

# 鼠双微粒体 2 基因 rs1625525 和 rs1196336 位点基因多态性与乳腺癌遗传易感性的相关性研究

玉丽林, 李锦宏, 杨静梅, 陈文艳, 刘志昂

(中国人民解放军联勤保障部队第九二三医院检验科, 南宁 530020)

**摘要:** 目的 探讨鼠双微粒体 2 (murine double minute 2, MDM2) 基因 rs1625525, rs1196336 两个位点多态性与乳腺癌遗传易感性的关系。方法 选取 2021 年 1 月 ~ 12 月中国人民解放军联勤保障部队第九二三医院收治的乳腺癌患者 176 例, 乳腺良性瘤患者 156 例, 同期女性健康体检者 203 例作为研究对象, 采用多重 SNaPshot 技术检测 MDM2 基因 rs1625525A/G 和 rs1196336A/T 两个位点的基因多态性, 比较各组两位点基因型和等位基因频率, 分析两个位点多态性与乳腺癌遗传易感性的关系。结果 MDM2 基因 rs1625525 位点的 AA, AG 和 GG 基因型在乳腺癌组的基因型频率分别为 48.9%, 39.2% 和 11.9%, 在对照组的基因型频率分别为 50.7%, 44.3% 和 5.0%。三种基因型在对照组与乳腺癌组分布频率差异有统计学意义 ( $\chi^2=6.314$ ,  $P<0.05$ ), GG 基因型和隐性模型可能增加乳腺癌的患病风险 (OR=2.522, 95%CI: 1.115 ~ 5.708,  $P=0.026$ ; OR=2.699, 95%CI: 1.221 ~ 5.966,  $P=0.014$ )。rs1196336 位点在共显性模型、显性模型、隐性模型和等位基因模型与乳腺癌患病风险均无明显相关性 (OR=1.045, 95%CI: 0.686 ~ 1.591; OR=1.048, 95%CI: 0.402 ~ 2.728; OR=1.045, 95%CI: 0.694 ~ 1.574; OR=1.026, 95%CI: 0.403 ~ 2.613; OR=1.031, 95%CI: 0.747 ~ 1.423, 均  $P>0.05$ )。结论 MDM2 基因 rs1625525 位点 GG 基因型和隐性模型可能增加乳腺癌的患病风险, rs1196336 位点基因多态性与乳腺癌的发病风险无明显相关性。

**关键词:** 鼠双微粒体 2 基因; 基因多态性; 乳腺癌; 遗传易感性

中图分类号: R737.9; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 02-052-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.02.010

## Association between Murine Double Minute2 Gene rs1625525 and rs1196336 Gene Polymorphisms and Genetic Susceptibility to Breast Cancer

YU Li-lin, LI Jin-hong, YANG Jing-mei, CHEN Wen-yan, LIU Zhi-ang (Department of Clinical Laboratory, the 923rd Hospital of the Joint Logistic Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Nanning 530020, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationship of murine double minute2 (MDM2) gene rs1625525 and rs1196336 and the genetic susceptibility of breast cancer. **Methods** From January 2021 to December 2021, 176 breast cancer patients, 156 breast benign tumor patients, and 203 female healthy people who were admitted to the 923rd Hospital of the PLA Joint Logistic Support Force were selected as the research objects. Multiplex SNaPshot technique was used to detect the gene polymorphism of MDM2 gene rs1625525A/G and rs1196336A/T, the genotypes and allele frequencies of the two loci in each group were compared, and the relationship between polymorphisms of the two loci and genetic susceptibility to breast cancer was analyzed. **Results** The frequencies of AA, AG and GG genotypes at rs1625525 of MDM2 gene were 48.9%, 39.2% and 11.9% in breast cancer group, and 50.7%, 44.3% and 5.0% in control group, respectively. The three genotypes had statistically significant differences in the distribution frequencies of the control group/breast cancer group ( $\chi^2=6.314$ ,  $P<0.05$ ), and the GG genotype and recessive model may increase the risk of breast cancer (OR=2.522, 95%CI: 1.115 ~ 5.708,  $P=0.026$ ; OR=2.699, 95%CI: 1.221 ~ 5.966,  $P=0.014$ ). There was no significant correlation between the rs1196336 locus and the risk of breast cancer in the co-dominant model, dominant model, recessive model, and allele model (OR=1.045, 95%CI: 0.686 ~ 1.591; OR=1.048, 95%CI: 0.402 ~ 2.728; OR=1.045, 95%CI: 0.694 ~ 1.574; OR=1.026, 95%CI: 0.403 ~ 2.613; OR=1.031, 95%CI: 0.747 ~ 1.423, all  $P>0.05$ ). **Conclusion** MDM2 gene rs1625525 locus GG genotype and recessive model may increase the risk of breast cancer, and rs1196336 gene polymorphism has no significant correlation with the risk of breast cancer.

**Keywords:** murine double minute2 gene; gene polymorphism; breast cancer; genetic susceptibility

**基金项目:** 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹课题 (Z20210295)。

**作者简介:** 玉丽林 (1987-) 女, 硕士研究生, 主管技师, 研究方向: 临床检验诊断学, E-mail: 531748701@qq.com。

**通讯作者:** 刘志昂 (1972-) 男, 本科, 副主任技师, E-mail: gxnnlza@163.com。

2020年国际癌症研究机构 GLOBOCAN 发布的数据显示,乳腺癌首次超过肺癌成为全球第一大癌症,其发病率和死亡率均位居女性癌症首位<sup>[1]</sup>。中国国家癌症登记中心(National Cancer, NCC)报告显示,2015年中国女性乳腺癌新发病例约30.4万,发病率为45.29/10万,其发病率位于我国女性第一位<sup>[2]</sup>。乳腺癌的发病机制尚未阐明,它是一种多因素的疾病,由复杂的环境和遗传因素引起。随着分子生物学、基因组学以及临床医学研究的迅速发展,我们对乳腺癌的了解已经深入到细胞、分子和基因组水平上,当今学者们已经关注到易感基因与乳腺癌的发病密切相关。近年来关于乳腺癌与高风险基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)相关研究较多,鼠双微粒体2(murine double minute 2, MDM2)基因也逐渐引起学者们的关注。MDM2是p53稳定和活性的主要细胞负调控因子<sup>[3]</sup>,越来越多的研究表明其多态性与乳腺癌可能存在某种关系。目前关于MDM2基因rs1625525, rs1196336的SNP与中国人乳腺癌关系的相关研究鲜有报道。因此本课题选取rs1625525, rs1196336两个位点,研究这两个位点的基因多态性与乳腺癌发病风险的关系。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2021年1月~12月中国人民解放军联勤保障部队第九二三医院收治的乳腺癌患者176例,年龄23~69(48.04±9.48)岁;乳腺良性瘤患者156例,年龄17~74(39.71±11.12)岁。纳入标准:①参照《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)》<sup>[4]</sup>;②经病理学确认为乳腺癌和乳腺良性肿瘤;③所有患者均为无亲缘关系的女性。排除标准:①存在明显器质性疾病;②伴其它恶性肿瘤;③曾接受过放化疗或使用抗肿瘤药物。选取同期女性健康体检者203例,年龄24~66(44.98±9.57)岁。三组研究对象均为女性,年龄差异有统计学意义( $H=48.422$ ,  $P<0.05$ )。进行乳腺癌患病风险评估时可运用二元 Logistic 回归分析校正年龄因素,计算比值比(odds ratio, OR)和95%可信区间(95%CI)。本研究纳入对象均签署患者知情同意书,经过中国人民解放军联勤保障部队第九二三医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 全血基因组DNA提取试剂盒(杭州博日科技有限公司),高速微量离心机(美国 Thermo Fisher 公司),超微量紫外分光光度计(美国 Thermo Scientific 公司),电泳仪 DYCP-31DN(北京六一生物科技有限公司),梯度PCR仪 Easy Cycler(德国 Analytik Jena 公司)。采用上海天能的全自动化学发光/荧光图像分析系统,采用

ABI 测序仪(3730xlDNAAnalyzer)。

## 1.3 方法

1.3.1 DNA 提取及浓度与纯度测定:采集清晨空腹静脉血2ml,置于EDTA-K<sub>2</sub>抗凝真空采血管中,充分颠倒混匀置-80℃冰箱保存备用。根据 Biospin 全血基因组DNA提取试剂盒说明书严格按照操作步骤提取全血DNA。采用超微量紫外分光光度计测定DNA的浓度和纯度。DNA浓度 $\geq 2\mu\text{g}/200\mu\text{l}$ 人血且 $A_{260\text{nm}}/A_{280\text{nm}}$ 在1.7~2.1之间为合格,储存在-80℃冰箱备用。

1.3.2 MDM2 基因位点多态性检测:采用 SNaPshot 法对MDM2基因rs1625525和rs1196336两个位点进行基因分型。设计PCR扩增引物。rs1625525位点正向引物:CCCAGTATTCGTTGATGTCAC;反向引物:AAGTCTTGCTCTGTTGCCC。目的DNA片段537bp。rs1196336位点正向引物:5'-TGCTCAC CAAAAGGCTCT-3';反向引物:5'-TGAAACCCCG TCTCTACTAA-3'。目的DNA片段265bp。PCR反应体系为上游引物0.1 $\mu\text{l}$ ,下游引物0.1 $\mu\text{l}$ ,dNTP 0.8 $\mu\text{l}$ ,Hot Star polymerase 0.1 $\mu\text{l}$ ,模板DNA 1 $\mu\text{l}$ ,5×Buffer(15mmol/LMg<sup>2+</sup>) 2 $\mu\text{l}$ ,Solution I(10X) 1 $\mu\text{l}$ ,加入ddH<sub>2</sub>O至10 $\mu\text{l}$ 。PCR循环条件:95℃预变性15min;94℃变性40s,63℃退火1min,72℃延伸8min,15个循环(每个循环下降0.5℃);94℃变性40s,56℃退火40s,72℃延伸90s,25个循环;72℃延伸8min,冷却至4℃。琼脂糖凝胶电泳验证PCR产物,取纯化后的PCR产物进行SNaPshotPCR扩增,将纯化后的SNaPshot产物进行基因测序,并使用GeneMarker V1.91分析测序结果。

1.4 统计学分析 采用SPSS26.0统计软件对数据进行统计分析。运用拟合优度卡方检验分析两个位点在各研究组中的基因频率分布是否符合遗传学哈-温平衡定律。采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法比较两个位点的等位基因和基因型在各组中的分布差异。采用二元 Logistic 回归分析MDM2基因多态性与乳腺癌发病风险的相关性, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验结果 在乳腺癌组、乳腺良性瘤组和对照组中MDM2基因rs1625525位点和rs1196336位点的基因型频率的预期值与观察值分布差异无统计学意义( $\chi^2=0.003\sim 3.721$ ,均 $P>0.05$ ),rs1625525和rs1196336两个位点的基因型频率符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律,这表明选取的样本具有群体代表性。

2.2 MDM2 两位点基因型及等位基因频率分布比

较 见表1。rs1625525 位点的基因型在乳腺癌组与对照组间的分布差异具有统计学意义 ( $\chi^2=6.314$ ,  $P<0.05$ )；在乳腺癌组与乳腺良性瘤组、乳腺良性瘤组与对照组间的基因分布差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。rs1625525 位点的等位基因频率在

三组间的分布差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。rs1196336 位点基因型及等位基因频率在乳腺癌组与对照组、乳腺癌组与乳腺良性瘤组、乳腺良性瘤组与对照组间的分布差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。

表1 乳腺癌组、乳腺良性瘤组和对照组 MDM2 基因 rs1625525 和 rs1196336 位点基因型及等位基因频率比较 [n(%)]

SNPs		乳腺癌组 (n=176)	乳腺良性瘤组 (n=156)	对照组 (n=203)	乳腺癌组 vs 对照组		乳腺癌组 vs 乳腺良性瘤组		乳腺良性瘤组 vs 对照组	
					$\chi^2$	P	$\chi^2$	P	$\chi^2$	P
rs1625525	AA	86 (48.9)	78 (50.0)	103 (50.7)	6.314	0.043	2.348	0.309	0.729	0.694
	AG	69 (39.2)	67 (42.9)	90 (44.3)						
	GG	21 (11.9)	11 (7.1)	10 (5.0)						
	A	241 (68.5)	223 (71.5)	296 (72.9)						
	G	111 (31.5)	89 (28.5)	110 (27.1)						
rs1196336	AA	85 (48.3)	81 (51.9)	102 (50.3)	0.144	0.931	1.816	0.403	1.556	0.459
	AT	82 (46.6)	63 (40.4)	91 (44.8)						
	TT	9 (5.1)	12 (7.7)	10 (4.9)						
	A	252 (71.6)	225 (72.1)	295 (72.7)						
	T	100 (28.4)	87 (27.9)	111 (27.3)						

2.3 MDM2 基因 rs1625525 和 rs1196336 两个位点与乳腺癌的风险评估 见表2, 表3。采用共显性、显性、隐性、等位基因模型分析 MDM2 基因多态性与乳腺癌易感性的关系。结果显示: rs1625525 位点: 在对照组与乳腺癌组的比较中, 以 AA 基因型为参照, GG 基因型显著增加乳腺癌的患病风险 (OR=2.522, 95%CI: 1.115 ~ 5.708,  $P=0.026$ )。以基因型 AA+AG 作为参照, 分析隐性遗传模型 (GG vs AA+AG) 结果显示其可能增加乳腺癌的患病风险 (OR=2.699, 95%CI: 1.221 ~ 5.966,  $P=0.014$ )；AG 基因型、G 等位基因, 显性模型与

乳腺癌患病风险均无明显相关性 (均  $P>0.05$ )。在乳腺良性瘤组与乳腺癌组的比较中, 以 AA 基因型和 A 等位基因为参照, AG 基因型、GG 基因型、显性模型、隐性模型、G 等位基因与乳腺癌患病风险均无明显相关性 (均  $P>0.05$ )。rs1196336 位点: 在对照组 / 乳腺癌组、乳腺良性瘤组 / 乳腺癌组的比较中, 以 AA 基因型和 A 等位基因为参照, AT 基因型、TT 基因型、显性模型、隐性模型 T 等位基因与乳腺癌患病风险均无明显相关性 (均  $P>0.05$ )。

表2 MDM2 基因 rs1625525 基因多态性在不同遗传模型下的风险评估

遗传模型		对照组 vs 乳腺癌组		乳腺良性瘤组 vs 乳腺癌组		对照组 vs 乳腺良性瘤组	
		OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
基因型	AA	Reference		Reference		Reference	
	AG	0.860 (0.558~1.325)	0.494	0.897 (0.550~1.464)	0.664	0.984 (0.630~1.536)	0.942
	GG	2.522 (1.115~5.708)	0.026	1.643 (0.689~3.917)	0.263	1.272 (0.500~3.237)	0.613
	A 等位基因	Reference		Reference		Reference	
	G 等位基因	1.207 (0.878~1.658)	0.246	1.109 (0.774~1.591)	0.573	1.045 (0.743~1.468)	0.801
显性模型	AA	Reference		Reference		Reference	
	AG+GG	1.023 (0.678~1.541)	0.915	0.998 (0.626~1.589)	0.992	1.015 (0.659~1.561)	0.948
隐性模型	AA+AG	Reference		Reference		Reference	
	GG	2.699 (1.221~5.966)	0.014	1.726 (0.746~3.996)	0.202	1.282 (0.515~3.188)	0.593

### 3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤。由于种族、遗

传和各种致癌因素的复杂性, 乳腺癌个体在组织形态、免疫表型和治疗效果等方面都存在很大差异<sup>[5]</sup>。

在同等暴露环境下,个体之间的发病风险不同,提示个体的遗传易感因素在肿瘤的发生发展中起重要作用。大约5%~10%的乳腺癌被认为是遗传性的,全基因组关联研究(GWAS)此前已经确定了170多个与乳腺癌风险相关的遗传多态性。已有研究表明,SNP可能占乳腺癌遗传的14%<sup>[6]</sup>。单个核苷酸

突变导致核酸序列多态性产生的现象,称为SNP。SNP是最常见的人类遗传变异类型,在人类基因组中很常见。基因多态性通过影响基因转录因子的结合、裂解、甲基化和mRNA降解,引起基因表达的变化,引起遗传差异<sup>[7]</sup>。

表3 MDM2 基因 rs1196336 基因多态性在不同遗传模型下的风险评估

遗传模型		对照组 VS 乳腺癌组		乳腺良性瘤组 VS 乳腺癌组		对照组 VS 乳腺良性瘤组	
		OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
基因型	AA	Reference		Reference		Reference	
	AT	1.045 (0.686~1.591)	0.838	1.244 (0.755~1.984)	0.412	0.884 (0.565~1.383)	0.590
	TT	1.048 (0.402~2.728)	0.924	0.577 (0.210~1.584)	0.286	1.311 (0.524~3.276)	0.563
	A 等位基因	Reference		Reference		Reference	
	T 等位基因	1.031 (0.747~1.423)	0.853	0.979 (0.679~1.414)	0.912	1.002 (0.713~1.409)	0.990
显性模型	AA	Reference		Reference		Reference	
	AT+TT	1.045 (0.694~1.574)	0.833	1.118 (0.702~1.781)	0.638	0.930 (0.604~1.431)	0.741
隐性模型	AA+AT	Reference		Reference		Reference	
	TT	1.026 (0.403~2.613)	0.958	0.525 (0.196~1.405)	0.199	1.386 (0.567~3.387)	0.474

MDM2 基因最早是1987年由Cahily-Snyder等从一个含有双微体(double minutes,DM)的自发转化的BALB/3T3DM细胞中克隆出来,该基因过表达时可以增加细胞的致癌潜力<sup>[8]</sup>。同年,OLINER等<sup>[9]</sup>人克隆了MDM2基因并将其定位12q13-14号染色体上,人类MDM2基因编码491个氨基酸。MDM2基因转录出全长2 372kb,3'端和5'端的非编码区含数百个碱基,编码区含1 743个碱基,因mRNA的不同剪切可以形成p90, p85, p76, p75, p58和p57六种不同相对分子量的变异体<sup>[10]</sup>。MDM2具有核定位信号(NLS)、核出口信号(NES)、中央酸性结构域、C端锌指结构和具有E3连接酶活性的环指结构域<sup>[11-12]</sup>。MDM2是p53稳定和活性的主要细胞负调控因子<sup>[13]</sup>,其调控活性主要通过三个主要途径进行。MDM2与p53的反激活域结合,阻止p53与靶基因结合,导致p53无法发挥转录因子的作用;MDM2与p53结合后泛素化,促进p53在蛋白酶中的降解;MDM2将p53输出到细胞核外,抑制p53的转录活性<sup>[14]</sup>。RAYBURN等<sup>[15]</sup>研究发现MDM2在40多种不同类型的恶性肿瘤中过度表达,包括实体瘤、肉瘤和白血病,MDM2除了与癌症的发生有关,MDM2的过表达也与患者预后不良有关。此外,MDM2过表达可能与人类癌症转移和癌症化疗的耐药性有关。

目前,对MDM2基因多态性与乳腺癌的相关研究主要集中在rs2279744, rs117039649, rs3730485,

rs937283和rs2870820。中国学者武亚运等<sup>[16]</sup>做的荟萃分析中,共纳入28篇文献,共计乳腺癌病例11 804例,对照组15 209例,研究结果显示,亚洲人群MDM2基因rs2279744位点GG/GT基因型相对于TT基因型的个体乳腺癌发病风险增加。MIEDL等<sup>[17]</sup>对406例奥地利乳腺癌患者和254例女性对照组的rs117039649位点进行了基因分型,发现该位点C等位基因与乳腺癌风险的增加无显著相关性。GALLEGOS-ARREOLA等<sup>[18]</sup>研究结果显示MDM2基因rs3730485多态性与墨西哥人群乳腺癌易感性相关。王杰玲<sup>[19]</sup>的研究发现MDM2基因rs937283位点的G等位基因和携带等位基因G的基因型显著增加了湖北地区汉族人群患乳腺癌的风险。一项针对挪威人群的研究发现MDM2基因rs2870820与乳腺癌的发病风险没有相关性<sup>[20]</sup>。本研究选取的rs1625525, rs1196336位点与中国人群乳腺癌关系的相关研究鲜有报道。本研究结果显示,rs1625525位点在乳腺癌组与对照组的比较中,携带GG基因型的人群患乳腺癌的风险是携带AA基因型的2.522倍,在隐性模型中,携带GG基因型的人群罹患乳腺癌风险是携带AA/AG基因型的2.699倍。因此我们认为GG基因型可能是患乳腺癌的危险因素。rs1196336位点的基因多态性与乳腺癌的患病风险没有明显的相关性。

本研究受时间和样本量所限,所选取的人群不能代表整个中国人群,后续研究需对不同地域、不

同种族人群进行多中心、大样本量联合研究,为乳腺癌的发病机制提供较有意义的参考依据。

#### 参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1): 19-28.
- ZHENG Rongshou, SUN Kexin, ZHANG Siwei, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015 [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2019, 41(1): 19-28.
- [3] HUUN J, GANSMO L B, MANNSÄKER B, et al. Impact of the MDM2 splice-variants MDM2-A, MDM2-B and MDM2-C on cytotoxic stress response in breast cancer cells[J]. *BMC Cell Biology*, 2017, 18(1): 17.
- [4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609-680.
- Professional Committee for Chinese Anti-Cancer Association of Breast Cancer. Chinese Anti-Cancer association guidelines and specifications for breast cancer diagnosis and treatment(2019 edition)[J]. *China Oncology*, 2019, 29(8): 609-680.
- [5] 靳庆娥, 苏建荣. 北京地区汉族女性人群 SYK 基因启动子区 -803A>T(rs290987) 单核苷酸多态性与乳腺癌易感性分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33 (2): 5-7.
- JIN Qing'e, SU Jianrong. Associations of SYK promoter-803a >T(rs290987) single nucleotide polymorphisms with susceptibility to breast cancer of Han female population in Beijing area[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2018, 33(2): 5-7.
- [6] HUSS L, BUTT S T, ALMGREN P, et al. SNPs related to vitamin D and breast cancer risk: a case-control study[J]. *Breast Cancer Research*, 2018, 20(1): 1.
- [7] GAO Chundi, ZHUANG Jing, ZHOU Chao, et al. SNP mutation-related genes in breast cancer for monitoring and prognosis of patients: A study based on the TCGA database[J]. *Cancer Medicine*, 2019, 8(5): 2303-2312.
- [8] CAHILLY-SNYDER L, YANG-FENG T, FRANCKE U, et al. Molecular analysis and chromosomal mapping of amplified genes isolated from a transformed mouse 3T3 cell line[J]. *Somatic Cell and Molecular Genetics*, 1987, 13(3): 235-244.
- [9] OLINER J D, KINZLER K W, MELTZER P S, et al. Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas[J]. *Nature*, 1992, 358(6381): 80-83.
- [10] MOMAND J, ZAMBETTI G P. Mdm-2: "big brother" of p53[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 1997, 64(3): 343-352.
- [11] IWAKUMA T, LOZANO G. MDM2, an introduction[J]. *Molecular Cancer Research*, 2003, 1(14): 993-1000.
- [12] HONDA R, TANAKA H, YASUDA H. Oncoprotein MDM2 is a ubiquitin ligase E3 for tumor suppressor p53[J]. *FEBS Letters*, 1997, 420(1): 25-27.
- [13] RODRÍGUEZ C, RAMOS-ARAQUE M E, DOMÍNGUEZ-MARTÍNEZ M, et al. Single-nucleotide polymorphism 309T>G in the MDM2 promoter determines functional outcome after stroke[J]. *Stroke*, 2018, 49(10): 2437-2444.
- [14] WANG Bo, WU Suzhen, LIU Jin, et al. Development of selective small molecule MDM2 degraders based on nutlin[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, 176: 476-491.
- [15] RAYBURN E, ZHANG Ruiwen, HE Jie, et al. MDM2 and human malignancies: expression, clinical pathology, prognostic markers, and implications for chemotherapy[J]. *Current Cancer Drug Targets*, 2005, 5(1): 27-41.
- [16] 武亚运, 董晓强, 王勇攀, 等. MDM2 基因启动子区 rs2279744 位点单核苷酸多态性与乳腺癌发病关系的 Meta 分析 [J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(11): 1422-1430.
- WU Yayun, DONG Xiaoqiang, WANG Yongpan, et al. Association between single nucleotide polymorphisms of rs2279744 locus in MDM2 promoter region and risk of breast cancer: a Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(11): 1422-1430.
- [17] MIEDL H, LEBHARD J, EHART L, et al. Association of the MDM2 SNP285 and SNP309 genetic variants with the risk, age at onset and prognosis of breast cancer in central European women: A Hospital-based case-control study[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(3): 509.
- [18] GALLEGOS-ARREOLA M P, MÁRQUEZ-ROSALES M G, SÁNCHEZ-CORONA J, et al. Association of the Del1518 promoter (rs3730485) polymorphism in the MDM2 gene with breast cancer in a Mexican population[J]. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 2017, 47(3): 291-297.
- [19] 王杰玲. MDM2 基因 rs937283 位点与癌症发病风险的关联研究 [D]. 武汉: 武汉理工大学, 2019.
- WANG Jieling. Association of MDM2 gene rs937283 locus with cancer risk [D]. Wuhan: Wuhan University of Technology, 2019.
- [20] HELWA R, GANSMO L B, ROMUNDSTAD P, et al. MDM2 promoter SNP55 (rs2870820) affects risk of colon cancer but not breast-, lung-, or prostate cancer[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 33153.

收稿日期: 2022-08-29

修回日期: 2022-11-30