

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2018.11.011

·临床研究(专题)·

## IL-17基因rs763780位点的多态性与胃癌易感性的Meta分析

潘晓东<sup>1</sup>, 赵奕飞<sup>2</sup>, 刘鹏霞<sup>1</sup>, 施志斌<sup>1</sup> (1. 河西学院附属张掖人民医院 消化内科, 甘肃 张掖 734000; 2. 兰州大学基础医学院, 遗传学研究所, 甘肃 兰州 730300)

**[摘要]** **目的:**用Meta分析的方法评价IL-17基因rs763780位点的多态性与胃癌易感性的相关性。**方法:**计算机检索PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、Web of science、万方数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库,检索日期自各数据库开始建库至2017年12月,全面检索IL-17基因rs763780位点的多态性与胃癌易感性的病例对照研究文献,采用STATA 12.0统计软件进行Meta分析。**结果:**最终纳入10篇病例对照研究文献,共计3 892例胃癌患者和4 627例健康对照。Meta分析结果显示,IL-17基因rs763780位点多态性在等位基因模型(C vs T:OR=1.90, 95% CI=1.73~2.08)、相加模型(CC vs TT:OR=1.76, 95% CI=1.45~2.14)、共显性模型(CC vs CT:OR =1.26, 95% CI=1.13~1.42)、显性模型(CC vs CT+TT:OR=1.93, 95% CI=1.65~2.26)及与隐性模型(TT vs CT+CC:OR =1.67, 95% CI=1.38~2.03)下均与胃癌的易感性相关。**结论:**IL-17基因rs763780位点多态性增加了胃癌的发病风险。

**[关键词]** 胃癌;白细胞介素-17基因;基因多态性;Meta分析;rs763780位点

**[中图分类号]** R730.51;R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)11-1148-06

## IL-17 gene rs763780 polymorphism and susceptibility of gastric cancer: a Meta-analysis

PAN Xiaodong<sup>1</sup>, ZHAO Yanfei<sup>2</sup>, LIU Pengxia<sup>1</sup>, SHI Zhibin<sup>1</sup> (1. Department of Gastroenterology, Zhangye People's Hospital of HeXi College, Zhangye 734000, Gansu, China; 2. Institute of Genetics, School of Basic Medical Sciences of Lanzhou University, Lanzhou 730300, Gansu, China)

**[Abstract]** **Objective:** To assess the association between interleukin-17 (IL-17) gene rs763780 polymorphism and susceptibility of gastric cancer using Meta-analysis. **Methods:** A comprehensive search was performed on PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, Web of Science, Wanfang Database, Chinese Biomedical Literature Database, Chinese Science and Technology Academic Journal and Chinese Journal Full-text Database from their inception to December 2017 to identify relevant case-control studies on association between interleukin-17 (IL-17) gene rs763780 polymorphism and susceptibility of gastric cancer. Meta-analysis was performed using STATA 12.0 software. **Results:** A total of 10 case-control studies were included in this Meta-analysis, involving 3 892 gastric cancer cases and 4 627 controls. The results showed that there was association between IL-17 rs763780 polymorphism and gastric cancer risk in allele genetic model (C vs T: OR=1.90, 95% CI=1.73-2.08), additive model (CC vs TT: OR=1.76, 95% CI=1.45-2.14), codominant model (CC vs CT: OR =1.26, 95% CI=1.13-1.42), dominant model (CC vs CT+TT: OR=1.93, 95% CI=1.65-2.26) and recessive model (TT vs CT+CC: OR=1.67, 95% CI=1.38-2.03). **Conclusion:** IL-17 rs763780 polymorphism increases the risk of gastric cancer.

**[Key words]** gastric cancer; interleukin-17 gene; genetic polymorphism; Meta-analysis; rs763780

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(11): 1148-1153. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2018.11.011]

最新流行病学统计数据<sup>[1]</sup>表明,胃癌的发病率和死亡率仍居各种肿瘤的第二位,严重危害着我国人民的健康。在我国,大部分患者一经诊断即为进展期胃癌,其预后往往较差,其5年生存率仅有20%~30%<sup>[1]</sup>。胃癌的病因发病机制非常复杂,目前普遍认为胃癌的发生是环境因素、幽门螺杆菌感染及遗传基因等共同作用的结果<sup>[2]</sup>。目前研究<sup>[3]</sup>表明,炎症反应与胃癌的发生、发展及预后关系密切。白细胞介素17(interleukin-17, IL-17)是由中性粒细胞和辅助性T细胞17分泌的一类重

要的促炎症因子。近期研究<sup>[4]</sup>表明,由中性粒细胞产生的IL-17可以介导炎症反应,在胃癌的血管形成过程起了促进作用,进而促进了胃癌的发生及发展,且IL-17的表达水平与胃癌患者的预后呈负相关。且有证据表明遗传基因多态性在胃癌的发生发展具有重要的作用<sup>[5]</sup>。

**[作者简介]** 潘晓东(1978-),在职硕士生,主治医师,主要从事消化内科疾病的诊断与治疗研究, E-mail:119247652@qq.com

**[通信作者]** 施志斌(SHI Zhibin, corresponding author),主要从事消化内科疾病的诊断与治疗研究, E-mail:zyyylong168@163.com

因此,筛查和鉴定胃癌相关的易感基因就显得尤为重要。近年来,国内外有多项研究均分析了 *IL-17* 基因 rs763780 位点多态性与胃癌的易感性关系密切,但是各研究间结论不完全一致。为此,本研究采用 Meta 分析的方法定量评价 *IL-17* rs763780 位点基因多态性与胃癌易感性的相关性,旨在为胃癌的基础研究提供高级别的证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

计算机检索 PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、Web of science、万方数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库,检索日期自各数据库开始建库至 2017 年 12 月。全面检索 *IL-17* 基因位点多态性与胃癌易感性的病例对照研究,文献语种限定为中文和英文。英文检索词为:interleukin-17、IL-17、gastric cancer、gastric carcinoma、stomach cancer、stomach neoplasms 和 polymorphism; 中文检索词为:胃肿瘤、胃癌、基因多态性和白细胞介素 17 基因、白介素 17、IL-17。

### 1.2 纳入和排除标准

本研究类型为病例对照研究。纳入标准:(1)病例组为病理学检查确诊为胃癌的患者,对照组为健康人群;(2)文献为病例对照研究,且报道了基因多态性的分布频数;(3)基因型分布符合遗传平衡定律(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)。排除标准:重复发表的研究及无法获取数据的文献。

### 1.3 文献筛选、资料提取

由两位研究者对所获文献通过阅读题目和摘要进行初步筛选,排除明显不符合纳入排除标准的研究,对可能符合纳入排除标准的研究通过阅读全文来确定,对于难以确定是否纳入的研究,通过小组讨论予以解决。按照预先设计的资料提取表,独立进行资料提取,并交叉核对资料提取的结果。资料提取内容主要包括:第一作者、发表时间、国家、种族、对照组的来源、样本量、基因型频数、基因型检测方法。

### 1.4 偏倚风险评价

由两位研究者按照 NOS 量表(newcastle-ottawa scale)评价纳入研究的偏倚风险,NOS 量表满分为 9 分,0~4 分评定为低质量文献,5~9 分评定为高质量文献<sup>[6]</sup>。

### 1.5 统计学处理

采用 STATA 12.0 软件进行 Meta 分析。采用卡方检验和  $I^2$  统计量对纳入研究进行异质性检验,若纳入文献间无统计学异质性时( $I^2 \leq 50\%$ ,  $P > 0.1$ ),采用固定效应模型;若纳入文献间存在统计学异质性时( $I^2 > 50\%$ ,  $P < 0.1$ ),采用随机效应模型。分别计算各种模

型下 *IL-17* 基因位点多态性在与胃癌易感性的比值比(odd ratio, OR)及其 95% 的可信区间(confidence intervals, CI),包括等位基因模型(C vs T)、相加模型(CC vs TT)、共显性模型(CC vs CT)、显性模型(CC vs CT+TT)和隐性模型(TT vs CT+CC)。按照对照组来源和基因分型方法进行亚组分析,以探讨 Meta 分析结果的稳定性。采用逐一剔除单个研究的方法进行敏感性分析,观察该项研究对合并效应量的影响。通过绘制 Begg 漏斗图检测纳入文献的发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 共纳入 10 篇病例对照研究

初检各数据库共获得相关文献 291 篇,剔除各个数据库重复的文献后剩余 232 篇,通过阅读题目和摘要排除明显不符合纳入排除标准的文献 177 篇,剩余的 55 篇文献通过阅读全文进一步确定,最终有 10 篇研究符合纳入排除标准进行 Meta 分析,文献筛选流程图见图 1。其中病例组共纳入 3 892 例胃癌患者,对照组共纳入 4 627 例健康志愿者。纳入的 10 篇研究均来自亚洲人群,1 篇研究来自日本<sup>[7]</sup>,其余 9 篇均来自中国人群;其中 2 篇为中文<sup>[9, 10]</sup>,其余 7 篇均为外文。纳入文献方法学质量评价提示,10 篇研究均属高质量的病例对照研究(NOS 得分均  $\geq 5$  分),所有纳入研究基因型分布均符合 HWE( $P > 0.05$ )。纳入研究的基本特征见表 1。

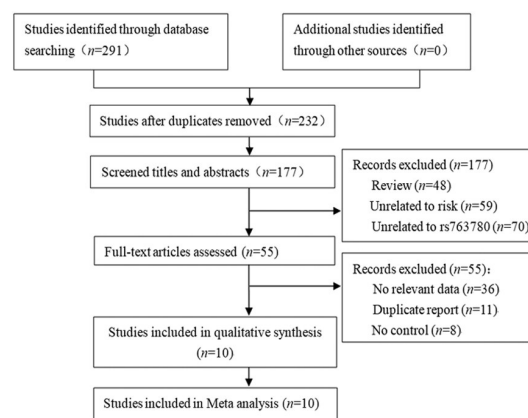


图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Literature screening process and results

### 2.2 Meta 分析结果

异质性检验结果显示:等位基因模型、相加模型、共显性模型、隐性模型统计学异质性检验结果分别为: $I^2=39.0\%$ 、 $I^2=17.7\%$ 、 $I^2=0$ 、 $I^2=24.8\%$ ,纳入研究间无统计学异质性。采用固定效应模型进行分析;显性模型统计学异质性检验结果分别为: $I^2=57.8\%$ ,纳入研究间有统计学异质性,故采用随机效应模型进

行统计分析。

Meta分析结果显示, *IL-17* 基因 rs763780 位点多态性在等位基因模型(C vs T:  $OR=1.90$ , 95%  $CI=1.73\sim 2.08$ )、相加模型(CC vs TT:  $OR=1.76$ , 95%  $CI=1.45\sim$

2.14)、共显性模型(CC vs CT:  $OR=1.26$ , 95%  $CI=1.13\sim 1.42$ )、显性模型(CC vs CT+TT:  $OR=1.93$ , 95%  $CI=1.65\sim 2.26$ )及与隐性模型(TT vs CT+CC:  $OR=1.67$ , 95%  $CI=1.38\sim 2.03$ )下均与胃癌的易感性相关; 见图2~6。

表1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included studies

Study ID	Country	Ethnicity	Control source	Genotype (case/control)			HW E	Genotype method	NOS score
				CC	CT	TT			
SHIBATA 2009 <sup>[7]</sup>	Japan	Asian	HB	221/419	55/100	4/4	0.11	PCR-SSCP	8
WU 2010 <sup>[8]</sup>	China	Asian	PB	540/527	332/214	55/36	0.24	PCR-RFLP	8
LUO 2010 <sup>[9]</sup>	China	Asian	HB	14/176	10/51	0/3	0.21	PCR-RFLP	6
WANG 2014 <sup>[10]</sup>	China	Asian	PB	349/362	98/90	15/10	0.14	PCR-RFLP	7
ZHANG 2014 <sup>[11]</sup>	China	Asian	HB	209/429	30/53	21/30	0.14	Mass ARRAY	7
QING HAI 2014 <sup>[12]</sup>	China	Asian	HB	241/463	35/58	17/29	0.12	Mass ARRAY	8
HOU 2015 <sup>[13]</sup>	China	Asian	PB	266/278	38/33	22/15	0.13	Mass ARRAY	7
GAO 2015 <sup>[14]</sup>	China	Asian	HB	420/472	67/58	85/42	0.21	PCR-RFLP	7
YANG 2016 <sup>[15]</sup>	China	Asian	HB	294/312	58/54	34/8	0.53	PCR-RFLP	8
YIN 2017 <sup>[16]</sup>	China	Asian	HB	171/135	152/106	32/18	0.20	Direct sequence	7

HB: Hospital-Based; PB: Population-Based

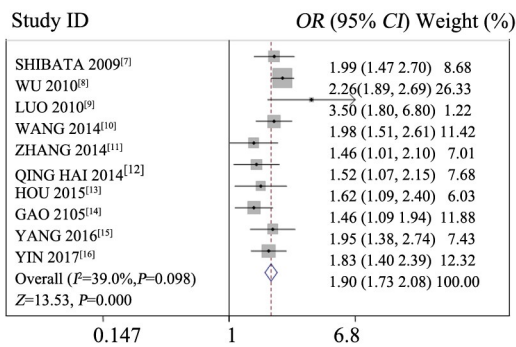


图2 *IL-17* 基因 rs763780 位点多态性与胃癌易感性的森林图 (等位基因模型)

Fig. 2 Forest plot for the association between *IL-17* rs763780 polymorphism and gastric cancer susceptibility (Allele model)

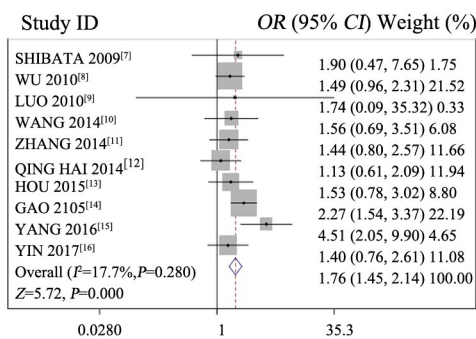


图3 *IL-17* 基因 rs763780 位点多态性与胃癌易感性的森林图(相加模型)

Fig. 3 Forest plot for the association between *IL-17* rs763780 polymorphism and gastric cancer susceptibility (Additive model)

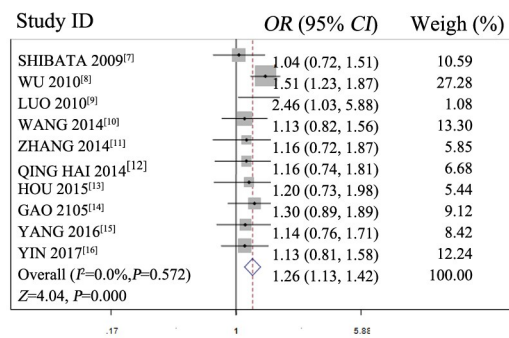


图4 *IL-17* 基因 rs763780 位点多态性与胃癌易感性的森林图 (共显性模型)

Fig. 4 Forest plot for the association between *IL-17* rs763780 polymorphism and gastric cancer susceptibility (Codominant model)

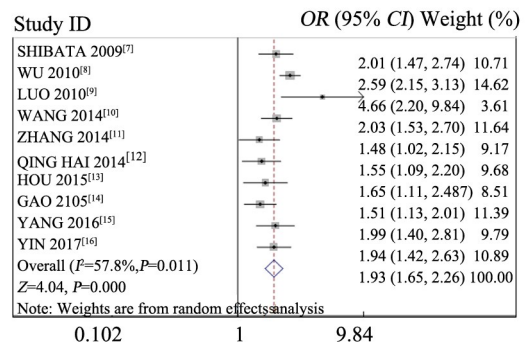


图5 *IL-17* 基因 rs763780 位点多态性与胃癌易感性的森林图(显性模型)

Fig. 5 Forest plot for the association between *IL-17* rs763780 polymorphism and gastric cancer susceptibility (Dominant model)



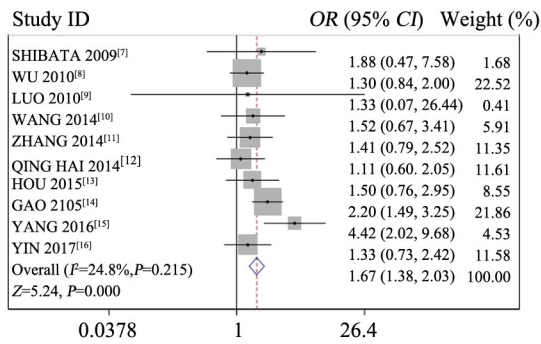


图6 *IL-17* 基因 rs763780 位点多态性与胃癌易感性的森林图 (隐性模型)

Fig. 6 Forest plot for the association between *IL-17* rs763780 polymorphism and gastric cancer susceptibility (Recessive model)

基于对照组来源进行亚组分析, Meta 分析结果(表2)显示:基于对照来源于医院的研究, *IL-17* 基因 rs763780 位点多态性在各种模型下均与胃癌易感性相关, 基于对照组来源于医院外人群的研究, 除隐性模型 ( $OR=1.38$ ,  $95\% CI=0.99\sim 1.92$ ) 外, *IL-17* 基因 rs763780 位点多态性在各种模型下均与胃癌易感性相关。

按照基因分型方法进行亚组分析, Meta 分析结果(表2)显示:基于基因分型的方法为 PCR-RFLP 的研究, *IL-17* 基因 rs763780 位点多态性在各种模型下均与胃癌易感性相关, 基于基因分型方法为其他方法的研究, 除共显性模型  $OR=1.13$ ,  $95\% CI=0.94\sim 1.35$  外, *IL-17* 基因 rs763780 位点多态性在各种模型下均与胃癌易感性相关。

### 2.3 敏感性分析

采用敏感性分析的方法验证 Meta 分析合并效应量的稳定性, 逐一剔除纳入的每一篇研究, 之后对剩余研究合并效应量进行分析, 探索影响合并效应量稳定性的主要文献。敏感性分析结果提示每种模型下均与原 Meta 分析结果一致, 提示本研究 Meta 分析结论比较可靠。图 7 示: *IL-17* 基因 rs763780 位点多

态性与胃癌易感性的敏感性分析结果(隐性模型)。

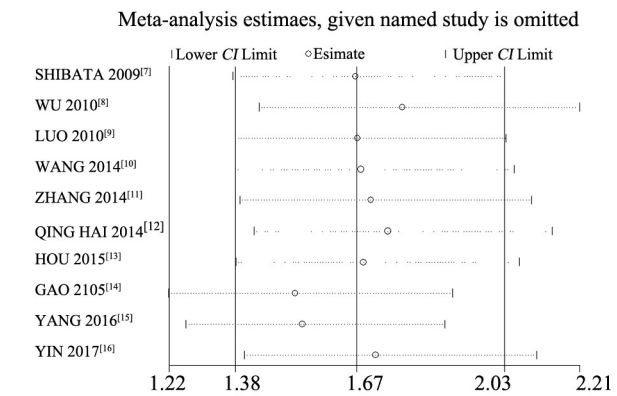


图7 *IL-17* 基因 rs763780 位点多态性与胃癌易感性的敏感性分析(隐性基因模型)

Fig. 7 Sensitivity analysis for the association between *IL-17* rs763780 polymorphism and gastric cancer susceptibility (Recessive model)

### 2.4 发表偏倚评估

采用 Begg's 漏斗图对纳入文献进行发表偏倚评估, Begg's 检验结果(图8)显示:等位基因模型(C vs T)的  $P$  值为 0.713、相加模型(CC vs TT)的  $P$  值为 0.852、共显性模型(CC vs CT)的  $P$  值为 0.481、显性模型(CC vs CT+TT)的  $P$  值为 0.856、隐性模型(TT vs CC+CT)的  $P$  值为 0.824, 提示未见无明显的发表偏倚。

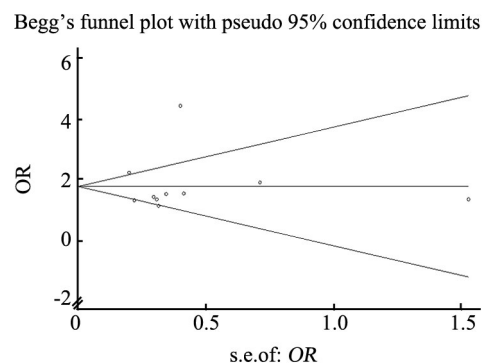


图8 隐性基因模型 Begg's 漏斗图  
Fig.8 Begg's funnel plot under recessive model

表2 *IL-17* 基因 rs763780 位点多态性与胃癌易感性的亚组分析

Tab.2 Subgroup-analysis of *IL-17* gene rs763780 polymorphism and gastric cancer risk

Variable value	C vs T	CC vs TT	CC vs CT	CC vs CT+TT	TT vs CT+CC
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Total( $n=10$ )	1.90(1.73-2.08)	1.76(1.45-2.14)	1.26(1.13-1.42)	1.93(1.65-2.26)	1.67(1.38-2.03)
Source of control					
HB ( $n=7$ )	1.74(1.53-1.97)	1.90(1.50-2.41)	1.18(1.01-1.38)	1.82(1.52-2.17)	1.84(1.46-2.33)
PB ( $n=3$ )	2.10(1.83-2.41)	1.51(1.08-2.11)	1.37(1.16-1.61)	2.15(1.67-2.77)	1.38(0.99-1.92)
Genotyping					
PCR-RFLP ( $n=5$ )	2.03(1.80-2.29)	2.07(1.61-2.68)	1.36(1.17-1.57)	2.18(1.92-2.48)	1.94(1.50-2.49)
Others ( $n=5$ )	1.71(1.48-1.98)	1.38(1.02-1.87)	1.13(0.94-1.35)	1.75(1.50-2.04)	1.35(1.00-1.81)

### 3 讨论

*IL-17*是近年来较为关注的一类促炎细胞因子,该家族在人类至少存在6个成员(*IL-17 A-F*),编码155个氨基酸。*IL-17*可以促进上皮细胞和纤维细胞释放炎症介质和趋化因子,招募炎症细胞浸润促进炎症发生<sup>[7]</sup>。近年来的研究<sup>[17]</sup>表明,炎症免疫在肿瘤发生发展过程中具有决定性的作用,长期的慢性炎症可以促进肿瘤的发生,炎症反应还影响免疫监控和肿瘤患者对治疗的敏感性。胃癌的发生发展是一个多步骤、多基因参与的复杂的生物学过程。多数学者认为慢性炎症反应是肿瘤发生的关键性始动因素,而*IL-17*可以产生促炎介质,促使基因突变,促进血管生成,产生有利肿瘤细胞生长的微环境<sup>[18]</sup>。研究发现<sup>[3]</sup>*IL-17*在胃癌、乳腺癌、肝癌等组织中均高表达,提示*IL-17*在肿瘤的发生发展中可能发挥了重要作用。ZHUANG等<sup>[19]</sup>研究表明,*IL-17*在胃癌组织中高表达,而在癌旁组织中低表达,正常组织中则几乎无表达,而且*IL-17*的表达水平与胃癌患者浸润深度、淋巴结转移和TNM分期密切相关,*IL-17*的表达水平与胃癌患者预后呈负相关,*IL-17*高表达的患者预后更差。LI等<sup>[4]</sup>的研究也证实*IL-17*高表达的胃癌患者预后更差。提示*IL-17*的表达水平与胃癌患者的预后密切相关。

*IL-17*可以促进炎症因子(如*IL-6*、肿瘤坏死因子)、基质金属蛋白酶、血管趋化因子、血管生长因子分泌增加,通过调控这些生长因子的分泌进而促进肿瘤的发生发展<sup>[20]</sup>。研究<sup>[4]</sup>表明,*IL-17*通过血管趋化因子招募中性粒细胞至侵袭前沿,*IL-17*在此过程中是一个关键性的促炎因子,而侵袭前沿中性粒细胞的数目和血管新生进程密切相关,因此胃癌患者高表达*IL-17*可以促进血管的形成,进而加速了胃癌的进展。还有研究<sup>[21]</sup>表明,*IL-17*可以通过调控胃癌细胞的上皮间质转化,进而促进胃癌细胞的侵袭转移能力。综上所述,*IL-17*可能在胃癌的发生发展、侵袭转移都发挥了重要的作用。

*IL-17*基因rs763780位点多态性与胃癌发病风险是否相关尚存在争议。殷珍珍等<sup>[16]</sup>检测355例汉族胃癌患者和300名正常对照*IL-17*的基因型分布,结果显示,*IL-17*基因rs763780位点多态性与胃癌易感性无明显相关性。GAO等<sup>[14]</sup>检测572例胃癌患者和572名正常对照*IL-17*的基因型分布,结果显示,*IL-17*基因rs763780位点多态性与胃癌易感性存在显著的相关性,特别是饮酒者这种相关性尤为明显。为此,本研究采用Meta分析的方法定量评价两者的相关性,Meta分析结果显示,在各种基因模型下*IL-17*基

因rs763780位点多态性均与胃癌易感性存在相关性。为验证Meta分析结果的稳定性,寻找纳入研究异质性的来源,笔者按照对照组的来源和基因分型方法进行亚组分析,亚组分析结果与Meta分析结果基本一致;敏感性分析发现逐个剔除纳入研究后对各遗传模型下的Meta分析总效应量无明显影响,提示本研究Meta分析结果比较可靠。CHEN等<sup>[22]</sup>早期的一篇Meta分析也得出了类似的结论,但是该研究仅纳入4篇病例对照研究。本研究共纳入10篇病例对照研究,其中病例组3892例胃癌患者,4627例健康对照,样本量较大,因此结论较为可靠。

本研究的局限性:*IL-17*基因具有多态性的位点有多个,常见的有rs2275913 G>A、rs763780 T>C、rs3748067C>T,单一位点的突变不能完全影响*IL-17*的表达量。因此,*IL-17*基因位点的多态性可以改变个体对胃癌的易感性;胃癌发生与幽门螺杆菌、遗传基因易感性、生活方式、环境因素及免疫功能失衡等密切相关,因无法获取原始数据,因此无法分析*IL-17*基因rs763780位点多态性与其他因素的交互作用对胃癌易感性的影响;虽然Begg's检验提示纳入研究发表偏倚的可能性较小,但是纳入研究全来自亚洲地区,语种限定为中文和英文,存在文献漏检的可能。鉴于纳入文献均来自亚洲人群,上述结论还需要来自其他地区和国家的的大样本、高质量的研究进一步证实。

综上所述,*IL-17*基因rs763780位点多态性与胃癌发病风险显著相关。

### [参考文献]

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015. CA: a cancer[J]. J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] LIU KT, WAN J F, YU G H, et al. The recommended treatment strategy for locally advanced gastric cancer in elderly patients aged 75 years and older: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(2): 313-320. DOI: 10.1007/s00432-016-2289-y.
- [3] FOX J G, WANG T C. Inflammation, atrophy, and gastric cancer[J]. J Clin Investigation, 2007, 117(1): 60-69. DOI: 10.1172/JCI30111.
- [4] LI T J, JIANG Y M, HU Y F, et al. Interleukin-17-producing neutrophils link inflammatory stimuli to disease progression by promoting angiogenesis in gastric cancer[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(6): 1575-1585. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0617.
- [5] ASHTORAB H, KUPFER S S, BRIM H, et al. Racial disparity in gastrointestinal cancer risk[J]. Gastroenterology, 2017, 153(4): 910-923. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.018.
- [6] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in Meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605. DOI: 10.1007/

- s10654-010-9491-z.
- [7] SHIBATA T, TAHARA T, HIRATA I, et al. Genetic polymorphism of interleukin-17A and -17F genes in gastric carcinogenesis[J]. *Human Immunol*, 2009, 70(7): 547-551. DOI: 10.1016/j.humimm.2009.04.030.
- [8] WU X, ZENG Z, CHEN B, et al. Association between polymorphisms in interleukin-17A and interleukin-17F genes and risks of gastric cancer[J]. *Inter J Cancer*, 2010, 127(1): 86-92. DOI: 10.1002/ijc.25027.
- [9] 罗媛. *IL-17* 基因多态性与 *H.pylori* 感染相关胃部疾病的关联研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2010: 1-62.
- [10] WANG N, YANG J, LU J, et al. *IL-17* gene polymorphism is associated with susceptibility to gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(10): 10025-10030. DOI: 10.1007/s13277-014-2255-8.
- [11] ZHANG X, ZHENG L, SUN Y, et al. Analysis of the association of interleukin-17 gene polymorphisms with gastric cancer risk and interaction with *Helicobacter pylori* infection in a Chinese population[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(2): 1575-1580. DOI: 10.1007/s13277-013-1217-x.
- [12] QINGHAI Z, YANYING W, YUNFANG C, et al. Effect of interleukin-17A and interleukin-17F gene polymorphisms on the risk of gastric cancer in a Chinese population[J]. *Gene*, 2014, 537(2): 328-332. DOI: 10.1016/j.gene.2013.11.007.
- [13] HOU C, YANG F. Interleukin-17A gene polymorphism is associated with susceptibility to gastric cancer[J]. *Inter J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 7378-7384. DOI: 10.4238/2015.October.26.33.
- [14] GAO Y W, XU M, XU Y, et al. Effect of three common *IL-17* single nucleotide polymorphisms on the risk of developing gastric cancer[J]. *Oncol Letters*, 2015, 9(3): 1398-1402. DOI: 10.3892/ol.2014.2827.
- [15] YANG L J, GAO W, BAI J Y, et al. Correlation between Interleukin-17 gene polymorphism and gastric cancer susceptibility in han Chinese population[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(7): 1271-1282. DOI: 10.4238/gmr.15037864.
- [16] 殷珍珠, 王晓燕, 姜相君. *IL-17* 基因多态性与胃癌易感性的关系[J]. *中国癌症防治杂志*, 2017, (1): 50-54. DOI:10.3969/j.issn.1674-5671.2017.01.10.
- [17] GRIVENNIKOV S I, GRETEN F R, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 883-899. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
- [18] CUA D J, TATO C M. Innate *IL-17*-producing cells: the sentinels of the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(7): 479-489. DOI: 10.1038/nri2800.
- [19] ZHUANG Y, PENG L S, ZHAO Y L, et al. CD8(+) T cells that produce interleukin-17 regulate myeloid-derived suppressor cells and are associated with survival time of patients with gastric cancer[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 951-962. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.010.
- [20] SON H J, LEE S H, LEE S Y, et al. Correction: oncostatin M suppresses activation of *IL-17/Th17* via *SOCS3* regulation in CD4<sup>+</sup> T cells[J]. *J Immunol*, 2017, 198(12): 4879. DOI: 10.4049/jimmunol.1700537.
- [21] 李平昂, 江宇星, 杨世伟, 等. 白细胞介素 17 通过促进上皮间质转化调控胃癌细胞迁移侵袭能力[J]. *中华消化外科杂志*, 2015, 14(11): 948-952. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.11.013.
- [22] CHEN X J, ZHOU T Y, CHEN M, et al. Meta analysis of association of the *IL-17F rs763780T>C* gene polymorphism with cancer risk[J]. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2014, 15(19): 8083-8087. DOI: 10.4238/2015.June.26.10.

[收稿日期] 2018-07-03

[修回日期] 2018-10-10

[本文编辑] 韩丹, 阮芳铭