

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

CYP1A1和CYP1B1基因多态性与中国妇女 I 型子宫内膜癌的相关性

黄裕, 陈文娟, 舒锦, 王冬

引用本文:

黄裕, 陈文娟, 舒锦, 等. CYP1A1和CYP1B1基因多态性与中国妇女 I 型子宫内膜癌的相关性[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(01): 15–18.

HUANG Yu, CHEN Wenjuan, SHU Jin, et al. Association of CYP1A1 and CYP1B1 Gene Polymorphisms with Type I Endometrial Cancer in Chinese Women[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2018, 45(01): 15–18.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0728>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

GSTP-1基因遗传变异对术后接受替莫唑胺联合放疗的脑胶质瘤患者预后的影响

Influence of GSTP-1 Genetic Variation on Prognosis of Postoperative Glioblastoma Patients Received Temozolomide Combined with Radiotherapy Regimens

肿瘤防治研究. 2019, 46(11): 982–986 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0344>

46例 I ~ II 期子宫内膜癌复发的相关因素

Recurrence-related Factors of 46 Stage I – II Endometrial Carcinoma Patients

肿瘤防治研究. 2019, 46(09): 807–810 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0318>

TYMP基因多态性对结直肠癌患者R0切除术后辅助化疗疗效的影响

Influence of TYMP Polymorphism on Clinical Outcomes of Colorectal Cancer Patients Received Adjuvant Chemotherapy After R0 Resection

肿瘤防治研究. 2018, 45(07): 483–487 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1667>

小干扰RNA沉默YKL-40基因对子宫内膜癌HEC-1A细胞顺铂化疗敏感度的影响

Effects of siRNA Targeting YKL-40 Gene on Chemosensitivity of Endometrial Cancer HEC-1A Cells to Cisplatin

肿瘤防治研究. 2017, 44(6): 398–402 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.16.1210>

广西壮族人群RTN4基因多态性及其单倍型与鼻咽癌易感性的关系

Association of RTN4 Gene Polymorphism and Haplotype with Susceptibility of Nasopharyngeal Carcinoma in Guangxi Zhuang Population

肿瘤防治研究. 2017, 44(3): 221–224 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.03.013>



杂志官网



微信公众号

CYP1A1和CYP1B1基因多态性与中国妇女 I型子宫内膜癌的相关性



黄裕, 陈文娟, 舒锦, 王冬

Association of CYP1A1 and CYP1B1 Gene Polymorphisms with Type I Endometrial Cancer in Chinese Women

HUANG Yu, CHEN Wenjuan, SHU Jin, WANG Dong

Department of Gynecological Oncology, Chongqing Cancer Institute & Hospital & Cancer Center, Chongqing 400030, China

Corresponding Author: WANG Dong, E-mail: cqwindow120@163.com

Abstract: Objective To investigate the relationship of cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) and cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) gene polymorphism with the risk factors and susceptibility to type I endometrial carcinoma in Chinese women. **Methods** SNPshot technique was used to detect the polymorphism of CYP1B1, CYP1A1 and NQO1 genes in 103 patients with type I endometrial carcinoma and 100 control subjects. Multivariate regression method analyzed the association of polymorphism with hypertension, susceptibility, obesity and other epidemiological risk factors. **Results** The genetic frequencies of rs4646421 of CYP1A1 were statistically significantly different between two groups ($P < 0.05$). Compared with those carrying CT genotype, the individuals with CC genotype had less risk of endometrial cancer ($OR = 0.479$, 95%CI: 0.255-0.899). The risk of endometrial carcinoma in the individuals with T allele was higher than those with C allele ($OR = 1.796$, 95%CI: 1.203-2.680). Compared with CC genotype, TC+TT was associated with an increased risk of type I endometrial cancer in women with hypertension, age > 60 years, BMI ≥ 25 or menopausal delay (over 52 years old). There was no significant difference in the frequency of CYP1B1 gene SNPs rs1056836 between the two groups ($P > 0.05$), but more basic cytosine mutations into guanine could increase the risk of type I endometrial carcinoma ($OR = 0.604$, 95%CI: 0.369-0.990). **Conclusion** The rs4646421 polymorphism of SNP locus of CYP1A1 gene increases the risk of type I endometrial carcinoma and is associated with epidemiological risk factors and expected to be a potential indicator of the screening of type I endometrial cancer.

Key words: Endometrial cancer; Polymorphism; Susceptibility; Epidemiology; Cytochrome P450

摘要: 目的 探讨细胞色素P450 1A1 (CYP1A1) 和细胞色素P450 1B1 (CYP1B1) 基因多态性与I型子宫内膜癌遗传易感性与流行病学高危因素的关系。**方法** 采用SNPshot技术, 检测103例I型子宫内膜癌患者和100例对照人群CYP1B1、CYP1A1和NQO1基因共8个位点的多态性分布, 分析其与I型子宫内膜癌易感性及肥胖、高血压等流行病学高危因素的相关性。**结果** CYP1A1基因SNP位点rs4646421基因型在两组间分布频率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与携带CT基因型者相比, 携带CC基因型的个体罹患子宫内膜癌的风险较小 ($OR = 0.479$, 95%CI: 0.255~0.899), 携带T等位基因的个体子宫内膜癌的发病风险高于C等位基因携带者 ($OR = 1.796$, 95%CI: 1.203~2.680)。与携带CC基因型相比, 携带TC+TT基因型在年龄>60岁、BMI ≥ 25 、绝经延迟 (超过52岁)、并发高血压的女性中I型子宫内膜癌的发病风险增加。CYP1B1基因SNPs rs1056836在两组间的分布频率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但发生更多的碱基胞嘧啶变为鸟嘌呤, 可能会使罹患I型子宫内膜癌的风险增加 ($OR = 0.604$, 95%CI: 0.369~0.990)。**结论** CYP1A1基因SNP位点rs4646421多态性增加了I型子宫内膜癌的发病风险, 并且与流行病学高危因素有关, 有望成为I型子宫内膜癌筛查的潜在指标。

关键词: 子宫内膜癌; 多态性; 易感性; 流行病学; 细胞色素P450

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A

0 引言

子宫内膜癌是在北美和欧洲最常见的女性恶性肿瘤, 近年来我国的发病率明显增加, 发病人群年轻化^[1]。子宫内膜癌的发病机制目前尚未完全明确, 随着研究的深入, 越来越清晰地认识到子宫内膜癌是多种因素协同交叉作用、具有不同遗传和分子特征的一类疾病^[2-3]。根据肿瘤发病机制

收稿日期: 2017-06-21; 修回日期: 2017-07-26

基金项目: 重庆市科委应用开发计划项目(cstc2014yykfA110032)

作者单位: 400030 重庆, 重庆市肿瘤研究所妇科

通信作者: 王冬, E-mail: cqwindow120@163.com

作者简介: 黄裕 (1977-), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事妇科肿瘤的研究

与雌激素依赖相关性, 将其分为 I 型和 II 型, 80% 以上为 I 型子宫内膜癌。遗传易感性是导致个体对相同致癌因素敏感度不一致的重要因素, 某些雌激素代谢通路中关键酶可以改变体内雌激素或外源性雌激素及其代谢产物的水平。基因多态性与酶活性有关, 雌激素代谢酶基因多态性可能导致子宫内膜癌发病易感性差异^[4]。本研究利用 SNP 分型检测技术, 探索雌激素代谢关键酶 CYP1B1、CYP1A1 和 NQO1 基因的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 位点分布频率与 I 型子宫内膜癌易感性之间关系, 以期对 I 型子宫内膜癌的易感人群进行筛查。

1 资料与方法

1.1 临床资料

抽取我院2014年3月—2016年10月收治的经病理诊断为子宫内膜样腺癌的103例患者和同期子宫内膜正常的100例其他疾病患者静脉外周全血2~3 ml, 作为检测标本。病例和对照组均取得患者的知情同意并详细询问病史, 包括初潮年龄、生育状况、绝经年龄、孕产次数、内科并发症及肿瘤家族史。测量身高与体重, 并计算体质指数 (body mass index, BMI), 测量血压, 采集静脉血化验空腹血糖 (FPG) 及血脂、肿瘤标志物^[5-6]。年龄31~78岁, 平均 (51.15±9.69) 岁, 子宫内膜癌组平均年龄 (54.77±8.21) 岁, 对照组为 (46.95±9.65) 岁。

1.2 方法

1.2.1 确定候选基因及其 SNPs 位点 由于 I 型子宫内膜癌为雌激素依赖性肿瘤, 结合相关文献报道, 在美国国家生物技术信息中心 (National Center for Biotechnology Information, NCBI) 人类基因组数据库中选择与雌激素代谢相关的关键酶 CYP1A1、CYP1B1, 具有抗癌突变的依赖还原型辅酶 I/II 醌氧化还原酶1 (quinone oxido-reductase1, NQO1) 3个基因, 选取与代谢酶活性密切相关且杂合度大于10%的 SNPs 位点进行基因型分析。

1.2.2 引物设计合成 利用引物设计软件 premier 5.0, 在含 SNPs 的 DNA 序列上设计 PCR 引物, 并将设计的引物进行引物的同源性比较, 选出同源性最小而 Tm 值和 G/C 比值合适的引物作为 PCR 反应引物, 所扩增片段应包含要检测的 SNPs 位点, 其位置尽可能设计在 PCR 扩增片段的中部。

1.2.3 检测方法 使用 DNA 提取试剂盒 (DP304-03) 从外周血中提取 DNA, 进行预扩增, 琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 完整性。根据设计引物模板, 进

行延伸反应及延伸产物纯化。PCR 扩增反应体系总体积为 50 μ l, 内含 5 μ l 10×PCR 缓冲液, 3 μ l 25 mmol/L MgCl₂ 溶液, 5 μ l 2 mmol/L dNTP 混合物, 1.25 U Taq DNA 聚合酶, 0.5 μ mol/L 引物及 100g 的基因组 DNA。反应在 MJ 公司 PTC-100 PCR 反应仪中进行。PCR 循环条件为 95℃ 预变性 10 min, 然后 94℃ 变性 30 s, 60℃ 复性 30 s, 72℃ 延伸 30 s, 反应 40 个循环后, 72℃ 再延伸 10 min。扩增产物用 2% 的琼脂糖凝胶电泳检测, 4℃ 保存。PCR 产物经纯化后作为测序模板, 用 Big-Dye 末端荧光标记试剂盒进行测序反应, 测序反应产物经纯化后在 ABI 公司 3730XL 测序仪上进行测序电泳, 用 Gene codes 公司的 Sequencer 4.2 对测序结果进行分析。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件对实验数据进行统计学分析, 用 χ^2 检验和多因素 Logistic 回归模型分析各基因型在两组人群中的分布差异及其与子宫内膜癌临床病理特征的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 多因素回归分析

CYP1B1 基因 SNPs 位点 rs111888224 因无碱基改变未纳入统计, rs1056836、rs2551188、rs10916 在研究人群中均存在多态性, 但分布频率差异无统计学意义; rs1056836 C、G 基因分布频率差异有统计学意义 ($P = 0.0454$)。

CYP1A1 基因 SNP 位点 rs4646421 在研究人群中存在 CT、CC、TT 多态性。与 CT 型相比, CC 型为保护基因型, $OR = 0.479$ (95% CI: 0.255~0.899), 差异有统计学意义 ($P = 0.0219$), 其 C、T 基因分布频率差异有统计学意义 ($P = 0.0041$), 见表 1。

2.2 CYP1A1 基因 rs4646421 位点多态性与 I 型子宫内膜癌危险因素的分层分析

对 CYP1A1 基因 rs4646421 位点不同基因型与 I 型子宫内膜癌的危险因素相关性进行分层比较, 发现在年龄 > 60 岁、BMI ≥ 25 、绝经延迟、并发高血压的个体中, 携带 CT+TT 突变基因型将增加罹患 I 型子宫内膜癌的风险 ($P < 0.05$), 见表 2。

3 讨论

雌激素分布在细胞内外表面, 通过雌激素受体的核内结合蛋白在靶细胞中保持高亲和力和特异性。涉及雌激素生物合成和代谢的基因的多态性是雌激素受体阳性恶性肿瘤的潜在危险因素, 有几种细胞色素 P450 (CYP) 酶参与雌激素的氧化代谢途径^[7]。CYP1A1 和 CYP1B1 是代谢产生 2-羟基-4-羟基雌激素代谢物的基本酶^[8-9], 在不同人

表1 基因型/等位基因在 I 型子宫内膜癌患者中的分布 (n(%))
Table1 Genotype/alleles distributions in type I endometrial carcinoma cases (n(%))

Genotype/alleles	Control	Endometrial carcinoma	OR	95%CI	Wald	P
rs4646421						
CT	36(36.00)	47(45.63)	1.000			
CC	48(48.00)	30(29.13)	0.479	(0.255-0.899)	5.2568	0.0219
TT	16(16.00)	26(25.24)	1.245	(0.583-2.659)	0.3193	0.5720
C	132(66.00)	107(51.94)	1.000			
T	68(34.00)	99(48.06)	1.796	(1.203-2.680)	8.2176	0.0041
rs45488899						
CC	69(69.00)	65(63.11)	1.000			
CT	31(31.00)	38(36.89)	1.301	(0.726-2.331)	0.7839	0.3760
C	169(84.50)	168(81.55)	1.000			
T	31(15.50)	38(18.45)	1.233	(0.733-2.075)	0.6233	0.4298
rs2551188						
CC	69(69.00)	70(67.96)	1.000			
CT	28(28.00)	31(30.10)	1.091	(0.593-2.008)	0.0789	0.7787
TT	3(3.00)	2(1.94)	0.657	(0.106-4.055)	0.2045	0.6511
C	166(83.00)	171(83.01)	1.000			
T	34(17.00)	35(16.99)	0.999	(0.595-1.678)	0.0000	0.9979
rs10916						
GG	3(3.00)	1(0.97)	0.292	(0.030-2.862)	1.1182	0.2903
GT	20(20.00)	14(13.59)	0.613	(0.290-1.295)	1.6484	0.1992
TT	77(77.00)	88(85.44)	1.000			
G	26(13.00)	16(7.77)	0.564	(0.292-1.086)	2.9370	0.0866
T	174(87.00)	190(92.23)	1.000			
rs2606345						
AA	4(4.00)	4(3.88)	0.957	(0.232-3.943)	0.0038	0.9509
AC	8(8.00)	7(6.80)	0.837	(0.291-2.406)	0.1090	0.7413
CC	88(88.00)	92(89.32)	1.000			
A	16(8.00)	15(7.28)	0.903	(0.434-1.880)	0.0742	0.7853
C	184(92.00)	191(92.72)	1.000			
rs1800566						
CC	28(28.00)	41(39.81)	1.639	(0.868-3.094)	2.3185	0.1278
CT	47(47.00)	42(40.78)	1.000			
TT	25(25.00)	20(19.42)	0.895	(0.436-1.840)	0.0907	0.7633
C	103(51.50)	124(60.19)	1.000			
T	97(48.50)	82(39.81)	0.702	(0.474-1.041)	3.1033	0.0781
rs1056836						
CC	69(69.00)	83(80.58)	1.000			
GC	14(14.00)	7(6.80)	0.416	(0.159-1.088)	3.1994	0.0737
GG	17(17.00)	13(12.62)	0.636	(0.289-1.400)	1.2645	0.2608
C	152(76.00)	173(83.98)	1.000			
G	48(24.00)	33(16.02)	0.604	(0.369-0.990)	4.0022	0.0454
rs8064946						
CC	14(14.00)	10(9.71)	0.661	(0.279-1.565)	0.8874	0.3462
GG	86(86.00)	93(90.29)	1.000			
C	28(14.00)	20(9.71)	0.661	(0.359-1.216)	1.7749	0.1828
G	172(86.00)	186(90.29)	1.000			

群中不仅存在多态性，并且在性激素相关组织中的表达高于细胞色素P450超家族的其他成员，其基因多态性与乳腺癌、子宫肌瘤、子宫内膜异位症、宫颈癌等疾病风险相关^[10-14]。

CYP1A1基因定位于人类染色体15q22-24，编码由512个氨基酸组成的蛋白质，是细胞色素P450家族中高诱导成员。CYP1A1酶的激活参与内源性和外源性化合物的氧化作用，催化多环芳香族碳氢

化合物转化为酚与环氧化合物。一些酚类和环氧化合物可与DNA结合形成加合物，最终转化为致癌物、二醇环氧化物，通过环氧化物水解酶与一些抗肿瘤药物发生耐药，并增加个体肿瘤风险^[9,15]。本研究结果显示CYP1A1基因SNP位点rs4646421在子宫内膜癌人群中存在CT、CC、TT多态性，与携带CT基因型相比，携带CC基因型的个体罹患子宫内膜癌的风险较小，携带T等位基因的个体子宫内膜癌的发病风险高于C等位基因携带者。与携带CC基因型相比，携带TC+TT基因型在年龄>60岁、BMI≥25、绝经延迟（超过52岁）、合并高血压的女性中I型子宫内膜癌的发病风险增加。

CYP1B1基因位于染色体2q21-22，其单核苷酸多态性SNP总数有353个，目前研究较多的是SNPrs1056836，其mRNA发生1294位碱基胞嘧啶（cytosine, C）变异为鸟嘌呤（guanine, G），使DNA两条链形成野生CC型，杂合CG型和变异GG型3种基因型，即基因多态性。这种改变导致第三外显子432密码子的碱基由CTG变异为GTG，由其编码的亮氨酸（leucine, Leu）变异为缬氨酸（valine, Val），导致CYP1B1酶蛋白功能的改变^[16]。CYP1B1通过多方面影响肿瘤的易感性和预后，在胰岛素抵抗中产生作用，突变型表达的酶之蛋白质表现出更强的激活癌前物质活性，或影响睾酮的6β-羟化作用及性激素的激活代谢等^[17-18]。

本研究中CYP1B1基因SNP rs2551188、rs10916两个位点在人群中存在多态性，但分布频率无统计学差异；rs1056836在正常子宫内膜组与子宫内膜癌两组间的基因型分布频率无差异，但发生更多的碱基胞嘧啶变异为鸟嘌呤，可能会使罹患子宫内膜癌的风险增加，以往文献中发现对于单个位点基因突变的表现均为阴性结论时，多个位点联合的单倍体基因型研究却往往能得到阳性结论，似乎预示着CYP1B1基因在分子遗传学上有一定的倾向性^[16-19]，但其与肿瘤易感性及预后的机制问题还存在着诸多争议与疑惑，有待于进一步研究。

NQO1是一种重要的化学致癌物质代谢酶，具有抗癌作用，可使内源性及其外源性醌类化合物通过电子还原反应变成低毒性的氢醌类物质，再转化为水溶性化合物排出体外，降低了细胞发生突变及癌变的概率。如果位点发生突变，使原位编码的氨基酸发生改变，将会导致该酶活性减弱或完全丧失，降低解毒功能且不能维护细胞稳定，增加某些易感个体细胞发生癌变^[20]。报道显示NQO1蛋白高表达在卵巢癌、乳腺癌、结直肠癌等肿瘤中，与临床分期晚、分化程度差和淋巴结转移等临床特征有关^[21-22]，本研究选择的SNP位点rs45488899和rs1800566虽在两组间均存在基因多态

表2 发病危险因素与基因型分布的关系 (n(%))

Table2 Association between risk factors and genotypes distributions of SNP(rs4646421) in CYP1A1 (n(%))

Variable	Endometrial carcinoma(n=103)		Control(n=100)		OR(95%CI)	P
	CC	CT+TT	CC	CT+TT		
Age (years)						
<50	1(3.3)	10(13.7)	10(20.8)	6(11.5)	1.446(0.736-2.844)	0.284
50-60	12(40.0)	38(52.1)	20(41.7)	32(61.5)	1.367(0.924-5.153)	0.071
>60	17(56.7)	25(34.2)	18(37.5)	14(26.9)	2.328(1.118-4.847)	0.023
BMI						
<25	16(53.3)	45(61.6)	38(79.2)	44(84.6)	0.934(0.685-1.454)	0.075
≥25	14(46.7)	28(38.4)	10(20.8)	8(15.4)	2.600(1.158-6.075)	0.027
Menopause age (years)						
<52	14(46.7)	50(68.5)	38(79.2)	39(75.0)	0.891(0.603-1.915)	0.451
≥52	16(53.3)	23(31.5)	10(20.8)	13(25.0)	2.134(1.894-5.024)	0.010
Hypertension						
Yes	8(26.7)	25(34.2)	13(27.1)	12(23.1)	1.247(1.057-2.422)	0.020
No	22(73.3)	48(65.8)	35(72.9)	40(76.9)	0.989(0.734-1.919)	0.067
CA125						
<35	25(83.3)	54(74.0)	44(91.7)	46(88.5)	0.891(0.603-1.915)	0.451
≥35	5(16.7)	19(26.0)	4(8.3)	6(11.5)	1.124(1.041-2.775)	0.085
Hypercholesterolemia						
Yes	11(36.7)	29(39.7)	6(12.5)	10(19.2)	1.414(1.037-3.396)	0.065
No	19(63.3)	44(60.3)	42(87.5)	42(80.8)	0.756(0.523-1.380)	0.083

性, 但分布频率不具有差异性, 因此认为这两个 SNP位点与 I 型子宫内膜癌的发生无显著相关性。

本研究通过基因表达谱差异的分析, 推测 CYP1A1 基因 rs4646421 位点的多态性在 I 型子宫内膜癌的发生发展中起着重要作用, 可作为进行高危人群筛查的基因位点, 还可以突变的基因型为基础, 采取针对性的基因靶向治疗, 或者通过修正基因突变谱来改善其预后。但是, 基因多态性受复杂的遗传、环境因素、种族等的影响, 并与样本量的大小有关, 必须经过大样本试验来进一步明确基因多态性与子宫内膜癌易感性之间的基因环境交互作用及具体机制。

参考文献:

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, *et al.* Cancer Statistics in China 2015[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-32.
- [2] Morice P, Leary A, Creutzberg C, *et al.* Endometrial cancer[J]. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1094-108.
- [3] 王颖梅, 薛凤霞. 年轻妇女子宫内膜癌(I型)发病机制的研究进展[J]. *实用妇产科杂志*, 2012, 28(7): 515-8. [Wang YM, Xue FX. The pathogenesis research progress of type I endometrial carcinoma in young women[J]. *Shi Yong Fu Chan Ke Za Zhi*, 2012, 28(7): 515-8.]
- [4] Ashton KA, Proietto A, Otton G, *et al.* Polymorphisms in genes of the steroid hormone biosynthesis and metabolism pathways and endometrial cancer risk[J]. *Cancer Epidemiol*, 2010, 34(3): 328-37.
- [5] Malpica A. How to approach the many faces of endometrioid carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2016, 29 Suppl 1: S29-44.
- [6] Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, *et al.* Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors?[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(20): 2607-18.
- [7] Chávez B, Vilchis F, Rojano-Mejía D, *et al.* Association of CYP1A1 and CYP1B1 polymorphisms with bone mineral density in variations postmenopausal Mexican-Mestizo women[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(8): 607-10.
- [8] Sowers MR, Wilson AL, Kardina SR, *et al.* CYP1A1 and CYP1B1 polymorphisms and their association with estradiol and estrogen metabolites in women who are premenopausal and

- perimenopausal[J]. *Am J Med*, 2006, 11(9 Suppl 1): S44-51.
- [9] Salimi S, Sajadian M, Khodamian M, *et al.* Combination effect of cytochrome P450 1A1 gene polymorphisms on uterine leiomyoma: A case-control study[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2016, 16(3): 209-14.
- [10] Barbosa AM, de Souza SR, Frare AB, *et al.* Association of CYP1A1 cytochrome P450 MspI polymorphism in women with endometriosis[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(3).
- [11] Jain V, Rathe YK, Amle D, *et al.* Polymorphism of CYP1A1 gene variants rs4646903 and rs1048943 relation to the incidence of cervical cancer in Chhattisgarh[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017, 52: 188-92.
- [12] Shen Y, Xu Q, Ren M, *et al.* Role of single nucleotide polymorphisms in estrogen-metabolizing enzymes and susceptibility to uterine leiomyoma in Han Chinese: A case-control study[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(4): 1077-84.
- [13] Li S, Li G, Kong F, *et al.* The Association of CYP1A1 Gene With Cervical Cancer and Additional SNP-SNP Interaction in Chinese Women[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(6): 1220-5.
- [14] Son BH, Kim MK, Yun YM, *et al.* Genetic polymorphism of ESR1 rs2881766 increases breast cancer risk in Korean women[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(4): 633-45.
- [15] Fan W, Huang Z, Xiao Z, *et al.* The cytochrome P4501A1 gene polymorphisms and endometriosis: a meta-analysis[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2016, 33(10): 1373-83.
- [16] Bideau VS, Alleyne AT, Leu/Val SNP polymorphism of CYP1B1 and risk of uterine leiomyoma in a Black population[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 4035-40.
- [17] Liu F, Luo LM, Wei YG, *et al.* Polymorphisms of the CYP1B1 gene and hepatocellular carcinoma risk in a Chinese population[J]. *Gene*, 2015, 564(1): 14-20.
- [18] Yu PJ, Chen WG, Feng QL, *et al.* Association between CYP1B1 gene polymorphisms and risk factors and susceptibility to laryngeal cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 239-45.
- [19] Gajjar K, Martin-Hirsch PL, Martin FL. CYP1B1 and hormone-induced cancer[J]. *Cancer Lett*, 2012, 324(1): 13-30.
- [20] Liu F, Luo L, Wei Y, *et al.* A functional NQO1 609c> T polymorphism and risk of hepatocellular carcinoma in a Chinese population[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(1): 47-53.
- [21] Cui X, Li L, Yan G, *et al.* High expression of NQO1 is associated with poor prognosis in serous ovarian carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 244.
- [22] Lin L, Qin Y, Jin T, *et al.* Significance of NQO1 overexpression for prognostic evaluation of gastric adenocarcinoma[J]. *Exp Mol Pathol*, 2014, 96(2): 200-5.

[编辑: 刘红武; 校对: 尤婷婷]