

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.14.013

多个单核苷酸多态性位点与食管癌和胃癌患病风险的相关性分析*

黄建新¹,李 馨¹,王 瑜¹,鲁朝敏^{2△}

(1. 平顶山学院医学院护理系,河南平顶山 467000;2. 河南省肿瘤医院外科,郑州 450000)

[摘要] **目的** 探讨多个单核苷酸多态性与食管癌和胃癌的关系,寻找在中国河南省汉族人群中食管癌和胃癌的共同遗传风险位点。**方法** 选择河南省肿瘤医院收治的食管癌患者500例,胃癌患者和健康体检者各600例,挑选了7个单核苷酸多态性(SNP)位点,采用 Sequenom MassARRAY SNP 基因分型技术进行基因分型。通过无条件逻辑回归计算相对优势比(OR)及其95%的置信区间(95%CI)。**结果** 在等位基因模型下,有2个SNP位点与食管癌的患病风险相关,分别是 rs4785204(OR=1.43,95%CI:1.12~1.85,P=0.01)和 rs4924935 位点(OR=0.76,95%CI:0.61~0.99,P=0.04)。有4个SNP位点与胃癌的患病风险相关,分别是 rs13361707(OR=1.23,95%CI:1.13~1.56,P=0.00)、rs4779584(OR=1.25,95%CI:1.11~1.58,P=0.04)、rs4785204(OR=1.24,95%CI:1.03~1.49,P=0.03)和 rs4924935 位点(OR=0.76,95%CI:0.60~0.99,P=0.04)。在遗传模型分析中,发现有4个位点与食管癌的患病风险明显相关(P<0.05),分别是 rs6687758、rs401681、rs4785204 和 rs4924935 位点;有3个位点与胃癌的患病风险相关(P<0.05),分别是 rs13361707、rs4779584 和 rs4785204 位点。**结论** 中国河南省汉族人群中多个SNP位点与食管癌和胃癌的遗传易感性有关联,rs4785204 和 rs4924935 位点的遗传变异可能同时在食管癌和胃癌的发生、发展中起到重要作用。

[关键词] 食管肿瘤;胃肿瘤;多态性,单核苷酸;疾病遗传易感性

[中图分类号] R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)14-1889-07

Analysis on correlation between multiple single nucleotide polymorphisms loci and risk of esophageal and gastric cancer*

HUANG Jianxin¹,LI Xin¹,WANG Yu¹,LU Chaomin^{2△}

(1. Faculty of Nursing, College of Medicine, Pingdingshan University, Pingdingshan, Henan 467000, China;2. Department of General Surgery, Henan Provincial Tumor Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the association between multiple single nucleotide polymorphisms (SNP) with esophageal and gastric cancer, and to search the shared genetic risk loci for esophageal and gastric cancer in Han population of Henan Province. **Methods** Five hundreds cases of esophageal cancer, 600 cases of gastric cancer and 600 persons undergoing physical examination in the Henan Provincial Tumor Hospital were selected. Seven SNP loci were selected. The genotyping was performed by adopting the Sequenom MassARRAY SNP genotyping technique. The relative odds ratios(OR) and 95% confidence intervals(CI) were calculated by unconditional logistic regression. **Results** In allelic model, the two SNP loci were correlated with the risk of esophageal cancer, which were rs4785204(OR=1.43, 95%CI:1.12-1.85, P=0.01) and rs4924935(OR=0.76, 95%CI:0.61-0.99, P=0.04). The four SNP loci were correlated with the risk of gastric cancer, gastric cancer, which were rs13361707(OR=1.23, 95%CI:1.13-1.56, P=0.00), rs4779584(OR=1.25, 95%CI:1.11-1.58, P=0.04), rs4785204(OR=1.24, 95%CI:1.03-1.49, P=0.03) and rs4924935(OR=0.76, 95%CI:0.60-0.99, P=0.04). In the genetic model analysis, the four loci were significantly correlated with the risk of esophageal cancer, which were rs6687758, rs401681, rs4785204 and rs4924935(P<0.05); the three loci were correlated with the gastric cancer, which were rs13361707, rs4779584 and rs4785204(P<0.05). **Conclusion** Multiple SNP loci have the relationship with the risk of esophageal and gastric cancer in Han population of Henan Province. The genetic variation of rs4785204 and rs4924935 loci may simultaneously play an important role in the occurrence and development of esophageal and gastric cancer.

[Key words] esophageal neoplasms; stomach neoplasms; polymorphism, single nucleotide; genetic predisposition to disease

* 基金项目:河南省科技计划资助项目(51010205)。 作者简介:黄建新(1967—),副教授,硕士,主要从事医学教育研究。 △ 通信作者, E-mail: pwxp@sina.com。

食管癌是全球十大恶性和致命癌症之一,而中国是世界食管癌发病率和病死率最高的国家之一^[1]。食管癌有两种形式,分别是腺癌和鳞癌。其中,鳞状细胞癌在全球范围内是最常见的,其预后与疾病的发展或阶段高度相关,晚期的食管癌通常预后较差^[2-3]。流行病学研究表明,吸烟,饮酒,营养缺乏和饮食致癌物都可能会促进食管癌的发病,然而只有少部分个体患食管癌,这表明遗传因素也对食管癌的易感性起着至关重要的作用。据报道,食管癌的遗传易感性不依赖于单个基因,同时在不同人群中也有很大差异。胃癌是所有胃肠道肿瘤中最常见的恶性肿瘤。根据全球癌症统计资料,每年估计有 951 600 例胃癌病例,2012 年在全球范围内约 723 100 人死于胃癌^[4]。对于胃癌的病理,研究者们已提出幽门螺旋杆菌感染是胃癌发病一个很重要的因素,然而具体的发病机制依然不得而知。

全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 大多仅关注单一类别癌症的遗传易感性,食管癌和胃癌风险相关的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点也有很多研究^[5-7]。本研究拟鉴定消化系统肿瘤的共同遗传易感位点,因此,选择了 7 个在亚洲人口中高频率的、与食管癌患病风险相关的 SNP,研究其与胃癌风险的相关性,以寻找食管癌和胃癌共同的遗传风险位点,为消化道肿瘤整体的病理学及预后分析提供基础数据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2015 年 12 月在河南省肿瘤医院就诊入院的符合全部入选条件的食管癌患者共 500 例(食管癌组),胃癌患者共 600 例(胃癌组)。入选标准:(1)原发性食管癌和胃癌新发病例,未经过任何治疗(手术、放疗、化疗);(2)均经过组织病理学确诊;(3)研究对象之间无直接亲属关系;(4)汉族,在河南省居住 20 年以上。选择同期来自河南省肿瘤医院体检中心的健康体检者 600 例作为对照组。入选标准:(1)既往无肿瘤病史、慢性病、严重代谢疾病及内分泌失调等;(2)年龄在 35 岁以上,精神状况良好;(3)甲胎蛋白 (AFP) 及癌胚抗原 (CEA) 阴性人群;(4)研究对象之间无直接亲属关系;(5)汉

族,在河南省居住 20 年以上。本研究已获得所有研究对象的知情同意,符合伦理学的各项规定,并通过河南省肿瘤医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂 (1)GoldMag-Mini 全血基因组 DNA 纯化试剂盒购自西安金磁纳米生物技术有限公司,包括蛋白酶 K 溶液、磁性微粒、裂解液 RBL、裂解液 WBL、清洗液 BW-I、结合液 BC、清洗液 BW-II、洗脱液 ES。(2)iPLEX Gold 试剂盒购自 Sequenom 公司,包括进口水(色谱纯)、PCR Buffer (10×)、MgCl₂ (25 mmol/L)、iPLEX Buffer (10×)、dNTP mix (25 mmol/L)、iPLEX 酶、HotstarTaq (5 U/μL)、Termination mix、SAP 酶 (1.7 U/μL)、SAP Buffer (10×)、SpectroCLEAN 树脂。

1.2.2 血样采集 由专业医护人员采集每例研究对象 5 mL 的静脉外周血于 EDTA-K₂ 抗凝管中。现场编号并登记姓名,所有标本当天采集当天送回实验室,置于-70℃低温冰箱保存,以备 DNA 提取用。

1.2.3 试验方法 从冰箱中拿出在 EDTA 抗凝管中保存的血样,在实验室无菌操作台常温解冻血液,将完全解冻后的血液转移至 50 mL 离心管中(注意如果血液凝固,需要先用洁净烘干的 DY89-II 型电动玻璃匀浆机进行匀浆)。DNA 的提取采用西安金磁纳米生物技术有限公司全血 DNA 纯化试剂盒,按说明书进行 DNA 提取操作。本研究中采用 Sequenom MassARRAY SNP 基因分型技术对所选择的 SNP 位点进行分型^[8]。采用 Sequenom MassARRAY Assay Design 3.0 Software 软件对研究挑选出的 7 个 SNP 位点进行单碱基延伸引物设计,将设计好的扩增引物及延伸引物序列之后,将其送到上海生工生物工程技术服务公司进行合成。具体的引物序列见表 1。按照试验操作说明,用 MassArray 点样仪将制备好的引物延伸产物点到检测芯片的相应位置上。每个产物的点样量约为 25 nL(使寡核苷酸产物与芯片基质充分结合)将制备好的芯片放进 MassArray 质谱仪中,基因分型使用 Sequenom MassARRAY RS1000 软件进行。

表 1 候选位点的引物序列 (5'-3')

SNP_ID	1st-PCR	2nd-PCR	UEP_SEQ
rs6687758	ACG TTG GAT GGT TTG AGA AGC	ACG TTG GAT GAA GCT TGT GAG	TGC ATC TCT AGA TTC CAT ATT
	ACT TGG AGG	AAG GTG GAG	
rs13361707	ACG TTG GAT GTC ATG CAG GGC	ACG TTG GAT GCC AAG GGC ATT	TCA ATA CCC ATG AGC CAC
	TTG AGT TGT	CCA AAT ACC	
rs401681	ACG TTG GAT GAG GTC TGC TAT	ACG TTG GAT GGC TCT CCA AAG	TCT GCT TCA CAC CAT GAT
	CCA GAC AAC	TTG TCG TAG	
rs4779584	ACG TTG GAT GCC ACT GCT AAA	ACG TTG GAT GTG TGC CAG TAG	CCC CTG TTG ATA AGC CAT TCT TC
	AGC CAT TAC	AAC TTG TTG	

续表 1 候选位点的引物序列(5'-3')

SNP_ID	1st-PCR	2nd-PCR	UEP_SEQ
rs4785204	ACG TTG GAT GAA CCT ATG AGG	ACG TTG GAT GAT CTA ACA CCT	CCT CAC TTT CCC ATT TG
	TAG GTG AAC	TCA GCA GCC	
rs4924935	ACG TTG GAT GAG ATC CAG TGC	ACG TTG GAT GAA GTG CTG GTG	GGG GCT GTT GGC ATT ACT GGG
	TCC ACT ATC	GCC CTG TTG	
rs4939827	ACG TTG GAT GTC TGT GTT TCC	ACG TTG GAT GCT GTC TCT AAT	GGA ACG CCT CAT CCA AAA GAG
	TGA GGA GTC	CCA CCA TGC	

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS21.0 统计软件进行分析。计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 SNPStats 软件评估各 SNP 位点基因型与食管癌和胃癌患病风险的相关性^[9],以相对优势比(odds ratios,OR)及其 95%的置信区间(confidence intervals,95%CI)来表示风险等位基因对患食管癌和胃癌作用的效应大小。赤池信息量准则(Akaike's information criterion,AIC)和贝叶斯信息量准则(Bayesian information criterion,BIC)作为每个 SNP 选择最佳模型的标准,当 AIC 与 BIC 最小时,认为该模型为最佳模型。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究对象的性别和年龄比较 食管癌组、胃癌组患者的性别和年龄与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 2。在后续的相关性分析中,将年龄和性别视为混杂因素进行校正。

表 2 对象的性别和年龄比较

组别	男性[n(%)]	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)
食管癌组($n=500$)	400(80.00) ^a	59.30±8.60 ^a
胃癌组($n=600$)	400(66.67) ^a	60.10±11.70 ^a
对照组($n=600$)	338(56.33)	48.70±8.30

^a: $P<0.01$,与对照组比较

2.2 候选 SNP 的基本信息与哈德-温伯格平衡(HWE)情况 本研究共对 7 个候选 SNP 进行分型,每个 SNP 在病例和对照组中的检出率均大于 98.50%,候选 SNP 位点的基本信息见表 3,分别列出了每个 SNP 的染色体位置,所在基因,等位基因型,以及最小等位基因频率。采用精确检验 exact test 对对照组进行 HWE 检验后,发现所有的位点都符合 HWE($P>0.05$)。

表 3 候选位点的基本信息及 HWE 情况

SNP ID	Band	Position	Gene(s)	Alleles A/B	食管癌			胃癌		
					MAF-病例	MAF-对照	HWE-P	MAF-病例	MAF-对照	HWE-P
rs6687758	1q41	222164948	DUSP10	G/A	0.25	0.22	0.19	0.26	0.22	0.92
rs13361707	5p13.1	40791884	PRKAA1	C/T	0.49	0.51	0.93	0.57	0.49	0.82
rs401681	5p15.33	1322087	CLPTM1L	T/C	0.26	0.34	0.82	0.34	0.34	0.58
rs4779584	15q13.3	32994756	SCG5	C/T	0.29	0.19	0.72	0.23	0.19	0.40
rs4785204	16q12.1	50103734	HEATR3	T/C	0.32	0.23	0.76	0.27	0.23	0.67
rs4924935	17p11.2	18753870	PRPSAP2	C/T	0.09	0.13	0.47	0.09	0.12	0.85
rs4939827	18q21.1	46453463	SMAD7	T/C	0.21	0.25	0.24	0.22	0.23	0.75

2.3 候选 SNP 在等位基因模型下与食管癌和胃癌患病风险的相关性分析 通过性别、年龄的校正,结果显示在等位基因模型下,有 2 个 SNP 位点与食管癌的患病风险明显相关,分别是 rs4785204 和 rs4924935 位点。其中 rs4785204 位点与增加食管癌风险相关,而 rs4924935 则与降低食管癌风险相关($P<0.05$)。有 4 个 SNP 位点与胃癌的患病风险相关,分别是 rs13361707、rs4779584、rs4785204 和 rs4924935 位点。其中 rs13361707、rs4779584 和 rs4785204 这 3 个位点与增加胃癌风险相关;而 rs4924935 位点则与降低胃癌风险相关($P<0.05$),见表 4。

2.4 候选 SNP 在各个遗传基因模型下与食管癌和

胃癌患病风险的相关性分析 本研究假设每个 SNP 位点的最小等位基因为风险基因,引入遗传模型,按照性别、年龄修正,评估风险等位基因在 4 个不同遗传模型(共显性、显性、隐性和加性模型)下对食管癌和胃癌患病的影响。候选 SNP 在各个遗传模型下与食管癌患病风险的相关性分析见表 5。有 4 个位点与食管癌的患病风险显著相关。分别是 rs6687758、rs401681、rs4785204 和 rs4924935 位点。rs6687758 位点在最佳模型(AIC 与 BIC 最小时)隐性模型下,携带基因型“G/G”的个体患食管癌的风险显著增加,是携带基因型“A/A-G/A”的 2.30 倍($OR=2.30$,95%CI:1.12~4.70, $P=0.02$)。rs401681 位点在最

佳模型显性模型下,携带基因型“T/C-T/T”的个体患食管癌的风险显著降低,是携带基因型“C/C”的 0.67 倍($OR=0.67,95\%CI:0.50\sim0.91,P=0.01$)。rs4785204 位点在最佳模型加性模型下,当等位基因从 C 突变为 T 时,个体的患食管癌风险会增加至 1.42 倍($OR=1.42,95\%CI:1.11\sim1.82,P=0.01$)。rs4924935 在最佳模型显性模型下,携带基因型“C/T-C/C”的个体患食管癌的风险显著降低,是携带基因型“T/T”的 0.64 倍($OR=0.64,95\%CI:0.44\sim0.94,P=0.02$)。

候选 SNP 在各个遗传模型下与胃癌患病风险的相关性分析见表 6。有 3 个 SNP 点在遗传模型分析中与胃癌的患病风险相关,分别是 rs13361707、rs4779584 和 rs4785204 位点。rs13361707 位点在最佳模型加性模型下,当等位基因从 T 突变为 C 时,个体的患胃癌的风险会增加至 1.40 倍($OR=1.40,95\%CI:1.20\sim1.65,P=0.00$)。rs4779584 在最佳模型显性模型下,携带基因型“C/T-C/C”的个体患胃

癌的风险显著增加,是携带基因型“T/T”的 1.28 倍($OR=1.28,95\%CI:1.02\sim1.60,P=0.03$)。rs4785204 在最佳模型显性模型下,携带基因型“C/T-T/T”的个体患胃癌的风险显著增加,是携带基因型“C/C”的 1.35 倍($OR=1.35,95\%CI:1.08\sim1.69,P=0.01$)。

表 4 候选 SNP 的最小等位基因对食管癌和胃癌患病风险的影响

SNP ID	Alleles A/B	食管癌			胃癌		
		OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
rs6687758	G/A	1.21	0.85~1.65	0.39	0.92	0.91~1.53	0.33
rs13361707	C/T	0.90	0.75~2.26	0.52	1.23	1.13~1.56	0.00
rs401681	T/C	0.60	0.45~1.03	0.05	1.02	0.87~1.26	0.79
rs4779584	C/T	1.26	0.91~1.65	0.35	1.25	1.11~1.58	0.04
rs4785204	T/C	1.43	1.12~1.85	0.01	1.24	1.03~1.49	0.03
rs4924935	C/T	0.76	0.61~0.99	0.04	0.76	0.60~0.99	0.04
rs4939827	T/C	0.83	0.63~1.15	0.06	0.93	0.77~1.13	0.46

表 5 候选 SNP 在各个遗传模型下与食管癌患病风险的相关性分析($n=500$)

模型	基因型	病例[n(%)]	对照[n(%)]	OR(95%CI)	P	AIC	BIC
rs6687758							
共显性	A/A	296(59.20)	297(59.40)	1.00	0.04	920.8	934.3
	G/A	165(33.00)	185(37.00)	0.89(0.64~1.22)			
	G/G	39(7.80)	18(3.60)	2.20(1.06~4.54)			
显性	A/A	296(59.20)	297(59.30)	1.00	1.00	925.1	934.1
	G/A-G/G	204(40.80)	203(40.70)	1.00(0.73~1.36)			
隐性	A/A-G/A	461(92.20)	482(96.40)	1.00	0.02	919.4	928.4
	G/G	39(7.80)	18(3.60)	2.30(1.12~4.70)			
加性	—	—	—	1.12(0.87~1.45)	0.36	924.2	933.2
rs401681							
共显性	C/C	269(53.80)	220(44.00)	1.00	0.02	922.3	935.8
	T/C	171(34.30)	219(43.80)	0.63(0.46~0.88)			
	T/T	60(12.00)	61(12.20)	0.82(0.50~1.34)			
显性	C/C	269(53.80)	220(44.00)	1.00	0.01	921.3	930.3
	T/C-T/T	231(46.20)	280(56.00)	0.67(0.50~0.91)			
隐性	C/C-T/C	440(88.00)	439(87.80)	1.00	0.99	927.8	936.9
	T/T	60(12.00)	61(12.20)	1.00(0.63~1.60)			
加性	—	—	—	0.81(0.65~1.01)	0.07	924.4	933.4
rs4785204							
共显性	C/C	249(49.70)	295(59.00)	1.00	0.01	919.2	932.7
	C/T	201(40.30)	181(36.20)	1.29(0.94~1.78)			
	T/T	50(10.00)	24(4.80)	2.41(1.28~4.56)			
显性	C/C	249(49.70)	295(59.00)	1.00	0.02	920.9	929.9
	C/T-T/T	251(50.30)	205(41.00)	1.42(1.05~1.93)			
隐性	C/C-C/T	450(90.00)	476(95.10)	1.00	0.01	919.6	928.6
	T/T	50(10.00)	24(4.80)	2.17(1.16~4.05)			
加性	—	—	—	1.42(1.11~1.82)	0.01	918.0	927.0
rs4924935							
共显性	T/T	413(82.50)	378(75.50)	1.00	0.04	917.1	930.6

续表 5 候选 SNP 在各个遗传模型下与食管癌患病风险的相关性分析 (n=500)

模型	基因型	病例[n(%)]	对照[n(%)]	OR(95%CI)	P	AIC	BIC
显性	C/T	80(16.10)	117(23.40)	0.61(0.42~0.90)	0.02	916.2	925.2
	C/C	7(1.40)	5(1.00)	1.33(0.31~5.62)			
	T/T	413(82.50)	378(75.60)	1.00			
隐性	C/T-C/C	87(17.50)	121(24.20)	0.64(0.44~0.94)	0.60	921.3	930.3
	T/T-C/T	493(98.60)	495(99.00)	1.00			
	C/C	7(1.40)	5(1.00)	1.47(0.35~6.18)			
加性	—	—	—	0.70(0.50~1.00)	0.05	917.6	926.6

AIC:赤池信息准则;BIC:贝叶斯信息准则;以下相同

表 6 候选 SNP 在各个遗传模型下与胃癌患病风险的相关性分析 (n=600)

模型	基因型	病例	对照	OR(95%CI)	P	AIC	BIC
rs13361707							
共显性	T/T	103(17.17)	159(26.50)	1.00	0.00	1 762.1	1 777.6
	C/T	309(51.50)	298(49.67)	1.60(1.20~2.13)			
	C/C	188(31.33)	143(23.83)	2.01(1.46~2.76)			
显性	T/T	103(17.17)	159(26.50)	1.00	0.00	1 763.0	1 773.4
	C/T-C/C	497(82.83)	441(73.50)	1.73(1.32~2.27)			
隐性	T/T-C/T	412(68.67)	457(76.17)	1.00	0.00	1 770.5	1 780.9
	C/C	188(31.33)	143(23.83)	1.44(1.13~1.85)			
加性	—	—	—	1.40(1.20~1.65)	0.00	1 761.2	1 771.5
rs4779584							
共显性	T/T	353(58.83)	388(64.67)	1.00	0.10	1 773.7	1 789.2
	C/T	224(37.33)	193(32.17)	1.28(1.01~1.61)			
	C/C	23(3.83)	19(3.17)	1.32(0.72~2.42)			
显性	T/T	353(58.83)	388(64.67)	1.00	0.03	1 771.7	1 782.0
	C/T-C/C	247(41.17)	212(35.33)	1.28(1.02~1.60)			
隐性	T/T-C/T	577(96.17)	581(96.83)	1.00	0.54	1 775.9	1 786.2
	C/C	23(3.83)	19(3.17)	1.21(0.66~2.20)			
加性	—	—	—	1.23(1.01~1.50)	0.04	1 772.1	1 782.4
rs4785204							
共显性	C/C	307(51.17)	352(58.67)	1.00	0.03	1 766.3	1 781.7
	C/T	261(43.50)	218(36.33)	1.37(1.09~1.72)			
	T/T	32(5.33)	30(5.00)	1.22(0.74~2.03)			
显性	C/C	307(51.17)	352(58.67)	1.00	0.01	1 764.5	1 774.8
	C/T-T/T	293(48.83)	248(41.33)	1.35(1.08~1.69)			
隐性	C/C-C/T	568(94.67)	570(95.00)	1.00	0.79	1 771.5	1 781.8
	T/T	32(5.33)	30(5.00)	1.07(0.65~1.76)			
加性	—	—	—	1.25(1.04~1.50)	0.02	1 766.1	1 776.5

3 讨 论

食管癌和胃癌是临床上常见的两种癌症,对患者的生存质量影响极大。本病例-对照研究分析了 7 个候选 SNP 与食管癌和胃癌患病风险之间的相关性。数据结果表明在河南省汉族人群中,rs6687758、rs401681、rs4785204 和 rs4924935 位点的多态性与食管癌的患病风险相关;而 rs13361707、rs4779584、

rs4785204 和 rs4924935 位点的多态性与胃癌的患病风险相关。其中 rs4785204 和 rs4924935 两个位点的是食管癌和胃癌共同的遗传易感位点。

rs6687758 位点在以前 GWAS 研究中较多,然而大多报道的是 rs6687758 与结直肠癌的相关性,其研究结果也并不一致。早在 2010 年,HOULSTON 等^[10]报道荟萃分析中在英国人群中 rs6687758 位点

的遗传多态性会增加结直肠癌的患病风险。2013 年 JIA 等^[11]报道在中国人群中 rs6687758 位点同样与结直肠癌的患病风险明显相关。然而同年, WANG 等^[12]在非裔美国人的人群中进行复制研究, 结果却并未发现 rs6687758 位点与结直肠癌的相关性。2014 年 KANTOR 等^[13]在研究基因与环境交互作用对结直肠癌影响的研究中, 也指出 rs6687758 位点与结直肠癌的相关性不大。本研究推测出现以上争议性结果的原因是研究样本的不同, 因为基因多态性与疾病的相关性在不同的人群样本中具有非常大的差异性。直到 2015 年, GENG 等^[14]首次报道 rs6687758 位点与增加食管癌风险明显相关。而本研究发现 rs6687758 位点在隐性模型下, 携带基因型“G/G”的个体会明显增加患食管癌的风险, 是携带基因型“A/A-G/A”的 2.30 倍。这与 GENG 等^[14]的研究结果相一致, 表明 rs6687758 位点在中国人群中与食管癌的患病风险明显相关。结合前期 GWAS 研究报道的 rs6687758 位点与结直肠癌的关系, 本研究推测 rs6687758 位点与消化道肿瘤的患病风险具有相关性。然而, 本研究并未发现 rs6687758 位点与胃癌的相关性, 这可能是由于样本量的限制性, 因此还需要后续研究在更大的样本中进一步验证 rs6687758 位点与消化道肿瘤的相关性。

rs401681 位点位于 TERT-CLPTM1L 基因上, 已在多种癌症中有过研究, 然而其结果非常具有争议性。YIN 等^[15]基于 29 项有关于 rs401681 位点的关联分析研究进行荟萃分析, 结果表明 rs401681 位点的最小等位基因 C 是肺癌、膀胱癌、前列腺癌和基底细胞癌的微弱易感风险等位基因, 同时也是黑色素瘤和胰腺癌的保护性等位基因。而本研究发现 rs401681 位点的等位基因 T 是食管癌的一个保护性等位基因。有关于 rs401681 位点与食管癌的研究不多, YIN 等^[16]指出 rs401681 位点是食管癌的一个保护性位点, 而 JIANG 等^[17]却报道 rs401681 位点与食管癌的相关性并不明显。有关于 rs401681 位点与食管癌患病风险的相关性还需要进一步证实。

rs4785204 和 rs4924935 两个位点比较特殊, 在本研究是食管癌和胃癌共同的遗传易感性位点。然而, 有关于这两个位点的文献非常少。有关于 rs4785204 位点, 有两项研究报道。WU 等^[18]在大样本 GWAS 研究中发现 rs4785204 位点与食管癌的患病风险明显相关, JIA 等^[19]也报道了 rs4785204 位点与食管癌的相关性。本研究中, rs4785204 位点与食管癌的患病风险增加相关, 这与前两项研究相一致。至于 rs4924935 位点, 只有 WANG 等^[20]报道了 rs4924935 位点是食管癌的保护性位点。本研究的结果与其一致。值得注意的是, 本研究是首次报道 rs4785204 和 rs4924935 两个位点与胃癌的患病风险相关, 但由于实验室条件和样本量大小的限制性, 本

研究结果应在更大的样本中进行验证。

rs13361707 位点作为胃癌遗传易感位点, 已在中国和韩国人群中被验证。SHI 等^[21]在超大样本的胃癌 GWAS 研究中发现, rs13361707 位点的多态性会明显增加患胃癌的风险。SONG 等^[22]在韩国人群中也发现了 rs13361707 位点 TC 和 CC 基因型会明显增加胃癌的患病风险。本研究发现 rs13361707 位点在加性模型下, 当等位基因从 T 突变为 C 时, 个体的患胃癌的风险会增加至 1.40 倍。这与前两项研究相一致, 因此本研究认为 rs13361707 位点是胃癌一个很重要的风险位点, 后续还需要在不同民族的人群中进行验证。

rs4779584 位点的多态性在以前的 GWAS 研究中也有很多报道, 但都是关于结直肠癌的研究^[11,23]。有关于 rs4779584 位点与胃癌的相关性研究较少, 而本研究发现 rs4779584 在显性模型下, 携带基因型“C/T-C/C”的个体会明显增加患胃癌的风险, 是携带基因型“T/T”的 1.28 倍。结合 rs4779584 位点与结直肠癌的相关性, 本研究推测 rs4779584 也是消化道肿瘤一个共同的遗传风险位点, 后续研究也会同步收集结直肠癌的样本, 以验证 rs4779584 与消化道肿瘤的相关性。

综上所述, 本研究在中国河南省汉族人群中验证了多个 SNP 位点与食管癌和胃癌的遗传易感性的关联, 结果表明 rs4785204 和 rs4924935 位点的遗传变异可能同时在食管癌和胃癌的发生、发展中起到重要作用。

参考文献

- [1] HOEIJMAKERS J H. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer[J]. *Nature*, 2001, 411(6835): 366-374.
- [2] METZGER R, WARNECKE-EBERZ U, ALAKUS H, et al. Neoadjuvant radiochemotherapy in adenocarcinoma of the esophagus; ERCC1 gene polymorphisms for prediction of response and prognosis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(1): 26-34.
- [3] ENZINGER P C, MAYER R J. Esophageal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(23): 2241-2252.
- [4] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [5] YANG C X, MATSUO K, ITO H, et al. Gene-environment interactions between alcohol drinking and the MTHFR C677T polymorphism impact on esophageal cancer risk; results of a case-control study in Japan[J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(7): 1285-1290.
- [6] YANG C X, WANG H Y, WANG Z M, et al. Risk factors for esophageal cancer; a case-control study in South-western China[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2005, 6(1): 48-53.
- [7] YANG S J, WANG H Y, LI X Q, et al. Genetic polymor-

- phisms of ADH2 and ALDH2 association with esophageal cancer risk in southwest China[J]. *World J Gastroenterol*,2007,13(43):5760-5764.
 - [8] 张小燕,左明雪,张占军,等.用基因芯片检测单核苷酸多态性反应原理[J]. *中国生物工程杂志*,2005,25(11):52-56.
 - [9] SOLÉ X, GUINÓ E, VALLS J, et al. SNPStats; a web tool for the analysis of association studies[J]. *Bioinformatics*,2006,22(15):1928-1929.
 - [10] HOULSTON R S, CHEADLE J, DOBBINS S E, et al. Meta-analysis of three genome-wide association studies identifies susceptibility loci for colorectal cancer at 1q41, 3q26.2, 12q13.13 and 20q13.33[J]. *Nat Genet*,2010,42(11):973-977.
 - [11] JIA W H, ZHANG B, MATSUO K, et al. Genome-wide association analyses in East Asians identify new susceptibility loci for colorectal cancer[J]. *Nat Genet*,2013,45(2):191-196.
 - [12] WANG H, HAIMAN C A, BURNETT T, et al. Fine-mapping of genome-wide association study-identified risk loci for colorectal cancer in African Americans[J]. *Hum Mol Genet*,2013,22(24):5048-5055.
 - [13] KANTOR E D, HUTTER C M, MINNIER J, et al. Gene-environment interaction involving recently identified colorectal cancer susceptibility Loci[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2014,23(9):1824-1833.
 - [14] GENG T T, XUN X J, LI S, et al. Association of colorectal cancer susceptibility variants with esophageal cancer in a Chinese population[J]. *World J Gastroenterol*,2015,21(22):6898-6904.
 - [15] YIN J, LI Y, YIN M, et al. TERT-CLPTM1L polymorphism rs401681 contributes to cancers risk; evidence from a meta-analysis based on 29 publications[J]. *PLoS One*,2012,7(11):e50650.
 - [16] YIN J, WANG L, ZHENG L, et al. TERT-CLPTM1L Rs401681 C>T polymorphism was associated with a decreased risk of esophageal cancer in a Chinese population[J]. *PLoS One*,2014,9(7):e100667.
 - [17] JIANG M, WU H, QIN C. Genetic variant rs401681 at 5p15.33 modifies susceptibility to lung cancer but not esophageal squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*,2013,8(12):e84277.
 - [18] WU C, KRAFT P, ZHAI K, et al. Genome-wide association analyses of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese identify multiple susceptibility loci and gene-environment interactions[J]. *Nat Genet*,2012,44(10):1090.
 - [19] JIA X, LIU P, ZHANG M, et al. Genetic variants at 6p21, 10q23, 16q21 and 22q12 are associated with esophageal cancer risk in a Chinese Han population[J]. *Int J Clin Exp Med*,2015,8(10):19381-19387.
 - [20] WANG J, ZHANG B, YANG Z, et al. Association of gastrointestinal gland cancer susceptibility loci with esophageal carcinoma among the Chinese Han population; a case-control study[J]. *Tumour Biol*,2016,37(2):1627-1633.
 - [21] SHI Y, HU Z, WU C, et al. A genome-wide association study identifies new susceptibility loci for non-cardia gastric cancer at 3q13.31 and 5p13.1[J]. *Nat Genet*,2011,43(12):1215-1218.
 - [22] SONG H R, KIM H N, KWEON S S, et al. Genetic variations in the PRKAA1 and ZBTB20 genes and gastric cancer susceptibility in a Korean population[J]. *Mol Carcinog*,2013,52 Suppl 1:155-160.
 - [23] TU L, YAN B, PENG Z. Common genetic variants(rs4779584 and rs10318) at 15q13.3 contributes to colorectal adenoma and colorectal cancer susceptibility; evidence based on 22 studies[J]. *Mol Genet Genomics*,2015,290(3):901-912.
- (收稿日期:2017-10-12 修回日期:2018-02-20)
-
- (上接第 1888 页)
- [12] HARVEY M A, JOHNSTON S L, DAVIES G A. Second trimester serum relaxin concentrations are associated with pelvic organ prolapse following childbirth[J]. *J Pelvic Med Surg*,2004,10 Suppl 1:S50-53.
 - [13] DEHGHAN F, MUNIANDY S, YUSOF A, et al. Sex-steroid regulation of relaxin receptor isoforms(RXFP1 & RXFP2) expression in the patellar tendon and lateral collateral ligament of female WKY rats[J]. *Int J Med Sci*,2014,11(2):180-191.
 - [14] BOND C P, PARRY L J, SAMUEL C S, et al. Increased expression of the relaxin receptor(LGR7) in human endometrium during the secretory phase of the menstrual cycle[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2004,89(7):3477-3485.
 - [15] MAZELLA J, TANG M, TSENG L. Disparate effects of relaxin and TGFβ1: relaxin increases, but TGFβ1 inhibits, the relaxin receptor and the production of IGFBP-1 in human endometrial stromal/decidual cells[J]. *Human Reprod*,2004,19(7):1513-1518.
 - [16] DEHGHAN F, YUSOF A, MUNIANDY S, et al. Estrogen receptor(ER)-α,β and progesterone receptor(PR) mediates changes in relaxin receptor(RXFP1 and RXFP2) expression and passive range of motion of rats' knee[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*,2015,40(3):785-791.
 - [17] TAN E K, TAN E L. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*,2013,27(6):791-802.
- (收稿日期:2017-10-15 修回日期:2018-02-23)