

云南汉族人群 CD40 基因多态性与肺癌发生发展的相关性^{*}

王小娜, 张 禹, 王培智, 周紫云, 高 雪, 杨勤兴, 刘舒媛, 李传印, 史 荔, 姚宇峰^{**}

(中国医学科学院 医学生物学研究所, 云南 昆明 650118)

[摘要] 目的: 探讨 CD40 基因多态性与云南汉族人群肺癌发生发展的相关性。方法: 选取云南地区汉族人群肺癌 I + II 期患者 151 例、III + IV 期患者 316 例, 同时选择云南地区汉族健康体检人群 384 例(对照组), 采用 TaqMan 探针基因分型方法对两组被检者 CD40 基因中 rs1883832(C > T) 和 rs4810485(G > T) 2 个多态性位点进行基因分型, 观察等位基因、基因型及所构建的单倍型在肺癌 I + II 期患者、肺癌 III + IV 期患者和对照组的分布频率。结果: rs4810485 位点等位基因 G 和 T 在 III + IV 期肺癌和对照组被检者的分布频率差异具有统计学意义($P=0.013$); 遗传模式的分析结果经年龄校正后, rs1883832 位点在 Dominant 模式下 CC 基因型和 CT ~ TT 基因型在 I + II 期及 III + IV 期肺癌患者分别与对照组的分布频率比较, 差异具有统计学意义($P=0.011$ 和 0.008); rs4810485 位点在 Dominant 模式下基因型 GG 和基因型 GT ~ TT 分布频率比较亦具有统计学意义($P=0.008$ 和 0.001)。结论: CD40 基因中多态性位点 rs4810485 位点等位基因 G 和基因型 GG 可能是肺癌发生的风险性因素, 而 rs1883832 位点基因型 CC 可能是肺癌发生的风险因素。

[关键词] 基因型; 肺肿瘤; 相关性; 云南; CD40

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2017)04-0383-06

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.04.003

The Correlation of CD40 Gene Polymorphisms with the Initiation and Development of Lung Cancer in Yunnan Han Population

WANG Xiaona, ZHANG Yu, WANG Peizhi, ZHOU Ziyun, GAO Xue, YANG Qinxing, LIU Shuyuan,
LI Chuanyin, SHI Li, YAO Yufeng

(Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College,
Kunming 650118, Yunnan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlation of the single nucleotide polymorphisms (SNPs) (rs1883832 C > T and rs4810485 G > T) in CD40 gene with the occurrence and development of lung cancer in a Yunnan Han population. **Methods:** A total of 155 lung cancer patients in pathological stages I + II, 316 lung cancer patients in pathological stages III + IV and 384 healthy individuals were recruited in this study. The genotypes of 2 polymorphism loci (rs1883832 C > T and rs4810485 G > T) of CD40 gene were analyzed by Taqman assay. The distribution frequencies of allele, genotype, and haplotypes in lung cancer patients of pathological stages of I + II and III + IV, and normal control were observed. **Results:** The allelic frequencies of G and T at locus rs4810485 in group III + IV were significantly different from those in control group ($P=0.013$), suggesting G at the locus of the allele

^{*} [基金项目] 云南省医学学科带头人培养计划(D-201669); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项(2013FB064); 云南省肿瘤内设机构(2014NS139)

^{**} 通信作者 E-mail: leoyyf@gmail.com

网络出版时间: 2017-04-19 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20170419.1515.002.html>

was the risk factor ($OR = 1.33, 95\% CI: 1.06 \sim 1.66$). The analysis results of inheritance mode showed that under Dominant mode (best fit mode), at locus rs1883832, there were significant differences of frequencies of genotypes CC and CT ~ TT between I + II and control, and between III + IV and control group ($P = 0.011$ and 0.008). In regard of locus rs4810485, under Dominant mode, the distribution frequencies of genotypes of GG and GT ~ TT were significantly different between I + II and control, and between III + IV and control group ($P = 0.008$ and 0.001). **Conclusions:** At polymorphism locus rs4810485 of gene CD40, allele G ($OR = 1.33, 95\% CI: 1.06 \sim 1.66$) and genotype GG ($OR = 1.79, 95\% CI: 1.17 \sim 2.74$) might be the risk factors of occurrence of lung cancer. While at locus rs1883832, genotype CC be the risk factor of lung cancer initiation ($OR = 1.73, 95\% CI: 1.13 \sim 2.63$).

[**Key words**] genotype; lung neoplasm; correlation; Yunnan; CD40

肺癌是威胁人类健康的发病率和死亡率最高的癌症,2012 年全世界约有 180 万新发病例(约占所有肿瘤新发病人数的 13%)和 160 万死亡病例(约占全部肿瘤死亡人数的 20%)^[1]。近年来的研究发现宿主遗传因素是疾病易感性差异的重要因素,尤其是与免疫相关的基因中存在的单核苷酸多态性位点在肺癌的发生发展过程中发挥重要作用^[2]。CD40 是一种 I 型跨膜蛋白,是肿瘤坏死因子受体超家族成员,最初发现主要表达于单核细胞、组织巨噬细胞、B 淋巴细胞以及树突状细胞表面,与 T 细胞激活相关^[3]。除此之外,CD40 还表达于多种上皮来源的实体肿瘤细胞表面,例如卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌、胃癌、肺癌以及黑色素瘤^[4]。胃癌中 CD40 的高表达与肿瘤的侵袭以及肝转移相关^[5],在非小细胞肺癌中 CD40 的高表达与较差的预后相关^[6],这些都说明 CD40 的表达可能与肿瘤发生发展相关。已有大量研究证实 CD40 基因中的多态性与多种疾病相关^[7-8],包括肺癌^[9]。因此本研究选取了位于 CD40 基因中的 2 个多态性位点 rs1883832(C > T)和 rs4810485(G > T),研究其在云南汉族人群肺癌 I + II 期患者、肺癌 III + IV 期患者以及健康对照人群中的分布特征,以期找到与云南汉族人群肺癌发生发展具有相关性的多态性位点,为肺癌的早期诊断以及治疗提供新的靶点及思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象

根据“知情同意”原则,研究对象按照以下纳入标准:(1)世界卫生组织(WHO 2004)肺癌组织

类型划分标准,(2)年龄在 30 ~ 75 岁,(3)采用国际肺癌临床分期系统进行临床分期。研究对象排除标准:(1)术前接受放化疗等抗肿瘤治疗,(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,(3)资料不全者。依据上述纳入和排除标准,随机选取 2012 年 10 月 ~ 2014 年 5 月在昆明医科大学第一、三附属医院体住院确诊为肺癌的患者共 467 例,其中 I + II 期患者 151 人,归为 I + II 期组;III + IV 期患者 316 人,归为 III + IV 期组。对照组为于 2013 年 10 月 ~ 2016 年 5 月在昆明医科大学第一、三附属医院正常体检者 384 人,年龄 30 ~ 75 岁。所有被检者均为居住于云南地区彼此无血缘关系的汉族个体。

1.2 基因组 DNA 提取和基因分型检测

采集空腹静脉血 5 mL,用 EDTA 或肝素抗凝,使用全血基因组 DNA 提取试剂盒(QIAamp DNA Blood Mini Kit,购于 QIAGEN 公司,货号 51106)提取 DNA。并用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 TaqMan 探针荧光定量 PCR 方法检测 CD40 基因中多态性位点 rs1883832(C > T)和 rs4810485(G > T)的基因型,TaqMan 探针、引物和 SNP 分型试剂(TaqMan Genotyping Master Mix)均购自美国 ABI 公司探针及引物序列号分别为 C__11655919_20 和 C__1260190_10。罗氏 LightCycler 480 实时荧光定量 PCR 仪检测 SNP 位点,并对检测样本 SNP 位点进行分型。PCR 反应体积为 20 μ L,反应条件为 95 $^{\circ}$ C 10 min 预变性,92 $^{\circ}$ C 15 s 变性,60 $^{\circ}$ C 1 min 退火,共 40 个循环,40 $^{\circ}$ C 5 min 长延伸。分型试验设阴性对照(以水代替样本模板)。用罗氏 LightCycler 480 基因分型软件

(LCS480 1.5 和 1.62) 进行结果分析和基因分型,分型完成后对部分 TaqMan 分型结果进行测序验证。

1.3 统计学分析

使用 HardyWeinberg 平衡检验样品的代表性, t 检验检测两组被检者年龄是否有差异, χ^2 检验两组被检者性别是否有差异、CD40 基因中两个多态性位点基因型和等位基因频率的差异,以此确定与肺癌存在相关性的多态性位点。SHEsis 软件^[10] 程序计算连锁不平衡,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;根据连锁不平衡结果构建单倍型^[10],并检测单倍型频率在病例组与对照组之间的差异,多重比较时采用 Bonferroni 进行校正。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。为确定每个多态性位点与肺癌发生发展的相关性的基因型,本研究用 SNPStats 软件^[11] 在不同遗传模式对 CD40 基因多态性位点进行了分析,分析的遗传模式包括共显性遗传模式 (codominant model),显性遗传模式 (dominant model),隐性遗传模式 (recessive model),超显性遗传模式 (overdominant model) 和逻辑累加模式 (Log-Additive model)。并根据赤池信息量准则 (akaike information criterion, AIC) 和贝叶斯信息准则 (bayesian information criterions, BIC) 的数值来确定每个位点的最优遗传模式,最小 AIC 和 BIC 所对应的遗传模式就是最优的遗传模式。

2 结果

2.1 研究对象基本特征

健康对照组样本为 384 例,病例组样本为 467 例,其中 I + II 期患者 151 例,III + IV 期患者 316;病例组 (包括 I + II 期和 III + IV 期组) 年龄为 (55.55 ± 10.67) 岁;对照组为 (54.01 ± 10.12) 岁,各组间的年龄和性别分布差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 样品的代表性

CD40 基因中多态性位点 rs1883832 (C > T) 和 rs4810485 (G > T) 基因型在对照组和病例组中的分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 ($P > 0.05$),说明本研究中的样本是具有群体代表性的随机样本。

2.3 CD40 基因多态性位点与云南汉族人群肺癌

的相关性

结果显示 rs4810485 位点等位基因 G 和 T 在 III + IV 期组和对照组中的分布频率比较,差异有统计学意义 ($P = 0.013$),该位点等位基因 G 在 III + IV 期组中的分布频率显著高于对照组,等位基因 G 是肺癌的风险因素 ($P = 0.013$, $OR = 1.33$, 95% CI : 1.06 ~ 1.66)。遗传模式分析的结果经年龄校正后显示 rs1883832 位点在 I + II 期组和对照组的比较中最优遗传模式是 Dominant 模式,在该模式下基因型 CC 相对于 CT ~ TT 是肺癌发生的风险因素 ($P = 0.011$, $OR = 1.73$, 95% CI : 1.13 ~ 2.63),在 III + IV 组与对照组中的比较中最优遗传模式为 Dominant 模式,在该模式下基因型 CC 相对于 CT ~ TT 是肺癌发生的风险因素 ($P = 0.008$, $OR = 1.58$, 95% CI : 1.13 ~ 2.21); rs4810485 位点在 I + II 和对照组中的比较中最优遗传模式是 Dominant 模式,在该模式下基因型 GG 相对于 GT ~ TT 是肺癌发生的风险因素 ($P = 0.008$, $OR = 1.79$, 95% CI : 1.17 ~ 2.74),在 III + IV 组与对照组中的比较中最优遗传模式为 Dominant 模式,在该模式下基因型 GG 相对于 GT ~ TT 是肺癌发生的风险因素 ($P = 0.001$, $OR = 1.75$, 95% CI : 1.24 ~ 2.47),见表 1。

2.4 CD40 基因多态性位点连锁不平衡及单倍型分析

CD40 基因多态性位点连锁不平衡分析结果显示,在 I + II 期组、III + IV 期组和对照组中多态性位点 rs1883832 和 rs4810485 之间存在连锁不平衡,在 I + II 期组和对照组、I + II 期组和 III + IV 期组、III + IV 期组和对照组中均存在强连锁,其 D' 值分别为 0.987、1.000 及 0.990。根据连锁不平衡结果构建 C40 基因多态性位点 rs1883832 和 rs4810485 的单倍型,并对出现频率大于 3% 的单倍型的分布频率进行了分析,经过 P 值校正后,CG 单倍型在 III + IV 期组和对照组的分布频率的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),表明该单倍型可能是云南汉族人群肺癌的风险性因素 ($OR = 1.301$, 95% CI : 1.038 ~ 1.631); TT 单倍型 III + IV 期组和对照组的分布频率的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),表明该单倍型可能是云南汉族人群肺癌的保护性因素 ($OR = 0.769$, 95% CI : 0.613 ~ 0.963),见表 2。

表 1 C40 基因多态性位点基因型和等位基因在肺癌组和对照组的分布频率比较及最优遗传模式
Tab.1 The allelic and genotypic frequencies in I + II , III + IV and Control groups , and analysis of different inheritance modles

多态性位点	等位基因/基因型	I + II 期组 (n, %)	III + IV 期组 (n, %)	对照组 (n, %)	分组比较	等位基因		遗传模式		年龄校正	
						P	OR[95% CI]	最优遗传模式	基因型	P	OR[95% CI]
rs1883832	C	198(0.660)	409(0.660)	462(0.609)	I + II vs 对照	0.126	1.24[0.94 ~ 1.65]	Dominant	C/C	1	1
	T	102(0.340)	211(0.340)	296(0.391)					C/T ~ T/T	1.51[1.03 ~ 2.22]	1.73[1.13 ~ 2.63]
	C/C	70(0.467)	139(0.448)	139(0.367)	I + II vs III + IV	0.992	0.99[0.75 ~ 1.34]	Overdominant	C/C ~ T/T	1	1
	C/T	58(0.387)	131(0.423)	184(0.485)					C/T	0.86[0.58 ~ 1.28]	0.84[0.56 ~ 1.25]
	T/T	22(0.147)	40(0.129)	56(0.148)	III + IV vs 对照	0.055	1.24[0.99 ~ 1.55]	Dominant	C/C	1	1
									C/T ~ T/T	1.40[1.03 ~ 1.91]	1.58[1.13 ~ 2.21]
rs4810485	G	195(0.654)	407(0.661)	422(0.594)	I + II vs 对照	0.075	1.29[0.97 ~ 1.71]	Dominant	G/G	1	1
	T	103(0.346)	209(0.339)	288(0.406)					G/T ~ T/T	1.56[1.06 ~ 2.31]	1.79[1.17 ~ 2.74]
	G/G	68(0.456)	140(0.455)	124(0.349)	I + II vs III + IV	0.849	1.03[0.77 ~ 1.38]	Recessive	G/G ~ G/T	1	1
	G/T	59(0.396)	127(0.412)	174(0.490)					T/T	1.13[0.64 ~ 1.97]	1.13[0.65 ~ 1.98]
	T/T	22(0.148)	41(0.133)	57(0.161)	III + IV vs 对照	0.013	1.33[1.06 ~ 1.66]	Dominant	G/G	1	1
									G/T ~ T/T	1.55[1.14 ~ 2.12]	1.75[1.24 ~ 2.47]

表 2 CD40 基因多态性位点构建的单倍型在肺癌组和对照组中的分布特征
Tab.2 Distribution of the haplotypes constructed by the polymorphisms in CD40 gene in I + II , III + IV and Control groups

rs1883 832	rs4810 485	I + II 期组 (n, %)	III + IV 期组 (n, %)	对照组 (n, %)	分组比较	P	P 值校正 Bonferroni	OR[95% CI]
C	G	194.00	405.00	417.96	I + II vs 对照	0.091	>0.05	1.277[0.961 ~ 1.698]
		(0.655)	(0.662)	(0.590)	I + II vs III + IV	0.902	>0.05	1.019[0.760 ~ 1.365]
					III + IV vs 对照	0.022	<0.05	1.301[1.038 ~ 1.631]
T	T	101.00	207.00	277.96	I + II vs 对照	0.091	>0.05	0.783[0.589 ~ 1.040]
		(0.341)	(0.338)	(0.393)	I + II vs III + IV	0.902	>0.05	0.982[0.732 ~ 1.316]
					III + IV vs 对照	0.022	<0.05	0.769[0.613 ~ 0.963]

3 讨论

肺癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤,其高转移率以及较差的预后使其成为死亡率最高的癌症。研究发现 CD40 可以在体外促进肺癌细胞的增殖和侵袭^[12-13]。肿瘤细胞表面表达的 CD40 与其配体相互作用后可以上调 VEGF(与血管发生相关的细胞因子)的表达^[14],从而在肿瘤发生过程中发挥重要作用,而研究显示肺癌细胞中高表达的 VEGF 可能与较差的预后相关^[15]。这些都说明 CD40 可能在肺癌发生发展过程中发挥重要作用。近年来,已有大量研究显示 CD40 基因中的多态性与疾病的相关性^[16-17],包括与肺癌的相关性^[18]。本研究选取了两个位于 CD40 基因中的多态性位点,研究其在肺癌 I + II 期患者、肺癌 III + IV 期患者以及健康对照人群中的分布差异。结果显示 rs4810485

位点的等位基因 G 与肺癌发生的风险相关($OR = 1.33, 95\% CI: 1.06 \sim 1.66$),而遗传模式的研究也显示 rs4810485 位点基因型 GG 是肺癌发生阶段的风险因素($P = 0.008, OR = 1.79, 95\% CI: 1.17 \sim 2.74$)。这与 Lee 等^[18]在欧洲人群风湿性关节炎以及系统性红斑狼疮中的研究结果相一致,而与 Roman 等^[19]在墨西哥人群风湿性关节炎中的研究不同。在中国人群中 Chen 等^[20]调查了 rs4810485 位点角膜葡萄膜炎综合征的发生风险不具有相关性。这些研究分别针对不同人群不同疾病,并且得到的结果也不相同,这说明同一基因中的多态性在不同人群以及不同疾病中发挥的作用不同。同时本研究结果显示 rs4810485 位点等位基因 G 和基因型 GG 是与肺癌发生具有相关性而与肺癌的发展无相关性,这说明同一多态性位点可能在疾病发生和发展的不同阶段发挥不同的作用。

本研究中 rs1883832 位点基因型 CC 在肺癌 I

+ II 期患者以及健康对照人群中的分布频率的差异具有统计学意义($P=0.008$),该结果说明 CC 基因型是肺癌发生的风险因素($OR=1.73, 95\% CI: 1.13 \sim 2.63$)。Wang 等^[21]分析了 rs1883832 位点与中国人群急性冠脉综合征的发生具有相关性,其研究显示基因型 CC 是急性冠脉综合征发生的风险因素,并且与 CD40 的高表达相关,这也与 Yun 等^[22]在中国人群动脉粥样硬化中的研究结果的研究一致。而 Shuang 等^[23-24]在 rs1883832 位点与中国人群乳腺癌发病风险的研究结果显示该位点等位基因 C 及基因型 CC 是乳腺癌发生的保护性因素。这些研究针对不同人群、不同疾病所得到的结果存在不一致的情况,同样说明同一多态性位点在不同疾病以及不同人群中发挥的作用不同。因此,要充分阐明基因多态性位点与疾病的相关性以及疾病中发挥的作用,需要综合不同人群样本的研究结果进行分析。

本研究对 CD40 基因中两个多态性位点进行的连锁不平衡分析结果显示,构建单倍型,并对分布频率大于 3% 的单倍型在各组中的分布差异进行了分析,结果显示 CG 单倍型在 III + IV 期组和对照组中的分布频率的差异具有统计学意义,CG 基因型是与肺癌风险增加有关($OR=1.301, 95\% CI: 1.038 \sim 1.631$);而 TT 单倍型在 III + IV 期组和对照组中的分布频率的差异具有统计学意义,是与肺癌发生风险的降低有关($OR=0.769, 95\% CI: 0.613 \sim 0.963$),单倍型分析结果与等位基因及基因型分析结果是一致的。

综上所述,本研究发现 CD40 基因中多态性位点 rs1883832 基因型 CC 是肺癌发生的风险因素($OR=1.73, 95\% CI: 1.13 \sim 2.63$);rs4810485 位点等位基因 G($OR=1.33, 95\% CI: 1.06 \sim 1.66$)和基因型 GG($P=0.008, OR=1.79, 95\% CI: 1.17 \sim 2.74$)是肺癌发生的风险因素。鉴于 CD40 表达对于肺癌细胞增殖和侵袭以及肿瘤新生血管的促进作用,rs4810485 和 rs1883832 多态性位点可能通过影响 CD40 基因的表达而与肺癌的发生具有相关性,但该多态性位点在宫颈癌发生发展过程中发挥作用的机制还需要进一步对其功能进行研究。另外,从本研究结果可以看出 rs4810485 和 rs1883832 多态性位点在宫颈癌发生和发展阶段发挥的作用不同,这提示在研究基因多态性位点与疾病相关性时,针对疾病不同发展阶段进行分析更有助于阐明基因多态性位点与疾病的相关性。

4 参考文献

- [1] McGuire S. International agency for research on Cancer, WHO press, 2015[J]. Advances in nutrition, 2016(2): 418 - 419.
- [2] Li Y, Yao Y, Qian X, et al. The association of adiponectin gene promoter variations with non - small cell lung cancer in a Han Chinese population [J]. PloS One, 2015 (5): e0127751.
- [3] van Kooten C, Banchereau J. CD40 - CD40 ligand [J]. Journal of Leukocyte Biology, 2000(1): 2 - 17.
- [4] Tong AW, Stone MJ. Prospects for CD40 - directed experimental therapy of human cancer [J]. Cancer Gene Therapy, 2003(1): 1 - 13.
- [5] Lo SS, Wu CW, Chi CW, et al. High CD40 expression in gastric cancer associated with expanding type histology and liver metastasis [J]. Hepato - Gastroenterology, 2005(66): 1902 - 1904.
- [6] Ishikawa K, Miyamoto M, Yoshioka T, et al. Up - regulation of CD40 with juxtacrine activity in human nonsmall lung cancer cells correlates with poor prognosis [J]. Cancer, 2008(3): 530 - 541.
- [7] Dolen Y, Yilmaz G, Esendagli G, et al. CD40 - 1C>T single nucleotide polymorphism and CD40 expression on breast tumors [J]. Cytokine, 2010(3): 243 - 244.
- [8] Chen JM, Guo J, Wei CD, et al. The association of CD40 polymorphisms with CD40 serum levels and risk of systemic lupus erythematosus [J]. BMC, 2015(121): 525 - 528.
- [9] Tang W, Xue L, Yan Q, et al. Association of Single Nucleotide Polymorphisms in the Apoptosis - Related Genes TP63 and CD40 with Risk for Lung Cancer in a Chinese Han Population [J]. The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2016(4): 279 - 286.
- [10] 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.
- [11] Sole X, Guino E, Valls J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies [J]. Bioinformatics, 2006(15): 1928 - 1929.
- [12] Lu YT, Sun XJ, Chen C, et al. Role of PI3K - AKT signaling pathway in CD40 - mediated proliferation and invasiveness of lung cancer cell [J]. Cytokine, 2013(10): 775 - 779.
- [13] Lu XD, Zhu XL, Chen C, et al. Inhibition of lung cancer cell proliferation by CD40 signaling through tumor necrosis factor I [J]. Chinese Journal of Cancer, 2009(1): 20 - 23.

- [14] Xie F, Shi Q, Wang Q, et al. CD40 is a regulator for vascular endothelial growth factor in the tumor microenvironment of glioma [J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2010(1):62 – 69.
- [15] Chen P, Zhu J, Liu DY, et al. Over – expression of survivin and VEGF in small – cell lung cancer may predict the poorer prognosis [J]. *Medical Oncology*, 2014(1):775.
- [16] Wu CJ, Guo J, Luo HC, et al. Association of CD40 polymorphisms and haplotype with risk of systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatology International*, 2016(1):45 – 52.
- [17] Chen X, Hu Z, Li W, et al. Synergistic combined effect between CD40 – 1C > T and CTLA – 4 + 6230G > A polymorphisms in Graves' disease [J]. *Gene*, 2015(2):154 – 158.
- [18] Lee, Zhou G, Wang Y, et al. CD40 – 1C > T polymorphism and the risk of lung cancer in a Chinese population [J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2015(11):15163 – 15169.
- [19] Roman – Fernandez IV, Avila – Castillo DF, Cerpa – Cruz S, et al. CD40 functional gene polymorphisms and mRNA expression in rheumatoid arthritis patients from western Mexico [J]. *Genetics and Molecular Research : GMR*, 2016(4):560.
- [20] Chen F, Hou S, Jiang Z, et al. CD40 polymorphisms in Han Chinese patients with Fuch uveitis syndrome [J]. *Molecular Vision*, 2011(17):2469 – 2472.
- [21] Wang M, Li Y, Li W, et al. The CD40 gene polymorphism rs1883832 is associated with risk of acute coronary syndrome in a Chinese case – control study [J]. *DNA and Cell Biology*, 2011(3):173 – 178.
- [22] Yun Y, Ma C, Ma X. The SNP rs1883832 in CD40 gene and risk of atherosclerosis in Chinese population: a meta – analysis [J]. *PloS One*, 2014(5):e97289.
- [23] Inal EE, Rustemoglu A, Inanir A, et al. Associations of rs4810485 and rs1883832 polymorphisms of CD40 gene with susceptibility and clinical findings of Behcet's disease [J]. *Rheumatology International*, 2015(5):837 – 843.
- [24] Shuang C, Dalin L, Weiguang Y, et al. Association of CD40 gene polymorphisms with sporadic breast cancer in Chinese Han women of Northeast China [J]. *PloS One*, 2011(8):e23762.
- (2017-02-15 收稿, 2017-03-21 修回)
中文编辑: 刘 平; 英文编辑: 苏晓庆

(上接第 382 页)

- [8] 曾谷清, 黄丽芳, 廖力. 鼻咽癌放疗抵抗的分子机制研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2016(3):82 – 86.
- [9] Mo JH, Choi IJ, Jeong WJ, et al. HIF-1 α and HSP90: target molecules selected from a tumorigenic papillary thyroid carcinoma cell line[J]. *Cancer Science*, 2012(3):464 – 471.
- [10] Bos R, Van d GP, Greijer AE, et al. Levels of hypoxia – inducible factor – 1 α independently predict prognosis in patients with lymph node negative breast carcinoma [J]. *Cancer*, 2003(6):1573 – 1581.
- [11] Semenza GL. Targeting HIF – 1 for cancer therapy[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2003(10):721 – 732.
- [12] Höckel M, Vaupel P. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects[J]. *Jnci Journal of the National Cancer Institute*, 2001(4):266 – 276.
- [13] Birner P, Schindl M, Obermair A, et al. Expression of hypoxia – inducible factor 1 α in epithelial ovarian tumors: its impact on prognosis and on response to chemotherapy[J]. *Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2001(6):333 – 339.
- [14] Bos R, Van d GP, Greijer AE, et al. Levels of hypoxia – inducible factor – 1 α independently predict prognosis in patients with lymph node negative breast carcinoma [J]. *Cancer*, 2003(6):1573 – 1581.
- [15] Aebersold DM, Burri P, Beer KT, et al. Expression of hypoxia – inducible factor – 1 α : a novel predictive and prognostic parameter in the radiotherapy of oropharyngeal cancer[J]. *Cancer Research*, 2001(7):2911 – 2916.
- [16] Sah NK, Khan Z, Khan GJ, et al. Structural, functional and therapeutic biology of survivin[J]. *Cancer Letters*, 2007(2):164 – 171.
- [17] Altieri DC. Validating survivin as a cancer therapeutic target[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2003(1):46 – 54.
- [18] 邓雯, 孙茂钢, 赵艳, 等. 纳米载体介导沉默 Survivin 基因对鼻咽癌细胞增殖凋亡及放疗敏感性的影响[J]. *贵阳医学院学报*, 2016(4):377 – 381.
- [19] 李洁清, 于金明, 宋现让, 等. HIF-1 α 基因沉默对裸鼠人肺癌移植瘤放射敏感性影响的观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011(21):1665 – 1668.
- [20] 杨巍, 孙婷, 曹建平, 等. 沉默乏氧诱导因子-1 α 和生存素基因联合放疗对裸鼠移植人肝癌的抑瘤效应[J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2010(4):239 – 244.
- (2017-01-06 收稿, 2017-02-18 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 赵 毅