

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.07.015

证候·诊断

原发性胃癌患者舌苔变化与转化生长因子 α 基因单核苷酸多态性位点分布的相关性

王瑞¹, 张军峰¹, 吴娟¹, 杨学文², 王瑞平², 邱红³, 詹臻¹, 杨亚平^{1*}

(1. 南京中医药大学基础医学院, 江苏省南京市栖霞区仙林大道 138 号, 210023; 2. 江苏省中医院; 3. 中国人民解放军第八一医院)

摘要 目的 探讨原发性胃癌患者舌苔形成的分子遗传学机制。方法 以原发性胃癌为基础病种, 基于 387 例原发性胃癌患者和 392 例正常对照人群进行临床对照研究, 记录受试者苔色和苔质, 苔色包括白苔、黄苔和其他, 苔质包括薄苔、厚苔、剥苔。利用连接酶检测反应检测受试者外周静脉血转化生长因子- α (TGF- α) 基因 8 个单核苷酸多态性 (SNP) 位点分布情况, 分析苔色、苔质与 TGF- α 基因 SNP 位点的相关性。结果 仅携带 SNP rs11466285 TC/TT 基因型原发性胃癌患者和正常对照人群苔色分布差异无统计学意义 ($P=0.122$), 其他各基因型苔色和苔质在两组受试者的分布差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。SNP rs503314 GG 基因型、rs3732253 TC/TT 基因型和 rs538118、rs2166975 显著影响苔色变化 ($P<0.05$), SNP rs503314 GC/CC 基因型和 rs538118 显著影响苔质变化 ($P<0.05$)。结论 原发性胃癌患者舌苔形成可能与 TGF- α 基因多态性相关。

关键词 原发性胃癌; 舌苔; 转化生长因子 α ; 单核苷酸; 基因多态性

中医学认为, 舌为脾之外候, 脾与胃相表里, 舌苔的变化与脾胃的功能密切相关, 能够客观反映机体正邪的盛衰, 为中医诊断病证的主要依据之一, 也是肿瘤患者中医辨证分型的重要指标^[1]。本课题前期研究^[2-3]发现, 胃癌患者的舌苔变化与转化生长因子 α (TGF- α) 及表皮生长因子受体 (EGFR) 表达差异相关。TGF- α 是表皮生长因子 (EGF) 家族的一个成员, 其作用是促进细胞恶性变化和恶性生长的活性, 促进细胞增殖, 最终导致癌变^[4-5]。研究发现, TGF- α 在胃癌及慢性萎缩性胃炎癌前病变均有过度表达, 其表达的程度与胃癌组织分化程度关系密切, 而 TGF- α 的过度表达可能与基因差异相关^[6-7]。为了证明基因差异影响了胃癌患者的舌苔变化, 本研究采取病例对照法, 以胃癌为基础病种, 选取了 TGF- α 基因 8 个单核苷酸多态性 (SNP) 位点, 研究原发性胃癌患者舌苔变化与其相关性, 并初步探讨原发性胃癌患者舌苔变化的可能分子遗传性机制。

基金项目: 国家自然科学基金 (81473593, 81473458)

* 通讯作者: yyp6798100@126.com, (025) 85811527

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集 2008 年 7 月至 2010 年 7 月在江苏省人民医院、中国人民解放军第八一医院、江苏省中医院收治的原发性胃癌患者共 387 例为病例组, 其中男 271 例, 平均年龄 (61.21 ± 10.33) 岁; 女 116 例, 平均年龄 (55.15 ± 13.60) 岁。正常对照组则选取 2009 年 7 月至 2010 年 7 月期间上述 3 家医院健康体检者 392 例, 其中男 237 例, 平均年龄 (50.24 ± 13.59) 岁; 女 155 例, 平均年龄 (51.23 ± 12.66) 岁。两组受试者一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

原发性胃癌诊断标准参照《胃癌临床实践指南 (中国版)》^[8]。

1.3 纳入标准

年龄 20~80 岁, 均签署知情同意书; 病例组符合原发性胃癌诊断标准者, 病理诊断均为腺癌; 无严重心、脑、肺、肝、肾等器官损害者。正常对照组无消化道疾病, 无重大疾病, 或有疾病而对本

研究无影响者。

1.4 排除标准

妊娠或哺乳期妇女；病例组有严重并发症，抽取血液前接受放疗、化疗或生物学治疗；正常对照组有严重器质性疾病，血清肿瘤标志物超过正常范围。

1.5 苔色和苔质观察

晨起空腹由调查员参照《中医诊断学》^[8]标准记录苔色和苔质，苔色包括白苔、黄苔和其他，苔质包括薄苔、厚苔、剥苔。

1.6 基因 SNP 位点分型检测

受试者入组时抽取受试者外周静脉血 3 ~ 5 ml，常规 3000 r/min 离心 10 min 分离血清和血细胞，-70℃ 保存。利用美国 AXYGEN 公司的 AxyPrep-96 全血基因组 DNA 试剂盒（提取血细胞中总 DNA，-20℃ 保存。利用连接酶检测反应^[9]（PCR-LDR）检测 TGF-α 基因 8 个 SNP 位点基因型，包括 rs3771527、rs503314、rs473698、rs3732253、rs538118、rs11466285、rs11466306 和 rs2166975，由上海翼和应用生物技术有限公司完成。

1.7 数据管理统计学方法

采用 Epidata 3.0 软件建立数据库，双盲录入数据后核对并经逻辑检查保证无误，用 SPSS 16.0 软件包进行统计分析，统计方法包括 *F*-检验、 χ^2 检验等。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各 SNP 位点不同基因型患者苔色、苔质分布情况比较

表 1、表 2 示，仅携带 SNP rs11466285 TC/TT

基因型的原发性胃癌患者和正常对照人群苔色分布差异无统计学意义（ $\chi^2 = 4.211$ ，*P* = 0.122），其他各基因型苔色和苔质在两组受试者的分布差异有统计学意义（*P* < 0.01）。

2.2 影响舌苔变化的 TGF-α 基因 SNP 位点分析

为了揭示影响苔质、苔色变化的 TGF-α 基因 SNP 位点，对携带不同基因型的苔色、苔质者在原发性胃癌患者和正常对照人群的分布进行均一化处理，以前期研究^[9]中不同苔色、苔质在胃癌患者和正常对照人群的分布比例为基准，将表 1 和表 2 中的比例减去苔色、苔质在原发性胃癌患者和正常对照人群的分布比例，比例变化的绝对值与原比例的比值为变化率（%），*F* 检验分析病例组和正常对照组苔色、苔质比例变化的差异。表 3 示，携带 SNP rs503314 GG 的原发性胃癌患者和正常对照人群相比，原发性胃癌患者出现黄苔的比例上升，出现白苔的比例下降，而正常对照组中出现黄苔的比例下降，出现白苔的比例上升，差异有统计学意义（*F* = 0.025，*P* = 0.025）；携带 SNP rs3732253 TC/TT 的原发性胃癌患者和正常对照人群相比，原发性胃癌患者出现黄苔和白苔的比例均上升，出现其他苔色的比例下降，而正常对照组中出现黄苔的比例上升，出现白苔的比例下降，差异有统计学意义（*F* = 0.039，*P* = 0.038）。对于 SNP rs538118 位点，携带 AA 基因型原发性胃癌患者白苔和黄苔的比例均下降，而正常对照组的白苔比例上升，黄苔比例下降，差异有统计学意义（*F* = 0.010，*P* = 0.009）；携带 GA/AA 基因型的原发性胃癌患者白苔和黄苔比例均上升，而正常对照人群白苔比例

表 1 各 SNP 位点不同基因型原发性胃癌患者与正常对照人群苔色分布情况比较 例（%）]

SNP 位点	基因型	病例组 (387 例)			正常对照组 (392 例)			χ^2 值	<i>P</i> 值
		白苔	黄苔	其他	白苔	黄苔	其他		
rs3771527	TT	168 (67.5)	41 (16.5)	40 (16.1)	199 (78.3)	49 (19.3)	6 (2.4)	28.413	<0.001
	TA/AA	72 (61.5)	24 (20.5)	21 (17.9)	99 (77.3)	27 (21.1)	2 (1.6)	19.681	<0.001
rs503314	GG	107 (64.8)	29 (17.6)	29 (17.6)	138 (78.0)	35 (19.8)	4 (2.3)	23.032	<0.001
	GC/CC	129 (66.8)	31 (16.1)	33 (17.1)	154 (78.2)	40 (20.3)	3 (1.5)	28.311	<0.001
rs473698	CC	122 (63.2)	34 (17.6)	37 (19.2)	147 (77.8)	37 (19.6)	5 (2.6)	26.792	<0.001
	GC/GG	127 (66.8)	32 (16.8)	31 (16.3)	153 (77.3)	42 (21.2)	3 (1.5)	26.671	<0.001
rs3732253	CC	114 (64.4)	30 (16.9)	33 (18.6)	147 (75.8)	43 (22.2)	4 (2.1)	28.498	<0.001
	TC/TT	136 (65.7)	36 (17.4)	35 (16.9)	155 (79.5)	36 (15.8)	4 (2.1)	25.546	<0.001
rs538118	AA	123 (65.1)	32 (16.9)	34 (18.0)	148 (77.9)	37 (19.5)	5 (2.6)	24.230	<0.001
	GA/GG	105 (67.3)	27 (17.3)	24 (15.4)	124 (79.5)	31 (19.9)	1 (0.6)	23.012	<0.001
rs11466285	CC	189 (63.2)	54 (18.1)	56 (18.7)	247 (78.4)	63 (20.0)	5 (1.6)	50.665	<0.001
	TC/TT	57 (73.1)	11 (14.1)	10 (12.8)	53 (74.6)	15 (21.1)	3 (4.2)	4.211	0.122
rs11466306	GG	117 (67.6)	29 (16.8)	27 (15.6)	153 (75.4)	45 (22.2)	5 (2.5)	21.125	<0.001
	AA/GA	132 (63.2)	37 (17.7)	40 (19.1)	146 (79.8)	34 (18.6)	3 (1.6)	31.081	<0.001
rs2166975	GG	109 (63.7)	30 (17.5)	32 (18.7)	143 (76.5)	39 (20.9)	5 (2.7)	24.798	<0.001
	AA/AG	130 (65.7)	33 (16.7)	35 (17.7)	139 (77.7)	37 (20.7)	3 (1.7)	26.587	<0.001

上升,黄苔比例下降,差异有统计学意义 ($F = 0.043$, $P = 0.042$); 对于 SNP rs2166975 位点,携带 GG 基因型原发性胃癌患者白苔比例下降,黄苔和其他苔色比例上升,与正常对照人群苔色变化相一致,差异有统计学意义 ($F = 0.049$, $P = 0.047$); 携带 AA/AG 基因型原发性胃癌患者的白苔和其他苔色比例上升,黄苔比例下降,其正常对照组则白苔和黄苔比例上升,其他苔色下降,差异有统计学意义 ($F = 0.032$, $P = 0.031$)。结果提示 SNP rs503314、rs3732253、rs538118 和 rs2166975 可以影响苔色变化。

表 4 示,携带 SNP rs503314 GC/CC 的原发性

表 2 各 SNP 位点不同基因型原发性胃癌患者与正常对照人群苔质分布情况比较 [例 (%)]

SNP 位点	基因型	病例组 (387 例)			正常对照组 (392 例)			χ^2 值	P 值
		薄苔	厚苔	剥苔	薄苔	厚苔	剥苔		
rs3771527	TT	98 (39.4)	111 (44.6)	40 (16.1)	178 (70.1)	70 (27.6)	6 (2.4)	57.562	<0.001
	TA/AA	51 (43.6)	45 (38.5)	21 (17.9)	94 (73.4)	32 (25.0)	2 (1.6)	30.209	<0.001
rs503314	GG	65 (39.4)	71 (43.0)	29 (17.6)	129 (72.9)	44 (24.9)	4 (2.3)	46.028	<0.001
	GC/CC	79 (40.9)	81 (42.0)	33 (17.1)	141 (71.6)	53 (26.9)	3 (1.5)	48.288	<0.001
rs473698	CC	78 (40.4)	78 (40.4)	37 (19.2)	135 (71.4)	49 (25.9)	5 (2.6)	46.220	<0.001
	GC/GG	65 (40.6)	71 (44.4)	24 (15.0)	107 (69.5)	46 (29.9)	1 (0.6)	36.656	<0.001
rs3732253	CC	79 (44.6)	65 (36.7)	33 (18.6)	147 (75.8)	43 (22.2)	4 (2.1)	46.991	<0.001
	TC/TT	78 (37.7)	94 (45.4)	35 (16.9)	131 (67.2)	60 (30.8)	4 (2.1)	45.270	<0.001
rs538118	AA	78 (41.3)	77 (40.7)	34 (18.0)	138 (72.6)	47 (24.7)	5 (2.6)	45.487	<0.001
	GA/GG	77 (40.5)	80 (42.1)	33 (17.4)	139 (70.2)	56 (28.3)	3 (1.5)	46.887	<0.001
rs11466285	CC	120 (40.1)	123 (41.1)	56 (18.7)	223 (70.8)	87 (27.6)	5 (1.6)	79.378	<0.001
	TC/TT	34 (43.6)	34 (43.6)	10 (12.8)	52 (73.2)	16 (22.5)	3 (4.2)	13.718	0.001
rs11466306	GG	80 (46.2)	66 (38.2)	27 (15.6)	154 (75.9)	44 (21.7)	5 (2.5)	40.793	<0.001
	AA/GA	76 (36.4)	93 (44.5)	40 (19.1)	122 (66.7)	58 (31.7)	3 (1.6)	49.128	<0.001
rs2166975	GG	74 (43.3)	65 (38.0)	32 (18.7)	139 (74.3)	43 (23.0)	5 (2.7)	43.391	<0.001
	AA/AG	76 (38.4)	87 (43.9)	35 (17.7)	124 (69.3)	52 (29.1)	3 (1.7)	46.441	<0.001

表 3 影响苔色变化的 TGF- α 基因 SNP 位点分析 [百分比变化 (%)]

SNP 位点	基因型	病例组 (387 例)			正常对照组 (392 例)			F 值	P 值
		白苔	黄苔	其他	白苔	黄苔	其他		
rs3771527	TT	2.1 (3.2)	-0.6 (-3.5)	-1.5 (-8.5)	0.7 (0.9)	-1.1 (-5.4)	0.4 (20.0)	0.198	0.165
	TA/AA	-3.9 (-6.0)	3.4 (19.9)	0.3 (1.7)	-0.3 (-0.4)	0.7 (3.4)	-0.4 (-20.0)	1.115	0.473
rs503314	GG	-0.6 (-0.9)	0.5 (2.9)	0	0.4 (0.5)	-0.6 (-2.9)	0.3 (15.0)	0.025	0.025
	GC/CC	1.4 (2.1)	-1.0 (-5.8)	-0.5 (-2.8)	0.6 (0.8)	-0.1 (-0.5)	-0.5 (-25.0)	0.077	0.072
rs473698	CC	-2.2 (-3.4)	0.5 (2.9)	1.6 (9.1)	0.2 (0.3)	-0.8 (-3.9)	0.6 (30.0)	0.113	0.102
	GC/GG	1.4 (2.1)	-0.3 (-1.8)	-1.3 (-7.4)	-0.3 (-0.4)	0.8 (3.9)	-0.5 (-25.0)	0.094	0.086
rs3732253	CC	-1.0 (-1.5)	-0.2 (-1.2)	1.0 (5.7)	-1.8 (-2.3)	1.8 (8.8)	0.1 (5.0)	0.515	0.340
	TC/TT	0.3 (0.5)	0.3 (1.8)	-0.7 (-4.0)	1.9 (2.4)	-4.6 (-22.5)	0.1 (5.0)	0.039	0.038
rs538118	AA	-0.3 (-0.5)	-0.2 (-1.2)	0.4 (2.3)	0.3 (0.4)	-0.9 (-4.4)	0.6 (30.0)	0.010	0.009
	GA/GG	1.9 (2.9)	0.2 (1.2)	-2.2 (-12.5)	1.9 (2.4)	-0.5 (-2.5)	-1.4 (-70.0)	0.043	0.042
rs11466285	CC	-2.2 (-3.4)	1.0 (5.8)	1.1 (6.3)	0.8 (1.0)	-0.4 (-2.0)	-0.4 (-20.0)	0.228	0.186
	TC/TT	7.7 (11.8)	-3.0 (-17.5)	-4.8 (-27.3)	-3.0 (-3.9)	0.7 (3.4)	2.2 (110.0)	0.102	0.092
rs11466306	GG	2.2 (3.4)	-0.3 (-1.8)	-2.0 (-11.4)	-2.2 (-2.8)	1.8 (8.9)	0.5 (25.0)	0.286	0.222
	AA/GA	-2.2 (-3.4)	0.6 (3.5)	1.5 (8.5)	2.2 (2.8)	-1.8 (-8.8)	-0.4 (-20.0)	0.273	0.215
rs2166975	GG	-1.7 (-2.6)	0.4 (2.3)	1.1 (6.3)	-1.1 (-1.4)	0.5 (2.5)	0.7 (35.0)	0.049	0.047
	AA/AG	0.3 (0.5)	-0.4 (-2.3)	0.1 (0.6)	0.1 (0.1)	0.3 (1.5)	-0.3 (-15.0)	0.032	0.031

表 4 影响苔质变化的 TGF- α 基因 SNP 位点分析 [百分比变化 (%)]

SNP 位点	基因型	病例组 (387 例)			正常对照组 (392 例)			χ^2 值	P 值
		薄苔	厚苔	剥苔	薄苔	厚苔	剥苔		
rs3771527	TT	-1.4(-3.4)	3.0(7.2)	-1.5(-8.5)	-1.6(-2.2)	1.3(4.9)	0.4(20.0)	0.501	0.334
	TA/AA	2.8(6.9)	-3.1(-7.5)	0.3(1.7)	1.7(2.4)	-1.3(-4.9)	-0.4(-20.0)	0.404	0.288
rs503314	GG	-1.4(-3.4)	1.4(3.4)	0	1.2(1.7)	-1.4(-5.3)	0.3(15.0)	0.108	0.098
	GC/CC	0.1(0.2)	0.4(1.0)	-0.5(-2.8)	-0.1(-0.1)	0.6(2.3)	-0.5(-25.0)	0.018	0.018
rs473698	CC	-0.4(-1.0)	-1.2(-2.9)	1.6(9.1)	-0.3(-0.4)	-0.4(-1.5)	0.6(30.0)	0.129	0.115
	GC/GG	-0.2(-0.5)	2.8(6.7)	-2.6(-14.8)	-2.2(-3.1)	3.6(13.7)	-1.4(-70.0)	0.061	0.058
rs3732253	CC	3.8(9.3)	-4.9(-11.8)	1.0(5.7)	4.1(5.7)	-4.1(-15.6)	0.1(5.0)	0.869	0.465
	TC/TT	-3.1(-7.6)	3.8(9.1)	-0.7(-4.0)	-4.5(-6.3)	4.5(17.1)	0.1(5.0)	0.567	0.362
rs538118	AA	0.5(1.2)	-0.9(-2.2)	0.4(2.3)	0.9(1.3)	-1.6(-6.1)	0.6(30.0)	0.015	0.015
	GA/GG	-0.3(-0.7)	0.5(1.2)	-0.2(-1.1)	-1.5(-2.1)	2.0(7.7)	-0.5(-25.0)	0.006	0.006
rs11466285	CC	-0.7(-1.7)	-0.5(-1.2)	1.1(6.3)	-0.9(-1.3)	1.3(4.9)	-0.4(-20.0)	0.118	0.105
	TC/TT	2.8(6.9)	2.0(4.8)	-4.8(-27.3)	1.5(2.1)	-3.8(-14.4)	2.2(110.0)	0.080	0.074
rs11466306	GG	5.4(13.2)	-3.4(-8.2)	-2.0(-11.4)	4.2(5.9)	-4.6(-17.5)	0.5(25.0)	0.395	0.283
	AA/GA	-4.4(-10.8)	2.9(7.0)	1.5(8.5)	-5.0(-7.0)	5.4(20.5)	-0.4(-20.0)	0.269	0.212
rs2166975	GG	2.5(6.1)	-3.6(-8.7)	1.1(6.3)	2.6(3.6)	-3.3(-12.5)	0.7(35.0)	0.126	0.112
	AA/AG	-2.4(-5.9)	2.3(5.5)	0.1(0.6)	-2.4(-3.3)	2.8(10.6)	-0.3(-15.0)	0.199	0.166

3 讨论

胃镜检查结合黏膜活检是目前原发性胃癌最可靠的诊断方法^[1]。然而,原发性胃癌早期症状多不典型,自觉症状较轻甚至无症状,且部分患者对就医和检查存在畏惧心理,这都给早期诊断和治疗造成困难,导致确诊时恶性程度高、预后差、5 年生存率低^[2]。我们临床研究发现,观察舌苔变化可以指导胃癌^[3]、大肠癌^[4]等消化系统疾病的预防、治疗和预后。中医学认为,舌苔乃脾胃之气上蒸,胃津上潮,凝聚于舌面而生,能够指导病证的诊疗,尤其是脾胃方面的疾病,有关舌苔变化机理的研究已经深入到亚细胞水平并且发展至基因水平,舌苔的变化与舌上皮细胞分化增殖之间的平衡密切相关。本项目组前期研究发现,EGFR 和 TGF- α 能够影响舌背黏膜细胞增殖^[5-10],并且 TGF- α mRNA 对舌苔的厚度也有很大影响^[11]。

本研究结果发现,由于病例组和正常对照组的舌色和苔质分布差异显著 ($P < 0.01$),为了进一步证明基因差异对胃癌患者舌苔变化的影响,对携带不同基因型的苔色、苔质者在原发性胃癌患者和正常对照人群的分布进行均一化处理,研究两组苔色、苔质比例变化与 SNP 位点的相关性,结果发现 rs503314、rs3732253、rs538118 和 rs2166975 对苔色变化有很大影响,且 rs503314 和 rs538118 也对苔质有很大影响。有研究显示,rs503314、rs3732253、rs538118 基因型与胃癌的发生及病理类型关系密切,其中 rs3732252 CT/TT 基因型增加肠型胃癌发生风险,rs11466306 增加肠化生胃癌和非

贲门胃癌的发生风险^[12]。TGF- α 可调节上皮细胞的增殖和分化,临床研究发现其在唇腭裂的发生中起着重要作用,基因芯片结果显示,TGF- α 在唇腭裂中过度表达^[13],尽管 rs2166975 等位基因在唇腭裂人群中分布不平衡^[14],但依然与唇腭裂发生呈弱阳性相关^[15],推测唇腭裂发生与 TGF- α 基因的变异相关。研究表明,腭裂是两侧腭突不能正常接触融合形成,腭中嵴上皮细胞分化为口腔样的复层鳞状上皮^[16],而舌背黏膜上皮亦属于特殊的复层黏膜上皮^[17],故 rs2166975 影响舌苔厚薄变化可能与其调控 TGF- α 基因表达水平相关。此外,rs503314 和 rs538118 也对舌苔的厚薄变化有很大影响,可能是这两个位点参与了 TGF- α 的表达调控,值得深入开展研究。

参考文献

- [1] 杨岩,李慧臻.舌苔与胃癌相关性的研究[J].湖南中医杂志,2013,29(6):133-134.
- [2] 张军峰,张春兵,吴娟,等.胃癌患者舌苔变化与表皮生长因子受体基因单核苷酸多态性的相关性分析[J].北京中医药大学学报,2013,36(10):665-670.
- [3] 修书娟,吴娟,张军峰,等.肿瘤患者舌苔变化与 TGF- α 和 EGFR 相关性研究[J].中华中医药杂志,2013,28(11):3392-3395.
- [4] 莫耕松,孙晓珍,张桂珍,等. EGFR 和 TGF- α 在胃黏膜病变组织中的表达及 Hp 对其影响的研究[J].浙江临床医学,2007,9(4):509-510.
- [5] 呼闯营,贺彩峰. TGF- α 和 EGFR 在 Barrett 食管和食管腺癌的表达[J].世界华人消化杂志,2006,14(9):879-893.
- [6] 王春虹,刘丽娜,吕申.胃癌组织中转化生长因子 α 、表

- 皮生长因子受体和增殖细胞核抗原的表达 [J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(31): 3026-3029.
- [7] 杨幼新, 袁红霞, 代二庆, 等. 慢性萎缩性胃炎癌前病变中医证型与 EGR、EGFR、TGF- α 表达的相关性初探 [J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(7): 5-7.
- [8] NCCN. 胃癌临床实践指南(中国版) [EB/OL]. 2007 [2015-10-10]. <http://wenku.baidu.com/view/c152775bbe23482fb4da4c8e.html>.
- [9] 邓铁涛. 中医诊断学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1987: 126.
- [10] 张军峰, 张春兵, 姚学权, 等. EGFR 基因非翻译区单核苷酸多态性与胃癌遗传易感性之间的关系 [J]. 肿瘤, 2013, 33(4): 321-326.
- [11] 林晓琳, 慎睿哲, 程时丹, 等. 胃镜检出胃恶性病变 3460 例分析 [J]. 内科理论与实践, 2010, 5(3): 217-220.
- [12] 胡华华. 青年人胃癌与老年人胃癌的内镜及临床特点对比分析 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2006, 27(18): 2204-2205.
- [13] 陈鲁媛, 路广晁. 114 例胃癌患者舌象分析 [J]. 中医杂志, 2011, 52(22): 1935-1938.
- [14] 林景松, 洪茜, 李宏良. 消化系恶性肿瘤患者舌象分析 [J]. 山东中医药大学学报, 2010, 34(4): 337-338.
- [15] 张军峰, 董伟, 佟书娟, 等. EGF 和 TGF- α 影响大鼠舌背黏膜上皮细胞周期和凋亡的比较研究 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(3): 457-460.
- [16] 佟书娟, 张军峰, 詹臻. 舌苔形成与 CD54 和 EGF-R 表达关系的初步研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(2): 118-119.
- [17] 许冬青, 佟书娟, 詹臻. 表皮生长因子受体在舌癌患者常见舌苔中的表达 [J]. 上海中医药大学学报, 2007, 21(1): 47-49.
- [18] WU J, TONG S, ZHAN Z, et al. TGF- α gene variations and increased susceptibility of gastric cancer in an Eastern Chinese Han population [J]. Biomarkers, 2014, 19(1): 9-15.
- [19] LU Y, LIU Q, XU W, et al. TGFA and IRF6 contribute to the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in northeast China [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e70754.
- [20] CARTER TC, MOLLOY AM, PANGILINAN F, et al. Testing reported associations of genetic risk factors for oral clefts in a large Irish study population [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2010, 88(2): 84-93.
- [21] MORKŪNIENĖ A, STEPONAVICIŪT D, UTKUS A, et al. Few associations of candidate genes with nonsyndromic orofacial clefts in the population of Lithuania [J]. J Appl Genet, 2007, 48(1): 89-91.
- [22] ABBOTT BD, HARRIS MW, BIRNBAUM LS. Etiology of retinoic acid-induced cleft palate varies with the embryonic stage [J]. Teratology, 1989, 40(6): 533-553.
- [23] 戴豪良. 舌诊研究与应用 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 75-78.

Correlation between Changes of Coated Tongue and Transforming Growth Factor- α Gene Single Nucleotide Polymorphic Site Distribution in Patients with Primary Gastric Cancer

WANG Rui¹, ZHANG Junfeng¹, WU Juan¹, YANG Xuwen², WANG Ruiping², QIU Hong³, ZHAN Zhen¹, YANG Yaping¹

(1. Basic Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210023; 2. Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine; 3. The 81 Hospital of the Chinese People's Liberation Army)

ABSTRACT Objective To study molecular genetics mechanism of tongue coating formation in patients with primary gastric cancer. **Methods** Regarded primary gastric cancer as basic disease. Based on 387 cases of primary gastric cancer patients and 392 cases of normal control subjects, the researchers recorded tongue coating colour and nature including white, yellow and others in color and thin, thick and exfoliated in nature. The researchers used ligase detection reaction to detect distribution of eight single nucleotide polymorphic (SNP) site of transforming growth factor- α (TGF- α) gene in peripheral venous blood to analyze correlation between coating colour and nature with SNP site of TGF- α gene. **Results** There was no statistically difference in distribution of coating color between normal control people and primary gastric cancer patients carried with only SNP rs11466285 TC/TT genotype ($P = 0.122$), but there was statistically difference in distribution of coating colour and tongue nature between normal control people and those patients with other various genotypes ($P < 0.01$). SNP rs503314 GG genotype, rs3732253 TC/TT genotype and rs538118, rs2166975 significantly influenced changes of tongue coating color ($P < 0.05$), while SNP rs503314 GC/CC genotype and rs538118 significantly influenced changes of tongue nature ($P < 0.05$). **Conclusion** The formation of tongue coating of primary gastric cancer patients may be associated with polymorphism of TGF- α gene.

Keywords primary gastric cancer; tongue coating; transforming growth factor- α ; single nucleotide; polymorphisms (收稿日期: 2015-10-13; 修回日期: 2015-12-15)

编辑: 邓 媛