

DNA 损伤修复基因 *XRCC4*、*RAD51* 单核苷酸多态性 与中国地区食管癌易感相关性研究*

范雪娇, 任朋亮, 卢钟娇, 赵书, 杨晓龙, 刘戟[△]

四川大学华西基础医学与法医学院 生物化学与分子生物学教研室(成都 610041)

【摘要】 目的 探究 DNA 双链断裂修复基因 *XRCC4*、*RAD51* 单核苷酸多态性与食管癌易感性的关系。**方法** 采用以医院为基础的病例-对照研究方法,应用 PCR 限制性内切酶片段长度多态性(PCR-RFLP)检测包括正常对照 61 例,食管癌患者 123 例 *XRCC4* 基因启动子区 G-1394T(rs6869366)位点,以及 *RAD51*-G135C 位点的单核苷酸多态性。通过 logistic 回归分析计算出比值比(OR)和 95%置信区间(95%CI)。**结果** *XRCC4* rs6869366 位点 G 等位基因的基因型(GT+GG)的携带者患食管癌的风险显著增加(OR=3.022,95%CI=1.487~6.142, $P=0.002$)。*RAD51* 基因型 GC 和 CC 与携带 GG 的野生型个体相比,携带 *RAD51* 变异基因型(GC 和 CC)的个体具有更高的患癌风险(OR=3.643,95%CI=1.501~8.842, $P<0.05$)。**结论** DNA 损伤修复系统中的基因多态性很可能与食管癌发生的易感性有关,*XRCC4* G-1394T,*RAD51*-G135C 位点多态性改变均可增加食管癌的发病风险。

【关键词】 *XRCC4* *RAD51* 食管癌 单核苷酸多态性

The Study of Esophageal Cancer Risk Associated with Polymorphisms of DNA Damage Repair Genes *XRCC4* and *RAD51*
FAN Xue-jiao, REN Peng-liang, LU Zhong-jiao, ZHAO Shu, YANG Xiao-long, LIU Ji[△]. *Department of Biochemistry and Molecular Biology, West China School of Preclinical and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China*

[△] Corresponding author, E-mail: liuji6103@scu.edu.cn

【Abstract】 Objective Investigate the association between genetic polymorphism of DSBs repair gene *XRCC4*, *RAD51* and susceptibility to esophageal cancer (EC). **Methods** A hospital based case-control study with 123 EC cases and 61 controls in a Chinese population was conducted. PCR-RFLP was applied to investigate the genotype of *XRCC4* promoter G-1394T (rs6869366) and *RAD51*-G135C and then statistical analysis was conducted by calculating the adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95%CI). **Results** A significant difference of *XRCC4*-1394 polymorphism was observed between EC cases and controls ($P<0.05$). Carriers of the *XRCC4* rs6869366 G allele (GC+GG) were at a higher risk of developing EC with the TT genotype as reference (OR=3.022, 95%CI=1.487-6.142, $P=0.002$). When GG served as the reference group of *RAD51*-G135C allele, variant genotype (GC and CC) had a significant increased risk of lung cancer (OR=3.643, 95%CI=1.501-8.842, $P<0.05$). **Conclusion** Our findings indicated that genetic variants in DNA repair pathways may be involved in esophageal tumorigenesis. *XRCC4* G-1394T and *RAD51*-G135C conferred risk for the process of developing EC.

【Key words】 *XRCC4* *RAD51* Esophageal cancer Single nucleotide polymorphism

食管癌是国内外较常见的恶性肿瘤之一,位于世界癌症相关死亡疾病第六位^[1],每年全球大约有 30 万人死于食管癌。我国食管癌发病率现位居世界第一,除饮食习惯、环境因素、微量元素以及癌前病变外,包括细胞周期调控、癌基因和 DNA 损伤修复在内的许多因素可能与食管癌发生相关^[2]。单核苷酸多态性(SNP)是人类遗传变异最普遍的形式,愈来愈多的研究报告表明 DNA 修复基因的特定

SNP 位点会影响相关酶的表达水平或活性,以及机体对 DNA 损伤的修复效能,修复基因缺陷可能导致遗传的不稳定以及肿瘤发生^[3,4]。

XRCC4 与 *RAD51* 是 DNA 双链断裂(DSBs)修复的重要成员。*XRCC4* 是核内磷脂蛋白,DSBs 发生后,诱导 *XRCC4* 样因子(XLF/Cer)刺激互补或非互补的 DNA 末端通过 *XRCC4*-DNA 连接酶进行连接。研究表明,淋巴细胞和神经元的分化都必需依赖 *XRCC4* 末端连接蛋白。*RAD51* 是一种高度保守的 DNA 修复蛋白,参与了减数分裂和有丝分裂重组,并在依赖同源重组修复的 DNA 双链断裂的修复过程中发挥重要作用^[4]。*RAD51* 基因的

* 教育部博士点基金新教师项目(No. 20070610124)和教育部留学回国人员启动基金项目(No. 2008890-19-11)资助

[△] 通讯作者, E-mail: liuji6103@scu.edu.cn

5'-非翻译区(5'-UTR)存在两种 SNP: G135C 和 G172T^[5]。其中 RAD51-G135C 多态性较常见,在髓系白血病、非小细胞肺癌、头颈癌、乳腺癌以及卵巢癌中均有报道。RAD51-G135C 与肿瘤发生的机制可能通过调控元件与 5'-UTR 区域结合从而影响 mRNA 的剪接、转录调控、翻译效率及 mRNA 的稳定性,导致多肽产物水平的改变,进而引起 RAD51 蛋白功能改变^[6,7]。

我们通过检测 123 例食管癌患者以及 61 例健康人的 XRCC4 G-1394T (rs6869366)、RAD51-G135C 基因型分布,比较不同基因型与食管癌发生的相关性,为进一步阐明食管癌的病因学机制以及对该疾病的发生风险进行预测。

1 材料和方法

1.1 研究样本

所有研究对象均为中国人群,包括 2008~2011 年间在四川省绵阳市肿瘤医院招募的 123 例经组织病理学确诊的食管癌患者(不受年龄、性别、组织学类型限制,术前未经放射和抗癌药物治疗),其中男

99 例,女 24 例,平均年龄(59.48±7.66)岁。对照组:61 例,选择与病例组年龄、性别、种族匹配的,无血缘关系的同期体检健康的人员,其中男 48 例,女 13 例,平均年龄(59.33±9.62)岁,两组平均年龄差异无统计学意义。

所有受试者均采集外周静脉血,EDTA 抗凝,-20℃保存,同时收集每个病例的吸烟饮酒史、家族史等详细的临床资料。

1.2 DNA 的提取

血液样本中基因组 DNA 的提取,采用全血基因组 DNA 提取试剂盒(溶液型)(北京百泰克公司),按照说明书规范操作。

1.3 XRCC4、RAD51 基因单核苷酸多态性分析

采用 PCR 体外扩增目的基因片段和限制性内切酶片断长度多态分析(PCR-RFLP)方法检测目的基因多态性位点的基因型。引物序列设计及扩增反应条件和 RFLP 所用酶见表 1。扩增反应在热循环仪(BIOER)上进行。酶切产物经 20 g/L 聚丙烯酰胺凝胶电泳,Gold View 染色,紫外光照射下在凝胶成像系统上观察分析。

表 1 PCR-RFLP 引物序列设计及扩增反应条件和酶切分析结果

Table 1 PCR-RFLP primer sequence design and amplification reaction conditions and enzyme analysis results

SNP	Primer sequence (5'-3')	Size (bp)	PCR conditions	Restriction enzyme	Genotype	Fragment sizes (bp)
XRCC4 G-1394T>G	F:GATGCGAACTCAAGATACTGA	300	94℃ 5 min	Hinc II	TT	300
	R:TGTAAAGCCAGTACTCAAACCTT		35 cycles:94℃ 30 s,56℃ 30 s,72℃ 30 s		GG	200,100
			72℃ 10 min		GT	300,200,100
RAD51 G135C	F:TGGGAACTGCAACTCATCTGG	157	95℃ 3 min	BstU I	GG	71,87
	R:GCGCTCCTCTCTCCAGCAG		35 cycles:94℃ 30 s,53.5℃ 30 s,72℃ 30 s		GC	71,87,157
			72℃ 7 min		CC	157

SNP: Single nucleotide polymorphism; PCR: Polymerase chain reaction

1.4 统计学方法

以 *t* 检验比较病例组与对照组间年龄分布的差异,卡方检验(χ^2 -Test)验证基因型频率是否符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。同时采用 χ^2 -Test 比较病例组与对照组的吸烟饮酒史、家族史等临床资料(表中任何一格的数值小于 5 时用费歇尔精确检验)。利用 logistic 回归模型,计算 OR 值及其 95% CI 评估 XRCC4、RAD51 各种基因型和等位基因之间交互作用与食管癌易感的相关性。均为双侧概率检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象特征

本研究中共计 184 个样本,包括 123 例食管癌患者和 61 例健康人。研究人群特征见表 2。两组 60 岁以上老年人患病率和性别分布无明显差别

($P>0.05$)。EC 组的吸烟、饮酒比例明显高于对照

表 2 病例组(123 例)和对照组(61 例)研究对象的人口特征分布

Table 2 Population distribution characteristics of case and control groups

Characteristics	Case [n (%)]	Control [n (%)]	P
Age (yr.)			
<60	70 (56.9)	33 (54.1)	0.647
≥60	53 (43.1)	28 (45.9)	
Gender			
Male	99 (80.5)	48 (78.7)	0.733
Female	24 (19.5)	13 (21.3)	
Smoking			
Never	32 (26.0)	43 (70.5)	<0.001
Ever	91 (74.0)	18 (29.5)	
Alcohol			
Never	48 (39.1)	41 (67.2)	0.002
Ever	75 (60.9)	20 (32.8)	
Family history			
EC	6 (4.9)	3 (4.9)	0.469
Other cancers	10 (8.1)	2 (3.3)	
No	107 (87.0)	56 (91.8)	

EC: Esophageal cancer

组,分别是 74.0%比 29.5%和 60.9%比 32.8% ($P<0.001,P=0.002$),提示吸烟和饮酒可能对食管癌的发病有潜在的诱导作用。对病例组 and 对照组亲属的上消化道肿瘤史(UGIC)分析发现,两组的差异无统计学意义($P=0.469$)。

2.2 XRCC4、RAD51 基因 SNP 位点分析

PCR-RFLP 结果见图 1,图 2。

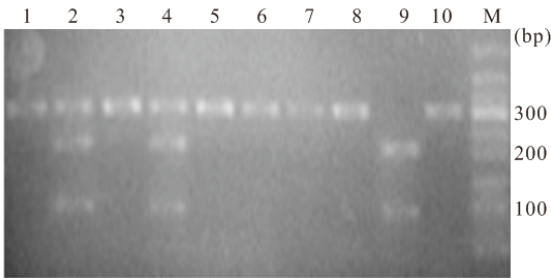


图 1 XRCC4 Hinc II 酶切结果

Fig 1 The result of Hinc II enzyme analysis

1,3,5,6,7,8,10: TT; 2,4: GT; 9: GG; M: Marker

2.3 DNA 修复基因多态性与食管癌发生风险之间的关系

我们根据观察到的基因型分布求出等位基因频率而估算出理论基因型分布,用其与实际值进行卡方检验。结果显示,基因型在两组的前期值与实际值均无统计学差异($\chi^2=1.042;0.983,P>0.05$),符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡,具有群体代表性。XRCC4 的 3 种基因型 TT、GT、GG,EC 组和健康对照组的基因型频率分别为:54.5%、34.9%、10.6%和 77.0%、23.0%、0%,组间有明显差别。与 TT 纯合基因型相比,GT 杂合基因和 GT+GG

突变基因组的 EC 发病风险明显增加($OR=2.320,95\%CI=1.125\sim4.785,P=0.003$; $OR=3.022,95\%CI=1.487\sim6.142,P=0.002$)。而 XRCC4 启动子-1394 位点的 G/T 等位基因在两组的分布差异也有统计学意义($P<0.001$)。RAD51-G135C 3 种基因型:野生型(GG)、杂合子缺失型(GC)、纯合缺失型(CC)在食管癌病例组和健康对照组的分布频率分别为 67.5%、28.5%和 4.0%和 88.6%、9.8%和 1.6%,野生型基因型 GG 在病例组和对照组中的分布频率分别为 67.5%(83 例)和 88.6%(54 例),变异基因型 GC 和 CC 在病例组和对照组中的分布频率分别为 28.5%(35 例)和 4.0%(5 例)。与野生型 GG 携带者相比,杂合子缺失型 GC 突变和纯合缺失型 CC 更易患食管癌($P=0.003$),见表 3。

2.4 XRCC4 与 RAD51 多态性间相互作用和食管癌发生风险

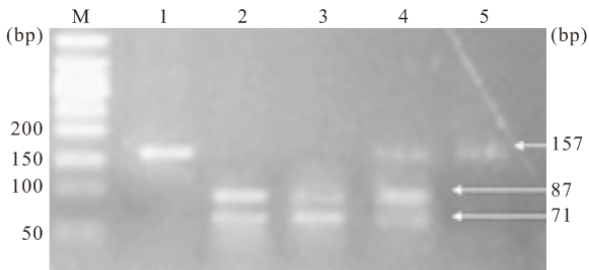


图 2 RAD51 BstU I 酶切结果

Fig 2 The result of BstU I enzyme analysis

1,5: CC; 2,3: GG; 4: GC; M: Marker

表 3 XRCC4 和 RAD51 基因型频率分布及其与食管癌风险的关系

Table 3 XRCC4 and RAD51 genotype frequency distribution and the relationship between the risks of esophageal cancer

SNPs	Case [n (%)]	Control [n (%)]	Adjusted ^a OR (95% CI)	P
XRCC4 G-1394T				
TT	67 (54.5)	47 (77.0)		
GT	43 (34.9)	14 (23.0)	2.320 (1.125-4.785)	0.003
GG	13 (10.6)	0 (0.0)		
GT+GG	56 (45.5)	14 (23.0)	3.022 (1.487-6.142)	0.002
T	177 (71.9)	108 (88.5)		<0.001 ^b
G	69 (28.1)	14 (11.5)		
RAD51-G135C				
GG	83 (67.5)	54 (88.6)		
GC	35 (28.5)	6 (9.8)	3.750 (1.458-9.647)	0.004
CC	5 (4.0)	1 (1.6)	3.000 (0.326-27.609)	0.003
GC+CC	40 (30.5)	7 (11.4)	3.643 (1.501-8.842)	0.003
G	201 (81.7)	114 (93.4)		0.004 ^b
C	45 (18.3)	8 (6.6)		

a: Adjusted for age, gender, smoking, drinking status and family history of cancer; b: P value determined by χ^2 test; OR: odds ratio; CI: Confidence interval

将突变纯合子和杂合子 (XRCC4: GT + GG; RAD51:GC+CC)统一划为有突变的基因型,野生型纯合子作为未发生突变的对照基因型,以此分析 XRCC4 和 RAD51 的交联作用,结果见表 4,携带 XRCC4 或 RAD51 其中一种突变基因型的个体,发

生食管癌的风险是未携带者的 2.396~2.635 倍,若同时携带以上 2 种基因的突变型,其风险性显著增加为正常基因型携带者的 9.486 倍,提示 DSBs 修复通路中参与基因的 SNPs 改变与食管癌发病的遗传机制有关。

表 4 联合分析 XRCC4 和 RAD51 多态性与食管癌发生风险估计
Table 4 Conjoint analysis XRCC4 and RAD51 polymorphism and esophageal cancer risk assessment

Genotype 1	Genotype 2	Case [n (%)]	Control [n (%)]	Adjusted ^a OR (95%CI)	P
RAD51-G135C	XRCC4 G-1394T				
GG	TT	37 (41.1)	39 (69.7)	1.0 (reference)	
GG	GT+GG	25 (27.8)	11 (19.6)	2.396 (1.034-5.548)	0.039
GC+CC	TT	10 (11.1)	4 (7.1)	2.635 (0.760-9.140)	0.117
GC+CC	GT+GG	18 (20.0)	2 (3.6)	9.486 (2.057-43.747)	0.001

a: Adjusted for age,gender,smoking,drinking status and family history of cancer; OR: Odds ratio, CI: Confidence interval

3 讨论

食管癌的发生与其他多种肿瘤一样,涉及异常细胞周期调控、DNA 修复障碍,核受体缺陷等多个基因突变^[8]。在以医院为基础的病例-对照研究实验中,我们探究两种 DNA 修复基因 XRCC4、RAD51 的 SNP 与中国四川地区人群食管癌易感之间的关系。研究发现,XRCC4 G-1394T(rs6869366)、RAD51-G135C 与食管癌的易感性相关。

XRCC4 作为非同源末端连接(NHEJ)体系中的特殊一员,其在癌症发生进展中的作用机制还未证实,但 XRCC4 G-1394T(rs6869366)位点的 SNPs 已被发现和口腔、胃肠、膀胱、乳腺和肺癌等多种恶性肿瘤相关。XRCC4 rs6869366 位点位于启动子上游 1571 bp,可以调控基因的转录。目前,关于 XRCC4 多态性的位点研究主要集中于其内含子和外显子编码区,该位点与肿瘤的关系尚不明确。本研究发现 XRCC4 基因 G-1394T 位点等位基因和基因性分布频率在 EC 组和正常对照组中的差异明显。与 TT 野生纯合基因型相比,GT 杂合和 GT+GG 突变基因型组的食管癌发病风险明显增加(OR=2.320,95% CI=1.125~4.785,P=0.003;OR=3.022,95% CI=1.487~6.142,P=0.002)。而 G 等位基因携带者的患病风险也明显上升(P<0.001)。

RAD51 参与同源重组修复。当细胞暴露在基因毒性剂或丝裂霉素 C、紫外线照射、电离辐射造成 DNA 损伤后,RAD51 蛋白从细胞质转运到细胞核^[7],并通过 c-Abl 磷酸化;然后被招募到 DNA 断裂位点,断裂的末端被单向 5'-3'核酸外切酶水解

后,RPA 蛋白结合到单链 DNA (single strand DNA,ssDNA)上,异三聚体复制蛋白 A(RPA)是一种与 ssDNA 结合具有高亲和力的核蛋白并能阻止 RAD51 聚合到 ssDNA 上^[9]。而重组调解剂 RAD52 能抵消 RPA 的抑制作用,RAD52 结合到 RPA-ssDNA 复合物上形成 RAD52-RPA-ssDNA 核蛋白丝复合体并协助 RAD51 将 RPA 置换出来^[4,9,10],使 RAD51 以螺旋核蛋白丝的形式与 ssDNA 的 3'末端结合^[9]。这些核蛋白丝催化另一条与受损 DNA 序列相同的完整姐妹染色单体或同源 DNA 链交换染色体,并为恢复丢失的遗传信息提供模板^[11]。最后,在其它酶的作用交叉连接被切开,连接成一条新的链。

RAD51 主要有 6 种同源物,分别为 XRCC2、XRCC3、Rad51B(Rad51L1)、Rad51C(Rad51L2)、Rad51D(Rad51L3)及 DMCI。这些同源物间可形成多种重组蛋白,具有单链 DNA 结合酶以及 ATP 酶的活性,能在 DNA 双链断裂处协同形成 RAD51 核灶区(DNA 损伤修复的位点)来激活同源重组^[12]。同时 RAD51 需与如 BRCA1、BRCA2、Rad52、XRCC2 和 XRCC3 等其他蛋白相互作用,形成复合体来共同完成同源重组的过程^[12,13]。

适量的 RAD51 对修复自发性的高等真核生物增殖细胞染色体断裂过程是必需的,功能研究报道适量的 135C 可提高 RAD51 基因的转录水平^[8]、增强启动子功能,从而表达更多的 RAD51 蛋白参与同源重组修复过程,使 DNA 损伤得到修复。尽管 RAD51 具有维护基因完整性的作用,但 RAD51 蛋白的异常高表达则可能通过刺激短重复元件和同源序列之间的异常高度重组导致基因的不稳定并发生恶变^[14]:①RAD51的 DNA 修复功能,可以减少

DNA 损伤和肿瘤细胞凋亡。②通过 RAD51 蛋白过度刺激同源重组以及姐妹染色体的交换^[9,15]可能导致基因的不稳定性与肿瘤细胞的遗传多样性^[15],因而大量的 RAD51 突变,可导致 RAD51 蛋白过表达,从而引起肿瘤的发生。在乳腺癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、结肠癌以及骨肉瘤^[4,14]等多种恶性肿瘤中均有 RAD51 蛋白过表达(约为正常组织的 2-7 倍)的报道。此外,越来越多的研究表明 RAD51 过表达可以增加细胞对放射及一些化疗药物的耐受性^[4,14]。在本实验中,我们分析了 DNA 修复基因 RAD51 基因的 5'-非翻译区(5'-UTR)的多态性位点 G135C 与食管癌易患性的关系,发现 RAD51 基因型 GG、GC 和 CC 在食管癌病例组的分布频率分别为 67.9%、28.3%和 3.8%,在正常对照组的分布频率分别为 88.6%、9.8%和 1.6%;与携带 GG 的个体相比,携带 RAD51 变异基因型(GC 和 CC)的个体具有更高的患癌风险($P=0.003, P<0.05$)。

食管癌的发生是多因素、多阶段的复杂过程,在外界因素的影响下,多种有害或有益的突变的互相作用达到机体损伤和修复的阈值时,将导致其发生。某一通路上的基因可能会与同一通路上的其它基因作用,某些基因也可能与其它通路上的某些基因有交互作用,共同调节癌症的易感性。XRCC4 和 RAD51 分别作为 DSBs 修复通路中 NHEJ 和 HR 两种主要修复方式的重要作用基因,研究其两者间在食管癌易感性的交互作用,发现仅携带一种突变基因型的人或携带两种突变基因型的人发生食管癌的风险均高于正常非携带者,差异具有统计学意义,这一发现可能会对食管癌的发生机制提供新的研究方向。

在实验中可能会由于其他未知的功能性 SNPs 与我们研究的 SNPs 之间连锁不平衡造成一些偏差,此外,不同的区域背景,样本量的不足及不同的癌症诱因都为偏差的存在提供可能。因此,扩大样本量、增加人口区域多样性是在以后的实验中需要注意的。

综上所述,食管癌的发病、进展是个体的易感特性和外界环境共同作用的多因素、多阶段的综合过程,个体的遗传易感又源于多种基因的突变。DNA 损伤修复作为正常机体重要和首选的阻止突变的有效机制,在防止肿瘤等严重疾病的发生发展中有着不可替代的作用。随着分子生物学技术的进步和人

类基因组计划的完善,研究 DNA 修复基因多态性和肿瘤易感特征的内在联系有助于从分子和细胞水平提高肿瘤的早期诊断率、治疗有效性和预后,对于筛查易感人群,早期预防和为抗肿瘤药物提供靶点,及明确前期癌变基因提供理论模型。

参 考 文 献

- 1 Xing D, Tan W, Lin D. Genetic polymorphisms and susceptibility to esophageal cancer among Chinese population (review). *Oncol Rep*, 2003;10(5):1615-1623.
- 2 Hiyama T, Yoshihara M, Tanaka S, *et al*. Genetic polymorphisms and esophageal cancer risk. *Int J Cancer*, 2007;121(8):1643-1658.
- 3 Goode EL, Ulrich CM, Potter JD. Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002;11(12):1513-1530.
- 4 Qiao GB, Wu YL, Yang XN, *et al*. High-level expression of Rad51 is an independent prognostic marker of survival in non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer*, 2005;93(1):137-143.
- 5 Rollinson S, Smith AG, Allan JM, *et al*. RAD51 homologous recombination repair gene haplotypes and risk of acute myeloid leukaemia. *Leuk Res*, 2007;31(2):169-174.
- 6 Poplawski T, Arabski M, Kozirowska D, *et al*. DNA damage and repair in gastric cancer—a correlation with the hOGG1 and RAD51 genes polymorphisms. *Mutat Res*, 2006;601(1-2):83-91.
- 7 Richardson C, Stark JM, ommundsen M, *et al*. Rad51 overexpression promotes alternative double-strand break repair pathways and genome instability. *Oncogene*, 2004;23(2):546-553.
- 8 Bhatla D, Gerbing RB, Alonzo TA, *et al*. DNA repair polymorphisms and outcome of chemotherapy for acute myelogenous leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Leukemia*, 2008;22(2):265-272.
- 9 Sung P, Klein H. Mechanism of homologous recombination: mediators and helicases take on regulatory functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006;7(10):739-750.
- 10 杨乐平, 谭兴国, 杨竹林等. 胰腺癌大鼠 RAD51 和 MAX 的表达. *中南大学学报*, 2010;35(2):146-151.
- 11 Schwendener S, Raynard S, Paliwal S, *et al*. Physical interaction of RECQ5 helicase with RAD51 facilitates its anti-Recombinase activity. *J Biol Chem*, 2010;285(21):15739-15745.
- 12 Liu Y, Maizels N. Coordinated response of mammalian Rad51 and Rad52 to DNA damage. *EMBO Rep*, 2000;1(1):85-90.
- 13 Jara L, Acevedo ML, Blanco R, *et al*. RAD51 135G > C polymorphism and risk of familial breast cancer in a South American population. *Cancer Genet Cytogenet*, 2007;178(1):65-69.
- 14 Flygare J, Falt S, Ottervald J, *et al*. Effects of HsRad51 overexpression on cell Proliferation, cell cycle progression, and apoptosis. *Exp Cell Res*, 2001;268(1):61-69.
- 15 Raderschell E, Stout K. Elevated levels of Rad51 recombination protein in tumor cells. *Cancer Res*, 2002;62(1):219-225.

(2012-12-24 收稿, 2013-04-09 修回)

编辑 汤洁