

## · 论著 ·

## CASP8 基因 rs6723097 和 rs13113 位点与脑膜瘤易感性的关联研究

黄冠又<sup>1</sup> 冯洁<sup>2</sup> 王科<sup>1</sup> 郝淑煜<sup>1</sup> 万虹<sup>2</sup> 吴震<sup>1</sup> 张力伟<sup>1</sup> 张俊廷<sup>1</sup>

1. 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科, 北京 100050

2. 首都医科大学北京神经外科研究所, 北京 100050

**摘要:**目的 探讨中国人群 CASP8 基因多态性 rs6723097、rs13113 与脑膜瘤易感性的关系。方法 采用病例对照研究方法, 收集 205 例脑膜瘤患者和 195 例健康对照, 运用多重 SNaPshot 分型技术进行多态性检测, 比较基因型和等位基因在脑膜瘤组和对照组中的分布频率。分析 CASP8 基因 rs6723097 和 rs13113 与脑膜瘤临床表型的关联性。结果 CASP8 基因 rs6723097 位点基因型 GG、GT、TT 在脑膜瘤组分布频率为 23.4%、47.3%、29.3%, 在对照组中为 22.6%、51.3%、26.2%; rs13113 位点基因型 AA、AT、TT 在脑膜瘤组分布频率为 22.0%、49.8%、28.3%, 在对照组中为 24.1%、51.3%、24.6%。未见两位点多态与脑膜瘤发病风险存在关联 ( $P > 0.05$ )。多态性位点间的连锁不平衡检验显示 rs6723097 和 rs13113 位点呈连锁不平衡 ( $D' = 0.901$ )。在脑膜瘤不同临床表型之间, rs6723097 和 rs13113 位点基因型频率分布无明显统计学差异 ( $P > 0.05$ )。结论 在中国人群中 CASP8 基因 rs6723097 和 rs13113 位点遗传变异与脑膜瘤发病风险可能无关联。

**关键词:** 脑膜瘤; CASP8; 单核苷酸多态性

## Association between polymorphisms of CASP8 rs6723097, rs13113 and susceptibility of meningioma

HUANG Guan-you<sup>1</sup>, FENG Jie<sup>2</sup>, WANG Ke<sup>1</sup>, HAO Shu-yu<sup>1</sup>, WAN Hong<sup>2</sup>, WU Zhen<sup>1</sup>, ZHANG Li-wei<sup>1</sup>, ZHANG Jun-ting<sup>1</sup>. 1. Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China. 2. The Beijing Neurosurgery Institution, Capital Medical University, Beijing 100050, China.

**Abstract: Objective** To investigate the association between two single nucleotide polymorphisms, rs6723097 and rs13113, of apoptosis regulatory gene CASP8 and the susceptibility to meningioma in Chinese population. **Methods** The study was designed as a case-control study. 205 meningioma patients and 195 healthy controls were collected. The SNPs (including rs6723097 and rs13113) of CASP8 gene were analyzed by Multiplex SNaPshot methods. The distributions of genotype frequencies and allele frequencies were calculated and compared in the meningioma group and control group. The relationship between different genotypes of the two SNPs (including rs6723097 and rs13113) and the clinical phenotypes of meningioma was analyzed. **Results** The genotype frequencies of GG, GT, TT of CASP8 rs6723097 were 23.4%, 47.3%, 29.3% in meningioma group and 22.6%, 51.3%, 26.2% in control group. The genotype frequencies of AA, AT, TT of CASP8 rs13113 were 22.0%, 49.8%, 28.3% in meningioma group and 24.1%, 51.3%, 24.6% in control group. No significant associations were found between these two polymorphisms and meningioma. Pairwise Linkage disequilibrium analyses showed that the polymorphic loci between rs6723097 and rs13113 were in strong Linkage disequilibrium ( $D' = 0.901$ ). The SNPs (including rs6723097 and rs13113) of CASP8 gene showed no difference of genotype distribution in different clinical phenotypes of meningioma. **Conclusions** The genetic variation of CASP8 rs6723097 and rs13113 may not play an important role in the susceptibility of meningioma in Chinese population.

**Key words:** meningioma; CASP8; single nucleotide polymorphism

基金项目: 首都医学发展科研基金 (2009-1040); 卫生部行业科研专项基金 (200902004)

收稿日期: 2011-11-20; 修回日期: 2012-04-05

作者简介: 黄冠又 (1982-), 男, 在读硕士研究生, 主要从事脑膜瘤的基础和临床研究。

通讯作者: 张俊廷, 北京天坛医院神经外科中心主任, 博士研究生导师, 主要从事颅底及脑干肿瘤的临床及基础研究。

细胞凋亡在肿瘤的发生、发展和治疗中都发挥着重要作用。凋亡调控基因 CASP8 与多种肿瘤易感性相关,在肿瘤的发生和发展中起重要作用<sup>[1]</sup>。

脑膜瘤(meningioma)是颅内常见的良性肿瘤,手术治疗效果较好,但即使全切仍有可能复发,尤其是非典型性和恶性脑膜瘤,有研究认为这可能与细胞凋亡有关<sup>[2]</sup>,但尚未有定论。关于细胞凋亡与脑膜瘤的易感性研究甚少,有关 CASP8 基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与脑膜瘤的关联研究国内未见报道,本文首次在中国人群进行 CASP8 基因 SNPs 与脑膜瘤发病风险的关联研究。通过对人类基因组单体型图(HapMap)数据库中的数据查询,选取 CASP8 rs6723097 和 rs13113 位点,采用多重单碱基延伸技术(Multiplex SNaPshot)对 205 例脑膜瘤患者与 195 例健康对照进行基因分型,探讨 CASP8 基因多态性与脑膜瘤易感性的关系。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象及分组

本研究共招集 400 个受试者,包括 205 例脑膜瘤患者和 195 例正常对照,脑膜瘤患者来自首都医科大学附属北京天坛医院 2010 年 5 月~12 月神经外科中心住院病人,术后病理确诊为脑膜瘤。对照组来自北京天坛医院体检中心的健康体检人群。所有研究人群具体分组情况如下:①脑膜瘤组:共 205 例,其中男 55 例,女 150 例,年龄范围 16~75 岁,平均年龄:50.18±10.47 岁。②对照组:共 195 例,男 58 例,女 137 例,年龄范围 24~79 岁,平均年龄:50.16±9.52 岁。两组间的年龄、性别差异无显著差别( $P>0.05$ )。

### 1.2 研究方法

1.2.1 基因组 DNA 提取 采集脑膜瘤患者和正常对照者外周静脉血 5ml,贮于 EDTA 抗凝管内,充分混匀后置于 4℃ 冰箱保存。采用离心柱法提取外周血 DNA,用分光光度计测  $A_{260}/A_{280}$  值,标定 DNA 浓度,均一化后在 -20℃ 冰箱内保存。

1.2.2 CASP8 基因多态性检测 ①引物设计:根据 CASP8 基因多态位点 rs6723097 和 rs13113 基因序列,用 Primer 5 软件设计了 2 对 PCR 引物用于扩增包含 2 个 SNP 位点的片段,同时设计了 2 条紧邻 SNP 位点的延伸引物,由上海英潍捷基贸易有

限公司合成。PCR 扩增引物序列 rs6723097 上游引物为 5'-AATGGCACTAAACAGGGTTAGAT-3',下游引物 5'-CCCATACCTTGCTGCACAGT-3';位点 rs13113 上游引物为 5'-GACCCCAGAGCATTGTTAGCA-3',下游引物为 5'-CCACGTATGGTGGCTCATGT-3'。SNaPshot 的探针序列 rs6723097 为 TTTTTTTTTTTTTTTT-TTTTTTTTTTTTTTTGGGGCTCTCTTCTTCAGC,rs13113 为 TT-TTTTTTTTTTTTAATAAAACAAAATTTGTTTGAAG。②Touchdown PCR 扩增反应:PCR 反应体系总体积为 20  $\mu$ L,包括 DNA 模板 1  $\mu$ L,10×缓冲液 2.0  $\mu$ L,0.5  $\mu$ L dNTP 混合物(10 mmol/L),0.8  $\mu$ L MgCl<sub>2</sub>(50 mmol/L),PlatinumTaq DNA 聚合酶 0.2  $\mu$ L,上游引物 0.5  $\mu$ L,下游引物 0.5  $\mu$ L,加双蒸水至 20  $\mu$ L。PCR 扩增程序:95℃ 变性 2 min 后,94℃ 变性 20 s,61℃ 退火 30 s,每两个循环下降 1℃,72℃ 延伸 40 s,共 6 个循环;然后 94℃ 变性 20 s,58℃ 退火 30 s,72℃ 延伸 40 s,5 个循环;随后 94℃ 变性 30 s,57℃ 退火 30 s,72℃ 延伸 40 s,25 个循环;最后 72℃ 延伸 5 min。取 PCR 反应产物 1.5  $\mu$ L 进行琼脂糖凝胶电泳检测,电泳条带清晰,大小正确。(3)SNaPshot 反应:PCR 产物纯化后用 ABI 公司的 SNaPshot Multiplex kit 进行反应,后通过 ABI PRISM 3730 测序仪进行分析,用 GeneMapper3.7 软件进行基因分型分析。随机选取样本直接测序验证 SNaPshot 基因分型结果。

### 1.3 统计学方法

所有遗传统计学分析均采用 SPSS (Version 17.0) 分析软件,检验水准设定为双侧  $P<0.05$ ,基因型频率和等位基因频率组间差异分析采用  $\chi^2$  检验和 Fisher 精确检验。应用 SHEsis 软件进行 Hardy-Weiberg 平衡检验。通过 Mantel-haenszel 卡方检验进行年龄、性别的分层分析。根据比值比(odds ratio, OR)及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)的计算评估相对风险度。

## 2 结果

### 2.1 CASP8 基因多态性 rs6723097 及 rs13113 位点基因分型

经 GeneMapper3.7 软件处理后,图 1 为 CASP8 rs6723097 的 SNaPshot 图像,图 2 为 CASP8 rs13113 的 SNaPshot 图像。

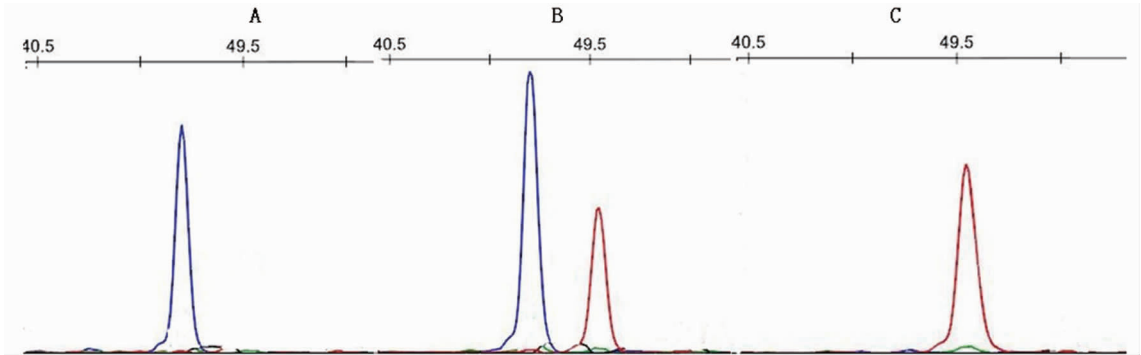


图1 CASP8 rs6723097 多态位点分型结果:A:GG 型 B:GT 型 C:TT 型(蓝色峰图为 G 等位基因,红色峰图为 T 等位基因)

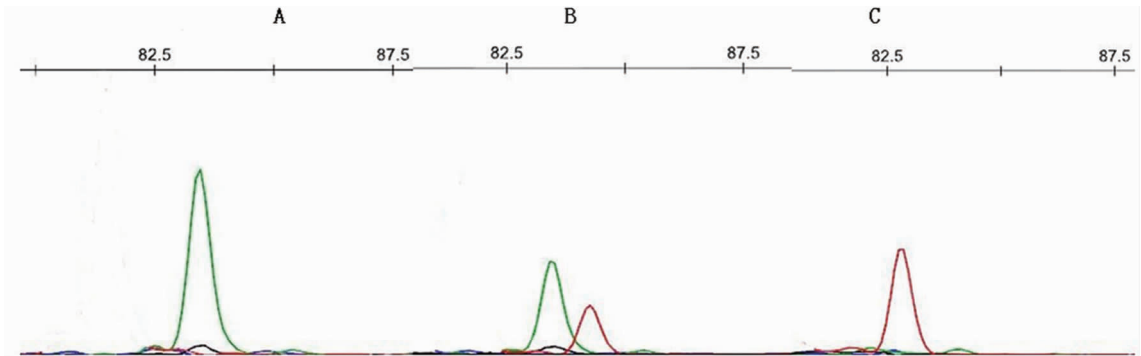


图2 CASP8 rs13113 多态位点分型结果:A:AA 型 B:AT 型 C:TT 型(绿色峰图为 A 等位基因,红色峰图为 T 等位基因)

2.2 CASP8 基因 rs6723097 和 rs13113 在脑膜瘤组和对照组中的分布

2.2.1 CASP8 基因 rs6723097 基因型与等位基因频率的分布 对照组和脑膜瘤组 CASP8 rs6723097 基因型频率及等位基因频率分布符合 Hardy-Weinberg 平衡检验(对照组  $\chi^2 = 0.142, P = 0.707$ ; 脑膜瘤组  $\chi^2 = 0.521, P = 0.471$ ), 具有人群代表性。脑膜瘤组与对照组的基因型分布无显著性差异( $P > 0.05$ ), G、T 等位基因频率在两组间差异也无统计学意义( $P > 0.05$ )。(见表 1)。

2.2.2 CASP8 基因 rs13113 基因型与等位基因频率的分布

对照组和脑膜瘤组 CASP8 rs13113 基因型频率及等位基因频率分布符合 Hardy-Weinberg 平衡检验(对照组  $\chi^2 = 0.128, P = 0.720$ ; 脑膜瘤组  $\chi^2 = 0.000, P = 0.991$ ), 具有人群代表性。脑膜瘤组与对照组的基因型分布无显著性差异( $P > 0.05$ ), A、T 等位基因频率在两组间差异也无统计学意义( $P > 0.05$ )。(见表 2)。

表1 CASP8 rs6723097 基因型与等位基因频率在两组中的比较

项目	脑膜瘤组(n=205)	对照组(n=195)	P 值	OR 值	95% CI
基因型(n%)					
GG	48(23.4)	44(22.6)	0.840	1.049	0.658 ~ 1.672
GT	97(47.3)	100(51.3)	0.428	0.853	0.576 ~ 1.263
TT	60(29.3)	51(26.2)	0.487	1.168	0.753 ~ 1.812
等位基因(n%)					
G	193(47.1)	188(48.2)	0.749	0.956	0.724 ~ 1.261
T	217(52.9)	202(51.8)	0.749	1.046	0.793 ~ 1.381

表 2 CASP8 rs13113 基因型与等位基因频率在两组中的比较

项目	脑膜瘤组 (n = 205)	对照组 (n = 195)	P 值	OR 值	95% CI
基因型 (n%)					
AA	45 (22.0)	47 (24.1)	0.609	0.886	0.556 ~ 1.411
AT	102 (49.8)	100 (51.3)	0.760	0.941	0.636 ~ 1.393
TT	58 (28.3)	48 (24.6)	0.405	1.208	0.774 ~ 1.887
等位基因 (n%)					
A	192 (46.8)	194 (49.7)	0.410	0.890	0.674 ~ 1.174
T	218 (53.2)	196 (50.3)	0.410	1.124	0.851 ~ 1.483

2.3 配对连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD) 和单体型分析

CASP8 基因 2 个位点的配对连锁不平衡分析用 LD 统计量 D' 表示,采用 SHEsis 软件进行连锁不平衡检验。多态性位点间的连锁不平衡检验显示这 2 个多态性位点呈连锁不平衡 (D' = 0.901),

在一个单体型块 (haplotype block) 中,可以构建 2 个多态性位点组成的单体型模式。运用 SHEsis 软件对 CASP8 基因位点 rs13113 和 rs6723097 位点进行单体型分析,表 3 共列出 4 种单体型。经  $\chi^2$  检验,脑膜瘤组单体型与对照组相比,差异无明显统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 3 CASP8 基因 rs13113 和 rs6723097 位点的单体型分析

单体型	脑膜瘤组	对照组	P 值	OR 值 (95% CI)
AG	180.67 (0.441)	180.67 (0.441)	0.517	0.912 (0.690 ~ 1.205)
AT	11.33 (0.028)	13.26 (0.034)	0.603	0.808 (0.361 ~ 1.808)
TG	12.33 (0.030)	7.26 (0.019)	0.293	1.636 (0.647 ~ 4.137)
TT	205.67 (0.502)	188.74 (0.484)	0.617	1.073 (0.813 ~ 1.416)

2.4 CASP8 基因多态位点 rs6723097 和 rs13113 与脑膜瘤临床表型的关联

2.4.1 rs6723097 多态位点与脑膜瘤临床表型关联 将脑膜瘤患者按照不同的临床表型进行分层分析,因 GG 基因型例数较少,我们将 GG + GT 基

因型联合进行分析。将 205 例脑膜瘤患者按肿瘤大小、肿瘤侧边、WHO 分级、瘤周水肿程度及侵犯硬膜与否进行分组。结果显示:CASP8 基因多态 rs6723097 基因型分布与脑膜瘤的临床表型未见明显相关性 ( $P > 0.05$ )。(见表 4)。

表 4 CASP8 基因多态 rs6723097 与脑膜瘤临床表型的关系

分组	例数	基因型 (n%)		P 值	OR (95% CI)
		GG + GT	TT		
肿瘤大小 (cm)					
d ≤ 4.5	151	108 (72.8)	43 (27.2)	0.809	0.867 (0.442 ~ 1.701)
d > 4.5	54	37 (68.5)	17 (31.5)		
肿瘤侧边					
左侧	89	63 (70.8)	26 (29.2)	0.980	1.049 (0.544 ~ 2.024)
右侧	85	61 (71.8)	24 (28.2)		
其他	31	21 (67.7)	10 (32.3)	0.928	0.867 (0.359 ~ 2.091)
WHO 分级					
I 级	186	131 (71.0)	55 (29.0)	0.974	1.176 (0.404 ~ 3.422)
II 级 + III 级	19	14 (78.9)	5 (21.1)		
瘤周水肿程度					
无水肿	90	62 (68.9)	28 (31.1)	0.667	1.249 (0.613 ~ 2.545)
轻度 (0 ~ 2cm)	64	47 (73.4)	17 (26.6)		
中度 (2 ~ 4cm)	37	28 (75.7)	9 (24.3)	0.584	1.405 (0.587 ~ 3.366)
重度 (4 ~ cm)	14	8 (57.1)	6 (42.9)	0.574	0.602 (0.191 ~ 1.899)
硬膜侵袭					
有	86	61 (72.1)	25 (27.9)	0.919	0.984 (0.534 ~ 1.810)
无	119	84 (71.4)	35 (28.6)		

2.4.2 rs13113 多态位点与脑膜瘤临床表型关联  
将脑膜瘤患者按照不同的临床表型进行分层分析,因 AA 基因型例数较少,我们将 AA + AT 基因型联合进行分析。将 205 例脑膜瘤患者按肿瘤大

小、肿瘤侧边、WHO 分级、瘤周水肿程度及侵犯硬膜与否进行分组。CASP8 多态性 rs13113 的基因型分布与脑膜瘤的临床表型未见明显相关性 ( $P > 0.05$ )。(见表 5)。

表 5 CASP8 基因多态 rs13113 与脑膜瘤临床表型的关系

分组	例数	基因型(n%)		P 值	OR(95% CI)
		AA + AT	TT		
肿瘤大小(cm)					
d≤4.5	151	110(72.8)	41(27.2)		
d>4.5	54	37(68.5)	17(31.5)	0.668	0.811(0.412~1.597)
肿瘤侧边					
左侧	89	62(69.7)	27(30.3)		
右侧	85	64(75.3)	21(24.7)	0.510	1.327(0.680~2.590)
其他	31	21(67.7)	10(32.3)	0.979	0.915(0.380~2.201)
WHO 分级					
I 级	186	1132(71.0)	54(29.0)		
II 级+III 级	19	15(78.9)	4(21.1)	0.640	1.534(0.487~4.833)
瘤周水肿程度					
无水肿	90	63(70.0)	27(30.0)		
轻度(0~2cm)	64	46(71.9)	18(28.1)	0.942	1.095(0.540~2.222)
中度(2~4cm)	37	29(78.4)	8(21.6)	0.460	1.554(0.630~3.834)
重度(4~cm)	14	9(64.3)	5(25.7)	0.905	0.771(0.236~2.517)
硬膜侵袭					
有	86	62(72.1)	24(27.9)		
无	119	85(71.4)	34(28.6)	0.958	0.968(0.522~1.793)

3 讨论

CASP8 在细胞凋亡调控过程中起关键作用,但其遗传变异与肿瘤易感性的关系所知甚少。目前研究较多的与肿瘤易感性相关的 CASP8 基因多态性主要有 D302H,-652 6N del 和 Ex14-271A>T<sup>[3]</sup>。CASP8 D302H 多态性与乳腺癌发病风险研究较多。CASP8 D302H 是低度外显性遗传变异,在其编码区存在一个引起氨基酸非同义改变的变异。有报道显示 CASP8 D302H 变异和 CASP10 基因 V401I 多态存在交互协同作用,导致欧洲白种人乳腺癌的发病风险降低相关<sup>[4]</sup>,但在亚洲人群中 CASP8 D302H 的频率非常低,根据 HapMap 计划发布数据,D302H 和 V401I 在欧洲白人和黑人均有一定杂合度,但在亚洲人群中并不存在这一遗传变异,提示这两个 SNPs 在中国人群中可能不是致病性的遗传变异。而 CASP8 rs6723097 和 rs13113 基因多态在各种人群中杂合度都较高,根据 NCBI dbSNP 数据显示 rs13113 欧洲人群中 T 等位基因频率在亚洲、非洲撒哈拉及欧洲白人人群中分别是 54.2%、90.9%、65.9%;而 rs6723097 中 T 等位基因频率在中国人群、非洲撒哈拉及欧洲人群中分

别是 46.5%、12.8%、58.8%。这两种遗传变异在大多数人群中存在,所以有可能与肿瘤易感性相关,并且可能具有一定生物学功能。

本研究首次在中国人群中进行 CASP8 基因多态性与脑膜瘤的关联研究,选取了杂合度较高的 rs13113 和 rs6723097 两个多态性位点,结果显示这 2 个位点在脑膜瘤组和正常对照组中,基因型和等位基因频率分布均无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。虽然 CASP8 基因 rs6723097 和 rs13113 这 2 个位点之间具有强连锁不平衡 ( $D' > 0.8$ ),但是单体型在脑膜瘤组和对照组中差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),仍需扩大样本量及多位点联合分析进行深入研究。另外,这 2 个位点的基因型分布与脑膜瘤的临床表型也无相关性。这与其他学者的研究结果有较大差异,说明 CASP8 基因多态性与肿瘤发病风险的关系并不明确。

Rajaraman 等<sup>[5]</sup>学者报道 CASP8 D302H 和 CASP8 Ex14-271A>T(rs13113)与脑膜瘤发病有关,其中 Ex14-271A>T 突变基因与脑膜瘤的发病风险降低相关,而 CASP8 D302H 的突变却增加脑膜瘤发病风险,并且多态性位点间连锁不平衡检验

显示这 2 个多态位点间具有绝对的连锁不平衡 ( $D' = 1.0, r^2 = 0.12$ ), 单倍体分析显示这两个位点的单倍体 C-T 增加脑膜瘤的发病风险。Bethke 等<sup>[6]</sup>在北欧五个研究中心进行大样本病例对照研究, 包括 631 例脑膜瘤患者和 637 例健康对照, 发现芬兰人群 CASP8 D302H 的变异能增加脑膜瘤发病风险 ( $OR = 2.48; 95\% CI = 0.95 \sim 6.43$ ), 但总体人群中 D302H 与脑膜瘤易感性并无相关性 ( $OR = 1.16; 95\% CI = 0.87 \sim 1.53; P = 0.31$ )。Bethke 认为 D302H 变异可能会影响 caspase-8 前体分子自动裂解成活性的 caspase-8, 以及 CASP8/FADD 凋亡调控基因 (CFLAR) 的表达, 而且脑膜瘤的细胞谱系不同于乳腺癌, 因此 D302H 可能不是脑膜瘤的易感位点, 但 CASP8 D302H 的低外显度遗传变异能增加胶质瘤的发病风险, 可能与 CASP8 基因超甲基化在胶质瘤中起作用有关<sup>[7]</sup>。国内研究较多的 CASP8 多态位点是 -652 6N del。孙瞳等<sup>[8]</sup>进行大样本的多种常见恶性肿瘤的病例-对照研究, 发现 CASP8-652 6N del 等位基因与多种常见肿瘤的发生风险降低相关, 其中包括肺癌、食管癌、宫颈癌、乳腺癌等, 原因可能是启动子区的激活转录因子 652 6N del 遗传变异可以破坏 CASP8 基因启动子去中激活转录因子 Sp1 的结合位点, 影响该基因的转录活性, 降低 CASP8 基因的凋亡活性。

本研究没有发现 CASP8 基因遗传变异与脑膜瘤发病风险具有相关性, 说明来自不同民族和地区的研究对象得到的结果各异, 可能与遗传因素的地域性和种族性有关<sup>[9]</sup>。另外, 对于不同的暴露因素, 凋亡调控蛋白有可能在细胞凋亡过程发挥不同作用, 因此需深入研究, 寻找 CASP8 基因中具有生物学功能的多态位点, 进一步明确这些遗传变异与

脑膜瘤发病风险的相关性, 为脑膜瘤的个体化防治提供重要的研究基础。

## 参 考 文 献

- [1] Fulda S. Caspase-8 in cancer biology and therapy. *Cancer Lett*, 2009, 281(2):128-133.
- [2] Sabbatini M, Comi C, Chiocchetti A, et al. Signals of apoptotic pathways in several types of meningioma. *Pathol Oncol Res*, 2011, 17(1):51-59.
- [3] Ming Y, Jingrong Y, Sheng W, et al. CASP8 polymorphisms contribute to cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis of 23 publications with 55 individual studies. *Carcinogenesis*, 2010, 31(5):850-857.
- [4] Cantor SB, Bell DW, Ganesan S, et al. BACH1, a novel helicase-like protein, interacts directly with BRCA1 and contributes to its DNA repair function. *Cell*, 2001, 105(1):149-160.
- [5] Rajaraman P, Wang SS, Rothman N, et al. Polymorphisms in apoptosis and cell cycle control genes and risk of brain tumors in adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(8):1655-1661.
- [6] Bethke L, Sullivan K, Webba E, et al. CASP8 D302H and meningioma risk: An analysis of five case-control series. *Cancer Lett*, 2009, 273(2):312-315.
- [7] Bethke L, Sullivan K, Webb E, et al. The common D302H variant of CASP8 is associated with risk of glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(4):987-989.
- [8] Sun T, Gao Y, Tan W, et al. A six-nucleotide insertion-deletion polymorphism in the CASP8 promoter is associated with susceptibility to multiple cancers. *Nature Genetics*, 2007, 39(5):605-613.
- [9] 黄冠又, 冯洁, 郝淑煜, 等. 脑膜瘤的易感基因研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011, 38(2):178-182.