

VEGF + 936C/T 多态性与乳腺癌易感性关系的 Meta 分析

汪春林¹, 黄盛鑫², 程小伟¹, 张 勇¹

Association of Vascular Endothelial Growth Factor Gene + 936C/T Polymorphisms with Breast Cancer: A Meta-analysis

WANG Chunlin¹, HUANG Shengxin², CHENG Xiaowei¹, ZHANG Yong¹

1. Department of Radiation Oncology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, The Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University

Corresponding Author: ZHANG Yong, E-mail: zhangyonggx@163.com

Abstract: Objective To explore the relationship between the polymorphism of VEGF and genetic susceptibility of breast cancer. **Methods** References were retrieved in PubMed, EMBASE, the Cochrane library, Chinese Biological Medicine Disk. Odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI) was used to assess the strength of this association. All analyses were conducted in Stata12.0. **Results** A total of 10 case-control studies with 17 713 subjects on VEGF + 936C/T were included in this Meta-analysis, significant decreased risks were found in allele model T vs. C; OR(95%CI) = 0.90(0.81 - 0.99); co-dominant model CT vs. CC; OR(95%CI) = 0.88(0.78 - 0.90), TT vs. CC; OR(95%CI) = 0.91(0.74 - 1.12); dominant model TT + CT vs. CC; OR(95%CI) = 0.88(0.78 - 0.99); recessive model TT vs. CT + CC; OR(95%CI) = 0.93(0.76 - 1.15). **Conclusion** + 936C/T polymorphism of the VEGF gene is associated with breast cancer, T allele may be a protective factor.

Key words: Vascular endothelial growth factor (VEGF); Single nucleotide polymorphism; Breast cancer; Meta-analysis

摘 要:目的 评价血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)基因 + 936C/T 位点单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与乳腺癌易感性的关系。**方法** 检索 PubMed、EMBASE、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库(CBM),获取有关 VEGF 基因多态性与乳腺癌易感性的病例-对照研究,按照纳入、排除标准选择文献、并从纳入文献中提取相关数据,以病例组和对照组基因型分布的比值比(OR)为效应指标,应用 Stata12.0 软件以不同合并模型对各研究原始数据进行 Meta 分析。**结果** VEGF 基因 + 936C/T 位点共纳入 10 项研究,累计病例 8752 例,对照 8961 例,合并分析结果:加性模型 T vs. C; OR(95%CI) = 0.90(0.81~0.99);共显性模型 CT vs. CC; OR(95%CI) = 0.88(0.78~0.90), TT vs. CC; OR(95%CI) = 0.91(0.74~1.12);显性模型 TT + CT vs. CC; OR(95%CI) = 0.88(0.78~0.99);隐性模型 TT vs. CT + CC; OR(95%CI) = 0.93(0.76~1.15)。**结论** VEGF 基因 + 936C/T 位点多态性与乳腺癌的易感性有关, T 等位基因可能降低乳腺癌的发病风险。

关键词: 血管内皮生长因子;单核苷酸多态性;乳腺癌;Meta 分析

中图分类号:R737.9 文献标识码:A

0 引言

据美国临床医师癌症杂志 2011 年最新数据显示^[1],乳腺癌仍居全球女性恶性肿瘤第一位,在我国

乳腺癌同样是女性最常见的恶性肿瘤,且发病率呈逐年上升的趋势。乳腺癌是多基因遗传、环境因素交互作用、多阶段发展的复杂疾病^[2]。血管生成是在乳腺癌的发生、发展和转移过程中必不可少的^[3],而且大量的临床数据证实血管生成是影响乳腺癌疗效和预后的重要因素^[4-5]。血管内皮生长因子(VEGF)基因多态性在分子水平上直接影响组织、血浆中血管内皮生长因子的表达,从而影响乳腺癌的发生、发展和转移。过去已有较多关于 VEGF +

收稿日期:2012-09-12;修回日期:2012-12-17
作者单位:1. 530021 南宁,广西医科大学第一附属医院放疗科;2. 广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科
通信作者:张勇, E-mail: zhangyonggx@163.com
作者简介:汪春林(1986-),男,硕士,主要从事鼻咽癌的综合防治研究

936C/T 多态性与乳腺癌易感性的文献报道,但结论不一致。因此,我们对已发表的 10 个病例-对照研究进行 Meta 分析,探讨 VEGF + 936C/T 多态性与乳腺癌易感性的关系。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

计算机检索 PubMed、EMBASE、Cochrane 图书馆、中国生物医学数据库(CBM),收集 VEGF + 936C/T 位点多态性与乳腺癌易感性关系的研究,并手动检索所有相关文献的参考文献,检索期限为各数据开库以来至 2012 年 7 月,文献语言无限制。中文检索词:血管内皮生长因子、基因多态性、遗传变异、乳腺癌;英文检索词:vascular endothelial growth factor(VEGF)、single nucleotide polymorphism、variation、breast cancer。

1.2 文献纳入标准

(1)已发表的 VEGF 基因多态性与乳腺癌易感性关系的病例-对照研究;(2)研究报告能提供完整数据,包括病例组和对照组人数、基因型的频率分布及相关的统计指标(OR 值以及 95%CI);(3)原始文献类型为设计严谨的病例-对照研究,各研究方法相似,统计学方法适当;(4)有数据重复的文献,我们选择数据量大、最新的研究报道。

1.3 资料提取

由两名评阅人按照上述纳入和排除标准独立阅读文献,筛选文献,剔除报道重复、原始数据不充足等文献,意见不一致时通过讨论或第三方判定是否纳入,最后获得初筛文献。从纳入的文献中提取如

下数据:第一作者、发表年份、国家、种族、对照组来源、基因分型方法、基因型分布、Hardy-Weinberg 平衡(HWE),见图 1。

1.4 统计学方法

采用 Stata12.0 软件进行统计学分析,以 OR 值及 95%CI 作为每项研究结果的效应指标。首先对纳入的研究进行异质性检验,若 $P < 0.10$,认为各研究的数据存在统计学异质性,采用随机效应模型,否则采用固定效应模型进行 Meta 分析。绘制森林图。敏感度分析通过亚组分析和剔除不同研究再进行 Meta 分析以判断结果的可信性。采用 Egger 法线性回归模型定量检验漏斗图的对称性,评估发表偏倚。采用 Hardy-Weinberg 平衡检验(HWE)对各研究对照组的人群代表性进行检验。

2 结果

2.1 文献基本特征

根据检索策略、纳入和排除标准,共 10 篇文献纳入研究^[6-15],累计病例 8752 例,对照 8961 例。其中 8 篇文献来自美国、英国等高加索人群^[6-9,11,13-15],2 篇来自中国人群^[10,12],文献的基本特征,见表 1。9 项研究^[6-11,13-15]采用健康人群为对照组来源,另外 1 项研究^[12]采用以医院为基础的对照组。SNP 检测方法上,4 项研究^[6-7,11-12]采用经典的聚合酶链式反应连接的限制性片段长度多态性分析法(PCR-RFLP),5 项研究^[9-10,13-15]采用 PCR-Taqman 基因分型技术,1 项研究^[8]采用单链构象多态性分析方法(PCR-SSCP)。纳入的研究中有 1 项^[12]的对照组不符合 HWE 检验。

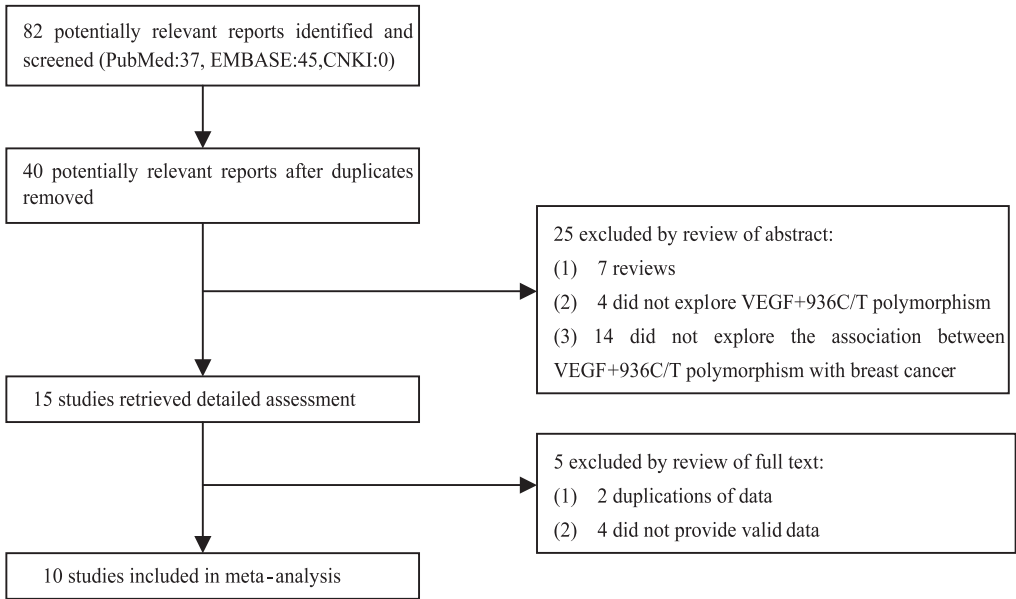


图 1 文献筛选流程图
Figure 1 The flowchart for the primary studies selection in this meta-analysis

2.2 Meta 分析结果

VEGF + 936C/T 位点多态性与乳腺癌易感性的关系:根据各种遗传模型,对纳入的 10 项研究进行异质性检验,加性模型(T vs. C)、共显性模型(CT vs. CC)、显性模型(TT + CT vs. CC)这三个

模型存在异质性,采用随机效应模型。其余两个模型同质性好,故采用固定效应模型。合并分析并绘制森林图,结果表明携带 T 等位基因、CT、TT + CT 基因型可能降低个体罹患乳腺癌的风险,见表 2、图 2。

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 The main characteristics of all studies included in the meta-analysis

First author	Year	Country	Ethnicity	Source of controls ^e	Genotyping method	+ 936C/T(Case/Control)			HWE ^d
						CC	CT	TT	
Krippel ^[6]	2003	Austria	Caucasian	PCC	PCR-RFLP ^a	412/353	79/137	9/10	0.432
Jin ^[7]	2005	Poland	Caucasian	PCC	PCR-RFLP	298/297	100/114	14/11	0.988
Jin ^[7]	2005	Germany	Caucasian	PCC	PCR-RFLP	120/128	31/31	2/4	0.215
Jin ^[7]	2005	Sweden	Caucasian	PCC	PCR-RFLP	708/720	204/203	12/11	9.431
Jacobs ^[9]	2006	USA	Caucasian	PCC	PCR-Taqman ^b	360/353	122/118	6/8	0.602
Balasubramanian ^[13]	2007	USA	Caucasian	PCC	PCR-Taqman	624/531	204/165	20/12	0.842
Pharoah ^[14]	2007	European	Caucasian	PCC	PCR-Taqman	1 509/1 576	468/495	39/36	0.688
Jakubowska ^[11]	2009	Poland	Caucasian	PCC	PCR-RFLP	731/750	252/293	32/30	0.830
Rodrigues ^[15]	2012	Spain	Caucasian	PCC	PCR-Taqman	366/332	76/99	5/11	0.165
Kataoka ^[10]	2006	China	Asian	PCC	PCR-Taqman	744/793	334/351	31/51	0.129
Lin ^[12]	2009	China	Asian	HCC	PCR-RFLP	155/211	59/117	6/6	0.023
Oliveira ^[8]	2011	Brazil	Mixed	PCC	PCR-SSCP ^c	190/176	43/52	2/7	0.201

Note: a: using the PCR-RFLP(cleaved amplification polymorphism sequence-tagged sites,CAPs) technology to test the genotyping; b: using the Hydrolysis Probe (Taqman) of QPCR (Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction) technology to test the genotyping; c: using the PCR-SSCP(Polymerase Chain Reaction-Single Strand Conformation Polymorphism)technology to test the genotyping; d: using Hardy-Weinberg testing to test whether the sample is from a wide range of people; e: PCC (population-based case-control study),HCC(hospital-based case-control study);Genotype: CC, CT, TT

表 2 乳腺癌 VEGF+936C/T 基因位点不同遗传模型的 Meta 分析后的 OR 值和 95%的可信区间

Table 2 The pooled OR and 95%CI by meta-analysis under different genetic model

Ethnicity	Reference	T vs. C	P	TT vs. CC	P	CT vs. CC	P	TT/CT vs. CC	P	TT vs. CT/CC	P
All	10	0.90(0.81-0.99)	0.009 [#]	0.91(0.74-1.12)	0.413	0.88(0.78-0.90)	0.006 [#]	0.88(0.78-0.99)	0.006 [#]	0.99(0.76-1.15)	0.415
Caucasian	8	0.91(0.81-1.03)	0.005 [#]	1.03(0.81-1.31)	0.713	0.88(0.77-1.02)	0.005 [#]	0.89(0.77-1.02)	0.004 [#]	1.05(0.83-1.34)	0.78
Asian	2	0.91(0.79-1.04)	0.419	0.77(0.42-1.43)	0.24	0.87(0.59-1.26)	0.066 [#]	0.92(0.78-1.07)	0.15	0.84(0.39-1.84)	0.17

Note: [#]: using the random effects model to analyse the combined studies;allele: T,C;OR;odds ratio

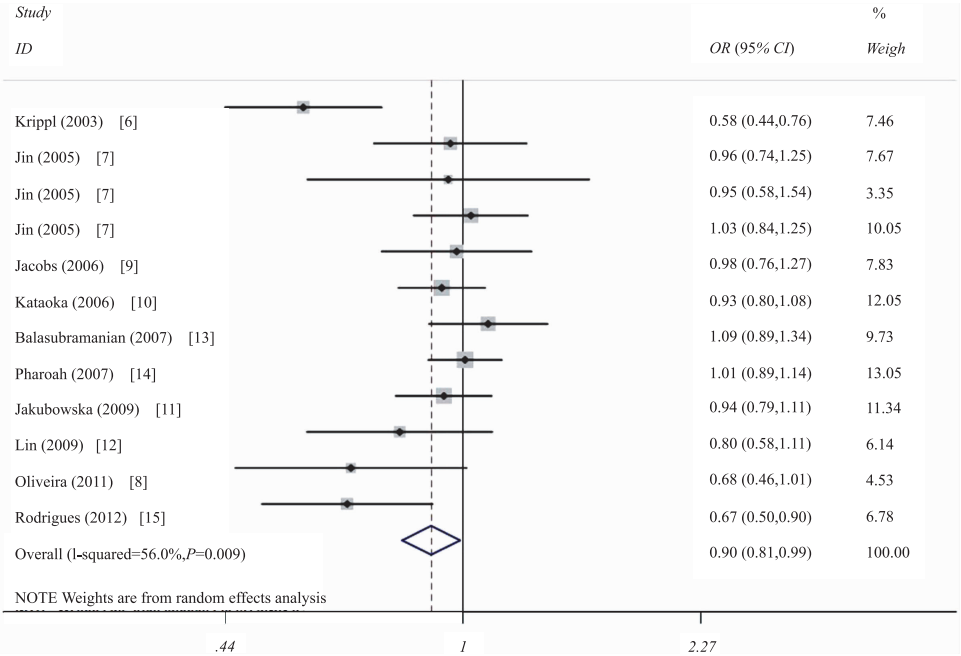


图 2 VEGF+936C/T 多态性与乳腺癌易感性 Meta 分析森林图(T vs. C,随机效应模型)
Figure 2 Overall meta-analysis on the OR of breast cancer susceptibility for additive model (T vs. C)

2.3 亚组分析

纳入的文献中有 2 项关于中国女性的研究,其余 8 项是高加索女性的研究。因此我们按种族进行亚组分析,计算得到的合并 OR 值提示该位点多态性与亚洲人群及高加索人群乳腺癌易感性无相关性,见表 2。

2.4 敏感度分析

VEGF + 936C/T 位点纳入的研究中,存在一项研究对照组不符合 HWE 检验,可能对合并效应量造成偏倚,因此,我们对此进行敏感度分析。敏感度分析结果与总合并结果基本一致,因此对 VEGF + 936C/T 位点多态性的研究进行的 Meta 分析结果可信度高,见表 3。

2.5 发表偏倚

对 VEGF + 936C/T 多态性位点的各种遗传模型采用 Begg's 漏斗图定性分析发表偏倚,直观所有模型的漏斗图基本对称,用 Egger 法线性回归模型定量分析文献的发表偏倚,结果均提示没有明显的发表偏倚(TT *vs.* CC, $P = 0.327$),结论可信度较高,见图 3。

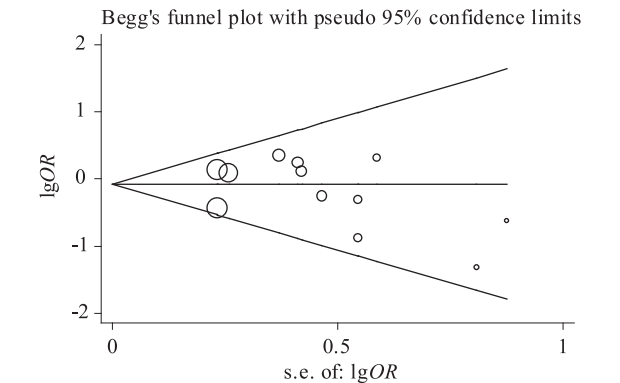


图 3 VEGF+936C/T 位点多态性与乳腺癌易感性关系的漏斗图(TT *vs.* CC)

Figure 3 Begg's plot for the assessment of potential publication bias for the polymorphism of VEGF + 936C/T (TT *vs.* CC)

3 讨论

近年来的流行病学研究显示,个体易感性在恶性实体肿瘤发生、发展中起重要作用,不同个体罹患

肿瘤的易感性与其基因表达存在密切相关性。血管内皮生长因子(VEGF)及其常见基因位点多态性在肿瘤的发生、发展、转移等过程中得到广泛研究。

VEGF 是一种高度保守的同源二聚体糖蛋白,它作为血管内皮细胞特异性有丝分裂原,增加血管通透性,促进肿瘤血管形成、肿瘤细胞的迁移,在肿瘤发生发展过程中起着关键作用。过度表达的 VEGF 已被证实存在于各种肿瘤组织中^[16],并且高于周围的正常组织。VEGF 基因位于染色体 6p21.3,全长 14kb,由 8 个外显子和 7 个内含子组成,整个基因最少有 190 个单核苷酸多态性(SNP)^[17]。已有多个报道证实 VEGF 基因多态性位点影响 VEGF 蛋白的表达,VEGF-2578CC/-1154GG、-634CC 基因型与血浆高 VEGF 浓度相关^[18-21],而 + 936T 等位基因降低血浆 VEGF 浓度^[6,22]。VEGF 基因多态性在分子水平直接影响 VEGF 蛋白的表达,影响肿瘤的发生发展,因此 VEGF 基因多态性与肿瘤易感性之间的关系也被广泛报道。

目前研究较多的与恶性肿瘤易感性相关的 VEGF 基因位点是基因启动子区域的是-2578C/A、-2489C/T 和-460C/T,5'端非转录区域的-634G/C 和-7C/T,3'端非转录区域的 + 936C/T 和 1612G/A 等。Tahara 等^[23]发现 1612A 等位基因增加日本人群胃癌的发病风险;Lin 等^[24]发现-460C/T 基因型频率在前列腺癌患者组与对照组之间有显著差异;Zhai 等^[25]发现 + 936CT + TT 基因型与食管癌易感性增高显著相关,-460CT + CC 基因型增加吸烟者食管癌发病风险,但在不吸烟者中刚好相反。

同样,VEGF 基因与乳腺癌易感性的研究也得到了广泛的开展,目前研究较多的是 + 936C/T 位点。Krippel 等^[6]首先报道了 + 936T 等位基因可降低罹患乳腺癌的风险,Kataoka 等^[10]的研究也有同样发现,Rodrigues 等^[15]发现 + 936CT + TT 基因型降低乳腺癌发病风险。Eroglu 等^[26]、Katalinic 等^[27]发现 936C/T 基因型频率在患者组与对照组间有显著的差异,Oliveira 等^[8]发现 + 936CC 基因

表 3 合并效应量的敏感度分析

Table 3 The sensitivity analysis of the pooled OR

Gene locus	OR(95%CI)	OR(95%CI)	OR(95%CI)	OR(95%CI)	OR(95%CI)
+ 936C/T	T <i>vs.</i> C	TT <i>vs.</i> CC	CT <i>vs.</i> CC	TT/CT <i>vs.</i> CC	TT <i>vs.</i> CT/CC
Maximum	0.95(0.89-1.01) (Krippel ^[6])	1.00(0.79-1.26) (Kataoka ^[10])	0.94(0.88-1.01) (Krippel ^[6])	0.94(0.88-1.01) (Krippel ^[6])	1.03(0.81-1.29) (Kataoka ^[10])
Minimum	0.90(0.84-0.94) (Pharoah ^[14])	0.86(0.68-1.09) (Pharoah ^[14])	0.86(0.88-1.01) (Pharoah ^[14])	0.89(0.82-0.96) (Pharoah ^[14])	0.88(0.70-1.11) (Pharoah ^[14])

型增加乳腺癌的发病风险,但其余的研究没有发现 + 936C/T 与乳腺癌易感性的相关性。VEGF-2578C/A、-2489C/T、-460C/T、-634G/C 和 -7C/T 等位点与乳腺癌的易感性研究较少,盲目的合并分析并不能得到科学的结论,因此本研究重点对 + 936C/T 进行合并分析。

本文共纳入 10 个研究,累计病例 8 752 例,对照 8 961 例,合并分析结果显示 + 936 T 等位基因、CT 和 CT + TT 基因型降低了罹患乳腺癌的风险。根据种族的亚组分析,我们未发现 + 936C/T 位点多态性在高加索人和亚洲人种间有差异。这一研究结果不同于以往的 Meta 分析结果^[28],下列因素可能有助于阳性结果,首先:本 Meta 分析的文献检索策略较完善,并且纳入了 2 项最新的研究^[8,15]。第二:我们对 VEGF + 936C/T 位点遗传模型做了全面的比较,这在以前是不充分的。第三:Jakubowski 等^[11,29]的两项研究中有一些重复的数据,我们选择了其大样本及最近的研究^[11]。

Hardy-Weinberg 平衡是遗传学研究中的基本定律,进行 HWE 检验可反映样本的代表性。我们对纳入文献进行了 HWE 检验,其中有一项研究^[12]不符合 HEW 检验,我们对此进行了敏感度分析,结果无明显改变。对这个位点的所有研究采用 Begg 漏斗图和 Egger 检验分别定性和定量地评估,均未发现存在发表偏倚,因此,本 Meta 分析结论较可靠。

应当指出,本研究同样存在一定的局限性。首先,Meta 分析是一种回顾性分析,受到纳入文献的数量和质量的影响,本研究同样存在这个限制。第二,只有两个亚洲人群的相关研究^[10,12],因此我们期待多中心、大样本量、设计严谨的亚洲人群相关研究的开展。第三,大多数研究只考虑了年龄因素,我们应该考虑更多与乳腺癌发生发展相关的因素,包括家族史、环境因素、良性乳腺疾病、雌激素水平、生活方式等。第四,单个低外显率易感基因的作用是微弱的,但是多个位点联合可产生级联效应,因此基因与基因的交互作用应该考虑。第五,低外显率易感基因在遗传性乳腺癌和散发性乳腺癌中可能发挥不同的作用,因此我们或许不能盲目的对这两种乳腺癌的相关研究进行汇总分析。第六,虽然不符合 HWE 的研究对总体结果影响较为轻微,但仍可能存在一定的偏倚。

近年来,各国学者对 VEGF 基因多态性与恶性肿瘤易感性关系进行了大量的原始研究和 Meta 分析。绝大多数的原始研究表明 VEGF 基因多态性影响头颈部^[30-31]、胸部^[25]、消化系统^[32-34]、泌尿生殖

系统^[35-36]等恶性肿瘤的发病风险,而大部分 Meta 分析的结果却未发现两者之间的相关性,仅有少量 Meta 分析^[37-38]发现 VEGF + 936C/T 多态性与口腔癌易感性的相关性。可能目前发现的 VEGF 基因多态性位点在肿瘤的发生过程中的作用比较微弱,或者可能与多个基因位点一起共同发挥作用,因此我们仍需寻找更多的多态性位点,全基因组关联研究(genome wide association studies, GWAS)有可能会给我们带来无限的希望。

综上所述,VEGF + 936C/T 多态性 T 等位基因及 CT、CT + TT 基因型降低罹患乳腺癌的风险。由于本研究的局限性,我们期待多中心、大样本、设计严谨的前瞻性随机病例-对照研究的开展。此外,基因-基因、基因-环境因素的交互作用等方面也应该开展,从而得到更加确切的基因多态性与乳腺癌易感性的内在关系,为乳腺癌的预防和治疗提供更好的策略。

参考文献:

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.

[2] Dumitrescu R, Cotarla I. Understanding breast cancer risk - where do we stand in 2005? [J]. J Cell Mol Med, 2005, 9(1):208-21.

[3] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors[J]. Nat Med, 2003, 9(6):669-76.

[4] Schneider BP, Miller KD. Angiogenesis of breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(8):1782-90.

[5] Schneider BP, Sledge GW. Drug insight: VEGF as a therapeutic target for breast cancer [J]. Nat Clin Pract Oncol, 2007, 4(3):181-9.

[6] Krippel P, Langsenlehner U, Renner W, *et al.* A common 936 C/T gene polymorphism of vascular endothelial growth factor is associated with decreased breast cancer risk[J]. Int J Cancer, 2003, 106(4):468-71.

[7] Jin QR, Hemminki K, Enquist K, *et al.* Vascular endothelial growth factor polymorphisms in relation to breast cancer development and prognosis[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(10):3647-53.

[8] Oliveira C, Lourenço GJ, Silva PM, *et al.* Polymorphisms in the 5'-and 3'-untranslated region of the VEGF gene and sporadic breast cancer risk and clinicopathologic characteristics[J]. Tumour Biol, 2011, 32(2):295-300.

[9] Jacobs EJ, Feigelson HS, Bain EB, *et al.* Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and breast cancer in the Cancer Prevention Study II cohort[J]. Breast Cancer Res, 2006, 8(2):R22.

[10] Kataoka N, Cai Q, Wen W, *et al.* Population-based case-control study of VEGF gene polymorphisms and breast cancer risk among Chinese women [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006, 15(6):1148-52.

- [11] Jakubowska A, Jaworska K, Cybulski C, *et al.* Do BRCA1 modifiers also affect the risk of breast cancer in non-carriers? [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(5):837-42.
- [12] Lin GT, Tseng HF, Yang CH, *et al.* Combinational polymorphisms of seven CXCL12-related genes are protective against breast cancer in Taiwan[J]. *OMICS*, 2009, 13(2):165-72.
- [13] Balasubramanian SP, Cox A, Cross SS, *et al.* Influence of VEGF-A gene variation and protein levels in breast cancer susceptibility and severity [J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(5): 1009-16.
- [14] Pharoah PD, Tyrer J, Dunning AM, *et al.* Association between common variation in 120 candidate genes and breast cancer risk[J]. *PLoS Genet*, 2007, 3(3):e42.
- [15] Rodrigues P, Furriel J, Tormo E, *et al.* The single-nucleotide polymorphisms +936 C/T VEGF and -710 C/T VEGFR1 are associated with breast cancer protection in a Spanish population [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 133(2):769-78.
- [16] Nakamura M, Abe Y, Tokunaga T. Pathological significance of vascular endothelial growth factor A isoform expression in human cancer[J]. *Pathol Int* 2002, 52(5-6):331-9.
- [17] Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, *et al.* Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3[J]. *Circulation*, 1996, 93(8):1493-5.
- [18] Yang B, Cross DF, Ollerenshaw M, *et al.* Polymorphisms of the vascular endothelial growth factor and susceptibility to diabetic microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complications*, 2003, 17(1): 1-6.
- [19] Shahbazi M, Fryer AA, Pravica V, *et al.* Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(1): 260-4.
- [20] Mohammadi M, Ollier W E R, Hutchinson IV. A functional association study of VEGF gene promoter polymorphisms with VEGF expression by stimulated pbm cells[J]. *Human Immunology*, 2003, 64: S125.
- [21] Awata T, Inoue K, Kurihara S, *et al.* A common polymorphism in the 5'-untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2002, 51(5): 1635-9.
- [22] Renner W, Kotschan S, Hoffmann C, *et al.* A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels[J]. *Journal of vascular research*, 2000, 37(6): 443-8.
- [23] Tahara T, Shibata T, Nakamura M, *et al.* Effect of polymorphisms in the 3' untranslated region (3'-UTR) of vascular endothelial growth factor gene on gastric cancer and peptic ulcer diseases in Japan [J]. *Mol Carcinog*, 2009, 48(11):1030-7.
- [24] Lin CC, Wu HC, Tsai FJ, *et al.* Vascular endothelial growth factor gene-460C/T polymorphism is a biomarker for prostate cancer[J]. *Urology*, 2003, 62(2):374-7.
- [25] Zhai R, Liu G, Asomaning K, *et al.* Genetic polymorphisms of VEGF, interactions with cigarette smoking exposure and esophageal adenocarcinoma risk[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(12):2330-4.
- [26] Eroglu A, Öztürk A, Cam R, *et al.* Vascular endothelial growth factor gene 936 C/T polymorphism in breast cancer patients[J]. *Med Oncol*, 2008, 25(1):54-5.
- [27] Katalinic D, Plestina S. Vascular endothelial growth factor (VEGF) 936C/T gene polymorphism is a risk factor for invasive ductal carcinoma of the breast in a sample of Croatian woman[J]. *EJC Supplements*, 2009, 7(2):149.
- [28] Gu D, Wang M. VEGF 936C> T polymorphism and breast cancer risk: evidence from 5,729 cases and 5,868 controls[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 125(2): 489-93.
- [29] Jakubowska A, Gronwald J, Menkiszak J, *et al.* The VEGF-936C/T 3' UTR polymorphism reduces BRCA1-associated breast cancer risk in Polish women[J]. *Cancer Lett*, 2008, 262(1):71-6.
- [30] Hsiao PJ, Lu MY, Chiang FY, *et al.* Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in thyroid cancer[J]. *J Endocrinol*, 2007, 195(2):265-70.
- [31] Hsueh C, Lin JD, Wu IC, *et al.* Vascular endothelial growth factors and angiopoietins in presentations and prognosis of papillary thyroid carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 103(5): 395-9.
- [32] Dassoulas K, Gazouli M, Rizos S, *et al.* Common polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and colorectal cancer development, prognosis, and survival[J]. *Mol Carcinogenesis*, 2009, 48(6):563-9.
- [33] Giacalone A, Montalto G, Giannitrapani L, *et al.* Association between single nucleotide polymorphisms in the cyclooxygenase-2, tumor necrosis factor- α , and vascular endothelial growth factor-A genes, and susceptibility to hepatocellular carcinoma[J]. *OMICS*, 2011, 15(3):193-6.
- [34] Guan X, Zhao H, Niu J, *et al.* The VEGF -634G>C promoter polymorphism is associated with risk of gastric cancer [J]. *BMC Gastroenterol*, 2009, 9:77.
- [35] Ajaz S, Khaliq S, Abid A, *et al.* Association of a single-nucleotide polymorphism in the promoter region of the VEGF gene with the risk of renal cell carcinoma[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2011, 15(9):653-7.
- [36] Sfar S, Saad H, Mosbah F, *et al.* Synergistic effect and VEGF/HSP70-hom haplotype analysis: Relationship to prostate cancer risk and clinical outcome[J]. *Human Immunol*, 2010, 71(4):377-82.
- [37] Cao C, Fang JJ, Ying T, *et al.* Vascular endothelial growth factor + 936C/T and + 405G/C polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis [J]. *Arch Med Res*, 2010, 41(7): 548-57.
- [38] Xu B, Li JM, Tong N, *et al.* VEGFA + 936C>T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010, 198(1):7-14.

[编辑:周永红;校对:杨 卉]