

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 20. 001

TRAIL 单核苷酸多态性及血清 sTRAIL 与食管癌的关系研究*

闫晓华¹, 刘瑞磊², 高秀展³, 彭宝相³, 程振娜¹, 徐 燕¹, 张纪云¹

1. 山东医学高等专科学校医学检验系, 山东临沂 276000; 2. 临沂市人民医院妇产科, 山东临沂 276000; 3. 临沂市肿瘤医院检验科, 山东临沂 276000

摘 要:目的 探讨肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)单核苷酸多态性(SNPs)及其血清水平与食管癌发生及病理组织学变化的关系。**方法** 选取2017年5月至2020年5月在临沂市人民医院、临沂市肿瘤医院就诊的食管癌患者157例作为食管癌组,同期体检健康者150例作为对照组。提取两组全血基因组DNA,采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)和测序法分析 TRAIL 基因第5外显子3'非编码区(3'UTR)1525G/A、1588G/A、1595C/T位点基因多态性,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 sTRAIL 水平。**结果** 食管癌组与对照组1525G/A、1588G/A、1595C/T基因型分布差异有统计学意义($P<0.05$);食管癌组1525G、1588G、1595C等位基因频率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);食管癌组血清 sTRAIL 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);食管癌组 TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期血清 sTRAIL 水平明显低于Ⅰ~Ⅱ期,差异有统计学意义($P<0.05$);食管癌组不同 TRAIL 基因型患者的血清 sTRAIL 水平差异有统计学意义($P<0.05$);TRAIL 基因(1525G/A、1588G/A、1595C/T)呈完全连锁遗传。**结论** TRAIL 基因多态性及血清 sTRAIL 水平与食管癌的发生、发展有一定关系。

关键词:肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体; 单核苷酸多态性; 食管癌; 病理组织学; 基因
中图法分类号:R735.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)20-2929-05

Relationship between TRAIL single nucleotide polymorphism and serum sTRAIL of esophageal carcinoma*

YAN Xiaohua¹, LIU Ruilei², GAO Xiuzhan³, PENG Baoxiang³,
CHENG Zhenma¹, XU Yan¹, ZHANG Jiyun¹

1. Department of Medical Laboratory Science, Shandong Medical College, Linyi, Shandong 276000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Linyi People's Hospital, Linyi, Shandong 276000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Linyi Cancer Hospital, Linyi, Shandong 276000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between tumor necrosis factor-associated apoptosis-inducing ligand (TRAIL) single nucleotide polymorphism (SNPs) and its serum level with the occurrence and histopathological changes of esophageal cancer. **Methods** A total of 157 patients with esophageal cancer in Linyi People's Hospital and Linyi Cancer Hospital from May 2017 to May 2020 were selected as the esophageal cancer group, and 150 healthy people who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. Whole blood genomic DNA was extracted from the two groups, and the polymorphisms of TRAIL exon 5 3'-non-coding region (3'UTR) 1525G/A, 1588G/A and 1595C/T of exon 5 were analyzed by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) and sequencing. Level of sTRAIL were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The genotype distribution of 1525G/A, 1588G/A and 1595C/T between the esophageal cancer group and the control group was statistically significant ($P<0.05$). The allele frequencies of 1525G, 1588G and 1595C in esophageal cancer group was significantly higher than that in control group ($P<0.05$). Level of sTRAIL in esophageal cancer group was significant lower than that in control group ($P<0.05$). According to TNM staging, level of sTRAIL in Ⅲ-Ⅳ stage was significantly lower than that in Ⅰ-Ⅱ stage ($P<0.05$). There was significant difference on sTRAIL level among different TRAIL genotypes in esophageal cancer group ($P<0.05$). The

* 基金项目:山东省高等学校科技计划项目(J17KA239);山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS834)。

作者简介:闫晓华,女,副教授,主要从事疾病分子检验方面研究。

本文引用格式:闫晓华,刘瑞磊,高秀展,等. TRAIL 单核苷酸多态性及血清 sTRAIL 与食管癌的关系研究[J]. 检验医学与临床, 2021, 18 (20): 2929-2932.

genes of TRAIL (1525G/A, 1588G/A and 1595C/T) were completely linked. **Conclusion** The gene polymorphism of TRAIL and serum sTRAIL level were related to the occurrence and development of esophageal cancer.

Key words: tumor necrosis-factor related apoptosis inducing ligand; single nucleotide polymorphism; esophageal carcinoma; histopathology; gene

流行病学调查显示,食管癌占有恶性肿瘤的 2%,病死率在全恶性肿瘤中居第 6 位^[1],我国是世界上食管癌高发的地区,其病死率居世界首位^[2]。有研究表明,食管癌的发生与环境、生物、遗传等均有关系^[3]。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)是肿瘤坏死因子超家族成员,其可选择性诱导肿瘤细胞、病毒感染细胞等发生凋亡,而对正常细胞无影响^[4],正是由于此特性,其与肿瘤发生的关系引起研究者的关注。本研究旨在探讨 TRAIL 基因及其血清水平与食管癌发生、发展的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 5 月至 2020 年 5 月在临沂市人民医院、临沂市肿瘤医院就诊及住院的食管癌(鳞癌)患者 157 例作为食管癌组。其中男 101 例,女 56 例,年龄(48.2±8.5)岁。纳入标准:(1)未经放疗和化疗;(2)原发性食管癌;(3)未合并心、肺、肝、脑、肾等疾病。对照组为同期体检健康者 150 例,男 98 例,女 52 例,年龄(46.7±6.1)岁。两组年龄、性别等比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。所有研究对象间无血缘关系,且签署知情同意书,本研究符合医学伦理学原则。

1.2 仪器与试剂 全血基因组 DNA 提取试剂盒(Tiagen 公司)、PCR 试剂(Tiagen 公司)、限制性内切酶(Tas I 及 Rsa I, Fermentas 公司)、紫外显像系统(BIO-RAD Gel Doc XR)、核酸蛋白测定仪(Eppendorf BioPhotometer D30)、基因扩增仪(Biometra T1)、酶标仪(BIO-RAD Model 680)、稳压稳流电泳仪(北京市六一生物技术有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 所有研究对象空腹采血 4 mL,其中乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝血 2 mL, -18℃保存;肝素抗凝血 2 mL, 2 570×g 离心 10 min,取血清,于 -18℃保存。

1.3.2 基因组 DNA 的提取 按照试剂盒说明提取 EDTA 抗凝全血基因组 DNA,产物通过核酸蛋白检测仪和琼脂糖凝胶电泳进行验证。

1.3.3 PCR 扩增目的基因片段 TRAIL 基因引物由上海博亚公司合成,引物序列:上游引物为 5'-AA-CATCTTCT-GTCTTTATAATC-3',下游引物为 5'-AAATAACACGTACTTACTGAAG-3'。扩增片段长度为 484 bp,包含 1525G/A、1588G/A、1595C/T 3 个多态性位点,反应体系共 50 μL。各取 5 μL PCR 产物用 2.0 g/L 琼脂糖凝胶(溴化乙锭 10 μg/mL)电泳,采用紫外显像系统观察 DNA 条带。

1.3.4 等位基因及基因型分析 (1)基因测序。由于 1588 位点的限制性内切酶无法获得,所有 PCR 扩增产物由上海生工生物工程有限公司测序。(2)PCR-限制性片段长度多态性(RFLP)法分析:随机抽取 30 份 PCR 产物用限制性内切酶进行酶切分析,并与测序结果比对。用 Rsa I 酶切 1525 位点, Tas I 酶切 1595 位点,酶切产物均用 2.5 g/L 琼脂糖凝胶电泳验证,电泳结果用紫外显像系统分析。

1.3.5 血清 sTRAIL 水平检测 使用人 TRAIL 定量酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海森雄科技实业有限公司)检测所有标本血清 sTRAIL 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行数据分析,计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验,多组比较采用 One-way ANOVA,先做方差齐性检验,若方差齐,则采用 LSD- t 检验,若方差不齐则采用 Tamhane's T^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

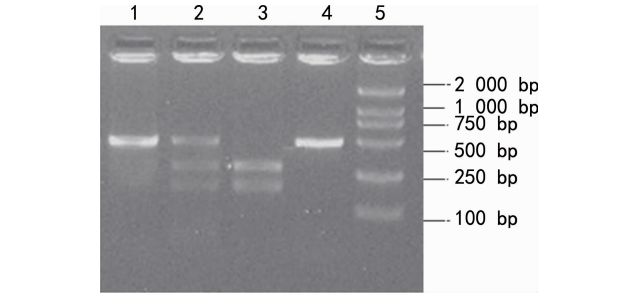
2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 平衡定律检验 TRAIL 基因 1525G/A、1588G/A、1595C/T 位点等位基因型的理论分布频率采用直接计算法,经 χ^2 检验,期望值与观察值差异无统计学意义($\chi^2=0.669, P=0.716$),达到遗传平衡,说明所选研究对象具备群体代表性。

2.2 单核苷酸多态性(SNPs)分析 根据测序结果分析 PCR 产物 SNPs,并随机抽取 30 例 PCR 产物使用限制性内切酶酶切验证测序结果。TRAIL 基因 1525G/A 位点经 Rsa I 酶切,获得产物经琼脂糖凝胶电泳,可形成 GG 基因型(473、11 bp)、GA 基因型(473、286、187、11 bp)和 AA 基因型(286、187、11 bp) 3 种电泳条带,见图 1。TRAIL 基因 1595C/T 位点经 Tas I 酶切,获得产物电泳可出现 CC 基因型(291、193 bp)、CT 基因型(291、193、131、62 bp)和 TT 基因型(291、131、62 bp) 3 种电泳条带,见图 2。所选标本酶切结果与测序结果一致,同时发现食管癌组与对照组 1525G/A、1588G/A 和 1595C/T 位点 SNPs 呈完全连锁,为一个单体型。

2.3 两组基因型与等位基因频率比较 食管癌组 TRAIL 第 5 外显子的 3' 非翻译区(3' UTR) 1525、1588、1595 位点基因型和等位基因频率与对照组比较,1525G/A、1588G/A、1595C/T 基因型分布差异有统计学意义($P<0.05$);食管癌组 1525G、1588G、1595C 等位基因频率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.4 根据食管癌患者病理组织学特征 TRAIL SNPs 分析 食管癌组 TNM 分期 I ~ II 期与 III ~ IV 期 1525G/A、1588G/A 及 1595C/T 位点基因型分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$);不同细胞分化程度 1525G/A、1588G/A、1595C/T 位点基因型分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

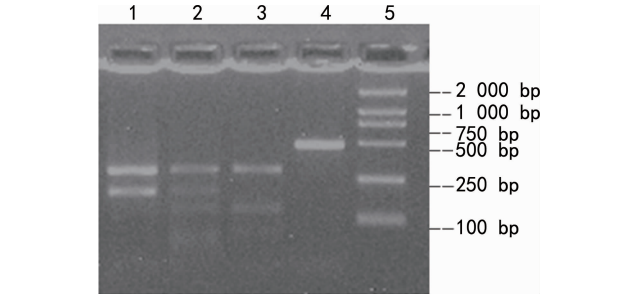


注:1 为 GG 基因型;2 为 GA 基因型;3 为 AA 基因型;4 为 PCR 产物;5 为 2 000 bp DNA Marker。

图 1 内切酶 Rsa I 酶切产物电泳图(1525 位点)

2.5 各组血清 sTRAIL 水平比较 食管癌组血清

sTRAIL 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);食管癌组 TNM 分期, I ~ II 期与 III ~ IV 期血清 sTRAIL 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);不同细胞分化程度 sTRAIL 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);食管癌组不同基因型血清 sTRAIL 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。



注:1 为 CC 基因型;2 为 CT 基因型;3 为 TT 基因型;4 为 PCR 产物;5 为 2 000 bp DNA Marker。

图 2 内切酶 Tas I 酶切产物电泳图(1595 位点)

表 1 两组基因型与等位基因频率比较[n(%)]

组别	n	基因型			等位基因	
		1525GG/1588GG/1595CC	1525GA/1588GA/1595CT	1595AA/1588AA/1595TT	1525G/1588G/1595C	1525A/1588A/1595T
对照组	150	42(28.0)	68(45.3)	40(26.7)	152(50.7)	148(49.3)
食管癌组	157	59(37.6)	73(46.5)	25(15.9)	191(60.8)	123(39.2)
χ^2			6.344			6.425
P			0.042			0.011

表 2 食管癌组患者不同 TNM 分期及细胞分化程度 TRAIL 基因型分析(n)

项目	n	1525GG/1588GG/1595CC (n=59)	1525GA/1588GA/1595CT (n=73)	1595AA/1588AA/1595TT (n=25)	χ^2	P
TNM 分期					0.024	0.988
I ~ II 期	49	18	23	8		
III ~ IV 期	108	41	50	17		
分化程度					0.385	0.984
高分化	80	29	37	14		
中分化	55	21	26	8		
低分化	22	9	10	3		

表 3 各组血清 sTRAIL 水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	n	sTRAIL	95%CI	t/F	P
对照组	150	102.8±32.7	97.5~108.1	6.725	<0.001
食管癌组	157	76.4±36.0	70.7~82.1		
TNM 分期				2.206	0.044
I ~ II 期	49	84.9±39.2	74.5~96.8		
III ~ IV 期	108	72.5±33.8	65.9~79.1		
分化程度				0.530	0.590
高分化	80	79.0±35.8	71.0~87.0		
中分化	55	74.9±37.0	64.9~84.9		

续表 3 各组血清 sTRAIL 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	sTRAIL(pg/mL)	95%CI	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
低分化	22	70.7±34.4	55.4~85.9	3.681	0.027
基因型					
1525GG/1588GG/1595CC	59	69.4±34.6	60.4~78.4		
1525GA/1588GA/1595CT	73	78.2±34.0	70.3~86.2		
1595AA/1588AA/1595TT	25	92.3±42.5	74.8~109.9		

3 讨 论

TRAIL 为肿瘤坏死因子超家族成员,是从人肌肉的 cDNA 文库中克隆出来的,人类 TRAIL 基因定位于 3 号染色体长臂 2 区 6 带(3q26)^[4]。肿瘤坏死因子是一类具有多种生物学活性的非种属特异性细胞因子,TRAIL 可通过激活凋亡途径参与机体免疫功能调节,在肿瘤发生、转移及自身免疫性疾病等病理过程中发挥重要作用^[5-6]。TRAIL 有 5 种受体,分别称为 TRAIL-R1(DR4)、TRAIL-R2(DR5)、TRAIL-R3(DcR1)、TRAIL-R4(DcR2)、TRAIL-R5(OPG),前 4 种受体为细胞膜结合受体,OPG 为细胞外分泌性受体。DR4 和 DR5 的细胞质区含有死亡结构域,能传递死亡信号,诱导细胞凋亡。DcR1、DcR2 为膜诱骗受体,OPG 是一种可溶性诱骗受体,这 3 种受体没有功能性的死亡结构域,不诱导细胞凋亡^[7]。TRAIL 与 TRAIL 受体存在于人体多种组织,TRAIL 是否诱导细胞凋亡取决于不同途径介导与何种受体的结合。细胞凋亡是维持机体组织内环境稳定的一个重要过程,在肿瘤发生机制中起一定作用^[5-8]。近年来,TRAIL 与食管癌的研究取得了很大进展,包括 TRAIL 诱导^[9]、TRAIL 联合药物诱导食管癌细胞凋亡的研究^[10-11]。有关食管癌遗传易感性的研究也有很多,如 XPA、GSTP1、转化生长因子 β1、环氧合酶-2、醇脱氢酶-2、Fas/FasL 等基因与食管癌的相关性研究^[12-16]。

本研究结果显示,TRAIL 基因的第 5 个外显子 3'UTR 1525G/A、1588G/A、1595C/T 位点 SNPs 分析,测序结果与 PCR-RFLP 结果一致。本研究结果发现,食管癌组 TRAIL 基因第 5 外显子 3'UTR 1525G/A、1588G/A、1595C/T 基因型分布与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);食管癌组 1525G/1588G/1595C 等位基因频率明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);TRAIL 基因 3'UTR 携带 1525G/1588G/1595C 基因时,TRAIL 蛋白表达量下降,或者由此基因调控生成的 TRAIL 蛋白与受体 DR4、DR5 结合诱导肿瘤细胞凋亡的能力下降,从而导致肿瘤发生率升高。本研究结果还显示,食管癌组血清 sTRAIL 水平明显低于对照组,食管癌组按照基因型分组 1525GG/1588GG/1595CC 血清 sTRAIL 水平低于 1525AA/1588AA/1595TT 水

平,这与任秀花等^[17]报道的食管浸润癌组织 TRAIL 蛋白呈低表达的结论一致。有研究显示,食管癌组根据肿瘤 TNM 分期,Ⅲ~Ⅳ期血清 sTRAIL 水平明显低于Ⅰ~Ⅱ期血清 sTRAIL 水平,此结果提示血清 sTRAIL 水平与食管癌的进展与预后是有关系的。通过对所选标本基因型分析,笔者发现 TRAIL 基因(1525G/A、1588G/A、1595C/T)呈完全连锁遗传,这与本课题组前期的研究结果一致^[5],也与蒋益等^[18]的研究结果一致。本研究显示,食管癌组患者不同 TNM 分期 TRAIL 基因型分布及血清 sTRAIL 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);食管癌组患者不同细胞分化程度 TRAIL 基因型分布及等位基因频率差异无统计学意义($P>0.05$),此结论与本研究预先推测结论有一定差异,这可能与本研究样本量较小及地域限制有关,需要后期扩大地域范围、补充样本量继续分析。

综上所述,TRAIL 与食管癌的发生、发展有一定相关性。中国人 TRAIL 基因的第 5 外显子 3'UTR 存在食管癌的易感基因型,食管癌患者血清 sTRAIL 表达水平较健康人降低Ⅲ~Ⅳ期患者血清 sTRAIL 水平明显低于Ⅰ~Ⅱ期。

参考文献

[1] DOMPER ARNAL M J, FERRÁNDEZ ARENAS Á, LANAS ARBELOA Á. Esophageal cancer: risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(26): 7933-7943.

[2] LIN Y, TOTSUKA Y, SHAN B, et al. Esophageal cancer in high-risk areas of China: research progress and challenges[J]. Ann Epidemiol, 2017, 27(3): 215-221.

[3] LEWANDOWSKA A M, RUDZKI M, RUDZKI S, et al. Environmental risk factors for cancer-review paper[J]. Ann Agric Environ Med, 2019, 26(1): 1-7.

[4] WILEY S R, SCHOOLEY K, SMOLAK P J, et al. Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis[J]. Immunity, 1995, 3(6): 673-682.

[5] 闫晓华. TRAIL 基因多态性及血清 sTRAIL 与胃癌的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(2): 62-66.

[6] 闫晓华, 刘瑞磊, 张纪云, 等. 肝细胞癌患者肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体的基因多态性与血清水平的临床意义[J]. 临床检验杂志, 2014, 32(6): 418-421.

[7] YUAN X, GAJAN A, CHU Q, et al. (下转第 2936 页)

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [3] RAMAN V, YANG C J, DENG J Z, et al. Surgical treatment for early stage non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(Suppl 7): S898-S904.
- [4] 郎中平, 罗柳林, 乐军, 等. 晚期非小细胞肺癌化疗患者医院感染病原学特点及影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(17): 2615-2618.
- [5] ZHANG J, ZHAO T, LONG S, et al. Risk factors for postoperative infection in Chinese lung cancer patients: a meta-analysis[J]. J Evid Based Med, 2017, 10(4): 255-262.
- [6] ABIRI B, VAFA M. Vitamin C and cancer: the role of vitamin C in disease progression and quality of life in cancer patients[J]. Nutr Cancer, 2021, 73(8): 1282-1292.
- [7] 欧静丽, 温广益, 刘锦鹏. 维生素 C 联合头孢呋辛治疗疱疹性咽峡炎合并细菌感染的效果观察[J]. 北方药学, 2019, 16(9): 97-98.
- [8] 卜明琼. 大剂量维生素 C 联合小儿感冒灵治疗小儿病毒性上呼吸道感染临床疗效观察[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(3): 159-160.
- [9] CHEN Q, ESPEY M G, SUN A Y, et al. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(32): 11105-11109.
- [10] PAL D, BANERJEE S, GHOSH A K. Dietary-induced cancer prevention: an expanding research arena of emerging diet related to healthcare system[J]. J Adv Pharm Technol Res, 2012, 3(1): 16-24.
- [11] 何天煜, 曹金林, 徐金明, 等. 早期非小细胞肺癌的微创介入治疗[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(6): 479-486.
- [12] ZABŁOCKA-SŁOWINSKA K, PŁACZKOWSKA S, SKÓRSKA K, et al. Oxidative stress in lung cancer patients is associated with altered serum markers of lipid metabolism[J]. PLoS One, 2019, 14(4): e0215246.
- [13] 李红. 肿瘤患者血清免疫球蛋白检测结果的分析[J]. 中国医药指南, 2016, 14(5): 92-93.
- [14] 江素华, 李宇清, 关广雄, 等. 80 例肺癌患者的免疫球蛋白、补体水平及其与 CEA 的关系[J]. 中国癌症杂志, 2000, 10(4): 27-29.
- [15] 李旭亮. 恶性肿瘤患者血清免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 的检验分析[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(58): 118-119.
- [16] 魏荣, 黎友伦. 维生素 C 在肺癌预防和治疗中的作用[J]. 医学信息, 2019, 32(16): 44-46.
- [17] GILLBERG L, ØRSKOV A D, LIU M, et al. Vitamin C: a new player in regulation of the cancer epigenome[J]. Semin Cancer Biol, 2018, 51: 59-67.
- [18] 林小华, 袁敏, 徐伟, 等. 肺癌伴肺部感染患者痰培养病原菌分布及耐药特征分析[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(8): 1089-1092.
- [19] 陈丽娅. 肺癌患者肺部感染病原菌分布与耐药性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(18): 2212-2214.

(收稿日期: 2021-03-03 修回日期: 2021-06-10)

(上接第 2932 页)

- Developing TRAIL/TRAIL death receptor-based cancer therapies[J]. Cancer Metastasis Rev, 2018, 37(4): 733-748.
- [8] FALSCHLEHNER C, SCHAEFER U, WALCZAK H. Following TRAIL's path in the immune system[J]. Immunology, 2009, 127(2): 145-154.
- [9] CHANG Z, DANG T, CHE N, et al. Esophageal cancer cells convert the death signal from TRAIL into a stimulus for survival during acid/bile exposure[J]. Dig Liver Dis, 2020, 52(10): 1195-1200.
- [10] HAN L, DAI S, LI Z, et al. Combination of the natural compound Periplocin and TRAIL induce esophageal squamous cell carcinoma apoptosis in vitro and in vivo: implication in anticancer therapy[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 501.
- [11] DANG T, MODAK C, MENG X, et al. CCN1 sensitizes esophageal cancer cells to TRAIL-mediated apoptosis[J]. Exp Cell Res, 2017, 361(1): 163-169.
- [12] 殷仕宝, 顾海勇, 侯宜君, 等. 超氧化物歧化酶 2 基因 rs4880 位点单核苷酸多态性与食管癌易感性的关系[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(10): 905-909.
- [13] 冯向先, 段配芬, 王丽冰, 等. XPA 基因多态性与食管癌易感性关系的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2008, 29(9): 930-933.
- [14] 孟丽, 李海迎, 马兆龙, 等. GSTP1 基因多态性与局部晚期食管癌同步放化疗及预后相关性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(12): 969-973.
- [15] MAO N, NIE S, HONG B, et al. Association between alcohol dehydrogenase-2 gene polymorphism and esophageal cancer risk: a meta-analysis[J]. World J Surg Oncol, 2016, 14(1): 191.
- [16] ZHANG M, WU C, LI B, et al. Quantitative assessment of the association between Fas/FasL gene polymorphism and susceptibility to esophageal carcinoma in a north Chinese population[J]. Cancer Med, 2016, 5(4): 760-766.
- [17] 任秀花, 张华, 吴红霞, 等. 食管癌发生发展过程中 TRAIL 和 Survivin 蛋白的表达研究[J]. 河南肿瘤学杂志, 2005, 18(5): 305-306.
- [18] 蒋益, 裴继华, 林李森, 等. 溃疡性结肠炎患者中肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体基因多态性及单倍型分析[J]. 中华消化杂志, 2011, 31(12): 812-816.

(收稿日期: 2021-03-15 修回日期: 2021-07-19)