased risk of CAD in Asian population in allele contrast model. Besides, The *XRCC1* Arg194Trp polymorphism had significant positive association with the susceptibility to CAD under homozygote and recession models (MM vs. WW; $OR = 1.393, 95\% CI: 1.048-1.850, P = 0.022$; MM vs. MW + WW; $OR = 1.499, 95\% CI: 1.143-1.966, P = 0.003$). In the stratification analysis by ethnicity, we revealed that Asians carried with "M" allele of Arg194Trp polymorphism were significantly susceptible to CAD. **Conclusion** *XRCC1* Arg399Gln and Arg194Trp polymorphisms are significantly associated with the susceptibility to CAD, which can be regarded as potential biomarkers for the diagnosis and screening of CAD.

Key words: Coronary artery disease; Atherosclerosis; Genome, human; Genomic structural variation; Meta-analysis; X-ray repair cross complementing 1

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary artery disease,CAD)是一种由遗传与环境等因素相互作用

长期积累所导致的复杂性疾病。在其发病过程中,易感基因可能起到一定作用。X 射线损伤修复交叉

互补基因 1 (X-Ray Repair Cross Complementing 1, *XRCC1*) 位于人染色体 19q13.2 上, 该基因编码蛋白参与 DNA 单链断裂损伤的修复过程, 是碱基切除修复通路 (base excision repair pathway, BER pathway) 中重要一员。位于该基因第 194 (Arg→Trp) 和 399 (Arg→Gln) 号位点的体细胞突变可能通过影响 *XRCC1* 基因 DNA 损伤修复的能力从而增加人群罹患 CAD 的易感性^[1]。

迄今为止, 国内外发表了一系列病例-对照研究旨在探讨 *XRCC1* 基因 Arg399Gln 和 Arg194Trp 多态性与 CAD 发病风险之间的关联, 然而, 目前所得结论尚未一致^[2-7]。因此, 为进一步明晰 *XRCC1* 基因 Arg399Gln 和 Arg194Trp 多态性与 CAD 发病风险之间的关联, 克服单项研究样本量不足、地域及种族差异因素的影响, 本研究采纳循证医学的方法, 系统评估 *XRCC1* 基因 Arg399Gln 和 Arg194Trp 多态性与 CAD 易感性之间的关联, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料 采取“*XRCC1* OR X-ray repair cross-complementing gene 1 OR Arg399Gln OR Arg194Trp” AND “polymorphism OR mutation OR variant OR genotype” AND “coronary artery disease OR CAD”等作为英文关键词, 检索英文数据库 PubMed 和 Google Scholar; 采用“*XRCC1* OR X 射线损伤修复交叉互补基因 1 OR Arg399Gln OR Arg194Trp” AND “基因 OR 多态性” AND “冠状动脉粥样硬化性心脏病 OR 冠心病 OR CAD”等为中文检索词, 检索中文数据库 CNKI 和万方数据库。对所检索到的全文进行评价, 分析其中是否含有研究 *XRCC1* 基因多态性与 CAD 易感性的关系的相关信息。无语言限制, 搜索由两位研究人员独立进行, 检索时间从建库至 2016 年 12 月, 同时辅以手工检索。

1.2 方法

1.2.1 纳入和排除标准 纳入标准: (1) 研究是基于无相关的个人, 且是病例-对照研究; (2) 须提供 CAD 病例和对照数; (3) 必须提供病例及对照组 WW、MW 和 MM 各基因型频数 (其中 W 为野生型, M 为突变型), 用以比值比 (odds ratio, OR) 及 95% 置信区间 (confident interval, CI) 的计算, 若文献中无基因型频率, 联系作者获取后方可纳入。

排除标准: (1) 重复报告, 质量差以及有效信息过少无法利用的文献; (2) 未提供基因型频率且索取无果的研究; (3) 对照组基因型分布不符合哈迪-温伯格平衡 (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE);

(4) 摘要, 病例报道, 会议及综述类文章。

1.2.2 资料提取 由两名研究人员独立对文献进行核对筛选, 不一致的地方通过商讨或第三方介入协调。提取信息如下: ① 纳入研究的基本信息, 包括第一作者姓名、发表年限、研究地点、样本量、病例组和对照组的基因型频率、对照组 HWE 情况; ② 质量评价的关键要素。采用文献质量评价量表 (NOS) 工具对纳入研究进行方法学质量评价^[8]。

1.3 统计学方法 采用 5 种比较模型来评估 *XRCC1* 基因多态性与 CAD 关联, 分别为: M 比 W、MM 比 WW、MW 比 WW、MM 比 MW + WW 和 MM + MW 比 WW (其中 M 为突变型, W 为野生型)。采用以 χ^2 检验为基础的 Q 检验来衡量样本之间的同质性, 若 Q 检验的 P 值 (即 Pheterogeneity) ≥ 0.1 , 则采用固定效应模型进行分析, P 值 < 0.1 , 则采用随机效应模型; 多组研究之间的同质性程度以 I^2 值的大小来衡量, I^2 值越小, 则表明同质性越强^[8]。此外, 研究还通过 Begg's 和 Egger's 检验来评估发表偏倚情况。采用 Z 检验来计算 OR 值, 并以此为依据评估基因多态性与前列腺癌易感性关联的强弱程度。上述统计分析均采用 Stata 12.0 软件, P < 0.05 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选文献基本情况 初检共获得文献 56 篇, 排除综述、研究位点非 *XRCC1* 基因 Arg399Gln 和 Arg194Trp 多态性位点、数据不全及不符合 HWE 的文献, 最终纳入 6 篇文献 (含 8 项病例-对照研究)^[2-7]。文献纳入流程见图 1。文献质量评价结果显示该 8 项研究的诊断标准明确, 样本量较充分, 病例对照组分匹配间具有可比性, 采用的基因检测方法合理, 结果数据比较明确。经遗传平衡检验,

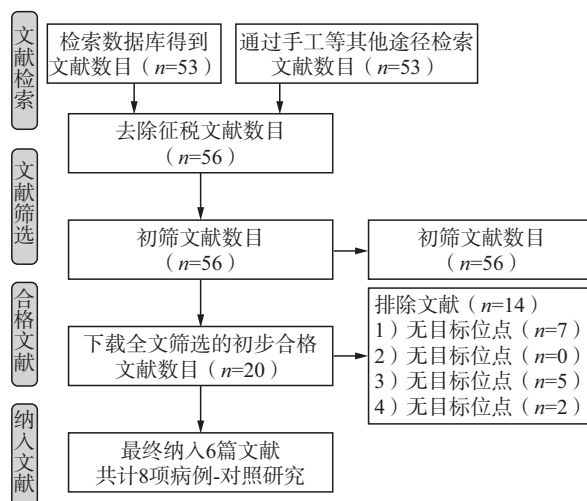


图 1 文献检索流程

纳入所有研究基因型分布都符合 HWE。纳入的 8 例,具体的基因型分布情况见表 1。研究采用 NOS 个研究累积冠心病病例 3 093 例,对照病例 2 799 评分系统对纳入文献进行评估,结果如表 2 所示。

表 1 纳入文献的基本特征

多态性	第一作者	年份	种族	对照组 来源	疾病 类型	病例组			对照组			$P_{(HWE)}$	NOS
						WW	MW	MM	WW	MW	MM		
Arg194Trp	Bazo <i>et al.</i> [2]	2011	混合人种	H-B	CAD	40	6	0	28	10	1	Y	6
	Pahlavanneshn <i>et al.</i> [6]	2016	亚洲人种	H-B	CAD	155	44	4	185	19	3	Y	6
	Yu <i>et al.</i> [7]	2014	亚洲人种	H-B	CAD	517	486	139	483	531	92	Y	6
Arg399Gln	Bazo <i>et al.</i> [2]	2011	混合人种	H-B	CAD	25	76	16	20	28	4	Y	6
	Gokkusu <i>et al.</i> [3]	2013	高加索人种	P-B	CAD	625	437	80	627	419	60	Y	7
	Guyen <i>et al.</i> [4]	2007	高加索人种	P-B	CAD	50	76	21	12	33	3	Y	6
	Naime <i>et al.</i> [5]	2013	亚洲人种	H-B	CAD	169	27	1	119	16	0	Y	6
	Yu <i>et al.</i> [7]	2014	亚洲人种	H-B	CAD	40	28	31	53	30	23	Y	6

注:W 示 wild allele,野生型;M 示 mutated allele,突变型;HWE 示 Hardy-Weinberg equilibrium,哈迪温伯格平衡(Y 示对照组符合 HWE);H-B;hospital-based,基于医院的;P-B;population-based,基于人群的;CAD 示 coronary artery disease,冠状动脉粥样硬化性心脏病;NOS 示 Newcastle-Ottawa scale,文献质量评价量表

表 2 XRCC1 基因多态性与 coronary artery disease 易感性关系的 Meta 分析

多态性位点	比较模型	亚组分析	P_H 值	P_Z 值	OR(95% CI)
Arg399Gln	M vs. W	Overall	0.332	0.017	1.153 (1.025 ~ 1.296)
	M vs. W	Asian	0.660	0.040	1.421 (1.015 ~ 1.989)
	M vs. W	Caucasian	0.647	0.197	1.089 (0.957 ~ 1.239)
	M vs. W	P-B	0.647	0.197	1.089 (0.957 ~ 1.239)
	M vs. W	H-B	0.826	0.005	1.484 (1.127 ~ 1.954)
	MW vs. WW	Overall	0.140	0.413	1.067 (0.914 ~ 1.246)
	MW vs. WW	Asian	0.933	0.419	1.212 (0.760 ~ 1.933)
	MW vs. WW	Caucasian	0.105	0.902	1.011 (0.854 ~ 1.197)
	MW vs. WW	P-B	0.105	0.902	1.011 (0.854 ~ 1.197)
	MW vs. WW	H-B	0.418	0.076	1.429 (0.964 ~ 2.118)
	MW + MM vs. WW	Overall	0.124	0.118	1.125 (0.970 ~ 1.304)
	MW + MM vs. WW	Asian	0.682	0.147	1.368 (0.895 ~ 2.090)
	MW + MM vs. WW	Caucasian	0.181	0.521	1.055 (0.897 ~ 1.240)
	MW + MM vs. WW	P-B	0.181	0.521	1.055 (0.897 ~ 1.240)
	MW + MM vs. WW	H-B	0.433	0.017	1.558 (1.082 ~ 2.244)
	MM vs. WW	Overall	0.707	0.006	1.514 (1.129 ~ 2.031)
	MM vs. WW	Asian	0.919	0.082	1.801 (0.928 ~ 3.494)
	MM vs. WW	Caucasian	0.751	0.078	1.358 (0.966 ~ 1.910)
	MM vs. WW	P-B	0.751	0.078	1.358 (0.966 ~ 1.910)
	MM vs. WW	H-B	0.721	0.014	2.067 (1.156 ~ 3.694)
	MM vs. MW + WW	Overall	0.834	0.007	1.472 (1.110 ~ 1.953)
	MM vs. MW + WW	Asian	0.891	0.106	1.661 (0.898 ~ 3.073)
	MM vs. MW + WW	Caucasian	0.332	0.052	1.389 (0.998 ~ 1.934)
	MM vs. MW + WW	P-B	0.332	0.052	1.389 (0.998 ~ 1.934)
	MM vs. MW + WW	H-B	0.970	0.051	1.717 (0.999 ~ 2.951)
Arg194Trp	M vs. W	Overall	0.002	0.780	1.105 (0.547 ~ 2.231)
	M vs. W	Asian	0.003	0.300	1.492 (0.700 ~ 3.178)
	MW vs. WW	Overall	0.000	0.876	1.076 (0.429 ~ 2.698)
	MW vs. WW	Asian	0.000	0.499	1.486 (0.471 ~ 4.687)
	MW + MM vs. WW	Overall	0.000	0.859	1.080 (0.462 ~ 2.522)
	MW + MM vs. WW	Asian	0.000	0.420	1.509 (0.555 ~ 4.100)
	MM vs. WW	Overall	0.548	0.022	1.393 (1.048 ~ 1.850)
	MM vs. WW	Asian	0.879	0.017	1.418 (1.065 ~ 1.887)
	MM vs. MW + WW	Overall	0.581	0.003	1.499 (1.143 ~ 1.966)
	MM vs. MW + WW	Asian	0.887	0.003	1.522 (1.158 ~ 2.000)

注:W 示 wild allele,野生型;M 示 mutated allele,突变型;P-B 示 population-based,以人群为基础;OR 示 odd ratio;CI 示 confidence intervals,置信区间; P_H 示异质性 P 值; P_Z 示显著性 P 值;Y 示符合 HWE 平衡

2.2 Meta 分析结果 Meta 分析结果见表 2。研究发现 *XRCC1* 基因 Arg399Gln 多态性与 CAD 易感性在等位基因、纯合子和隐性模型中存在统计学意义 (M 比 W: $OR = 1.153$, 95% $CI: 1.025 \sim 1.296$, $P = 0.017$, 图 2; MM 比 WW: $OR = 1.514$, 95% $CI: 1.129 \sim 2.031$, $P = 0.006$; MM 比 MW + WW: $OR = 1.472$, 95% $CI: 1.110 \sim 1.953$, $P = 0.007$)。在以对照组来源为依据的亚组分析中我们发现,以医院人群为对照的亚组可能是异质性来源的因素 (M 比 W: $OR = 1.484$, 95% $CI: 1.127 \sim 1.954$, $P = 0.005$; MM 比 WW: $OR = 2.067$, 95% $CI: 1.156 \sim 3.694$, $P = 0.014$; MM + MW 比 WW: $OR = 1.558$, 95% $CI: 1.082 \sim 2.244$, $P = 0.017$)。在以种族为依据的亚组分析中可发现,携带 M 等位基因的亚洲人群患 CAD 的风险明显增高 (M 比 W: $OR = 1.421$, 95% $CI: 1.015 \sim 1.989$, $P = 0.040$)。

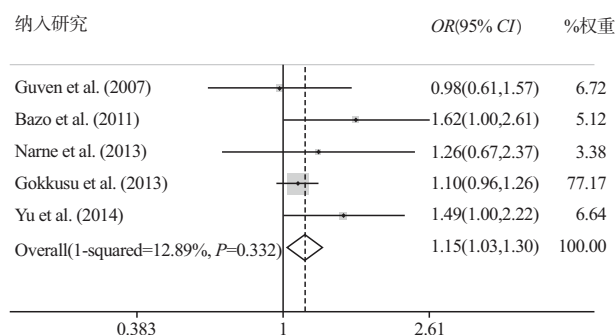


图2 *XRCC1* 基因 Arg399Gln 多态性位点与 CAD 易感性关联森林图 (M 比 W)

此外,研究还发现 *XRCC1* 基因 Arg194Trp 多态性与 CAD 易感性呈显著正相关 (MM 比 WW: $OR = 1.393$, 95% $CI: 1.048 \sim 1.850$, $P = 0.022$; MM 比 MW + WW: $OR = 1.499$, 95% $CI: 1.143 \sim 1.966$, $P = 0.003$)。在以种族为依据的亚组分析中发现, *XRCC1* 基因 Arg194Trp 多态性在纯合子和隐性模型中都能显著增加亚洲人群患 CAD 的风险 (MM 比 WW: $OR = 1.418$, 95% $CI: 1.065 \sim 1.887$, $P = 0.017$; MM 比 MW + WW: $OR = 1.522$, 95% $CI: 1.158 \sim 2.000$, $P = 0.003$)。

2.3 敏感性分析和发表偏倚 对各项纳入研究依次剔除行敏感性分析,并未发现有某单项研究影响整体 OR 值和 95% CI ,这表明本研究结果是稳定可靠的。此外, Begg's 检验未发现明显发表偏倚, Egger's 回归检验进行进一步证实 (Arg399Gln, M 比 W: $P > |t| = 0.300$, 图 3; Arg194Trp, M 比 W: $P > |t| = 0.927$)。

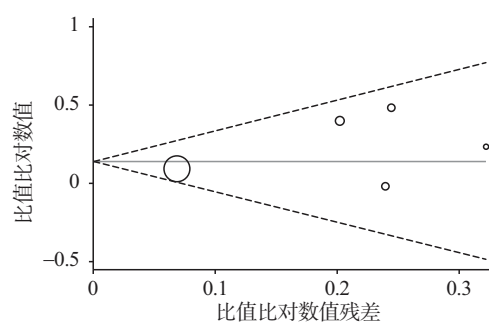


图3 *XRCC1* 基因 Arg399Gln 多态性位点与 CAD 易感性关联漏斗图 (M 比 W)

3 讨论

CAD 发病率和病死率高,病人经济负担巨大,严重危害着人类的健康。其发病机制复杂,受环境、遗传及两者间作用的影响。Kuro-o 等^[9]于 1997 年首先发现了与衰老相关的新基因 Klotho 基因,后期研究发现该基因与 CAD 发病密切相关。其他已鉴定的与 CAD 易感性相关的基因还包括 *MTHFR*、*PON1*、*RAGE*、*XRCC1* 等^[10-13]。

XRCC1 是 BER 通路的重要组成部分,主要参与受损部分碱基切除和断裂 DNA 连接,修复损伤的 DNA,维持个体遗传的稳定性,当修复能力丧失或降低时则可诱导肿瘤的发生^[14-17]。有研究表明, *XRCC1* 基因 194 位 (Arg → Trp) 和 399 位 (Arg → Trp) 多态位点的突变可能影响其 DNA 损伤修复能力,从而增加易感人群罹患癌症的风险^[18-22]。同时,亦有研究发现该基因多个多态性位点与 CAD 发病风险密切相关^[2-7],但结论尚存在矛盾。本研究共纳入 6 篇文献包含 8 项病例-对照研究,其中病例组 3 093 例,对照组 2 799 例。研究发现 *XRCC1* 基因 Arg399Gln 多态性位点与 CAD 易感性呈显著正相关。在以对照组来源为依据的亚组分析中,可发现 *XRCC1* 基因 Arg399Gln 多态性位点在以医院人群为对照的亚组中与 CAD 易感性呈显著正相关,提示以医院人群为对照组来源的亚组可能是异质性的来源因素。此外,在以种族为依据的亚组分析中,可发现 *XRCC1* 基因 Arg399Gln 多态性位点与亚洲人群 CAD 易感性呈显著正相关。研究还发现 *XRCC1* 基因 Arg194Trp 多态性位点亦与 CAD 易感性呈正相关,特别是亚洲人群。

尽管我们对中英文文献进行了非常全面的检索,本研究分析仍存在以下几点不足。首先,纳入研究较少,样本量不足,可能会检验效能不足;第二,纳入的研究人群多为亚洲人群,高加索人群较少,无非洲人种,以期后续研究补充再行分析;第

三,研究结论未经细化调整,应对各类细节指标如年龄、种族、家族史、环境因素和生活方式等进行调整,从而得到更加准确的结论。

综上所述,XRCC1 基因 Arg399Gln 和 Arg194Trp 多态性位点与 CAD 易感性显著相关,初步推测其可能是 CAD 发病的危险遗传因素。本研究所得结论仍需设计更加合理、更大样本量的病例-对照研究进一步确认。

参考文献

- [1] SHEN MR, JONES IM, MOHRENWEISER H. Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans[J]. Cancer Res, 1998, 58(4):604-608.
- [2] BAZO AP, JR SD, SALVADORI RA, et al. DNA repair gene polymorphism is associated with the genetic basis of atherosclerotic coronary artery disease[J]. Cardiovascular Pathology the Official Journal of the Society for Cardiovascular Pathology, 2011, 20(1): e9-e15. DOI:10.1016/j.carpath.2009.12.004.
- [3] GOKKUSU C, CAKMAKOGLU B, DASDEMIR S, et al. Association between genetic variants of DNA repair genes and coronary artery disease[J]. Genetic Testing & Molecular Biomarkers, 2013, 17(4):307-313.
- [4] GUVEN M, GUVEN GS, OZ E, et al. DNA repair gene XRCC1 and XPD polymorphisms and their association with coronary artery disease risks and micronucleus frequency[J]. Heart and Vessels, 2007, 22(6):355-360.
- [5] NARNE P, PONNALURI KC, SINGH S, et al. Arg399Gln polymorphism of X-ray repair cross-complementing group 1 gene is associated with angiographically documented coronary artery disease in South Indian type 2 diabetic patients[J]. Genetic Testing & Molecular Biomarkers, 2013, 17(3):236-241.
- [6] PAHLAVANNESHAN S, AHMADI A, BOROUHAND M, et al. Association of -77T > C and Arg194Trp polymorphisms of XRCC1 with risk of coronary artery diseases in Iranian population[J]. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2016, 19(2):194-200.
- [7] YU X, LIU J, ZHU H, et al. Synergistic association of DNA repair relevant gene polymorphisms with the risk of coronary artery disease in northeastern Han Chinese[J]. Thrombosis Research, 2014, 133(2):229-234.
- [8] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. European Journal of Epidemiology, 2010, 25(9):603-605.
- [9] KURO-O M, MATSUMURA Y, AIZAWA H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing[J]. Nature, 1997, 390(6655):45-51.
- [10] HERNÁNDEZ-DÍAZ Y, TOVILLA-ZÁRATE CA, JUÁREZ-ROJOP IE, et al. Effects of paraoxonase 1 gene polymorphisms on heart diseases: Systematic review and meta-analysis of 64 case-control studies[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(44):e5298. DOI: 10.1097/MD.0000000000005298.
- [11] MA WQ, HAN XQ, WANG X, et al. Associations between XRCC1 gene polymorphisms and coronary artery disease: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(11):e0166961. DOI:10.1371/journal.pone.0166961.
- [12] MA WQ, QU QR, ZHAO Y, et al. Association of RAGE gene Gly82Ser polymorphism with coronary artery disease and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(49):e5593. DOI:10.1097/MD.0000000000005593.
- [13] YANG B, FAN S, ZHI X, et al. Geographical and ethnic distribution of MTHFR gene polymorphisms and their associations with diseases among Chinese population[J]. Clin Genet, 2017, 92(3):243-258.
- [14] HARRISON D, GRIENDLING KK, LANDMESSER U, et al. Role of oxidative stress in atherosclerosis[J]. Am J Cardiol, 2003, 91(3A):7A-11A.
- [15] HIRATA Y, YAMAMOTO E, TOKITSU T, et al. Reactive oxygen metabolites are closely associated with the diagnosis and prognosis of coronary artery disease[J]. Journal of the American Heart Association, 2015, 4(2):e001451. DOI: 10.1161/JAHA.114.001451.
- [16] CERVELLI T, BORGHINI A, GALLI A, et al. DNA damage and repair in atherosclerosis: Current insights and future perspectives[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2012, 13(12):16929-16944.
- [17] SHAH NR, MAHMOUDI M. The role of DNA damage and repair in atherosclerosis: A review[J]. Journal of Molecular & Cellular Cardiology, 2015, 86:147-157.
- [18] CHEN Y, LI T, LI J, et al. X-ray repair cross-complementing group 1 (XRCC1) Arg399Gln polymorphism significantly associated with prostate cancer[J]. Int J Biol Markers, 2015, 30(1):e12-e21. DOI:10.5301/ijbm.5000111.
- [19] HO T, LI G, LU J, et al. X-ray repair cross-complementing group 1 (XRCC1) single-nucleotide polymorphisms and the risk of salivary gland carcinomas[J]. Cancer, 2007, 110(2):318-325.
- [20] QIAN K, LIU KJ, XU F, et al. X-ray repair cross-complementing group 1 (XRCC1) genetic polymorphisms and thyroid carcinoma risk: a meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(12):6385-6390.
- [21] TAKESHITA H, FUJIHARA J, YASUDA T, et al. Worldwide distribution of four SNPs in X-ray and repair and cross-complementing group 1 (XRCC1)[J]. Clin Transl Sci, 2015, 8(4):347-350.
- [22] WANG L, YIN F, XU X, et al. X-ray repair cross-complementing group 1 (XRCC1) genetic polymorphisms and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2012, 7(4):e34897. DOI: 10.1371/journal.pone.0034897. ISSN: 1000-9604. 2013.08.02.

(收稿日期:2018-02-07,修回日期:2019-01-31)