云南汉族人群 *HSPA1A* 基因多态性位点与肺癌的相关性研究*

张新文[1]，李盈甫[2]，史 荔[1]，马千里[3]，洪 超[1]，王婷婷[1]，俞建昆[1]，李传印[1]，姚宇峰[1]，杨慧娟**

（1. 中国医学科学院 & 北京协和医学院医学生物学研究所，云南省重大传染病疫苗研发重点实验室，云南 昆明 650118；2. 昆明医科大学第一附属医院 干疗科，云南 昆明 650032；3. 昆明医科大学第三附属医院 胸外科，云南 昆明 650118）

［摘 要］**目的：**探讨 *HSPA1A* 基因多态性与肺癌发生发展的相关性。**方法：**选取云南地区汉族人群肺癌患者 288 例为病例组，健康体检人群 298 例为对照组，采用 *Taq*Man 探针基因分型方法对 *HSPA1A* 基因中的 4 个多态性位点（SNPs）位点 *rs*12190359（C > T）、*rs*562047（C > G）、*rs*1008438（G > T）及 *rs*1043618（G > C）进行基因分型，研究其等位基因、基因型及所构建的单倍型在两组人群中分布差异。**结果：**2 组人群 *rs*1043618（G > C）等位基因 C 和 G 的分布频率差异有统计学意义（$P = 0.038$），其中等位基因 C 是肺癌发生的保护性因素［$OR = 0.767$；95% *CI*（0.597 ~ 0.986）］；*rs*12190359（C > T）、*rs*562047（C > G）和 *rs*1008438（G > T）的等位基因和基因型的分布差异无统计学意义（$P > 0.05$）；*rs*12190359 与 *rs*1008438（G > T）以及 *rs*562047（C > G）与 *rs*11043618（G > C）的单倍型在 2 组间分布频率差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论：***HSPA1A* 基因 *rs*1043618（G > C）等位基因 C 可能是云南汉族肺癌发生的保护性因素。

［关键词］肺肿瘤；HSPA1A；单核苷酸多态性；相关性；汉族；云南
［中图分类号］R734.2；RZ274 ［文献标识码］A ［文章编号］1000-2707（2016）09-1010-05
DOI：10.19367/j.cnki.1000-2707.2016.09.005

The Association of SNPs in *HSPA1A* Gene with Lung Cancer in Yunnan Han Population

ZHANG Xinwen[1], LI Yingfu[2], SHI Li[1], MA Qianli[3], HONG Chao[1], WANG Tingting[1], YU Jiankun[1], LI Chuanyin[1], YAO Yufeng[1], YANG Huijuan[1]

(*1. Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Yunnan Key Laboratory of Vaccine Research & Development on Severe Infectious Disease, Kunming 650118, Yunnan, China; 2. The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China; 3. The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, Yunnan, China*)

［**Abstract**］**Objective**: To explore the association of four single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs12190359 C > T, rs562047 C > G, rs1008438 G > T and rs1043618 G > C in *HSPA1A* gene with the lung cancer in a Yunnan Han population. **Method**: A total 288 patients with lung cancer and 298 healthy individuals were recruited in this study, and the genotyping of above-mentioned four SNPs was analyzed by Taqman assay. The distribution of alleles, genotypes and constructed haplotypes in the two groups was studied. **Result**: There were statistically significant differences in distribution frequency of alleles G and C of rs1043618 G > C were significantly different between case and control groups ($P =$

*［基金项目］国家自然基金项目（31270030 和 81573206）；协和青年基金（3332015149）；云南省应用基础研究重点项目（2016FA034）；云南省科技厅 - 昆明医科大学应用基础研究联合专项（2013FB169）；中国医学科学院病原生物学研究所基本科研业务费项目（2012IPB107）

**通信作者 E-mail：huijuanyang@imbcams.wm.cn

网络出版时间：2016 - 09 - 13 网络出版地址：http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20160913.2240.032.html

0.038), and allel C was a protective factor of lung cancer[*OR* = 0.767;95% *CI* (0.597 ~ 0.986)]. There were no statistically significant differences in distribution of the allele and genotype of rs12190359 C > T, rs562047 C > G and rs108438 G > T between the case group and control group ($P > 0.05$). There were no statistically significant differences in the distribution frequencies of haplotypes of rs12190359 and rs1008438(G > T), rs562047(C > G) and rs11043618(G > C) between case and control groups ($P > 0.05$). **Conclusion**: The C allele of rs1043618 G > C in *HSPA1A* gene may be a protection factor of lung cancer, and the other sites may be not related to occurrence occurrence of lung cancer.

[**Key words**] lung cancer; HSPA1A; single nucleotide polymorphism; association; Han nationality; Yunnan province

肺癌是世界范围内死亡率最高的肿瘤,新发病例在亚洲和非洲呈逐年增加[1-2]。在中国,肺癌新发病例和死亡人数约为 70 万和 60 万。研究表明,吸烟是肺癌发生的重要因素[3],但并非所有吸烟者均会发展为肺癌。近年来的研究显示,宿主遗传因素在肺癌发生过程中发挥重要作用,尤其是与肿瘤相关的基因中存在的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms,SNPs)。鉴于位于启动子区域或 5′-*UTR* 区域的 SNPs 有可能会对基因的表达产生影响,而位于氨基酸编码区的 SNPs 有可能会对基因的功能产生影响,因此本研究选取 *HSPA1A* 基因启动子和 5′-*UTR* 区域的 SNPs 位点 *rs*1008438(G > T)和 *rs*1043618(G > C),以及与 Hsp70 蛋白 ATP 结合相关的第 110 位和 116 位氨基酸密码子的 SNPs 位点 rs562047(C > G)和 *rs*12190359(C > T),研究这些 SNPs 位点在肺癌患者以及健康对照人群中的分布情况,以期找到与肺癌发生具有相关性的 *HSPA1A* 基因中的多态性位点,为肺癌诊断及治疗提供新的靶点及思路。

1　对象与方法

1.1　对象

根据“知情同意”原则,随机选取 2012 年 10 月 ~2014 年 5 月确诊为肺癌的患者 288 例为病例组,采用世界卫生组织(WHO 2004)肺癌组织类型划分标准进行病理分型,采用国际肺癌临床分期系统进行临床分期。排除标准:(**1**)术前接受放化疗等抗肿瘤治疗的病例,(**2**)患有其他恶性肿瘤,或合并心血管疾病、糖尿病、肝炎、肾病等疾病的患者,(**3**)资料不全者。对照组 288 人为 2013 年 10 月 ~2016 年 5 月正常体检者。所有对象均为居住于云南地区彼此无血缘关系的汉族个体,年龄 30 ~75 岁。病例组平均(55.55 ± 10.67)岁,男女性别比 197/91,病理类型鳞癌 101 例,腺癌 178 例,鳞腺癌 5 例,其他 4 例;临床分期Ⅰ + Ⅱ期 92 例,196 例。对照组平均(54.01 ± 10.12)岁,男女性别比 192/96,两组被检者性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2　方法

采集空腹静脉血 5 mL,用 EDTA 或肝素抗凝,使用 QIAGEN 血基因组 DNA 小量试剂盒提取 DNA。并用超微量紫外可见分光光度计(ND-2000,美国 ThermoScientific 公司)检测 DNA 的浓度和纯度。采用 *Taq*Man 探针荧光定量 PCR 方法检测 SNPs 位点的基因分型,*Taq*Man 探针、引物和 SNPs 分型试剂(TaqMan Genotyping Master Mix)均购自美国 ABI 公司(http://www.appliedbiosystems.com)。罗氏 LightCycler 480 实时荧光定量 PCR 仪检测 SNPs 位点及分型,PCR 反应体积为 20 μL,反应条件为 95 ℃预变性 10 min,92 ℃变性 15 s、60 ℃退火 1 min,共 40 个循环,40 ℃ 5 min 长延伸。以 3 个已知基因型(野生纯合子、突变纯合子、杂合子)的标准样品作为对照,用罗氏 LightCycler 480 基因分型软件(LCS480 1.5.1.62)进行结果分析和基因分型,同时对部分 *Taq*Man 分型结果进行测序验证。

1.3　统计学分析

Hardy-Weinberg 平衡检验样品的代表性。t 检验检测两组被检者的年龄是否有差异,χ^2 检验检测病例组组和对照组性别差异及 *HSPA1A* 基因各 SNPs 位点基因型和等位基因频率差异。SHEsis 软件程序计算连锁不平衡,常用 D' 表示,D' 值为 0 时、连锁完全平衡,D' 值为 1 时、连锁完全不平衡,$D' > 0.8$ 时、认为存在强连锁[4],根据连锁不平衡结果构建单倍型,并检测单倍型频率在病例组与对

照组之间的差异[5]。多重比较时采用 Bonferroni 进行校正。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　样品的代表性

HSPA1A 基因启动子区 SNPs 位点 *rs*12190359（C > T）、*rs*562047（C > G）、*rs*1008438（G > T）和 *rs*1043618（G > C）的基因型在两组人群中的分布全部符合 *Hardy-Weinberg* 平衡定律（$P>0.05$），说明本研究所采集的样本为具有群体代表性的随机样本。

2.2　*HSPA1A* 基因 SNPs 位点与肺癌的相关性

*rs*1043618（G > C）等位基因 C 和 G 分布频率在 2 组间比较，差异有统计学意义（$P=0.038$），*rs*1043618（G > C）等位基因 C 是肺癌发生的保护性因素［*OR* = 0.767；95% *CI*（0.597 ~ 0.986）］。*rs*12190359（C > T）、*rs*562047（C > G）和 *rs*1008438（G > T）基因型和等位基因分布频率在 2 组间比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 1。

表 1　*HSPA1A* 4 个 SNPs 位点基因型和等位基因频率在病例组和对照组人群中的分布

Tab. 1　Comparison of genotypic and allelic distribution of SNPs in *HSPA1A* gene between case and control groups

SNPs 位点	组别	基因型			等位基因		*P*		*OR*
							基因型	等位基因	［95% *CI*］
*rs*12190359		C/C	C/T	T/T	C	T			
	病例组	271（0.951）	13（0.046）	1（0.004）	555（0.974）	15（0.026）	0.122	0.165	1.586［0.823 ~ 3.055］
	对照组	268（0.918）	24（0.082）	0（0.000）	560（0.959）	24（0.041）			
*rs*562047		C/C	C/G	G/G	C	G			
	病例组	1（0.003）	42（0.147）	243（0.850）	44（0.077）	528（0.923）	0.150	0.069	0.689［0.460 ~ 1.032］
	对照组	1（0.004）	61（0.209）	230（0.788）	63（0.108）	521（0.892）			
*rs*1008438		G/G	G/T	T/T	G	T			
	病例组	45（0.171）	133（0.506）	85（0.323）	223（0.424）	303（0.576）	0.582	0.564	0.932［0.734 ~ 1.183］
	对照组	59（0.204）	137（0.474）	93（0.322）	255（0.441）	323（0.559）			
*rs*1043618		C/C	C/G	G/G	C	G			
	病例组	24（0.085）	111（0.394）	147（0.521）	159（0.282）	405（0.718）	0.092	0.038	0.767［0.597 ~ 0.986］
	对照组	41（0.139）	117（0.408）	136（0.463）	199（0.338）	389（0.662）			

2.3　*HSPA1A* SNPs 位点连锁不平衡

连锁不平衡分析结果显示，病例组和对照组中 rs12190359（C > T）、rs562047（C > G）、rs1008438（G > T）和 rs1043618（G > C）间均存在连锁不平衡，其中 rs12190359（C > T）与 rs1008438（G > T）间、rs562047（C > G）与 rs1043618（G > C）间存在强连锁（$D'=0.918$、0.964）；而 rs12190359（C > T）与 rs562047（C > G）、rs12190359（C > T）与 rs1043618（G > C）、rs562047（C > G）与 rs1008438（G > T）以及 rs1008438（G > T）与 rs1043618（G > C）间的连锁不平衡 D' 值均 <0.8，这些位点间的连锁关系不明显。

2.4　*HSPA1A* 4 个 SNPs 位点单倍型

根据连锁不平衡结果，构建 *HSPA1A SNPs* 4 个位点中 *rs*12190359（C > T）与 *rs*1008438（G > T）以及 *rs*562047（C > G）与 *rs*1043618（G > C）之间的单倍型，并对出现频率 > 3% 的 SNPs 位点单倍型进行分析，结果显示，在病例组与对照组中各单倍型的分布频率分别比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 2。

表 2　*HSPA1A* 4 个 SNPs 位点的单倍型在病例组和对照组中分布频率

Tab. 2　Different haplotypes analysis of the four SNPs in *HSPA1A* gene between case and control groups

*rs*12190359	*rs*562047	*rs*1008438	*rs*1043618	病例组	对照组	*P*	校正 *P*	*OR*　［95% *CI*］
C		G		206.01（0.393）	231.84（0.404）	0.797	>0.05	0.951［0.747 ~ 1.211］
C		T		302.99（0.578）	319.16（0.556）	0.495	>0.05	1.087［0.855 ~ 1.381］
T		G		14.99（0.029）	21.16（0.037）	0.438	>0.05	0.767［0.391 ~ 1.503］
	C		C	40.00（0.071）	60.48（0.104）	0.050	>0.05	0.660［0.435 ~ 1.002］
	G		C	118.00（0.210）	135.52（0.232）	0.347	>0.05	0.875［0.661 ~ 1.157］
	G		G	404.00（0.719）	385.48（0.660）	0.041	>0.05	1.300［1.011 ~ 1.672］

2.5 *HSPA1A* 4 个 SNPs 位点与肺癌临床分期的关系

HSPA1A 基因中 4 个 SNPs 的基因型和等位基因在肺癌Ⅰ+Ⅱ期和Ⅲ+Ⅳ期中的分布频率差异无统计学意义($P>0.05$),表明 *HSPA1A* 4 个 SNPs 位点与肺癌的临床分期无关。见表 3。

2.6 *HSPA1A* 4 个 SNPs 与肺癌病理类型的关系

HSPA1A 4 个 SNPs 的基因型和等位基因在鳞癌患者和腺癌患者中的分布频率差异无统计学意义($P>0.05$),提示 *HSPA1A* 4 个 SNPs 位点与肺癌的病理类型无关。见表 4。

表 3　*HSPA1A* 4 个位点 SNPs 位点基因型和等位基因在Ⅰ+Ⅱ期和Ⅲ+Ⅳ期肺癌患者中的分布

Tab. 3　Comparison of genotypic and allelic distribution of SNPs in *HSPA1A* gene between pathologic stages Ⅰ+Ⅱ and Ⅲ+Ⅳ

SNPs	临床分期	基因型			等位基因		*P*	
							基因型	等位基因
rs12190359		C/C	C/T	T/T	C	T		
	Ⅰ+Ⅱ期	85(0.944)	5(0.056)	0(0.000)	175(0.972)	5(0.028)	0.687	0.882
	Ⅲ+Ⅳ期	186(0.954)	8(0.041)	1(0.005)	380(0.974)	10(0.026)		
rs562047		C/C	C/G	G/G	C	G		
	Ⅰ+Ⅱ期	1(0.011)	8(0.087)	83(0.902)	10(0.054)	174(0.946)	0.053	0.163
	Ⅲ+Ⅳ期	0(0.000)	34(0.175)	160(0.825)	34(0.088)	354(0.912)		
rs1008438		G/G	G/T	T/T	G	T		
	Ⅰ+Ⅱ期	13(0.149)	42(0.483)	32(0.368)	68(0.391)	106(0.609)	0.524	0.279
	Ⅲ+Ⅳ期	32(0.182)	91(0.517)	53(0.301)	155(0.440)	197(0.560)		
rs1043618		C/C	C/G	G/G	C	G		
	Ⅰ+Ⅱ期	5(0.054)	38(0.413)	49(0.533)	48(0.261)	136(0.739)	0.431	0.440
	Ⅲ+Ⅳ期	19(0.100)	73(0.384)	98(0.516)	111(0.292)	269(0.708)		

表 4　*HSPA1A* 4 个位点 SNPs 位点基因型和等位基因在肺鳞癌和腺癌患者中的分布

Tab. 4　Comparison of genotypic and allelic distribution of SNPs in *HSPA1A* gene between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma

SNPs	肺癌病理类型	基因型			等位基因		*P*	
							基因型	等位基因
*rs*12190359		C/C	C/T	T/T	C	T		
	鳞癌	95(0.950)	5(0.050)	0(0.000)	195(0.975)	5(0.025)	0.742	0.813
	腺癌	167(0.949)	8(0.045)	1(0.006)	342(0.972)	10(0.028)		
*rs*562047		C/C	C/G	G/G	C	G		
	鳞癌	1(0.010)	10(0.100)	89(0.890)	12(0.060)	188(0.940)	0.124	0.291
	腺癌	0(0.000)	30(0.169)	147(0.831)	30(0.085)	324(0.915)		
*rs*1008438		G/G	G/T	T/T	G	T		
	鳞癌	23(0.242)	39(0.411)	33(0.347)	85(0.447)	105(0.553)	0.304	0.401
	腺癌	21(0.131)	89(0.556)	50(0.312)	131(0.409)	189(0.591)		
*rs*1043618		C/C	C/G	G/G	C	G		
	鳞癌	10(0.101)	41(0.414)	48(0.485)	61(0.308)	137(0.692)	0.623	0.324
	腺癌	14(0.080)	66(0.377)	95(0.543)	94(0.269)	256(0.731)		

3　讨论

热休克蛋白(heat shock protein,Hsp)是一类在进化上高度保守的蛋白,Hsp70 蛋白属于是一类应急表达的分子伴侣蛋白[6]。Hsp70 家族中的 *HSPA1A* 是诱导型表达基因(编码 *Hsp*70、*Hsp*72)。研究显示,存在于 *HSPA1B* 中的多态性位点可以影响 *HSP*A1A 和 HSPA1B 的表达量,甚至与肺癌患者的存活率具有相关性[7],Gunther 等[8]研究发现血清 Hsp70 蛋白水平高低影响肺癌肿瘤组织的生长。分子伴侣主要参与新合成多肽的折叠、多蛋白复合

物的装配、蛋白质在细胞内的定位、蛋白质跨膜转运以及蛋白质经溶酶体途径的降解等过程[9-10]。Hsp70 蛋白通常在细胞内是不表达或低表达,但当细胞受到各种刺激时,Hsp70 蛋白会迅速累积,以应对细胞中大量新合成蛋白的折叠和转运,增强细胞应激能力[11]。肿瘤的发生发展过程需要肿瘤细胞内大量蛋白的合成,具有典型的压力表型,因此在乳腺癌、结直肠癌、肝癌、前列腺癌、食道癌以及宫颈癌中均出现了 Hsp70 蛋白的高表达[12]。相关研究显示,Hsp70 蛋白与细胞增殖、迁移、侵袭和抗凋亡有关[13]。临床研究也显示,Hsp 70 蛋白的高表达会导致较差的预后[14]。以上资料表明 Hsp70 的表达量多少在肿瘤发生发展过程中发挥着重要作用。存在于基因中的 SNPs 可以影响基因的表达与功能,从而与许多疾病(包括癌症)相关。目前已有大量研究聚焦于 *HSPA1A* 基因中的 *SNPs* 与疾病的相关性。这些研究多针对于 *rs*1008438(G>T)以及 *rs*1043618(G>C)两个位点在不同人种中与不同疾病的相关性研究[14]。本研究选择 *HSPA1A* 基因中的 *SNPs* 位点 *rs*1008438(G>T)以及 *rs*1043618(G>C),研究其在肺癌与健康人群中的分布频率,以期发现这些 SNPs 位点与肺癌的相关性。

本研究结果显示,*rs*1043618(G>C)等位基因 C 是肺癌发生的保护性因素。Gunther 等[8]研究发现肺癌患者血清 Hsp70 蛋白水平明显高于健康对照人群, Dullin 等[14]发现 *rs*1043618(G>C)等位基因 C 以及 *rs*1008438(G>T)等位基因 G 与细胞内 Hsp70 蛋白水平呈负相关。因此,推测位于基因 5′-*UTR* 区域的 *rs*1043618(G>C)等位基因 C 可能不利于 Hsp70 的表达,从而在肺癌发生过程发挥保护作用。虽然 Dullin 等[14]的研究显示 *rs*1008438(G>T)等位基因与 Hsp70 蛋白表达水平相关,但本研究结果发现 *rs*1008438(G>T)等位基因和基因型与肺癌发生的关系并不明显。这可能与本研究样本量有关,鉴于其对 Hsp70 蛋白表达的影响,可能随着样本量的增加结果会有所改变。

本研究还选取了位于 Hsp70 蛋白功能区域氨基酸密码子中的 *SNPs* 位点进行研究,其中位于第 110 位氨基酸密码子的位点 *rs*562047(C>G)可导致谷氨酸与天冬氨酸的错义突变,而位于第 116 位氨基酸的 rs12190359(C>T)可导致氨基酸密码子的同义突变,结果显示这两个位点与肺癌的发生无关。这可能是因为即使该位点的等位基因导致 Hsp70 蛋白分子伴侣功能发生变化,但由于失去分子伴侣功能的 Hsp70 蛋白同样具有抗凋亡作用,未影响到 Hsp70 蛋白在肿瘤细胞中发挥作用[15]。本研究还分析了 4 个 SNPs 位点与肺癌严重程度以及病理类型的关系,发现这 4 个 *SNPs* 位点在肺癌不同临床分期患者之间以及不同病理类型患者之间中的分布频率没有显著差异。

综上所述,本研究中 *HSPA1A* 基因中的 4 个 SNPs 位点,只有位于基因 5′-*UTR* 区域的 *rs*1043618(G>C)与肺癌的发生具有相关性,其中等位基因 C 是肺癌发生的保护性因素。肺癌是一种治疗及预后都极差的恶性肿瘤,因此寻找与肺癌相关的肿瘤标志对于肺癌的诊断、治疗以及预后都具有重要意义。本研究结果对于研究肺癌发生发展机制以及肺癌诊断、治疗具有一定意义。

4　参考文献

[1] Cheng TD, Cramb SM, Baade PD, et al. The international epidemiology of lung cancer: Latest trends, disparities, and tumor characteristics [J]. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 2016, DOI:10.1016/j.jtho.2016.05.021

[2] Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, et al. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications [J]. World journal of radiology, 2012 (4): 128-134.

[3] Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence [J]. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands), 2004 (Suppl.2):3-9.

[4] Shi YY, He L. SHEsis, a powerful software platform for analyses of linkage disequilibrium, haplotype construction, and genetic association at polymorphism loci [J]. Cell research, 2005(2): 97-98.

[5] Li Z, Zhang Z, He Z, et al. A partition-ligation-combination-subdivision EM algorithm for haplotype inference with multiallelic markers: update of the SHEsis (http://analysis.bio-x.cn) [J]. Cell research, 2009 (4): 519-523.

[6] Lindquist S, Craig EA. The heat-shock proteins [J]. Annual review of genetics, 1988(22):631-677.

[7] Szondy K, Rusai K, Szabo AJ, et al. Tumor cell expression of heat shock protein (HSP) 72 is influenced by HSP72 [HSPA1B A(1267)G] polymorphism and predicts survival in small Cell lung cancer (SCLC) patients [J]. Cancer investigation, 2012 (4): 317-322.

(下转第 1020 页)

酶 2 基因多态性与非小细胞肺癌遗传易感性的相关性[J]. 中华结核病杂志, 2014(12): 909 - 914.
[5] Li D, Li R, Zhang J, et al. Association between the LIG1 polymorphisms and lung Cancer risk: a meta-analysis of case-control studies [J]. Cell Biochemistry and Biophysics, 2015(2): 381 - 387.
[6] Liao WL, Chen RH, Lin HJ, et al. The association between polymorphisms of B7 molecules (CD80 and CD86) and Graves´ ophthalmopathy in a Taiwanese population [J]. Ophthalmology, 2011(3): 553 - 557.
[7] Wu D, Tang R, Qi Q, et al. Five functional polymorphisms of B7/CD28 co-signaling molecules alter susceptibility to colorectal cancer [J]. Cellular Immunology, 2015(1): 41 - 48.
[8] Shi YY, He L. SHEsis, a powerful software platform for analyses of linkage disequilibrium, haplotype construction, and genetic association at polymorphism loci [J]. Cell Research, 2005(2): 97 - 98.
[9] Li Z, Zhang Z, He Z, et al. A partition-ligation-combination-subdivision EM algorithm for haplotype inference with multiallelic markers: update of the SHEsis (http://analysis.bio-x.cn) [J]. Cell Research, 2009(4): 519 - 523.
[11] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. Cell, 2011(5): 646 - 674.
[12] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity´s roles in cancer suppression and promotion [J]. Science, 2011(6024): 1565 - 1570.
[13] Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co - inhibition [J]. Nature Reviews Immunology, 2013(4): 227 - 242.
[14] Ceeraz S, Nowak EC, Noelle RJ. B7 family checkpoint regulators in immune regulation and disease [J]. Trends in Immunology, 2013(11): 556 - 563.
[15] Thauland TJ, Koguchi Y, Dustin ML. CD28-CD80 interactions control regulatory T cell motility and immunological synapse formation [J]. Journal of Immunology, 2014(12): 5894 - 5903.
[16] Tirapu I, Huarte E, Guiducci C, et al. Low surface expression of B7 - 1 (CD80) is an immunoescape mechanism of colon carcinoma [J]. Cancer Research, 2006(4): 2442 - 2450.
[17] Zhang Q, Wang HY, Wei F, et al. Cutaneous T cell lymphoma expresses immunosuppressive CD80 (B7 - 1) cell surface protein in a STAT5-dependent manner [J]. Journal of Immunology, 2014(6): 2913 - 2919.
[18] Mir MA, Agrewala JN. Signaling through CD80: an approach for treating lymphomas [J]. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2008(8): 969 - 979.
[19] Wagner M, Sobczynski M, Karabon L, et al. Polymorphisms in CD28, CTLA-4, CD80 and CD86 genes may influence the risk of multiple sclerosis and its age of onset [J]. Journal of Neuroimmunology, 2015(288):79 - 86.

(2016-05-15 收稿,2016-08-18 修回)
中文编辑: 周　凌; 英文编辑: 刘　华

(上接第 1014 页)

[8] Gunther S, Ostheimer C, Stangl S, et al. Correlation of Hsp70 Serum levels with gross tumor volume and composition of lymphocyte subpopulations in patients with squamous cell and adeno non-small cell lung cancer [J]. Frontiers in immunology, 2015(6):556.
[9] da Silva KP, Borges JC. The molecular chaperone Hsp70 family members function by a bidirectional heterotrophic allosteric mechanism [J]. Protein and peptide letters, 2011 (2): 132 - 142.
[10] Schlecht R, Erbse AH, Bukau B, et al. Mechanics of Hsp70 chaperones enables differential interaction with client proteins [J]. Nature structural & molecular biology, 2011 (3): 345 - 351.
[11] Rohde M, Daugaard M, Jensen MH, et al. Members of the heat-shock protein 70 family promote cancer cell growth by distinct mechanisms [J]. Genes & development, 2005 (5): 570 - 582.
[12] Fukushima C, Murakami A, Yoshitomi K, et al. Comparative proteomic profiling in squamous cell carcinoma of the uterine cervix [J]. Proteomics Clinical applications, 2011 (3 - 4): 133 - 140.
[13] Yoshidomi K, Murakami A, Yakabe K, et al. Heat shock protein 70 is involved in malignant behaviors and chemosensitivities to cisplatin in cervical squamous cell carcinoma cells [J]. The journal of obstetrics and gynaecology research, 2014 (5): 1188 - 1196.
[14] Dulin E, Garcia-Barreno P, Guisasola MC. Genetic variations of HSPA1A, the heat shock protein levels, and risk of atherosclerosis [J]. Cell stress & chaperones, 2012 (4): 507 - 516.
[15] Gabai VL, Mabuchi K, Mosser DD, et al. Hsp72 and stress kinase c-jun N-terminal kinase regulate the bid-dependent pathway in tumor necrosis factor-induced apoptosis [J]. Molecular and cellular biology, 2002 (10): 3415 - 3424.

(2016-05-08 收稿,2016-08-15 修回)
中文编辑: 文箐颖; 英文编辑: 刘　华