

[20] MARKOCK A, MACZKA K. Concentration of serum soluble forms of ICAM-1 (sVCAM-1) and VCAM-1 (sVCAM-1) in patients with chronic pancreatitis and in patients with pancreatic carcinoma[J]. *Wiad Lek*, 2003, 56(3/4):147-151.

[21] 钱剑, 陈瑶, 齐乐龙. 组织内及外周血细胞间黏附分子-1与血管细胞间黏附分子-1在胰腺癌患者中的变化研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 6(35):77-80.

[22] 段升军. 胰腺癌患者瘤体及外周血 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达研究[D]. 济南: 山东大学, 2006.

[23] 朱伟, 黄文, 武新颖, 等. sICAM-1、sVCAM-1 和 P 选择素检测对胰腺癌诊断和预后评估的价值[J]. *解放军医学杂志*, 2009, 34(1):10-12.

[24] KANG X, WANG F, XIE J D, et al. Clinical evaluation of serum concentrations of intercellular adhesion molecule-1 in patients with colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(27):4250-4253.

[25] TESAROVA P, KVASNICKA J, UMLAFOVA A, et al. Soluble adhesion molecules in female patients with breast carcinoma[J]. *Cas Lek Cesk*, 2003, 142(5):292-299.

[26] TOUVIER M, FEZEU L, AHLUWALIA N, et al. Pre-diagnostic levels of adiponectin and soluble vascular cell adhesion molecule-1 are associated with colorectal cancer risk[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(22):2805-2812.

[27] MANTUR M, SNARSKA J, KOPER O, et al. Serum sICAM, sVCAM and sE-selectin levels in colorectal cancer patients[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2009, 47(4):621-625.

[28] 张英兰, 范凝芳, 石红梅, 等. 大肠癌患者 sICAM-1 和 TSGF 检测的临床意义[J]. *长治医学院学报*, 2011, 25(5):378-379.

[29] 陈春生, 张宏, 丛进春, 等. 结肠癌患者血中 sICAM-1 和 sVCAM-1 变化的临床意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2003, 11(1):115-116.

[30] 魏志江, 贾圆圆, 张维. ICAM-1、CD82 的表达差异对结肠癌肝转移影响的临床研究[J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(8):31-33.

[31] 陈仲武, 陈济铭, 陈一平, 等. 肝细胞肝癌患者 TACE 前

后血清 sICAM-1 的表达及其意义[J]. *中国介入影响与治疗学*, 2009, 6(1):226-229.

[32] 熊枝繁, 刘菊, 曹仕琼, 等. 肝细胞肝癌组织 ICAM-1 及血清 sICAM-1 水平变化的临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2006, 22(1):274-276.

[33] ZHOU S L, CHEN Y L, PENG X Z, et al. Expression of serum sICAM-1 in patients with primary hepatocellular carcinoma and its relationship with liver fibrosis[J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2012, 28(2):181-182.

[34] 赵雪娥, 赵斌, 王丽梅, 等. Notch1 和细胞间黏附分子-1 在原发性肝癌细胞中的作用[J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 9, 22(27):2976-2979.

[35] 刘鸣, 韦德英, 汤春生. 细胞间黏附分子 1 在卵巢肿瘤的表达及其对癌细胞黏附侵袭能力的影响[J]. *实用妇产科杂志*, 2005, 21(5):279-281.

[36] 王旭平, 郭丽娜, 杨海英. 卵巢癌患者围手术期血清 sICAM-1 和 P-Selectin 检测的临床意义[J]. *河北医药*, 2010, 32(1):1693-1694.

[37] 方小桂, 童方方, 何克钢. 卵巢癌患者围术期血清可溶性细胞间黏附分子-1 和 P 选择素检测的临床价值[J]. *实用临床医药志*, 2015, 19(7):101-103.

[38] 王忠民, 姜继勇. 血清 sICAM-1/sVCAM-1 水平与上皮性卵巢癌关系的研究[J]. *中国老年病学杂志*, 2006, 26(9):1189-1191.

[39] BEWICK M, CONLON M, LEE H, et al. Evaluation of sICAM-1, sVCAM-1, and sE-Selectin levels in patients with metastatic breast cancer receiving high-dose chemotherapy[J]. *Stem Cells Dev*, 2004, 13(3):281-294.

[40] 何军, 杨树才, 张雅芳. ICAM-1/LFA-1 在乳腺癌淋巴转移中表达的研究[J]. *医学研究杂志*, 2008, 37(1):34-37.

[41] 何俊玲. ICAM-1 在乳腺癌恶性肿瘤组织中的表达研究[D]. 杭州: 浙江大学医学院, 2009.

[42] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.

(收稿日期:2018-01-12 修回日期:2018-03-22)

• 综 述 •

p73 基因多态性与肿瘤相关性研究

张曰恒, 朱 斌 综述, 陈文强 审校

(山东省淄博市中心医院检验科, 山东淄博 255036)

摘要:目的 p73 基因与 p53 基因具有同源性, p73 基因与 p53 基因所编码的蛋白质结构与功能上差异不大, 都具有激活靶基因, 抑制细胞生长, 促进肿瘤细胞凋亡等功能。随着 p73 基因研究的深入, p73 基因多态性与肿瘤相关性的研究得到了飞速的发展。本文就 p73 基因多态性与肿瘤相关性研究进行综述。

关键词: p73 基因; 多态性; 肿瘤; 相关性

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.11.026

文章编号: 1673-4130(2018)11-1374-04

中图法分类号: R730.1; R34

文献标识码: A

随着人类对肿瘤研究的不断深入,人类对候选抑癌基因 p73 基因也进行了深入研究,其作用机制在不断地被挖掘与证实。与此同时,p73 其基因多态性与多种肿瘤的相关性也得到了广泛关注,本文主要对近年的研究报道进行综述,为人类对抗与治疗恶性肿瘤提供理论依据。

1 p73 基因概述

p73 基因与 p53 基因具有同源性,于 1997 年筛选胰岛素介导的细胞信号转导因子时,被 Kaghad 等研究者偶然发现,p73 基因有 13 个内含子和 14 个外显子,其主要功能结构包括转录活化区(TAD 区)、C 端寡聚区(OD 区)及中央功能区(DBD 区)。p73 基因的启动子 p1 转录生成的异构体统称为 TA-p73,主要包括 α 、 β 、 γ 、 θ 、 δ 、 ζ 、 ϵ 、 η_1 和 η_9 种异构体;启动子 p2 所产生的异构体统称为 ANp73,包括 $\Delta N'p73$ 、 $\Delta Np73$ 、 $\Delta Ex2/3 p73$ 与 $\Delta Ex2 p73$ 。p73 基因的第 2 个外显子的第 4 与第 14 位上有 2 个自然关联的鸟嘌呤与腺嘌呤以及胸嘧啶与胞嘧啶双核苷酸相互置换的多态性区域,影响着 p73 基因的表达。

p73 基因与 p53 基因所编码的蛋白质结构与功能上差异不大,都具有激活靶基因、抑制细胞生长、促进肿瘤细胞凋亡等功能。p73 基因至少有 19 个单核苷酸多态性,启动子的 3 个变异体无生物学意义,而位于外显子部位的 p73 4G14C-4A14T 基因多态性则有影响作用,这可能与 p73 4G14C-4A14T 双核苷酸多态性的位置正好处于启动子 AUG 上游的外显子相关,随着近期研究的深入发展,p73 4G14C-4A14T 基因多态性与肿瘤相关性的研究得到了飞速发展^[1-2]。

有研究者通过对 8 148 例肿瘤患者与 8 150 例健康对照进行 26 项独立研究,对研究结果进行 Meta 分析,结果显示,携带 p73 基因多态 A-T 等位基因的试验组患结肠癌、直肠癌、宫颈癌及头颈部肿瘤等恶性肿瘤的危险性明显升高^[3]。通过进一步分析发现,p73 基因多态性与白种人肿瘤易感性具有相关性。另有研究者通过对 6 635 例肿瘤患者与健康对照 7 378 例进行 23 项研究,对研究结果使用 Meta 分析,再一次证实了 p73 基因 G4C14-A4T14 多态性与欧洲白种人和亚洲黄种人的结肠癌与直肠癌潜在发病危险具有一定的相关性^[4]。LIU 等^[5]通过对 8 017 例肿瘤患者与 1 610 例健康对照进行 27 项独立研究,对研究结果进行 Meta 分析,结果显示,p73 基因 G4C14-A4T14 多态 AT/AT 基因型携带者患癌风险显著升高;如若按照种族进行分层分析研究,结果表明 AT/AT 基因型会使白种人和亚洲人种的肿瘤发病风险显著上升,对美国人与日本人的作用尤为明显;而依据肿瘤类型进行分层分析,结果发现 AT/AT 基因型会使结肠癌、直肠癌、头颈部肿瘤癌变等癌症的发病风险显著增加。多项研究均显示 p73 基因的多态性与

多种肿瘤疾病的生成、发展以及预后存有一定的相关性。以下将进行进一步的归纳与阐述。

2 p73 基因多态性与消化道肿瘤的相关性

2.1 p73 基因多态性与结直肠癌的相关性

p73 基因 G4C14-A4T14 多态性与结直肠癌相关性的研究报道较为常见。有研究报道 p73 基因 G4C14-A4T14 多态性与该地区人口结直肠癌发病概率的相关性研究发现,携带 AT/AT、GC/AT 基因的人群患结直肠癌的可能性明显高于其他人^[6]。HAMAJIMA 等^[7]报道中以日本人为研究对象,研究其 p73 基因 G4C14-A4T14 多态性与结直肠癌发病率的相关性,得出结论为 p73 基因 G4C14-A4T14 多态性与结直肠癌发病率无显著相关性。PRABHU 等^[8]研究发现,所携带的 AT/AT 基因的纯合子会使该地区结直肠癌的发病率显著上升;同时,还证明携带 AT 等位基因的结直肠癌患者预后效果较好。采用相同的研究方法,对突尼斯人却得到了不一样的结果。另有研究报道发现,携带 AT/AT 基因的患者比携带 GC/AT 或 GC/GC 基因的患者其预后效果较差^[5]。王丽等^[9]研究报道表明,AT/AT 基因纯合子可以明显提高结直肠癌的发病风险,差异有统计学意义,Meta 分析结果说明 p73 4G14C-4A14T 基因多态性与结直肠癌发病风险之间有明显相关性,表明携带 p73 4G14C-4A14T 基因多态性是结直肠癌发病的重要因素。

2.2 p73 基因与胃癌的相关性

SHAO 等^[10]通过研究分析杂合型 p73 胃癌患者的组织发现,p73 基因 LOH 的发生率可达到 37.5%,但并未发现有突变情况。KANG 等^[11]通过分析 75 例胃癌患者组织标本以及 5 个胃癌细胞系,结果表明健康胃黏膜组织中 p73 基因的表达为单等位基因表达,而在胃癌癌变组织中 p73 基因的表达为双等位基因表达,提示组织中 p73 基因的变化是在组织细胞癌变之后的继发性基因变化。除此之外,国内研究者采用大量的实验数据与临床观察发现,p73 基因是胃癌,特别是肠型胃癌发病的基因靶点,作为胃癌肿瘤病变的起始基因改变,p73 基因的大量表达,甚至是过表达可能直接参与胃癌肿瘤细胞的增殖、浸润以及转移等过程^[12]。张伟华等^[13]使用两对相对引物的 PCR 法研究我国西北地区人群患胃癌风险率与 p73 4G14C-4A14T 双核苷酸多态性的相关性,结果表明 p73 基因 G4AGC/GC 纯合子基因型与我国西北人群胃癌,特别是弥漫型胃癌的高发风险具有相关性。

2.3 p73 基因与肝癌的相关性

DENG 等^[14]研究发现,p73 基因与肝炎病毒蛋白具有一定的相互作用关系,同时,受到肝炎病毒蛋白的调控。WU 等^[15]研究报道指出,在恶性肿瘤细胞中,p73 A 与 AT 基因型 p73 的转录机制已被确认,提示 p73 A 是 HCC 恶性肿瘤表现型中的一个重要因素,并提出在 HCC 病理

标本中, p53 基因的失活与 p73 mRNA 的表达上调具有显著的相关性, 不仅证明了 p73A 为 HCC 恶性表型中的一个重要因素, 也推测 p73 基因在肝癌病变中的可能作用机制, 即直接参与到肝炎病毒蛋白质的相互作用中。ZEKRI 等^[16] 研究报道发现, 在丙型肝炎病毒相关性肝癌肿瘤细胞的研究中发现, p73 基因的 mRNA 及蛋白在肝癌组织中表达量很高, 但利用直接测序法对其产物进行检测, 检测结果提示没有发现 p73 基因的突变。p73 基因以高表达方式及与肝炎病毒蛋白质相互作用的方式参与到了肝癌的整个发展过程中。并且, 随着科学研究的不断深入, 研究者们也提出了血清 p73 抗体的发现可能成为早期发现肝癌病变的一项重要标志物, 也为治疗肝癌开辟了一条新的思路与途径。

2.4 p73 基因多态性与其他消化道癌症之间的相关性 CHEN 等^[17] 在对 p73 基因多态性的研究过程中发现, 相对于食管癌患者的 AT/AT 基因型, 健康对照组的 AT/AT 基因型百分比为其 9 倍, 即比例为 1 : 9, 说明 AT/AT 基因型可能不易患食管癌, 这对临床诊断具有较大的意义。葛晖等^[18] 以河北省食管癌患者为研究对象, 使用限制性片段长度多态性聚合酶链反应(PCR-RFLP)技术分析探讨了 p73 基因与食管癌和贲门癌易感性的相关性, 结果发现, p73 G4C14-A4T14 基因多态性中, GC/AT 基因型可使该地区食管癌高发人群中无家族消化道癌症史人群患贲门癌的患癌风险显著增加。WEISSMUELLER 等^[19] 通过使用腺病毒诱导过表达的 p73 蛋白治疗法对 p53 抵抗的 AsPC-1 胰腺癌细胞株进行干预实验, 结果发现 p73 蛋白能够有效激活 p53 的相关目标基因——p53AIP1 的表达量增加, 最终促进细胞凋亡, 提示在临床上或许可以使用 p73 作为抗癌药治疗野生型 Tp53 抵抗型的胰腺癌, 或许会有出人意料的效果。

3 p73 基因多态性与妇科恶性肿瘤的相关性

3.1 p73 基因多态性与宫颈癌的相关性 宫颈癌是妇科癌症中较为常见的一种, 其发生与形成受到多种因素及基因共同作用。目前较为公认的诱发因素之一是人乳头瘤病毒(HPV)的感染, 但其具体的发病机制还有待于进一步的研究。有研究报道也曾提出, p73 基因对 HPV 相关宫颈癌的致病过程具有一定的生物效应。HU 等^[6] 通过研究发现, 在宫颈癌患者癌变组织中 p73 基因的表达量较高, 推测可能原因是 HPV 感染细胞后, PRB 蛋白与 HPV E7 结合, 促使 E2F1(存在于 E2F1/PRB 复合物中)广泛释放, 导致其直接诱导 p73 基因的表达, 造成宫颈癌患者 p73 基因表达量显著增加。ZHANG 等^[20] 研究报道发现, 在宫颈鳞状细胞癌组织中, TAp73 表达量较高的患者占 30.8%, 且对放疗敏感, 存活率较其他几组高; Δ Np73

表达量较高的患者占 41.0%, 且 Δ Np73 的表达量与放射治疗不敏感、病情复发和不良预后等具有显著的关系。随后的研究还发现, p73 基因的多态性也与宫颈癌的发病等因素具有相关性。孙玲玲等^[21] 在 2012 年的研究报道中采用 PCR-CTPP 技术结合直接测序法检测皖南地区汉族妇女 p73 基因多态性与宫颈癌发病风险之间的相关性, 结果提示, 在对照组与病例组中 p73 基因 G4C14-A4T14 多态性与宫颈癌发病风险具有一定的关系。

3.2 p73 基因多态性与乳腺癌的相关性 LAI 等^[22] 研究发现, p73 基因 G4C14-A4T14 基因型分布频率在试验组与对照组之间差异无统计学意义, 推断 p73 G4C14-A4T14 基因多态性对日本人群患乳腺癌概率无显著影响。周鑫等^[23] 对 170 例原发性乳腺癌患者 p73 G4C14-A4T14 基因多态性进行检测, 结果发现, p73 G4C14-A4T14 基因多态性与三阴性乳腺癌发生率具有显著的相关性, 且研究表明携带有 GC/GC 基因型的乳腺癌患者预后效果较不理想。

4 p73 基因多态性与肺癌的相关性

XIAO 等^[24] 研究发现, p73 G4C14-A4T14 基因多态性与肺癌发病率无明显相关性; LI 等^[25] 对 p73 基因 G4C14-A4T14 多态性与非西班牙白人肺癌发病率的相关性研究表明, AT/AT、GC/AT 型基因对肺癌的发病风险上升具有显著的作用; 而 HU 等^[26] 研究报道表明, AT/AT、GC/AT 型基因对肺癌的发病风险具有显著的降低作用。王丽等^[27] 2011 年采用 Meta 分析, 系统评价 p73 G4C14-A4T14 基因多态性与肺癌易感性的关系, 结果显示 p73 G4C14-A4T14 基因多态性与肺癌发病风险之间无明显相关性, 表明携带 p73 G4C14-A4T14 多态性不会增加肺癌的发病风险。近年来对于 p73 G4C14-A4T14 基因多态性与肺癌发病率相关性的研究报道较多, 但结果均不一致, 导致以上不均一研究结果的原因较多, 还需要进一步的深入研究。

5 结 论

随着癌症肿瘤研究的不断深入, 人类对 p73 基因也进行了深入研究, 其作用机理在不断被挖掘与证实, 同时, p73 基因多态性与多种肿瘤的相关性也得到了广泛关注。作者认为下一步的研究工作不仅要通过大量的临床试验数据以及资料分析 p73 基因多态性在多种肿瘤发病中的作用机制, 同时, 也需要进一步研究 p73 基因多态性的角度来解决肿瘤的预防及治疗工作, 从而造福全人类。

参考文献

- [1] TASHAKORIashakor M, ZHANG Y, XIONG S B, et al. p53 activity dominates that of p73 upon Mdm4 loss in development and tumorigenesis[J]. Mol Cancer Res, 2016,

- 14(1):56-65.
- [2] YONG M, YANG L, SUYILA Q, et al. Expression and clinical implications of P53, P63, and p73 protein in malignant tumor of the parotid gland[J]. Turk J Med Sci, 2014, 44(5):875-882.
- [3] WANG L, GAO R, YU L. Combined analysis of the association between p73 G4C14-to-A4T14 polymorphisms and cancer risk[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(2):1731-1738.
- [4] YU X J, FANG F, XIE J. Relationship between Tp73 polymorphism (G4C14-A4T14) and cancer risk: A meta-analysis based on literatures[J]. Gene, 2011, 484(1/2):43-47.
- [5] LIU F, LIU L, LI B, et al. p73 G4C14-A4T14 polymorphism and cancer risk: a meta-analysis based on 27 case-control studies[J]. Mutagenesis, 2011, 26(4):573-581.
- [6] HU Y, JIANG L, ZHENG J, et al. Association between the p73 Exon 2 G4C14-to-A4T14 polymorphism and cancer risk: a Meta-Analysis[J]. DNA Cell Biol, 2012, 31(2):230-237.
- [7] HAMAJIMA N, MATSUO K, SUZUKI T, et al. No associations of p73 G4C14-to-A4T14 at exon 2 and p53 Arg72Pro polymorphisms with the risk of digestive tract cancers in Japanese[J]. Cancer Lett, 2002, 181(1):81-85.
- [8] PRABHU V V, HONG B, ALLEN J E, et al. Small-Molecule prodigiosin restores p53 tumor suppressor activity in chemoresistant colorectal cancer stem cells via c-Jun-Mediated Δ Np73 inhibition and p73 activation[J]. Cancer Res, 2016, 76(7):1989-1999.
- [9] 王丽, 韦凤, 聂伟伟, 等. p73 4G14C-4A14T 基因多态性与结肠癌发病风险相关性的系统评价[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(5):526-531.
- [10] SHAO A Z, ZHENG L, CHEN S C, et al. p21, p53, TP53BP1 and p73 polymorphisms and the risk of gastric cardia adenocarcinoma in a Chinese population[J]. Biomarkers, 2015, 20(2):109-115.
- [11] KANG M J, PARK B J, BYUN D S, et al. Loss of imprinting and elevated expression of wild-type p73 in human gastric adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(5):1767-1771.
- [12] 周玮, 芦珊. 胃癌组织中 p73、nm23H1、E-cadherin 基因表达的相关性研究及临床意义[J]. 中外健康文摘, 2012(52):185-186.
- [13] 张伟华, 郭凤霞, 刘玉琴, 等. p73 及 p53 基因多态性与甘肃武威人群胃癌风险相关性研究[J]. 中国肿瘤, 2011, 20(11):810-815.
- [14] DENG B Y, LIU F, WEI Y G, et al. Association of a p73 exon 2 G4C14-to-A4T14 polymorphism with risk of hepatocellular carcinoma in a Chinese population[J]. Tumor Biol, 2013, 34(1):293-299.
- [15] WU P F, TSENG H C, CHYAU C C, et al. Piper betle leaf extracts induced human hepatocellular carcinoma Hep3B cell death via MAPKs regulating the p73 pathway in vitro and in vivo[J]. Food Funct, 2014, 5(12):3320-3328.
- [16] ZEKRI A R, BAHNASY A A, SHOEAB F E, et al. Methylation of multiple genes in hepatitis C virus associated hepatocellular carcinoma[J]. J Adv Res, 2014, 5(1):27-40.
- [17] CHEN Y N, WANG X L, LI F, et al. Relationship between expression of P27, Fragile Histidine Triad (FHT), phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN), p73, and prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Ann Diagn Pathol, 2015, 19(1):33-36.
- [18] 葛晖, 王益民, 曹延延, 等. p73 基因多态性与食管癌、贲门癌遗传易感性的关系[J]. 癌症, 2006, 25(11):1351-1355.
- [19] WEISSMUELLER S, MANCHADO E, SABOROWSKI M, et al. Mutant p53 drives pancreatic cancer metastasis through cell-autonomous PDGF receptor β signaling[J]. Cell, 2014, 157(2):382-394.
- [20] ZHANG Y, STURGIS E M, HUANG Z, et al. Genetic variants of the p53 and p73 genes jointly increase risk of second primary malignancies in patients after index squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. Cancer, 2012, 118(2):485-492.
- [21] 孙玲玲, 朱珠, 倪观太, 等. p73 基因多态性与宫颈癌遗传易感性的关系及 Meta 分析[J]. 基础医学与临床, 2012, 32(12):1421-1425.
- [22] LAI J, NIE W W, ZHANG W W, et al. Transcriptional regulation of the p73 gene by Nrf-2 and promoter CpG methylation in human breast cancer [J]. Oncotarget, 2014, 5(16):6909-6922.
- [23] 周鑫, 吴诚义. p73 基因多态性与乳腺癌临床病理参数的关系[J]. 中南大学学报(医学版), 2012, 37(3):238-243.
- [24] XIAO Q, QIAN Z, ZHANG W, et al. Depletion of CABYR-a/b sensitizes lung cancer cells to TRAIL-induced apoptosis through YAP/p73-mediated Dr5 upregulation[J]. Oncotarget, 2016, 7(8):9513-9524.
- [25] LI G, WANG L E, CHAMBERLAIN R M, et al. p73 G4C14-to-A4T14 polymorphism and risk of lung cancer [J]. Cancer Res, 2004, 64(19):6863-6866.
- [26] HU Z, MIAO X, MA H, et al. Dinucleotide polymorphism of p73 gene is associated with a reduced risk of lung cancer in a Chinese population[J]. Int J Cancer, 2005, 114(3):455-460.
- [27] 王丽, 张群, 唐林, 等. p73 4G14C-4A14T 基因多态性与肺癌发病风险相关性的系统评价[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(20):1585-1589.