

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.06.011

· 临床研究 ·

## ATM 基因 rs175048 位点单核苷酸多态性与湖南衡阳地区汉族人群肺癌易感性的相关性

肖正午, 向花花, 周琛, 张宏全, 周晶, 彭华, 郭紫芬 (南华大学药物药理研究所 湖南省分子靶标新药研究协同创新中心, 湖南 衡阳 421001)

**[摘要]** **目的:** 探讨肺癌易感性 with 毛细血管扩张性共济失调突变基因(ATM) rs175048 位点单核苷酸多态性(SNP)之间的相关性。**方法:** 选取 2015 年 10 月至 2016 年 8 月在南华大学附属第一医院及衡阳市中医院就诊的汉族肺癌患者血液样本 225 例(病例组), 同时收集在院体检的健康人血液样本 128 例作为对照组。采用高保真聚合酶介导的单核苷酸多态性敏感性分子开关结合 PCR 技术检测肺癌患者与健康体检者 ATM 基因 rs175048A/T 多态位点的多态性, 统计其基因型及等位基因频率, 比较其在病例组与对照组的分布差异, 并且分析其与肺癌临床病理特征的相关性。**结果:** ATM 基因 rs175048 多态位点的 AA、AT、TT 3 种基因型的频率在病例组分别为 24.9%、52.9%、22.2%, 对照组为 42.2%、42.2%、15.6% (均  $P < 0.01$ ); 病例组等位基因 A、T 的频率为 51.0%、49.0%, 对照组为 63.0%、37.0% (均  $P < 0.01$ ); TT 基因型可能会增加, 而 AT 基因型可能减少肺癌发病风险。rs175048 单核苷酸多态位点与吸烟、年龄、性别和家族史等临床病理特征明显相关 (均  $P < 0.05$ )。**结论:** ATM 基因 rs175048 位点单核苷酸多态性与肺癌的发生明显相关, 且 TT 基因型可以增加肺癌发病的风险。

**[关键词]** 单核苷酸多态性; 毛细血管扩张性突变基因; rs175048 位点; 衡阳地区; 汉族人群; 肺癌易感性

**[中图分类号]** R392.12; R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)06-0683-06

## Association between single nucleotide polymorphism at rs175048 locus of ATM gene and susceptibility to lung cancer in Han population in Hengyang, Hunan

XIAO Zhengwu, XIANG Huahua, ZHOU Chen, ZHANG Hongquan, ZHOU Jing, PENG Hua, GUO Zifen (Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study of Hunan Province, Hengyang 421001, Hunan, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the association between the single nucleotide polymorphism (SNP) of rs175048 in ataxia telangiectasia mutated (ATM) gene and lung cancer susceptibility in Han population. **Methods:** A total of 225 cases of blood samples from lung cancer patients treated in Hospital of Traditional Chinese Medicine of Hengyang City and the Affiliated First Hospital of Nanhua University from October 2015 to August 2016 were collected as case group, and 128 cases of blood samples from healthy people were collected as the control. The polymorphisms of ATM rs175048 of above mentioned participants were detected by using the SNP sensitive On/Off Switch technique. The genotypes and allele frequencies were analyzed to compare the distribution difference between case group and control group as well as its association to the clinical features of lung cancer. **Results:** The genotype frequencies of AA, AT and TT of ATM rs175048 were 24.9%, 52.9%, 22.2% in case group and 42.2%, 42.2%, 15.6% in control group, respectively (all  $P < 0.01$ ). Moreover, the frequencies of alleles A and T were 51.0%, 49.0% in case group, and 63.0%, 37.0% in control group (all  $P < 0.01$ ). Genotype TT might increase while genotype AT might decrease the risk of lung cancer. rs175048 SNP was significantly correlated with smoking, age, sex and family history (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** rs175048 SNP is significantly associated with lung cancer, and TT genotype may increase the risk of lung cancer.

**[Key words]** single nucleotide polymorphisms; ataxia telangiectasia mutated gene; rs175048 loci; Hengyang; Han ethnicity; lung cancer susceptibility

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(6): 683-688. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.06.011]

**[基金项目]** 湖南省自然科学基金资助项目 (No. 2018JJ2350)。Project supported by the Natural Science Foundation of Hunan Province (No. 2018JJ2350)

**[作者简介]** 肖正午 (1995-), 男, 硕士生, 主要从事分子药理和疾病诊断的研究, E-mail: 564045034@qq.com

**[通信作者]** 郭紫芬 (GUO Zifen, corresponding author), 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事分子药理和疾病诊断的研究, E-mail: guozifen@aliyun.com

肺癌是目前最常见的恶性肿瘤之一,其病死率居恶性肿瘤之首<sup>[1-2]</sup>。原发性肺癌主要有小细胞肺癌和非小细胞肺癌两种类型<sup>[3-4]</sup>。有研究<sup>[5]</sup>表明,有家族患肺癌史的人群,其患病风险会增加1倍,表明遗传因素也是原发性肺癌主要致病因素之一。有研究<sup>[6-7]</sup>显示,DNA修复基因的遗传变异可通过影响DNA的修复能力,从而导致遗传不稳定和癌症的发生。毛细血管扩张性共济失调突变基因(*ataxia-telangiectasia mutated*, ATM)作为DNA修复基因之一,在DNA损伤的识别、信号转导和修复中起着至关重要的作用,特别是其参与DNA双链断裂(DNA double-strand break, DSB)的早期识别与反应<sup>[8]</sup>,而DSB修复障碍会影响细胞对辐射的敏感性,从而使机体的肿瘤易感性增强。ATM蛋白是磷酸肌醇3激酶(*phosphoinositide 3-kinase*, PI3K)相关激酶家族的一员,是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,此激酶家族的功能是通过DNA损伤修复通路中蛋白磷酸化起重要作用<sup>[9-10]</sup>。ATM基因突变导致机体无法产生完整有功能的ATM蛋白,从而造成毛细血管扩张性共济失调症、恶性肿瘤等一系列疾病。目前,针对ATM基因多态性与恶性肿瘤的相关性研究国内外已有大量文献报道,如乳腺癌<sup>[11]</sup>、甲状腺癌<sup>[12]</sup>和口腔癌<sup>[13]</sup>发病风险的增加有一部分原因可能是ATM基因的多态性;其中ATM的A>T(rs175048)位于ATM基因的启动子中,虽然这种多态性没有氨基酸变化,但是DNA启动子序列的变化可潜在地改变多种调节蛋白与DNA的亲合力或转录过程的特异性<sup>[14]</sup>,从而使不同的等位基因对转录因子具有不同的亲和力,并引起不同程度的mRNA表达<sup>[15]</sup>。此前在多种肿瘤中,rs175048都存在多态性<sup>[16-17]</sup>;然而有关于肺癌易感性与ATM基因rs175048位点多态性的研究尚没有统一的结论。因此,本研究采用SNP敏感性分子开关检测ATM基因rs175048位点单核苷酸多态性,探讨肺癌易感性与rs175048单核苷酸多态位点、吸烟、年龄、性别和家族史的关系,为肺癌易感性基因的早期筛查和诊治提供实验依

据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究选取2015年10月至2016年8月在南华大学附属第一医院及衡阳市中医院就诊的肺癌患者血液样本225例(病例组),其中男150例、女75例,年龄25~70岁。所有患者均经病理切片确诊为原发性肺癌,采集血液样本前未经抗癌治疗且无严重血管、肺、肾等重要脏器严重器质性病变及其他器官恶性肿瘤,无类风湿病史。同时收集在院体检的健康人血液样本128例作为对照组,其中男68例、女60例,年龄20~70岁。统计上述研究对象的年龄、吸烟史及肿瘤家族史等相关数据。相关问题定义如下:(1)吸烟史:每天吸烟>10支并累计1年以上;(2)肿瘤家族史:被调查对象的二级亲属(祖父母、外祖父母、叔、舅)、一级亲属(父母、子女和同胞)中均有肺癌发生的情况<sup>[18]</sup>;(3)民族:上述353例调查对象均为汉族人群。本研究对象均知情同意,研究程序和方法经医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 主要试剂

血液基因组DNA提取试剂盒(DP381)、2×PFU PCR Master Mix (KP201)、D1500 DNA Ladder (MD1110-01)、溴化乙锭(EB)等购自北京天根公司,高保真DNA聚合酶HIFI Taq购自金斯瑞分子生物技术公司,琼脂糖、EDTA、Tris等购自宏进化工药品有限公司,普通引物和检测引物均由中国上海生物工程公司合成。

### 1.3 引物设计与合成

根据NCBI数据库查询到的ATM基因及rs175048的相关序列信息,利用Primer 5.0软件设计出2种等位基因的特异性检测引物F1(A)、F2(T)和一条公共下游引物,引物的3'末端均经过硫代磷酸化修饰,其目的片段长度为167 bp。引物由上海生工公司合成,各位点检测引物序列如表1所示。

表1 分子开关引物序列  
Tab. 1 Molecular switch primer sequence

Primer	Primer sequence(5'→3')	Tm( <i>t</i> °C)	Size(bp)
Upstream primer sequence 1 (F1)	TGCCTAGAAAATAAGC <u>AA</u>	54	167
Upstream primer sequence 2 (F2)	TGCCTAGAAAATAAGC <u>TA</u>	54	167
Downstream primer sequence (R)	TCAAACTGCATTACC <u>TC</u>	55	-

Note: Bold and italic are sulphide modified bases; underlined are mutation bases

### 1.4 DNA的提取

将采集好的血液标本按照血液基因组DNA提取

试剂盒说明书上的操作方法提取全血基因组DNA,然后利用超微量分光光度计测量其浓度及纯度进

行,进行琼脂糖凝胶电泳,最后将提取的DNA样品置-20℃保存备用。

### 1.5 PCR结合分子开关技术检测ATM基因rs175048位点的多态性

以提取好的全血基因组DNA为模板,在高保真DNA聚合酶(Taq DNA Polymerase)的作用下,根据公共下游引物(R)与上游检测引物(F1)、(F2)不同搭配对ATM基因rs175048A/T多态位点进行快速基因分型。PCR反应体系:包括0.6 μmol/L DNA模板1.5 μl、10 μmol/L检测引物及公共下游引物各1 μl、2×PFU Mix 12.5 μl、ddH<sub>2</sub>O补足至25 μl,含终浓度10 mmol/L KCl、25 mmol/L Tris-HCl (pH 8.7)、2 mmol/L MgCl<sub>2</sub>。反应条件为:94℃预变性3 min;94℃变性30 s、54℃退火30 s、72℃延伸30 s,40个循环;72℃终延伸5 min;4℃保存。当引物与模板配对时,PCR反应能够进行并得到扩增产物。而当上游检测与模板不完全配对时,PCR反应不能进行,也不能得到扩增产物。因此,当模板分别只与上游引物F1或F2匹配得到扩增产物时为AA或TT纯合子;而F1与F2均

得到产物时则为AT杂合子。PCR产物经15 g/L溴化乙锭的琼脂糖凝胶电泳,而后运用凝胶分析系统GIS-1600扫描并拍照。

### 1.6 统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件对数据进行处理,所有检验为双侧概率检验。采用交叉法分析肺癌组与对照组患者性别、年龄、吸烟史及肿瘤家族史的、差异,采用卡方检验分别对肺癌组与对照组人群rs227060基因型分布频率以及等位基因频率进行检验,应用非条件Logistic回归模型计算风险比值(OR)和95%可信区间(95%CI)。以 $P<0.05$ 或 $P<0.0$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肺癌发病率与性别、年龄及肿瘤家族史有关

卡方检验结果(表2)显示,病例组和对照组在吸烟史上的差异无统计学意义( $P=0.151$ );而性别( $P=0.004$ )、年龄( $P=0.031$ )及肿瘤家族史( $P=0.002$ )在两组间差异均具有统计学意义。

表2 肺癌发病率与部分临床特征的关系[n(%)]

Variables	Case group	Control group	$\chi^2$	P
Smoking status			2.103	0.151
Ever-smoker	98 (43.6)	66 (51.6)		
Non-smoker	127 (56.4)	62 (48.4)		
Gender			8.715	0.004
Male	155 (68.9)	68 (53.1)		
Female	70 (31.1)	60 (46.9)		
Age(t/a)			4.845	0.031
<50	78 (34.7)	30 (23.4)		
≥50	147 (65.3)	98 (76.6)		
Family history of cancer			9.831	0.002
Yes	58 (25.8)	15 (11.7)		
No	167 (74.2)	113 (88.3)		

### 2.2 提供的全血基因组DNA质量良好

提取的DNA经Mr2000微量分光光度计测得其浓度均在50 ng/μl以上,其D值为1.7~2.0。琼脂糖凝胶电泳结果(图1)显示,基因组DNA条带大小均在15 kb以上且单一明亮,表明所提取的DNA可以用于后续的实验。

### 2.3 ATM基因rs175048多态位点的快速分型

利用SNP敏感性分子开关扩增rs175048A/T多态位点的特异性及pfu酶的高保真性,通过PCR产物的“有”“无”现象即可快速进行SNP分型,结果(图2)

显示,PCR产物长度为167 bp,与目的片段长度一致,AA纯合子电泳后只出现与F1配对的1个目的片段,TT纯合子只出现与F2配对的1个目的片段,而AT杂合子则出现与F1、F2配对的2个目的片段。

### 2.4 rs175048A/T多态位点的频率分布

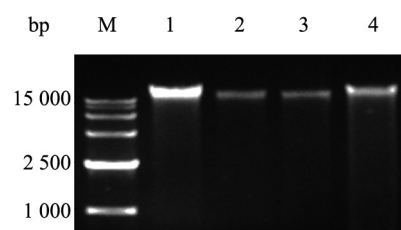
统计分析显示(表3),在病例组中AT基因型频率最高,其次是AA、TT基因型,其频率分别为52.9%、24.9%、22.2%,与对照组的42.2%、42.2%、15.6%相比存在显著性差异(均 $P<0.01$ );其等位基因A、T的频率在病例组(51.0%、49.0%)与对照组(63.0%、37.0%)之间的分布同样具有统计学差异(均

$P < 0.01$ )。进一步分析发现, TT 基因型可能会增加肺癌发病风险, 而 AT 基因型可能会减少肺癌发病风险。

### 2.5 ATM 基因 rs175048 多态位点相关的肺癌临床病理特征的相关情况

对 ATM 基因相关肺癌危险因素(吸烟史、性别、年龄、肿瘤家族史)进行非条件 logistic 回归分析, 结果(表 4)显示, ATM 基因 rs175048 多态位点的基因型与吸烟史在病例组与对照组间无明显差异( $P > 0.05$ ), 表明吸烟史可能不影响 rs175048 位点多态性对肺癌的发病风险; 而性别、年龄、肿瘤家族史在两组间的差异则有统计学意义( $P < 0.05$ ), 表明性别、年龄和肿瘤家族史等临床病理特征与肺癌 rs175048 位点多态

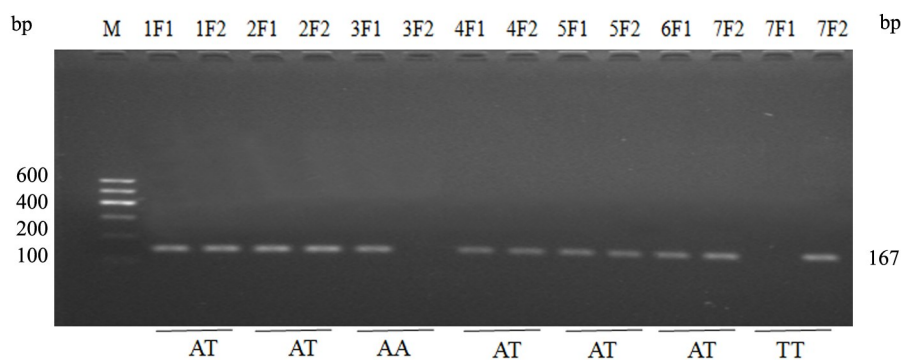
性可能相关。



M: DNA Marker; 1-4: The DNA extracted from the blood of different

图 1 基因组 DNA 琼脂糖凝胶电泳结果

Fig.1 Results of genomic DNA agarose gel electrophoresis



M: DNA marker; 1-7: The blood DNA samples of different patients; F1: Wild-type detection of upstream primers; F2: Mutant detection of upstream primers; 1/2/4/5/6: AT; 3: AA; 7: TT.

图 2 分子开关介导的 rs175048 A/T 多态性 PCR 产物的琼脂糖凝胶电泳图

Fig. 2 Agar gel electrophoresis of PCR products of rs175048 A/T polymorphism mediated by molecular switch

表 3 rs175048A/T 基因型及等位基因频率分布[n(%)]

Tab.3 The frequency analysis of different genotypes of rs175048[n(%)]

Groups	Genotype frequency			Alleles frequency	
	AA	AT	TT	A	T
Case	56(24.9)	119(52.9)	50(22.2)	231(51.0)	219(49.0)
Control	54(42.2)	54(42.2)	20(15.6)	162(63.0)	94(37.0)
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 4 ATM 基因 rs175048 多态位点相关的肺癌临床病理特征(n)

Tab. 4 Clinicopathological characteristics of lung cancer associated with rs175048 polymorphism of ATM gene (n)

Variable	Gene frequency(Case/Control)			OR(95%CI)	<i>P</i>
	A/A	A/T	T/T		
Smoking status					
Ever-smoker	29/32	62/24	7/9	0.617(0.419-0.814)	0.094
Non-smoker	27/22	57/30	43/11		
Gender				2.435(1.355-3.515)	0.001
Male	41/26	73/30	41/12	2.395(1.248-3.542)	0.005
Female	15/28	46/24	9/8		
Age(t/a)					
<50	20/17	45/9	13/5	3.658(1.624-5.692)	0.001
≥50	36/37	74/45	37/15		
Family history of cancer					
Yes	15/8	38/6	6/2	3.658(1.624-5.692)	0.001
No	41/46	81/48	44/18		

### 3 讨论

肺癌是由致病因素和遗传因素共同作用的多基因遗传病,临床病死率极高。肺癌最常见的症状是咳嗽(包括咳血)、体质量减轻、呼吸急促和胸痛等<sup>[16]</sup>。原发性肺癌致病因素较多,长期吸烟是导致肺癌发生的主要原因之一,而10%~15%的病例也发生在从未吸烟的人群中,而这些病例有可能是接触氡气体、石棉、二手烟或其他形式的空气污染造成的<sup>[17]</sup>。同时基因多态性与人类疾病的关联十分密切。但目前还没有准确的治疗方法。所以易感基因对疾病的早期筛查以及诊断十分重要。

本研究采用高保真聚合酶介导的SNP敏感性分子开关对ATM基因rs175048A/T多态性位点进行基因分型,结果显示,模版与引物配对时被延伸而产生扩增产物,不配对时则不被延伸则没有扩增产物,从而出现有或无的二元化效果,满足了SNP分析时对特定位点进行非此即彼的二元化辨认。本实验室长期进行分子开关的相关研究,已经实现了高效、快速检测基因点突变、SNP位点突变,甚至在cfDNA中也检测到EGFR及K-ras等基因的突变<sup>[18-21]</sup>。相比其他方法,该技术具有灵敏性高、准确性好、检测程序简单、检测成本低等优势。因此,本研究采用此技术方法得到的结果较为可靠。

癌症是由遗传或环境因素引起的细胞遗传物质的无数损伤或突变累积引起的细胞异常,导致细胞不受控制地生长,在遗传方面,基因多态性与癌症的产生密切相关<sup>[22]</sup>。本研究挑选易感基因ATM作为研究对象,主要是ATM位于细胞核中,其表达蛋白作为一种多功能蛋白激酶,可通过自磷酸化调控细胞周期,在DNA损伤、修复以及编排中发挥关键作用。以往研究显示,ATM信号通路与肺癌易感性之间有关联。因此本研究进一步对ATM基因多态性及其与肺癌风险的关系进行研究,调查了rs175048分布在病例组和对照组中的基因型,以确定其是否对中国汉族人群的肺癌风险有影响。结果显示,在rs175048T等位基因的频率上,病例组和对照组的频率分别是49.0%和37.0%,而rs175048A频率分别是51.0%和63.0%,其AA、AT、TT 3种基因型的频率在病例组分别为24.9%、52.9%、22.2%,与对照组的42.2%、42.2%、15.6%相比存在显著性差异。有研究<sup>[23]</sup>显示,高加索人群肺癌的发病风险与ATM基因多态性不相关。而本次研究发现,湖南衡阳地区汉族人群肺癌的发生与rs175048位点的TT基因型存在相关性,携带AT基因型的个体发生肺癌的风险比较低,这提示本地区汉族人群肺癌的发病风险与ATM基因多态性

等遗传因素可能有一定的关系。

肺癌的发生除遗传因素之外,环境因素也是很重要的一部分。由于致病因素的多样性,本研究收集了多例样本的性别、吸烟史、年龄和肿瘤家族史等相关信息,运用非条件Logistic回归分析ATM基因rs175048位点多态性相关的肺癌危险因素,结果表明,rs175048位点多态性对肺癌的发病风险不会受吸烟史的影响,这与台湾地区人群肺癌的发病风险研究结果一致<sup>[24]</sup>。有研究<sup>[25]</sup>发现,有肺癌史的阳性者罹患肺癌的直系亲属危险度很高,而且亲缘关系越近,基因型的分布也越相似,肺癌的遗传风险也很高。本研究在分析ATM基因rs175048单核苷酸多态位点与肺癌危险因素时发现,性别、年龄和肿瘤家族史在病例组和对照组之间存在明显差异。

综上所述,ATM基因rs175048位点单核苷酸多态性与肺癌的发生存在一定的相关性,但本研究主要病例来自于当地两家医院,病例来源单一,其遗传背景单一,导致研究结果可能具有部分偶然性,因此,后期研究应扩大样本量及样本的多元化来源,以便更好地利用SNP敏感性分子开关技术对肺癌易感基因进行筛查,为肺癌早期诊断提供依据。

### [参考文献]

- [1] 谭晶晶. 肺癌患者化疗期间的症状负担及内在力量对其生活质量的影响研究[D]. 延吉: 延边大学, 2016.
- [2] JERIC B, GOMEZ-CAAMANO A, DUBINSKY P, et al. Radiation therapy in extensive stage small cell lung cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2017, 7: 169[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5554488/>. DOI:10.3389/fonc.2017.00169.
- [3] TAN W L, JAIN A, TAKANO A, et al. Novel therapeutic targets on the horizon for lung cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8): 347-362. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30123-1.
- [4] DHOLARIA B, HAMMOND W, SHREDERS A, et al. Emerging therapeutic agents for lung cancer[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 138[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5148871/>. DOI:10.1186/s13045-016-0365-z.
- [5] BELANI C P, MARTS S, SCHILLER J, et al. Women and lung cancer: epidemiology, tumor biology, and emerging trends in clinical research[J]. *Lung Cancer*, 2007, 55(1): 15-23. DOI:10.1016/j.lungcan.2006.09.008.
- [6] KO Y C, CHENG L S, LEE C H, et al. Chinese food cooking and lung cancer in women nonsmokers[J]. *Am J Epidemiol*, 2000, 151(2): 140-147. DOI: 10.1080/009841000157014
- [7] PARKIN D M, BRAY F, FERLAY J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2): 74-108. DOI: 10.1200/jco.2007.13.9303.
- [8] KURZ E U, LEES-MILLER S P. DNA damage-induced activation of ATM and ATM-dependent signaling pathways[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2004, 3(8/9): 889-900. DOI:10.1016/j.dnarep.2004.03.029.
- [9] DERHEIMER F A, KASTAN M B. Multiple roles of ATM in moni-

- toring and maintaining DNA integrity[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(17): 3675-3681. DOI:10.1016/j.febslet.2010.05.031.
- [10] 单伟伟. ATM在孕激素治疗子宫内膜癌中的作用及其机制研究[D]. 上海: 复旦大学, 2013.
- [11] GUO Z, KOZLOV S, LAVIN M F, et al. ATM activation by oxidative stress[J]. *Science*, 2010, 330(6003): 517-521. DOI:10.1126/science.1192912.
- [12] TALUKDER K A, AZMI I J, AHMED K A, et al. Activation of p53/ATM-dependent DNA damage signaling pathway by shiga toxin in mammalian cells[J]. *Microb Pathog*, 2012, 52(6): 311-317. DOI: 10.1016/j.micpath.2012.02.007.
- [13] PROKOPCOVA J, KLEIBL Z, BANWELL C M, et al. The role of ATM in breast cancer development[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 104(2): 121-128. DOI:10.1007/s10549-006-9406-6.
- [14] SCHULTZ J, LORENZ P, IBRAHIM S M, et al. The functional -443T/C osteopontin promoter polymorphism influences osteopontin gene expression in melanoma cells via binding of c-Myb transcription factor[J]. *Mol Carcinog*, 2009, 48(1): 14-23. DOI: 10.1002/mc.20452.
- [15] FREY U H, HAUNER H, JÖCKEL K H, et al. A novel promoter polymorphism in the human gene GNAS affects binding of transcription factor upstream stimulatory factor 1, Galphas protein expression and body weight regulation[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18(2): 141-151. DOI:10.1097/FPC.0b013e3282f49964.
- [16] 张金娥, 池立伟, 臧瑜. 晚期肺癌患者的症状群研究进展[J]. *医学研究与教育*, 2016, 33(5): 49-52, 73. DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2016.05.011.
- [17] HOFFMAN R M, SANCHEZ R. Lung cancer screening[J]. *Med Clin North Am*, 2017, 101(4): 769-785. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.03.008.
- [18] 单艳, 李志刚, 姬卫国, 等. VEGFR2基因V297I位点对贝伐珠单抗联合化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌患者临床疗效的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(1): 67-72. 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.01.011.
- [19] TANG L M, GUO Z F, XIAO L. A mutation sensitive switch assay for the deletion mutation of epidermal growth factor receptor in lung cancer[J]. *gene editing*, 2015, 1(1): 31-35. DOI: 10.1166/gge.2015.1002.
- [20] GUO Z F, GUO W S, XIAO L, et al. Discrimination of A1555G and C1494T point mutations in the mitochondrial 12S rRNA gene by on/off switch[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2012, 166(1): 234-242. DOI:10.1007/s12010-011-9419-4.
- [21] 龚咏晴, 董巍楠, 陈方方, 等. 突变敏感性分子开关检测线粒体DNA A1555G位点的条件优化[J]. *临床检验杂志*, 2016, 34(3): 161-164. DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2016.03.01.
- [22] 彭华, 董巍楠, 龚咏晴, 等. ATM基因rs227060位点单核苷酸多态性与肺癌易感性的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(2): 227-232. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.002.
- [23] YANG H S, SPITZ M R, STEWART D J, et al. ATM sequence variants associate with susceptibility to non-small cell lung cancer[J/OL]. *Int J Cancer*, 2007, 121(10): 2254-2259. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3477817/>. DOI:10.1002/ijc.22918.
- [24] HSIA T C, TSAI C W, LIANG S J, et al. Effects of ataxia telangiectasia mutated (ATM) genotypes and smoking habits on lung cancer risk in Taiwan[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(9): 4067-4071. [PubMed]
- [25] 尧晓晴, 孙世良, 刘平, 等. 1213例肺癌患者的人群分布特点[J]. *职业卫生与病伤*, 2003, 18(1): 9-10. DOI: 10.3969/j.issn.1006-172X.2003.01.004.

[收稿日期] 2019-02-12

[修回日期] 2019-04-20

[本文编辑] 王映红