

云南省汉族人群 CD25 基因多态性与宫颈癌的发生发展的相关性*

严志凌¹, 杨宏英¹, 张红平¹, 尹春梅¹, 张 苒¹, 李文亮¹, 李传印², 史 荔², 杨谢兰^{1**}

(1. 昆明医科大学第三附属医院, 云南 昆明 650118; 2. 中国医学科学院 & 北京协和医学院 医学生物学研究所, 云南 昆明 650118)

[摘要] 目的: 探讨 CD25 基因多态性与云南汉族人群宫颈癌发生发展的相关性。方法: 选取云南地区汉族人群癌前病变(CIN)患者 136 例, 宫颈癌患者 227 例以及汉族健康体检人群 483 例, 采用 TaqMan 探针基因分型方法对 CD25 基因中 SNP 位点 rs7072793(C>T)和 rs3118470(C>T)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 CIN 患者、宫颈癌患者和健康对照人群中分布频率。结果: rs7072793(C>T)等位基因 C 和 T 在 CIN 组和对照组、CIN 组与癌症组中分布频率的差异具有统计学意义($P=0.039$ 和 0.039), 提示该位点等位基因 C 在宫颈癌发生和发展阶段分别发挥保护($OR=0.75$; 95% $CI: 0.57 \sim 0.99$)和风险因素($OR=1.38$; 95% $CI: 1.02 \sim 1.86$); rs3118470(G>T)的等位基因 C 和 T 在 CIN 组和对照组、CIN 组和癌症组中分布频率的差异具有统计学意义($P<0.001$ 和 $P<0.001$), 提示该位点等位基因 C 在宫颈癌发生和发展阶段分别发挥保护($OR=0.576$; 95% $CI: 0.436 \sim 0.762$)和风险因素($OR=1.750$; 95% $CI: 1.283 \sim 2.388$)。结论: CD25 基因中多态性位点 rs7072793(C>T)和 rs3118470(C>T)的等位基因 C 是宫颈癌发生的保护性因素和宫颈癌发展过程中的风险因素。

[关键词] 基因型; 宫颈肿瘤; 云南汉族; CD25; 多态性; 相关性

[中图分类号] R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2017)04-0389-07

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.04.001

The Correlation between Polymorphisms in CD25 Gene and Initiation and Development of Cervical Cancer in Yunnan Han Population

YAN Zhiling¹, YANG Hongying¹, ZHANG Hongping¹, YIN Chunmei¹, ZHANG Shao¹,
LI Wenliang¹, Li Chanyin², SHI Li², YANG Xielan¹

(1. The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, Yunnan, China; 2. Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Kunming 650118, Yunnan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlation of CD25 gene polymorphism with the occurrence and development of cervical cancer in a Yunnan Han population. **Methods:** A total of 136 patients with CIN, 227 patients with cervical cancer and 483 healthy individuals were recruited in this study. TaqMan probe genotyping was adopted to analyze the genotypes of SNP locus rs7072793(C>T) and rs3118470(C>T) of CD25 gene and to research the frequencies of the alleles, genotypes and haplotypes in CIN patients, cervical cancer patients and healthy controls. **Results:** CIN group < cancer group < control group in terms of C allele frequency distribution of rs7072793(C>T) and CIN group > cancer group > control group in terms of T allele frequency distribution of rs7072793(C>T), the differences were statistically significant ($P<0.05$). The allele C of rs7072793(C>T) was a protec-

*[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); 云南省肿瘤医院内设机构(2014NS139); 国家自然科学基金项目(81573206); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项(201501UH01630); 云南省妇科肿瘤内设机构(2014NS032, 2014NS033)

**通信作者 E-mail: leoyyf@gmail.com; xielanyes@sina.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.20170419.1515.010.html>

tive factor in stage of initiation of cervical cancer ($OR = 0.75, 95\% CI: 0.57 \sim 0.99$) and risk factor in developmental stage of cervical cancer ($OR = 1.38, 95\% CI: 1.02 \sim 1.86$). CIN group < cancer group or control group in terms of C allele frequency distribution of polymorphic site rs3118470 ($C > T$) and CIN group > cancer group or control group in terms of T allele frequency distribution of polymorphic site rs3118470 ($C > T$). There were statistically significant differences between CIN group and cancer group or control group ($P < 0.001$). The allele C of rs3118470 ($C > T$) was a protective factor in stage of initiation of cervical cancer ($OR = 0.576, 95\% CI: 0.436 \sim 0.762$) and risk factor in developmental stage of cervical cancer ($OR = 1.750, 95\% CI: 1.283 \sim 2.388$). **Conclusion:** In polymorphic sites of rs7072793 ($C > T$) and rs3118470 ($C > T$) of CD25 gene, C allele is protective factor of cervical cancer and risk factor in the development of cervical cancer.

[**Key words**] genotype; cervical neoplasm; Yunnan Han population; CD25; polymorphisms; correlation

宫颈癌已被世界卫生组织列为继乳腺癌之后威胁女性生命的第二大肿瘤,在我国,每年估计有 10 万宫颈癌新发病例^[1]。有研究显示宿主遗传因素是造成疾病易感性差异的重要因素,尤其是存在于免疫相关基因中的基因变异^[2-4]。已有研究表明,恶性肿瘤细胞可以通过多种机制诱导免疫耐受^[5-6],某些肿瘤细胞通过下调表达抗原提呈相关基因的表达阻碍抗原提呈过程,某些肿瘤细胞通过不表达肿瘤特异性抗原而不能诱导有效的免疫应答。研究发现即使肿瘤细胞正常表达肿瘤特异性抗原并提呈到肿瘤细胞表面,免疫系统依然不能有效的发挥抗肿瘤应答,表明肿瘤细胞还有另外一种非常重要的免疫逃逸机制即免疫调节 T 细胞(regulatory T cell, T reg 细胞)介导的免疫耐受^[7-8]。T reg 细胞可以通过抑制其他 T 细胞的激活、扩增以及功能来维持免疫系统对自身抗原和外来抗原免疫反应的平衡^[5],其中非常重要 CD4 + CD25 + T 细胞,这类细胞在肿瘤发生发展过程中介导肿瘤组织内免疫抑制微环境、抑制 CD8 + T 细胞对肿瘤细胞的杀伤。CD25 分子 CD25 分子是 IL2R(白介素 2 的受体)的 α 链,是 T reg 细胞表面主要的特征性标记分子。研究表明存在于 CD25 基因 IL2RA 中的多态性位点与多种疾病相关^[9-10],包括癌症^[11]。本研究选取位于 IL2RA 基因中的多态性位点 rs7072793 ($C > T$) 和 rs3118470 ($C > T$),研究这两个 SNP 位点等位基因和基因型在云南省汉族人群宫颈癌癌前病变患者宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)、宫颈癌患者和健康人群中的分布情况,以期找到与宫颈癌发生发展相关的 CD25 基因中单核苷酸多态性位点,为

宫颈癌的早期诊断和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)诊断标准依据《临床诊疗指南-妇产科学分册》,(2)30 ~ 75 岁,(3)采用 FIGO 分期系统对宫颈癌进行临床分期。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。依据上述纳入和排除标准,随机选取 2012 年 10 月 ~ 2016 年 5 月妇瘤科住院确诊为宫颈癌患者及 CIN 患者共 363 例癌组 227 例,CIN 组 136 例;对照组为 2013 年 10 月 ~ 2016 年 5 月正常体检者 483 人,入组标准为 HPV 阴性、无宫颈病变的健康女性,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 Taqman 探针基因分型方法

1.2.1 基因组 DNA 提取 采集研究对象空腹静脉血 5 mL,用 EDTA 或肝素抗凝,使用全血基因组 DNA 小量试剂盒提取 DNA (QIAamp DNA Blood Mini Kit,购于 QIAGEN 公司,货号 51106),并以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。

1.2.2 基因分型检测 本研究采用 TaqMan 探针荧光定量 PCR 方法检测 SNP 位点的基因型,分型仪器为罗氏 LightCycler480 实时荧光定量 PCR 仪,分型试验使用的 TaqMan 探针、引物以及基因分型试剂(TaqMan Genotyping Master Mix)均购自美国

ABI 公司 (<http://www.appliedbiosystems.com>)。本研究中的多态性位点 rs7072793 (C > T)、rs3118470 (C > T) 使用的探针及引物均为 ABI 公司预设计的产品,其分析 ID 分别为 C_1841427_20 和 C_1882662_10。PCR 反应体积为 10 μ L,反应条件 95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min, 92 $^{\circ}$ C 变性 15 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 1 min, 共 40 个循环,最后 40 $^{\circ}$ C 延伸 5 min。PCR 反应设阴性对照,即以水代替模板 DNA 进行 PCR 反应。PCR 实验数据采用罗氏 LightCycler 480 基因分型软件 (LCS480 1.5 和 1.62) 进行分析,并对不同基因型的 TaqMan 分型结果进行测序验证。

1.3 统计学分析

采用 Hardy-Weinberg 平衡检验样品的代表性,应用 T 检验分析 CIN 组、癌症组和对照组间的年龄的差异,用 χ^2 检验分析 3 组被检者 CD25 基因中多态性位点基因型和等位基因分布频率的差异。用 SHEsis 程序[12,13]计算各位点间的连锁不平衡关系,连锁不平衡值用 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。用存在强连锁的 SNP 位点构建单倍型,并用 χ^2 检验检测单倍型频率在 3 组被检者之间的差异。统计学分析结果当 $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学意义,多重比较时采用 Bonferroni 校正。为确定每个多态性位点在宫颈癌发生发展过程中发挥作用的基因型,本研究用 SNPstats 软件^[14]对每个多态性位点进行了不同遗传模式的分析,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) 及逻辑累加模式 (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 Criteria, 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 483 例,病例组样本为 363 例,其中 CIN 患者 136 例;宫颈癌患者 227,其中鳞癌 156 例,腺癌 35 例,其他(包括小细胞癌、神经内分泌癌等)36 例。CIN 组、癌症组及对照组 3 组间的年龄分布比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 研究对象代表性分析

Hardy-Weinberg 平衡检验结果显示,CD25 基因启动子区 SNP 位点 rs7072793 (C > T) 和 rs3118470 (C > T) 的基因型分布在 CIN 组、癌症组及对照组中的全部符合 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 CD25 基因中多态性位点与宫颈癌发生发展的相关性分析

CD25 基因中多态性位点等位基因及基因型在 CIN 组、癌症组和对照组中的分布频率见表 1。结果显示 rs7072793 (C > T) 等位基因 C 和 T 在 CIN 组中的分布频率分别为 49.3% 和 50.7%,在癌症组中的分布频率分别为 57.2% 和 42.8%,在对照组中的分布频率分别为 59.5% 和 40.5%;该位点等位基因在 CIN 组和对照组以及 CIN 组和癌症组中分布频率的差异具有统计学意义 ($P = 0.039, 0.039$)。多态性位点 rs3118470 (C > T) 等位基因 C 和 T 在 CIN 组中的分布频率分别为 34.9% 和 65.1%,在癌症组中的分布频率分别为 48.4% 和 51.6%,在对照组中的分布频率分别为 48.2% 和 51.8%;该位点等位基因在 CIN 组和对照组以及 CIN 组和癌症组中分布频率的差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。遗传模式的分析显示:rs7072793 在 CIN 组与对照组 ($P < 0.05$, $OR = 0.49$; 95% CI : 0.30 ~ 0.81)、CIN 组与癌症组 ($P < 0.05$, $OR = 1.94$; 95% CI : 1.14 ~ 3.28) 比较,最优的遗传模式均为 dominant 模式(CC 基因型与 CT-TT 基因型进行比较);rs3118470 多态性位点在 CIN 组与对照组 ($P < 0.05$, $OR = 2.35$; 95% CI : 1.51 ~ 3.67)、CIN 组与癌症组 ($P < 0.05$, $OR = 0.47$; 95% CI : 0.30 ~ 0.76) 比较,最优的遗传模式均为 dominant 模式(CC 基因型与 CT-TT 基因型进行比较)。见表 2。

2.4 CD25 基因多态性位点连锁不平衡以及单倍型分析

CD25 基因中的多态性位点连锁不平衡结果显示,CIN 组与对照组、CIN 组与癌症组及癌症组与对照组中 rs7072793 (C > T) 和 rs3118470 (C > T) 之间均存在强连锁, D' 值分别为 0.947、0.968 和 0.940。根据连锁不平衡结果构建 rs7072793 (C > T) 和 rs3118470 (C > T) 的单倍型,并分析单倍型在各组间分布频率,结果显示 CC 单倍型在 CIN 组与对照组及 CIN 组与癌症组中分布频率的差异具有

统计学意义($P<0.05$),该单倍型在宫颈癌发生阶段发挥保护性作用,而在宫颈癌的发展阶段发挥风险因素。CT 和 TT 单倍型在各组中分布频率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1 3 组被检者 CD25 基因中多态性位点等位基因、基因型分布频率
Tab.1 The distribution of allelic and genotypic frequencies of polymorphic sites in CD25 in CIN, Cancer and Control groups, and different inheritance models

| 多态性位点 | 等位基因/ 基因型 | CIN 组 (n,%) | 癌症组 (n,%) | 对照组 (n,%) | 分组比较 | 等位基因 | |
|-----------|--------------|----------------|--------------|--------------|-----------|----------|----------------------------|
| | | | | | | <i>P</i> | <i>OR</i> [95% <i>CI</i>] |
| rs7072793 | C | 133(0.493) | 255(0.572) | 543(0.563) | CIN 组与对照组 | 0.039 | 0.75[0.57~0.99] |
| | T | 137(0.507) | 191(0.428) | 421(0.437) | | | |
| | C/C | 25(0.185) | 70(0.314) | 154(0.320) | CIN 组与癌症组 | 0.039 | 1.38[1.02~1.86] |
| | C/T | 83(0.615) | 115(0.516) | 235(0.488) | | | |
| | T/T | 27(0.200) | 38(0.170) | 93(0.193) | 癌症组与对照组 | 0.765 | 1.04[0.83~1.30] |
| rs3118470 | C | 95(0.349) | 217(0.484) | 465(0.482) | CIN 组与对照组 | <0.001 | 0.58[0.44~0.76] |
| | T | 177(0.651) | 231(0.516) | 499(0.518) | | | |
| | C/C | 16(0.118) | 53(0.237) | 109(0.226) | CIN 组与癌症组 | <0.001 | 1.75[1.28~2.39] |
| | C/T | 63(0.463) | 111(0.496) | 247(0.512) | | | |
| | T/T | 57(0.419) | 60(0.268) | 126(0.261) | 癌症组与对照组 | 0.944 | 1.01[0.81~1.26] |

表 2 3 组被检者 CD25 基因中多态性位点等位基因、基因型遗传模式
Tab.2 The distribution of the haplotypes constructed by the polymorphisms in CD25 gene in CIN, cancer and control groups

| 多态性位点 | 遗传模式 | | | 年龄校正后 | |
|-----------|--------------|----------------------------|-------------------|----------------------------|----------|
| | 基因型 | <i>OR</i> [95% <i>CI</i>] | <i>P</i> | <i>OR</i> [95% <i>CI</i>] | <i>P</i> |
| rs7072793 | Dominant | C/C | 1 | 1 | 0.004 |
| | | C/T-T/T | 0.48[0.30 ~ 0.78] | 0.49[0.30 ~ 0.81] | |
| | Dominant | C/C | 1 | 1 | 0.012 |
| | | C/T-T/T | 2.01[1.20 ~ 3.38] | 1.94[1.14 ~ 3.28] | |
| | Recessive | C/C-C/T | 1 | 1 | 0.640 |
| | T/T | 1.16[0.77 ~ 1.76] | 1.11[0.72 ~ 1.69] | | |
| rs3118470 | Dominant | C/C | 1 | 1 | <0.001 |
| | | C/T-T/T | 2.04[1.37 ~ 3.03] | 2.35[1.51 ~ 3.67] | |
| | Dominant | C/C | 1 | 1 | 0.002 |
| | | C/T-T/T | 0.51[0.32 ~ 0.80] | 0.47[0.30 ~ 0.76] | |
| | Overdominant | C/C-T/T | 1 | 1 | 0.640 |
| | C/T | 1.07[0.78 ~ 1.47] | 1.08[0.78 ~ 1.49] | | |

3 讨论

高危型 HPV(HPV16 和 HPV18 等)的持续感染是宫颈癌发生的重要因素,虽然其早期蛋白 E6 和 E7 作为宫颈癌特异性抗原可以递呈到宫颈癌细胞表面,但肿瘤细胞依然能形成高效的免疫逃逸机制,这在很大程度上与宿主免疫系统的免疫调节机制相关。特异性的抗病毒、抗肿瘤免疫应答受多种免疫调节细胞的调节,研究证实癌症患者体内 T reg 细胞活性的增加可能与肿瘤抗原免疫原性下降

以及免疫功能障碍有关^[15-16]。最近的研究显示 T reg 细胞的活性在包括宫颈癌在内的多种恶性肿瘤组织中出现增强^[17],T reg 细胞在肿瘤发生的早期阶段开始在肿瘤组织中浸润,并且在整个病程中不断聚集于肿瘤组织^[18]。T reg 细胞免疫反应的增强与肿瘤进程以及预后相关,并且与患者的存活率呈负相关^[19-20]。T reg 细胞中最重要的是 CD4⁺CD25⁺T 细胞,其细胞表面的特征性标记分子为 CD25。研究发现 CD25 分子不仅是 CD4⁺CD25⁺T reg 细胞特征性的标记分子,其在 T reg 细胞表面的表达对于针对自身抗原、肿瘤抗原或病原体抗原 T

细胞免疫反应的抑制至关重要^[21],而且对于免疫调节 T 细胞的存活非常重要。通过抗-CD25 的单克隆抗体去除 CD25⁺CD4⁺T reg 细胞后可以使抗肿瘤的效应 T 细胞激活并扩增^[22-25]。而在病毒相关的感染性疾病的进程中 CD25^{hi}CD4⁺T 细胞在抑制 T 细胞介导的免疫应答过程中发挥重要作用^[26-28],在 HPV 感染过程中 CD25^{hi}CD4⁺T 细胞

与 HPV 免疫逃逸以及宫颈癌的发生等过程密切相关^[19]。这些资料说明 CD25 在 CD25⁺CD4⁺T 细胞表面的表达可以影响宿主免疫系统对于病毒及肿瘤抗原的免疫耐受非常重要。研究发现位于 CD25 基因中的多态性位点与多种疾病具有相关性,因此本研究选取了两个位于 CD25 基因 IL2RA 中的多态性位点,来分析其与宫颈癌发生发展的相关性。

表 3 3 组被检者 CD25 基因多态性位点构建的单倍型的分布特征

| Tab.3 The distribution of the haplotypes constructed by the polymorphisms in CD25 gene in CIN, cancer and control groups | | | | | | | | |
|--|-------|--------|--------|--------|-----------|-------|------------|-------------------|
| rs707 | rs311 | CIN 组 | 癌症组 | 对照组 | 分组比较 | P | P 值校正 | OR[95% CI] |
| 2793 | 8470 | (n, %) | (n, %) | (n, %) | | | Bonferroni | |
| C | C | 95.00 | 210.58 | 450.76 | CIN 组与对照组 | 0.000 | <0.05 | 0.60[0.45 ~ 0.79] |
| | | (0.35) | (0.48) | (0.47) | CIN 组与癌症组 | 0.000 | <0.05 | 1.71[1.25 ~ 2.34] |
| | | | | | 癌症组与对照组 | 0.832 | >0.05 | 1.03[0.82 ~ 1.29] |
| C | T | 38.00 | 41.42 | 90.24 | CIN 组与对照组 | 0.031 | >0.05 | 1.56[1.04 ~ 2.34] |
| | | (0.14) | (0.09) | (0.09) | CIN 组与癌症组 | 0.059 | >0.05 | 0.64[0.40 ~ 1.02] |
| | | | | | 癌症组与对照组 | 0.979 | >0.05 | 0.99[0.68 ~ 1.46] |
| T | T | 137.00 | 185.58 | 407.76 | CIN 组与对照组 | 0.024 | >0.05 | 1.37[1.04 ~ 1.79] |
| | | (0.51) | (0.42) | (0.42) | CIN 组与癌症组 | 0.031 | >0.05 | 0.72[0.53 ~ 0.97] |
| | | | | | 癌症组与对照组 | 0.843 | >0.05 | 0.98[0.78 ~ 1.23] |

本研究结果显示,rs7072793 (C > T) 等位基因 C 和 T 在对照组与 CIN 组,CIN 组与癌症组中的分布频率差异具有统计学意义($P < 0.05$)。在对照组与 CIN 组的比较中等位基因 C 是宫颈癌发生的保护性因素($OR = 0.753$;95% CI :0.574 ~ 0.986),这与 Li 等^[11]在乳腺癌中的研究结果相同。Li 等^[11]分析了 rs7072793 (C > T) 与乳腺癌发生风险的相关性,其结果显示该位点等位基因 T 是乳腺癌发生的风险因素。而本研究中遗传模式的分析也显示 CT-TT 基因型也是宫颈癌发生的风险因素。这说明等位基因 T 和基因型 CT-TT 可能更有利于 HPV 感染及感染者 CIN 的病程进展。然而在宫颈癌发展的相关性研究结果显示等位基因 T 以及基因型 CT-TT 是宫颈癌发展的保护性因素,更不利于宫颈癌病程的进展。因此 rs7072793 (C > T) 相同的等位基因及基因型在宫颈癌发生和发展过程中可能分别发挥不同的作用。我们又通过 ensembl 调查了 rs7072793 (C > T) 不同基因型在东亚人群中的分布情况,结果显示该位点 CC、CT 和 TT 基因型在中国人群中的分布频率分别为 30.8%、48.7% 和 20.5%,这与本研究中相应基因型在对照组与癌症组中的分布频率大体一致,而 CC 和 CT 基因型在 CIN 组中的分布频率与东亚人群的分

布频率相比差异较大,在 CIN 组中 CC 基因型分布频率较低而 CT 分布频率明显增高,据此我们推测该位点 CC 和 CT 基因型在 HPV 感染以及 CIN 的产生过程中发挥重要作用,其中基因型 CC 可能是 HPV 感染以及 CIN 产生的保护性因素。该位点等位基因及基因型在宫颈癌发生及发展阶段发挥不同作用的原因可能是因为在宫颈癌发生发展过程中影响因素较多且非常复杂,所以虽然等位基因 C 和基因型 CC 在 HPV 感染及 CIN 产生的过程中发挥保护作用,但随着疾病的发展其他影响因素逐渐开始发挥作用,而该位点等位基因及基因型的作用会发生变化。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将更有助于阐明基因多态性在疾病发生发展过程中发挥的不同作用。

同样本研究中另一多态性位点 rs3118470 (C > T) 等位基因 C 和 T 在 CIN 组与对照组以及 CIN 组与癌症组中分布频率的差异具有统计学意义($P < 0.0001$),在 CIN 组与癌症组的比较中 C 是宫颈癌发展的风险因素($OR = 1.750$;95% CI : 1.283 ~ 2.388),这与 Fichna 等^[29]在 I 型糖尿病中的研究结果相同,而本研究遗传模式的分析也显示 CC-CT 是宫颈癌发展的风险因素,这说明等位基因 C 和

基因型 CC-CT 可能更有利于由 CIN 向宫颈癌发展。然而在 CIN 与对照组的比较中发现等位基因 C 以及基因型 CC-CT 可能是宫颈癌发生的保护性因素。这可能说明等位基因 C 和基因型 CC-CT 可能更不利于 HPV 感染和 CIN 的产生,但是在感染 HPV 和 CIN 产生后,等位基因 C 和基因型 CC-CT 可能会变得有利于 CIN 的发展及宫颈癌的产生,这也说明了同一多态性位点的相等等位基因和基因型可能在疾病不同发展阶段发挥不同的作用。本研究对 CD25 基因中的两个多态性位点进行了连锁不平衡分析,并对分布频率大于 3% 的单倍型在对照组、CIN 组以及癌症组中的分布频率进行了分析,结果显示 CC 单倍型在宫颈癌发生过程中发挥保护作用 ($P < 0.05$, $OR = 0.60$; 95% CI : $0.45 \sim 0.79$);而在宫颈癌发展过程中发挥风险作用 ($P < 0.05$, $OR = 1.71$; 95% CI : $1.25 \sim 2.34$),这与两个位点等位基因发挥的作用相一致。

综上所述,本研究结果显示 rs7072793 (C > T) 等位基因 C 和基因型 CC 是宫颈癌发生的保护性因素,而 rs3118470 (C > T) 等位基因 C 和基因型 CC 是宫颈癌发展的风险因素。并且该两个多态性位点相同的等位基因和基因型在宫颈癌的发生和发展阶段发挥的作用是不同的,这可能是由于在宫颈癌发生和发展过程中发挥作用的影响因素较多,从而造成相同多态性位点相等等位基因和基因型在宫颈癌发生发展的不同阶段发挥不同的作用。这也提示在调查基因多态性与疾病的相关性时,针对疾病的不同发展阶段进行分析可能更有助于阐明基因多态性与疾病发生发展的相关性。当然要从本质上阐明基因多态性与宫颈癌发生发展的相关性还需要对基因多态性位点的功能进行验证,并需要综合多种影响因素进行分析。

4 参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2015 (2): 87 - 108.
- [2] Hildesheim A, Wang SS. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review[J]. Virus Research, 2002 (2): 229 - 240.
- [3] Yao Y, Huang W, Yang X, et al. HPV - 16 E6 and E7 protein T cell epitopes prediction analysis based on distributions of HLA - A loci across populations: an in silico approach[J]. Vaccine, 2013(18): 2289 - 2294.
- [4] Xiao X, Liu L, Li WJ, et al. HLA - A, HLA - B, HLA - DRB1 polymorphisms and risk of cervical squamous epithelial cell carcinoma: a population study in China[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP, 2013 (7): 4427 - 4433.
- [5] Bohling SD, Allison KH. Immunosuppressive regulatory T cells are associated with aggressive breast cancer phenotypes: a potential therapeutic target[J]. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, 2008(12): 1527 - 1532.
- [6] Zheng J, Yu X, Jiang L, et al. Association between the Cytotoxic T - lymphocyte antigen 4 + 49G > A polymorphism and cancer risk: a meta - analysis[J]. BMC cancer, 2010(5): 122 - 127.
- [7] Bach JF. Regulatory T cells under scrutiny[J]. Nature Reviews Immunology, 2003(3): 189 - 198.
- [8] von Herrath MG, Harrison LC. Antigen - induced regulatory T cells in autoimmunity[J]. Nature Reviews Immunology, 2003(3): 223 - 232.
- [9] Bouzid D, Amouri A, Fourati H, et al. Polymorphisms in the IL2RA and IL2RB genes in inflammatory bowel disease risk[J]. Genetic Testing and Molecular Biomarkers, 2013(11): 833 - 839.
- [10] Abdelrahman HM, Sherief LM, Abd Elrahman DM, et al. The association of PTPN22 (rs2476601) and IL2RA (rs11594656) polymorphisms with T1D in Egyptian children[J]. Human Immunology, 2016(8): 682 - 686.
- [11] Li H, Zhou H, Zhang Q, et al. Functional polymorphism rs7072793 C > T affect individual susceptibility to breast cancer by modulating CD25 transcription activity[J]. Molecular Carcinogenesis, 2013(5): 370 - 376.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Sole X, Guino E, Valls J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies[J]. Bioinformatics, 2006(15): 1928 - 1929.
- [15] Wang RF. Regulatory T cells and innate immune regulation in tumor immunity[J]. Springer Seminars in Immunopathology, 2006(1): 17 - 23.
- [16] Suri - Payer E, Amar AZ, Thornton AM, et al. CD4 + CD25 + T cells inhibit both the induction and effector

- function of autoreactive T cells and represent a unique lineage of immunoregulatory cells[J]. Journal of Immunology (Baltimore, Md:1950), 1998(3):1212 - 1218.
- [17] Hou F, Ma D, Cui B. Treg cells in different forms of uterine cancer[J]. International Journal of Clinical Chemistry, 2013(4):337 - 340.
- [18] Clark CE, Hingorani SR, Mick R, et al. Dynamics of the immune reaction to pancreatic cancer from inception to invasion[J]. Cancer Research, 2007(19):9518 - 9527.
- [19] Visser J, Nijman HW, Hoogenboom BN, et al. Frequencies and role of regulatory T cells in patients with (pre) malignant cervical neoplasia[J]. Clinical and Experimental Immunology, 2007(2):199 - 209.
- [20] Piersma SJ, Jordanova ES, van Poelgeest MI, et al. High number of intraepithelial CD8 + tumor - infiltrating lymphocytes is associated with the absence of lymph node metastases in patients with large early - stage cervical cancer[J]. Cancer Research, 2007(1):354 - 361.
- [21] Kobayashi M, Abiru N, Arakawa T, et al. Altered B:9 - 23 insulin, when administered intranasally with cholera toxin adjuvant, suppresses the expression of insulin autoantibodies and prevents diabetes[J]. Journal of Immunology, 2007(4):2082 - 2088.
- [22] Onizuka S, Tawara I, Shimizu J, et al. Tumor rejection by in vivo administration of anti - CD25 (interleukin - 2 receptor alpha) monoclonal antibody[J]. Cancer Research, 2009(13):3128 - 3133.
- [23] Shimizu J, Yamazaki S, Sakaguchi S. Induction of tumor immunity by removing CD25 + CD4 + T cells; a common basis between tumor immunity and autoimmunity[J]. Journal of Immunology (Baltimore, Md:1950), 2009(10):5211 - 5218.
- [24] Yu P, Lee Y, Liu W, et al. Intratumor depletion of CD4 + cells unmasks tumor immunogenicity leading to the rejection of late - stage tumors[J]. The Journal of Experimental Medicine, 2005(5):779 - 791.
- [25] Steitz J, Bruck J, Lenz J, et al. Depletion of CD25(+) CD4(+) T cells and treatment with tyrosinase - related protein 2 - transduced dendritic cells enhance the interferon alpha - induced, CD8(+) T - cell - dependent immune defense of B16 melanoma[J]. Cancer Research, 2001(24):8643 - 8646.
- [26] Marshall NA, Vickers MA, Barker RN. Regulatory T cells secreting IL - 10 dominate the immune response to EBV latent membrane protein 1[J]. Journal of Immunology, 2003(12):6183 - 6189.
- [27] Suvas S, Azkur AK, Kim BS, et al. CD4 + CD25 + regulatory T cells control the severity of viral immunoinflammatory lesions[J]. Journal of Immunology, 2004(7):4123 - 4132.
- [28] Cabrera R, Tu Z, Xu Y, et al. An immunomodulatory role for CD4(+)CD25(+) regulatory T lymphocytes in hepatitis C virus infection[J]. Hepatology, 2004(5):1062 - 1071.
- [29] Fichna M, Zurawek M, Fichna P, et al. Polymorphic variants of the IL2RA gene and susceptibility to type 1 diabetes in the Polish population[J]. Tissue Antigens, 2012(3):198 - 203.
- (2017-02-13 收稿,2017-03-18 修回)
中文编辑: 刘 平; 英文编辑: 刘 华

临床医学论文中“°”与“度”的正确使用

在编辑临床医学论文中,经常会遇到“Ⅰ°烧伤”、“扁桃体Ⅲ°肿大”、“Ⅱ°宫颈糜烂”等术语。这类表示是错误的。

根据 GB 3102.1—1993《空间和时间的量和单位》的规定,“°”是物理量平面角的法定单位“度”的符号。“°”与以阿拉伯数字表示的数值连用表达的是平面角的量值,如 15°。

而在医学论文中,像“Ⅰ°烧伤”,由罗马数字和“°”组合在一起,表示的是疾病的严重程度。由于病情的轻重程度并不是平面角,理所当然地不能用平面角的单位符号“°”来表示。在医学论文中,应当使用汉语里用以表示程度的量词“度”来表达。例如“Ⅰ度烧伤”、“扁桃体Ⅲ度肿大”、“Ⅱ度宫颈糜烂”、“Ⅰ度肾功能损害”、“Ⅱ度恶心”、“Ⅲ度中性粒细胞减少”以及“Ⅱ度贫血”等。

《贵州医科大学学报》编辑部