

# JAK/STAT 信号通路中关键分子基因多态性与肝细胞癌易感性的关系

谢佳新 殷建华 张琪 蒲蕊 张玉伟 鹿文英 曹广文

**【摘要】目的** 探讨宿主 JAK/STAT 信号通路中关键分子基因多态性与肝细胞癌(HCC)易感性的关系。**方法** 采用病例对照研究,用质谱法对 367 例诊断明确的 HBsAg 阳性 HCC 患者(HCC 组)和性别、年龄匹配的 367 例对照的 IL-6(rs1800796, -572C>G)、STAT3(rs744166, +26312T>C; rs3816769, +42240T>C; rs6503695, +40980T>C)、EGFR(rs11543848, +142530A>G)、mTOR(rs7211818, +170278A>G; rs9674559, +196983A>G; rs11653499, +65678G>A) 进行多态性检测。单因素分析确定各位点多态性比值比(OR)和 95% 可信区间(CI)。**结果** IL-6、STAT3、EGFR、mTOR 的 8 个多态性位点各基因型在 HCC 组和对照组中分布的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。按性别分层后,在女性中,与 TT 基因型相比,携带 STAT3 +26312CC、+42240CC、+40980CC 基因型个体患 HCC 的危险性降低( $OR=0.192, 95\%CI: 0.047 \sim 0.784$ ;  $OR=0.180, 95\%CI: 0.045 \sim 0.725$ ;  $OR=0.198, 95\%CI: 0.049 \sim 0.806$ )。与 AA 基因型相比,EGFR +142530(AA+GG) 基因型降低女性患 HCC 的风险( $OR=0.422, 95\%CI: 0.179 \sim 0.994$ )。**结论** IL-6(rs1800796)、mTOR(rs7211818, rs9674559, rs11653499) 多态性与 HCC 易感性无关;女性携带 STAT3(rs744166, rs3816769, rs6503695)CC 基因型及 EGFR(rs11543848)(AA+GG) 的个体患 HCC 的风险降低,但还需更大样本验证。

**【关键词】** 肝细胞癌; JAK/STAT 信号通路; 单核苷酸多态性

**Association of genetic polymorphisms of key molecules in JAK/STAT signaling pathway with susceptibility of hepatocellular carcinoma** XIE Jia-xin, YIN Jian-hua, ZHANG Qi, PU Rui, ZHANG Yu-wei, LU Wen-ying, CAO Guang-wen. Department of Epidemiology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: CAO Guang-wen, Email: gcao@smmu.edu.cn

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81025015, 30921006, 30901272) and Natural Science Foundation of Shanghai (No. 09ZR1439200).

**【Abstract】 Objective** To elucidate the association of genetic polymorphisms of key molecules in JAK/STAT signaling pathway with susceptibility of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 367 HCC patients and 367 healthy controls were recruited in this sex- and age-matched case-control study. Genetic polymorphisms of IL-6 (rs1800796, -572C>G), STAT3 (rs744166, +26312T>C; rs3816769, +42240T>C; rs6503695, +40980T>C), EGFR (rs11543848, +142530A>G), and mTOR (rs7211818, +170278A>G; rs9674559, +196983A>G; rs11653499, +65678G>A) were genotyped using a mass spectrometry method. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were calculated. **Results** Genotype frequency of the 8 polymorphisms of IL-6, STAT3, EGFR, and mTOR were not significantly different between the patients with HCC and the controls. When stratified by sex, the female subjects who carried STAT3 +26312CC, +42240CC, or +40980CC had a decreased risk of HCC when compared to those who carried TT allele ( $OR=0.192, 95\%CI: 0.047-0.784$ ;  $OR=0.180, 95\%CI: 0.045-0.725$ ;  $OR=0.198, 95\%CI: 0.049-0.806$ , respectively). When compared with AA genotype on the site of EGFR +142530, the (AA+GG) genotype reduced the risk of HCC in women ( $OR=0.422, 95\%CI: 0.179-0.994$ ). **Conclusion** The polymorphisms of IL-6 (rs1800796) and mTOR (rs7211818, rs9674559, and rs11653499) were not associated with the HCC susceptibility. Those carrying CC

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.02.020

基金项目:国家自然科学基金(81025015, 30901272, 30921006); 上海市自然科学基金(09ZR1439200)

作者单位: 200433 上海, 第二军医大学流行病学教研室

通信作者: 曹广文, Email: gcao@smmu.edu.cn

allele in three loci (rs744166, rs3816769, and rs6503695) of STAT3 and (AG + GG) in rs11543848 of EGFR had a decreased risk of HCC in women. However, these results need to be validated using larger sample size.

**[Key words]** Hepatocellular carcinoma; JAK/STAT signaling pathway; Single nucleotide polymorphism

研究表明,病毒感染、宿主遗传因素、环境暴露的共同作用导致肝癌发生<sup>[1,2]</sup>。乙型肝炎病毒(HBV)慢性感染是我国肝细胞癌(HCC)的主要诱因。HBV浓度( $\geq 10^4$  copies/ml)、HBV基因型C、A1762T/G1764A、T1753V、C2964A、C3116T、C7A、T1674C/G等变异都能增加患HCC的风险<sup>[3-5]</sup>。我国HBV感染者占全球1/3,而HCC患者超过50%<sup>[6]</sup>。此外,HCC的发生与HBV慢性感染导致的肝脏慢性炎症相关,但是多数慢性肝炎患者终身并未发生HCC,提示我国HBV特征及中国人遗传易感性在HBV相关HCC发生中起重要作用。因此,研究炎症-癌症信号通路中关键分子表达与HCC的关系,寻找中国人群中与HCC相关的遗传多态性具有重要意义。

JAK/STAT是近年来研究较多的一条信号通路,参与细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫调节等重要生物学过程,在HCC发生发展中起重要作用<sup>[7]</sup>。研究显示,多种细胞外蛋白可与细胞膜表面的特异受体结合,通过酪氨酸激酶JAK使受体酪氨酸磷酸化而活化,进而激活胞浆中的STAT3分子,形成同源或异源二聚体而作为转录因子进入细胞核调控靶基因转录。IL-6、STAT3、EGFR、mTOR作为该信号通路中的关键分子,参与机体免疫应答调节,在炎症反应慢性化的过程中发挥重要作用,其表达与HCC危险性有重要关系<sup>[8-12]</sup>。本研究选择IL-6、STAT3、EGFR、mTOR的8个单核苷酸多态性(SNP)位点,旨在探讨其与HBV相关HCC易感性的关系。

### 对象与方法

1. 研究对象:采用病例对照研究方法,选择367例2007—2009年在第二军医大学附属长海医院就诊的HBsAg阳性HCC患者,同时从该医院体检人群中收集367例性别、年龄( $\pm 3$ 岁)匹配的健康对照外周血样本。

#### 2. 方法:

(1)样本采集及模板DNA提取:采集静脉血1 ml,EDTA抗凝。使用北京天根生化科技有限公司全血基因组DNA提取试剂盒抽提DNA,  $-40$  °C保存。

(2)基因多态性检测:将两组样本基因组DNA送博奥生物有限公司,使用质谱法对IL-6(rs1800796,  $-572C>G$ )、STAT3(rs744166,  $+26312T>C$ ;rs3816769,  $+42240T>C$ ;rs6503695,  $+40980T>C$ )、EGFR(rs11543848,  $+142530A>G$ )、mTOR(rs7211818,  $+170278A>G$ ;rs9674559,  $+196983A>G$ ;rs11653499,  $+65678G>A$ )共8个SNP位点的基因型进行检测。

3. 统计学分析:采用SPSS 16.0软件进行数据录入与统计分析,使用比值比(OR)及其95%可信区间(CI)估计各位点多态性和HCC之间的联系强度。以Hardy-Weinberg遗传平衡定律(HWE)检验确认研究样本是否具有群体代表性(<http://ihg.gsf.de/ihg/snps.html>)。所有的统计学检验均为双侧概率检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

### 结 果

1. 基本情况:HCC与对照组各367例,年龄分别为( $53.06 \pm 10.19$ )岁和( $52.89 \pm 9.98$ )岁。男性305例(83.1%),女性62例(16.9%)。对rs1800796、rs744166、rs3816769、rs6503695、rs11543848、rs7211818、rs9674559、rs11653499共8个SNP位点进行多态性检测,分别有331、319、328、330、311、329、332、329对样本成功获得基因型结果。

2. 各多态性位点基因型分布频率:IL-6基因 $-572$ 、STAT3基因 $+26312$ 、 $+42240$ 、 $+40980$ 、EGFR基因 $+142530$ 、mTOR基因 $+170278$ 、 $+196983$ 、 $+65678$ 位点各基因型分布频率均符合HWE( $P>0.05$ ),说明研究对象具有人群代表性。

从表1可见,IL-6基因 $-572$ 位点CC、CG、GG基因型在HCC和对照组中的分布差异无统计学意义( $P>0.05$ )。STAT3基因 $+26312$ 、 $+42240$ 、 $+40980$ 位点TT、CT、CC基因型在两组中的分布差异无统计学意义( $P>0.05$ )。EGFR基因 $+142530$ 位点AA、AG、GG基因型在两组中的分布差异无统计学意义( $P>0.05$ )。mTOR基因 $+170278$ 、 $+196983$ 、 $+65678$ 位点AA、AG、GG基因型在两组中的分布差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

3. 按性别进行分层后各位点基因型分布:在男

表1 两组样本基因多态性的分布及与HCC的关系

基因型	HCC组	对照组	OR值(95%CI)	P值
IL6 -572C>G(rs1800796)				0.863 <sup>a</sup>
CC	175	173	1.000	
CG	128	126	1.004(0.727 ~ 1.388)	0.979
GG	28	32	0.865(0.500 ~ 1.498)	0.604
CG+GG	156	158	0.976(0.719 ~ 1.324)	0.876
HWE P值	0.51	0.20		
STAT3 +26312T>C(rs744166)				0.708 <sup>a</sup>
TT	120	125	1.000	
TC	150	140	1.116(0.794 ~ 1.568)	0.527
CC	49	54	0.945(0.596 ~ 1.498)	0.811
CT+CC	199	194	1.069(0.777 ~ 1.470)	0.684
HWE P值	0.85	0.17		
STAT3 +42240 T>C(rs3816769)				0.770 <sup>a</sup>
TT	124	129	1.000	
TC	153	144	1.105(0.790 ~ 1.546)	0.558
CC	51	55	0.965(0.613 ~ 1.519)	0.877
CT+CC	204	199	1.066(0.779 ~ 1.461)	0.688
HWE P值	0.74	0.18		
STAT3 +40980 T>C(rs6503695)				0.992 <sup>a</sup>
TT	136	135	1.000	
TC	151	151	0.993(0.715 ~ 1.378)	0.965
CC	43	44	0.970(0.598 ~ 1.573)	0.902
TC+CC	194	195	0.988(0.724 ~ 1.347)	0.937
HWE P值	0.91	0.86		
EGFR +142530A>G(rs11543848)				0.317 <sup>a</sup>
AA	112	112	1.000	
AG	130	144	0.903(0.634 ~ 1.285)	0.570
GG	69	55	1.255(0.808 ~ 1.949)	0.313
GA+GG	199	199	1.000(0.721 ~ 1.387)	1.000
HWE P值	0.01	0.46		
mTOR +170278 A>G (rs7211818)				0.819 <sup>a</sup>
AA	145	151	1.000	
AG	151	143	1.100(0.796 ~ 1.519)	0.564
GG	33	35	0.982(0.579 ~ 1.664)	0.946
AG+GG	184	178	1.076(0.792 ~ 1.464)	0.638
HWE P值	0.49	0.89		
mTOR +196983 A>G(rs9674559)				0.333 <sup>a</sup>
AA	212	229	1.000	
AG	111	97	1.236(0.888 ~ 1.720)	0.208
GG	9	6	1.620(0.567 ~ 4.629)	0.363
GA+GG	120	103	1.258(0.911 ~ 1.738)	0.162
HWE P值	0.22	0.24		
mTOR +65678 G>A(rs11653499)				0.907 <sup>a</sup>
GG	177	174	1.000	
GA	122	127	0.944(0.682 ~ 1.307)	0.730
AA	30	28	1.053(0.604 ~ 1.836)	0.855
GA+AA	152	155	0.964(0.710 ~ 1.310)	0.815
HWE P值	0.19	0.49		

注：<sup>a</sup>3种基因型在两组中的分布差异

( $P>0.05$ )。在女性中, STAT3 + 26312、STAT3 + 42240、STAT3 + 40980 三个位点的TT、TC、CC基因型在两组中分布差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

在女性中,与TT基因型相比,携带基因型 STAT3 + 26312CC ( $OR=0.192, 95\%CI: 0.047 \sim 0.784$ )、STAT3 + 42240CC ( $OR=0.180, 95\%CI: 0.045 \sim 0.725$ )、STAT3 + 40980CC ( $OR=0.198, 95\%CI: 0.049 \sim 0.806$ )的个体患HCC风险降低。在女性中,与AA基因型相比,携带 EGFR + 142530 (AG + GG)基因型的个体患HCC的风险降低( $OR=0.422, 95\%CI: 0.179 \sim 0.994$ )。见表2。

### 讨论

最近的研究报道提示IL-6启动子区-572G/C位点SNP可能与HBV的慢性感染相关,但是与患HCC的风险无关<sup>[13]</sup>。Park等<sup>[14]</sup>研究结果也显示,IL-6启动子区变异与HBV慢性感染相关,但是与慢性肝炎后肝硬化及HCC的发生均无相关性。根据启动子区转录因子预测结果,IL-6 -572G>C使该区域相应结合转录因子由cap变为cap、ADR1和STRE,改变了IL-6的转录活性。此外,Tong等<sup>[15]</sup>研究发现IL-6启动子区-572GC基因型能增加中国人群缺血性发作的危险性,该位点多态性能影响IL-6的转录和分泌。但在本研究中,IL-6 -572G>C各基因型在性别、年龄匹配HCC与健康对照两组的分布无差异。按性别分层后,该位点基因型的分布在病例与对照间的分布仍无差异,表明该多态性可能与HBV相关HCC无关联。

性HCC和对照组间,IL-6、STAT3、EGFR、mTOR的8个多态性位点基因型分布差异均无统计学意义

在不同人群中开展的研究均发现STAT3 +26312C(第1内含子)、STAT3 +42240C(第3内含子)和STAT3 +40980C(第2内含子)基因

表 2 两组样本按性别分层后各基因多态性的分布及与 HCC 的关系

基因型	HCC 组例数	对照组例数	OR 值 (95%CI)	P 值
IL6 -572C>G (rs1800796)				0.810 <sup>a</sup> , 0.781 <sup>b</sup>
男性 CC	149	143	1.000	
CG	106	107	0.951(0.668 ~ 1.354)	0.779
GG	25	29	0.827(0.462 ~ 1.481)	0.523
CG+GG	131	136	0.924(0.663 ~ 1.288)	0.643
女性 CC	26	30	1.000	
CG	22	19	1.336(0.596 ~ 2.997)	0.482
GG	3	3	1.154(0.214 ~ 6.218)	0.868
CG+GG	25	22	1.311(0.603 ~ 2.852)	0.494
STAT3 +26312T>C (rs744166)				0.716 <sup>a</sup> , 0.013 <sup>b</sup>
男性 TT	101	108	1.000	
CT	123	121	1.087(0.751 ~ 1.573)	0.658
CC	46	40	1.230(0.744 ~ 2.034)	0.420
CT+CC	169	161	1.122(0.794 ~ 1.588)	0.514
女性 TT	19	17	1.000	
CT	27	19	1.271(0.528 ~ 3.062)	0.592
CC	3	14	0.192(0.047 ~ 0.784)	0.015
CT+CC	30	33	0.813(0.358 ~ 1.847)	0.621
STAT3 +42240 T>C (rs3816769)				0.621 <sup>a</sup> , 0.007 <sup>b</sup>
男性 TT	104	111	1.000	
CT	126	126	1.067(0.742 ~ 1.536)	0.726
CC	48	40	1.281(0.779 ~ 2.107)	0.329
CT+CC	174	166	1.119(0.795 ~ 1.574)	0.520
女性 TT	20	18	1.000	
CT	27	18	1.350(0.564 ~ 3.230)	0.500
CC	3	15	0.180(0.045 ~ 0.725)	0.011
CT+CC	30	33	0.818(0.365 ~ 1.832)	0.625
STAT3 +40980 T>C (rs6503695)				0.523 <sup>a</sup> , 0.027 <sup>b</sup>
男性 TT	115	117	1.000	
TC	124	130	0.970(0.680 ~ 1.385)	0.869
CC	40	31	1.313(0.769 ~ 2.241)	0.318
TC+CC	164	161	1.036(0.740 ~ 1.452)	0.835
女性 TT	21	18	1.000	
TC	27	21	1.102(0.471 ~ 2.577)	0.823
CC	3	13	0.198(0.049 ~ 0.806)	0.017
TC+CC	30	34	0.756(0.340 ~ 1.680)	0.492
EGFR +142530A>G (rs11543848)				0.223 <sup>a</sup> , 0.132 <sup>b</sup>
男性 AA	90	99	1.000	
AG	113	119	1.045(0.711 ~ 1.534)	0.824
GG	61	45	1.491(0.923 ~ 2.408)	0.102
AG+GG	174	164	1.167(0.817 ~ 1.667)	0.395
女性 AA	22	13	1.000	
AG	17	25	0.402(0.160 ~ 1.010)	0.050
GG	8	10	0.473(0.149 ~ 1.501)	0.200
AG+GG	25	35	0.422(0.179 ~ 0.994)	0.046
mTOR +170278 A>G (rs7211818)				0.415 <sup>a</sup> , 0.147 <sup>b</sup>
男性 AA	116	131	1.000	
AG	133	119	1.262(0.888 ~ 1.794)	0.194
GG	29	27	1.213(0.679 ~ 2.168)	0.514
AG+GG	162	146	1.253(0.896 ~ 1.752)	0.187
女性 AA	29	20	1.000	
AG	18	24	0.517(0.224 ~ 1.193)	0.120
GG	4	8	0.345(0.091 ~ 1.302)	0.107
AG+GG	22	32	0.474(0.216 ~ 1.041)	0.062
mTOR +196983 A>G (rs9674559)				0.194 <sup>a</sup> , 0.837 <sup>b</sup>
男性 AA	175	194	1.000	
GA	98	81	1.341(0.937 ~ 1.919)	0.108
GG	8	5	1.774(0.570 ~ 5.523)	0.317
GA+GG	106	86	1.366(0.963 ~ 1.939)	0.080
女性 AA	37	35	1.000	
GA	13	16	0.769(0.323 ~ 1.826)	0.551
GG	1	1	0.946(0.057 ~ 15.713)	1.000
GA+GG	14	17	0.779(0.335 ~ 1.813)	0.562
mTOR +65678 G>A (rs11653499)				0.659 <sup>a</sup> , 0.182 <sup>b</sup>
男性 GG	144	149	1.000	
GA	107	107	1.035(0.727 ~ 1.472)	0.849
AA	27	21	1.330(0.720 ~ 2.460)	0.362
GA+AA	134	128	1.083(0.776 ~ 1.512)	0.638
女性 GG	33	25	1.000	
GA	15	20	0.568(0.243 ~ 1.326)	0.189
AA	3	7	0.325(0.076 ~ 1.383)	0.218
GA+AA	18	27	0.505(0.229 ~ 1.114)	0.089

注:3种基因型在两组<sup>a</sup>男性、<sup>b</sup>女性中分布的差异

型携带者能降低患克罗恩病的风险<sup>[16, 17]</sup>, 证明 STAT3 在慢性炎症性疾病中发挥作用。因此, 本研究检测了上述 3 个多态性位点基因型在 HBV 相关 HCC 与健康对照中的分布, 但未发现差异有统计学意义。将病例与对照按性别分层后, 在女性中, 3 种基因型分布的差异有统计学意义, 携带 STAT3 + 26312CC、STAT3 + 42240CC、STAT3 + 40980CC 基因型女性患 HCC 的危险性降低。Zhai 等<sup>[18]</sup>研究发现雌激素受体多态性在女性 HBV 感染者发生 HCC 的过程中发挥重要作用, 据此推测 STAT3 与雌激素受体一样, 在不同性别所致的遗传环境中发挥不同的作用。但是这些内含子区域多态性影响 STAT3 功能的确切机制尚不清楚。且由于女性 HCC 病例较少, 该结论还有待扩大样本量后再验证。

EGFR 外显子区的 SNP 通过编码氨基酸的变化, 从而影响编码蛋白一级或二级结构, 导致其功能的变化。rs11543848 位于 EGFR 第 13 外显子区, 其多态性导致第 521 个氨基酸发生变化 (Arg>Lys)。Lo 等<sup>[19]</sup>研究 rs11543848 与类风湿性关节炎的关系, 发现该多态性在类风湿性关节炎与正常人群中的分布无差异, 但与其他位点多态性的单倍型与类风湿性关节

炎相关。多个位点联合变异可能导致蛋白结构的更大变化,从而出现与疾病关联。本研究发现rs11543848A>G各基因型在性别、年龄匹配的HCC与健康对照组的分布无差异。按性别分层后,该位点AG+GG基因型相对AA基因型能降低患HCC风险,表明该位点G等位基因可能具有保护作用。

本研究还检测了mTOR +170278A>G(第4内含子)、+196983A>G(第5内含子)、+65678G>A(第1内含子)在HCC和健康对照中的分布,发现这3个多态性与HCC之间不存在关联。但是,Chen等<sup>[20]</sup>的研究发现这3个多态性能增加患膀胱癌的风险。mTOR处于多个信号通路联接的复杂网络中,其相互作用导致疾病的发生。因此,可以增加对该通路中其他关键分子多态性的研究。

本研究应用质谱法在HCC与健康对照中检测宿主JAK/STAT信号通路中关键分子的基因多态性,表明IL-6(rs1800796)、mTOR(rs7211818、rs9674559、rs11653499)多态性与HCC易感性无关,而STAT3(rs744166、rs3816769、rs6503695)CC基因型与EGFR(rs11543848)AG+GG在女性中能降低患HCC的风险。由于本研究样本量较小,且可能因为提取基因组DNA质量不高,部分样本未能成功检测到基因型,还需经过前瞻性研究在代表不同地区人群中对结论进行验证。同时,在后GWAS时代,应当更加重视影响机体重要信号通路中关键分子表达功能SNP的研究,如启动子区、3'端非翻译区内的多态性。不但要发现与疾病相关的多态性位点及其风险基因型,还要进一步研究其功能,从致病机制上分析遗传多态性在HCC发生中的作用,为筛检HCC的高危人群,预防或延缓HCC的发生提供依据。

### 参 考 文 献

- [1] Qian GS, Ross RK, Yu MC, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1994, 3(1):3-10.
- [2] Edenberg HJ, Xuei X, Wetherill LF, et al. Association of NFKB1, which encodes a subunit of the transcription factor NF-kappaB, with alcohol dependence. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(7):963-970.
- [3] Yin J, Xie J, Liu S, et al. Association between the various mutations in viral core promoter region to different stages of hepatitis B, ranging of asymptomatic carrier state to hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(1):81-92.
- [4] Yin J, Xie J, Zhang H, et al. Significant association of different preS mutations with hepatitis B-related cirrhosis or hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*, 2010, 45(10):1063-1071.
- [5] Liu S, Xie J, Yin J, et al. A matched case-control study of

- hepatitis B virus mutations in the preS and core promoter regions associated independently with hepatocellular carcinoma. *J Med Virol*, 2011, 83(1):45-53.
- [6] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):69-90
- [7] Martínez-Chantar ML, Vázquez-Chantada M, Ariz U, et al. Loss of the glycine N-methyltransferase gene leads to steatosis and hepatocellular carcinoma in mice. *Hepatology*, 2008, 47(4):1191-1199.
- [8] 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):208-212.
- [9] Falletti E, Fabris C, Toniutto P, et al. Interleukin-6 polymorphisms and gender: relationship with the occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with end-stage liver disease. *Oncology*, 2009, 77(5):304-313.
- [10] Wang XH, Meng XW, Xing H, et al. STAT3 and beta-catenin signaling pathway may affect GSK-3 beta expression in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 2011, 58(106):487-491.
- [11] Zhou XD. Recurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma: progress and prospects. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2002, 1(1):35-41.
- [12] Yam JW, Wong CM, Ng IO. Molecular and functional genetics of hepatocellular carcinoma. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2010, 2:117-134.
- [13] 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. *Chin J Epidemiol*, 2011, 32(5):510-513. (in Chinese)  
仇小强, 贝春华, 余红平, 等. 广西地区人群IL-6及IL-10单核苷酸多态性与HBV相关肝癌关联研究. *中华流行病学杂志*, 2011, 32(5):510-513.
- [14] 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.
- [15] Tong Y, Wang Z, Geng Y, et al. The association of functional polymorphisms of IL-6 gene promoter with ischemic stroke: analysis in two Chinese populations. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1):481-485.
- [16] Danoy P, Pryce K, Hadler J, et al. Association of variants at 1q32 and STAT3 with ankylosing spondylitis suggests genetic overlap with Crohn's disease. *PLoS Genet*, 2010, 6(12):e1001195.
- [17] Ferguson LR, Han DY, Fraser AG, et al. Genetic factors in chronic inflammation: single nucleotide polymorphisms in the STAT-JAK pathway, susceptibility to DNA damage and Crohn's disease in a New Zealand population. *Mutat Res*, 2010, 690(1-2):108-115.
- [18] Zhai Y, Zhou G, Deng G, et al. Estrogen receptor alpha polymorphisms associated with susceptibility to hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus carriers. *Gastroenterology*, 2006, 130(7):2001-2009.
- [19] Lo SF, Wan L, Lin HC, et al. Association of rheumatoid arthritis risk with EGFR genetic polymorphisms in Taiwan's Han Chinese population. *Rheumatol Int*, 2011 [Epub ahead of print].
- [20] Chen M, Gu J, Delclos GL, et al. Genetic variations of the PI3K-AKT-mTOR pathway and clinical outcome in muscle invasive and metastatic bladder cancer patients. *Carcinogenesis*, 2010, 31(8):1387-1391.

(收稿日期:2011-09-06)

(本文编辑:张林东)