

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00349

NF- κ B1 和 NF- κ BI α 基因多态性与 HBsAg 阳性原发性肝癌易患性的关系

何永超¹, 殷建华¹, 谢佳新¹, 张宏伟¹, 刘世建¹, 常文军¹, 李成忠², 张 迁², 马立业³, 曹广文^{1*}

1. 第二军医大学基础部流行病学教研室, 上海 200433

2. 第二军医大学长海医院感染科, 上海 200433

3. 第二军医大学长海医院普通外科, 上海 200433

[摘要] **目的:**探讨 NF- κ B1 和 NF- κ BI α 基因多态性与乙肝表面抗原(HBsAg)阳性原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)易患性之间的关系。**方法:**采用限制性片段长度多态性-聚合酶链反应(RFLP-PCR)方法检测乙肝表抗原性 HCC 患者、慢性肝炎患者(CHB)、健康对照组的 NF- κ B1 和 NF- κ BI α 基因多态性。应用多因素 Logistic 回归综合分析年龄、性别、吸烟、饮酒及各位点基因型与肝癌易感性之间的关系。**结果:**HCC 组中 NF- κ B1 ATTG2/ATTG2 基因型频率明显高于健康对照组($OR=2.21, 95\%CI 1.25\sim 3.88$);以同时携带各位点野生型携带者为参照,健康对照组中同时携带 NF- κ B1 ATTG2/ATTG2 基因型和 NF- κ BI α GG 基因型的个体患肝癌的危险性明显增高($OR=2.94, 95\%CI 1.03\sim 8.44$);携带 NF- κ B1 ATTG2/ATTG2 基因型的肝炎患者患肝癌的危险性增高($OR=2.31, 95\%CI 1.22\sim 4.38$);多因素分析结果显示:男性患肝癌的危险性是女性的 2.01 倍($95\%CI 1.19\sim 3.41$);吸烟者患肝癌的危险性是不吸烟者的 1.79 倍($95\%CI 1.04\sim 3.07$);饮酒者患肝癌的危险性是不饮酒者的 2.58 倍($95\%CI 1.50\sim 4.43$);NF- κ B1 ATTG2/ATTG2 基因型携带者患肝癌的危险性是野生型 NF- κ B1 ATTG1/ATTG1 携带者的 2.17 倍($95\%CI 1.23\sim 3.85$)。**结论:**NF- κ B1 ATTG2/ATTG2 基因型是原发性肝癌的危险因素,与 NF- κ BI α 的 GG 基因型之间存在交互作用;性别、吸烟、饮酒也是肝癌的危险因素。

[关键词] 肝细胞癌;病例对照研究;NF- κ B1;NF- κ BI α ;遗传多态性

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)04-0349-06

Relationship between polymorphism of NF- κ B1 and NF- κ BI α and susceptibility to hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma: a case-control study

HE Yong-chao¹, YIN Jian-hua¹, XIE Jia-xin¹, ZHANG Hong-wei¹, LIU Shi-jian¹, CHANG Wen-jun¹, LI Cheng-zhong², ZHANG Qian², MA Li-ye³, CAO Guang-wen^{1*}

1. Department of Epidemiology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Infectious Diseases, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433

3. Department of General Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433

[ABSTRACT] **Objective:** To explore the association between polymorphisms of NF- κ B1 and NF- κ BI α and the risk of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** The genetic polymorphisms of NF- κ B1 and NF- κ BI α were detected using restriction fragment length polymorphism-polymerase chain reaction (RFLP-PCR) in patients with the hepatitis B virus-associated HCC, patients with chronic hepatitis B and healthy controls. Multivariate Logistic regression model was used to assess the association of the age, sex, smoking history, alcohol drinking, and site of genetic polymorphisms with the susceptibility to HCC. **Results:** The frequency of NF- κ B1 (ATTG2/ATTG2) genotype was significantly higher in HCC group than in healthy controls (odds ratio [OR] = 2.21, 95% CI 1.25-3.88). Compared to the people who carried NF- κ B1 (ATTG1/ATTG1) and NF- κ BI α (AA) genotype spontaneously, healthy controls who carried NF- κ B1 (ATTG2/ATTG2) and NF- κ BI α (GG) genotype had an increased risk for HCC ($OR=2.94, 95\% CI 1.03-8.44$). Chronic hepatitis B patients who carried NF-

[收稿日期] 2008-10-14 **[接受日期]** 2009-03-12

[基金项目] 上海市优秀学科带头人计划(08XD14001);上海市优秀公共卫生学科带头人计划(08GWD02);国家“十一五”重大专项资助(2008ZX10207)。Supported by Program of Shanghai Chief Scientist (08XD14001); Program of Excellent Public Health Leading Scientist of Shanghai(08GWD02); National “11th five-year Plan” for Key Technology R&D Program (2008ZX10207)。

[作者简介] 何永超, 硕士生。E-mail: yongchaohe@126.com

* 通讯作者(Corresponding author)。Tel: 021-81871060, E-mail: gcao@smmu.edu.cn

κ B1 (ATTG2/ATTG2) genotype had an increased risk for HCC (OR = 2.31, 95% CI 1.22-4.38). Multivariate analysis showed increased risk in male HCC patients with chronic hepatitis B (OR = 2.01, 95% CI 1.19-3.41), in those who carried NF- κ B1 (ATTG2/ATTG2) genotype (OR = 2.17, 95% CI 1.23-3.85), in those who had a smoking history (OR = 1.79, 95% CI 1.04-3.07), and in those who had a drinking history (OR = 2.58, 95% CI 1.50-4.43). **Conclusion:** Genotype NF- κ B1 (ATTG2/ATTG2) is a risk factor of HCC, and it has a synergistic effect with NF- κ B1 α (GG) genotype in contributing to hepatocarcinogenesis. Smoking and alcohol drinking are also risk factors for HCC.

[KEY WORDS] hepatocellular carcinoma; case-control studies; NF- κ B1; NF- κ B1 α ; genetic polymorphism

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(4): 349-354]

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上常见的恶性肿瘤之一。我国是肝癌高发区,世界上每年新发肝癌中有 42.5% 在我国大陆地区^[1]。恶性肿瘤中肝癌的年死亡率分别占农村和城市恶性肿瘤死亡率的第一和第二位,严重危害人类的健康与生命^[2]。我国 HCC 主要诱因是乙型肝炎慢性感染。肝癌的发生是由遗传和环境因素等综合作用的结果^[3-4]。在慢性 HBV 感染导致肝癌过程中存在着许多基因的改变,如缺失、突变、甲基化等^[5]。单核苷酸多态性是人类遗传变异中最常见的一种,与肿瘤易感性之间存在着重要的联系^[6]。

许多基因的遗传多态性都与肝癌的发生有着密切的关系。核因子(nuclear factor kappa B, NF- κ B)是 1986 年 Sen 等^[7]从 B 细胞中检测到的一种能与免疫球蛋白 κ 轻链基因增强子序列特异性结合的蛋白, NF- κ B1 是 NF- κ B 在细胞中最主要的存在形式,静息状态下与 NF- κ B1 α 编码的抑制性蛋白 κ B (I κ B α) 结合以无活性的三聚体形式存在于几乎所有类型细胞的细胞质中。当细胞受到某些刺激因素(如紫外线、脂多糖、病毒等)的作用, I κ B α 的 32 位或 36 位丝氨酸(Ser)被磷酸化、泛素化并被蛋白酶降解而使 NF- κ B 被激活, NF- κ B 从胞质转位于胞核从而调节多种基因的转录过程。

NF- κ B 是一种重要的转录因子,参与 100 多种基因的转录调节,其异常激活在炎症、细胞增殖、细胞凋亡及多种肿瘤的发生中起着重要的作用,其遗传多态性的改变与很多肿瘤的发生有关^[8-10]。但在肝癌中 NF- κ B 基因多态性的研究还比较少^[11],目前尚没有在中国人群中的报道,本研究旨在探讨中国人群中 NF- κ B 基因多态性与肝癌易感性之间的关系。

1 材料和方法

1.1 研究对象 采用病例-对照研究方法,收集 2005~2008 年在第二军医大学长海医院住院的乙肝表面抗原(HBsAg)阳性的原发性肝癌患者 150 例

(HCC 组)、慢性肝炎患者 150 例(CHB 组)、健康对照 300 例。原发性肝癌患者为经病理证实的患者,慢性肝炎患者诊断标准按照 2000 年西安病毒性肝炎防治方案,同时排除了丙型、丁型肝炎,酒精性肝炎、合并肝血吸虫病和肝硬化患者;健康对照为长海医院的体检人群。

1.2 标本采集及模板 DNA 提取 静脉采血 1 ml, EDTA 抗凝,北京天根生化科技有限公司(天根生化)全血基因组 DNA 提取试剂盒抽提 DNA。

1.3 NF- κ B1 和 NF- κ B1 α 基因型的分布情况分析 采用限制性片段长度多态性-聚合酶链反应(RFLP-PCR)方法分析 NF- κ B1 和 NF- κ B1 α 基因型的分布情况。引物由上海生工生物工程技术服务有限公司(上海生工)合成,序列如下: NF- κ B1, forward primer 5'-TGG GCA CAA GTC GTT TAT GA-3', reverse primer 5'-CTG GAG CCG GTA GGG AAG-3'; NF- κ B1 α , forward primer 5'-GGC TGA AAG AAC ATG GAC TTG-3', reverse primer 5'-GTA CAC CAT TTA CAG GAG GG-3'。PCR 反应体系总体积为 25 μ l,其中含引物(10 μ mol/L)各 0.5 μ l, 25 mmol/L dNTP(上海生工)0.2 μ l, 模板 DNA 0.1~0.5 μ g, TaqPlus DNA 聚合酶(天根生化)1 U, 10 \times Buffer(含 MgCl₂, 天根生化)2.5 μ l。PCR 反应条件为:预变性 95 $^{\circ}$ C 3 min, 35 个循环(94 $^{\circ}$ C 1 min, 60 $^{\circ}$ C 50 s, 72 $^{\circ}$ C 50 s), 72 $^{\circ}$ C 10 min。

NF- κ B1 PCR 产物采用 Van91(上海生工)酶切 37 $^{\circ}$ C 6 h (10 μ l PCR 产物+1 μ l Van91+2 μ l 10 \times Buffer), 酶切产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳检测, 根据电泳条带可以分为 3 种基因型(图 1): 野生型 AT-TG1/ATTG1 (281 bp), 杂合型 ATTG1/ATTG2 (45、240、281 bp), 突变型 (45、240 bp)。NF- κ B1 α PCR 产物采用 HaeIII(上海生工)酶切 37 $^{\circ}$ C 8 h (10 μ l PCR 产物+1 μ l Van91+2 μ l 10 \times Buffer), 酶切产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳检测, 根据电泳条带可以分为 3 种基因型(图 2): 野生型 AA (424 bp), 杂合

型 AG(118、306、424 bp), 突变型(118、306 bp)。

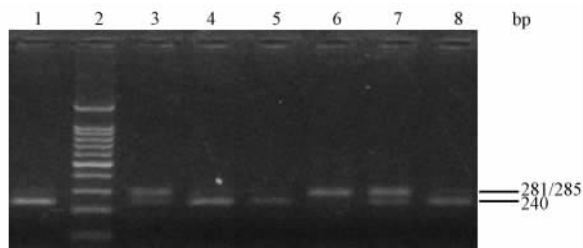


图 1 NF- κ B1 酶切产物电泳结果

Fig 1 Genotypes of NF- κ B1 in controls, patients with hepatitis B and HCC by RFLP-PCR

2: 100 bp DNA ladder; 6: NF- κ B1 WT ATTG1/ATTG1 genotype; 3, 7: NF- κ B1 heterozygote ATTG1/ATTG2 genotype; 1, 4, 5, 8: NF- κ B1 polymorphic homozygote ATTG2/ATTG2 genotype

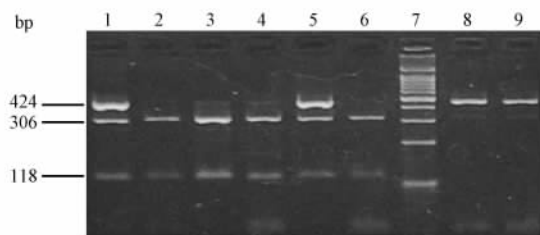


图 2 NF- κ BI α 酶切产物电泳结果

Fig 2 Genotypes of NF- κ BI α in controls, patients with hepatitis B and HCC by RFLP-PCR

7: 100 bp DNA ladder; 8, 9: NF- κ BI α WT AA genotype; 1, 5: NF- κ BI α heterozygote AG genotype; 2, 4, 6: NF- κ BI α mutation GG genotype

1.4 统计学处理 应用 SPSS 15.0 进行统计分析, 采用比值比(odds ratio, OR) 及 95%CI 估计各研究因素和 HCC 的联系强度。独立危险因素分析采用多因素 Logistic 回归分析方法。Hardy-Weinberg 遗传平衡统计在研究正常对照人群多态性位点分布时均在 Internet 上进行(<http://ihg.gsf.de/ihg/snps.html>)。

2 结果

2.1 各组一般资料分析 150 例肝癌患者中男性 107 例, 女性 43 例; 150 例肝炎患者中男性 107 例, 女性 43 例; 300 例健康对照中男性 214 例, 女性 86 例。3 组之间性别分布无统计学差异($\chi^2=0.00, P>0.05$)。肝癌组年龄 29~82 岁, 平均(52.94 \pm 9.64)岁; 肝炎组年龄 30~81 岁, 平均(50.52 \pm 9.94)岁; 健康对照组年龄 26~81 岁, 平均(52.17 \pm 9.74)岁, 3 组之间年龄分布无统计学差异($F=1.09, P>0.05$)。

2.2 NF- κ B1 和 NF- κ BI α 基因多态性分布 各等位基因在正常对照组中的分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律(NF- κ B1) 的多态性位点: $\chi^2=2.30, P=0.13$; NF- κ BI α 的多态性位点: $\chi^2=3.25, P=0.07$)。各组基因型频率及健康对照组与肝炎组、HCC 组比较的结果见表 1。

从表 1 可以看出 NF- κ B1 突变型(ATTG2/ATTG2)携带者患肝癌的危险性显著增加(OR=2.21, 95%CI 1.25~3.88); NF- κ BI α 位点 AG 基因型携带者患肝炎及肝癌的危险性减小(OR=0.47, 95%CI 0.29~0.77; OR=0.58, 95%CI 0.36~0.94)。以上结果均采用多因素 Logistic 回归分析去除性别、年龄、吸烟及饮酒的影响。

2.3 NF- κ B1 和 NF- κ BI α 多态性的联合分析 将同时携带 NF- κ B1 ATTG1/ATTG1 和 NF- κ BI α AA 组作为阴性暴露组, 计算各暴露组合的 OR 值, 结果见表 2。结果显示: 同时携带 NF- κ B1 ATTG1/ATTG1 和 NF- κ BI α AG 者或同时携带 NF- κ B1 ATTG2/ATTG2 和 NF- κ BI α AG 者患肝炎的危险性降低(OR=0.25, 0.35); 同时携带 NF- κ B1 ATTG2/ATTG2 和 NF- κ BI α GG 基因型者患肝癌的危险性显著增加(OR=2.94), 提示这 2 个基因的多态性之间具有交互作用。

2.4 NF- κ B1 和 NF- κ BI α 多态性与 HBV 阳性 HCC 易感性的相关性 以 CHB 组为对照组, 分析 NF- κ B1 和 NF- κ BI α 多态性与 HBV 阳性 HCC 之间的易感性。由表 3 可以看出: 携带 NF- κ B1 突变型(ATTG2/ATTG2)的肝炎患者患肝癌的危险性显著增加(OR=2.31, 95%CI 1.22~4.38); 按性别进行分层分析发现, 男性组中 NF- κ B1 和 NF- κ BI α 多态性与肝癌易感性之间没有相关性, 女性组中携带 NF- κ B1 突变型(ATTG2/ATTG2)的肝炎患者患肝癌的危险性显著增加(OR=4.04, 95%CI 1.14~14.30), NF- κ BI α 多态性与肝癌易感性之间没有相关性。以上结果均采用多因素 Logistic 回归分析去除性别、年龄、吸烟及饮酒的影响。

2.5 多因素分析结果 将年龄、性别、吸烟、饮酒、NF- κ B1 和 NF- κ BI α 基因型等与肝癌发病可能有关的因素进行非条件 Logistic 回归分析, 由表 4 可以看出, NF- κ B1 ATTG2/ATTG2 基因型、吸烟、饮酒、性别等都是肝癌危险因素, 而携带 NF- κ BI α AG 基因型个体患肝癌的危险性降低(OR=0.60)。

表 1 NF-κB1 和 NF-κBIα 基因型的分布及与肝炎和原发性肝癌之间的关系

Tab 1 Association of NF-κB1 and NF-κBIα genotype frequencies with chronic hepatitis B and HCC

Genotype	Control (n=300)	Control vs CHB(n=150)			Control vs HCC(n=150)		
		N(%)	Adjusted OR ^a (95%CI)	P	N(%)	Adjusted OR ^a (95%CI)	P
NF-κB1							
ATTG1/ATTG1	94(31.3)	48(32.0)	1.00		30(20.0)	1.00	
ATTG1/ATTG2	136(45.3)	68(45.3)	0.96(0.61-1.53)	0.88	65(43.3)	1.30(0.77-2.20)	0.33
ATTG2/ATTG2	70(23.3)	34(22.7)	0.92(0.53-1.58)	0.76	55(36.7)	2.21(1.25-3.88)	0.01
NF-κBIα							
AA	104(34.7)	62(41.3)	1.00		59(39.3)	1.00	
AG	132(44.0)	38(25.3)	0.47(0.29-0.77)	0.00	47(31.3)	0.58(0.36-0.94)	0.03
GG	64(21.3)	50(33.3)	1.35(0.82-2.22)	0.24	44(29.3)	1.18(0.69-2.00)	0.55

^a: Adjusted by sex, age, smoking and alcohol drinking. CHB: Chronic hepatitis B; HCC: Hepatocellular carcinoma

表 2 NF-κB1 和 NF-κBIα 多态性的组合与肝炎和原发性肝癌的关系

Tab 2 Association of different combinations of NF-κB1 and NF-κBIα genotypes with chronic hepatitis B and HCC

Combination of genotype		Control (n=300)	Control vs CHB(n=150)			Control vs HCC(n=150)		
NF-κB1	NF-κBIα		N	Adjusted OR ^a (95%CI)	P	N	Adjusted OR ^a (95%CI)	P
ATTG1/ATTG1	AA	26	20	-	-	11	-	-
ATTG1/ATTG1	AG	46	9	0.25(0.10-0.63)	0.00	9	0.45(0.16-1.28)	0.14
ATTG1/ATTG1	GG	22	19	1.16(0.49-2.76)	0.73	10	1.01(0.34-3.00)	0.99
ATTG1/ATTG2	AA	50	29	0.75(0.35-1.59)	0.45	29	1.19(0.49-2.86)	0.70
ATTG1/ATTG2	AG	57	21	0.45(0.21-1.00)	0.05	21	0.68(0.28-1.69)	0.41
ATTG1/ATTG2	GG	29	18	0.81(0.35-1.87)	0.62	15	1.09(0.41-2.93)	0.86
ATTG2/ATTG2	AA	28	13	0.57(0.24-1.41)	0.22	19	1.50(0.57-3.91)	0.41
ATTG2/ATTG2	AG	29	8	0.35(0.13-0.94)	0.04	17	1.16(0.44-3.06)	0.77
ATTG2/ATTG2	GG	13	13	1.30(0.49-3.48)	0.60	19	2.94(1.03-8.44)	0.04

^a: Adjusted by sex, age, smoking and alcohol drinking. CHB: Chronic hepatitis B; HCC: Hepatocellular carcinoma

表 3 NF-κB1 和 NF-κBIα 多态性与 HBsAg 阳性原发性肝癌之间的关系

Tab 3 Association of NF-κB1 and NF-κBIα polymorphism with susceptibility to hepatitis B virus-associated HCC

Genotype	CHB(n=150) [N(%)]	HCC(n=150) [N(%)]	CHB vs HCC	
			Adjusted OR ^a (95%CI)	P
NF-κB1				
ATTG1/ATTG1	48(32.0)	30(20.0)	1.00	
ATTG1/ATTG2	68(45.3)	65(43.3)	1.41(0.79-2.53)	0.25
ATTG2/ATTG2	34(22.7)	55(36.7)	2.31(1.22-4.38)	0.01
NF-κBIα				
AA	62(41.3)	59(39.3)	1.00	
AG	38(25.3)	47(31.3)	1.36(0.76-2.40)	0.30
GG	50(33.3)	44(29.3)	0.93(0.54-1.62)	0.80
NF-κB1(male)				
ATTG1/ATTG1	33(30.8)	23(21.5)	1.00	
ATTG1/ATTG2	48(44.9)	47(43.9)	1.32(0.67-2.62)	0.43
ATTG2/ATTG2	26(24.3)	37(34.6)	1.82(0.86-3.85)	0.12
NF-κBIα(male)				
AA	45(42.1)	40(37.4)	1.00	
AG	23(21.5)	33(30.8)	1.62(0.81-3.26)	0.17
GG	39(36.4)	34(31.8)	0.95(0.50-1.81)	0.88
NF-κB1(female)				
ATTG1/ATTG1	15(34.9)	7(16.3)	1.00	
ATTG1/ATTG2	20(46.5)	18(41.9)	1.61(0.51-5.09)	0.42
ATTG2/ATTG2	8(18.6)	18(41.9)	4.04(1.14-14.30)	0.03
NF-κBIα(female)				
AA	17(39.5)	19(44.2)	1.00	
AG	15(34.9)	14(32.6)	0.94(0.34-2.61)	0.90
GG	11(25.6)	10(23.3)	0.85(0.28-2.64)	0.78

^a: Adjusted by sex, age, smoking and alcohol drinking. CHB: Chronic hepatitis B; HCC: Hepatocellular carcinoma

表4 肝癌危险性多因素非条件 Logistic 回归分析

Tab 4 Multivariate regression analysis of factors independently associated with risks for HCC

Index	β	P	OR(95%CI)
Age	0.02	0.19	1.02(0.99-1.04)
Sex	0.70	0.01	2.01(1.19-3.41)
Smoking	0.58	0.04	1.79(1.04-3.07)
Alcohol drinking	0.95	0.00	2.58(1.50-4.43)
NF- κ B1			
ATTG1/ATTG1	-	-	-
ATTG1/ATTG2	0.25	0.36	1.28(0.75-2.19)
ATTG2/ATTG2	0.78	0.01	2.17(1.23-3.85)
NF- κ BI α			
AA	-	-	-
AG	-0.52	0.04	0.60(0.37-0.97)
GG	0.18	0.51	1.20(0.70-2.06)
Constant	-3.33	0.00	0.04

3 讨论

肝癌的发生是由遗传及环境因素共同作用的过程。近年来研究发现肝癌的发生与 HBV 慢性感染导致的肝脏慢性炎症性刺激有关,但是多数的慢性肝炎患者终身并没有发生肝癌,可能是因为个体的遗传背景不同。而单核苷酸多态性是人类遗传学变异中最常见的一种,NF- κ B 是新近研究发现的一组与炎症反应相关的基因,研究发现 NF- κ B 与 HCC 之间的关系密切。肝癌的发生与 NF- κ B 多态性造成的遗传易感性有关。

NF- κ B/Rel 家族成员诱导了 HBV 感染者肝肿瘤的发生,通过 HBV 病毒编码的 Tat 蛋白可迅速激活 NF- κ B。Arsura 等^[12] 研究发现 NF- κ B 的组成性激活是肝癌发生的一个早期的关键因素。Kim 等^[11] 研究发现 NF- κ BI α 外显子的多态性与 HBV 相关肝癌的发生没有联系。本研究发现 NF- κ B1 及 NF- κ BI α 的基因多态性与肝炎及肝癌的易感性之间存在关联。携带 NF- κ BI α AG 基因型的个体患肝炎的危险性降低 (OR=0.47,95%CI 0.29~0.77),联合分析显示同时携带 NF- κ BI α AG 基因型与 NF- κ B1 ATTG1/ATTG1 或 NF- κ B1 ATTG2/ATTG2 基因型的个体患肝炎的危险性均减小 (OR=0.25,0.35)。NF- κ B1 突变型 (ATTG2/ATTG2) 携带者在肝癌组中的频率明显高于健康对照组 (OR=2.21,95%CI 1.25~3.88),携带该基因型的个体患肝癌的风险比野生型携带者增加了 2.21 倍,提示 NF- κ B1 ATTG2/ATTG2 基因型可能是肝癌的一个危险因素。NF- κ BI α AG 基因型在健康对照组与肝癌组之间存在统计学差异 (OR=

0.58,95%CI 0.36~0.94),同时进行多因素 Logistic 回归分析时发现 NF- κ BI α AG 基因型与 AA 基因型相比,患肝癌的危险性减小 (OR=0.60,95%CI 0.37~0.97),提示它可能是肝癌的一个保护性因素。

在进行 NF- κ B1 与 NF- κ BI α 多态性位点的联合分析时发现携带 NF- κ B1 突变型 (ATTG2/ATTG2) 和 NF- κ BI α 突变型纯合子 GG 的个体远比单独携带其中一种突变体时发生 HCC 的危险性高 (OR=2.94,95%CI 1.03~8.44),说明二者之间存在协同作用,它们的同时突变更容易导致 HBV 慢性感染者发生肝癌。以肝炎组为对照研究发现携带 NF- κ B1 ATTG2/ATTG2 基因型的个体患肝癌的危险性是 ATTG1/ATTG1 基因型携带者的 2.31 倍;流行病学调查显示,肝癌在人群中的发病率男女比例为 2:1~5:1,因此按性别进行分层分析发现在女性人群中携带 NF- κ B1 ATTG2/ATTG2 基因型的个体患肝癌的危险性是野生型携带者的 4.04 倍。多因素 Logistic 回归分析结果也显示性别、吸烟、饮酒是肝癌的危险因素。有研究^[13] 显示 NF- κ B1 发生突变并且饮酒的患者会更早发生疾病,与本实验多因素分析结果一致。

HBV 病毒感染本身也是肝癌的一个独立危险因素,HBV 慢性感染促进肝癌发生的机制被认为是病毒颗粒和慢性肝炎诱导细胞转化的结果。Lin 等^[14] 发现来自骨髓的 MyD88 蛋白及 I κ B 激酶能够增加 NF- κ B1 的活性,并且抑制了 HBV 病毒的复制。本研究发现 NF- κ B1 突变型 (ATTG2/ATTG2) 增加了患肝癌的风险,可能正是因为突变的 NF- κ B1 活性降低或者表达量下降,不能很好地抑制 HBV 病毒的复制,使得 HBV 病毒持续对肝脏造成损伤,因而更容易患肝癌。

综上所述,本研究显示 NF- κ B1 和 NF- κ BI α 基因多态性对 HCC 发生存在一定的影响,提示 NF- κ B1 和 NF- κ BI α 基因多态性是导致个体肿瘤遗传易感性的重要因素,这对了解 HCC 的发生及高危人群的筛检等方面都有一定积极的意义。本研究亦存在许多不足之处,如没有进行基因型的比较。我们前期研究^[15-17] 发现 HBV 的基因型也是肝癌的一个危险因素,在进行肝癌和肝炎的病例对照研究时最好能把肝炎史作为配对因素进行研究,因为肝炎史也是肝炎是否转为肝癌的一个重要因素。此外,肝癌是一个由多基因和环境共同作用的疾病,需要加大样本量,选择多个位点进行研究。

[参考文献]

- [1] 陈建国. 启东肝癌高发区 15 年肝癌防治工作的评估[J]. 中国肿瘤, 2001, 10: 3.
- [2] 谢峰, 徐峰, 黄杨卿, 杨甲梅. 单核苷酸多态性与肝细胞癌遗传易感性[J]. 肝脏, 2006, 11: 413-415.
- [3] Qian G S, Ross R K, Yu M C, Yuan J M, Gao Y T, Henderson B E, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1994, 3: 3-10.
- [4] Edenberg H J, Xuei X, Wetherill L F, Bierut L, Bucholz K, Dick D M, et al. Association of NF κ B1, which encodes a subunit of the transcription factor NF-kappaB, with alcohol dependence[J]. Hum Mol Genet, 2008, 17: 963-970.
- [5] Buendia M A. Genetics of hepatocellular carcinoma [J]. Semin Cancer Biol, 2000, 10: 185-200.
- [6] Shastri B S. SNP alleles in human disease and evolution[J]. J Hum Genet, 2002, 47: 561-566.
- [7] Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences [J]. Cell, 1986, 46: 705-716.
- [8] Shin S R, Sánchez-Velaz N, Sherr D H, Sonenshein G E. 7,12-dimethylbenz(a)anthracene treatment of a c-rel mouse mammary tumor cell line induces epithelial to mesenchymal transition via activation of nuclear factor-kappaB[J]. Cancer Res, 2006, 66: 2570-2575.
- [9] Spink C F, Gray L C, Davies F E, Morgan G J, Bidwell J L. Haplotype structure across the I kappa B alpha gene (NFKBIA) and association with multiple myeloma[J]. Cancer Lett, 2007, 246(1-2): 92-99.
- [10] Curran J E, Weinstein S R, Griffiths L R. Polymorphic variants of NF κ B1 and its inhibitory protein NF κ BIA, and their involvement in sporadic breast cancer[J]. Cancer Lett, 2002, 188(1-2): 103-107.
- [11] Kim L H, Shin H D, Park B L, Jung J H, Kim J Y, Kim Y J, et al. Identification of variants in NF κ BIA and association analysis with hepatocellular carcinoma risk among chronic HBV patients[J]. Hum Mutat, 2003, 21: 652-653.
- [12] Arsurra M, Cavin L G. Nuclear factor-kappaB and liver carcinogenesis[J]. Cancer Lett, 2005, 229: 157-169.
- [13] Edenberg H J, Xuei X, Wetherill L F, Bierut L, Bucholz K, Dick D M, et al. Association of NF κ B1, which encodes a subunit of the transcription factor NF-kappaB, with alcohol dependence[J]. Hum Mol Genet, 2008, 17: 963-970.
- [14] Lin S, Wu M, Xu Y, Xiong W, Yi Z, Zhang X, et al. Inhibition of hepatitis B virus replication by MyD88 is mediated by nuclear factor-kappaB activation [J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1772: 1150-1157.
- [15] Yin J, Zhang H, Li C, Gao C, He Y, Zhai Y, et al. Role of hepatitis B virus genotype mixture, subgenotypes C2 and B2 on hepatocellular carcinoma: compared with chronic hepatitis B and asymptomatic carrier state in the same area[J]. Carcinogenesis, 2008, 29: 1685-1691.
- [16] 殷建华, 何永超, 李成忠, 周赞, 张宏伟, 曹广文. 乙型肝炎病毒感染相关疾病中病毒基因型和亚型的分布及其与临床指标的关系[J]. 第二军医大学学报, 2008, 29: 1-5.
- Yin J H, He Y C, Li C Z, Zhou Y, Zhang H W, Cao G W. Distribution of HBV genotypes and subgenotypes in patients with chronic hepatitis B, hepatocellular carcinoma, asymptomatic HNV carriers and its clinical relevance [J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29: 1-5.
- [17] 殷建华, 周赞, 何永超, 张宏伟, 曹广文. 乙型肝炎病毒基因亚型 B2 和 C2 对肝细胞癌形成、疗效及预后的影响[J]. 第二军医大学学报, 2008, 29: 162-166.
- Yin J H, Zhou Y, He Y C, Zhang H W, Cao G W. Role of HBV subgenotype C2, B2 in carcinogenesis, treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29: 162-166.

[本文编辑] 贾泽军

· 消息 ·

《第二军医大学学报》继续入编《中文核心期刊要目总览》

《第二军医大学学报》继 1992、1996、2000、2004 年 4 次入编《中文核心期刊要目总览》后, 2008 年继续入编, 被列为综合性医药卫生类核心期刊。

由北京大学图书馆和北京高校图书馆期刊工作研究会合编、北京大学出版社出版的《中文核心期刊要目总览》已分别于 1992、1996、2000、2004 年出版, 共 4 版。2008 年版(第 5 版)的定量评价指标体系采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web 下载量等 9 个评价指标, 作为评价指标统计源的数据库及文摘刊物达 80 余种, 涉及期刊 12 400 余种, 统计文献量达 32 400 余万篇次(2003~2005 年), 经过定量评价和定性评审, 最终从我国已出版的中文期刊中评选出 1 980 余种核心期刊, 其中综合性医药卫生类核心期刊 37 种。