

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.011

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.011>

CD40 rs1535045 多态性与海南汉族人群肺癌的相关性

唐文军¹, 闫其星², 王天柱¹, 林海锋¹, 薛丽³

(1. 海南医学院第二附属医院肿瘤内科, 海口 570311; 2. 海南医学院第二附属医院药学部, 海口 570311;
3. 海南医学院中心实验室, 海口 571101)

[摘要] 目的: 探讨CD40 rs1535045多态性与海南汉族人群肺癌的相关性。方法: 采用病例对照研究的方法, 收集258例肺癌患者和270例健康对照者的外周静脉血, 提取血液基因组DNA, 应用等位基因特异性聚合酶链反应(allele-specific PCR, AS-PCR)法和焦磷酸测序法进行基因分型。结果: 在非吸烟女性组中, C等位基因的分布频率高于对照组($P=0.001$), 相对于T等位基因, 携带C等位基因的非吸烟女性的肺腺癌发病风险增加($OR=2.58$, 95% CI 1.50~4.45); 吸烟男性组中, C等位基因的分布频率高于T等位基因($P=0.043$), 携带C等位基因吸烟男性的肺鳞癌发病风险增高($OR=1.93$, 95% CI 1.02~3.65)。结论: CD40 rs1535045多态性与肺癌的发生有关, 对吸烟男性的肺鳞癌和非吸烟女性的肺腺癌的发生可能具有预测作用。

[关键词] CD40; 肺癌; 单核苷酸多态性; 易感性; 海南

Correlation of the polymorphisms in CD40 rs1535045 with risk for lung cancer in Hainan Han population

TANG Wenjun¹, YAN Qixing², WANG Tianzhu¹, LIN Haifeng¹, XUE Li³

(1. Department of Medical Oncology, Second Affiliated Hospital, Hainan Medical College, Haikou 570311; 2. Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital, Hainan Medical College, Haikou 570311; 3. Science Research Center, Hainan Medical College, Haikou 571101, China)

Abstract **Objective:** To evaluate the association between the polymorphisms in CD40 rs1535045 and lung cancer. **Methods:** We performed a case-control study with 258 patients and 270 controls. Genomic DNA was extracted using a blood genome extraction kit. Genotyping was conducted using allele-specific polymerase chain reaction (allele-specific PCR, AS-PCR) and pyrosequencing. **Results:** The frequency of the C allele of rs1535045 was significantly higher in non-smoking female patients with lung adenocarcinoma ($P=0.001$), compared with T allele, individuals with C allele had a higher risk for lung adenocarcinoma in non-smoking female ($OR=2.58$, 95% CI 1.50–4.45). The frequency of the C allele was also significantly higher in smoking man patients with lung squamous cell carcinomas ($P=0.043$), individuals with C allele had a higher risk with lung squamous cell carcinomas ($OR=1.93$, 95% CI 1.02–3.65). **Conclusion:** We find that the polymorphisms of CD40 rs1535045

收稿日期 (Date of reception): 2018-05-16

通信作者 (Corresponding author): 薛丽, Email: xueli-65@163.com

基金项目 (Foundation item): 海南省科技厅重点项目 (ZDYF2017133)。This work was supported by the Science and Technology Key Project Foundation of Hainan Province, China (ZDYF2017133).

were associated with the risk for lung cancer, and the polymorphisms of CD40 rs1535045 may be a predictor for lung adenocarcinoma in non-smoking female and squamous cell carcinomas in smoking man.

Keywords CD40; lung cancer; single nucleotide polymorphism; susceptibility; Hainan

肺癌是最常见恶性肿瘤,也是病死率最高的癌症之一。由于起病隐匿,早期缺乏特异症状,70%的患者在确诊时已发生远处转移,5年生存率不足15%^[1],而早期发现并治疗的患者5年生存率为73%^[2]。因此,积极寻找肺癌早期诊断的方法是提高生存率的关键。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是人类可遗传变异中最常见的一种,是影响肺癌易感性的关键因素之一,已成为研究肺癌分子标志物的重要内容和筛选肺癌高危人群的重要手段。

CD40基因位于20q11-20q13,其编码的CD40是肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNF-R)超家族成员。CD40表达于几乎所有的B细胞恶性肿瘤和70%以上的实体瘤^[3-4],在抑制肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤细胞分化增殖等方面具有重要作用^[5]。研究^[6]显示:CD40在肺癌组织中呈高表达,并与肺癌的侵袭、转移及预后密切相关。近期国外有研究^[7]认为CD40 rs1535045多态性与肺癌的易感性可能相关。因此,本研究选择该位点为研究对象,拟探讨其与海南汉族人群肺癌易感性的关系。

1 材料与方法

1.1 材料

采用病例对照研究方法,共纳入258例肺癌患者和270例健康对照者。病例组选取从2014年6月至2015年7月间在海南医学院第二附属医院经病理确诊为肺癌的病例。对照组为同时期入院体检的健康个体,与病例组性别比例一致,年龄(± 5 岁)与病例频数匹配。将吸烟 ≥ 1 支/d,且持续半年以上定义为吸烟者;患者均进行CEA, NSE, SCC, CA199, CA125, CA153检测,其中有一项高于正常参考值者定义为异常。本研究经过海南医学院第二附属医院伦理委员会的审核通过,研究对象对本次研究均知情同意并签字。

所有研究对象被抽取3 mL空腹外周静脉血,3% EDTA溶液抗凝。使用血液基因组DNA提取试剂盒提取基因组DNA。采用紫外分光光度法鉴定DNA的含量及纯度。

1.2 方法

采用AS-PCR法进行基因分型,具体如下:反应体系总体积为20 μ L,包括:2 \times TaqMan Master 10 μ L, Primer F 1 μ L, Primer R 1 μ L, Primer RC/RT 1 μ L, 基因组DNA 2 μ L (50 ng), ddH₂O 5 μ L。反应条件:95 $^{\circ}$ C预变性10 min, 95 $^{\circ}$ C变性30 s, 59 $^{\circ}$ C退火30 s, 72 $^{\circ}$ C延伸60 s,进行35个循环,72 $^{\circ}$ C终末延伸10 min。盲法抽取不低于10%的样品重复实验,以证实其结果准确、可靠。AS-PCR引物和焦磷酸测序引物如表1所示。

表1 CD40基因rs1535045位点的AS-PCR引物和焦磷酸测序引物

Table 1 Primers and probes used for CD40 rs1535045 genotyping

| 引物 | 序列(5'→3') |
|--------------|-------------------------|
| AS-PCR | |
| 正向引物 | CTACTTTAGAGGGCTGTAGATTC |
| 反向引物 | ACAAGAAGCCCTCAATAGATA |
| 反向等位基因特异性引物C | TTACCTCTTCCAGCTCCG |
| 反向等位基因特异性引物T | TTACCTCTTCCAGCTCCA |
| 焦磷酸测序 | |
| 正向引物 | TGAAGCAATGGCTCTTAGGG |
| 反向引物 | CCCCTTACCTCTTCCAGCT |
| 测序引物 | TTACCTCTTCCAGCTC |

1.3 统计学处理

应用SPASS 18.0软件进行分析。组间差异比较采用 t 检验;计数变量比较采用 χ^2 检验;以比值比(odds ratio, OR)及其95%可信区间(confidence interval, CI)表示相对危险度;采用logistic回归分析各危险因素与肺癌的关系。所有统计学检验为双侧检验,检验水准 α 取0.05。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本特征比较

两组在年龄、性别、家族史方面差异无统计学意义($P>0.05$; 表2, 3)。

表2 病例组和对照组人群的一般资料

Table 2 General information of lung cancer patients and healthy controls

| 组别 | n | 性别/[例(%)] | | 年龄/[例(%)] | | 吸烟/[例(%)] | | 家族史/[例(%)] | |
|-----|-----|------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 男 | 女 | ≤61岁 | >61岁 | 是 | 否 | 有 | 无 |
| 病例组 | 258 | 184 (71.3) | 74 (28.7) | 124 (48.1) | 134 (51.9) | 136 (52.7) | 122 (47.3) | 27 (10.5) | 231 (89.5) |
| 对照组 | 270 | 193 (71.5) | 77 (28.5) | 116 (43.0) | 154 (57.0) | 89 (33.0) | 181 (67.0) | 18 (6.7) | 252 (93.3) |
| P | | 0.967 | | 0.239 | | <0.001 | | 0.118 | |

表3 病例组患者的临床资料(n=258)

Table 3 Clinical characteristics of lung cancer patients (n=258)

| 变量 | 例数(%) |
|----------|------------|
| 病理类型 | |
| 腺癌 | 149 (57.8) |
| 鳞癌 | 52 (19.2) |
| 小细胞肺癌 | 47 (18.2) |
| 其他 | 10 (3.9) |
| 临床分期 | |
| I + II | 89 (34.5) |
| III + IV | 169 (65.5) |
| 肿瘤标志物 | |
| 异常 | 154 (59.7) |
| 正常 | 104 (40.3) |
| 远处转移 | |
| 是 | 85 (32.9) |
| 否 | 173 (67.1) |

2.3 两组 rs1535045 的多态性

两组CD40 rs1535045各基因型分布差异有统计学意义($P=0.013$)。肺癌组中C等位基因分布频率也显著高于对照组($P=0.005$; 表4)。

2.4 不同病理类型肺癌患者 rs1535045 多态性

腺癌和鳞癌组中C等位基因分布频率与对照组相比, 差异具有统计学意义($P<0.05$; 表5)。

2.2 Hardy-weinberg 平衡检验

两组的CD40 rs1535045位点的各基因型分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律($\chi^2=0.88$, $P=0.347$), 表明该SNP的基因型期望值与观察值吻合度较高, 样本有较好的代表性。

2.5 rs1535045 多态性与肺癌相关性的多元回归分析

多元回归分析显示: 肺癌的发生与吸烟($P<0.001$)、性别($P=0.029$)和rs1535045多态性($P=0.023$, $P=0.012$)相关(表6)。

2.6 按性别和吸烟状态分层分析小细胞肺癌患者的 rs1505045 多态性

两组小细胞肺癌各基因型分布和等位基因的分布频率相比差异均无统计学意义($P>0.05$; 表7)。

2.7 按性别和吸烟状态分层分析肺腺癌患者的 rs1505045 多态性

在非吸烟女性组中, CC基因型和C等位基因的分布频率均显著高于对照组($P=0.002$, $P=0.001$), 携带CC基因型的非吸烟女性肺腺癌发病风险与TT基因型相比明显升高(OR=4.20, 95% CI 1.34~13.19), 相对于rs1535045 T等位基因, 携带C等位基因的非吸烟女性肺腺癌发病风险显著增加(OR=2.58, 95% CI 1.50~4.45; 表8)。

2.8 按性别和吸烟状态分层分析肺鳞癌患者的 rs1505045 多态性

在吸烟男性组中, C等位基因的分布频率明显高于T等位基因($P=0.043$), 提示相对于rs1535045 T等位基因, 携带C等位基因与吸烟男性的肺鳞癌发病风险明显增高(OR=1.93, 95% CI 1.02~3.65; 表9)。

表4 病例组和对照组人群CD40 rs1535045位点的多态性分布

Table 4 Genotype frequencies of CD40 rs1535045 in patients and controls

| 组别 | n | 基因型/[例(%)] | | | P | 等位基因/[例(%)] | | P |
|-----|-----|------------|------------|------------|-------|-------------|------------|-------|
| | | TT | TC | CC | | T | C | |
| 病例组 | 258 | 22 (8.5) | 102 (39.5) | 134 (51.9) | 0.013 | 146 (28.3) | 370 (71.7) | 0.005 |
| 对照组 | 270 | 32 (11.9) | 132 (48.9) | 106 (39.3) | | 196 (36.3) | 344 (63.7) | |

表5 3种不同病理类型肺癌患者的CD40 rs1535045位点多态性分布

Table 5 Genotype frequencies of CD40 rs1535045 in 3 major histological types of lung cancer

| 组别 | n | 基因型/[例(%)] | | | P | 等位基因/[例(%)] | | P |
|-------|-----|------------|------------|------------|-------|-------------|------------|-------|
| | | TT | TC | CC | | T | C | |
| 对照组 | 270 | 32 (11.9) | 132 (48.9) | 106 (39.3) | | 196 (36.3) | 344 (63.7) | |
| 小细胞肺癌 | 47 | 6 (12.8) | 13 (27.7) | 28 (59.6) | 0.019 | 25 (26.6) | 69 (73.4) | 0.069 |
| 腺癌 | 149 | 15 (10.1) | 58 (38.9) | 76 (51.0) | 0.066 | 88 (29.5) | 210 (70.5) | 0.048 |
| 鳞癌 | 52 | 1 (1.9) | 25 (48.1) | 26 (50.0) | 0.066 | 27 (26.0) | 77 (74.0) | 0.043 |

表6 CD40 rs1535045多态性与肺癌相关性的多元回归分析

Table 6 Logistic regression analysis of CD40 rs1535045 and the risk of lung cancer

| 变量 | OR | 95% CI | P |
|----------|-------|-------------|--------|
| 性别(男) | 0.591 | 0.369~0.947 | 0.029 |
| 年龄(>61岁) | 0.810 | 0.559~1.175 | 0.267 |
| 吸烟(否) | 2.980 | 1.955~4.541 | <0.001 |
| CC (TT) | 2.047 | 1.106~3.789 | 0.023 |
| TC (TT) | 1.618 | 1.113~2.353 | 0.012 |

表7 不同性别和吸烟状态小细胞肺癌的CD40 rs1535045位点的多态性分布

Table 7 Genotype frequencies of CD40 rs1535045 and gender and smoking status in small cell lung cancer and controls

| 变量 | n | 基因型/[例(%)] | | | P | 等位基因/[例(%)] | | P |
|-------------|-----|------------|---------------------------|---------------------------|-------|-------------|---------------------------|-------|
| | | TT | TC | CC | | T | C | |
| 不吸烟女性 | | | | | | | | 0.707 |
| 病例组 | 4 | 0 | 4 (100.0) | 0 | | 4 (50.0) | 4 (50.0) | |
| 对照组 | 74 | 14 (18.9) | 36 (48.6) | 24 (32.4) | | 64 (43.2) | 84 (56.8) | |
| OR (95% CI) | | | | | | 1 | 0.76 (0.18~3.16), P=0.707 | |
| 不吸烟男性 | | | | | | | | 0.275 |
| 病例组 | 10 | 2 (20.0) | 0 | 8 (80.0) | | 4 (20.0) | 16 (80.0) | |
| 对照组 | 107 | 6 (5.6) | 56 (52.3) | 45 (42.1) | | 68 (31.8) | 146 (68.2) | |
| OR (95% CI) | | 1 | | 0.53 (0.09~3.13), P=0.481 | | 1 | 1.86 (0.60~58.7), P=0.275 | |
| 吸烟男性 | | | | | 0.103 | | | 0.095 |
| 病例组 | 33 | 4 (12.1) | 9 (27.3) | 20 (60.6) | | 17 (25.8) | 49 (74.2) | |
| 对照组 | 86 | 12 (14.0) | 40 (46.5) | 34 (39.5) | | 64 (37.2) | 108 (62.8) | |
| OR (95% CI) | | 1 | 0.68 (0.18~2.59), P=0.565 | 1.77 (0.50~6.22), P=0.373 | | 1 | 1.71 (0.91~3.22), P=0.095 | |

表8 不同性别和吸烟状态肺腺癌的CD40 rs1535045位点的多态性分布

Table 8 Genotype frequencies of CD40 rs1535045 and gender and smoking status in AD and controls

| 变量 | n | 基因型/[例(%)] | | | P | 等位基因/[例(%)] | | P |
|-------------|-----|------------|------------------------------|-------------------------------|-------|-------------|------------------------------|-------|
| | | TT | TC | CC | | T | C | |
| 不吸烟女性 | | | | | 0.002 | | | 0.001 |
| 病例组 | 57 | 5 (8.8) | 16 (28.1) | 36 (63.2) | | 26(22.8) | 88 (77.2) | |
| 对照组 | 74 | 14 (18.9) | 36 (48.6) | 24 (32.4) | | 64 (43.2) | 84 (56.8) | |
| OR (95% CI) | | 1 | 1.24 (0.38~4.05), P=0.716 | 4.20 (1.34~13.19), P=0.010 | | 1 | 2.58 (1.50~4.45), P=0.001 | |
| 不吸烟男性 | | | | | 0.489 | | | 0.448 |
| 病例组 | 30 | 2 (6.7) | 12 (40.0) | 16 (53.3) | | 16 (26.7) | 44 (73.3) | |
| 对照组 | 107 | 6 (5.6) | 56 (52.3) | 45 (42.1) | | 68 (31.8) | 146 (68.2) | |
| OR (95% CI) | | 1 | 0.64 (0.12~3.58), P=0.612 | 1.07 (0.20~5.83), P=0.941 | | 1 | 1.28 (0.68~2.43), P=0.448 | |
| 吸烟男性 | | | | | 0.807 | | | 0.675 |
| 病例组 | 58 | 8 (13.8) | 30 (51.7) | 20(34.5) | | 46 (39.5) | 70 (60.3) | |
| 对照组 | 86 | 12 (14.0) | 40 (46.5) | 34 (39.5) | | 64 (37.2) | 108 (62.8) | |
| OR (95% CI) | | 1 | 1.23 (0.41~3.10), P=0.820 | 0.88 (0.31~2.53), P=0.815 | | 1 | 0.90 (0.57~1.46), P=0.675 | |

表9 不同性别和吸烟状态肺鳞癌的CD40 rs1535045位点的多态性分布

Table 9 Genotype frequencies of CD40 rs1535045 and gender and smoking status in SCC and controls

| 变量 | n | 基因型/[例(%)] | | | P | 等位基因/[例(%)] | | P |
|-------------|-----|------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|-------------|-------------------------------|-------|
| | | TT | TC | CC | | T | C | |
| 不吸烟女性 | | | | | | | | 0.309 |
| 病例组 | 4 | 0 | 2 (50.0) | 2 (50.0) | | 2 (25.0) | 6 (75.0) | |
| 对照组 | 74 | 14 (18.9) | 36 (48.6) | 24 (32.4) | | 64 (43.2) | 84 (56.8) | |
| OR (95% CI) | | | | | | 1 | 2.29 (0.45~11.70), P=0.309 | |
| 不吸烟男性 | | | | | | | | 0.770 |
| 病例组 | 13 | 0 | 9 (69.2) | 4 (30.8) | | 9 (34.6) | 17 (65.4) | |
| 对照组 | 107 | 6 (5.6) | 56 (52.3) | 45 (42.1) | | 68 (31.8) | 146 (68.2) | |
| OR (95% CI) | | | | | | 1 | 0.88 (0.37~2.07), P=0.770 | |
| 吸烟男性 | | | | | 0.113 | | | 0.043 |
| 病例组 | 34 | 1 (2.9) | 14 (41.2) | 19 (55.9) | | 16 (23.5) | 52 (76.5) | |
| 对照组 | 86 | 12 (14.0) | 40 (46.5) | 34 (39.5) | | 64 (37.2) | 108 (62.8) | |
| OR (95% CI) | | 1 | 4.20 (0.50~35.30), P=0.157 | 6.71 (0.81~55.64), P=0.048 | | 1 | 1.93 (1.02~3.65), P=0.043 | |

2.9 rs1505045 多态性与临床指标的关系

为明确rs1505045的基因多态性与非吸烟女性肺腺癌患者和吸烟男性肺鳞癌患者各临床指标(肿

瘤标志物、远处转移、临床分期)的关系, 依据其临床特征分为两组, 各组间基因型与等位基因分布频率的差异均无统计学意义($P>0.05$, 表10)。

表10 非吸烟女性肺腺癌患者和吸烟男性肺鳞癌患者CD40 rs1535045多态性与临床指标的关系

Table 10 Association of clinical characteristics with CD40 rs1535045 in susceptible patients

| 组别 | n | 基因型/[例(%)] | | | P | 等位基因/[例(%)] | | P |
|----------|----|------------|-----------|-----------|-------|-------------|-----------|-------|
| | | TT | TC | CC | | T | C | |
| 标志物 | | | | | 0.472 | | | |
| 异常 | 49 | 2 (4.1) | 18 (36.7) | 29 (59.2) | | 22 (22.4) | 76 (77.6) | 0.828 |
| 正常 | 42 | 4 (9.5) | 12 (28.6) | 26 (61.9) | | 20 (23.8) | 64 (76.2) | |
| 远处转移 | | | | | 0.171 | | | 0.082 |
| 有 | 31 | 4 (12.9) | 11 (35.5) | 16 (51.6) | | 19 (30.6) | 43 (69.4) | |
| 无 | 60 | 2 (3.3) | 19 (31.7) | 39 (65.0) | | 23 (19.2) | 97 (80.8) | |
| 临床分期 | | | | | 0.787 | | | 0.497 |
| I + II | 41 | 2 (4.9) | 13 (31.7) | 26 (63.4) | | 17 (20.7) | 65 (79.3) | |
| III + IV | 50 | 4 (8.0) | 17 (34.0) | 29 (58.0) | | 25 (25.0) | 75 (75.0) | |

3 讨论

本研究通过病例对照研究分析了凋亡相关基因CD40 rs1535045基因多态性与海南汉族人群肺癌的相关性, 发现肺癌组中CC基因型、C等位基因分布频率均高于对照组, 且差异有统计学意义, 提示C等位基因可能是肺癌发病的危险基因。进一步的分层分析显示: 携带C等位基因的非吸烟女性的肺腺癌发病风险显著增加; 携带C等位基因的吸烟男性的肺鳞癌的发病风险显著增加。

CD40是肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNF-R)超家族成员。人CD40基因位于染色体20q13, 是免疫应答中重要的共刺激分子, 参与调节机体的细胞和体液免疫^[8]。CD40信号的激活对表达CD40分子的肿瘤细胞具有促增殖和促凋亡的双重作用。一方面CD40可激活NF- κ B增加抗凋亡蛋白的合成, 诱导肿瘤细胞或内皮细胞分泌VEGF, 促进内皮细胞增殖和肿瘤血管生成^[9-10]; 另一方面CD40信号活化后也可上调肿瘤细胞表面的黏附或共刺激分子提高免疫识别, 抑制细胞生长和促进细胞凋亡, 增强机体抗肿瘤免疫反应^[11-12]。研究^[13]显示: CD40在多种肺癌的细胞系中呈阳性表达, CD40与其配体CD40L结合可促进肺癌细胞的增殖。在人肺癌组织中CD40同样也呈高表达, 且CD40的高表达与肺癌的侵袭性正

相关^[6]。

CD40rs1535045(g6194C>T)位于CD40基因1号内含子上, 该SNP所在区域富含DNA聚合酶结合位点, 其基因多态性可能影响CD40基因的转录和翻译及染色质结构^[7,14-15]。Zhou等^[15]研究认为CD40-1 C/T位点的基因多态性与肺鳞癌的易感性相关, 男性较女性发病风险更高, 并认为在吸烟人群中该位点基因多态性与肺癌发病的风险更加密切。Pathak等^[7]研究认为: rs1535045多态性与美国白人女性的非小细胞肺癌的发病相关, C等位基因较T等位基因的肺癌发病风险更高。与前面两项研究结果类似, 本研究也发现rs1535045多态性与吸烟男性的肺鳞癌易感性密切相关, C等位基因会增加吸烟男性的肺鳞癌发病风险。由于吸烟是肺癌发生最主要的危险因素, 吸烟所致的氧化应激和慢性炎症是肺癌发生发展的重要原因。吸烟对肺鳞癌和肺腺癌均呈现剂量-反应效应, 但对肺鳞癌的效应要强于肺腺癌^[16]。吸烟可激活NF- κ B信号转导通路^[17], 促进抗凋亡蛋白的合成以及分泌VEGF, 利于肺癌发生; 而CD40与其受体CD40L结合后同样可激活NF- κ B^[18], 两者在肺癌的发生过程中可能具有协同作用。

近年来有关非吸烟女性肺癌遗传学方面的研究^[19]显示: 女性肺腺癌的发生率较男性更高, 其中不吸烟者占多数, 然而其危险因素仍不清楚。

近年来有关非吸烟女性肺癌遗传学方面的研究^[20]表明: 基因多态性与非吸烟女性肺腺癌的发病密切相关。本研究发现携带rs1535045 CC基因型的非吸烟女性罹患肺腺癌的风险显著高于其他基因型, 这支持Pathak等^[7]的研究结果。该SNP位于5'端非翻译区, 研究^[21-22]显示该区域含等位基因C的基因型的染色质结构相对不稳定, 可影响CD40基因的表达和细胞毒性T淋巴细胞的激活, 削弱机体抗肿瘤免疫反应, 因而有利于肺癌的发生。

综上所述, CD40 rs1535045多态性与海南地区吸烟的男性鳞癌和非吸烟的女性腺癌的发病可能有关, 因此, 对这两类人群进行该位点的多态性检测将有助于对肺癌的发生风险的预测。

参考文献

- Collins LG, Haines C, Perkel R, et al. Lung cancer: diagnosis and management[J]. *Am Fam Physician*, 2007, 75(1): 56-63.
- Novaes FT, Cataneo DC, Ruiz Junior RL, et al. Lung cancer: histology, staging, treatment and survival[J]. *J Bras Pneumol*, 2008, 34(8): 595-600.
- Vonderheide RH. Prospect of targeting the CD40 pathway for cancer therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(4): 1083-1088.
- Karimi MH, Pourfathollah AA. CD40 and tolerance induction[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2012, 11(1): 1-13.
- Vonderheide RH. Prospect of targeting the CD40 pathway for cancer therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(4): 1083-1088.
- Ishikawa K, Miyamoto M, Yoshioka T, et al. Up-regulation of CD40 with juxtacrine activity in human non-small lung cancer cells correlates with poor prognosis[J]. *Cancer*, 2008, 113(3): 530-541.
- Pathak A, Wenzlaff AS, Hyland PL, et al. Apoptosis-related single nucleotide polymorphisms and the risk of non-small cell lung cancer in women[J]. *J Cancer Ther Res*, 2014, 3(1).
- Levin N, Pato A, Cafri G, et al. Spontaneous activation of antigen-presenting cells by genes encoding truncated homo-oligomerizing derivatives of CD40[J]. *J Immunother*, 2017, 40(2): 39-50.
- Korniluk A, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V. Multifunctional CD40L: pro- and anti-neoplastic activity[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(10): 9447-9457.
- Oussa NA, Dahmani A, Gomis M, et al. VEGF requires the receptor NRP-1 to inhibit lipopolysaccharide-dependent dendritic cell maturation. *J Immunol*, 2016, 197(10): 3927-3935.
- Murugaiyan G, Martin S, Saha B. CD40-induced countercurrent conduits for tumor escape or elimination?[J]. *Trends Immunol*, 2007, 28(11): 467-473.
- Dunnill CJ, Ibraheem K, Mohamed A, et al. A redox state-dictated signalling pathway deciphers the malignant cell specificity of CD40-mediated apoptosis[J]. *Oncogene*, 2017, 36(18): 2515-2528.
- Sabel MS, Yamada M, Kawaguchi Y, et al. CD40 expression on human lung cancer correlates with metastatic spread[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2000, 49(2): 101-108.
- Dolen Y, Yilmaz G, Esendagli G, et al. CD40 -1C>T single nucleotide polymorphism and CD40 expression on breast tumors[J]. *Cytokine*, 2010, 50(3): 243-244.
- Zhou G, Wang Y, Fang Z, et al. CD40 -1C>T polymorphism and the risk of lung cancer in a Chinese population[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 15163-15169.
- Kenfield SA, Wei EK, Stampfer MJ, et al. Comparison of aspects of smoking among the four histological types of lung cancer[J]. *Tob Control*, 2008, 17(3): 198-204.
- Yang SR, Yao H, Rajendrasozhan S, et al. RelB is differentially regulated by IkappaB Kinase-alpha in B cells and mouse lung by cigarette smoke[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 40(2): 147-158.
- Propst SM, Estell K, Schwiebert LM. CD40-mediated activation of NF-kappa B in airway epithelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(40): 37054-37063.
- Yin Z, Su M, Li X, et al. ERCC2, ERCC1 polymorphisms and haplotypes, cooking oil fume and lung adenocarcinoma risk in Chinese non-smoking females[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2009, 28: 153.
- Shen L, Yin Z, Wu W, et al. Single nucleotide polymorphism in ATM gene, cooking oil fumes and lung adenocarcinoma susceptibility in Chinese female non-smokers: a case-control study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96911.
- Jacobson EM, Huber AK, Akeno N, et al. A CD40 Kozak sequence polymorphism and susceptibility to antibody-mediated autoimmune conditions: the role of CD40 tissue-specific expression[J]. *Genes Immun*, 2007, 8(3): 205-214.
- Jacobson EM, Concepcion E, Oashi T, et al. A Graves' disease-associated Kozak sequence single-nucleotide polymorphism enhances the efficiency of CD40 gene translation: a case for translational pathophysiology[J]. *Endocrinology*, 2005, 146: 2684-2691.

本文引用: 唐文军, 闫其星, 王天柱, 林海锋, 薛丽. CD40 rs1535045 多态性与海南汉族人群肺癌的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(8): 1657-1663. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.011

Cite this article as: TANG Wenjun, YAN Qixing, WANG Tianzhu, LIN Haifeng, XUE Li. Correlation of the polymorphisms in CD40 rs1535045 with risk for lung cancer in Hainan Han population[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(8): 1657-1663. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.011