

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.23.001

广西壮族人群白细胞介素-27 基因 rs17855750 G/T、rs40837 A/G 多态性分布特点*

胡仁统, 王俊利, 韦叶生, 陆 潞, 韦贵将, 黄 可, 廖品琥, 唐毓金[△]

(右江民族医学院附属医院, 广西百色 533000)

[摘要] **目的** 分析广西壮族人群白细胞介素(IL)-27 基因 rs17855750 G/T、rs40837 A/G 多态性分布特点, 对比其基因型和等位基因频率与不同国家(地区)间种族的分布差异。**方法** 采用单碱基延伸的 PCR 技术对 168 例广西壮族人群 IL-27 基因 rs17855750 G/T、rs40837 A/G 进行多态性检测, 对比国际人类基因组计划(HapMap)公布的中国北京人、日本人、非洲人和意大利人的单核苷酸多态性(SNP)分型数据, 分析 5 个人群 rs17855750 G/T、rs40837 A/G 位点的基因型和等位基因频率差异。**结果** 在广西壮族人群中 IL-27 基因 rs17855750 G/T 位点 TT 基因型最常见, 约为 70.2%, T 等位基因频率最高, 约为 50.3%, rs40837 A/G 多态性位点 AA 基因型最常见, 约为 35.7%, A 等位基因频率最高, 约为 52.1%, IL-27 基因 rs17855750 G/T、rs40837 A/G 多态性位点基因型及等位基因频率男女性别间比较差异无统计学意义($P>0.05$), IL-27 rs17855750 G/T 与北京人比较差异无统计学意义($P>0.05$), 但与日本人、意大利人和非洲人比较差异有统计学意义($P<0.01$); IL-27 rs40837 A/G 与北京人比较差异有统计学意义($P<0.05$), 且与日本人、非洲人和意大利人比较差异也有统计学意义($P<0.01$)。**结论** IL-27 基因 rs17855750 G/T、IL-27 rs40837 A/G 位点基因型和等位基因在广西壮族人群中的分布频率与其他国家(地区)人群相比存在差异, 这种差异可能是导致某些疾病在不同人群发病率和临床表现存在差异的原因之一。

[关键词] 白细胞介素 27; 多态性, 单核苷酸; 分布特点; 广西[壮族自治区]; 种族关系**[中图分类号]** R440**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)23-3169-04

The distribution characteristics of interleukin-27 gene rs17855750 G/T and rs40837 A/G polymorphism of Zhuang populations in Guangxi*

Hu Rentong, Wang Junli, Wei Yesheng, Lu Lu, Wei Guijiang, Huang Ke, Liao Pinhu, Tang Yujin[△]

(Affiliated Hospital of Youjiang Medical University of Nationalities, Baise, Guaqngxi 533000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the distribution characteristics of interleukin-27 gene rs17855750 G/T, rs40837 A/G polymorphism in Zhuang populations of Guangxi, and to compare the distribution differences of genotype and allele frequencies of interleukin-27 gene rs17855750 G/T, rs40837 A/G polymorphisms among different races. **Methods** The interleukin-27 gene rs17855750 G/T, rs40837 A/G polymorphisms were detected by SNaPshot SNP genotyping technique on 168 persons in Zhuang populations of Guangxi, frequencies of genotype and allele of interleukin-27 gene rs17855750 G/T, rs40837 A/G polymorphisms were analyzed in Zhuang populations, and was compared with the other four populations (HapMap-HCB, HapMap-JPT, HapMap-YRI, HapMap-TSI) from HapMap database. **Results** The most common genotype and allele of interleukin-27 gene rs17855750 G/T polymorphisms were TT(70.2%) and G(50.3%) in Zhuang populations of Guangxi, and the most common genotype and allele of interleukin-27 gene rs40837 G/T polymorphisms were AC(35.7%) and C(52.1%). There were no significant differences in the genotype and allele frequencies of interleukin-27 gene rs17855750 G/T, rs40837 A/G polymorphisms between male and female gender in Zhuang populations of Guangxi($P>0.05$). The frequencies of allele and genotype distribution of IL-27 gene rs17855750 G/T polymorphisms were not significantly different when compared with HapMap-HCB($P>0.05$), but were significantly different when compared with HapMap-JPT, HapMap-TSI and HapMap-YRI($P<0.01$); The frequencies of allele and genotype distribution of interleukin-27 gene rs40837 A/G polymorphisms were significantly different when compared with HapMap-HCB($P<0.05$), and were significantly different when compared with HapMap-JPT, HapMap-YRI and HapMap-TSI($P<0.01$). **Conclusion** There are significant differences in the frequencies of allele and genotype distribution of interleukin-27 gene rs17855750 G/T, rs40837 A/G between Zhuang populations and other ethnic populations, and this variation may lead to a variety of clinical manifestation and morbidity of some diseases.

[Key words] interleukin-27; polymorphism, single nucleotide; distribution characteristics; Guangxi; race relations

白细胞介素 27(interleukin-27, IL-27)是由 Pflanz 等在 2002 年首先发现, 它是一个由 IL-27 p28 和 EB13 亚单位组成

的异二聚体细胞因子^[1]。IL-27 属于 IL-12 细胞因子家族, 因此与其家族其他成员(IL-12、IL-23、IL-35)一样具有很多共同

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81260315、81541136); 广西自然科学基金资助项目(2012GXNSFAA053169); 广西卫生厅自筹经费科研课题项目(Z2014520); 百色科技攻关项目(20160610); 广西高校青年教师基础能力提升项目(KY2016YB347)。 作者简介: 胡仁统(1988—), 检验技师, 硕士, 主要从事恶性肿瘤的临床分子诊断研究。 △ 通信作者: E-mail: tanggugin@163.com。

表 1 PCR 引物序列及产物长度

SNP	序列(5'-3')	产物大小(bp)
rs17855750 G/T	上游引物 CTGGGGGGCAAGGTCTGTAGT	216
	下游引物 TCAAGCTGGTGTCTGGGGATTC	
	延伸引物 TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTCATCTCGCCAGGAAGCTGCTC	
rs40837 A/G	上游引物 GAGGACCAGAGGGGCTTTCAGT	225
	下游引物 CCCTGATCGGTGGCTTCTTAGC	
	延伸引物 CCAGCCCCGTGCCCCAGGC	

的结构特征和生物学功能,而生物学功能主要是在适应性免疫系统及固有免疫系统中具有调节作用^[2-3]。研究发现,IL-27 基因存在多种功能性多态性位点,而且这些多态性位点的遗传易感性对多种疾病的发生、发展有影响,例如自身免疫性疾病^[4]、恶性肿瘤^[5]、结核病^[6-7]等。因此,深入分析 IL-27 基因多态性在不同地区及不同人群中的分布差异情况,可为探讨 IL-27 基因多态性及其与某些疾病的发生、发展的相关性提供更多强有力的试验依据,同时能进一步揭示 IL-27 基因多态性的生物学功能和遗传特性。本文采用 SNaPshot 单核苷酸多态性(SNP)分型技术检测 168 例广西壮族人群 IL-27 基因 rs17855750 G/T 位点和 rs40837 A/G 位点的遗传多态性,并通过 NCBI 数据库与北京、日本、意大利和非洲等地区相应的位点进行比较分析,为探讨 IL-27 相关的遗传特性在地域及疾病等方面的关联性提供研究依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 168 份检测标本来自本院进行体检的健康人员,标本收集时间大约从 2012 年 10 月到 2013 年 10 月。作为考察对象各项临床及实验室检查指标均正常,籍贯均为广西,且长期在广西居住,向上追溯 3 代均为壮族人,无可查亲缘关系;其中男 98 例,女 70 例,年龄 18~71 岁,平均(39.53±14.39)岁。

1.2 方法

1.2.1 基因组 DNA 的提取 抽取空腹健康体检者静脉血 2 mL,用含乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝剂的血常规管保存;采用改良碘化钠法提取白细胞总 DNA,DNA 保存于-80 °C 冰箱备用。

1.2.2 PCR 根据 NCBI 数据库找到 EBI3 基因 DNA 全序列,通过 Primer 5 引物设计软件设计引物,再以 Blast 比对软件分析得到特异性最好的上、下游引物和延伸引物,见表 1,引物扩增区域必须分别包含 rs17855750 G/T 位点和 rs40837 A/G 位点的序列。然后进行 PCR 扩增反应,反应体系为 20 μL,cDNA 1.0 μL,上游引物 1.0 μL,下游引物 1.0 μL,Mix-Tag 5.0 μL,ddH₂O 12.0 μL。PCR 反应条件为:94 °C 预变性 15 min;94 °C 30 s,60 °C 30 s,72 °C 20 s,共 35 个循环;最后 1 个循环结束后 72 °C 10 min 延伸以维持扩增 DNA 双链。最后 PCR 扩增产物放置于 4 °C 冰箱保存备用。

1.2.3 SNaPshot SNP 分型技术 PCR 扩增产物首先用虾碱酶和外切酶 I 处理纯化后,用 ABI 公司的 SNaPshot Multiplex kit 试剂进行延伸反应。延伸产物通过虾碱酶再次纯化,然后采用 ABI3130XL 测序仪对纯化产物进行测序,最后用 Gene

Mapper 4.0(Applied biosystems)软件对 rs17855750 G/T 位点和 rs40837 A/G 位点进行分型分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。根据测序结果直接计算广西壮族人群 rs17855750 G/T 位点和 rs40837 A/G 位点基因型和等位基因频率;登陆 NCBI 查找国际人类基因组计划(HapMap)公布的 4 个国家(地区)人群(北京人、日本人、非洲人和意大利人)基因多态性位点 rs17855750 G/T、rs40837 A/G 的基因型和基因频率结果。采用 χ^2 检验分析广西壮族人群与 HapMap 公布的 4 个国家(地区)人群该位点基因型和等位基因频率的分布差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 IL-27 基因 rs17855750 G/T 和 rs40837 A/G 位点 SNP 分型结果 IL-27 基因 rs17855750 G/T 位点和 rs40837 A/G 位点的 PCR 扩增产物片段长度分别为 210 bp 和 217 bp。ABI 3130XL 的 SNP 分型结果显示,rs17855750 G/T 位点的基因型有 3 种,分别为 GG、GT 和 TT,基因分型结果如图 1;rs40837 A/G 位点的基因型有 3 种,分别为 AA、AG 和 GG,基因分型结果如图 2。

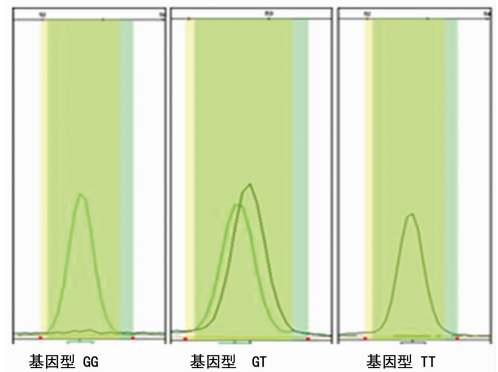


图 1 IL-27 基因 rs17855750 G/T 位点 SNP 分型结果

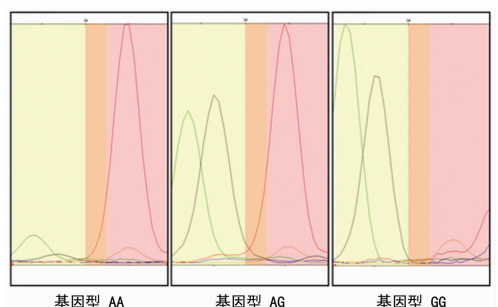


图 2 IL-27 基因 rs40837 A/G 位点 SNP 分型结果

2.2 IL-12 基因多态性在广西壮族人群中的分布 广西壮族人群中,IL-27 rs17855750 位点的 TT 基因型最常见,约为 70.2%;G 等位基因型的频率略高,约为 50.3%。IL-27 rs40837 位点的 AA 基因型最常见,约为 35.7%;A 等位基因型的频率较高,约为 52.1%。两位点基因型及等位基因频率男女组间比较差异均无统计学意义(rs17855750 位点; $\chi^2 = 0.196, 0.105$, 均 $P > 0.05$;rs40837 位点 $\chi^2 = 4.123, 0.010$, 均 $P > 0.05$)。见表 3、4。

表 3 IL-27 基因 rs17855750 G/T 位点基因型及等位基因频率在广西壮族人群中的分布[n(%)]

性别	n	基因型频率			等位基因频率	
		GG	GT	TT	G	T
男	98	3(26.5)	25(48.0)	70(25.5)	31(15.8)	165(84.2)
女	70	2(28.6)	20(48.6)	48(22.9)	24(17.1)	116(82.9)
合计	168	5(3.0)	45(26.8)	118(70.2)	55(50.3)	181(49.7)

2.3 IL-27 基因多态性与其他国家(地区)人群的比较 广西壮族人群 IL-27 rs17855750 G/T 基因型和等位基因频率与北京人比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但与日本、非洲和意大利人差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 5;IL-27 rs40837 A/G 基因型与北京人比较差异有统计学意义($P < 0.05$),等位基因频率与北京人比较差异有统计学意义($P < 0.05$);L-27 rs40837 A/G 基因型和等位基因频率与日本、意大利和非洲人比较差异仍有统计学意义($P < 0.01$),见表 6。

表 4 IL-27 基因 rs40837 A/G 位点基因型及等位基因频率在广西壮族人群中的分布[n(%)]

性别	n	基因型频率			等位基因频率	
		AA	AG	GG	A	G
男	98	38(38.8)	26(26.5)	34(34.7)	102(52.0)	94(48.0)
女	70	22(31.4)	29(41.4)	19(27.2)	73(52.1)	67(47.9)
合计	168	60(35.7)	55(32.7)	53(31.6)	175(52.1)	161(47.9)

表 5 不同种族及地区人群 IL-27 基因 rs17855750 G/T 位点多态性分布频率的比较[n(%)]

种族	n	基因型频率			χ^2	P	等位基因频率		χ^2	P
		GG	GT	TT			G	T		
广西壮族	168	5(3.0)	45(26.8)	118(70.2)			55(50.3)	181(49.7)		
北京人	86	2(2.3)	28(32.6)	56(65.1)	0.965	>0.05	32(18.6)	140(81.4)	1.310	>0.05
日本人	172	0	22(12.8)	150(87.2)	16.672	<0.01	22(6.4)	322(93.6)	34.763	<0.01
非洲人	226	0	25(10.6)	201(89.4)	24.298	<0.01	25(5.4)	427(94.6)	47.667	<0.01
意大利人	176	2(1.1)	16(9.1)	158(89.8)	20.695	<0.01	20(5.7)	332(94.3)	39.430	<0.01

表 6 不同种族及地区人群 IL-27 基因 rs40837 A/G 位点多态性分布频率的比较[n(%)]

种族	n	基因型频率			χ^2	P	等位基因频率		χ^2	P
		AA	AG	GG			A	G		
广西壮族	168	60(35.7)	55(32.7)	53(31.6)			175(52.1)	161(47.9)		
北京人	86	30(34.9)	44(51.2)	12(13.9)	11.846	<0.05	104(60.5)	68(39.5)	3.228	<0.05
日本人	172	88(51.2)	66(38.4)	18(10.4)	23.507	<0.01	242(70.3)	102(29.7)	23.910	<0.01
非洲人	226	104(46.0)	104(46.0)	18(8.0)	36.410	<0.01	312(69.0)	140(31.0)	23.437	<0.01
意大利人	176	72(40.9)	76(43.2)	28(15.9)	11.994	<0.01	220(62.5)	132(37.5)	7.629	<0.01

3 讨论

人们对 IL-27 最开始的认知集中在它具有促炎作用,主要是能够促进辅助性 T 淋巴细胞(Th1)反应,因此它被描述成为一种促炎细胞因子^[1,8]。但是单独的 IL-27 并没有明显的直接刺激性,它只有在与 IL-12 或者 IL-2 结合的情况下才能诱导 NK 细胞、T 细胞产生促炎物质 γ -干扰素(IFN- γ),并通过 IFN- γ 发挥作用^[3]。有研究又发现:IL-27 在幼稚 CD4⁺ T 细胞分化为 Th1 细胞的过程中起到关键性作用,而 WSX-1 是 IL-27 的受体,其在 Th1 分化中的角色已得到证实,通过大鼠动物实验进行了分析,试验证明:WSX-1 阴性的大鼠产生 IFN- γ 的水平比野生型大鼠少很多^[9-10]。同时发现 WSX-1 阴性的大鼠对于胞内寄生病原体 L. major 具有明显的易感性,L. major 清除依赖 Th1 介导的反应^[9]。然而只有在 L. major 感染的早期阶段

IFN- γ 的产生才减少,在 L. major 感染后阶段 WSX-1 阴性的大鼠产生 IFN- γ 的水平又逐步恢复到与野生大鼠同一水平,因此认为 IL-27/WSX-1 信号只是在 CD4⁺ T 细胞分化为 Th1 的初始阶段被需要^[11]。而另一项研究又报道:IL-27/WSX-1 信号能抑制 GATA-3 的表达,其中 GATA-3 是 Th2 分化过程中一个关键性的转录因子,因此认为 IL-27 促进 Th1 的分化是以一种 STAT1-依赖或非依赖方式^[12-13]。IL-27 不仅具有促炎及抗炎作用,在机体抗结核免疫过程中,IL-27 能通过促进单核巨噬细胞产生 IFN- γ 及增加 NK 细胞和 CD8⁺ T 细胞发挥细胞毒性作用等方式参与免疫应答^[14]。IL-27 也能与 IL-12 协同作用促进毒性 T 细胞 IL-10 的产生^[15]。

IL-27 在免疫功能方面的作用主要是通过 IL-27 蛋白来完成,蛋白属于功能物质,蛋白水平在体内的变化可能影响其发

挥相应的生物学功能,而基因的变化和表现形式往往影响蛋白的合成和分泌。IL-27 基因多态性与疾病发生、发展的相关性也得到很多研究者的证实,IL-27 基因存在多种功能性多态性位点,基因多态性的差异影响体内 IL-27 的转录和表达,可能对一些疾病的发生和进展产生影响。Zhang 等^[16]对 229 例卵巢上皮瘤患者和 206 例健康人的 IL-27 基因多态性检测发现,病例组 rs153109 C/T 位点 CC/CT/TT 基因型和 rs17855750 G/T 位点 GG/GT/TT 基因型与健康人群组比较差异有统计学意义,且在卵巢上皮瘤患者中 IL-27 rs17855750 G/T 位点基因型 GG 和 GT 要明显高于对照组,同时还发现 IL-27p28 mRNA 在上皮卵巢瘤患者中的表达减少,说明 IL-27 基因多态性与上皮卵巢瘤的易感性相关。Nematollahi 等^[17]研究发现 IL-27 基因 rs964 位点基因型 AA、AG 和 GG 在妇女反复流产组与正常组比较有明显差异,提示 IL-27 基因 rs964 可能是妇女反复流产的一个危险因素。Zhou 等^[5]在研究基因多态性与膀胱癌发病机制时发现 IL-27 基因 rs153109 C/T 位点和 rs17855750 G/T 位点基因多态性可能是膀胱癌的易感因素,同时在膀胱癌发病过程中 IL-27 在蛋白水平表达也降低。因此,准确分析 IL-27 基因多态性在不同人群中的分布,可为深入探讨与 IL-27 相关的各种疾病的发生、发展提供更多有力的研究数据。

课题组前期研究也发现广西壮族人群 IL-12 基因 rs568408 A/G、rs3212227 多态性分布情况与其他地区人群比较存在差异^[18]。而 IL-27 作为 IL-12 家族的重要成员目前有关 IL-27 基因多态性在不同地区不同人群中是否有差异的报道还比较少,为了探讨不同地区不同人群中 IL-27 基因多态性的变化情况,本课题组通过试验及数据库分析了 IL-27 基因 rs17855750 G/T 位点和 rs40837 A/G 位点基因型和等位基因频率在广西壮族人群的表现形式及与几个国家(地区)人群的差异情况。结果显示,在广西壮族人群中,rs17855750 G/T 和 rs40837 A/G 位点基因型和等位基因频率在男女性别间比较差异无统计学意义,说明 2 个位点基因型分布可能与性别无关。而对比 HapMap 上 4 个人群的 SNP 分型数据,广西壮族人群的 rs17855750 G/T 位点基因型和等位基因频率与亲缘关系最近的北京人比较差异无统计学意义,但是与亲缘关系相对较远的日本、非洲和意大利等人群相比存在差异。而 rs40837 位点基因型和等位基因频率与以上 4 个人群比较都存在统计学差异。这表明此 2 位点基因型分布可能与种族和地域存在密切关系,也符合“亲缘关系越近,其基因型分布越相似,亲缘关系越远,差异越显著”的遗传学规律。这说明在种族进化中具有明显的异质性,而这种遗传异质性很可能是导致某些疾病在不同地区不同人群中发病率和临床表现存在差异的原因之一。对于 rs17855750 G/T 位点,广西壮族人群的基因型及等位基因频率与北京人比较差异无统计学意义,而 rs40837 A/G 位点存在差异,这提示 rs40837 A/G 位点可能是广西地区某些特异性疾病发生、发展的一个危险因素,这为后续探讨该位点与广西地区高发疾病的相关性提供了有利的线索。

总之,本研究初步探讨了广西壮族人群 IL-27 基因 rs17855750 G/T 和 rs40837 A/G 位点基因多态性分布情况及其与不同地区人群的差异,为后续研究与 IL-27 相关的疾病提供了参考资料,特别是为探索广西地区某些特异性高发疾病与

IL-27 基因多态性的关联性提供有力的线索和依据,同时也为人类学和群体遗传学补充了重要数据。

参考文献

- [1] Pflaxix S, Timans JC, Cheung J, et al. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EBI3 and p28 protein, induces proliferation of naïve CD4⁺ T cells[J]. *Immunity*, 2002, 16(6):779-790.
- [2] Vignali DA, Kuchroo YK. IL-12 family cytokines: immunological playmakers[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(8):722-728.
- [3] Jones LL, Vignali DA. Molecular interactions within the IL-6/IL-12 cytokine/receptor superfamily [J]. *Immunol Res*, 2011, 51(1):5-14.
- [4] Zhao H, Zhang Y, Xue F, et al. Interleukin-27 rs153109 polymorphism and the risk for immune thrombocytopenia [J]. *Autoimmunity*, 2013, 46(8):509-512.
- [5] Zhou B, Zhang P, Tang T, et al. Polymorphisms and plasma levels of IL-27: impact on genetic susceptibility and clinical outcome of bladder cancer[J]. *BMC Cancer*, 2015, 27(8):1459-1467.
- [6] Peresi E, Oliveira LR, da Silva WL, et al. Cytokine polymorphisms, their influence and levels in Brazilian patients with pulmonary tuberculosis during antituberculosis treatment[J]. *Tuberc Res Treat*, 2013, 27(8):1155-1163.
- [7] Wang J, Tang S, Shen H. Association of genetic polymorphisms in the IL12-IFNG pathway with susceptibility to and prognosis of pulmonary tuberculosis in a Chinese population[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2010, 29(10):1291-1295.
- [8] Takeda A, Hamano S, Yamanaka A, et al. Cutting edge: role of IL-27/WSX-1 signaling for induction of T-bet through activation of STAT1 during initial Th1 commitment[J]. *J Immunol*, 2003, 170(10):4886-4890.
- [9] Yoshida H, Hamano S, Senaldi G, et al. WSX-1 is required for the initiation of Th1 responses and resistance to L. major infection[J]. *Immunity*, 2001, 15(4):569-578.
- [10] Chen Q, Ghilardi N, Wang H, et al. Development of Th1-type immune responses requires the type I cytokine receptor TCCR[J]. *Nature*, 2013, 407(6806):916-920.
- [11] Yoshida H, Nakaya M, Miyazaki Y. Interleukin 27: double-edged sword for offense and defense[J]. *J Leukoc Bio*, 2009, 86(6):1295-1303.
- [12] Lucas S, Ghilardi N, Li J, et al. IL-27 regulates IL-12 responsiveness of naive CD4⁺ T cells through Stat 1-dependent and-independent mechanisms[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(25):15047-15052.
- [13] Apetoh L, Quintana FJ, Pot C, et al. The aryl hydrocarbon receptor interacts with c-Maf to promote the differentiation of type 1 regulatory T cells induced by IL-27[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(9):854-861.

综上,碘化氟维司群对雌激素依赖性人乳腺癌细胞具有良好的生长抑制作用,其作用机制包括:(1)碘化氟维司群携带的¹³¹I对MCF-7细胞的放射性损伤;(2)碘化氟维司群与ER结合,阻断雌激素对MCF-7细胞的支持作用;(3)碘化氟维司群下调ER的表达。因而,笔者认为放射性碘化氟维司群可能成为临床治疗雌激素依赖性乳腺癌的一个新药,是放射治疗与内分泌治疗的协同治疗手段。

参考文献

- [1] 印国兵,刘长安.以氟维司群为载体的放射性碘对激素依赖性乳腺癌治疗作用研究[D].重庆:重庆医科大学,2012.
- [2] Wang L, Mi C, Wang W. Establishment of lymph node metastasis of MDA-MB-231 breast cancer model in nude mice. [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015, 95(23):1862-1865.
- [3] Nofiele JT, Cheng HL. Establishment of a Lung metastatic breast tumor xenograft model in nude rats[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e97950-97950.
- [4] Giacinti L, Giacinti C, Gabellini C, et al. Scriptaid effects on breast cancer cell lines[J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(10):3426-3433.
- [5] Liu L, Ma H, Tang Y, et al. Discovery of estrogen receptor α modulators from natural compounds in Si-Wu-Tang series decoctions using estrogen-responsive MCF-7 breast cancer cells[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(1):154-163.
- [6] Ko YM, Wu TY, Wu YC, et al. Annonacin induces cell cycle-dependent growth arrest and apoptosis in estrogen receptor- α -related pathways in MCF-7 cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(3):1283-1290.
- [7] Mendoza RA, Enriquez MI, Mejia SM, et al. Interactions between IGF-I, estrogen receptor- α (ER α), and ER β in regulating growth/apoptosis of MCF-7 human breast cancer cells[J]. *J Endocrinol*, 2011, 208(1):1-9.
- [8] Hong W, Chen L, Li J, et al. Inhibition of MAP kinase promotes the recruitment of corepressor SMRT by tamoxifen-bound estrogen receptor alpha and potentiates tamoxifen action in MCF-7 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 396(2):299-303.
- [9] Renier C, Do J, Reynaneyra A, et al. Regression of experimental NIS-expressing breast cancer brain metastases in response to radioiodide/gemcitabine dual therapy[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34):54811-54824.
- [10] Chatterjee S, Thaker N, De A. Combined 2-deoxy glucose and metformin improves therapeutic efficacy of sodium-iodide symporter-mediated targeted radioiodine therapy in breast cancer cells[J]. *Breast Cancer*, 2015, 7:251-265.
- [11] Poole VL, McCabe CJ. Iodide transport and breast cancer [J]. *J Endocrinol*, 2015, 227(1):R1-12.
- [12] Kelkar MG, Senthilkumar K, Jadhav S, et al. Enhancement of human Sodium iodide symporter gene therapy for breast cancer by HDAC inhibitor mediated transcriptional modulation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(18):19341.
- [13] Jan KC, Ku KL, Chu YH, et al. Tissue distribution and elimination of estrogenic and anti-inflammatory catechol metabolites from sesaminol triglucoside in rats[J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(13):7693-7700.
- [14] Younes M, Honma N. Estrogen receptor β [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2011, 135(1):63-66.
- [15] Ur Rahman MS, Cao J. Estrogen receptors in gastric cancer: Advances and perspectives[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(8):2475-2482.
- [16] James R, Thriveni K, Krishnamoorthy L, et al. Clinical outcome of adjuvant endocrine treatment according to Her-2/neu status in breast cancer [J]. *Indian J Med Res*, 2011, 133(1):70-75.
- [17] Mishra AK, Abrahamsson A, Dabrosin C. Fulvestrant inhibits growth of triple negative breast cancer and synergizes with tamoxifen in ER α positive breast cancer by up-regulation of ER β [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35):56876-56888.
- [18] Fernandes SA, Gomes GR, Siu ER, et al. The anti-oestrogen fulvestrant (ICI 182,780) reduces the androgen receptor expression, ERK1/2 phosphorylation and cell proliferation in the rat ventral prostate[J]. *Int J Androl*, 2011, 34(5 Pt 1):486-500.

(收稿日期:2017-03-18 修回日期:2017-04-26)

(上接第 3172 页)

- [14] McNab FW, Ewbank J, Howes A, et al. Type I IFN induces IL-10 production in an IL-27-independent manner and blocks responsiveness to IFN- γ for production of IL-12 and bacterial killing in Mycobacterium tuberculosis-infected macrophages[J]. *J Immunol*, 2014, 193(7):3600-3612.
- [15] Sun J, Dodd H, Moser EK, et al. CD4⁺ T cell help and innate-derived IL-27 induce Blimp-1-dependent IL-10 production by antiviral CTLs[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(4):327-334.
- [16] Zhang Z, Zhou B, Wu Y, et al. Prognostic value of IL-27 polymorphisms and the susceptibility to epithelial ovarian cancer in a Chinese population[J]. *Immunogenetics*, 2014, 66(2):85-92.
- [17] Nematollahi Z, Hadinedoushan H, Aflatoonian A, et al. The association between single nucleotide polymorphism in interleukin-27 gene and recurrent pregnancy loss in Iranian women[J]. *Iran J Reprod Med*, 2015, 13(4):209-214.
- [18] Lu L, Xie KG, Wei GJ, et al. Single nucleotide polymorphisms of IL-12 gene in Zhuang populations in Guangxi [J]. *Tianjin Med*, 2015, 43(8):848-892.

(收稿日期:2017-03-14 修回日期:2017-04-15)