

白细胞介素基因多态性与乳腺癌遗传易感的相关性分析*

董 静, 陈 萍, 刘 丹, 吕艳欣, 梅庆步, 张明龙, 郑立红[△]
(齐齐哈尔医学院生物遗传教研室, 黑龙江齐齐哈尔 161000)

[摘要] 目的 探讨白细胞介素-10(IL-10)基因多态性(SNPs)与乳腺癌遗传易感的相关性。方法 采集齐齐哈尔医学院附属医院乳腺癌患者血样 156 例作为病例组,抽取健康者血样 156 例作为对照组。经过基因组 DNA 提取、PCR 扩增等一系列反应,使用时间飞行质谱对 IL-10-592、-1082 位点进行基因分型及多态性分析。最终通过统计学分析乳腺癌患者与健康者之间的差异。结果 两组的 IL-10-592 位点均存在 C/C、C/A、A/A 3 种基因型,比较分布不存在显著差异无统计学意义($\chi^2=3.26, P>0.05$)。两组的 IL-10-1082 位点均存在 G/G、G/A、A/A 基因型,比较分布存在差异,病例组 G/G、G/A 基因型多于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=14.07, P<0.01$)。在 Logistic 多元回归分析中发现,与 IL-10-592 A/A 基因型比较,携带 IL-10-592 C/A、C/C 基因型的群体发生乳腺癌的危险性分别为 $OR=1.039(95\%CI:0.484\sim 2.233), P=0.922, OR:1.635(95\%CI=0.683\sim 3.915), P=0.270$, 差异均无统计学意义。与 IL-10-1082 A/A 比较,表达 IL-10-1082 G/A、G/G 基因型的群体发生乳腺癌的危险性分别为 $OR=0.424(95\%CI:0.210\sim 0.855), P=0.016, OR=0.455(95\%CI:0.178\sim 1.163), P=0.100$ 。结论 IL-10-592 位点基因多态性可能与乳腺癌遗传易感不相关。IL-10-1082 G/A 基因型的表达可能是乳腺癌遗传易感的一个保护因素。

[关键词] 白细胞介素 10; 乳腺肿瘤; 基因多态性

[中图分类号] R737.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)29-4086-03

Analysis of the relationship between interleukin SNPs and breast cancer susceptibility*

Dong Jing, Chen Ping, Liu Dan, Lv Yanxin, Mei Qingbu, Zhang Minglong, Zheng Lihong[△]

(Department of Biological Heredity, Qiqi Haer Medical University, Qiqi Haer, Heilongjiang 161000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between IL-10 SNPs and breast cancer susceptibility. **Methods** Collected 156 blood samples of breast cancer patients as case group and 156 blood samples of health as control. Genotype SNPs of IL-10-592, -1082 were analyzed by genomic DNA extraction, PCR amplification and TOF mass spectrometry. The data was used by statistical analysis. **Results** IL-10-592 C/C, C/A and A/A site the genotype frequencies were not diversity between two groups ($\chi^2=3.26, P>0.05$). IL-10-1082 G/G, G/A, A/A site the genotype frequencies were statistically significant between two groups ($\chi^2=14.07, P<0.01$). In Logistic multivariate regression analysis found that: be compared with IL-10-592 A/A, carrying IL-10-592 C/A, C/C group respectively the risk of breast cancer were $OR=1.039(95\%CI:0.484-2.233), P=0.922, OR=1.635(95\%CI:0.683-3.915), P=0.270$, which had no statistical significance. In Logistic multivariate regression analysis found that: be compared with IL-10-1082 A/A, carrying IL-10-1082 G/A, G/G group respectively the risk of breast cancer were $OR=0.424(95\%CI:0.210-0.855), P=0.016, OR=0.455(95\%CI:0.178-1.163), P=0.100$. **Conclusion** IL-10-592 may be not associated with breast cancer susceptibility. IL-10-1082 G/A may be a protection factor with breast cancer susceptibility.

[Key words] interleukin-10; breast neoplasms; gene polymorphism

全球乳腺癌发病率较高,据国家癌症中心和国家卫生部疾病预防控制中心局统计显示^[1]:乳腺癌发病率已占据女性恶性肿瘤第一位,且各地区发病率无明显差异^[2]。乳腺癌的发病机制至今尚未明确,但根据多项调查发现遗传、免疫等均为乳腺癌的高危因素^[3]。欧美等国家通过大量研究发现大量乳腺癌相关的易感基因,如 BRCA-1/2、p53、PTEN 等^[4]。本次研究选择了乳腺癌患者白细胞介素-10(IL-10)启动子区-592、-1082 位点的基因多态性进行研究,通过基因测序进行统计分析,以论证 IL-10 基因多态性与乳腺癌遗传易感的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采集 2013 年 1 月至 2014 年 6 月齐齐哈尔医学院附属医院收治的乳腺癌患者血样 156 例作为病例组,均为女性,平均年龄(45.73±7.69)岁。另采集同期体检健康者血样 156 例作为对照组,均为女性,平均年龄(43.91±7.16)岁。根据国际抗癌联盟(UICC)^[5]及世界卫生组织(WHO)^[6]标准

进行评定。病例组中乳腺癌患者均为首次发现就诊,经病理学诊断确诊,排除其他肿瘤类疾病。对照组既往均无乳腺肿瘤及其他类肿瘤疾病。

1.2 方法

1.2.1 DNA 提取及引物制备 采集清晨空腹血 1 mL,肝素抗凝,使用全血基因组小剂量试剂盒提取 DNA 后进行 DNA 质量检测及浓缩纯化。根据 IL-10 的单核苷酸多态性(SNP)位点,用 iPLEX GOLD 设定 IL-10-592(rs1800872)、IL-10、-1082(rs1800896)的引物。见表 1。

1.2.2 PCR 扩增及单碱基延伸 使用 7900PCR 扩增仪(ABD)进行 PCR 扩增,反应体系 5.0 μ L: MgCl₂, 0.5 μ L, 1 \times ; 底物混合物 0.1 μ L, 2 mmol/L; 引物混合物 1.0 μ L, 100 nmol/L; 反应酶 0.2 μ L, 1.0 U; 水 1.8 μ L。循环参数: 94 $^{\circ}$ C, 900 s; 94 $^{\circ}$ C, 20 s; 56 $^{\circ}$ C, 30 s; 72 $^{\circ}$ C, 60 s, 45 次循环; 72 $^{\circ}$ C, 180 s; 4 $^{\circ}$ C 存放。按照 iPLEX GOLD 建议^[7]进行单碱基延伸。

表 1 引物序列表

| 引物 | 上游 | 下游 | 引物长度(bp) |
|------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------|
| IL-10-592 | 5'-GGT GAG CAC TAC CTG ACT AGC-3' | 5'-CCT AGG TCA CAG TGA CGT GG-3' | 412 |
| IL-10-1082 | 5'-CTC GCC GCA ACC CAA CTG GC-3' | 5'-TCT TAC CTA TCC CTA CTT CC-3' | 136 |

1.2.3 飞行质谱基因分型^[8] PCR 的产物在单碱基延伸后收集纯化的 DNA,使用 SCMS-IT-TOF 飞行时间质谱分析仪进行基因表型分析,SEQUENOM 软件对单碱基延伸产物质谱峰位置确定分子质量,得出 SNP 分型结果,并根据质谱峰的信噪比、峰尖位置、峰宽度判定分型结果质量值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行统计学处理,应用 χ^2 检验比较并分析基因型及等位基因分布。应用 Logistic 多元回归分析各基因型与乳腺癌遗传易感的相关性。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基因型及频率分布 经分析两组的 IL-10-592 位点均存在 C/C、C/A、A/A 3 种基因型,比较分布差异无统计学意义($\chi^2=3.26, P>0.05$)。两组的 IL-10-1082 位点均存在 G/G、G/A、A/A 基因型,病例组 G/G、G/A 基因型多于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=14.07, P<0.01$),见表 2。

表 2 基因型及频率分布[n(%)]

| 基因型 | 对照组(n=156) | 病例组(n=156) |
|------------|------------|------------|
| IL-10-592 | | |
| C/C | 38(0.244) | 44(0.282) |
| C/A | 70(0.449) | 78(0.500) |
| A/A | 48(0.307) | 34(0.218) |
| 等位基因 | | |
| C | 146(0.468) | 166(0.532) |
| A | 156(0.532) | 146(0.468) |
| IL-10-1082 | | |
| G/G | 19(0.121) | 27(0.173) |
| G/A | 48(0.308) | 73(0.468) |
| A/A | 89(0.571) | 56(0.359) |
| 等位基因 | | |
| G | 86(0.276) | 127(0.407) |
| A | 226(0.724) | 185(0.593) |

2.2 基因型频率 Hardy-Weinberg 平衡检验 本研究中所得的实际值,与预测值进行比较,经 χ^2 检验病例组与对照组中各基因型实际值与预测值分布不存在差异($P>0.05$),仅病例组中 IL-10-1082 位点基因型分布存在差异($P<0.05$),基本符合 Hardy-Weinberg 平衡,证实了本研究的群体符合遗传学规律,具有代表性,见表 3、表 4。

2.3 各基因位点与乳腺癌遗传易感相关性分析 对本研究中所得结果使用 Logistic 多元回归分析,以验证 IL-10-592 与 IL-10-1082 各位点与乳腺癌遗传易感的相关性。与 IL-10-592 A/A 基因型比较,表达 IL-10-592 C/A、C/C 基因型的群体发生乳腺癌的危险性分别为 $OR=1.039, 95\%CI:0.484\sim2.233, P=0.922, OR=1.635, 95\%CI:0.683\sim3.915, P=0.270$,差异均无统计学意义。与 IL-10-1082 A/A 比较,表达 IL-10-1082 G/A、G/G 基因型的群体发生乳腺癌的危险性分别为 $OR=$

$0.424, 95\%CI:0.210\sim0.855, P=0.016, OR=0.455, 95\%CI:0.178\sim1.163, P=0.100$ 。即 IL-10-1082 G/A 基因型表达可能降低乳腺癌发病的风险,见表 5、6。

表 3 IL-10-592 位点基因型频率平衡检验

| 基因型 | 对照组 | | 病例组 | |
|----------|---------|-------|---------|-------|
| | 实际值 | 预测值 | 实际值 | 预测值 |
| C/C | 38 | 34.17 | 44 | 44.15 |
| C/A | 70 | 82.99 | 78 | 82.99 |
| A/A | 48 | 44.15 | 34 | 34.17 |
| χ^2 | 1.42 | | 0.05 | |
| P | >0.05 | | >0.05 | |

表 4 IL-10-1082 位点基因型频率平衡检验

| 基因型 | 对照组 | | 病例组 | |
|----------|---------|-------|---------|-------|
| | 实际值 | 预测值 | 实际值 | 预测值 |
| G/G | 19 | 11.88 | 27 | 25.84 |
| G/A | 48 | 31.17 | 73 | 37.65 |
| A/A | 89 | 81.77 | 56 | 54.86 |
| χ^2 | 2.13 | | 6.20 | |
| P | >0.05 | | >0.05 | |

表 5 IL-10-592 位点多态性与乳腺癌遗传易感的危险性分析

| SNP | OR | 95%CI | P |
|-----|-------|-------------|-------|
| A/A | 1.000 | — | — |
| C/A | 1.039 | 0.484~2.233 | 0.922 |
| C/C | 1.635 | 0.683~3.915 | 0.270 |

—:表示无数据。

表 6 IL-10-1082 位点多态性与乳腺癌遗传易感的危险性分析

| SNP | OR | 95%CI | P |
|-----|-------|-------------|-------|
| A/A | 1.000 | — | — |
| G/A | 0.424 | 0.210~0.855 | 0.016 |
| G/G | 0.455 | 0.178~1.163 | 0.100 |

—:表示无数据。

3 讨 论

乳腺癌作为全球高发的一类恶性肿瘤,其发病与遗传、环境等因素关系密切,但其发病的分子机制尚未确切,对于细胞因子基因多态性的研究逐渐深入。IL-10 属于干扰素家族的细胞因子合成抑制因子,它可抑制 Th1 细胞合成干扰素- γ 、TNF- α 等^[9-10]。其是一种具有免疫活力的免疫细胞调节因子,具有刺激、抑制免疫的双重作用^[11-12]。其可增强 B 细胞的增殖、分化,上调 MHC-II 的表达,也可以抑制单核细胞 MHC-II 的表

达,下调 T 细胞活性。由于作用的靶细胞不同,IL-10 表现出不同的效用,其双向表现是机体免疫调节的关键^[13-14]。IL-10 启动子区存在转录因子,影响其水平的表达,因此启动子区基因多态性的研究是目前基础研究的热门^[15-16]。

国内外对于白细胞介素的研究众多。方琦^[17]在对原发性乳腺癌组织中 IL-8 的基因表达研究中发现 IL-8 相对表达高时乳腺癌患者生存期较短,且 IL-8 表达可能为乳腺癌预后的独立危险因素。刘继永^[18]发现 IL-1B T-31C、C-511T 的多态性改变可能会增加中国人群乳腺癌发病概率,在其多层分析中也发现月经情况可能影响 IL-8 基因多态性与乳腺癌易感的关联。宋新宇等^[19]研究中发现 IL-10 可能通过抑制树突状细胞的产生及分化而抑制机体对肿瘤细胞的免疫作用。有文献证实了 IL-10 在协助乳腺癌细胞逃脱免疫攻击上可能起着重要作用^[20]。相反的是,Smith 等^[21]研究阐述 IL-10 等细胞因子与乳腺癌的易感性无明显关系。且张国强等^[22]的 Meta 分析未能证明 IL-10 基因多态性与乳腺癌易感相关。

3.1 IL-10-592 位点多态性分析 本研究中,分析结果显示,在病例组中 IL-10-592 C/C、C/A、A/A 位点各基因型频率分别为 28.2%、50.0%、21.8%,与对照组比较无显著差异,不具有统计学意义($P>0.05$)。在 Logistic 多元回归分析中发现,与 IL-10-592 A/A 基因型比较,表达 IL-10-592 C/A、C/C 基因型的群体发生乳腺癌的危险性分别为 $OR=1.039$, $OR=1.635$,差异均无统计学意义($P>0.05$)。即细胞因子 IL-10-592 位点多态性的改变可能与乳腺癌的易感不相关。而在相关研究领域,Cheng 等^[23]发现 IL-10 启动子区-592 A 等位基因与乙型肝炎易感可能相关。

3.2 IL-10-1082 位点多态性分析 IL-10-1082 位点多态性在乳腺癌患者与健康人群中分布各异,Giordani 等^[24]及 Gonullu 等^[25]研究发现 IL-10-1082 位点的多态性与乳腺癌易感性相关,在病例组各基因型频率与对照组比较,病例组 G/G、G/A 基因型多于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。在 Logistic 多元回归分析中发现,与 IL-10-1082 A/A 比较,表达 IL-10-1082 G/A、G/G 基因型的群体发生乳腺癌的危险性分别为 $OR=0.424$, $P=0.016$, $OR=0.455$, $P=0.100$ 。表达 IL-10-1082 G/A 基因型患乳腺癌的概率是 A/A 基因型群体的 0.424 倍,G/A 基因型为乳腺癌遗传易感的保护因素,可以降低患乳腺癌的风险,差异有统计学意义($P<0.05$)。即细胞因子 IL-10-1082 G/G 基因型表达可能与乳腺癌易感不相关,而 IL-10-1082 G/A 基因型表达可能降低乳腺癌发病的风险。而 Smith 等^[21]及 Balasubramanian 等^[26]等研究结果却相反,他们发现该类细胞因子与乳腺癌易感性无明显关系。

综上,本研究中并不能证明 IL-10 基因多态性的改变与乳腺癌遗传易感相关,但 IL-10-1082 G/A 基因型表达可能是乳腺癌发病的一个保护因素,这与既往 IL-10-1082 G/A 基因多态性在乳腺癌的易感性方面扮演某种角色的说法^[27-28]相印证,而与张国强等^[22]的 Meta 分析中的结果相悖。对于白细胞介素与乳腺癌遗传易感的相关研究相对较少,样本量较小也可能影响研究结果的准确度,对于二者的相关性尚需进一步研究。

参考文献

[1] 范志刚,段小艺,李万军,等. 汉中地区 2009~2013 年单中心乳腺癌流行病学分析[J]. 中国临床研究,2014,27(11):1437-1439.
[2] 秦鑫添,张璟文,李玉齐,等. 新疆喀什地区 7 578 例恶性

肿瘤构成分析//中国中西医结合学会肿瘤专业委员会、中国抗癌协会传统医学委员会、世界中医药学会联合会肿瘤专业委员会. 规范治疗与科学评价--第五届国际中医、中西医结合肿瘤学术交流大会暨第十四届全国中西医结合肿瘤学术大会论文集[C]. 中国中西医结合学会肿瘤专业委员会、中国抗癌协会传统医学委员会、世界中医药学会联合会肿瘤专业委员会,2014:7.
[3] 张晓辉,孙强. 年轻乳腺癌高危易患人群的处理策略[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2014,8(3):6-9.
[4] 常江,卫丽绚,吴晨,等. 基于全基因组关联的中国常见肿瘤遗传病因学研究[J]. 生物化学与生物物理进展,2014(10):1041-1046.
[5] 张敏. 国际抗癌联盟与中国理事[J]. 中国肿瘤,2010,19(9):626-629.
[6] 赵海平,刘盈.《世界卫生组织残疾评定量表》中文版在乳腺癌化疗患者中的信效度检验[J]. 中国医科大学学报,2011,40(4):323-326.
[7] Rong L,Lou YQ, Ma ML, et al. Five vitamin D receptor polymorphisms (FokI, BsmI, ApaI, TaqI and Cdx2) and lung cancer risk: a study from China// 中华医学会、中华医学会呼吸病学分会. 中华医学会呼吸病学年会——2013 第十四次全国呼吸病学学术会议论文汇编[C]. 中华医学会、中华医学会呼吸病学分会,2013:2.
[8] 郑秋月,战晓微,肖珊珊,等. 沙门氏菌 MALDI-TOF MS 分型方法建立[J]. 中国公共卫生,2014,30(10):1344-1347.
[9] Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones[J]. J Exp Med, 1989,170(6):2081-2095.
[10] Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine[J]. Immunol Rev, 2008,226:205-218.
[11] Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, et al. IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells[J]. J Immunol, 1991,146(10):3444-3451.
[12] Kim JM, Brannan CI, Copeland NG, et al. Structure of the mouse IL-10 gene and chromosomal location of the mouse and human genes[J]. Immunol Rev, 1992,226:20-28.
[13] Zdanov A. Structural features of the interleukin-10 family of cytokines[J]. Curr Pharm Des, 2004,10(31):3873-3884.
[14] 王娟娟,单可人. 贵州省汉,彝,瑶族人群 IL-10-592 位点基因多态性与乙型病毒性肝炎的相关性研究[J]. 国际遗传学杂志,2007,30(6):271-275.
[15] Turner DM, Williams DM, Sankaran D, et al. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter[J]. Eur J Immunogenet, 1997,24(1):1-8.
[16] Eskdale J, Kube D, Tesch H, et al. Mapping of the human IL10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence[J]. Immunogenetics, 1997,46(2):120-128.
[17] 方琦. 白细胞介素-8 基因表达与乳腺癌临床病理因素的关系[D]. 苏州:苏州大学,2006.
[18] 刘继永. 白细胞介素基因多态性与乳腺癌遗传易感性关系的分子流行病学研究[D]. 南京:南京医科大学,2006.
[19] 宋新宇,陈世雄,曾凡军,等. HLA-G 和(下转第 4091 页)

TPOAb 阳性组孕妇不良妊娠结局和新生儿并发症的发生率高于阴性组, 母儿预后较差。新生儿的羊水吸入与产程的延长、过期产和母亲的并发症有关。妊娠合并甲状腺功能减退时, 最常见的有疲乏、软弱、无力, 产妇产程延长, 新生儿羊水吸入综合征的发生率升高。说明 TPOAb 阳性一定程度上可以提示不良的妊娠结局。

对 TPOAb 与甲状腺功能的关系进行分析如下: 甲状腺过氧化物酶(TPO)是机体甲状腺激素合成过程的关键酶, 可以催化碘离子氧化、酪氨酸碘化及碘化酪氨酸偶联等过程^[8]。当胎儿细胞进入母体的循环系统后, 母体免疫系统激活, 免疫细胞浸润甲状腺, 破坏甲状腺滤泡结构并产生特异性的 TPOAb, 甲状腺发生免疫损伤^[9]。同时, TPOAb 可以直接与 TPO 结合并抑制其活性^[10]。TPOAb 属于甲状腺抑制性抗体, 其生成过多会造成甲状腺素的产生减少, 引起原发性甲状腺功能减退。但 TPOAb 在甲状腺功能亢进患者中也有较高的阳性率, 这可能与甲状腺功能亢进患者存在多种自身抗体, 产生了大量的 TPO 溢漏入血而产生 TPOAb 有关。与刺激性抗体相比, 属于抑制性抗体的 TPOAb 仍处于弱势, 临床表现为甲状腺功能亢进^[11]。

国外研究发现妊娠期妇女的 TPOAb 的阳性率为 15.3%~16%, 国内为 9.17%, TPOAb 阳性孕妇的临床和亚临床甲状腺功能减退的发生率明显高于 TPOAb 阴性孕妇, TPOAb 阳性与孕妇的自然流产、早产、胎儿宫内发育异常和后代智力减低等不良预后有明显的相关性^[12]。

综上所述, 妊娠期 TPOAb 对妊娠期亚临床甲状腺功能减退的诊断和妊娠结局的判断具有一定的意义。

参考文献

- [1] 韩娜, 时立新, 朱严严, 等. 不同孕期孕妇甲状腺功能相关指标分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(6): 480-482.
- [2] Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocr Metabol, 2007, 92(8 Suppl): S1-47.
- [3] Twig G, Shina A, Amital H, et al. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity [J]. J Autoimmun, 2012, 38(2/3): 275-281.
- [4] 王少为, 李旻, 褚德发, 等. 妊娠早期合并临床或亚临床甲状腺功能减退症和甲状腺自身抗体阳性与早产发生风险的荟萃分析[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(11): 816-822.
- [5] Abalovich M, Vázquez A, Alcaraz G, et al. Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy [J]. Thyroid, 2013, 23(11): 1479-1483.
- [6] Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(3): 777-784.
- [7] 龙燕, 时娟娟, 张晓璐, 等. 妊娠 20 周前甲状腺功能参考范围和甲状腺功能异常患病率[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(12): 737-742.
- [8] Behrooz HG, Tohidi M, Mehrabi Y, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: intellectual development of offspring [J]. Thyroid, 2011, 21(10): 1143-1147.
- [9] 于晓会, 范晨玲, 滕卫平, 等. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症妇女甲状腺功能变化的随访研究[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(1): 61-65.
- [10] 毛玲玲. 妊娠期甲状腺功能减退对妊娠结局的影响及药物干预效果评价[J]. 中国医药导报, 2014(26): 142-144.
- [11] 朱梅, 陶存武, 许建宁, 等. 血清 TGAbs、TPOAb 在甲状腺疾病中的应用价值[J]. 临床输血与检验, 2012, 14(2): 135-137.
- [12] 江琳琳, 黄佳, 杨冬梓. 抗甲状腺抗体与妊娠相关疾病关系的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(3): 222-224.

(收稿日期: 2015-04-28 修回日期: 2015-07-20)

(上接第 4088 页)

- IL-10 在非小细胞肺癌组织中的表达[J]. 天津医药, 2011, 39(11): 1028-1030.
- [20] 王健, 马鸿达, 孙燕, 等. 乳腺癌中白细胞介素-10 和血管内皮生长因子的表达及其对树突状细胞的抑制作用[J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(10): 1184-1185.
 - [21] Smith KC, Bateman AC, Fussell HM, et al. Cytokine gene polymorphisms and breast cancer susceptibility and prognosis [J]. Eur J Immunogenet, 2004, 31(4): 167-173.
 - [22] 张国强, 刘增艳, 王希龙, 等. 白细胞介素-10 启动子 1082 位点多态性与乳腺癌易感性关系的 Meta 分析[J]. 现代预防医学, 2013, 40(13): 2377-2380.
 - [23] Cheong JY, Cho SW, Hwang IL, et al. Association between chronic hepatitis B virus infection and interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphisms [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2006, 21(7): 1163-1169.
 - [24] Giordani L, Bruzzi P, Lasalandra C, et al. Association of breast cancer and polymorphisms of interleukin-10 and

- tumor necrosis factor-alpha genes [J]. Clin Chem, 2003, 49(10): 1664-1667.
- [25] Gonullu G, Basturk B, Evrensel T, et al. Association of breast cancer and cytokine gene polymorphism in Turkish women [J]. Saudi Med J, 2007, 28(11): 1728-1733.
 - [26] Balasubramanian SP, Azmy IA, Higham SE, et al. Interleukin gene polymorphisms and breast cancer: a case control study and systematic literature review [J]. BMC Cancer, 2006, 6: 188.
 - [27] Giordani L, Bruzzi P, Lasalandra C, et al. Association of breast cancer and polymorphisms of interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha genes [J]. Clin Chem, 2003, 49(10): 1664-1667.
 - [28] Gonullu G, Basturk B, Evrensel T, et al. Association of breast cancer and cytokine gene polymorphism in Turkish women [J]. Saudi Med J, 2007, 28(11): 1728-1733.

(收稿日期: 2015-04-18 修回日期: 2015-08-16)