

# STAT4 遗传变异与原发性肝癌病理特征的关联

钟旋 周新风 魏志梅 刘桂炎 郜艳晖 于新发 陈思东 刘丽

510310 广州, 广东药科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(钟旋、周新风、魏志梅、刘桂炎、郜艳晖、陈思东、刘丽); 528300 佛山, 南方医科大学顺德医院肿瘤科(于新发)

通信作者: 刘丽, E-mail: pupuliu919@163.com

DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2019.08.021

**【摘要】** 目的 探讨 STAT4 遗传变异及其与运动的交互作用对原发性肝癌患者病理特征的影响。方法 在 601 例新发肝癌患者中, 采用多因素 Logistic 回归分析模型分析 rs7574865、rs897200、rs1031507 与肿瘤淋巴结转移(tumor node metastasis, TNM)分期、门脉癌栓的关联。应用相乘交互项和“Delta”法分别评价相乘和相加交互作用。结果 在显性模型下, rs897200 变异与患者首诊时晚期的风险存在临界统计学关联(调整 OR = 0.64, 95% CI: 0.41 ~ 1.01, P = 0.057)。携带 rs1031507 CC + AC 基因型的患者晚期风险低于 AA 基因型患者(调整 OR = 0.63, 95% CI: 0.40 ~ 0.99, P = 0.046)。叉生分析中, 与携带 rs897200 CT + CC 基因型且有运动的患者相比, 缺乏运动的 TT 基因型患者晚期风险增高(OR = 3.71, 95% CI: 1.97 ~ 6.98, P < 0.001)。类似, rs1031507 AA 基因型与缺乏运动共同升高患者的晚期风险(OR = 3.78, 95% CI: 2.01 ~ 7.13, P < 0.001)。但未观察到 rs897200、rs1031507 与运动存在影响肝癌分期的统计学交互作用。结论 STAT4 rs897200 和 rs1031507 遗传变异的独立效应及与运动的联合效应影响肝癌患者首诊时的临床分期。

**【关键词】** STAT4; 原发性肝癌; 遗传变异; TNM 分期; 门脉癌栓

**【中图分类号】** R181.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3679(2019)08-0992-06

**基金项目:** 广东省自然科学基金(2016A030313809); 广州市科技计划项目珠江科技新星专题(201806010103)

**Association analysis between genetic variants in STAT4 and pathological characteristics of primary liver cancer** ZHONG Xuan, ZHOU Xin-feng, WEI Zhi-mei, LIU Gui-yan, GAO Yan-hui, YU Xin-fa, CHEN Si-dong, LIU Li

Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510310, China (Zhong X, Zhou XF, Wei ZM, Liu GY, Gao YH, Chen SD, Liu L); Department of Oncology, Shunde Hospital of Southern Medical University, Foshan 528300, China (Yu XF)  
Corresponding author: LIU Li, E-mail: pupuliu919@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of genetic variants in STAT4 and its interaction with exercise on the pathological characteristics of patients with liver cancer. **Methods** In the 601 new patients with primary liver cancer, multivariate Logistic regression model was used to analyze the genetic association with the risks of advanced stage and portal vein tumor thrombosis at first diagnosis for patients. The multiplicative interaction term and the "Delta" method were used to evaluate the multiplicative and additive interactions, respectively. **Results** Under the dominant model, the rs897200 variant showed a marginally statistical association with the risk of advanced liver cancer at first diagnosis for patients (adjusted OR = 0.64, 95% CI: 0.41 - 1.01, P = 0.057). Carriers of the rs1031507 CC + AC genotype had a lower risk of advanced liver cancer than those with the AA genotype (adjusted OR = 0.63, 95% CI: 0.40 - 0.99, P = 0.046). In the crossover analysis, compared with the patients who carried the

rs897200 CT + CC genotype and had exercise, the TT genotype carriers being lack of exercise showed an increased risk of advanced cancer ( $OR = 3.71$ , 95%  $CI: 1.97 - 6.98$ ,  $P < 0.001$ ). Similarly, the rs1031507 AA genotype and the lack of exercise jointly increased the risk of advanced cancer ( $OR = 3.78$ , 95%  $CI: 2.01 - 7.13$ ,  $P < 0.001$ ). However, no statistical interactions between the genetic factors and exercise were observed for liver cancer stages. **Conclusion** The genetic variants in *STAT4*, rs897200 and rs1031507, solely or jointly with exercise, affect the clinical stage of liver cancer at patients' first diagnosis.

**【Key words】** *STAT4*; Primary liver cancer; Genetic variants; TNM stage; Portal vein cancer thrombus

**Fund programs:** Natural Science Foundation of Guangdong Province (2016A030313809); Pearl River Nova Program of Guangzhou Science and Technology Project (201806010103)

(*Chin J Dis Control Prev* 2019, 23(8):992-997)

原发性肝癌(简称“肝癌”)是我国常见的致死性恶性肿瘤,半数以上患者确诊时已处中晚期<sup>[1]</sup>。深入研究肝癌侵袭、转移、发展机制,对于防治肝癌具有重要意义。遗传变异不仅决定个体对肝癌发生的易感性,且影响着肝癌发展<sup>[2]</sup>。*STAT4*是全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)识别的肝癌易感基因<sup>[3]</sup>,其编码蛋白为 *JAK/STAT* 信号通路的关键转录因子<sup>[4]</sup>。已有不少研究评价 *STAT4* 遗传变异与肝癌发生风险的关联性,但鲜见 *STAT4* 遗传变异与肝癌病理特征关系的报道。本研究在广东顺德 601 例新发肝癌患者中,检测 *STAT4* 基因中 GWAS 报道的肝癌关联变异(rs7574865)以及 2 个潜在功能变异(rs897200 和 rs1031507),开展肝癌肿瘤淋巴结转移(tumor node metastasis, TNM)分期、门脉癌栓的遗传关联分析,并挖掘影响肝癌发展的基因-环境交互作用,以期对肝癌的早期发现、预后管理提供生物标志。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 本研究于 2010 年 9 月 - 2014 年 10 月在南方医科大学顺德医院募集原发性肝癌新发患者 601 例。患者均经组织病理学或影像学检查确诊,诊断标准符合《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)》<sup>[5]</sup>。排除其他部位恶性肿瘤的肝转移者、肝占位疑似者。研究经广东药科大学伦理委员会审核批准。患者在调查前已签署知情同意书。

**1.2 资料收集** 采用自制问卷进行面谈式调查,内容包括一般情况、吸烟、饮酒和运动等生活行为习惯以及肝癌家族史等。首诊时的临床信息从病案系统中提取,包括乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染、门脉癌栓、肿瘤原发灶、淋巴结转移和远处转移等信息。门脉癌栓的判断以影像学资料为依据。TNM 分期由肿瘤科医生采用 2010 年国际抗癌联盟

(union for international cancer control, UICC)-美国癌症联合会(American joint committee on cancer, AJCC)制定的第七版标准判断<sup>[6]</sup>。将 I、II 期患者划分为早期组,III、IV 期患者划分为晚期组。肝癌家族史指一级亲属患有原发性肝癌史;运动指每周锻炼至少 1 次、每次 10 min 及以上。HBV 慢性感染指乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)和乙型肝炎核心抗体(hepatitis B core antibody, HBcAb)均为阳性。其他变量定义见课题组已发表论文<sup>[7]</sup>。

### 1.3 目标遗传变异筛选、DNA 提取及基因分型

除 rs7574865 外,本研究利用 HaploReg、RegulomeDB 等生物信息学数据库,对 *STAT4* 的常见遗传变异(MAF > 0.05)进行功能注释,结合文献筛选出两个潜在功能变异 rs897200 和 rs1031507。rs897200 和 rs1031507 所在位置存在染色质免疫共沉淀测序(ChIP-seq)组蛋白修饰信号峰,并且在 Regulome DB 的评分分别为 1d 和 1f。

患者在治疗前采集静脉抗凝血 5ml。采用天根生化科技有限公司试剂盒提取 DNA。应用 TaqMan 荧光定量 PCR 技术,使用 ABI Prism 7900HT 型 PCR 仪检测遗传变异。设置空白对照和 5% 重复对照,重复样本分型一致率达 100%。

**1.4 统计学方法** 采用  $\chi^2$  检验比较基因型在不同病理特征组的分布差异。采用多因素 Logistic 回归分析模型,调整性别、年龄、吸烟、饮酒、运动等因素后,评价遗传变异与病理特征的关联性。对有统计学意义的结果计算假阳性结果报告率(false positive report probability, *FPRP*)进行多重假设检验校正<sup>[8]</sup>。设定 *FPRP* 阈值为 0.5,先验概率为 0.1。采用简单相加法计算每位患者的遗传风险评分<sup>[9]</sup>。基于叉生分析,分别采用相乘交互项和“Delta”法评价基因-环境的相乘和相加交互作用<sup>[10]</sup>。所有分析在

SAS V9.4 软件进行。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 研究对象特征** 共纳入 601 例新发肝癌患者, 平均发病年龄为 (55.44 ± 11.77) 岁。男女性别比为 6.42 : 1。I、II、III、IV 期患者占比分别为 3.98%、14.36%、45.85% 和 35.81%。早期与晚期组的性别、年龄、吸烟、饮酒、HBV 慢性感染和肝癌家族史均无统计学差异, 见表 1。但运动在早、晚期组存在统计学差异 ( $\chi^2 = 18.94, P < 0.001$ )。调整性别、年龄等因素后, 运动与患者首诊时的晚期风险降低存在统计学关联 (调整  $OR = 0.39, 95\% CI: 0.26 \sim 0.61, P < 0.001$ )。有门脉癌栓和无癌栓的患者比例分别是 10.62% 和 89.38%。除年龄外, 有癌栓与无癌栓组间的性别、运动、吸烟、HBV 慢性感染均无统计学差异。

**2.2 STAT4 遗传变异与 TNM 分期、门脉癌栓的关联分析** rs7574865、rs897200 和 rs1031507 的基因型在早期与晚期组的分布均无统计学差异, 见表 2。显性模型下, rs897200 变异与晚期风险存在临界统计学关联 (调整  $OR = 0.64, 95\% CI: 0.41 \sim 1.01,$

$P = 0.057$ )。此外, 调整性别、年龄等因素后, rs1031507 AC + CC 基因型患者的 ( $OR = 0.63, 95\% CI: 0.40 \sim 0.99, P = 0.046$ )。经多重检验校正后, 显性模型下 rs1031507 变异仍与肝癌分期存在统计学关联 ( $FPRP = 0.446$ )。在不同遗传模型下未观察到遗传变异与癌栓的关联, 见表 3。

**2.3 遗传风险评分与 TNM 分期、门脉癌栓的关联分析** 对每位患者计算 rs897200 和 rs1031507 构成的遗传风险评分, 见表 4。将评分划分为低风险 (0 ~ 2) 和高风险 (3 ~ 4) 两个等级。高风险评分患者晚期风险是低评分者的 1.58 倍 ( $95\% CI: 1.00 \sim 2.49, P = 0.048$ )。多重检验校正后, 评分与肝癌分期仍然关联 ( $FPRP = 0.444$ )。未观察到风险评分与门脉癌栓的统计学关联。

**2.4 rs897200、rs1031507 与运动交互作用分析** 以有运动且携带 rs897200 CT + CC 基因型患者为参照, 缺乏运动的 CT + CC 或 TT 基因型患者的晚期肝癌风险分别增加 1.94 倍 ( $95\% CI: 1.71 \sim 5.04, P < 0.001$ ) 和 2.71 倍 ( $95\% CI: 1.97 \sim 6.98, P < 0.001$ )。此外, 相比于有运动且携带 rs1031507 AC + CC 基因型患者, 缺乏运动的 AC + CC

表 1 研究对象特征 [n(%)]

Table 1 Characteristics of study subjects [n(%)]

变量	TNM 分期 <sup>a</sup>				门脉癌栓 <sup>b</sup>			
	III + IV (N = 472)	I + II (N = 106)	$\chi^2$ 值	P 值	有 (N = 63)	无 (N = 530)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄组 (岁)			0.88	0.349			4.92	0.027
>50	307 (80.58)	74 (19.42)			34 (8.63)	360 (91.37)		
≤50	165 (83.76)	32 (16.24)			29 (14.57)	170 (85.43)		
性别			0.02	0.879			0.04	0.845
男	407 (81.56)	92 (18.44)			54 (10.53)	459 (89.47)		
女	65 (82.28)	14 (17.72)			9 (11.25)	71 (88.75)		
吸烟			0.28	0.598			0.93	0.336
否	155 (82.89)	32 (17.11)			24 (12.37)	170 (87.63)		
是	317 (81.07)	74 (18.93)			39 (9.77)	360 (90.23)		
饮酒			0.49	0.484			0.81	0.367
否	205 (80.39)	50 (19.61)			25 (9.36)	242 (90.64)		
是	267 (82.66)	56 (17.34)			38 (11.66)	288 (88.34)		
运动 <sup>c</sup>			18.94	<0.001			1.17	0.280
有	156 (72.56)	59 (27.44)			19 (8.76)	198 (91.24)		
无	316 (87.05)	47 (12.95)			43 (11.59)	328 (88.41)		
HBV 慢性感染			1.00	0.319			3.01	0.083
无	116 (78.91)	31 (21.09)			10 (6.80)	137 (93.20)		
有	356 (82.60)	75 (17.40)			53 (11.88)	393 (88.12)		
肝癌家族史			0.53	0.469			0.02	0.878
无	406 (81.20)	94 (18.80)			55 (10.70)	459 (89.30)		
有	66 (84.62)	12 (15.38)			8 (10.13)	71 (89.87)		

注: <sup>a</sup>23 例患者缺失 TNM 分期信息。 <sup>b</sup>8 例患者缺失门脉癌栓信息。 <sup>c</sup>5 例患者缺失运动情况信息。

表 2 *STAT4* 遗传变异与 TNM 分期的关联分析Table 2 Association analysis between genetic variants in *STAT4* and TNM stages

遗传变异	III + IV / I + II	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	OR(95% CI) 值	<i>P</i> 值	OR(95% CI) <sup>a</sup> 值	<i>P</i> <sup>a</sup> 值
rs7574865		2.77	0.250				
GG	226/47			1.00		1.00	
GT	196/52		0.276	0.78(0.51 ~ 1.22)	0.276	0.81(0.52 ~ 1.27)	0.354
TT	50/7		0.362	1.49(0.63 ~ 3.48)	0.362	1.54(0.65 ~ 3.66)	0.328
显性模型 <sup>b</sup>	-		0.509	0.87(0.57 ~ 1.32)	0.509	0.90(0.58 ~ 1.38)	0.620
隐性模型 <sup>c</sup>	-		0.218	1.68(0.74 ~ 3.81)	0.218	1.71(0.74 ~ 3.94)	0.207
加性模型 <sup>d</sup>	-		0.950	1.01(0.73 ~ 1.39)	0.950	1.04(0.74 ~ 1.44)	0.838
rs897200		3.22	0.200				
TT	200/35			1.00		1.00	
CT	212/55		0.098	0.68(0.42 ~ 1.08)	0.098	0.64(0.40 ~ 1.03)	0.068
CC	59/16		0.193	0.65(0.33 ~ 1.25)	0.193	0.65(0.33 ~ 1.28)	0.214
显性模型 <sup>e</sup>	-		0.075	0.67(0.43 ~ 1.04)	0.075	0.64(0.41 ~ 1.01)	0.057
隐性模型 <sup>f</sup>	-		0.478	0.81(0.44 ~ 1.46)	0.478	0.84(0.45 ~ 1.54)	0.566
加性模型 <sup>g</sup>	-		0.101	0.77(0.57 ~ 1.05)	0.101	0.77(0.56 ~ 1.05)	0.097
rs1031507		3.49	0.174				
AA	202/35			1.00		1.00	
AC	210/55		0.082	0.66(0.42 ~ 1.05)	0.082	0.63(0.39 ~ 1.01)	0.054
CC	59/16		0.183	0.64(0.33 ~ 1.24)	0.183	0.64(0.33 ~ 1.27)	0.202
显性模型 <sup>h</sup>	-		0.063	0.66(0.42 ~ 1.02)	0.063	0.63(0.40 ~ 0.99)	0.046
隐性模型 <sup>i</sup>	-		0.478	0.81(0.44 ~ 1.46)	0.478	0.84(0.45 ~ 1.54)	0.566
加性模型 <sup>j</sup>	-		0.090	0.77(0.57 ~ 1.04)	0.090	0.76(0.56 ~ 1.04)	0.085

注: <sup>a</sup> 调整性别、年龄、吸烟、饮酒、运动、HBV 慢性感染和肝癌家族史; <sup>b</sup> GT + TT vs GG; <sup>c</sup> TT vs GT + GG; <sup>d</sup> TT vs GT vs GG; <sup>e</sup> CC + CT vs TT; <sup>f</sup> CC vs CT + CC; <sup>g</sup> CC vs CT vs TT; <sup>h</sup> CC + AC vs AA; <sup>i</sup> CC vs AC + AA; <sup>j</sup> CC vs AC vs AA。

表 3 *STAT4* 遗传变异与门脉癌栓的关联分析Table 3 Association analysis between genetic variants in *STAT4* and portal vein tumor thrombosis

遗传变异	有/无	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	OR(95% CI)	<i>P</i> 值	OR(95% CI) <sup>a</sup>	<i>P</i> <sup>a</sup> 值
rs7574865		0.33	0.846				
GG	29/249					1.00	
GT	29/228		0.751	1.09(0.63 ~ 1.88)	0.751	1.20(0.69 ~ 2.10)	0.521
TT	5/52		0.706	0.83(0.31 ~ 2.23)	0.706	0.84(0.31 ~ 2.29)	0.726
显性模型 <sup>b</sup>	-		0.876	1.04(0.62 ~ 1.76)	0.876	1.13(0.66 ~ 1.93)	0.660
隐性模型 <sup>c</sup>	-		0.631	0.79(0.30 ~ 2.06)	0.631	0.76(0.29 ~ 2.01)	0.585
加性模型 <sup>d</sup>	-		0.922	0.98(0.66 ~ 1.46)	0.922	1.02(0.68 ~ 1.52)	0.934
rs897200		1.03	0.596				
TT	29/218			1.00		1.00	
CT	25/245		0.358	0.77(0.44 ~ 1.35)	0.358	0.75(0.42 ~ 1.33)	0.321
CC	9/65		0.92	1.04(0.47 ~ 2.31)	0.922	1.04(0.46 ~ 2.34)	0.928
显性模型 <sup>e</sup>	-		0.471	0.82(0.49 ~ 1.39)	0.471	0.81(0.47 ~ 1.38)	0.432
隐性模型 <sup>f</sup>	-		0.655	1.19(0.56 ~ 2.52)	0.655	1.21(0.56 ~ 2.59)	0.632
加性模型 <sup>g</sup>	-		0.759	0.94(0.64 ~ 1.39)	0.759	0.93(0.63 ~ 1.39)	0.735
rs1031507		1.50	0.473				
AA	30/219			1.00		1.00	
AC	24/244		0.252	0.72(0.41 ~ 1.27)	0.252	0.70(0.39 ~ 1.24)	0.222
CC	9/65		0.979	1.01(0.46 ~ 2.24)	0.979	1.01(0.45 ~ 2.27)	0.983
显性模型 <sup>h</sup>	-		0.352	0.78(0.46 ~ 1.32)	0.352	0.76(0.45 ~ 1.30)	0.319
隐性模型 <sup>i</sup>	-		0.655	1.19(0.56 ~ 2.52)	0.655	1.21(0.56 ~ 2.59)	0.629
加性模型 <sup>j</sup>	-		0.645	0.91(0.62 ~ 1.35)	0.645	0.91(0.61 ~ 1.35)	0.624

注: <sup>a</sup> 调整性别、年龄、吸烟、饮酒、运动、HBV 慢性感染和肝癌家族史; <sup>b</sup> GT + TT vs GG; <sup>c</sup> TT vs GT + GG; <sup>d</sup> TT vs GT vs GG; <sup>e</sup> CC + CT vs TT; <sup>f</sup> CC vs CT + CC; <sup>g</sup> CC vs CT vs TT; <sup>h</sup> CC + AC vs AA; <sup>i</sup> CC vs AC + AA; <sup>j</sup> CC vs AC vs AA。

表 4 遗传风险评分与病理特征的关联分析

Table 4 Association analysis between genetic risk score and pathological characteristics

遗传评分 <sup>a</sup>	TNM 分期			门脉癌栓		
	III + IV / I + II	OR(95% CI)	OR(95% CI) <sup>b</sup>	有/无	OR(95% CI)	OR(95% CI) <sup>b</sup>
0~2	270/71	1.00	1.00	33/310	1.00	1.00
3~4	202/35	1.52(0.97~2.37)	1.58(1.00~2.49)	30/219	1.29(0.76~2.17)	1.32(0.77~2.25)

注：<sup>a</sup>rs897200 和 rs1031507 的危险等位基因分别为 T 和 A。<sup>b</sup>调整性别、年龄、吸烟、饮酒、运动、HBV 慢性感染和肝癌家族史。

表 5 rs897200、rs1031507 与运动的交互作用分析

Table 5 Interaction analysis between rs897200, rs1031507, and exercise

运动情况	遗传变异	TNM 分期				门脉癌栓			
		III + IV / I + II	OR(95% CI) <sup>a</sup>	P 值 <sup>ab</sup>	P 值 <sup>ac</sup>	有/无	OR(95% CI) <sup>a</sup>	P 值 <sup>ab</sup>	P 值 <sup>ac</sup>
	rs897200			0.374	0.914			0.114	0.266
有	CT + CC	86/41	1.00			8/120	1.00		
有	TT	70/18	1.90(1.00~3.62)			11/77	2.36(0.90~6.20)		
无	CT + CC	185/30	2.94(1.71~5.04)			26/188	1.99(0.87~4.57)		
无	TT	130/17	3.71(1.97~6.98)			17/139	1.83(0.76~4.44)		
	rs1031507			0.363	0.924			0.054	0.210
有	AC + CC	85/41	1.00			7/120	1.00		
有	AA	71/18	1.95(1.03~3.71)			12/77	2.92(1.09~7.81)		
无	AC + CC	184/30	2.95(1.72~5.07)			26/187	2.27(0.95~5.42)		
无	AA	131/17	3.78(2.01~7.13)			17/140	2.07(0.82~5.20)		

注：<sup>a</sup>调整性别、年龄、吸烟、饮酒、HBV 慢性感染和肝癌家族史。<sup>b</sup>相乘交互作用。<sup>c</sup>相加交互作用。

基因型患者晚期风险增高 ( $OR = 2.95, 95\% CI: 1.72 \sim 5.07, P < 0.001$ )；而只要携带 AA 基因型，无论有无运动，患者晚期风险均增高，其中缺乏运动的 AA 基因型患者  $OR$  达到 3.78 ( $95\% CI: 2.01 \sim 7.13, P < 0.001$ )。然而，进一步分析未发现遗传变异与运动存在影响肝癌分期的统计学交互，也未观察到影响门脉癌栓的基因-环境交互作用。

### 3 讨论

肝癌因起病隐匿、进展迅速，患者总体预后不良。肝癌 TNM 分期、门脉癌栓是影响患者预后的重要病理特征<sup>[2,11]</sup>。本研究在 601 例新发肝癌患者中发现 *STAT4* 遗传变异与患者首诊时的晚期风险关联。*STAT4* 为重要转录激活因子，活化后以同源二聚体的形式穿越核膜进入细胞核，并启动下游靶基因的转录和表达<sup>[12]</sup>。研究表明 *STAT4* 涉及肝癌等多种肿瘤的发生发展，*STAT4* 异常表达与肿瘤转移和预后密切相关<sup>[13-14]</sup>。

本研究中，rs897200 C 等位基因可降低患者晚期风险。Hou 等<sup>[15]</sup>的研究中，与 T 等位基因相比，C 等位基因的转录活性降低，同时 CC 基因型可降低 *STAT4* 的表达水平。而 GTE<sub>x</sub> 数据库注释表明，淋巴细胞中 rs897200 是 *STAT4* 的表达数量性状基因座 (eQTL)<sup>[16]</sup>。因此，rs897200 C 等位基因可能下调 *STAT4* 的表达，进而降低发展为晚期肝癌的风险。

携带 rs1031507 C 等位基因的患者晚期肝癌风险降低。HaploReg 注释显示 rs1031507 定位于增强子区域。RegulomeDB 注释说明该变异所在染色体区域是开放的，并且 rs1031507 的 A > C 突变可能影响转录因子 DEC 与 *STAT4* 结合<sup>[17]</sup>。而 DEC 已被发现具有调控肿瘤细胞侵袭转移的功能<sup>[17]</sup>。此外，rs1031507 与 *STAT4* 亦存在 eQTL 关系<sup>[16]</sup>。上述说明 rs1031507 的 A > C 突变可能影响 *STAT4* 的表达，进而减缓肝癌的晚期发展。值得注意的是，rs897200 T 等位基因和 rs1031507 A 等位基因的联合作用亦可增加肝癌晚期风险。

对于 GWAS 报道的 rs7574865 变异<sup>[3]</sup>，在本研究中未观察到其与肝癌病理特征的关联性。原因可能在于研究人群的遗传结构差异。另外，考虑到肝癌的发生与发展的机制不同，与肝癌发生关联的变异未必对肝癌恶性发展有影响。

更为重要的是，rs897200 TT 基因型患者若缺乏运动，其在首诊时为晚期肝癌的风险是有运动的 C 等位基因患者的 3.71 倍。而缺乏运动的 rs1031507 AA 基因型患者的晚期风险则是有运动的 C 等位基因患者的 3.78 倍。规律运动除了可以抑制肝癌细胞增殖外，还可调控 *JAK/STAT* 信号通路的磷酸化过程<sup>[18-19]</sup>。据此推测运动与 *STAT4* 遗传变异的联合效应可影响晚期肝癌风险。但研究未观察到遗传变异与运动的统计学交互作用，可能与当前样本量下交互分析的统计效能不足有关。

综上所述, *STAT4* 遗传变异 rs897200 和 rs1031507 的独立效应或与运动的联合效应影响患者首诊时的晚期肝癌风险。本研究未发现 *STAT4* 遗传变异与门脉癌栓的关联, 由于有癌栓的患者例数较少, 研究结果仍有待大样本综合性研究验证。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] 李岸花, 谭超, 刘顺, 等. FOXO 基因多态性与肝细胞癌临床病理特征的关系 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2015, 19(5):454-457. DOI:0.16462/j.cnki.zhjbkz.2015.05.007.  
Li AH, Tan C, Liu S, et al. Correlation of FOXO gene polymorphisms with clinico-pathological characteristics of hepatocellular carcinoma [J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2015, 19(5):454-457. DOI:0.16462/j.cnki.zhjbkz.2015.05.007.
- [3] Jiang DK, Sun J, Cao G, et al. Genetic variants in *STAT4* and *HLA-DQ* genes confer risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(1):72-75. DOI:10.1038/ng.2483.
- [4] O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(2):161-170. DOI:10.1056/NEJMra1202117.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版) [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(10):929-946. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.06.007.  
Ministry of health of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2011 edition) [J]. *Chin Clin Oncol*, 2011, 16(10):929-946. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.06.007.
- [6] Edge SB, Compton CC. The American joint committee on cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6):1471-1474. DOI:10.1245/s10434-010-0985-4.
- [7] 林子博, 祁永芬, 周新风, 等. 广东顺德地区原发性肝癌发病危险因素研究 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2017, 21(10):993-996. DOI:10.16462/j.cnki.zhjbkz.2017.10.006.  
Lin ZB, Qi YF, Zhou XF, et al. Analysis of the risk factors for primary liver cancer in Shunde region, Guangdong [J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2017, 21(10):993-996. DOI:10.16462/j.cnki.zhjbkz.2017.10.006.
- [8] Wacholder S, Chanock S, Garcia-Closas M, et al. Assessing the probability that a positive report is false: an approach for molecular epidemiology studies [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(6):434-442. DOI:10.1093/jnci/djh075.
- [9] 王铖, 戴俊程, 孙义民, 等. 遗传风险评估的原理与方法 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(10):1062-1064. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.10.005.  
Wang C, Dai JC, Sun YM, et al. Genetic risk score: principle, methods and application [J]. *Chin J Epidemiol*, 2015, 36(10):1062-1064. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.10.005.
- [10] 袁悦, 李楠, 任爱国, 等. 流行病学研究中相加和相乘尺度交互作用的分析 [J]. *现代预防医学*, 2015, 42(6):961-965.  
Yuan Y, Li N, Ren AG, et al. Analysis of the application of the additive model and the multiplicative statistical model in biological interaction [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2015, 42(6):961-965.
- [11] 陶一明, 冯铁诚, 王志明. 原发性肝癌患者 TNM 分期与术后生存关系: SEER 数据库分析 [J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(7):952-956. DOI:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.004.  
Tao YM, Feng TC, Wang ZM. Association of TNM stage with postoperative survival in patients with primary liver cancer: an analysis of SEER database [J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(7):952-956. DOI:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.004.
- [12] Ignacio A, Breda CNS, Camara NOS. Innate lymphoid cells in tissue homeostasis and diseases [J]. *World J Hepatol*, 2017, 9(23):979-989. DOI:10.4254/wjh.v9.i23.979.
- [13] Zhao L, Ji G, Le X, et al. An integrated analysis identifies *STAT4* as a key regulator of ovarian cancer metastasis [J]. *Oncogene*, 2017, 36(24):3384-3396. DOI:10.1038/onc.2016.487.
- [14] Wubetu GY, Utsunomiya T, Ishikawa D, et al. High *STAT4* expression is a better prognostic indicator in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21 Suppl 4:S721-S728. DOI:10.1245/s10434-014-3861-9.
- [15] Hou S, Yang Z, Du L, et al. Identification of a susceptibility locus in *STAT4* for Behcet's disease in Han Chinese in a genome-wide association study [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(12):4104-4113. DOI:10.1002/art.37708.
- [16] Human genomics. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) pilot analysis: multitissue gene regulation in humans [J]. *Science*, 2015, 348(6235):648-660. DOI:10.1126/science.1262110.
- [17] 杨欢, 熊晶, 洛文婧, 等. 转录因子 *DEC1* 在肿瘤发生发展过程中的作用 [J]. *中国药科大学学报*, 2015, 46(5):541-547. DOI:10.11665/j.issn.1000-5048.20150504.  
Yang H, Xiong J, Luo WJ, et al. Role of transcription factor *DEC1* in the initiation and progression of malignant tumors [J]. *J Chin Pharm Univ*, 2015, 46(5):541-547. DOI:10.11665/j.issn.1000-5048.20150504.
- [18] Saran U, Guarino M, Rodriguez S, et al. Anti-tumoral effects of exercise on hepatocellular carcinoma growth [J]. *Hepatol Commun*, 2018, 2(5):607-620. DOI:10.1002/hep4.1159.
- [19] Hargreaves M. Exercise and gene expression [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015, 135:457-469. DOI:10.1016/bs.pmbts.2015.07.006.

(收稿日期:2018-12-29)

(修回日期:2019-04-02)

(本文编辑:李清茹)