

• 论 著 •

34 个单核苷酸多态性位点与儿童 ALL 的关联性研究^{*}

陈娜云, 刘 洋, 方代华[△]

徐州医科大学附属徐州儿童医院输血科, 江苏徐州 221000

摘 要:**目的** 探讨 34 个单核苷酸多态性(SNPs)位点与儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)发病风险的关联性。**方法** 检索文献选取 ALL 易感基因的 34 个 SNPs 位点,采用病例-对照研究,对 300 例 ALL 患儿与 300 例健康儿童的外周血标本,用磁珠法提取基因组 DNA,通过 MassArray Iplex Gold 方法对候选 SNPs 进行基因检测分型,使用 MobaXterm 软件分析 34 个候选 SNPs 位点与儿童 ALL 的关联性。**结果** ALL 组和健康对照组以下 10 个位点 RYR2 rs7554607、IKZF1 (rs11980379、rs4132601)、DDC (rs2167364、rs880028)、NR (rs10272724、rs10417924、rs12769953、rs4982731)和 DGCR8 rs1640299 在多种遗传模型中差异有统计学意义($P<0.05$),并与儿童 ALL 的发病风险增加有关($OR>1$)。IL2RA rs706778、ARID5B rs10821938、C5orf22 rs10035440、CEBPE rs2144827 和 GSDMB rs2290400 5 个位点在 ALL 组和健康对照组的多种遗传模型中差异有统计学意义($P<0.05$),与儿童 ALL 风险降低相关($OR<1$)。**结论** 经关联性分析证实了多个 SNPs 位点与儿童 ALL 具有关联性。

关键词:急性淋巴细胞白血病; 单核苷酸多态性; 关联性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.14.008

中图法分类号:R733.71

文章编号:1673-4130(2026)14-1711-07

文献标志码:A

Association of 34 single nucleotide polymorphisms with childhood ALL^{*}

Chen Nayun, Liu Yang, Fang Daihua[△]

Department of Blood Transfusion, the Affiliated Xuzhou Children's Hospital of
Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Abstract: Objective To investigate the association between 34 single nucleotide polymorphisms (SNPs) and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** A total of 34 SNPs of ALL susceptibility genes were selected from literature search. A case-control study was conducted. Peripheral blood samples were collected from 300 ALL children and 300 healthy children. Genomic DNA was extracted by magnetic beads method, and candidate SNPs were genotyped by MassArray Iplex Gold method. MobaXterm software was used to analyze the association of 34 candidate SNPs with ALL in children. **Results** The following 10 sites were identified in ALL and healthy controls: RYR2 rs7554607, IKZF1 (rs11980379, rs4132601), DDC (rs2167364, rs880028), NR (rs10272724, rs10417924, rs12769953, rs4982731) and DGCR8 rs1640299, which were significantly different in multiple genetic models ($P<0.05$), and were associated with the increased risk of ALL in children ($OR>1$). IL2RA rs706778, ARID5B rs10821938, C5orf22 rs10035440, CEBPE rs2144827 and GSDMB rs2290400 were significantly different between ALL group and healthy control group in multiple genetic models ($P<0.05$), and were associated with a reduced risk of ALL in children ($OR>1$). **Conclusion** Association analysis confirmed that multiple SNPs were associated with ALL in children.

Key words: acute lymphoblastic leukemia; single nucleotide polymorphism; association

急性淋巴细胞白血病(ALL)是常见的儿童肿瘤性疾病, 占所有儿童肿瘤的 25%, 2~5 岁为发病高峰^[1-2]。该病是因前体 B、成熟 B 或 T 淋巴细胞发生克隆性异常增殖所致的恶性疾病, 临床表现归结为贫血、出血、发热和白血病细胞对全身各脏器组织浸润引起的症状。儿童 ALL 是环境因素和遗传因素相互

作用的结果^[3-4], 但其确切发病机制仍不清楚。现有流行病学研究表明, 包括病毒、血液系统缺陷性疾病、细菌、化学物质、母亲孕期感染、放射线暴露等因素是儿童 ALL 的发病风险因素^[5]。遗传学研究指出, 遗传缺陷是儿童 ALL 发展的重要风险因素^[6]。

全基因组关联研究(GWAS)已经确定 ARID5B、

^{*} 基金项目: 徐州市重点研发计划面上项目(KC22201)。

作者简介: 陈娜云, 女, 副主任技师, 主要从事血液学和输血医学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 471871024@qq.com。

CEBPE、BMI1、CDKN2A/2B 等是与儿童 ALL 风险相关的易感基因^[7]。但易感基因存在明确的种族和或族裔群体特异性,例如 ARID5B 在西班牙裔中更常见^[8],ARID5B rs10821936 与白种人儿童期 ALL 的发生概率有关^[9],GWAS 已报道的 ALL 易感基因是否为中国人群的易感基因,需要进一步进行证实。而儿童 ALL 因相对较成人受环境影响较小,受个体遗传背景的影响较多,是 ALL 分子流行病学较好的研究群体。因此,本研究收集 ALL 患儿和健康儿童外周血标本,采用病例-对照研究,通过分析 34 个候选单核苷酸多态性(SNPs)位点与 ALL 的关联性,探讨与中国儿童 ALL 相关的 SNPs 位点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 2 月至 2023 年 9 月本院临床确诊的 300 例住院 ALL 患儿为 ALL 组,平均年龄(5.22±0.32)岁,其中男 183 例,女 117 例。选取同期本院健康体检儿童 300 例为健康对照组,平均年龄(5.12±2.10)岁,其中男 183 例,女 117 例。ALL 组和健康对照组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。ALL 组的所有患儿均使用细胞形态学、遗传学、免疫学和分子生物学分析诊断为 ALL。排除非 ALL 或其他遗传疾病的儿童。本研究由本院伦理委员会审核并批准(伦理号:2023-05-09-H09),所有纳入本研究的研究对象均被完全告知并签署知情同意书。

1.2 标本处理 抽取 ALL 组与健康对照组研究对象外周血 3 mL,置于 EDTA-K₂ 抗凝的采血管中,颠倒混匀 7~8 次,充分将血液与抗凝剂混匀以防止血液凝集,对其进行编号,将抗凝血置于在-80℃冰箱保存。

1.3 方法

1.3.1 SNPs 位点选择 筛选 34 个与 ALL 相关的 SNPs 位点,所有的这些位点都满足了在 Hapmap 亚洲人群中其最小等位基因频率大于 5%的标准。

1.3.2 基因组 DNA 提取 采用磁珠法提取基因组 DNA,将真空采血管中的抗凝血液转入到相应规格的离心管中,按照说明书的操作步骤提取 DNA。使用 Nanodrop 2000(超微量紫外分光光度计)进行 DNA 浓度检测,浓度与纯度都合格的样本可进行进一步的检测实验。

1.3.3 基因型分析 采用 MassArray Iplex Gold 基因检测分型技术进行基因分型。按照仪器操作说明使用 MassArray 点样仪将制备好的已纯化的引物延伸产物点到检测芯片的相应位置上。按照实验操作流程,将制备好的芯片放进 MassArray 质谱仪中,进行质谱检测。检测出的结果使用 Agena Typer 4.0 Software 进行判读。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件对数据进行处理和分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,当列联表中基因型或等位基因频率<5%时采用 Fisher's 精确检验。采用 Logistic 回归分析基因多态性与 ALL 的关系并计算 OR 及 95%CI,使用 MobaXterm 软件进行关联分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 34 个候选 SNPs 位点基本信息 该研究共选择了 34 个 SNPs 位点,这些位点在染色体的位置、功能、等位基因、次等位基因、次等位基因频率及遗传平衡检测结果见表 1,此 34 个位点均符合遗传平衡检验($P>0.05$)。

表 1 候选 SNPs 的基本信息

SNPs	基因	染色体	碱基对位置	功能注释	等位基因	次等位基因	次等位基因频率	P
rs636832	AGO1	1	35897874	内含子变异	G/A	G	0.36	1.00
rs595961	AGO1	1	35902179	内含子变异	A/G	A	0.45	0.42
rs10873876	ST6GALNAC3	1	76306643	内含子变异	T/C	T	0.30	1.00
rs3024505	NR	1	206766559	—	A/G	A	0.09	0.58
rs7554607	RYR2	1	237103303	内含子变异	G/A	G	0.37	1.00
rs583911	IL12bA	3	159992603	内含子变异	A/G	A	0.42	0.22
rs1046014	FASTKD3	5	7859321	非编码转录本变异	C/T	C	0.23	0.81
rs2307116	MTRR、FASTKD3	5	7861872	内含子变异	A/G	A	0.24	0.33
rs10035440	C5orf22	5	31539356	内含子变异	C/T	C	0.16	0.70
rs3181224	LOC105377683	5	159313842	内含子变异	G/A	G	0.10	0.53
rs1360756	SMLR1	6	130828276	内含子变异	C/T	C	0.47	0.60
rs9388857	SMLR1	6	130828738	内含子变异	T/G	T	0.47	1.00
rs6964823	IKZF1、LOC124901631	7	50392398	内含子变异	A/G	A	0.37	0.21

续表 1 候选 SNPs 的基本信息

SNPs	基因	染色体	碱基对位置	功能注释	等位基因	次等位 基因	次等位 基因频率	P
rs11978267	IKZF1	7	50398606	内含子变异	G/A	G	0.23	0.84
rs11980379	IKZF1	7	50402283	3′端非翻译区变异	C/T	C	0.22	0.68
rs4132601	IKZF1	7	50402906	3′端非翻译区变异	G/T	G	0.22	0.68
rs10272724	NR	7	50409515	—	C/T	C	0.21	0.68
rs2167364	DDC	7	50498129	内含子变异	C/T	C	0.27	0.17
rs880028	DDC	7	50502438	内含子变异	G/A	G	0.18	0.31
rs706778	IL2RA	10	6056986	内含子变异	C/T	C	0.50	0.32
rs12769953	NR	10	22118727	—	C/T	C	0.20	0.29
rs10994982	ARID5B	10	61950345	内含子变异	G/A	G	0.44	0.36
rs10821938	ARID5B	10	61965014	内含子变异	A/C	A	0.50	0.13
rs174538	FEN1、MIR611、TMEM258	11	61792609	2KB上游变异	A/G	A	0.28	0.31
rs16917496	KMT5A	12	123409283	非编码转录本变异	C/T	C	0.50	0.15
rs2247119	PHF11、SETDB2-PHF11	13	49513006	内含子变异	C/T	C	0.22	0.28
rs1925742	RCBTB1	13	49535448	内含子变异	C/T	C	0.50	0.42
rs4982731	NR	14	23116124	—	C/T	C	0.33	0.25
rs2144827	CEBPE	14	23118022	内含子变异	A/G	A	0.21	0.71
rs1800566	NQO1	16	69711242	错义变异	A/G	A	0.28	0.82
rs2290400	GSDMB	17	39909987	内含子变异	C/T	C	0.42	0.79
rs10417924	NR	19	41327262	—	T/C	T	0.10	0.32
rs1640299	DGCR8	22	20110836	3′端非翻译区变异	G/T	G	0.38	0.43
rs139919	TNRC6B	22	40330179	3′端非翻译区变异	C/T	C	0.21	0.24

注:NR 为非编码区;—为此项无数据。

2.2 候选 SNPs 位点的基因型在 ALL 组和健康对照组间的比较 经统计发现,RYR2 rs7554607、C5orf22 rs10035440、DDC (rs2167364、rs880028)、NR (rs10272724、rs12769953、rs4982731)、ARID5B rs10821938、CEBPE rs2144827、GSDMB rs2290400 和 DGCR8 rs1640299 在 ALL 组与健康对照组中的基因型分布差异有统计学意义($P<0.05$),其余 23 个 SNPs 在 ALL 组和健康对照组之间的基因型分布差异无统计学意义($P>0.05$)。候选 SNPs 位点基因型在 ALL 组和健康对照组间比较结果见表 2。

2.3 候选 SNPs 位点在多种遗传模型中与 ALL 的关联性 RYR2 rs7554607、IKZF1 (rs11980379、rs4132601)、DDC (rs2167364、rs880028) 和 NR rs10417924 仅在隐性模型下与 ALL 的风险有关($P<0.05$),且隐性模型 $OR>1$ 。NR (rs10272724、

rs12769953)和 DGCR8 rs1640299 在等位基因模型、加性模型和隐性模型下均与 ALL 的风险有关($P<0.05$), $OR>1$,且隐性模型中 OR 值高于其他模型 OR 值。NR rs4982731 在等位基因模型、加性模型和显性模型下均可能与 ALL 的风险有关($P<0.05$), $OR>1$,隐性模型与 ALL 的风险无关($P>0.05$)。IL2RA rs706778 和 ARID5B rs10821938 仅在显性遗传模型下与 ALL 有关($P<0.05$)且 $OR<1$ 。C5orf22 rs10035440 和 CEBPE rs2144827 在等位基因模型、加性模型和显性模型与 ALL 有关($P<0.05$)且 $OR<1$ 。GSDMB rs2290400 仅在隐性模型下与 ALL 有关联($P<0.05$)且 $OR<1$ 。其余 19 个 SNPs 在任何遗传模型中,均未发现与 ALL 的关联($P>0.05$)。34 个候选 SNPs 位点在多种遗传模型中与 ALL 的关联性见表 3。

表 2 34 个候选 SNPs 基因型分型结果[n(%)]

基因	SNPs	等位基因 (A/B)	ALL 组			健康对照组			χ^2	P	P ^a
			AA	AB	BB	AA	AB	BB			
AGO1	rs636832	G/A	26(8.7)	100(33.3)	174(58.0)	20(6.7)	116(38.7)	164(54.7)	2.26	0.322	0.335
AGO1	rs595961	A/G	19(6.3)	81(27.0)	200(66.7)	11(3.7)	82(27.3)	207(69.0)	2.26	0.323	0.341
ST6GALNAC3	rs10873876	T/C	29(9.7)	109(36.3)	162(54.0)	27(9.0)	127(42.3)	146(48.7)	2.28	0.321	0.318
NR	rs3024505	A/G	0(0.0)	21(7.0)	279(93.0)	1(0.3)	30(10.0)	269(89.7)	—	—	0.191

续表 2 34 个候选 SNPs 基因型分型结果[*n*(%)]

基因	SNPs	等位基因 (A/B)	ALL 组			健康对照组			χ^2	<i>P</i>	<i>P</i> ^a
			AA	AB	BB	AA	AB	BB			
RYR2	rs7554607	G/A	37(12.3)	100(33.3)	163(54.3)	20(6.7)	114(38)	166(55.3)	6.01	0.049	0.047
IL12bA	rs583911	A/G	34(11.3)	120(40.0)	146(48.7)	23(7.7)	137(45.7)	140(46.7)	3.37	0.185	0.185
FASTKD8	rs1046014	C/T	13(4.3)	77(25.7)	210(70.0)	6(2.0)	70(23.3)	224(74.7)	3.36	0.186	0.189
MTRR,FASTKD8	rs2307116	A/G	11(3.7)	113(37.7)	176(58.7)	13(4.3)	115(38.3)	172(57.3)	0.23	0.891	0.905
C5orf22	rs10035440	C/T	2(0.7)	25(8.3)	273(91.0)	2(0.7)	43(14.3)	255(85.0)	—	—	0.049
LOC105377683	rs3181224	G/A	2(0.7)	27(9.0)	271(90.3)	1(0.3)	28(9.3)	271(90.3)	—	—	1.000
SMLR1	rs1360756	C/T	42(14)	128(42.7)	130(43.3)	34(11.3)	127(42.3)	139(46.3)	1.15	0.564	0.58
SMLR1	rs9388857	T/G	47(15.7)	119(39.7)	134(44.7)	33(11.0)	132(44.0)	135(45.0)	3.13	0.209	0.206
IKZF1、LOC124901631	rs6964823	A/G	10(3.3)	55(18.3)	235(78.3)	8(2.7)	65(21.7)	227(75.7)	1.19	0.55	0.531
IKZF1	rs11978267	G/A	15(5.0)	72(24.0)	213(71.0)	10(3.3)	87(29.0)	203(67.7)	2.66	0.265	0.272
IKZF1	rs11980379	C/T	18(6.0)	73(24.3)	209(69.7)	7(2.3)	86(28.7)	207(69.0)	5.91	0.052	0.05
IKZF1	rs4132601	G/T	18(6.0)	73(24.3)	209(69.7)	7(2.3)	86(28.7)	207(69.0)	5.91	0.052	0.05
NR	rs10272724	C/T	26(8.7)	77(25.7)	197(65.7)	7(2.3)	86(28.7)	207(69.0)	11.68	0.003	0.002
DDC	rs2167364	C/T	27(9.0)	71(23.7)	202(67.3)	6(2.0)	97(32.3)	197(65.7)	17.45	0.000	0.000
DDC	rs880028	G/A	23(7.7)	71(23.7)	206(68.7)	6(2.0)	92(30.7)	202(67.3)	12.71	0.002	0.001
IL2RA	rs706778	C/T	45(15.0)	105(35.0)	150(50.0)	44(14.7)	131(43.7)	125(41.7)	5.15	0.076	0.076
NR	rs12769953	C/T	38(12.7)	56(18.7)	206(68.7)	5(1.7)	87(29.0)	208(69.3)	32.06	0.000	0.000
ARID5B	rs10994982	G/A	64(21.3)	134(44.7)	102(34.0)	75(25.0)	142(47.3)	83(27.7)	3.05	0.217	0.216
ARID5B	rs10821938	A/C	70(23.3)	127(42.3)	103(34.3)	68(22.7)	164(54.7)	68(22.7)	11.9	0.003	0.003
FEN1,MIR611,TMEM258	rs174538	A/G	52(17.3)	125(41.7)	123(41.0)	39(13.0)	127(42.3)	134(44.7)	2.34	0.31	0.308
KMT5A	rs16917496	C/T	35(11.7)	126(42.0)	139(46.3)	26(8.7)	144(48.0)	130(43.3)	2.83	0.243	0.249
PHF11,SETDB2-PHF11	rs2247119	C/T	65(21.7)	135(45.0)	100(33.3)	50(16.7)	134(44.7)	116(38.7)	3.15	0.208	0.209
RCBTB1	rs1925742	C/T	73(24.3)	142(47.3)	85(28.3)	63(21.0)	157(52.3)	80(26.7)	1.64	0.441	0.431
NR	rs4982731	C/T	18(6.0)	93(31.0)	189(63.0)	9(3.0)	70(23.3)	221(73.7)	8.74	0.013	0.014
CEBPE	rs2144827	A/G	36(12.0)	120(40.0)	144(48.0)	41(13.7)	145(48.3)	114(38.0)	6.17	0.046	0.046
NQO1	rs1800566	A/G	59(19.7)	151(50.3)	90(30.0)	69(23.0)	153(51.0)	78(26.0)	1.65	0.438	0.445
GSDMB	rs2290400	C/T	11(3.7)	148(49.3)	141(47.0)	30(10.0)	134(44.7)	136(45.3)	9.59	0.008	0.008
NR	rs10417924	T/C	11(3.7)	67(22.3)	222(74.0)	3(1.0)	74(24.7)	223(74.3)	—	—	0.086
DGCR8	rs1640299	G/T	36(12.0)	107(35.7)	157(52.3)	14(4.7)	114(38.0)	172(57.3)	10.59	0.005	0.005
TNRC6B	rs139919	C/T	24(8.0)	117(39.0)	159(53.0)	17(5.7)	127(42.3)	156(52.0)	1.63	0.442	0.447

注：A 为突变等位基因；B 为参考等位基因；*P*^a 为 Fisher’s 精确检验 *P* 值；— 为此项无数据。

表 3 34 个候选 SNPs 位点在多种遗传模型中与 ALL 的关联性

基因	SNPs	等位基因 (A/B)	等位基因模型		加性模型		显性模型		隐性模型	
			OR(95%CI)	<i>P</i>	OR(95%CI)	<i>P</i>	OR(95%CI)	<i>P</i>	OR(95%CI)	<i>P</i>
AGO1	rs636832	G/A	0.97(0.75~1.25)	0.843	0.97(0.75~1.24)	0.788	0.87(0.63~1.20)	0.401	1.33(0.72~2.44)	0.358
AGO1	rs595961	A/G	1.18(0.88~1.58)	0.299	1.17(0.88~1.54)	0.279	1.12(0.79~1.58)	0.523	1.78(0.83~3.81)	0.138
ST6GALNAC3	rs10873876	T/C	0.89(0.70~1.15)	0.408	0.90(0.70~1.15)	0.392	0.81(0.59~1.11)	0.191	1.10(0.63~1.91)	0.748
NR	rs3024505	A/G	0.64(0.37~1.13)	0.160	0.65(0.37~1.14)	0.131	0.66(0.37~1.18)	0.158	0.00(0.00~0.00)	0.999
RYR2	rs7554607	G/A	1.18(0.92~1.53)	0.218	1.16(0.91~1.48)	0.23	1.04(0.75~1.43)	0.826	1.96(1.11~3.48)	0.021
IL12bA	rs583911	A/G	1.04(0.81~1.33)	0.803	1.04(0.82~1.34)	0.732	0.93(0.67~1.28)	0.642	1.55(0.89~2.71)	0.122
FASTKD8	rs1046014	C/T	1.31(0.96~1.79)	0.110	1.30(0.95~1.76)	0.099	1.27(0.88~1.81)	0.199	2.3(0.85~6.16)	0.099
MTRR,FASTKD8	rs2307116	A/G	0.95(0.72~1.24)	0.732	0.94(0.71~1.24)	0.668	0.95(0.68~1.31)	0.740	0.84(0.37~1.91)	0.675

续表 334 个候选 SNPs 位点在多种遗传模型中与 ALL 的关联性

基因	SNPs	等位基因 (A/B)	等位基因模型		加性模型		显性模型		隐性模型	
			OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
C5orf22	rs10035440	C/T	0.60(0.37~0.96)	0.043	0.61(0.38~0.97)	0.038	0.56(0.33~0.93)	0.024	1.01(0.14~7.19)	0.996
LOC105377683	rs3181224	G/A	1.04(0.62~1.73)	1.000	1.05(0.63~1.73)	0.865	1.01(0.59~1.75)	0.964	2.01(0.18~22.28)	0.571
SMLR1	rs1360756	C/T	1.14(0.89~1.44)	0.329	1.13(0.89~1.43)	0.312	1.13(0.82~1.56)	0.466	1.28(0.79~2.08)	0.319
SMLR1	rs9388857	T/G	1.12(0.88~1.42)	0.394	1.11(0.88~1.40)	0.378	1.01(0.73~1.40)	0.943	1.51(0.94~2.43)	0.091
IKZF1、LOC124901631	rs6964823	A/G	0.92(0.65~1.28)	0.668	0.92(0.67~1.27)	0.620	0.86(0.59~1.26)	0.431	1.26(0.49~3.24)	0.631
IKZF1	rs11978267	G/A	0.94(0.70~1.27)	0.761	0.94(0.71~1.26)	0.696	0.85(0.60~1.21)	0.365	1.51(0.67~3.43)	0.320
IKZF1	rs11980379	C/T	1.11(0.82~1.50)	0.543	1.10(0.82~1.47)	0.526	0.96(0.68~1.37)	0.840	2.66(1.09~6.46)	0.031
IKZF1	rs4132601	G/T	1.11(0.82~1.50)	0.543	1.10(0.82~1.47)	0.526	0.96(0.68~1.37)	0.840	2.66(1.09~6.46)	0.031
NR	rs10272724	C/T	1.37(1.03~1.83)	0.040	1.33(1.01~1.75)	0.045	1.16(0.83~1.64)	0.389	3.99(1.70~9.35)	0.001
DDC	rs2167364	C/T	1.19(0.89~1.58)	0.274	1.17(0.89~1.54)	0.263	0.93(0.66~1.31)	0.671	4.89(1.99~12.03)	0.001
DDC	rs880028	G/A	1.16(0.86~1.55)	0.372	1.14(0.86~1.51)	0.355	0.94(0.67~1.33)	0.726	4.09(1.64~10.22)	0.003
IL2RA	rs706778	C/T	0.84(0.66~1.06)	0.163	0.85(0.68~1.07)	0.173	0.71(0.51~0.98)	0.040	1.03(0.65~1.61)	0.905
NR	rs12769953	C/T	1.46(1.09~1.96)	0.012	1.37(1.05~1.78)	0.021	1.03(0.73~1.46)	0.87	8.61(3.33~22.23)	<0.001
ARID5B	rs10994982	G/A	0.82(0.65~1.03)	0.093	0.83(0.66~1.03)	0.093	0.74(0.52~1.05)	0.093	0.81(0.55~1.19)	0.282
ARID5B	rs10821938	A/C	0.80(0.64~1.01)	0.064	0.81(0.64~1.01)	0.060	0.56(0.39~0.80)	0.002	1.04(0.71~1.52)	0.853
FEN1、MIR611、TMEM258	rs174538	A/G	1.19(0.94~1.51)	0.167	1.17(0.93~1.47)	0.173	1.16(0.84~1.60)	0.373	1.40(0.89~2.20)	0.143
KMT5A	rs16917496	C/T	1.00(0.79~1.27)	1.000	0.99(0.78~1.27)	0.952	0.88(0.63~1.21)	0.422	1.38(0.81~2.37)	0.237
PHF11、SETDB2-PHF11	rs2247119	C/T	1.24(0.98~1.56)	0.079	1.22(0.98~1.52)	0.081	1.26(0.90~1.76)	0.179	1.39(0.92~2.09)	0.116
RCBTB1	rs1925742	C/T	1.03(0.82~1.30)	0.817	1.03(0.82~1.30)	0.782	0.91(0.64~1.31)	0.624	1.21(0.83~1.78)	0.322
NR	rs4982731	C/T	1.59(1.18~2.15)	0.003	1.55(1.16~2.07)	0.003	1.64(1.16~2.33)	0.005	2.09(0.92~4.74)	0.077
CEBPE	rs2144827	A/G	0.77(0.61~0.98)	0.039	0.78(0.61~0.98)	0.036	0.66(0.48~0.92)	0.013	0.86(0.53~1.39)	0.532
NQO1	rs1800566	A/G	0.86(0.69~1.08)	0.224	0.86(0.68~1.08)	0.201	0.82(0.57~1.17)	0.273	0.82(0.56~1.22)	0.327
GSDMB	rs2290400	C/T	0.83(0.65~1.06)	0.149	0.81(0.62~1.05)	0.116	0.94(0.68~1.29)	0.697	0.34(0.17~0.70)	0.003
NR	rs10417924	T/C	1.13(0.82~1.57)	0.507	1.13(0.82~1.56)	0.453	1.02(0.71~1.47)	0.918	3.81(1.05~13.82)	0.042
DGCR8	rs1640299	G/T	1.37(1.06~1.77)	0.019	1.36(1.05~1.74)	0.018	1.23(0.89~1.70)	0.207	2.79(1.47~5.28)	0.002
TNRC6B	rs139919	C/T	1.03(0.80~1.33)	0.846	1.03(0.80~1.34)	0.806	0.96(0.69~1.32)	0.787	1.45(0.76~2.76)	0.258

注:A 为突变等位基因;B 为参考等位基因;显性模型为 AA+AB *vs.* BB;隐性模型为 AA *vs.* AB+BB。

3 讨 论

ALL 是最常见的儿童白血病,约占所有儿童白血病的 75%^[10]。尽管近年来 ALL 的治疗不断改进,如分子靶向治疗和嵌合抗原受体 T 淋巴细胞细胞疗法等免疫治疗均取得了显著进展^[11-15],但其发病机制尚未完全阐明,遗传因素在 ALL 的发病中起重要作用。GWAS 已经确定了多个 SNPs 位点与 ALL 风险的增加相关,其中关联性较强的是位于编码转录因子的基因,特别是那些已知编码造血和早期淋巴发育调节因子和肿瘤抑制因子的基因:ARID5B、BAK1、CDKN2A、CDKN2B、CEBPE、DDC、GATA3、IKZF1、IKZF3^[16-19]。SNPs 与 ALL 有种族倾向性,如 GATA3 与西班牙人 ALL 相关^[20-21],USP7 及 ERG 与非洲裔美国人的 ALL 发病风险相关^[22-23]。对国外已报道的 ALL 相关基因 SNPs 位点与中国儿童 ALL 的发病风险的相关性,需要进行验证。本研究通过收集大量 ALL 样本,对候选的 34 个 SNPs 进行关联分析,证实与中国儿童 ALL 相关的易感基因位点。

RYR2 rs7554607、IKZF1 (rs11980379、rs4132601)、

DDC (rs2167364、rs880028) 和 NR rs10417924 仅在隐性模型下可增加 ALL 的发病风险,说明这些 SNPs 致病效应仅在纯合突变时显现,而杂合子影响较小。但其等位基因模型和加性模型分析在两组间并没有差异,可能原因为:基因型分布中突变纯合子在 ALL 组比例升高,但等位基因频率差异较小,导致等位模型和加性模型差异不明显。RYR2 rs7554607 和 DDC (rs2167364、rs880028)位点的基因型分布在 ALL 组和健康对照组之间有明显差异,且突变纯合子在两组间差异最明显,这和隐性模型可增加 ALL 的发病风险的结果一致。IKZF1 (rs11980379、rs4132601) 和 NR rs10417924 的基因型分析在两组之间差异无统计学意义的可能原因是:各基因型比例在 ALL 组和健康对照组中比较接近,需要较大的样本量才能检测到基因型分布的细微差异,且基因型分析涉及多个比较(3 种基因型),需进行多重校正,可能导致统计灵敏度降低。

NR (rs10272724、rs12769953)和 DGCR8 rs1640299 位点的基因型分布在 ALL 组和健康对照组之间有明显差异,且这些 SNPs 在等位基因模型、加性模型和隐

性模型下均与 ALL 的发病风险相关,突变等位基因可增加 ALL 的发生风险,且隐性模型中 OR 值高于其他模型,表明突变等位基因纯合子可能是 ALL 关键风险因素。

NR rs4982731 位点的基因型分布在 ALL 组和健康对照组之间有明显差异,在等位基因模型、加性模型和显性模型下均与 ALL 的风险有关,提示突变等位基因及含有突变等位基因的基因型可增加 ALL 的发生风险。隐性模型与 ALL 的风险相关不明显,提示此 SNPs 携带一个突变基因可显著增加 ALL 的发生风险,而第 2 个突变基因未进一步放大风险效应。

IL2RA rs706778 和 ARID5B rs10821938 在显性遗传模型下对 ALL 有保护作用,含有突变基因的基因型可降低 ALL 的发生,但等位基因模型、加性模型下均无明显差异,原因可能为显性模型的统计敏感性,通过合并突变等位基因纯合子和杂合子,增加了样本量,显性模型被放大从而主导了显性模型的保护效应。因此需要增加样本以提高等位基因模型和加性模型的统计功效。但 IL2RA rs706778 位点的基因型分布在 ALL 组和健康对照组之间无明显差异,可能原因为统计功效与模型敏感性的差异导致;或者这个位点通过调控基因表达或表观遗传修饰发挥作用,而非直接改变基因型分布。

C5orf22 rs10035440 和 CEBPE rs2144827 位点基因型分布在 ALL 组和健康对照组之间有明显差异,等位基因模型、加性模型和显性模型下均可降低 ALL 的发生风险,提示突变等位基因及含有突变基因的基因型对 ALL 的发生具有保护作用。GSDMB rs2290400 位点基因型分布在 ALL 组和健康对照组之间有明显差异,其突变纯合子差异最明显,且仅在隐性模型降低 ALL 的发生风险,提示突变纯合状态具有保护效应,杂合时没有明显效应。但等位基因模型和加性模型分析无明显差异,可能需要更大的样本量来检测其差异。

综上所述,经统计分析发现 RYR2 rs7554607、IKZF1 (rs11980379、rs4132601)、DDC (rs2167364、rs880028)、NR (rs10272724、rs10417924、rs12769953、rs4982731)和 DGCR8 rs1640299 与中国儿童 ALL 的发病风险有关,这些位点可能是中国儿童 ALL 的潜在遗传标记;IL2RA rs706778、ARID5B rs10821938、C5orf22 rs10035440、CEBPE rs2144827 和 GSDMB rs2290400 与儿童 ALL 风险降低有关。本研究结果可为进一步研究儿童 ALL 的遗传机制提供线索,部分 SNPs 可作为候选靶点用于风险预测模型,但本研究结果仍有一定局限性,后续仍需扩大样本量、结合亚组分析和功能实验,进一步验证这些 SNPs 是如何通过分子机制影响 ALL 的发生及发展。

参考文献

[1] Namayandeh S M, Khazaei Z, Lari N M, et al. GLOBAL leukemia in children 0—14 statistics 2018, incidence and mortality and human development index (HDI): GLOBOCAN sources and methods[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21(5): 1487-1494.

[2] Bhojwani D, Yang J J, Pui C H. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Pediatr Clin North Am, 2015, 62(1): 47-60.

[3] Cobaleda C, Godley L A, Nichols K E, et al. Insights into the molecular mechanisms of genetic predisposition to hematopoietic malignancies; the importance of gene-environment interactions[J]. Cancer Discov, 2024, 14(3): 396-405.

[4] Wang X, Zhong C, Ma X, et al. The influence of DNA repair genes and prenatal tobacco exposure on risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a gene-environment interaction study[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2025, 34(1): 100-107.

[5] Schmidt J A, Hornhardt S, Erdmann F, et al. Risk factors for childhood leukemia: radiation and beyond[J]. Front Public Health, 2021, 9: 805757.

[6] Bloom M, Maciaszek J L, Clark M E, et al. Recent advances in genetic predisposition to pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Expert Rev Hematol, 2020, 13(1): 55-70.

[7] Klcio J M, Mullighan C G. Advances in germline predisposition to acute leukaemias and myeloid neoplasms[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(2): 122-137.

[8] Xu H, Cheng C, Devidas M, et al. ARID5B genetic polymorphisms contribute to racial disparities in the incidence and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(7): 751-757.

[9] Yang J L, Liu Y N, Bi Y Y, et al. ARID5B gene polymorphisms and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis[J]. Int J Hematol, 2019, 110(3): 272-284.

[10] 竺晓凡. 儿童急性 B 淋巴细胞白血病的优化治疗[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(4): 344-349.

[11] Jin Q, Harris E, Myers J A, et al. Disruption of cotranscriptional splicing suggests RBM39 is a therapeutic target in acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2024, 144(23): 2417-2431.

[12] Verbeek T C A I, Vrenken K S, Arentsen-Peters S T C J M, et al. Selective inhibition of HDAC class II A as therapeutic intervention for KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia[J]. Commun Biol, 2024, 7(1): 1257.

[13] Hong D S, Leonard J. Novel biomarkers and molecular targets in ALL[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2024, 19(1): 18-34.

[14] Kantarjian H, Jabbour E. Adult acute lymphoblastic leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring[J]. American J Hematol, 2025, 100(7): 1205-1231. (下转第 1723 页)

• 论 著 •

上皮性卵巢癌组织 OTUB2、COL6A3 表达与上皮间质转化的相关性及其预后意义*

胡丽娜, 朱争艳, 宋 玉, 黄 玉, 郭静秋, 鲁晶泉[△]

武汉市第三医院/武汉大学附属同仁医院妇科, 湖北武汉 430060

摘要:目的 探讨上皮性卵巢癌(EOC)组织中含 OTU 结构域的泛素醛结合蛋白 2(OTUB2)、Ⅵ型胶原蛋白 A3(COL6A3)中的表达,分析二者与上皮间质转化(EMT)标志物的相关性以及对 EOC 预后的评估价值。**方法** 选取 2019 年 4 月至 2022 年 4 月于该院诊治的 118 例 EOC 患者为研究对象。采用实时荧光定量 PCR 检测组织中 OTUB2 mRNA、COL6A3 mRNA 表达及 EMT 相关基因[上皮钙黏蛋白(E-cadherin) mRNA、间质钙黏蛋白(N-cadherin) mRNA、锌指转录因子(Snail) mRNA]表达。采用免疫组织化学检测 OTUB2、COL6A3 蛋白表达水平。利用 Pearson 相关分析 OTUB2、COL6A3 与 EMT 标志物的相关性, Kaplan-Meier 生存曲线和 Cox 比例风险回归分析患者生存情况。**结果** EOC 癌组织 OTUB2 mRNA、COL6A3 mRNA、N-cadherin mRNA、Snail mRNA 表达高于癌旁组织($P < 0.001$), E-cadherin mRNA 表达低于癌旁组织($P < 0.001$)。癌组织中 OTUB2 mRNA 与 N-cadherin mRNA、Snail mRNA 均呈正相关($r = 0.659, 0.751, P < 0.001$), 与 E-cadherin 呈负相关($r = -0.691, P < 0.001$); COL6A3 mRNA 与 N-cadherin mRNA、Snail mRNA 均呈正相关($r = 0.662, 0.668, P < 0.001$)与 E-cadherin 呈负相关($r = -0.739, P < 0.001$); OTUB2 mRNA 与 COL6A3 mRNA 呈正相关($r = 0.611, P < 0.001$)。癌组织 OTUB2 阳性率[66.10%(78/118) vs. 7.63%(9/118)]、COL6A3 阳性率[67.80%(80/118) vs. 6.78%(8/118)]高于癌旁组织($\chi^2 = 86.677, 93.936, P < 0.001$)。与国际妇产科联盟(FIGO)分期 I ~ II 期、无淋巴结转移的癌组织 OTUB2、COL6A3 蛋白阳性率比较, FIGO 分期 III 期、淋巴结转移癌组织的 OTUB2、COL6A3 蛋白阳性率升高($P < 0.001$)。OTUB2 阳性组患者 3 年总体生存率[52.56%(41/78) vs. 87.50%(35/40)]低于阴性组, COL6A3 阳性组 3 年总体生存率[53.75%(43/80) vs. 86.84%(33/38)]低于阴性组(Log-Rank $\chi^2 = 13.880, 12.240, P < 0.001$)。Cox 比例风险回归分析结果显示, OTUB2 阳性($HR = 1.365, 95\%CI 1.104 \sim 1.687$)、COL6A3 阳性($HR = 1.355, 95\%CI 1.145 \sim 1.604$)、FIGO 分期 III 期($HR = 1.436, 95\%CI 1.085 \sim 1.901$)、淋巴结转移($HR = 1.270, 95\%CI 1.065 \sim 1.515$)是影响 EOC 患者预后的危险因素($P < 0.001$)。**结论** OTUB2、COL6A3 在 EOC 中高表达, 均与 EMT 过程密切相关, 可能在 EOC 进展中发挥重要作用。

关键词: 上皮性卵巢癌; 含 OTU 结构域的泛素醛结合蛋白 2; Ⅵ型胶原蛋白 A3; 上皮间质转化; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.14.009

中图法分类号:R737.31

文章编号:1673-4130(2026)14-1717-07

文献标志码:A

Correlation and prognostic significance of OTUB2 and COL6A3 expression with epithelial-mesenchymal transition in epithelial ovarian cancer tissues*

Hu Lina, Zhu Zhengyan, Song Yu, Huang Yu, Guo Jingqiu, Lu Jingquan[△]

Department of Gynaecology, Wuhan Third Hospital/Wuhan University Affiliated Tongren Hospital, Wuhan, Hubei 430060, China

Abstract: Objective To investigate the expression of OTU domain-containing ubiquitin-aldehyde binding protein 2(OTUB2) and type Ⅵ collagen A3 (COL6A3) in epithelial ovarian cancer (EOC) tissues, and to analyze their correlation with epithelial-mesenchymal transition (EMT) markers and their prognostic value in EOC. **Methods** A total of 118 EOC patients diagnosed and treated in this hospital from April 2019 to April 2022 were selected as the research objects. The expressions of OTUB2 mRNA, COL6A3 mRNA and EMT-related genes (E-cadherin mRNA, N-cadherin mRNA, Snail mRNA) in tissues were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. The expression of OTUB2 and COL6A3 protein was detected by immunohisto-

* 基金项目:湖北省卫生健康委指导性项目(WJ2021F005)。

作者简介:胡丽娜,女,医师,主要从事妇科肿瘤相关研究。 [△] 通信作者, E-mail:953736405@qq.com。