

中国人群 VEGFR2 rs2071559 与胶质瘤风险的潜在关联性研究

黄志发 姚鑫 杨玉山 陈步东 陈红岩 卢大儒 黄慧玲

【摘要】目的 探讨中国人群血管内皮细胞生长因子受体 2(VEGFR2)多态性与胶质瘤发生风险之间的潜在关联性。**方法** 采用病例-对照研究方法,对 504 例胶质瘤患者和 527 例对照者进行血液样本和病历资料收集,以及流行病学问卷调查。Qiagen Blood 试剂盒行 DNA 提取和浓度标化、分装,MassARRAY 系统等位基因特异性基质辅助激光解析离子化-时间飞跃质谱法完成 VEGFR2 rs2071559 基因分型,HaploView 4.1 统计软件检验 Hardy-Weinberg 遗传平衡状态,SPSS 17.0 统计软件分析单核苷酸多态性差异。**结果** (1)单核苷酸多态性基因分型,VEGFR2 rs2071559 分型成功率达 99.70%,Hardy-Weinberg 遗传平衡检验表明对照组 VEGFR2 rs2071559 基因型频率处于平衡状态($P = 0.451$),具有群体代表性。(2)等位基因频率分析,VEGFR2 rs2071559 之 C 等位基因是胶质瘤危险等位基因,与胶质瘤风险增加有关($OR = 1.424, 95\%CI: 1.186 \sim 1.710; P = 0.000$)。(3)基因型分析,VEGFR2 rs2071559 之 CT 和 CC 基因型与胶质瘤风险增加有关(校正 $OR = 1.407, 95\%CI: 1.071 \sim 1.847, P = 0.014$;校正 $OR = 1.947, 95\%CI: 1.294 \sim 2.928, P = 0.001$)。**结论** 中国人群 VEGFR2 rs2071559 之 CT 和 CC 基因型或 C 等位基因与胶质瘤风险增加有关,但 VEGFR2 rs2071559 多态性在胶质瘤易感性中的作用尚待进一步研究。

【关键词】 神经胶质瘤; 血管内皮生长因子受体 2; 基因; 多态现象,遗传

Possible association between polymorphisms of VEGFR2 rs2071559 and glioma risk in Chinese population

HUANG Zhi-fa¹, YAO Xin¹, YANG Yu-shan¹, CHEN Bu-dong¹, CHEN Hong-yan², LU Da-ru², HUANG Hui-ling³

¹Department of Neurosurgery, ³Tianjin Neurosurgery Institute, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China

²Laboratory of Medical Genetics, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: HUANG Hui-ling (Email: huanghuiling@126.com)

【Abstract】 Objective To investigate the potential association between vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) polymorphisms and risk of glioma in Chinese population. **Methods** In this study, blood samples and clinical materials were collected from 504 patients with glioma and 527 gender- and age-matched controls, and epidemiological questionnaire surveys were conducted on them. DNA was extracted from collected blood samples and VEGFR2 rs2071559 genotyping was performed with MassARRAY Sequenom single nucleotide polymorphism (SNP) time-of-flight mass spectra chip system. HaploView 4.1 was used to test Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) and SPSS 17.0 was used for single locus analysis. **Results** The results of SNP genotyping showed that the genotyping ratio of VEGFR2 rs2071559 was 99.70%. HWE suggested that the genotype frequency of the controls was in balance ($P = 0.451$) and was representative of the population. The analysis of allele frequency showed that C allele of VEGFR2 rs2071559 was risk allele of glioma. It could increase the risk of glioma ($OR = 1.424, 95\%CI: 1.186-1.710; P = 0.000$). The analysis of genotype suggested that individuals with VEGFR2 rs2071559 CT or CC genotype showed increased risk of glioma (adjusted $OR = 1.407, 95\%CI: 1.071-1.847, P = 0.014$; adjusted $OR = 1.947, 95\%CI: 1.294-2.928, P = 0.001$). **Conclusions** This study indicated that CT and CC

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.11.016

作者单位:300060 天津市环湖医院神经外科(黄志发、姚鑫、杨玉山、陈步东),天津市神经外科研究所(黄慧玲); 200433 上海,复旦大学生命科学学院医学遗传学实验室(陈红岩、卢大儒)

通讯作者:黄慧玲(Email:huanghuiling@126.com)

genotypes or C allele of VEGFR2 rs2071559 were associated with increased risk of glioma in Chinese population. The role of VEGFR2 rs2071559 polymorphism in glioma susceptibility needs further investigation.

【Key words】 Glioma; Vascular endothelial growth factor receptor - 2; Genes; Polymorphism, genetic

胶质瘤是由神经上皮组织衍生而来的肿瘤,是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤,其发病率约占颅内恶性肿瘤的80%以上,且比其他肿瘤恶性程度更高。胶质瘤是富血管肿瘤之一,恶性度高、生长迅速、病程短、肿瘤细胞极易侵入周围正常脑组织间隙而与之分界不清致无法手术全切除、术后极易复发且生存期短;其无法控制的细胞增殖、细胞凋亡速度减慢、侵袭性和新生血管等生物学行为,成为神经外科难治性肿瘤之一。据最新资料统计,即使采取积极的治疗如外科手术、放射治疗或药物化疗,低级别星形细胞瘤、退行性星形细胞瘤和多形性胶质母细胞瘤患者2年生存率也仅为66%、45%和9%^[1]。造成这一现状的主要原因是胶质瘤本质的认识不足,包括胶质瘤的发生原因、分子生物学变化、个体差异、诊断与预后指标、特异性治疗措施等,其中病因研究是所有问题的关键。人类所罹患的大多数肿瘤是环境和遗传因素共同作用的结果,且其发生也是遗传因素和环境因素共同作用的结果。目前唯一业已明确的胶质瘤外源性环境因素是暴露于治疗性 or 高剂量辐射,特别是电离辐射环境,而遗传因素决定了这些暴露的危险度。目前人类基因组计划(HGP)已经完成,该项目仅反映了人类基因组稳定的一面,而基因变异和基因多态性的一面尚未被揭示。按照已公布的人类基因组图谱,约有99.9%的人类基因序列相同,仅0.1%存在差异。正是这种基因变异或基因多态性决定了人群中不同个体间的差异,同时也决定了不同个体与群体对疾病的易感性,以及对药物和环境因素反应的差异性。人类基因组中存在广泛的基因多态性形式,单核苷酸多态性(SNP)是最简单和最常见的形式,系指在人群中出现频率>1%的单个碱基的转换,有时也包括一个或多个核苷酸的插入或缺失,其数目多且分布广泛^[2]。胶质瘤是富血管的中枢神经系统肿瘤之一,而血管内皮细胞生长因子(VEGF)及其受体2(VEGFR2)与血管,尤其是新生血管关系密切。VEGFR2在完整无损的细胞中具有较强的配体依赖性酪氨酸磷酸化过程,其主要功能

是介导血管内皮细胞增殖与分化^[3]。VEGFR2是一种表面受体,可提高VEGF表达水平,诱导肿瘤血管形成,是VEGF的主要功能性受体,而VEGF则通过该受体发挥其促进血管内皮细胞分裂和血管形成的作用,同时参与促进胶质瘤的侵袭性生长。刘刚等^[4]的研究显示,胶质瘤患者VEGFR2表达水平明显高于正常对照组,提示该受体表达异常可能影响神经细胞活动,继而引起胶质瘤的发生。目前关于胶质瘤相关基因单核苷酸多态性和VEGFR2单核苷酸多态性在胶质瘤易感性方面作用的研究较少。本研究即按照上述假设和研究现状,采用病例-对照研究方式,基于单体型策略对504例胶质瘤患者和527例正常对照者VEGFR2 rs2071559与胶质瘤发生风险之关联性进行研究,旨在为预防胶质瘤的发生提供相关证据。

对象与方法

一、研究对象

1. 胶质瘤组 选择2009年10月-2011年2月在天津市环湖医院和复旦大学附属华山医院住院治疗的胶质瘤患者共504例,均接受外科手术治疗,符合以下标准:(1)根据2007年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类标准,并经病理检查明确诊断的病例。(2)无其他器官恶性肿瘤病史患者。(3)未行放射治疗或药物化疗患者。(4)无性别、年龄和病理类型的限制。

2. 对照组 选择同期在天津市环湖医院和复旦大学附属华山医院住院治疗的颅脑创伤患者共计527例,均符合以下标准:(1)无肿瘤病史。(2)无其他中枢神经系统相关疾病。(3)未因任何不明情况接受过放射治疗或药物化疗。(4)性别、年龄与胶质瘤患者相匹配。

所有研究对象均为随机选择的无血缘关系的汉族人群。本研究经复旦大学生命科学学院伦理委员会批准,流行病学调查资料的收集和血液标本的采集均经研究对象知情同意,并完全遵守两医疗单位伦理学的各项规定。

二、研究方法

1. 流行病学调查 参照美国德克萨斯大学 M. D. 安德森癌症研究中心制定的中枢神经系统肿瘤流行病学调查表格式设计问卷, 调查人员均经严格的统一专业培训, 对受试者进行当面询问并如实记录。流行病学调查内容包括: 一般人口学特征(性别、年龄、籍贯)、职业、主要既往史、一级亲属肿瘤家族史、吸烟和饮食营养、临床资料(包括诊断与治疗)等, 据受试者吸烟状态可以分为非吸烟、戒烟和当前吸烟 3 种类型。本研究对“吸烟”的定义为至少 1 支/d 并持续 1 年以上, 其中接受调查时已戒烟 1 年以上者定义为“戒烟”, 其余为“当前吸烟”。胶质瘤组根据组织病理学来源分为三大类: 胶质母细胞瘤(glioblastoma)、胶质母细胞瘤以外的星形细胞肿瘤(主要为弥漫性和间变性星形细胞瘤)及其他类型胶质瘤(少突胶质细胞瘤、间变性少突胶质细胞瘤、室管膜瘤、脉络丛乳头状瘤、混合性胶质瘤)。调查表内容全部计算机存档, 经核对纠错和赋值转换, 建立胶质瘤病例-对照数据库。

2. 血液样本采集 一次性采集所有患者外周静脉血 4 ml, 置枸橼酸葡萄糖(含枸橼酸、枸橼酸钠、葡萄糖)抗凝管, -20 °C 冰箱保存备用。

3. DNA 提取和基因分型 (1) 试剂与设备: Qiagen Blood 试剂盒购自德国 Qiagen 公司。MassARRAY 系统和分析设计软件 3.1 由美国 Sequenon 公司提供。(2) 检测方法: 采用 Qiagen Blood 试剂盒提取全血白细胞片段染色体 DNA, 稀释至 15 ~ 20 ng/ μ l 用于基因型分析。多形性生成碎片经聚合酶链反应(PCR)扩增, 于 MassARRAY iPLEX 平台上, 采用等位基因特异性基质辅助激光解析离子化-时间飞跃质谱(MALDI-TOF MS)法进行基因分型。扩增反应和延伸反应所用引物均由 MassARRAY 分析设计软件 3.1 设计, 并根据美国 Sequenon 公司提供的 iPLEX 协议获得单核苷酸多态性基因型。(3) 质量控制: 经重复检测的基因型须达到 95% 的阳性检出率, 并行内部阳性对照和后续 Hardy-Weinberg 平衡检验。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据计算与分析。两组患者性别、年龄、吸烟和肿瘤家族史的比较行 χ^2 检验; HaploView 4.1 统计软件行拟合优度 χ^2 检验以分析两组患者单核苷酸多态性位点基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。采用多因素前进法 Logistic 回归分析中比值比

(OR) 和 95% 可信区间(95% CI) 评价 VEGFR2 rs2071559 多态性与胶质瘤发生风险的关联性, 并分别经性别和年龄校正, 性别、年龄和肿瘤家族史校正, 或性别、年龄、吸烟和肿瘤家族史校正。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般特征

对两组患者性别、年龄、吸烟、肿瘤家族史、组织病理学分型和 WHO 分级进行比较显示, 胶质瘤组与对照组患者平均年龄分别为(42.32 \pm 15.80) 和(40.22 \pm 16.34) 岁, 两组患者年龄差异在 5 岁以内($P = 0.035$); 两组性别($P = 0.204$) 和年龄($P = 0.099$) 相匹配, 吸烟($P = 0.402$) 和肿瘤家族史($P = 0.329$) 差异无统计学意义(表 1)。对胶质瘤患者的组织病理学分型进行分析表明, 504 例中 159 例(31.55%) 为胶质母细胞瘤、173 例(34.33%) 为胶质母细胞瘤以外的星形细胞肿瘤、172 例(34.13%) 为其他类型胶质瘤(少突胶质细胞瘤、室管膜瘤、大脑胶质瘤病或混合性胶质瘤), 各种组织病理学分型所占比例与以往文献报道相符^[5], 胶质瘤患病率男女比例为 1.46 : 1, 与以往文献报道基本相符^[5]。

二、基因型分析

1. 基因分型 经分析显示, 胶质瘤组与对照组血液样本 rs2071559 分型成功率为 99.70%, 各样本之间重复分型检测的一致性 > 99%。对照组患者 rs2071559 的少数等位基因频率(MAF) 与 HapMap 数据库(http://www.ncbi.nlm.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2071559) 所提供的中国北京汉族人群数据相符(表 2)。

2. Hardy-Weinberg 遗传平衡检验 对照组患者 rs2071559 符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P = 0.451$, 表 2)。表明其 rs2071559 基因型频率处于平衡状态, 具有群体代表性, 血液样本 rs2071559 分型成功率达 99.70%。

3. 等位基因频率分析 两组患者 rs2071559 等位基因频率分布差异有统计学意义(均 $P = 0.000$, 表 3)。与 T 等位基因相比, C 等位基因与胶质瘤风险增加有关(OR = 1.424, 95% CI: 1.186 ~ 1.710, $P = 0.000$; 表 3), 为危险等位基因。

4. 基因型分析 Logistic 回归分析显示, 以 TT 基因型为参考, CT 和 CC 基因型均与胶质瘤风险增加有关($P = 0.011$)。显性遗传模型的单变量分析

表 1 胶质瘤组与对照组患者临床特征的比较 例(%)
Table 1. Comparison of clinical characteristics between glioma patients and controls case (%)

Item	Control (N = 527)	Giloma (N = 504)	χ^2 value	P value
Sex			1.616	0.204
Male	292 (55.41)	299 (59.33)		
Female	235 (44.59)	205 (40.67)		
Age group			2.714	0.099
Children (≤ 18)	31 (5.88)	43 (8.53)		
Adults (> 18)	496 (94.12)	461 (91.47)		
Smoking*			1.822	0.402
Never	333 (63.67)	276 (59.61)		
Ever	63 (12.05)	65 (14.04)		
Current	127 (24.28)	122 (26.35)		
Family history of cancer#			0.951	0.329
Yes	87 (17.03)	90 (19.44)		
No	424 (82.97)	373 (80.56)		
Histological type				
Astrocytoma		173 (34.33)		
Glioblastoma		159 (31.55)		
Other glioma		172(34.13)		
WHO grade				
I		49 (9.72)		
II		161 (31.94)		
III		91 (18.06)		
IV		203 (40.28)		

*smoking information was lost in 41 cases and 4 controls;
#information of family history of cancer was lost in 41 cases and 16 controls

($P = 0.001$) 和多变量分析 ($P = 0.002$) 均显示 *TT* 基因型与胶质瘤患病风险降低有关; 隐性遗传模型的单变量分析 ($P = 0.007$) 和多变量分析 ($P = 0.011$) 均显示 *CC* 基因型与胶质瘤发生风险的增加有关(表 3)。

讨 论

胶质瘤的发生受多种因素的影响。在以往研究中, 环境因素曾是焦点, 但是除了治疗性电离辐射, 并无其他环境因素被证实与胶质瘤易感性有关。与其他中枢神经系统肿瘤相比, 对胶质瘤基因型单核苷酸多态性作用的了解仍较少。

新生毛细血管网络对胶质瘤等实体肿瘤的生长十分必要。肿瘤血管生成受肿瘤细胞释放的可溶性因子的调节, 后者以旁分泌形式作用于血管内皮细胞, 而 VEGF 是正常组织血管和肿瘤血管生成

的首要调节因子。VEGF 及其受体 VEGFR2 均由同一胶质瘤细胞表达^[6], VEGFR2 为酪氨酸激酶, 其细胞外结构域(ECD)由 7 个免疫球蛋白样襟环和 1 个裂开的酪氨酸激酶结构域组成, 是 VEGF 各亚型和血管内皮细胞生长因子 C(VEGFC)之受体。星形细胞肿瘤和胶质母细胞瘤细胞可共表达 VEGF 和 VEGFR^[6]。发生坏死的多形性胶质母细胞瘤、间变性少突胶质细胞瘤和室管膜瘤脉管组织 VEGFR2 表达水平升高, 而 WHO II 级星形细胞肿瘤、间变性星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤仅呈弱表达, 甚至无法检测到^[7]。此外, 大多数低级别胶质瘤细胞 VEGF mRNA 表达水平升高, 尤其在恶性胶质瘤呈高表达; 胶质瘤及其邻近组织的内皮细胞 VEGFR2 mRNA 表达水平也显著升高^[8]。提示 VEGF 过表达和 VEGFR2 可能影响神经细胞活动, 并导致胶质瘤的发生。

本研究对 VEGFR2 rs2071559 与胶质瘤易感性的关联性进行评价, 这一位于启动子区域的 rs2071559 (- 604T > C) 突变与胶质瘤的发生有关。已证实, VEGFR2 rs2071559 多态性在个体 VEGFR2 表达的差异性中起显著作用。Millauer 等^[9]发现, VEGFR2 与诸多实体肿瘤的生长有关, 如乳腺癌、卵巢癌、肺癌和胶质母细胞瘤。Wang 等^[10]的研究表明, rs2071559 之 *TT* 基因型与冠心病患病风险增加有关。一项与其不同的相关分析结果显示, rs2071559 (- 604T > C) 突变与动脉粥样硬化性缺血性卒中易感性降低有关, 且与颈动脉中膜厚度呈负相关^[11]。Galan 等^[12]的研究表明, SNP-604T-框架 VEGFR 启动子具有更高的转录活性, 与 *C* 等位基因纯合子携带者比较, *T* 等位基因纯合子携带者罹患年龄相关性黄斑变性(AMD) 的风险增加 3 倍。另一项研究显示, 年龄相关性黄斑变性患者 rs2071559 之 *AA* 基因型出现率较低^[13]。Dong 等^[14]对 408 例大肠癌术后患者的观察发现, rs2071559 与肿瘤复发存在临界性关联; 亦与胶质母细胞瘤预后存在显著关联性^[15]。在本研究中, 我们发现 rs2071559 之 *CC* 和 *CT* 基因型与胶质瘤发生风险有关; 而且单体型分析提示, 包含危险等位基因(rs2071559 之 *C* 等位基因) 的单体型与胶质瘤发生风险有关。上述研究结果均证实 rs2071559 与胶质瘤的发生存在关联性, 提示 VEGFR2 rs2071559 基因突变与胶质瘤病因学具有关联性。基于本研究结果, rs2071559 (- 604T > C) 突变可下调 VEGFR2 表达, 从而增加胶质瘤发生风

表 2 胶质瘤组与对照组患者 VEGFR2 rs2071559 遗传学特征

Table 2. Comparison of genetic characteristics of VEGFR2 rs2071559 between glioma cases and controls

SNP	Chromosome	Location	Risk allele	MAF*			
				Control (N = 527)	Glioma (N = 504)	χ^2 value	P value
rs2071559	4	53494277	C	0.302	0.381	14.410	0.000

*according to HapMap, the MAF of Han people in Beijing, China was 0.300, and compared with controls, $P = 0.451$, indicating the representativeness of controls。SNP, single nucleotide polymorphism, 单核苷酸多态性; MAF, minor allele frequency, 少数等位基因频率

表 3 胶质瘤组与对照组患者 VEGFR2 rs2071559 与胶质瘤发生风险的相关性分析 例(%)

Table 3. Analysis of association between VEGFR2 rs2071559 polymorphism and risk of glioma case (%)

Group	Control (N = 527)	Glioma (N = 504)	Crude P value	Crude OR	95%CI	Adjusted P value*	Adjusted OR*	95%CI	Adjusted P value#	Adjusted OR#	95%CI
Genotype											
TT	261 (49.53)	198 (39.29)		1.000 [△]			1.000 [△]			1.000 [△]	
CT	214 (40.61)	228 (45.24)	0.011 ⁱ	1.404	1.080-1.826	0.010	1.413	1.086-1.839	0.014	1.407	1.071-1.847
CC	52 (9.87)	78 (15.48)	0.001 ⁱⁱ	1.977	1.330-2.940	0.001	2.009	1.349-2.991	0.001	1.947	1.294-2.928
Allele											
T	736 (69.83)	624 (61.90)		1.000 [△]							
C	318 (30.17)	384 (38.10)	0.000	1.424	1.186-1.710	—	—	—	—	—	—
Dominant											
CC+CT	266 (50.47)	306 (60.71)		1.000 [△]			1.000 [△]			1.000 [△]	
TT	261 (49.53)	198 (39.29)	0.001 ⁱⁱⁱ	0.659	0.515-0.844	0.001	0.654	0.510-0.838	0.002 ^{iv}	0.661	0.511-0.854
Recessive											
CT+TT	475 (90.13)	426 (84.52)		1.000 [△]			1.000 [△]			1.000 [△]	
CC	52 (9.87)	78 (15.48)	0.007 ^v	1.673	1.150-2.432	0.006	1.694	1.163-2.468	0.011 ^{vi}	1.644	1.119-2.415

*sex and age were adjusted; #sex, age, smoking and family history of cancer were adjusted; [△]reference. ⁱ $b = 0.340$, $SE = 0.134$, $Wald\chi^2 = 6.429$; ⁱⁱ $b = 0.682$, $SE = 0.202$, $Wald\chi^2 = 11.354$; ⁱⁱⁱ $b = -0.416$, $SE = 0.126$, $Wald\chi^2 = 10.896$; ^{iv} $b = -0.414$, $SE = 0.131$, $Wald\chi^2 = 10.018$; ^v $b = -0.514$, $SE = 0.191$, $Wald\chi^2 = 7.247$; ^{vi} $b = 0.497$, $SE = 0.196$, $Wald\chi^2 = 6.411$. —, the interaction of genotype and sex, age, smoking and family history of cancer was $P = 0.183$, so adjusted OR was not suitable for the comparison of allele

险。既往研究表明, VEGF 及高亲和性 VEGFR 是肿瘤血管生成的关键调节因素, 阻断 VEGF/VEGFR2 信号转导通路可抑制实验性肿瘤生长^[16], 提示 VEGFR2 是肿瘤增殖过程中内皮细胞的主要信号性 VEGFR。但是, Ebos 等^[17]报告了 VEGFR2 可溶性形式, 并发现其表达水平与肿瘤大小呈负相关。VEGFR2 共有 7 个细胞外结构域, 其中结构域 1~3 是与 VEGF 结合必不可少的区域, 是一种可溶性形式; 应用 KDRn3 治疗胶质瘤模型小鼠可降低肿瘤平均重量和体积, 且可使肿瘤内部的微血管密度明显减少^[18]。Silva 等^[19]最近报告, VEGFR2 对 BON 细胞系增殖、侵袭和迁徙具有抑制效应; 他们假设这一效应部分源自可溶性 VEGFR2 (sVEGFR2) 在细胞中的共表达。上述研究进一步支持了我们的结果, 即 rs2071559 与胶质瘤的发生风险存在关联性。

Rs2071559 位于 VEGFR2 启动子上的与核蛋白 (推测为转录因子) 结合区域, rs2071559 (-604T > C)

突变导致 VEGFR2 启动子与相应转录因子结合效率下降, 继而下调 VEGFR2 及其可溶性形式的表达。我们假设: sVEGFR2 对肿瘤血管生成的抑制作用强于 VEGFR2 的促进作用, 当二者表达水平同时下降时, sVEGFR2 的抑制作用较 VEGFR2 的促进作用减弱得更明显, 二者综合作用即促进了肿瘤血管的生成, 进而导致胶质瘤的发生。

吸烟可能是影响胶质瘤风险的行为性暴露因素, 然而, 本研究两组患者中无论是男性还是女性均未发现胶质瘤发生风险与吸烟存在关联性。与肺癌相比, 关于吸烟对胶质瘤易感性的研究相对较少。既往对切除修复交叉互补基因 1 (ERCC1) 的分层研究显示, ERCC1 8092C > A 多态性之 AA 基因型仅在非吸烟人群中是独立危险因素^[20]; 对表皮生长因子 (EGF) + 61G/A 与胶质瘤关联性的分层研究显示, 其多态性也仅增加了非吸烟者的患病风险^[5]。在本研究中, 胶质瘤患者 VEGFR2 rs2071559 基因

型与吸烟的相互作用之间的差异并未达到统计学意义($P=0.183$)。

本项研究结果提示:VEGFR2 基因的遗传变异与中国汉族人群罹患胶质瘤存在关联性,尤其是 rs2071559 与胶质瘤风险增加有关,提示 VEGFR2 可能在肿瘤进展中起抑制作用。本研究仅报告了 VEGFR2 基因中的 1 个单核苷酸多态性,但其他单核苷酸多态性或位于 VEGFR2 基因邻近的其他基因的单核苷酸多态性对中国人群的胶质瘤易感性亦发挥相同作用。因此,尚待进一步探讨这些区域的作用,并进行后续功能研究,以证实病因性变异,从而了解中国人群罹患胶质瘤的病因,为预防胶质瘤的发生提供临床指导。

参 考 文 献

[1] Wang ZC. Wang Zhongcheng neurosurgery. 2nd ed. Wuhan: Hubei Science and Technology Press, 2004: 388-398.[王忠诚. 王忠诚神经外科学. 2 版. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2004: 388-398.]

[2] Li YB, Yu YL. Single nucleotide polymorphism chip analysis of the genome copy number variations in human glioma cell. Changchun: Jilin University, 2012.[李蕴博, 于永利. 人神经胶质瘤细胞全基因组拷贝数变异的单核苷酸多态性芯片分析. 长春: 吉林大学, 2012.]

[3] Nobusawa S, Stawski R, Kim YH, Nakazato Y, Ohgaki H. Amplification of the PDGFRA, KIT and KDR genes in glioblastoma: a population-based study. Neuropathology, 2011, 31:583-588.

[4] Liu G, Fan YP, Zhao XJ, Han CZ. Correlation between the levels of vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 and KDR in human brain glioma. Zhong Liu Yan Jiu Yu Lin Chuang, 2006, 18:812-814.[刘刚, 范一平, 赵晓军, 韩存芝. 脑胶质瘤患者血管内皮生长因子及其受体 Flt 和 KDR 表达的临床意义. 肿瘤研究与临床, 2006, 18:812-814.]

[5] Wang S, Zhao Y, Ruan Z, Chen H, Fan W, Chen J, Wu Q, Qian J, Zhang T, Huang Y, Lu D. Association between EGF + 61 G/A and glioma risk in a Chinese population. BMC Cancer, 2010, 10:221.

[6] Li D, Li XP, Wang HX, Shen QY, Li XP, Wen L, Qin XJ, Jia QL, Kung HF, Peng Y. VEGF induces angiogenesis in a zebrafish embryo glioma model established by transplantation of human glioma cells. Oncol Rep, 2012, 28:937-942.

[7] Chan AS, Leung SY, Wong MP, Yuen ST, Cheung N, Fan YW, Chung LP. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in the anaplastic progression of astrocytoma, oligodendroglioma, and ependymoma. Am J Surg Pathol, 1998, 22:816-826.

[8] Hatva E, Kaipainen A, Mentula P, Jääskeläinen J, Paetau A, Haltia M, Alitalo K. Expression of endothelial cell - specific receptor tyrosine kinases and growth factors in human brain tumors. Am J Pathol, 1995, 146:368-378.

[9] Millauer B, Longhi MP, Plate KH, Shawver LK, Risau W, Ullrich A, Strawn LM. Dominant - negative inhibition of Flk - 1 suppresses the growth of many tumor types in vivo. Cancer Res, 1996, 56:1615-1620.

[10] Wang Y, Zheng Y, Zhang W, Yu H, Lou K, Zhang Y, Qin Q, Zhao B, Yang Y, Hui R. Polymorphisms of KDR gene are associated with coronary heart disease. J Am Coll Cardiol, 2007, 50:760-767.

[11] Zhang W, Sun K, Zhen Y, Wang D, Wang Y, Chen J, Xu J, Hu FB, Hui R. VEGF receptor - 2 variants are associated with susceptibility to stroke and recurrence. Stroke, 2004, 40:2720-2726.

[12] Galan A, Ferlin A, Caretti L, Buson G, Sato G, Frigo AC, Foresta C. Association of age-related macular degeneration with polymorphisms in vascular endothelial growth factor and its receptor. Ophthalmology, 2010, 117:1769-1774.

[13] Lazzeri S, Orlandi P, Figus M, Fioravanti A, Cascio E, Di Desidero T, Agosta E, Canu B, Sartini MS, Danesi R, Nardi M, Bocci G. The rs2071559 AA VEGFR-2 genotype frequency is significantly lower in neovascular age - related macular degeneration patients. ScientificWorldJournal, 2012:ID420190.

[14] Dong G, Guo X, Fu X, Wan S, Zhou F, Myers RE, Bao G, Burkart A, Yang H, Xing J. Potentially functional genetic variants in KDR gene as prognostic markers in patients with resected colorectal cancer. Cancer Sci, 2012, 103:561-568.

[15] Sjöström S, Wibom C, Andersson U, Brännström T, Broholm H, Johansen C, Collatz-Laiet H, Liu Y, Bondy M, Henriksson R, Melin B. Genetic variations in VEGF and VEGFR2 and glioblastoma outcome. J Neurooncol, 2011, 104:523-527.

[16] Chen H, Chen Y, Zhao Y, Fan W, Zhou K, Liu Y, Zhou L, Mao Y, Wei Q, Xu J, Lu D. Association of sequence variants on chromosomes 20, 11, and 5 (20q13.33, 11q23.3, and 5p15.33) with glioma susceptibility in a Chinese population. Am J Epidemiol, 2011, 173:915-922.

[17] Ebos JM, Bocci G, Man S, Thorpe PE, Hicklin DJ, Zhou D, Jia X, Kerbel RS. A naturally occurring soluble form of vascular endothelial growth factor receptor 2 detected in mouse and human plasma. Mol Cancer Res, 2004, 2:315-326.

[18] Luan YX. The experimental research on extracellular 1 - 3 domain of VEGF receptor KDR gene therapy for glial brain tumor. Changchun: Jilin University, 2012.[栾永昕. VEGF 受体 KDR 胞外段 1-3 区(KDRn3)基因转染抑制脑胶质瘤生长的实验研究. 长春: 吉林大学, 2012.]

[19] Silva SR, Bowen KA, Rychahou PG, Jackson LN, Weiss HL, Lee EY, Townsend CM Jr, Evers BM. VEGFR-2 expression in carcinoid cancer cells and its role in tumor growth and metastasis. Int J Cancer, 2011, 128:1045-1056.

[20] Zhou W, Liu G, Park S, Wang Z, Wain JC, Lynch TJ, Su L, Christiani DC. Gene - smoking interaction associations for the ERCC1 polymorphisms in the risk of lung cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14:491-496.

(收稿日期:2014-09-10)

本期广告目次

凯那(北京泰德制药股份有限公司).....	封二
泰嘉(深圳信立泰药业股份有限公司)	封三
恩经复(厦门北大之路生物工程 有限公司)	封四