

# 基因多态性与乳腺癌发生发展关系的研究进展

Research Progress in the Relationship of Gene Polymorphisms with Carcinogenesis and Progression in Breast Cancer

XU Ye-qiong, WANG Shu-kui

许晔琼 综述, 王书奎 审校

(南京医科大学附属南京第一医院, 江苏 南京 210006)

**摘要:**乳腺癌是威胁女性健康最严重的恶性肿瘤之一, 研究显示遗传背景的差异在乳腺癌的发生、发展及预后等多个方面都起着重要的作用。近年来乳腺癌的分子流行病学研究主要集中于细胞因子、细胞色素氧化酶、DNA 损伤修复基因、肥胖及细胞周期蛋白等多种关键基因。全文主要从以上 5 个方面探讨基因多态性与乳腺癌的发生、发展和预后的关系。

**关键词:**乳腺癌; 基因多态性

**中图分类号:** R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)09-0676-06

全球每年乳腺癌新增病例约为 100 万, 新增病例主要来自于欧美国家, 其中美国有 20 万(占女性恶性肿瘤的 27%), 欧洲 32 万(占女性恶性肿瘤的 31%)。从 20 世纪 70 年代起, 原来为低发区的亚洲的乳腺癌发病率出现上升趋势, 尤其是日本、新加坡及我国的沿海城市。乳腺癌是一种复杂的疾病, 除家族性乳腺癌主要与 BRCA1、BRCA2 有关外, 散发性乳腺癌的发生可能与环境因素有关。肿瘤遗传易感性在分子水平上对于乳腺癌的发生、发展起着重要的作用<sup>[1]</sup>。本文就近年来基因多态性与乳腺癌发生发展关系的研究进展作一综述。

## 1 细胞因子基因的多态性

细胞因子与肿瘤的发生是肿瘤分子流行病学的热点, 在乳腺癌中细胞因子相关的基因多态性也被认为是潜在的危险因素。细胞因子因其作用的广泛性, 无论是在乳腺癌的发生及预后中都起着重要的作用。

收稿日期: 2012-03-13; 修回日期: 2012-05-04

通讯作者: 王书奎, E-mail: shukwang@163.com

### 1.1 白细胞介素类

#### 1.1.1 白细胞介素-4

白细胞介素-4(IL-4)由辅助性 T 细胞(Th)产生, 可增强 B 细胞的抗原递呈作用, 促进活化 B 细胞分泌特异性抗体 IgE 和 IgG1, 并能增加 IgE 介导的体液免疫和杀伤细胞的能力, 促进 B 细胞增殖分化。IL-4 基因定位于人类染色体 5q31 上。IL-4 基因多态性中研究较多的有两个, 分别是启动子区的-590C/T(rs2243250)和-1098G/T(rs2243248)。Konwar 等<sup>[2]</sup>对-590 C/T 位点的多态性进行了研究, 结果显示该位点的多态性与患乳腺癌的风险性并无相关性, 在绝经前和绝经后的亚组分析中, 也没有发现显著的相关性。Erdei 等<sup>[3]</sup>发现墨西哥女性中-1098 G/T 位点的多态性与乳腺癌有关, 血浆中升高的细胞因子水平对肿瘤免疫学改变有一定诊断意义, 也与基因易感性标志物有关, 这可能与 IL-4 能够引起肿瘤细胞凋亡和调节雌激素的合成有关。

#### 1.1.2 白细胞介素-6

白细胞介素-6(IL-6)是介导 Th2 型反应的一个关键因子, IL-6 基因位于人类染色体 7q15-p21。研究表明, IL-6 可以由许多细胞产生, 并且在造血、免

疫细胞的激活、炎症和肿瘤发生方面起着重要的作用<sup>[4]</sup>。血浆高水平 IL-6 与包括乳腺癌在内的多种肿瘤晚期阶段和不良预后密切相关<sup>[5]</sup>。这可能与 IL-6 能够使细胞内信号转导复制活化子 3 (STAT3) 活化有关,STAT3 的活化与肿瘤细胞增殖、存活、免疫逃避有联系。DeMichele 等<sup>[6]</sup>对启动子区-572G/C (rs1800796)、-597G/A (rs1800797)、-174G/C (rs1800795)和-838AnTn 多态性进行研究,结果显示这些基因多态性位点导致乳腺癌患者预后不良。Dossus 等<sup>[7]</sup>发现 17724G/T (rs6949149)位点的 TT 基因型与乳腺癌的危险性有关,以地区进行分层研究时,发现只有在非裔美国人中该位点上 TT 基因型与乳腺癌相关,这表明两者的相关性具有种族差异性。

### 1.1.3 白细胞介素-8

白细胞介素-8(IL-8)是典型的炎性细胞趋化因子,IL-8 的主要生物学活性是趋化并激活中性粒细胞,它不仅与炎症、哮喘等疾病相关,而且还参与肿瘤的发生发展。IL-8 基因位于染色体 4q12-21,基因组有 7 个外显子和 3 个内含子。Snoussi 等<sup>[8]</sup>研究显示携带有-251 AA 基因型与 TA 基因型都会使患乳腺癌的风险性升高,因此,定义-251 TA 和-251 AA 为高危基因型。Wang 等<sup>[9]</sup>对该位点与肿瘤发生的关系进行了 Meta 分析,共纳入 42 篇病例对照研究,结果显示-251A 基因携带者乳腺癌的发病率增高。

### 1.1.4 白细胞介素-10

白细胞介素-10(IL-10)能抑制单核细胞和巨噬细胞的功能,抑制许多前炎症相关因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、MIP-1 和 IL-8)的产生,抑制 Th1 淋巴细胞产生 IFN- $\gamma$  和 IL-2,协同刺激肥大细胞和周围淋巴细胞的增殖。IL-10 对免疫系统具有双重作用,既能抑制免疫反应又能抗血管生成,导致其既能抑制肿瘤形成又能促进其发生。IL-10 基因定位于染色体 1q31-1q32,启动子区的-1082A/G (rs1800896)、-819T/C (rs1800871)、-592A/C (rs1800872) 3 个位点是近年来研究的热点。Howell 等<sup>[10]</sup>对 IL-10 基因启动子区的多态性位点进行了分析,结果显示 1082AA 低表达基因型与乳腺癌的易感性相关,而-592 AA 基因型与降低乳腺癌危险性有关。Gerger 等<sup>[11]</sup>研究显示-592C/A 位点与乳腺癌的转移有着密切的联系。

## 1.2 肿瘤坏死因子

肿瘤坏死因子(TNF)是体内具有多种生物活性的细胞因子,它具有抗肿瘤、抗病毒感染的作用,诱发炎症反应以及刺激某些正常细胞的生长<sup>[12]</sup>。TNF 最重要的作用是杀伤和抑制肿瘤,这在乳腺癌的研究中占十分重要的地位。天然的 TNF 是一种糖蛋白,以两种形式存在,即 TNF- $\alpha$  和 TNF- $\beta$ 。TNF 基因位于 HLA III 类区域,长约 750kb。

### 1.2.1 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  是由激活的巨噬细胞、T 淋巴细胞等分泌的一种高效、多功能的细胞因子,因其在炎症反应、免疫应答及抗肿瘤方面的广泛作用而倍受关注。人类 TNF- $\alpha$  基因位于染色体 6p21.3 区,这是个具有高度多态性的主要组织相容性复合体 (MHC) 区域。TNF 基因族含多个多态性位点(如-238G/A、-308G/A、-857C/T、-863C/A、-1031T/C)。Mestiri 等<sup>[13]</sup>对 TNF- $\alpha$ -308G/A (rs1800629)位点的多态性进行了研究,发现该位点与乳腺癌有着密切的联系,并且它可以作为评估乳腺癌无病生存率和生存率的一个独立指标。而 Kamali-Sarvestani 等<sup>[14]</sup>对伊朗人群的研究中并没有发现两者之间的相关性。Wang 等<sup>[15]</sup>对 30 篇文章进行了 Meta 分析,其中包括了 16 507 例病例和 19 749 个对照,结果显示仅在西方人群分组中该位点多态性与乳腺癌的发生有关(GA vs GG: OR=0.91,95%CI:0.85~0.96,P=0.002)。由于目前的研究所得的结果争议甚多,所以需要考虑样本量、种族差异、抽样误差等各种因素造成的影响,有待于大样本的综合性研究来进一步明确 TNF- $\alpha$  与乳腺癌的关系。

### 1.2.2 TNF- $\beta$

TNF- $\beta$  具有紧密的结构,其 30%的氨基酸结构与 TNF- $\alpha$  相似。在 TNF- $\beta$  中研究较多的是 TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1 在控制细胞增殖、分化方面起着重要的作用,这一功能涉及到了乳腺癌的发生、发展。与乳腺癌相关的多态性位点主要有-509C/T (rs1800469)、-869C/T (rs1800470)、29T/C (rs1982073)。Qi 等<sup>[16]</sup>对 17 篇文章进行 Meta 分析,其中 TGF- $\beta$ 1 -869C/T 位点多态性的研究包括了 20 022 个病例和 24 423 个对照,结果发现仅在白种人中 TGF- $\beta$ 1 -869C/T 位点

多态性与乳腺癌的发生相关(C vs T: OR=1.051, 95% CI: 1.018~1.085; CC vs TT+TC: OR=1.083, 95% CI: 1.019~1.151), 该位点的多态性可能是一个低风险因素, 而且具有种族差异性。Huang 等<sup>[17]</sup>的研究包含了 10 341 例病例和 15 655 个对照, 研究显示-29T/C 位点多态性与乳腺癌的发生无相关性, 基于有限的样本量未发现两者的联系, 将来的研究可以加大样本量, 从不同的种族人群中进一步深入研究。

细胞因子因其作用的网络性及与环境因素具有交互作用, 在乳腺癌发生中的作用往往感染相关的因素不强, 因此细胞因子在乳腺癌的病理生理过程中表现有组织的特异性。值得注意的是近年来研究发现细胞因子(如 IL-6)与肥胖相关因素有交互作用, 对乳腺癌的发生起着重要的作用。因此在今后的研究中可进行多因素交互作用与乳腺癌发生及预后相关性的探讨。

## 2 细胞色素氧化酶基因的多态性

细胞色素 P450(CYP450)是一类基因超家族酶系, 其功能是催化外来化合物进入体内的氧化反应阶段, 对于化学致癌物来说, 即把无活性的前致癌物激活转变为亲电子化合物, 亲电子化合物可攻击细胞内的生物大分子, 与 DNA 或蛋白质形成加合物, 最终引起癌基因和抑癌基因的改变, 从而导致癌变<sup>[18]</sup>。

### 2.1 CYP4501A1

CYP4501A1 位于 15 号染色体 q22-qter 上。Yao 等<sup>[19]</sup>结果显示该基因多态性位点 3801T/C(rs4646903)与乳腺癌的发生无相关性。Sergentanis 等<sup>[20]</sup>研究了该基因的 4 个多态性位点[-3801T/C (rs4646903), -3205T/C (none), -2455A/G (rs1048943) 和 -2453C/A (rs1799814)], 结果显示在白种人中-2455A/G 位点 G 等位基因是乳腺癌发生的危险因素, 而其他 3 个位点的多态性与乳腺癌的发生无相关性。

### 2.2 CYP2D6

CYP2D6 位于人 22 号染色体的 q22.1-qter 上, CYP2D6 酶在将 tamoxifen 转变为其活性形式的过程中起着重要的作用, 所以在研究 CYP2D6 基因多态性与乳腺癌的关系时也会联系到 tamoxifen 的应用。Lim 等<sup>[21]</sup>结果显示 CYP2D6\*10/\*10 与血浆中恒

定 tamoxifen 活性水平有关, 这直接影响到了亚洲人群用 tamoxifen 治疗的患者的预后。此后 Okishiro 等<sup>[22]</sup>研究了基因型 CYP2D6\*10, CYP2D6\*10 与野生型的 CYP2D6 相比, 其中细胞色素酶 CYP2D6 外显子 1 上-188C/T 的点突变引起 Pro(P)34Ser(S)的转变, -4268G/C 位点的碱基突变引起 486 位 Ser(S)486Thr(T)的转变, 致使形成不稳定且活性低的代谢酶。研究结果显示在日本人群中 CYP2D6\*10/\*10 基因型与使用 tamoxifen 治疗的乳腺癌患者的预后无关。

### 2.3 CYP17

CYP17 在雌激素的合成中是一种重要的酶, 高水平的雌激素是导致乳腺癌发生的危险因素。Kaufman 等<sup>[23]</sup>对该基因 5' 端启动子区 -34T/C (rs743572) 位点研究, 采用 Taqman、MALDI-TOF MS、PCR-RFLP 和直接测序法进行了研究, 结果发现-34T/C 位点的多态性乳腺癌无关, Chang 等<sup>[24]</sup>在澳大利亚人群中也得到相似的研究结论。

## 3 DNA 损伤修复基因的多态性

### 3.1 X 线修复交叉互补基因 1

X 线修复交叉互补基因 1 (X-ray repair cross-complementing group 1, XRCC1) 位于染色体 19q13.2, 包含 17 个外显子, 在碱基的切除修复方面起着重要的作用, 该基因的突变与许多肿瘤的发生密切相关。Huang 等<sup>[25]</sup>研究发现 Arg399Gln (rs25487) 位点与乳腺癌的发生相关, 而 Arg194Trp (rs1799782) 和 Arg280His (rs25489) 位点与乳腺癌的发生无相关性。然而 Zipprich 等<sup>[26]</sup>结果却显示 194Trp、280His 和 399Gln 3 个位点与乳腺癌发生均无关。

### 3.2 RAD51

DNA 修复相关蛋白 RAD51 属于磷脂酰肌醇酶 (PI3K), 是 DNA 损伤信号传导和启动细胞周期调控点所必需的。当电离辐射等诱导 DNA 损伤时, 信号传导通路中的上游基因 ATM 能够感受 DNA 损伤信号并通过催化 BRCA1 基因的磷酸化从而实现 BRCA1 的调控。磷酸化后的 BRCA1 进一步激活其下游基因 RAD51, 实现对电离辐射等诱导的 DNA 损伤的修复过程<sup>[27]</sup>。RAD51 是有丝分裂细胞中催化 DNA 同源重组修复过程中同源配对的惟一蛋白质

因子,同源染色体发生功能性相互作用以修复由于环境因素(如 $\gamma$ 射线)或细胞的自身特性(如减数分裂期)所致的DNA双链断裂,通过这一信号传导通路细胞完成辐射后损伤的修复<sup>[28]</sup>。*RAD51*基因含有10个外显子,编码339个氨基酸,定位于染色体15q15.1上。Gao等<sup>[29]</sup>研究结果显示*RAD51*5'非编码区-135G/C(rs1801320)位点的CC基因型能够增加乳腺癌的危险性,Wang等<sup>[30]</sup>也得到相一致结果。

### 3.3 NBS1

在DNA双链断裂(DSB)形成后,细胞发生一系列的反应,包括对损伤信号的识别和信号的传导,最终引起DNA修复、细胞周期调控或凋亡等反应。NBS1作为Mre11-Rad50-NBS1(MRN)蛋白复合物中的一员直接识别DNA损伤,在未修复位点持续存在是DNA损伤的标记,而且它在DNA损伤修复中起着至关重要的作用。研究发现MRN与ATM的作用是相互的,即MRN与DNA结合后解旋DNA末端从而增加ATM与底物的亲和力进而促进其底物的磷酸化;同时,ATM可通过磷酸化NBS1影响其功能<sup>[31]</sup>。*NBS1*基因位于染色体8q21,包含16个外显子,序列变异性大。Silva等<sup>[32]</sup>研究发现*NBS1* Ex5-32C/G(rs1805794)位点的多态性与乳腺癌的发生和生存率都没有相关性。Lu等<sup>[33]</sup>也对该基因在非西班牙的白种人中的-924T/C(rs4523)、-8360G/C(rs1805794)和-30537G/C(rs1805787)3个位点进行了研究,结果显示-924T/C位点的突变基因型(CC)能使乳腺癌发生率提高,同时-8360G/C位点突变基因型CC也能提高乳腺癌发生率。但是该基因的研究还存在争议,为阐明其与乳腺癌的相关性,仍需要从不同方面控制条件进行更深入探讨。

## 4 肥胖相关基因的多态性

肥胖使乳腺癌发生率升高的原因渐渐被大家所认识。体内过多的脂肪可以在体内转化为类雌激素,使体内的激素水平失调,刺激女性乳腺组织增生。长时间过多的雌激素刺激,使正常的乳腺导管上皮细胞出现异常增生,就可能出现癌变。

### 4.1 瘦素

瘦素通过与其相应的受体相作用,来调节脂肪

组织代谢。Cleveland等<sup>[34]</sup>对瘦素及其受体研究显示-2548G/A(rs7799039)位点的多态性会增加乳腺癌的发生风险,而其受体-223Q/R(rs1137101)位点的多态性与乳腺癌的发生无关。Snoussi等<sup>[35]</sup>也对以上两个位点进行了研究,结果显示-2548G/A位点GA基因型和AA基因型与乳腺癌发生率升高相关,而-233Q/R位点QR基因型和RR基因型与乳腺癌也密切相关。

### 4.2 脂联素

脂联素是脂肪细胞分泌的一种内源性生物活性多肽或蛋白质,是一种胰岛素增敏激素,与乳腺癌发生有关的基因多态性包括了脂联素-45T/G(rs2241766)和-276G/T(rs1501299)位点,脂联素受体I-10225C/G(rs7539542)位点。Kaklamani等<sup>[36]</sup>研究发现-45T/G位点高表达GG和GT基因型与乳腺癌的发生呈负相关,-276G/T位点低表达GG和TG基因型与乳腺癌的发生有关,-10225C/G位点多态性也与乳腺癌的发生有关。同时Teras等<sup>[37]</sup>也研究了脂联素及其受体与乳腺癌的关系,结果显示脂联素-45T/G和-276G/T位点的多态性与受体-10225C/G位点的多态性与乳腺癌的发生密切相关。

## 5 细胞周期蛋白相关基因的多态性

在细胞周期的后期逐渐合成至周期的中间阶段突然消失的周期性存在蛋白,称为细胞周期蛋白。细胞周期蛋白可分为3类:S期周期蛋白,M期周期蛋白, $G_1$ 期周期蛋白。S期周期蛋白为Cyclin A,在S期开始表达,到中期时开始消失。M期周期蛋白为Cyclin B,在S期开始表达,在 $G_2$ /M期达到峰值,中期到后期转换时消失。 $G_1$ 期周期蛋白在脊椎动物中为Cyclin C、D、E,在酵母中为Cln1、Cln2、Cln3,它们在 $G_1$ 期开始表达,进入S期后消失。在所有蛋白中研究最多的是Cyclin D,其中Cyclin D1是调节细胞周期的重要分子,Cyclin D1-870G/A(rs603965)位点多态性受到了普遍的关注,该位点的A等位基因可以编码导致肿瘤发生的产物。Sergentanis等<sup>[38]</sup>对白种人和中国人进行了研究,结果显示在两个人群中该位点A等位基因可能与乳腺癌发生率升高有关,但是这一作用仅限于纯合子携带者;但在白种人的

研究中,该位点多态性与乳腺癌的发生并无相关性,在中国人群中,该位点 AA 基因型能增加乳腺癌的危险性。Pabalan 等<sup>[39]</sup>也对-870G/A 位点的多态性进行了研究,结果显示 AG 基因型在乳腺癌能增加其危险性。

## 6 结 语

目前与乳腺癌发生相关的基因主要有细胞因子、细胞色素氧化酶、DNA 损伤修复、肥胖和细胞周期蛋白相关基因,其多态性与乳腺癌关系密切。但是本文中仍然还有很多基因的多态性未涉及,有待我们继续深入研究。对于基因多态性的研究可以使我们了解乳腺癌的发病机制,从而为乳腺癌的治疗提供一个有效的途径,为早日实现乳腺癌的彻底治愈提供了可能性。

### 参考文献:

- [1] 郭卫东,饶宁莲,刘春莲,等.CYP1A1\*2A 基因多态性与宁夏汉族乳腺癌遗传易感性研究[J].中国肿瘤,2007,16(9): 686-688.
- [2] Konwar R,Chaudhary P,Kumar S,et al. Breast cancer risk associated with polymorphisms of IL-1RN and IL-4 gene in Indian women [J]. *Oncol Res*,2009,17(8): 367-372.
- [3] Erdei E,Kang H,Meisner A,et al. Polymorphisms in cytokine genes and serum cytokine levels among New Mexican women with and without breast cancer [J]. *Cytokine*,2010,51(1): 18-24.
- [4] Hirano T. Interleukin 6 and its receptor: ten years later [J]. *Int Rev Immunol*,1998,16(3-4): 249-284.
- [5] Heikkila K,Harris R,Lowe G,et al. Associations of circulating C-reactive protein and interleukin-6 with cancer risk: findings from two prospective cohorts and a meta-analysis [J]. *Cancer Causes Control*,2009,20(1): 15-26.
- [6] DeMichele A,Gray R,Horn M,et al. Host genetic variants in the interleukin-6 promoter predict poor outcome in patients with estrogen receptor-positive,node-positive breast cancer [J]. *Cancer Res*,2009,69(10): 4184-4191.
- [7] Dossus L,Kaaks R,Canzian F,et al. PTGS2 and IL6 genetic variation and risk of breast and prostate cancer: results from the Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3) [J]. *Carcinogenesis*,2010,31(3): 455-461.
- [8] Snoussi K,Mahfoudh W,Bouaouina N,et al. Combined effects of IL-8 and CXCR2 gene polymorphisms on breast cancer susceptibility and aggressiveness [J]. *BMC Cancer*,2010,10: 283.
- [9] 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(3): 2831-2841.
- [10] Howell WM,Rose-Zerilli MJ. Cytokine gene polymorphisms,cancer susceptibility,and prognosis [J]. *J Nutr*,2007,137(1 Suppl): 194s-199s.
- [11] Gerger A,Renner W,Langsenlehner T,et al. Association of interleukin-10 gene variation with breast cancer prognosis [J]. *Breast Cancer Res Treat*,2010,119(3): 701-705.
- [12] 鞠少卿. 肿瘤坏死因子基因多态性与系统性红斑狼疮[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册,2002,23(2): 71-73.
- [13] Mestiri S,Bouaouina N,Ahmed SB,et al. Genetic variation in the tumor necrosis factor-alpha promoter region and in the stress protein hsp70-2: susceptibility and prognostic implications in breast carcinoma [J]. *Cancer*,2001,91(4): 672-678.
- [14] Kamali-Sarvestani E,Merat A,Talei AR. Polymorphism in the genes of alpha and beta tumor necrosis factors (TNF- $\alpha$  and TNF- $\beta$ ) and gamma interferon (IFN- $\gamma$ ) among Iranian women with breast cancer [J]. *Cancer Lett*,2005,223(1): 113-119.
- [15] Wang J,Cao C,Luo H,et al. Tumour necrosis factor alpha -308G/A polymorphism and risk of the four most frequent cancers: a meta-analysis [J]. *Int J Immunogenet*,2011,38(4): 311-320.
- [16] Qi X,Zhang F,Yang X,et al. Transforming growth factor-b1 polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis based on 27 case-control studies [J]. *Breast Cancer Res Treat*,2010,122(1): 273-279.
- [17] Huang Y,Li B,Qian J,et al. TGF- $\beta$ 1 29T/C polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis involving 25,996 subjects [J]. *Breast Cancer Res Treat*,2010,123(3):863-868.
- [18] 张宏艳.细胞色素 P450 酶与肿瘤的遗传易感性[J].国外医学遗传学分册,1999,22(2): 97-100.
- [19] Yao L,Yu X,Yu L. Lack of significant association between CYP1A1 T3801C polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis involving 25,087 subjects [J]. *Breast Cancer Res Treat*,2010,122(2): 503-507.
- [20] Sergentanis TN,Economopoulos KP. Four polymorphisms in cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) gene and breast cancer risk: a meta-analysis [J]. *Breast Cancer Res Treat*,

- 2010, 122 (2): 459–469.
- [21] Lim HS, Ju Lee H, Seok Lee K, et al. Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (25): 3837–3845.
- [22] Okishiro M, Taguchi T, Jin Kim S, et al. Genetic polymorphisms of CYP2D6\*10 and CYP2C19\*2, \*3 are not associated with prognosis, endometrial thickness, or bone mineral density in Japanese breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen [J]. *Cancer*, 2009, 115 (5): 952–961.
- [23] Kaufman B, Laitman Y, Ziv E, et al. The CYP17A1-34T > C polymorphism and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 126 (2): 521–527.
- [24] Chang JH, Gertig DM, Chen X, et al. CYP17 genetic polymorphism, breast cancer, and breast cancer risk factors: Australian Breast Cancer Family Study [J]. *Breast Cancer Res*, 2005, 7 (4): R513–521.
- [25] Huang Y, Li L, Yu L. XRCC1 Arg399Gln, Arg194Trp and Arg280His polymorphisms in breast cancer risk: a meta-analysis [J]. *Mutagenesis*, 2009, 24 (4): 331–339.
- [26] Zipprich J, Terry MB, Brandt-Rauf P, et al. XRCC1 polymorphisms and breast cancer risk from the New York Site of the Breast Cancer Family Registry: a family-based case-control study [J]. *J Carcinog*, 2010, 9: 4.
- [27] 冯爽, 曹建平, 朱巍, 等. 在 DNA 损伤修复信号传导通路中 ATM 介导的 BRCA1 及 RAD51 作用机理的研究 [J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2006, 24(2): 115–119.
- [28] 冯爽, 曹建平, 朱巍, 等. ATM 基因在电离辐射诱导下对 BRCA1/RAD51 表达的影响 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2006, 26 (4): 334–339.
- [29] Gao LB, Pan XM, Li LJ, et al. RAD51 135G/C polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis from 21 studies [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 125 (3): 827–835.
- [30] Wang Z, Dong H, Fu Y, et al. RAD51 135G>C polymorphism contributes to breast cancer susceptibility: a meta-analysis involving 26,444 subjects [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 124 (3): 765–769.
- [31] 张鹏, 沈筱筠, 周春仙, 等. NBS1 功能研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2008, 22 (6): 477–480.
- [32] Silva SN, Tomar M, Paulo C, et al. Breast cancer risk and common single nucleotide polymorphisms in homologous-recombination DNA repair pathway genes XRCC2, XRCC3, NBS1 and RAD51 [J]. *Cancer Epidemiol*, 2010, 34 (1): 85–92.
- [33] Lu J, Wei Q, Bondy ML, et al. Polymorphisms and haplotypes of the NBS1 gene are associated with risk of sporadic breast cancer in non-Hispanic white women  $\leq 55$  years [J]. *Carcinogenesis*, 2006, 27 (11): 2209–2216.
- [34] Cleveland RJ, Gammon MD, Long CM, et al. Common genetic variations in the LEP and LEPR genes, obesity and breast cancer incidence and survival [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 120 (3): 745–752.
- [35] Snoussi K, Strosberg AD, Bouaouina N, et al. Leptin and leptin receptor polymorphisms are associated with increased risk and poor prognosis of breast carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2006, 6: 38.
- [36] Kaklamani VG, Sadim M, Hsi A, et al. Variants of the adiponectin and adiponectin receptor 1 genes and breast cancer risk [J]. *Cancer Res*, 2008, 68 (9): 3178–3184.
- [37] Teras LR, Goodman M, Patel AV, et al. No association between polymorphisms in LEP, LEPR, ADIPOQ, ADIPOR1 or ADIPOR2 and postmenopausal breast cancer risk [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18 (9): 2553–2557.
- [38] Sergentanis TN, Economopoulos KP. Cyclin D1 G870A polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis comprising 9,911 cases and 11,171 controls [J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38 (8): 4955–4963.
- [39] Pabalan N, Bapat B, Sung L, et al. Cyclin D1 Pro241Pro (CCND1-G870A) polymorphism is associated with increased cancer risk in human populations: a meta-analysis [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17 (10): 2773–2781.