

对氧磷酶 1 基因多态性与乳腺癌的相关性研究

傅春燕 程雪 潘颖 陈述政 徐民

【摘要】目的 研究对氧磷酶 1(PON1)基因 L55M 和 Q192R 位点基因多态性与患乳腺癌风险之间的相关性。**方法** 选择 260 例乳腺癌患者作为研究组,另选同期 260 例健康妇女作为对照组,抽取所有受试者约 2ml 肘静脉血,抽提基因组 DNA,对 L55M 与 Q192R 位点基因多态性进行分析,并分析 L55M 和 Q192R 位点基因多态性与乳腺癌患者临床病理参数的关系。**结果** 两组 L55M 位点基因型和等位基因频率之间的差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。LM 基因型、MM 基因型、LM+MM 基因型或 M 等位基因与乳腺癌发病风险增加有关(均 $P < 0.05$)。两组 Q192R 位点基因型和等位基因频率之间的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。QR 基因型、RR 基因型、QR+RR 基因型或 R 等位基因与乳腺癌发病风险无关(均 $P > 0.05$)。在绝经前和绝经后携带 M 等位基因的乳腺癌患者更容易发生淋巴结转移(均 $P < 0.05$),而在 Q192R 位点处等位基因的突变情况与临床病理参数之间均无关联(均 $P > 0.05$)。**结论** PON1 基因 L55M 位点基因多态性可能与乳腺癌的风险相关,该基因位点具有作为乳腺癌预后的有用遗传标记的潜力。

【关键词】 对氧磷酶 1 乳腺癌 基因突变 单核苷酸多态性

Association of paraoxonase 1 gene polymorphism with breast cancer FU Chunyan, CHENG Xue, PAN Ying, et al. Department of Breast and Thyroid Surgery, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, China

【Abstract】Objective To study the association between the polymorphism of L55M and Q192R in paraoxonase 1 (PON1) gene and the risk of breast cancer. **Methods** A total of 260 patients with breast cancer were enrolled as the study group from January 2010 to April 2015; 260 healthy women were recruited as the control group. Genomic DNA was extracted from the peripheral blood samples of all subjects. The polymorphisms of PON1 gene L55M and Q192R were analyzed and the relationship between the frequency of L55M and Q192R polymorphisms of PON1 gene and the clinicopathological parameters of breast cancer patients was analyzed. **Results** There was significant difference in polymorphisms of L55M genotype and allele frequency between study group and control group(all $P < 0.05$). The LM, MM and LM+MM genotypes or M allele were associated with the breast cancer (all $P < 0.05$). There was no significant difference in Q192R polymorphisms between the study group and the control group (all $P > 0.05$). The QR, RR, QR+RR genotypes or R allele were not associated with the breast cancer (all $P > 0.05$). Patients with breast cancer carrying M alleles in L55M were more likely to have lymph node metastasis before and after menopause (both $P < 0.05$), while there was no significant association between the mutations at the Q192R locus and the clinicopathological parameters (all $P > 0.05$). **Conclusion** The L55M polymorphism of PON1 gene may be associated with the risk of breast cancer and the gene locus might be used as a genetic marker for the prognosis of breast cancer. women.

【Key words】 Paraoxonase 1 Breast cancer Gene mutation Single nucleotide polymorphism

乳腺癌是全球第二大常见癌症,也是女性最常见的癌症和死亡原因之一^[1-2]。研究显示老龄化、癌症家族史、不良饮食习惯等都是乳腺癌的风险因素^[3-5]。内源性

代谢物和外源性致癌物质可引起遗传损伤^[6],致癌基因和肿瘤抑制基因突变^[7]最终可能导致乳腺癌的发生。此外,在乳腺癌的发生、发展过程中,氧化应激可能对细胞增殖和恶性转化起促进作用^[8]。位于染色体 7q21.3 上的对氧磷酶 1(paraoxonase 1, PON1)不仅能够降低氧化应激反应,还与多种癌症的发生、发展有关。Wu 等^[9]认为 PON1 多态性可能与乳腺癌的发生风险有关。PON1 表达和基因型分布在不同人群中差异很大^[10]。PON1 基因的编码区存在两种常见的功能性单核苷酸多态性,分别是 L55M 和 Q192R 位点基因多态性^[10-11]。PON1 低

doi: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.7.2017-1557

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2016KYA201);丽水市科技局项目(2016zdxk01)

作者单位:323000 丽水市中心医院乳腺甲状腺外科(傅春燕、潘颖、陈述政),影像科(程雪、徐民)

通信作者:徐民, E-mail: 109205035@qq.com

活性一直是胃癌^[12]、系统性红斑狼疮^[13]和心血管疾病^[14]等的风险因素。此外,一些研究表明 PON1 基因 L55M 和/或 Q192R 位点基因多态性与上皮性卵巢癌、肺癌等的风险增加相关^[15]。本研究探讨 PON1 基因 L55M 和 Q192R 位点基因多态性与患乳腺癌风险之间的相关性,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选择 2010 年 1 月至 2015 年 4 月本院乳腺甲状腺外科收治的 260 例乳腺癌患者作为研究组,另外选同期 260 例健康妇女作为对照组。经过组织病理学确诊,年龄>18 岁,诊断标准参照《中国抗癌协会乳腺癌

诊治指南与规范(2013 版)》^[16],并使用美国癌症联合委员会(AJCC)分期系统^[17]来确定乳腺癌患者的发展阶段,纳入患者治疗前卡氏(KPS)评分>80 分,心电图与心脏功能正常。健康妇女均无任何与 PON1 基因 L55M 和 Q192R 位点基因多态性相关的恶性肿瘤或其他疾病的病史。研究组患者 AJCC I 期 13 例,II 期 81 例,III 期 126 例,IV 期 40 例;淋巴结 N0 期 115 例,N1 期 145 例;雌激素受体(ER)阳性 75 例,阴性 185 例;孕激素受体(PgR)阳性 83 例,阴性 177 例。两组年龄、BMI、绝经状态、怀孕史、吸烟和饮酒情况等比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);但研究组患者有乳腺癌家族史的比例显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组对象一般资料比较

组别	n	年龄(岁)	BMI[n(%)]			绝经状态[n(%)]	
			≤24.9kg/m ²	25.0~29.9kg/m ²	≥30.0kg/m ²	绝经前	绝经后
研究组	260	48.54±8.79	172(66.2)	66(25.4)	22(8.4)	139(53.5)	121(46.5)
对照组	260	48.72±8.14	179(68.8)	59(22.7)	22(8.5)	143(55.0)	117(45.0)
t/χ ² 值		0.24		0.53			0.12
P 值		0.81		0.77			0.73

组别	n	乳腺癌家族史[n(%)]		怀孕史[n(%)]		是否吸烟[n(%)]		是否饮酒[n(%)]	
		无	有	无	有	否	是	否	是
研究组	260	247(95.0)	13(5.0)	11(4.2)	249(95.8)	240(92.3)	20(7.7)	237(91.1)	23(8.9)
对照组	260	258(99.2)	2(0.8)	9(3.5)	251(96.5)	243(93.5)	17(6.5)	240(92.3)	20(7.7)
t/χ ² 值			8.31		0.21		0.26		0.23
P 值			0.00		0.65		0.61		0.63

1.2 方法 收集所有受试者的信息,包括年龄、BMI、绝经状态、乳腺癌家族史、怀孕史、饮酒史、吸烟史,同时收集研究组患者淋巴结转移情况、AJCC 阶段、ER 和 PgR 状态。抽取所有受试者约 2ml 肘静脉血,抽提基因组 DNA,通过聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)对 PON1 基因 L55M 和 Q192R 位点进行基因分型。用于扩增 L55M 位点目的片段的引物序列如下:正向,5'-GAAGACTGATGTATAGCCCCAG-3';反向,5'-TTTAATCCAGAGCTAATGAAAGCC-3'(170bp)。用于扩增 Q192R 位点目的片段的引物序列如下:正向,5'-TATTGTTGCTGTGGGACCTGAG-3';反向,5'-CACGCTAAACCCAAATACATCTC-3'(99bp)。PCR 扩增体系为 25μl,分别为 1.0μl 的各引物,12.5μl 的 Green PCR Master Mix(ThermoFisher,美国,货号 K1081,规格 200reactions),9.5μl 的无菌去离子水和 2.0μl 的模板 DNA。PCR 仪器为美国伯乐公司 T100 热循环仪,PCR 反应程序为:95℃热变性 5min,95℃ 45s,60℃(L55M)或 59℃(Q192R) 45s,72℃ 45s,40 个循环,然后在 72℃孵

育 10min。PCR 产物在 2.5%琼脂糖凝胶上分离,随后用溴化乙锭(Sigma,批号 E8751,规格 1g)染色观察。进行 RFLP 分析以检测 PCR 扩增后的目的片段基因型。将消化的片段在 3%琼脂糖上分离,并使用 Bio-Rad GelDoc 2000 XR+ System(美国伯乐公司)显色。每次运行中设置阴阳性对照,以确保基因型评估的准确性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件。使用 Pearson 双侧 χ² 检验评估 Hardy-Weinberg 平衡, $P>0.05$ 表示符合 Hardy-Weinberg 平衡。比较两组一般资料的差异时,计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;分类变量组间比较采用 χ² 检验。研究组和对照组的基因型和等位基因频率的差异采用 χ² 检验。采用单因素 logistic 回归分析计算乳腺癌的风险,并计算单纯基因型或等位基因的粗略 OR 值和 95%CI;采用 Bonferroni 校正年龄、BMI、绝经状态、乳腺癌家族史、怀孕史、饮酒史、吸烟史等参数,采用多因素 logistic 回归分析计算校正后的 OR 值和 95%CI。采用多因素 logistic 回归分析确定基因型频率与临床病理参数之间的关系。

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 L55M 位点等位基因和基因型频率分布
两组受试者的 L55M 位点的基因型频率均符合 Hardy-Weinberg 平衡(均 $P > 0.05$)。总体分析结果和基于绝经状态的分组分析结果均显示研究组和对照组 L55M 位点基因型和等位基因频率之间的差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。总体分析结果显示,LL 基因型频率与 LM 和 MM 基因型频率不同,Bonferroni 校正后 $P < 0.05$ 。在亚组分析中,LL 基因型的频率也与 LM 基因型的频率不同,Bonferroni 校正后 $P < 0.05$ 。此外,在整体和亚组分析中,LL 基因型频率与携带 M 基因的频率不同,Bonferroni 校正后 $P < 0.05$ 。以 LL 基因型

和 L 等位基因作为参考,分析乳腺癌的发病风险,结果显示 LM 基因型、MM 基因型、LM+MM 基因型或 M 等位基因与乳腺癌发病风险增加有关(均 $P < 0.05$)。

在基于绝经状态的亚组分析中,绝经前两组受试者中观察到的 L55M 位点基因型频率符合 Hardy-Weinberg 平衡(均 $P > 0.05$)。由于在对照组中未观察到 MM 基因型,所以无法检查 MM 基因型与乳腺癌发病风险之间的关联。具有 LM 基因型和 LM+MM 基因型或 M 等位基因与乳腺癌发病风险增加有关(均 $P < 0.05$)。绝经后两组受试者中观察到的 L55M 位点基因型频率均符合 Hardy-Weinberg 平衡(均 $P > 0.05$)。LM 基因型、LM+MM 基因型或 M 等位基因与乳腺癌发病风险增加有关(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组 L55M 位点等位基因和基因型频率分布[例(%)]

组别	n	总体					
		LL	LM	MM	LM+MM	L	M
研究组	260	202(77.7)	51(19.6)	7(2.7)	58(22.3)	455(87.5)	65(12.5)
对照组	260	238(91.5)	21(8.1)	1(0.4)	22(8.5)	497(95.6)	23(4.4)
OR 值(95%CI)		1	2.861(1.615~5.103)	8.248(1.013~16.521)	3.106(1.785~5.439)	1	3.087(1.842~5.208)
P 值			0.000	0.019	0.000		0.000
校正 OR 值(95%CI)		1	1.543(1.248~1.809)	1.906(1.007~2.174)	1.579(1.298~1.833)	1	1.545(1.306~1.748)
P 值			0.000	0.048	0.000		0.000
组别	n	绝经前					
		LL	LM	MM	LM+MM	L	M
研究组	260	116(44.6)	21(8.1)	2(0.8)	23(8.9)	253(91.0)	25(9.0)
对照组	260	134(51.5)	9(3.5)	0(0.0)	9(3.5)	277(96.9)	9(3.1)
OR 值(95%CI)		1	2.695(1.119~6.641)	—	2.952(1.240~7.196)	1	3.041(1.325~7.167)
P 值			0.015	—	0.007		0.004
校正 OR 值(95%CI)		1	1.509(1.058~1.886)	—	1.549(1.110~1.910)	1	1.540(1.143~1.841)
P 值			0.024	—	0.012		0.006
组别	n	绝经后					
		LL	LM	MM	LM+MM	L	M
研究组	260	86(33.1)	30(11.5)	5(1.9)	35(13.5)	202(83.5)	40(16.5)
对照组	260	104(40.0)	12(4.6)	1(0.4)	13(5.0)	220(94.0)	14(6.0)
OR 值(95%CI)		1	3.023(1.386~6.688)	6.047(0.668~19.461)	3.256(1.544~6.956)	1	3.112(1.583~6.199)
P 值			0.002	0.066	0.001		0.000
校正 OR 值(95%CI)		1	1.578(1.167~1.952)	1.841(0.791~2.214)	1.611(1.221~1.969)	1	1.547(1.228~1.813)
P 值			0.004	0.154	0.004		0.000

2.2 两组 Q192R 位点等位基因和基因型频率分布
两组受试者的 Q192R 位点基因型频率符合 Hardy-Weinberg 平衡(均 $P > 0.05$)。总体分析结果显示研究组和对照组 Q192R 位点基因型和等位基因频率之间的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。以 QQ 基因型和 Q 等位基因作为参考,分析乳腺癌的发病风险,总体分析结

果显示,QR 基因型、RR 基因型、QR+RR 基因型或 R 等位基因与乳腺癌发病风险无关(均 $P > 0.05$)。基于绝经状态的分组分析结果显示研究组和对照组 Q192R 位点基因型和等位基因频率之间的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。Q192R 基因型或等位基因频率与乳腺癌发病风险均无关(均 $P > 0.05$),见表 3。

表 3 两组 Q192R 等位基因和基因型频率分布[例(%)]

组别	n	总体					
		QQ	QR	RR	QR+RR	Q	R
研究组	260	111(42.7)	111(42.7)	38(14.6)	149(57.3)	333(64.0)	187(36.0)
对照组	260	115(44.2)	107(41.2)	38(14.6)	145(55.8)	337(64.8)	183(35.2)
OR 值(95%CI)		1	1.075(0.728~1.587)	1.036(0.596~1.800)	1.065(0.741~1.529)	1	1.034(0.796~1.344)
P 值			0.704	0.894	0.723		0.796
校正 OR 值(95%CI)		1	1.037(0.853~1.259)	1.018(0.757~1.318)	1.032(0.862~1.240)	1	1.017(0.890~1.156)
P 值			0.776	0.999	0.791		0.846
组别	n	绝经前					
		QQ	QR	RR	QR+RR	Q	R
研究组	260	61(23.5)	58(22.3)	20(7.7)	78(30.0)	180(64.7)	98(35.3)
对照组	260	63(24.2)	59(22.7)	21(8.1)	80(30.8)	185(64.7)	101(35.3)
OR 值(95%CI)		1	1.015(0.593~1.737)	0.984(0.458~2.113)	1.007(0.612~1.657)	1	0.997(0.695~1.430)
P 值			0.953	0.963	0.977		0.988
校正 OR 值(95%CI)		1	1.008(0.767~1.321)	0.992(0.646~1.413)	1.004(0.782~1.297)	1	0.999(0.828~1.193)
P 值			0.999	0.998	0.999		0.999
组别	n	绝经后					
		QQ	QR	RR	QR+RR	Q	R
研究组	260	50(19.3)	53(20.4)	18(6.9)	71(27.3)	153(63.2)	89(36.8)
对照组	260	52(20.0)	48(18.5)	17(6.5)	65(25.0)	152(65.0)	82(35.0)
OR 值(95%CI)		1	1.148(0.638~2.069)	1.101(0.477~2.544)	1.136(0.658~1.963)	1	1.078(0.728~1.596)
P 值			0.622	0.806	0.627		0.693
校正 OR 值(95%CI)		1	1.070(0.801~1.430)	1.049(0.666~1.517)	1.065(0.816~1.404)	1	1.038(0.853~1.249)
P 值			0.725	0.960	0.722		0.765

2.3 L55M 和 Q192R 位点基因多态性与乳腺癌患者临床病理参数的关系 本研究检测了 L55M 和 Q192R 位点基因多态性与乳腺癌患者临床病理参数之间的关系, 总体分析结果显示 M 等位基因与绝经状态和淋巴结转移相关(均 $P < 0.05$)。基于绝经状态的分组分析结果显示在绝经前和绝经后携带 M 等位基因的乳腺癌患者更容易发生淋巴结转移(均 $P < 0.05$), 而 Q192R 等位基因的突变情况与临床病理参数之间均无关联(均 $P > 0.05$), 见表 4~5。

3 讨论

本研究结果显示, 乳腺癌患者的 LM 基因型、MM 基因型和 M 等位基因频率明显高于对照组, 差异有统计学意义, 与相关研究结果一致^[7]。此外, 笔者采用 Bonferroni 校正多次测试, 使统计学 P 值更加标准化, 通过 logistic 回归分析可能更适合于探索 L55M 位点基因多态性与乳腺癌风险之间的关联。研究结果显示, 与 LL 基因型相比, 具有 LM 基因型患者的乳腺癌风险增加了 1.543 倍, 而具有 MM 基因型患者的乳腺癌风险增加了 1.906 倍。另外, LM+MM 基因型或 M 等位基因携带者患乳腺癌风险分别增加了 1.579 倍和 1.545 倍。此外, MM

基因型患者的乳腺癌风险高于至少 1 个 M 等位基因携带者(LM 基因型、LM + MM 基因型和 M 等位基因)的风险, 与国外研究结果一致^[18], 然而, 国外研究结果显示, 乳腺癌患者和正常人中携带 M 基因的频率明显高于本研究中的统计结果, 可能是由于人种的差异所致。据单倍型图(HapMap)数据库的数据显示, 我国西部地区的种族人群比东部人群更容易出现 M 等位基因突变。本研究中对照组只有 8.5% 为 M 等位基因突变携带者, 与 HapMap 数据库中北京汉族人群的数据一致。另外, 针对美国和埃及患者的研究结果显示, L55M 位点 M 等位基因突变携带者患乳腺癌的风险明显更高^[19]。

在基于绝经期的亚组分析中, 绝经前对照组中未观察到 MM 基因型。因此, 需要较大的对照组样本量来检查这种基因型患者绝经状态和乳腺癌风险之间的关系。Lucio 等^[20]研究发现, 与对照个体相比, 具有 MM 基因型的绝经前妇女的乳腺癌风险增加了 3.83 倍; 然而, 他们的研究未发现 LM 基因型患者患乳腺癌的风险增加。本研究中 MM 基因型与乳腺癌发病风险之间的相关性相对较弱, 需要进一步扩大样本量进行研究。

在研究组或对照组中, 笔者均未发现 Q192R 位点等位基因和基因型频率与乳腺癌发病风险的相关性, 与

表 4 L55M 位点基因多态性与乳腺癌患者临床病理参数的关系

临床病理参数	总体(n=260)			绝经前(n=139)			绝经后(n=121)		
	LL	LM+MM	P 值	LL	LM+MM	P 值	LL	LM+MM	P 值
年龄(岁)	48.54 ± 10.05	49.04 ± 9.97	0.74	41.05 ± 5.84	39.54 ± 6.04	0.26	57.86 ± 5.74	55.68 ± 4.87	0.05
绝经状态[n(%)]									
绝经前	116(57.4)	23(39.7)	0.02	-	-	-	-	-	-
绝经后	86(42.6)	35(60.3)		-	-		-	-	
BMI[n(%)]									
≤24.9kg/m ²	130(64.4)	42(72.4)	0.41	68(58.6)	14(60.9)	0.98	62(72.1)	28(80.0)	0.38
25.0~29.9kg/m ²	52(25.7)	13(22.4)		37(31.9)	7(30.4)		15(17.4)	6(17.1)	
≥30.0kg/m ²	20(9.9)	3(5.2)		11(9.5)	2(8.7)		9(10.5)	1(2.9)	
乳腺癌家族史[n(%)]									
有	10(5.0)	2(3.4)	0.63	6(5.2)	1(4.3)	0.87	4(4.7)	1(2.9)	0.65
无	192(95.0)	56(96.6)		110(94.8)	22(95.7)		82(95.3)	34(97.1)	
怀孕史[n(%)]									
有	195(96.5)	54(93.1)	0.25	110(94.8)	20(87.0)	0.16	85(98.8)	34(97.1)	0.51
无	7(3.5)	4(6.9)		6(5.2)	3(13.0)		1(1.2)	1(2.9)	
淋巴结转移[n(%)]									
N0	100(49.5)	16(27.6)	0.00	75(64.7)	9(39.1)	0.02	25(29.1)	7(20.0)	0.01
N1	102(50.5)	42(72.4)		41(35.3)	14(60.9)		61(70.9)	28(80.0)	
吸烟史[n(%)]									
有	15(7.4)	5(8.6)	0.76	14(12.1)	4(17.4)	0.49	1(1.2)	1(2.9)	0.51
无	187(92.6)	53(91.4)		102(87.9)	19(82.6)		85(98.8)	34(97.1)	
饮酒史[n(%)]									
有	18(8.9)	6(10.3)	0.97	16(13.8)	4(17.4)	0.65	2(2.3)	2(5.7)	0.34
无	184(91.1)	52(89.7)		100(86.2)	19(82.6)		84(97.7)	33(94.3)	
ER[n(%)]									
阳性	56(27.7)	19(32.8)	0.46	34(29.3)	9(39.1)	0.35	22(25.6)	10(28.6)	0.74
阴性	146(72.3)	39(67.2)		82(70.7)	14(60.9)		64(74.4)	25(71.4)	
PgR[n(%)]									
阳性	66(32.7)	18(31.0)	0.81	41(35.3)	9(39.1)	0.73	25(29.1)	9(25.7)	0.71
阴性	136(67.3)	40(69.0)		75(64.7)	14(60.9)		61(70.9)	26(74.3)	
AJCC [n(%)]									
I 期	10(5.0)	3(5.2)	0.59	9(7.7)	2(8.7)	0.78	1(1.2)	1(2.9)	0.73
II 期	63(31.2)	17(29.3)		38(32.8)	6(26.1)		25(29.1)	11(31.4)	
III 期	95(47.0)	32(55.2)		48(41.4)	12(52.2)		47(54.6)	20(57.1)	
IV 期	34(16.8)	6(10.3)		21(18.1)	3(13.0)		13(15.1)	3(8.6)	

Hussein 等^[19]研究一致。然而, Gallicchio 等^[21]发现 Q192R 位点基因多态性与侵入性乳腺癌的发病风险降低有关, Lucio 等^[20]报道 Q192R 位点 R 等位基因与乳腺癌的发病风险降低有关。亚组分析研究发现仅在绝经后组才观察到 Q192R 位点 R 等位基因与乳腺癌降低风险之间的关系^[20], 这说明 R 等位基因不会降低绝经前妇女的乳腺癌风险。本研究中笔者并未发现在绝经前或绝经后组中 Q192R 位点基因多态性与乳腺癌风险之间的关系。本研究结果与 Gallicchio 等^[21]的差异说明 Q192R 位点基因多态性与乳腺癌风险之间关系可能与种族差异有关。

近年来, Meta 分析探讨了 PON1 基因 Q192R 位点基因多态性与乳腺癌发病风险的相关性, 研究结果均认为 Q192R 位点基因多态性与乳腺癌风险并无显著相关性^[22-23], 但 Fang 等^[23]发现 R 等位基因一般在亚洲人群中与癌症风险降低相关。结合前面的研究和本次研究结果可以看出, R 等位基因与中国人对乳腺癌的易感性增加并无相关性。不过关于其他地区和民族群体的流行病学研究需要进一步研究。

本研究在检测 L55M 和 Q192R 位点基因多态性与乳腺癌患者临床病理参数之间的关系时, 总体分析结果

表 5 Q192R 位点基因多态性与乳腺癌患者临床病理参数的关系

临床病理参数	总体(n=260)			绝经前(n=139)			绝经后(n=121)		
	QQ	QR+RR	P 值	QQ	QR+RR	P 值	QQ	QR+RR	P 值
年龄(岁)	50.08 ± 9.43	48.98 ± 9.65	0.36	42.15 ± 6.43	40.68 ± 6.15	0.17	57.84 ± 5.58	56.97 ± 5.64	0.40
绝经状态[n(%)]									
绝经前	61(55.0)	78(52.4)	0.68	-	-	-	-	-	-
绝经后	50(45.0)	71(47.7)		-	-		-	-	
BMI[n(%)]									
≤ 24.9kg/m ²	72(64.9)	102(68.5)	0.51	36(59.0)	48(61.5)	0.96	36(72.0)	54(76.0)	0.29
25.0~29.9kg/m ²	31(27.9)	33(22.1)		20(32.8)	24(30.8)		11(22.0)	9(12.7)	
≥ 30.0kg/m ²	8(7.2)	14(9.4)		5(8.2)	6(7.7)		3(6.0)	8(11.3)	
乳腺癌家族史[n(%)]									
有	6(5.4)	7(4.7)	0.80	3(4.9)	4(5.1)	0.96	3(6.0)	3(4.2)	0.66
无	105(94.6)	142(95.3)		58(95.1)	74(94.9)		47(94.0)	68(95.8)	
怀孕史[n(%)]									
有	105(94.6)	144(96.6)	0.42	56(91.8)	74(94.9)	0.47	49(98.0)	70(98.6)	0.80
无	6(5.4)	5(3.4)		5(8.2)	4(5.1)		1(2.0)	1(1.4)	
淋巴结转移[n(%)]									
N0	45(40.5)	70(47.0)	0.30	34(55.7)	49(62.8)	0.40	11(22.0)	21(29.6)	0.35
N1	66(59.5)	79(53.0)		27(44.3)	29(37.2)		39(78.0)	50(70.4)	
吸烟史[n(%)]									
有	6(5.4)	13(8.7)	0.31	5(8.2)	11(14.1)	0.28	1(2.0)	2(2.8)	0.78
无	105(94.6)	136(91.3)		56(91.8)	67(85.9)		49(98.0)	69(97.2)	
饮酒史[n(%)]									
有	9(8.1)	13(8.7)	0.86	8(13.1)	10(12.8)	0.96	1(2.0)	3(4.2)	0.50
无	102(91.9)	136(91.3)		53(86.9)	68(87.2)		49(98.0)	68(95.8)	
ER[n(%)]									
阳性	34(30.6)	40(26.8)	0.50	20(32.8)	23(29.5)	0.68	14(28.0)	17(23.9)	0.62
阴性	77(69.4)	109(73.2)		41(67.2)	55(70.5)		36(72.0)	54(76.1)	
PgR[n(%)]									
阳性	40(36.0)	44(29.5)	0.27	26(42.6)	25(32.1)	0.20	14(28.0)	19(26.8)	0.88
阴性	71(64.0)	105(70.5)		35(57.4)	53(68.0)		36(72.0)	52(73.2)	
AJCC[n(%)]									
I 期	3(2.7)	10(6.7)	0.29	2(3.3)	8(10.3)	0.22	1(2.0)	2(2.8)	0.64
II 期	32(28.8)	49(32.9)		16(26.2)	27(34.6)		16(32.0)	22(31.0)	
III 期	60(54.1)	66(44.3)		31(50.8)	30(38.5)		29(58.0)	36(50.7)	
IV 期	16(14.4)	24(16.1)		12(19.7)	13(16.7)		4(8.0)	11(15.5)	

显示 M 等位基因与绝经状态和淋巴结转移相关。基于绝经状态的亚组分析结果显示在绝经前和绝经后携带 M 等位基因的乳腺癌患者更容易发生淋巴结转移。在以前的两项研究中也观察到 M 等位基因与淋巴结转移之间的关联^[17,24]。此外, Ahmed 等^[17]指出 M 等位基因与缺乏 ER 有关。本研究结果中也观察到类似的趋势,但是这种差异无统计学意义。相比之下, M 等位基因与此处观察到的绝经后状态之间相关性的报道较少。Xu 等^[25]表明绝经状态是中国人群发生乳腺癌的危险因素, M 等位基因突变可能在促进肿瘤发展中发挥重要作用。相比之下, 本研究未发现 Q192R 位点等位基因的突变情况与

临床病理参数之间的相关性。

综上所述, 本研究探讨了 PON1 基因 L55M 和 Q192R 位点基因多态性与患乳腺癌风险之间的相关性。研究发现 L55M 位点 M 突变与患者的乳腺癌风险增加有关, 并且可能在肿瘤发展中发挥重要作用。相比之下, Q192R 位点 R 等位基因可能不是该群体中乳腺癌敏感性和预后的合适标记。然而, 由于本研究样本相对较小, 不能够分析我国不同民族女性差异的情况, 其临床意义可能有所限制。需要未来具有较大样本量和不同种族妇女的研究, 以研究 PON1 基因多态性作为乳腺癌风险和肿瘤预后的遗传标记的作用。

4 参考文献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *International Journal of Cancer*, 2015, 136(5):E359. doi:10.1002/ijc.29210.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA A Cancer Journal for Clinicians*, 2016, 66(2):115. doi:10.3322/caac.21338.
- [3] Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, et al. Breast cancer risk factors[J]. *Menopause Review*, 2015, 14(3):196–202. doi:10.5114/pm.2015.54346.
- [4] Isik A, Okan I, Firat D, et al. A new prognostic strategy for gastric carcinoma: albumin level and metastatic lymph node ratio[J]. *Minerva Chirurgica*, 2014, 69(3):147–153. doi:10.1016/s0939-4753(04)80149-2.
- [5] 中华预防医学会妇女保健分会乳腺学组. 中国乳腺癌患者生活方式指南[J]. *中华外科杂志*, 2017, 55(2):81–85. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.02.001.
- [6] Grundy A, Richardson H, Schuetz JM, et al. DNA repair variants and breast cancer risk[J]. *Environmental & Molecular Mutagenesis*, 2016, 57(4):269. doi:10.1002/em.22013.
- [7] Foratyazdi M, Neamatzadeh H, Sheikha MH, et al. BRCA1 and BRCA2 common mutations in Iranian breast cancer patients: a Meta analysis[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Apjcp*, 2015, 16(3):1219–1224. doi:10.7314/APJCP.2015.16.3.1219.
- [8] Zhao Y, Wang H, Pan YY, et al. Association of lipid profile levels in premenopausal and postmenopausal women with breast cancer: A meta-analysis[J]. *International Journal of Clinical & Experimental Medicine*, 2016, 9(2):552–563. doi:10.1007/978-3-319-26012-9_22.
- [9] Wu J, Fang M, Zhou X, et al. Paraonase 1 gene polymorphisms are associated with an increased risk of breast cancer in a population of Chinese women[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15):25362–25371. doi:10.18632/oncotarget.15911.
- [10] Wei GZ, Zhu MY, Fang W, et al. Paraonase (PON1) polymorphisms Q192R and L55M are not associated with human longevity[J]. *Z Gerontol Geriatr*, 2016, 49(1):24–31. doi:10.1007/s00391-015-0892-1.
- [11] Kota SK, Meher LK, Kota SK, et al. Implications of serum paraonase activity in obesity, diabetes mellitus, and dyslipidemia[J]. *Indian Journal of Endocrinology & Metabolism*, 2013, 17(3):402–412. doi:10.4103/2230-8210.111618.
- [12] Atay AE, Kaplan MA, Evliyaoglu O, et al. The predictive role of Paraonase 1 (PON1) activity on survival in patients with metastatic and nonmetastatic gastric cancer[J]. *Clinica Terapeutica*, 2014, 165(1):1–5. doi:10.7471/CT.2014.1663.
- [13] Ibrahim AA, El-Lebedy D, Ashmawy I, et al. Association between paraonase-1 gene Q192R and L55M polymorphisms in systemic lupus erythematosus (SLE) and anti-phospholipid syndrome (APS) in a population from Cairo of Egypt[J]. *Clinical Rheumatology*, 2017, 36(6):1–6. doi:10.1007/s10067-017-3567-z.
- [14] Wu GC, Liu HR, Leng RX, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: a systemic review and meta-analysis[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2016, 15(1):22–37. doi:10.1016/j.autrev.2015.10.002.
- [15] Lei C, Wei L, Lu F, et al. Association between L55M polymorphism in Paraonase 1 and cancer risk: a meta-analysis based on 21 studies[J]. *Oncotargets & Therapy*, 2016, 9(Issue 1):1151. doi:10.2147/OTT.S96990.
- [16] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 版)[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 28(8):637–693. doi:10.3969/j.issn.1007-3969.2015.09.010.
- [17] Ahmed NS, Shafik NM, Elraheem OA, et al. Association of paraonase-1(Q192R and L55M) gene polymorphisms and activity with colorectal cancer and effect of surgical intervention[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Apjcp*, 2015, 16(2):803–809. doi:10.7314/apjcp.2015.16.2.803.
- [18] Türe M, Yildiz M, Karkucak M, et al. Investigation of TNF- α gene (G308A) and GSTP1 gene (Ile105Val) polymorphisms in Turkish patients with retinopathy of prematurity[J]. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2015, 45(1):164–168. doi:10.3906/sag-1307-94.
- [19] Hussein YM, Gharib AF, Etewa RL, et al. Association of L55M and Q192R polymorphisms in paraonase 1 (PON1) gene with breast cancer risk and their clinical significance[J]. *Molecular & Cellular Biochemistry*, 2011, 351(1–2):117–123. doi:10.1007/s11010-011-0718-4.
- [20] Lucio C, Talesa VN, Stefania G, et al. CYP17, GSTP1, PON1 and GLO1 gene polymorphisms as risk factors for breast cancer: an Italian case-control study[J]. *BMC Cancer*, 2009, 9(1):115. doi:10.1186/1471-2407-9-115.
- [21] Gallicchio L, Mcsorley MA, Newschaffer CJ, et al. Body mass, polymorphisms in obesity-related genes, and the risk of developing breast cancer among women with benign breast disease[J]. *Cancer Detection & Prevention*, 2007, 31(2):95–101. doi:10.1016/j.cdp.2007.02.004.
- [22] Fang DH, Fan CH, Ji Q, et al. Differential effects of paraonase 1 (PON1) polymorphisms on cancer risk: evidence from 25 published studies[J]. *Molecular Biology Reports*, 2012, 39(6):6801–6809. doi:10.1007/s11033-012-1505-3.
- [23] Zhang M, Xiong H, Fang L, et al. Paraonase 1 (PON1) Q192R gene polymorphism and cancer risk: A Meta-analysis based on 30 publications[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(10):4457–4463. doi:10.7314/APJCP.2015.16.10.4457.
- [24] Hussein YM, Gharib AF, Etewa RL, et al. Association of L55M and Q192R polymorphisms in paraonase 1 (PON1) gene with breast cancer risk and their clinical significance[J]. *Molecular & Cellular Biochemistry*, 2011, 351(1–2):117–123. doi:10.1007/s11010-011-0718-4.
- [25] Xu YL, Sun Q, Shan GL, et al. Risk factors of breast cancer in china: a case-control study[J]. *Med J Putsch*, 2011, 2(5):7–14. doi:10.5114/aoms.2012.28558.

(收稿日期:2017-07-03)

(本文编辑:陈丽)