

生存素基因与华东汉族人群原发性肝细胞癌的相关性研究

李玉华¹, 王皎锋¹, 江峰¹, 林文尧², 沈福民¹, 孟炜^{1*}

1. 复旦大学公共卫生学院流行病学教研室, 公共卫生安全教育部重点实验室, 上海 200032
2. 江苏省海门市疾病预防控制中心, 海门 226100

[摘要] **目的** 探讨华东汉族人群中生存素(survivin)基因与原发性肝细胞癌(HCC)的相关性。**方法** 采用病例对照研究,在江苏省海门市收集176例HCC病例和196例健康对照。应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)方法对survivin基因的rs9904341和rs1042489两个位点进行基因分型,在不同的遗传模式下分别分析rs9904341和rs1042489位点的基因型及其单倍型与HCC的关系。**结果** 单因素分析表明,在不同的遗传模式下,rs9904341及rs1042489两个位点的基因型及等位基因分布在HCC病例组及对照组间的差异均无统计学意义。连锁不平衡(LD)分析发现,rs9904341与rs1042489两个位点间存在LD($\chi^2=4.777, P=0.03$),HCC病例组及对照组中两个位点的连锁不平衡常数D'分别为0.188和0.183。采用多因素Logistic回归分别在不同的遗传模式下进行单倍型分析,根据赤池信息量准则(AIC)值最小原则筛选出隐性遗传模式下的模型为最优模型,在隐性遗传模式下,控制饮酒、乙肝史等因素后,以不具有rs9904341C-rs1042489T(C-T)单倍型为参照,具有C-T单倍型者HCC的发病风险下降($OR=0.48, P=0.04$),未发现其他与HCC有关的单倍型;多因素分析还显示HBsAg⁺及乙肝史为HCC的危险因素,但未发现单倍型与环境因素的交互作用。**结论** 在华东汉族人群中,未发现survivin基因的rs9904341及rs1042489位点多态性与HCC的发病有关,但rs9904341C-rs1042489T单倍型可能是HCC的保护单倍型。

[关键词] 肝肿瘤;肝细胞癌;生存素基因;单倍型

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)12-1314-05

Correlation of survivin gene with hepatocellular carcinoma in Han nationality in east China

LI Yu-hua¹, WANG Jiao-feng¹, JIANG Feng¹, LIN Wen-yao², SHEN Fu-min¹, MENG Wei^{1*}

1. Department of Epidemiology, School of Public Health, Key Laboratory of Public Health Security of Ministry of Education, Fudan University, Shanghai 200032, China
2. Center for Disease Control and Prevention of Haimen, Haimen 226100, Jiangsu, China

[Abstract] **Objective** To explore the association of survivin gene with hepatocellular carcinoma(HCC) in Han nationality in east China. **Methods** A case-control study was designed, which included 176 HCC cases and 196 healthy controls, all from Haimen city of Jiangsu province. The rs1042489 and rs9904341 loci of survivin gene were genotyped by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) technique, and the association of the genotypes and haplotypes of the two loci with HCC was analyzed under different genetic models. **Results** Univariate analysis showed no significant difference in the genotypes or allele distribution between HCC case group and the control group under different genetic models in either rs9904341 or rs1042489 loci ($P>0.05$). Linkage disequilibrium (LD) analysis showed that the two loci were in LD ($\chi^2=4.777, P=0.03$), with the D' value being 0.188 and 0.183 in the case and control group, respectively. The recessive genetic model was found to be the optimal model by multivariate Logistic regression, according to the lowest value of Akaike's information criteria (AIC). With no rs9904341C-rs1042489T (C-T) haplotype as reference, it was found that the haplotype of C-T from the two loci was associated with a lower risk for HCC under the recessive genetic model, with the factors such as alcohol drinking and HBV infection controlled ($OR=0.48, P=0.04$), and no other haplotypes were found associated with HCC. Multivariate analysis showed that HBsAg⁺ and hepatitis B were the risk factors for HCC, but without haplotype-environment interaction. **Conclusion** No association has been found for rs9904341 or rs1042489 in survivin gene with HCC in Han nationality in east China, and rs9904341C-rs1042489T might be a protective haplotype for HCC.

[Key words] liver neoplasms; hepatocellular carcinoma; survivin gene; haplotype

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(12):1314-1318]

[收稿日期] 2010-06-11 **[接受日期]** 2010-10-29

[作者简介] 李玉华, 硕士生. E-mail: liyuhua.85@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-54237767, E-mail: wmeng@shmu.edu.cn

原发性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的恶性肿瘤之一^[1], 高发区为撒哈拉沙漠以南的非洲及东亚。在中国, HCC 发病率和病死率均居癌症中的第 2 位, 严重威胁人类健康。由遗传学和表观遗传学改变引起的原癌基因激活和抑癌基因失活是肝癌发生的核心生物学过程^[2], 然而 HCC 发生发展的确切分子机制还不太明确。

生存素 (survivin) 是凋亡抑制蛋白家族 (IAPs) 中最独特的成员, 只包含 1 个杆状病毒 IAP 重复结构域 (BIR), 不含有环指结构。Survivin 不仅能抑制细胞的凋亡, 还可以调节细胞周期, 参与细胞的分化^[3]。Survivin 在多种癌组织或癌细胞内高表达 (包括 HCC)^[4-6], 近年来有关 survivin 基因多态性与肿瘤的研究逐渐增多, 如肺癌、结直肠癌、胃癌等^[7-9], 然而有关 survivin 基因多态性与 HCC 的相关性研究尚未见报道。本研究采用病例对照设计, 通过聚合酶链反应-限制性片段长度多态性 (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP) 方法对 survivin 基因的 rs1042489 及 rs9904341 位点进行基因分型, 探讨华东汉族人群中 survivin 基因与 HCC 的相关性。

1 资料和方法

1.1 研究对象及资料收集 采用病例对照设计, 在江苏省海门市收集 HCC 患者, 诊断参照中国抗癌协会肝癌专业委员会制定的标准^[10]; 对照组在年龄、性别因素与病例组呈频数匹配, 且与病例无血缘关系, 同时排除有外科病史或慢性疾病史者。所收集对象均为华东汉族人群。对研究对象进行问卷调查, 内容包括年龄、性别、吸烟史、饮酒史、乙肝史等信息; 同时抽取 5 ml 静脉血, 分离血清后于 -80℃ 保存。

1.2 Survivin 基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 检测 应用 PCR-RFLP 技术对 survivin 基因 rs1042489 和 rs9904341 两个位点进行基因分型。采用 RelaxGene 血凝块基因组提取试剂盒 (北京天根生物工程技术服务有限公司) 抽提基因组 DNA, PCR 扩增目的片段。PCR 扩增引物通过 Premier primer 5.0 软件设计, 由上海生工生物工程技术服务有限公司合成。rs9904341 位点上游引物 5'-GAG GAC TAC AAC TCC CGG CAC-3', 下游引物 5'-GTA GAG ATG CGG TGG TCC TTG-3', 扩增产物为 228 bp; rs1042489 位点上游引物 5'-GCT TAC CAG GTG AGA AGT GAG G-3', 下游引物 5'-GTA TCT GCC AGA CGC TTC CTA TC-3', 扩增产物为 476 bp。两个位点 PCR 扩增条件相同: 95℃ 预变性 10 min; 95℃ 变性 30 s, 64.4℃ 退火 40 s, 72℃ 延伸 1 min, 扩增 33

个循环; 最后 72℃ 延伸 5 min。扩增产物均用快速内切酶 *MspI* 于 37℃ 酶切 30 min, 酶切产物在 2% 琼脂糖凝胶上电泳。

1.3 质量控制和统计学处理 调查员为经专门培训合格的人员, 按规定要求统一调查与采样, 数据实行双向录入并核查; 实验过程设立阴性对照, 严格控制交叉污染, 同时随机抽取 2% 的样本进行重复实验, 两次实验结果的符合率达 100%。采用在线软件 (<http://ihg.gsfc.de/cgi-bin/hw/hw1.pl>) 进行 Hardy-Weinberg 平衡检验; 用 SPSS16.0 软件进行单因素分析, 在不同遗传模式下 (包含显性、隐性、相加和相乘 4 种模式)^[11] 分别分析 rs9904341 和 rs1042489 位点多态性与 HCC 的关系; 应用 Un-phase 3.14 及 Arlequin 2.0 软件进行连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD) 分析; 采用 Hapstat 3.0 软件分别在显性、隐性、相加模式下进行单倍型及环境因素的多因素 Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共收集 372 例研究对象, 其中 HCC 患者 176 例、正常对照 196 例。病例组平均年龄为 (53.31 ± 8.45) 岁, 对照组平均年龄为 (52.48 ± 8.47) 岁, 两组年龄分布差异无统计学意义 ($t = -0.942, P = 0.35$); 病例组中男性 134 例、女性 42 例, 对照组中男性 153 例、女性 43 例, 两组性别分布无统计学差异 ($\chi^2 = 0.195, P = 0.66$); 两组研究对象均为华东汉族居民, 属南方遗传群体, 在籍贯分布上是均衡的。病例组和对照组间, 饮酒、HBsAg⁺ 及乙肝史分布均有统计学差异 (P 值均 < 0.05); 以不吸烟对象为对照, 吸烟在病例组和对照组间的差异无统计学意义, 而 HCC 病例组戒烟率高于对照组 ($P < 0.01$, 表 1)。

表 1 病例组与对照组的基本情况分析

Tab 1 General data of case and control groups

Factor	Case	Cotrol	χ^2	P
Smoke				
No	71(0.403)	124(0.633)	0.430	0.51
Yes	45(0.256)	67(0.342)		
Quit	60(0.341)	5(0.026)	46.317	<0.01
Alcohol				
No	101(0.574)	135(0.689)	5.279	0.02
Yes	75(0.426)	61(0.311)		
HBsAg ⁺				
No	48(0.273)	184(0.939)	175.270	<0.01
Yes	128(0.727)	12(0.061)		
Hepatitis B				
No	105(0.597)	195(0.995)	94.253	<0.01
Yes	71(0.403)	1(0.005)		

2.2 吻合度检验 Hardy-Weinberg 平衡检验结果显示,rs9904341、rs1042489 两位点均符合 Hardy-Weinberg 平衡(病例组中 χ^2 值分别为 2.366、2.659,对照组中 χ^2 值分别为 0.078、1.451, P 值均 >0.05),说明所选择的样本具有较好的代表性。

2.3 基因型和等位基因频率分析 如图 1 所示,rs9904341 位点分 3 种基因型:CC(120、92 bp),CG(212、120、92 bp),GG(212 bp);rs1042489 位点分 3 种基因型:CC(297、179 bp),CT(476、297、179 bp),TT(476 bp)。rs9904341 位点 CC、CG 和 GG 基因型在 HCC 病例组的频率分别为 0.199、0.557 和 0.244,在对照组的频率分别为 0.265、0.490 和 0.245;等位基因 C 和 G 在 HCC 病例组的频率分别

为 0.477 和 0.523,在对照组的频率分别为 0.510 和 0.490。不同遗传模式下 rs9904341 位点与 HCC 的关联分析结果显示,rs9904341 基因型及等位基因在 HCC 病例组及对照组的分布差异均无统计学意义(表 2)。

rs1042489 位点 CC、CT 和 TT 基因型在 HCC 病例组的频率分别为 0.176、0.557 和 0.267,在对照组的频率分别为 0.138、0.520 和 0.342;两个等位基因 C 和 T 在 HCC 病例组的频率分别为 0.455 和 0.545,在对照组的频率分别为 0.398 和 0.602。在不同遗传模式下分析 rs1042489 位点多态性与 HCC 的关联,结果显示,rs9904341 基因型及等位基因在 HCC 病例组及对照组的分布差异均无统计学意义(表 2)。

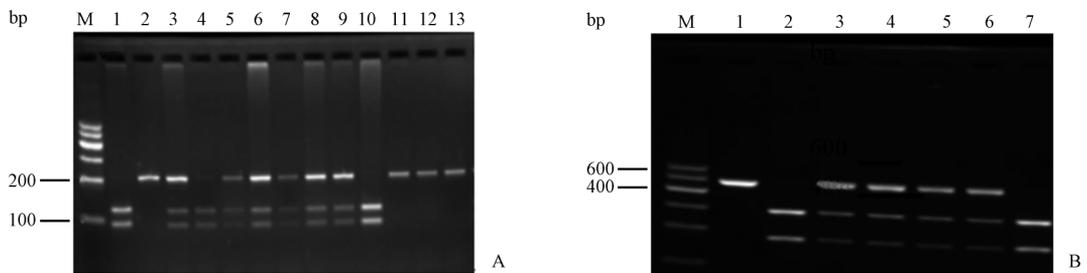


图 1 rs9904341 和 rs104289 位点的酶切产物电泳结果

Fig 1 Genotyping results of rs9904341 and rs104289 by PCR-RFLP

A: rs9904341(M: Marker; 1,4,10: CC genotype; 2,11-13:GG genotype; 3,5-9: CG genotype); B: rs104289 (M: Marker; 1: TT genotype; 2,7: CC genotype; 3-6: CT genotype)

表 2 不同遗传模式下 rs9904341 和 rs1042489 位点基因型及等位基因的分布
Tab 2 Distribution of rs9904341 and rs1042489 under different genetic models

Site	Model	Genotype/allele	Case	Control	$\chi^2(P)$	OR(95%CI)
rs9904341	Dominant	CC	35(0.199)	52(0.265)	2.285(0.13)	—
		CG/GG	141(0.801)	144(0.735)		1.46(0.89,2.37)
	Recessive	CC/CG	133(0.756)	148(0.755)	0.000(0.99)	—
		GG	43(0.244)	48(0.245)		1.00(0.62,1.60)
	Additive	CC	35(0.199)	52(0.265)	2.549(0.28)	—
		CG	98(0.557)	96(0.490)		1.52(0.91,2.52)
		GG	43(0.244)	48(0.245)		1.33(0.74,2.41)
	Multiple	C	168(0.477)	200(0.510)	0.805(0.37)	—
		G	184(0.523)	192(0.490)		1.14(0.86,1.52)
rs1042489	Dominant	CC	31(0.176)	27(0.138)	1.038(0.31)	—
		CT/TT	145(0.824)	169(0.862)		0.75(0.43,1.31)
	Recessive	CC/CT	129(0.733)	129(0.658)	2.441(0.12)	—
		TT	47(0.267)	67(0.342)		0.70(0.45,1.10)
	Additive	CC	31(0.176)	27(0.138)	2.797(0.25)	—
		CT	98(0.557)	102(0.520)		0.84(0.47,1.50)
		TT	47(0.267)	67(0.342)		0.61(0.32,1.16)
	Multiple	C	160(0.455)	156(0.398)	2.430(0.12)	—
		T	192(0.545)	236(0.602)		0.79(0.59,1.06)

2.4 LD 及单倍型分析 LD 分析显示,rs9904341 与 rs1042489 两位点间存在连锁不平衡 ($\chi^2 = 4.777, P=0.03$),病例组及对照组中两位点间连锁不平衡常数 D' 分别为 0.188、0.183, r^2 分别为

0.027、0.023,提示 rs9904341 与 rs1042489 两位点间存在弱连锁不平衡。

将饮酒、HBsAg⁺、乙肝史及 C-T、G-C、G-T 单倍型引入多因素 Logistic 回归模型进行单倍型分析,饮

酒、HBsAg⁺、乙肝史均为二分类变量,分别以无饮酒史、HBsAg⁻、无乙肝史为参照,C-T、G-C、G-T 单倍型均以不具有某种单倍型为参照引入模型,根据赤池信息量准则(Akaike's information criteria, AIC)值最小原则,筛选出隐性遗传模式下的回归模型为最优模

型,在该遗传模式下,以不具有 C-T 单倍型为参照,具有 C-T 单倍型者,其 HCC 的发病风险降低,OR 值为 0.48($P=0.04$);多因素分析还显示 HBsAg⁺ 及乙肝史为 HCC 的危险因素,OR 值分别为 27.60($P<0.01$)和 60.00($P<0.01$),见表 3。

表 3 不同遗传模式下环境因素及单倍型多因素分析

Tab 3 Multivariate analysis of environmental factors and haplotypes under different genetic models

Factor	Dominant mode		Recessive mode		Additive mode	
	$\beta(P)$	OR	$\beta(P)$	OR	$\beta(P)$	OR
Drink	-0.02(0.97)	0.98	-0.02(0.97)	0.98	-0.02(0.97)	0.98
HBsAg ⁺	3.32(0.00)	27.60	3.32(0.00)	27.60	3.32(0.00)	27.60
Hepatitis B	4.09(0.00)	60.00	4.09(0.00)	60.00	4.09(0.00)	60.00
rs9904341C-rs1042489T	0.34(0.18)	1.41	-0.73(0.04)	0.48	-0.19(0.49)	0.82
rs9904341G-rs1042489C	0.61(0.02)	1.84	0.03(0.94)	1.03	0.12(0.68)	1.13
rs9904341G-rs1042489T	-0.00(0.99)	1.00	-0.23(0.55)	0.79	-0.11(0.63)	0.89
-2LR	1 751.556		1 750.826		1 753.605	
AIC	1 765.556		1 764.826		1 767.605	

LR: Likelihood ratio; AIC: Akaike's information criteria

将 C-T 单倍型、HBsAg⁺、乙肝史以及单倍型-环境交互项(C-T 单倍型-HBsAg⁺ 和 C-T 单倍型-乙肝史交互项)引入 Logistic 回归模型,分别在显性、隐性、加性遗传模式下分析单倍型与环境因素的交互效应,结果未发现有统计学意义的交互作用。

3 讨论

研究显示 survivin 在 HCC 癌组织内高表达,且 survivin 的表达水平与 HCC 病情的复发^[6,12]及恶性进展^[13]有关,然而 survivin 在癌组织内高表达的机制还不清楚。体外研究提示 survivin 在多种肿瘤细胞中高表达,这与其基因-31C/G 多态性有关,该多态性会影响 survivin 基因的转录活性^[14];人群研究显示 survivin 基因多态性与肿瘤的易感性有关^[7-8],然而有关 survivin 基因与 HCC 的关联研究尚未见报道。Survivin 基因位于染色体 17q25,全长 14.7 kb,包含 4 个外显子和 3 个内含子,可以编码 142 个氨基酸组成的蛋白质。本研究通过 GenBank 数据库,选择 survivin 基因序列上罕见等位基因频率大于 10%,且含有酶切位点的两个位点 rs9904341 和 rs1042489,探讨 survivin 基因与 HCC 的相关性。

本研究显示在显性、隐性、加性、相乘 4 种不同的遗传模式下,rs1042489 的基因型及等位基因在病例组和对照组的分布差异均无统计学意义,提示 rs1042489 多态性与 HCC 的易感性无关,国内外有关该位点多态性的研究尚未见报道。rs1042489 位点位于 survivin 基因的 3'非编码区,位于基因 3'非编码区的 SNP 能通过 miRNA 影响 mRNA 的稳定

性,进而调控基因的表达^[15],本研究未发现 rs1042489 多态性与 HCC 的关联,提示该位点多态性可能不影响 survivin mRNA 的稳定性,与 survivin 的表达无关,然而有关该位点的功能研究还未见报道,需进一步研究证实。本研究还表明在显性、隐性、加性、相乘 4 种不同的遗传模式下,rs9904341 (survivin -31C/G)基因型及等位基因在病例组和对照组的分布差异均无统计学意义,提示该位点多态性与 HCC 的发病可能无关。Survivin 基因 rs9904341(-31C/G)多态性与 HCC 的关联研究目前尚未见报道,但与其他肿瘤的研究较多,还有报道该位点具有功能性,然而这些研究的结论并不一致。Xu 等^[14]首次在肿瘤细胞中发现 survivin 基因-31C/G 多态性,该多态性会影响 survivin 基因的转录活性,与 survivin 的 mRNA 和蛋白表达水平有关。Jang 等^[7]对 582 例肺癌患者及 582 例正常对照进行研究,结果显示 survivin 基因-31 位点 C/G 多态性与肺癌的发病风险有关,G 等位基因能降低肺癌的发病风险,是肺癌的保护等位基因,该研究还通过质粒构建、瞬时转染实验证明-31 位点 C/G 多态性具有功能性,G 等位基因可以降低 survivin 基因启动子区的转录活性,进而减弱 survivin 的表达。Gazouli 等^[8]对 312 例结肠癌患者及 362 例健康对照进行研究,结果显示,survivin 基因-31 位点 C 等位基因能增加结肠癌的发病风险,并且与 survivin mRNA 的表达正相关。程正江等^[9]对我国 96 例胃癌患者及 67 例正常对照进行研究,结果显示 survivin 基因-31 位点 C 等位基因及 CC 基因型增加

胃癌的发病风险,但发现-31位点C/G多态性与survivin mRNA的表达无关。Yang等^[16]对我国221例食管癌患者及268例正常对照研究,未发现survivin基因-31位点C/G多态性与食管癌的发病风险有关,却发现-625G/C多态性与食管癌的发病有关。另外,Borbély等^[17]在宫颈癌中的研究显示,survivin基因-31G/C位点的基因型及等位基因在宫颈癌患者及正常对照组之间的分布没有显著差异。此外,Wagner等^[18]在对小样本急性髓系白血病中的研究也得出阴性结果。

由于单个位点分析存在局限性,同时进行基因内多个位点的关联分析可能会获得更多的信息,LD分析是研究位点间关联性的一种方法,通过LD有助于发现与疾病关联的SNP位点^[19]。因而,本研究对rs9904341和rs1042489两位点进行了LD分析,结果显示,这两个位点在HCC病例组及对照组中的连锁不平衡常数 D' 分别为0.188、0.183,有统计学意义($\chi^2=4.777, P=0.03$),提示rs9904341与rs1042489两位点存在弱LD。进一步进行了单倍型分析,采用多因素Logistic回归分别在显性、隐性、加性遗传模式下进行模型拟合,按照AIC值最小准则筛选出隐性遗传模式下的模型为最优模型,且发现在该遗传模式下,以不具有C-T单倍型为参照,具有C-T单倍型者,其HCC的发病风险降低,OR值为0.48,这提示rs9904341C-rs1042489T单倍型可能是HCC的保护单倍型。本研究中单个位点分析显示rs9904341及rs1042489T多态性均与HCC的发病无关,而LD分析显示rs9904341及rs1042489存在弱LD,且单倍型分析发现在隐性遗传模式下,rs9904341C-rs1042489T可能是HCC的保护单倍型。可能的原因为:rs9904341及rs1042489多态性与HCC发病的关联较弱,单个位点分析效能较低,未能发现统计学差异,由于rs9904341及rs1042489两个位点间存在LD,进行两个位点的联合效应分析,提高了检验效能,但还需进一步的证实。本研究还发现HBsAg⁺及乙肝史均为HCC的危险因素,但未发现单倍型与环境因素的交互效应。

综上所述,在华东汉族人群中,未发现survivin基因上rs9904341(-31G/C)和rs1042489位点多态性与HCC的发病有关,但此两位点存在弱连锁不平衡,且在隐性遗传模式下,rs9904341C-rs1042489T单倍型可能是HCC的保护单倍型。

[参考文献]

[1] Parkin D M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics,

2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55: 74-108.

- [2] 薛开先. 肝癌发生的分子遗传学和表遗传学研究[J]. 癌症, 2005, 24: 757-768.
- [3] Li F, Ambrosini G, Chu E Y, Plescia J, Tognin S, Marchisio P C, et al. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin[J]. Nature, 1998, 396: 580-584.
- [4] Kania J, Konturek S J, Marlicz K, Hahn E G, Konturek P C. Expression of survivin and caspase-3 in gastric cancer[J]. Dig Dis Sci, 2003, 48: 266-271.
- [5] Asanuma K, Kobayashi D, Furuya D, Tsuji N, Yagihashi A, Watanabe N. A role for survivin in radioresistance of pancreatic cancer cells[J]. Jpn J Cancer Res, 2002, 93: 1057-1062.
- [6] Ikeguchi M, Hirooka Y, Kaibara N. Quantitative analysis of apoptosis related gene expression in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2002, 95: 1938-1945.
- [7] Jang J S, Kim K M, Kang K H, Choi J E, Lee W K, Kim C H, et al. Polymorphisms in the survivin gene and the risk of lung cancer[J]. Lung Cancer, 2008, 60: 31-39.
- [8] Gazouli M, Tzanakis N, Rallis G, Theodoropoulos G, Papaconstantinou I, Kostakis A, et al. Survivin -31G/C promoter polymorphism and sporadic colorectal cancer[J]. Int J Colorectal Dis, 2009, 24: 145-150.
- [9] 程正江, 胡丽华, 黄少军. Survivin启动子区域-31G/C多态性与胃癌发生的关系[J]. 癌症, 2008, 27: 258-263.
- [10] 中国抗癌协会HCC专业委员会. 原发性肝癌诊断标准[J]. 中华肝病杂志, 2000, 8: 135.
- [11] Lewis C M. Genetic association studies: design, analysis and interpretation[J]. Brief Bioinform, 2002, 3: 146-153.
- [12] 李先东, 曾斌, 谢立群. Survivin蛋白及 β -catenin蛋白在原发性肝癌组织中的表达及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16: 62-66.
- [13] Montorsi M, Maggioni M, Falleni M, Pellegrini C, Donadon M, Torzilli G, et al. Survivin gene expression in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma[J]. Hepatogastroenterology, 2007, 54: 2040-2044.
- [14] Xu Y, Fang F, Ludewig G, Jones G, Jones D. A mutation found in the promoter region of the human survivin gene is correlated to overexpression of survivin in cancer cells[J]. DNA Cell Biol, 2004, 23: 419-429.
- [15] Chen S, He Y, Ding J, Jiang Y, Jia S, Xia W, et al. An insertion/deletion polymorphism in the 3' untranslated region of beta-transducin repeat-containing protein (betaTrCP) is associated with susceptibility for hepatocellular carcinoma in Chinese[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 391: 552-556.
- [16] Yang X, Xiong G, Chen X, Xu X, Wang K, Fu Y, et al. Polymorphisms of survivin promoter are associated with risk of esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135: 1341-1349.
- [17] Borbély A A, Murvai M, Szarka K, Kónya J, Gergely L, Hernádi Z, et al. Survivin promoter polymorphism and cervical carcinogenesis[J]. J Clin Pathol, 2007, 60: 303-306.
- [18] Wagner M, Schmelz K, Dörken B, Tamm I. Epigenetic and genetic analysis of the survivin promoter in acute myeloid leukemia[J]. Leuk Res, 2008, 32: 1054-1060.
- [19] Huang Q, Fu Y X, Boerwinkle E. Comparison of strategies for selecting single nucleotide polymorphisms for case/control association studies[J]. Hum Genet, 2003, 113: 253-257.

[本文编辑] 尹茶