

DOI: 10.13376/j.cblls/2015162

文章编号: 1004-0374(2015)09-1174-07

# 多种免疫相关的细胞因子基因多态性 与肝细胞癌的关联性的研究进展

张亚龙<sup>1</sup>, 高建梅<sup>2</sup>, 严新民<sup>2\*</sup>

(1 昆明理工大学医学院, 昆明 650504; 2 云南省第一人民医院基础医学研究所云南省临床分子生物学中心, 云南省出生缺陷与遗传病重点实验室, 昆明 650032)

**摘要:** 作为体内免疫系统的重要组成成分, 免疫相关的细胞因子在抗病毒、细胞生长以及受伤组织修复方面具有重要功能。其基因的单核苷酸多态性会影响机体细胞因子的表达水平, 造成宿主血清含量的差异, 进而影响肝炎病毒的感染进程与临床转归, 和机体发展成肝细胞癌具有密切关系。现就以下几种重要的细胞因子的基因多态性与肝细胞癌的最新发现进行综述。

**关键词:** 免疫相关细胞因子; 基因单核苷酸多态性; 肝细胞癌

**中图分类号:** R735.7      **文献标志码:** A

## Research progress of the relationship between multiple immune-related cytokines gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma

ZHANG Ya-Long<sup>1</sup>, GAO Jian-Mei<sup>2</sup>, YAN Xin-Min<sup>2\*</sup>

(1 Medical Faculty of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650504, China;  
2 Provincial Key Laboratory for Birth Defects and Genetic Diseases, Center of Clinical Molecular Biology, Institute of Basic Medical Sciences, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China)

**Abstract:** Immune-related cytokines, acting as the important component of the body's immune system, play significant roles in anti-virus, cells growth and rehabilitation of wounded tissue. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in cytokine genes could influence their expression level, and result in discrepancy of host serum content, the course of hepatitis virus infection and clinical prognosis. Therefore, these SNPs have a close relationship with hepatocellular carcinoma development and progression. This review summarizes recent findings on the relationship between gene polymorphisms of the several key cytokines and hepatocellular carcinoma.

**Key words:** immune-related cytokine; gene single nucleotide polymorphism; hepatocellular carcinoma.

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 在世界范围内是第六大常见癌症和第二大致死性癌症。肝癌的流行区域变化相当大, 其中仅仅在东南亚、撒哈拉沙漠以南的非洲和中国就占据所有癌症中约一半的致死量<sup>[1]</sup>。目前已知的流行病学原因已证实, 肝癌的发生来自于乙肝病毒 (HBV) 和丙肝病毒 (HCV) 以及黄曲霉毒素 B1 的感染、酒精的摄取和毒品的滥用<sup>[2]</sup>。其中在 HBV 和 HCV 感染转归形成的肝癌中, 其流行区域有些差异, 在亚洲东部和撒哈拉沙漠以南的非洲, HBV 病毒感染是肝癌的主

要病因, 而 HCV 病毒的感染是导致发达国家肝癌发病的主要原因<sup>[3]</sup>。肝癌的形成是涉及到多因素共同作用和多时期渐变发展的过程, 肝癌通常是在持续感染了 HBV 或者 HCV 病毒之后数十年后才得以形成。免疫相关的细胞因子作为宿主对抗炎症反应和免疫应答的重要介质, 在病毒的清除和抗肿瘤过

收稿日期: 2015-04-10; 修回日期: 2015-06-16

基金项目: 云南省应用基础研究计划-昆医联合专项 (2014FB094); 云南省卫生科技计划项目 (2012WS0072)

\*通信作者: E-mail: yxmin08@163.com

程中发挥了非常重要的作用<sup>[4]</sup>。在肝炎病毒感染者中, 细胞因子在慢性肝炎-肝硬化-肝癌的转归发展中起到关键作用, 其自身的多态性又会影响血清中其含量的变化, 从而导致不同个体间免疫反应的差异, 使 HBV/HCV 病毒感染者产生不同的临床表现与转归。有研究证据表明, 表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 及其受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、 $\gamma$ -干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等免疫相关的细胞因子的基因多态性会与肝炎病毒转归形成的肝细胞癌具有密切关联。本文主要针对上述细胞因子基因多态性与肝细胞癌的关联进行综述。

## 1 表皮生长因子及其受体基因多态性与肝细胞癌的研究进展

### 1.1 表皮生长因子及其受体的生物活性与HCC

表皮生长因子 (EGF) 主要来自颌下腺、十二指肠、Brunner 腺及胰腺等的分泌, 基因位于染色体 4q25, 编码 4.8 kb 的 mRNA, 最终形成由 53 个氨基酸组成的小分子多肽。EGF 能够刺激表皮细胞增生, 它与胚胎的生长、组织的修复、肿瘤的形成有着重要的联系<sup>[5]</sup>。表皮生长因子受体 (EGFR) 属于络氨酸激酶受体家族, 广泛分布于上皮细胞中, 基因位于染色体 7p12 处。EGFR 与 EGF 会形成同源二聚体, 在一系列磷酸化之后, 会激活 Ras/Raf/MAPK、P13K/AKT、PKC/STAT 等下游通路<sup>[6]</sup>。二聚体会下调信号转导, 在有丝分裂的过程中形成高亲和力的交叉反应, 产生促进细胞增殖、分化、血管生成、抑制凋亡等作用, 在肿瘤的发生发展中具有重要作用<sup>[5,7]</sup>。EGFR mRNA 含量在肝细胞癌人群中显著上升, 在肿瘤内皮细胞中可能通过旁分泌机制起到促进肿瘤生长的作用<sup>[8]</sup>, 同时在 HCC 患者的血清中检测到明显的 EGF 过表达<sup>[9]</sup>。EGFR 属于 erbB 家族, 包括 4 种密切相关的细胞膜受体: EGFR (ErbB-1)、HER-2/neu (ErbB-2)、HER-3 (ErbB-3) 和 HER-4 (ErbB-4)。它们通过二聚化形式共同作用于表皮生长因子受体络氨酸激酶 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, EGFR-TK), 启动受体介导的细胞信号转导、有丝分裂及转化<sup>[10]</sup>。在临床药理学研究中, Hopfner 等<sup>[11]</sup>对 HCC 的特效药吉菲替尼 (Gefitinib) 进行研究, 发现 Gefitinib 也是作用于 EGFR-TK, 通过抑制

EGFR-TK 的活性, 激活 Caspase-3 蛋白酶, 使细胞增殖终止于 G<sub>1</sub>/S 期, 致使细胞凋亡, 从而抑制肝癌细胞的增殖。

### 1.2 表皮生长因子及其受体的基因多态性与HCC

近年来, 关于 EGF 基因多态性和 HCC 关联性的报道主要集中于 +61A/G (rs4444903), 结论基本一致。Shahbazi 等<sup>[12]</sup>首次对黑色素瘤进行研究, 发现 EGF 基因在 5' 非翻译区 +61bp 处存在 G→A 的突变。以此为线索, Suenaga 等<sup>[13]</sup>对日本人群中 +61G/A 的突变和肝癌关联性进行研究, 发现 G/G 型丙肝患者与 A/A 基因型相比, 发展成肝癌的机率会大大增加。Li 等<sup>[14]</sup>研究指出, EGF+61G/G 基因型在中国人群中可能是慢性乙肝病毒转归成肝癌的高风险因素。Zhong 等<sup>[15]</sup>报道指出, 慢性肝炎患者中携带有 EGF+61A/A 基因型的人群与 G/A、G/G 基因型的患者相比, 发展成肝癌的风险更大。此外, Abu Dayyeh 等<sup>[16]</sup>也报道指出, EGF 的 G/G 基因型会增加患 HCC 的风险, 但是在黑人和白人中间会出现很大的数据出入, 这可能是由于人群和遗传背景的差异性所导致的。因而, 从上述报道可以推断出, EGF+61G/G 型与肝癌的发生发展密切相关, 并能增加患肝癌的风险。

Wu 等<sup>[17]</sup>在 EGF 中选择位于 15 号外显子区 rs11569017 和位于 5' 非翻译区序列 rs4444907, 在 EGFR 中选择 rs2072454、rs2227983、rs17337023、rs1050171、rs2293347 和 rs884225 作为目标位点进行 SNP 与肝癌的相关性研究, 结果显示 EGFR 的 rs11569017 位点 T 等位基因型在 HBV 相关的肝癌患者中起到决定性的作用; 同时, EGF 的 rs11569017 位点和 EGFR 的 rs2072454 位点的基因多态性与 HBV 转归形成的肝癌有着显著的关联性 ( $P < 0.05$ )。由此可见, EGF 及 EGFR 的多态性在肝癌的发生发展过程中有着极其重要的作用。

## 2 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )基因多态性与肝细胞癌的研究进展

### 2.1 TNF- $\alpha$ 的生物活性与HCC

TNF- $\alpha$  是一种在细胞生长、分化、功能等方面起到非常重要作用的促炎症因子。它是由各种不同的细胞, 如巨噬细胞、嗜中性细胞、成纤维细胞、角质形成细胞和 NK 细胞、T 细胞、B 细胞、肿瘤细胞所产生<sup>[18]</sup>。人类 TNF 基因位于染色体 6p21 上, 人类白细胞抗原 III 类 (HLA-III) 基因区内, HLLA-B 和 HLA-DR 中间, 全长 7 kb。其中, TNF- $\alpha$  基因长

4 kb, 含 4 个外显子及 3 个内含子。TNF- $\alpha$  能通过 NF- $\kappa$ B 与其受体 TNFRSF1A 和 TNFRSF1B 结合来行使免疫、炎性反应、分化、凋亡和细胞增殖等多项功能<sup>[19]</sup>。Knighe 等<sup>[20]</sup> 研究发现, 在小鼠 TNF- $\alpha$  受体 1 敲除的模型中已表现出 TNF- $\alpha$  在肝癌发生中的必要作用, 因而, TNF- $\alpha$  可能是肝癌发生和疾病进展的决定因素。曹杰和陈孝平<sup>[21]</sup> 采用化学发光凝胶电泳迁的方法和逆转录-聚合酶链反应方法对 TNF- $\alpha$  mRNA 与 NF- $\kappa$ B 在血清中表达进行研究, 发现正常肝组织、肝血管瘤的 TNF- $\alpha$  mRNA 显著低于癌旁肝组织和肝癌癌灶, 而癌旁肝组织、肝癌癌灶 NF- $\kappa$ B 的表达与正常肝组织及肝血管瘤组织相比, 差异具有显著性 ( $P < 0.05$ ), 这也表明 NF- $\kappa$ B 信号转导途径激活及 TNF- $\alpha$  含量的增加与肝细胞癌的发生发展密切相关。

## 2.2 TNF- $\alpha$ 的基因多态性与HCC

TNF- $\alpha$  的转录是由基因所控制, 近年来多种启动子位点的多态性, 如 -238G>A (rs361525)、-308G>A (rs1800629)、-857C>T (rs1799724)、-863C/A (rs1800630) 和 -1031T>C (rs1799964) 已经被报道能调控 TNF- $\alpha$  的转录和表达, 并且与癌症的生长、转移、转归和存活有重要关系。Yang 等<sup>[22]</sup> 对肿瘤坏死因子 - $\alpha$ -308G/A (rs1800629)、-863C/A (rs1800630) 在广西人群中与肝癌的相关性进行研究, 发现只有 -863C/A (rs1800630) 多态性与肝炎病毒感染人群发展成肝癌的风险的增加具有相关性 ( $P < 0.05$ )。同时, -863C/A 基因多态性与血清中 TNF- $\alpha$  的含量相关, 携带较低 A 等位基因的人群含有较低含量的 TNF- $\alpha$ , 并且 AA 基因型会减少 TNF- $\alpha$  的分泌。这就会影响机体自身免疫的清除能力, 因而造成肝癌风险的增加。由于 -863C/A 多态性会影响 TNF- $\alpha$  量的表达, 因而, 推断此位点可以作为 TNF- $\alpha$  预测肝细胞癌的有效基因标记物。目前关于 -308G/A 位点多态性与 HCC 的关联性的结论不一, 仍需要深入研究。Ho 等<sup>[23]</sup> 研究发现, -308G/A 多态性中 A 等位基因会增加患肝癌的风险, 并且患有 HCC 的危险性随着基因型从 -308G/G、-308G/A 到 -308A/A 的变化有着升高趋势。此外, Wang 等<sup>[24]</sup> 和 Teixeira 等<sup>[25]</sup> 也报道指出, TNF- $\alpha$  -308G/A 型相比 A/A 型会大大增加肝癌发生的风险。他们与 Yang 等<sup>[22]</sup> 的报道不一致, 可能是由于样本量、种族、地区以及研究方法等不同所导致。Teixeira 等<sup>[25]</sup> 和 June 等<sup>[26]</sup> 分别通过 PCR-SSP (序列特异引物引导的 PCR 反应) 技术和核酸测序技术进行研究, 指

出 TNF- $\alpha$  -238G>A 突变会增加患 HCC 的风险。而 Hu 等<sup>[27]</sup> 和 Yang 等<sup>[28]</sup> 根据 Meta 分析指出, TNF- $\alpha$  -238G/A 多态性并不会增加肝癌患病风险, 结论的不一致可能是由于研究方法、种族等差异所造成。

目前关于 TNF- $\alpha$  -857C/T 和 -1031T/C 基因多态性与肝癌的相关性研究报道较少, 研究结果缺乏统一性。June 等<sup>[26]</sup> 报道指出, TNF- $\alpha$  -857C>T 突变会显著增加患 HCC 的概率, 但是 Zhang 等<sup>[29]</sup> 研究显示, TNF- $\alpha$  -857C>T 可能会和 HBV 病毒的清除有关联。TNF- $\alpha$  基因 -1031 位点 3 种基因型 T/T、T/C、C/C 在病例组和对照组中分布差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 与 T/T 基因型患者相比, T/C 或 C/C 基因型者患 HCC 的风险并无显著增加 ( $P > 0.05$ )<sup>[30]</sup>。

## 3 IL-6基因多态性与HCC的研究进展

### 3.1 IL-6的生物活性与HCC

IL-6 是一种多功能性的细胞因子, 起到机体免疫和炎症反应的调控作用。临床试验已经证明, IL-6 在病因生理学方面对 HCC 的发展起到重要的作用。IL-6 编码基因位于染色体 7p21 处, 由 5 个外显子和 4 个内显子和 1 个接近启动子区域的序列组成<sup>[31]</sup>。在临床上, 血清中甲胎蛋白的增高已被作为肝癌患者筛查和诊断的靶点, 但是其主要缺点则是对早期肝癌的筛查缺乏灵敏性, 不能在肝癌早期做出预警作用。Hisa 等<sup>[32]</sup> 选取 IL-6、IL-10 和肝细胞生长因子作为靶点, 对不同肝脏疾病患者进行酶联免疫实验得出, IL-6 和 IL-10 会在肝癌患者中大量增加, 因而可以作为诊断肝癌患者的分子标记。IL-6 在正常肝细胞的生长和肝细胞的再生方面起到很关键的作用。Moran 等<sup>[33]</sup> 对患有肝癌的体外模型小鼠进行 IL-6 信号通路的实验得出, HCC 小鼠会加强 IL-6 mRNA 的表达和信号转导, 而且体外实验指出, 对 HCC 细胞进行 IL-6 治疗也会抑制因血清刺激而导致的细胞分裂活动。

### 3.2 IL-6基因多态性与HCC

目前报道的关于 IL-6 与 HCC 的关联性主要集中在 -572G/C 与 -174G/C 位点, 而 -174G/C 突变在亚洲地区的发生概率极小。Tang 等<sup>[34]</sup> 对 IL-6 -572C/G 在中国汉族人群肝癌组和非肝癌组 (HBV 感染者) 进行研究得出, -572C/G 位点与患 HCC 并无显著性关系, 但是在男性人群, 其多态性与肝癌的发病具有显著性关系。在显性模型中, 带有 G 等位基因的男性群体 (CG/GG) 比 CC 基因型的个体具有更高的易感性。Qiu 等<sup>[35]</sup> 对广西地区人群应

用荧光定量 PCR 对 *IL-6* 基因 -572 位点与 HBV 相关的肝癌的研究, 得出 *IL-6* 基因 -572 位点 G/C 等位基因在病例组、HBsAg 携带组及健康对照组中分布差异有统计学意义, 而 C/C、C/G、G/G 基因型的分布差异却无统计学意义。此外, Park 等<sup>[36]</sup> 对韩国人群研究得出, *IL-6* -572G>C 突变在 HBV 相关的肝癌组和非肝癌组中并无显著性关联 (OR = 1.04~1.23,  $P = 0.89\sim 0.60$ )。Liu 等<sup>[37]</sup> 通过 Meta 分析得出, -174G/C 多态性与 HCC 发病风险具有显著性关联, 而 -572G/C 与其并无相关性。因此, -572G/C 位点多态性可能与肝细胞癌的发生没有相关性, 而 -174G/C 位点由于报道较少, 其关联与否仍需对此进行探究才能予以确定。

## 4 IFN- $\gamma$ 基因多态性与肝细胞癌的研究进展

### 4.1 IFN- $\gamma$ 的生物活性与HCC

人类 *IFN- $\gamma$*  基因位于染色体 12q24 处, 含有 4 个外显子和 3 个内含子, 主要由 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 细胞和自然杀伤细胞产生。*IFN- $\gamma$*  是属于重要的辅助型 T 细胞 I 型 (type-1 helper T-cell, Th1) 细胞因子之一, 在宿主体内病毒和细胞外病毒防御和诱导免疫介导的炎症反应方面起到重要作用。*IFN- $\gamma$*  产量受到基因调控, 而 +874 位点 T>A 位于 CA 微卫星标记短串联重复序列 5' 末端的突变可能会影响 *IFN- $\gamma$*  的产量<sup>[38]</sup>。*IFN- $\gamma$*  是肝炎病毒感染后重要的免疫效应分子, 它可以通过抑制病毒复制和增强免疫监视分子的效应而在肝癌中发挥抗病毒和抗肿瘤效应<sup>[39]</sup>。

### 4.2 IFN- $\gamma$ 基因多态性与HCC

*IFN- $\gamma$*  基因多态性跟 HCC 的关联性报道主要集中在 +874T/A 位点。*IFN- $\gamma$*  +874T/A 突变中 TT 基因型会增加机体内 *IFN- $\gamma$*  干扰素的产量, 而 AA 基因型会使其产量减少, 造成机体抗病毒免疫反应的缺损, 因而 AA 基因型会显著增加 HBV 感染患者发展成肝癌的风险<sup>[40]</sup>。Kim 等<sup>[41]</sup> 对 *IFN- $\gamma$*  +874A/T (rs2430561) 多态性与微卫星重复序列 (CA)<sub>n</sub> (rs3138557) 多态性在 HBV 感染转归形成的肝癌组和非肝癌组 (HBV 感染者) 韩国人群进行对比研究发现, 这两个位点 A/A 基因型和 A 等位基因的人群患有 HCC 的风险会显著增加。对这两个位点进行联合分析得出, T 等位基因会与 12CA 重复序列形成 AT-CA 12 和 TT-CA 12 型的完全连锁形式, 其频率在肝癌组人群中会显著增加。Teixeira 等<sup>[25]</sup> 也研究指出, *IFN- $\gamma$*  +874A/T 位点多态性在巴西人群中与 HCC 的发病成显著性关系。柏桦等<sup>[42]</sup> 选取

*IFN- $\gamma$*  -1615C/T 和 +5171A/G 位点的基因多态性, 在广西人群中选取 HCC 患者、HBV 携带者和健康对照组分析发现, 其分布差异无统计学意义; 但是, 吸烟、饮酒和肝癌相关家族史等与基因存在交互作用, 饮酒联合 -1615C/T 位点突变型基因 T 会增加 HBV 感染风险, 两位点的突变型基因 T 和 G 联合肝癌相关家族史会增加 HCC 患病风险。

## 5 IL-1 $\beta$ 基因多态性与肝细胞癌的研究进展

### 5.1 IL-1 $\beta$ 的生物活性与HCC

*IL-1* 基因家族位于染色体 2q13-21 处, 按其结构主要分为 *IL-1A*、*IL-1B* 和 *IL-1RN*, 分别编码产生细胞因子 IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  和其受体拮抗物 IL-RA。在人体内, IL-1 $\beta$  是一种多功能的细胞因子, 它可以增强炎症反应, 参与肿瘤的形成、恶性细胞的转移、肿瘤的生长和对正常细胞的侵袭<sup>[43]</sup>。此外, 它会增加前列腺素 E2 和肝细胞生长因子的产量, 对机体恶性肝细胞的增殖具有重要作用<sup>[44]</sup>。

### 5.2 IL-1 $\beta$ 基因多态性与HCC

目前已报道的 *IL-1 $\beta$*  与 HCC 关联主要集中在 -511C/T 和 -31C/T 位点上, 但是学者研究的结论却不尽相同。Tanaka 等<sup>[45]</sup> 对日本人群 IL-1 $\beta$  与 HCV 相关肝癌的相关性研究指出, *IL-1 $\beta$*  -511T/T 基因型会显著增加 HCV 感染者发展成肝癌的风险性。邢培祥等<sup>[46]</sup> 的研究成果也证明了 Tanaka 的结论, 即认为 *IL-1 $\beta$*  -511-T/T 基因型在 HCV 慢性感染相关肝病发生发展中具有重要作用, 且在不同组间比较显示, TT 型在 HCC 组中频率最高。但是, Wang 等<sup>[47]</sup> 研究指出, *IL-1 $\beta$*  -31T/T 基因型在 HCV 感染引发的肝癌人群中高于 T/C 和 C/C 基因型, 而 -511C/T 多态性与之却并无相关性, 而且发现 *IL-1 $\beta$*  -31 和 -511 位点存在完全连锁不平衡现象, *IL-1 $\beta$*  -511/-31 单倍体型 C-T 与 HCC 的发生显著相关 (OR=1.51,  $P=0.02$ )。这表明 *IL-1 $\beta$*  -31T/T 和 *IL-1 $\beta$*  -511/-31 单倍体型 C-T 与 HCV 感染引发的肝癌密切相关。Okamoto 等<sup>[48]</sup> 也指出, *IL-1 $\beta$*  -31C/T 位点 T 等位基因是预测 HCV 相关肝细胞癌的风险因素。

## 4 最新报道的其他4细胞因子基因多态性与HCC

环加氧酶 (COX) 是一种能催化前列腺素第一步的合成和花生四烯酸合成花生素的反应。这些激活的产物是炎症反应、免疫反应、细胞增殖和血管生成等生化反应的重要调控因子, 而这些反应又与

癌症的进展密切相关<sup>[49]</sup>。COX 有两种亚型 COX-1、COX-2。COX-1 是自主性的表达产物，而 COX-2 是一种诱导性的高表达蛋白。COX-2 表达的上升会导致不同类型的癌症生成，包括早期肝癌的发生<sup>[50]</sup>。Akkiz 等<sup>[51]</sup>首次对 COX-2 -1195A/G (rs689466)、-765G/C (rs20417) 和 +8473T/C (rs5275) 多态性与 HCC 的关联性进行研究，得出 COX-2 -1195A/G 和 +8473T/C 多态性在 HCC 患者和正常人群中并无显著性差异，而与 COX-2 -765G/C 多态性中 C/C 基因型相比，G/G 基因型会明显减少患 HCC 的风险。但是 Gharib 等<sup>[52]</sup>对 COX-2 -765G/C 和 -1195A/G 与肝癌的发病风险研究得出，-765G/C 型在肝癌患者和正常人群中分布并无显著性差异，-1195A/A 基因型会增加患肝癌的风险，A 等位基因在肝癌患者中显著增加。这表明 COX-2 -1195A/G 位点的 A/A 基因型和 A 等位基因可能对肝癌发病起重要作用。Chang 等<sup>[53]</sup>研究台湾人群的 COX-2 -1195A/G、-765G/C、+8473T/C 内含子 1 区 (rs2745557)、5 区 (rs16825748)、6 区 (rs2066826)，发现这 6 种 SNPs 与肝癌的发病并无相关性联系。但是根据免疫组化和蛋白质电泳实验结果分析得出，COX-2 蛋白在高分化的肝癌中显著表达，而在低分化的肝癌中少许表达。他们分析得出，在 HCC 病因学中，COX-2 可能只起到微小的作用，HCC 是由于复杂的基因和环境因素交互作用的结果。

I 型胶原蛋白  $\alpha 2$  (COL1A2) 基因能够编码 I 型胶原蛋白 pro- $\alpha 2$  链，它的三螺旋结构包括 2 条  $\alpha 1$  链和 1 条  $\alpha 2$  链。COL1A2 在许多组织中能够编码合成胶原蛋白，它广泛存在于骨质、角膜、真皮层和肌腱等处。COL1A2 被报道在肿瘤内皮细胞中会大幅增加，表明它在肿瘤细胞的血管形成和纤维形成过程中起到重要作用<sup>[54]</sup>。Zhu 等<sup>[55]</sup>对 207 个 HCC 患者和 245 个正常人的 3' 非翻译区的 rs3917 位点进行研究，发现存在一个 7 bp 的插入 / 删除多态性片段，插入 / 删除和删除 / 删除型的人群相比插入 / 插入型的更容易发展成为肝癌 (OR=1.76 ; 95% CI=1.03~3.01 ; P=0.028)。对于等位基因来说，携带有 rs3917 位点 7 bp 删除的等位基因会大大增加患 HCC 的风险。

细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (CTLA-4) 已被证明是一种重要的 T 细胞反应的负调控因子，它与细胞表达的 CD28 共同竞争结合于抗原提呈细胞 B7 分子，起到免疫抑制作用。1 号外显子区 +49A>G 的改变会引起 Thr>Ala 的氨基酸改变，A/A 基因型

和 A 等位基因会增加 HBV 转归形成 HCC 的风险<sup>[56]</sup>。Hu 等<sup>[57]</sup>对 CTLA-4 +49A/G 基因多态性与肝细胞癌和子宫颈癌的研究指出，A/A 基因型会增加上述两种癌症的患病风险，提示 CTLA-4 +49A/G 可以作为一种常见的肿瘤易感性标记物。

## 5 总结与展望

综上所述，细胞因子的多态性能够从 mRNA 转录水平、蛋白质翻译水平来影响机体细胞因子的表达量，造成不同人群或个体内细胞因子血清含量的差异，进而影响肝炎病毒感染后肝癌发生发展。HCC 的发生发展不仅仅是由于单个基因多态性的突变所引起，而是由于多个基因交互作用共同作用的结果。此外，吸烟、饮酒和大气污染等环境因素和家族遗传史等客观因素也是肝细胞癌发生的不可忽视的重要原因。临床病理学研究表明，肝细胞癌是由 HBV/HCV 病毒感染 - 慢性肝炎 - 肝硬化 - 肝癌一系列过程逐步转归而来，其基因多态性会影响细胞因子含量的变化，对于预测肝细胞癌的发生机率有着实际的效果。根据邢培祥等<sup>[46]</sup>研究成果可发现，IL-1 $\beta$  -511C/T 位点 T/T 基因型在肝癌、肝硬化、重型肝炎、轻中型肝炎和正常人群中的分布分别为 60.61%、51.42%、42.86%、43.60% 和 26.23%。可见，多态性对与肝脏疾病发展转归的作用不可或缺。通过采集长时间注射拉米夫定、恩替卡韦等核苷类和干扰素类药物的 HBV/HCV 病毒感染人群的血液，对上述肝癌相关细胞因子进行基因多态性测定，并根据患者病情发展情况判断所研究位点的多态性是否会预测疾病的康复或者恶化情况，进而判断出哪一个位点能预测上述药物的治疗情况，从而为潜在肝癌患者提供及时的防治措施。

## [参 考 文 献]

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Isabelle S, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): 359-86
- [2] Fares N, Peron JM. Epidemiology natural history and risk factors of hepatocellular carcinoma. *Rev Prat*, 2013, 63: 216-217, 220
- [3] El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1118-27
- [4] Yang HI, Lu SN. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2002, 347 (3): 168-74
- [5] Fisher DA, Lakshmanan J. Metabolism and effects of epidermal growth factor and related growth factors in

- mammals. *Endocr Rev*, 1990, 11(3): 418-42
- [6] Scaltriti M, Baselga J. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(18): 5268-72
- [7] Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *Annu Rev Biochem*, 1979, 48: 193-216
- [8] Moon WS, Park HS, Yu KH, et al. Expression of  $\beta$ -cellulin and epidermal growth factor receptor in hepatocellular carcinoma: implications for angiogenesis. *Hum Pathol*, 2006, 37(10): 1324-32
- [9] Abu Dayyeh BK, Yang M, Fuchs BC, et al. A functional polymorphism in the *epidermal growth factor* gene is associated with risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2011, 141(1): 141-9
- [10] Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncologist*, 2002, 7: 2-8
- [11] Hopfner M, Sutter A, Huether A, et al. Targeting the epidermal growth factor receptor by gefitinib for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2004, 41: 1008-16
- [12] Shahbazi M, Pravica V, Nasreen N, et al. Association between functional polymorphism in *EGF* gene and malignant melanoma. *Lancet*, 2002, 359(9304): 397-401
- [13] Suenaga M, Yamada S, Fujii T, et al. A functional polymorphism in the *epidermal growth factor* gene predicts hepatocellular carcinoma risk in Japanese hepatitis C patients. *Onco Targets Ther*, 2013, 6: 1805-12
- [14] Li Y, Xie Q, Lu F, et al. Association between *epidermal growth factor* 61A/G polymorphism and hepatocellular carcinoma susceptibility in Chinese patients. *Liver Int*, 2009, 30(1): 112-8
- [15] Zhong JH, You XM, Gong WF, et al. *Epidermal growth factor* gene polymorphism and risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *PLoS One*, 2012, 7: e32159
- [16] Abu Dayyeh BK, Yang M, Fuchs BC, et al. A functional polymorphism in the *epidermal growth factor* gene is associated with risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2011, 141(1): 141-9
- [17] Wu J, Zhang W, Xu AQ, et al. Association of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor polymorphisms with the risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in the population of North China. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2013, 17(8): 595-600
- [18] Anderson GM, Nakada MT, DeWitte M. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in the pathogenesis and treatment of cancer. *Curr Opin Pharmacol*, 2004, 4(4): 314-20
- [19] Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*, 2003; 3(9): 745-56
- [20] Knight B, Yeoh GCT, Husk KL, et al. Impaired preneoplastic changes and liver tumor formation in tumor necrosis factor receptor type 1 knockout mice. *J Exp Med* 2000, 192(12): 1809-18
- [21] 曹杰, 陈孝平. 核因子- $\kappa$ B与肿瘤坏死因子 $\alpha$  mRNA在肝细胞癌中的表达及其意义. *中国普通外科杂志*, 2007, 16(3): 232-5
- [22] Yang Y, Qiu XQ, Yu HP, et al. *TNF- $\alpha$ -863* polymorphisms and the risk of hepatocellular carcinoma. *Exp Ther Med*, 2012, 3(3): 513-8
- [23] Ho SY, Wang YJ, Chen HL, et al. Increased risk of developing hepatocellular carcinoma associated with carriage of the *TNF2* allele of the -308 tumor necrosis factor- $\alpha$  promoter gene. *Cancer Causes Control*, 2004, 15(7): 657-63
- [24] Wang F, Chen SY, Xu RA. Association of *TNF- $\alpha$ -308G>A* polymorphisms with hepatocellular carcinoma in Han Chinese population: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2014, [Epub ahead of print]
- [25] Teixeira AC, Mendes CT Jr, Marano LA, et al. Alleles and genotypes of polymorphisms of *IL-18*, *TNF- $\alpha$*  and *IFN- $\gamma$*  are associated with a higher risk and severity of hepatocellular carcinoma (HCC) in Brazil. *Human Immunol*, 2013, 74(8): 1024-9
- [26] Jung KW, Ha E, Yu GI, et al. *TNF- $\alpha$*  promoter polymorphism is a risk factor for susceptibility in hepatocellular carcinoma in Korean population. *Clin Chim Acta*, 2009, 407(1-2): 16-9
- [27] Hu Q, Lou GG, Liu YC, et al. The tumor necrosis factor- $\alpha$ -308 and -238 polymorphisms and risk of hepatocellular carcinoma for Asian populations: a meta-analysis. *Curr Ther Res*, 2014, 76: 70-5
- [28] Yang Y, Luo C, Feng R, et al. The *TNF- $\alpha$* , *IL-1B* and *IL-10* polymorphisms and risk for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(6): 947-52
- [29] Zhang TC, Zhao YQ, Hu GL, et al. The relationship between *tumour necrosis factor- $\alpha$*  gene polymorphism and susceptibility and clearance of the persistent hepatitis B virus infection in a Chinese population: a meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(3): 227-34
- [30] 杨艳, 仇小强, 曾小云, 等. 广西地区人群*TNF- $\alpha$* 基因启动子区多态性与肝癌的易感性研究. *中国癌症杂志*, 2012, 22(1): 35-41
- [31] Georges JL, Loukaci V, Poirier O, et al. *Interleukin-6* gene polymorphisms and susceptibility to myocardial infarction: the ECTIM study. *Etude Cas-Témoign de l'Infarctus du Myocarde. J Mol Med: Berl*, 2001, 79: 300-5
- [32] Hsia CY, Huo TI, Chiang SY, et al. Evaluation of interleukin-6, interleukin-10 and human hepatocyte growth factor as tumor markers for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33(2): 208-12
- [33] Moran DM, Mayes N, Koniaris LG, et al. Interleukin-6 inhibits cell proliferation in a rat model of hepatocellular carcinoma. *Liver Int*, 2005, 25: 445-57
- [34] Tang SL, Yuan YF, He YM, et al. Genetic polymorphism of *interleukin-6* influences susceptibility to HBV-related hepatocellular carcinoma in a male Chinese Han population. *Human Immunol*, 2014, 75(4): 297-301
- [35] Qiu XQ, Bei CH, Yu HP, et al. Study on the relationship between single-nucleotide polymorphisms in *IL-6*, *IL-10* genes and HBV-related hepatocellular carcinoma. *Chn J Epidemiol*, 2011, 32: 510-3
- [36] Park BL, Lee HS, Kim YJ, et al. Association between *interleukin 6* promoter variants and chronic hepatitis B

- progression. *Exp Mol Med*, 2003, 35(2): 76-82
- [37] Liu Y, Gao SJ, Du BX, et al. Association of *IL-6* polymorphisms with hepatocellular carcinoma risk: evidences from a meta-analysis. *Tumour Biol*, 2014, 35(4): 3551-61
- [38] Pravica V, Perrey C, Stevens A, et al. A single nucleotide polymorphism in the first intron of the human *IFN $\gamma$*  gene: absolute correlation with a polymorphic CA microsatellite marker of high IFN- $\gamma$  production. *Hum Immunol*, 2000, 61: 863-6
- [39] 韩丽辉, 孙汶生, 贾晓青, 等.  $\gamma$ -干扰素对HBV相关性肝癌细胞凋亡的免疫调节效应研究. *中国现代普通外科进展*, 2005, 8(5): 269-71
- [40] Nieters A, Yuan JM, Sun CL, et al. Effect of cytokine genotypes on the hepatitis B virus-hepatocellular carcinoma association. *Cancer*, 2005, 103(4): 740-8
- [41] Kim HJ, Chung JH, Shin HP. Polymorphisms of *interferon gamma* gene and risk of hepatocellular carcinoma in Korean patients with chronic hepatitis B viral infection. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60(125): 1117-20
- [42] 柏桦, 仇小强, 刘顺, 等. IFN- $\gamma$ 基因多态性与HBV感染及原发性肝细胞癌易感性的研究. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(3): 329-34
- [43] Zhu YH, Xu YC, Wei YH, et al. Association of *IL-1B* gene polymorphisms with nasopharyngeal carcinoma in a Chinese population. *Clin Oncol*, 2008, 20(3): 207-11
- [44] Bamba H, Ota S, Kato A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs may delay the repair of gastric mucosa by suppressing prostaglandin-mediated increase of hepatocyte growth factor production. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 245(2): 567-71
- [45] Tanak Y, Furuta T, Suzuki S, et al. Impact of *interleukin-1 $\beta$*  genetic polymorphisms on the development of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma in Japan. *J Infect Dis*, 2003, 187(11): 1822-5
- [46] 邢培祥, 王传新, 王立水, 等. IL-1B及IL-1RN内含子2基因多态性在HCV相关肝病中的分布特征. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2014, 34(3): 186-93
- [47] Wang Y, Kato N, Hoshida Y, et al. *Interleukin-1 $\beta$*  gene polymorphisms associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 2003, 37(1): 65-71
- [48] Okamoto K, Ishida C, Ikebuchi Y, et al. The genotypes of IL-1  $\beta$  and MMP-3 are associated with the prognosis of HCV-related hepatocellular carcinoma. *Int Med*, 2010, 49(10): 887-95
- [49] Trifan OC, Hla T. Cyclooxygenase-2 modulates cellular growth and promotes tumorigenesis. *J Cell Mol Med*, 2003, 7(3): 207-22
- [50] Sung YK, Hwang SY, Kim JO, et al. The correlation between cyclooxygenase-2 expression and hepatocellular carcinogenesis. *Mol Cell*, 2004, 17(1): 35-8
- [51] Akkiz H, Bayram S, Bekar A, et al. Functional polymorphisms of *cyclooxygenase-2* gene and risk for hepatocellular carcinoma. *Mol Cell Biochem*, 2011, 347(1-2): 201-8
- [52] Gharib AF, Karam RA, Abd El Rahman TM, et al. *COX-2* polymorphisms -765G $\rightarrow$  C and -1195A $\rightarrow$  G and hepatocellular carcinoma risk. *Gene*, 2014, 543(2): 234-6
- [53] Chang WS, Yang MD, Tsai CW, et al. Association of cyclooxygenase 2 single-nucleotide polymorphisms and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Chn J Physiol*, 2012, 55(1): 1-7
- [54] Liang Y, Diehn M, Bollen AW, et al. Type I collagen is overexpressed in medulloblastoma as a component of tumor microenvironment. *J Neurooncol*, 2008, 86(2): 133-41
- [55] Zhu Z, Jiang Y, Chen S, et al. An insertion/deletion polymorphism in the 3' untranslated region of type I collagen  $\alpha 2$  (*COL1A2*) is associated with susceptibility for hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Cancer Genet*, 2011, 204(5): 265-9
- [56] 刘刚, 卢光琇. 湖南汉族人群*CTLA4*基因 +49G/A 多态性与乙肝感染和乙肝源性肝癌相关性的初步研究. *南方医科大学学报*, 2010, 30(8): 1838-40
- [57] Hu L, Liu J, Chen X, et al. CTLA-4 gene polymorphism +49 A/G contributes to genetic susceptibility to two infection-related cancers-hepatocellular carcinoma and cervical cancer. *Hum Immunol*, 2010, 71(9): 888-91