

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.02.014

· 临床研究 ·

WT1 基因多态性与多发性骨髓瘤易感的相关性

李静¹, 王立立², 杨涛³, 温丽⁴, 肖华⁵, 李晓红¹, 张倩倩¹, 李燕⁶ (1. 河北省中医院 血液病科, 河北 石家庄 050011; 2. 河北省人民医院 心内科, 河北 石家庄 050051; 3. 河北省人民医院 泌尿外科, 河北 石家庄 050051; 4. 河北省儿童医院 血液科, 河北 石家庄 050031; 5. 河北医科大学 第一医院手术室, 河北 石家庄 050031; 6. 河北省人民医院 血液科, 河北 石家庄 050051)

[摘要] **目的:** 分析 168 例患者的 WT1 基因多态性与多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)易感的相关性。**方法:** 以河北省中医院及河北省人民医院 2013 年 1 月至 2017 年 12 月住院的 168 名 MM 患者为研究对象, 中位年龄 62.4 岁(36 岁~83 岁), 其中男性 121 例(72%)、女性 47 例(28%), 采用 SSP-PCR 和 SBT-PCR 对样本 WT1 基因的多态性进行检测分析。**结果:** MM 患者中有 11 种 WT1 等位基因被检测出, WT1*010、WT1*012 两等位基因在 MM 组中占有较高频率(WT1*010:OR=6.13, 95%CI:3.5~10.75, $PC<0.000$; WT1*012:OR=2.06, 95%CI:1.23~1.44, $PC<0.051$)。WT1*A5 的 STR 基因频率检测量到明显增多(OR=1.62, 95%CI:1.18~2.23, $PC<0.05$)。基因型频率检测到 WT1*010/010 的频率明显增多(OR=6.28, 95%CI:1.81~21.76, $PC<0.05$)。**结论:** WT1 等位基因在 MM 患者中具有高度多态性, WT1*010/010 纯合子是 MM 的易感基因型, 这表明 MM 的发生发展与 WT1 基因的多态性相关。

[关键词] WT1 基因多态性; 分布规律; 多发性骨髓瘤; 易感

[中图分类号] R730.5; R738 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)02-0225-005

Correlation between WT1 gene polymorphism and multiple myeloma susceptibility

LI Jing¹, WANG Lili², YANG Tao³, WEN Li⁴, XIAO Hua⁵, LI Xiaohong¹, ZHANG Qianqian¹, LI Yan⁶ (1. Department of Hematology, Hebei Province Hospital of Chinese medicine, Shijiazhuang 050011, Hebei, China; 2. Department of Cardiology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China; 3. Department of Urology Surgery, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China; 4. Department of Hematology, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050031, Hebei, China; 5. Operation room, First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei, China; 6. Department of Hematology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the correlation between WT1 gene polymorphism and multiple myeloma (MM) susceptibility in 168 patients. **Methods:** One hundred and sixty eight MM patients, who were hospitalized in our hospital and Hebei Provincial People's Hospital from January 2013 to December 2017, were researched in this study. There were 121 males (72%) and 47 females(28%) with a median age of 62.4 years old (36~83 years old). Polymorphism of WT1 gene of the samples was detected and analyzed by SSP-PCR and SBT-PCR. **Results:** Eleven WT1 alleles were detected in MM patients, WT1*010 and WT1*012 alleles occupied a higher frequency in MM group (WT1*010: OR=6.13, 95%CI:3.5~10.75, $PC<0.000$; WT1*012: OR=2.06, 95%CI:1.23~1.44, $PC<0.051$). STR genotype frequency of WT1*A5 markedly increased (OR=1.62, 95%CI:1.18~2.23, $PC<0.05$). Genotype frequency of WT1*010/010 also obviously increased (OR=6.28, 95%CI:1.81~21.76, $PC<0.05$). **Conclusion:** WT1 allele is highly polymorphic in MM patients and homozygote WT1*010/010 is a susceptible genotype of MM, indicating that the occurrence and development of MM are related to the polymorphism of WT1 gene.

[Key words] WT1 gene polymorphism; regularities of distribution; multiple myeloma; susceptibility

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(2): 225-229. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.02.014]

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是血液系统常见的恶性肿瘤, 发病率占有所有恶性肿瘤的 1%, 占血液肿瘤的 10%~15%; 在美国位于血液肿瘤的第 2 位^[1-2]。Wilms' 瘤基因(Wilms' tumor 1 gene, WT1)是最早发现与 Wilms' 瘤发生发展相关的基因, 首先于 1990 年由 HABER 等^[3]人首次发现此基因, 它

[基金项目] 河北省中医药管理局科研计划项目(No.2019037)。Project supported by Scientific Research Projects from Chinese Medicine Administration Bureau of Hebei Province(No. 2019037)

[作者简介] 李静(1979-), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事血液病的诊断及治疗, E-mail:15613180016@163.com

[通信作者] 李燕(LI Yan, corresponding author), 博士, 副主任医师, 主要从事血液病的诊断及治疗方面的研究, E-mail:189318630@163.com

位于11p13染色体上,编码一个具有锌指结构的转录因子,具有抑癌和原癌双重活性^[4-5]。研究^[6-8]表明,WT1基因的多态性与多种实体肿瘤及血液恶性肿瘤相关,但目前国内未见文献报道其与MM发生发展关系的分析。因此,本研究以河北地区汉族MM患者作为研究对象、健康人群作为对照,对WT1基因多态性与MM的相关性进行分析。

1 材料与方法

1.1 研究对象

(1)MM组:研究对象为河北省中医院及河北省人民医院2013年1月至2017年12月住院的168名MM患者,中位年龄62.4岁(36岁~83岁),其中男性121例(72%)、女性47例(28%),经病理诊断或辅助诊断,所有患者均符合国际骨髓瘤工作组的诊断标准。

(2)对照组:共160例,中位年龄45.0岁(10岁~75岁),其中男性109例(68%)、女性51例(32%),均来自于同期我院健康体检人群,血常规及肝肾功能完全正常,全部无MM家族史。参与本研究的全部受试人群均签署知情同意书,研究工作经院伦理委员会审查批准。

1.2 外周血基因组DNA的提取

采集正常对照组及MM患者外周静脉血标本2 ml,EDTA抗凝,按照外周血基因组DNA提取试剂盒操作步骤进行。

1.3 WT1基因分型方法的引物介绍

采用序列特异性引物法-聚合酶链反应(SSP-PCR)与DNA测序法-聚合酶链反应(SBT-PCR)对目标样本进行WT1基因分型检测。SBT-PCR方法根据美国国立生物技术信息中心(NCBI)基因库设计并合成一对扩增引物,Forward序列为5'-CGTTCCT-GTCCCTGCCCCGTGTGC-3',Reverse序列为5-GATGCTGCCCCATTCCCTTCCCAA-3',扩增产物长度2.2 kb。引物合成及测序由上海生工生物工程有限公司完成。1F序列为5'-ATTTCCTGCCCCAG-GAAGGTTGG-3';2R序列为5'-CAACTCTAG-CAGAATTGGAG-3。3F序列为5'-AAGAGAAA-CAGCCCTGTTCTCTCC-3';4R序列为5'-GAT-GCTGCCCCATTCCCTTCCCAA-3'。

1.4 统计学分析

采用SPSS19.0软件。扫描WT1基因多态位点,进行人工判读并与WT1序列数据库中的标准序列进行比对,得出相应的WT1等位基因型别。基因频率是指在一个种群基因库中,某个基因占全部等位基因数的比率。WT1等位基因频率通过直接计数得到。各组等位基因分布频率的比较采用 χ^2 检验,以 P

值的校正 $PC < 0.05$ 设定为有统计学意义。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg平衡检验

为调查研究对象理论频率与观察频率之间的差异,对其进行了Hardy-Weinberg平衡检验(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE),结果显示,研究对象WT1各等位基因的分布均符合此平衡检验的要求($\chi^2=132.5, P=0.21$)。

2.2 WT1等位基因多态性与MM的相关性

MM患者中共检出11种WT1等位基因,和正常对照组相比较,WT1*010、WT1*012基因在MM组中占有较高频率(WT1*010: OR=6.13, 95%CI: 3.5~10.75, $PC < 0.000$; WT1*012: OR=2.06, 95%CI: 1.23~1.44, $PC < 0.051$)(表1)。

2.3 WT1-STR基因频率多态性与MM的相关性

WT1-STR是按照STR(short tandem repeat, 短片段重复序列)检测WT1的基因频率。STR广泛存在于人类及哺乳动物的基因组中。

与对照组相比较,WT1*A5在MM组患者中频率明显增多(OR=1.62, 95%CI: 1.18~2.23, $PC < 0.05$)(表2)。

2.4 WT1基因型频率与MM的相关性

WT1基因型频率,是指WT1基因型的个体在种群中出现的比例。

和对照组相比较,MM组患者WT1*010/010的基因型频率明显增多(OR=6.28, 95%CI: 1.81~21.76, $PC < 0.05$)(表3)。

3 讨论

多发性骨髓瘤(MM)目前病因尚不明确,其发病机制复杂,认为环境因素、化学物质、慢性感染、抗原刺激、致癌物的暴露强度、遗传及种族等多种因素可能与其发病有关。MM的特征为骨髓中出现克隆性浆细胞或称骨髓瘤细胞异常增殖,导致广泛性溶骨性破坏,血清中出现单克隆免疫球蛋白或其片段,正常的多克隆免疫球蛋白合成受抑制,患者尿液中出现本周氏蛋白,最后导致患者骨骼事件的出现、肾功能损害和贫血等^[9-10]。

近年来,人们越来越重视MM的遗传易感性机制在MM患者的发病机制中的意义,越来越多的研究开始关注于MM与基因多态性的关系研究^[11]。最近研究^[12-13]发现,XRCC3基因单体型CAA携带者较CGG携带者患MM的风险增加1.29倍。另有研究^[14]发现,GSTM1基因与MM患者的遗传易感性也有一定的关系,但在不同的人群中有不同结果。多项研

究^[15-18]发现,WT1 在各类白血病尤其是急性白血病中均有不同程度的表达,这些研究提示 WT1 基因有可能与白血病的发生发展有关,可用来作为一种白血病标志物用于判断疾病的疗效、预后及 MRD 监测。利用 RNAi 干扰技术可特异性下调癌基因的表达,有效的沉默骨髓瘤 K562 细胞中 WT1 基因,从而干预骨

髓瘤细胞增殖,阻碍其分化,促进细胞凋亡^[16]。WT1 基因引发恶性肿瘤的可能机制包括某些因素使 WT1 基因点突变或缺失而失活,阻断其调控通路,使结合特定 DNA 的功能丧失,不能正常的转录调节作用,进而导致恶性细胞增殖、分化受阻,从而失去调控细胞生长、分化和繁殖的功能,导致肿瘤发生。

表 1 MM 患者 WT1 等位基因多态性与健康对照人群的比较

Tab.1 Comparison of WT1 allele polymorphism between MM patients and healthy controls

WT1 allele	MM		Control		OR	95%CI	χ^2	P	PC
	n (2n=336)	Gene frequency (%)	n (2n=320)	Gene frequency (%)					
WT1*002	48	14.3	24	7.5	0.99	0.68-1.11	0.00	0.9667	-
WT1*004	0	0	1	0.3	-	-	-	-	-
WT1*007	0	0	1	0.3	-	-	-	-	-
WT1*008	45	13.4	75	23.5	0.51	0.34-0.76	11.06	0.0009	0.0044
WT1*009	6	1.8	0	0	-	-	-	-	-
WT1*010	82	24.4	16	5	6.13	3.5-10.75	48.57	0.0000	0.0000
WT1*012	72	21.4	69	21.6	2.06	1.23-1.44	7.72	0.0054	0.0272
WT1*016	3	0.9	0	0	-	-	108.37	-	-
WT1*017	0	0	4	1.3	-	-	106.20	-	-
WT1*018	0	0	1	0.3	-	-	112.88	-	-
WT1*019	61	18.2	89	27.9	0.58	0.4-0.83	8.67	0.0032	0.0162
WT1*027	1	0.3	0	0	-	-	191.89	-	-
WT1*033	2	0.6	0	0	-	-	189.35	-	-
WT1*045	14	4.2	39	12.2	0.31	0.17-0.59	14.20	0.0002	0.0008
WT1*049	2	0.6	0	0	-	-	53.47	-	-
mull	0	0	1	0.3	-	-	55.52	-	-

表 2 WT1-STR 基因频率多态性在 MM 患者与健康对照人群中的比较

Tab.2 Comparison of WT1-STR gene polymorphism frequency between MM patients and healthy controls

WT1-STR	MM		Control		OR	95%CI	χ^2	P	PC
	n	Gene frequency (%)	n	Gene frequency (%)					
A4	62	18.4	65	20.4	0.88	0.60-1.30	0.39	0.53336	-
A5	149	44.3	105	32.9	1.62	1.18-2.23	9.00	0.0027	0.0135
A5.1	45	13.4	75	23.5	0.50	0.33-0.76	11.2	0.0008	0.0041
A6	8	2.4	1	0.3	7.76	0.96-62.37	5.16	0.0231	-
A9	72	21.4	73	22.9	0.92	0.64-1.33	0.20	0.6538	-

WT1 基因最早发现作为一种抑癌基因参与 Wilms' 瘤的发生,与抑癌基因 Rb 和 p53 不同,WT1 基因表达有一定的组织限定性,如胎、肾、卵巢、睾丸等^[19-21]。由于剪接方式不同,WT1 基因可转录 4 种转录本,编码 5.2 万~5.4 万的 DNA 结合蛋白,具有转录调控功能,WT1 基因位于 11p13,编码 10 个外显子,具有高度多态性,截至目前共发现了 11 种 WT1 等位基因。有两个重要的选择剪接位点:第五外显子(17

个氨基酸)和第九外显子的 3' 末端(编码 3 个氨基酸-赖氨酸、苏氨酸、丝氨酸,简称 KTS),编码 4 种主要蛋白异构体。近年来研究^[6-8]证实,WT1 基因的多态性与不同恶性肿瘤的发生、发展及预后相关;以往的研究认为 WT1 基因多态性与急性髓系白血病(AML)患者预后相关性结论尚不明确,而 JUNHANS 及其同事^[22-23]证明了 WT1 基因多态性与儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)预后生存相关。本研究通过 SSP-PCR

及 SBT-PCR 方法检测了 MM 患者及健康人群中 WT1 等位基因分布的频率, 并对 WT1 等位基因在 MM 患者中的分布进行了分析。结果发现, WT1 等位基因在 MM 患者中具有高度多态性, 共发现 11 种等位基因, 和正常对照组相比较, WT1*A5 / 010 在 MM 组患者中频率明显增高, WT1*010/010 纯合子是 MM 的易感基因型 (OR=6.28), 表明 MM 的发生、发展与 WT1

基因的多态性相关, 推测在 MM 患者中该型 WT1 基因型编码的蛋白质分子与 B 细胞、NK 细胞上的 NKG2D 受体亲和力低可能是其致病的机制之一, WT1 基因多态性导致不能有效激活机体的免疫细胞, 从而对某些肿瘤细胞失去正常的免疫监视功能或出现免疫“逃逸”有关。

表3 WT1 基因型频率在 MM 患者与健康对照人群中的比较
Tab.3 Comparison of WT1 genotype frequency between MM patients and healthy controls

WT1 gene type	MM		Control		OR	95%CI	χ^2	P	PC
	n (N=168)	Genotype frequency(%)	n (N=160)	Genotype frequency(%)					
WT1*002/002	16	9.5	13	8.10	1.19	0.55-2.565	0.20	0.6556	
WT1*002/008	7	4.2	14	8.70	0.45	0.18-1.15	2.87	0.0901	
WT1*002/012	8	4.8	2	1.30	3.95	0.83-18.89	3.42	0.0644	
WT1*004/002	0	0	1	0.60			20.4		
WT1*007/008	0	0	1	0.60			20.4		
WT1*008/008	6	3.6	12	7.50	0.46	0.17-1.25	2.44	0.1184	
WT1*008/012	9	5.4	5	3.10	1.75	0.58-5.35	1.00	0.3175	
WT1*009/002	2	1.2	0	0.00			11.03		
WT1*009/009	1	0.6	0	0.00			12.68		
WT1*009/012	1	0.6	0	0.00			12.68		
WT1*009/019	1	0.6	0	0.00			12.68		
WT1*010/002	14	8.3	5	3.10	2.82	0.99-8.01	4.07	0.0436	
WT1*010/008	9	5.4	3	1.90	2.96	0.79-11.15	2.82	0.0931	
WT1*010/010	18	10.7	3	1.90	6.28	1.81-21.76	10.69	0.0011	0.0065
WT1*010/012	6	3.6	0	0.00			13.19		
WT1*010/017	0	0	1	0.60			20.40		
WT1*010/019	15	8.9	0	0.00			12.73		
WT1*010/045	2	1.2	1	0.60	1.92	0.17-21.34	0.29	0.5908	-
WT1*012/012	8	4.8	3	1.90	2.62	0.68-10.04	2.11	0.1466	-
WT1*016/002	1	0.6	0	0.00	-	-	9.50	-	-
WT1*016/008	1	0.6	0	0.00	-	-	9.50	-	-
WT1*016/012	1	0.6	0	0.00	-	-	9.50	-	-
WT1*017/008	0	0	1	0.60	-	-	9.51	-	-
WT1*017/017	0	0	1	0.60	-	-	9.51	-	-
WT1*018/008	0	0	1	0.60	-	-	9.51	-	-
WT1*019/002	8	4.8	21	13.10	0.33	0.14-0.77	7.11	0.0077	0.0460
WT1*019/008	4	2.4	17	10.60	0.21	0.07-0.62	9.29	0.0023	0.0138
WT1*019/012	6	3.6	9	5.60	0.62	0.22-1.79	0.79	0.3735	-
WT1*019/019	12	7.1	17	10.60	0.65	0.30-0.40	1.23	0.2668	-
WT1*019/027	1	0.6	0	0.00	-	-	29.69	-	-
WT1*019/045	2	1.2	8	5.00	0.23	0.05-1.09	4.02	0.0449	
WT1*033/033	1	0.6	0	0.00	-	-	8.45	-	-
WT1*045/008	3	1.8	8	5.00	0.35	0.09-1.33	2.61	0.1060	-
WT1*045/012	1	0.6	2	1.30	0.47	0.04-5.27	0.39	0.5335	-
WT1*045/045	2	1.2	10	6.20	0.18	0.04-0.84	5.95	0.0147	-
WT1*045/049	2	1.2	0	0.00	-	-	8.98	-	-
WT1*008/null	0	0	1	0.60	-	-	10.56	-	-

平衡检验的具体数值未列出。因为以后在针对本疾病的不同分期或其他恶性疾病的大样本调查,除了需要提高自身统计水平外,还须在基因功能、多态性分布等问题上,必须进行功能性实验和预后分析的深入研究讨论,以便提供充分的证据加以论证。

总之,WT1 等位基因在 MM 患者中具有高度多态性,WT1*010/010 纯合子是 MM 的易感基因型,表明 MM 的发生、发展与 WT1 基因的多态性相关。MM 的发生发展可能与感染、环境和遗传等多种因素有关,多发生于老年人,具有高度的异质性,目前仍不能治愈。但是有关 WT1 基因及多态性与 MM 的发生发展的关系尚处于初步研究阶段,其具体作用机制也不明确。而且,作为课题初期的研究,仅仅针对了 MM 的初诊患者,并无功能性实验和预后分析,得出结论显得证据不够充分。

[参 考 文 献]

- [1] REES M T, DOWNING J, DARKE C. A typing system for the major histocompatibility complex class I chain related genes A and B using polymerase chain reaction with sequence-specific primers[J]. *Genet Test*, 2005, 9(2): 93-110. DOI: 10.1089/get.2005.9.93.
- [2] ZOU Y, HAN M, WANG Z, et al. WT1 allele-level typing by sequence-based typing with computerized assignment of polymorphic sites and short tandem repeats within the transmembrane region[J]. *Hum Immunol*, 2006, 67(3): 145-151. DOI: 10.1016/j.humimm.2006.02.016.
- [3] HABER D A, BUCKLER A J, CLASER T, et al. An internal deletion within an 11p13 zinc finger gene contributes to the development of Wilms' tumor[J]. *Cell*, 1990, 61(7): 1257-1269. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90690-g.
- [4] RAMPAL R, FIGUEROA M E. Wilms tumor 1 mutations in the pathogenesis of acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2016, 101(6): 672-679. DOI: 10.3324/haematol.2015.141796.
- [5] TOSKA E, ROBERTS S G. Mechanisms of transcriptional regulation by WT1 (Wilms' tumour 1)[J]. *Biochem J*, 2014, 461(1): 15-32. DOI: 10.1042/bj20131587.
- [6] LUO S, YU K, YAN Q X, et al. Analysis of WT1 mutations, expression levels and single nucleotide polymorphism rs16754 in de novo non-M3 acute myeloid leukemia[J]. *Lymphoma*, 2014, 55(2): 349-357. DOI: 10.3109/10428194.2013.791985.
- [7] LAUHAKIRTI N, SRITANA C, BOONTHIMAT O, PROMSUWICHA C U, et al. WT1 mutations and polymorphisms in Southeast Asian acute myeloid leukemia[J]. *Exp Mol Pathol*, 2011, 91(3): 682-686. DOI: 10.1016/j.yexmp.2011.06.009.
- [8] QI X W, ZHENG X D, ZONG B G, et al. Association between WT1 polymorphisms and susceptibility to breast cancer: results from a case-control study in a Southwestern Chinese population[J]. *Cancer*, 2015, 5(3): 1234-1250. DOI: 10.1097/01.md.0000481302.82879.cc.
- [9] SHIINA T, TAMIYA G, OKA A, et al. Molecular dynamics of MHC class I region unraveled by sequence analysis of the 1,796,938-bp HLA class I region[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(23): 13282-13287. DOI: 10.1073/pnas.96.23.13282.
- [10] CHEN E, LIN L, CHEN C J, et al. MIC gene polymorphism and haplotype diversity in Zhuang nationality of Southern China[J]. *Hum Immunol*, 2014, 75(9): 953-959. DOI: 10.1016/j.humimm.2014.08.203.
- [11] LI Z, ZHANG Z, HE Z, et al. A partition-ligation combination-subdivision EM algorithm for haplotype inference with multiallelic markers: update of the SHEsis[J]. *Cell Res*, 2009, 19(4): 519-523. DOI: 10.1038/cr.2009.33.
- [12] LOPEZ-CIMA M F, GONZALEZ-ARRIAGA P, GARCIA-CASTROL, et al. Polymorphisms in XPC, XPD, XRCC1, and XRCC3 DNA repair genes and multiple myeloma risk in a population of northern Spain[J]. *BMC Cancer*, 2007, 16(7): 162. DOI: 10.1186/1471-2407-7-162.
- [13] 黄萌, 陈星, 邱月锋, 等. XRCC3 基因多态性与 MM 的关联[J]. *卫生研究*, 2011, 6(2): 187-190.
- [14] 王渊渊, 王伟, 杨颀, 等. GSTT1 和 GSTM1 基因多态性和 PAH-DNA 加合物与多发性骨髓瘤发病的关系研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(3): 728-732. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.03.025.
- [15] WANG Z Y, QIU Q Q, DEUEL T F. The Wilms' tumor gene product WT1 activates or suppresses transcription through separate functional domains[J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(13): 9172-9175.
- [16] PHELAN S A, LINDBERG C, CALL K M, et al. Wilms' tumor gene WT1 mRNA is down regulated during induction of erythroid and megakaryocytic differentiation of K562 cells[J]. *Cell Growth Differ*, 1994, 5(6): 677-686.
- [17] SEKIYA M, ADACHI M, HINODA Y, et al. Downregulation of Wilms' tumor gene (WT1) during myelomonocytic differentiation in HL-60 cells[J]. *Blood*, 1994, 83(7): 1876-1882.
- [18] MELDI K M, FIGUEROA M E. Cytosine modifications in myeloid malignancies[J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 152(1): 42-53. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.05.002.
- [19] GAMBELUNGHE G, GERLI R, BOCCI E B, et al. Contribution of MHC class I chain-related A (WT1) gene polymorphism to genetic susceptibility for systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44(3): 287-292. DOI: 10.1093/rheumatology/keh459.
- [20] 邢永华, 杨生, 吕同德, 等. 青海汉族、回族、藏族 WT1-TM 基因多态性与胃癌相关性[J]. *青海医学院学报*, 2011, 32(1): 1-4.
- [21] ZHAO J, JIANG Y, LEI Y, et al. Functional WT1-129 polymorphism and serum levels of soluble WT1 are correlated with ulcerative colitis in Chinese patients[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(3): 593-598. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06524.x.
- [22] LONG J, FANG S, DAI Q, et al. The Wilms tumor-1 (WT1) rs16754 polymorphism is a prognostic factor in acute myeloid leukemia (AML): a meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 32079-32087. DOI: 10.18632/oncotarget.8117.
- [23] JUNGHANNS A S, WOEHLCKE C W, LEHMANN T, et al. Wilms tumor gene single nucleotide polymorphism rs16754 predicts a favorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(12): 2221-2228. DOI: 10.1007/s00432-015-2018-y.

[收稿日期] 2018-09-17

[修回日期] 2018-12-14

[本文编辑] 韩丹