

· 公共卫生与预防医学 ·

HNF1A和HNF1B基因遗传变异与乳腺癌遗传易感性的关联研究

陈佳萍^{1*}, 周静^{1,2}, 蒋涛³, 江玥¹, 马红霞¹

¹南京医科大学公共卫生学院流行病学系, 江苏 南京 211166; ²苏北人民医院信息处, 江苏 扬州 225002; ³南京医科大学公共卫生学院生物统计学系, 江苏 南京 211166

[摘要] 目的: 研究肝细胞核因子(hepatocyte nuclear factor 1, HNF1)A和HNF1B基因遗传变异与乳腺癌遗传易感性之间的相关性。方法: 采用病例对照研究, 选取1 032例病理组织学确诊的乳腺癌患者以及与之相匹配的1 063例健康女性对照, 应用Illumina基因分型平台对HNF1A和HNF1B基因多态位点进行基因分型检测; 在调整年龄、初潮年龄、绝经状态的基础上, 通过Logistic回归计算OR值及95%CI, 比较不同基因型与乳腺癌发病风险之间的相关性。结果: 位于HNF1A基因上的3个位点与中国人群乳腺癌发病风险显著相关, 其中包括HNF1A基因外显子区的rs2464196(OR=0.80, 95%CI: 0.71~0.91, $P=7.45 \times 10^{-4}$), HNF1A基因内含子区的rs1183910(OR=0.87, 95%CI: 0.77~0.99, $P=0.039$)和rs7310409(OR=0.86, 95%CI: 0.76~0.98, $P=0.023$)。进一步FDR校正后, rs2464196位点与乳腺癌易感性仍然存在着显著的相关性($P=4.47 \times 10^{-3}$)。结论: 肝细胞核因子HNF1A基因上的rs2464196多态位点可能是中国人群乳腺癌的易感标志物。

[关键词] 乳腺癌; HNF1A基因; HNF1B基因; 单核苷酸多态性; 易感性

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)02-239-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20220216

Genetic polymorphisms in HNF1A and HNF1B are associated with breast cancer susceptibility

CHEN Jiaping^{1*}, ZHOU Jing^{1,2}, JIANG Tao³, JIANG Yue¹, MA Hongxia¹

¹Department of Epidemiology, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166; ²Department of Information, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225002; ³Department of Biostatistics, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] **Objective:** We investigated whether genetic variants of HNF1A and HNF1B were associated with the risk of breast cancer in a Chinese Han population. **Methods:** A case-control study of 1 032 breast cancer cases and 1 063 cancer-free female controls was performed, and six single nucleotide polymorphisms (SNPs) in HNF1A and HNF1B were genotyped in Illumina genotyping platform. Logistic regression was used to calculate the odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for the association between a single locus and breast cancer risk with adjustment for age, age at menarche, and menopausal status. **Results:** Multiple logistic regression analysis illustrated that three SNPs within HNF1A gene were associated with significantly decreased risk of breast cancer (rs2464196, OR=0.80, 95%CI: 0.71~0.91, $P=7.45 \times 10^{-4}$; rs1183910, OR=0.87, 95%CI: 0.77~0.99, $P=0.039$; rs7310409, OR=0.86, 95%CI: 0.76~0.98, $P=0.023$). After correction for multiple comparisons ($FDR < 0.05$), rs2464196 was still significantly associated with susceptibility to breast cancer ($P=4.47 \times 10^{-3}$). **Conclusion:** The SNP rs2464196 within HNF1A gene may be a candidate marker for susceptibility to breast cancer in Chinese Han population.

[Key words] breast cancer; HNF1A gene; HNF1B gene; single nucleotide polymorphism; susceptibility

[J Nanjing Med Univ, 2022, 42(02): 239-244, 251]

[基金项目] 国家自然科学基金(82073639)

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

据 WHO 下属国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)发表的最新全球癌症发病数据报告,2020 年全球乳腺癌新发病例高达 226 万例,约占全球女性新发肿瘤的 25%,乳腺癌已成为全球第一大癌症^[1]。我国虽属乳腺癌传统低发病区,但近年来我国乳腺癌发病率呈现快速增长趋势,2020 年中国女性新发乳腺癌约 42 万例,占女性新发肿瘤的 20.1%,是我国女性中发病率最高的恶性肿瘤^[1]。因此,乳腺癌在我国和世界范围内都是危害人类健康的重要公共卫生问题。

目前的研究表明,乳腺癌的发生发展是一个多因素、多阶段的过程,是环境因素和遗传因素共同作用的结果。宏观流行病学研究表明,乳腺癌发生的环境危险因素主要包括月经生殖因素(初潮早、绝经晚、未经产等)、生活方式(高饱和脂肪酸摄入、吸烟饮酒等)以及外源性雌激素暴露因素(口服避孕药和雌激素替代治疗)等^[2]。但在相同生活环境暴露下,仅有小部分个体发生乳腺癌,说明遗传因素与乳腺癌发生有着密切的相关性。

肝细胞核因子 1 (hepatocyte nuclear factor 1, HNF-1) 转录因子家族包括 HNF1A (也称为 TCF1) 和 HNF1B (也称为 TCF2)。这两个基因分别位于染色体 12q24.31 和染色体 17q12 上,在人体肝脏、胰腺、肾脏及睾丸等许多组织中表达,能与百余个基因的启动子区相结合,是脂蛋白代谢及糖皮质激素分泌基因的重要上游调控因子^[3-4]。最近的研究证实, HNF1A 和 HNF1B 可通过调控关键信号通路效应因子的表达,进而特异性激活或抑制信号通路,促进肿瘤细胞生长、诱导上皮细胞间质转化、抑制细胞凋亡,在多种肿瘤的发生发展过程中发挥重要的作用^[5-7]。HNF1A 和 HNF1B 基因是人类多个常见疾病及临床症状的易感基因,如 HNF1A 基因单核苷酸多态性与糖尿病、高血压、血脂异常、血清尿酸异常、胰腺癌等疾病发病风险呈现显著关联^[8-11]。HNF1B 单核苷酸多态性与前列腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌等疾病的发病风险密切相关^[12-15]。在乳腺癌的研究中, Humberto 等^[16]研究发现 HNF1B 基因遗传变异与高加索人群乳腺癌的发病风险密切相关。在中国人群中, HNF1A 和 HNF1B 基因与乳腺癌的关联性研究报道较少。研究 HNF1A 和 HNF1A 基因单核苷酸多态与中国人群乳腺癌发病之间的关联性,分析基因与环境交互在乳腺癌发生发展中的作用,对于指导中国人群乳腺癌预防和治理具有重要的理论和现实意义。

1 对象和方法

1.1 对象

1.1.1 样本收集

本研究中所涉及乳腺癌病例-对照样本为相互间无血缘关系的女性汉族人群,来自江苏南京及周边地区,共包括 1 064 例经病理组织学确诊的乳腺癌病例及 1 125 例无肿瘤病史的社区健康对照人群。病例为 2004 年 1 月—2010 年 4 月在江苏省肿瘤医院、南京医科大学第一附属医院、南京市鼓楼医院经病理组织学确诊的新发乳腺癌病例。正常人群对照随机选自同时期参加江苏省社区慢性病筛查的正常人群(无肿瘤病史),按年龄(± 5 岁)与病例进行频数匹配。所有参与的研究对象均进行流行病学调查并签署知情同意书。本研究经南京医科大学伦理委员会批准,批准号为 FWA00001501。

1.1.2 资料收集

使用统一规范设计的女性健康状况调查表格,对研究对象进行面访调查。调查内容包括:一般人口学资料、月经生育史、饮食习惯、既往疾病史、一级亲属(父母、兄弟姐妹和子女)肿瘤患病史等。乳腺癌病例的雌激素受体(ER)/孕激素受体(PR)状态信息从确诊病理报告中获取。调查表及相关资料使用 Epidata 3.1 软件双轨录入。

1.2 方法

1.2.1 基因多态位点的选择

利用 Hapmap 数据库筛选 HNF1A 基因和 HNF1B 基因上下游 2 kb 的遗传变异,所有单核苷酸多态性(SNPs)在中国人群中最小等位基因频率(MAF)均大于等于 5%,若位点间存在较强的连锁不平衡,仅取其中一个位点。通过 Haploreg V4.1, SNP info 和 Regulome DB 等生物信息学工具筛选潜在功能性遗传变异,最后筛选出 HNF1A 和 HNF1B 基因上 6 个 SNPs 遗传变异(rs2464196, rs7310409, rs1183910, rs1169288, rs4430796, rs7501939)进行基因分型。

1.2.2 基因型检测

分别收集病例和对照样本空腹静脉血 5 mL,采用常规酚氯仿法提取基因组 DNA。利用 Illumina Infinium® BeadChip (Illumina 公司,美国)平台对 1 064 例乳腺癌病例和 1 125 例正常女性对照进行基因分型检测,Genome Studio(v2011.1)软件对芯片的荧光信号进行判读,按照多态位点分型成功率($\geq 95\%$),研究对象是否存在亲缘关系对芯片的分

型结果进行质量控制,排除32例病例和62例对照样本,具体筛选标准和流程详见Zhou等^[17]的报道。最终,1 032例乳腺癌病例和1 063例健康女性对照被纳入进一步的统计分析。

1.2.3 生物信息学分析

采用Genotype-Tissue Expression (GTEx) v8数据库(<http://www.gtexportal.org/>)对候选位点进行表达数量性状基因座(expression quantitative trait loci, eQTL)分析,其中包含396例正常乳腺组织样本。在GTEx网站下载乳腺组织中HNF1A和HNF1B基因的表达数据,并利用dbGaP数据库(dbGaP Accession phs000424.v8.p2)中候选位点的基因分型数据进行eQTL分析。

1.3 统计学方法

采用R软件(3.2.3版本)进行统计结果分析。卡方检验或独立样本t检验比较样本本年龄构成、月经生殖因素以及所选多态位点基因型频率在乳腺癌病例组和对照组间的分布。单因素和多因素Logistic回归模型计算多态位点与乳腺癌发病风险的关联强度,计算比值比(odds ratio, OR)及其95%可信区间(confidence interval, CI)。针对阳性的多态位点,分别以年龄、初潮年龄、首胎活产年龄、绝经年龄、绝经状态、ER和PR状态进行分层分析,采用基于卡方分布的Q检验计算各亚组间的异质性。所有统计学检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本特征

本研究中1 032例乳腺癌病例和1 063例健康女性对照的年龄、月经生育情况以及病例组中ER、PR分布特征如表1所示。乳腺癌病例组和对照组之间年龄分布匹配均衡($P=0.078$),病例组的初潮年龄显著低于对照组($P < 0.001$),而首胎活产年龄显著高于对照组($P < 0.001$)。病例组和对照组在女性绝经状态(未绝经、自然绝经、非自然绝经)的分布具有显著统计学差异($P < 0.000 1$)。乳腺癌病例组中ER阳性患者和阴性患者分别为460例和373例,PR阳性患者和阴性患者分别为469例和360例。

2.2 HNF1A和HNF1B基因遗传变异与乳腺癌发病风险之间的关联

采用显性、共显性、隐性及相加模型分析HNF1A和HNF1B基因遗传变异与乳腺癌易感性之间的关系(表2、3)。如表2所示,在调整了年龄、初

表1 研究对象的一般特征在乳腺癌病例组和对照组中的分布

Table 1 Characteristics of breast cancer patients and cancer-free controls

变量	病例 (n=1 032)	对照 (n=1 063)	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	50.87 \pm 11.43	51.74 \pm 11.23	0.078
初潮年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) ^a	15.22 \pm 1.91	16.17 \pm 1.96	<0.001
首胎活产年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) ^b	25.6 \pm 3.25	24.69 \pm 3.35	<0.001
自然绝经年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) ^c	49.72 \pm 3.5	49.59 \pm 3.91	0.617
绝经状态[n(%)]			<0.001
未绝经	499(49.45)	470(52.63)	
自然绝经	438(43.41)	411(46.02)	
非自然绝经	72(7.14)	12(1.34)	
ER[n(%)] ^d			—
阳性	460(55.22)	—	
阴性	373(44.78)	—	
PR[n(%)] ^d			—
阳性	469(56.57)	—	
阴性	360(43.43)	—	

a:初潮年龄信息来自于1 032例乳腺癌病例和1 063例健康对照;b:首胎活产年龄信息来自于966例乳腺癌病例和1 003例健康对照;c:自然绝经年龄信息来自于438例乳腺癌病例和411例健康对照;d:雌激素受体、孕激素受体信息来自于833/829例病例。

潮年龄、绝经状态后,位于HNF1A基因外显子区的rs2464196(G>A)位点可显著降低乳腺癌的发病风险(OR=0.80,95%CI:0.71~0.91, $P=7.45 \times 10^{-4}$,相加模型)。另外,位于HNF1A基因内含子区的2个多态位点与乳腺癌发病风险显著相关,rs1183910(G>A)(OR=0.87,95%CI:0.77~0.99, $P=0.039$,相加模型),rs7310409(G>A)(OR=0.86,95%CI:0.76~0.98, $P=0.023$,相加模型)。进一步通过FDR校正后,rs1183910和rs7310409未达到统计显著($P=0.078$ 和 $P=0.068$),rs2464196仍与乳腺癌易感性显著相关($P=4.47 \times 10^{-3}$)。同时,通过不同Logistic模型分析rs2464196与乳腺癌遗传易感性的关系,rs2464196在显性、隐性、共显性各模型下均可显著降低乳腺癌的发病风险(OR=0.72,95%CI:0.59~0.88, $P=1.43 \times 10^{-3}$,显性模型;OR=0.78,95%CI:0.63~0.97, $P=0.023$,隐性模型;OR=0.75,95%CI:0.61~0.93, $P=9.38 \times 10^{-3}$,OR=0.65,95%CI:0.50~0.84, $P=9.13 \times 10^{-4}$,共显性模型)。

2.3 HNF1A和HNF1B基因遗传变异分层分析

根据关联研究结果,对rs2464196位点以年龄、初潮年龄、首胎活产年龄、绝经状态以及ER和PR状态为分层因素,分析各亚组中该位点基因型与乳

表2 HNF1A、HNF1B基因遗传变异与乳腺癌遗传易感性的关联研究结果

Table 2 Associations of genetic variants in HNF1A and HNF1B genes with breast cancer risk

位点	基因	位置	碱基 ^a	MAF ^b	HWE ^c	病例 ^d (n=1 032)	对照 ^d (n=1 063)	OR(95% CI) ^e	P值 ^e	P值 ^f
rs2464196	HNF1A	外显子	G>A	0.45/0.50	0.18	203/523/306	256/554/253	0.80(0.71~0.91)	7.45×10 ⁻⁴	4.47×10 ⁻³
rs1169288	HNF1A	外显子	A>C	0.41/0.42	0.31	179/474/353	176/523/340	0.98(0.86~1.11)	0.724	0.724
rs1183910	HNF1A	内含子	G>A	0.39/0.42	0.09	164/481/386	177/547/339	0.87(0.77~0.99)	0.039	0.078
rs7310409	HNF1A	内含子	G>A	0.39/0.43	0.13	164/478/389	180/544/339	0.86(0.76~0.98)	0.023	0.068
rs4430796	HNF1B	内含子	A>G	0.30/0.32	0.83	89/435/507	107/455/497	0.89(0.77~1.02)	0.089	0.134
rs7501939	HNF1B	内含子	G>A	0.28/0.29	0.46	71/426/535	84/448/531	0.91(0.79~1.04)	0.175	0.210

a: 频率较大及频率较小等位基因; b: 病例/对照的较小等位基因频率; c: 对照组中哈代平衡P值; d: 野生纯合型/杂合型/突变纯合型(GG/GA/AA)的例数; e: 相加模型调整年龄、初潮年龄和绝经状态的P值; f: FDR矫正的P值。

表3 Rs2464196位点在不同基因模型下与乳腺癌遗传易感性的logistic回归分析

Table 3 Associations between the SNP rs2464196 and breast cancer risk in different genetic models by Logistic analysis

位点	基因型	病例(n=1 032)	对照(n=1 063)	OR(95%CI) ^a	P值 ^a
rs2464196	GG	203	256	1.00	9.38×10 ⁻³
	GA	523	554	0.75(0.61~0.93)	9.13×10 ⁻⁴
	AA	306	253	0.65(0.50~0.84)	1.43×10 ⁻³
	显性模型			0.72(0.59~0.88)	0.023
	隐性模型			0.78(0.63~0.97)	7.45×10 ⁻⁴
	相加模型			0.80(0.71~0.91)	

a: 调整年龄、初潮年龄和绝经状态的P值。

腺癌发病风险的关联。如表4所示,rs2464196位点在年龄、初潮年龄、首胎活产年龄各亚组中与乳腺癌发病风险均显著相关($P < 0.05$)。此外,rs2464196在未绝经和绝经状态中与乳腺癌发病风险呈显著相关($P=0.036$ 和 0.021)。在不同乳腺癌亚型中,rs2464196与ER阳性乳腺癌发病显著相关($P=0.002$),在PR分组中均显示显著相关($P=0.018$ 和 0.011)。异质性检验分析显示,rs2464196在所有乳腺癌亚组分层间中均不存在异质性($P > 0.05$)。

2.4 候选遗传变异位点eQTL分析

利用GTEx v8数据库,对rs2464196多态位点上下游1 Mb以内的基因进行eQTL分析。结果如图1所示,在正常乳腺组织中,rs2464196位点G>A的改变可显著降低C12orf43、SPPL3基因的表达($P=3.2 \times 10^{-5}$, $P=0.046$)。由于HNF1A基因在GTEx v8数据库乳腺组织中的表达较低,中位TPM(transcripts per million)表达值为0.017,rs2464196位点与本体基因HNF1A的eQTL值无法计算。

3 讨论

本研究采用病例对照研究设计,探讨了肝细胞核因子HNF1A基因上4个遗传变异(rs2464196、rs1169288、rs1183910、rs7310409)和HNF1B基因上

2个遗传变异(rs4430796、rs7501939)与乳腺癌的遗传易感性。研究结果显示,位于HNF1A基因外显子区的rs2464196遗传变异可显著降低乳腺癌的发病风险。此外,在GTEx数据库的正常乳腺组织中,rs2464196位点显著影响了相邻基因C12orf43、SPPL3的表达。

HNF1A基因位于染色体12q24.31上,包含9个外显子,其蛋白由631个氨基酸组成,含有3个功能结构域:二聚体结构域、DNA结合结构域以及反式激活结构域。作为多个基因的转录因子,该基因在人体的多个组织如肝脏、胰腺、肾脏及睾丸中表达,是胆汁酸、血浆胆固醇代谢相关基因的重要上游调控因子^[4]。目前研究报道,HNF1A基因为多个复杂性疾病的易感基因,如糖尿病、冠状动脉疾病、高血压、血脂异常、代谢综合征、胰腺癌等^[8-11]。其中HNF1A上最常见的4个遗传变异,编码区的rs1169288位点(A/C,Ile27Leu)、rs2464196位点(G/A,Ser487Asn)以及内含子区的rs7310409位点(G/A)、rs1183910位点(G/A)报道与C反应蛋白水平、冠状动脉疾病、糖尿病、酒精性脂肪肝的遗传易感性密切相关^[18-21]。本研究结果显示,HNF1A基因上的rs2464196、rs1183910以及rs7310409多态位点可显著降低乳腺癌的发病风险($P=7.45 \times 10^{-4}$, $P=0.039$, $P=0.023$),进

表4 rs2464196位点与乳腺癌发病风险的分层分析

Table 4 The associations of the SNP rs2464196 with breast cancer risk in subgroups divided by characteristics

特征	rs2464196(GG/GA/AA)		OR(95% CI) ^a	P值 ^a	P值 ^b
	病例	对照			
年龄					0.752
≤51岁	180/294/131	118/288/123	0.81(0.69~0.97)	0.020	
>51岁	126/229/72	135/266/133	0.78(0.65~0.94)	0.011	
初潮年龄					0.434
≤16岁	229/397/159	158/321/159	0.83(0.71~0.96)	0.013	
>16岁	77/126/44	95/233/97	0.74(0.58~0.93)	0.011	
首胎活产年龄					0.300
≤24岁	113/179/63	114/262/119	0.73(0.59~0.89)	0.002	
>24岁	177/310/124	127/258/123	0.84(0.70~1.00)	0.047	
绝经年龄					0.942
≤49岁	49/81/34	54/124/57	0.82(0.61~1.10)	0.190	
>49岁	79/137/46	83/133/70	0.83(0.65~1.06)	0.146	
绝经状态					0.808
未绝经	141/251/107	102/256/112	0.82(0.68~0.99)	0.036	
自然绝经	131/225/82	97/216/98	0.79(0.65~0.96)	0.021	
非自然绝经	26/37/9	4/6/2	0.86(0.32~2.37)	0.770	
ER					0.342
阳性	150/237/92	253/554/256	0.77(0.66~0.91)	0.002	
阴性	99/197/77	253/554/256	0.87(0.73~1.04)	0.123	
PR					0.753
阳性	149/239/104	253/554/256	0.82(0.70~0.97)	0.018	
阴性	101/195/64	253/554/256	0.79(0.66~0.95)	0.011	

a:调整年龄、初潮年龄、绝经状态;b:异质性检验P值。

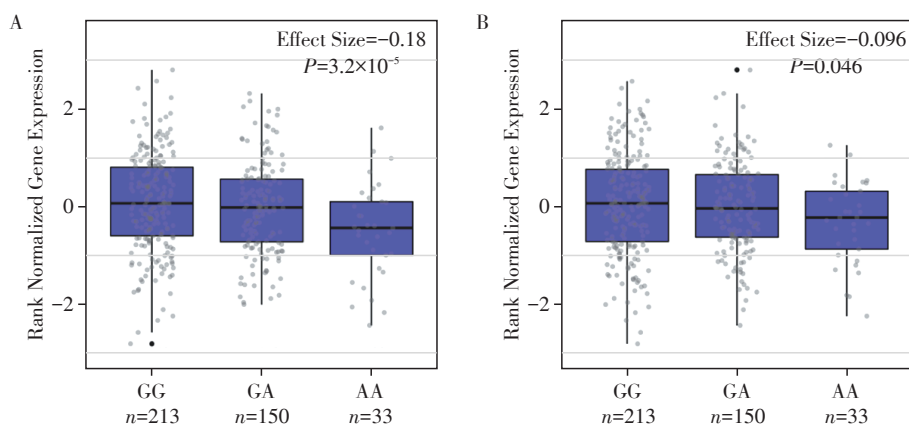


图1 箱式图显示rs2464196位点在乳腺组织中显著降低了C12orf43基因表达($P=3.2 \times 10^{-5}$);B:箱式图显示rs2464196位点在乳腺组织中显著降低了SPPL3基因表达($P=0.046$)。

图1 rs2464196位点在乳腺组织中的eQTL分析(GTEX数据库)

Figure 1 eQTL analysis of the SNP rs2464196 in breast mammary tissues with the GTEX database

一步通过FDR校正后,rs2464196位点与乳腺癌遗传易感性仍然存在着显著的相关性($P=4.47 \times 10^{-3}$)。

rs2464196位点(G/A, Ser487Asn)位于HNF1A基因第7外显子上,反式激活结构区域。Li等^[22]研究报告,在中国健康人群和肝癌患者中,rs2464196

位点的A等位基因与血清AFP水平降低具有显著相关性。Morjane等^[23]在摩洛哥人群研究中,rs2464196 G>A的改变,可显著增加代谢综合征的发病风险,并且在女性人群中携带A等位基因与高甘油三酯发生率密切相关。此外,多项研究结果表

明 rs2464196 位点的改变与血清 C 反应蛋白浓度异常、冠状动脉疾病、糖尿病的遗传易感性密切相关^[10, 19-20]。目前 rs2464196 位点与乳腺癌相关的研究报道较少。本研究结果表明, rs2464196 位点的次要等位基因 A 在人群中能够降低乳腺癌的发病风险, 是一个保护性等位基因 (OR=0.80)。进一步分层分析, 发现 rs2464196 位点在年龄、初潮年龄、首胎活产年龄各亚组中与乳腺癌发病风险均显著相关, 在年龄较大、月经初潮晚、初次生育早的亚组中降低乳腺癌发病风险的效应更为显著。根据 I-Mutant 和 iStable 生物信息学在线分析, rs2464196 (Ser487Asn) 的改变表现为良性的氨基酸变化, 可增加本体 HNF1A 蛋白的稳定性。eQTL 分析显示 rs2464196 多态位点与正常乳腺组织中的 C12orf43 基因和 SPPL3 基因表达相关。C12orf43 基因、SPPL3 基因与 HNF1A 基因在染色体上位置比较接近, 其中 C12orf43 与 HNF1A 基因相距仅为 1 kb。通过检索 GEPIA 数据库, 发现 C12orf43、SPPL3 基因与 HNF1A 基因在乳腺癌组织样本中存在较强的线性关系 (C12orf43, $r=0.18$, $P=7.3 \times 10^{-10}$; SPPL3, $r=0.12$, $P=2.6 \times 10^{-5}$)。这些结果提示, rs2464196 位点可能通过调控邻近 C12orf43 和 SPPL3 基因间接调控本体基因 HNF1A, 在乳腺癌的发生发展过程中发挥了重要的作用。

总之, 本研究发现 HNF1A 基因上的多态位点 rs2464196 与乳腺癌发病风险显著相关, 提示该位点可能是中国人群乳腺癌的潜在遗传易感标志物。本研究的局限性在于样本量相对偏小, 且全部来自江苏地区, 研究结果的外推性可能受到限制, 需要进一步在不同人群中进行验证。此外, rs2464196 多态位点和 HNF1A 基因在乳腺癌发生发展中的确切作用机制有待进一步阐明。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249
- [2] BASELGA J, NORTON L. Focus on breast cancer [J]. *Cancer Cell*, 2002, 1(4):319-322
- [3] CEREGHINI S, OTT M O, POWER S, et al. Expression patterns of vHNF1 and HNF1 homeoproteins in early post-implantation embryos suggest distinct and sequential developmental roles [J]. *Development*, 1992, 116:783-797
- [4] SHIH D Q, BUSSEN M, SEHAYEK E, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha is an essential regulator of bile acid and plasma cholesterol metabolism [J]. *Nat Genet*, 2001, 27(4):375-382
- [5] ABEL E V, GOTO M, MAGNUSON B, et al. HNF1A is a novel oncogene that regulates human pancreatic cancer stem cell properties [J]. *Elife*, 2018, 7:e33947
- [6] BENARD O, QIAN X, LIANG H, et al. p21CIP1 promotes mammary cancer - initiating cells via activation of Wnt/TCF1/CyclinD1 signaling [J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(7):1571-1581
- [7] MATSUI A, FUJIMOTO J, ISHIKAWA K, et al. Hepatocyte nuclear factor 1 beta induces transformation and epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(8):1211-1221
- [8] MA Y, GONG S, WANG X, et al. New clinical screening strategy to distinguish HNF1A variant-induced diabetes from young early-onset type 2 diabetes in a Chinese population [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(1):e000745
- [9] TIN A, MARTEN J, HALPERIN KUHNS V L, et al. Target genes, variants, tissues and transcriptional pathways influencing human serum urate levels [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(10):1459-1474
- [10] WAKIL S M, MUIYA N P, TAHIR A I, et al. A new susceptibility locus for myocardial infarction, hypertension, type 2 diabetes mellitus, and dyslipidemia on chromosome 12q24 [J]. *Dis Markers*, 2014, 2014:291419
- [11] PIERCE B L, AHSAN H. Genome-wide "pleiotropy scan" identifies HNF1A region as a novel pancreatic cancer susceptibility locus [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(13):4352-4358
- [12] SCHAID D J, MCDONNELLI S K, FITZGERALD L M, et al. Two-stage study of familial prostate cancer by whole-exome sequencing and custom capture identifies 10 novel genes associated with the risk of prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2021, 79(3):353-361
- [13] BURGHAUS S, FASCHING P A, HÄBERLE L, et al. Genetic risk factors for ovarian cancer and their role for endometriosis risk [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(1):142-147
- [14] TONG Y, QU Y, LI S, et al. Cumulative evidence for relationships between multiple variants of HNF1B and the risk of prostate and endometrial cancers [J]. *BMC Med Genet*, 2018, 19(1):128
- [15] PAINTER J N, O'MARA T A, BATRA J, et al. Fine-mapping of the HNF1B multicancer locus identifies candidate variants that mediate endometrial cancer risk [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24:1478-1492
- [16] PARADA H J R, CLEVELAND R J, NORTH K E, et al.

(下转第 251 页)

- [13] LI Q, GUAN X, WU P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia, [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(13):1199-1207
- [14] KANG M, XIN H, YUAN J, et al. Transmission dynamics and epidemiological characteristics of Delta variant infections in China [J]. *MedRxiv*, 2021, doi: 10.1101/2021.08.12.21261991
- [15] 程玖玲,黄春,张国俊,等.河南省新型冠状病毒肺炎的流行病学特征[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(4):327-331
- [16] 田路路,姚歆,王梦媛,等.四川省664例新型冠状病毒肺炎病例的流行病学特征分析[J]. *现代预防医学*, 2021, 48(10):1765-1768
- [17] XIN H, WONG J Y, MURPHY C, et al. The incubation period distribution of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, doi:10.1093/cid/ciab501
- [18] 王斌,耿娟,张荣光,等.湖南省新型冠状病毒肺炎流行特征与临床特征[J]. *中华疾病控制杂志*, 2020, 24(7):830-834
- [19] LAU YC, TSANG TK, KENNEDY-SHAFFER L, et al. Joint estimation of generation time and incubation period for coronavirus disease (Covid-19) [J]. *J Infect Dis*, 2021, doi:10.1093/infdis/jiab424
- [20] ZHAO S, ZHAO Y, TANG B, et al. Shrinkage in serial intervals across transmission generations of COVID-19 [J]. *J Theor Biol*, 2021, doi: 10.1016/j.jtbi.2021.110861
- [21] 张文婷,刘丹,谢朝军,等.广州市新型冠状病毒肺炎病例密切接触者核酸检测灵敏度和特异度分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(8):1347-1352
- [收稿日期] 2021-11-29
(本文编辑:唐震)

(上接第244页)

- Genetic polymorphisms of diabetes-related genes, their interaction with diabetes status, and breast cancer incidence and mortality: the long island breast cancer study project [J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(3):436-446
- [17] ZHOU W, JIANG Y, ZHU M, et al. Low-frequency non-synonymous variants in FKBPL and ARPC1B genes are associated with breast cancer risk in Chinese women [J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56:774-780
- [18] KOCARNIK J M, RICHARD M, GRAFF M, et al. Discovery, fine-mapping, and conditional analyses of genetic variants associated with C-reactive protein in multiethnic populations using the metabochip in the population architecture using genomics and epidemiology (PAGE) study [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(16):2940-2953
- [19] ZHOU Y J, YIN R X, HONG S C, et al. Association of the HNF1A polymorphisms and serum lipid traits, the risk of coronary artery disease and ischemic stroke [J]. *J Gene Med*, 2017, 19(1-2):e2941
- [20] MORITA K, SARUWATARI J, TANAKA T, et al. Common variants of HNF1A gene are associated with diabetic retinopathy and poor glycemic control in normal-weight Japanese subjects with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(2):483-488
- [21] KIM K Y, KIM J O, KIM Y S, et al. Genome-wide association of individual vulnerability with alcoholic liver disease: a Korean genome and epidemiology study [J]. *Hepatology*, 2021, doi:10.1002/hep.32115
- [22] LI X J, SHAO D H, HE M L, et al. Association of common variants in HNF1A gene with serum AFP level in healthy Chinese individuals and HCC Patients [J]. *Dis Markers*, 2019, 2019:6273497
- [23] MORJANE I, KEFI R, CHAROUTE H, et al. Association study of HNF1A polymorphisms with metabolic syndrome in the Moroccan population [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(Suppl 2):S853-S857
- [收稿日期] 2021-10-30
(本文编辑:唐震)