

目的：研究肿瘤患者凝血因子基因多态性等位基因变异携带者的频率。

材料与方法。对213例经形态学证实的肿瘤疾病患者进行了检查。从患者的外周血基因组DNA样本进行了检查。采用聚合酶链反应(PCR)实时研究止血系统基因多态位点：F2 (G20210A, rs1799963)、F5 (G1691A, rs6025)、F7 (G10976A, rs6046)、F13 (G226A, rs5985)、FGB G (-455) A (rs1800790)、ITGA2- α 2 (C807T, rs1126643)、ITGB3-b (T1565C, rs5918)、PAI-1 4G (-675) 5G、rs1799889)。

结果。研究组F2 (G20210A)多态位点的选择等位基因的载频为1.6%，F5 (G1691A) – 3.5%，F7 (G10976A) – 13.4%，F13 (G226A) – 28.2%，FGB G (-455) A – 24.9%，ITGA2- α 2 (C807T) – 41.5%，ITGB3-b (T1565C) – 15.5%，PAI-1 4G (-675) 5G – 56.6%。与普通人群相比，我们发现了，癌症患者中F5 G1691A ($p=0,0169$)，F13 G226A ($p=0,0007$)，FGB G (-455) A ($p<0,0001$)及ITGA2- α 2 C807T ($p=0,0201$)多态位点的《风险等位基因》的患病率明显高于普通人群。在同一基因座，除了ITGA2- α 2 (C807T)，在癌症过程的各种局部化中发现替代等位基因流行频率的统计学显著差异。在92.0%的患者中，在止血系统的不同部位检测到了SNP的组合。

结论。考虑到凝血系统各部分《风险等位基因》检测频率较高，建议对癌症患者进行额外的研究工作，以确定是否需要在抗血栓治疗中添加抗血小板药物。

关键词：多态位点；凝血因子基因；血栓的并发症；肿瘤

Aim. Clinical trial of Ultrix vaccine of OOO FORT manufacture containing different serotypes of influenza virus: H1N1 A/California/7/2009 (H1N1) pdm 09, H3N2 A/HongKong/4801/2014, NYMCX-263B(15/184) and B/Brisbane/60/2008 NYMCBX-35 (15/300) Victorian lineage strains (epidemiological season of 2016) and H1N1 A/Michigan/45/2015 NYMCX-275 (16/248), H3N2 A/HongKong/4801/2014, NYMCX-263B(15/184) и B/Brisbane/60/2008 NYMCBX-35 (15/300) Victorian lineage strains (epidemiological season of 2017).

Materials and Methods. A study of the basic parameters of immunogenicity included determination of the geometric mean value of the antibody titer, of seroprotection and seroconversion and of relative number of individuals with 4-fold increase in the antibody titer after vaccination. Immunogenicity was determined by a micromethod in hemagglutination inhibition reaction. Sera were tested with diagnosticums obtained from serotypes of influenza virus identical to vaccinal strains.

Results. The level of seroprotection with Ultrix made 91.7-95.8% (2016) and 93.8-97.9% (2017). The maximal level of seroprotection was achieved in 6 months after vaccination with Ultrix containing H1N1A/California serotype. 2.55-4.36-Fold increase in the geometric mean value of anti-HA to all vaccinal strains was found in vaccination in 2016 and 2017, and 4-fold increase in antibody titer in more than 70% of volunteers on the 21st day after the first immunization in 2016.

Conclusion. The obtained results of clinical trials of Ultrix vaccine with different antigenic composition confirms the correspondence of the immunogenicity parameters of the drug to the requirements of the Committee for Proprietary Medical Products (CPMP/EMA, CPMP/EWP/1045/01) and of State Pharmacopoeia of RF of XIII edition (SP SP XIII).

Keywords: *Ultrix vaccine; seroprotection; seroconversion; immunogenicity; antigenic imprinting.*

静脉血栓栓塞 (VTE) 并发症通常表现为深静脉血栓形成 (DVT) 或肺栓塞 (PE)，是一种基于后天和遗传危险因素的多因素疾病。在现代关于 VTE 发病机制的认识中，血凝系统的遗传性疾病具有重要意义[1]。VTE 发生的年龄频率为每1000 人中有 1 至 3 人。死亡的频率超过 5%，主要是由于 PE[2]。第一次静脉血栓形成的发生率男女相当，但男性血栓复发的风险高于女性[2,3]。

目前，毫无疑问 VTE 在癌症患者中发生的频率要高得多，移行静脉血栓形成是副肿瘤综合征的表现之一[4]。血栓形成的止血机制也与肿瘤的进展、血管生成和转移有关[5]。根据各种数据，癌症患者 VTE 的风险较非肿瘤患者从 4 倍[6]增加到 7 倍或更多倍[4]。据估计，15-20% 的癌症患者患有 DVT 或 PE[7]。在最近的出版物中，大约 11% 的血栓病例是在这一年中发现的[8]，F. Horsted 及其他研究员指出，VTE 的年水平在 0.5% 到 20% 之间，这取决于癌症类型和背景风险[9]，而在 M.Li 及其他研究员，在癌症患者中，VTE 的总发生率估计为 2.3%[10]。此外，癌症是癌症患者复发性 VTE 和出血的独立危险因素[11,12]。

在大多数出版物中，对凝血系统的单核苷酸多态性 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) 载体基因与癌症之间的关系的研究是根据其对肿瘤过程发生、发展和进展的风险的影响进行的。因此，血液凝血因子 F13 (G226A) 的抗凝变型等位基因 XIII 的携带者比非携带者患结肠癌的风险低 15%，而 Pai-1 4G (-675) 5G 纤溶酶原激活物抑制剂基因的促凝突变并不影响其发生的风险[13]。结果显示 F5 和 F10 基因的 SNP 与乳腺癌 (BC) 风险相关[14]。与此同时，关于癌症患者中 VTE 遗传型发生频率的资料极少。研究发现，当 F5 Leiden 基因突变与癌症结合时，与没有癌症和突变的个体相比，血栓形成的风险高出 12 倍[15]。肿瘤学中的一个重要问题是罕见定位的血栓形成。在存在血栓的情况下，肠系膜静脉血栓形成的风险增加 100 倍，在存在 F5 基因 (G1691A) 突变的情况下，视网膜血栓形成的风险增加 6 倍，而在 F2 基因 (G20210A) 突变的情况下，风险增加 8 倍[16]。

目的评估癌症患者止血基因多态性等位基因变异的患病率。

材料与方法

本研究共纳入 213 例患者，其中 143 例女性，年龄位 51.89 ± 1.12 岁，70 例男性，年龄为 57.97 ± 1.59 岁，有形态学检查到的癌症。所有患者于 2018 年 11 月至 2019 年 2 月期间在俄罗斯卫生部 Rostov Research Institute of Oncology 接受治疗。

在多疗程化疗开始前，对研究对象进行随机抽样。所有研究参与者都签署了一份知情同意书 (该研究得到了当地伦理委员会的批准)。

随访时间为 4 个月。按肿瘤位置分布如下：BC—73 例 (34.3%)，肺癌 (LC) —18 例 (8.4%)，女性生殖系统肿瘤—16 例 (7.5%)，胃肠道肿瘤—69 例 (32.4%)，淋巴瘤—15 例 (7.0%)，其他 (首次多种癌症、肿瘤中央神经系统、头部和颈部、骨骼和软组织) —22 例 (10.3%)。由美国 The National Center for Biotechnology Information (NCBI) 开发和维护的 dbSNP 数据库是 TOPMED 计划，被选中与普通人群进行比较[17]。

研究的材料是取自患者外周血的基因组 DNA 样本。提取 DNA 采用一套《快速遗传学检测》试剂；基因的等位变异是由实时聚合酶链式反应 (PCR) 方法利用一套《血栓症心脏遗传学》试剂来测定的；由《DT 质数 5M1》偏转放大器 (《DNA—技术》，俄罗斯) 进行了反应的登记和统计。研究了 8 个凝血因子基因多态位点：凝血因子 II、F2 (G20210A, rs1799963)、因子 V Leiden、F5 (G1691A rs6025)、因子 VII、F7 (G10976A, rs6046)、因子 XIII、F13 (G226A, rs5985)、纤维蛋白原、FGB G (-455) A (rs1800790)、对胶原 ITGA2- $\alpha 2$ 整合素的血小板受体 (C807T, rs1126643)、血小板受体的纤维蛋白原 ITGB3-b (T1565C, rs5918)、纤溶酶原激活物抑制剂的 Pai-1 4G (-675) 5G, rs1799889)。

统计数据使用标准方法进行，这些方法在人口遗传研究中使用了 Office Excel (Microsoft Corporation, 美国) 和 STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., 美国)。测试的合规控制样本哈迪-温伯格平衡使用 χ^2 ($\alpha = 0.05$, $df = 1$) 方法来进行。未来确定疾病和基因型之间的关系来使用乘法和加法继承模型。使用皮尔逊标准 χ^2 (绝对频率大于 10) 和费舍尔标准 (绝对频率 < 5) 进行了关于研究组之间差异可靠性的假设的验证。计算了 95% 置信区间 (95% CI) 的《比值比》 (OR-odds ratio) 指标。

结果与讨论

当评估研究样本中基因型分布与哈迪-温伯格平衡的对应关系时，发现该平衡与所有研究基因在所有位点的基因型频率之比相匹配。在绝大多数的病例中 (213 例中 210 例，占 98.6%) 检测到了不同组合的血浆、血管血小板和/或止血系统的纤溶单位的多态位点的突变等位基因。仅有 3 例患者 (1.4%) 完全不存在《风险等位基因》。

在癌症患者群体中携带多态变异体 F2 (G20210A) 的频率为 1.6%，F5 (G1691A) 为 3.5%，F7 (G10976A) 为 13.4%，F13 (G226A) 为 28.2%，FGB G (-455) 为 24.9%，ITGA2- α 2 (C807T) 为 41.5%，ITGB3-b (T1565C) 为 15.5%，PAI-1 4G (-675) 5G 为 56.6%。《风险等位基因》纯合子基因型没有发现在 F2 和 F5 基因，F7 基因被发现在 1.4% 的患者中，在 F13 基因为 7.5%，在 FGB 基因为 4.7%，在 ITGA2 基因为 14.1%，在 ITGB3 基因为 2.3%，在 PAI-1 基因为 32.4% (见表 1)。

将《风险等位基因》的出现频率与 dbSNP 中的数据进行比较 (见表 2)，F5 基因等位基因 A ($p=0.0169$)、F13 基因等位基因 A ($p=0.0007$)、FGB 基因等位基因 A ($p<0.0001$)、ITGA2 基因等位基因 T ($p=0.0201$) 的患病率差异有统计学意义。对于其他《风险等位基因》，与世界人口[17]相比，其发生率无统计学差异。

在研究基因型和等位基因在癌症诊断中的频率分布时，我们建立了以下有统计学意义的模式 (见表 3)：多态变异 F5 (G1691A)，经常在 LC 病人来发现 (8.3%) 与胃肠道肿瘤相比， $p=0.03$ (1.4%， $\chi^2=4.85$)；F7 (G10976A) 在杂合状态下是更常见于 LC 的病人 (38.9%) 与患淋巴瘤患者相比， $p=0.03$ (6.7%， $\chi^2=4.63$)；F13 (G226A) 在纯合突变体等位基因状态是更常见的淋巴瘤患者 (20.0%) 与乳腺癌相比， $p=0.03$ (2.7%， $\chi^2=6.94$ ；OR= 0.11，95%CI:0.02-0.75)；FGB G (-455) A 在纯合状态的突变等位基因是更常见于胃肠道肿瘤 (4.3%)，与 LC 相比 (0.0%， $p=0.03$ ， $\chi^2=4.49$) 和女性生殖系统肿瘤 (0.0%， $p=0.03$ ， $\chi^2=4.81$)。

主组总病例数中，于 14 例 (6.6%) 检出了 1 个替代等位基因，于 45 例 (21.1%) 检出了 2 个，于 78 例 (36.6%) 检出了 3 个，于 51 例 (23.9%) 检出了 4 个，于 18 例 (8.5%) 检出了 5 个，于 4 例 (1.9%) 检出了 6 个。也就是说，绝大多数患者—196 例 (92.0%) 在止血系统基因的不同多态位点上发现了几种替代等位基因的组合。对 213 例癌症患者的基因-基因组合的各种变异的分析显示了 126 个基因档案。

它们中的大多数 (81 人) 是唯一的，并且只出现过一次，15 个档案在 2 个病人中重复，16 个在 3 个病人中重复。10 个最常见的基因档案如表 4 所示。然而，即使对于经常发生的基因档案，一个特定的疾病类型的一个特征的优势还没有确立的。

由于基因-基因组合的多样性，我们发现分析这些变异在止血系统的环节中的频率分布是很有趣的 (见表 5)。仅在止血系统血浆环节基因中发现的替代等位基因有 8 例 (3.8%)，包括 4 例具有促凝潜能的患者 (1.9%) 基因 (F2 (G20210A)、F5 (G1691A)、FGB G (-455) A)，3 例 (1.4%) 具有抗凝剂 (F7 (G10976A)、F13 (G226A))，1 例 (0.5%) 具有多方向作用 (促凝和抗凝)。

仅在血管血小板环节 (ITGA2- α 2 (C807T) 和 ITGB3-b (T1565C)) 的基因替代等位基因被发现在 7 例患者 (3.3%)，于 5 例患者 (2.3%) 只有在纤维蛋白溶解环节 (PAI-1 4G (-675) 5G)。

换句话说，只有在止血系统的一个环节中发现了可选择的等位基因。108例患者(占总病例数的50.7%)中，在同时影响止血系统各部分(血浆、血小板、溶解纤维蛋白)的基因中检测到替代等位基因，82例患者(38.5%)中检测到两个不同组合的替代等位基因(见表5)。

尽管按照RUSSCO的建议进行了抗血栓预防，18例患者(8.5%)在抗肿瘤治疗期间经历了DVT形式的并发症—13例(6.1%)，PE—2例(0.9%)，急性脑血管意外—2例(0.9%)，心肌梗死—1例(0.47%)。血栓的并发症患者的基因档案也有显著差异：没有定义重复出现的档案。在多态性F2位点(G20210A)中仅检测到了参考等位基因，在F5(G1691A)位点，在3例患者中检测到一个替代等位基因(16.7%从VTE患者)，在F7(G10976A)位点—6个患者(33.3%)，在F13(G226A)位点—9个患者(50.0%)，在FGB G(-455) A—8个患者(44.4%)，在ITGA2- α 2(C807T)—14个患者(77.8%)，在ITGB3-b(T1565C)—2个患者(11.11%)，在PAI-1 4G(-675) 5—14个患者(77.8%)。

在分析肿瘤患者在抗肿瘤治疗过程中发生血栓的并发症和未发生血栓的并发症的患者止血系统基因《风险等位基因》频率分布时，未发现统计学差异(见表6)。

开始讨论所获得的结果，首先应该注意的是，在一些研究中已经尝试对癌症患者VTE的风险进行分层。J. W. Blom等人的研究表明，根据年龄和性别调整的静脉血栓形成风险最高的是血液系统恶性肿瘤患者，其次是LC和GIT[15]。根据F. Horsted等人的研究，VTE最高风险与脑瘤和胰腺癌相关[9]，根据M. Li等人的研究，与骨和软组织肿瘤(10.6%)和LC(8.1%)相关[10]。我们的临床资料显示，在血栓的并发症的患者中，GIT和宫颈癌是恶性肿瘤定位的频率最高的[18]。我们发现，在癌症患者中，凝凝血因子基因型和等位基因的频率分布没有性别差异，这与巴尔瑙尔市进行的研究结果不同，该研究发现，在F2多态位点(G20210A)突变体A等位基因的载流子频率在女生中显著升高，而在PAI-1 4G(-675) 5位点中突变的4G等位基因在男生中显著升高[19]。

在我们的研究中，我们发现与全球F5 G1691A (A=0.035, $p=0.0169$)，F13 G226A (A=0.282, $p=0.0007$)，FGB G(-455) A (A=0.249, $p<0.0001$)以及ITGA2- α 2 C807T (T=0.415, $p=0.0201$)多态位点的全球人口数量相比，癌症患者群体中《风险等位基因》的流行频率有统计学意义上的增加。患者存在遗传性血栓性血友病并不意味着存在基础慢性高凝状态，但它决定了止血系统对传统刺激作用的过度反应，其形式为过高或长期产生活性凝血酶，从而导致血栓形成过程的更快形成和扩散[20]。对于癌症患者来说，这种刺激的效应包括手术辅助、化疗和放射治疗，以及疾病本身。我们没有发现止血系统基因中的《风险等位基因》在抗肿瘤治疗期间发生血栓并发症，以及与未发生血栓并发症的患者中存在统计学上的显著差异。可以认为，可以影响VTE的发生频率由受肿瘤过程和化疗性质的影响，而非遗传因素。同时，在我们的研究中，在比较组间基因型和等位基因的频率时，只分析了分离的SNP。

考虑到 92.0%的病人发现了若干《风险等位基因》的组合在不同止血系统基因的各种多态位点，各种基因基-因组合的研究样本，以及在存在几种促凝突变时增强血栓形成效应的数据 [21]，我们认为有必要在更大的样本中研究联合 SNP 对癌症患者血栓并发症发生的影响。

探测的高频《风险等位基因》不仅在等离子体，而且在血管血小板止血的环节显示随着预防性抗凝治疗，在没有禁忌症的情况下，添加抗聚集体这一类的病人在治疗的主要疾病时 (化疗、术后) 的需要。然而，这种情况也需要进一步的研究。

结论

研究结果显示统计学显著增加的多态位点 F5G1691A (A=0.035, p=0.0169)、F13G226A (A=0.282, p=0.0007)、FGB G (-455) A (A=0.249, p<0.0001) 和 ITGA2- α 2C807T (T=0.415, p=0.0201) 组中的癌症患者与全球癌症患者比较人口。在相同的多态基因位点，除了 ITGA2- α 2 (C807T)，在癌症过程的各种局部化中发现替代等位基因流行频率的统计学显著差异。在 92.0%的患者中，在止血系统的不同部位检测到了 SNP 的组合，这就需要研究抗血小板治疗和抗凝治疗的同样进行的可行性。

表 1

按性别群体分列的癌症患者血液凝固因子基因的基因型和等位基因的频率分布

基 因	基因型/ 等位基因	男性, n=70		女性, n=143		总计 (主要组), n=213	
		绝对	%	绝对	%	绝对	%
F2	20210 GG	67	95,7	139	97,2	206	96,7
	20210 GA	3	4,3	4	2,8	7	3,3
	20210 AA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	GG	137	97,9	282	98,6	419	98,4
	A	3	2,1	4	1,4	7	1,6
F5	1691 GG	64	91,4	134	93,7	198	93,0
	1691 GA	6	8,6	9	6,3	15	7,0
	1691 AA1691 AA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	GG	134	95,7	277	96,9	411	96,5
	A	6	4,3	9	3,1	15	3,5
1691 AA	10976 GG	50	71,4	109	76,2	159	74,6
	10976 GA	20	28,6	31	21,7	51	23,9
	10976 AA	0	0,0	3	2,1	3	1,4
	GG	120	85,7	249	87,1	369	86,6

	A	20	14,3	37	12,9	57	13,4
F13	GG	33	47,1	76	53,1	109	51,2
	GT	32	45,7	56	39,2	88	41,3
	TT	5	7,1	11	7,7	16	7,5
	GG	98	70,0	208	72,7	306	71,8
	T	42	30,0	78	27,3	120	28,2
FGB	(-455) GG	34	48,6	83	58,0	117	54,9
	(-455) GA	33	47,1	53	37,1	86	40,4
	(-455) AA	3	4,3	7	4,9	10	4,7
	GG	101	72,1	219	76,6	320	75,1
	A	39	27,9	67	23,4	106	24,9
ITGA2	CC	26	37,1	40	28,0	66	31,0
	CT	36	51,4	81	56,6	117	54,9
	TT	8	11,4	22	15,4	30	14,1
	C	88	62,9	161	56,3	249	58,5
	T	52	37,1	125	43,7	177	41,5
ITGB3	1565 TT	48	68,6	104	72,7	152	71,4
	1565 TC	20	28,6	36	25,2	56	26,3
	1565 CC	2	2,9	3	2,1	5	2,3
	T	116	82,9	244	85,3	360	84,5
	C	24	17,1	42	14,7	66	15,5
PAI-1	(-675) 5G5G	14	20,0	27	18,9	41	19,2
	(-675) 5G 4G	32	45,7	71	49,7	103	48,4
	(-675) 4G4G	24	34,3	45	31,5	69	32,4
	5G	60	42,9	125	43,7	185	43,4
	4G	80	57,1	161	56,3	241	56,6

注：粗体显示突变等位基因，用于所有比较 $p > 0.05$

表 2

研究组血液凝凝血因子基因的《风险等位基因》的频率分布与 The National Center for Biotechnology Information (NCBI) TOPMED 的 dbSNP 数据库相比

SNP	癌症患者的频率 (我们获得的数据)	TOPMED 频率 [17]	p
F2 G20210A	A=0,016 (7/426)	A=0,00995 (1250/125568)	0,1793
F5 G1691A	A=0,035 (15/426)	A=0,01926 (2418/125568)	0,0169
F7 G10976A	A=0,134 (57/426)	A=0,11534 (14483/125568)	0,2338
F13 G226A	A=0,282 (120/426)	A=0,21382 (26849/125568)	0,0007
FGB G (-455) A	A=0,249 (106/426)	A=0,15431 (19376/125568)	<0,0001
ITGA2 C807T	T=0,415 (177/426)	T=0,36129 (45367/125568)	0,0201
ITGB3-b T1565C	C=0,155 (66/426)	C=0,12551 (15760/125568)	0,0674
PAI-1 4G (-675) 5G	C=0,566 (241/426)	-	-

表 3

肿瘤患者止血系统的基因型和等位基因的频率分布取决于诊断

基因	基因型/ 等位基因	BC, n=73		LC, n=18		女性生殖系统肿瘤, n=16		胃肠道肿瘤, n=69		淋巴瘤, n=15		其他, n=22	
		绝对	%	绝对	%	绝对	%	绝对	%	绝对	%	绝对	%
F2	20210 GG	70	95,9	18	100,0	16	100,0	67	97,1	14	93,3	21	95,5
	20210 GA	3	4,1	0	0,0	0	0,0	2	2,9	1	6,7	1	4,5
	20210 AA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	GG	143	97,9	36	100,0	32	100,0	136	98,6	29	96,7	43	97,7
	A	3	2,1	0	0,0	0	0,0	2	1,4	1	3,3	1	2,3
F5	1691 GG	67	91,8	15	83,3¹	15	93,8	67	97,1¹	14	93,3	20	90,9
	1691 GA	6	8,2	3	16,7¹	1	6,3	2	2,9¹	1	6,7	2	9,1
	1691 AA1691 AA	0	0,0	0	0,0¹	0	0,0	0	0,0¹	0	0,0	0	0,0

	GG	140	95,9	33	91,7¹	31	96,9	136	98,6¹	29	96,7	42	95,5
	A	6	4,1	3	8,3¹	1	3,1	2	1,4¹	2	6,7	2	4,5
1691 AA	10976 GG	55	75,3	11	61,1²	12	75,0	51	73,9	14	93,3²	16	72,7
	10976 GA	17	23,3	7	38,9²	3	18,8	18	26,1	1	6,7²	5	22,7
	10976 AA	1	1,4	0	0,0²	1	6,3	0	0,0	0	0,0²	1	4,5
	GG	127	87,0	29	80,6	27	84,4	120	87,0	29	96,7	37	84,1
	A	19	13,0	7	19,4	5	15,6	18	13,0	1	3,3	7	15,9
F13	GG	43	58,9₃	9	50,0	9	56,3	31	44,9	7	46,7³	10	45,5
	GT	28	38,4₃	7	38,9	5	31,3	32	46,4	5	33,3³	11	50,0
	TT	2	2,7³	2	11,1	2	12,5	6	8,7	3	20,0³	1	4,5
	GG	114	78,1	25	69,4	23	71,9	94	68,1	19	63,3	31	70,5
	T	32	21,9	11	30,6	9	28,1	44	31,9	11	36,7	13	29,5
FGB	(-455) GG	44	60,3	13	72,2^{5,7}	12	75,0_{4,6}	31	44,9^{4,5}	7	46,7	10	45,5^{6,7}
	(-455) GA	26	35,6	5	27,8^{5,7}	4	25,0_{4,6}	35	50,7^{4,5}	8	53,3	8	36,4^{6,7}
	(-455) AA	3	4,1	0	0,0^{5,7}	0	0,0^{4,6}	3	4,3^{4,5}	0	0,0	4	18,2^{6,7}
	GG	114	78,1	31	86,1⁷	28	87,5₆	97	70,3	22	73,3	28	63,6^{6,7}
	A	32	21,9	5	13,9⁷	4	12,5₆	41	29,7	8	26,7	16	36,4^{6,7}
ITGA2	CC	23	31,5	6	33,3	4	25,0	25	36,2	3	20,0	5	22,7
	CT	39	53,4	9	50,0	9	56,3	36	52,2	11	73,3	13	59,1
	TT	11	15,1	3	16,7	3	18,8	8	11,6	1	6,7	4	18,2
	C	85	58,2	21	58,3	17	53,1	86	62,3	17	56,7	23	52,3
	T	61	41,8	15	41,7	15	46,9	52	37,7	13	43,3	21	47,7
ITGB3	1565 TT	48	65,8	14	77,8	13	81,3	48	69,6	12	80,0	17	77,3
	1565 TC	24	32,9	4	22,2	2	12,5	18	26,1	3	20,0	5	22,7
	1565 CC	1	1,4	0	0,0	1	6,3	3	4,3	0	0,0	0	0,0
	T	120	82,2	32	88,9	28	87,5	114	82,6	27	90,0	39	88,6
	C	26	17,8	4	11,1	4	12,5	24	17,4	3	10,0	5	11,4

PAI-1	(-675) 5G5G	14	19,2	4	22,2	3	18,8	11	15,9	3	20,0	6	27,3
	(-675) 5G4G	37	50,7	9	50,0	6	37,5	40	58,0	4	26,7	7	31,8
	(-675) 4G4G	22	30,1	5	27,8	7	43,8	18	26,1	8	53,3	9	40,9
	5G	65	44,5	17	47,2	12	37,5	62	44,9	10	33,3	19	43,2
	4G	81	55,5	19	52,8	20	62,5	76	55,1	20	66,7	25	56,8

注：在 $p < 0.05$ 组之间的统计显著差异：¹-LC 和胃肠道肿瘤 ($p=0.03$, $x^2=4.85$)；²-LC 和淋巴瘤 ($p=0.03$, $x^2=4.63$)；³-BC 和淋巴瘤 ($p=0.03$, $x^2=6.94$)；⁴-女性生殖系统肿瘤和胃肠道肿瘤 ($p=0.03$, $x^2=4.81$)；⁵-LC 和胃肠道肿瘤 ($p=0.03$, $x^2=4.49$)；⁶-女性生殖系统肿瘤和其他 ($p=0.02$, $x^2=5.44$)；对于等位基因, A OR=0.25, 95% CI: 0.07-0.84)；⁷-LC 和其他 ($p=0.02$, $\chi^2=5.17$ ；对于等位基因 A OR=0.28, 95% CI: 0.09-0.87)

表 4

癌症患者血液凝固系统中最常见的基因档案

基因/多态性	F2:20210 G>A	F5:1691 G>A	F7:10976 G>A	F13:G>T	FGB:-455 G>A	ITGA2:807 C>T	ITGB3:1565 T>C	PAI-1:-675 5G>4G	有这种档案的病人数 量
基因档案	GG	GG	GG	GT	GG	CT	TT	4G4G	8
	GG	GG	GG	GT	GG	CT	TT	5G4G	6
	GG	GG	GG	GT	GA	CC	TT	4G4G	5
	GG	GG	GG	GG	GG	CT	TT	4G4G	5
	GG	GG	GG	GG	GG	TT	TT	4G4G	5
	GG	GG	GG	GG	GG	CT	TC	5G4G	5
	GG	GG	GG	GG	GA	CT	TT	4G4G	4
	GG	GG	GG	GT	GA	CT	TT	5G4G	4
	GG	GG	GG	GG	GG	CT	TT	5G4G	4
	GG	GG	GG	GG	GG	CT	TT	5G5G	4

注：粗体显示突变等位基因

SNP 频率的分布确定了癌症患者止血系统的水平

序号	变异组合用于测定止血系统的 SNP 环节	n=213	
		绝对	%
1	无 SNP	3	1,4
2	血浆环节 (促凝血的) 基因中的 SNP	4	1,9
3	血浆环节 (抗凝血的) 基因中的 SNP	3	1,4
4	血浆环节 (促凝血的及抗凝血的) 基因中的 SNP	1	0,5
5	血浆 (促凝血的及抗凝血的) 和血小板环节基因中的 SNP	9	4,2
6	血浆 (促凝血的及抗凝血的) 和溶解纤维蛋白环节基因中的 SNP	17	8,0
7	血浆 (促凝血的及抗凝血的)、血小板、溶解纤维蛋白环节基因中的 SNP	41	19,2
8	血浆 (促凝血的) 和血小板环节基因中的 SNP	3	1,4
9	血浆 (促凝血的) 和溶解纤维蛋白环节基因中的 SNP	4	1,9
10	血浆 (促凝血的)、血小板、溶解纤维蛋白环节基因中的 SNP	29	13,6
11	血浆 (及抗凝血的) 和血小板环节基因中的 SNP	10	4,7
12	血浆 (及抗凝血的) 和溶解纤维蛋白环节基因中的 SNP	12	5,6
13	血浆 (及抗凝血的)、血小板、溶解纤维蛋白环节基因中的 SNP	38	17,8
14	血小板环节基因中的 SNP	7	3,3
15	溶解纤维蛋白环节基因中的 SNP	5	2,3
16	血小板和溶解纤维蛋白环节基因中的 SNP	27	12,7

在有或没有血栓并发症的癌症患者中，止血系统基因中的小等位基因的频率

SNP	血栓的并发症患者的发生率	无血栓的并发症患者的频率	p
F2 <i>G20210A</i>	A=0,0 (0/36)	A=0,017 (7/390)	0,4176
F5 <i>G1691A</i>	A=0,083 (3/36)	A=0,031 (12/390)	0,1245
F7 <i>G10976A</i>	A=0,167 (6/36)	A=0,131 (51/390)	0,3465
F13 <i>G226A</i>	A=0,306 (11/36)	A=0,279 (109/390)	0,4356
FGB <i>G(-455)A</i>	A=0,250 (9/36)	A=0,249 (97/390)	0,5621
ITGA2 <i>C807T</i>	T=0,444 (16/36)	T=0,413 (161/390)	0,4210
ITGB3-b <i>T1565C</i>	C=0,056 (2/36)	C=0,164 (64/390)	0,0591
PAI-1 <i>4G(-675)5G</i>	C=0,472 (17/36)	C=0,574 (224/390)	0,1569