

# 肝癌相关单核苷酸多态性的研究进展

魏斐斐, 谢裕安

(广西医科大学附属肿瘤医院, 广西 南宁 530021)

**摘要:**单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为第3代遗传标记,有助于解释不同群体和个体对肿瘤的易感性以及对治疗预后的敏感性差异。除了环境等外在综合致癌因素外,肝癌的发生和发展很大程度上与个体间基因型的遗传多态性密切相关。全文综述了SNP与肝癌易感性、治疗及预后之间的关系。

**关键词:**肝癌;单核苷酸多态性;遗传易感性;治疗;预后

**中图分类号:**R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2017)03-0196-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2017.03.A007

## Research Progress on Hepatocellular Carcinoma-related Single Nucleotide Polymorphism

WEI Fei-fei, XIE Yu'an

(Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**Abstract:**Single nucleotide polymorphism (SNP) is the third generation of genetic marker, which might be associated with tumor susceptibility and prognosis. The occurrence and development of HCC is not only related to environmental carcinogens, but also closely related to genetic polymorphism of individual. This paper reviews the relationship between the SNP and the susceptibility to HCC, treatment and prognosis.

**Key words:**hepatocellular carcinoma; single nucleotide polymorphism; hereditary susceptibility; treatment; prognosis

据统计,2012年世界范围内有782 500例新增肝癌病例和745 500例死亡病例,中国占了新发和死亡病例的50%左右<sup>[1]</sup>。研究表明,肝癌的发生和发展,治疗及预后很大程度上与个体间基因型的遗传多态性密切相关。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为第3代遗传标记,充分反映了个体间的遗传差异,是肝癌遗传易感性研究的重要物质,已经被广泛地应用于肝癌的各项研究。全文对近年关于肝癌相关单核苷酸多态性研究进展综述如下。

### 1 单核苷酸多态性概述

单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是指在基因组水平上由于单个核苷酸变异所引

起的DNA序列多态性,1996年被Lander等<sup>[2]</sup>发现,成为继限制性片段长度多态性和微卫星多态性之后的第3代DNA遗传标志物。SNP是人类遗传变异中常见的一种,占有已知遗传多态性的90%以上,其在人群中的发生频率大于1%<sup>[3]</sup>。在人类基因组中广泛存在,平均每1000个碱基对就有1个,估计其总数可达300万个之多<sup>[4]</sup>。

SNP主要表现为两种形式:一种是单个碱基的转换所引起,即以一種嘧啶置换另一种嘧啶或一种嘌呤置换另一种嘌呤;另外一种形式就是颠换,即嘌呤与嘧啶互换。从原理上分析,突变处的碱基可以是C、G、A、T,而实际上SNP多发生在T和C之间。根据在基因中的位置,SNP可分为基因编码区SNP(coding SNP, cSNP)和基因调控区SNP(regulatory SNP, rSNP)。其中cSNP根据是否改变编码的氨基酸又可分为同义cSNP(synonymous cSNP)和非同义cSNP(non-synonymous cSNP)。同义cSNP是指所致的

收稿日期:2016-05-13;修回日期:2016-07-08

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81260320)

通讯作者:谢裕安, E-mail: gxya@aliyun.com

编码序列的改变并不影响其所翻译的蛋白质的氨基酸序列,突变碱基与未突变碱基的含义相同;非同义cSNP指cSNP所致的编码序列的改变可使其为蓝本翻译的蛋白质序列发生改变,从而影响了蛋白质的功能。由于SNP的二态性非此即彼,在基因组中筛选SNP往往只需+/-的分析,而不用分析片段的长度。因此,SNPs的二态性易于进行自动化、规模化分析,同时也有利于基因分型。

## 2 SNP与肝癌遗传易感性的相关性

肝癌流行病学研究表明,HBV/HCV感染、黄曲霉毒素B1(aflatoxin B1, AFB1)暴露、饮用水污染是肝癌发生的高危因素,但是研究也发现在同样的致癌因素作用下,只有少部分个体罹患肝癌,这个现象表明了基于个体差异的遗传易感性的存在对于肝癌的发生具有重要作用。肝癌的家族聚集现象也表明了遗传因素对于肝癌发生的作用<sup>[5]</sup>。因此,开展肝癌的易感性研究对于肝癌易感人群的筛查具有重要意义,也成为肝癌遗传研究中得到最广泛研究的内容,涉及代谢酶基因、癌基因、抑癌基因、修复酶基因、肿瘤侵袭、转移相关基因等。

### 2.1 代谢酶基因

多种毒物和致癌物进入人体后都是在肝脏内经生物转化被清除的。代谢酶除了对致癌物降解发挥解毒作用外,还能够将许多种药物、前致癌物、前毒物和致突变剂活化。细胞色素P450(cytochrome P450, CYP450)、谷胱甘肽转硫酶(glutathione S-transferase, GSTs)与多种致癌物的代谢有关,参与致癌物转化或降解过程。编码这些蛋白的基因多态性决定了个体的解毒能力,进而也决定了肿瘤发病风险的高低。

GSTs是一种肝脏解毒相关的多功能酶,在生物转化的第Ⅱ相反应中,能催化GSH与亚硝胺、AFB1、苯并芘等多种致癌物的活性中间产物结合,使其极性或水溶性增强,有利于随尿及胆汁排出,以达到解毒的目的。由于基因多态使GSTs缺乏或活性低下,可能导致宿主对一些毒物和致癌物的解毒功能下降,从而使机体患肝癌的危险性相应增加。关于其常见多态性与肝癌易感性关系的研究得到了广泛的研究。本课题组前期研究发现, *GSTM1* 和

*GSTT1* 基因的多态性与肝癌家族聚集性密切相关。Shen等<sup>[6]</sup>研究发现, *GSTM1* 和 *GSTT1* 基因缺失型与增加肝癌的风险有关 (OR=1.31, 95%CI:1.07~1.61; OR=1.47, 95%CI:1.25~1.74), 并且同时具有该缺陷的GST基因型组合的个体对肝癌易感性更加敏感 (OR=1.88, 95%CI:1.41~2.50)。Li等<sup>[7]</sup>研究亦发现 *GSTM1* 基因缺失型个体患肝癌风险是未缺失型的1.64倍; GSTP1  $\Pi e/\Pi e$  型比 GSTP1  $Val/Val$  型个体患肝癌风险增高。

CYP450酶主要存在于肝微粒体中,是体内最重要的Ⅰ相代谢酶,在外源性化合物(包括药物和毒物)和内源性物质(如类固醇素、维生素类、花生四烯酸、前列腺素、白介素等)的生物转化中起着十分重要的作用。CYP基因多态性是代谢速率存在明显个体差异的主要原因。CYP450酶系被认为是在肝癌形成中具有重要作用的一类代谢酶。Liu等<sup>[8]</sup>在中国人群中研究468例肝癌患者和515名健康对照者中的 *CYP1B1* 基因多态性时发现, rs1056836 变异G等位基因与肝癌的风险显著增加有关; 分层分析显示, 乙肝表面抗原阳性者中, rs1056836 含有G等位基因的基因型与肝癌风险增加显著性相关 (OR=2.13, 95%CI:1.18~3.86)。Yu等<sup>[9]</sup>发现, 在亚洲人群中 *CYP1A1* 3801 T>C 多态性与肝癌风险显著相关 (TT vs TC; OR=0.77, 95%CI:0.60~0.99)。

### 2.2 癌基因与抑癌基因

与肝癌相关的癌基因 *HBVx* 基因, 抑癌基因 *p53*、*PTEN* 等基因的多态性在肝癌的发生发展中起着重要的生物学作用。*HBVx* 基因又称乙型肝炎病毒x基因, 位于HBV病毒第1374~1835位核苷酸, 其整合于宿主基因组的能力很强, 可导致染色体不稳定, 使突变频繁发生。Chen等<sup>[10]</sup>在105例肝癌患者中成功扩增出 *HBVx* 基因, 其中在100例患者中检测到 *HBVx* 基因的突变(95.2%), 在血清中也检测到较高的突变体(95.3%)。Wang等<sup>[11]</sup>研究发现 *HBX* 基因区存在多位点突变, 主要有G1440A、G1467C、G/C1479A、C1485T、C1653T、T1674C; 并发现T1674C突变位点在HCC组和慢性HBV感染组有统计学差异, 提示与肝癌易感性有关。*HBVx* 基因整合后通过反式激活细胞内的原癌基因, 使抑癌基因 *p53* 突变和失活。*HBVx* 基因是高度保守的序列, 但HCC却常伴有 *HBVx* 基因突变<sup>[12]</sup>。*HBVx* 基因特有

的反式激活功能被认为是导致 HCC 发生的主要原因。Shi 等<sup>[13]</sup>通过对 47 例肝癌和癌旁组织的 *HBVx* 基因突变检测发现 10 Ala/Arg 和 144 Ser/Arg 突变位点,并发现 10/144 双突变可通过上调 p21 的表达和延长 G<sub>1</sub>/S 期转换,抑制抑癌基因 *p53* 相关细胞凋亡等机制来参与肝癌的发生发展。

*P53* 基因是迄今发现与人类肿瘤相关性最高的抑癌基因。在肝癌组织中,*p53* 基因的突变是常见的基因改变之一。突变的 *p53* 具有癌基因活性,失去对细胞生长的抑制作用,促进细胞转化和过度增殖,导致肿瘤发生。Su 等<sup>[14]</sup>通过对中国人群中 160 例肝癌患者和 160 名健康对照 *p53*codon 72 (rs 1042522) 基因型检测,发现 GG 基因型患肝癌的风险增加 2.57 倍 (95%CI:1.21~5.43),CG 基因型携带者发生肝癌风险增加 2.46 倍风险 (95%CI:1.19~5.07)。Sumbul 等<sup>[15]</sup>研究了 *p53* Arg72Pro 基因多态性与土耳其肝癌患者的关系,应用 PCR-RFLP 方法检测 119 例肝癌患者及 119 例无癌对照中 *p53* Arg72Pro 基因分型,数据表明,*p53* Arg72Pro 的 Pro/Pro 基因型与增加土耳其人群的肝癌风险相关 (OR=3.20,95%CI:1.24~8.22, $P=0.02$ )。此外,根据分层分析,纯合 Pro/Pro 基因型与男性肝癌风险有关 (OR=3.01,95%CI:1.14~7.97, $P=0.03$ ),且和 HBV 相关肝细胞癌有关 (OR=4.04,95%CI:1.46~11.15, $P=0.007$ )。Hu 等<sup>[16]</sup>对公开发表的关于 *p53* Arg72Pro 与肝癌易感性的关系的文献进行了 Meta 分析,共纳入 3704 例患者,结果发现该位点与肝癌的易感性具有相关性,分层分析后发现这种相关性主要体现在亚洲、高加索人群及 HBV 感染患者中。

抑癌基因 *PTEN* 定位于人染色体 10q23.3,由 9 个外显子和 8 个内含子组成。*PTEN* 基因是人类肿瘤中常见的抑癌基因,在抑制细胞生长及细胞分化,促进细胞凋亡,抑制肿瘤发生、转移及浸润过程中发挥重要作用。*PTEN* 基因突变失活与多种肿瘤的发生发展密切相关<sup>[17]</sup>。研究表明,HCC 存在 *PTEN* 基因的缺失或失活,提示 *PTEN* 基因多态性与肝癌的发生发展密切相关。与健康对照组相比,rs1234220 C 等位基因与肝癌风险显著相关 (调整后的比值比 AOR=1.35,95%CI:1.07~1.69)<sup>[18]</sup>。通过 PCR 和 PCR-RFLP 检测 134 例肝癌患者和 215 名健康对照者中 rs34421660、rs10490920、rs532678 和 rs701848 的多

态性,连锁不平衡显示,T-T-T-ins 单体型与增加肝癌风险相关 (OR=1.63,95%CI:1.14~2.33)。表明 *PTEN* 单倍型可能与中国汉族人群肝癌易感性有关<sup>[19]</sup>。

### 2.3 肿瘤侵袭、转移相关基因

肿瘤侵袭、转移是一个极其复杂的多基因调控和多步骤发展过程,涉及到一系列相关基因的结构和功能的异常。肿瘤血管生成及降解细胞外基质和基底膜被认为是肿瘤侵袭和转移的重要机制。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 在促进内皮细胞的分裂与增殖、促进血管生成中起着关键作用。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 能降解细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 中的各种蛋白成分,因此有可能在肿瘤侵袭与转移中具有重要作用。

已有研究发现 *VEGF* 多态性与肝癌的关系密切。Machado 等<sup>[20]</sup>发现 *VEGF-A* 2578A 与肝癌的风险增加有关 (OR=3.088,95%CI:1.20~7.96)。Giacalone 等<sup>[21]</sup>研究 96 例肝癌患者、79 例肝硬化患者和 162 名健康受试者的 *VEGF* 多态性,与肝硬化患者相比,肝癌患者 *VEGF-A* +936 C>T 的 C 等位基因明显增多 ( $P=0.039$ ),表明该 SNP 可能诱发肝癌的发展。Hsieh 等<sup>[22]</sup>应用实时聚合酶链反应法分析 135 例肝癌患者和 520 例非肝癌对照的 *VEGF-C* 基因多态性,结果发现,与野生纯合子型相比,*VEGF-C* rs1485766 A/A 型可增加肝癌的风险 ( $P=0.021$ ),提示 *VEGF-C* rs7664413 基因多态性可能是晚期肝癌的预测因素。表皮生长因子 G/G 与 A/A 基因型受试者相比,有较高的患肝癌风险 (HR=2.10,95%CI:1.05~4.23; $P=0.03$ ),提示表皮生长因子 61\*G (rs4444903) G/G 基因型与肝癌风险增加有关<sup>[23]</sup>。

MMPs 是一类 Zn<sup>2+</sup>依赖的内源性蛋白酶,具有酶解细胞外基质、破坏细胞基底膜、促进肿瘤血管生成等诸多作用,在癌组织中常呈高表达状态,参与肿瘤生长、浸润和转移。应用 PCR-RFLP,检测 135 例肝癌患者和 496 名健康对照者的 *MMP14* 基因多态性,结果发现+6767、+7096 基因多态性与肝癌易感性有关<sup>[24]</sup>。El Samanoudy 等<sup>[25]</sup>应用 PCR-RFLP 方法观察 *MMP-9* 基因多态性在肝癌组 (42 例)、肝癌合并 HBV 组 (55 例)、肝癌合并 HCV 组 (36 例)、健康对照组 (60 例) 的异同,结果显示 *MMP-9* 启动子区-



1562C/T(rs3918242)的 TT 基因型是肝癌发展的危险因素。

## 2.4 修复酶基因

DNA 修复是一系列与恢复正常 DNA 序列结构和维持遗传信息相对稳定有关的细胞反应。根据修复机制,DNA 损伤修复基因包括:①碱基切除修复基因(*OGG1* 和 *XRCC1* 等);② DNA 双链断裂修复基因(*BRCA1*,*BRCA2*,*XRCC3* 及 *LIG4* 等);③错配修复基因(*MLH1*,*MSH2*,*PMS2* 及 *MSH6*);④核苷酸切除修复基因(*XPD/ERCC2*,*ERCC1*,*XPC* 等)。DNA 修复基因的突变会使 DNA 得不到及时有效的修复,或发生错误修复,积累至一定程度就可导致细胞死亡或癌变。DNA 修复酶的多态性有可能引起的 DNA 修复能力的差异,进而在一定程度上影响着肝癌遗传易感性的不同。与 DNA 切除修复相关的主要基因有人类 X 射线交错互补修复基因-1 (X-ray repair cross complementing group-1,*XRCC1*), 人类 8-羟基鸟嘌呤糖苷酶-1 (human 8-hydroxyguanine glycosylase,*hOGG1*)及着色性干皮病基因 D(xeroderma pigmentosum group D,*XPD*)。

*XRCC1* 位于人染色体 19q13.2~19q13.3, 包含 17 个外显子,其编码的蛋白质参与因电离辐射和氧化损伤引起的碱基切除修复和单链断裂修复。*XRCC1* 基因编码区有 3 个导致氨基酸改变的单核苷酸多态位点,即 Arg194Trp、Arg280His 和 Arg399Gln,这些变异可能影响 *XRCC1* 蛋白质的活性,已有研究发现其多态性与多种癌症密切相关<sup>[26,27]</sup>。Wu 等<sup>[28]</sup>应用 PCR-RFLP 方法,观察 218 例肝癌患者和 277 名健康对照中 *XRCC1* 399 基因多态性,研究结果发现,与 GG 基因型相比,*XRCC1* 399 AA 基因型个体患肝癌的风险更高 (OR=1.85,95%CI:1.03~3.23)。Xia 等<sup>[29]</sup>分析中国人群中 719 例肝癌患者和 662 名健康对照中 *XRCC1* 多态性与肝癌风险性的关系,结果发现:c.910A>G 和 c.1686C>G 的 G 等位基因多态性与中国人群肝癌的风险性相关。Li 等<sup>[30]</sup>也发现,在中国人群中 *XRCC1* c.1471G>A 中 A 等位基因能增加肝癌易感性 (OR=1.480,95%CI:1.224~1.789)。Luo 等<sup>[31]</sup>研究 *XRCC3*(rs861539,rs12432907 和 rs861537) 与中国人群肝癌易感性的关系,发现 rs861539 的 TT 基因型和 T 等位基因的遗传变异与肝癌风险有关。提示 *XRCC3* 基因的遗传变异与中

国人群患肝癌的风险相关。

*HOGG1* 修复基因具有切除修复碱基的功能,位于人染色体 3p25~26 区域内,由 7 个外显子和 6 个内含子组成,其中第 7 外显子的第 1245 位碱基具有 C/G 多态性,结果使第 326 位密码子半胱氨酸(Ser)改变为丝氨酸(Cys)。Ji 等<sup>[32]</sup>研究发现,与野生型 *hOGG1* Ser326Cys 相比,*hOGG1* 基因突变使肝癌的患病风险增加 (OR=2.14,95%CI:1.57~2.91),提示 *hOGG1*-326 Cys 等位基因与肝癌的患病风险增加有关。Yuan 等<sup>[33]</sup>应用 PCR-RFLP 方法检测 350 例肝癌患者以及 400 名健康正常对照人中 *hOGG1* 和 *XRCC1* 基因多态性分布,结果显示,*hOGG1* Cys326Cys 和 Ser326Cys 基因型与肝癌风险增加相关,并且发现 *XRCC1*-280 Arg 和 *hOGG1*-326Cys 相互作用可增加肝癌的风险性。Guo 等<sup>[34]</sup>对 *hOGG1* Ser326Cys 基因多态性进行荟萃分析,共纳入 2583 例肝癌患者和 2271 名对照,GG 与 CC 相比 (OR=2.51,95%CI:1.67~3.78),GG 与 CG+CC 相比 (OR=2.27,95%CI:1.57~3.30),提示 *hOGG1* Ser326Cys 多态性与肝细胞癌的风险增加相关。

修复基因 *XPD* 即着色性干皮病基因 D,位于 19 号染色体长臂 q13.3,由 23 个外显子组成。*XPD* 基因第 751 位点的 A→C 碱基突变会导致对应的 Lys→Gln 氨基酸改变。*XPD*-751 杂合子及突变纯合子型(Lys/Gln 和 Gln/Gln 基因型)会导致核苷酸切除修复能力显著下降,已发现 *XPD*-751 多态性与肠癌<sup>[35]</sup>、肾透明细胞癌<sup>[36]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[37]</sup>密切相关。Wu 等<sup>[28]</sup>发现,携带 *XPD*-751 GG 基因型个体患肝癌的风险大大增加 (OR=2.97,95%CI:1.26~7.38)。Zeng 等<sup>[38]</sup>通过研究广西肝癌高发地区 *XPD* 多态性与肝癌的关系,发现携带至少一个 *XPD*312A 等位基因的个体罹患肝细胞癌的风险是 GG 基因型的 2.62 倍 (95%CI:1.626~4.222),提示 DNA 修复基因 *XPD*312A 等位基因可能是广西南部地区人群肝细胞癌的危险等位基因。

## 2.5 与肝癌易感性相关的其他基因

肝癌的发生、发展是一个多原因多步骤的过程,除了与广泛开展研究的代谢酶基因、抑癌基因、修复酶基因、转移相关基因有关外,还有其他大量相关基因与肝癌的发生有相关性。Zhang 等<sup>[39]</sup>发现,*NF-κB* rs2233406 变异基因型能显著性增加肝癌的风险。Gharib 等<sup>[40]</sup>研究埃及肝癌患者中 *COX-2* 多态性的

意义, *COX-2*-1195 AA 基因型 (OR=2.5, 95%CI: 1.18~5.37) 和 A 等位基因 (OR=1.5, 95%CI: 1.05~2.14) 在埃及人群的肝癌风险中起到重要作用。其他被发现与肝癌易感性相关的基因多态性还有 *IL-6*-174 G/C<sup>[41]</sup>、*IL-18* (-607C/A 和 -137G/C)、*IFN-γ* (+874T/A) 和 *TNF-α* (-238G/A 和 -308G/A)<sup>[42]</sup>, 也有研究发现 *TNFA*-308G/A、*TNFA*-238G/A 和 *TNF*-863C/A 多态性可能与亚洲人肝癌有关<sup>[43]</sup>。

### 3 SNP 与肝癌的治疗及预后

研究证明, 肝癌预后除了与患者自身的临床病理特征有关之外, 很大程度上还与患者在手术治疗、药物敏感性方面存在遗传差异有关。肝癌的放化疗可诱导肝癌细胞 DNA 损伤, *XRCC1* 和 *XPD* 多态性的活性可影响放化疗的效果。有研究<sup>[44]</sup>发现, 与 *XRCC1* 399 Arg/Trp、Arg/Arg 基因型相比, Gln/Gln 基因型与肝癌的中位生存时间显著性相关, 与 *XPD* Lys/Lys 和 Lys/Gln 基因型相比, *XPD* 751/Gln 基因型患者的生存时间更长。进一步研究发现, *XRCC1* 399 Gln/Gln 和 *XPD* 751Gln/Gln 可降低酶活性, 从而降低 DNA 修复酶的能力, *XRCC1* 和 *XPD* 多态性的低活性可增强放化疗的效果。Wang 等<sup>[45]</sup>研究 *GSTs* 多态性在肝癌中的预后价值时发现, *GSTP1* rs4147581 基因与肝癌患者的生存预后显著性相关 ( $P=0.006$ ), 与纯合型比较, 其等位基因突变型死亡风险降低 (HR=0.71, 95%CI: 0.53~0.90)。该研究为 *GSTP1* rs4147581 多态性预测肝癌的预后提供了支持证据。

*VEGF* 基因多态性是肝癌预后不良的独立危险因素。Song 等<sup>[46]</sup>研究了 *VEGF* 基因多态性与接受肝动脉化疗栓塞 (TACE) 治疗的肝癌患者预后之间的关系, 发现与野生型基因型相比, *VEGF*-2578 AA 和 -1154AA 基因型能显著性增加术后死亡的风险 (HR=3.65, 95%CI: 1.35~11.13; HR=7.13, 95%CI: 1.46~65.8)。Wang 等<sup>[47]</sup>观察 363 例肝癌术后患者中 *EGFR* 信号转导通路的基因遗传多态性与肝癌预后的关系, 结果发现 *VEGF2* (rs7692791, rs2305948, rs13109660, rs6838752) 的多态性与肝癌术后总生存期有关。Scartozzi 等<sup>[48]</sup>评估 *VEGF* 和 *VEGFR* 多态性与接受索拉非尼治疗的肝癌患者临床结果之间的关系, 发

现 *VEGF* 多态性 (*VEGF-A*: rs25648C, rs833061T, rs699947C, rs2010963C; *VEGF-C*: rs4604006T, rs664393G; *VEGFR-2*: rs2071559C, rs2305948C) 与治疗患者的无进展生存期和总生存期有关。

此外, Pan 等<sup>[49]</sup>研究 8 种细胞因子的 14 种单核苷酸多态性在肿瘤进展中的作用及其与肝癌患者切除术后总生存 (OS) 和无复发生存时间 (RFS) 的关系, 结果发现, *TNF-α*-863 (CA+CC) 基因型被认为是肝癌根治术后延长总生存期的独立预测因素。Okamoto 等<sup>[50]</sup>对 92 例 HCV 相关肝癌的 *IL-1b* 及 *MMP-3* 多态性进行了研究, *IL-1b* T 纯合子及 *MMP-3* 5A 携带者的肝癌预后较差。Wu 等<sup>[51]</sup>研究发现, 93 例肝癌移植患者 *MMP2* C-1306T 变异, 患者的 CT 杂合子可减少 58% 复发的风险 (RR=0.419, 95%CI: 0.177~0.994)。CT 基因型的平均 RFS 比 CC 纯合子患者更长 (30.4 vs 19.3 个月,  $P=0.019$ ), 提示 *MMP2* C-1306T 基因多态性和肝癌移植患者复发风险有关。

### 4 问题和展望

SNP 作为新一代遗传标记, 与肝癌关系的研究内容非常广泛, 研究 SNP 有助于解释不同个体对肝癌的易感性以及对各种药物的耐性和治疗预后的差异。目前对于肝癌相关基因 SNP 与肝癌易感性及治疗预后的关联研究取得了很大的进展。然而, 各项研究结果间存在一定的差异, 这些差异是否由于地域、民族或是性别等不同引起, 仍需大样本的调查研究来进一步证实。另外, 对于易感基因各个位点的 SNP 之间是否存在联系, 这些位点之间是通过怎样的途径来影响肝癌的发生发展, 仍需要进一步研究。相信随着新一代大规模测序技术的发展, SNP 与肝癌关系会得到不断深入的研究, 能够更精确地阐明肝癌发生的病因学机制, 为指导个体化的诊断和治疗提供依据。

### 参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Lander ES. The new genomics: global views of biology[J]. Science, 1996, 274(5287): 536-539.
- [3] Taylor JG, Choi EH, Foster CB, et al. Using genetic varia-

- tion to study human disease [J]. *Trends Mol Med*, 2001, 7 (11): 507–512.
- [4] Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms[J]. *Nature*, 2001, 409 (6822): 928–933.
  - [5] Zhang CY, Huang TR, Yu JH, et al. Epidemiological analysis of primary liver cancer in the early 21st century in Guangxi province of China[J]. *Chin J Cancer*, 2010, 29(5): 545–550.
  - [6] Shen YH, Chen S, Peng YF, et al. Quantitative assessment of the effect of glutathione S-transferase genes GSTM1 and GSTT1 on hepatocellular carcinoma risk[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(5): 4007–4015.
  - [7] Li CG, Zhao ZM, Hu MG, et al. Predictive role of glutathione-S-transferase gene polymorphisms in risk and prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(7): 3247–3252.
  - [8] Liu F, Luo LM, Wei YG, et al. Polymorphisms of the CYP1B1 gene and hepatocellular carcinoma risk in a Chinese population[J]. *Gene*, 2015, 564(1): 14–20.
  - [9] Yu BW, Zhang LQ, Teng XL, et al. Association between the CYP1A1 polymorphisms and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(1): 1076–1084.
  - [10] Chen GG, Li MY, Ho RL, et al. Identification of hepatitis B virus X gene mutation in Hong Kong patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Virol*, 2005, 34(1): 7–12.
  - [11] Wang M, Hu YF, Shi WT, et al. Associations between hepatitis B virus x gene mutations and hepatocellular carcinoma [J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2015, 23(8): 599–603. [王淼, 胡艳芳, 史为涛, 等. 原发性肝细胞癌患者乙型肝炎病毒 X 基因突变检测及其临床意义[J]. *中华肝脏杂志*, 2006, 28(8): 599–603.]
  - [12] Ali A, Abdel-Hafiz H, Suhail M, et al. Hepatitis B virus, HBx mutants and their role in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(30): 10238–10248.
  - [13] Shi Y, Wang J, Wang Y, et al. A novel mutant 10Ala/Arg together with mutant 144Ser/Arg of hepatitis B virus X protein involved in hepatitis B virus-related hepatocarcinogenesis in HepG2 cell lines[J]. *Cancer Lett*, 2016, 371(2): 285–291.
  - [14] Su C, Lin Y, Niu J, et al. Association between polymorphisms in tumor suppressor genes and oncogenes and risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in an HCC epidemic area within the Han Chinese population[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(12): 356.
  - [15] Sumbul AT, Akkiz H, Bayram S, et al. p53 codon 72 polymorphism is associated with susceptibility to hepatocellular carcinoma in the Turkish population: a case-control study[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(2): 1639–1647.
  - [16] Hu S, Zhao L, Yang J, et al. The association between polymorphism of p53 codon 72 Arg/Pro and hepatocellular carcinoma susceptibility: evidence from a meta-analysis of 15 studies with 3704 cases [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35 (4): 3647–3656.
  - [17] Salmena L. PTEN: history of a tumor suppressor[J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1388: 3–11.
  - [18] Du Y, Zhang YW, Pu R, et al. Phosphatase and tensin homologue genetic polymorphisms and their interactions with viral mutations on the risk of hepatocellular carcinoma[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(8): 1005–1013.
  - [19] Ding J, Gao Y, Liu R, et al. Association of PTEN polymorphisms with susceptibility to hepatocellular carcinoma in a Han Chinese population [J]. *DNA Cell Biol*, 2011, 30 (4): 229–234.
  - [20] Machado MV, Janeiro A, Miltenberger-Miltenyi G, et al. Genetic polymorphisms of proangiogenic factors seem to favor hepatocellular carcinoma development in alcoholic cirrhosis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26(4): 438–443.
  - [21] Giacalone A, Montalto G, Giannitrapani L, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the cyclooxygenase-2, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and vascular endothelial growth factor-A genes, and susceptibility to hepatocellular carcinoma[J]. *OMICS*, 2011, 15(3): 193–196.
  - [22] Hsieh MC, Hsu HT, Hsiao PC, et al. Role of VEGF-C gene polymorphisms in susceptibility to hepatocellular carcinoma and its pathological development [J]. *J Clin Lab Anal*, 2014, 28(3): 237–244.
  - [23] Abu Dayyeh BK, Yang M, Fuchs BC, et al. A functional polymorphism in the epidermal growth factor gene is associated with risk for hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(1): 141–149.
  - [24] Chen TY, Li YC, Liu YF, et al. Role of MMP14 gene polymorphisms in susceptibility and pathological development to hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18 (8): 2348–2356.
  - [25] El Samanoudy A, Monir R, Badawy A, et al. Matrix metalloproteinase-9 gene polymorphism in hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B and C viruses[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(3): 8025–8034.
  - [26] Su Y, Zhang H, Xu F, et al. DNA repair gene polymorphisms in relation to non-small cell lung cancer survival [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(4): 1419–1429.
  - [27] Scarbrough PM, Weber RP, Iversen ES, et al. A cross-cancer genetic association analysis of the DNA repair and dna damage signaling pathways for lung, ovary, prostate, breast, and colorectal cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(1): 193–200.
  - [28] Wu JS, Chen YP, Wang LC, et al. Implication of polymor-

- phisms in DNA repair genes with an increased risk of hepatocellular carcinoma [J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(2): 3812–3818.
- [29] Xia WF, Ma XP, Li XR, et al. Association study of c. 910A>G and c.1686C>G polymorphisms in XRCC1 gene with risk of hepatocellular carcinoma in the Chinese population[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(1): 1314–1322.
  - [30] Li XF, Chen YX, Ye WW, et al. Association between a single nucleotide polymorphism of the XRCC1 gene and hepatocellular carcinoma susceptibility in the Chinese Han population[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(1): 160–166.
  - [31] Luo HC, Zhang HB, Xin XJ, et al. Haplotype-based case-control study of DNA repair gene XRCC3 and hepatocellular carcinoma risk in a Chinese population [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(4): 3415–3419.
  - [32] Ji L, Zeng XY, Li LM, et al. Interaction between the single-nucleotide polymorphism of DNA repair gene hOGG1 and HBV infection and its susceptibility to hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Hygiene Research*, 2011, 40(6): 705–708. [纪龙, 曾小云, 李龙嫚, 等. DNA 修复基因 hOGG1 多态性、HBV 感染交互作用与肝细胞癌易感性的关系[J]. *卫生研究*, 2011, 40(6): 705–708.]
  - [33] Yuan T, Wei J, Luo J, et al. Polymorphisms of base-excision repair genes hOGG1 326cys and XRCC1 280His increase hepatocellular carcinoma risk [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(9): 2451–2457.
  - [34] Guo J, Yang J, Li Y. Association of hOGG1 Ser326Cys polymorphism with susceptibility to hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(6): 8977–8985.
  - [35] Gan Y, Li XR, Chen DJ, et al. Association between polymorphisms of XRCC1 Arg399Gln and XPD Lys751Gln genes and prognosis of colorectal cancer in a Chinese population [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(11): 5721–5724.
  - [36] Loghin A, Banescu C, Nechifor-Boila A, et al. XRCC3 Thr241Met and XPD Lys751Gln gene polymorphisms and risk of clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 16(2): 211–217.
  - [37] Zhang ZY, Tian X, Wu R, et al. Predictive role of ERCC1 and XPD genetic polymorphisms in survival of Chinese non-small cell lung cancer patients receiving chemotherapy[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(6): 2583–2586.
  - [38] Zeng XY, Qiu XQ, Ji L, et al. Study on the relationship between hepatocellular carcinoma and the interaction between polymorphisms in DNA repair gene XPD and environmental factors [J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2009, 30(7): 702–705. [曾小云, 仇小强, 纪龙, 等. DNA 修复基因 XPD 单核苷酸多态性和环境因素的交互作用与肝细胞癌的关联研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2009, 30(7): 702–705.]
  - [39] Zhang Q, Ji XW, Hou XM, et al. Effect of functional nuclear factor-kappaB genetic polymorphisms on hepatitis B virus persistence and their interactions with viral mutations on the risk of hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(12): 2413–2419.
  - [40] Gharib AF, Karam RA, Abd El Rahman TM, et al. COX-2 polymorphisms -765G→C and -1195A→G and hepatocellular carcinoma risk[J]. *Gene*, 2014, 543(2): 234–236.
  - [41] Liu Y, Gao SJ, Du BX, et al. Association of IL-6 polymorphisms with hepatocellular carcinoma risk: evidences from a meta-analysis[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(4): 3551–3561.
  - [42] Teixeira AC, Mendes CT Jr, Marano LA, et al. Alleles and genotypes of polymorphisms of IL-18, TNF-alpha and IFN-gamma are associated with a higher risk and severity of hepatocellular carcinoma(HCC) in Brazil[J]. *Hum Immunol*, 2013, 74(8): 1024–1029.
  - [43] Wei Y, Liu F, Li B, et al. Polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and hepatocellular carcinoma risk: a HuGE systematic review and meta-analysis [J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(8): 2227–2236.
  - [44] Yue AM, Xie ZB, Guo SP, et al. Implication of polymorphisms in DNA repair genes in prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(1): 355–358.
  - [45] Wang Z, Qu K, Niu W, et al. Glutathione S-transferase P1 gene rs4147581 polymorphism predicts overall survival of patients with hepatocellular carcinoma: evidence from an enlarged study[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1): 943–952.
  - [46] Song J, Wang LZ, Li X, et al. Polymorphisms of vascular endothelial growth factor on prognosis in hepatocellular carcinoma patients receiving transcatheter arterial chemoembolization treatment [J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(4): 8946–8953.
  - [47] Wang W, Ma XP, Shi Z, et al. Epidermal growth factor receptor pathway polymorphisms and the prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(1): 396–410.
  - [48] Scartozzi M, Faloppi L, Svegliati Baroni G, et al. VEGF and VEGFR genotyping in the prediction of clinical outcome for HCC patients receiving sorafenib; the ALICE-1 study[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(5): 1247–1256.
  - [49] Pan D, Zeng X, Yu H, et al. Role of cytokine gene polymorphisms on prognosis in hepatocellular carcinoma after radical surgery resection[J]. *Gene*, 2014, 544(1): 32–40.
  - [50] Okamoto K, Ishida C, Ikebuchi Y, et al. The genotypes of IL-1 beta and MMP-3 are associated with the prognosis of HCV-related hepatocellular carcinoma [J]. *Intern Med*, 2010, 49(10): 887–895.
  - [51] Wu LM, Zhang F, Xie HY, et al. MMP2 promoter polymorphism (C-1306T) and risk of recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after transplantation[J]. *Clin Genet*, 2008, 73(3): 273–278.