

本文引文格式:唐玉莲,李钰颖,侯沅林,等. *PDGFRA* 启动子 SNPs 与广西壮族人群鼻咽癌易感性的关系研究[J]. 右江民族医学院学报, 2022, 44(5): 692-696.

【论著与临床报道】

## *PDGFRA* 启动子 SNPs 与广西壮族人群鼻咽癌易感性的关系研究

唐玉莲,李钰颖,侯沅林,胡婷,王太重

(右江民族医学院医学检验学院,广西 百色 533000)

**摘要:**目的 探讨血小板源性生长因子受体  $\alpha$  多肽(platelet derived growth factor receptor alpha, *PDGFRA*) 基因启动子 rs6554162 和 rs1800812 的 SNPs 与广西壮族人群鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)易感性的关系。**方法** 采用病例对照法,选取 2018 年 5 月 1 日—2020 年 5 月 1 日经右江民族医学院附属医院病理组织确诊的 120 例广西壮族人群 NPC 患者作为病例组,同期该医院常规体检的 126 名健康人作为对照组。运用多重 PCR 扩增及高通量测序法检测两组 *PDGFRA* 基因 rs6554162 和 rs1800812 位点的基因型,并分析其单倍型频率。**结果** rs6554162 位点基因型 GG、GA 和 AA,等位基因 G 和 A,显性模型与隐性模型在两组中比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );rs1800812 位点基因型 GG、GT 和 TT,等位基因 G 和 T,显性模型与隐性模型在两组中比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );单倍型分析在两组中分布频率差异亦无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** *PDGFRA* 基因启动子 rs6554162 和 rs1800812 的 SNPs 可能与鼻咽癌易感性无关联,不增加广西壮族人群鼻咽癌的患病风险。

**关键词:**鼻咽肿瘤;血小板源性生长因子受体  $\alpha$  多肽;多态性;易感性

中图分类号:R739.64

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2022)05-0692-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.05.013

### Study on the relationship between the *PDGFRA* gene promoter SNPs and the susceptibility to nasopharyngeal carcinoma in population of Zhuang nationality in Guangxi

Tang Yulian, Li Yuying, Hou Yuanlin, Hu Ting, Wang Taizhong

(School of Medical Laboratory, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationship between SNPs (rs6554162 and rs1800812) in the gene promoter of platelet derived growth factor receptor alpha (*PDGFRA*) polypeptide and the susceptibility to nasopharyngeal carcinoma (NPC) in population of Zhuang nationality in Guangxi. **Methods** The case-control method was used to select a total of 120 NPC patients of Zhuang nationality in Guangxi confirmed by the pathological tissue examination of the Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities from May 1, 2018 to May 1, 2020 as the case group, and 126 healthy people who underwent routine physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The genotypes of rs6554162 and rs1800812 loci of *PDGFRA* gene were detected by multiplex PCR amplification and high-throughput sequencing, and the haplotype frequencies were analyzed. **Results** There was no significant difference in genotypes GG, GA and AA of rs6554162 locus, alleles G and A, dominant model and recessive model between the two groups ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in genotypes GG, GT and TT of rs1800812 locus, al-

基金项目:右江民族医学院校级科研课题(yy2018ky015);大学生创新创业训练计划项目(S202110599074)

第一作者简介:唐玉莲(1982—),女,硕士,高级实验师,研究方向:肿瘤免疫和基因表达调控相关研究,E-mail:284118382@qq.com

通讯作者简介:王太重(1964—),男,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:临床分子生物学检验相关研究,E-mail:2361653538@qq.com

leles G and T, dominant model and recessive model between the two groups ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in haplotype distribution frequency between the two groups ( $P > 0.05$ ) too. **Conclusion** *PDGFRA* gene promoter SNPs at rs6554162 and rs1800812 may not be associated with the susceptibility to nasopharyngeal carcinoma and do not increase the risk of nasopharyngeal carcinoma in population of Zhuang nationality in Guangxi.

**Key words:** nasopharyngeal carcinoma; platelet derived growth factor receptor alpha; polymorphism; susceptibility

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是广西地区的高发肿瘤,发病率远高于全国平均水平<sup>[1]</sup>。近年来,尽管鼻咽癌诊治已取得了长足的进步,但是人们对其发病分子机制还不够清楚,其发病原因、易感因素和癌变机制等仍需进一步探索。先前的全基因组关联分析(GWAS)报道了鼻咽癌相关的易感基因<sup>[2-4]</sup>,包括 *HLA1* 类基因、细胞周期调节基因(如 *MDM2* 和 *TP53*)、DNA 修复基因(如 *RAD51L1*)以及细胞黏附和迁移基因(如 *MMP2*)等。

血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)是一种重要的细胞生长和细胞分化的促进因子,其在肿瘤细胞黏附、迁移、血管生成和浸润转移中起重要作用<sup>[5]</sup>。血小板源性生长因子受体  $\alpha$  多肽(platelet derived growth factor receptor alpha, *PDGFRA*)是 PDGF(包括 PDGFA、PDGFB 和 PDGFC)的细胞表面受体,被证实具有酪氨酸激酶活性<sup>[6]</sup>。多项研究表明<sup>[7-10]</sup>, *PDGFRA* 在血管生成、胚胎发育、细胞增殖和细胞分化等多种生物学过程中发挥重要作用,该基因突变与特发性嗜酸性粒细胞增多症、胃肠道间质瘤以及其它多种癌症有关。然而目前,国内外有关 *PDGFRA* 基因多态性与鼻咽癌发病相关性的研究少见报道。故本研究拟运用病例对照法探究该基因启动子区 rs6554162 (-1467G/A)和 rs1800812 (-635G/T)位点的 SNPs 与广西壮族人群 NPC 易感性的关系,以期为进一步阐释鼻咽癌的发病机制和新的治疗靶点提供理论和实践基础。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2018 年 5 月 1 日—2020 年 5 月 1 日经右江民族医学院附属医院病理组织确诊的 120 例广西壮族人群 NPC 患者的静脉全血样本,其中男性和女性分别为 85 例和 35 例,年龄为(47.76 ± 10.22)岁。同期健康体检对照者全血样本 126 例,其中男性和女性分别为 62 例和 64 例,年龄为(42.94 ± 12.89)岁。研究方案通过右江民族医学院附属医院的医学伦理委员会审批,受试者均知情后签署同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:三代及以上世居的广西壮族人群,通过临床与病理组织双重检查初诊为 NPC 的患者,未实施放疗和化疗,也无其他肿瘤史和

心、肝、脑、肾等其它疾病,个体间亦无亲缘关系。排除标准:肿瘤复发或转移者,或伴有血液、骨骼、心肺脑以及其他系统的严重疾病,或严重感染与免疫缺陷等。

### 1.3 方法

1.3.1 基因组 DNA 分离提取 采集研究对象静脉全血 2 mL,使用血液基因组 DNA 快速抽提试剂盒(上海生工公司)对血液样品进行 DNA 抽提,使用 Qubit 2.0 核酸定量仪对获得的 DNA 进行浓度以及纯度测定, A260/280 比值为 1.7~1.9, A260/A230 比值 > 2.0 为合格 DNA 样本。完成后,低温保存备用。

1.3.2 多重 PCR 扩增及高通量测序 设计并合成一个包含 45 个 SNP 位点的引物池,通过两步法 PCR 完成目标 SNP 位点序列的扩增和兼容 Illumina 测序文库的制备。第一轮 PCR 体系:DNA 模板(10 ng/ $\mu$ L)2  $\mu$ L;上游引物池(10  $\mu$ M)1  $\mu$ L;下游引物池(10  $\mu$ M)1  $\mu$ L;2 $\times$  PCR Ready Mix 15  $\mu$ L,无核酸酶水补足 25  $\mu$ L。配制好反应体系后,在 PCR 仪(BIO-RAD, T100TM)上执行 PCR 反应程序。PCR 反应完成后,使用 AMPure XP 磁珠纯化回收 PCR 产物。以回收的 PCR 产物为模板,执行第二轮 PCR 反应,获得测序带分子标签的文库。最终 PCR 产物再使用 AMPure XP 磁珠纯化回收。各个 PCR 产物等量混合后,使用 HiSeq XTen 测序仪进行测序。

1.3.3 测序数据处理及基因分型分析 下机数据首先使用 cutadapt(v 1.2.1)软件切除测序接头部分序列;然后使用 PRINSEQ-lite(v 0.20.3)软件从 3'端往 5'端方向对剩余序列进行质量控制,删除阈值低于 20 的碱基以便获得合格序列。接着使用 BWA 软件将质控合格的序列比对到人参考基因组上。根据比对结果,计算目标位点的基因型结果。最后使用 Annovar 软件对突变位点进行基因注释。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 进行统计分析。病例组和对照组基因型、等位基因和不同遗传模型的分布采用  $\chi^2$  检验;拟合  $\chi^2$  检验用于检测基因型频率是否符合哈温伯格(Hardy-Weinberg)遗传平衡定律,从而判断群体的代表性;二元 Logistic 回归用于分析基因型和等位基因型分布频率与 NPC 发病风险的关系[以 OR 值和 95% 置信区间(95% CI)表示相对风

险]。使用 SHE sis 在线分析软件 (<http://analysis.bio-x.cn/myAnalysis.php>) 进行单倍型分析。以  $P = 0.05$  为检验水准。

## 2 结果

2.1 基因型分析 *PDGFRA* 基因 rs6554162 位点的基因型有 GG、GA 和 AA 型,其中 GG 为野生基因型,GA 为杂合突变基因型,AA 为纯合突变基因型。rs1800812 位点的基因型有 GG、GT 和 TT 型,其中 GG 为野生基因型,GT 为杂合突变基因型,TT 为纯合突变基因型。经检验,NPC 组和对照组 rs6554162 和 rs1800812 位点基因型均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ( $P > 0.05$ ),群体具有代表性。见表 1。

2.2 基因型与鼻咽癌易感性的相关性 *PDGFRA* 基因该两位点的基因型频率在 NPC 组和对照组中的比较,见表 2。其中,rs6554162 的 GA 基因型 ( $OR = 1.405, 95\% CI$  为  $0.822 \sim 2.400, P = 0.214$ ) 和 AA 基因型 ( $OR = 0.851, 95\% CI$  为  $0.293 \sim 2.468, P = 0.766$ ) 在 NPC 组和对照组中的分布差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ );rs1800812 位点的 GT 基因型 ( $OR = 1.488, 95\% CI$  为  $0.857 \sim 2.854, P = 0.158$ ) 和

表 1 rs6554162 和 rs1800812 基因型分布  
hardy-weinberg 平衡检验

基因型	NPC 组 ( $n = 120$ )		对照组 ( $n = 126$ )	
	实测值	预测值	实测值	预测值
rs6554162				
GG	60.00	62.35	71.00	70.13
GA	53.00	48.30	46.00	47.75
AA	7.00	9.35	9.00	8.13
$\chi^2$	1.138		0.169	
$P$	0.286		0.681	
rs1800812				
GG	67.00	67.50	81.00	78.57
GT	46.00	45.00	37.00	41.85
TT	7.00	7.50	8.00	5.57
$\chi^2$	0.059		1.694	
$P$	0.808		0.193	

TT 基因型 ( $OR = 0.940, 95\% CI$  为  $0.318 \sim 2.780, P = 0.910$ ) 在 NPC 组和对照组中的分布差异也均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。此外,该两位点的不同遗传模型在 NPC 组和对照组中的分布差异亦无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。可见,*PDGFRA* 基因 rs6554162 和 rs1800812 位点的基因型与鼻咽癌的患病无关。

表 2 rs6554162 和 rs1800812 基因型频率在 NPC 组和对照组中的比较

基因型	NPC 组 ( $n = 120$ )	对照组 ( $n = 126$ )	OR	95% CI	P
rs6554162					
GG	60(50.00)	71(56.35)			
GA	53(44.17)	46(36.51)	1.405	0.822~2.400	0.214
AA	7(5.83)	9(7.14)	0.851	0.293~2.468	0.766
隐性模型					
AA	7(5.83)	9(7.14)			
GG+GA	113(94.17)	117(92.86)	1.359	0.481~3.845	0.563
显性模型					
GG	60(50.00)	71(56.35)			
GA+AA	60(50.00)	55(43.65)	1.309	0.784~2.186	0.304
rs1800812					
GG	67(55.83)	81(64.29)			
GT	46(38.33)	37(29.37)	1.488	0.857~2.854	0.158
TT	7(5.83)	8(6.35)	0.940	0.318~2.780	0.910
隐性模型					
TT	7(5.83)	8(6.35)			
GG+GT	113(94.17)	118(93.65)	1.228	0.423~3.568	0.705
显性模型					
GG	67(55.83)	81(64.29)			
TT+GT	53(44.17)	45(35.71)	1.386	0.821~2.338	0.221

注:①表内计数资料数据用 [ $n(\%)$ ] 表示;② OR 为风险比值,95% CI 为 95% 可信区间。

2.3 等位基因与鼻咽癌易感性的相关性 *PDGFRA* 基因该两位点的等位基因频率在 NPC 组和对照组中

的比较见表 3。rs6554162 位点中,A 等位基因 ( $OR = 1.131, 95\% CI$  为  $0.752 \sim 1.701, P = 0.555$ ) 在

NPC 组和对照组中差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。rs1800812 位点中, T 等位基因 ( $OR = 1.206, 95\% CI$  为  $0.785 \sim 1.853, P = 0.393$ ) 在 NPC 组和对照组中差异亦无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。可见, *PDGFRA* 基因 rs6554162 和 rs1800812 位点的等位基因与鼻咽癌的患病无关。

表 3 rs6554162 和 rs1800812 等位基因频率  
在 NPC 组和对照组中的比较

基因型	NPC 组 ( $n = 120$ )	对照组 ( $n = 126$ )	OR	95% CI	P
rs6554162					
G	173(72.08)	188(74.60)			
A	67(27.92)	64(25.40)	1.131	0.752~1.701	0.555
rs1800812					
G	180(75.00)	199(78.97)			
T	60(25.00)	53(21.03)	1.206	0.785~1.853	0.393

注:①表内计数资料数据用 [ $n(\%)$ ] 表示;② OR 为风险比值, 95% CI 为 95% 可信区间。

2.4 单倍型与鼻咽癌易感性的相关性 经 SHE sis 在线分析软件对 *PDGFRA* 基因该两位点的单倍型进行构建分析, 结果显示该基因的这个两位点存在 AG、AT 和 GG 3 种单倍型(见表 4), 各单倍型在 NPC 组和对照组中的比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。可见, *PDGFRA* 基因该两位点的单倍型亦与鼻咽癌的患病无关。

表 4 rs6554162 和 rs1800812 单倍型  
在 NPC 组和对照组中的比较

单倍型	NPC 组 ( $n = 120$ )	对照组 ( $n = 126$ )	OR	95% CI	P
AG	7(2.92)	11(4.37)	0.658	0.251~1.727	0.392
AT	60(25.00)	53(21.03)	1.252	0.822~1.907	0.296
GG	173(72.08)	188(74.60)	0.879	0.589~1.311	0.527

注:①表内计数资料数据用 [ $n(\%)$ ] 表示;② OR 为风险比值, 95% CI 为 95% 可信区间。

### 3 讨论

肿瘤的生长和转移与新生血管的生成密切相关。血小板内有大量血管生成调节因子, 包括血管内皮生长因子、转化生长因子  $\beta$ 、血小板反应素-1 和血小板衍生生长因子等<sup>[11]</sup>。*PDGFRA* 作为酪氨酸激酶受体家族的一个亚型, 与配体 PDGF 结合, 广泛调节细胞的增殖和分化, 活化后的 *PDGFRA* 可通过激活 PDGFR 信号通路, 在血管生成和维持功能性血管系统中起重要作用<sup>[12-13]</sup>。*PDGFRA* 与 PDGFs 结合后, PDGFs 驱动 *PDGFRA* 组装成二聚体, 诱导其构象发生改变, 导致特定细胞内酪氨酸残基自磷酸化, 异常磷酸化的酪氨

酸招募一系列连接分子, 激活磷脂酰肌醇、cAMP 等一系列下游信号通路, 调控细胞增殖和迁移等, 促进肿瘤发生与血管生成<sup>[13-14]</sup>。已有研究表明<sup>[15]</sup>, *PDGFRA* 调控失调已在多种癌症中得到证实, 如 *PDGFRA* 的过表达与肝癌微血管密度及肿瘤的血管浸润密切相关 ( $P < 0.05$ )。而 *PDGFRA* 的突变更是多种类型肿瘤进展的促进因素, 如胶质母细胞瘤、黑色素瘤、急性髓系白血病、周围神经鞘瘤和神经内分泌癌等<sup>[16-17]</sup>。

启动子是一段位于转录起始点上游的 DNA 序列, 可结合和活化 RNA 聚合酶启动转录。启动子区位点等位基因突变已报道与多种肿瘤的发生相关, 如 *Piwill* 基因启动子区 rs28416520 位点 SNPs 与胃癌发病风险升高相关<sup>[18]</sup>; TNF- $\alpha$  启动子 rs361525、rs1800629、rs17999645 位点 SNPs 与宫颈癌的遗传易感性有关<sup>[19]</sup>; TNFSF15 启动子区 rs6478109 及 rs7848647 遗传变异影响结直肠癌的遗传易感性等<sup>[20]</sup>。*PDGFRA* 基因启动子区 SNPs 是否与鼻咽癌发病相关? rs6554162 和 rs1800812 是 *PDGFRA* 基因启动子区研究较多的 SNPs。该两位点 SNPs 的 A 等位基因和 T 等位基因与甲状腺乳头状癌(PTC)的发生有关<sup>[21]</sup>; 另外, rs1800812 位点 SNPs 还报道与血小板减少症和手足综合征(HFS)的风险相关<sup>[22]</sup>。本研究结果显示, rs6554162 位点的基因型 GG、GA 和 AA 以及等位基因 G、A 在 NPC 组和对照组中比较差异均无统计学意义(均有  $P > 0.05$ ); rs1800812 位点的基因型 GG、GT 和 TT 以及等位基因 G、T 在两组中比较差异同样也无统计学意义(均有  $P > 0.05$ ); 另外, 单倍型分析结果得出的结论也是如此。可见, *PDGFRA* 基因启动子区 rs6554162 和 rs1800812 的 SNPs 可能与鼻咽癌易感性无关联。鼻咽癌的发病受多因素影响, EB 病毒感染、化学致癌物等因素都可能起重要作用, 且与地域和种族人群有关。

综上所述, 本研究发现 *PDGFRA* 基因启动子区 rs6554162 和 rs1800812 的 SNPs 在 NPC 组和对照组中差异均无统计学意义, 其可能与鼻咽癌易感性无关联, 不增加广西壮族人群鼻咽癌的患病风险。不过由于本研究样本量较少, 且未对基因交互作用做一定分析等。因此, 今后将继续加大样本收集量, 多方评估鼻咽癌的易感影响因素, 更好地揭示鼻咽癌的发病分子机制。

### 参考文献:

- [1] 瞿申红, 翁敬锦, 韦嘉章. 广西地区 2010—2020 年鼻咽癌防治概况与未来展望[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(12): 1183-1189.
- [2] LOW J S Y, CHIN Y M, MUSHIRODA T, et al. A ge-

- nome wide study of copy number variation associated with nasopharyngeal carcinoma in malaysian chinese identifies CNVs at 11q14.3 and 6p21.3 as candidate loci[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e145774.
- [3] ZUO X Y, FENG Q S, SUN J, et al. X-chromosome association study reveals genetic susceptibility loci of nasopharyngeal carcinoma[J]. Biol Sex Differ, 2019, 10(1): 13.
- [4] GUO Y M, CHEN J R, FENG Y C, et al. Germline polymorphisms and length of survival of nasopharyngeal carcinoma; an exome-wide association study in multiple cohorts [J]. Adv Sci (Weinh), 2020, 7(10): 1903727.
- [5] 华佳, 廉姜芳, 周建庆. 血小板衍生生长因子-BB 对平滑肌细胞和成纤维细胞的作用及机制研究进展[J]. 浙江医学, 2021, 43(5): 572-575, 578.
- [6] BARTOSCHEK M, PIETRAS K. PDGF family function and prognostic value in tumor biology[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(2): 984-990.
- [7] RICCI R, GIUSTINIANI M C, GESSI M, et al. Telocytes are the physiological counterpart of inflammatory fibroid polyps and *PDGFRA*-mutant GISTs[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(10): 4856-4862.
- [8] TOEPOEL M, JOOSTEN P H L J, KNOBBE C B, et al. Haplotype-specific expression of the human *PDGFRA* gene correlates with the risk of glioblastomas[J]. Int J Cancer, 2008, 123(2): 322-329.
- [9] KIM M J, KIM S K, PARK H J, et al. *PDGFRA* promoter polymorphisms are associated with the risk of papillary thyroid cancer[J]. Mol Med Rep, 2012, 5(5): 1267-1270.
- [10] POZDNYAKOVA O, ORAZI A, KELEMEN K, et al. Myeloid/lymphoid neoplasms associated with eosinophilia and rearrangements of *PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGFR1* or with *PCM1-JAK2* [J]. Am J Clin Pathol, 2020, 155(2): 160-178.
- [11] 韩慧, 王秀问. 肿瘤血小板相关血管生成调节蛋白作用研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(14): 1045-1050.
- [12] CHAN C M, CHANG H H, WANG V C, et al. Inhibitory effects of resveratrol on PDGF-BB-induced retinal pigment epithelial cell migration via *PDGFR $\beta$* , *PI3K/Akt* and *MAPK* pathways [J]. PLoS One, 2013, 8(2): e56819.
- [13] APPIAH-KUBI K, WANG Y, QIAN H, et al. Platelet-derived growth factor receptor/platelet-derived growth factor (PDGFR/PDGF) system is a prognostic and treatment response biomarker with multifarious therapeutic targets in cancers[J]. Tumor Biol, 2016, 37(8): 10053-10066.
- [14] KAZLAUSKAS A. PDGFs and their receptors[J]. Gene, 2017, 614: 1-7.
- [15] WEI T, ZHANG L N, LV Y, et al. Overexpression of platelet-derived growth factor receptor alpha promotes tumor progression and indicates poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2014, 5(21): 10307-10317.
- [16] RICCI R, GIUSTINIANI M C, GESSI M, et al. Telocytes are the physiological counterpart of inflammatory fibroid polyps and *PDGFRA*-mutant GISTs [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(10): 4856-4862.
- [17] IP C K M, NG P K S, JEONG K J, et al. Neomorphic *PDGFRA* extracellular domain driver mutations are resistant to *PDGFRA* targeted therapies [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 4583.
- [18] 李珍珍, 周兰庭, 翟立红, 等. 胃癌中 *Piwill* 基因启动子区 rs28416520 位点单核苷酸多态性及其临床意义[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(10): 1373-1379.
- [19] 赵庆庆, 尹格平. *TNF- $\alpha$*  启动子 5 个位点的基因多态性与山东省汉族妇女宫颈癌遗传易感性的相关性[J]. 山东大学学报(医学版), 2018, 56(2): 28-33.
- [20] 张漫玉. *TNFSF15* 启动子区单核苷酸多态性对结直肠癌易感性的影响[D]. 唐山: 华北理工大学, 2020.
- [21] KIM M J, KIM S K, PARK H J, et al. *PDGFRA* promoter polymorphisms are associated with the risk of papillary thyroid cancer[J]. Mol Med Rep, 2012, 5(5): 1267-1270.
- [22] ZHANG Y Y, MAI H X, GUO G, et al. Association analysis of SNPs present in plasma with adverse events and population pharmacokinetics in Chinese sunitinib treated patients with renal cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2018, 9(18): 14109-14123.

收稿日期: 2022-01-25; 修回日期: 2022-02-19