

## 临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001992

## 白介素-22 基因多态性与结肠癌相关性的研究

林 林, 秦晓宁, 阮洪训, 赵 晶, 郝英豪, 阎庆辉

(河北医科大学第二医院普外三科, 石家庄 050000)

**【摘要】目的:**白介素-22(interleukin-22, IL-22)是由 T 细胞和固有淋巴细胞产生的一种白介素-10(interleukin-10, IL-10)家族细胞因子, 与炎症形成和肿瘤的发生密切相关。本研究旨在探讨 IL-22 基因多态性与中国人群结肠癌的关系。**方法:**采用病例对照研究的方法, 收集结肠癌患者 540 例和健康对照组 540 例, 用 5' 端核酸外切酶法分析 IL-22 基因 3 种常见多态性(-429 C/T、+1046 T/A 和+1995 A/C)。分类变量间的差异采用 Pearson 卡方检验, Student's *t* 检测连续变量间的差异。**结果:**结肠癌患者中 IL-22-429 TT 基因型出现频率明显增高 ( $OR=1.69, 95\%CI=1.24\sim 2.30, P=0.001$ ), -429T 等位基因 ( $OR=1.35, 95\%CI=1.14\sim 1.60, P=0.001$ )。此结果经过 Bonferroni 校正依然有统计学意义 ( $P<0.017$ )。进一步分层研究后发现分化低的结肠癌患者相对于中高级别分化的结肠癌患者 IL-22-429 TT 基因型频率较高 ( $OR=1.45, 95\%CI=1.02\sim 2.07, P=0.040$ ), 而-429 C/T 基因多态性与结肠癌的部位、肿瘤大小、生长方式和 TNM 分期无关。IL-22+1046 T/A 及 IL-22+1995 A/C 基因多态性与结肠癌无关 ( $P=0.980, P=0.750$ )。**结论:**IL-22-429C/T 基因多态性可能与结肠癌有关。

**【关键词】**IL-22; 结肠癌; 基因多态性; 病例对照研究; 5' 端核酸外切酶法

**【中图分类号】**R730.54

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2018-07-11

## Association of interleukin-22 gene polymorphism with colon cancer

Lin Lin, Qin Xiaoning, Ruan Hongxun, Zhao Jing, Hao Yinghao, Yan Qinghui

(General Surgery Department, The Second Hospital of Hebei Medical University)

**【Abstract】Objective:** To investigate the association of interleukin-22 (IL-22) gene polymorphism with colon cancer in the Chinese population, since IL-22 is a member of the interleukin-10 family produced by T cells and innate lymphocytes and is closely associated with the development of inflammation and tumor. **Methods:** A case-control study was conducted in 540 patients with colon cancer and 540 healthy controls. 5'-Exonuclease assay was used to analyze the three common polymorphisms of the IL-22 gene, i.e., -429 C/T, +1046 T/A, and +1995 A/C. The Pearson chi-square test was used for comparison of categorical variables, and the Student's *t*-test was used for comparison of continuous variables. **Results:** In the patients with colon cancer, there were significant increases in the frequencies of IL-22 -429 TT genotype (odds ratio [OR]=1.69, 95% confidence interval [CI]: 1.24-2.30,  $P=0.001$ ) and -429 T allele ( $OR=1.35, 95\%CI=1.14$  to 1.60,  $P=0.001$ ); there were still significant differences after Bonferroni correction ( $P<0.017$ ). The further stratification analysis showed that the patients with poorly differentiated colon cancer had a significantly higher frequency of IL-22 -429 TT genotype than those with moderately differentiated or well-differentiated colon cancer ( $OR=1.45, 95\%CI=1.02$  to 2.07,  $P=0.040$ ), while the polymorphism of IL-22 -429 C/T was not associated with the location, tumor size, growth pattern, and TNM stage of colon cancer. The polymorphisms of IL-22 +1046 T/A and IL-22 +1995 A/C were not associated with colon cancer ( $P=0.980$  and 0.750). **Conclusion:** The polymorphism of IL-22 -429 C/T may be associated with colon cancer.

**【Key words】**interleukin-22; colon cancer; gene polymorphism; case-control study; 5'-exonuclease assay

作者介绍: 林 林, Email: linlin779242000@163.com。

研究方向: 胃肠道肿瘤。

通信作者: 阎庆辉, Email: yqh3868@163.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190222.0924.042.html>

(2019-02-22)

白介素-22(interleukin-22, IL-22)是白介素-10(interleukin-10, IL-10)家族的一员,而白介素-10家族是一类在细胞炎症反应中有显著效果的炎性介质<sup>[1]</sup>。IL-22 由活化的树突状细胞和 T 细胞产生,并启动机体特别是细胞内(如上皮细胞)对细菌病原体的天然免疫反应。而且 IL-22 还与肿瘤发生进展有关<sup>[2]</sup>。据报道,IL-22 在多种癌症中发挥着关键作用,包括皮肤癌、胰腺癌<sup>[3]</sup>、肺癌<sup>[4]</sup>、肝癌<sup>[5]</sup>、乳头状甲状腺癌<sup>[6]</sup>、胃癌和结直肠癌<sup>[7]</sup>等。目前 IL-22 基因中有多种单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)<sup>[8]</sup>已被证实。1 项评估 IL-22 基因中 7 种单核苷酸多态性与结肠癌的关系的病例对照研究已经完成,但这项研究的人群主要是欧洲人后裔(>94%)<sup>[9]</sup>。本研究旨在探讨 IL-22 基因多态性与中国人结肠癌的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

本研究是 1 项基于医院病例的横断面研究。样本选自 2012 年 6 月至 2015 年 6 月间本科收治的结肠癌患者 540 例。另有 540 名来自同一时期我院体检中心的一批健康志愿者作为对照组,所有样本均接受结肠镜检查。所有参与者均来自同一地理区域的中国人。结肠癌病理结果按世界卫生组织(WHO)制定标准进行分级。肿瘤病理分期根据国际抗癌协会(UICC)制定的 TNM 分期法进行分期。医院伦理委员会对本研究进行了全面论证,所有参与者均签署赫尔辛基宣言声明,并取得参与者的知情同意。

### 1.2 基因型分析

用血液试剂盒(Macherey-Nagel, 德国)从外周血中分离出基因组 DNA 进行基因分析。采用荧光 5' 外切酶分析法(TaqMan)对 3 种常见的 IL-22 基因多态性(-429 C/T, +1046 T/A 和+1995 A/C)进行了分析。表 1 是 IL-22 基因多态性的 5' 外切酶分析引物和探针序列的详细信息。在 Primus 96+热循环器上进行了 PCR 反应,反应物总体积为 5  $\mu$ L, 包含

2.5  $\mu$ L 的通用主料,0.125  $\mu$ L 40 倍底物,0.375  $\mu$ L H<sub>2</sub>O 和 2  $\mu$ L DNA。反应物用 15  $\mu$ L 矿物油覆盖。循环参数分别为:94  $^{\circ}$ C 变性 10 min,92  $^{\circ}$ C、20 s,60  $^{\circ}$ C、1 min 的 40 次循环,在 Lambda Fluoro 320 Plus 平板阅读器(MWG Biotech AG, 德国)上进行荧光检测。

### 1.3 统计分析

使用 Stata 软件进行统计分析,版本 9.0(Statacorp LP, College Station, TX, USA)for Windows。数据是分类变量百分比或均值  $\pm$  标准差。采用 Pearson 卡方检验和计算比值比(odds ratio, OR)(以 95%CI 计算)来评估各组间基因型频率。结肠癌患病风险与生活方式不同有一定关系,本研究为 IL-22 基因多态性与结肠癌的关系进行研究,为降低不良生活方式对本研究的干扰,剔除肥胖、生活不规律、大量饮酒、经常食用辛辣食物的病例。分类变量间的差异采用 Pearson 卡方检验,Student's *t* 检测连续变量间的差异。按肿瘤部位、肿瘤大小、生长方式、分化程度和 TNM 分期进行亚组分层分析。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 参与者的基线特征

结肠癌患者及健康对照者的一般特征见表 2。患者平均年龄为 59.7 岁,对照组平均年龄为 58.9 岁。病例组与对照组在性别( $P=0.58$ )和年龄( $P=0.10$ )方面无统计学差异。表 2 显示结肠癌患者的肿瘤部位、肿瘤大小、生长方式、TNM 分期等一般特征。

### 2.2 Hardy-Weinberg 平衡

在结肠癌组和对照组中,所观察到的基因型分布符合 HardyWeinberg 平衡预测的基因型分布(表 3)。

### 2.3 IL-22-429 C/T 基因多态性与结肠癌

结肠癌组 IL-22 -429 TT 基因型频率明显高于对照组( $OR=1.69, 95\%CI=1.24\sim 2.30, P=0.001$ )。-429T 等位基因频率明显高于对照组( $OR=1.35, 95\%CI=1.14\sim 1.60, P=0.001$ )(表 3)。经过 Bonferroni 校正后仍显示出增高趋势( $P<0.017$ )。通过对结肠癌分化排序进行分层,发现结肠癌分化差的病例中 IL-22 -429 TT 基因型频率明显增高( $OR=1.45, 95\%CI=1.02\sim 2.07$ ,

表 1 IL-22 基因多态性的 5' 外切酶分析引物和探针序列的详细信息

SNPs	rs2227485	rs1182844	rs1179246
基因多态性类型	-429C/T	+1046T/A	+1995A/C
正向引物	AAAATGAGTCCCGTACCAAAATGC	CCACCTATGAGACTTCCCTATCACT	GAAAAAGCCTTCTCGCCTAATGG
反向引物	ACACAATTGTTTTGTCTTAGTAGACTTCAGAT	CACTAAAGGAAAAGGAAAGCTGTGTTT	GCTGCTGCCTAAAGCTCAGA
野生型探针	FAM-CTCCTATAGTACTGACTGACTAA-NFQ	VIC-AACTTACTAGTAGGTATGACTCNFQ	VIC-TGAACAGAGTTATCTGCCTC-NFQ
突变型探针	VIC-CTCCTATAGTGGCTGACTAA-NFQ	FAM-CTTACTAGTAGGAATGACTC-NFQ	FAM-AACAGAGTTAGCTGCCTC-NFQ

$P=0.040$ )(表 4)。而根据结肠癌的肿瘤部位、肿瘤大小、生长方式和 TNM 分期进行分层研究时,没有发现统计学差异(表 4)。

表 2 结肠癌患者及健康对照者的一般特征

变量	结肠癌组	对照组	$\chi^2$ 值	$P$ 值
人数	540	540		
性别(男/女)	287/253	278/262	0.30	0.58
年龄(岁)	59.7 ± 8.1	58.9 ± 7.9	2.72	0.10
肿瘤部位( $n, \%$ )				
左半结肠	230 (42.6)			
右半结肠	310 (57.4)			
肿瘤大小( $n, \%$ )				
< 4 cm	318 (58.9)			
> 4 cm	222 (41.1)			
肿瘤形态( $n, \%$ )				
溃疡型	291 (53.9)			
隆起型	249 (46.1)			
肿瘤分化( $n, \%$ )				
好	223 (41.3)			
中	178 (33.0)			
差	139 (25.7)			
TNM 分期( $n, \%$ )				
I	233 (43.1)			
II	190 (35.2)			
III	67 (12.4)			
IV	50 (9.3)			

#### 2.4 IL-22 +1046T/A 基因多态性和结肠癌

IL-22 +1046T/A 基因多态性与结肠癌无关(表 3)。当根据结肠癌的分化、肿瘤位置、肿瘤大小、生长方式和结肠癌的 TNM 期进行分层分析时,没有发现统计学差异(表 4)。

#### 2.5 IL-22 +1995 A/C 基因多态性与结肠癌

IL-22 +1995 A/C 基因多态性与结肠癌无关(表 3)。当根据结肠癌的分化、肿瘤位置、肿瘤大小、生长方式和结肠癌的 TNM 期进行分层分析时,没有发现统计学差异(表 4)。

### 3 讨 论

虽然已有基于人群的病例对照研究评估了 IL-22 基因中的 7 种单核苷酸多态性与结肠癌的关系,但该研究人群主要是欧洲人后裔(>94%)。本研究发 现结肠癌患者 IL-22 -429TT 基因型和-429T 等位基因频率明显高于健康对照组。进一步分层研究发现分化差的结肠癌患者其 IL-22 -429TT 基因型的频率明显增高。这一结果提示:在中国人群中 IL-22-429 C/T 基因多态性与结肠癌有关。

越来越多的证据表明 IL-22 基因多态性与许多癌症有关。有研究表明,IL-22 基因的 rs 1179251 基因多态性与胃癌有关,其可能影响胃癌的进展<sup>[7]</sup>。还有研究显示,IL-22 基因多态性及血浆中 IL-22

表 3 在结肠癌组和对照组中所观察到的 IL-22 基因型分布

基因型	结肠癌组 ( $n=540$ )	对照组 ( $n=540$ )	OR (95%CI)	$\chi^2$ 值	$P$ 值
-429 基因型					
-429 CC	215 (39.8)	241 (44.6)	1.00 (参考值)		
-429 CT	170 (31.5)	196 (36.3)	0.97 (0.74, 1.28)	2.790	0.840
-429 TT	155 (28.7)	103 (19.1)	1.69 (1.24, 2.30)	13.770	0.001
-429 C 等位基因频率	600 (55.6)	678 (62.8)	1.00 (参考值)		
-429 T 等位基因频率	480 (44.4)	402 (37.2)	1.35 (1.14, 1.60)	11.660	0.001
+1046 基因型					
+1046 TT	275 (50.9)	289 (53.5)	1.00 (参考值)		
+1046 TA	138 (25.6)	132 (24.4)	1.10 (0.82, 1.47)	0.178	0.530
+1046 AA	127 (23.5)	119 (22.1)	1.12 (0.83, 1.51)	0.340	0.450
+1046 T 等位基因频率	688 (63.7)	710 (65.7)	1.00 (参考值)		
+1046 A 等位基因频率	392 (36.3)	370 (34.3)	1.09 (0.92, 1.30)	0.980	0.320
+1995 基因型					
+1995AA	207 (38.3)	196 (36.3)	1.00 (参考值)		
+1995 AC	204 (37.8)	206 (38.1)	0.94 (0.71, 1.23)	0.016	0.650
+1995 CC	129 (23.9)	138 (25.6)	0.89 (0.65, 1.21)	0.400	0.440
+1995 A 等位基因频率	618 (57.2)	598 (55.4)	1.00 (参考值)		
+1995 C 等位基因频率	462 (42.8)	482 (44.6)	0.93 (0.78, 1.10)	0.750	0.390

表 4 IL-22 -429C/T 基因多态性在结肠癌患者中的分层分析

类型	例数	CC				CT				
		比例(n,%)	OR值(95%CI)	t 值	P 值	比例(n,%)	OR值(95%CI)	t 值	P 值	
肿瘤部位	左半结肠	230	102 (44.3)	1.11 (0.84, 1.48)	1.170	0.450	65 (28.3)	0.90 (0.65, 1.24)	0.940	0.520
	右半结肠	310	113 (36.4)	0.92 (0.70, 1.20)	0.940	0.520	105 (33.9)	1.08 (0.81, 1.42)	0.700	0.610
肿瘤大小	< 4 cm	318	122 (38.4)	0.96 (0.74, 1.25)	0.360	0.780	99 (31.1)	0.99 (0.74, 1.31)	0.090	0.940
	> 4 cm	222	93 (41.9)	1.05 (0.79, 1.41)	0.450	0.730	71 (32.0)	1.02 (0.74, 1.40)	0.130	0.920
肿瘤大体形态	溃疡型	291	121 (41.6)	1.04 (0.80, 1.36)	0.410	0.750	94 (32.3)	1.03 (0.77, 1.37)	0.220	0.860
	隆起型	249	94 (37.8)	0.95 (0.71, 1.26)	0.490	0.710	76 (30.5)	0.97 (0.71, 1.32)	0.240	0.850
分化	高	223	103 (46.2)	1.16 (0.88, 1.54)	1.960	0.300	64 (28.7)	0.91 (0.66, 1.26)	0.780	0.580
	中	178	70 (39.3)	0.99 (0.72, 1.36)	0.090	0.940	67 (37.6)	1.20 (0.86, 1.66)	2.040	0.290
	低	139	42 (30.2)	0.76 (0.52, 1.11)	4.170	0.150	39 (28.1)	0.89 (0.60, 1.32)	0.800	0.570
TNM 分期	I	233	92 (39.5)	0.99 (0.74, 1.32)	0.060	0.960	74 (31.8)	1.01 (0.74, 1.38)	0.060	0.960
	II	190	78 (41.1)	1.03 (0.76, 1.40)	0.240	0.850	57 (30.0)	0.95 (0.68, 1.34)	0.360	0.780
	III	67	27 (40.3)	1.01 (0.63, 1.63)	0.060	0.960	22 (32.8)	1.04 (0.63, 1.74)	0.210	0.870
	IV	50	18 (36.0)	0.90 (0.52, 1.59)	0.450	0.730	17 (34.0)	1.08 (0.61, 1.92)	0.060	0.790

  

类型	例数	TT				
		比例(n,%)	OR值(95%CI)	t 值	P 值	
肿瘤部位	左半结肠	230	63 (27.4)	0.95 (0.69, 1.33)	0.360	0.780
	右半结肠	310	92 (29.7)	1.03 (0.77, 1.39)	0.290	0.820
肿瘤大小	< 4 cm	318	97 (30.5)	1.06 (0.80, 1.42)	0.550	0.680
	> 4 cm	222	58 (26.1)	0.91 (0.65, 1.28)	0.750	0.590
肿瘤大体形态	溃疡型	291	76 (26.1)	0.91 (0.67, 1.24)	0.850	0.550
	隆起型	249	79 (31.7)	1.11 (0.81, 1.51)	0.910	0.530
分化	高	223	56 (25.1)	0.88 (0.62, 1.23)	1.170	0.450
	中	178	41 (23.1)	0.80 (0.55, 1.18)	2.310	0.260
	低	139	58 (41.7)	1.45 (1.02, 2.07)	15.890	0.040
TNM 分期	I	233	67 (28.7)	1.00 (0.72, 1.39)	0.020	0.990
	II	190	55 (28.9)	1.01 (0.71, 1.43)	0.060	0.960
	III	67	18 (26.9)	0.94 (0.54, 1.62)	0.310	0.810
	IV	50	15 (30.0)	1.05 (0.57, 1.91)	0.060	0.890

的高水平可能与非小细胞肺癌,尤其是腺癌的发生有关<sup>[4]</sup>。2014年,Liao等<sup>[10]</sup>发现患者胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT)的易感性受IL-22基因多态性的影响,因为IL-22基因产物参与幽门螺杆菌的黏膜免疫,并与清除幽门螺杆菌的反应有关。最近又发现IL-22-429 C/T基因多态性与膀胱癌和乳头状甲状腺癌的多灶性<sup>[6]</sup>相关。这也是为什么本研究选取IL-22基因中这3个常见的基因多态性(-429 C/T、1046 T/A和1995 A/C)进行研究的原因。

已有大量证据证明基因多态性与大肠癌相关。例如,系统回顾和Meta分析表明Survivin-31 G/C基因多态性可能与结直肠癌,特别是在亚洲人群中结直肠癌有关<sup>[12]</sup>。还有,Meta分析的证据表明,切除

修复交叉互补的第5组基因rs17655多态性可能与结直肠癌遗传易感性有关<sup>[13]</sup>。另有1项基于全基因组关联研究的最新Meta分析表明,CASC8基因中rs7837328和rs6983267的单核苷酸多态性与白种人和亚洲人患结直肠癌是相关的<sup>[14]</sup>。另外,脂联素基因rs2241766T>G,rs1501299 G>T,rs266729C>G SNPs与大肠癌发病相关<sup>[15]</sup>。IGFBP-3C2133G基因多态性的G变异也被发现可能与结直肠癌有关<sup>[16]</sup>。最近的1项研究提示,金属蛋白酶-2基因中C-1306T的多态性与高加索人患结直肠癌密切相关<sup>[17]</sup>。同样在高加索人中,1项综合数据分析表明,MtrA66G多态性与高加索人大肠癌易感性之间存在关联<sup>[18]</sup>。最后,1项Meta分析表明过氧化物酶体增殖物激

活受体  $\gamma$ Pro 12Ala 基因多态性是结直肠癌的保护因素<sup>[9]</sup>。

IL-22-429TT 基因型和-429T 等位基因与结肠癌的易感性有关,但具体机制尚不清楚。研究表明,IL-22 可诱导炎症性肠病患者的结肠上皮肌成纤维细胞的炎症反应<sup>[1]</sup>。还有研究表明,IL-22 可能通过多种信号传导通路,例如 ERK 1/2 和 AKT 磷酸化,参与控制肿瘤生长和肿瘤的进展<sup>[20]</sup>。现已证实 IL-22 中的 rs 1179251 单核苷酸多态性与结肠癌有关<sup>[6]</sup>。因此,本实验得出的 IL-22-429 C/T 基因多态性与中国人群结肠癌有关这一结论具有一定的可信性,但仍需要更多的研究做进一步的验证。

### 参 考 文 献

- [1] Andoh A,Zhang Z,Inatomi O,et al. Interleukin- 22,a member of the IL-10 subfamily,induces inflammatory responses in colonic subepithelial myofibroblasts[J]. Gastroenterology,2005,129:969-984.
- [2] Nardinocchi L,Sonego G,Passarelli F,et al. Interleukin-17 and interleukin-22 promote tumor progression in human non-melanoma skin cancer[J]. Eur J Immunol,2015,45(3):922-931.
- [3] Xu X,Tang Y,Guo S,et al. Increased intratumoral interleukin 22 levels and frequencies of interleukin 22-producing CD4<sup>+</sup> T cells correlate with pancreatic cancer progression[J]. Pancreas,2014,43(3):470-477.
- [4] Liu F,Pan X,Zhou L,et al. Genetic polymorphisms and plasma levels of interleukin-22 contribute to the development of nonsmall cell lung cancer[J]. DNA Cell Biol,2014,33(10):705-714.
- [5] Feng D. Interleukin-22,liver progenitor cells,and liver cancer[J]. Hepatology,2014,60(1):427-428.
- [6] Eun YG,Shin IH,Lee YC,et al. Interleukin 22 polymorphisms and papillary thyroid cancer[J]. Endocrinol Invest,2013,36(8):584-587.
- [7] Qin SY,Yang XW,Luo W,et al. Association of interleukin 22 polymorphisms with gastric cancer risk[J]. Tumour Biol,2015,36(3):2033-2039.
- [8] Hennig BJ,Frodsham AJ,Hellier S,et al. Influence of IL-10RA and IL-22 polymorphisms on outcome of hepatitis C virus infection[J]. Liver Int,2007,27(8):1134-1143.
- [9] Thompson CL,Plummer SJ,Tucker TC,et al. Interleukin-22 genetic polymorphisms and risk of colon cancer[J]. Cancer Causes Control,2010,21(8):1165-1170.
- [10] Liao F,Hsu YC,Kuo SH,et al. Genetic polymorphisms and tissue expression of interleukin-22 associated with risk and therapeutic response of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. Blood Cancer J,2014,4:eXX.
- [11] Zhao T,Wu X,Liu J. Association between interleukin-22 genetic polymorphisms and bladder cancer risk[J]. Clinics (Sao Paulo),2015,70(10):686-690.
- [12] Zhou X,Lin C. Survivin and angiotensin-converting enzyme polymorphisms with risk of colorectal cancer;a systematic review and meta-analysis[J]. World J Surg Oncol,2015,13:27.
- [13] Zeng Y,Wei L,Wang YJ,et al. Genetic association between ER-CC5 rs17655 polymorphism and colorectal cancer risk:evidence based on a meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2015,16(13):5565-5571.
- [14] Yao K,Hua L,Wei L,et al. Correlation between CASC8,SMAD7 polymorphisms and the susceptibility to colorectal cancer;an updated meta-analysis based on GWAS results[J]. Medicine (Baltimore),2015,94(46):1884-1886.
- [15] Yang X,Li J,Cai W,et al. Adiponectin gene polymorphisms are associated with increased risk of colorectal cancer[J]. Med Sci Monit,2015,21:2595-2606.
- [16] Xu J,Xu L,Li LT,et al. IGFBP-3 A-202C and C2133G polymorphisms and colorectal cancer risk;a meta-analysis of case-control studies[J]. Genet Mol Res,2015,14(2):3370-3386.
- [17] Wu Z,Jiang P,Zulqarnain H,et al. Relationship between single-nucleotide polymorphism of matrix metalloproteinase-2 gene and colorectal cancer and gastric cancer susceptibility;a meta-analysis[J]. Onco Targets Ther,2015,8:861-869.
- [18] Wu PP,Tang RN,An L. A meta-analysis of MTRR A66G polymorphism and colorectal cancer susceptibility[J]. BUON,2015,20(3):918-922.
- [19] Wei Z,Han G,Bai X. Elect of proliferator-activated receptor-gamma Pro12Ala polymorphism on colorectal cancer risk;a meta-analysis[J]. Med Sci Monit,2015,21:1611-1616.
- [20] Weber GF,Gaertner FC,Erl W,et al. IL- 22-mediated tumor growth reduction correlates with inhibition of ERK1/2 and AKT phosphorylation and induction of cell cycle arrest in the G2-M phase[J]. Immunol,2006,177(11):8266-8272.

(责任编辑:冉明会)