

程序性死亡受体 1 基因多态性及其在肝细胞癌中的研究进展

李竹雨¹, 陶嘉楠^{1,2}

1. 青海大学研究生院, 青海 西宁 810000; 2. 青海大学附属医院消化内科, 青海 西宁 810000

摘要: 近年来研究发现程序性死亡受体 1 (PD-1) 基因多态性和许多疾病尤其是恶性肿瘤的易感性及临床表型和预后相关, 研究 PD-1 基因多态性有望为部分恶性肿瘤易感性分析和免疫治疗提供新的思路。本文初步探讨 PD-1 的基因多态性, 并通过文献综述总结出 PD-1 基因 rs2297136 位点 TT 基因型、rs4143815 位点 GG 基因型、rs36084323 位点 CC 基因型、rs10204525 位点 AA 基因型及 rs36084323 位点 GG 基因型与肝细胞癌 (HCC) 的易感性相关, PD-1 基因单核苷酸多态性 (SNP) 与 HCC 的关系值得进一步探讨。

关键词: 程序性死亡受体 1; 单核苷酸多态性; 肝细胞癌; 易感性; 免疫治疗

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)09-1348-04

Research progress of programmed cell death protein-1 gene polymorphism and its role in hepatocellular carcinoma

LI Zhuyun*, TAO Jianan

* Graduate School of Qinghai University, Xining, Qinghai 810000, China

Corresponding author: TAO Jianan, E-mail: jianan666@hotmail.com

Abstract: In recent years it has been found that programmed cell death protein-1 (PD-1) gene polymorphism is associated with susceptibility, clinical phenotype and prognosis of many diseases, especially malignant tumors. The study of PD-1 gene polymorphism is expected to provide new ideas for susceptibility analysis and immunotherapy of some malignant tumors. In this paper, we preliminarily summarize that TT genotype of rs2297136, GG genotype of rs4143815, CC genotype of rs36084323, AA genotype of rs10204525 and GG genotype of rs36084323 are associated with the susceptibility of hepatocellular carcinoma (HCC) through literature review. The relationship between PD-1 gene single nucleotide polymorphism (SNP) and HCC deserves further investigation.

Keywords: Programmed cell death protein-1; Single nucleotide polymorphism; Hepatocellular carcinoma; Susceptibility; Immunotherapy

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)在全球原发性癌症中排名第六,是癌症相关死亡的第四大原因^[1]。PHC按组织来源不同可以分为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)及混合型肝细胞癌-胆管癌(combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, cHCC-CCA),其中 HCC 是最常见的 PHC 病理类型,发病率约占 PHC 的 80%~90%,而 CCA 相对少见,约占 10%~15%^[2]。PHC 病因众多,常见病因包括肝炎病毒感染[主要为乙型肝炎病毒(HBV)及丙型肝炎病毒(HCV)]、代谢改变(酒精性肝病及非酒精性脂肪性肝病)、慢性毒素暴露(如黄曲霉毒素)及寄生虫感染(如血吸虫病等)^[3]。我国是肝癌大国,PHC 是目前我国第 4 位常见恶性肿瘤及第 2 位肿瘤致死病因,是我国一大疾病负担,由于 HCC 的早期诊断存在一定

困难,故确诊时常已进入进展期,失去了手术机会,预后不佳^[4]。近年来多项研究表明,程序性死亡受体 1(programmed cell death protein-1, PD-1)抑制剂在不可切除的 HCC 治疗中取得了较好的疗效并改善了患者生存期,PD-1 抑制剂与其他化疗药物或靶向药物联合使用效果优于单药^[5]。

然而临床研究发现,有相当一部分 HCC 及其他恶性肿瘤患者对 PD-1 抑制剂不敏感甚至完全无效,研究发现这种改变可能和 PD-1 基因多态性有关^[6],不同的 PD-1 基因多态性能够导致完全不同的治疗效果。除此之外,不同 PD-1 基因多态性对 HCC 的易感性和导致的临床表型和预后也不尽相同。研究 PD-1 基因多态性有望为 HCC 的危险易感因素分析和免疫治疗提供新的思路,本文就 PD-1 基因多态性与多种疾病的关系及其在肝细胞癌中的研究进展作一综述。

1 PD-1 基因多态性概述

1.1 PD-1 也称为 CD279,最初于 1992 年在白细胞介素-3(IL-3)缺失的 LyD9(鼠类造血祖细胞)和 2B4-11(鼠类 T 细胞杂交瘤)细胞系中被发现,是一种 55 000 跨膜蛋白,含有 288 个氨基酸,位于人类 2 号染色体上^[7]。PD-1 与 CD28 氨基酸序列相似 15%,与 CTLA4 相似 20%,与诱导 T 细胞共刺激物相似 13%^[8]。PD-1 是适应性和固有免疫反应的抑制剂,表达于活化的 T 细胞、自然杀伤细胞(natural killer, NK)、B 细胞、巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cells, DCs)和单核细胞^[9]。PD-L1 是 PD-1 的配体之一,又称 CD274,为一种 33 000 跨膜糖蛋白,含有 290 个氨基酸,PD-L1 正常表达在组织细胞上,细胞发生癌变时其表达可上调。正常免疫系统 PD-1 与 PD-L1 结合后向 T 细胞受体传递共抑制信号,可通过 PD-1/PD-L1 通路、免疫调节性 T 淋巴细胞(regulatory T lymphocyte cells, Treg 细胞)等调节通路以达到免疫稳态,对于维持自身免疫耐受具有重要意义,可有效防止自身免疫病的发生^[10]。

1.2 PD-1/PD-L1 基因多态性与 HCC 的相关性 细胞癌变时 PD-L1 的表达上调,该途径的激活可通过引起 T 细胞耐受、T 细胞凋亡、T 细胞耗竭及增强免疫抑制细胞 Tregs 的功能而诱导肿瘤免疫逃逸,促进肝细胞肿瘤的进展^[11],研究表明高 PD-1 组和低 PD-1 组之间的无病生存期(disease free survival, DFS)有显著差异($P < 0.001$),PD-1 的表达与 HCC 患者 DFS 显著相关^[12]。但目前没有证据表明 PD-1/PD-L1 与临床特征(肿瘤 TNM 分期、组织分化、肝硬化、血管侵犯等临床)具有相关性,故而尚不能通过 PD-1/PD-L1 判断 HCC 的预后^[13]。

1.3 PD-1/PD-L1 基因多态性与其他疾病存在相关性

1.3.1 非小细胞肺癌(NSCLC) Luo 等^[14]通过文献复习发现 PD-1 rs2227981、rs11568821 和 PD-L1 rs4143815 多态性与 NSCLC 患癌风险的降低相关,而 PD-1 rs7421861 多态性与患 NSCLC 风险的增加相关,国内学者对汉族人群进行基因型分析发现,PD-L1 rs2890658 的 C 等位基因以及 PD-L1 rs7866740 的 G 等位基因均增加了罹患 NSCLC 的风险^[15-16]。

1.3.2 其他癌症 一项针对于乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、胃食管结合部癌、结直肠癌、膀胱癌及黑色素瘤的荟萃分析表明,在这些肿瘤中从总体人群上看(包括亚洲人和非亚洲人),PD-1 rs36084323 A>G 多态性与癌症风险无相关性,而在亚洲人群中 PD-1 rs36084323 A>G 多态性与这些癌症风险降低相关,并提示其可能作为筛选高风险个体的生物标记物^[17]。

1.3.3 HBV 感染^[18] 研究发现 PD-1 和 CTLA-4 的基因型存在交互作用,PD-1 rs10204525(AA)和 CTLA-4 rs3087243(GG)为 HBV 易感基因型($P = 0.009$),PD-1 rs10204525(AA)基因型使乙肝的发病危险性升高约 2 倍。将 HBV 感染组按疾病严重程度分为无症状携带者、慢性肝炎、肝硬化和肝癌组,PD-1 rs10204525(AA)各组间差异无相关性^[19],研究发现 PD-1 非编码区的基因多态性可以通过改变外周血单个核细胞(PBMC)的细胞因子产生和 PD-1 表达而与 HBV 感染进展相关^[20-21]。

1.3.4 肺结核^[22] 肺结核的发生与发展常伴有多个炎症因子的共同参与,其中 PD-1 主要定位于 2 号染色体上,PD-1 表达的数量及配体化程度调节着 T 细胞激活阈和细胞因子产生的数量,是目前临床上研究较多的负性协同刺激因子,PD-1 基因多态性与肺功能(FEV1、FVC、FEV1/FVC)进行相关性分析,肺功能相关指标与 PD-1 呈负相关性($P < 0.05$),研究表明 PD-1 在肺结核病人中呈高表达状态。

1.3.5 川崎病 研究表明川崎病处于急性期时 PD-1 rs41386349 与川崎病的发生显著相关,PD-1 基因未能发挥其免疫负性调节作用,抑制 T 细胞的继续活化并加速免疫细胞的凋亡,致使 T 淋巴细胞被无限制激活,免疫失衡加速了川崎病于急性期的病情进展,同时研究表明 PD-1 rs41386349 与川崎病所致冠状动脉的损伤并未发现明显相关性^[23]。

1.3.6 系统性红斑狼疮 系统性红斑狼疮在全基因组扫描中的易感位点与染色体 2q37 具有明显相关性,PD-1 基因内含子 4 的一个区域包含结合位点的增强子样结构,该区域 PD-1.3 多态性影响 RUNX1 相关转录因子 1(RUNX1,也称为 AML1)的结合,并与一些自身免疫性疾病相关^[24],RUNX1 位点的破坏将改变 PD-1 的稳定性及数量变化,研究表明 PD-1.3A 多态性可能与细胞表面 PD-1 的异常表达有相关性^[25],与系统性红斑狼疮的相关性人群不仅存在于中国人群中,与欧洲人群也存在关联。

2 PD-1 基因多态性对 HCC 易感性的影响

基于 PD-1 在抗肿瘤反应中的抑制作用,故 PD-1 基因(基因库 ID:5 133)是个体肝癌遗传易感性的强候基因,最近在 PD-1 基因内含子 4 中发现了+7 146 位核苷酸的鸟嘌呤(G)到腺嘌呤(A)的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),并称之为 PD-1.3(dbSNP ID:rs11568821)^[26]。

2.1 PD-1.3 多态性对 HCC 不具有易感性 Bayram 等^[27]使用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)对土耳其的 236 例 HCC 患者和 236 例健康对照者进行基因分型分析,PD-1.3 不同基因型的频率分布,两组患者频率存在 Hardy-Weinberg 平衡,HCC 组等位基因频率(G: 0.90; A: 0.10)与对照组相比(G: 0.88; A: 0.12)没有显著差异($P = 0.25$),故得出 PD-1.3 多态性在肝细胞致癌作用的遗传易感性中没有重要作用的结论,但需要更大样本的多中心研究去验证。

2.2 SNP TT、SNP GG 对 HCC 具有易感性 根据 Xie 等^[28]的研究显示 rs2297136(C>T)SNP TT($P = 0.03$)和 rs4143815(C>G)SNP GG 基因型($P < 0.001$)与 HCC 遗传易感性显著增加相关,与 C 等位基因携带者相比,T 等位基因携带者有更大的肝癌风险。此外,相关研究发现 SNP rs4143815 的 GG 基因型与 HCC 高风险相关,与 C 等位基因携带者相比,G 等位基因携带者有更大的肝癌风险,而且与 CG 和 GG 基因型相比,CC 基因型有较好的生存率^[29]。

还有研究提示 SNP rs2890658 与 HCC 易感风险及预后无关,未发现 rs2890658(A>C)SNP 与 HCC 易感风险之间的相

关性,在 rs17718883 SNP CG GG 基因型个体中这一风险显著降低($P<0.001$),其机制可能是 PD-L1 3'-UTR 中的 rs2297136 破坏了 miR-296-5p、miR-138 和 PD-L1 mRNA 之间的相互作用,影响 PD-L1 的表达。而 rs17718883 中 CG 和 GG 基因型个体的 HCC 风险显著降低,与携带 C 等位基因的携带者相比,SNP 中的 G 等位基因携带者免于致癌,可能由位于编码区的 rs17718883(C>G) 基因引起,G 等位基因存在错义突变,在 146 个氨基酸位点,脯氨酸被精氨酸所取代^[30]。

3 PD-1 基因多态性对 HCC 预后和临床表型的影响

如前文所述,PD-1 基因 SNP 多态性会影响 HCC 的易感性,有些患者 SNP 位点等位基因的不同会明显影响 HCC 的疾病进展和预后^[31],除此以外,还有研究报道了 PD-1 基因多态性也会对抗 PD-1 治疗及疾病预后有影响^[32]。

Xie 等^[28]采用 PCR-RFLP 法检测 225 例 HCC 患者和 200 例健康对照者的 PD-L1 基因的 4 个 SNPs,包括 rs2297136(C>T),rs4143815(C>G),rs2890658(A>C)和 rs17718883(C>G)以研究它们对 HCC 预后的影响,结果提示 rs2297136(C>T) SNP CC+CT 基因型,rs4143815(C>G) CC 基因型和 rs2890658(A>C) AA 基因型与其对应等位基因型相比,患者总生存率增加($P<0.001$),而 rs2890658(A>C) SNP 对 HCC 的预后没有影响($P>0.05$)。

此外,陆小华等^[33]研究了 PD-1 基因多态性与 HCC 临床表型的关系,他们纳入 HCC 患者 165 例,采用 panel 高通量技术对患者 PD-1 基因进行分型,提示 rs36084323 SNP 位点 CC 基因型较 CT 基因型患者临床分期偏晚($OR=0.306, P<0.05$),发生门静脉侵犯的风险升高且出现血行转移的风险升高,而 rs10204525 及 rs2227982 位点不同基因型与临床表型无明显相关性($P>0.05$)。然而 Li^[34]等研究发现在 HCC 中 PD-1 基因 rs10204525 SNP 多态性与肝癌临床表型相关,AA 基因型可导致 PD-1 在肿瘤细胞上高表达,导致 HCC 的恶性程度更高,远处转移更早,临床进展更快,从而导致预后不良,这一结论似乎与陆小华等^[33]的结论相矛盾。

Yamamoto 等^[35]研究了 321 例行肝切除的 HCC 患者,同样采用 PCR-RFLP 法分析了 PD-1 基因 SNP 多态性及 HCC 患者预后,结果提示 PD-1 基因 rs36084323 SNP 等位基因分布频率为 AA(28.1%)、GA(50.8%)及 GG(21.2%),GG 基因型患者的总生存期(OS)明显低于其他基因型患者($P=0.031$),并且 GG 基因型是影响 OS 的独立危险因素($HR=2.201, P=0.009$)。

分析可见 PD-1 基因多态性确实对 HCC 预后及临床表型有显著影响,但由于研究样本容量有限,有些研究之间甚至得出了矛盾的结果,需要进一步扩大样本量研究或进行荟萃分析,以进一步得到更为精确的结果。

4 结 语

综上所述,PD-1 基因多态性和许多疾病尤其是恶性肿瘤相关,其对 HCC 易感性、临床表型及预后都产生着不同程度

的影响,故其可能是评估人群中 HCC 易感性和患者预后的潜在预测性因子。本文通过文献综述发现,HCC 易感性的 PD-1 基因 SNP 位点有:rs2297136 TT 基因型、rs4143815 GG 基因型、rs36084323 CC 基因型、rs10204525 AA 基因型、rs36084323 GG 基因型;而 HCC 保护性 PD-1 基因 SNP 位点有:rs17718883 CG + GG 基因型、rs2297136 CC + CT 基因型、rs4143815 CC 基因型和 rs2890658 AA 基因型。但由于目前缺乏多中心、大样本的临床研究,所以 PD-1 基因多态性要想成为 HCC 精准免疫治疗的有效预测指标,仍然需进行更多更高质量的大样本前瞻性研究。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. Lancet, 2012, 379(9822): 1245-1255.
- [2] Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2019, 30(5): 871-873.
- [3] Li X, Ramadori P, Pfister D, et al. The immunological and metabolic landscape in primary and metastatic liver cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(9): 541-557.
- [4] 国家卫生健康委办公厅.原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J].中华外科杂志,2022,60(4):273-309.
General Office of the National Health Commission. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer(2022 Edition) [J] Chin J Surg, 2022,60(4): 273-309
- [5] Wu XM, Gu ZK, Chen Y, et al. Application of PD-1 blockade in cancer immunotherapy [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2019, 17: 661-674.
- [6] Kumagai S, Kasagi S, Kawano S. PD-1 and autoimmunity [J]. Crit Rev Immunol, 2011, 31(4): 265-295.
- [7] Han YY, Liu DD, Li LH. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer [J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(3): 727-742.
- [8] Mishra A, Verma M. Epigenetic and genetic regulation of *PDCD1* gene in cancer immunology [M]// Cancer Epigenetics for Precision Medicine. New York: Humana Press, 2018: 247-254.
- [9] Ahmadzadeh M, Johnson LA, Heemskerck B, et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired [J]. Blood, 2009, 114(8): 1537-1544.
- [10] Liu DZ, Gao S, Zhai YJ, et al. Research progress of tumor targeted drug delivery based on PD-1/PD-L1 [J]. Int J Pharm, 2022, 616: 121527.
- [11] Wen W, Zhang Y, Zhang H, et al. Clinical outcomes of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(3): 969-978.
- [12] 王昭月,魏来,黄缘.程序性细胞死亡受体 1 及其配体抑制剂在肝细胞癌治疗中的应用进展 [J].临床肝胆病杂志,2021,37(2):437-443.

- Wang ZY, Wei L, Huang Y. Advances in the application of programmed death-1/programmed death-ligand 1 inhibitors in the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(2): 437-443.
- [13] 谢冬英,陈凤娟,林炳亮,等.PD-1 和 PD-L1 表达与慢性 HBV 感染者肝脏病变程度的相关性[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2010,4(3):31-34.
- Xie DY, Chen FJ, Lin BL, et al. The expressions of PD-1 and PD-L1 and the correlation with the degree of liver damage in HBV chronic infection[J]. *Chin J Exp Clin Infect Dis Electron Ed*, 2010, 4(3): 31-34.
- [14] Luo LF, Li AL, Fu S, et al. Cuproptosis-related immune gene signature predicts clinical benefits from anti-PD-1/PD-L1 therapy in non-small-cell lung cancer [J]. *Immunol Res*, 2023, 71(2): 213-228.
- [15] Chen YB, Mu CY, Chen C, et al. Association between single nucleotide polymorphism of PD-L1 gene and non-small cell lung cancer susceptibility in a Chinese population[J]. *Asia-Pac J Clin Oncol*, 2014, 10(2): e1-e6.
- [16] Zhao X, Peng Y, Li X, et al. The association of PD-L1 gene polymorphisms with non-small-cell lung cancer susceptibility and clinical outcomes in a Chinese population[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(8): 2130-2136.
- [17] Da LS, Zhang Y, Zhang CJ, et al. The PD-1 rs36084323 A>G polymorphism decrease cancer risk in Asian: a meta-analysis [J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(11): 1758-1764.
- [18] 刘伟,何全利,李军民,等.miR-138 和程序性死亡蛋白 1 在 HBV 相关肝细胞癌患者中的表达及意义[J].临床检验杂志,2019,37(4):269-273.
- Liu W, Quanli HE, Junmin LI, et al. Expression and significance of miR-138 and programmed cell death protein 1 in the patients with HBV-related hepatocellular carcinoma [J]. *Chin J Clin Lab Sci*, 2019, 37(4): 269-273.
- [19] Zhou L, Wang J, Lyu SC, et al. PD-L1⁺NEUT, Foxp3⁺Treg, and NLR as new prognostic marker with low survival benefits value in hepatocellular carcinoma [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 153303382110458.
- [20] Huang CH, Ge TT, Xia CX, et al. Association of rs10204525 genotype GG and rs2227982 CC combination in programmed cell death 1 with hepatitis B virus infection risk [J]. *Medicine*, 2019, 98(35): e16972.
- [21] Ülger Y, Bayram S, Sandıkçı MÜ, et al. Relationship between programmed cell death-1 polymorphisms and clearance of hepatitis B virus[J]. *Int J Immunogenet*, 2015, 42(3): 133-139.
- [22] 王凤鸣,张兴,蓝蕾,等.PD-1、TIM-3 和 TREM-1 基因多态性与肺结核易感性的相关性[J].中华医学杂志,2017,97(42): 3301-3305.
- Wang FM, Zhang X, Lan L, et al. Association of PD-1, TIM-3 and TREM-1 single nucleotide polymorphisms with pulmonary tuberculosis susceptibility[J]. *Nat Med J China*, 2017, 97(42): 3301-3305.
- [23] 姜亚男,张宏艳,林书祥.川崎病易感性及冠状动脉损害与 PD-1 rs41386349 多态性的关系[J].山东医药,2013,53(16):1-3.
- Jiang YN, Zhang HY, Lin SX. Association of polymorphism of PD-1 gene rs41386349 with Kawasaki disease susceptibility and coronary artery lesion[J]. *Shandong Med J*, 2013, 53(16): 1-3.
- [24] Kroner A, Mehling M, Hemmer B, et al. A PD-1 polymorphism is associated with disease progression in multiple sclerosis [J]. *Ann Neurol*, 2005, 58(1): 50-57.
- [25] Curran CS, Gupta S, Sanz I, et al. PD-1 immunobiology in systemic lupus erythematosus[J]. *J Autoimmun*, 2019, 97: 1-9.
- [26] Prokunina L, Castillejo-López C, Öberg F, et al. A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans [J]. *Nat Genet*, 2002, 32(4): 666-669.
- [27] Bayram S, Akkız H, Ülger Y, et al. Lack of an association of programmed cell death-1 PD1. 3 polymorphism with risk of hepatocellular carcinoma susceptibility in Turkish population; a case-control study[J]. *Gene*, 2012, 511(2): 308-313.
- [28] Xie QG, Chen ZL, Xia L, et al. Correlations of PD-L1 gene polymorphisms with susceptibility and prognosis in hepatocellular carcinoma in a Chinese Han population [J]. *Gene*, 2018, 674: 188-194.
- [29] Du WW, Zhu JJ, Chen YB, et al. Variant SNPs at the microRNA complementary site in the B7-H1 3'-untranslated region increase the risk of non-small cell lung cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 2682-2690.
- [30] Wang SC, Lin CH, Li RN, et al. Polymorphisms of genes for programmed cell death 1 ligands in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Clin Immunol*, 2007, 27(6): 563-567.
- [31] Luo X, He J, Bao YR, et al. A preliminary study on Fructus Aurantii extract against hepatocarcinoma via glycolysis and PD-1/PD-L1 pathway[J]. *Pharmacol Res Mod Chin Med*, 2022, 2: 100051.
- [32] Yang WJ, Zhang M, Zhang JJ, et al. *In vivo* activated T cell targeting with PD-1/PD-L1 blockade for sequential treatment mediated cancer immunotherapy[J]. *Nano Today*, 2022, 44: 101492.
- [33] 陆小华,袁洪新,苏靓靓.PD-1 基因单核苷酸多态性与肝细胞癌临床表型的相关性研究[J].中国医药科学,2022,12(21): 48-51.
- Lu XH, Yuan HX, Su LL. Study on the correlation between single nucleotide polymorphisms of PD1 gene and clinical phenotypes of hepatocellular carcinoma[J]. *China Med Pharm*, 2022, 12(21): 48-51.
- [34] Li Z, Li N, Li F, et al. Immune checkpoint proteins PD-1 and TIM-3 are both highly expressed in liver tissues and correlate with their gene polymorphisms in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. *Medicine*, 2016, 95(52): e5749.
- [35] Yamamoto M, Kobayashi T, Mashima H, et al. PD1 gene polymorphism is associated with a poor prognosis in hepatocellular carcinoma following liver resection, cohort study[J]. *Int J Surg*, 2020, 80: 84-90.