

# PTPRD rs2279776 及其与 HBV 变异的交互作用对肝细胞癌风险的影响

邓阳 张琪 张玉伟 韩雪 曹广文

**【摘要】** 目的 探讨 PTPRD 遗传多态性 rs2279776 及其与 HBV 变异的交互作用和肝细胞癌 (HCC) 发生风险的关联性。方法 采用实时定量 PCR 对 1012 例健康对照 (对照组)、990 例非肝细胞癌 HBV 感染者 (非癌 HBV 感染组) 及 1021 例乙型肝炎后肝细胞癌患者 (HCC 组) 进行 PTPRD rs2279776 多态性检测, 应用 PCR 测序法分别测定 HBV 核心启动子区及前 S 区变异。采用多因素 logistic 回归分析 rs2279776、HBV 变异及它们之间的交互作用和 HCC 发生风险的关联性。结果 rs2279776 基因型和等位基因频率的分布在 HCC 组与对照组之间、HCC 组与非癌 HBV 感染组之间以及 HCC 组与非癌组 (非癌 HBV 感染组 + 对照组) 之间的差异均无统计学意义。而 rs2279776 GC 基因型与 HBV 变异 T1753V 和 preS 缺失的交互作用显著增加女性 HBV 感染者患 HCC 的风险。rs2279776 GC 基因型与 HBV G1896A 变异的交互作用可以降低 HBV 基因型 B 感染者患 HCC 的风险; CC 基因型与 HBV A1652G 变异的交互作用可以显著降低基因型 C HBV 感染者患 HCC 的风险。结论 PTPRD rs2279776 与 HCC 易感性无直接相关性, 但可通过与 HBV 变异的交互作用对 HCC 发生风险产生影响。

**【关键词】** 肝细胞癌; 乙型肝炎病毒; PTPRD 基因; 单核苷酸多态性; 变异; 交互作用

**Effect of PTPRD rs2279776 gene and interaction with hepatitis B virus mutations on the risk of hepatocellular carcinoma** DENG Yang<sup>1</sup>, ZHANG Qi<sup>1</sup>, ZHANG Yu-wei<sup>1</sup>, HAN Xue<sup>2</sup>, CAO Guang-wen<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Department of Epidemiology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; <sup>2</sup> Yangpu District Center for Disease Control and Prevention, Shanghai

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. 91129301) and National Outstanding Youth Scholar Fund (No. 81025015), the Science and Technology Commission of Shanghai Municipality Fund (No. 12ZR1453600).

**【Abstract】** **Objective** To investigate the effect of rs2279776 at the PTPRD and its interactions on hepatitis B virus (HBV) mutations as well as related risk on hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 3023 individuals, including 1012 healthy controls, 990 HCC-free HBV-infected subjects, and 1021 HBV-caused hepatocellular carcinoma patients (HCC) were involved in this study. PTPRD rs2279776 was genotyped, using quantitative PCR. HBV enhancer II/basal core promoter/precore (Enh II/BCP/preC) and preS regions were amplified by nested PCR and directly sequenced. Logistic regression analysis was performed to test the association among rs2279776 polymorphism, HBV mutations, and their interactions on the risk of HCC. **Results** The distributions of rs2279776 genotypes and allelic frequencies between HCC patients and healthy controls, HCC patients and HBsAg-positive subjects without HCC, HCC patients and HCC-free population (HBsAg-positive subjects without HCC and healthy controls) showed no statistically significant differences. However, the interactions of GC genotype on HBV mutations T1753V and preS deletion significantly increased on the risk of HCC in female HBV-infected subjects. Same result was also seen for rs2279776 C allele (GC+CC). The interaction of rs2279776 GC genotype with G1896A could reduce the risk of HCC in HBV genotype B infected subjects and the interaction of CC genotype with A1652G significantly reduced the risk of HCC in HBV genotype C infected subjects. **Conclusion** PTPRD rs2279776 did not directly contribute to the genetic susceptibility on HCC risk. However, it might affect the risk of HCC via interacting with HBV mutations.

**【Key words】** Hepatocellular carcinoma; Hepatitis B virus; PTPRD gene; Single nucleotide polymorphism; Mutations; Interaction

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.012.017

基金项目: 国家自然科学基金 (91129301); 国家杰出青年基金 (81025015); 上海市自然科学基金 (12ZR1453600)

作者单位: 200433 上海, 第二军医大学流行病学教研室 (邓阳、张琪、张玉伟、曹广文); 上海市杨浦区疾病预防控制中心 (韩雪)

通信作者: 曹广文, Email: gcao@smmu.edu.cn

肝细胞癌(HCC)约有50%发生在我国大陆地区,主要由HBV慢性感染所致,其中B和C基因型感染分别占68.3%和25.5%<sup>[1-3]</sup>。HBV复制水平、基因型C和HBV增强子Ⅱ/基础核心启动子/前C区(EnhⅡ/BCP/preC)及preS区变异等病毒因素是HCC的主要危险因素<sup>[4-6]</sup>。台湾地区全部HBV感染者中B基因型占80%,30~75岁单纯HBV慢性感染者HCC发生率和非感染者相比,男性提高17.66倍,女性提高7.76倍<sup>[7]</sup>。据此推算,大陆地区HBV感染者中约1/4将发生HCC。可见,在HBV感染基础上,人群的其他危险因素,包括遗传易感性暴露在HBV致癌过程中起到重要作用。

最近HCC遗传易感性研究发现了一些炎症通路/免疫关键分子,如STAT3/IL-6、STAT4、HLA-DQ、NF- $\kappa$ B信号途径分子和IL-10的遗传多态性与乙型肝炎(乙肝)后HCC密切相关<sup>[8-13]</sup>;DNA修复基因和黄曲霉素解毒基因易感性与我国广西人群HCC显著相关<sup>[14,15]</sup>。由于我国HCC的发生受环境因素(如HBV)影响较大,故遗传易感性研究结果受限于设计因素影响。本文前期研究发现STAT3和miRNA-34b/c的遗传多态性与HBV变异,在HCC发生中存在显著交互作用<sup>[9,16]</sup>,提示遗传因素和环境因素在HCC发生中起关键作用。

蛋白酪氨酸磷酸酶受体D基因(*PTPRD*)位于人9号染色体短臂区(9p23-p24.3),其突变或缺失与多种肿瘤的发生发展相关<sup>[17]</sup>。大鼠肝癌模型及人HepG2细胞系中也发现*PTPRD*的缺失<sup>[18]</sup>。本文前期研究发现*PTPRD*杂合性缺失与在肾细胞癌组织中表达降低及不良预后显著相关<sup>[19]</sup>;还发现位于*PTPRD*编码区的单核苷酸多态性(SNP)位点rs2279776与肾透明细胞癌的发生风险显著相关<sup>[20]</sup>。rs2279776位于*PTPRD*第一个酪氨酸磷酸酶编码区的1418氨基酸-甘氨酸编码处,虽然GGC和GGG均编码甘氨酸,但GGG结合底物效率低下,影响*PTPRD*功能<sup>[21]</sup>。关于*PTPRD* rs2279776及其与HBV变异的交互作用在HCC发生发展中作用的研究尚未见报道。

## 对象与方法

1. 研究对象:共纳入1012例健康对照(对照组)、990例非肝细胞癌HBV感染者[非癌HBV感染组,其中包括316例无症状HBsAg携带者(ASCs)、316例慢性乙肝患者(CHB)、358例肝硬化患者(LC)]及1021例乙肝后HCC患者(HCC组)。健康

对照来源于2009年9月至2010年6月在第二军医大学附属长海医院体检中心体检的健康人群,纳入标准为排除肝炎病毒感染者、慢性炎症性疾病患者和肿瘤患者;ASCs来源于上海市杨浦区社区乙肝队列及长海医院体检中心;CHB、LC及HCC主要来源于2009年10月至2011年9月长海医院、长征医院、山东泰安第88医院、重庆西南医院及东方肝胆外科医院就诊的住院患者,纳入标准参照2005年《慢性乙型肝炎防治指南》及2009年《原发性肝癌规范化诊治专家共识》。本研究经第二军医大学伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意。

## 2. 研究方法:

(1)HBV基因型及HBV EnhⅡ/BCP/preC及preS区变异测定:按照本实验室常规方法检测乙肝“两对半”、病毒浓度、甲胎蛋白及肝功能指标<sup>[22]</sup>。HBV基因型和HBV EnhⅡ/BCP/preC及preS区变异的测定同样按本实验室常规方法<sup>[23-25]</sup>。

(2)人基因组DNA抽提及基因型/等位基因测定:全血基因组DNA提取、*PTPRD* rs2279776基因型检测方法按本实验室常规方法<sup>[20]</sup>。

3. 统计学分析:在Internet(<http://ihg.gsfc.de/ihg/snps.html>)上进行Hardy-Weinberg(H-W)遗传平衡检验。使用SPSS 16.0软件完成数据录入及分析。利用Mega 5.0和Bioedit 7.0软件比对分析HBV序列。采用Student's *t*检验或方差分析比较计量资料,对于不符合正态分布的计量资料(如HBV DNA含量等)需要经过对数转换再行比较。计数资料(如HBV基因型、rs2279776分布等)采用 $\chi^2$ 检验进行比较,多组样本比较需经Bonferroni校正。HCC发生相关HBV变异分析采用多因素logistic回归并进行年龄、性别校正,计算校正比值比(aOR)及其95%CI。HBV变异与*PTPRD* rs2279776的交互作用采用logistic回归并按照性别、基因型分层,计算aOR值及95%CI。所有统计检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 临床特征:研究对象性别、年龄及HBV感染相关指标见文献<sup>[9]</sup>。HCC组男/女性别比例明显高于对照组和非癌HBV感染组;对照组年龄显著高于非癌HBV感染组和HCC组;与非癌HBV感染组相比,HBV基因型C和HBeAg转换在HCC组中更为常见;HCC组与非癌HBV感染组之间HBV DNA含量、转氨酶水平的差异无统计学意义;而非癌HBV

感染组各组间 HBV DNA 含量的差异均无统计学意义。

2. *PTPRD* rs2279776 基因型/等位基因频率及与 HCC 的关联性分析: 对照组、非癌 HBV 感染组、HCC 组 *PTPRD* rs2279776 基因型/等位基因频率均总体符合 H-W 遗传平衡检验 ( $P=0.59, P=0.81, P=0.25$ )。HCC 组与对照组相比, rs2279776 GC 基因型、CC 基因型、C 等位基因(GC+CC)频率的 aOR 值及 95% CI 分别为 0.91 (0.75 ~ 1.11)、0.97 (0.71 ~ 1.33) 和 0.93 (0.77 ~ 1.12), 两组间差异无统计学意义; HCC 组与非癌 HBV 感染组相比, rs2279776 GC 基因型、CC 基因型、C 等位基因(GC+CC) 频率的 aOR 值及 95% CI 分别为 1.02 (0.84 ~ 1.24)、1.14 (0.84 ~ 1.56) 和 1.04 (0.86 ~ 1.25), 两组间的差异无统计学意义; HCC 组与非癌组(非癌 HBV 感染组+对照组)相比, rs2279776 GC 基因型、CC 基因型、C 等位基因(GC+CC)频率的 aOR 值及 95% CI 分别为 0.98 (0.83 ~ 1.15)、1.08 (0.84 ~ 1.40)、0.99 (0.85 ~ 1.17), 两组间的差异无统计学意义。因此, *PTPRD* rs2279776 与 HCC 风险无显著统计学关联。鉴于 HCC 发病率在男性显著高于女性<sup>[2,7]</sup>, 考虑到性别可能为主要的混杂因素, 进行性别分层分析表明男性或女性中 *PTPRD* rs2279776 各基因型及等位基因频率的差异均无统计学意义(表 1)。

3. HBV Enh II /BCP/preC 及 preS 区变异与 HCC 发生风险的关联性分析: HBsAg 阳性者 HBV Enh II /BCP/preC 及 preS 区扩增成功率分别为 57.7% 和 47.1%。将年龄、性别、HBV 基因型、HBV Enh II /BCP/preC 及 preS 区变异纳入多因素 logistic 回归分析, HBV Enh II /BCP/preC 区变异 A1652G、A1762T/

G1764A、G1896A、T1753V、C1730G、T1674C/G、preS 缺失(定义为 preS 区  $\geq 3$  个连续核苷酸缺失)、preS2 起始密码子变异、C2875A、C76A、C7A 显著增加 HCC 发生风险(表 2)。

4. *PTPRD* rs2279776 与 HBV 变异的交互作用和 HCC 发生风险的关联性分析: 首先按性别分层, 研究 rs2279776 和所有重要 HBV 变异的交互作用与 HCC 的相关性。发现 T1753V、preS 缺失与 rs2279776 的 GC 基因型的交互作用可以显著增加女性 HBV 感染者患 HCC 的风险; T1753V、preS 缺失与 rs2279776 的 C 等位基因(GC+CC)的交互作用可以显著增加女性 HBV 感染者患 HCC 的风险(表 3)。在男性 HBV 感染者中未发现以上作用。按 HBV 基因型分层, 研究 rs2279776 和所有重要 HBV 变异的交互作用与 HCC 的相关性。发现 rs2279776 的 GC 基因型与 G1896A 的交互作用可以降低 HBV 感染者患 HCC 的风险; rs2279776 的 CC 基因型与 A1652G 的交互作用可以显著降低 HBV 感染者患 HCC 的风险(表 4)。

### 讨 论

本研究证实 *PTPRD* rs2279776 的基因型和等位基因频率不能显著影响 HCC 的发病风险, 提示该多态性可能与 HCC 发生之间不存在关联。虽然 *PTPRD* 基因的拷贝数变异是 HCC 中最常见的基因组变异, 而且这种变异影响 HCC 发生相关信号途径<sup>[26]</sup>, 但是这种拷贝数变异与先天遗传并无必然联系, 应形成于 HCC 发生过程中。

本研究结果表明, HBV 变异在 HCC 发生中起重要作用。然而 HBV 变异与 HCC 的关系受 *PTPRD* 遗

表 1 *PTPRD* rs2279776 基因型/等位基因频率与 HCC 的关联性分析

PTPRD (rs2279776, G>C) 性别分组	基因型/等位基因	对照组	非癌 HBV 感染组	HCC 组	aOR 值(95%CI)		
					HCC 组 vs. 对照组	HCC 组 vs. 非癌 HBV 感染组	肝癌组 vs. 非癌组
总体*	GG	452	447	459	1.00	1.00	1.00
	GC	439	430	433	0.91(0.75 ~ 1.11)	1.02(0.84 ~ 1.24)	0.98(0.83 ~ 1.15)
	CC	115	100	120	0.97(0.71 ~ 1.33)	1.14(0.84 ~ 1.56)	1.08(0.84 ~ 1.40)
	C(GC+CC)	554	530	553	0.93(0.77 ~ 1.12)	1.04(0.86 ~ 1.25)	0.99(0.85 ~ 1.17)
女性	GG	111	130	76	1.00	1.00	1.00
	GC	110	150	67	0.83(0.53 ~ 1.30)	0.72(0.47 ~ 1.10)	0.81(0.55 ~ 1.12)
	CC	28	28	19	0.92(0.45 ~ 1.90)	1.46(0.74 ~ 2.91)	1.17(0.64 ~ 2.13)
	C(GC+CC)	138	178	86	0.85(0.56 ~ 1.30)	0.82(0.55 ~ 1.23)	0.87(0.61 ~ 1.24)
男性	GG	341	317	383	1.00	1.00	1.00
	GC	329	280	366	0.94(0.75 ~ 1.17)	1.12(0.89 ~ 1.40)	1.02(0.85 ~ 1.23)
	CC	87	72	101	0.99(0.70 ~ 1.40)	1.08(0.77 ~ 1.53)	1.07(0.81 ~ 1.42)
	C(GC+CC)	416	352	467	0.95(0.77 ~ 1.17)	1.11(0.90 ~ 1.37)	1.03(0.87 ~ 1.23)

注: 非癌组包括对照组+非癌 HBV 感染组; \* 3 组 H-W 遗传平衡检验分别  $P=0.59, P=0.81, P=0.25$

**表 2** HBV Enh II/BCP/preC 及 preS 区变异与 HCC 发生风险的关联性分析

变量	aOR 值(95%CI)	P 值
HBV Enh II/BCP/preC 区		
年龄(岁)	1.05(1.03 ~ 1.06)	<0.0001
性别(男)	1.81(1.26 ~ 2.60)	0.001
A1652G	3.56(1.70 ~ 7.46)	0.001
A1762T/G1764A	2.41(1.67 ~ 3.47)	<0.0001
G1896A	2.09(1.53 ~ 2.85)	<0.0001
T1753V	1.50(1.02 ~ 2.21)	0.041
C1730G	0.37(0.18 ~ 0.78)	0.008
T1674C/G	2.30(1.57 ~ 3.39)	<0.0001
HBV preS 区		
年龄(岁)	1.05(1.04 ~ 1.07)	<0.0001
性别(男)	2.59(1.71 ~ 3.91)	<0.0001
HBV 基因型 C	4.10(2.07 ~ 8.11)	<0.0001
preS deletion	1.90(1.24 ~ 2.91)	0.003
preS2 start codon mutation	1.99(1.25 ~ 3.17)	0.004
C2875A	2.05(1.25 ~ 3.37)	0.005
C76A	11.00(4.89 ~ 24.76)	<0.0001
C7A	4.07(2.37 ~ 6.99)	<0.0001

**表 3** 女性 HBV 感染者中 rs2279776 与 HBV 变异的交互作用和 HCC 发生风险的关联性分析

rs2279776	HBV 变异	非癌 HBV 感染组	HCC 组	aOR 值(95%CI)	P 值
T1753V					
GG	T	61	28	1.00	
GG	V	14	9	0.88(0.31 ~ 2.53)	0.811
GC	T	92	25	0.59(0.30 ~ 1.13)	0.110
GC	V	11	15	1.56(0.97 ~ 2.50)	0.068
交互作用				4.14(1.05 ~ 16.34)	0.043
preS deletion					
GG	0	48	23	1.00	
GG	1	10	9	1.18(0.36 ~ 3.86)	0.790
GC	0	55	15	0.49(0.22 ~ 1.10)	0.085
GC	1	7	14	2.06(1.19 ~ 3.54)	0.009
交互作用				6.73(1.32 ~ 34.42)	0.022
T1753V					
GG	T	61	28	1.00	
GG	V	14	9	0.88(0.31 ~ 2.53)	0.811
C(GC+CC)	T	107	34	0.71(0.38 ~ 1.31)	0.706
C(GC+CC)	V	12	18	1.69(1.08 ~ 2.65)	0.021
交互作用				3.96(1.06 ~ 14.77)	0.041
preS deletion					
GG	0	48	23	1.00	
GG	1	10	9	1.18(0.36 ~ 3.86)	0.790
C(GC+CC)	0	68	18	0.47(0.22 ~ 1.03)	0.058
C(GC+CC)	1	7	15	2.17(1.27 ~ 3.71)	0.005
交互作用				8.07(1.59 ~ 40.89)	0.012

传易感性的影响。PTPRD rs2279776 GC 基因型与 T1753V、preS 缺失的交互作用可以显著增加女性 HBV 感染者患 HCC 的风险; C 等位基因(GC+CC)

**表 4** HBV 基因型 B、C 患者中 rs2279776 与 HBV 变异的交互作用和 HCC 发生风险的关联性分析

基因型	HBV 变异	非癌 HBV 感染组	HCC 组	aOR 值(95%CI)	P 值
B					
rs2279776 G1896A					
GG	G	46	11	1.00	
GG	A	15	19	4.73 (1.78 ~ 12.55)	0.002
GC	G	43	24	2.12 (0.89 ~ 5.06)	0.089
GC	A	23	21	1.71 (1.08 ~ 2.73)	0.023
交互作用				0.28 (0.08 ~ 0.99)	0.047
C					
rs2279776 A1652G					
GG	A	138	148	1.00	
GG	G	25	15	0.58 (0.29 ~ 1.18)	0.132
CC	A	29	46	1.66 (0.97 ~ 2.84)	0.065
CC	G	11	1	0.28 (0.10 ~ 0.78)	0.016
交互作用				0.08 (0.01 ~ 0.76)	0.028

与 T1753V 和 preS 缺失的交互作用同样可以显著增加女性 HBV 感染者患 HCC 的风险。本研究前期应用不同样本发现 T1753V 和 preS 缺失均可以增加 HCC 的患病风险<sup>[5,24,25]</sup>。T1753V 可能通过改变某些核因子如 CCAAT/增强子结合蛋白 $\alpha$ 、肝细胞核因子 4 与 HBV 的结合能力或者 HBx 蛋白的某些氨基酸, 从而导致发生 HCC; preS 缺失则可降低 HBV 中、小表面蛋白的表达, 造成细胞内 HBV 表面蛋白和病毒颗粒积聚, 可能通过诱导内质网应激及 DNA 氧化损伤导致发生 HCC<sup>[27]</sup>。rs2279776 GC 基因型与 G1896A 和 A1652G 的交互作用可以显著降低 HBV 基因型 B 感染者患 HCC 的风险。G1896A 在 HBV 基因型 B 患者中更为常见。有趣的是 G1896A 在横断面研究中常表现为危险因素, 在队列研究中则为保护因素<sup>[24,25,28]</sup>, 说明 G1896A 变异频率在 HCC 发生时迅速增加。A1652G 与 HCC 发病风险降低有关<sup>[24]</sup>。本研究证实 rs2279776 基因型/等位基因频率与 HBV 变异的交互作用增加或降低 HCC 患病风险, 但是生物学关联尚不清楚。根据目前有限的研究, 推测 PTPRD rs2279776 的基因型/等位基因在 HBV 感染状态下, 影响 PTPRD 这一肿瘤抑制基因的表达和功能, 后者通过影响 HBV 致癌相关信号通路影响 HBV 变异对 HCC 的作用。

综上所述, 本研究证实 PTPRD rs2279776 与 HBV 相关 HCC 发生风险并不存在统计学联系, 但发现 PTPRD rs2279776 多态性与 HBV Enh II/BCP/preC 及 preS 区中的某些突变之间的交互作用可以降低或增加 HBV 感染者患 HCC 的风险。PTPRD rs2279776 与 HBV 变异之间的交互作用在 HBV 相关

HCC 发生发展中的影响仍然需要前瞻性研究证实。

### 参 考 文 献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):69-90.
- [2] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010, 127(12):2893-2917.
- [3] Yin J, Zhang H, He Y, et al. Distribution and hepatocellular carcinoma-related viral properties of hepatitis B virus genotypes in mainland China: a community-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(3):777-786.
- [4] Chou YC, Yu MW, Wu CF, et al. Temporal relationship between hepatitis B virus enhancer II/basal core promoter sequence variation and risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*, 2008, 57(1):91-97.
- [5] Liu S, Zhang H, Gu C, et al. Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(15):1066-1082.
- [6] Zhang Q, Cao G. Genotypes, mutations, and viral load of hepatitis B virus and the risk of hepatocellular carcinoma. HBV properties and hepatocarcinogenesis. *Hepat Mon*, 2011, 11(2):86-91.
- [7] Huang YT, Jen CL, Yang HI, et al. Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B and C. *J Clin Oncol*, 2011, 29(27):3643-3650.
- [8] Jiang DK, Sun J, Cao G, et al. Genetic variants in STAT4 and HLA-DQ genes confer risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Nat Genet*, 2013, 45(1):72-75.
- [9] Xie J, Zhang Y, Zhang Q, et al. Interaction of signal transducer and activator of transcription 3 polymorphisms with hepatitis B virus mutations in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2013, 57(6):2369-2377.
- [10] Zhang H, Zhai Y, Hu Z, et al. Genome-wide association study identifies 1p36.22 as a new susceptibility locus for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers. *Nat Genet*, 2010, 42(9):755-758.
- [11] He Y, Zhang H, Yin J, et al. IkappaBalpha gene promoter polymorphisms are associated with hepatocarcinogenesis in patients infected with hepatitis B virus genotype C. *Carcinogenesis*, 2009, 30(11):1916-1922.
- [12] 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 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.
- [13] Xie JX, Yin JH, Zhang Q, et al. Association of genetic polymorphisms of key molecules in JAK/STAT signaling pathway with susceptibility of hepatocellular carcinoma. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(2):215-219. (in Chinese)  
谢建新, 殷建华, 张琪, 等. JAK/STAT 信号通路中关键分子基因多态性与肝癌易感性的关系. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(2):215-219.
- [14] Zeng XY, Qiu XQ, Ji L, et al. Study on the relationship between hepatocellular carcinoma and the interaction between polymorphisms in DNA repair gene XPD and environmental factors. *Chin J Epidemiol*, 2009, 30(7):702-705. (in Chinese)  
曾小云, 仇小强, 纪龙, 等. DNA 修复基因 XPD 核苷酸多态性和环境因素的交互作用与肝癌的关联研究. *中华流行病学杂志*, 2009, 30(7):702-705.
- [15] Long XD, Ma Y, Wei YP, et al. Study on the detoxication gene *gstM1*-, *gstT1*-null and susceptibility to aflatoxin B1-related hepatocellular carcinoma in Guangxi. *Chin J Epidemiol*, 2005, 26(10):777-781. (in Chinese)  
龙喜带, 马韵, 韦义萍, 等. 广西地区人群 *gstM1* 和 *gstT1* 编码基因型多态性与肝癌易感性分析. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(10):777-781.
- [16] Han Y, Pu R, Han X, et al. Associations of *pri-miR-34b/c* and *pre-miR-196a2* polymorphisms and their multiplicative interactions with hepatitis B virus mutations with hepatocellular carcinoma risk. *PLoS One*, 2013, 8:e58564.
- [17] Veeriah S, Brennan C, Meng S, et al. The tyrosine phosphatase *PTPRD* is a tumor suppressor that is frequently inactivated and mutated in glioblastoma and other human cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(23):9435-9440.
- [18] Urushibara N, Karasaki H, Nakamura K, et al. The selective reduction in *PTPdelta* expression in hepatomas. *Int J Oncol*, 1998, 12(3):603-607.
- [19] Li X, Tan X, Yu Y, et al. D9S168 microsatellite alteration predicts a poor prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma and correlates with the down-regulation of protein tyrosine phosphatase receptor delta. *Cancer*, 2011, 117(18):4201-4211.
- [20] Du Y, Su T, Tan X, et al. Polymorphism in protein tyrosine phosphatase receptor delta is associated with the risk of clear cell renal cell carcinoma. *Gene*, 2013, 512(1):64-69.
- [21] Shyur SD, Wang JY, Lin CG, et al. The polymorphisms of protein-tyrosine phosphatase receptor-type delta gene and its association with pediatric asthma in the Taiwanese population. *Eur J Hum Genet*, 2008, 16(10):1283-1288.
- [22] Yin J, Zhang H, Li C, et al. Role of hepatitis B virus genotype mixture, subgenotypes C2 and B2 on hepatocellular carcinoma. compared with chronic hepatitis B and asymptomatic carrier state in the same area. *Carcinogenesis*, 2008, 29(9):1685-1691.
- [23] Chen J, Yin J, Tan X, et al. Improved multiplex-PCR to identify hepatitis B virus genotypes A-F and subgenotypes B1, B2, C1 and C2. *J Clin Virol*, 2007, 38(3):238-243.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Cao GW. Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genomic variations. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(46):5761-5769.
- [27] Nalesnik MA, Tseng G, Ding Y, et al. Gene deletions and amplifications in human hepatocellular carcinomas. correlation with hepatocyte growth regulation. *Am J Pathol*, 2012, 180(4):1495-1508.
- [28] Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(16):1134-1143.

(收稿日期:2013-08-14)

(本文编辑:张林东)