

肿瘤发病机制与治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000049

TNF- β 基因 +252 A/G 多态性与胃癌易感性 Meta 分析刘 畅¹, 张 玲², 姜 政¹, 姚巧玲¹

(1. 重庆医科大学附属第一医院消化内科, 重庆 400016; 2. 四川省崇州市人民医院消化内科, 崇州 611230)

【摘要】目的:探讨肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- β 基因+252 A/G 多态性与胃癌的发病相关性。**方法:**检索 Pubmed、Ovid、Springer、CBM、CNKI、万方数据库, 时间从建库至 2013 年 6 月期间关于 TNF- β 基因+252 A/G 多态性与胃癌发病相关性的病例-对照研究。根据纳入排除标准选择文献, 提取资料, 评价纳入研究质量, 采用 Review Manager 5.2 及 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析, 亚组分析及敏感性分析评估其结果稳定性, 并用 Begg's 漏斗图和 Egger's 回归图来评估发表偏倚。**结果:**共纳入了 16 篇病例对照研究, 共计病例组 2 538 人, 对照组 3 908 人。Meta 分析结果显示: 在各组遗传模型中, TNF- β 基因+252 A/G 多态性与胃癌发病无统计学意义: 共显性遗传模型(G/G vs. A/A); OR 及 95%CI: 0.95(0.76, 1.20); 显性遗传模型[(A/G+G/G) vs. A/A]; OR 及 95%CI: 1.09(0.91, 1.32); 隐性遗传模型[G/G vs. (A/G+A/A)]; OR 及 95%CI: 0.88(0.72, 1.07); 等位基因遗传模型(G vs. A); OR 及 95%CI: 1.00(0.90, 1.11) (G/G, A/G, A/A 分别代表基因型)。针对人种的亚组分析也无统计学意义。**结论:** TNF- β +252 A/G 基因多态性与胃癌发病无明显相关性。本次结果受纳入研究质量及数量的限制, 结论仍需进一步大规模研究验证。

【关键词】肿瘤坏死因子- β ; 基因多态性; 胃癌; Meta 分析**【中图分类号】**R735.2**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-06-27A Meta analysis on the correlation between TNF- β gene +252 A/G polymorphism and susceptibility of gastric cancerLiu Chang¹, Zhang Ling², Jiang Zheng¹, Yao Qiaoling¹

(1. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. Department of Gastroenterology, People's Hospital of Chongzhou City, Sichuan Province)

【Abstract】Objective: To explore the relationship between tumor necrosis factor- β (TNF- β) gene +252 A/G polymorphism and susceptibility of gastric cancer. **Methods:** Case-control studies about TNF- β gene +252 A/G polymorphism and susceptibility of gastric cancer were searched from PubMed, Ovid, Springer, CBM, CNKI and Wan fang databases between establishment of databases and June 2013. According to the self-designed inclusion and exclusion criteria, data were extracted and quality of included studies was evaluated. Meta analysis was conducted by using Review Manager 5.2 and Stata 12.0 software with stability being evaluated by both stratified analysis and sensitivity analysis. Moreover, Begg's funnel plot and Egger's regression were used to assess the published bias of articles. **Results:** Sixteen case-control studies were included including 2 538 cases and 3 908 controls. Meta analysis showed that in each genetic model, no significant difference was found in the correlation between TNF- β gene +252 A/G polymorphism and gastric cancer: codominant genetic model(G/G vs. A/A); OR and 95%CI: 0.95(0.76, 1.20); dominant genetic model((A/G+G/G) vs. A/A); OR and 95%CI: 1.09(0.91, 1.32); recessive genetic model(G/G vs. (A/G+A/A)); OR and 95%CI: 0.88(0.72, 1.07); allele genetic model(G vs. A); OR and 95%CI: 1.00(0.90, 1.11). (G/G, G/A, A/A respectively represent the genotype). There was no statistical significance in racial subgroup analysis. **Conclusions:** TNF- β +252 A/G polymorphism is not significantly related with gastric cancer. The conclusion is limited by the quality and number of included studies. Large-scale studies are needed in the further.

【Key words】tumor necrosis factor- β ; gene polymorphism; gastric cancer; Meta analysis

作者介绍: 刘 畅, Email: lccatherine@163.com,

研究方向: 消化道肿瘤基因治疗。

通信作者: 姜 政, Email: jiangz1753@163.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000049.html>

胃癌是全世界发病率最高的恶性肿瘤之一,其发病机制复杂,是环境、免疫及遗传因素共同作用的结果,基因遗传因素起重要作用。肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)是调节机体免疫系统重要细胞因子之一,有抗肿瘤、抗病毒感染等多重作用,包括 TNF- α 及 TNF- β 。TNF- β 也写为淋巴毒素 α (lymphotoxin α , LT- α), TNF- β 基因位于人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)复合体中,处于 6 号染色体 HLA-B 和 HLA-CI 之间,有多个基因多态性位点,目前对其基因多态性的研究主要涉及 TNF- α -308 和 TNF- β +252 2 个多态性位点。关于 TNF- β 基因+252 位点处 A/G 多态性,当+252 位点为 G 时,有限制性内切酶 *Nco* I 的酶切位点;当该位点为 A 时, *Nco* I 酶切位点缺失^[1]。现国内外关于 TNF- β +252 A/G 多态性与胃癌易感相关性的研究得到的结论不尽一致^[2-17],国内的研究主要集中在江苏、福建、湖北等地。为更好的评价其相关性,本文对已发表的相关病例对照研究进行 Meta 分析,以明确 TNF- β 基因 +252 A/G 多态性与胃癌易感性的关系。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 PubMed、Springer、Ovid、CBM、CNKI、万方数据库。英文检索式:TNF- β OR LT- α OR TNF-B OR tumor necrosis factor- β AND polymorphism AND gastric cancer OR stomach cancer。中文检索式:胃癌 AND 肿瘤坏死因子- β OR TNF- β OR LT- α AND 基因多态性 OR 突变,所有对象同时追溯所获文献的参考文献。

1.2 纳入、排除标准

纳入标准:①涉及 TNF- β +252 A/G 位点基因多态性与胃癌相关性的文献,非学位论文或会议文章。②公开全文发表期刊的病例对照研究或巢式病例对照研究,限中文和英文。③基因型检测方法相似,有足够的计算比值比(OR 和 95%CI)。④研究对象病例组均为经胃镜或手术后病理学、组织学确诊的胃癌病人,所研究病例符合胃癌诊断指南标准。⑤对照组为非肿瘤、无消化道症状、既往无消化道病史的健康人群。⑥病例组及对照组总人数及基因型分布及其频率符合 HW 平衡($P < 0.05$ 认为不符合 Hardy-Weinberg 平衡)。排除标准:①研究类型为非病例-对照研究。②缺少原始数据而无法计算 OR 及 95%CI 或无法查到原文文献。③重复发表文献,取其资料最完整或最近发表的数据。④病例组及对照组总人数及基因型分布及其频率不符合 Hardy-Weinberg 平衡。

1.3 资料提取

由 2 位评价者根据纳入及排除标准,对文献进行提取:

第一作者姓名、发表时间、国家、种族、研究设计类型、基因型检测方法、样本量、病例组及对照组的基因型分布及等位基因频率是否符合 Hardy-Weinberg 平衡。

1.4 质量评价

采用病例对照研究的文献质量评价量表即纽卡斯尔-渥太华质量评价表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)评价标准^[18],对研究对象的选择、组间可比性及暴露因素测量三方面进行评价。得分 ≥ 7 分研究为高质量研究。

1.5 统计学分析

所有分析采用 RevMan 5.2 和 Stata 12.0 软件进行。计数资料采用 OR 及其 95%CI 表示,OR 值计算分别根据共显性遗传模型:(G/G vs. A/A),显性遗传模型[(A/G+G/G) vs. A/A],隐性遗传模型[G/G vs. (A/G+A/A)],等位基因遗传模型(G vs. A)。使用 Q 检验分析各研究间异质性,检验水准设为 $\alpha=0.10$,若各研究结果间无异质性($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$),采用固定效应模型进行合并;若各研究结果间有异质性($P \leq 0.1$, $I^2 \geq 50\%$),则采用随机效应模型进行合并,并采用亚组分型和敏感性分析寻找异质性来源,绘制 Begg's 漏斗图和 Egger's 回归图来评估发表偏倚($P < 0.05$ 提示存在发表偏倚)。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究的基本特征

文献筛选流程及结果见图 1。根据检索策略,根据检索策略及补充检出 457 篇文献,其中中文 32 篇,英文 425 篇,经初步筛查及全文阅读,27 篇纳入分析,其中 2 篇缺少全文排除^[19-20],2 篇为同一作者于不同时间发表取其中 1 篇^[5,21],7 篇缺少原始数据被排除^[22-28],1 篇因病例组及对照组不符合要求被排除^[29],最终纳入 16 篇文献^[2-17](共计病例组 2 538 人,对照组 3 908 人),其中中文 9 篇,英文 7 篇,10 篇为中国人,6 篇为非中国人。各个纳入研究的疾病特征见表 1。

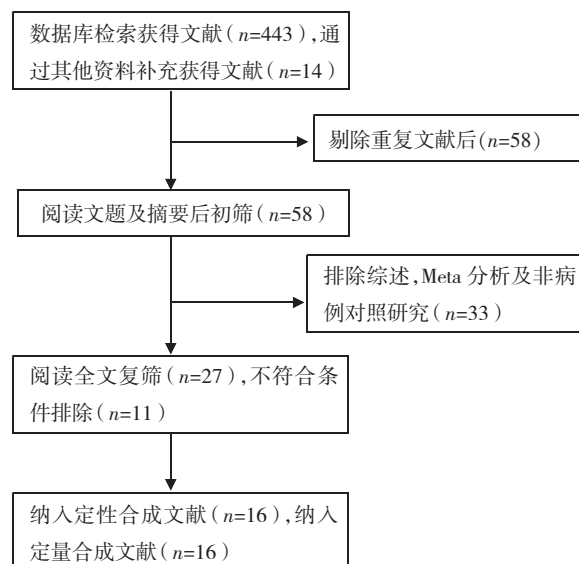


图 1 文献筛选流程及结果

Fig.1 Process and results of literature screening

2.2 Meta 分析结果

Meta 分析结果显示 NOS 评分平均得分为 7 分(6~8分),所有纳入研究均为病例-对照研究,研究目的明确,研究方法相似恰当,病例的纳入方法合适,具有统一的诊断标准,病例组均为病理确诊胃癌病人,对照的选取标准合适,来自健康或体检健康人群,无消化道疾病及肿瘤病史,基因型的检测方法准确可靠,研究结果合理可信。因此,所有纳入研究的方法学质量较好。结果见表 2、表 3。各遗传模型结果如下。

2.2.1 共显性遗传模型(G/G vs. A/A) 各研究间存在统计学异质性($P=0.02$; $I^2=46\%$),故采用随机效应模式分析; OR 及

$95\%CI:0.95(0.76, 1.20)$,结果无统计学意义。

2.2.2 显性遗传模型[(A/G+G/G) vs. A/A] 各研究间存在统计学异质性($P=0.002$; $I^2=58\%$),故采用随机效应模式分析; OR 及 $95\%CI:1.09(0.91, 1.32)$,结果无统计学意义。

2.2.3 隐性遗传模型[G/G vs. (A/G+A/A)] 各研究间存在统计学异质性($P=0.02$; $I^2=47\%$),故采用随机效应模式分析; OR 及 $95\%CI:0.88(0.72, 1.07)$,结果无统计学意义。

2.2.4 等位基因遗传模型(G vs. A) 各研究间存在统计学异质性($P=0.02$; $I^2=48\%$),故采用随机效应模式分析; OR 及 $95\%CI:1.00(0.90, 1.11)$,结果无统计学意义。

表 1 研究文献的基本特征

Tab.1 Basic characteristics of the enrolled literatures

纳入研究	国家	发表年份	病例组						对照组					
			基因型分布			基因频率			基因型分布			基因频率		
			例数(<i>n</i>)	A/A	G/G	G/A	A	G	例数(<i>n</i>)	A/A	G/G	G/A	A	G
Shimura ^[2]	日本	1995	152	72	16	64	96	208	141	58	14	69	97	185
Lee ^[3]	韩国	2004	328	112	64	152	280	376	254	77	46	131	223	285
李立人 ^[4]	中国	2005	45	11	4	30	38	52	168	53	36	79	151	185
Li ^[5]	中国	2005	59	12	12	35	59	59	264	76	63	125	251	277
陈晓露 ^[7]	中国	2006	124	32	35	57	127	121	96	16	37	47	121	71
陈敏 ^[6]	中国	2006	56	13	7	36	50	62	269	69	67	133	267	271
符刚 ^[8]	中国	2007	294	98	49	147	245	343	294	92	72	130	274	314
傅冷西 ^[9]	中国	2008	100	30	27	43	97	103	102	16	37	49	123	81
王美丽 ^[10]	中国	2008	76	20	11	45	67	85	66	22	12	32	56	76
Mahajan ^[17]	波兰	2008	301	137	29	135	193	409	413	201	38	174	250	576
Yang ^[11]	韩国	2009	79	23	13	43	69	89	314	83	61	170	292	336
肖晖 ^[12]	中国	2009	220	45	41	134	216	224	624	181	144	299	587	661
Jung ^[13]	韩国	2010	181	55	34	92	160	202	290	103	35	152	222	358
张颖 ^[14]	中国	2010	129	26	20	83	123	135	117	44	14	59	87	147
何选秋 ^[15]	中国	2011	194	35	69	90	228	160	250	54	66	130	262	238
Oliveira ^[16]	巴西	2012	200	86	17	97	131	269	246	126	27	93	147	345

表 2 各遗传模型的 Meta 分析结果

Tab.2 Results of Meta analysis in each genetic model

	纳入研究 篇数(<i>n</i>)	样本量 (病例组/对照组)	G/G vs. A/A	A/G+G/G vs. A/A	G/G vs. A/G+A/A	G vs. A
			$OR(95\%CI)$	$OR(95\%CI)$	$OR(95\%CI)$	$OR(95\%CI)$
总体	16	2 538/3 908	0.95 (0.76, 1.20)	1.09 (0.91, 1.32)	0.88 (0.72, 1.07)	1.00 (0.90, 1.11)
中国人群	10	1 297/2 250	0.87 (0.61, 1.25)	1.13 (0.83, 1.55)	0.77 (0.59, 1.01)	1.03 (0.88, 1.23)
非中国人群	6	1 241/1 658	1.08 (0.84, 1.38)	1.06 (0.90, 1.23)	1.08 (0.87, 1.35)	0.95 (0.85, 1.07)

表 3 各模型异质性检验的结果

Tab.3 Heterogeneity inspection results in each genetic model

遗传模型	总体		中国人群		非中国人群	
	I^2	P	I^2	P	I^2	P
G/G vs. A/A	46%	0.020	59%	0.008	0%	0.470
A/G+G/G vs. A/A	58%	0.002	68%	0.001	27%	0.230
G/G vs. A/G+A/A	47%	0.020	52%	0.030	0%	0.440
G vs. A	48%	0.020	61%	0.006	0%	0.410

进行亚组分型(中国人群和非中国人群)。基于人群来源分析各模型中结果显示无统计学意义,结果提示 TNF- β 基因+252 A/G 多态性与胃癌的发病无明显相关性,基于人种亚组分型中仍无统计学意义。其中共显性及显性遗传模型统计学分析图 2、图 3。

2.3 敏感性分析

单因素敏感性方法:在 4 个遗传模型中,任一剔除 1 篇研究及去除样本量小或去除权重较大的研究以探索 Meta 分析结果敏感性和变异程度,结果未显示合并 OR 值及统计学意义改变,提示结果稳定性较高。寻找异质性方面:在 4 种模

型中,按照种族来源进行亚组分型,在非中国人群的亚组分型中异质性消失。在隐性遗传模型[G/G vs. (A/G+A/A)]中,剔除何选秋等^[15]1 篇研究后异质性消失($P=0.11$, $I^2=32\%$)。其他遗传模型未见变化。

2.4 发表偏倚分析

漏斗图分析结果显示未见发表偏倚。Egger's 回归法、Begg's 秩相关法量化检测未见发表偏倚。Egger's 回归法分析结果显示:共显性遗传模型(G/G vs. A/A): $P=0.443$;显性遗传模型(A/G+G/G vs. A/A): $P=0.710$;隐性遗传模型[G/G vs. (A/G+A/A)]: $P=0.233$;等位基因遗传模型(G vs. A): $P=0.359$ 。

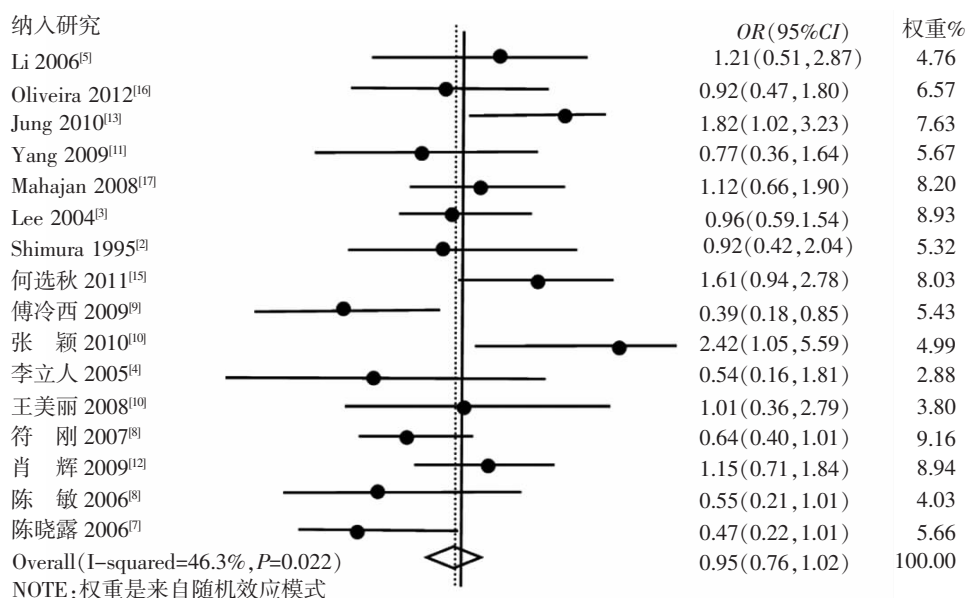


图 2 共显性遗传模型 G/G vs. A/A
Fig.2 Codominant genetic model of G/G vs. A/A

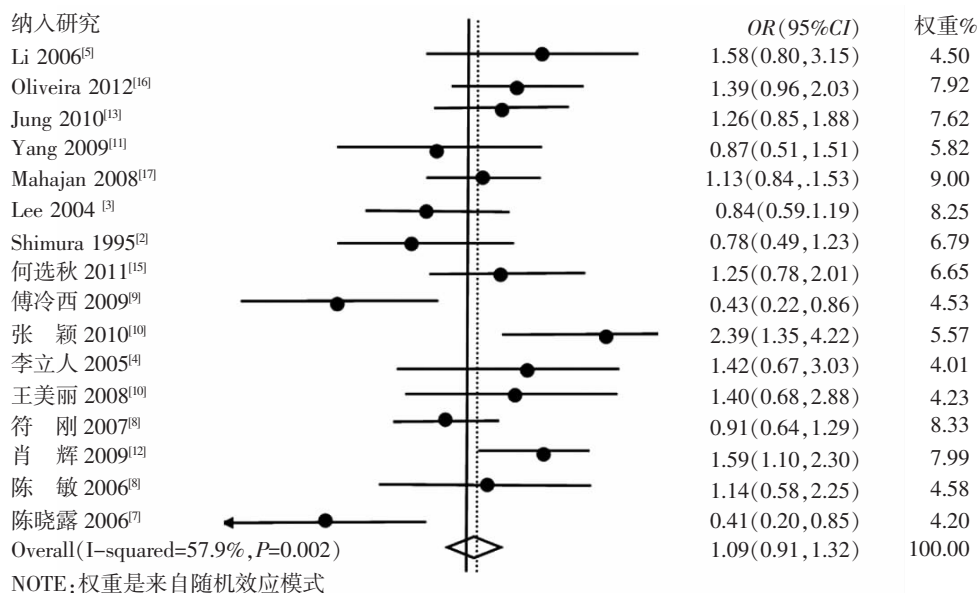


图 3 显性遗传模型 (A/G+G/G) vs. A/A
Fig.3 Dominant genetic model of (A/G+G/G) vs. A/A

Begg's 秩相关法;共显性遗传模型(G/G vs. A/A): $P=0.558$;显性遗传模型[(A/G+G/G) vs. A/A]: $P=0.893$;隐性遗传模型[G/G vs. (A/G+A/A)]: $P=0.558$;等位基因遗传模型(G vs. A): $P=0.392$ ($P<0.05$ 提示存在发表偏倚)。其中共显性遗传模型 Begg's 漏斗图和 Egger's 回归图,见图 4、图 5。

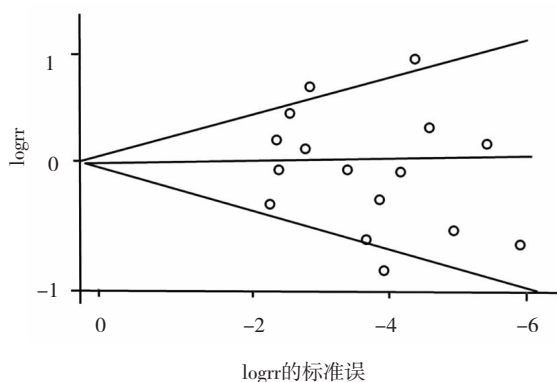


图 4 共显性遗传模型 Begg's 漏斗图

Fig.4 Begg's funnel plot of codominant genetic model

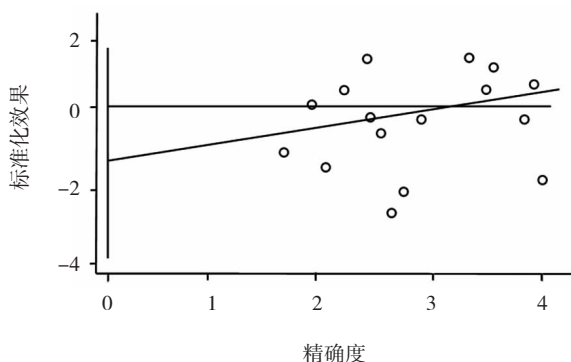


图 5 共显性遗传模型 Egger's 回归图

Fig.5 Egger's regression plot of codominant genetic model

3 讨论

TNF- β 基因位于转录起始位点下游第 252 位点(+252 位点,也就是 TNF- β 基因第 1 069 位点),其多态性在多种疾病有所报道(感染、肿瘤、自身免疫系统疾病等)。TNF 具有抗肿瘤、抗病毒、广泛的诱导炎症和免疫调节功能。TNF- β 基因有多个位点多态性,目前研究最多的为 TNF- β +252 位点,有研究提示^[30] TNF- β +252(A $\rightarrow$ G)等位基因突变可影响血浆中 TNF- β 的含量和体外 TNF- β 的表达,从而诱导产生 TNF- α 及白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8、干扰素- γ 等多种致炎细胞因子,促进胃癌的发生。目前关于 TNF- β +252 A/G 与胃癌

关系国内外已有不少报道,但以东亚地区为主且其结果尚无定论,本研究共纳入 16 篇文献,其中,7 篇研究认为 TNF- β +252 A/G 与胃癌不相关^[5,6,10-13,16]。有 1 篇研究认为携带 G 等位基因风险增高^[15],2 篇研究认为 A 等位基因与胃癌相关^[2,9],研究 1 篇认为 A/A 基因型与胃癌相关^[7],另外 5 篇研究认为 GA 基因型与胃癌发病相关。而本文从遗传模型中探讨其基因多态性,无论从共显性或显性或隐性及等位基因遗传模型中综合分析结果均显示 TNF- β +252 A/G 与胃癌不相关,而基于人群亚组分析无统计学意义,去除其中权重较大和较小的研究分布进行分析,结果未见改变。进行单因素敏感性方法探索结果稳定性,提示结果稳定性较高。但考虑纳入研究数量不足、中国人群文献相对多、西方人群研究少、人群代表性不好、部分文献无法找到全文、未包括除中英文外的其他语种研究等因素影响结果。

异质性是影响研究结果的重要因素,本文 4 个遗传模型存在异质性,通过敏感性分析和亚组分型寻找异质性原因,在隐性模型[G/G vs. (A/G+A/A)]中,分别剔除何选秋等^[15]1 篇研究后异质性消失($P=0.11$, $I^2=32\%$)。其他遗传模型未见变化。说明这篇文章可能是本遗传模型的异质性所在。在针对人种的亚组分型中,中国人群的亚组分型中存在异质性,而在非中国人种中不存在异质性,说明针对不同地域、人群及民族可能导致异质性。通过漏斗图、Egger's 回归法、Begg's 秩相关法量化检测未见发表偏倚。

本次研究通过对纳入文献的 Meta 分析结果可能受到现有临床试验数量、水平、方法、语言、检索范围限制,需进一步开展大样本病例对照或前瞻性研究验证。

参 考 文 献

- [1] Messer G, Spengler U, Jung MC, et al. Polymorphic structure of the tumor necrosis factor locus; an *NcoI* polymorphism in the first intron of the human TNF-beta gene correlates with a variant amino acid in position 26 and a reduced level of TNF-beta production[J]. J Exp Med, 1991, 173(1):209-219.
- [2] Shimura T, Hagihara M, Betaken K, et al. 10.5-kb homozygote of tumor necrosis factor-beta gene is associated with a better prognosis in gastric cancer patients[J]. Cancer, 1995, 75(6s):1450-1453.
- [3] Lee SG, Kim B, Yook JH, et al. TNF/LTA polymorphisms and risk for

- gastric cancer/duodenal ulcer in the Korean population[J].Cytokine, 2004,28(2):75-82.
- [4] 李立人,鞠少卿.肿瘤坏死因子 β 1069 位点基因多态性与胃癌易感性的相关性研究[J].世界华人消化杂志,2005,13(1):115-117.
- [5] Li C,Xia B,Yang Y,et al.TNF gene polymorphisms and helicobacter pylori infection in gastric carcinogenesis in Chinese population[J].Am J Gastroenterol,2005,100(2):290-294.
- [6] 陈敏,夏冰,夏晓勤.TNF α -308 和 LT α 基因多态性与胃癌预后的关系[J].胃肠病学与肝病学杂志,2006,15(1):26-28.
- [7] 陈晓露,彭孝伟.肿瘤坏死因子- β 基因多态性与胃癌和十二指肠溃疡[J].胃肠病学和肝病学杂志,2006,15(6):581-583.
- [8] 符刚,沈孝兵,浦跃朴.肿瘤坏死因子- β Nco I 位点多态性与胃癌易感性[J].中国公共卫生,2007,23(8):294-296.
- [9] 傅冷西,彭孝伟,何利平,等.CD4⁺T 细胞及其相关前炎症细胞因子基因多态性与胃癌发生的关系[J].中国综合临床,2008,24(3):204-207.
- [10] 王美丽,杨力.肿瘤坏死因子基因多态性及幽门螺杆菌感染与胃十二指肠疾病及胃癌的相关性研究[J].宁夏医学杂志,2008,30(2):103-105.
- [11] Yang JJ,Ko KP,Cho LY,et al.The role of TNF genetic variants and the interaction with cigarette smoking for gastric cancer risk;a nested case-control study[J].BMC Cancer,2009,238(9):1-10.
- [12] 肖晖,李春,蒋益,等.白细胞介素 10 和肿瘤坏死因子基因多态性与湖北汉族人群胃十二指肠疾病及幽门螺杆菌感染的相关性[J].中华内科杂志,2009,48(7):552-556.
- [13] Jung HY,Jae HS,Young HK,et al.TNF- α and TNF- β polymorphisms with susceptibility to gastric cancer in a Korean population[J].Mol Cell Toxicol,2010,6:161-167.
- [14] 张颖,何帮顺,潘玉琴,等.肿瘤坏死因子 β 基因多态性与胃癌发生的相关性研究[J].中华消化杂志,2010,30(6):404-406.
- [15] 何选秋,李粉霞,杨学习.LTA 基因单核苷酸多态位点与胃癌易感性的研究[J].分子诊断与治疗杂志,2011,4(3):241-244.
- [16] Oliveira JG,Duarte MC,Silva AE.IL-1ra anti-inflammatory cytokine polymorphism is associated with risk of gastric cancer and chronic gastritis in a Brazilian population,but the TNF- β pro-inflammatory cytokine is not[J].Mol Biol Rep,2012,39(7):7617-7625.
- [17] Mahajan R,El-Omar EM,Lissowska J,et al.Genetic variants in T helper cell type 1,2 and 3 pathways and gastric cancer risk in a polish population[J].Jpn J Clin Oncol,2008,38(9):626-633.
- [18] Wells G A,Shea B,O'Connell D,et al.The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses[EB/OL].[2013-06-27].http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford/asp.htm.
- [19] 费保莹,邓长生,夏冰,等.肿瘤坏死因子基因多态性与慢性萎缩性胃炎和胃腺癌的相关性[J].中华内科杂志,2001,40(11):770-771.
- [20] Guo W,Wang N,Li Y,et al.Polymorphisms in tumor necrosis factor genes and susceptibility to esophageal squamous cell carcinoma and gastric cardiac adenocarcinoma in a population of high incidence region of North China[J].Chin Med J(Engl),2005,118(22):1870-1878.
- [21] 李春,夏冰,杨艺,等.淋巴毒素 α Nco I,AspH I 基因多态性与胃十二指肠疾病幽门螺旋杆菌的感染无关[J].武汉大学学报,2004,25(2):245-248.
- [22] 张佃良,李云东,张美丽,等.TNF- β +252 单核苷酸多态性与胃癌恶液质的关系[J].青岛大学医学院学报,2006,42(2):107-109.
- [23] Suzuki G,Cullings H,Fujiwara S,et al.LTA 252GG and GA genotypes are associated with diffuse-type noncardia gastric cancer risk in the Japanese population[J].Helicobacter,2009,14(6):571-579.
- [24] García-González MA,Lanas A,Quintero E,et al.Gastric cancer susceptibility is not linked to pro-and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms in whites;a nationwide multicenter study in Spain[J].Am J Gastroenterol,2007,102(9):1878-1892.
- [25] Deans DA,Tan BH,Ross JA,et al.Cancer cachexia is associated with the IL10-1082 gene promoter polymorphism in patients with gastroesophageal malignancy[J].Am J Clin Nutr,2009,89(4):1164-1172.
- [26] Lanas A,García-González MA,Santolaria S,et al.TNF and LTA gene polymorphisms reveal different risk in gastric and duodenal ulcer patients[J].Genes Immun,2001,2(8):415-421.
- [27] Howell WM,Turner SJ,Collins A,et al.Influence of TNF alpha and LT alpha single nucleotide polymorphisms on susceptibility to and prognosis in cutaneous malignant melanoma in the British population[J].Eur J Immunogenet,2002,29(1):17-23.
- [28] Seno H,Satoh K,Tsuji S,et al.Novel interleukin-4 and interleukin-1 receptor antagonist gene variations associated with non-cardia gastric cancer in Japan:Comprehensive analysis of 207 polymorphisms of 11 cytokine genes[J].Journal of Gastroenterology and Hepatology,2007,22(5):729-737.
- [29] Partida-Rodríguez O,Torres J,Flores-Luna L,et al.Polymorphisms in TNF and HSP-70 show a significant association with gastric cancer and duodenal ulcer[J].Int J Cancer,2010,126(8):1861-1868.
- [30] Ozaki K,Ohnishi Y,Iida A,et al.Functional SNPs in the lymphotoxin- α gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction[J].Nat Genet,2002,32(4):650-654.

(责任编辑:关蕴良)