

·基础研究·

TGFB1 和 TGFB2 基因多态与胃癌遗传易感性的关系

周 炎¹, 靳光付², 蒋国军³, 王洪敏³, 谈永飞³, 丁伟良⁴,
王莉娜², 陈文森², 柯 巧², 沈 靖², 徐耀初², 沈洪兵²

Correlations of Polymorphisms of TGFB1 and TGFB2 Genes to Genetic Susceptibility to Gastric Cancer

ZHOU Yan¹, JIN Guang-Fu², JIANG Guo-Jun³, WANG Hong-Min³, TAN Yong-Fei³, DING Wei-Liang⁴,
WANG Li-Na², CHEN Wen-Sen², KE Qiao², SHEN Jing², XU Yao-Chu², SHEN Hong-Bing²

1. 宜兴市人民医院肿瘤科,
江苏 宜兴 214200
2. 南京医科大学公共卫生学院
流行病与卫生统计学系,
江苏 南京 210029
3. 宜兴市人民医院外科,
江苏 宜兴 214200
4. 宜兴市人民医院检验科,
江苏 宜兴 214200

1. Department of Oncology,
People's Hospital of Yixing City,
Yixing, Jiangsu, 214200,
P. R. China

2. Department of Epidemiology and
Biostatistics,
School of Public Health,
Nanjing Medical University,
Nanjing, Jiangsu, 210029,
P. R. China

3. Department of Thoracic Surgery,
People's Hospital of Yixing City,
Yixing, Jiangsu, 214200,
P. R. China

4. Department of Clinical Laboratory,
People's Hospital of Yixing City,
Yixing, Jiangsu, 214200,
P. R. China

通讯作者: 沈洪兵

Correspondence to: SHEN Hong-Bing
Tel: 86-25-86862756
Fax: 86-25-86862756
E-mail: hbsen@njmu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金项目
(No. 30571605, No. 30671814);
江苏省社会发展支持项目
(No. BS2004510)

Grants: National Natural Science
Foundation of China
(No. 30571605, No. 30671814);
Society Development Support
Project Foundation of Jiangsu
Province (No. BS2004510)

收稿日期: 2006-06-25

修回日期: 2007-01-18

[ABSTRACT] BACKGROUND & OBJECTIVE: Transforming growth factor β (TGF β) signaling pathway plays an important role in the genesis and progression of tumors through regulating cell proliferation and differentiation. The concentration of TGF β 1 in plasma and the expression of TGF β receptor II (TGF β R II) are correlated to the development of certain tumors, including gastric cancer. This study was to explore the correlations of functional genetic variants in TGFB1 and TGFB2 genes to the genetic susceptibility to gastric cancer. **METHODS:** A case-control study was conducted in Yixing City, a high incidence area of gastric cancer. Polymorphisms of TGFB1 C-509T, TGFB1 Leu10Pro, and TGFB2 G-875A in 256 gastric cancer patients and 303 cancer-free controls, frequency-matched by age and sex, were determined by primer-introduced restriction analysis-polymerase chain reaction (PIRA-PCR). Crude and adjusted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs) were measured by multivariate Logistic regression analysis to evaluate the correlations of the polymorphisms to the susceptibility to gastric cancer. **RESULTS:** The TGFB1 C-509T and TGFB1 Leu10Pro were in high linkage disequilibrium ($D'=0.86$). Compared with wild-type homogenous genotypes -509CC and 10 Leu/Leu, variant genotypes -509CT/TT, 10 Leu/Pro, and 10 Pro/Pro decreased the risk of gastric cancer by 49% and 34% (adjusted OR=0.51, 95% CI=0.36-0.74 for -509CT/TT; adjusted OR=0.66, 95% CI=0.45-0.98 for 10Leu/Pro or 10Pro/Pro). The risk of gastric cancer was decreased along with the number of variant sites in the TGFB1 C-509T and TGFB2 G-875A ($\chi^2=15.70, P < 0.001$). Stratified analysis showed that the protective effects of the genotypes were obvious in the subjects of no more than 60-year old (OR=0.42, 95% CI=0.23-0.79) and in non-drinkers (OR=0.45, 95% CI=0.27-0.74). **CONCLUSION:** Genetic variants of TGFB1 and TGFB2 genes may contribute to the risk of developing gastric cancer in an eastern Chinese population in Yixing city.

KEYWORDS: Gastric neoplasm; TGFB1; TGFB2; Polymorphisms; Genetic susceptibility

【摘 要】 背景与目的: 转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF β) 信号通路通过控制细胞增殖和分化而在肿瘤的发生发展中发挥重要作用, TGF β 1 血浆水平及其 II 类受体的表达水平与肿瘤发生密切相关。本研究拟探讨中国华东宜兴地区汉族人群 TGF β 1 基因 TGFB1 C-509T 和 TGFB1 Leu10Pro 及其 II 类受体基因 TGFB2 G-875A 单核苷酸多态与胃癌遗传易感性的关系。方法: 本研究为病例对照研究。选取宜兴胃癌高发区组织学确诊的胃腺癌患者 256 例及年龄和性别频数匹配的对照健康体检人群 303 例, 以引物错配限制分析 PCR (primer-introduced restriction analysis-PCR, PIRA-PCR) 方法进行 TGFB1 C-509T, TGFB1 Leu10Pro 及 TGFB2 G-875A 多态性检测, 应用多元 Logistic 分析方法计算比值比 (odds ratio,

OR)及其 95%可信区间(confidence interval,CI),以评估不同基因型与胃癌发病风险的关系。结果: TGFB1 C-509T 和 TGFB1 Leu10Pro 多态呈高度连锁不平衡($D'=0.86$),与携带野生纯合基因型(-509CC 和 10 Leu/Leu)个体相比,携带突变基因型(-509CT/TT 和 10 Leu/Pro 或 Pro/Pro)的个体患胃癌风险分别显著下降 49%(校正 OR=0.51,95%CI=0.36~0.74)和 34%(校正 OR=0.66,95%CI=0.45~0.98)。TGFB1 C-509T 和 TGFB2 G-875A 两位点突变位点个数与胃癌危险性的降低呈显著的剂量-反应关系($\chi^2=15.70, P<0.001$),即随着突变位点个数的增加,患胃癌的危险性显著下降。进一步的分层分析显示,这一保护效应在年龄 ≤ 60 岁者(校正 OR=0.42,95%CI=0.23~0.79)和非饮酒者(校正 OR=0.45,95%CI=0.27~0.74)中更为明显。结论: TGFB1 和 TGFB2 基因多态改变可能与中国华东宜兴地区汉族人群胃癌遗传易感性相关。

关键词: 胃肿瘤; TGFB1; TGFB2; 单核苷酸多态性; 遗传易感性
中图分类号: R730.2 文献标识码: A
文章编号: 1000-467X(2007)06-0581-05

胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一,2005 年我国约有 40 万的胃癌新发病例和 30 万死亡病例,发病率和死亡率居全部恶性肿瘤的第三位^[1]。胃癌的形成是由于环境危险因素和个体遗传因素交互作用的结果,经典流行病学研究证明,幽门螺杆菌(*H.P.*)感染、进食盐腌食品、饮酒、吸烟等因素被认为是与胃癌发生有关的主要危险因素^[2],很多人接触相同的致癌危险因素,但仅有少数人最终发生胃癌,说明不同个体的反应存在易感性。最近研究表明,转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF β) 信号通路在包括胃癌在内的多种肿瘤发生发展中发挥重要作用,该通路已成为肿瘤研究的热点之一^[3]。

TGF β 信号通路在肿瘤的发生发展中发挥双重作用^[3],在正常细胞及早期肿瘤,TGF β 通过调控细胞周期、抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡抑制肿瘤的形成;而对进展期肿瘤,则通过免疫抑制/逃逸、增加血管生成以及增加肿瘤细胞与胞外基质的相互作用促进肿瘤的侵袭和转移。TGFB1 和 TGFB2 是该通路的核心基因,二者的遗传变异被证明与 TGF β 信号的强弱和能否正常下传密切相关,参与包括胃癌在内的多种肿瘤的发生发展^[3,4]。TGFB1 基因多态可能与肿瘤的遗传易感性相关^[4-8]。本研究拟通过病例-对照研究探讨 TGFB1 和 TGFB2 基因多态与胃癌遗传易感性的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

原发性胃癌患者 256 例,均为江苏宜兴地区汉

族人,2003 年 1 月至 2005 年 7 月在宜兴市人民医院普外科或肿瘤科就诊。所有患者均经组织病理学确诊,术前未经放疗和化疗。无肿瘤病史和体征的 303 例正常对照随机选自健康体检的汉族人群,按性别和年龄(± 5 岁)与病例频数配对。所有对象均签署知情同意书,空腹采集 5 ml 静脉血,EDTA 抗凝,收集血液标本的同时,采用流行病学调查表询问并记录每个研究对象详细的人口学资料、生活方式和生活习惯(包括吸烟状况和饮酒状况等)等。

1.2 一般特征

病例组和对照组患者在性别与年龄方面均衡可比(表 1),胃癌患者吸烟人数比例显著高于对照组(52.0% vs. 40.6%, $P=0.007$),胃癌患者中饮酒的患者所占比例为 38.7%,高于对照组的 31.4%($P=0.070$)。

表 1 胃癌患者和健康对照间一般情况比较

Table 1 Distribution of selected demographic variables and risk factors in gastric cancer patients and controls [cases (%)]

Variable	Gastric cancer patients (n=256)	Controls (n=303)	P value ^a
Age (years)			0.200
≤ 60	112 (43.8)	149 (49.2)	
> 60	144 (56.3)	154 (50.8)	
Sex			0.439
Male	180 (70.3)	222 (73.3)	
Female	76 (29.7)	81 (26.7)	
Smoking status			0.007
Never	123 (48.1)	180 (59.4)	
Ever	133 (52.0)	123 (40.6)	
Drinking status			0.070
Never	157 (61.3)	208 (68.7)	
Ever	99 (38.7)	95 (31.4)	

^aTwo-sided χ^2 test

1.3 PIRA-PCR 法进行 TGFB1 和 TGFB2 多态性的基因分型

应用引物错配限制分析 PCR (primer-introduced restriction analysis-PCR, PIRA-PCR) 方法^[9]分析 TGFB1 基因启动子区域 C-509T(rs1800469)、第一外显子 Leu10Pro(rs1982073)多态以及 TGFB2 启动子区域 G-875A(rs3087465)多态。扩增含有 C-509T 多态位点的 DNA 片段时,我们在多态位点下游 2 个碱基处通过引物引入了一个错配的 T 来代替原来的 G,以便产生一个 *Afl* II 内切酶识别位点。引物为 TGFB1-509F,5'-GTC GCA GGG TGT TGA GTG ACAG-3' 和 TGFB1-509R,5'-AGG GGG CAA CAG GAC ACC TTA-3', 由英骏生物公司

(Invitrogen)合成,*Taq* 酶套装购自上海申能博彩生物科技有限公司扩增片段 123 bp, 使用 MJ PTC-200 型 PCR 扩增仪,反应体系 20 μ l[含有大约 50 ng 基因组 DNA,12.5 pmol 各种引物,0.1 mmol/L 各种单核苷酸,1 $\times$ PCR 缓冲液(50 mmol/L KCl,10 mmol/L Tris HCl 和 0.1% Triton X-100), 1.8 mmol/L MgCl₂ 和 1.0 U *Taq* 酶]。反应退火温度为 64℃。取扩增产物 5 μ l,*Afl* II 3U (New England BioLabs, USA),配套缓冲液 1 μ l,加 ddH₂O 至 10 μ l,37℃消化 6 h。3%琼脂糖凝胶 80 V 电泳 100 min 检测酶切结果。野生基因型 CC 无酶切位点,杂合子 CT 产生 123 bp、101 bp 和 22 bp 3 个片段,而突变型 TT 酶切后产生 101 bp 和 22 bp 2 个片段(见图 1A)。同理,在扩增含有 TGFB1 Leu10Pro 和 TGFB2 G-875A 多态位点的 DNA 片段时,分别在多态性位点的上游 3 bp 和上游 2 bp 处通过引物引入错配的 A 和 G 来代替原来的 T 和 A,以便产生 *Pvu* II 和 *Rsa* I 内切酶识别位点。所用引物为 TGFB1 10F:5'-CTC CGG GCT GCG GCT GCA GC-3',TGFB1 10R:5'-GGC CTC GAT GCG CTT CCG CTT CA-3'; TGFB2-875F:5'-GCA AGA AAG GAA ATT TGA AAG TTT GT-3',TGFB2-875R:5'-TCA CCT GAA TGC TTG TGC TTT T-3'。反应体系与前述相似,所用退火温度为 60℃和 56℃。产物分别为 136 bp 和 124 bp,*Pvu* II 和 *Rsa* I (New England BioLabs,USA) 37℃消化 6 h。TGFB1 Leu10Pro 野生基因型 Leu/Leu 产生 119 bp 和 17 bp 两个片段;杂合子 Leu/Pro 产生 136 bp、119 bp 和 17 bp 3 个片段,而突变型 Pro/Pro 无酶切位点(见图 1B)。TGFB2 G-875A 野生基因型 GG 无酶切位点,杂合子 GA 产生 124 bp、99 bp 和 25 bp 3 个片段,而突变型 AA 酶切后产生 99 bp 和 25 bp 2 个片段(见图 1C)。对于基因分型结果,我们随机挑选三种不同带型的标本通过直接测序的方法予以确认(见图 2)。此外,随机重复了约 10%的样本,都获得了 100%的一致结果。

1.4 统计分析

以 χ^2 检验比较人口学特征、吸烟和饮酒状况以及各基因型在两组中分布的差异。单因素和多因素 Logistic 回归计算比值比(odds ratio,OR)及其 95%可信区限(confidence interval,CI)表示相对风险度。所有的统计检验均为双侧概率检验。吸烟的定义为:凡每天至少吸烟 1 次,且持续 1 年以上者。饮酒的定义为:凡每周至少饮酒 3 次,且持续 6 个月以上者。所用统计软件为 SAS9.1.3 版。

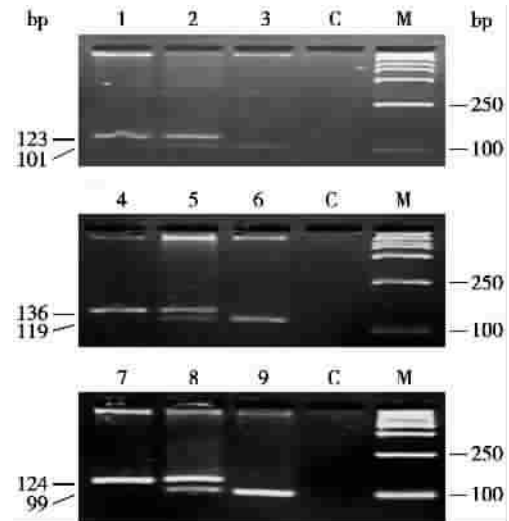


图 1 TGFB1 和 TGFB2 基因多态的 PIRA-PCR 分析图谱
Figure 1 TGFB1 and TGFB2 genotypes detected by primer-introduced restriction analysis-polymerase chain reaction (PIRA-PCR)

Lane C: control (water); lane M: DNA marker; lane 1: TGFB1-509CC (123 bp); lane 2: TGFB1 -509CT (123 bp and 101 bp); lane 3: TGFB1-509TT (101 bp); lane 4: TGFB1 10Pro/Pro (136 bp); lane 5: TGFB1 10Leu/Pro (136 bp and 119 bp); lane 6: TGFB1 10Leu/Leu (119 bp); lane 7: TGFB2-875GG (124 bp); lane 8: TGFB2-875GA (124 bp and 99 bp); lane 9: TGFB2-875AA (99 bp).

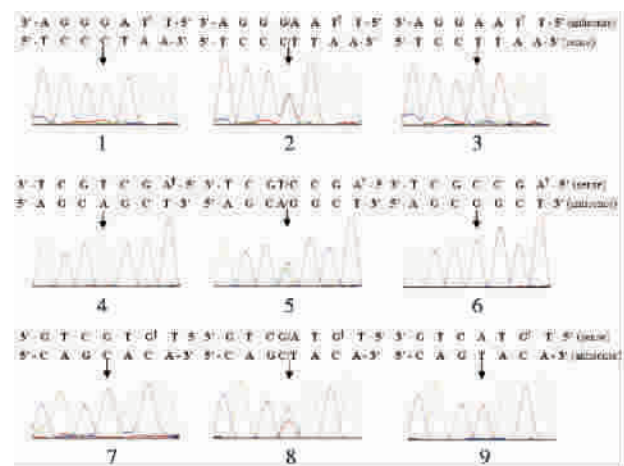


图 2 TGFB1 C-509T、TGFB1 Leu10Pro 和 TGFB2 G-875A 基因多态测序图

Figure 2 Genotype sequencing of the TGFB1 C-509T, TGFB1 Leu10Pro and TGFB2 G-875A polymorphisms
Chart 1: TGFB1-509CC; chart 2: TGFB1-509CT; chart 3: TGFB1-509TT; chart 4: TGFB1 10Leu/Leu (29TT); chart 5: TGFB1 10Leu/Pro (29TC); chart 6: TGFB1 10Pro/Pro (29CC); chart 7: TGFB2-875GG; chart 8: TGFB2-875GA; chart 9: TGFB2-875AA.
†A mismatched base was introduced into the primer to create an enzyme restriction site.

2 结果

2.1 TGFB1 和 TGFB2 的基因型和等位基因分布及其与胃癌发病风险的关系

在所有 303 名正常对照中, TGFB1 C-509T、

TGFB1 Leu10Pro 和 TGFB2 G-875A 多态基因型的频率分布与基于 Handy-Weinberg 公式的计算结果差异均无显著性(C-509T: $\chi^2=0.08, P=0.775$; Leu10Pro: $\chi^2=0.20, P=0.651$; G-875A: $\chi^2=0.31, P=0.579$), 说明对照组具有人群代表性。TGFB1 和 TGFB2 基因型的分布及其与胃癌风险的关系归纳于表 2。TGFB1 C-509T、TGFB1 Leu10Pro 和 TGFB2 G-875A 基因型及等位基因在病例组和对照组中的分布均有统计学意义。多因素 Logistic 回归分析显示,在调整年龄、性别、吸烟和饮酒因素后,携带突变等位基因(-509T)的个体较野生纯合基因型携带者患胃癌的风险显著下降 49%(95%CI=0.36~0.74)。同样,与携带 10 Leu/Leu 基因型者相比,携带 10Pro/Pro 基因型的个体罹患胃癌的风险显著下降了 43%(校正 OR=0.57, 95% CI=0.35~0.92); 而至少携带一个 10Pro 的个体患胃癌的风险也显著降低 34%(95% CI=0.45~0.98)。而对于 TGFB2 G-875A 位点,至少一个携带-875A 的个体患胃癌的风险较-875GG 基因型携带者下降 30%(OR=0.70, 95% CI=0.48~1.01),但尚未达到统计学意义。

2.2 联合和分层分析

对 TGFB1 两个多态位点进行连锁不平衡分析显示,二者高度连锁不平衡($D'=0.86$)。因此,我们

选择 TGFB1 C-509T 与 TGFB2 G-875A,分析两位点联合作用对胃癌风险的影响(表 2)。与两个位点都是野生型纯合子的个体相比,仅一个位点变异(杂合子或突变纯合子)的个体患胃癌的风险下降 42%(校正 OR=0.58, 95% CI:0.38~0.89),而当两个位点同时存在突变等位基因时,个体患胃癌的风险显著降低 65%(校正 OR=0.35, 95% CI:0.21~0.60)。趋势性检验显示,携带突变等位基因位点的个数越多,其保护效应越强($\chi^2=15.70, P<0.001$)。应用混杂因素进行分层分析表明,其中之一或同时发生突变的联合基因型,其保护作用在年龄 ≤ 60 岁者(校正 OR=0.42, 95%CI=0.23~0.79)和非饮酒者(校正 OR=0.45, 95%CI=0.27~0.74)中尤为明显(表 3)。

3 讨 论

本研究结果表明, TGFB1 C-509T、TGFB1 Leu10Pro 和 TGFB2 G-875A 三位点突变型等位基因(-509T、10Pro 和-875A)均降低胃癌的患病风险,但-509T 和 10Pro 的作用更为显著。而且, TGFB1 C-509T 和 TGFB2 G-875A 两多态位点与胃癌危险性的降低呈显著的剂量-反应关系,即随着突变位点的增加,患胃癌的危险性显著下降。同时,两位点

表 2 TGFB1 和 TGFB2 基因多态与胃癌患病风险的 Logistic 回归分析
Table 2 Logistic regression analysis of correlations of TGFB1 and TGFB2 polymorphisms to risk of gastric cancer [cases(%)]

Genotype	Gastric cancer patients (n=256)	Controls (n=303)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
TGFB1 C-509T				
CC	103 (40.2)	78 (25.7)	1.00	1.00
CT	90 (35.2)	149 (49.2)	0.46 (0.31~0.68)	0.46 (0.31~0.69)
TT	63 (24.6)	76 (25.1)	0.63 (0.40~0.98)	0.61 (0.38~0.95)
CT/TT	153 (59.8)	225 (74.3)	0.52 (0.36~0.74)	0.51 (0.36~0.74)
T allele	216 (42.2)	301 (49.7)		
TGFB1 Leu10Pro				
Leu/Leu	77 (30.1)	66 (21.8)	1.00	1.00
Leu/Pro	123 (48.1)	155 (51.2)	0.68 (0.45~1.02)	0.71 (0.47~1.07)
Pro/Pro	56 (21.9)	82 (27.1)	0.59 (0.37~0.94)	0.57 (0.35~0.92)
Leu/Pro or Pro/Pro	179 (69.9)	237 (78.2)	0.65 (0.44~0.95)	0.66 (0.45~0.98)
Pro allele	235 (45.9)	319 (52.6)		
TGFB2 G-875A				
GG	190 (74.2)	202 (66.7)	1.00	1.00
AG	62 (24.2)	89 (29.4)	0.74 (0.51~1.08)	0.74 (0.51~1.10)
AA	4 (1.6)	12 (4.0)	0.35 (0.11~1.12)	0.34 (0.11~1.09)
AG/AA	66 (25.8)	101 (33.3)	0.70 (0.48~1.00)	0.70 (0.48~1.01)
A allele	70 (13.7)	113 (18.6)		
Combined TGFB1 C-509T and TGFB2 G-875A variant loci				
0	75 (29.3)	52 (17.2)	1.00	1.00
1	143 (55.9)	176 (58.1)	0.56 (0.37~0.86)	0.58 (0.38~0.89)
2	38 (14.8)	75 (24.8)	0.35 (0.21~0.61)	0.35 (0.21~0.60)

OR, odds ratio; CI, confidence interval. *Adjusted for age, sex, smoking status and drinking status.

表3 TGFB1 C-509T 和 TGFB2 G-875A 联合基因型与胃癌患病风险的分层分析

Table 3 Stratified analysis of the correlation of the combined genotypes of TGFB1 C-509T and TGFB2 G-875A polymorphisms to risk of gastric cancer [cases (%)]

Item	Cases(n=256)		Controls(n=303)		Adjusted OR ^a (95% CI)	
	Wild ^b	Variant ^b	Wild	Variant	Wild	Variant
Age(years)						
≤60	32(28.6)	80(71.4)	22(14.8)	127(85.2)	1.00	0.42(0.23-0.79)
>60	43(29.9)	101(70.1)	30(19.5)	124(80.5)	1.00	0.58(0.34-1.00)
Sex						
Male	55(30.6)	125(69.4)	41(18.5)	181(81.5)	1.00	0.55(0.34-0.89)
Female	20(26.3)	56(73.7)	11(13.6)	70(86.4)	1.00	0.44(0.19-1.01)
Smoking status						
Never	31(25.2)	92(74.8)	26(14.4)	154(85.6)	1.00	0.50(0.28-0.91)
Ever	44(33.1)	89(66.9)	26(21.1)	97(78.9)	1.00	0.50(0.28-0.90)
Drinking status						
Never	48(30.6)	109(69.4)	34(16.4)	174(83.7)	1.00	0.45(0.27-0.74)
Ever	27(27.3)	72(72.7)	18(19.0)	77(81.1)	1.00	0.69(0.34-1.39)

^aAdjusted for age, sex, smoking status and drinking status.

^b“Wild” represents the subjects with both wild homozygotes (TGFB1-509CC and TGFB2-875GG); “variant” represents the subjects with at least one variant allele of TGFB1 C-509T and TGFB2 G-875A.

联合基因型的保护作用在年龄≤60岁者和非饮酒者中更明显。

大量的研究表明,TGFβ 信号通路在肿瘤的发生发展中发挥重要的作用,而 TGFB1 和 TGFB2 作为该通路的核心基因,其突变将影响该通路信号的正常下传。TGFβ 信号增强可以显著降低肿瘤发病率,而体内 TGFβ1 水平的上升可以增强 TGFβ 信号,与 TGFB1 -509C 和 10Leu 等位基因比,-509T 和 10Pro 等位基因可以增加 TGFβ1 的分泌^[4, 10]。以往的研究表明,TGFB1 C-509T 和 Leu10Pro 多态性与多种肿瘤的患病风险相关,如 Li 等^[8]在一项基于日本医院的病例-对照研究(353 例病例和 303 例对照)中表明,携带 10 Leu/Leu 基因型的个体较 10Pro/Pro 基因型携带者患前列腺癌的风险显著增加(OR=1.67,95%CI=1.08~2.57)。我们的研究也得到了与上述研究一致的结果。

以往的研究表明,TGFB2 的启动子区域易于突变,使 TGFβR II 低表达,影响 TGFβ 信号的正常下传^[11]。G-875A 位点是该基因启动子区域唯一频率大于 5%的多态性位点,而-875A 等位基因可以增强上皮细胞 TGFB2 的转录水平^[12],这可能是在本研究中-875A 等位基因在胃癌的发生中表现为保护效应的生物学机制。Jin 等^[5]的一项病例-对照研究表明,TGFB2 G-875A 多态可能与乳腺癌的患病风险无关,与我们的研究结果不一致,可能是

由于遗传背景不同,样本量不同以及不同的肿瘤其发病机制各异等因素导致的。

我们的研究也表明,TGFB1-509T 和 TGFB1 29Pro 等位基因在中国汉族正常人群的频率分别为 0.497 和 0.526,与以往的报道^[6]一致,日本和韩国人群的频率也大都在 0.50 左右^[7,8],但其在高加索人群中的频率一般均在 0.40 以下^[4,5]。TGFB2-875A 等位基因的频率在中国汉族人群 (0.186)与高加索人群(芬兰:0.170;波兰:0.190)相似^[5]。

本研究提示,TGFB1 C-509T、Leu10Pro 和 TGFB2 G-875A 多态可能与中国汉族人群胃癌遗传易感性有关,但仍有待进一步的体内和体外功能学研究,以及大样本的前瞻性研究来证实。

[参 考 文 献]

[1] Yang L. Incidence and mortality of gastric cancer in China [J]. World J Gastroenterol, 2006,12(1):17-20.

[2] Stadlander C T, Waterbor J W. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer [J]. Carcinogenesis, 1999,20(12):2195-2208.

[3] Derynck R, Akhurst R J, Balmain A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression [J]. Nat Genet, 2001,29(2):117-129.

[4] Dunning A M, Ellis P D, McBride S, et al. A transforming growth factor beta1 signal peptide variant increases secretion *in vitro* and is associated with increased incidence of invasive breast cancer [J]. Cancer Res, 2003,63(10):2610-2615.

[5] Jin Q, Hemminki K, Grzybowska E, et al. Polymorphisms and haplotype structures in genes for transforming growth factor beta1 and its receptors in familial and unselected breast cancers [J]. Int J Cancer, 2004,112(1):94-99.

[6] Shin A, Shu X O, Cai Q, et al. Genetic polymorphisms of the transforming growth factor-beta1 gene and breast cancer risk: a possible dual role at different cancer stages [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005,14(6):1567-1570.

[7] Kim Y J, Lee H S, Im J P, et al. Association of transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms with a hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. Exp Mol Med, 2003,35(3):196-202.

[8] Li Z, Habuchi T, Tsuchiya N, et al. Increased risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia associated with transforming growth factor-beta 1 gene polymorphism at codon 10 [J]. Carcinogenesis, 2004,25(2):237-240.

[9] Ke X, Collins A, Ye S. PIRA PCR designer for restriction analysis of single nucleotide polymorphisms [J]. Bioinformatics, 2001,17(9):838-839.

[10] Silverman E S, Palmer L J, Subramaniam V, et al. Transforming growth factor-beta1 promoter polymorphism C-509T is associated with asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004,169(2):214-219.

[11] Munoz-Antonia T, Li X, Reiss M, et al. A mutation in the transforming growth factor beta type II receptor gene promoter associated with loss of gene expression [J]. Cancer Res, 1996,56(21):4831-4835.

[12] Seijo E R, Song H, Lynch M A, et al. Identification of genetic alterations in the TGFbeta type II receptor gene promoter [J]. Mutat Res, 2001,483(1-2):19-26.

[编辑:何 华;校对:张 菊]