

细胞周期素 D1 G870A 基因多态性与胃癌易感性关系的 Meta 分析

谢 美,邹晓玲,晋 帅,熊绍权

(成都中医药大学附属医院,四川 成都 610075)

摘 要: [目的] 采用 Meta 分析方法研究细胞周期素 D1 (CCND1) 基因 G870A 多态性与胃癌易感性的关系。[方法] 通过关键词与主题词检索 PubMed, Ovid, CNKI, 维普和万方数据库中有关 CCND1 基因 G870A 多态性与胃癌易感性的相关性研究, 数据分析应用 Review Manager 5.3 和 STATA 10.0 软件。[结果] 纳入 6 篇文献, 包括 7 个病例-对照试验研究, 共计 1283 例胃癌患者为病例组与 1760 例非肿瘤患者为对照组。Meta 分析结果显示, 总人群中, CCND1 基因 G870A 多态性与胃癌发生风险之间无显著相关性 (A vs G; OR=0.90, 95%CI: 0.77~1.06, $P=0.21$; AA+AG vs GG; OR=0.85, 95%CI: 0.60~1.21, $P=0.37$; AG+GG vs AA; OR=1.15, 95%CI: 0.97~1.37, $P=0.10$)。在种族与肿瘤类型的亚组分层分析中, 结果同样显示 CCND1 基因 G870A 多态性与胃癌的发生风险无明显相关性。[结论] CCND1 基因 G870A 多态性可能与胃癌的发生风险无关。

关键词: 胃肿瘤; 细胞周期蛋白 D1 G870A 基因; 多态性; Meta 分析

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)02-0097-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.02.B004

The Association between CyclinD1 Gene G870A Polymorphism and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-analysis

XIE Mei, ZOU Xiao-ling, JIN Shuai, et al.

(The Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

Abstract: [Objective] To investigate the association between CCND1 G870A polymorphism and the risk of gastric cancer (GC). [Methods] Databases including the PubMed, Ovid, CNKI, WeiPu, and WanFang (covering all publications) were searched. Statistical analyses were performed using Review Manager 5.3 software and STATA 10.0. [Results] A total of 1283 cases and 1760 controls in seven studies of six publications were included in this meta-analysis. The results showed no significant associations between CCND1 G870A polymorphism and GC risk (A vs G; OR=0.90, 95% CI: 0.77~1.06, $P=0.21$; AA+AG vs GG; OR=0.85, 95% CI: 0.60~1.21, $P=0.37$; AG+GG vs AA; OR=1.15, 95% CI: 0.97~1.37, $P=0.10$). Likewise, no relation was identified in the subgroup analysis between GC susceptibility and the subdivision of ethnicity (Asians, Caucasians) and cancer type [cardiac adenocarcinoma (CAC), GC (gastric cancer except CAC or not mentioned)]. [Conclusion] The CCND1 G870A polymorphism in CCND1 gene may not increase the risk of GC.

Subject words: gastric cancer; cyclinD1 G870A; polymorphism; meta-analysis

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤之一, 根据 2012 年全球癌症统计报告, 其发病率居第 5 位, 死亡率居第 3 位^[1]。胃癌的流行病学具有明显的地理差异, 同时, 男性的发病率是女性的 2 倍^[2]。Hu 等^[3]的研究结果显示胃癌的死亡率逐年增加^[3]。胃癌的发病率及死亡率约占所有恶性肿瘤的 6.8% 和 8.8%^[4]。已知

的研究结果指出幽门螺杆菌 (HP) 感染、环境因素和基因变异在胃癌的易感性中可能扮演着重要角色^[1,5,6]。已有多篇研究报道基因突变与胃癌易感性的相关性^[7-10], 其中也包括 CCND1 基因。

CCND1 基因编码 CCND1, 它是一种原癌基因, 位于人类染色体 11q13^[11]。在细胞周期中, CCND1 是一个关键的调节蛋白, 控制着细胞周期 G₁ 期向 S 期的转变。若 CCND1 基因过度表达 CCND1, 则通过活化细胞周期素依赖性激酶 (CDK4) 与 CCND1 的复

通讯作者: 熊绍权, 副教授, 副主任医师, 博士; 成都中医药大学附属医院肿瘤科, 四川省成都市金牛区十二桥路 37 号 (610075); E-mail: xsquan106@163.com

收稿日期: 2017-05-22; **修回日期:** 2017-08-17

合物,扰乱视网膜母细胞瘤蛋白(RB)的转录,从而促进细胞周期进程^[12]。这是由于 *CCND1* 基因的第 4 外显子有一个共同的鸟嘌呤(G)或腺嘌呤(A)单核苷酸多态性,位于密码子 242(核苷酸 870)^[13]。*CCND1* 基因的 G870A 多态性已被证实与消化系统肿瘤的发病风险有关,其中包括食管癌^[14]、肝癌^[15]和大肠癌^[16],其结果显示 *CCND1* 基因 G870A 位点多态性 AA 可能是增加消化道肿瘤发生的危险因素。目前,众多的流行病学研究探讨了 *CCND1* G870A 基因多态性与胃癌发生风险之间的关系,然而,其研究结果存在分歧^[17-22],一些研究结果表明该基因多态性会增加胃癌的易感性^[17,19,20,21],另一些研究得出不一样的结果^[18,22]。本研究采用 Meta 分析探究 *CCND1* G870A 基因多态性与胃癌发病风险之间的关系。

1 资料与方法

1.1 检索过程与文献纳入标准

通过计算机检索 PubMed, Ovid 等数据库,检索英文文献,通过“Stomach Neoplasms/Gastric cancer and Cyclin D1/*CCND1* and polymorphism”等主题词与关键词进行检索;检索中国知网(CNKI)、维普和万方等中文数据库,检索词为“胃癌;细胞周期蛋白 D1;基因多态性”。检索最后时间为 2017 年 3 月 20 日。所纳入的研究必须符合以下标准:①文献为已发表的关于 *CCND1* G870A 基因多态性与胃癌危险性的病例对照研究;②提供充足的数据,包括病例对照的人数、基因频率的数据;③各研究对照人群的基因型须符合 Hardy-Weinberg(HWE)遗传定律;④来源于相同人群、数据相同的重复发表的文章,选择最近发表的文献。排除标准:①文献研究仅有病例组;②没有提供样本量及基因型频率数据。

1.2 数据提取

两位作者独立阅读并提取文献相关信息及数据,并达成一致;如果两位作者对于某一数据有争论,则交由第三方协商决定。纳入的文献提取以下信息:第一作者、发表时间、国家、人群种族、试验设计、肿瘤类型、基因分型方法、样本量。

1.3 数据分析

合并计算各基因模型的比值比(OR)及 95%可信区间(CI)用于评价 *CCND1* 基因 G870A 多态性与胃

癌发病风险的关系。首先,分别评估了总体的显性模型(AA+AG vs GG),隐性模型(AA vs AG+GG),纯合子(AA vs GG),杂合子(AG vs GG),等位基因(A vs G)。然后再对种族和肿瘤类型进行亚组分层分析,将种族分为亚洲人、欧洲人两个亚组,将肿瘤类型分为贲门癌、胃癌(非贲门癌或者文献中没有具体提到哪一类型)两组。各研究的异质性分析通过卡方检验和 I^2 检验评估,根据检验结果选用随机效应模型或固定效应模型,当 $P < 0.10$ 则选用随机效应模型;相反,则采用固定效应模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

敏感性分析通过有序地移除每个纳入研究,从而评估结果的稳定性^[23]。潜在的发表偏倚通过漏斗图和 Egger 检验来评估^[24],当 $P < 0.05$ 时提示有潜在的发表偏倚。HWE 遗传定律由 Pearson's χ^2 检验,当 $P > 0.05$ 表示基因型频率满足 HWE 遗传定律,该人群为正常人群,可作为对照组。所有的数据分析通过 Review Manager 5.3 和 STATA 10.0 软件进行。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过检索 PubMed, Ovid, CNKI, 维普和万方数据库,共 307 篇文献涉及 *CCND1* 与胃癌;阅读标题和摘要后,283 篇与 *CCND1* 多态性无关被排除;通过阅读全文,18 篇文章由于没有提到 *CCND1* G870A 多态性与胃癌发病风险被剔除;因此,共计 7 个病例对照研究共 6 篇已发表文献^[17-22]满足纳入标准。累计病例数 1283 例,对照 1760 例,其中 5 项研究对象来源于亚洲人^[17,19-22],2 项研究对象来自于欧洲人^[18];关于肿瘤类型的亚组分析,其中 2 项研究为贲门癌,5 项研究为胃癌。纳入研究的基本特征及病例对照基因型分布情况见 Table 1 和 Table 2。

2.2 Meta 分析结果

如 Figure 1,在总人群中,分析显性模型(AA+AG vs GG)的 $\chi^2=20.64$, $P=0.002$,因此,采用随机效应模型合并统计数据。*CCND1* G870A 基因多态性与胃癌易感性无显著相关性(AA+AG vs GG; OR=0.85, 95%CI:0.60~1.21, $P=0.37$)。在其他基因模型中,*CCND1* G870A 基因多态性与胃癌易感性也无显著相关性(AA vs GG; OR=0.76, 95%CI:0.52~1.11, $P=0.16$; AG vs GG; OR=0.88, 95%CI:0.61~1.27, $P=$

Table 1 Characteristics of the 7 cases-controls studies included in Meta-analysis

Author	Year	Province/Country	Ethnicity	Study design	Cancer type	Genotyping method	Cases/controls (n)	Reference
Zhang	2003	Hebei/China	Asian	HB	CAC	Sequencing	87/183	17
Geddert	2005	Duesseldorf/Germany	Caucasian	HB	CAC	PCR-RFLP	95/253	18
					GC	PCR-RFLP	191/253	18
Song	2007	Seoul/Korea	Asian	NM	GC	Sequencing	253/442	19
Jia	2008	Shanxi/China	Asian	HB	GC	PCR-RFLP	159/162	20
Jia'	2008	Xian/China	Asian	HB	GC	PCR-RFLP	106/108	21
Tahara	2009	Tokyo/Japan	Asian	HB	GC	PCR-RFLP	392/359	22

Note: NM, not mention; HB, hospital based; CAC, cardiac adenocarcinoma; GC, gastric cancer

Table 2 Distribution of CCND1 G870A genotype and allele among gastric cancer and controls

Author(year)	Cases(n)					Controls(n)					HWE(controls)	
	AA	AG	GG	A	G	AA	AG	GG	A	G	P	
Zhang(2003)	28	40	19	96	78	43	102	38	188	178	0.118	
Geddert(2005)	14	55	26	83	107	54	136	63	244	262	0.224	
Geddert'(2005)	29	133	29	191	191	54	136	63	244	262	0.225	
Song(2007)	57	125	71	239	267	114	226	102	454	430	0.623	
Jia(2008)	47	81	31	175	143	61	85	16	207	117	0.081	
Jia'(2008)	31	54	21	116	96	42	58	8	142	74	0.05	
Tahara(2009)	97	197	98	391	393	81	180	98	342	376	0.924	

HWE, Hardy-Weinberg equilibrium.

0.49; AG+GG vs AA: OR=1.15, 95%CI: 0.97~1.37, $P=0.10$; A vs G: OR=0.90, 95%CI: 0.77~1.06, $P=0.21$)。见 Table 3。

按种族分层分析结果显示: CCND1 G870A 基因多态性与胃癌易感性无明显相关性, 无论是亚洲人群 (AA+AG vs GG: OR=0.72, 95%CI: 0.49~1.07, $P=0.10$; AA vs GG: OR=0.71, 95%CI: 0.43~1.18, $P=0.18$; AG vs GG: OR=0.74, 95%CI: 0.52~1.04, $P=0.08$; AG+GG vs AA: OR=1.08, 95%CI: 0.89~1.30, $P=0.45$; A vs G: OR=0.88, 95%CI: 0.70~1.09, $P=0.23$), 还是欧洲人群 (AA+AG vs GG: OR=1.29, 95%CI: 0.62~2.67, $P=0.50$; AA vs GG: OR=0.88, 95%CI: 0.48~1.62, $P=0.69$; AG vs GG: OR=1.46, 95%CI: 0.68~3.11, $P=0.33$; A vs G: OR=0.97, 95%CI: 0.76~1.23, $P=0.78$); 在欧洲人

群中, 隐形基因模型 (AG+GG vs AA) 会显著增加胃癌的易感性 (OR=1.54, 95%CI: 1.04~2.28, $P=0.003$)。按肿瘤类型分层分析结果没有发现 CCND1 G870A 基因多态性与胃癌发病风险之间具有相关性。见 Figure 2, Table 3。

2.3 发表偏倚

纳入文献的发表偏倚通过漏斗图和 Egger's 检验评价, 结果如 Figure 3, 该漏斗图对称性较好, 说明存在于本研究中的发表偏倚不显著。Egger's 检验也说明该研究中没有显著的发表偏倚 ($P>0.05$)。

2.4 敏感性分析

为了评估该 Meta 分析结果的稳定性, 将所有纳入的文献在每个基因模型中按序逐一排除, 进行敏感性分析, 结果显示, 合并的 OR 值在总体的种族和

Table 3 The association between CCND1 G870A polymorphism and gastric cancer risk

Variables (Studies)	AA vs GG		AG vs GG		AA+AG vs GG		AG+GG vs AA		A vs G	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
Total(7)	0.76(0.52~1.11)	0.16	0.88(0.61~1.27)	0.49	0.85(0.60~1.21)	0.38	1.15(0.97~1.37)	0.10	0.90(0.77~1.06)	0.21
Subgroup by ethnicity										
Asian(5)	0.71(0.43~1.18)	0.18	0.74(0.52~1.04)	0.08	0.72(0.49~1.07)	0.10	1.08(0.89~1.30)	0.45	0.88(0.70~1.09)	0.23
Caucasian(2)	0.88(0.48~1.62)	0.69	1.46(0.68~3.11)	0.33	1.29(0.62~2.67)	0.50	1.54(1.04~2.28)	0.003	0.97(0.76~1.23)	0.78
Subgroup by cancer type										
CAC(2)	0.91(0.44~1.86)	0.79	0.89(0.58~1.37)	0.60	0.90(0.60~1.36)	0.63	0.98(0.64~1.48)	0.91	0.98(0.70~1.36)	0.89
GC(5)	0.71(0.43~1.15)	0.16	0.86(0.52~1.42)	0.56	0.81(0.50~1.32)	0.40	1.19(0.99~1.44)	0.06	0.87(0.71~1.07)	0.19

Note: AA+AG vs GG dominant model; AG+GG vs AA recessive model; CAC, cardiac adenocarcinoma; GC, gastric cancer; P value for Z test for all studies

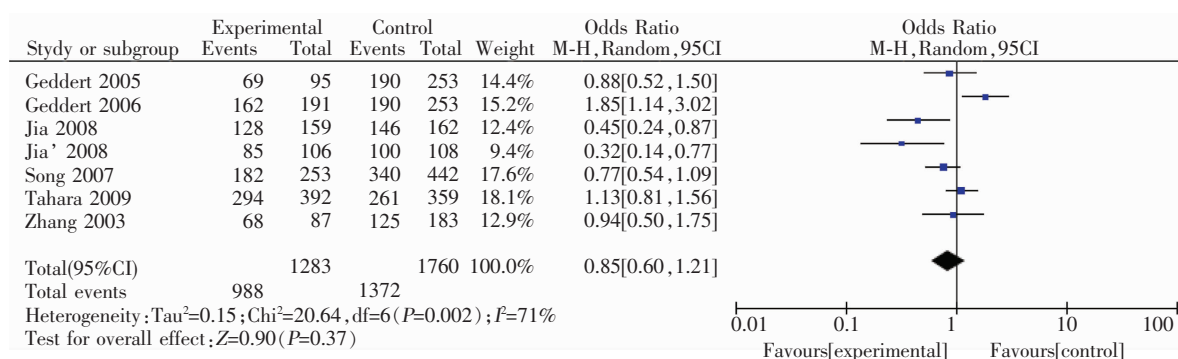


Figure 1 Forest plot of all studies about the association between CCND1 G870A polymorphism and the risk of gastric cancer(AA and AG vs GG)

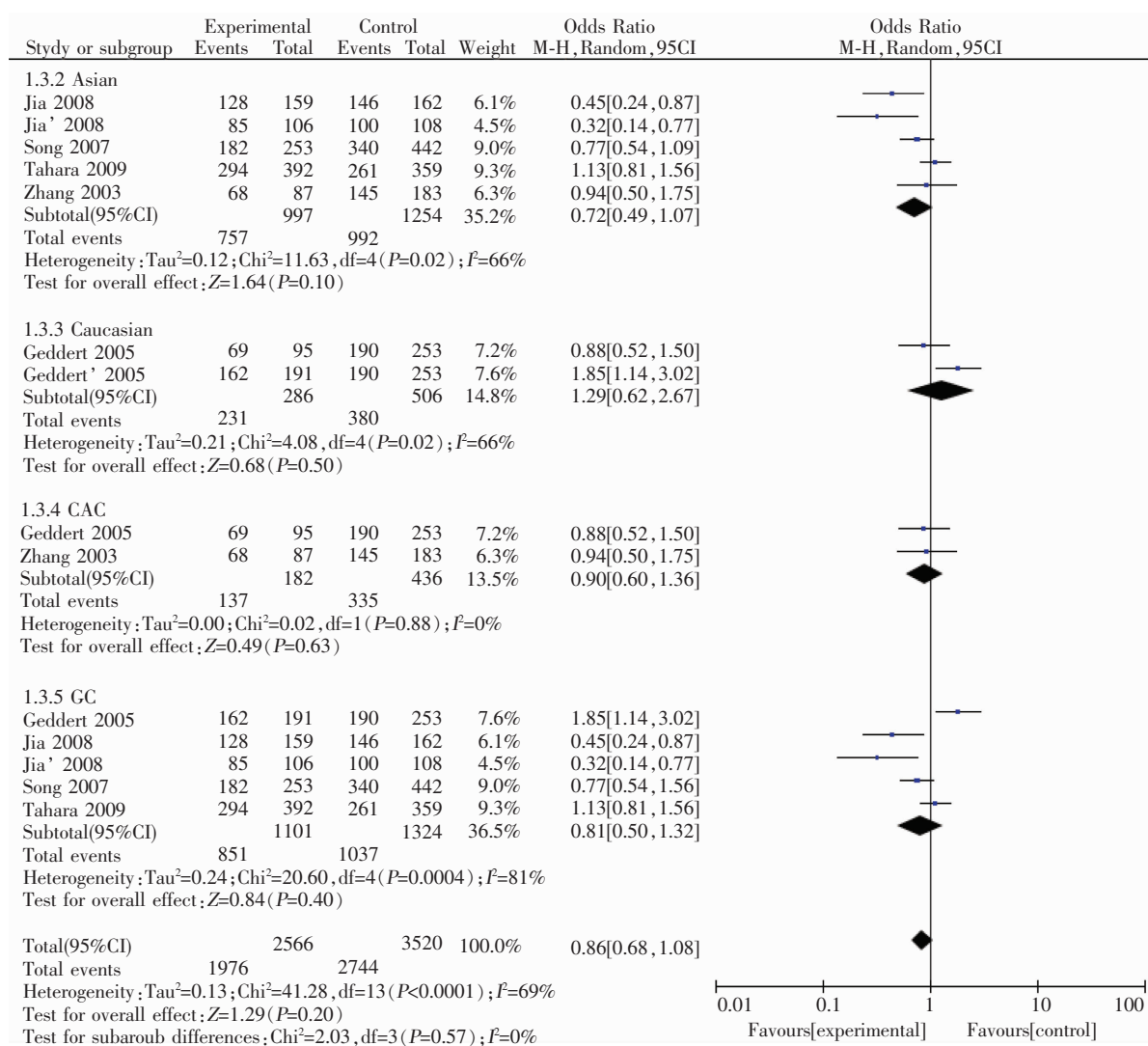
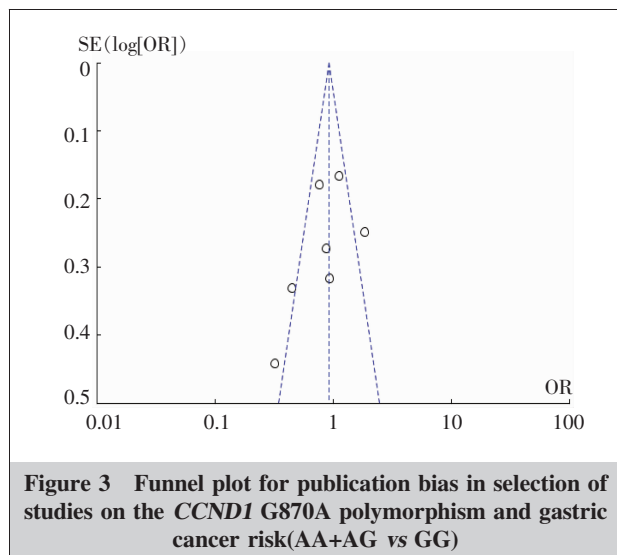


Figure 2 Forest plot of subgroup analysis on CCND1 G870A polymorphisms by Ethnicity and cancer type (AA+AG vs GG)



肿瘤类型进行亚组分层分析中并未显著改变(未提供具体数据),提示本研究的统计结果是较为可信的。

3 讨论

目前,在预测癌症易感性方面,基因多态性扮演着一个重要角色。关于胃癌相关的基因多态性,比如葡萄糖醛酸转移酶 1A1 基因多态(UGT 1A1),toll 样受体 1 rs4833095 基因多态(TLR1 rs4833095),谷胱甘肽硫转移酶 P1 Ile105Val 基因多态 (GSTP1 Ile105Val),DNA 甲基转移酶 1 rs16999593 基因多态 (DNMT1 rs16999593) 和 DNA 甲基转移酶 3 Ars1550117 基因多态 (DNMT3 Ars1550117)^[25-28],这些基因多态已被报道可能有助于胃癌遗传易感性风险的筛选。关于 *CCND1* G870A 基因多态性与肿瘤敏感性之间关系的众多研究中,其结果是不完全一致。其中一些 Meta 分析指出 *CCND1* G870A 基因多态性 AA 或 AA+AG 基因型会增加肿瘤发病的风险,包括大肠癌^[29,30],肺癌^[31,32] 和肝细胞癌^[15]。相反地,另一些研究结果表明 *CCND1* A870G 基因多态性不是一个潜在的发病危险因素,如膀胱癌^[33]及头颈部恶性肿瘤^[34]。就目前的系统分析而言,虽该基因多态性在各系统肿瘤中得出不一致的结果,但其已被证实能增加消化道系统肿瘤(如食管癌、肝癌、大肠癌)的发病风险。同时,该基因多态性胃癌易感性之间的流行病学研究存在分歧,没有一个已知的系统分析来评估两者之间的关系。有研究结果指出

CCND1 G870A 基因多态性与胃癌遗传易感性之间没有显著的关联,表明 *CCND1* G870A 基因多态性与胃癌易感性之间缺乏相关性。与 GG 基因型相比较,AA 或 AA+AG 基因型会增加食管癌、肝癌、大肠癌等消化道系统肿瘤的发生风险,虽胃癌亦属于常见的消化道系统肿瘤,但在本研究中,却未得出相似的结论,这可能与胃组织的内环境、基因选择表达等有关。

关于种族亚组分析,在所有的基因类型中,*CCND1* G870A 基因多态性与胃癌的发病风险无论是亚洲人、还是欧洲人都没有直接的相关性,除了欧洲人群亚组中的 AG+GG vs AA 隐性基因模型。这可能是由于不同种族之间的遗传背景的差异性所致。关于肿瘤类型的亚组分析,虽然贲门癌是胃癌的一种,但因其解剖位置、临床症状及治疗有不同与非贲门癌的胃癌,我们将其是否为贲门癌分为两组进行分层分析,便于评估两者是否与 *CCND1* G870A 基因多态性有不同的结果;其结果亦显示 *CCND1* G870A 基因多态性与胃癌发病风险之间无显著相关性。可能由于病理特征和小样本研究对合并后的结果产生了影响。

本研究通过卡方检验和 I^2 检验评估合并数据的异质性,发现各研究之间存在较大的异质性(AA+AG vs GG; $I^2=71\%$)。通过对种族及肿瘤类型的分层分析后,异质性有所减小,这表明可能基因突变影响种族及癌症的特定性。同时我们也关注发表偏倚,本文通过漏斗图及采用 Egger's 检验对纳入研究的文献进行发表偏倚检测,尚未发现显著的发表偏倚,表示该研究结果较为可靠。

该研究是将目前国内已发表的相关研究结果进行系统性汇总,扩大样本量,从而获得相对客观可靠的结论,是目前已知的首个用于评估 *CCND1* G870A 基因多态性与胃癌遗传易感性关系的 Meta 分析。本研究中的方法问题,例如异质性、发表偏倚、敏感性等问题都经过统计学检验,并且指出没有显著的发表偏倚,故该 Meta 分析结果是可靠、可信的。

本 Meta 分析同样也存在一些不足之处:①纳入的研究仅是目前已发表的文献,这可能会有一些相关已发表或未发表的研究缺失,可能导致结果的偏差;②亚组分析时,欧洲人及贲门癌的研究对象病例数较少,可导致结果可靠性欠缺;同时因试验设计、

基因分型方法等的样本量太小未对其进行亚组分析;③纳入研究人群的其他基本信息不足,如性别、年龄、烟饮酒史、手术史、肿瘤家族史及环境因素等,没有考虑这些因素与 *CCND1* 基因之间的关系。

总之,本 Meta 分析表明 *CCND1* G870A 基因多态性与胃癌易感性之间缺乏相关性;相同地,在对种族和肿瘤类型的亚组分析中,也没有发现 *CCND1* G870A 基因多态性和胃癌的发生风险具有相关性。对于 *CCND1* G870A 基因多态性与胃癌的发病易感性关系的研究需要更大的样本含量、更严谨可靠的研究方法,进行更多层次的分层研究,以便得出更可靠的结论。

参考文献:

- [1] Jiang B, Li S, Jiang Z, et al. Gastric cancer associated genes identified by an integrative analysis of gene expression data[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017(1): 7259097.
- [2] Liang D, Liang S, Jin J, et al. Gastric cancer burden of last 40 years in North China (Hebei Province): A population-based study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(2): e5887.
- [3] Hu D, Peng F, Lin X, et al. Preoperative metabolic syndrome is predictive of significant gastric cancer mortality after gastrectomy; the Fujian Prospective Investigation of Cancer (FIESTA) Study[J]. *EBioMedicine*, 2017, 15(1): 73–80.
- [4] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893–2917.
- [5] Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer; review of epidemiological evidence [J]. *Gastric Cancer*, 2007, 10(2): 75–83.
- [6] Gonzalez GA, Jakyszyn P, Pera G, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC)[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(5): 345–354.
- [7] Zhang XM, Zhou CW, Gu H, et al. Correlation of RKIP 1, STAT3 and cyclin D1 expression in pathogenesis of gastric cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(9): 5902–5908.
- [8] Stahl P, Seeschaaf C, Lebok P, et al. Heterogeneity of amplification of HER2, EGFR, CCND1 and MYC in gastric cancer[J]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15(1): 7.
- [9] Li H, Li W, Liu SS, et al. DNMT1, DNMT3A and DNMT3B polymorphisms associated with gastric cancer risk; a systematic review and meta-analysis[J]. *EBioMedicine*, 2016, 13(1): 125–131.
- [10] Cao YK, Zhang Gh, Wang PH, et al. Clinical significance of UGT1A1 polymorphism and expression of ERCC1, BRCA1, TYMS, RRM1, TUBB3, STMN1 and TOP2A in gastric cancer[J]. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1): 2.
- [11] Sun L, Jin H, Shen ZK. Association between CCND1 G870A polymorphism and cervical cancer risk; a meta-analysis[J]. *Modern Oncology*, 2015, 23(1): 112–115. [孙利, 金昊, 沈兆坤. CCND1 基因 G870A 位点多态性与宫颈瘤易感性的 Meta 分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(1): 112–115.]
- [12] Hu Z, Zhou Z, Xiong G, et al. Cyclin D1 G870A polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma in a Chinese population[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35: 5607–5612.
- [13] Gerard C, Goldbeter A. Temporal self-organization of the cyclin/Cdk network driving the mammalian cell cycle[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(51): 21643–21648.
- [14] Zhang BG. Meta analysis of the association between CCND1 G870A polymorphism and esophageal cancer susceptibility[J]. *Pract Geriatr*, 2016, 30(10): 833–836. [张保国. CCND1 基因 G870A 多态性与食管癌遗传易感性的 meta 分析[J]. *实用老年医学*, 2016, 30(10): 833–836.]
- [15] Zhao Y, He HR, Wang MY, et al. Cyclin D1 G870A gene polymorphism and risk of leukemia and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 5171–5180.
- [16] Huang CY, Tsai CW, Hsu CM, et al. The significant association of CCND1 genotypes with colorectal cancer in Taiwan[J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(8): 6533–6540.
- [17] Zhang JH, Li Y, Wang R, et al. Association of cyclin D1 (G870A) polymorphism with susceptibility to esophageal and gastric cardiac carcinoma in a northern Chinese population[J]. *Int J Cancer*, 2003, 105(2): 281–284.
- [18] Gedert H, Kiel S, Zotz RB, et al. Polymorphism of p16 INK4A and cyclin D1 in adenocarcinomas of the upper gastrointestinal tract [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2005, 131(12): 803–808.
- [19] Song JH, Kim CJ, Cho YG, et al. Association of cyclin D1 G870A polymorphism with susceptibility to gastric cancers in Korean male patients[J]. *Neoplasia*, 2007, 54(3): 235–239.
- [20] Jia A, Gong J, Li Y, et al. GG genotype of cyclin D1 G870A polymorphism is associated with non-cardiac gastric cancer in a high-risk region of China[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2008, 43(11): 1353–1359.
- [21] Jia A, Gong J, Li YC, et al. Study on the relationship between cyclin D1 G870A polymorphism and gastric cancer[J]. *Chin J Dig*, 2008, 28(10): 690–693. [贾皓, 龚均, 厉英超,

- 等. 细胞周期素 D1 基因多态性与胃癌关系的研究[J]. 中华消化杂志, 2008, 28(10): 690-693.]
- [22] Tahara T, Arisawa T, Shibata T, et al. Association between cyclin D1 (CCND1) polymorphism and gastric cancer risk in Japanese population [J]. Hepatogastroenterology, 2009, 56(93): 1232-1235.
- [23] Zhang YG, Huang J, Zhang J, et al. RANTES gene polymorphisms and asthma risk: a meta-analysis[J]. Arch Med Res, 2010, 41(1): 50-58.
- [24] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. BMJ, 1997, 15(7109): 629-634.
- [25] Thanapirom K, Suksawatamnuay S, Sukeepaisarnjaroen W, et al. Clinical significance of UGT1A1 polymorphism and expression of ERCC1, BRCA1, TYMS, RRM1, TUBB3, STMN1 and TOP2A in gastric cancer [J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(2): 1-13.
- [26] Tongtawe T, Bartpho T, Kaewpitoon S, et al. TLR1 polymorphism associations with gastric mucosa morphologic patterns on magnifying NBI endoscopy: a prospective cross-sectional study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(7): 3391-3394.
- [27] Negovan A, Iancu M, Moldovan V, et al. The interaction between GSTT1, GSTM1, and GSTP1 Ile105Val gene polymorphisms and environmental risk factors in premalignant gastric lesions risk[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 7365080.
- [28] Li H, Li W, Liu S, et al. DNMT1, DNMT3A and DNMT3B polymorphisms associated with gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. EBioMedicine, 2016, 13(1): 125-131.
- [29] Yang J, Zhang GX, Chen JP, et al. CyclinD1 G870A polymorphism is associated with increased risk of colorectal cancer, especially for sporadic colorectal cancer and in Caucasians: A meta-analysis [J]. Elsevier Masson SAS, 2012, 36(2): 169-177.
- [30] Zou X, Zhang WJ, Hong JS, et al. CyclinD1 G870A polymorphism and the risk of colorectal cancer: a systematic review[J]. Int J Oncol, 2012, 39(5): 395-400.
- [31] Li Y, Zhang S, Geng JX, et al. Effects of the cyclin D1 polymorphism on lung cancer risk - a Meta-analysis[J]. Asian Pacific J Cancer Prev, 2012, 13(5): 2325-2328.
- [32] Qin LY, Zhao LG, Chen X, et al. The CCND1 G870A gene polymorphism and leukemia or non-Hodgkin lymphoma risk: a meta-analysis [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(16): 6923-6928.
- [33] Zheng M, Wan L, He X, et al. Effect of the CCND1 A870G polymorphism on prostate cancer risk: a meta-analysis of 3,820 cases and 3,825 controls [J]. World J Surg Oncol, 2015, 13: 55.
- [34] Gu L, Xu HJ, Wang LY, et al. Meta-analysis on CCND1 GgTOA polymorphism and head and neck cancer susceptibility[J]. Modern Oncology, 2013, 21(6): 1222-1225. [顾莉, 徐海江, 王黎媛, 等. 细胞周期素 D1 G870A 基因多态性与头颈部肿瘤易感性的 Meta 分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(6): 1222-1225.]

《肿瘤学杂志》关于“在线优先出版”的通告

为了加快学术论文传播速度,缩短出版周期,使作者研究成果的首发权及时得到确认,《肿瘤学杂志》自 2016 年实行“在线优先出版”,经同行评议通过采用的稿件,经编辑部加工处理后在中国知网(CNKI)实行电子版在线优先出版。具体如下:

(1)在线投稿接收之后,编辑部核实文稿的题目、作者、单位等版权作息,作者提供相关信息,供在线出版使用。此信息为文稿最终确认的出版信息,此后作者不再予以更改。

(2)在线出版的 PDF 全文是经作者最终校对的修改定稿。待编辑部完成整个校对流程后替换为正式出版稿,同时给出完整的发表年份、卷、期、起止页码和唯一的文献识别 DOI 号码。

(3)在线出版的文献是《肿瘤学杂志》印刷版本的在线优先网络版,完全满足国内外学术交流的在线检索和引用。