

•肿瘤介入 Tumor intervention•

IL-8 基因-251T/A 和+781C/T 多态性与
南通地区肝癌遗传易感性的关联研究

陆小华, 朱小庆, 张玉宇, 储玉山, 茅国新

【摘要】 目的 了解南通地区人群白细胞介素 8(IL-8)基因启动子区(rs4073)、第 1 内含子区(rs2227306)位点寡核苷酸多态性(SNP)的分布特点,探讨上述位点各基因型及联合基因型与肝细胞癌(HCC)患病风险的关系,分析各基因型与不同暴露因素在 HCC 发生中的相互作用。**方法** 采用病例对照研究方法,利用限制性片段长度多态性聚合酶链反应(RFLP-PCR)技术对 454 例肝癌患者及 446 名健康对照者 IL-8 基因-251 位点和+781 位点进行基因分型。**结果** ① -251 位点杂合突变基因型 AT 者罹患 HCC 的风险增加($OR=1.99, 95\%CI: 1.01\sim 3.85$),+781 位点突变基因型 CT、TT 者罹患 HCC 的风险增加(CT 基因型 $OR=1.78, 95\%CI: 1.03\sim 3.10$;TT 基因型 $OR=1.36, 95\%CI: 1.01\sim 2.62$)。② 携带-251、+781 两位点 AT-CT、TT-CT 及 AT-CC 联合基因型的个体罹患 HCC 的风险增加(AT-CT 联合基因型 $OR=2.10, 95\%CI: 1.52\sim 2.90$;TT-CT 联合基因型 $OR=3.33, 95\%CI: 1.01\sim 10.50$;AT-CC 联合基因型 $OR=3.67, 95\%CI: 2.28\sim 5.90$)。③ -251 位点 SNP 与饮酒、HBV 感染、肝癌家族史因素在 HCC 的发生中存在正交互作用,该位点 SNP 与年龄、性别、吸烟因素在 HCC 的发生中存在负交互作用;+781 位点 SNP 与饮酒、肝癌家族史因素在 HCC 的发生中存在正交互作用,该位点 SNP 与年龄、性别、吸烟、HBV 感染因素在 HCC 的发生中存在负交互作用。**结论** 南通地区人群 IL-8 基因-251、+781 位点寡核苷酸多态性与 HCC 患病风险存在关联,并与不同暴露因素在 HCC 发生中存在交互作用。

【关键词】 原发性肝细胞癌;白细胞介素-8;单核苷酸多态性;遗传易感性

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-04-0314-06

Correlation study on IL-8 Gene -251T/A, +781C/T polymorphisms and genetic susceptibility to hepatocellular carcinoma in Nantong area population LU Xiao-hua, ZHU Xiao-qing, ZHANG Yu-yu, CHU Yu-shan, MAO Guo-xin. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu Province 226001, China

Corresponding author: MAO Guo-xin, E-mail: maogx33@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the distribution of the single nucleotide polymorphism (SNP) of -251 (rs4073) in cytokine interleukin 8 gene promoter region and +781 (rs2227306) in the first intron in Nantong area population, to explore the correlation between the genotypes of these sites and the risk of suffering hepatocellular carcinoma (HCC), and to analyze the interaction between the genotypes and different exposure factors inducing the occurrence of HCC. **Methods** By using case-control study and restriction fragment length polymorphism polymerase chain reaction (RFLP-PCR) technique, the genotypes of IL-8 gene -251 site and +781 site were classified. **Results** (1) In individuals with -251 heterozygous mutation genotype AT the risk of developing HCC increased ($OR=1.99, 95\%CI: 1.01\sim 3.85$), and in individuals with +781 mutation genotype CT and TT the risk of developing HCC increased (+781 CT genotype, $OR=1.78, 95\%CI: 1.03\sim 3.1$; +781 TT genotype, $OR=1.36, 95\%CI: 1.01\sim 2.62$). (2) In individuals with -251 and +781 AT-CT, TT-CT, AT-CC combined genotypes the risk of developing HCC increased (AT-CT combined

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.04.010

基金项目:南通市社会事业科技创新与示范项目(HS2013064)

作者单位:226001 江苏南通 南通大学附属医院介入放射科(陆小华、朱小庆、张玉宇、储玉山),化疗科(茅国新)

通信作者:茅国新 E-mail: maogx33@163.com

genotype, OR=2.10, 95%CI: 1.52–2.9; TT-CT combined genotype, OR=3.33, 95%CI: 1.01–10.50; AT-CC combined genotype, OR=3.67, 95%CI: 2.28–5.90). (3) SNP of -251 had positive interactions with drinking, HBV infection and family history of HCC in the occurrence of HCC, while negative interactions existed between SNP of this site and exposure factors, including age, gender and smoking, in the occurrence of HCC. SNP of +781 had positive interactions with drinking and family history of HCC in the occurrence of HCC, while negative interactions existed between SNP of this site and exposure factors, including age, sex, smoking and HBV infection, in the occurrence of HCC. **Conclusion** Definite correlation exists between SNP of -251, +781 sites in interleukin 8 gene and the risk of the occurrence of HCC in Nantong area population; and there are interactive effects between SNP of -251, +781 sites in interleukin 8 gene and several exposure factors. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 314-319)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; interleukin-8; single nucleotide polymorphism; hereditary susceptibility

肝癌是临床最常见的恶性肿瘤之一。遗传因素在肝癌的病因中约占所有危险因素 60%^[1]。南通地区,尤其是启东、海门,在国内属于肝癌高发区,发病率、死亡率位居前列。对寡核苷酸多态性(SNP)与肝癌遗传易感性关联的研究将有利于在本地区采取更好的预防、诊断和治疗措施,具有重要的临床意义和应用价值。许多研究表明,白细胞介素(IL) SNP 与肝癌的发生发展有关^[2-5]。IL-8 作为一种多功能的趋化因子,在新生血管形成、炎症反应等多种生理病理过程中发挥作用。本研究选取该基因在中国人群中位基因型频率>0.05 且在国内外肿瘤易感性研究中涉及较多的-251T/A(rs4073)、+781C/T(rs2227306)位点进行南通地区肝癌遗传易感性关联的研究,并探究基因多态性与不同暴露因素交互作用对肝癌发病风险的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究为医院基础的病例对照研究。包括 454 例肝癌患者及 446 名健康对照。病例组选择 2011 年 7 月 1 日至 2013 年 3 月 31 日在我院介入放射科、普外科住院,按照《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)》诊断标准确诊的且无治疗史的肝癌患者,对照组选择同期在我院门诊体检且无肿瘤疾病的健康人群。入组人员均为南通地区籍贯或在南通地区生活 15 年以上的汉族成年人。

1.2 方法

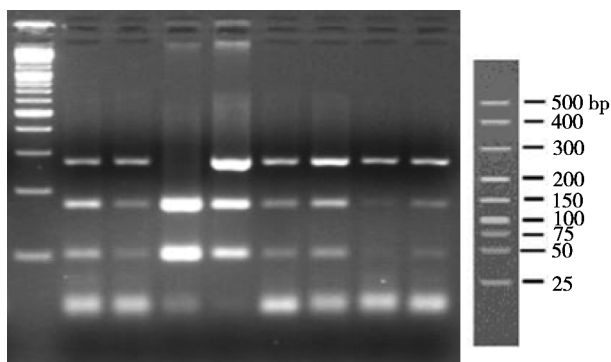
1.2.1 问卷调查 采用统一调查表,在征得受检者知情同意后,填写每例(名)研究对象的人口学资料和相关暴露因素资料调查表。调查表中按 WHO 标准定义吸烟和饮酒史,即研究对象一生中连续或累

积吸烟半年或以上者视为有吸烟史;每周饮酒至少 1 次,持续半年或以上者视为有饮酒史。所有研究对象资料的收集均符合伦理学原则。

1.2.2 试验方法 所有研究对象均抽取外周静脉血 3 ml,采用上海生工 SK8224 血液基因组 DNA 抽提试剂盒提取基因组 DNA。利用 RFLP-PCR 方法,对 IL-8 基因-251 位点和+781 位点进行基因分型。引物序列为:-251 位点正向引物 5'-ATTGGCTGGCTTATCTTCA-3',反向引物 5'-CAAATACGGAGTATGACGAAAG-3'。+781 位点正向引物 5'-GTGGTATCACAGAGGATTATGC-3',反向引物 5'-CAGTCATAACTGACAACATTGATC-3'。PCR 反应体系总体积为 15 μ l:11 μ l ddH₂O;1.5 μ l 10 \times PCR 缓冲液;1.2 μ l 25 mmol/L Mg²⁺;0.3 μ l dNTP;0.2 μ l 正向引物;0.2 μ l 反向引物;Taq DNA 聚合酶 0.1 μ l;0.5 μ l 模板 DNA。反应步骤:95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min,95 $^{\circ}$ C 变性 30 s,68 $^{\circ}$ C 退火 45 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 1 min,循环 20 次;95 $^{\circ}$ C 变性 30 s,58 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 40 s 循环 20 次,72 $^{\circ}$ C 延伸 6 min。-251 位点 PCR 扩增产物的长度为 272 bp,Mun I 消化后在 2%琼脂糖凝胶上电泳。TT 基因型显示 272 bp 条带,AA 基因型显示 170、102 bp 2 个条带,AT 基因型显示 272、170 和 102 bp 3 个条带(见图 1)。+781 位点 PCR 扩增产物的长度为 162 bp,Bcl I 消化后在 2%琼脂糖凝胶上电泳。CC 基因型显示 162 bp 条带,TT 基因型显示 118、44 bp 2 个条带,CT 基因型显示 162、118 和 44 bp 3 个条带(见图 2)。在全样本中,随机挑取 15%样本进行测序,以验证分型的准确性。

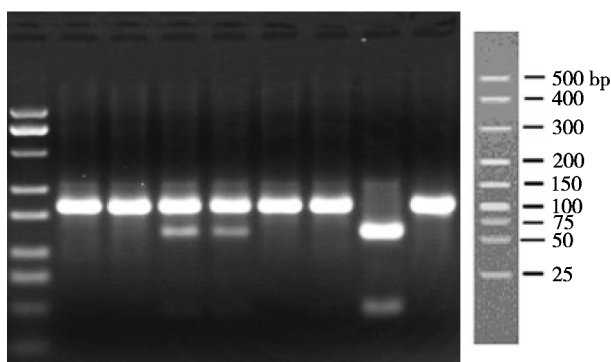
1.3 统计学处理

应用 SPSS18.0 软件对数据进行处理,用 Hardy-



M:Marker; 1、4、5、6 泳道为 AT 基因型;3 泳道为 AA 基因型;2、7、8 泳道为 TT 基因型)

图 1 IL-8 基因-251 位点 PCR 产物酶切电泳图



M:Marker;1、2、5、6、8 泳道为 CC 基因型;3、4 泳道为 CT 基因型;7 泳道为 TT 基因型)

图 2 IL-8 基因+781 位点 PCR 产物酶切电泳图

Weinberg 平衡检验样本的群体代表性,用方差分析进行计量资料的多样本均数比较,用 χ^2 检验比较各位点基因型及由 2 个位点组成的基因型频率差异,以多因素 Logistic 回归分析 IL-8 SNP 与肝癌易感性的关联,关联强度用 OR、95%CI 及交互作用指数 S 表示,其中 $S>1$ 为正交互, $S<1$ 为负交互。所有统计检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况

病例组 454 例,对照组 446 例。两组在性别、年龄的差别无统计学意义($P>0.05$)。吸烟、饮酒、HBV 感染和肝癌家族史在两组中的分布频率差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 IL-8 基因型分布 Hardy-Weinberg 平衡检验

IL-8 -251、+781 位点各基因型在对照组中 Hardy-Weinberg 平衡结果表明,对照组中各基因型分布均符合该平衡定律,其中-251 位点 $\chi^2=0.09$, $P=0.95$;+781 位点 $\chi^2=0.04$, $P=0.98$ 。可认为对照组人

表 1 肝癌组、对照组研究对象的一般情况

参数	肝癌组	对照组	P 值
年龄	56±1	53±1	0.76
≤50 岁	153(33.7%)	171(38.3%)	0.52
>50 岁	301(66.3%)	275(61.7%)	
性别/n(%)			0.96
男	340(74.9%)	328(73.5%)	
女	114(25.1%)	118(26.5%)	
吸烟史/n(%)			0.03
有	159(35.0%)	107(26.2%)	
无	295(65.0%)	329(73.8%)	
饮酒史/n(%)			0.03
有	148(32.6%)	98(22.0%)	
无	306(68.4%)	348(78.0%)	
HBV 感染/n(%)			0.000 01
阳性	319(70.3%)	37(8.3%)	
阴性	135(29.7%)	409(91.7%)	
肝癌家族史/n(%)			0.000 5
有	106(23.4%)	23(5.2%)	
无	348(76.7%)	423(94.9%)	

群来自总体人群,具有群体代表性。

2.3 2 位点等位基因和基因型频率分布比较

-251 位点 3 种基因型 TT、TA、AA 在病例组中分布频率为 23.79%、64.54%、11.67%,在对照组分别为 38.57%、44.17%、17.26%,2 组之间 3 种基因型分布差异有统计学意义($P<0.05$)。等位基因 T 在病例组和对照组中频率分别为 56.06%、60.65%,等位基因 A 在病例组和对照组中频率分别为 43.94%、39.35%。2 组之间等位基因分布差异无统计学意义($P>0.05$)。+781 位点 3 种基因型 CC、CT、TT 在病例组中分布频率为 38.55%、51.98%、9.47%,在对照组分别为 45.29%、41.03%、13.68%,2 组之间 3 种基因型分布差异有统计学意义($P<0.05$)。等位基因 C 在病例组和对照组中频率分别为 64.54%、65.81%,等位基因 T 在病例组和对照组中频率分别为 35.46%、34.19%。2 组之间等位基因分布差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两位点各基因型、等位基因频率在研究对象中的分布

基因位点	肝癌组 n(%)	对照组 n(%)	χ^2	P 值
-251T/A				
TT	108(23.8)	172(38.6)	37.79	<0.01
AA	53(11.7)	77(17.3)		
AT	293(64.5)	197(44.2)		
T	509(56.1)	541(60.7)	3.72	0.06
A	399(43.9)	351(39.4)		
+781C/T				
CC	175(38.6)	202(45.3)	11.68	<0.01
TT	43(9.5)	61(13.7)		
CT	236(52.0)	183(41.0)		
C	586(64.5)	577(65.8)	0.002	0.98
T	322(35.5)	315(34.2)		

2.4 IL-8 基因多态性与 HCC 患病风险的多因素 Logistic 回归分析

与 IL-8 -251 位点 TT 野生型基因携带者相比,携带 AT 杂合突变型基因者罹患 HCC 的风险增加 (OR=1.99, 95%CI: 1.01~3.85), 携带 AA 纯合突变基因型者与 HCC 的患病风险无统计学关联 (OR=1.06, 95%CI: 0.82~1.75)。而与 +781 位点 CC 野生基因型个体相比, 携带突变基因型 CT、TT 者罹患 HCC 的风险增加 (CT 基因型 OR=1.78, 95%CI: 1.03~3.1; TT 基因型 OR=1.36, 95%CI: 1.01~2.62)。结果见表 3。

表 3 2 位点多态性与 HCC 患病风险的多因素 Logistic 回归分析

基因位点	B	SE	Wald	P 值	OR*(95%CI)
-251T/A					
AT	0.62	0.28	2.99	0.02	1.99(1.01~3.85)
AA	0.30	0.11	1.39	0.05	1.06(0.82~1.75)
TT	0				
+781C/T					
CT	0.79	0.53	3.93	0.04	1.78(1.03~3.10)
TT	0.83	0.35	2.87	0.03	1.36(1.01~2.62)
CC	0				

注:已调整吸烟史、饮酒史、肝癌家族史等环境危险因素

2.5 2 位点联合基因型与 HCC 发生风险的关联

本研究显示, 与携带-251 位点、+781 位点 TT-CC 联合基因型的个体相比, 携带 AT-CT、TT-CT 及 AT-CC 联合基因型的个体罹患 HCC 的风险增加

(AT-CT 基因型 OR=2.10, 95%CI: 1.52~2.9; TT-CT 基因型 OR=3.33, 95%CI: 1.01~10.50; AT-CC 基因型 OR=3.67, 95%CI: 2.28~5.90)。而携带 AA-TT、AA-CT、TT-TT 联合基因型者罹患 HCC 的风险无统计学关联。见表 4。

表 4 2 个多态位点联合基因型与 HCC 发生风险的关联结果

-251T/A	+781C/T	肝癌组 n(%)	对照组 n(%)	P 值	OR	95%CI
TT	CC	97(21.37)	160(35.87)			
AA	TT	40(8.81)	58(13.00)	0.62	1.12	0.69~1.81
AT	CT	214(47.14)	165(37.00)	<0.01	2.10	1.52~2.90
AA	CT	14(3.08)	14(3.14)	0.22	1.63	0.74~3.55
TT	CT	8(1.76)	4(0.90)	0.04	3.33	1.01~10.50
AA	CC	0	9(2.02)			
TT	TT	4(0.88)	4(0.90)	0.49	1.63	0.40~6.61
AT	CC	72(15.86)	32(7.17)	<0.01	3.67	2.28~5.90
AT	TT	5(1.10)	0			

2.6 IL-8 基因多态性与不同暴露因素在 HCC 发病中的交互作用分析

本研究发现, -251 位点 SNP 与饮酒、HBV 感染、肝癌家族史因素在 HCC 的发生中存在正交互作用, 该位点 SNP 与年龄、性别、吸烟因素在 HCC 的发生中存在负交互作用。+781 位点 SNP 与饮酒、肝癌家族史因素在 HCC 的发生中存在正交互作用, 而该位点 SNP 与年龄、性别、吸烟、HBV 感染这些因素在 HCC 的发生中存在负交互作用。现将吸烟、饮酒、HBV 感染、肝癌家族史阳性与否的结果见表 5、6。

表 5 -251T/A 位点 SNP 与多种暴露因素在 HCC 发生中的交互作用

暴露因素	基因型	肝癌组 n(%)	对照组 n(%)	OR 值	95%CI	S
吸烟						
否	TT	65(14.3)	130(29.2)			0.89
否	AT+AA	230(50.7)	199(44.6)	2.31	1.60~3.35	
是	TT	43(9.5)	42(9.4)	2.05	1.18~3.55	
是	AT+AA	116(25.6)	75(16.8)	3.10	2.00~4.79	
饮酒						
否	TT	77(17.0)	133(29.8)			2.01
否	AT+AA	229(50.4)	215(48.2)	1.84	1.30~2.62	
是	TT	31(6.8)	39(8.7)	1.37	0.76~2.46	
是	AT+AA	117(25.8)	59(13.2)	3.43	2.20~5.33	
HBV 感染						
阴性	TT	35(7.7)	160(35.9)			1.59
阴性	AT+AA	100(22.0)	249(55.8)	1.84	1.17~2.92	
阳性	TT	73(16.1)	12(2.7)	27.81	13.08~61.53	
阳性	AT+AA	246(54.2)	25(5.6)	44.98	25.11~81.23	
肝癌家族史						
无	TT	80(17.6)	165(37.0)			1.08
无	AT+AA	268(59.0)	258(57.9)	2.14	1.54~2.98	
有	TT	28(6.2)	7(1.6)	8.25	3.31~23.17	
有	AT+AA	78(17.2)	16(3.6)	10.05	5.36~19.55	

表 6 +781C/T 位点 SNP 与多种暴露因素在 HCC 发生中的交互作用

暴露因素	基因型	肝癌组 <i>n</i> (%)	对照组 <i>n</i> (%)	OR 值	95%CI	S
吸烟						
否	CC	119(26.2)	159(35.7)			0.77
否	CT+TT	176(38.8)	170(38.1)	1.38	0.99~1.92	
是	CC	56(12.3)	43(9.6)	1.74	1.07~2.84	
是	CT+TT	103(22.7)	74(16.6)	1.86	1.25~2.78	
饮酒						
否	CC	129(28.4)	160(35.9)			2.38
否	CT+TT	177(39.0)	188(42.2)	1.17	0.85~1.61	
是	CC	46(10.1)	42(9.4)	1.36	0.82~2.26	
是	CT+TT	102(22.5)	56(12.6)	2.26	1.49~3.44	
HBV 感染						
阴性	CC	69(15.2)	191(42.8)			0.85
阴性	CT+TT	66(14.5)	218(48.9)	0.84	0.56~1.26	
阳性	CC	106(23.4)	11(2.5)	26.67	13.18~57.83	
阳性	CT+TT	213(46.9)	26(5.8)	22.68	13.55~38.45	
肝癌家族史						
无	CC	138(39.4)	190(42.6)			2.18
无	CT+TT	210(46.3)	233(52.2)	1.24	0.92~1.67	
有	CC	37(8.2)	12(2.7)	4.24	2.07~9.25	
有	CT+TT	69(15.2)	11(2.5)	8.64	4.31~18.70	

3 讨论

肝癌的发病机制十分复杂,其发生、发展和转移与多种基因的突变、细胞信号传导通路和新生血管增生异常等因素密切相关。IL-8 作为一种多能 α 型趋化因子,对多种白细胞有趋化、激活作用,在炎症、免疫反应、动脉硬化及 DIC 中起到一定作用;同时其也是促血管生成因子,可促进血管内皮细胞在血管生成过程中的应答,增强内皮细胞和肿瘤细胞存活及扩散,并促进肿瘤部位的肿瘤细胞、内皮细胞和浸润性嗜中性粒细胞迁移。与肿瘤血管新生、生长以及肿瘤的侵袭转移有密切关系,影响肿瘤的治疗和预后。IL-8 信号表达可通过以下途径:① 调节多种转录因子的活动影响基因表达;② 在翻译阶段调节细胞蛋白质组;和(或)③ 通过调节蛋白的翻译后调节影响细胞骨架,从而激活多个上游的信号传导通路^[6]。IL-8 基因位于人染色体 4q13-q21 区域,由 4 个外显子、3 个内含子和 1 个启动子构成。IL-8 的产生受包括-251A/T 在内的启动子区域的控制。启动子区发生突变,可影响 IL-8 基因转录,导致 IL-8 产生受到影响。内含子区+781 C/T 定位于 CAAT 盒的上游,可以结合 CAAT/增强子结合蛋白 B (C/EBPb),从而促进 IL-8 基因的转录和调节作用。内含子区发生突变,可导致真核基因剪接信号的改变,使得内含子以隐外显子的方式出现在真核 RNA 中,编码出无活性的蛋白质,从而影响 IL-8 的功能。近年来,许多研究发现 IL-8 基因多态性与胃癌、乳腺癌、鼻咽癌、舌癌、口腔鳞癌等多种肿瘤的

易感性相关^[7-12]。但该基因多态性与肝癌的遗传易感性的关联研究不多,尤其缺少国内人群的相关报道。本研究结合南通地区肝癌高发的特点,进行该基因-251T/A 和+781C/T 位点多态性与南通地区人群肝癌遗传易感性的关联研究。结果显示,IL-8 -251 位点杂合突变基因型 AT 及+781 位点突变基因型 CT、TT 是南通地区人群罹患 HCC 的易感基因型。-251 位点纯合突变基因型 AA 在本研究中虽然未达到统计学检验标准,但显示为边缘阳性($P=0.05$)。鉴于本研究的初期样本量较小,可能会产生一定的偏倚,我们后续研究将通过进一步增加样本量来验证该位点多态性与 HCC 发生存在关联。而台湾地区 Chien 等^[13]研究发现,IL-8 +781 位点 TT 基因型较 CC 基因型发生 HCC 的风险显著降低($OR=0.346, 95\%CI:0.132\sim0.909$),与本研究结果不一致,可能原因包括:一是不同地区人群具有异质性;二是肝癌是多基因多位点突变共同造成的结果,不仅仅是由单一基因单个位点突变所致,单个位点是否发生突变并不能直接导致肝癌的发生。另外,本研究发现,-251、+781 2 位点不同联合基因型中,AT-CT、TT-CT 及 AT-CC3 种联合基因型的个体罹患肝癌的风险增加。复杂疾病一般由多种遗传与环境因素以及它们之间的相互作用引起,并促使其发生发展。目前已经有很多研究证据表明,肝癌的发生是基因与环境交互作用的共同结果^[14-16]。本文针对 IL-8 基因上的 2 个 SNP 位点展开研究,发现其与年龄、性别、吸烟、饮酒、HBV 感染、家族史等方

面存在交互作用,为后续的进一步研究提供了线索,也为个体化治疗提供了一定的研究方向。肝癌的发病机制十分复杂,其发生绝非单一分子事件,只有当多种基因同时发生改变、协同作用,方可增加发生肝癌的危险性。分析易感基因的某种基因型频率在肝癌患者与正常对照人群中的分布差异,只能确定某基因型个体对肝癌的易感性,仅是肝癌遗传机制中的诸多作用因素之一。本研究仅选择了 IL-8 基因的 2 个多态位点,且样本量较小,所以只能视其为一个初步研究。今后我们应该加强于肝癌发生相关的细胞信号传导通路中的多基因交互作用,在大样本基础上对多个基因的交互作用与肝癌发生关联进行研究。如加强基因与基因之间以及基因与不同环境影响因素交互作用的研究,构建肝癌易感基因单体型图,或将有助于增加对肝癌的认识,为从基因水平更好的采取预防、诊断和治疗措施打下理论基础。

[参考文献]

- [1] 米登海,罗好曾,陈学鹏,等. 肝癌遗传模式与危险因素病例-对照研究[J]. 中国公共卫生, 2006, 22: 849-850.
- [2] Hirankarn N, Kimkong I, Kummee P, et al. Interleukin-1 β gene polymorphism associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus infection [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12: 776-779.
- [3] Tseng LH, Lin MT, Shau WY, et al. Correlation of interleukin-10 gene haplotype with hepatocellular carcinoma in Taiwan [J]. Tissue Antigens, 2006, 67: 127-133.
- [4] 仇小强,贝春华,余红平,等. 广西地区人群 IL-6 及 IL-10 单核苷酸多态性与 HBV 相关肝癌关联研究[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32: 510-513.
- [5] Wei YG, Liu F, Li B, et al. Interleukin-10 gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma susceptibility: A meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17: 3941-3947.
- [6] Waugh DJ, Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14: 6735-6741.
- [7] Gao LB, Pan XM, Jia J, et al. IL-8 -251A/T polymorphism is associated with decreased cancer risk among population-based studies: Evidence from a meta-analysis [J]. Eur J Cancer, 2010, 46: 1333-1343.
- [8] Wang N, Zhou R, Wang C, et al. -251 T/A polymorphism of the interleukin-8 gene and cancer risk: a HuGE review and meta-analysis based on 42 case-control studies [J]. Mol Biol Rep, 2012, 39: 2831-2841.
- [9] Liu L, Zhuang W, Wang CY, et al. Interleukin-8 -251 A/T gene polymorphism and gastric cancer susceptibility: a meta-analysis of epidemiological studies[J]. Cytokine, 2010, 50: 328-334.
- [10] Zhang L, Du C, Guo X, et al. Interleukin-8 -251A/T polymorphism and helicobacter pylori infection influence risk for the development of gastric cardiac adenocarcinoma in a high-incidence area of China[J]. Mol Biol Rep, 2010, 37: 3983-3989.
- [11] Huang Q, Wang C, Qiu LJ, et al. IL-8 -251A > T polymorphism is associated with breast cancer risk: a meta-analysis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137: 1147-1150.
- [12] Shimizu Y, Kondo S, Shirai A, et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 and interleukin-8 gene promoter predicts poor prognosis in tongue cancer [J]. Auris Nasus Larynx, 2008, 35: 381-389.
- [13] Chien MH, Yeh CB, Li YC, et al. Relationship of interleukin-8 gene polymorphisms with hepatocellular carcinoma susceptibility and pathological development[J]. J Surg Oncol, 2011, 104: 798-803.
- [14] 曾小云,黄金梅,许杨,等. 肝癌病例中 XRCC1 基因多态性与环境因素的交互作用分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19: 1281-1284.
- [15] Falletti E, Fabris C, Toniutto P, et al. Interleukin-6 polymorphisms and gender: relationship with the occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with end-stage liver disease[J]. Oncology, 2009, 77: 304-313.
- [16] Kew MC. Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma[J]. Pathol Biol (Paris), 2010, 58: 273-277.

(收稿日期:2014-09-17)

(本文编辑:俞瑞纲)