论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.01.013

APOBEC3基因多态性与乳腺癌易感性的关联研究*

张明龙[1],吕 莹[2],刘 丹[1],王秀华[2],董 静[3],赵大龙[4],马洪星[5],郑立红[1△]

(1.齐齐哈尔医学院遗传学教研室,黑龙江齐齐哈尔 161006;2.齐齐哈尔医学院生物技术实验中心,黑龙江齐齐哈尔 161006;3.齐齐哈尔医学院细胞生物学教研室,黑龙江齐齐哈尔 161006;4.黑龙江省齐齐哈尔市建华医院检验科 161006;5.大庆油田总医院普外科,黑龙江大庆 163411)

[摘要] **目的** 探讨APOBEC3基因多态性与汉族女性乳腺癌易感性的关联性。**方法** 应用PCR-限制性多态性内切酶技术检测282例乳腺癌患者和302例体检者的APOBEC3A基因单核苷酸多态性(SNP)位点:rs5757402、rs17370615和rs12157810,以及APOBEC3B基因的拷贝数变异(CNV)位点。**结果** rs17370615和CNV位点的等位基因频率分布在两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),rs17370615位点的GA基因型、CNV位点Ins/Del和Del/Del基因型的频率分布在两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),风险值分别为1.457(1.116,1.902),2.927(1.478,5.796)和1.629(1.156,2.297)。**结论** APOBEC3基因的rs17370615和CNV位点的多态性与乳腺癌的发病风险存在关联。

[关键词] 乳腺肿瘤;APOBEC3;多态性,单核苷酸;拷贝数变异

[中图法分类号] R394.3 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2019)01-0052-04

Association between APOBEC3 genetic polymorphism and susceptibility of breast cancer*

ZHANG Minglong[1],*LV Ying*[2],*LIU Dan*[1],*WANG Xiuhua*[2],*DONG Jing*[3],*ZHAO Dalong*[4],*MA Hongxing*[5],*ZHENG Lihong*[1△]

(1. *Department of Genetics*,*Qiqihar Medical University*,*Qiqihar*,*Heilongjiang* 161006,*China*;
2. *Biotechnology Laboratory*,*Qiqihar Medical University*,*Qiqihar*,*Heilongjiang* 161006,*China*;
3. *Department of Cytobiology*,*Qiqihar Medical University*,*Qiqihar*,*Heilongjiang* 161006,*China*;
4. *Clinical Laboratory*,*Qiqihar Jianhua Hospital*,*Qiqihar*,*Heilongjiang* 161006,*China*;
5. *Department of General Surgery*,*Daqing Oilfield General Hospital*,*Daqing*,*Heilongjiang* 163411,*China*)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the association between APOBEC3 genetic polymorphism and breast cancer susceptibility in females of Han Chinese. **Methods** We used PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) method to detect the polymorphisms of 3 single nucleotide polymorphism (SNP): rs5757402,rs17370615,rs12157810,and the deletion copy number variation (CNV) locus in 282 patients with breast cancer and 302 cancer-free people. **Results** We found that the allele frequencies distributions of rs17370615 and CNV locus had significant differences between the two groups ($P<0.05$). Also,the frequencies distributions in GA in rs17370615,Ins/Del and Del/Del genotype CNV locus had significant differences between the two groups ($P<0.05$),the value-at-risk was 1.457(1.116,1.902),2.927(1.478,5.796) and 1.629(1.156,2.297). **Conclusion** Polymorphisms of rs17370615 and CNV locus might be related to the risk of breast cancer.

[**Key words**] breast neoplasms;APOBEC3 gene;polymorphism,single nucleotide;copy number variation

乳腺癌是威胁女性健康的常见肿瘤。最近的全基因组关联研究(GWAS)聚焦于分析单核苷酸多态性位点(SNP)与乳腺癌易感性的关联,目前已经确定了67个常见的乳腺癌易感基因位点[1-3]。人载脂蛋白B mRNA编辑酶催化多肽样(APOBEC3)基因簇编码的蛋白质家族含有胞嘧啶脱氨基的结构域,能够将胞嘧啶转化为尿嘧啶,因此又称为胞嘧啶脱氨酶基因。乳腺癌组织及APOBEC3A和APOBEC3B基因的功能学研究结果显示,APOBEC3基因多态性与肿瘤的发生、发展关系密切[4-6]。本研究对黑龙江汉族乳腺癌群体的APOBEC3基因多态性进行研究,以期发现APOBEC3基因与乳腺癌发病机制及临床病理特

* 基金项目:齐齐哈尔医学院院内青年科研基金项目(QY2016Q-09)。 作者简介:张明龙(1988-),讲师,硕士,主要从事肿瘤遗传学、法医遗传学研究。 △ 通信作者,E-mail:jylinyao@163.com。

表 1　引物序列和扩增产物长度

项目	引物序列	限制性内切酶	产物长度
CNV			
Del	正向：5′-TAGGTGCCACCCCGAT-3′	—	700 bp
	反向：5′-TTGAGCATAATCTTACTCTTGTAC-3′		
Ins1	正向：5′-TTGGTGCTGCCCCCTC-3′	—	490 bp
	反向：5′-TAGAGACTGAGGCCCAT-3′		
Ins2	正向：5′-TGTCCCTTTTCAGAGTTTGAGTA-3′	—	705 bp
	反向：5′-TGGAGCCAATTAATCACTTCA-3′		
rs5757402	正向：GAGGTTGACCAGGAGCAT	Nde Ⅰ	C：197、119 bp
	反向：GTCCTGTCACTGTCTGTGTGTGCAT		T：197、93、26 bp
rs17370615	正向：GGTGGTGGATGCAGTAGGG	Mbo Ⅰ	A：494 bp
	反向：TAGGGAGGTGGAGGAGGTG		G：292、202 bp
Rs12157810	正向：GAAGAAGATGCAGGACCCTAACAGTG	Apal Ⅰ	C：164 bp
	反向：ACACCCTGGAGAAAGACC		A：138、26 bp

—：无数据

征等生物学特性的相关性，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　收集 2013－2016 年齐齐哈尔医学院附属第二医院、附属第三医院、建华医院和大庆油田总医院的标本，其中病例组为 282 例乳腺癌标本，均为无亲缘关系的汉族女性，采集在化疗或放疗之前；对照组标本 302 例，均来自于体检中心，要求无肿瘤和癌前病变，无肝炎病毒、艾滋病毒等病毒感染史。所有标本的采集均符合医学研究伦理委员会的要求，所有对象签订知情同意书。本研究对基本信息进行采集，包括年龄、肿瘤家族史、初潮年龄、绝经与否；对乳腺癌组的生物学特性等信息进行了汇总，其中包括肿瘤大小（T1～T4）、组织学分级（G1～G3）、淋巴结转移与否、雌激素受体阳性与否、孕激素受体阳性与否及病理组织分型。

1.2　方法　采用全血 DNA 快速提取试剂盒提取基因组 DNA，并采用微量分光光度计对 DNA 进行浓度和纯度检测，所有 DNA 标本的浓度和纯度需满足后续检测的要求。PCR：采用聚合酶链式反应-限制性多态性内切酶技术（PCR-PFLP）对 APOBEC3 基因的 3 个 SNP 位点和 1 个基因拷贝数变异（CNV）位点进行检测，引物序列、限制性内切酶和产物片段见表 1，引物合成委托中美泰和生物技术公司合成。基因分型：采用 3％琼脂糖凝胶电泳对 PCR 和酶切产物进行扩增，根据片段长度进行判读。

1.3　统计学处理　采用 SPSS16.0 软件进行数据处理，计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示，比较采用 t 检验；计数资料采用率表示，比较采用 χ^2 检验；采用条件性 Logistic 回归分析相关性，评估风险值（*OR* 和 95％*CI*），以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　标本基本特征数据及均衡性检验　共搜集 584 例标本，两组年龄、初潮年龄、是否绝经、肿瘤家族史及临床生物学特征数据（肿瘤大小，肿瘤分期，淋巴结转移，雌激素受体和孕激素受体阳性）比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 2。

表 2　两组基本特征数据信息

项目	病例组	对照组	*P*
年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	52.070±10.592	51.080±7.934	0.202
初潮年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	15.150±1.669	14.990±1.225	0.207
绝经与否[*n*（％）]	147(52.13)	164(54.30)	0.598
肿瘤家族史[*n*（％）]	41(14.54)	32(10.60)	0.150
肿瘤大小[*n*（％）]			
T1	94(33.45)	—	—
T2	128(45.19)	—	—
T3	28(9.96)	—	—
T4	32(11.39)	—	—
肿瘤分期[*n*（％）]			
G1	49(17.44)	—	—
G2	222(78.65)	—	—
G3	11(3.91)	—	—
淋巴结转移[*n*（％）]	106(37.72)	—	—
雌激素受体[*n*（％）]	194(68.68)	—	—
孕激素受体[*n*（％）]	189(66.90)	—	—
浸润性导管癌[*n*（％）]	242(85.77)	—	—

—：无数据

2.2　平衡性校验　两组各位点的基因型分布观察值与期望值比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律。LD 检验结果显示，3

个SNP位点(rs5757402、rs17370615和rs12157810)构成连锁,可以构成单倍型分析。

表3　基因型分布和等位基因频率分布及显性不同遗传模式下对易感性风险预测(*n*)

项目	病例组	对照组	*OR*(95%*CI*)	*P*
rs5757402				
C	344	362	1.00	—
T	220	242	0.957(0.756,1.210)	0.711
CC	105	107	1.00	—
CT	134	148	0.923(0.646,1.318)	0.658
TT	43	47	0.932(0.569,1.527)	0.781
显性模型	177	195	0.925(0.660,1.296)	0.651
rs17370615				
G	403	474	1.00	—
A	161	130	1.457(1.116,1.902)	0.006
GG	138	184	1.00	—
GA	127	106	1.597(1.138,2.243)	0.007
AA	17	12	1.889(0.874,4.085)	0.106
显性模型	144	118	1.627(1.171,2.260)	0.004
rs12157810				
C	411	435	1.00	—
A	153	169	0.958(0.741,1.239)	0.745
CC	151	154	1.00	—
CA	109	127	0.875(0.623,1.230)	0.443
AA	22	21	1.068(0.564,2.024)	0.839
显性模型	131	138	0.903(0.652,1.249)	0.537
CNV				
Ins	361	432	1.00	—
Del	201	152	1.582(1.229,2.038)	0.000
Ins/Ins	109	154	1.00	—
Ins/Del	143	124	2.927(1.478,5.796)	0.002
Del/Del	29	14	1.629(1.156,2.297)	0.005
显性模型	172	138	1.761(1.263,2.455)	0.001

—:无数据

2.3　APOBEC3基因多态性与乳腺癌易感性分析　通过对病例组和对照组的APOBEC3基因的3个SNP位点和CNV位点进行检测,两组间比较结果显示rs17370615和CNV位点的基因频率分布在组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);rs17370615的GA基因型频率在组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),对乳腺癌易感性*OR*值为1.597,CNV位点的Ins/Del和Del/Del基因型频率分布在组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),对乳腺癌易感性*OR*值分别为:2.927和1.629;显性模型下,rs17370615和CNV位点在两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),对乳腺癌易感性的*OR*值分别为1.627和1.761;单倍型CGC和CAA的频率分布在组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),对乳腺癌易感性的*OR*值分别为0.346和4.587,见表3、4。

表4　单倍型频率分布及显性遗传模式下对易感性风险预测(*n*)

项目	病例组	对照组	*OR*(95%*CI*)	*P*
TGA	208	229	1.00	—
CGA	178	200	0.980(0.744,1.291)	0.885
CAC	130	121	1.183(0.867,1.614)	0.289
CGC	11	35	0.346(0.171,0.699)	0.003
CAA	25	6	4.587(1.845,11.403)	0.001
TGC	7	10	0.771(0.288,2.062)	0.315

—:无数据

2.4　APOBEC3基因多态性与乳腺癌生物学特性的关联分析　rs5757402、rs12157810和CNV位点的基因型和显性模型之间的乳腺癌的临床生物学特性(肿瘤大小、肿瘤分期、淋巴结转移、雌激素受体和孕激素受体阳性)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),rs17370615的基因型GA和显性模型多态性与肿瘤分期(是否大于G1)具有明显关联($P<0.05$),见表5。

表5　病例组的APOBEC3基因多态性与临床生物学特性的关联

项目	G1	大于G1	*OR*(95%*CI*)	*P*
GG	32	106	1.00	—
GA	17	110	1.953(1.024,3.726)	0.042
AA	1	16	4.830(0.616,37.845)	0.134
显性模型	18	126	2.113(1.123,3.978)	0.020

—:无数据

3　讨　　论

APOBEC3基因簇编码的家族蛋白都含有1个胞嘧啶脱氨基结构域,一方面具有抑制反转录病毒的细胞免疫功能[7],另一方面还具有抑制内源性的反转座子(LINEs)的作用[8]。基于A3s的胞嘧啶脱氨基功能,可以通过对5-甲基胞嘧啶和5-羟甲基胞嘧啶的脱氨基作用,使错配的基因得以修复,亦使DNA发生去甲基化。同样基于脱氨基功能,A3s又能使DNA发生突变,通过触发DNA突变,APOBEC3基因可能在肿瘤的发生中具有重要作用。基因组测序技术的检测结果证实,由APOBEC3基因所介导的特异性基因突变C>T在多种肿瘤中广泛存在[9],NIK-ZAINAL等[10]对21个原发性乳腺癌组织的完整基因组进行测序,检测到多个与APOBEC3基因密切相关的高突变区,称为kataegis。基因突变对包括乳腺癌在内所有遗传性肿瘤的病因学机制是可以确定的[11],然而SNP位点对于乳腺癌遗传度的贡献仍然有限,最近的

研究表明，CNV 在基因组中经常出现，CNV 可以解释一些复杂疾病的部分遗传度水平[12]。从不同基因突变类型所引起的遗传效应的差异角度解释，CNV 较 SNP 位点对于基因组序列的影响更大。

本研究选取 APOBEC3A 基因的 3 个 SNP 位点(rs5757402，rs17370615 和 rs12157810)和位于 APOBEC3A 和 APOBEC3B 之间的一段缺失变异位点，通过检测和分析，结果显示，3 个 SNP 位点中 rs17370615 位点的等位基因频率、GA 基因型频率和显性模型下，在乳腺癌组和对照组之间具有明显差异，*OR* 值分别为 1.457、1.597 和 1.627。CNV 位点的等位基因频率和基因型分布在两组之间差异有统计学意义($P<0.05$)，携带 Del/Del 和 Ins/Del 基因型的个体患乳腺癌的风险是携带 Ins/Ins 基因型的个体的 1.629 倍和 2.927 倍；两组间单倍型比较结果显示，CGC 和 CAA 在两组间比较具有显著性差异，对乳腺癌患病 *OR* 值分别为 0.346 和 4.587。以上结果表明 APOBEC3 基因多态性与乳腺癌发病风险具有一定关联性，特别是 rs17370615 和缺失型 CNV 位点，可以认为携带 GA、Ins/Del 和 Del/Del 基因型及单倍型 CAA 是患乳腺癌的危险因素，而单倍型 CGC 可以认为是保护因素。本研究中的缺失型 CNV 位点的检测结果与 LONG 等[13]对中国上海人群的分析结果相同，携带缺失型基因 Del 的个体较携带 Ins 个体患病风险显著增加，而欧美白人[14]、摩纳哥黑人[15]和中亚伊朗人[16]群体的检测结果也同样支持以上论断；而对于 3 个 SNP 位点的选取和检测结果，摩纳哥黑人群体中 rs17370615 位点的多态性与乳腺癌发病具有相关性。

本研究将基因多态性与乳腺癌组的临床生物学特性进行比较，rs17370615 位点乳腺癌组与肿瘤分期存在关联，提示存在于 APOBEC3A 启动子区域的 SNP 位点可能与肿瘤的分化程度相关，而其余位点均与临床数据无关联，无论是从 A3s 家族蛋白的抑制病毒反转录和内转座子角度，还是从脱氨酶介导的高突变致瘤机制方面来阐明，APOBEC3 基因的变异或缺失特别是 APOBEC3B 基因的整码缺失，与诸多肿瘤的发生存在一定关联性[17-18]。

综上所述，本研究通过对黑龙江汉族女性乳腺癌和对照组的 APOBEC3 基因多态性的检测和分析，rs17370615 和 CNV 位点的多态性与乳腺癌易感性存在关联性，GA、Ins/Del 和 Del/Del 基因型是乳腺癌发病的危险因素；除 rs17370615 位点与肿瘤分期存在关联以外，APOBEC3 基因多态性与乳腺癌临床生物学特性无明显关联，尚不能认为缺失型等位基因作为单一因素影响乳腺癌的发生、发展和转移过程。本研究所取得的阶段性数据可以为本地区群体的乳腺癌易感基因的筛选、发病风险评估提供前期研究数据，为乳腺癌的个体化防治和诊断做出贡献。

参考文献

[1] YUE L L，ZHANG Q B，HE L，et al. Genetic predisposition of six well-defined polymorphisms in HMGB1/RAGE pathway to breast cancer in a large Han Chinese population[J]. J Cell Mol Med，2016，20(10)：1966-1973.

[2] LONG J R，CAI Q Y，SUNG H，et al. Genome-wide association study in east Asians identifies novel susceptibility loci for breast cancer[J]. PLoS Genet，2012，8(2)：e1002532.

[3] MICHAILIDOU K，HALL P，GONZALEZ-NEIRA A，et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk[J]. Nat Genet，2013，45(4)：353-361.

[4] ZHANG J，WEI W，JIN H C，et al. The roles of APOBEC3B in gastric cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol，2015，8(5)：5089-5096.

[5] SWANTON C，MCGRANAHAN N，STARRETT G J，et al. APOBEC enzymes：mutagenic fuel for cancer evolution and heterogeneity[J]. Cancer Discov，2015，5(7)：704-712.

[6] HENDERSON S，FENTON T. APOBEC3 genes：retroviral restriction factors to cancer drivers[J]. Trends Mol Med，2015，21(5)：274-284.

[7] ADOLPH M B，LOVE R P，CHELICO L. Biochemical basis of APOBEC3 deoxycytidine deaminase activity on diverse DNA substrates[J]. ACS Infect Dis，2018，4(3)：224-238.

[8] ITO F，YANG H J，XIAO X，et al. Understanding the structure，multimerization，subcellular localization and mC selectivity of a genomic mutator and anti-HIV factor APOBEC3H[J]. Sci Rep，2018，8(1)：1-15.

[9] ROBERTS S A，LAWRENCE M S，KLIMCZAK L J，et al. An APOBEC cytidine deaminase mutagenesis pattern is widespread in human cancers[J]. Nat Genet，2013，45(9)：970-976.

[10] NIK-ZAINAL S，ALEXANDROV L B，WEDGE D C，et al. Mutational processes molding the genomes of 21 breast cancers[J]. Cell，2012，149(5)：979-993.

[11] LEI L Q，CHEN H Q，XUE W，et al. APOBEC3 induces mutations during repair of CRISPR-Cas9-generated DNA breaks[J]. Nat Struct Mol Biol，2018，25(1)：45-52.

[12] THEAN L F，LOW Y S，LO M，et al. Genome-wide association study identified copy number variants associated with sporadic colorectal cancer risk[J]. J Med Genet，2018，55(3)：181-188.

[13] LONG J R，DELAHANTY R J，LI G L，et al. A common deletion in the APOBEC3 genes and breast cancer risk[J]. JNCI，2013，105(8)：573-579.

(下转第 60 页)

ERCC1、BRCA1 及 TUBB3 基因与胃癌化疗药物敏感性关系的研究结论较为一致。ERCC1 是核苷酸外切修复家族的成员，参与 DNA 损伤修复过程。多项研究发现胃癌当中 ERCC1 表达水平与铂类药物化疗敏感性之间呈负相关[5,12]。近年对 ERCC1 及 ERCC2 的研究多集中在单基因多态性上，并发现特定基因型与化疗应答率低有关，但其临床价值尚需大样本量研究佐证。BRCA1 是铂类药物所致 DNA 损伤的修复基因。其高表达与铂类药物的耐药有关。TUBB3 基因编码的 TUBB3 则是抗微管药物的主要作用靶点，其阳性表达与预后呈现负相关。

研究中肿瘤平均径线大于 5 cm、胃下部肿瘤及 Bormann Ⅰ型患者可能分别对 5-Fu 类、铂类及紫衫类药物不敏感。但鉴于本研究化疗药物相关基因与化疗敏感性未表现出相关性，上述病理特征与化疗药物敏感性关系尚需结合生存期随访最终确定。韩杰等[13]研究发现消化道肿瘤患者年龄大于或等于 65 岁对 5-Fu 及 OX 不敏感，而 OX、DDP、5-Fu 及 PTX 对低分化腺癌有更好的敏感性。进一步的研究计划纳入更多患者临床资料并对其长期生存状况进行随访，以评估化疗药物的敏感性与预后的关系。

参考文献

[1] 左婷婷，郑荣寿，曾红梅，等. 中国胃癌流行病学现状[J]. 中国肿瘤临床，2017，44(1)：52-58.

[2] DIAZ-NIETO R，ORTI-RODRĀGUEZ R，WINSLET M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev，2013，9(9)：CD008415.

[3] 林晓琳，肖秀英. 胃癌的组织和分子分型与药物个体化治疗[J]. 世界华人消化杂志，2015，23(26)：4141-4149.

[4] GAO Y，CUI J，XI H，et al. Association of thymidylate synthase expression and clinical outcomes of gastric cancer patients treated with fluoropyrimidine-based chemotherapy：a meta-analysis[J]. Onco Targets Ther，2016，9：1339-1350.

[5] YAMADA Y，BOKU N，NISHINA T，et al. Impact of excision repair cross-complementing gene 1 (ERCC1) on the outcomes of patients with advanced gastric cancer：correlative study in Japan clinical oncology group trial JCOG9912[J]. Ann Oncol，2013，24(10)：2560-2565.

[6] ZHANG Z Z，LIU Y J，YIN X L，et al. Loss of BRCA1 expression leads to worse survival in patients with gastric carcinoma[J]. World J Gastroenterol，2013，19(12)：1968-1974.

[7] CAO Y，ZHANG G，WANG P，et al. Clinical significance of UGT1A1 polymorphism and expression of ERCC1，BRCA1，TYMS，RRM1，TUBB3，STMN1 and TOP2A in gastric cancer[J]. BMC Gastroenterol，2017，17(1)：2.

[8] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology gastric cancer[EB/OL]. (2017-09-21)[2018-07-27]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.

[9] ITO S，SANO T，MIZUSAWA J，et al. A phase Ⅱ study of preoperative chemotherapy with docetaxel，cisplatin，and S-1 followed by gastrectomy with D2 plus para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis：JCOG1002[J]. Gastric Cancer，2017，20(2)：322-331.

[10] 陈敬华，申维玺，夏俊贤，等. 多西他赛联合奥沙利铂和替吉奥与 DCF 方案一线治疗晚期胃癌的对比研究[J]. 中华肿瘤防治杂志，2015，22(2)：134-137.

[11] ROGOZA M W，DOMAGALA P，KACZMARCZYK M，et al. Immunohistochemical analysis of thymidylate synthase expression in gastric carcinoma：correlation with clinicopathological parameters and survival[J]. Histol Histopathol，2017，32(2)：193-201.

[12] WAN J，LIN C，LEE A C，et al. Higher expression of ERCC1 may be associated with resistance to adjuvant platinum-based chemotherapy in gastric cancer[J]. Cancer Invest，2017，35(2)：85-91.

[13] 韩杰，耿玮，檀碧波，等. 胃与大肠癌体外药物敏感性与临床病理特征关系的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志，2009，16(2)：117-120.

（收稿日期：2018-05-23　修回日期：2018-08-19）

（上接第 55 页）

[14] XUAN D，LI G L，CAI Q Y，et al. APOBEC3 deletion polymorphism is associated with breast cancer risk among women of European ancestry[J]. Carcinogenesis，2013，34(10)：2240-2243.

[15] MAROUF C，GÖHLER S，FILHO M I，et al. Analysis of functional germline variants in APOBEC3 and driver genes on breast cancer risk in Moroccan study population[J]. BMC Cancer，2016，16(1)：1-11.

[16] REZAEI M，HASHEMI M，HASHEMI S M，et al. APOBEC3 deletion is associated with breast cancer risk in a sample of southeast iranian population[J]. Int J Mol Cell Med，2015，4(2)：103-108.

[17] GÖHLER S，DA SILVA FILHO M I，JOHANSSON R，et al. Impact of functional germline variants and a deletion polymorphism in APOBEC3A and APOBEC3B on breast cancer risk and survival in a Swedish study population[J]. J Cancer Res Clin Oncol，2016，142(1)：273-276.

[18] SHI K E，DEMIR Ö，CARPENTER M A，et al. Conformational Switch regulates the DNA cytosine deaminase activity of human APOBEC3B[J]. Sci Rep，2017，7(1)：1-12.

（收稿日期：2018-05-29　修回日期：2018-08-26）