

· 论著 ·

青岛地区宫颈病变组织中 HPV16 URR和 E6基因突变分析

赵成琳¹, 王言奎^{1*}, 罗 兵², 王玉婷¹, 彭丽娜³

(1. 青岛大学医学院附属医院妇产科, 青岛 266003; 2. 青岛大学医学院微生物学教研室;
3. 聊城市人民医院妇产科)

【摘要】 目的: 分析青岛地区妇女不同宫颈病变组织中人乳头瘤病毒 16 型 (HPV16) 上游调控区 (URR) 和 E6 基因序列多态性, 以及序列变异与宫颈病变的相关性。方法: 采用聚合酶链式反应 (PCR) 技术检测 120 例宫颈癌及 254 例宫颈上皮内瘤变 (CN) 标本, 筛选出 HPV16 阳性标本, 进而扩增出 HPV16 URR 和 E6 基因, PCR 产物纯化后测序, 与德国 HPV 标准株进行对比分析。结果: URR 测序结果发现了 19 个突变位点, 所有标本在 7521 位点均发生了 G→A 突变; 63.30% (69/109) 标本中检测到 24 7730 和 7842 的联合突变, 为另一突变热点。E6 测序结果共发现 17 个突变位点, 突变热点为 178 位点 (D25E), 其在宫颈癌组、CNIII 组和 CNII 组的比例分别为 61.11% (44/72)、62.00% (31/50) 和 50.00% (16/32), 3 组的差异无统计学意义 ($P=0.499$)。仅观察到 6 例 350 位点突变 (I83V)。亚洲型 (AS) 是最多见的突变类型, 在 154 例 HPV16 阳性标本中占 59.09%, 其次为 E-P 原型 (33.12%)。结论: 青岛地区妇女宫颈病变组织中 HPV16 URR 突变热点为 nt7521 以及 nt24、nt7730 和 nt7842 的联合突变。HPV16 E6 突变热点为 nt178 这些突变热点可能与癌前病变的进展有密切关系。AS 型和原型是青岛地区宫颈病变组织中两种主要的 HPV16 分支。

【关键词】 宫颈肿瘤; 宫颈疾病; 人乳头瘤病毒 16 型; URR; E6 突变

中图分类号: R737.33 文献标识码: A 文章编号: 1004-7379(2011)05-0372-05

Analysis of variants of HPV16 URR and E6 among Qingdao women with cervical lesions. Zhao Chenglin, Wang Yankui, Luo Bing, et al. 1. Department of Obstetrics and Gynecology Affiliated Hospital Qingdao University Medical College, Qingdao 266003; 2. Department of Microbiology of Qingdao University Medical College

【Abstract】 Objective: The study was performed to investigate genetic variants of the HPV16 URR and E6 genes derived from Qingdao women with different stages of cervical lesions and to assess the association between the sequence variants and the cervical lesions. Methods: We use the technology of polymerase chain reaction (PCR) to detect 120 cases of cervical cancer, 254 cases with cervical intraepithelial neoplasia (CN). Then we selected samples with HPV16 positive and amplifies the HPV16 URR and E6 genes. The products of PCR were purified and sequenced and then were compared with the standard strain. Results: There were 19 kinds of mutations in the URR gene. The mutation at nt7521 from G to A was most frequent. A remarkable finding was the co-mutations including nt24, nt7730 and nt7842. The most frequent sequence variation of E6 was nt178, which was 61.11% (44/72), 62.00% (31/50) and 50.00% (16/32) in cervical cancer, CNIII and CNII. The mutation of I83V was only found in 6 cases. In Qingdao area, two major branches of HPV16 were type AS (59.09%), followed

* 通讯作者 Email: qdwanqk@yahoo.com.cn

by prototype(33.12%). Conclusion: The mutational hot spots of HPV16 URR are nt7521 and a co-mutation including nt4, nt7830 and nt7842. The hot spot of E6 is nt178. These variants may be associated with the developing cervical cancer. In Qingdao area, two major branches of HPV16 are type AS and prototype.

【Key words】 Cervical neoplasms; Cervical diseases; Human papillomavirus 16 URR; E6 Variant

研究证实 HPV型内变异可引起病毒持续和反复感染,病毒 DNA高度复制,不同类型的 HPV16变异株具有不同的生物学活性和致癌潜能,并表现出一定的地域性^[1-4]。国际宫颈癌生物学研究组织(the international biological study of cervical cancer,IBSCC)在世界范围内分析 HPV16早期基因 E6、晚期基因 L1和 L2以及上游调控区(upstream regulatory region URR)核苷酸序列,结果显示 HPV16变异谱系分布有明显的地域差别,并根据变异株的地理分布区域命名病毒的种系发生群。6种主要的种系分别是欧洲型(E)、亚洲型(AS)、亚美型(AA)、非洲1型(AF1)、非洲2型(AF2)以及北美型(NA)^[1]。本研究通过分析青岛地区妇女不同宫颈病变组织中 HPV16 URR和 E6基因突变规律,了解基因突变的地域性特点及其与宫颈癌发生发展的相关性。

1 材料与方法

1.1 标本来源 2007年 8月~2010年 7月在青岛大学医学院附属医院收集宫颈病变标本共 374例,其中 120例为该医院妇产科住院患者手术切除宫颈癌组织,病理诊断 107例为宫颈鳞状上皮癌,10例为宫颈腺癌,3例为宫颈腺鳞癌。254例标本系门诊患者宫颈液基细胞学涂片异常的宫颈活检标本,其中 138例为 CINI,116例为 CINII。所有标本收集后立即保存于-70℃,收集前未进行任何放化疗。患者均为青岛人,汉族,出生并一直生活在青岛。宫颈癌组患者的平均年龄 45.8±9.3岁,CINI组为 41.4±11.5岁,CINII组为 42.4±9.6岁。标本采集之前均获得患者知情同意,青岛大学伦理委员会审核并通过该研究。

1.2 主要试剂 TaqDNA聚合酶、dNTP、DNA分子量标记物 DL2000(大连宝生物);蛋白酶 K(德国 Merck)。

1.3 组织 DNA提取 用眼科剪将新鲜组织剪成小组织块,胰蛋白酶消化制备细胞悬液,采用蛋白酶 K消化、酚-氯仿-异戊醇法常规提取组织 DNA。

1.4 PCR扩增 以提取的 DNA为模板,对 HPV16阳性标本进行 URR和 E6基因全序列 PCR扩增。PCR扩增体系 50μl包括:宫颈组织提取的 DNA 3μl,dNTP 200μmol/L,上游、下游引物各 2μl(1010mol/L),TaqDNA聚合酶 0.3μl,10×PCR扩增缓冲液 2.5μl,加无酶水至 50μl。PCR反应条件为 95℃预变性 5min;95℃变性 30s;55℃复性 30s;72℃延伸 1min;共 35个循环;热循环结束后 72℃延伸 10min。

1.5 引物设计与合成 根据 Seedor等^[4] 1985年发表的 HPV16全基因序列设计引物,应用 Premier公司引物设计软件 5.0设计扩增本实验所需引物,引物由上海生物工程技术服务公司合成,引物序列见表 1。

表 1 实验所用引物序列及扩增产物

引物序列(5'→3')	产物大小(bp)
HPV通用引物	
F CGTCCAAAAGGAAACTGATC	450
R GCACAGGGACATAACATGG	
HPV16特异性引物	
F AGGGCGTAACCGAAATCGGT	140
R GTTTCAGCTCTGTGCATA	
HPV16 URR	
F CCATTTTGTAGCTTCAACCCG	617
R AAGTGTGGTAACTTCTGGGTGCTCCTG	
HPV16 E6	
F GAAACCGGTTAGTATAAAAGCAGAC	476
R AGCTGGGTTCCTCTACGTGTTCT	

1.6 核酸序列测序及分析 PCR产物送北京华大基因研究中心纯化后进行双向测序,测序结果用 DNASIS软件分析基因突变位点,分析序列多态性。

1.7 统计学处理 用 SPSS11.5软件处理数据,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同宫颈病变组织 HPV16检测结果 宫颈癌组、CINII组和 CINII组 HPV16感染率分别为 60.00%(72/120)、43.10%(50/116)和 23.19%(32/138),差异有统计学意义($P=0.000$)。

2.2 HPV16 URR核苷酸测序结果 共有 109例标本成功扩增出 URR基因,宫颈癌组、CINII组、CINII组分别为 48例、37例和 24例。与德国 HPV16标准株 URR基因进行比对,在 HPV16 URR序列中检测到广泛的突变位点,见表 2。共发现 19个突变位点(表 2只显示 10个突变位点,另外 9个位点仅在极少例标本中发生突变,本文未予讨论)。109例标本在 7521位点均发生 G→A突变;另有 63.30%(69/109)的标本检测到 247730和 7842位点的联合突变,其在宫颈癌组、CINII组和 CINII组的比例分别为 58.33%(28/48)、75.67%(28/37)和 54.17%(13/24),3组间差异无统计学意义($P=0.149$)。

表 2 不同宫颈病变组织中 URR核苷酸突变位点及分布

	URR突变位点										[n(%)]	病变 (n)		
	7521	7730	7842	24	7714	7781	94	7826	7868	7874		CNII	CNIII	宫颈癌
标准株	G	A	G	C	T	T	G	C	G	C				
E-P	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10(9.2)	3	2	5
E-P	A	-	-	-	G	-	-	-	-	-	10(9.2)	4	3	3
E-P	A	-	-	-	-	-	a	-	a	-	2(1.8)	1	0	1
E-P	A	-	-	-	-	-	a	-	-	-	3(2.8)	2	0	1
E-P	A	-	-	-	-	-	-	-	a	-	3(2.8)	0	1	2
E-P	A	C	A	T	-	-	-	-	-	-	2(1.8)	0	1	1
AS	A	C	A	T	-	-	-	-	-	-	50(45.9)	12	19	19
AS	A	C	A	T	-	c	-	-	-	-	11(10.1)	0	7	4
AS	A	C	A	T	-	-	-	-	-	G	5(4.6)	1	0	4
AS	A	C	A	T	-	-	-	a	-	-	1(0.9)	0	1	0
AS	A	-	-	-	-	-	a	-	-	-	6(5.5)	1	1	4
E	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3(2.8)	0	1	2
E	A	-	-	-	-	-	a	-	-	-	1(0.9)	0	1	0
E	A	-	-	-	G	-	-	-	-	-	2(1.8)	0	0	2
总计 (n)	109	69	69	69	12	11	12	1	5	5	109(100.0)	24	37	48

E-P与标准株一致; AS HPV16病毒亚洲突变型; E型: 欧洲突变型; “-”: 无碱基突变; 大写字母: 该碱基发生突变

2.3 HPV16 E6基因核苷酸及氨基酸序列分析
154例标本成功扩增出 E6基因, 发现 17个突变位点, 其中 13个位点为错义突变, 4个位点为无义突变 (由于其中 8个位点突变只在极少例标本中, 且在以往报道中很少发现, 本文未予讨论), 见表 3。由表 3可见, 178位点为突变热点, 该位点突变导致 E6蛋白第 25位由天冬氨酸变为谷氨酸 (D25E), 共 91例标本该位点发生突变, 其在宫颈癌组、CNIII组

和 CNII 组的比例分别为 61.11% (44/72)、62.00% (31/50) 和 50.00% (16/32), 该突变在不同宫颈病变组织中的分布差异无统计学意义 (P=0.499)。在欧美国家最多见的 350位点突变, 我们仅观察到 6例, 该位点突变导致第 83位氨基酸由亮氨酸突变为缬氨酸 (I83V)。其余各突变位点以及在各组的分布见表 3。

表 3 不同宫颈病变组织中 E6基因突变位点及其所致氨基酸变化

	HPV16 E6开放阅读框									氨基酸 变化	[n(%)]	病变 (n)		
	131	133	176	178	241	267	276	335	350			CNII	CNIII	宫颈癌
标准株	A	A	G	T	T	G	A	C	T					
E-P	-	-	-	-	-	-	-	-	-		47(30.5)	15	12	20
E-P	-	-	-	-	g	-	-	-	-		3(1.9)	0	1	2
E-P	-	g	-	-	-	-	-	-	-		1(0.6)	0	1	0
AS	-	-	-	G	-	-	-	-	-	D25E	83(53.9)	16	30	37
AS	c	-	-	G	-	-	-	-	-	D25E	4(2.6)	0	1	3
AS	-	-	-	A	-	-	-	-	-	D25E	4(2.6)	0	0	4
E	-	-	-	-	-	-	-	-	G	L83V	1(0.6)	0	1	0
E	-	-	A	-	-	-	-	-	-	D25N	2(1.3)	0	1	1
E	-	-	-	-	-	A	-	-	-	R38K	1(0.6)	0	0	1
E	-	-	-	-	-	-	-	-	G	L83V	4(2.6)	1	1	2
E	-	-	-	-	g	-	-	-	G	L83V	1(0.6)	0	1	0
E	-	-	-	-	-	-	-	T	-	H78Y	1(0.6)	0	0	1
E	-	-	-	-	-	-	G	-	-	N58S	2(1.3)	0	1	1
n	4	1	2	91	4	1	2	1	6		154(100.0)	32	50	72

E-P与标准株一致; AS HPV16病毒亚洲突变型; E型: 欧洲突变型; “-”: 未发生碱基突变; 大写字母: 该碱基突变导致的氨基酸改变; 小写字母: 碱基突变未导致氨基酸改变, 即无义突变; “D25E”: HPV16 E6基因第 25个氨基酸由 “D”突变为 “E”

2.4 HPV16亚型分析
HPV16亚型分析发现, 青岛地区最常见的 HPV16亚型为 AS型, 在 154例标本中占 59.09% (91/154)。其次为 E-P原型 33

12% (51/154), 另一个突变型别是 E型 7.80% (12/154), 未发现其它亚型。AS型在宫颈癌组、CNIII组和 CNII 组的比例分别为 61.11% (44/72)、62.

00% (31/50)和 50.00% (16/32), 3组的差异无统计学意义 ($P=0.499$)。E-P原型在 3组分别为 30.56% (22/72)、28.00% (14/50)和 46.88% (15/32), 3组的差异无统计学意义 ($P=0.170$); 欧洲型 E型则分别为 8.33% (6/72)、10.00% (5/50)和 3.12% (1/32), 3组的差异无统计学意义 ($P=0.512$)。感染 HPV16 AS亚型的宫颈癌患者平均年龄 46.6 ± 8.02 岁, 比感染 E亚型 (平均 54.5 ± 9.26 岁) 的患者小 8岁。

3 讨论

HPV上游调控序列 URR是 HPV的非编码区域, 含有调控 E6、E7基因的增强子和启动子 P97元件外, URR还含有多个细胞因子和转录因子结合区域, 如细胞因子-1 (nuclear factor-1, NF-1)、特异蛋白-1 (specificity protein-1, SP1)及细胞阴阳因子-1 (Yin Yang factor-1, YY1)等多种细胞因子对 URR区的启动子具有激活或抑制作用。URR突变可通过阻遏子结合位点的缺失和激活因子结合能力的增强而增强 URR区的启动活性。

不同研究均显示, HPV16的 URR序列是突变概率最高的序列, 而在该段序列中突变率最高的是 G7521A世界范围内该位点的突变率为 80%^[1,5-7]。本研究中 G7521A突变率为 100%, 该突变位于 YY1结合位点。Michae等^[8]研究表明, YY1结合位点序列的突变可致 P97启动子的转录活性提高 2~4倍, 进而使病毒癌基因 E6、E7表达增加, 改变角质化细胞的生长速度, 最终导致细胞的永生性。余勐等^[9]研究认为, 该位点突变与病毒感染及宫颈癌的发生相关。Kurvinen等^[10]研究认为, 病毒癌基因转录的增强和致癌性增加通常并不是由 URR突变引起。但本研究中 7521位点突变在不同宫颈病变组中均发生了突变, 该位点的突变并没有显示出较原型更强的致癌性。以上数据提示该位点突变在世界范围内的高突变率与地域及种族无明显关联。

此外, 247730和 7842这 3个位点联合突变的发生率较高, 且在宫颈癌、CNI及 CNII组中均检测到该联合突变, 其在 3组的分布无显著差异。其中 A7730C位点变异位于转录调控的增强子区域, 且常出现在具有更强致癌能力的亚美型 (AA)和北美型 (NA)中。目前已有研究证实, 该位点的突变能使 P97转录活性提高, 而将该位点突变逆转后, 细胞内病毒 E6和 E7的表达水平则明显降低^[5]。因此, 检测该位点的变异可能对预测宫颈病变的发展和辅助疫苗的研制有一定的指导作用。本研究的 19个位点中, 其中 5个位点的变异位于已知的可与多种转录因子结合的区域: G7521A和 G7826A位点突变

位于 YY1结合区域; A7730C位点突变位于转录调控的增强子区域; T7714G位点突变位于转录因子 NF1结合区域; G7868A位点突变则位于病毒复制因子 E2同 URR结合的区域。这些位点的突变有些对病毒的致癌性无影响, 有些突变则可能分别或通过协同作用增强 P97的转录活性, 从而提高癌基因 E6、E7的表达, 促进细胞异常增殖和肿瘤发生。相关突变位点的致癌机制及其相互作用尚需进一步研究, 为我们以后的工作提供了思路。

分子流行病学研究表明, E6基因突变株的致癌危险性具有地域性, 即同一 E6基因突变株在不同地区具有不同的致癌危险性, 提示 HPV16 E6基因变异株间存在活性差异。

就世界范围而言, 最具特征性的 E6基因突变为 T350G即 I83V变异型, 不同地域该位点突变有着不同的分布频率, 其突变率在北美为 40%, 欧洲为 44%, 美洲中部和南部为 52%; 而在东南亚为 6%, 非洲为 2%~8%, 该突变在欧美是最多见的突变类型^[2,3,6]。本研究中仅 6例 (3.9%) 标本发生该突变, 其中 2例为宫颈癌, 3例为 CNI, 1例为 CNII。I83V变异型使鳞状上皮和腺上皮细胞生长转化能力增强, 因此认为这种变异株具有更强的致癌潜能。已有文献报道, T350G位点突变与野生型 E6相比更容易导致宫颈鳞状上皮高度病变的发生, 是宫颈病变进一步发展的危险因素^[6]。

相对于欧美国家流行的 T350G突变, 东南亚地区流行的 HPV16 E6突变类型为 T178位点, 即 D25E变异型, 该突变在东南亚不同国家分布频率不同, 在中国为 62%, 在日本为 44%, 在德国为 0.9%, 而在瑞典未检出该突变^[3,11]。该变异株在东亚人种中分布频率显著高于其他地区人种, 所以该位点的突变被认为是亚洲型尤其是东亚型病毒分支的特异性变异。Ca等^[3]在对湖北宫颈病变患者的研究中发现, D25E是宫颈鳞状上皮癌最主要的突变型, 与宫颈鳞癌的发生密切相关, 日本相关研究也表明该突变是癌前病变进展及癌症发生的主要诱因^[11]。本研究表明, 178位点突变频率最高, 其在宫颈癌组突变率为 61.11%, 其在宫颈癌组、CNI组 and CNII组的分布差异无统计学意义。Chan等^[12]研究表明, D25E突变平均分布在宫颈病变的不同阶段。以上数据提示, HPV16 AS-E6 D25E变异可能与地域分布有关, 而与宫颈病变的进展无关。

与世界其他地域 HPV16的流行情况不同, AS型是中国流行程度最广的一种分支, 本研究中 AS型是青岛地区主要亚型 (59.09%), 其次为原型和 E型。同时, 感染 HPV16 AS亚型的宫颈癌患者平均

年龄比感染 E 亚型的患者小 8 岁。熊光武等^[7]对中国北京宫颈癌患者的研究结果为 AS 型和 E 型, 未检测到原型, 其年轻宫颈癌组中 AS 型的分布频率 (66.7%) 高于中老年宫颈癌组 (47.4%), E 型的分布频率 (33.3%) 则低于中老年宫颈癌组 (52.7%)。Wu 等^[2]对中国中部及南部宫颈癌患者的研究显示, AS 亚型 (65.45%) 突变与宫颈癌的年轻化趋势存在一定联系。上述资料提示中国地区 AS 亚型突变较欧洲 E 型具有更强的致癌性。

总之, 本研究提示青岛地区不同宫颈病变组织中 HPV16 URR 与 E6 癌基因存在多种序列变异, 提供了关于 HPV 基因变异与宫颈病变之间关系的理论基础。

参 考 文 献

- [1] Yamada T, Manos MM. Human papillomavirus type 16 sequence variation in cervical cancers: a worldwide perspective. *J. Virol* 1997; 71(3): 2463-2472.
- [2] Wu Y, Chen Y, Li Y, et al. Associations of high-risk HPV types and viral load with cervical cancer in China. *J. Clin Virol* 2006; 35: 264-269.
- [3] Cai HB, Chen CC, Ding XH, et al. Human papillomavirus type 16 E6 gene variations in Chinese population. *J. EJ-SQ* 2010; 36: 160-163.
- [4] Seedorf K, Kammer G, Durst M, et al. Human papillomavirus type 16 DNA sequence. *J. Virol* 1985; 145(1): 181-185.
- [5] Kammer G, Warthorst U, Wheeler CM, et al. Sequence analysis of the long control region of human papillomavirus

- type 16 variants and functional consequences for P97 promoter activity. *J. J Gen Virol* 2000; 81(8): 1975-1981.
- [6] Pande S, Jain N, Prusoff BK, et al. Human papillomavirus type 16 variant analysis of E6, E7, and L1 genes and long control region in biopsy samples from cervical cancer patients in north India. *J. J Clin Microbiol* 2008; 46(3): 1060-1066.
- [7] 熊光武, 袁杨, 李萌, 等. 北京地区宫颈癌 HPV16 上游调控序列、E6、E7 癌基因序列初步分析. *遗传*, 2010; 32(4): 339-347.
- [8] Michael JL, Christina J, James R, et al. Upstream regulatory region alterations found in human papillomavirus type 16 (HPV-16) isolates from cervical carcinomas increase transcription ori function and HPV immortalization capacity in culture. *J. J Virol* 2009; 83(15): 7457-7466.
- [9] 余勐, 马正海, 王艳萍, 等. 新疆维吾尔族妇女宫颈癌组织中人乳头瘤病毒 16 型上游调控区 DNA 多态性分析. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2006; 26(11): 1000-1004.
- [10] Kurvinen K, Ylisaskoski M, Saarikoski S, et al. Variants of the long control region of human papillomavirus type 16. *J. Eur J Cancer* 2000; 36(11): 1402-1410.
- [11] Matsumoto K, Yasugi T, Nakagawa S, et al. Human papillomavirus type 16 E6 variants and HLA class II alleles among Japanese women with cervical cancer. *J. Int J Cancer* 2003; 106: 919-922.
- [12] Chan PK, Lam CW, Cheung TH, et al. Human papillomavirus type 16 intraepithelial variant infection and risk for cervical neoplasia in southern China. *J. Infect Dis* 2002; 186: 696-700.

(收稿日期 2010-09-04)

第一作者简介: 赵成琳 (1984-), 女, 青岛大学医学院附属医院妇产科硕士。主要研究方向: 妇科肿瘤。

(上接第 371 页)

也不能认为突变纯合基因型 (C/C) 增加了子宫肌瘤的发病风险。而表 4 也进一步说明了由 T→C 等位基因的突变引起的多态性与子宫肌瘤的易感性无关 (OR=0.983, 95% CI 0.690~1.401, P=0.925)。

本研究结果显示, CYP1A1 基因 MspI 多态性分布在病例组与对照组中未见显著性差异, 说明 MspI 位点可能不是子宫肌瘤中影响酶活性的重要位点, 可能与子宫肌瘤的易感性无显著相关性。

参 考 文 献

- [1] Badawi AF, Cavalieri EL, Rogan EG. Role of human cytochrome P4501A1, 1A2, 1B1 and 3A4 in the 2, 4- and 16 alpha-hydroxylation of 17 beta-estradiol. *J. Metabolism* 2001; 50(9): 1001-1003.
- [2] 乐杰, 谢幸, 林仲秋, 等. 妇产科学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 269-272.
- [3] Sugawara T, Nonura E, Sagawa T, et al. CYP1A1 polymorphism and risk of gynecological malignancy in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13(6): 785-790.
- [4] 高静, 项永兵, 徐望红, 等. CYP1A1 MspI 多态性与子宫内膜癌易感性的病例对照研究. *肿瘤*, 2006; 26(8): 790-791.

- [5] 李凤仙, 李利, 李琰, 等. CYP1A1 基因多态性与子宫内膜腺癌易感性关系研究. *现代妇产科进展*, 2008; 17(11): 820-823.
- [6] Aktas D, Guncu I, Alkasioglu M, et al. CYP1A1 gene polymorphism and risk of epithelial ovarian neoplasia. *J. Gynecol Oncol* 2002; 86(2): 124-128.
- [7] 张爱臣, 冷维春, 白淑芬, 等. 卵巢癌 CYP1A1 基因的 MspI 位点多态性分析. *吉林大学学报*, 2008; 34(3): 499-502.
- [8] Shen Y, Li DK, Wu J, et al. Joint effects of the CYP1A1 MspI, ERalpha PvuII and ERalpha XbaI polymorphisms on the risk of breast cancer: results from a population-based case-control study in Shanghai, China. *J. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(2): 342-347.
- [9] Shin A, Kang D, Choi Y, et al. Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) polymorphisms and breast cancer risk in Korean women. *J. Exp Mol Med* 2007; 39(3): 361-366.
- [10] Syamala VS, Syamala V, Sheeja VR, et al. Possible risk modification by polymorphisms of estrogen metabolizing genes in familial breast cancer susceptibility in an Indian population. *J. Cancer Investigation* 2010; 28(3): 304-311.

(收稿日期 2010-10-27)

第一作者简介: 周超 (1984-), 男, 滨州医学院临床学院妇产科学硕士研究生。主要研究方向: 子宫肌瘤的基因学研究。