

• 论 著 •

LAPTM4B 基因多态性与乳腺癌易感性、 临床病理特征的相关性分析*

张金微¹, 孟 玥², 侯铁英^{2△}1. 南方医科大学第二临床医学院, 广东广州 510515; 2. 广东省人民医院/
广东省医学科学院检验科, 广东广州 510080

摘要:目的 探讨溶酶体四次跨膜蛋白(LAPTM4B)基因多态性与乳腺癌易感性、临床病理特征的相关性。方法 检测 LAPTM4B 基因在 424 例乳腺癌患者和 238 例体检健康者中外周血的表达情况, 及其对不同基因型结合乳腺癌患者的临床资料进行统计分析。结果 与 LAPTM4B 1 型(* 1/1 型)基因型比较, LAPTM4B 2 型(* 1/2 型+* 2/2 型)基因型在乳腺癌患者中的分布频率更高(占 63.7%)。* 1/2 型和 * 2/2 型基因携带者患乳腺癌的危险性分别是 * 1/1 型的 1.488 倍[95% 置信区间(CI)1.061~2.085, $P=0.021$]与 4.915 倍(95%CI 2.612~9.249, $P<0.05$)。* 2 等位基因携带者患乳腺癌的危险性是 * 1 等位基因的 1.911 倍(95%CI 1.496~2.440, $P<0.05$)。LAPTM4B 基因多态性与肿瘤大小、淋巴结状态、病理学分级及 ki-67 的表达情况有相关性($P<0.05$)。结论 LAPTM4B * 2 等位基因可能是筛查乳腺癌的指标, 在乳腺癌生长、浸润及转移中起重要作用, 检测 LAPTM4B 基因多态性可间接为患者临床治疗方案的选择及预后评估提供参考依据。

关键词:溶酶体四次跨膜蛋白基因; 基因多态性; 乳腺癌; 易感性; 临床病理特征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.01.004

中图法分类号:R737.9

文章编号:1673-4130(2021)01-0016-05

文献标志码:A

Correlation analysis of LAPTM4B gene polymorphism with breast cancer susceptibility and clinicopathological characteristics*

ZHANG Jinwei¹, MENG Yue², HOU Tieying^{2△}1. the Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515,
China; 2. Department of Clinical Laboratory, Guangdong Provincial People's
Hospital/Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou, Guangdong 510080, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the polymorphism of lysosome-associated protein transmembrane 4 beta (LAPTM4B) gene and the susceptibility and clinicopathological features of breast cancer. **Methods** The expression of LAPTM4B gene in the peripheral blood of 424 breast cancer patients and 238 healthy subjects was detected, and the clinical data of breast cancer patients with different genotypes were statistically analyzed. **Results** Compared with LAPTM4B 1 genotype (* 1/1), the distribution frequency of genotype LAPTM4B 2 genotype (* 1/2+* 2/2) was higher in breast cancer patients (63.7%). The risk of breast cancer in * 1/2 and * 2/2 carriers was 1.488 times [95% confidence interval (CI) 1.061—2.085, $P=0.021$] and 4.915 times (95%CI 2.612—9.249, $P<0.05$). The risk of breast cancer in * 2 allele carriers was 1.911 times that of * 1 allele (95%CI 1.496—2.440, $P<0.05$). LAPTM4B gene polymorphism was associated with tumor size, lymph node status, pathological grade and Ki-67 expression ($P<0.05$). **Conclusion** LAPTM4B * 2 allele may be an indicator for screening breast cancer, and it plays an important role in the growth, invasion and metastasis of breast cancer. Detection of LAPTM4B gene polymorphism can indirectly provide reference for clinical treatment options and prognosis evaluation of patients.

Key words: lysosome-associated protein transmembrane 4 beta; gene polymorphism; breast cancer; susceptibility; clinicopathological features

* 基金项目:广东省医学科学技术研究项目(A2019477);广州市科技民生科技攻关计划(201803010094)。

作者简介:张金微,女,医师,主要从事肿瘤和感染性疾病相关研究。△ 通信作者,E-mail:Houtieying001@126.com。

本文引用格式:张金微,孟玥,侯铁英. LAPTM4B 基因多态性与乳腺癌易感性、临床病理特征的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(1):16-20.

溶酶体四次跨膜蛋白 B(LAPTM4B)基因是刘军建等^[1]首次发现的一条在大多数肝癌细胞中高表达,而在正常肝细胞中低表达的新基因。该基因已被证实多种肿瘤中高表达^[2-6]。与此同时,LAPTM4B * 2 型等位基因已被证实与多种肿瘤的易感性相关^[7],同时研究发现在直肠癌、肝癌、胃癌等癌症中的 LAPTM4B * 2 型等位基因高表达与肿瘤的淋巴结转移呈正相关,与肿瘤组织分化程度呈负相关^[8-10]。但是,LAPTM4B 基因多态性在乳腺癌中的表达及其临床病理意义尚无明确定论。本研究拟对 LAPTM4B 基因多态性与乳腺癌易感性、临床病理特征的相关性进行分析,初步探索 LAPTM4B 基因在乳腺癌中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010—2019 年就诊于广东省人民医院的乳腺癌患者 424 例为病例组,年龄 24~73 岁,所有病例均经病理学证实为原发性乳腺癌。选取同期该院体检健康者 238 例为对照组,年龄 21~78 岁,两组年龄比较差异无统计学意义($P=0.098$),具有可比性。收集所有病例组患者的临床病例资料,包括年龄、原发肿瘤大小、腋窝淋巴结状态、病理学类型、病理学分级、雌激素受体(ER)状态、孕激素受体(PR)状态、激素受体(HR)状态、人类表皮生长因子受体 2(HER2)状态、Ki-67 指数等。根据肿瘤细胞的 ER、PR、HER2 状态及 Ki-67 指数进行分子分型分类:Luminal A 型(ER、PR 阳性,HER2 阴性,Ki-67 ≤ 14),Luminal B 型+HER2 阴性[ER 和(或)PR 阳性,HER2 阴性,Ki-67 >14],Luminal B 型+HER2 阳性(ER 阳性,PR 阳性或阴性,HER2 阳性),HER2 阳性型(HR、ER、PR 阴性,HER2 阳性),三阴性(ER、PR、HER2 均阴性)。

1.2 仪器与试剂 DNA 提取试剂盒购自北京天根公司;Allegra 64R 高速台式离心机购自美国贝克曼库尔特公司;ABI 9700 PCR 扩增仪购自美国赛比奥公司;Sub-cell 大型电泳仪购自美国 Bio-Rad 公司。

1.3 方法

1.3.1 基因组 DNA 提取 取所有研究对象外周血 10 mL,以乙二胺四乙酸二钾抗凝处理,严格按照外周血 DNA 提取试剂盒说明书提取纯化基因组 DNA,−20 ℃下保存备用。

1.3.2 PCR 扩增 采用 DNA 提取试剂盒对提取纯化的基因组 DNA 进行 PCR 扩增。LAPTM4B 引物,上游:5'-GCC GAC TAG GGG ACT GGC GGA-3',下游:5'-CGA GAG CTC CGA GCT TCT GCC-3'。内参 β -actin 引物,上游:5'-TCA CCA ACT GGG ACG ACA T-3',下游:5'-AGG TAG TCA GTC AGG TCC CG-3'。反应条件:94 ℃ 5 min;94 ℃ 30 s,64 ℃ 30 s,72 ℃ 30 s,扩增 33 个循环;最后于 72 ℃,延长反应 5 min。

1.3.3 琼脂糖凝胶电泳 将 PCR 产物加样在 2.5% 琼脂糖凝胶中,100 V,40 min 电泳鉴定。LAPTM4B * 1/1 型可扩增出 1 条 204 bp 片段,LAPTM4B * 1/2 型可分别扩增出 1 条 204 bp 片段和 1 条 223 bp 片段,LAPTM4B * 2/2 型可扩增出 1 条 223 bp 片段, β -actin 可扩增出 1 条 340 bp 片段。

1.4 统计学处理 应用 SPSS25.0 统计软件对数据进行处理分析。通过 χ^2 检验判断病例组与对照组的等位基因是否符合 Hardy-weinberg 平衡;采用比值比(OR)和 95% 置信区间(CI)评估相关因素对乳腺癌危险度的影响; χ^2 检验分析 LAPTM4B 基因多态性与乳腺癌临床病理特征的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 数据符合 Hardy-weinberg 平衡 用病例组与对照组各基因型表达的实际频率与期待频率做 χ^2 检验,验证病例组($P=0.104$)和对照组($P=0.165$)差异无统计学意义,所用数据可以代表各自人群。

2.2 LAPTM4B 基因多态性的分布情况 研究纳入的 424 例乳腺癌患者中,LAPTM4B * 1/1 型、LAPTM4B * 1/2 型、LAPTM4B * 2/2 型分布频率分别为 36.3% (154/424)、44.8% (190/424)、18.9% (80/424)。与 LAPTM4B 1 型(* 1/1 型)比较,LAPTM4B 2 型(* 1/2 型+ * 2/2 型)在乳腺癌患者中的分布频率更高(占 63.7%)。见表 1。

2.3 LAPTM4B 基因多态性与乳腺癌易感性的关系 病例组中 LAPTM4B * 2 型等位基因的分布频率较对照组升高,差异有统计学意义($P<0.05$);基因型分布在两组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$);* 1/2 型和 * 2/2 型基因携带者患乳腺癌的危险性分别是 * 1/1 型的 1.488 倍(95%CI 1.061~2.085, $P=0.021$)与 4.915 倍(95%CI 2.612~9.249, $P<0.05$)。* 2 型等位基因携带者患乳腺癌的危险性是 * 1 型等位基因的 1.911 倍(95%CI 1.496~2.440, $P<0.05$)。见表 1。

2.4 LAPTM4B 基因多态性与乳腺癌临床病理特征的相关性 LAPTM4B 基因多态性与乳腺癌患者肿瘤大小、病理学分级、淋巴结状态及 ki-67 的表达情况有相关性($P<0.05$);与肿瘤位置、有无远处转移、分子分型均无相关性($P>0.05$),见表 2。

表 1 两组基因型及等位基因分布情况[n(%)]

基因型/等位基因	对照($n=238$)	病例($n=424$)
* 1/1	123(51.7)	154(36.3)
* 1/2	102(42.9)	190(44.8)
* 2/2	13(5.5)	80(18.9)
* 1	348(73.1)	498(58.7)
* 2	128(26.9)	350(41.3)

表 2 LAPT M4B 基因多态性与乳腺癌临床病理特征的相关性[*n*(%)]

	<i>n</i> (%)	LAPT M4B 基因型			<i>P</i>
		* 1/1	* 1/2	* 2/2	
肿瘤位置					0.635
左	214(50.5)	80(52.0)	97(51.1)	38(47.5)	
右	209(49.3)	73(47.4)	93(48.9)	42(52.5)	
双侧	1(0.2)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	
肿瘤大小					0.016
≤2 cm	152(35.8)	63(40.9)	69(36.3)	20(25.0)	
>2 cm	248(58.5)	80(51.9)	108(56.8)	60(75.0)	
缺失	24(5.7)	11(7.1)	13(6.8)	0(0.0)	
病理学分级					0.001
I 级	53(12.5)	15(9.7)	33(17.4)	5(6.2)	
II 级	163(38.4)	72(46.8)	60(31.6)	31(38.8)	
III 级	158(37.3)	46(29.9)	71(37.4)	41(51.2)	
缺失	50(11.8)	21(13.6)	26(13.7)	3(3.8)	
淋巴结状态					0.003
阳性	180(42.5)	67(43.5)	67(35.3)	46(57.5)	
阴性	244(57.5)	87(56.5)	123(64.7)	34(42.5)	
远处转移					0.317
是	45(10.6)	12(7.8)	24(12.6)	9(12.2)	
否	372(87.7)	142(92.2)	165(86.8)	65(81.3)	
缺失	7(1.7)	0(0.0)	1(0.5)	6(7.5)	
ki-67					<0.001
<15%	141(33.3)	65(42.2)	61(32.1)	15(18.8)	
15~<30%	116(27.4)	48(31.2)	52(27.4)	16(20.0)	
≥30%	157(37.0)	36(23.4)	72(37.9)	49(61.2)	
缺失	10(2.3)	5(3.2)	5(2.6)	0(0.0)	
分子分型					0.396
Luminal A 型	99(23.3)	36(23.4)	48(25.3)	15(18.8)	
Luminal B 型+HER2 阴性	107(25.2)	45(29.2)	45(23.7)	17(21.2)	
Luminal B 型+HER2 阳性	78(18.4)	29(18.8)	34(17.9)	15(18.8)	
HER2 阳性型	60(14.1)	18(11.7)	25(13.2)	17(21.2)	
三阴型	61(14.4)	18(11.7)	28(14.7)	15(18.8)	
缺失	19(4.5)	8(5.2)	10(5.2)	1(1.2)	

3 讨 论

乳腺癌是严重威胁女性生命健康的恶性肿瘤,发病率位居我国女性恶性肿瘤的首位,病死率位居我国女性恶性肿瘤的第二位^[11]。常规的乳腺癌的治疗方法包括手术、放疗和化疗这 3 种方式单独或者联合使用^[12]。近年来,乳腺癌的靶向治疗越来越受到临床重视^[13]。尽管乳腺癌诊疗水平不断取得进步,乳腺癌的病死率已经有所降低,但乳腺癌的诊断和治疗仍旧是一大难题^[14-15]。乳腺癌的发生、发展涉及基因突变、积聚的多个阶段,导致肿瘤异常的增殖、侵袭、转移、复发。因此,发现和研究新的乳腺癌相关基因,寻找新的诊断及治疗靶点,是一项十分迫切且有重要现实意义的工作。

LAPT M4B 基因位于染色体 8q22. 1,长度约 50

kb,其由 7 个外显子及 6 个内显子组成,包含 1 个 951 核苷酸的开放阅读框^[16]。LAPT M4B 可编码 2 种不同的蛋白:LAPT M4B-35 和 LAPT M4B-24。LAPT M4B-35 蛋白被证实与多种肿瘤的发生、发展有关,在肺癌和肝癌等肿瘤中高表达,LAPT M4B-35 基因的表达水平与淋巴结的转移率呈正相关,与肿瘤的分化程度呈负相关^[17-18]。

此外,已发现 LAPT M4B 基因有 2 种等位基因 LAPT M4B* 1 型及 LAPT M4B* 2 型,二者唯一的区别在于 LAPT M4B* 2 型第 1 外显子 5'端非翻译区处存在 2 个串联重复的 19 bp 序列,而 LAPT M4B* 1 型该区仅有 1 个该 19 bp 序列^[19]。2 种等位基因构成的基因型有 LAPT M4B* 1/1, LAPT M4B* 1/2, LAPT M4B* 2/2 3 种。由于有 2 种等位基因的存在,

LAPTM4B 基因呈现多态性。

MENG 等^[20] 研究表明, 子宫内膜癌人群 LAPTM4B * 2 型基因分布频率高于健康人群, * 1/2 型和 * 2/2 型相对于 * 1/1 基因型个体患子宫内膜癌的风险更高(OR 值分别为 1.572 和 2.335)。此外, WANG 等^[21] 的研究结果也表明肝癌人群 * 1/2 和 * 2/2 基因型频率高于健康人群(OR 值分别为 1.898 和 2.483)。这提示 LAPTM4B 基因与子宫内膜癌及肝癌的易感性相关。但是上述研究尚未发现 LAPTM4B 基因多态性与该肿瘤临床病理特征的明显相关性, 原因可能与 LAPTM4B 基因在不同肿瘤之间的作用机制存在差异性, 以及上述研究病例数不足有关。本研究发现, 病例组中 * 2 型等位基因的分布频率为 41.3%, 高于对照组的 26.9%, 携带 * 2 型等位基因相对于 * 1 型等位基因可使个体患乳腺癌的危险性增加 1.911 倍(95% CI 1.496 ~ 2.440, $P < 0.05$)。其中病例组 * 1/2 基因型和 * 2/2 基因型携带者患乳腺癌的危险性分别是 * 1/1 基因型的 1.488 倍(95% CI 1.061 ~ 2.085, $P = 0.021$) 与 4.915 倍(95% CI 2.612 ~ 9.249, $P < 0.05$)。这些结果均提示 * 2 等位基因也与乳腺癌的易感性有关。LAPTM4B * 1 型及 LAPTM4B * 2 型 2 个等位基因唯一区别在于非编码区的 19 bp 序列不同。因此, 不同等位基因对肿瘤不同的易感性很大可能归结于 19 bp 基因序列的数目不同。既往研究提示, LAPTM4B * 2 型等位基因多出的 19 bp 序列, 一方面可能因存在更多转录因子结合位点, 促使相关基因更多结合于 LAPTM4B * 2 启动子区, 促进 LAPTM4B 基因上调, 以及乳腺癌的发生、发展; 另一方面 LAPTM4B * 2 型等位基因也有可能由于 19 bp 序列的插入, 导致 mRNA 翻译起始密码子前移, 产生新的促肿瘤发生的蛋白^[22-23]。

LAPTM4B 基因已被报道有促进肿瘤细胞增殖、侵袭, 启动自噬, 抑制肿瘤细胞凋亡, 协助耐药性产生的作用^[24]。在小鼠体内, 敲低 LAPTM4B 基因可明显阻断骨肉瘤细胞的增殖和侵袭, 抑制肿瘤的生长和转移, 为 LAPTM4B 基因作为骨肉瘤治疗的新靶点提供可能^[25]。一项 Meta 分析显示, LAPTM4B * 2 型等位基因的携带者较 LAPTM4B * 1 型等位基因携带者其罹患肿瘤的风险更高, 且 LAPTM4B * 2 型等位基因被证实为肿瘤的风险因子之一^[26]。LAPTM4B 2 型(* 1/2 型 + * 2/2 型)与肿瘤分期显著相关^[27]。本研究针对 424 例经病理确诊为乳腺癌的患者进行了 LAPTM4B 等位基因分型。研究结果显示, LAPTM4B * 1/1 型、LAPTM4B * 1/2 型、LAPTM4B * 2/2 型分布频率分别为 36.3% (154/424)、44.8% (190/424)、18.9% (80/424)。与 LAPTM4B 1 型(* 1/1 型)比较, LAPTM4B 2 型(* 1/2 型 + * 2/2 型)在乳腺癌患者的分布频率更高(占 63.7%)。同时, 本研究进一步观察了 LAPTM4B 基因多态性与乳腺癌患

者各临床病理特征的相关性, 结果表明 LAPTM4B 基因多态性与乳腺癌患者肿瘤大小、病理学分级、淋巴结状态及 ki-67 表达情况有相关性($P < 0.05$)。与肿瘤位置、有无远处转移、分子分型均无相关性($P > 0.05$)。提示 LAPTM4B 基因可能与乳腺癌恶性程度及侵袭能力相关。本研究结果表明, LAPTM4B * 2/2 型乳腺癌患者的肿瘤最大径 > 2 cm、病理学分级 III 级、淋巴结阳性、ki-67 $\geq 30\%$ 所占比例明显高于 LAPTM4B * 1/1 型、LAPTM4B * 1/2 型, 提示与其他 2 种基因型比较, LAPTM4B * 2/2 型乳腺癌患者肿瘤的恶性程度更高、侵袭能力更强。但由于本研究缺乏患者治疗随访情况, 给预后评估带来一定困难, 无法进行 3 种基因型间的预后比较。此外有研究发现, 相对于乳腺癌其他分子分型, LAPTM4B 在三阴性乳腺癌中表达最高^[28]。本研究尚未发现 LAPTM4B 基因多态性与乳腺癌分子分型的相关性。当然, 可能与中国乳腺癌以 Luminal A 型为主, 三阴性乳腺癌病例数较少有关。笔者认为研究样本数量还有待增加, 以满足更多分层因素中数据的量化, 来进一步阐明临床资料的相关性。

综上所述, 本研究证实了 LAPTM4B * 2 型等位基因与乳腺癌易感性相关, 因此, LAPTM4B * 2 型等位基因可作为筛查乳腺癌易感人群和高危人群的指标, 有较大的应用价值。此外, 携带 LAPTM4B * 2 型等位基因乳腺癌患者其肿瘤可能有更高的生长、侵袭、浸润能力, 提示 LAPTM4B 可能会成为乳腺癌筛查及治疗的潜在靶点, 可间接为乳腺癌患者临床治疗方案的选择及预后评估提供参考依据。

参考文献

- [1] 刘军建, 张杰, 张宁, 等. 用荧光差异显示法分离新的肝细胞癌相关基因[J]. 北京医科大学学报, 2000, 32(5): 411-414.
- [2] LI S, WANG L, MENG Y E, et al. Increased levels of LAPTM4B, VEGF and survivin are correlated with tumor progression and poor prognosis in breast cancer patients[J]. Oncotarget, 2017, 8(25): 41282-41293.
- [3] SHAKER O, TAHA F, SALAH M, et al. LAPTM4B gene expression and polymorphism as diagnostic markers of breast cancer in Egyptian patients[J]. J Med Biochem, 2015, 34(4): 393-401.
- [4] XIAO M, YANG S, MENG F, et al. LAPTM4B predicts axillary lymph node metastasis in breast cancer and promotes breast cancer cell aggressiveness in vitro[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(3): 1072-1082.
- [5] WANG F, WU H, ZHANG S, et al. LAPTM4B facilitates tumor growth and induces autophagy in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2019, (11): 2485-2497.
- [6] FAN J, YANG J X, QIAO W, et al. LAPTM4B-35 expression is associated with pathological grades and clinical stages in salivary adenoid cystic carcinoma[J]. Oncol

- Lett, 2020, 19(1): 317-322.
- [7] HASHEMI M, BAHARI G, TABASI F, et al. LAPTM4B gene polymorphism augments the risk of cancer; evidence from an updated meta-analysis[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(12): 6396-6400.
 - [8] CHENG X J, TIAN X Y, WU X J. Relationship between LAPTM4B gene polymorphism and prognosis of patients following tumor resection for colorectal and esophageal cancers[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0158715.
 - [9] MENG Y, WANG L, XU J J, et al. AP4 positively regulates LAPTM4B to promote hepatocellular carcinoma growth and metastasis, while reducing chemotherapy sensitivity[J]. Mol Oncol, 2018, 12(3): 373-390.
 - [10] TIAN M, CHEN Y, TIAN D, et al. Beclin1 antagonizes LAPTM4B-mediated EGFR overactivation in gastric cancer cells[J]. Gene, 2017, 626: 48-53.
 - [11] FAN L, STRASSER-WEIPPL K, LI J J, et al. Breast cancer in China[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7): e279-e289.
 - [12] MONTASERI H, KRUGER C A, ABRAHAMSE H. Review: organic nanoparticle based active targeting for photodynamic therapy treatment of breast cancer cells[J]. Oncotarget, 2020, 11(22): 2120-2136.
 - [13] JAMESON J L, LONGO D L. Precision medicine-personalized, problematic, and promising[J]. N Engl J Med, 2015, 372(23): 2229-2234.
 - [14] UENO T. Biomarkers of neoadjuvant/adjuvant endocrine therapy for ER-positive/HER2-negative breast cancer[J]. Chin Clin Oncol, 2020, 9: 35.
 - [15] SCHMID P, CORTES J, PUSZTAI L, et al. Pembrolizumab for early Triple-Negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382(9): 810-821.
 - [16] 刘歆荣, 周柔丽, 张青云, 等. 人肝癌相关新基因编码产物 LAPTM4B 的鉴定及其生物学特性[J]. 北京大学学报(医学版), 2003, 35(4): 340-347.
 - [17] KONG F M, GAO F F, CHEN J, et al. Overexpressed LAPTM4B-35 is a risk factor for cancer recurrence and poor prognosis in non-small-cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(35): 56193-56199.
 - [18] LI M, ZHOU R L, SHAN Y, et al. Targeting a novel cancer-driving protein (LAPTM4B-35) by a small molecule (ETS) to inhibit cancer growth and metastasis[J]. Oncotarget, 2016, 7(36): 58531-58542.
 - [19] SHAO G Z, ZHOU R L, ZHANG Q Y, et al. Molecular cloning and characterization of LAPTM4B, a novel gene upregulated in hepatocellular carcinoma[J]. Oncogene, 2003, 22(32): 5060-5069.
 - [20] MENG F, LI H, ZHOU R, et al. LAPTM4B gene polymorphism and endometrial carcinoma risk and prognosis[J]. Biomarkers, 2013, 18(2): 136-143.
 - [21] WANG S, ZHANG Q Y, ZHOU R L. Relationship between LAPTM4B gene polymorphism and susceptibility of primary liver cancer[J]. Ann Oncol, 2012, 23(7): 1864-1869.
 - [22] ZHANG M, XU J J, ZHOU R L, et al. cAMP responsive element binding protein-1 is a transcription factor of lysosomal-associated protein transmembrane-4 beta in human breast cancer cells[J]. PLoS One, 2013, 8: e57520.
 - [23] WANG L, MENG Y E, XU J J, et al. The transcription factor AP4 promotes oncogenic phenotypes and cisplatin resistance by regulating LAPTM4B expression[J]. Mol Cancer Res, 2018, 16(5): 857-868.
 - [24] MENG Y, WANG L, CHEN D, et al. LAPTM4B: an oncogene in various solid tumors and its functions[J]. Oncogene, 2016, 35(50): 6359-6365.
 - [25] WANG Z X, GUO M Y, REN J, et al. Identification of lysosome-associated protein transmembrane-4 as a novel therapeutic target for osteosarcoma treatment. orthop Surg[J]. Orthop Surg, 2020, 12(4): 1253-1260.
 - [26] XIA L Z, YIN Z H, REN Y W, et al. The relationship between LAPTM4B polymorphisms and cancer risk in Chinese Han population: a meta-analysis[J]. Springerplus, 2015, 4(1): 1-8.
 - [27] FAN M, LIU Y, ZHOU R, et al. Association of LAPTM4B gene polymorphism with breast cancer susceptibility[J]. Cancer Epidemiol, 2012, 36(4): 364-368.
 - [28] 吕杨. LAPTM4B 对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞系生物学行为的影响[D]. 大连: 大连医科大学, 2017.

(收稿日期: 2020-04-30 修回日期: 2020-08-26)

(上接第 15 页)

- [7] 方丽, 周进, 谢华, 等. 姜黄素对结肠癌 HT-29 细胞生长增殖、细胞周期分布及 Cyclin D1 基因表达的影响[J]. 重庆医学, 2016, 45(32): 4479-4481.
- [8] 马俊芳, 崔博, 沈东超, 等. Cyclin D1 基因过表达慢病毒载体的构建和对神经干细胞增殖的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10(2): 98-101.
- [9] 杨思霞, 李纬, 谢泽萍, 等. 五指毛桃提取物对 HepG_2 细胞凋亡的影响及机制研究[J]. 中药材, 2019, 42(7): 1670-1673.
- [10] 文全庆, 贾延劼, 王明闯, 等. 大鼠脑缺血急性期脑组织 miRNA 的表达变化[J]. 重庆医科大学学报, 2008, 33(1): 23-26.
- [11] 张鹏飞. MiR-139 直接抑制 TOP1 的表达影响肝细胞肝癌的增殖和迁移[D]. 西安: 第四军医大学, 2017.
- [12] 沙如拉. 红花黄色素 B 通过 miR34a, p53/caspase9 通路调控肝癌凋亡的机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.

(收稿日期: 2020-05-11 修回日期: 2020-09-10)