

## · 实验研究 ·

# 河北省家族性和散发性乳腺癌易感基因 1/2 突变的研究

陈丽芬 耿翠芝 王桂兰 李军改

**【摘要】** 目的 探讨河北省家族性和散发性乳腺癌患者乳腺癌易感基因(BRCA) 1/2 的突变位点及携带情况。方法 采用聚合酶链反应-单链构象多态性分析和基因测序技术对 18 例家族性乳腺癌患者、50 例散发性乳腺癌患者、23 例乳腺良性疾病患者及 20 例健康对照组血样标本的基因组 DNA 进行 BRCA1/2 基因突变的检测。定性资料采用  $\chi^2$  检验和 Fisher's 确切概率法进行分析,定量资料采用  $t$  检验进行分析。结果 68 例乳腺癌患者基因突变率为 7.35%(5/68),均发生在 BRCA1 基因(162ATT>TTT;4142GTT>GTG;4196CAA>CAT;4196delA,4142GTT>GTG;5379GAA>AAA),无 BRCA2 基因突变,BRCA1 基因的突变率高于 BRCA2 基因( $\chi^2=4.829, P=0.028$ );其中,18 例家族性乳腺癌基因突变 3 例,50 例散发性乳腺癌突变 2 例,二者间差异无统计学意义( $\chi^2=3.117, P=0.111$ )。乳腺良性疾病患者未见 BRCA1/2 基因突变。健康对照组未见 BRCA1 基因突变,但有 1 例 BRCA2 基因突变[TTTCAGATGTCAA(6291insG,6294delG)]。家族性乳腺癌患者、散发性乳腺癌患者、乳腺良性疾病患者和健康对照组的 BRCA1 基因突变率差异有统计学意义( $\chi^2=8.248, P=0.041$ )。在 1 例家族性乳腺癌标本中发现 1 个核苷酸多态性位点,位于 BRCA1 第 20 外显子下游第 35 个碱基处 G>A(IVS20+35G>A)。结论 本研究丰富了中国人 BRCA1/2 基因的突变谱,并为将来乳腺癌的普查和临床基因检测提供了筛查模式。

**【关键词】** 聚合酶链反应-单链构象多态性分析;基因测序;BRCA1/2 基因;突变;乳腺肿瘤

**【中图分类号】** R737.9

**【文献标识码】** A

**BRCA1/2 gene mutations of familial and sporadic breast cancer from Hebei Province in China** CHEN Li-fen, GENG Cui-zhi, WANG Gui-lan, LI Jun-gai. Surgical Department, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the prevalence of BRCA (breast cancer susceptibility gene) 1/2 gene mutations among familial and sporadic breast cancer patients in Hebei Province of China. **Methods** The BRCA1/2 gene mutation and genomic DNAs from peripheral blood cells of 18 familial breast cancer patients, 50 sporadic breast cancer patients, 23 breast benign tumor patients and 20 health controls were studied using polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism analysis and DNA sequencing. Chi-square test or Fisher's exact

基金项目:河北省医学适用技术跟踪项目(GL200520);河北省高等院校强势特色学科资金资助(冀教高[2005]52号)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院外科教研室(陈丽芬);050011 石家庄,河北省乳腺疾病诊治中心 河北医科大学第四医院乳腺中心(耿翠芝、王桂兰、李军改)

通信作者:耿翠芝, E-mail: gengcui zhi@hotmail. com. cn

propability test was used for analysis of qualitative data, and Student's t test was used for analysis of quantitative data. **Results** The incidence of gene mutation in breast cancer patients was 7.35% (5/68). All of these mutations (162ATT > TTT, 4142GTT > GTG, 4196CAA > CAT, 4196delA, 4142GTT > GTG, 5379GAA > AAA) were localized in BRCA1 instead of BRCA2. The mutation rate of BRCA1 was much higher than that of BRCA2 ( $\chi^2=4.829, P=0.028$ ). Of the 68 breast cancer patients, the BRCA1 mutation rate of familial breast cancer (16.67%, 3/18) was higher than that of sporadic breast cancer (4.00%, 2/50), but there was no significant difference ( $\chi^2=3.117, P=0.111$ ). No BRCA1/2 mutation was found in the breast benign tumor patients. No BRCA1 mutation but a BRCA2 mutation (TTTCAGA > TGTCAG (6291insG, 6294delG)) was found in the health controls. There was a statistical difference in the BRCA1 mutation rate among the familial breast cancer patients, the sporadic breast cancer patients, the breast benign tumor patients and the health controls ( $\chi^2=8.248, P=0.041$ ). In addition, a mononucleotide polymorphism at the 35th base downstream from BRCA1 exon 20 G > A (IVS20+35G > A) was found in one of the familial breast cancer patients. **Conclusions** Our data has enriched the information of mutation spectrum of BRCA1/2 gene in Chinese population and also offer a recommended screening mode for clinical genetic testing policy in China.

**【 Key words 】** Polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism analysis; Gene sequencing; BRCA1/2; Mutation; Breast Neoplasms

乳腺癌具有遗传倾向,部分病例表现出明显的家族聚集特点,约占全部乳腺癌的20%~25%<sup>[1]</sup>。乳腺癌易感基因(BRCA)1/2作为乳腺癌,尤其是家族性乳腺癌的遗传易感基因,在乳腺癌的发生、发展过程中发挥了重要的作用,但是针对某一种族或地区的BRCA1/2基因突变频率和突变位点,各家报道不一。本研究采用聚合酶链反应-单链构象多态性分析(single strand conformation polymorphism analysis of polymerase chain reaction products, PCR-SSCP)和基因测序技术,对同一时间段内有家族史的乳腺癌患者和散发性乳腺癌患者BRCA1/2基因突变进行检测,探讨家族性乳腺癌与散发性乳腺癌患者BRCA1/2基因的突变位点及携带情况,为乳腺癌的预防和早期诊断提供可靠的分子生物学依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选择2005年6月至2006年5月在河北医科大学第四医院诊治的乳腺疾病患者和同期进行查体的健康人群共111例,均为河北省人。其中家族性乳腺癌患者(家族一级亲属中有2例或2例以上的乳腺癌患者)18例,用数字表法随机抽取的散发性乳腺癌患者(>35岁)50例,乳腺良性疾病患者23例,健

康对照个体 20 例。健康对照组的信息于采血后由 2 名研究人员询问并记录。

68 例乳腺癌患者经组织病理学诊断为乳腺癌。家族性乳腺癌患者、散发性乳腺癌患者、乳腺良性疾病患者及健康对照组者的平均年龄分别为(49.2±11.3)岁、(50.1±10.6)岁、(46.3±11.8)岁和(49.3±12.2)岁,4 组间差异无统计学意义( $\chi^2=9.225, P=0.783$ )。

## 1.2 实验方法

**1.2.1 DNA 提取:**经患者知情同意后,采集每位研究个体外周静脉血 5 ml,经枸橼酸钠抗凝,置于 4 °C 冰箱保存。于采血后 1 周内采用蛋白酶 K 消化-饱和氯化钠盐析法<sup>[2]</sup>提取外周血白细胞 DNA。

**1.2.2 突变分析:**所用引物及条件参照文献<sup>[3]</sup>,对国内外文献报道中常见的 BRCA1/2 基因的 4 个突变热点区域进行 PCR 扩增。PCR 反应体系为 20  $\mu$ l (表 1)。PCR 反应条件:预变性 94 °C 5 min  $\rightarrow$  (94 °C 45 s, 不同片段相应的退火温度 45 s, 72 °C 45 s)  $\times$  35 个循环  $\rightarrow$  72 °C 7 min。采用聚丙烯酰胺凝胶电泳技术寻找突变有关的异常条带。在凝胶上出现泳动移位、多余条带或条带变宽者,视为异常。对 SSCP 出现异常条带的标本重新用 100  $\mu$ l 体系扩增,全部的扩增产物用 1.5% 的琼脂糖凝胶进行分离,在紫外灯下曝光时间  $< 30$  s,切取相应基因片段的凝胶,切好的琼脂糖凝胶用 Omega 公司试剂盒进行胶回收纯化。纯化后的 DNA 用紫外分光光度计定量,再由上海生物工程公司对扩增产物进行直接测序。

表 1 PCR 反应体系

反应体系(浓度)	加入量
10 $\times$ Buffer(含 MgCl <sub>2</sub> , 15 mmol/L)	1.6 $\mu$ l
染料	2.0 $\mu$ l
dNTPs(10 mmol/L)	0.4 $\mu$ l
上游引物(5 mmol/L)	1.5 $\mu$ l
下游引物(5 mmol/L)	1.5 $\mu$ l
Taq 酶(2.5 U/ $\mu$ l)	0.4 $\mu$ l
DNA 模板	3.0 $\mu$ l(约 100 ng)

补充高压灭菌水至 20  $\mu$ l。

**1.2.3 数据分析:**所有核酸序列位置编码参考美国国家生物技术信息中心网站(NCBI, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) GenBank 上的野生型 cDNA 序列:BRCA1(U14680.1)和 BRCA2(U43746.1);采用 NCBI 上的 Blast2 应用程序确定检测的位点是否引起氨基酸编码改变;所检测到的位点在乳腺癌信息中心网站数据库(Breast Cancer Information Core, BIC)上对照,确定是否为新的突变位点。

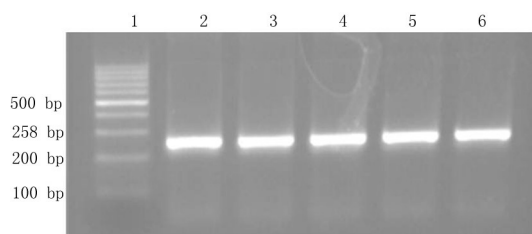
## 1.3 统计学方法

定性资料运用 SPSS 17.0 统计软件包的  $\chi^2$  检验和 Fisher's 确切概率法

进行分析,定量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,运用  $t$  检验进行分析,以  $\alpha=0.05$  为检验水准。

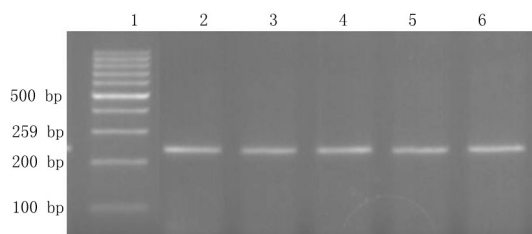
## 2 结果

本研究所有 PCR 扩增产物在 1.5% 琼脂糖凝胶上电泳均显示单一条带,与对照组一致,说明 PCR 扩增产物没有较大片段的缺失或插入(图1~3)。有 6 例聚丙烯酰胺凝胶电泳显示异常条带(图 4~7),表明存在基因突变(表 2),其中 5 例发生在乳腺癌患者的 BRCA1 基因,1 例发生在健康对照组的 BRCA2 基因。这 6 个突变位点均未在 BIC 报道过,未发现西方人群的突变热点(BRCA1 基因的 185delAG、4184del4、5382 insC 或 BRCA2 基因的 6174delG)。



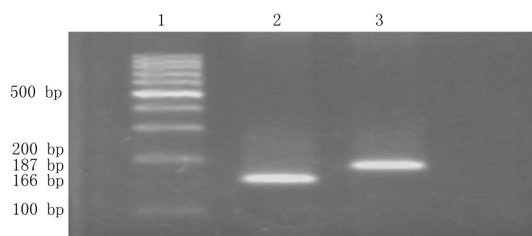
1:DNA 标记条带;2~6:BRCA1 基因外显子 2 的 PCR 产物

图 1 PCR 扩增的 BRCA1 基因外显子 2 部分序列



1:DNA 标记条带;2~6:BRCA1 基因外显子 20 的 PCR 产物

图 2 PCR 扩增的 BRCA1 基因外显子 20 部分序列

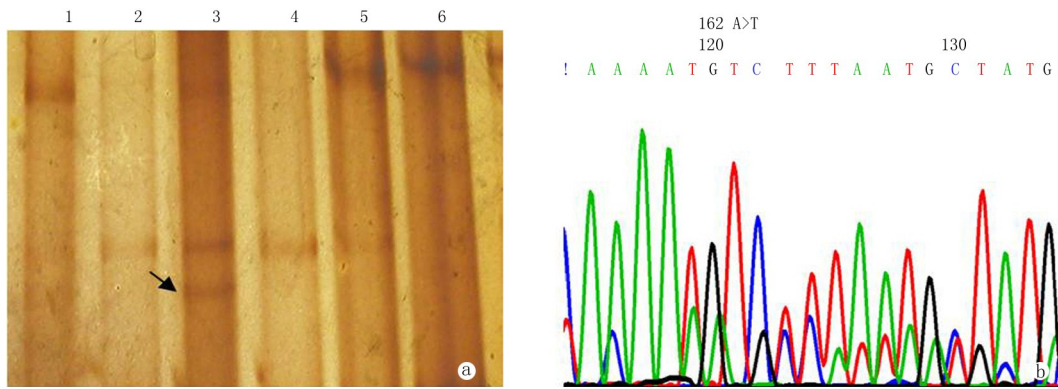


1:DNA 标记条带;2:BRCA2 基因外显子 11 的 PCR 产物;3:BRCA1 基因外显子 11 的 PCR 产物

图 3 PCR 扩增的 BRCA1 和 BRCA2 基因外显子 11 的部分序列

本研究 68 例乳腺癌患者基因突变率为 7.35%(5/68),均发生在 BRCA1 基因,无 BRCA2 基因突变,BRCA1 基因突变率高于 BRCA2 基因(5/68 比

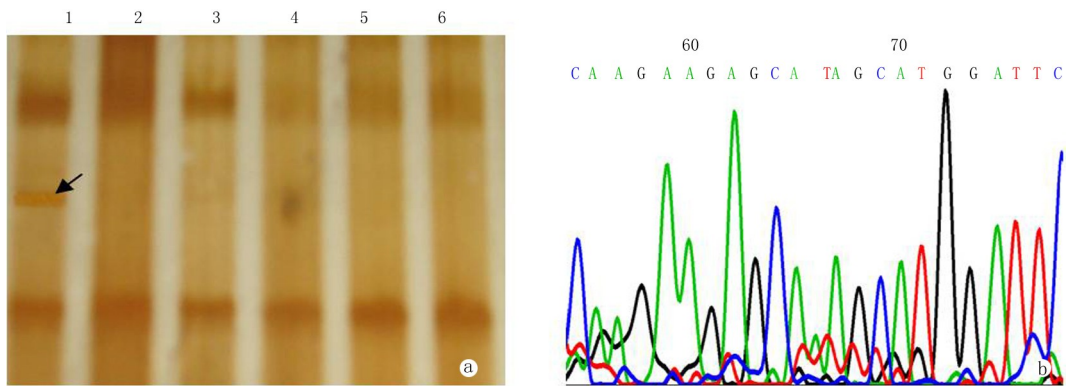




a:聚合酶链反应-单链构象多态性分析(SSCP); 2,5:健康对照组;1,3,4,6:乳腺癌;3: C10号散发性乳腺癌;箭头指示异常电泳条带

b:基因序列分析

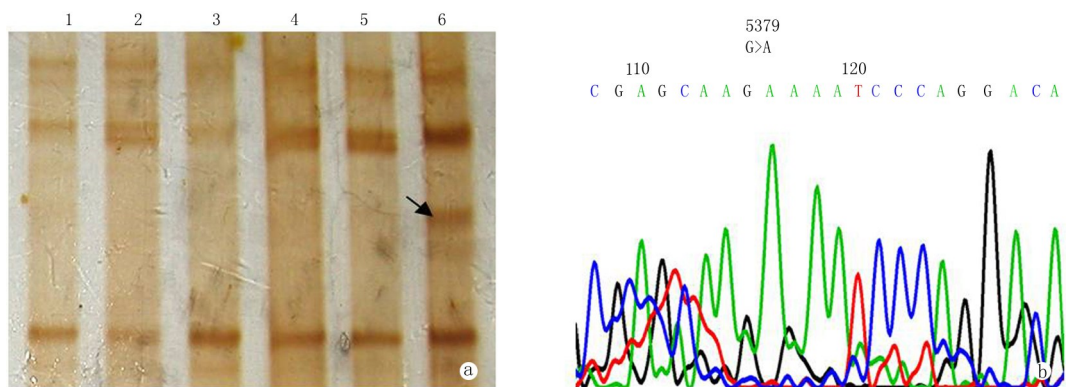
图4 C10号标本(散发性乳腺癌)BRCA1基因外显子2的SSCP检测及序列分析



a:聚合酶链反应-单链构象多态性分析(SSCP); 2,5:健康对照组;1,3,4,6:乳腺癌;1: C140号家族性乳腺癌,箭头指示异常电泳条带

b:基因序列分析

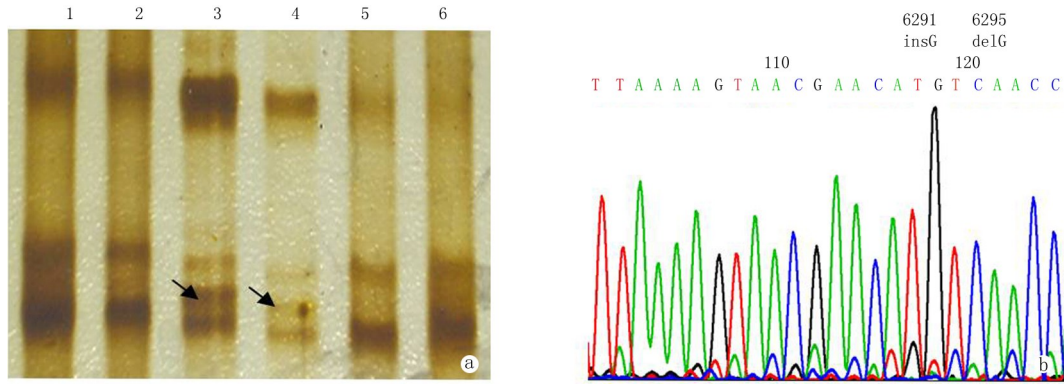
图5 C140号标本(家族性乳腺癌)BRCA1基因外显子11的SSCP检测及序列分析



a:聚合酶链反应-单链构象多态性分析(SSCP); 2,5:健康对照组;1,3,4,6:乳腺癌;6: C23号散发性乳腺癌;箭头指示异常电泳条带

b:基因序列分析

图6 C23号标本(散发性乳腺癌)BRCA1基因外显子20的SSCP检测及序列分析



a:聚合酶链反应-单链构象多态性分析(SSCP);2,5:健康对照组;1,6:乳腺癌;3,4:501号健康对照标本;箭头指示异常电泳条带

b:基因序列分析

图7 501号标本(健康对照组)的BRCA2基因外显子11的SSCP检测及序列分析

表2 BRCA1/2基因的突变位点和突变类型

基因	外显子	突变类型	突变位点	氨基酸密码子变化及位点	BIC中是否有报道	分组(家族史情况)
BRCA1						
C10	2	错义突变	162ATT>TTT	异亮氨酸-苯丙氨酸(15)	否	散发性乳腺癌
C140	11	错义突变	4142 GTT>GTG	缬氨酸-缬氨酸(1341)	否	家族性乳腺癌(本人为双侧乳腺癌+其姐为乳腺癌+其哥为胃癌)
C110	11	错义突变	4196 CAA>CAT	谷氨酰胺-His(1359)	否	家族性乳腺癌(其姐为乳腺癌)
C119	11	移码突变	4196 delA	缬氨酸-缬氨酸(1341)	否	家族性乳腺癌(其母为乳腺癌)
C23	20	错义突变	4142 GTT>GTG	缬氨酸-缬氨酸(1341)	否	散发性乳腺癌
C23	20	错义突变	5379 GAA>AAA	谷氨酸-赖氨酸(1754)	否	散发性乳腺癌
BRCA2						
501	11	移码突变	6291insG 6295delG	异亮氨酸, 谷氨酰胺-蛋氨酸, 丝氨酸(2021~2022)	否	健康对照

0/68,  $\chi^2=4.829, P=0.028$ ), 其中18例家族性乳腺癌基因突变3例, 50例散发性乳腺癌突变2例, 二者间差异无统计学意义( $P>0.050$ , 表3)。在乳腺良性疾病患者和健康对照组中未发现BRCA1基因突变。家族性乳腺癌患者、散发性乳腺癌患者、乳腺良性疾病患者和健康对照组的BRCA1基因突变率差异有统计学意义( $P<0.050$ , 表3)。本研究还在1例家族性乳腺癌标本中发现1个核苷酸多态性位点, 该点位于BRCA1基因第20外显子下游第35个碱基处G>A (IVS20+35G>A)(图8), 致使该位点一个精氨酸被一个组氨酸取代。

表3 4组人群BRCA1基因突变情况分析

分组	例数	突变	未突变	$\chi^2$ 值	P 值
家族性乳腺癌 <sup>a</sup>	18	3	15	8.248	0.041
散发性乳腺癌	50	2	48		
乳腺良性疾病	23	0	23		
健康对照组	20	0	20		

a:  $P=0.111$ , 与散发性乳腺癌比较( $\chi^2=3.117$ )

### 3 讨论

乳腺癌易感基因 BRCA1 和 BRCA2 分别于 1994 年和 1995 年被克隆鉴定。BRCA1 基因定位于 17 号染色体长臂(17q21), 全长 11 743 bp, 包括 22 个外显子, 编码 1863 个氨基酸<sup>[4]</sup>。BRCA2 基因的长度约为 BRCA1 的两倍, 包括 26 个外显子, 编码 3448 个氨基酸<sup>[5]</sup>。BRCA1 和 BRCA2 基因均是抑癌基因, 主要参与 DNA 的损伤修复和转录调控。BRCA1 和 BRCA2 基因的突变和功能丧失, 造成基因不稳定, 逃避机体防御体系的监视, 使细胞非控制性增殖, 导致肿瘤发生。BRCA 失活与肿瘤发生机制符合 Knudson 等<sup>[6]</sup>提出的抑癌基因失活的“二次打击学说”, 基因突变是 BRCA 基因失活的一个方面。有文献报道, 家族性乳腺癌中 BRCA1 基因的突变率为 50% 左右, 且 BRCA1 基因突变携带者的乳腺癌患病危险度明显增高, 到 80 岁时患乳腺癌的危险度高达 80~85%<sup>[7]</sup>。在西方人群中的研究证实, 40%~50% 的遗传性乳腺癌是由 BRCA1 基因突变引起的。这种妇女终身患有乳腺癌的风险为 80%~90%, 而且患者的发病年龄明显降低。BRCA2 基因突变的携带者患乳腺癌的危险性与 BRCA1 基因突变者相似, 也为 80%~90%。与 BRCA1 基因不同的是, BRCA2 基因突变者乳腺癌的发病年龄明显晚于 BRCA1 基因突变者<sup>[8-9]</sup>, 且 BRCA2 基因突变者在男性乳腺癌家族中的突变发生率高达 80%<sup>[7]</sup>。

中国汉族家族性乳腺癌人群具有不同于西方人群的遗传特征, 比如 BRCA 基因突变率低, 无基础突变等<sup>[8,10]</sup>。欧美人群中家族性乳腺癌 BRCA1 基因突变率较高, 达 45% 左右, 且突变率与家族中具有乳腺癌和卵巢癌病史的人数呈正相关; 遗传性乳腺癌 BRCA1 基因突变检出率更高, 可达 90%; 而且不同人群中的 BRCA 基因突变率及突变位点有较大的差异<sup>[10]</sup>。多项独立的研究发现亚洲地区家族性乳腺癌的发病率低于美国和北欧, 约为 12.5%~31.9%<sup>[7,11-16]</sup>。在中国, 目前关于 BRCA 基因的研究也正在逐渐成熟, 但大部分还集中在 BRCA1 基因。目前研究认为中国家族性乳腺癌 BRCA1 基因突变率约为 5.0%~17.4%<sup>[17-20]</sup>, 提示中国的乳腺癌发病与 BRCA1 基因有关, 但检测阳性率低于犹太家族和白人<sup>[21-23]</sup>。阳性率低可能与检测的位点不全面、不系统有关。

本研究在乳腺癌患者中共发现 BRCA1 基因突变 5 例, 其中 3 例发生在家族性乳腺癌。这些位点 BIC 均未曾报道过。本研究中所发现的家族性乳腺癌 BRCA1 基因突变率与国内报道相似, 低于西方国家, 考虑原因如下: (1) 本研究对已有报道的 BRCA1/2 基因突变的 4 个热点区域进行了基因突变检测, 而非 BRCA1/2 基因全序列; (2) 虽然聚丙烯酰胺凝胶电泳的敏感度较高, 但是仍有部分病例由于基因突变所导致的 DNA 单链的空间构象的变化不足以发生肉眼所能分辨的异常条带, 导致漏检。 (3) 单链构象多态性分析



(SSCP)和直接DNA测序虽然已被广泛应用于突变初筛检测,仍有大量基因重组无法检出,而这些重组被认为与10%~15%的BRCA1基因突变有关<sup>[24]</sup>。如果对具有显著家族聚集性的乳腺癌患者BRCA1/2基因全序列进行直接测序,可能会获得更高的突变检出率。

目前中国对散发性乳腺癌BRCA基因突变的研究也在逐渐增多。各地研究得出BRCA1基因在散发性乳腺癌的突变率为7.1%~14.2%<sup>[22,25-27]</sup>。本研究在散发性乳腺癌中发现2例突变,突变率为4.0%,低于国内水平,考虑原因主要在于本研究中散发性乳腺癌的选择为35岁以上且无家族史者,年龄偏大也是一个影响结果的因素。另外,也可能与种族和地域的差异有关。

在西方人群中,BRCA1基因突变占有所有乳腺癌的5%以上,而BRCA2基因所占比例相对较少。国内最新研究也发现,散发性乳腺癌患者BRCA1基因突变较常见,而BRCA2基因的突变十分罕见<sup>[28]</sup>。本研究的乳腺癌患者中,BRCA1基因的突变率为7.35%(5/68),高于BRCA2基因( $\chi^2=4.829, P=0.028$ ),与文献报道相似。但是,由于本研究只是对4个热点进行分析,而并非BRCA1/2基因全序列,故结果可能存在误差,有待于进一步增加样本量,并对BRCA1/2基因的全序列进行研究,以期得到更加客观的结果。

本研究并未发现与西方国家人群相同的突变热点(BRCA1基因的185delAG,4184del4,5382 insC或BRCA2基因的6174delG),提示中国家族性乳腺癌可能不存在上述所谓的突变热点,这些新的位点有可能是中国河北省人群特有的突变位点。本研究还在家族性乳腺癌患者中发现一个核苷酸多态性位点,该点位于BRCA1基因第20外显子的下游35个碱基处(IVS20+35G>A),导致一个精氨酸变成组氨酸,在所有该片段的测序中该位点均为A,等位基因突变频率为100%。但鉴于本研究测序病例数有限,还有待于进一步研究。另外,本研究在普查的健康人群中发现1例BRCA2基因突变(6291insG、6295delG),其将来是否发病有待于继续观察。

#### 参考文献

- [1] 马攀,宁连胜,史玉荣. 乳腺癌家族史对乳腺癌临床特点及预后的影响. 中华肿瘤防治杂志, 2006,13:173-176.
- [2] Miller SA, Dybes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acid Res*, 1988, 16:1215-1217.
- [3] Wang PH, Shyong WY, Li YF, et al. BRCA1 Mutations in Taiwanese with Epithelial Ovarian Carcinoma and Sporadic Primary Serous Peritoneal Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 2000, 30: 343-348.
- [4] Liaw D, Marsh D, LI J, et al. Germline mutation of PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nature Genet*, 1997, 16:64-67.
- [5] Gayther S, Mangion J, Russell P, et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germ line mutations of BRCA2 gene. *Nature Genetics*, 1997, 15:103-105.
- [6] Knudson AG. Hereditary cancer; two hits revisited. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1996,122:135-140.
- [7] Stratton MR, Ford D, Neuhausen S, et al. Familial male breast cancer is not linked to BRCA1 locus on chromosome 17q.



- Nat Genet, 1994, 7: 103-107.
- [8] Rao NY, Hu Z, Yu JM, et al. Evaluating the performance of models for predicting the BRCA germline mutations in Han Chinese familial breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 116: 563-570.
- [9] Rao NY, Hu Z, Li WF, et al. Models for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations in Han Chinese familial breast and/or ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113: 467-477.
- [10] Li WF, Hu Z, Rao NY, et al. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in high risk breast cancer patients of Chinese Han nationality: two recurrent mutations were identified. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 110: 99-109.
- [11] Rie I, Takashi F, Toshikazu U, et al. Germline mutation of BRCA1 in Japanese breast cancer families. *Cancer Res*, 1995, 55: 3521-3524.
- [12] Ikeda N, Miyoshi Y, Yoneda K, et al. Frequency of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Japanese breast cancer families. *Int J Cancer*, 2001, 91: 83-88.
- [13] Saxena S, Szabo CI, Chopin S, et al. BRCA1 and BRCA2 in Indian breast cancer patients. *Hum Mutat*, 2002, 20: 473-474.
- [14] Valarmathi MT, Agarwal A, Deo SVS, et al. BRCA1 germline mutations in Indian familial breast cancer. *Hum Mutat*, 2003, 21: 98-99.
- [15] Sng JH, Chang J, Feroze F, et al. The prevalence of BRCA1 mutations in Chinese patients with early onset breast cancer and affected relatives. *Br J Cancer*, 2000, 82: 538-542.
- [16] Li SS, Tseng HM, Yang TP, et al. Molecular characterization of germline mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes from breast cancer families in Taiwan. *Hum Genet*, 1999, 104: 201-204.
- [17] 胡震, 吴灵, 陆劲松, 等. 中国国家族性和早发性乳腺癌 BRCA1 基因突变的研究. *中华肿瘤杂志*, 2004, 26: 657-659.
- [18] 史玉荣, 李臣宾, 只向成, 等. 家族性乳腺癌易感基因-1 突变的研究. *中华实验外科杂志*, 2005, 22: 1269.
- [19] Zhi XC, Szabo C, Chopin S, et al. BRCA1 and BRCA2 sequence variants in Chinese breast cancer families. *Hum Mutat*, 2002, 20: 474.
- [20] 甄林林, 武正炎, 范萍, 等. 家族性乳腺癌 23 例患者乳腺癌易感基因-1 部分序列突变分析. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2002, 22: 191-193.
- [21] Friedman LS, Szabo CI, Ostermeyer EA, et al. Novel inherited mutations and variable expressivity of BRCA1 alleles, including the founder mutation 185delAG in Ashkenazi Jewish families. *Am J Hum Genet*, 1995, 57: 1284-1297.
- [22] 王曦, 杨名添, 方嫵, 等. 231 例乳腺癌患者乳腺癌易感基因 BRCA1 的突变检测及分析. *癌症*, 2001, 20: 916-920.
- [23] 马怡红, 付坚, 吴秉铨. 53 例家族性乳腺癌 BRCA1 和 BRCA2 基因部分序列的突变分析. *北京医科大学学报*, 2000, 32: 86.
- [24] Uyei A, Peterson SK, Erlichman J, et al. Association between clinical characteristics and risk-reduction interventions in women who underwent BRCA 1 and BRCA2 testing: a single-institution study. *Cancer*, 2006, 107: 2745-2751.
- [25] 赖春宁, 江泽飞, 宋三泰, 等. 186 例乳腺癌患者 BRCA1 基因突变检测. *中华肿瘤杂志*, 2001, 23: 483-485.
- [26] 李涛, 袁建平, 吴凯宇, 等. 散发性乳腺癌患者 BRCA1 基因突变分析. *肿瘤防治杂志* 2004, 11: 1133-1136.
- [27] 张海添, 陆云飞, 曾健, 等. 广西乳腺癌 BRCA1 基因突变的研究. *中华普通外科杂志*, 2004, 19: 770.
- [28] 鲁培荣, 谭敏, 宾晓农, 等. 散发性乳腺癌 BRCA1 和 BRCA2 基因突变分析. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2009, 3: 318-328.

(收稿日期: 2009-11-11)

(本文编辑: 罗承丽)

陈丽芬, 耿翠芝, 王桂兰, 等. 河北省家族性和散发性乳腺癌易感基因 1/2 突变的研究[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2010, 4(4): 418-426.