

本文引用:杨琳红,王维峰,朱金玲,等. 抑癌基因 PTEN 单核苷酸多态性与鼻咽癌的相关性[J]. 新乡医学院学报,2018,35(6):478-482. DOI:10.7683/xyxyxb.2018.06.007.

【临床研究】

抑癌基因 PTEN 单核苷酸多态性与鼻咽癌的相关性

杨琳红¹, 王维峰², 朱金玲³, 张淑红³, 范宗宪¹, 佟琳琰¹, 孙海燕¹, 韩琳⁴

(1. 佳木斯大学附属第一医院耳鼻咽喉科,黑龙江 佳木斯 154000;2. 佳木斯大学附属第一医院神经外科,黑龙江 佳木斯 154000;3. 佳木斯大学遗传学教研室,黑龙江 佳木斯 154000;4. 中国人民解放军第二二四医院五官科,黑龙江 佳木斯 154000)

摘要: **目的** 探讨抑癌基因 PTEN 单核苷酸多态性与佳木斯地区汉族人群鼻咽癌的关系。**方法** 选取 2008 年 9 月至 2018 年 1 月佳木斯大学第一附属医院收治的 132 例鼻咽癌患者(鼻咽癌组)和 73 例体检健康者(对照组)的血样,提取全基因组 DNA,采用限制性片段长度多态性分析技术检测 rs532678 和 rs701848 的多态性,分析抑癌基因 PTEN 单核苷酸多态性与鼻咽癌的关系。**结果** 2 组受试者 rs532678 和 rs701848 位点的基因型及等位基因频率分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律($P > 0.05$)。对照组受试者 PTEN 基因 rs532678 位点的 CC、CT、TT 基因型频率分别为 0.630、0.342、0.027,C、T 等位基因频率分别为 0.801、0.198;鼻咽癌组患者 PTEN 基因 rs532678 位点的 CC、CT、TT 基因型频率分别为 0.716、0.265、0.015,C、T 等位基因频率分别为 0.852、0.147;2 组受试者 PTEN 基因 rs532678 位点的基因型和等位基因频率分布比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。对照组受试者 PTEN 基因 rs701848 位点的 CC、CT、TT 基因型频率分别为 0.657、0.342、0.000,C、T 等位基因频率分别为 0.828、0.171;鼻咽癌组患者 PTEN 基因 rs701848 位点的 CC、CT、TT 基因型频率分别为 0.424、0.500、0.075,C、T 等位基因频率分别为 0.674、0.325;鼻咽癌组 rs701848 位点 CT、TT 基因型频率和 T 等位基因频率显著高于对照组($P < 0.05$),CC 基因型频率和 C 等位基因频率显著低于对照组($P < 0.05$)。PTEN 基因 rs701848 位点 CT + TT 基因型个体罹患鼻咽癌的风险较高($P < 0.05$,OR = 2.606,95% 可信区间下限为 1.439,上限为 4.720)。携带 CT + TT 基因型个体的鼻咽癌发病风险是携带 CC 型个体的 2.606 倍。**结论** 抑癌基因 PTEN rs532678 位点多态性与鼻咽癌易感性无关;rs701848 位点多态性与鼻咽癌易感性相关,携带 CT + TT 基因型的个体具有较高的鼻咽癌发病风险。

关键词: 鼻咽癌;PTEN 基因;单核苷酸多态性;易感基因

中图分类号: R739.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2018)06-0478-05

Correlation between single nucleotide polymorphisms of tumor suppressor gene PTEN and nasopharyngeal carcinoma

YANG Lin-hong¹, WANG Wei-feng², ZHU Jin-ling³, ZHANG Shu-hong³, FAN Zong-xian¹, TONG Lin-yan¹, SUN Hai-yan¹, HAN Lin⁴

(1. Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154000, Heilongjiang Province, China;2. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154000, Heilongjiang Province, China;3. Department of Genetics, Jiamusi University, Jiamusi 154000, Heilongjiang Province, China;4. Department of Five Senses, the 224th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Jiamusi 154000, Heilongjiang Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between single nucleotide polymorphisms of tumor suppressor gene PTEN and nasopharyngeal carcinoma in Jiamusi Han population. **Methods** The blood samples of 132 patients with nasopharyngeal carcinoma(nasopharyngeal carcinoma group) and 73 healthy people(control group) were selected from September 2008 to January 2018 in the First Affiliated Hospital of Jiamusi University. The whole genome DNA was extracted, and the polymorphisms of rs532678 and rs701848 were detected by restriction fragment length polymorphism analysis. The relationship between the polymorphism of PTEN gene and nasopharyngeal carcinoma was analyzed. **Results** The genotype and allele frequency distributions of rs532678 and rs701848 loci were in line with the Hardy-Weinberg genetic balance law in the two groups ($P > 0.05$). The genotypic frequency of CC, CT and TT at the rs532678 locus of PTEN gene in the control group was 0.630,

DOI:10.7683/xyxyxb.2018.06.007

收稿日期:2018-01-16

基金项目:黑龙江省自然科学基金资助项目(编号:QC2010076)。

作者简介:杨琳红(1977-),女,黑龙江嫩江人,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:耳鼻喉科疾病的诊断与治疗。

通信作者:韩琳(1978-),女,黑龙江佳木斯人,学士,主治医师,研究方向:耳鼻喉科疾病的诊断与治疗;E-mail:1066088008@qq.com。

0.342 and 0.027 respectively; and the allele frequency of C and T was 0.801 and 0.198 respectively. The genotypic frequency of CC, CT and TT at the rs532678 locus of PTEN gene in the nasopharyngeal carcinoma group was 0.716, 0.265 and 0.015 respectively; and the allele frequency of C and T was 0.852 and 0.147 respectively. There was no significant difference in genotype distribution and allele frequency distribution at the rs532678 locus of PTEN gene between the two groups ($P > 0.05$). The genotypic frequency of CC, CT and TT at the rs701848 locus of the PTEN gene in the control group was 0.657, 0.342 and 0.000 respectively; and the allele frequency of C and T was 0.828 and 0.171 respectively. The genotypic frequency of CC, CT and TT at the rs701848 locus of PTEN gene in the nasopharyngeal carcinoma group was 0.424, 0.500 and 0.075 respectively; and the allele frequency of C and T was 0.674 and 0.325 respectively. The frequencies of CT, TT genotype and T allele of rs701848 locus in the nasopharyngeal carcinoma group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The frequencies of CC genotype and C allele in the nasopharyngeal carcinoma group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The individual with CT + TT genotype at the rs701848 locus of PTEN gene had higher risk for nasopharyngeal carcinoma ($P < 0.05$, $OR = 2.606$, 95% confidence interval: 1.439 - 4.720). The risk for nasopharyngeal carcinoma in the individual with CT + TT genotype was 2.606 times as much as the individual carrying CC genotype. **Conclusion** The rs532678 polymorphism of PTEN gene is not associated with the susceptibility to nasopharyngeal carcinoma. The polymorphism of rs701848 locus is associated with the susceptibility to nasopharyngeal carcinoma. The individual carrying CT + TT genotype has higher risk for nasopharyngeal carcinoma.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; PTEN gene; single nucleotide polymorphisms; predisposing genes

鼻咽癌是我国高发肿瘤之一,其发病原因包括病毒感染、化学致癌物质及遗传易感因素等。目前认为,鼻咽癌是一种多基因遗传病,涉及多个基因之间及基因与环境之间的交互作用。已有研究表明,与鼻咽癌有关的基因变异影响着其易感性^[1]。人类基因多态性在某些疾病中发挥着重要作用,单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)是人类可遗传的变异中最常见的一种,是近年来肿瘤研究热点之一。抑癌基因 PTEN 异常与鼻咽癌有关^[2-3],PTEN 是一种具有磷酸酶活性的抑癌基因,能够通过促进细胞周期或加速细胞凋亡参与细胞生长调节,在肿瘤细胞浸润、血管形成及肿瘤转移过程中起一定抑制作用,与肿瘤的发生、发展有着密切的关系^[4-6]。目前,有关 PTEN 基因 SNP 与鼻咽癌发生和发展的研究较少。本研究采用限制性片段长度多态性分析(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphisms, PCR-RFLP)技术和 DNA 测序法检测佳木斯地区汉族鼻咽癌患者和健康者的 PTEN 基因 rs532678 和 rs701848 位点的基因型和等位基因频率,探讨 PTEN 基因 SNP 与鼻咽癌易感性的关系,为鼻咽癌的预防、诊断和治疗提供可能的分子基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 9 月至 2018 年 1 月佳木斯大学第一附属医院耳鼻咽喉科收治的汉族鼻咽癌患者 132 例(鼻咽癌组),男 78 例,年龄 45 ~ 81 (59.71 ± 7.16)岁;女 54 例,年龄 23 ~ 89 (56.72 ± 13.00)岁。所有鼻咽癌患者经病理组织切片首次

确诊为鼻咽低分化鳞癌,且未接受任何治疗。另选择同期体检健康者 73 例作为对照组,其中男 40 例,年龄 42 ~ 90 (66.28 ± 12.72)岁;女 33 例,年龄 43 ~ 82 (61.70 ± 9.96)岁,2 组受试者的年龄及性别构成比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。收集 2 组受试者晨起空腹静脉血样 3.0 mL,乙二胺四乙酸抗凝, - 20 °C 保存,待提取 DNA。本研究通过医院医学伦理委员会批准,所有受试者签订知情同意书。

1.2 主要试剂与仪器 全血基因组提取试剂盒(美国 Thermo Fisher Scientific 公司),Taq DNA 聚合酶、内切酶 *Bpi* I、内切酶 *Hae* III(宝生物工程大连有限公司),Power Taq PCR Master Mix(上海申能博彩生物有限公司);电泳仪(北京六一仪器厂),凝胶成像分析系统(上海培清科技有限公司),GLISON 微量加样器(美国 Glison 公司)。

1.3 研究方法

1.3.1 SNP 位点选择 利用 NCBI Gene 数据库检索 PTEN 基因。进入 HapMap 网站 (<http://www.hapmap.org>),选择中文模式,HapMap 数据下选择通用基因组浏览器,查询、下载并保存 dumped_region.hmp。运行 Haploview,选择 TagSNPs,相关的参数设为等位基因频率最小频率为 0.2、连锁不平衡的阈值(r^2)大于 0.8,根据有无合适酶切位点,选择 PTEN 的 TagSNP 为 rs532678 和 rs701848。

1.3.2 SNP 位点的引物设计 在 dbSNP 数据库中查得 rs532678 和 rs701848 位点的核酸序列,用 Primer 5.0 软件设计引物,用 Oligo 6.0 软件进行检验,引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合

成。rs532678 的正向引物序列为 5'-CAAGAAAAC-CAGTCCAAGTGTGAAGA-3', 反向引物序列为 5'-AGGGGCAACAAGAAGCAAACAT-3', 扩增片段长度为 220 bp; rs701848 的正向引物序列为 5'-GAAT-CGTTTCTACATAGTGCT-3', 反向引物序列为 5'-AAGTCCAGCACCAGTAAGTTA-3', 扩增片段长度为 303 bp。

1.3.3 基因组 DNA 提取 利用 BioTeKe 全血基因组提取试剂盒提取静脉血样的 DNA, 按试剂说明书操作, 提取的 DNA 置于 -20 °C 冰箱保存, 备用。

1.3.4 PCR 扩增 PCR 反应体系为 15 μL, 包括 2 × Power Taq PCR Master Mix 8 μL、正向引物 1 μL、反向引物 1 μL、模板 DNA 1 μL, 加 ddH₂O 至 15 μL。PCR 反应条件: 94 °C 预变性 5 min; 94 °C 变性 30 s, 60 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 30 s, 共 30 个循环; 72 °C 终末延伸 5 min。琼脂糖凝胶电泳检测 PCR 产物大小及特异性。

1.3.5 限制性酶切 rs532678 位点的内切酶为 *Bpi* I, rs701848 位点的内切酶为 *Hae* III。酶切反应体系为: PCR 产物 5 μL、10 × buffer 1 μL、*Bpi* I 酶 0.5 μL、ddH₂O 8.5 μL, 总体积为 15 μL。酶切反应体系配好振荡混匀后, 放置于 37 °C 水浴箱中酶切 3 h, 65 °C 水浴 8 min 终止酶切。

1.3.6 酶切产物琼脂糖凝胶电泳分型 15 μL 酶切产物电泳分型: 20 g · L⁻¹ 琼脂糖凝胶, 电压 150 V, 电泳 40 min, 紫外线凝胶成像分析系统拍照

表 1 2 组受试者 PTEN 基因 rs532678 和 rs701848 位点的基因型及等位基因频率分布 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验

Tab.1 Hardy-Weinberg genetic equilibrium test of genotype and allele frequency distribution at rs532678 and rs701848 loci of PTEN gene in the two groups

组别	n	rs532678 位点			χ^2	P	rs701848 位点			χ^2	P
		CC/例	CT/例	TT/例			CC/例	CT/例	TT/例		
对照组	73										
预期数		47	23	3	0.528	>0.05	50	21	2	2.088	>0.05
观察数		46	25	2			48	25	0		
鼻咽癌组	132										
预期数		95	34	3	0.461	>0.05	60	58	14	2.522	>0.05
观察数		95	35	2			56	66	10		

2.2 PTEN 基因 rs532678 和 rs701848 位点基因型分析 结果见图 1 和图 2。rs532678 位点扩增目的片段大小为 220 bp, 经酶切后有 3 种基因型, CC 基因型仅有 220 bp 1 条带(泳道 3); TT 基因型出现 199、21 bp 2 条带(泳道 4), CT 基因型出现 220、199 和 21 bp 3 条带(泳道 1、2)。rs701848 位点扩增目的片段大小为 303 bp, 经酶切后出现 3 种基因型, CC 基因型仅有 303 bp 1 条带(泳道 1、2), TT 基因型出

并进行基因分型。rs532678 位点发生 C-T 突变则产生 *Bpi* I 酶切位点, 酶切后 CC 基因型长度为 220 bp, TT 基因型为长度 199、21 bp 2 个片段, CT 基因型为长度 220、199、21 bp 3 个片段。rs701848 位点发生 C-T 突变后产生 1 个 *Hae* III 酶切位点, 酶切后 CC 基因型长度为 303 bp, TT 基因型为长度 280、23 bp 2 个片段, CT 基因型为长度 303、280、23 bp 3 个片段。凝胶电泳过程中, 由于 21、23 bp 的片段太短, 电泳过程中无法观察到该片段。电泳结果由 3 人独立判读, 对判读结果不一致者进行重复实验。

1.4 统计学处理 采用 Hardy-Weinberg 遗传平衡验证 2 组受试者是否为平衡群体, $P > 0.05$ 说明该群体为平衡群体。应用 SPSS 24.0 软件统计基因型频率和等位基因频率, 2 组受试者基因型频率及等位基因频率比较采用 χ^2 检验, 采用相对危险度的估计值比值比(odds ratio, OR) 和 95% 可信区间(confidence interval, CI) 估计多态位点与鼻咽癌的联系强度, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

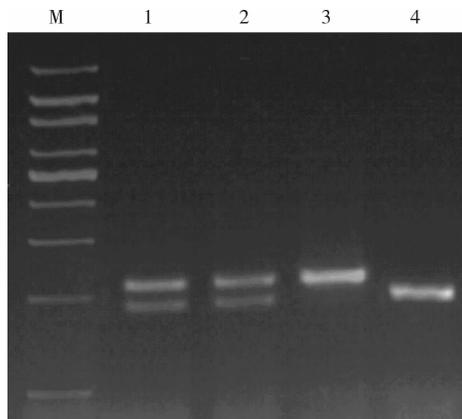
2.1 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验 结果见表 1。2 组受试者 rs532678 和 rs701848 位点的基因型及等位基因频率分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律($P > 0.05$), 证实 2 组受试者均为遗传平衡群体。

现 280、23 bp 2 条带(泳道 4), CT 基因型出现 303、280 和 23 bp 3 条带(泳道 3)。

2.3 2 组受试者 PTEN 基因 rs532678 和 rs701848 位点基因型及等位基因频率分布比较 结果见表 2 和表 3。2 组受试者 PTEN 基因 rs532678 位点的基因型和等位基因频率分布比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2 组受试者 PTEN 基因 rs701848 位点的基因型和等位基因频率分布比较差异有统计学意

义($P < 0.05$);鼻咽癌组 rs701848 位点 CT、TT 基因型频率和 T 等位基因频率显著高于对照组($P <$

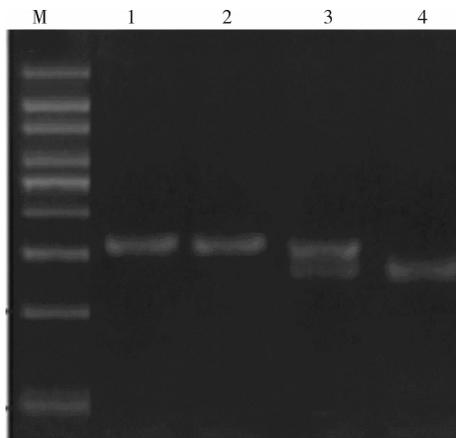
0.05),CC 基因型频率和 C 等位基因频率显著低于对照组($P < 0.05$)。



M;DNA Marker;1,2:突变杂合子 CT;3:野生型纯合子 CC;4:突变纯合子 TT。

图 1 PTEN 基因 rs532678 位点电泳结果

Fig.1 Electrophoretic results of rs532678 locus of PTEN gene



M;DNA Marker;1,2:野生型纯合子 CC;3:突变杂合子 CT;4:突变纯合子 TT。

图 2 PTEN 基因 rs701848 位点电泳结果

Fig.2 Electrophoretic results of rs701848 locus of PTEN gene

表 2 2 组受试者 rs532678 位点基因型及等位基因频率分布比较

Tab.2 Comparison of genotype and allele frequencies of rs532678 locus between the two groups

组别	n	基因型			等位基因	
		CC/例(%)	CT/例(%)	TT/例(%)	C/例(%)	T/例(%)
对照组	73	46(0.630)	25(0.342)	2(0.027)	117(0.801)	29(0.198)
鼻咽癌组	132	95(0.716)	35(0.265)	2(0.015)	225(0.852)	39(0.147)
χ^2		1.756	1.357	0.006	1.761	1.761
P		0.185	0.244	0.936	0.185	0.185

表 3 2 组受试者 rs701848 位点基因型及等位基因频率分布比较

Tab.3 Comparison of genotype and allele frequencies of rs701848 locus between the two groups

组别	n	基因型			等位基因	
		CC/例(%)	CT/例(%)	TT/例(%)	C/例(%)	T/例(%)
对照组	73	48(0.657)	25(0.342)	0(0.000)	121(0.828)	25(0.171)
鼻咽癌组	132	56(0.424)	66(0.500)	10(0.075)	178(0.674)	86(0.325)
χ^2		10.235	4.726	4.296	11.369	11.369
P		0.001	0.030	0.038	0.001	0.001

2.4 PTEN 基因 rs701848 位点基因型与鼻咽癌发病风险的关系 结果见表 4。PTEN 基因 rs701848 位点 CT + TT 基因型个体罹患鼻咽癌的风险较高 ($P < 0.05$, $OR = 2.606$, 95% CI 下限为 1.439, 上限为 4.720)。携带 CT + TT 基因型个体的鼻咽癌发病风险是携带 CC 型个体的 2.606 倍。

表 4 PTEN 基因 rs701848 位点基因型与鼻咽癌发病风险估计

Tab.4 Estimation of the genotype at rs701848 locus and onset risk of nasopharyngeal carcinoma

基因型	B	SE	Wald	P	OR	95% CI	
						下限	上限
CC	-0.958	0.303	9.986	0.002	0.384	0.212	0.695
CT+TT	0.985	0.303	9.986	0.002	2.606	1.439	4.720

3 讨论

鼻咽癌是指发生于鼻咽腔顶部和侧壁的恶性肿瘤,发病率居耳鼻咽喉部恶性肿瘤之首,其常见的临床症状为鼻塞、涕中带血、耳闷、听力下降、复视及头痛等。鼻咽癌的病因尚不确定,目前认为,鼻咽癌是一种多基因遗传病,涉及多个基因之间或基因与环境之间的交互作用^[7]。近年来,分子遗传学研究显示,在鼻咽癌细胞中发现多染色体杂合性缺失区(1p、9p、9q、11q、13q、14q 和 16q),提示鼻咽癌的发生和发展过程中可能存在多个肿瘤抑癌基因变异^[8]。

PTEN 基因是继 p53 基因之后第 2 个被发现在

人类癌症中存在高频突变的肿瘤抑制基因,其控制许多生物学进程,包括细胞增殖、迁移和凋亡^[9-12]。PTEN 基因位于染色体 10q23 上,是一种含有 105 000 个碱基对的抑癌基因,其由 9 个外显子和 8 个内含子组成,编码含有 403 个氨基酸的蛋白。BONNEAU 等^[13]对乳腺癌的 PTEN 基因突变研究发现,突变多发生在外显子 5、7 处,外显子 5 突变常导致磷酸酶活性丧失,从而使该基因抑制肿瘤生长的功能受到影响。李日著等^[14]研究发现,PTEN 基因多态性与食管癌的发病风险密切相关。这些研究提示 PTEN 基因可能在很多肿瘤的发生、发展中起着重要作用。目前,有关 PTEN 基因多态性与鼻咽癌易感性的研究报道较少。

SNP 是指基因组水平上因单个核苷酸突变引起的序列改变,在人群中的发生率 > 1%,其在基因组中广泛存在,是一种常见的遗传变异类型,也是不同种族、个体之间差异的遗传物质基础之一,可导致不同个体之间对恶性肿瘤等复杂疾病的易感性差异。目前,SNP 被认为是预测各种肿瘤易感性及预后的稳定和有效的生物学标志物。吴晓红等^[15]对 XRCC1 基因 Arg399Gln 多态性与鼻咽癌易感性进行了研究,发现 Arg399Gln 基因多态性与鼻咽癌易感性相关。鉴于 PTEN 基因与多种癌症的发生有关,本研究试图探讨 PTEN 基因 SNP 与鼻咽癌易感性的关系,结果显示,鼻咽癌患者 PTEN 基因 rs532678 位点的基因型频率和等位基因频率与健康者比较差异无统计学意义,但鼻咽癌患者 PTEN 基因 rs701848 位点的基因型频率和等位基因频率与健康者比较差异有统计学意义,鼻咽癌组 rs701848 位点 CT、TT 基因型频率和 T 等位基因频率显著高于对照组;提示 PTEN 基因 rs701848 位点多态性与鼻咽癌的发生可能存在一定相关性,其中 CT + TT 基因型个体具有较高的发病风险。本研究为解释鼻咽癌的发生提供了新的遗传学依据,并有望为鼻咽癌的预防、诊断和治疗提供可能的分子基础。但本研究所取样本量有限,尚需扩大样本量进一步验证。

参考文献:

- [1] DAI W, ZHENG H, CHEUNG A K. Genetic and epigenetic landscape of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chin Clin Oncol*, 2016, 5(2):16-29.
- [2] 徐唐鹏, 王琪, 宋启斌. 基因多态性与个体鼻咽癌易感性[J]. 武汉大学学报(医学版), 2015, 36(6):1005-1010.
- [3] YANG J, LI L, YIN X, et al. The association between gene polymorphisms and risk of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(1):398-406.
- [4] LI J, YEN C, LIAW D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer[J]. *Science*, 1997, 275(5308):1943-1947.
- [5] WEN S, STOLAROV J, MYERS M P, et al. PTEN controls tumor-induced angiogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2001, 98(1):4622-4627.
- [6] BESSON A, YONG V W. Mitogenic signaling and the relationship to cell cycle regulation in astrocytomas[J]. *J Neurooncol*, 2001, 51(2):245-264.
- [7] 鲁保才, 卢振民, 张爱民, 等. 干扰性小核糖核酸靶向抑制趋化因子受体 4 基因表达对鼻咽癌细胞增殖和侵袭的影响[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(1):30-34.
- [8] 郭颖, 方嫵, 梁启万, 等. 47 例鼻咽癌遗传变异的研究[J]. 癌症, 1999, 18(1):5-8.
- [9] SUZUKI H, FREIJE D, NUSSKERN D R, et al. Interfocal heterogeneity of PTEN/MMAC1 gene alterations in multiple metastatic prostate cancer tissues[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(2):204-209.
- [10] SASAKI H, ZLATESCU M C, BETENSKY R A, et al. PTEN is a target of chromosome 10q loss in anaplastic with poor prognosis[J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(1):359-367.
- [11] 赵宁, 张瑞君, 刘磊, 等. PTEN 基因对兔晶状体上皮细胞增殖抑制作用的实验研究[J]. 眼科新进展, 2014, 34(1):25-29.
- [12] MUTTER G L. PTEN, a protean tumor suppressor[J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(6):1895-1898.
- [13] BONNEAU D, LONGY M. Mutation of the human PTEN gene[J]. *Hum Mutat*, 2000, 16(2):109-122.
- [14] 李日著, 陈宏明, 罗世官, 等. PTEN 基因多态性与广西壮族食管癌发病风险的关系[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(7):998-1000.
- [15] 吴晓红, 于祥远, 王程强. XRCC1 Arg399Gln 基因多态性与鼻咽癌易感性的 Meta 分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(28):3962-3965.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)