

CAV-1 基因多态性与散发乳腺癌易感性的相关性分析

王佳美, 刘欣跃

(兰州大学第二医院, 甘肃 兰州 730030)

摘要: [目的] 探讨 CAV-1 基因多态性与散发乳腺癌的相关性。[方法] 采用病例对照研究, 纳入经病理确诊的 135 例女性乳腺癌患者作为实验组, 166 例女性健康体检者为对照组。通过竞争性等位基因特异性 PCR 法对研究对象基因位点进行分型; 采用 χ^2 检验比较 CAV-1 各 SNP 基因型及等位基因频率在两组中的分布差异; 非条件 Logistic 回归分析 CAV-1 基因多态性与乳腺癌易感性的关联。[结果] 在共显性模型、显性模型及等位基因模型下 rs3807987 及 rs7804372 位点多态性与乳腺癌易感性密切相关。rs3807987: 相对于 GG 基因型, AG、AA 基因携带者 (AG/AA 基因型) 均增加乳腺癌的发病风险 ($P < 0.05$), OR 值分别为 2.110 (95%CI: 1.270~3.505)、1.968 (95%CI: 1.205~3.216)。rs7804372 位点: 相对于 TT 基因型, AT、AA 基因携带者 (AT/AA 基因型) 均增加乳腺癌的发病风险 ($P < 0.05$), OR 值分别为 2.088 (95%CI: 1.285~3.392)、2.059 (95%CI: 1.293~3.280)。rs12672038 位点: 在共显性模型、显性模型、等位基因模型均未见 rs12672038 位点多态性分布与乳腺癌发病风险之间存在相关性。[结论] CAV-1 基因 rs3807987 与 rs7804372 多态性与乳腺癌易感性相关。

关键词: 散发性乳腺癌; CAV-1 基因; 基因多态性; 易感性

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)07-0621-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.07.B011

Relationship Between Single Nucleotide Polymorphisms of CAV-1 Gene and Susceptibility of Sporadic Breast Cancer

WANG Jia-mei, LIU Xin-yue

(Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

Abstract: [Objective] To investigate the association of CAV-1 polymorphisms with the risk of sporadic breast cancer. [Methods] Competitive allele specific PCR (KASP) was performed to identify the genotypes of CAV-1 polymorphisms in 135 female breast cancer patients (study group), and 166 healthy women (control group). The distribution of CAV-1 SNP genotype and allele frequency were compared by Chi-square test, and unconditioned Logistic regression was used to analysis the relationship between CSV-1 gene polymorphisms and susceptibility of breast Cancer. [Results] The co-dominant model, dominant model and allelic model showed a significant association of CAV-1 gene rs3807987 and rs7804372 with the risk of breast cancer (all $P < 0.05$). The risk of breast cancer was increased in women with rs3807987 AG, or AG/AA genotypes compared to those with GG genotype (OR=2.110, 95%CI: 1.270~3.505, $P < 0.05$; OR=1.968, 95%CI: 1.205~3.216, $P < 0.05$), respectively; and increased in women with rs7804372 AT, AT/AA genotypes compared to those with TT genotype (OR=2.088, 95%CI: 1.285~3.392, $P < 0.05$; OR=2.059, 95%CI: 1.293~3.280, $P < 0.05$), respectively. No significant association of rs12672038 polymorphism with risk of breast cancer was found in co-dominant model, dominant model or allelic model. [Conclusion] The polymorphisms of CAV-1 gene rs3807987 and rs7804372 are associated with susceptibility to sporadic breast cancer.

Subject words: sporadic breast cancer; CAV-1 gene; gene polymorphism; susceptibility

乳腺癌是由遗传因素和环境因素等诸多因素共同作用导致的复杂疾病, 而遗传因素在乳腺癌发生、

基金项目: 甘肃省卫生行业科研计划项目 (GSWSKY2017-31); 兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划项目 (CY2017-MS17)

通信作者: 刘欣跃, 教授, 主任检验师, 博士生导师, 博士; 兰州大学第二医院检验医学中心, 甘肃省兰州市城关区萃英门 82 号 (730030); E-mail: liuxy@lzu.edu.cn

收稿日期: 2019-11-19; **修回日期:** 2020-02-21

发展中起着至关重要的作用。Caveolin (CAV) 是一种横跨膜的支架蛋白, 称小窝蛋白或窖蛋白, 是构成细胞表面小窝样质膜结构的主要膜内在蛋白, 由 CAV-1、CAV-2 及 CAV-3 组成, 其中 CAV-1 是 Caveolin 家族的主要标志性蛋白^[1]。近年来, 研究人员发现 Caveolin 蛋白不仅在细胞生理功能中起着重要的作

用,在各种疾病中亦异常表达,如癌症、动脉粥样硬化、肌肉发育不良等^[2]。目前,关于乳腺癌与 Caveolin 相关研究多集中在其蛋白表达谱^[3]。本文探讨 CAV-1 位点 rs3807987、rs7804372 及 rs12672038 多态性与散发乳腺癌发病风险及临床病理特征之间的相关性,以期为乳腺癌的诊断及治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 10 月至 2019 年 6 月就诊于兰州大学第二临床医院经病理学确诊的 135 例浸润性乳腺癌患者为实验组,所有患者相互间无血缘关系,无肿瘤家族史。同期收集与实验组年龄相匹配的健康体检女性 166 例设为对照组,无乳腺癌病史、家族史和其他相关肿瘤病史。对照组中各位点基因型频率进行哈迪-温伯格平衡(Hardy-Weinberg Equilibrium, HWE)遗传平衡分析,结果符合遗传定律(P 均>0.05),可见,样本来自随机的自然群体且具有群体代表性(Table 1)。

1.2 临床资料收集

收集乳腺癌患者年龄、初始月经年龄、绝经状况、腋窝淋巴结转移等资料,且所有患者组织标本均进行肿瘤组织雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及 Ki67 检查:ER(+)99 例,ER(-)36 例;PR(+)78 例,PR(-)57 例;Ki-67 $\leq$ 14% 12 例, Ki-67>14%者 123 例。

1.3 竞争性等位基因特异性 PCR 法基因分型

实验组与对照组受试者均抽取空腹静脉血,采用相同处理方法。方法如下:采用全血 DNA 提取试剂盒提取两组样本基因组 DNA。采用竞争性等位基

因特异性 PCR 法进行各 SNP 位点分型。实验中所有引物由南宁捷尼斯生物科技有限公司,实验用 KASP Master Mix 由 LGC 公司设计并合成(货号 KBS-1016012)。引物序列为 rs3807987-FAM:5'-GGGGGA-TAAGGCTAATCTCCTAG-3';rs3807987-HEX:5'-GGG-GGATAAGGCTAATCTCCTAA-3';rs3807987-R:5'-CAG-CAGCAGATGGTATATTTTGG-3';rs7804372-FAM:5'-GCTGTGCTTTGATTGATGTGGAT-3';rs7804372-HEX:5'-GCTGTGCTTTGATTGATGTGGAA-3';rs7804372-R:5'-ACAAAGCTCGGCTAAATA-ATTGG-3';rs7804372-FAM:5'-GCTGTGCTTTGATT-GATGTGGAT-3';rs12672038-FAM:5'-GCTGTGCTTT-GATTGATGTG-GAT-3';rs7804372-HEX:5'-GCTGTGCTTTGATTGATGTGGAA-3';rs7804372-R:5'-ACAAA-GCTCGGCTAA-ATAATTGG-3'。

阶段 1:94℃预变性 15min;阶段 2:94℃ 20s, 64℃~58℃(每个循环降 0.6℃)1min,共循环 10 次;阶段 3:94℃ 20s, 58℃ 1min,共循环 26 次。采用 LGC 的 IntelliQube 仪器对 PCR 扩增产物进行荧光扫描,读取荧光信号进行分型鉴别。SNP 分型结果抽取部分样本进行一代测序验证。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计结果分析。年龄等计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,实验组及对照组采用独立样本 t 检验;计数资料用例数和百分率表示,两组间比较采用卡方检验,并用拟合优度 χ^2 检验评估 SNP 位点的基因型频率在对照组中的分布是否满足 HWE。采用非条件多因素 Logistic 回归模型分析各 SNP 位点在不同遗传模型(共显性、显性、隐性、等位基因模型)与乳腺癌易感性关联,计算比值比(odds ratio, OR)及 95%可信区间(confidence

Table 1 Frequency distribution of CAV-1 polymorphisms in cases and controls[n(%)]

Polymorphisms	Genotype				Allele			
	wt/wt	vt/wt	vt/vt	P^a	wt	vt	P^b	P^c
rs3807987								
Cases	81(60.60)	51(37.80)	3(2.20)	0.014	213(78.89)	57(21.11)	0.026	0.489
Controls	124(74.70)	37(22.29)	5(3.01)		285(85.84)	47(14.17)		
rs7804372								
Cases	65(48.14)	61(45.19)	9(6.67)	0.010	191(70.74)	79(29.26)	<0.01	0.702
Controls	109(65.67)	49(39.16)	8(4.80)		267(80.42)	65(19.58)		
rs12672038								
Cases	58(51.79)	54(48.21)	0(0.00)	0.054	166(74.11)	58(25.89)	0.413	0.188
Controls	73(60.83)	46(38.33)	1(0.01)		165(77.46)	48(22.54)		

Note: a: P for genotype; b: P for allele; c: P for HWE

interval, CI)。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CAV-1 基因型及其等位基因频率分布比较

rs3807987 位点 GG、AG、AA 基因型和 G、A 等位基因在实验组分布频率分别为 81 例 (60.60%)、51 例 (37.80%)、3 例 (2.20%) 和 213 例 (78.89%)、57 例 (21.11%)；对照组分布频率分别为 124 例 (74.70%)、37 例 (22.29%)、5 例 (3.01%) 和 285 例 (85.84%)、47 例 (14.17%)。

rs7804372 位点 TT、AT、AA 基因型和 G、A 等位基因在实验组分布频率分别为 65 例 (48.14%)、61 例 (45.19%)、9 例 (6.67%) 和 191 例 (70.74%)、79 例 (29.26%)，对照组分布频率分别为 109 例 (65.67%)、49 例 (39.16%)、8 例 (4.80%) 和 267 例 (80.42%)、65 例 (19.58%)。

rs12672038 多态性位点由于部分标本未能成功分型，最终实验组纳入 112 例，对照组 120 例，其 GG、AG、AA 基因型和 G、A 等位基因在实验组分布频率分别为 58 例 (51.79%)、54 例 (48.21%)、0 例 (0.00%) 和 166 例 (74.11%)、58 例 (25.89%)，对照组分布频率分别为 73 例 (60.83%)、46 例 (38.33%)、1 例 (0.01%) 和 165 例 (77.46%)、48 例 (22.54%)。经统计，rs3807987 及 rs7804372 等位基因及其基因型在实验组与对照组间的分布差异均具有统计学意义 (均 $P<0.05$)，rs12672038 位点基因型及等位基因频率在两组间的分布均无统计学意义 (Table 1)。

2.2 CAV-1 基因型与乳腺癌发病风险的关系

采用共显性、显性、等位基因模型分析 CAV-1 位点基因多态性与乳腺癌易感性之间的关系，结果显示 (Table 2)：rs3807987 及 rs7804372 位点多态性在 3

种模型下与乳腺癌易感性密切相关 (均 $P<0.05$)；rs3807987 位点：相对 GG 基因型，AG 和 AG/AA 基因型显著性增加乳腺癌患病风险 ($P<0.05$)，OR 值分别为 2.110 (95% CI: 1.270~3.505)、1.968 (95% CI: 1.205~3.216)，携带 A 等位基因较 G 等位基因，其乳腺癌的患病风险增加 1.623 倍 (95% CI: 1.061~2.482， $P<0.05$)。rs7804372 位点：相对于 TT 基因型，AT 和 AT/AA 基因型显著性增加乳腺癌患病风险 ($P<0.01$)，OR 值分别为 2.088 (95% CI: 1.285~3.392)、2.059 (95% CI: 1.293~3.280)，携带 A 等位基因较 T 等位基因，其乳腺癌的患病风险增加 1.699 倍 (95% CI: 1.165~2.477， $P<0.05$)。rs12672038 位点：由于 AA 基因型例数过少，将 AA 基因型与 AG 合并分析，在等位基因及显性模型下 rs12672038 位点多态性乳腺癌发病风险均无相关性，且对该位点不进行后续分析。

2.3 CAV-1 基因多态性与乳腺癌临床病理特征的相关性分析

非条件二元 Logistic 回归方法分析 rs3807987

Table 2 CAV-1 polymorphisms in relation to breast cancer risk in studied population

SNP	Models	Cases	Controls	OR	95%CI	P
rs3807987	Codominant model					
	GG	81	124	1.000		
	AG	51	37	2.110	1.270~3.505	0.004
	AA	3	5	0.919	0.214~3.949	0.909
	Dominant model					
	GG	81	124	1.000		
	AG+AA	54	42	1.968	1.205~3.216	0.007
	Allele model					
	G	213	285	1.000		
rs7804372	A	57	47	1.623	1.061~2.482	0.026
	Codominant model					
	TT	65	109	1.000		
	AT	61	49	2.088	1.285~3.392	0.003
	AA	9	8	1.877	0.694~5.132	0.214
	Dominant model					
	TT	65	109	1.000		
	AT+AA	70	57	2.059	1.293~3.280	0.002
	Allele model					
rs12672038	T	191	267	1.000		
	A	79	65	1.699	1.165~2.477	0.006
	Dominant model					
	GG	58	73	1.000		
	AG+AA	54	47	3.723	0.991~2.810	0.054
	Allele model					
	G	166	165	1.000		
	A	58	48	0.670	0.774~1.863	0.413

和 rs7804372 位点多态性与 ER、PR、Ki67、腋窝淋巴结转移等乳腺癌临床病理特征之间的关系, 结果显示: rs3807987 和 rs7804372 基因多态性与腋窝淋巴结转移、ER、PR、Ki-67 蛋白表达均无相关性 (均 $P>0.05$) (Table 3)。

rs3807987 位点: 未绝经组中, 携带 AG 和 AG/AA 基因型乳腺癌的患病风险显著性增高 ($P<0.05$), 分别增加了 2.121 (95%CI: 1.008~4.462) 和 2.099 倍 (95%CI: 1.012~4.351)。rs7804372 位点: 未绝经组中, 携带 AT 和 AT/AA 基因型, 乳腺癌的罹患率显著性增高, 分别增加了 2.900 (95%CI: 1.371~6.138) 和 2.406 倍 (95%CI: 1.188~4.872)。

3 讨论

CAV-1 基因编码的 Caveolin-1 是构成 Caveolae

主要膜蛋白, 其相对分子质量为 21~24kDa。研究指出 CAV-1 作为结构蛋白参与调节, 诸如 ER、EGFR、Her2/neu、TGF- β 和 mTOR 的信号通路^[4]。遗传因素在乳腺癌的发生发展中起着至关重要的作用, 参与编码乳腺癌发展蛋白质的基因多态性可以作为生物标志物, 甚至可能成为治疗乳腺癌治疗方法的有效靶点。

目前, 对 CAV-1 与乳腺癌易感性的关联研究集中在 C239A(rs1997623)、G14713A(rs3807987)、G21985A(12672038)、T28608A(rs3757733)、T29107A(rs7804372), 和 G32124A(rs3807992) 6 个位点^[5-8], G14713A(rs3807987)、T29107A(rs7804372) 两个位点尤著, 但研究结果尚不一致。除此之外, 相关 meta 分析指出 CAV-1 位点多态性与多种癌症易感性相关^[9-10]。

Wihandani 等^[5]研究结果显示 rs3807987 和 rs7804372 位点多态性与乳腺癌的发生、发展没有关

Table 3 Association of CAV-1 polymorphisms with tumor characteristics in studied cases

rs3807987	Cases/Controls	OR(95%CI) ^a	P ^a	rs7804372	Cases/Controls	OR(95%CI) ^b	P ^b
ER(+)breast cancer cases vs. ER(-)breast cancer controls							
GG	63/18	1		TT	51/14	1	
AG	33/18	0.524(0.241~1.140)	0.103	AT	41/20	0.563(0.254~1.249)	0.157
AG+AA	36/18	0.571(0.264~1.235)	0.155	AT+AA	48/22	0.599(0.275~1.303)	0.196
G	159/54	1		T	143/48	1	
A	36/18	0.679(0.357~1.294)	0.240	A	55/24	0.769(0.431~1.374)	0.376
PR(+)breast cancer cases vs. PR(-)breast cancer controls							
GG	51/30	1		TT	42/23	1	
AG	25/26	0.566(0.278~1.151)	0.116	AT	31/30	0.566(0.277~1.156)	0.118
AG+AA	27/27	0.588(0.293~1.183)	0.137	AT+AA	36/34	0.598(0.290~1.158)	0.122
G	127/86	1		T	115/96	1	
A	29/28	0.701(0.390~1.261)	0.236	A	41/38	0.901(0.537~1.512)	0.692
Ki-67 $\leq$ 14% breast cancer cases vs. Ki-67>14%breast cancer controls							
GG	8/73	1		TT	6/59	1	
AG	3/48	0.570(0.144~2.258)	0.424	AT	5/56	0.878(0.254~3.040)	0.837
AG+AA	4/52	0.702(0.201~2.454)	0.579	AT+AA	6/64	0.922(0.282~3.017)	0.893
G	19/194	1		T	17/174	1	
A	5/52	0.982(0.350~2.754)	0.972	A	7/72	0.955(0.396~2.502)	0.992
Menopausal breast cancer cases vs. Non-menopausal breast cancer controls							
GG	38/43	1		TT	33/32	1	
AG	15/36	2.121(1.008~4.462)	0.048	AT	16/45	2.900(1.371~6.138)	0.005
AG+AA	16/38	2.099(1.012~4.351)	0.046	AT+AA	21/49	2.406(1.188~4.872)	0.015
G	91/122	1		T	82/109	1	
A	17/40	0.570(0.304~1.069)	0.08	A	26/53	1.534(0.885~2.658)	0.127
Lymph metastatic breast cancer cases vs. No lymph node metastasis breast cancer controls							
GG	44/37	1		TT	34/31	1	
AG	27/24	1.057(0.524~2.134)	0.877	AT	34/27	0.871(0.432~1.757)	0.700
AG+AA	29/25	1.025(0.514~2.046)	0.944	AT+AA	39/31	0.872(0.443~1.717)	0.692
G	115/98	1		T	102/89	1	
A	31/26	0.984(0.547~1.770)	0.958	A	44/35	0.912(0.538~1.544)	0.731

Note: ^a: P and OR(95%CI) for rs3807987; ^b: P and OR(95%CI) for rs7804372

联,但本研究认为 rs3807987 和 rs7804372 位点与乳腺癌的发病风险存在相关,这与 Hamta^[6]、Fard^[7]、Liu^[8]与 Wang 等^[11]的结论一致,同时本研究发现 rs12672038 与乳腺癌的发病风险无相关性,这与 Fard 等^[7]的结果相反,Fard 等^[7]认为携带 rs12672038 AA 基因型罹患乳腺癌的风险增高,笔者认为这可能与选择的研究人群有关。本研究发现 rs3807987 位点中,相对于 GG 基因型,AG、A 基因携带者(AG/AA 基因型)使乳腺癌发病风险分别增加了 2.110 倍和 1.968 倍,携带 A 等位基因较 G 等位基因者乳腺癌的发病风险增加了 1.623 倍。

Hamta 等^[6]以伊朗人群为基础,研究 rs7804372 位点与乳腺癌相关性时发现 AA 基因型降低乳腺癌的发病风险,Liu 等^[8]通过中国台湾地区乳腺癌的研究发现乳腺癌患者 rs7804372 的 A 等位基因及 AT 基因型携带率较低,认为是人群免于罹患乳腺癌的保护因素,但 Fard 等^[7]以伊朗人群为研究对象分析时却得出了相反的结论,认为 rs7804372 AA 基因型增加了罹患乳腺癌的风险,本研究发现携带 A 等位基因较 T 等位基因,其乳腺癌的患病风险增加 1.699 倍,这与 Fard 等^[7]研究结论一致。笔者认为 rs7804372 位点多态性与乳腺癌患病风险的关系仍不明确,结果不一致的原因可能与复杂的遗传因素和环境因素、样本量的选择、种族差异等其他因素有关,尚需进一步探讨。

Wang 等^[11]发现携带 rs3807987 A 等位基因者,PR 阳性表达率较低,但本研究却发现两者之间无相关性。此外,本研究发现 rs3807987 基因多态性腋窝淋巴结转移、ER、Ki-67 蛋白表达均无相关性。鉴于 PR、ER、Ki-67 等蛋白对临床的重要性,后续研究应当多中心、多地区继续探讨 rs3807987 基因多态性与乳腺癌的临床病理特征的相关性。本研究发现 rs3807987 在未绝经乳腺癌中,相较于 GG 基因型,携带 A 等位基因、AG 基因型和 AG/AA 基因型频率显著性增高,这可能与未绝经女性处于雌、孕激素及其受体生理活跃期、生活压力较大等危险因素增加有关。但是,为何危险的环境因素会促使 A 等位基因、AG 基因型和 AG/AA 表达率升高的原因尚不明确,因此认为后续研究尚需进一步采用多中心研究。Wang 等^[11]认为携带 rs7804372 的 AA 基因型的乳腺癌患者,其 PR、ER 表达阳性率显著性增高,但本

研究发现两者之间无相关性,rs7804372 在未绝经乳腺癌中,相较于 TT 基因型,携带 AT 和 AT/AA 基因表达率显著性增高,有待在不同种族、不同区域中进一步扩大样本量以获得更丰富的理论依据。

本研究受时间和病例样本量的限制、未能根据月经周期对未绝经乳腺癌进一步分层探讨基因多态性,后续研究还需在不同地区进行多中心、大样本量的研究加以验证,并对其遗传多态性与乳腺癌易感相关性、临床病理特征机制进行更深层次的研究。

参考文献:

- [1] Routray S, Hosalkar RM, Hosalkar RM, et al. En-cyclopedic of signaling molecules [M]. New York: Springer International Publishing AG, 2018. 763-768.
- [2] Yin HL, Liu TY, Zhang GY, et al. Caveolin proteins: a molecular insight into disease [J]. Front Med, 2016, 10(4): 397-404.
- [3] Li X, Sun J, Hu S. Expression of caveolin-1 in breast cancer stroma as a potential prognostic biomarker of survival and progression: a meta-analysis [J]. Wien Klin Wochenschr, 2017, 129(15-16): 558-563.
- [4] Anwar SL, Wahyono A, Aryandono T, et al. Caveolin-1 in breast cancer: single molecule regulation of multiple key signaling pathways [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(16): 6803-6812.
- [5] Wihandani DM, Adiputra PAT, Supadmanaba IGP. Low prevalence of caveolin-1 oncogenic polymorphism G14713A and T29107A among breast cancer patient in Sanglah General Hospital [J]. Bali Medical Journal (Bali Med J), 2017, 3(3): 109-112.
- [6] Hamta A, Ghaderi M, Khazaei S, et al. Genotypic frequency of Caveolin-1(CAV1)T29107A polymorphism in the Iranian patients with breast cancer [J]. J Kermanshah Univ Med Sci, 2016, 20(2): 79-83.
- [7] Frad ZT, Nafisi N. The relationship between 6 polymorphisms of caveolin-1 gene and the risk of breast cancer [J]. Clin Breast Cancer, 2018, 18(5): e893-e898.
- [8] Liu LC, Su CH, Wang HC, et al. Significant association of caveolin-1(CAV1) genotypes with breast cancer in Taiwan [J]. Anticancer Res, 2011, 31(10): 3511-3515.
- [9] Fan S, Meng JL, Zhang L, et al. CAV1 polymorphisms rs1049334, rs1049337, rs7804372 might be the potential risk in tumorigenicity of urinary cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Pathology, Research and Practice, 2019, 215(1): 151-158.
- [10] Yan C, Sun C, Ding X, et al. Association of CAV1 polymorphisms with the risks of breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(9): 1-4.
- [11] Wang M, Tian T, Ma XB, et al. Genetic polymorphisms in caveolin-1 associate with breast cancer risk in Chinese Han population [J]. Oncotarget, 2017, 8(53): 91654-91661.