

· 基础研究 ·

SOD2和GSTP1基因多态与宫颈癌易感性的关系

丁波¹,孙玮²,沈杨¹,任慕兰¹,王适之^{3*}

¹东南大学附属中大医院妇产科,江苏 南京 210009;²南京医科大学第一附属医院妇产科,江苏 南京 210009;³东南大学公共卫生学院,江苏 南京 210009

[摘要] 目的:探讨超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase 2,SOD2)rs4880和谷胱甘肽S转移酶P1(glutathione S-transferase Pi,GSTP1)rs1695基因位点单核苷酸多态性与宫颈癌发生的关系。方法:选择经组织学确诊的汉族395例新发宫颈癌患者作为病例组,与病例组人群不存在生物学相关的465例正常人群作为对照组,利用Taqman实时荧光定量PCR技术检测基因型,Logistic回归模型计算基因型与人群罹患宫颈癌的风险比(odds ratio,OR)及其95%可信区间(95%CI)。结果:与SOD2 rs4880 TT基因型比较,携带rs4880 TC基因型、CC基因型和TC/CC基因型的个体发生宫颈癌的风险分别升高15.1%、96.6%和18.7%,但差异无统计学意义(OR=1.15,95%CI:0.84~1.57,P=0.378;OR=1.97,95%CI:0.64~6.09,P=0.231;OR=1.19,95%CI:0.87~1.61,P=0.271);与GSTP1 rs1695 AA基因型相比,携带rs1695 AG、GG及AG/GG基因型的个体罹患宫颈癌的风险无明显变化($P > 0.05$),该位点多态性与宫颈癌关系的Meta分析也提示rs1695遗传变异与宫颈癌的发生无明显相关性。结论:SOD2 rs4880和GSTP1 rs1695基因多态性可能与宫颈癌发生无关。

[关键词] SOD2;GSTP1;多态性;宫颈癌

[中图分类号] R737.33

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)03-385-06

doi:10.7655/NYDXBNS20200315

SOD2 and GSTP1 polymorphisms in the genetic susceptibility to cervical cancer

DING Bo¹, SUN Wei², SHEN Yang¹, REN Mulan¹, WANG Shizhi^{3*}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, the Affiliated Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing 210009; ²Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; ³School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to investigate the relationship between gene polymorphisms of superoxide dismutase 2 (SOD2)rs4880, glutathione S-transferase Pi (GSTP1)rs1695 and risk of cervical cancer. **Methods:** A case-control study was carried out including 395 patients with cervical cancer and 465 case-free controls during the same period. SOD2 rs4880 and GSTP1 rs1695 polymorphisms were examined by TaqMan-Probe assay method. Logistic regression model was used to calculate the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI) between population with different genotypes. **Results:** When compared with SOD2 rs4880 TT genotype, the rs4880 TC, CC, and TC/CC genotypes might increase cervical cancer risk by 15.1%, 96.6% and 18.7%, respectively, but the differences were not statistically significant (OR=1.15, 95%CI:0.84~1.57, $P=0.378$; OR = 1.97, 95% CI:0.64~6.09, $P=0.231$; OR=1.19, 95% CI: 0.87~1.61, $P=0.271$); Compared with the GSTP1 rs1695 AA genotype, individuals with rs1695 AG, GG and AG/GG genotypes showed no significant changes in the risk of cervical cancer ($P > 0.05$). Further meta-analysis on the relationship between the polymorphism of GSTP1 rs1695 and cervical cancer also suggested that there was no significant correlation between the genetic variation of rs1695 and the occurrence of cervical cancer. **Conclusion:** The polymorphisms of SOD2 rs4880 and GSTP1 rs1695 may not be related to the risk of cervical cancer.

[Key words] SOD2;GSTP1;polymorphism;cervical cancer

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(03):385-389, 408]

[基金项目] 国家自然科学基金(81872684);江苏省自然科学基金(BK20171367)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: shizhiwang2009@seu.edu.cn

宫颈癌是妇科常见的恶性肿瘤之一,发病率在我国女性恶性肿瘤中居第2位,仅次于乳腺癌。世界范围内统计,每年约有50万左右的宫颈癌新发病例,占有所有癌症新发病例的5%,其中80%以上的病例发生在发展中国家^[1-2]。我国每年约有宫颈癌新发病例10万,约3万人死于宫颈癌^[3]。宫颈癌日益增加的发病率和病死率严重危害女性的健康。因此,宫颈癌病因学及发病机制的研究刻不容缓。

目前认为,高危型人乳头状瘤病毒(high risk human papillomavirus, HR-HPV)感染是导致宫颈癌的主要病因^[4],其他一些重要因素,如遗传易感性亦参与了宫颈癌发生发展的过程。宫颈癌的发生是环境因素和遗传因素共同作用的结果^[5-6]。

超氧化物歧化酶(superoxide dismutase 2, SOD2)和谷胱甘肽S转移酶Pi(glutathione S-transferase Pi, GSTP1)是调节活性氧(reactive oxygen species, ROS)代谢的重要酶类。ROS如超氧化物自由基和羟基自由基的异常可能参与HPV引起的宫颈癌细胞的增殖、侵袭及宫颈癌的转移过程^[7-8]。目前对SOD2和GSTP1基因遗传变异与宫颈癌易感性的研究较少,本文旨在汉族人群中探讨SOD2 rs4880和GSTP1 rs1695多态性与宫颈癌发生风险之间的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

本病例对照研究得到东南大学医学院伦理委员会批准,所有受试者知情同意。病例组为2009年1月—2016年12月在东南大学附属中大医院、南通市肿瘤医院收治的395例新发宫颈鳞癌患者。病例组入选及排除标准:无亲缘关系的江苏地区汉族人群,经组织病理学确诊为宫颈癌,既往无恶性肿瘤病史且没有肿瘤放化疗病史。对照组465例,入选及排除标准:相应医院定期常规体检的健康人群,既往无肿瘤病史及恶性肿瘤家族史。根据病例的地区和年龄(± 5 岁)进行频数匹配。对两组被研究者进行面访问卷调查,调查内容包括年龄、孕产次、是否绝经等信息,调查结束后获取3~5 mL新鲜外周静脉血。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量PCR

使用苯酚-氯仿法抽提DNA,75%乙醇沉淀,得到DNA经TE溶解后放入-80℃保存。引物和Taq-

Man探针由美国ABI生物公司设计合成。SOD2 rs4880的引物为5'-TCGGGGAGGCTGTGCTTCT-3'(上游)和5'-CGGGCTGTGCTTTCTCGTCTT-3'(下游);GSTP1 rs1695的引物为5'-ACCCCAGGGCTC-TATGGGAA-3'(上游)和5'-TGAGGGCACAAGAA-GCCCT-3'(下游)。

反应在ABI PRISM 7900HT型荧光定量PCR仪上进行,样本为双复孔,并设立阴性对照。反应体系为5.00 μ L,包括TaqMan Universal PCR Master Mix(2 \times)2.50 μ L,20 \times working stock of SNP Genotyping Assay 0.25 μ L,DNA样本0.60 μ L,无核酶双蒸水1.65 μ L。PCR循环条件:95℃预变性10 min;然后按92℃变性15 s、60℃退火及延伸1 min,共40个循环。含多态性位点的等位基因的探针分别用FAM和VIC荧光标记,当等位基因为纯合子时,PCR扩增过程仅能检测到对应的一种荧光,而样本为杂合子时则能检测到FAM和VIC荧光。

1.2.2 Meta分析方法

运用PubMed和Embase数据库,检索公开发表的关于GSTP1 rs1695多态性与肿瘤易感性的英文文献,检索关键词为“GSTP1”“rs1695”“polymorphism”和“cervical cancer”,截止时间为2019年1月15日。文献入选的标准为:宫颈癌的病例对照研究;文献数据完整,提供研究对象的基本信息、病例和对照较详细的描述,能获取基因型数据,并且提供能计算比值比(odds ratios, OR)的相关数据;对检索出的文献进行质量评价,对报道信息太少以及数据描述不详细的文献予以剔除。

1.3 统计学方法

采用统计软件为SAS v.9.4。采用独立样本 t 检验比较数值型变量如年龄等的差异, χ^2 检验比较分类变量如产次、绝经状态等的分布差异;采用单因素和多因素Logistic回归分析计算OR值及其95%可信区间(confidence intervals, CI)以评估宫颈癌的相对危险度。Meta分析的数据录入及分析使用Stata 10.0软件进行, Q 检验比较各研究之间的异质性。所有的统计检验均为双侧检验, $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组的一般情况比较

如表1所示,病例组的初次生育年龄小于对照组($P=0.001$),病例组产次 ≥ 2 次的比例多于对照组($P < 0.001$),差异有统计学意义;病例组与对照组的

年龄、绝经状况比较,差异无统计学意义($P=0.145$ 、 $P=0.647$)。病例组患者的临床分期分布为: I 期280例, II 期99例, III 期14例, IV 期2例。

2.2 SOD2 rs4880及GSTP1 rs1695多态性与宫颈癌易感性的关系

如表2所示, SOD2 rs4880多态位点TT、TC和CC的基因型在病例组和对照组中的频率分别是72.4%、25.6%、2.0%和75.7%、23.2%、1.1%;对照组的基因型符合Hardy-Weinberg平衡($\chi^2=1.083$, $P=0.298$)。与SOD2 rs4880野生型纯合子TT基因型比较,携带TC基因型个体发生宫颈癌的风险升高15%,差异无统计学意义($OR=1.15$, 95%CI: 0.84~1.57);携带突变纯合子CC个体发生宫颈癌的风险增加约97%($OR=1.97$, 95%CI: 0.64~6.09);携带TC/CC基因型者发生宫颈癌的风险升高19%,差异无统计学意义($OR=1.19$, 95%CI: 0.87~1.61; C等位基因 vs. T等

表1 宫颈癌病例和对照的一般情况

Table 1 Basic characteristics of cervical cancer cases and controls

变量	病例组 (n=395)	对照组 (n=465)	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	45.12 \pm 9.87	46.12 \pm 9.68	0.145
初次生育年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	23.28 \pm 3.54	24.23 \pm 2.00	0.001
产次[n(%)]			<0.001
0~1	191(48.4)	317(68.2)	
≥ 2	204(51.6)	148(31.8)	
绝经[n(%)]			0.647
是	149(37.7)	169(36.3)	
否	246(62.3)	296(63.7)	

位基因: $OR=1.20$, 95%CI: 0.91~1.58)。

GSTP1 rs1695多态位点AA、AG和GG的基因型在病例组和对照组中的频率分别是62.0%、33.7%、

表2 SOD2 rs4880和GSTP1 rs1695基因多态性与宫颈癌易感性的关系

Table 2 Relationship between SOD2 rs4880 and GSTP1 rs1695 polymorphisms and cervical cancer risk

基因	基因型	病例组(n=395) [n(%)]	对照组(n=465) [n(%)]	病例组 vs. 对照组	
				P值	调整OR(95%CI) ^a
SOD2 rs4880	TT	286(72.4)	352(75.7)		1
	TC	101(25.6)	108(23.2)	0.378	1.15(0.84~1.57)
	CC	8(2.0)	5(1.1)	0.231	1.97(0.64~6.09)
	TC/CC	109(27.6)	113(24.3)	0.271	1.19(0.87~1.61)
	T等位	673(85.2)	812(87.3)		1
	C等位	117(14.8)	118(12.7)	0.202	1.20(0.91~1.58)
GSTP1 rs1695	AA	245(62.0)	301(64.7)		1
	AG	133(33.7)	143(30.8)	0.368	1.14(0.86~1.53)
	GG	17(4.3)	21(4.5)	0.987	1.00(0.51~1.93)
	AG/GG	150(78.0)	164(35.3)	0.411	1.12(0.85~1.48)
	A等位	623(78.9)	745(80.1)		1
	G等位	167(21.1)	185(19.9)	0.523	1.08(0.85~1.37)

a: 调整了年龄、产次和是否绝经等因素。

4.3%和64.7%、30.8%、4.5%;对照组的基因型符合Hardy-Weinberg平衡($\chi^2=0.572$, $P=0.449$)。与GSTP1 rs1695AA基因型的个体比较, rs1695 AG、GG及AG/GG基因型的个体发生宫颈癌的风险差异无统计学意义(AG vs. AA: $OR=1.14$, 95%CI: 0.86~1.53; GG vs. AA: $OR=1.00$, 95%CI: 0.51~1.93; AG/GG vs. AA: $OR=1.12$, 95%CI: 0.85~1.48; G等位基因 vs. A等位基因: $OR=1.08$, 95%CI: 0.85~1.37)。

进一步对研究人群的初次生育年龄(≤ 25 岁和 > 25 岁), 产次(< 2 次和 ≥ 2 次)、是否绝经、以及病例组的临床分期进行分层, 各个模型比较均未发

现SOD2 rs4880及GSTP1 rs1695多态位点与宫颈癌发生存在明显的相关性($P > 0.05$)。

2.3 GSTP1 rs1695多态性与宫颈癌易感性的Meta分析

目前关于GSTP1 rs1695多态性与宫颈癌发生关系的研究结果不一致, 进一步通过病例对照研究的Meta分析评估该多态性位点与宫颈癌的关系。

最终纳入6项研究^[9-13], 灵敏度分析发现, 除了两项研究^[9, 13], 其他所有研究中的对照组基因型分布均符合Hardy-Weinberg平衡定律。各研究的基本信息见表3。研究发现GSTP1 rs1695遗传变异与个

体发生宫颈癌的风险无明显相关性, GG vs. AA: OR=0.96, 95% CI: 0.67~1.36; AG vs. AA: OR=0.99, 95% CI: 0.84~1.16; 显性模型(AG/GG vs. AA): OR=0.98, 95% CI: 0.84~1.15; 隐性模型(GG vs. AA/AG): OR=0.99, 95% CI: 0.70~1.40; G等位基因 vs. A等位基因: OR=0.99, 95% CI: 0.87~1.12。进一步对不同种族的研究进行了亚组分析,在欧洲人群和亚洲人群

中,均未发现GSTP1 rs1695遗传变异与宫颈癌风险的关系($P > 0.05$,表4)。

3 讨论

SOD2是线粒体内一种主要的超氧化物酶,能催化累积的超氧化物自由基成为过氧化氢(H_2O_2)。研究显示,宫颈癌组织中SOD2基因的mRNA表达

表3 纳入GSTP1 rs1695多态性的meta分析研究的基本信息

Table 3 Main characteristics of GSTP1 rs1695 studies included in the meta-analysis

文献来源	年份	国家	种族	分型方法	病例(例)	对照(例)	病例组(例)			对照组(例)			P-HWE(对照组)
							AA	AG	GG	AA	AG	GG	
Jee ^[11]	2002	韩国	亚洲	SNaPShot	342	707	220	108	14	472	207	28	0.185
Sobti ^[12]	2006	印度	欧洲	PCR-RFLP	103	103	31	68	4	32	68	3	0.240
Kiran ^[9]	2010	土耳其	欧洲	PCR-RFLP	46	50	27	15	4	22	26	2	0.092
Palma ^[13]	2010	意大利	欧洲	PCR-RFLP	81	111	40	35	6	55	53	3	<0.001
Phuthong ^[10]	2018	日本	亚洲	PCR-RFLP	198	198	112	71	15	90	85	23	0.331
本研究	2019	中国	亚洲	TaqMan	395	465	245	133	17	301	143	21	0.449

PCR:聚合酶链式反应;RFLP:限制性片段长度多态性。

表4 GSTP1 rs1695多态性与宫颈癌风险的Meta分析结果

Table 4 Results of meta-analysis for GSTP1 rs1695 polymorphism and cervical cancer risk

研究	数	病例(例)	对照(例)	GG vs. AA		AG vs. AA		显性模型		隐性模型		G等位 vs. A等位	
				OR(95% CI)	P ^a	OR(95% CI)	P ^a	OR(95% CI)	P ^a	OR(95% CI)	P ^a	OR(95% CI)	P ^a
欧洲	3	230	264	1.91(0.78~4.73)	0.802	0.84(0.58~1.22)	0.313	0.90(0.62~1.29)	0.020	2.10(0.87~5.09)	0.768	1.02(0.78~1.33)	0.045
亚洲	3	935	1370	0.84(0.58~1.24)	1.289	1.99(0.74~1.32)	0.090	0.96(0.70~1.31)	0.046	0.86(0.58~1.26)	0.536	0.95(0.73~1.24)	0.043
合计	6	1165	1634	0.96(0.67~1.36)	0.357	0.99(0.84~1.16)	0.156	0.98(0.84~1.15)	0.147	0.99(0.70~1.40)	0.414	0.99(0.87~1.12)	0.203

a:运用Q检验对各组研究间的异质性进行检验,如异质性 $P \geq 0.1$,选择固定效应模型,否则选择随机效应模型。

水平较宫颈上皮内瘤变及正常宫颈上皮组织显著降低,可能因氧化应激加剧而导致宫颈癌的发生^[8,14];此外,SOD2表达异常可改变细胞内ROS的水平,使细胞增殖相关的信号转导通路发生改变,这可能是SOD2介导肿瘤发生的另一分子机制^[15]。

目前仅有两项关于SOD2多态性与宫颈癌关系的研究,Watcharee等^[16]探讨了SOD2两个位点Val-9Ala和Ile58Thr基因多态性与宫颈癌的关系,结果未发现两者之间的关联;后续Tong等^[17]的研究纳入99例宫颈癌病例和363例对照,发现SOD2 rs4880遗传变异与宫颈癌的发生亦无明显相关性。本研究结果与Tong等^[17]的研究一致,与携带SOD2 rs4880 TT基因型比较,rs4880 TC基因型、CC基因型和TC/CC基因型个体发生宫颈癌的风险分别升高约15%、97%和19%,但差异无统计学意义,提示SOD2 rs4880位点遗传变异与个体宫颈癌的发生可能无明显相关性。同时既往研究揭示宫颈癌组织中SOD2

mRNA表达水平降低,可能导致宫颈癌的发生,本研究显示SOD2 rs4880多态性可能与宫颈癌发生无关。可能原因为:①mRNA的表达水平除可能受到基因多态性的影响外,还受到多种其他因素的影响,如:转录因子、基因甲基化、外源性转录蛋白等;②本研究仅探讨SOD2启动子区域rs4880位点与宫颈癌的关系,该区域可能存在其他影响mRNA表达的多态性位点,仍需要更进一步的研究以明确这些潜在的功能位点。

GSTP1是具有II相解毒同工酶作用的谷胱甘肽S-转移酶家族成员之一,能催化谷胱甘肽与化疗药物、致癌物、环境污染物等一系列外来物结合,增加代谢物水溶性,促进其排出而达到解毒功能^[9]。HPV感染是宫颈癌发生的最主要因素,研究显示,体内GSTP1可通过正常代谢酶活性阻止体细胞的DNA发生突变,阻止HPV和宿主细胞整合,对宫颈癌的发生具有抑制作用^[18];同时,GSTP1也可以对受

损DNA的修复产生促进作用,阻止宫颈癌的发生及进展^[12]。

对于GSTP1 rs1695多态性,既往Palma等^[13]研究发现GSTP1 AA基因型明显增加宫颈上皮内瘤变的发生风险;其后Sobti等^[12]研究提示GSTP1的遗传变异明显增加了吸烟女性的宫颈癌发病风险。近期Phuthong等^[10]研究选取了日本198例宫颈鳞状细胞癌和198例对照个体,结果显示与GSTP1 rs1695 AA基因型相比,个体携带GG+AG基因型可能降低宫颈癌的发病风险;与A等位基因相比,G等位基因可以降低约31%的宫颈癌发生风险。而其他一些研究(包括我们的研究)则没有发现这种差异^[9,11],分析这些研究结果差异的可能原因为:①不同研究样本量大小的差异可能会导致研究结果的不同;②研究来自不同国家,不同的环境因素可能导致不同的个体状态及致癌物接触的差异。鉴于多项研究对GSTP1 rs1695多态性与宫颈癌风险的研究结果并不一致,我们通过Meta分析以提供量化的平均效果来评估该多态性和宫颈癌的关系,Meta分析提示GSTP1 rs1695位点遗传变异与个体宫颈癌的发生可能无明显相关性,与我们的病例对照结果一致。

需要指出的是,本病例对照研究仍存在一些不足:研究中宫颈癌患者缺乏HPV相关的数据,因为在临床中并非常规对宫颈癌患者行HPV检查,且HPV检查在城市和农村各级医院还没有被广泛推广和使用;另外,环境因素(吸烟、致癌物接触)、社会因素(经济状况和收入等)和饮食习惯等与宫颈癌发病也相关,但本研究缺少相关的背景资料。

综上所述,本研究发现SOD2 rs4880和GSTP1 rs1695基因变异可能与宫颈癌的发生无关,进一步的文献检索及分析也证实了这一结论。需要指出的是,即使纳入了已有文献,研究的样本量仍偏少,相关结果的解读仍需谨慎,相关结论仍需进一步研究予以证实。

[参考文献]

[1] BOSCH F X. The path to eliminate cervical cancer in the world and the challenges of professional education [J]. *Vaccine*, 2012, 30(Suppl 5): xi-xii

[2] KHAN H M, GABBIDON K, SAXENA A, et al. Disparities in cervical cancer characteristics and survival between white hispanics and white non-hispanic women [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2016, 25(10): 1052-1058

[3] LI J, KANG L N, QIAO Y L. Review of the cervical cancer disease burden in mainland China [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(5): 1149-1153

[4] VILLA L L. Human papillomaviruses and cervical cancer [J]. *Retrovirology*, 1997, 71(Suppl 1): 321-341

[5] DANAEI G, VANDER HOORN S, LOPEZ A D, et al. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors [J]. *Lancet (London, England)*, 2005, 366(9499): 1784-1793

[6] 张 琰, 金 华, 王适之. 长链非编码RNA在宫颈癌中的研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(2): 306-312

[7] ZHANG W, CHE Q, TAN H, et al. Marine streptomyces sp. derived antimycin analogues suppress HeLa cells via depletion HPV E6/E7 mediated by ROS-dependent ubiquitin-proteasome system [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(42180): 42180

[8] RABELO-SANTOS S H, TERMINI L, BOCCARDO E, et al. Strong SOD2 expression and HPV-16/18 positivity are Independent events in cervical cancer [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(31): 21630-21640

[9] KIRAN B, KARKUCAK M, OZAN H, et al. GST(GSTM1, GSTT1, and GSTP1) polymorphisms in the genetic susceptibility of Turkish patients to cervical cancer [J]. *J Gynecol Oncol*, 2010, 21(3): 169-173

[10] PHUTHONG S, SETTHEETHAM-ISHIDA W, NATPHOP-SUK S, et al. Genetic polymorphism of the glutathione S-transferase Pi 1 (GSTP1) and susceptibility to cervical cancer in human papilloma virus infected northeastern Thai women [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(2): 381-385

[11] JEE S H, LEE J E, KIM S, et al. GSTP1 polymorphism, cigarette smoking and cervical cancer risk in Korean women [J]. *Yonsei Med J*, 2002, 43(6): 712-716

[12] SOBTI R C, KAUR S, KAUR P, et al. Interaction of passive smoking with GST(GSTM1, GSTT1, and GSTP1) genotypes in the risk of cervical cancer in India [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2006, 166(2): 117-123

[13] PALMA S, NOVELLI F, PADUA L, et al. Interaction between glutathione-S-transferase polymorphisms, smoking habit, and HPV infection in cervical cancer risk [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(7): 1101-1109

[14] TERMINI L, FILHO A L, MACIAG P C, et al. Deregulated expression of superoxide dismutase-2 correlates with different stages of cervical neoplasia [J]. *Dis Markers*, 2011, 30(6): 275-281

[15] CRUZ-GREGORIO A, MANZO-MERINO J, GONZALÉZ-GARCÍA M C, et al. Human papillomavirus types 16 and 18 early-expressed proteins differentially modulate the cellular redox state and DNA damage [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(1): 21-35

(下转第408页)

globulin mucin-3 and its ligand in acquired aplastic anemia[J]. *Eur J Haematol*, 2008, 81(2):130-139

[13] MACIEJEWSKI J P, SELLERI C. Evolution of clonal cytogenetic abnormalities in aplastic anemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45(3):433-440

[14] FU R, LI L, HU J, et al. Elevated TIM3 expression of T helper cells affects immune system in patients with myelodysplastic syndrome [J]. *J Investig Med*, 2019, 67(8):1125-1130

[15] SHAN N N, HU Y, LIU X, et al. Imbalanced expression of T-bet and T cell immunoglobulin mucin-3 in patients with aplastic anaemia [J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(4):809-816

[16] 陈丹桂, 许佩佩, 郭丹, 等. 骨髓增生异常综合征疾病进展及急性髓系白血病的免疫变化[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(6):848-852

[17] FOZZA C, CORDA G, BARRAQUEDDU F, et al. Azacitidine improves the T-cell repertoire in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia [J]. *Leuk Res*, 2015, 39(9):957-963

[18] ZHU J, YAMANE H, PAUL W E. Differentiation of effector CD4 T cell populations [J]. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28:445-489

[19] ZHU C, ANDERSON A C, SCHUBART A, et al. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(12):1245-1252

[20] ZHOU Q, MUNGER M E, VEENSTRA R G, et al. Coexpression of Tim-3 and PD-1 identifies a CD8+ T-cell exhaustion phenotype in mice with disseminated acute myelogenous leukemia [J]. *Blood*, 2011, 117(17):4501-4510

[21] LI X, CHEN Y, LIU X, et al. Tim3/gal9 interactions between T cells and monocytes result in an immunosuppressive feedback loop that inhibits Th1 responses in osteosarcoma patients [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 44:153-159

[22] WANG Y, ZHAO E, ZHANG Z, et al. Association between Tim-3 and Gal-9 expression and gastric cancer prognosis [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(4):2115-2126

[23] HOU N, MA J, LI W, et al. T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein-3 and galectin-9 protein expression: potential prognostic significance in esophageal squamous cell carcinoma for Chinese patients [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6):8007-8013

[收稿日期] 2019-10-21

(上接第389页)

[16] WATCHAREE A, KORNWIPA W. Predominant genotypes and alleles of two functional polymorphisms in the manganese superoxide dismutase gene are not associated with Thai cervical or breast cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(6):3955-3961

[17] TONG S Y, LEE J M, SONG E S, et al. Functional polymorphism in manganese superoxide dismutase and antioxidant status: their interactions on the risk of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 115(2):272-276

[18] MILEO A M, ABBRUZZESE C, MATTAROCCHI S, et al. Human papillomavirus-16 E7 interacts with glutathione S-transferase P1 and enhances its role in cell survival [J]. *PLoS One*, 2009, 4(10):e7254

[收稿日期] 2019-01-15