

## • 论 著 •

## 慢性苯中毒遗传易感与 ERCC1 基因多态性的病例对照研究

陈绯<sup>1</sup>, 高琳<sup>1</sup>, 陈洁<sup>1</sup>, 包晓岩<sup>1</sup>, 潘亮<sup>1</sup>, 肖莎<sup>2</sup>, 张国培<sup>2</sup>, 薛萍<sup>2</sup>, 逯晓波<sup>2</sup>

(1. 沈阳市第九人民医院, 辽宁 沈阳 110024; 2. 中国医科大学公共卫生学院卫生毒理教研室, 辽宁 沈阳 110001)

**摘要:** 目的 研究核苷酸切除修复交叉互补基因 1 (ERCC1) 的 SNP 基因型和慢性苯中毒遗传易感性的关联, 为建立慢性苯中毒易感人群的生物标志及其防治研究提供理论依据。方法 采集病例组 102 名慢性苯中毒患者、对照组 204 名人员静脉血样, 应用 PCR 法检测 ERCC1Asn118Asn (rs11615)、C8092A (rs3212986) SNP 位点基因型, 分析基因多态位点和慢性苯中毒易感性是否有关, 以比值比 (odds ratio, OR) 及其 95% 可信限 (95% confidence interval, 95% CI) 表示关联强度。结果 ERCC1 Asn118Asn (rs11615) TT 基因型可使慢性苯中毒发生风险增高 ( $OR_{adj} = 3.251$ , 95% CI = 1.365 ~ 7.743,  $\chi^2 = 6.718$ ,  $P = 0.010$ ), 未发现 ERCC1 C8092A (rs3212986) 等位点与慢性苯中毒发生的关联。结论 在相同的苯作业暴露环境下, 携带 ERCC1Asn118Asn (rs11615) TT 基因型的个体发生慢性苯中毒的风险增高, ERCC1Asn118Asn (rs11615) 多态可能作为慢性苯中毒发病危险性增加的生物学标志之一。

**关键词:** 慢性苯中毒; 遗传易感性; 基因多态性; 核苷酸切除修复交叉互补基因 1 (ERCC1)

中图分类号: R135.12; R99 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2014)05-0323-04 DOI:10.13631/j.cnki.zggyx.2014.05.001

A case control study on relationship between genetic polymorphisms of ERCC1 and genetic susceptibility of chronic benzene poisoning

CHEN Fei<sup>\*</sup>, GAO Lin, CHEN Jie, BAO Xiao-yan, PAN Liang, XIAO Sha, ZHANG Guo-pei, XUE Ping, LU Xiao-bo  
(\* : Shenyang Municipal Ninth People's Hospital, Shenyang 110024, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the relationship between the polymorphism of ERCC1 and genetic susceptibility to chronic benzene poisoning, a case control study was conducted for providing a theoretical basis of the biomarkers of chronic benzene poisoning susceptible population and the study of prevention and treatment on chronic benzene poisoning (CBP). **Methods** The venous blood samples were taken from 102 chronic benzene poisoning patients (benzene group), and 204 normal adults (control group) for detection of genotype of ERCC1Asn118Asn(rs11615), C8092A(rs3212986) by PCR method, thereby analyze the relationship between ERCC1 SNP and the susceptibility to chronic benzene poisoning. The odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95% CI) were used to the association degree. **Results** The results showed that there was some close correlation between ERCC1 Asn118Asn(rs11615) TT genotype and the risk of CBP ( $OR_{adj} = 3.251$ , 95% CI = 1.365 ~ 7.743,  $\chi^2 = 6.718$ ,  $P = 0.010$ ), but there seems no any association between polymorphisms of ERCC1 C8092A (rs3212986) and CBP. **Conclusion** The study showed that ERCC1Asn118Asn(rs11615) TT genotype is related to the risk of suffering chronic benzene poisoning its polymorphism can be considered as a biological marker for screening the susceptible person to chronic benzene poisoning.

**Key words:** chronic benzene poisoning (CBP); genetic susceptibility; genetic polymorphisms; nucleotide excision repair cross complementing gene 1 (ERCC1)

长期接触低浓度的苯可引起慢性中毒, 重者可致再生障碍性贫血、白血病<sup>[1,2]</sup>。但在相同作业环境中工人发生苯中毒几率、病情轻重程度各不相同, 提示苯中毒的发生可能与个体的易感性有关, 即慢性苯中毒的发生是环境、遗传因素等共同作用的结果。目前研究表明, 苯中毒的发病机制与苯及其代谢产物可造成遗传物质 DNA 的损伤有关, 后者可启动机体的 DNA 修复机制<sup>[3,4]</sup>。在众多的 DNA 修复途径中, 核苷酸切除修复 (nucleotide excision repair, NER) 是

最重要的一种, 而核苷酸切除修复交叉互补基因 1 (ERCC1) 是 NER 修复途径中最重要的成员, 目前有关 ERCC1 基因多态与肿瘤易感性关联方面的研究较多, 但鲜有其与慢性苯中毒遗传易感的相关报道。本研究通过检测 ERCC1 基因的 2 个常见单核苷酸多态 (SNP)——ERCC1Asn118Asn (rs11615)、C8092A (rs3212986) 位点基因型, 研究 ERCC1 基因多态性与个体慢性苯中毒遗传易感性的关系, 以筛选特定的易感性生物标志, 为慢性苯中毒的早期预防和健康监护提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象的确定及问卷调查

按照 1:2 配比的原则, 病例组为来自沈阳地区由

收稿日期: 2013-12-26; 修回日期: 2014-06-10

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 30972056)

作者简介: 陈绯 (1970—), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事职业病管理工作。

当地职业病诊断机构确诊为慢性苯中毒的 102 例患者；对照组为同地区，性别、接触苯的年龄和工龄相近而未发生中毒的人员 204 名，均为汉族。

根据候选基因 SNP 出现的频率，基本确定样本，告知研究对象并签署知情同意。控制研究对象的混杂因素，如性别、接触苯工龄、累积接触水平、吸烟和饮酒等。同时填写调查问卷；记录人口学特征、既往病史、家族史、接触苯的浓度和年限及生活方式（吸烟、饮酒）等一般情况。

## 1.2 主要仪器及试剂

Nanodrop 核酸定量分析仪（Thermo）、荧光定量 PCR 仪及相应分析软件（美国 ABI 7500 型）。SNP 基

表 1 ERCC1 基因引物及基因分型的荧光探针序列

| SNPs                     | 引物或探针          | 序列                                      |
|--------------------------|----------------|-----------------------------------------|
| ERCC1 Asn118Asn(rs11615) | Forward Primer | 5'-CCT TCG TCC CTC CCC AGA-3'           |
|                          | Reverse Primer | 5'-CCC AGC ACA TAG TCG GGA AT-3'        |
| ERCC1 C8092A(rs3212986)  | Forward Primer | 5'-GCT TTC TTT AGT TCC TCA GTT TCC C-3' |
|                          | Reverse Primer | 5'-CAG TGC CCC AAG AGG AGA TG-3'        |

TaqMan<sup>®</sup> 荧光实时定量 PCR 法检测 ERCC1 Asn118Asn(rs11615)、C8092A(rs3212986) SNP 位点基因型，采用 Takara 公司生产的 TaqMan 确认的 SNP 基因分型试剂盒及 TaqMan PCR 混合试剂盒。在 ABI Prism7500 型荧光定量 PCR 仪上行 SNP 分型，依次 95℃、10 min 进行 Amplitaq 金牌酶的活化，92℃、15s 进行变性，60℃、1 min 进行退火及延伸，共 40 个循环。用 SDS 软件进行分型分析。

## 1.5 统计分析

采用 SPSS15.0 软件进行统计分析，Pearson  $\chi^2$  检验用于比较病例组和对照组之间的分布是否有差异；分析基因多态位点和慢性苯中毒易感性是否有关，以比值比（odds ratio, OR）及其 95% 可信限（95% confidence interval, 95% CI）表示关联强度。为了控制潜在的混杂因素如性别、工龄、吸烟和饮酒，采用 Logistic 回归计算校正后的 OR 值及 95% CI。当  $P < 0.05$  时，差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 病例组和对照组的匹配

病例组年龄 18~63 岁，平均 37.5 岁；接苯工龄 2.0~32.0 年，中位工龄 10.0 年，平均 12.31 年。对照组年龄 23~62 岁，平均 36 岁；接苯工龄 1~35 年，中位工龄 10.0 年，平均 16.50 年。两组人群性别、年龄、苯暴露年限、吸烟、饮酒和工种等因素的分布无统计学意义，表明病例组和对照组匹配。见表 2。

因分型试剂盒及 TaqMan PCR 混合试剂盒、RT-PCR 引物（Takara 公司）。

### 1.3 血样采集及 DNA 提取

采集静脉血样 2 ml，EDTA 抗凝，加 8 ml 红细胞裂解液，冰上放置至溶液透明，离心 10 min，去除上清后加红细胞裂解液 4 ml 离心，去除上清，加 100  $\mu$ l 20% SDS，加 30  $\mu$ l 20 mg/ml 蛋白酶 K 摇匀，37℃ 摇床过夜（>8 h）。酚试剂法进行 DNA 提取。

### 1.4 基因多态性的检测

ERCC1 Asn118Asn(rs11615)、C8092A(rs3212986) 位点 SNP 引物及探针序列见表 1。

表 2 慢性苯中毒病例组和健康对照组的一般特征比较

| 因素       | 病例组 |        | 对照组 |        | P 值   |
|----------|-----|--------|-----|--------|-------|
|          | 例数  | %      | 例数  | %      |       |
| 总例数      | 102 | 100.00 | 204 | 100.00 |       |
| 性别       |     |        |     |        | 1.000 |
| 男        | 21  | 20.59  | 42  | 20.59  |       |
| 女        | 81  | 79.41  | 162 | 79.41  |       |
| 年龄（岁）    |     |        |     |        | 0.981 |
| ≤30      | 20  | 19.61  | 44  | 21.57  |       |
| 31~40    | 48  | 47.05  | 93  | 45.59  |       |
| 41~50    | 26  | 25.49  | 52  | 25.49  |       |
| >50      | 8   | 7.84   | 15  | 7.35   |       |
| 苯暴露年限（年） |     |        |     |        | 0.318 |
| ≤5       | 17  | 16.67  | 40  | 19.61  |       |
| 6~10     | 35  | 34.31  | 72  | 35.29  |       |
| 11~15    | 22  | 21.57  | 39  | 19.12  |       |
| 16~20    | 16  | 15.69  | 18  | 8.82   |       |
| >20      | 12  | 11.76  | 35  | 17.16  |       |
| 吸烟       |     |        |     |        | 0.24  |
| 吸        | 13  | 12.75  | 11  | 5.39   |       |
| 不吸       | 89  | 87.25  | 193 | 94.61  |       |
| 饮酒       |     |        |     |        | 0.337 |
| 饮        | 16  | 15.69  | 24  | 11.76  |       |
| 不饮       | 86  | 84.31  | 180 | 88.24  |       |
| 工种       |     |        |     |        | 0.371 |
| 喷漆工和油漆工  | 36  | 35.29  | 58  | 28.43  |       |
| 化学工      | 20  | 19.61  | 53  | 25.98  |       |
| 化验员和分析工  | 15  | 14.71  | 23  | 11.27  |       |
| 其他操作工    | 31  | 30.39  | 70  | 34.31  |       |

注：吸烟指每天吸烟至少 1 支，1 年以上；饮酒指每周饮酒至少 7 个标准单位（1 标准单位折合 10 g 乙醇），6 个月以上。

### 2.2 ERCC1 与慢性苯中毒发病风险的关联分析

ERCC1 Asn118Asn(rs11615) TT 基因型在病例组和对照组间的分布频率分别为 15.69% 和 4.90%，经校正性别、年龄和暴露时间后， $\chi^2$  检验显示两组间的分布有统计学意义（ $OR_{adj} = 3.251$ ，95% CI =

1.365 ~ 7.743,  $\chi^2 = 6.718$ ,  $P = 0.010$ ), 表明携带 ERCC1 118TT 纯合突变的个体发生慢性苯中毒的风

险增高。ERCC1 C8092A 基因型在两组间的分布无统计学意义,  $P > 0.05$ 。见表 3。

表 3 ERCC1 基因多态对慢性苯中毒发病危险的影响

| SNPs            | 病例组 |       | 对照组 |       | OR (95% CI)           | OR <sub>adj</sub> (95% CI) <sup>a</sup> | $\chi^2$ 值 | P 值   |
|-----------------|-----|-------|-----|-------|-----------------------|-----------------------------------------|------------|-------|
|                 | 例数  | %     | 例数  | %     |                       |                                         |            |       |
| ERCC1 Asn118Asn |     |       |     |       |                       |                                         | 13.470     | 0.001 |
| CC              | 66  | 64.71 | 126 | 61.76 | 1.000                 | 1.000                                   | —          | —     |
| CT              | 20  | 19.61 | 68  | 33.33 | 0.561 (0.314 ~ 1.004) | 0.562 (0.313 ~ 1.007)                   | 3.794      | 0.051 |
| TT              | 16  | 15.69 | 10  | 4.90  | 3.055 (1.313 ~ 7.106) | 3.251 (1.365 ~ 7.743)                   | 6.718      | 0.010 |
| CT + TT         | 36  | 35.29 | 78  | 38.24 | 0.881 (0.537 ~ 1.445) | 0.873 (0.529 ~ 1.441)                   | 0.252      | 0.616 |
| ERCC1 C8092A    |     |       |     |       |                       |                                         | 1.537      | 0.464 |
| GG              | 52  | 50.98 | 100 | 49.02 | 1.000                 | 1.000                                   | —          | —     |
| GT              | 37  | 36.27 | 78  | 38.24 | 0.912 (0.545 ~ 1.527) | 0.900 (0.534 ~ 1.517)                   | 0.158      | 0.691 |
| TT              | 13  | 12.75 | 26  | 12.75 | 0.962 (0.456 ~ 2.026) | 0.950 (0.450 ~ 2.007)                   | 0.019      | 0.891 |
| GT + TT         | 50  | 49.02 | 104 | 50.98 | 0.925 (0.575 ~ 1.487) | 0.919 (0.569 ~ 1.486)                   | 0.105      | 0.746 |

注: a, 调整年龄、性别和暴露时间。

### 3 讨论

苯及其代谢产物造成 DNA 损伤后, 体内的修复系统能否有效修复及修复结局与 DNA 修复酶的多态性存在密切关系, 后者可能会导致基因编码产物数量、空间构象乃至活性的改变, 从而影响到苯中毒发生的易感性<sup>[8]</sup>。

ERCC1 是一种高度保守的单链 DNA 核酸内切酶, 因位于染色体 19q13.2, 可与着色性干皮病互补因子 F (XPF) 形成紧密的异源二聚体 (ERCC1/XPF), 具有损伤识别和切除庞大 DNA 加合物的双重作用, 并且在 NER 中起到限速作用<sup>[9]</sup>。ERCC1 基因存在着 2 个常见的 SNP, 一个位于第 4 外显子的 118 密码子 (Asn118Asn、T19007C、dbSNPno. rs11615), 另外一个位于 ERCC1 3' 非编码区 (C8092A、dbSNPno. rs3212986)<sup>[6,7]</sup>。其中最常见且有意义的是位于第 4 号外显子的第 118 号密码子 C→T, 依此将 ERCC1-118 基因型分为 3 种: AAT 纯合 (TT), AAC 纯合 (CC), AAT/AAC 杂合 (CT)<sup>[8]</sup>。尽管 AAC 及 AAT 的转变前后均编码 Asn-天冬酰胺, 但研究认为 ERCC1-118 (C→T) 能降低细胞中 ERCC1 的转录效率及蛋白表达水平, 从而减弱 ERCC1 的 DNA 修复能力<sup>[8]</sup>。有报道提示 ERCC1 mRNA 水平低下增加了罹患肺癌、胃癌、宫颈癌等恶性肿瘤危险性, ERCC1 Asn118Asn (rs11615) 与肿瘤遗传易感性相关<sup>[10,11]</sup>, 且拥有 ERCC1 codon118TT 基因型 SNP 的卵巢癌细胞系的 ERCC1 mRNA 水平降低<sup>[12]</sup>; 更有报道显示 ERCC1 与白血病的发生发展有关<sup>[13]</sup>。本研究结果显示 ERCC1 Asn118Asn (rs11615) TT 基因型在病例组和对照组间的分布频率分别为 15.69% 和 4.90%, 差异有统计学意义, 表明带 ERCC1 Asn118Asn (rs11615)

TT 基因型的个体发生慢性苯中毒的风险增高。因而推测 ERCC1 Asn118Asn (rs11615) T 等位基因突变, 可能影响 ERCC1 的转录效率及蛋白表达水平, 减弱 ERCC1 作为核酸内切酶对苯及其代谢产物致 DNA 损失的修复能力, 从而导致对慢性苯中毒易感, 与慢性苯中毒发病风险密切相关。

本次研究初步探讨了 DNA 损伤修复基因 ERCC1 与慢性苯中毒发病风险的关系, 并筛选出与慢性苯中毒发病风险关系密切的 NER 通路 DNA 修复基因多态位点。随着健康监护水平及医疗检测手段的提高, 对苯中毒易感基因阳性的个体应加强健康监护, 以早期预防、早期诊断、早期治疗, 避免发生白血病等更严重的疾病。

### 参考文献:

- [1] Snyder R. Recent developments in the understanding of benzene toxicity and leukemogenesis [J]. Drug Chem Toxicol, 2000, 23 (1): 13-25.
- [2] Lan Q, Zhang L P, Li G L, et al. Hematotoxicity in workers exposed to low level of benzene [J]. Science, 2004, 306 (5702): 1774-1776.
- [3] Wood R D, Mitchell M, Sgouros J, et al. Human DNA repair genes [J]. Science, 2001, 291 (5507): 1284-1289.
- [4] Risinger M A, Groden J. Crosslinks and crosstalk: human cancer syndromes and DNA repair defects [J]. Cancer Cell, 2004, 6 (6): 539-545.
- [5] Zhang J, Yin L, Liang G, et al. Detection of CYP2E1, a genetic biomarker of susceptibility to benzene metabolism toxicity in immortal human lymphocytes derived from the Han Chinese Population [J]. Biomed Environ Sci, 2011, 24 (3): 300-309.
- [6] Han S S, Kim J W, Lee S H, et al. ERCC1 C19007T polymorphism and the risk and invasiveness of cervical cancer in Korean women [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2012, 8 (4): 63-67.

(下转第 352 页)

- 16 (8): 549-564.
- [16] Registry ATSD. Phosgene-Agency for Toxic Substances and Disease Registry Guidelines [J]. 2007.
- [17] Borak J, Diller W F. Phosgene exposure: mechanisms of injury and treatment strategies [J]. J Occup Environ Med, 2001, 43 (2): 110-119.
- [18] Nash E F, Stephenson A, Ratjen F, *et al.* Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, 1: CD007168. DOI: 10.1002/14651858.CD007168.pub2.
- [19] Kennedy T P, Rao N V, Noah W, *et al.* Ibuprofen prevents oxidant lung injury and in vitro lipid peroxidation by chelating iron [J]. J Clin Invest, 1990, 86 (5): 1565-1573.
- [20] Sciuto A M, Stotts R R, Hurt H H. Efficacy of ibuprofen and pentoxifylline in the treatment of phosgene-induced acute lung injury [J]. J Appl Toxicol, 1996, 16 (5): 381-384.
- [21] Sciuto A M. Posttreatment with ETYA protects against phosgene-induced lung injury by amplifying the glutathione to lipid peroxidation ratio [J]. Inhal Toxicol, 2000, 12 (4): 347-356.
- [22] Sciuto A M, Strickland P T, Kennedy T P, *et al.* Intratracheal administration of DBcAMP attenuates edema formation in phosgene-induced acute lung injury [J]. J Appl Physiol, 1996, 80 (1): 149-157.
- [23] Sciuto A M, Strickland P T, Kennedy T P, *et al.* Postexposure treatment with aminophylline protects against phosgene-induced acute lung injury [J]. Exp Lung Res, 1997, 23 (4): 317-332.
- [24] Sciuto A M, Strickland P T, Gurner G H. Post-exposure treatment with isoproterenol attenuates pulmonary edema in phosgene-exposed rabbits [J]. J Appl Toxicol, 1998, 18 (5): 321-329.
- [25] Perkins G D, McAuley D F, Thickett D R, *et al.* The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173 (3): 281-287.
- [26] Grainge C, Brown R, Jugg B J, *et al.* Early treatment with nebulised salbutamol worsens physiological measures and does not improve survival following phosgene induced acute lung injury [J]. J R Army Med Corps, 2009, 155 (2): 105-109.
- [27] Ghio A J, Kennedy T P, Hatch G E, *et al.* Reduction of neutrophil influx diminishes lung injury and mortality following phosgene inhalation [J]. J Appl Physiol, 1991, 71 (2): 657-665.
- [28] Ghio A J, Hatch G E. Tolerance to phosgene is associated with a neutrophilic influx into the rat lung [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153 (3): 1064-1071.
- [29] Molad Y. Update on colchicine and its mechanism of action [J]. Curr Rheumatol Rep, 2002, 4 (3): 252-256.
- [30] Ghio A, Lehmann J, Winsett D, *et al.* Colchicine decreases airway hyperreactivity after phosgene exposure [J]. Inhal Toxicol, 2005, 17 (6): 277-285.
- [31] 赵建, 丁日高, 阮金秀, 等. 化学修饰的四环素对全氟异丁烯吸入性急性肺损伤的防治效果 [J]. 中国职业医学, 2008, 35 (1): 7-9.
- [32] Tianhong ZHANG, Xigang ZHANG, Zhihua SHAO, *et al.* The prophylactic and therapeutic effects of cholinolytics on perfluoroisobutylene inhalation induced acute lung injury [J]. J Occup Health, 2005, 47 (4): 277-285.
- [33] 张天宏, 邵志华, 林娟, 等. 清开灵防治化学性肺水肿的有效成分追踪和作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32 (1): 53-57.
- [34] 邵志华, 王和枚, 陈嘉斌, 等. 清开灵注射液对小鼠全氟异丁烯吸入性急性肺水肿的治疗作用 [J]. 中国职业医学, 2006, 33 (4): 241-244.
- [35] The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. [J]. N Engl J Med, 2000, 342 (18): 1301-1308.
- [36] Parkhouse D A, Brown R F, Jugg B J, *et al.* Protective ventilation strategies in the management of phosgene-induced acute lung injury [J]. Mil Med, 2007, 172 (3): 295-300.
- [37] 梁海龙, 江朝光, 刘朝阳, 等. 无泵体外膜肺氧合治疗急性呼吸窘迫综合征的实验研究 [J]. 中国急救医学, 2007, 27 (9): 816-818.
- [38] Grainge C. Breath of life: the evolution of oxygen therapy [J]. J R Soc Med, 2004, 97 (10): 489-493.
- [39] Manning A M. Oxygen therapy and toxicity [J]. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2002, (32): 1005-1020.
- [40] American Chemistry Council. Phosgene: information on options for first aid and medical treatment [J]. Arlington, VA, USA: American Chemistry Council, 2006.
- [41] Grainge C, Jugg B J, Smith A J, *et al.* Delayed low-dose supplemental oxygen improves survival following phosgene-induced acute lung injury [J]. Inhal Toxicol, 2010, 22 (7): 552-560.
- (上接第 325 页)
- [1] 熊兴东, 古李中, 曾俐琴, 等. DNA 修复基因 ERCC1 C19007T 多态与宫颈癌发生的相关性研究 [J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26 (4): 286-289.
- [2] Viguiet J, Boige V, Miquel C, *et al.* ERCC1 codon 118 polymorphism is a predictive factor for the tumor response to oxaliplatin/5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11 (17): 6212-6217.
- [3] Park D J, Zhang W, Stoecklacher J, *et al.* ERCC1 gene polymorphism as a predictor for clinical outcome in advanced colorectal cancer patients treated with platinum-based chemotherapy [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2003, 1 (3): 162-166.
- [4] 刘美蓉, 王维博. 胃癌组织与癌旁组织中 ERCC1 AKT1 的表达及临床意义 [J]. 山东大学学报 (医学院), 2010, 48 (3): 86-101.
- [5] 傅建民, 周颖, 谢建生, 等. 乳腺癌新辅助化疗对 ERCC1 基因表达的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2008, 28 (4): 603-605.
- [6] Yu J J, Lee K B, Mu C, *et al.* Comparison of two human ovarian carcinoma cell lines (A2780/CP70 and MCAS) that are equally resistant to platinum, but differ at codon 118 of the ERCC1 gene [J]. Int Oncol, 2000, 16 (3): 555-560.
- [7] Wang S L, Zhao H, Zhou B, *et al.* Polymorphisms in ERCC1 and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia in a Chinese population [J]. Leuk Res, 2006, 30 (11): 1341-1345.