

白介素 10-1082G/A 位点单核苷酸多态性与 中国北方人群胃癌发病风险的病例对照研究

白雪蕾, 孙丽萍, 刘瑾, 陈威, 张晔, 袁媛

Correlation of Interleukin-10-1082G/A Single Nucleotide Polymorphism to the Risk of Gastric Cancer in North China: A Case-Control Study

BAI Xue-Lei, SUN Li-Ping, LIU Jin, CHEN Wei, ZHANG Ye, YUAN Yuan

中国医科大学附属第一医院
肿瘤研究所三室,
辽宁 沈阳 110001

Cancer Institute,
The First Affiliated Hospital,
China Medical University,
Shenyang, Liaoning, 110001,
P. R. China

基金项目: 国家自然科学基金
(No. 30572131)

Grant: National Natural Science
Foundation of China
(No. 30572131)

通讯作者: 袁媛
Correspondence to: YUAN Yuan
Tel: 86-24-83282153
E-mail: yyuan@mail.cmu.edu.cn

收稿日期: 2007-03-20
修回日期: 2007-08-24

[ABSTRACT] **BACKGROUND & OBJECTIVE:** The individual genetic susceptibility is important in the development of gastric cancer. The 1082G/A single nucleotide polymorphism (SNP) of interleukin-10 (IL-10), an immune suppressor gene, became a research hot spot in this field. This study was to analyze the distribution of IL-10-1082G/A SNP in a population from northern China, and explore its correlation to the susceptibility to gastric cancer. **METHODS:** Blood samples were taken from 983 subjects in a high risk area of gastric cancer and 533 in a low risk area. The genotype of IL-10-1082G/A was analyzed by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). Serum level of anti-*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) IgG was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Matched by sex and age, 111 specimens of normal gastric mucosa (NOR), 111 specimens of superficial gastritis (GS), 111 specimens of gastric erosion ulcer (GEU), 111 specimens of atrophic gastritis (AG) and 111 specimens of gastric cancer (GC) were selected to analyze the correlation of IL-10-1082G/A SNP to the susceptibility to gastric cancer. **RESULTS:** The detection rates of IL-10-1082 AA, AG, GG genotypes in the 1516 subjects were 88.5%, 10.9% and 0.6%, respectively. There were no differences in region and sex distribution of IL-10-1082AG+GG genotype between the high and low risk areas of gastric cancer. The detection rate of IL-10-1082 AG+GG genotype was significantly higher in gastric cancer than in benign lesions and normal mucosa (19.8% vs. 9.7% and 6.3%, $P=0.003$). As compared with the subjects with IL-10-1082 AA genotype and without *H.pylori* infection, the subjects with AG+GG genotype and without *H.pylori* infection [odds ratio (OR)=3.3, 95% confidence interval (CI)=1.3-8.6], the subjects with AA genotype and *H.pylori* infection (OR=4.3, 95% CI=2.0-9.5) and the subjects with AG+GG genotype and *H. pylori* infection [OR=2.5, 95% CI=2.1-3.1] had higher susceptibility to gastric cancer, but there was no significant difference between every 2 of the 3 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** The susceptibility to gastric cancer is higher in the subjects with IL-10-1082 AG+GG genotype. There is no synergism between IL-10-1082G/A SNP and *H. pylori* infection.

KEYWORDS: Gastric neoplasm; Genetics; Epidemiology; Polymorphism; Interleukin-10-1082G/A; Case-control study

【摘要】 背景与目的: 个体遗传易感性对胃癌的发生发展具有重要作用, 其中免疫抑制因子白细胞介素 10(interleukin-10, IL-10)基因-1082G/A 位点单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)引起研究者重视。本研究分析IL-10-

1082G/A SNP 在中国北方胃癌高发区和低发区人群中的分布,探讨 IL-10-1082G/A SNP 与胃癌发病风险的关系。方法:1 516 例研究对象来自胃癌高发区辽宁庄河(983 例)及低发区沈阳(533 例),采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态 (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)方法检测该人群中 IL-10-1082G/A 位点单核苷酸多态性;采用酶联免疫吸附实验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)IgG。采用病理组织学诊断进行疾病分组,按性别和年龄配对,选取基本正常、浅表性胃炎、胃糜烂溃疡、萎缩性胃炎和胃癌组织各 111 例,用于 IL-10-1082G/A SNP 与胃癌发病风险的分析。结果:中国北方人群 IL-10-1082G/A 基因位点 AA、AG、GG 三种基因型分布频率分别为 88.5%、10.9%、0.6%。IL-10-1082 AG+GG 基因型在胃癌组、非胃癌组及正常对照组分布频率分别为 19.8%、9.7%和 6.3%,IL-10-1082 AG+GG 基因型在胃癌高、低发区人群中的分布的地区及性别差异无统计学意义 ($P>0.05$),而胃癌组高于非胃癌组 ($P=0.003$)及正常对照组 ($P=0.003$),其差异均有统计学意义。以 IL-10-1082 AA 基因型并 *H.pylori* IgG 阴性的正常组为对照,IL-10-1082 AG+GG 基因型并 *H.pylori* IgG 抗体阴性个体、IL-10-1082 AA 基因型或 AG+GG 基因型并 *H.pylori* IgG 抗体阳性个体胃癌患病风险均提高,OR(95% CI)分别为 3.3(1.3~8.6)、4.3(2.0~9.5)、2.5(2.1~3.1),但三组两两进行比较其差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。结论:携带 IL-10-1082 AG+GG 基因型个体胃癌的发病风险提高,IL-10-1082G/A SNP 和 *H.pylori* 感染在胃癌发生发展过程中无交互作用。

关键词:胃肿瘤;遗传学;流行病学;基因多态性;白介素 10-1082G/A;病例对照研究

中图分类号:R730.3 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2008)01-0035-06

近年来,国内外广泛开展了胃癌宿主易感性的研究。白细胞介素 10(interleukin-10, IL-10)作为免疫抑制因子,受到研究者重视。IL-10 基因的启动子区域有 3 个多态位点,分别为 -1082G/A(rs1800896), -1819T(rs1800871), -C592A(rs1800896),均可影响 IL-10 基因的表达,这些基因多态性处于强烈的连锁不平衡状态^[1]。IL-10 基因多态性可能影响一些实体肿瘤的易感性,有研究表明 IL-10-1082 基因位点等位基因 G 与癌症的易感性降低有关,如宫颈癌、肺癌及前列腺癌等,其机制可能与下调 IL-1 β 、TNF- α 和血管内皮生长因子的活性有关^[2-4]。关于 IL-10-1082G/A SNP 与胃癌遗传易感性的关系已有较多报道^[5-9],但关于 IL-10-1082G/A SNP 是提高还是降低胃癌宿主遗传易感性,以及对胃癌的发生发展是促进还是阻碍作用,结论却不完全一致^[5,6,10-12]。

人群中 40%~80% 的人存在 *H.pylori* 感染,而只有一小部分发展成胃癌^[13],这提示除 *H.pylori* 菌株自身毒力不同之外,宿主遗传因素也在起作用。有关细胞因子基因和环境因素的交互作用是否改变胃癌发病风险的研究甚少^[9]。

辽宁庄河是我国北方胃癌高发区,流行病学调查资料显示,庄河每年新发现的胃癌病例和因胃癌死亡的病例均在 400 例左右,占当地恶性肿瘤的 1/3,占消化系统肿瘤的 55%^[14]。1996~2003 年间,该地区胃癌死亡率波动在 45.21/10 万~63.29/10 万之间,占当地全死因的 8.25%,占肿瘤死亡的 38.94%,均高于全国平均水平^[14]。此外,有资料显示,沈阳城市居民 1995 年胃癌标化死亡率总体为 14.10/10 万,其中男性为 20.20/10 万,女性为 8.24/10 万,属胃癌低发区^[15]。IL-10-1082G/A SNP 是否与胃癌高发区胃癌的发病风险有关? IL-10-1082G/A SNP 是否与胃癌高发区与低发区的胃癌发病率差异有关?在胃癌发生发展过程中,IL-10-1082G/A SNP 是否与 *H.pylori* 感染间存在交互作用?这些问题均尚未经研究证实。

本研究采用大样本人群资料,分析 IL-10-1082G/A SNP 的人群分布特征,并探讨 IL-10-1082G/A SNP 与胃癌发病风险的关系;结合 *H.pylori* 感染情况,探讨 IL-10-1082G/A SNP 与 *H.pylori* 感染的交互作用对胃癌发病风险的影响,旨在寻找胃癌发生的潜在易感因素,为进一步开展胃癌的病因学以及遗传学研究寻找实验依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1 516 例研究对象分别来自 2002~2005 年辽宁庄河胃癌筛查的受检者和庄河中心医院接受胃镜检查的患者,以及 2002 年中国医科大学附属第一医院接受胃镜检查 and 手术治疗的患者,其中男性 861 例(56.8%),女性 655 例(43.2%),年龄 13~93 岁,中位年龄 51.0 岁。用问卷调查和病历记录方法收集所有研究对象的年龄、性别和相关临床资料,并与受检者签署知情同意书。

采集受检者空腹静脉血 5 mL,分离血清和凝血块后-20℃保存待测。同时进行胃镜检查,并分别于胃体、胃角及胃窦和病灶处取胃粘膜活检组织共 4 块,进行病理组织学诊断。按性别和年龄(± 5)1:1 频数配对原则,选取基本正常、浅表性胃炎、胃糜烂溃疡、萎缩性胃炎和胃癌各 111 例,用于分析 IL-

10-1082G/A SNP 与胃癌发病风险的关系。111 例胃癌病例中男性 62 例,女性 49 例,年龄 30~84 岁,中位年龄 55 岁。基本正常组及非胃癌组与胃癌组在性别和年龄构成上差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。

1.2 血清 *H.pylori* IgG 抗体检测

ELISA 法检测血清 *H.pylori* IgG 抗体(*H.pylori* IgG Kit 购自芬兰 BIOHIT 公司),血清 *H.pylori* IgG 抗体滴度 ≥ 42 EIU 为阳性。

1.3 IL-10-1082G/A 基因多态性检测

基因组 DNA 从凝血块中分离。取 500 μ L 大小的血凝块,置于 2 mL 的离心管中,加入 800 μ L 的 TE,混匀;于室温下 10 000 $\times g$ 离心 1 min,重复 3~4 次,直至血凝块全部溶解在 TE 中;加 400 μ L TE, 25 μ L 10% SDS, 5 μ L 20 mg/ml PK, 37 $^{\circ}$ C 消化过夜;吸上清,加等体积酚,振荡 15 min,10 000 $\times g$ 离心 10 min;吸上清,加等体积酚:氯仿(1:1),振荡 15 min, 10 000 $\times g$ 离心 10 min;吸上清,加等体积氯仿,振荡 15 min, 10 000 $\times g$ 离心 10 min;吸上清,加 2 倍体积无水乙醇和 1/10 体积 3 mmol/L 乙酸钠, -20 $^{\circ}$ C 沉淀 1 h, 10 000 $\times g$ 离心 10 min;弃上清,沉淀加 75%乙醇,10 000 $\times g$ 离心 5 min;弃上清,干燥,100 μ L TE 溶解,置于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱待用;IL-10-1082G/A SNP 检测参照文献[16]进行,引物序列为 5'-TCTTACCTATCCCTACTTCC-3'和 5'-CTCGC TGCAACCCAACTGGC-3'(宝生物公司合成)。反应体系:分别加 50 mmol/L KCl 1.5 μ L,10 mmol/L Tris-HCl 1.5 μ L, 1.5 mmol/L MgCl₂ 2.5 μ L, dNTP 1 μ L, 10 pmol/ μ L 上游引物和下游引物各 2 μ L, *Taq* DNA 酶(MBI 公司)1 U, 模板 DNA 10 ng,加去离子水至总体积 25 μ L。PCR 条件为:94 $^{\circ}$ C 预变性 2 min, 然后 94 $^{\circ}$ C 变性 30 s,58 $^{\circ}$ C 退火 45 s、72 $^{\circ}$ C 延伸 40 s,进行 40 个循环,最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min。

PCR 产物由限制性内切酶 *Mnl* I 酶切:IL-10-1082 位点单核苷酸 G 是 *Mnl* I 酶切位点,PCR 产物可被消化为 106 bp 和 33 bp 2 个片段。反应体系为 20 μ L,包括 10 $\times$ 反应缓冲液 2 μ L, *Mnl* I 为 3 U,PCR 产物 10~15 μ L, 酶切于 37 $^{\circ}$ C 恒温箱 2 h 完成。取酶切产物 20 μ L 于 4% 琼脂糖凝胶电泳分离,溴化乙锭染色 5 min 后观察 DNA 条带。

对不同基因型的 IL-10-1082G/A SNP PCR 产物进一步纯化,行克隆测序。

1.4 统计学方法

用卡方检验比较各基因型频率在各疾病组与

对照组之间的差异,以 $P<0.05$ 为有统计学意义。以比值比(odds ratio,OR)及 95%可信区间(confidence interval,CI)表示各基因型发生不同胃疾病的风险度。OR 值以非条件 logistic 回归计算。所有统计检验均为双侧概率检验。统计分析采用 SPSS11.5 软件。

2 结 果

2.1 IL-10-1082G/A SNP 检测结果

IL-10-1082G/A 3 种基因型 AA、AG、GG 经限制性内切酶 *Mnl* I 酶切后在电泳图上得到 3 种不同的图像(图 1)。IL-10-1082G/A SNP 基因型经 PCR 产物克隆测序证实(图 2)。

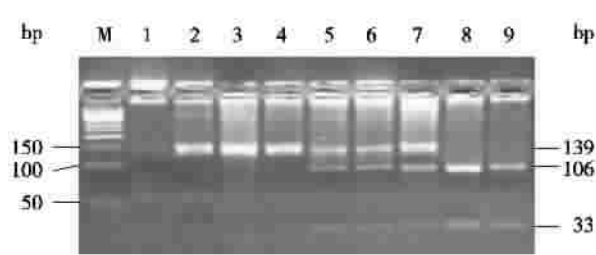


图 1 IL-10-1082G/A 位点 *Mnl* I 酶切后基因型
Figure 1 Genotyping IL-10-1082G/A by PCR-RFLP after digestion of restrictive enzyme *Mnl* I

Lane M: marker; lane 1: negative control; lanes 2-4: AA homozygote (139 bp); lanes 5-7: AG heterozygote (139 bp, 106 bp and 33 bp); lanes 8 and 9: GG homozygote (106 bp and 33 bp).

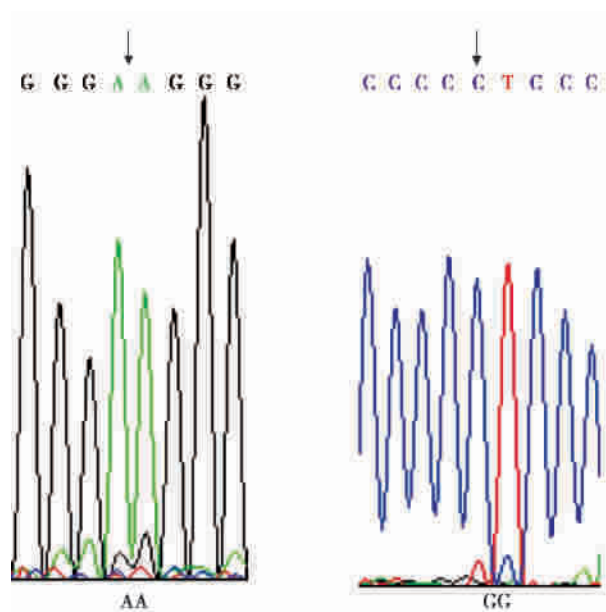


图 2 IL-10-1082G/A SNP 基因型 PCR 产物克隆测序结果
Figure 2 DNA sequencing of IL-10-1082G/A single nucleotide polymorphism

2.2 遗传平衡检验

对人群的基因型频率进行遗传平衡检验, χ^2 检验结果显示实际数与理论数差异无统计学意义 ($\chi^2=0.712, P=0.700$), 3 种基因型分布频率符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律。

2.3 不同人群 IL-10-1082G/A SNP 分布频率的比较

IL-10-1082 位点 AA、AG、GG 三种基因型在本研究人群中的分布频率分别为 88.5%、10.9%、0.6%。由于 GG 基因型例数极少, 因此我们将 AG+GG 基因型联合分析。

庄河、沈阳地区高、低发区人群之间, IL-10-1082 AG+GG 基因型分布频率差异无统计学意义 ($P=0.677$); 两地区男女性别组间、两地区相同性别组间 IL-10-1082 AG+GG 基因型分布频率差异均无统计学意义 (P 分别为 0.816、0.827、0.602、0.969), 见表 1。

表 1 庄河、沈阳地区人群 IL-10-1082G/A SNP 各基因型分布频率比较
Table 1 Comparison of IL-10-1082G/A polymorphism distribution between Zhuanghe, a high risk area of gastric cancer, and Shenyang, a low risk area [cases (%)]

Genotype	Zhuanghe		Shenyang		Total
	Male	Female	Male	Female	
AA	505(88.9)	367(88.4)	257(87.7)	212(88.3)	1 341(88.5)
AG	60(10.6)	45(10.8)	35(11.9)	26(10.8)	166(10.9)
GG	3 (0.5)	3 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.8)	9 (0.6)
AG+GG	63(11.2)	48(11.5)	36(12.2)	28(11.6)	175(11.5)

2.4 IL-10-1082G/A SNP 与胃癌发病风险的关系

胃癌组 AG+GG 基因型分布频率为 19.8%, 高于正常组的 6.7%, 其差异有统计学意义 ($P=0.003$)。与携带 AA 基因型者相比, 携带 AG+GG 基因型个体罹患胃癌的风险增大到 3.7 倍 (95% CI = 1.5~9.0), 见表 2。

胃癌组 AG+GG 基因型分布频率高于非胃癌组的 9.7%, 其差异有统计学意义 ($P=0.003$)。与携带 AA 基因型者相比, 携带 AG+GG 基因型者罹患胃癌的风险增大到 2.3 倍 (95% CI = 1.3~4.0), 见表 2。

2.5 IL-10-1082G/A SNP 与 *H.pylori* 感染的交互作用及其与胃癌发病风险的关系

本研究 111 例胃癌病例中, IL-10-1082 AA 基

表 2 IL-10-1082 AG+GG SNP 与胃癌发病风险的关系
Table 2 Correlation of IL-10-1082 AG+GG genotype to the susceptibility to gastric cancer [cases (%)]

IL-10-1082G/A genotype	Normal gastric mucosa (111 specimens)	Non-cancer gastric lesions (444 specimens)	Gastric cancer (111 specimens)
AA	89(80.2)	104(93.7)	401(90.3)
AG+GG	22(19.8) ^a	7 (6.3) ^b	43 (9.7)

^aOR = 3.673, 95% CI = 1.499~9.000, $P = 0.003$, vs. gastric cancer; ^bOR = 2.305, 95% CI = 1.313~4.047, $P = 0.003$, vs. gastric cancer.

因型个体 89 例(血清 *H.pylori* IgG 阴性个体 61 例, 阳性个体 28 例), IL-10-1082 AG+GG 基因型个体 22 例(血清 *H.pylori* IgG 阴性个体 15 例, 阳性个体 7 例)。正常对照组 111 例, 包括 IL-10-1082 AA 基因型个体 104 例 (血清 *H.pylori* IgG 阴性个体 94 例, 阳性个体 10 例), IL-10-1082 AG+GG 基因型个体 7 例(血清 *H.pylori* IgG 阴性个体 7 例, 无阳性个体)。

将 *H.pylori* IgG 与 IL-10-1082G/A SNP 结合起来分析其与胃癌发病风险的关系, 以血清 *H.pylori* IgG 阴性并携带 IL-10-1082 AA 基因型个体为对照, 结果显示: (1) IL-10-1082 AG+GG 基因型并血清 *H.pylori* IgG 抗体阴性个体胃癌患病风险显著提高 ($OR=3.3$, 95% CI=1.3~8.6, $P=0.011$); (2) IL-10-1082 AA 基因型并血清 *H.pylori* IgG 抗体阳性个体胃癌发病风险显著提高 ($OR=4.3$, 95% CI=2.0~9.5, $P=0.000$); (3) IL-10-1082 AG+GG 基因型并血清 *H.pylori* IgG 抗体阳性个体胃癌发病风险显著提高 ($OR=2.5$, 95% CI=2.1~3.1, $P=0.001$); (4) 除对照组之外, 其余三组两两进行比较其差异均无统计学意义(表 3)。

3 讨论

以往研究曾报道了不同人群中 IL-10-1082G/A SNP 三种基因型 AA、AG、GG 的分布情况, 其中美国人群的分布频率分别为 20.6%、32.3%、47.2%^[7], 台湾汉族人群的分布频率分别为 92.7%、6.8%、0.5%^[9], 中国山东临朐人群的分布频率分别为 82.6%、13.1%、1.6%^[8]。本研究对象为中国辽宁庄河和沈阳人群, IL-10-1082G/A SNP 三种基因型的分布频率分别为 88.5%、10.9%、0.6%, 与美国人群之间有较大差异, 而与台湾汉族人群及山东临朐、北京人群较为接近, 提示就 IL-10-1082G/A SNP 基

表 3 血清 *H.pylori* IgG 抗体-IL-10-1082G/A SNP 与胃癌发病风险的关系

Table 3 Correlations of serum anti-*H.pylori* IgG and IL-10-1082G/A SNP to the susceptibility to gastric cancer [cases (%)]

<i>H.pylori</i> IgG	IL-10-1082G/A genotype	Normal gastric mucosa (111 specimens)	Gastric cancer (111 specimens)	OR	95% CI	P
Negative	AA	94(84.7)	61(55.0)	1.000		
	AG+GG	7 (6.3)	15(13.5)	3.302	1.237–8.566	0.011
Positive	AA	10 (9.0)	28(25.2)	4.315	1.957–9.514	<0.001
	AG+GG	0 (0.0)	7 (6.3)	2.541	2.090–3.089	0.001

因而言,此 3 组人群遗传背景联系较为密切。另外,本研究以 IL-10-1082G/A AA 基因型为参照,比较胃癌高、低发区人群 IL-10-1082 AG+GG 基因型分布频率的差异,结果发现,AG+GG 基因型在辽宁庄河及沈阳地区无人群分布及性别差异。

关于 IL-10-1082G/A SNP 是否可以提高胃癌宿主遗传易感性目前尚无定论。有研究表明 IL-10-1082G/A SNP 是提高胃癌患者发病风险的独立因素,可影响胃癌的发展和进程^[9]。IL-10 等炎症因子基因改变可提高非贲门胃腺癌的风险,可能与 *H.pylori* 感染导致胃粘膜的萎缩相关^[16]。而其他研究则持相反观点^[5,6,10-12]。本研究发现,AG+GG 基因型与胃癌的发病风险显著相关(与非胃癌组相比 $P=0.003$, $OR=2.3$;与正常对照相比 $P=0.003$, $OR=3.7$),该结果提示 IL-10-1082 AG+GG 基因型携带与胃癌遗传易感性密切相关。IL-10 基因多态性可影响自身的表达^[17]。有研究发现 IL-10 基因的启动子区域-1082G/A (rs1800896),-819C/T (rs1800871),-592C/A (rs1800896)3 个多态位点 GCC 和 ATA 单倍体分别与外周血 IL-10 的高产量和低产量有关^[18,19]。在 IL-10 单倍体 GCC 基因型高产量时胃癌的发病风险升高,这与胃癌患者体内 Th2 细胞因子包括 IL-10 的表达升高的现象^[20-22]是一致的。有研究进一步表明进展期胃癌与贲门部位的胃癌与 IL-10 高产量基因型具有相关性^[23]。该说法可部分解释报道中所发现的在进展期胃癌患者中 IL-10 mRNA 和血清中 IL-10 水平升高现象。体外实验证明位于 IL-10 基因启动子区域-1082 位点的 A→G 的调换,可以提高 IL-10 的转录^[23]。

有关 *H.pylori* 感染与胃癌患者遗传易感性的关系研究,You 等^[24]报道胃癌高发区山东临朐携带 IL-10-1082G 等位基因型的个体在 *H.pylori* 感染的条件下胃癌的发病风险升高。而 Lu 等^[8]报道研究未发现 IL-10-1082G/A SNP 与 *H.pylori* 感染之间

具有相互作用($P=0.60$)。我们研究了 IL-10-1082G/A SNP 与 *H.pylori* 感染交互作用与胃癌的关系,发现以 IL-10-1082 AA 基因型并血清 *H.pylori* IgG 阴性为对照,血清 *H.pylori* IgG 阴性并 AG+GG 基因型、血清 *H.pylori* IgG 阳性并 AA 基因型和 AG+GG 基因型个体胃癌发病风险均显著提高,但后三组之间两两比较差异均无统计学意义,提示 IL-10-1082G/A 基因多态性和 *H.pylori* 感染均是胃癌发病的危险因素,两者无交互作用。

本研究采用大样本人群进行病例对照研究,首次检测分析了中国北方胃癌高、低发区人群 IL-10-1082G/A 基因多态分布特征,发现 IL-10-1082G/A AG+GG 基因型携带个体胃癌的发病风险增高,IL-10-1082G/A 基因多态性与 *H.pylori* 感染对于胃癌的发病无协同作用。此研究结果为进一步开展胃癌的病因学以及遗传学研究提供了实验依据。

[参 考 文 献]

- [1] Chiavetto L B, Boin F, Zanardini R, et al. Association between promoter polymorphic haplotypes of interleukin-10 genes and schizophrenia [J]. Biol Psychiatry, 2002,51 (6): 480–484.
- [2] Zoodma M, Nolte I M, Schipper M, et al. Interleukin-10 and Fas polymorphisms and susceptibility for (pre)neoplastic cervical disease [J]. Int J Gynecol Cancer, 2005,15 Suppl 3: 282–290.
- [3] Seifart C, Plagens A, Dempfle A, et al. TNF-alpha, TNF-beta, IL-6, and IL-10 polymorphisms in patients with lung cancer [J]. Dis Markers, 2005,21 (3):157–165.
- [4] McCarron S L, Edwards S, Evans P R, et al. Influence of cytokine gene polymorphisms on the development of prostate cancer [J]. Cancer Res, 2002,62(12):3369–3372.
- [5] Savage S A, Abnet C C, Haque K, et al. Polymorphisms in interleukin-2, -6, and -10 are not associated with gastric cartric cardia or esophageal cancer in a high-risk Chinese population [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004,13 (9):157–159.

- [6] Guo W, Wang N, Wang Y M, et al. Interleukin-10-1082 promoter polymorphism is not associated with susceptibility to esophageal squamous cell carcinoma and gastric cardiac adenocarcinoma in a population of high-incidence region of north China [J]. *World J Gastroenterol*, 2005,11(6):858-862
- [7] El-Omar E M, Rabkin C S, Gammon M D, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms [J]. *Gastroenterology*, 2003,124(5):1193-1201.
- [8] Lu W, Pan K, Zhang L, et al. Genetic polymorphisms of interleukin (IL)-1B, IL-1RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor (alpha) and risk of gastric cancer in a Chinese population [J]. *Carcinogenesis*, 2005,26(3):631-636.
- [9] Wu M S, Wu C Y, Chen C J, et al. Interleukin-10 genotypes associate with the risk of gastric carcinoma in TaiWanese Chinese [J]. *Int J Cancer*, 2003,104(5):617-623.
- [10] Lee J Y, Kim H Y, Kim K H, et al. Association of polymorphism of IL-10 and TNF-A genes with gastric cancer in Korea [J]. *Cancer Lett*, 2005,225(2):207-214.
- [11] Zambon C F, Basso D, Navaglia F, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection: interactions influence outcome [J]. *Cytokine*, 2005,29(4):141-152.
- [12] Garza-González E, Hold G, Pérez-Pérez G I, et al. Role of polymorphism of certain cytokines in gastric cancer in Mexico. Preliminary results [J]. *Rev Gastroenterol Mex*, 2003,68(2):107-112.
- [13] Peek R M Jr, Blaser M J. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002,2(1):28-37.
- [14] 袁 媛. 辽宁省庄河地区胃癌高发发现场高危人群综合防治研究 [J]. *中国肿瘤*, 2005,14(5):307-311.
- [15] 李 光, 井立滨, 宇广华. 辽宁省城市居民健康水平变化趋势 (1984-1995 年) [M]. 沈阳: 辽宁大学出版社, 1998: 3436-3470.
- [16] Fan L Y, Tu X Q, Zhu Y, et al. Genetic association of cytokines polymorphisms with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis in the Chinese [J]. *World J Gastroenterol*, 2005,11(18):2768-2772.
- [17] Suárez A, Castro P, Alonso R, et al. Interindividual variations in constitutive interleukin-10 messenger RNA and protein levels and their association with genetic polymorphisms [J]. *Transplantation*, 2003,75(5):711-717.
- [18] Crawley E, Kay R, Sillibourne J, et al. Polymorphic haplotypes of the interleukin-10 5' flanking region determine variable interleukin-10 transcription and are associated with particular phenotypes of juvenile rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1999,42(6):1101-1108.
- [19] Edwards-Smith C J, Jonsson J R, Purdie D M, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism predicts initial response of chronic hepatitis C to interferon alpha [J]. *Hepatology*, 1999,30(2):526-530
- [20] Ren Z, Pang G, Clancy R, et al. Shift of the gastric T-cell response in gastric carcinoma [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001,16(2):142-148.
- [21] Morisaki T, Katano M, Ikubo A, et al. Immunosuppressive cytokines (IL-10, TGF-beta) genes expression in human gastric carcinoma tissues [J]. *J Surg Oncol*, 1996,63(4):234-239.
- [22] De Vita F, Orditura M, Galizia G, et al. Serum interleukin-10 levels in patients with advanced gastrointestinal malignancies [J]. *Cancer*, 1999,86(10):1936-1943.
- [23] Turner D M, Williams D M, Sankaran D, et al. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 promoter [J]. *Eur J Immunogenet*, 1997,24(1):1-8.
- [24] You W C, Zhang L, Gail M H, et al. Gastric dysplasia and gastric cancer: *Helicobacter pylori*, serum vitamin C, and other risk factors [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000,92(19):1607-1612.

[编辑及校对:甘可建]