

# STAT4 rs7574865基因多态性与HBV感染相关肝细胞癌的相关性

许杰(宜兴市人民医院 消化内科, 江苏 宜兴 214200)

**摘要:** 目的 探讨信号转导与转录激活因子4(signal transducer and activator of transcription 4, STAT4) rs7574865基因多态性与HBV感染相关肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的相关性。方法 选取2017年1月至2018年1月于宜兴市人民医院确诊的142例HBV感染相关HCC患者和100例健康体检者为研究对象。根据是否有乙型肝炎家族史将HBV感染相关HCC患者分为乙型肝炎家族史组(82例)和无乙型肝炎家族史组(60例)。根据HBV DNA检测下限,将HBV感染相关HCC患者分为HBV DNA高于检测下限组( $\text{HBV DNA} \geq 10^3 \text{ IU/ml}$ , 64例)和HBV DNA低于检测下限组( $\text{HBV DNA} < 10^3 \text{ IU/ml}$ , 78例);根据HBV DNA病毒载量,将HBV DNA高于检测下限组分为高病毒载量组( $\text{HBV DNA} \geq 10^4 \text{ IU/ml}$ , 30例)和低病毒载量组( $10^3 \text{ IU/ml} < \text{HBV DNA} < 10^4 \text{ IU/ml}$ , 34例)。采用Taq Man MGB实时荧光定量PCR技术检测STAT4 rs7574865基因多态性。分别比较不同组间STAT4 rs7574865基因型分布。结果 HBV感染相关HCC组患者STAT4 rs7574865 G等位基因频率显著高于健康对照组( $\chi^2 = 28.831, P < 0.001$ );有乙型肝炎家族史组STAT4 rs7574865 G等位基因频率显著高于无乙型肝炎家族史组( $\chi^2 = 17.458, P < 0.001$ );HBV DNA高于检测下限组STAT4 rs7574865 G等位基因频率显著高于HBV DNA低于检测下限组( $\chi^2 = 10.178, P = 0.001$ );高病毒载量组STAT4 rs7574865 G等位基因频率显著高于低病毒载量组( $\chi^2 = 16.875, P < 0.001$ )。HBV相关HCC患者中,STAT4 rs7574865基因GG、GT和TT基因型患者AFP水平差异有统计学意义( $F = 6.128, P = 0.003$ ),GG基因型患者AFP水平显著高于TT基因型患者( $t = 8.341, P = 0.002$ )。结论 STAT4 rs7574865可能是HBV相关HCC及家族性HBV相关HCC的易感基因;STAT4 rs7574865 G等位基因可能参与HBV DNA复制并与高病毒载量有关。STAT4 rs7574865基因多态性可能会影响HBV感染相关HCC患者血清AFP水平。

**关键词:** 肝炎病毒, 乙型; 肝细胞癌; 基因多态性

## Correlation between polymorphisms of STAT4 rs7574865 and hepatitis B virus infection related hepatocellular carcinoma

XU Jie (Department of Gastroenterology, People's Hospital of Yixing, Yixing 214200, Jiangsu Province, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between polymorphisms of STAT4 rs7574865 and hepatitis B virus (HBV) infection related hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Total of 142 patients with HBV infection related HCC and 100 healthy controls in People's Hospital of Yixing from January 2017 to January 2018 were selected. According to whether there with family history of hepatitis B, patients with HBV infection related HCC were divided into with family history of hepatitis B group (82 cases) and without family history of hepatitis B group (60 cases). According to the lower limit of HBV DNA detection, patients with HBV infection related HCC were divided into HBV DNA higher than the lower limit group ( $\text{HBV DNA} \geq 10^3 \text{ IU/ml}$ , 64 cases) and HBV DNA lower than the lower limit group ( $\text{HBV DNA} < 10^3 \text{ IU/ml}$ , 78 cases); and according to the viral load of HBV DNA, patients in HBV DNA higher than the lower limit group were divided into high viral load group ( $\text{HBV DNA} \geq 10^4 \text{ IU/ml}$ , 30 cases) and low viral load group ( $10^3 \text{ IU/ml} < \text{HBV DNA} < 10^4 \text{ IU/ml}$ , 34 cases). The STAT4 rs7574865 gene polymorphism was detected by Taq Man MGB real-time PCR. The distribution of STAT4 rs7574865 genotypes in different groups were compared. **Results** The STAT4 rs7574865 G allele frequency of patients in HBV infection related HCC

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.02.002

基金项目: 江苏省科技厅科技支撑计划项目(BE2012766)

通讯作者: 许杰 Email: keyousevice@163.com

group was significantly higher than that in healthy controls ( $\chi^2 = 28.831, P < 0.001$ ). The STAT4 rs7574865 G allele frequency of patients with family history of hepatitis B was significantly higher than that without family history of hepatitis B ( $\chi^2 = 17.458, P < 0.001$ ). The STAT4 rs7574865 G allele frequency of patients in HBV DNA higher than the lower limit group was significantly higher than that in HBV DNA lower than the lower limit group ( $\chi^2 = 10.178, P = 0.001$ ). The STAT4 rs7574865 G allele frequency of patients in high viral load group was significantly higher than that in low viral load group ( $\chi^2 = 16.875, P < 0.001$ ). Among HBV-infection related HCC patients, the AFP levels of GG, GT and TT genotypes of STAT4 rs7574865 were significantly different ( $F = 6.128, P = 0.003$ ). The AFP levels of patients with GG genotype were significantly higher than those with TT genotype ( $t = 8.341, P = 0.002$ ). **Conclusions** STAT4 rs7574865 may be a susceptibility and familial gene for HBV infection related HCC. The STAT4 rs7574865 G allele may be involved in HBV DNA replication and is associated with high viral load. The STAT4 rs7574865 gene polymorphism may affect serum AFP levels in patients with HBV infection related HCC.

**Key words:** Hepatitis B virus; Hepatocellular carcinoma; Gene polymorphism

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国常见肿瘤之一,其恶性程度高、进展快、预后差。HBV感染是HCC发生的最主要病因,既往研究表明,HCC患者中80%以上有持续性HBV感染,乙型肝炎患者可不经肝硬化阶段直接发展为HCC<sup>[1-3]</sup>。癌症的发生发展是多因素、多基因、多阶段的复杂过程,是遗传因素与环境因素共同作用的结果。2013年*Nature Genetics*全基因组关联分析发现信号转导与转录激活因子4(signal transducer and activator of transcription 4, STAT4)为HCC遗传易感基因<sup>[4]</sup>,随后的研究显示STAT4 rs7574865基因多态性与中国人HCC患病风险存在相关性<sup>[5-9]</sup>。两项Meta分析均显示STAT4 rs7574865基因G等位基因可显著增加亚洲人群HCC的患病风险<sup>[10,11]</sup>。本研究探讨了HBV感染相关HCC与STAT4 rs7574865基因多态性的相关性,以期对于具有STAT基因易感性的HBV感染相关性HCC患者提供早期干预与延缓病情发展具有指导意义。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取2017年1月至2018年1月于宜兴市人民医院确诊的142例HBV感染相关HCC患者为研究对象;选取同期本院健康体检者100例为对照组。所有患者均来自同一地区,均签署知情同意书,研究过程符合医学伦理学标准。

**1.2 诊断标准** HBV感染诊断标准参照《慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)》<sup>[12]</sup>。HCC的诊断依据《原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)》<sup>[13]</sup>。家族性乙型肝炎是指HBV感染者的父亲和(或)母亲HBV标志物阳性以及同胞中至少有1人HBV标志物阳性,并排除经输血或其他血制品途径引起的HBV感染<sup>[14]</sup>。所有入选的HBV感染相关HCC患者入院前均未接受过放射治疗、化学治疗、抗病毒

治疗及免疫调节治疗,排除酒精性肝炎等非病毒性肝炎、合并其他肝炎病毒感染、免疫性疾病及其他系统严重疾病患者。

**1.3 分组方法** 根据是否有乙型肝炎家族史,将HCC患者分为乙型肝炎家族史组和无乙型肝炎家族史组;根据HBV DNA检测下限( $10^3$  IU/ml),将患者分为HBV DNA高于检测下限组(HBV DNA  $\geq 10^3$  IU/ml)和HBV DNA低于检测下限组(HBV DNA  $< 10^3$  IU/ml),根据HBV DNA载量,将HBV DNA高于检测下限组患者分为高病毒载量组(HBV DNA  $\geq 10^4$  IU/ml)和低病毒载量组( $10^3$  IU/ml  $< 10^4$  IU/ml)。

**1.4 样本采集及检测指标** 取患者空腹外周静脉血进行常规检查,采用全自动生物化学仪分析检测ALT、AST,ELISA法检测HBV血清学标志物,FQ-PCR检测HBV DNA载量,免疫荧光法检测AFP水平,另外对患者行腹部超声、CT及MRI等影像学检查。留取2 ml全血置于EDTA抗凝管中,混匀,于-80℃冰箱保存,提取全血DNA进行STAT4 rs7574865等位基因的检测。

**1.5 仪器与试剂** DNA提取试剂盒购自博淼生物技术(济南)有限公司,STAT4分型试剂盒购自博淼生物技术(济南)有限公司,全自动生化分析仪器购自深圳海华医疗器械有限公司,PCR反应扩增仪购自美国ABI公司。

**1.6 基因多态性检测** 采用Taq Man MGB实时荧光定量PCR技术检测STAT4 rs7574865基因多态性。引物和探针委托博淼生物技术(济南)有限公司合成。正向引物序列:5'-AGAAGAAAGAAAAAATCCCCT-3';反向引物序列:5'-GGAAAATTACATGAGTGTGTATGC-3';FAM探针(识别G等位基因)序列:

5'-ATAACCACTATTcACATTTTGGTCACCAAC-3';  
HEX 探 针 ( 识 别 T 等 位 基 因 ) 序 列:  
5'-TAACcAcTATTaACATTTTGGTCACCAACTT-3'。  
PCR 反应条件: 95 ℃、10 min 预变性, 95 ℃、15 s  
变性, 61 ℃、60 s、40 个循环, 退火、延伸。

1.7 统计学处理 用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。  
对研究对象的基因型及等位基因分布频率进行  
Hardy-Weinberg 平衡检验。正态分布的计量资料以  
 $\bar{x} \pm s$  表示, 方差齐数据的两组间比较用独立样本  $t$   
检验; 多组间比较采用方差分析, 组内两两比较采用  
LSD- $t$  检验; 计数资料以率表示, 采用  $\chi^2$  检验;  
基因型与生物化学指标间的关系采用 Logistic 回归  
分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 共纳入 142 例 HBV 感染相关 HCC 患  
者和 100 例健康对照者, 两组患者性别与年龄差异  
无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.430$ ,  $P = 0.232$ ;  $t = 0.890$ ,  
 $P = 0.184$ )。HBV 感染相关 HCC 患者中, 有乙型  
肝炎家族史和无乙型肝炎家族史患者的性别与年  
龄差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.047$ ,  $P = 0.828$ ;  $t =$   
 $1.291$ ,  $P = 0.093$ )。HBV DNA 高于检测下限组和  
HBV DNA 低于检测下限组患者的性别与年龄差异  
无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.437$ ,  $P = 0.509$ ;  $t = 1.143$ ,  
 $P = 0.081$ )。高病毒载量组和低病毒载量组患者

的性别与年龄差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.166$ ,  $P =$   
 $0.683$ ;  $t = 0.571$ ,  $P = 0.632$ )。见表 1。

2.2 STAT4 rs7574865 基因型分布 经测序 STAT4  
rs7574865 有 TT、GT、GG 3 种基因型。遗传平衡  
检验显示本研究基因型分布符合 Hardy-Weinberg 检  
验, 具有群体代表性 ( $\chi^2 = 0.023$ ,  $P = 0.878$ )。  
HBV 相关 HCC 组和健康对照组 STAT4 rs7574865  
基因型分布差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 17.001$ ,  $P <$   
 $0.001$ ), HBV 相关 HCC 组 G 等位基因携带者显  
著多于健康对照组 ( $\chi^2 = 28.831$ ,  $P < 0.001$ )。有  
乙型肝炎家族史组和无乙型肝炎家族史组 STAT4  
rs7574865 基因型分布差异有统计学意义 ( $\chi^2 =$   
 $5.419$ ,  $P = 0.020$ ), 有乙型肝炎家族史组 G 等位  
基因携带者显著多于无乙型肝炎家族史组 ( $\chi^2 =$   
 $17.458$ ,  $P < 0.001$ )。HBV DNA 高于检测下限  
组和 HBV DNA 低于检测下限组 STAT4 rs7574865  
基因型分布差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 6.558$ ,  $P =$   
 $0.010$ ), HBV DNA 高于检测下限组 G 等位基  
因携带者显著多于 HBV DNA 低于检测下限组 ( $\chi^2 =$   
 $10.178$ ,  $P = 0.001$ )。高病毒载量组与低病毒载量  
组 STAT4 rs7574865 基因型分布存差异有统计学意  
义 ( $\chi^2 = 5.412$ ,  $P = 0.020$ ), 高病毒载量组 G 等位基  
因携带者显著多于低病毒载量组 ( $\chi^2 = 16.875$ ,  $P <$   
 $0.001$ )。见表 2。

表 1 各组患者一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女, 例)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)
HBV相关HCC组	142	80/62	46 ± 9
根据乙型肝炎家族史分组			
有乙型肝炎家族史组	82	56/26	45 ± 6
无乙型肝炎家族史组	60	42/18	47 ± 6
统计量值	-	$\chi^2 = 0.047$	$t = 1.291$
P值	-	0.828	0.093
根据HBV DNA检测下限分组			
HBV DNA高于检测下限组	64	38/26	39 ± 7
高病毒载量组	30	20/10	38 ± 7
低病毒载量组	34	21/13	39 ± 7
统计量值	-	$\chi^2 = 0.166$	$t = 0.571$
P值	-	0.683	0.632
HBV DNA低于检测下限组	78	42/36	41 ± 6
统计量值	-	$\chi^2 = 0.437$	$t = 1.143$
P值	-	0.509	0.081
健康对照组	100	64/36	45 ± 8
统计量值	-	$\chi^2 = 1.430$	$t = 0.890$
P值	-	0.232	0.184

注: “-” 无相关数据

表2 各组患者基因型分布比较

组别	例数	基因型（例）		等位基因频数	
		TT	GT + GG	T	G
HBV相关HCC组	142	42	34 + 66	118	166
根据乙型肝炎家族史分组					
有乙型肝炎家族史组	82	18	15 + 49	51	113
无乙型肝炎家族史组	60	24	19 + 17	67	53
$\chi^2$ 值	-	5.419		17.458	
$P$ 值	-	0.020		< 0.001	
根据HBV DNA检测下限分组					
HBV DNA高于检测下限组	64	12	16 + 36	40	88
高病毒载量组	30	2	4 + 24	8	52
低病毒载量组	34	10	12 + 12	32	36
$\chi^2$ 值	-	5.412		16.875	
$P$ 值	-	0.020		< 0.001	
HBV DNA低于检测下限组	78	30	18 + 30	78	78
$\chi^2$ 值	-	6.558		10.178	
$P$ 值	-	0.010		0.001	
健康对照组	100	56	18 + 26	130	70
$\chi^2$ 值	-	17.001		28.831	
$P$ 值	-	< 0.001		< 0.001	

注:“-”无相关数据

2.3 HBV 相关 HCC 患者不同 STAT4 rs7574865 基因型 AFP 比较 HBV 相关 HCC 患者中, STAT4 rs7574865 GG 基因型患者 AFP 为  $253.12 \pm 133.63$  ng/ml, GT 基因型患者 AFP 为  $(200.99 \pm 121.53)$  ng/ml, TT 基因型患者 AFP 为  $(167.22 \pm 121.23)$  ng/ml, 差异有统计学意义 ( $F = 6.128$ ,  $P = 0.003$ ), 且 GG 基因型患者 AFP 水平显著高于 TT 型患者 ( $t = 8.341$ ,  $P = 0.002$ ), GG 基因型与 GT 基因型患者 AFP 水平差异无统计学意义 ( $t = 1.236$ ,  $P = 0.132$ )、GT 基因型与 TT 基因型患者 AFP 水平差异无统计学意义 ( $t = 0.496$ ,  $P = 0.485$ )。

### 3 讨论

单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 主要指在基因组水平上由单个核苷酸变异引起的 DNA 序列多态性, 是人类可遗传变异中最常见的一种, 占有已知多态性的 90% 以上。SNP 在人类基因组中广泛存在, 平均每 500~1000 个碱基对中就存在 1 个, 估计其总数可达 300 万甚至更多<sup>[15]</sup>。SNP 可影响基因的转录、表达, 进而导致疾病易感性的差异<sup>[16]</sup>。本研究通过探讨 STAT4 rs7574865 基因多态性与 HBV 感染相关 HCC 的关系, 寻找 HBV 感染相关 HCC 的易感基因。

STAT 是一组可与 DNA 结合的蛋白质, 有 40 余

种细胞多肽物质可与细胞表面特异性受体结合, 从而间接激活胞浆 STAT。STAT4 编码的转录因子参与多种细胞因子信号转导过程, 如 IFN- $\alpha/\beta$  和 IL-12 可通过 STAT4 信号转导刺激幼稚细胞 CD4<sup>+</sup> T 向 Th1 的分化, 并刺激 Th1 产生多效性细胞因子 IFN- $\gamma$ <sup>[17-19]</sup>, 其在宿主免疫防御中发挥重要作用。STAT4 基因多态性可削弱 IFN- $\gamma$  的活性<sup>[17]</sup>, 可能会使机体抗病毒和抗肿瘤活性降低。本研究结果显示, HBV 感染相关 HCC 组 STAT4 rs7574865 G 等位基因频率高于健康对照人群, STAT4 rs7574865 基因多态性可增加 HBV 感染相关性 HCC 的患病风险, 这与 Li 等和 Jiang 等的两项 Meta 分析结论一致<sup>[10,11]</sup>。可能的原因为 STAT4 是 JAK/STAT 信号通路中重要的转录激活因子, 在机体抗病毒感染、促进肿瘤细胞侵袭和转移方面具有重要作用有关<sup>[20]</sup>。潘明洁等<sup>[9]</sup>研究表明 STAT4 rs7574865 多态性可能与中国人群 HBV 感染相关 HCC 易感性无显著相关性, 与本研究结果不一致, 这可能与样本量及地区差异有关, 需进一步探讨。本研究还表明, STAT4 rs7574865 基因多态性可影响患者血清 AFP 水平, 其可能是 HBV 感染相关 HCC 及家族性 HBV 感染相关 HCC 的易感基因。前期的流行病学调查显示, 慢性乙型肝炎家族呈现 HCC 患者高发、聚集的特点, 提示乙型肝炎相关 HCC 的发生与

宿主因素有关<sup>[21,22]</sup>。另外,根据本研究结果还可推测STAT4 rs7574865可能与HBV复制及HBV DNA高病毒载量有关,是HBV感染相关HCC的易感基因。

综上,STAT4 rs7574865基因多态性可能是HBV感染相关HCC及家族性HBV感染相关HCC的易感基因,且其可能与HBV DNA的复制及高病毒载量有关,进而诱发HCC,但其具体机制仍需进一步研究。

## 参考文献

- [1] Van Hees S, Michielsens P, Vanwolleghem T. Circulating predictive and diagnostic biomarkers for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*,2016,22(37):8271-8282.
- [2] Wang K, Jiang G, Jia Z, et al. Effects of transarterial chemoembolization combined with antiviral therapy on HBV reactivation and liver function in HBV-related hepatocellular carcinoma patients with HBV-DNA negative[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018,97(22):e10940.
- [3] Yoon CH, Jin YJ, Lee JW. Nonalcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma in a hepatitis B virus-endemic area[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2018,30(9):1090-1096.
- [4] Jiang DK, Sun J, Cao G, et al. Genetic variants in STAT4 and HLA-DQ genes confer risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Genet*,2013,45(1):72-75.
- [5] 朴金梅, 刘梦, 李成成, 等. STAT4 rs7574865GG基因型与GT + TT基因型肝癌患者相关危险因素对比分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*,2017,24(2):84-86.
- [6] Li J, Liang L, Liu Y, et al. Clinicopathological significance of STAT4 in hepatocellular carcinoma and its effect on cell growth and apoptosis[J]. *Onco Targets Ther*,2016,9:1721-1734.
- [7] Zhao X, Jiang K, Liang B, et al. STAT4 gene polymorphism and risk of chronic hepatitis B-induced hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Biochem Biophys*,2015,71(1):353-357.
- [8] 范敬静, 常彩芳, 王浩. STAT3和STAT4基因单核苷酸多态性与肝细胞癌的相关性[J]. *实用医学杂志*,2018,34(21):3593-3602.
- [9] 潘明洁, 刘懿, 周乙华. STAT4基因多态性与乙型肝炎病毒感染相关性肝细胞癌易感性的关系[J]. *实用癌症杂志*,2016,31(5):704-706.
- [10] Li X, Liu X, Zhao Y, et al. Effect of thymosin  $\alpha_1$  on the phenotypic and functional maturation of dendritic cells from children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Mol Med Rep*,2015,12(4):6093-6097.
- [11] Jiang T, Sun Y, Yin Z, et al. Research progress of indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitors[J]. *Future Med Chem*,2015,7(2):185-201.
- [12] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015最新版)[J]. *中华肝脏病杂志*,2015,23(12):888-905.
- [13] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J]. *中华肝胆外科杂志*,2015,21(3):145-151.
- [14] 邵凤珍, 施伯安, 刘文全, 等. 天津地区家族聚集性慢性乙型肝炎病毒感染病毒载量及组织病变与基因型的关系[J]. *中华肝脏病杂志*,2007,15(1):16-18.
- [15] Lopes MS, Silva FF, Harlizius B, et al. Improved estimation of inbreeding and kinship in pigs using optimized SNP panels[J]. *BMC Genet*,2013,14:92.
- [16] Kim LH, Cheong HS, Namgoong S, et al. Replication of genome wide association studies on hepatocellular carcinoma susceptibility loci of STAT4 and HLA-DQ in a Korean population[J]. *Infect Genet Evol*,2015,33:72-76.
- [17] Pham D, Yu Q, Walline CC, et al. Opposing roles of STAT4 and Dnmt3a in Th1 gene regulation[J]. *J Immunol*,2013,191(2):902-911.
- [18] Persky ME, Murphy KM, Farrar JD. IL-12, but not IFN- $\alpha$ , promotes STAT4 activation and Th1 development in murine CD4<sup>+</sup> T cells expressing a chimeric murine/human Stat2 gene[J]. *J Immunol*,2005,174(1):294-301.
- [19] Nguyen KB, Watford WT, Salomon R, et al. Critical role for STAT4 activation by type 1 interferons in the interferon-gamma response to viral infection[J]. *Science*,2002,297(5589):2063-2066.
- [20] Godin-Ethier J, Hanafi LA, Piccirillo CA, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase expression in human cancers: Clinical and immunologic perspectives[J]. *Clin Cancer Res*,2011,17(22):6985-6991.
- [21] Wang PS, Kuai J, Li H, et al. Mannose-binding lectin 2 rs11003123 polymorphism is associated with the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B-related cirrhosis in the Chinese population[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*,2016,15(3):282-288.
- [22] Ren S, Lu J, Du X, et al. Genetic variation in IL28B is associated with the development of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*,2012,61(9):1433-1439.

收稿日期: 2018-06-07

许杰. STAT4 rs7574865基因多态性与HBV感染相关肝细胞癌的相关性[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019,11(2):10-14.