

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE

JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年9月15日 第11卷 第9期

(Volume 11 Number 9)



9/2003

ISSN 1009-3079



9 771009 307001

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports®, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 9 月 15 日 第 11 卷

第 9 期 (总第 113 期)

述 评

- 1269 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升, 尚克中
1273 胃食管反流病的内镜缝合治疗 杨云生, 令狐恩强

胃 癌

- 1275 α -连接素表达与胃癌生物学行为的关系 徐采朴, 周永宁, 陈渝
1279 老年人胃癌前黏膜癌变的胃镜随访 王孟薇, 杨少波, 张子其, 祝庆孚, 王刚石, 李晖, 姚晨, 吴本俨, 尤纬缔
1282 内皮抑素-血管内皮细胞抑制因子重组腺病毒对荷胃癌裸鼠的治疗 潘欣, 李喆, 张珉, 王泳, 潘卫, 戚中田
1286 PKC β 1 和 PKC β 2 在早期胃癌中的表达 冯瑞娥, 陈杰, 崔全才, 詹阳, 王振宇
1290 二烯丙基二硫对人胃癌 MGC803 细胞生长的影响 张良运, 凌晖, 苏琦, 宋颖, 梁晓秋
1294 胃黏膜癌变过程中 PTEN 基因编码产物的表达及意义 李异玲, 何向民, 郑华川, 吴东璘, 杨雪飞, 辛彦, 傅宝玉
1297 进展期胃癌病理和预后影响因素的关系 黄海力, 吴本俨, 尤纬缔, 申明识
1302 雌激素诱导基因 PS2/TFF1 在胃癌及癌前病变中的表达 李俊美, 罗和生, 姚宏昌
1306 GSTM1, GSTT1 基因多态与胃腺癌及幽门螺杆菌感染的关联 张友才, 邓长生, 周燕, 朱尤庆
1310 基质金属蛋白酶-7 表达与胃癌临床病理生物学行为的关系 孙晋民, 郑华川, 杨雪飞, 辛彦, 张荫昌
1314 毒物代谢酶基因多态与胃癌的关联 叶梅, 刘君炎, 邓长生
1318 胃癌中医证型相关基因的表达谱 刘莺, 李俊军, 朱文锋, 刘平

肝 癌

- 1322 MUC1 基因免疫抑制 H22 肝癌生长的实验研究 袁时芳, 王岭, 李开宗, 颜真, 韩苇, 张英起
1326 纺锤体组装关卡基因 hsMAD2 在人肝细胞肝癌中的表达及其意义 李擒龙, 王文亮, 张晓晖, 晏伟
1329 GnRH 类似物诱导肝癌细胞凋亡的体外研究 刘庆元, 窦科峰, 张金山, 孙岚, 黄鲁豫, 张远强
1333 bFGF 对人肝癌细胞系 Bel-7402 的生长调控 于卉影, 孙利平, 孙黎光, 丁晓慧
1337 经肝动脉注射 5-FU 白苕微球治疗兔 VX₂ 移植性肝癌 李欣, 冯敦生, 郑传胜, 柳曦, 孔健
1341 KAI1 正反义基因对 MHCC97-H 肝癌细胞 KAI1 蛋白表达的影响 司遂海, 杨建民, 罗元辉, 房殿春, 周平
1345 中药复方胃肠安血清诱导肝癌 SMMC-7721 细胞分化 赵海磊, 刘成, 赵爱光
1349 肝癌患者乙型肝炎病毒 X 基因变异的研究 代志琰, 徐启桓, 李刚, 马会慧, 汤正好, 舒欣, 姚集鲁
1353 复方中药 99-克星超声介入治疗肝癌裸鼠移植瘤凋亡与增生 林晓东, 林礼务, 何以教, 高上达, 杨发端, 薛恩生
1357 羟基磷灰石纳米粒子诱导人肝癌细胞凋亡模型的构建 刘志苏, 唐胜利, 艾中立, 孙权, 钱群, 何跃明, 朱忠超
1362 β -catenin 和 Cyclin D1 在肝癌肝内转移中的作用 苏小康, 赵先明, 李锦清, 崔学教, 谢晓华, 杨海燕, 徐发彬, 石明
1365 DC 负载凋亡肝癌细胞后的免疫应答 郭建巍, 秦力维, 蔡美英, 吕同德
1369 TRAIL 诱导肝癌细胞系 SMMC-7721 的凋亡作用 李小安, 房殿春, 司佩任, 张汝刚, 杨柳芹, 秦建平

大 肠 癌

- 1372 大肠肿瘤组织线粒体形态结构定量研究 吴正蓉, 申洪
1375 IL-4 增强 IL-2 活化的 A-NK 细胞对人直肠癌 CC95 的抗肿瘤作用 王志华, 申宝忠, 史历
1378 人源性大肠癌抗原基因的 SEREX 筛选 刘宇虎, 张振书, 钟东, 武金宝, 但汉雷, 赖卓胜, 王亚东, 张亚历, 肖冰
1382 直肠癌组织 CD44v6, DNA 含量的联合检测及临床意义 丁志杰, 单吉贤, 都姝妍
1385 胃泌素拮抗剂增加 CD 自杀基因对结直肠癌细胞的杀伤作用 王小军, 马庆久, 赖大年, 黎成金, 李金茂, 武永忠, 王青
1389 aFGF 和 genistein 对大肠癌细胞株 CCL229 PKC 及 ERK 活性的影响 尚海, 张颐, 单吉贤

基础 研究

- 1392 牛磺酸对 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化的保护作用及其机制的研究 梁健, 杨光业, 张锡流, 庞玉生, 袁海峰, 梁劲松, 黄仁彬, 韦新, 韦明
1396 胰腺移植 ICAM-1 的表达及信号转导的因素 梁健, 王凤山, 刘永锋, 刘利民, 刘树荣, 崔宏, 邵春泉, 何三光

临床研究	1399 聚乙二醇 4 000 治疗老年人功能性便秘 85 例 张长青, 张国伟, 张葵玲, 付奕其
焦点论坛	1402 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升 1402 胃肠道肿瘤的 X 线诊断 尚克中, 程英升, 吴春根 1404 胃肠道肿瘤 CT 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1406 胃肠道肿瘤 MRI 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1408 胃肠道肿瘤超声诊断 胡兵, 周进祝 1410 胃肠道肿瘤核素诊断 陆汉魁 1413 胃肠道肿瘤血管和非血管双介入治疗 程英升, 尚克中
治疗指南	1416 肝细胞癌的诊断和治疗 陆嵘, 房静远
文献综述	1420 DNA 高甲基化与抑癌基因 刘仲敏, 刘芝华, 吴旻 1425 胃癌供血及其动脉介入化疗的研究进展 沈波, 朱金水 1429 腹膜粘连的分子机制及药物防治 曾健, 李晓辉 1433 肿瘤多药耐药和进展期大肠癌耐药细胞株建立研究进展 姚学清, 林锋 1436 肽转运载体的分子特征 韩飞, 施用晖, 乐国伟, 王立宽 1443 肝星状细胞与肝纤维化的研究进展 蒋业贵, 李兆申 1447 环氧化酶-2 与结直肠癌 姚红兵, 吴爱国, 朱卉娟 1451 幽门螺杆菌疫苗的研究进展 姜政, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙 1457 脂肪酸结合蛋白研究进展 冯爱娟, 陈东风 1460 肝移植后乙型肝炎病毒再感染相关因素的研究进展 王永刚, 王宇明
读者来信	1352 陈祖林 1368 汤伟
消息	1301 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1332 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1424 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1450 WJG 搭建我国消化基础 and 临床研究惟一国际交流的平台 1464 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助
封面故事	巴松湖又名错宗湖, 在藏文里又是绿色湖水的意思, 位于西藏林芝地区工布江达县境内, 该湖湖面海拔 3464 m, 是川藏东部最大的淡水堰塞湖之一。湖水清澈见底, 四周雪山倒映其中, 湖周原始森林密布, 群山环绕, 景美如画。湖中央飘着一座秀丽的湖心小岛, 湖心岛上有一座错宗寺, 建于唐代末年。(马俐 马娜 摄影)。

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2003-09-15

原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀

黄象谦

黎介寿

刘耕陶

裘法祖

汤钊猷

王宝恩

危北海

吴孟超

吴成中

张金哲

张学庸

赵东海

周殿元

社长总编辑 马连生

中文编辑 潘伯荣

王瑾晖

英文编辑 王先林

排版 李少华

校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会

030001, 山西省太原市双塔西街 77 号

E-mail: wjcd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱

E-mail: wjcd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

电话 (010)85381892

传真 (010)85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局

国外 中国国际图书贸易总公司

(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部

(100023, 北京市 2345 信箱)

电话: (010)85381892

传真: (010)85381893

2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外

检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》

荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》

俄罗斯《文摘杂志(PJ)》

中国科技论文统计与分析

中国学术期刊文摘

中国中医药信息服务网

中国生物医学文献光盘数据库

《中文科技资料目录(医药卫生)》

中国生物医学期刊目次数据库

中国医学文摘外科学分册(英文版)

中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

邮发代号

82-262

国外代号

M 4481

国内定价

每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证

1401004000050

www.wjgnet.com

毒物代谢酶基因多态与胃癌的关联

叶梅, 刘君炎, 邓长生

叶梅, 邓长生, 武汉大学中南医院消化内科 湖北省武汉市 430071
刘君炎, 武汉大学医学院免疫学教研室 湖北省武汉市 430071
叶梅, 女, 1970-12-16生, 重庆市人, 汉族, 2001年武汉大学医学院硕士, 现武汉大学中南医院消化内科博士生, 主要从事消化道肿瘤和炎症性肠病的研究。湖北省卫生科技基金资助课题, No. WJ01572
项目负责人: 邓长生, 430071, 湖北省武汉市东湖路169号, 武汉大学中南医院消化内科。yemei1970@hotmail.com
电话: 027-67813247 传真: 027-87330532
收稿日期: 2003-04-03 接受日期: 2003-05-16

Relationship between xenobiotic-metabolizing enzyme gene polymorphisms and genetic susceptibility of gastric cancer

Mei Ye, Jun-Yan Liu, Chang-Sheng Deng

Mei Ye, Jun-Yan Liu, Chang-Sheng Deng, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China
Supported by the Health Science and Technology Fund of Hubei Province, No. WJ01572
Correspondence to: Dr. Chang-Sheng Deng, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China. yemei1970@hotmail.com
Received: 2003-04-03 Accepted: 2003-05-16

Abstract

AIM: To investigate the relationship between genetic polymorphisms of CYP2E1 and GSTT1 and gastric cancer.

METHODS: Fifty six patients with histologically confirmed gastric adenocarcinoma (GC case group) and 56 healthy persons (control group), matched by age, sex, smoking, dietary habits and family history of cancer were studied. Genomic DNA samples were assayed for restriction fragment length polymorphisms in the CYP2E1 by PCR amplification followed by digestion with endonuclease PstI, and GSTT1 genes were detected by multiplex PCR.

RESULTS: The frequency of CYP2E1 C₁/C₁ genotype was 69.6 % in GC group and 46.4 % in control group, with a statistically significant difference ($\chi^2=6.27$; $P<0.05$, OR=1.915, 95 % CI=1.051-3.489). The frequency of GSTT1 null genotype was higher in GC group (60.7%) than in control group (46.4 %), but the difference was not statistically significant ($\chi^2=2.30$; $0.1<P<0.25$, $P=1.783$, 95 % CI=0.842-3.777). Furthermore, a joint effect of the CYP2E1 and GSTT1 genotypes on cancer risk was observed. GSTT1 non-null genotype/C₁/C₂ or C₂/C₂ genotype was lower than that in GC group ($\chi^2=6.23$; $0.01<P<0.025$, $P=0.302$, 95 % CI=0.114-0.796). The GSTT1 null genotype/C₁/C₁ genotype in GC group was significantly higher than that in the other groups ($\chi^2=3.98$; $P<0.05$, $P=2.250$, 95 % CI=1.007-5.026).

CONCLUSION: CYP2E1 C₁/C₁ genotype is associated with gastric cancer and individuals who carry the C₁ allele have

a higher risk of developing GC than those with the C₁/C₂ or C₂/C₂ genotype. GSTT1 null genotype does not increase the risk of GC. Combined analysis of polymorphisms has shown that GSTT1 non-null genotype/C₁/C₂ or C₂/C₂ genotype is protective factor of GC and GSTT1 null genotype/C₁/C₁ genotype is a risk factor of GC. That is, individuals with both GSTT1 null genotype and CYP2E1 C₁/C₁ genotype have a greater risk of GC.

Ye M, Liu JY, Deng CS. Relationship between xenobiotic-metabolizing enzyme gene polymorphisms and genetic susceptibility of gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2003;11(9):1314-1317

摘要

目的: 探讨 CYP2E1 PstI 多态与 GSTT1 空白基因型与胃癌的关联。

方法: 胃癌患者 56 例及健康人对照 56 名, 分别采用 PCR-RFLP 技术与多重 PCR 方法, 检测 CYP2E1 基因型和 GSTT1 空白基因型。

结果: CYP2E1 C₁/C₁ 基因型在胃癌组和健康人对照组中的分布频率分别是 69.6 % 和 46.4 %, 差异具有显著性 ($\chi^2=6.27$; $P<0.05$); GSTT1 空白基因型在胃癌和健康人中的分布频率分别为 60.7 % 和 46.4 %, 在胃癌中分布频率较高, 但未具有统计学意义 ($\chi^2=2.30$; $0.1<P<0.25$); CYP2E1 基因与 GSTT1 基因联合分析, 结果显示 GSTT1 空白基因型/CYP2E1(C₁/C₁) 基因联合型在胃癌中的分布频率显著高于其他基因联合型, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=3.98$; $0.025<P<0.05$)。

结论: CYP2E1 C₁/C₁ 基因型与胃癌遗传易感性相关; GSTT1 空白基因型不增加胃癌的危险性; 基因之间具有联合作用, GSTT1 非空白基因型/CYP2E1(C₁/C₂ 或 C₂/C₂) 基因联合是胃癌的保护因素, GSTT1 空白基因型/CYP2E1(C₁/C₁) 基因联合是胃癌的危险因素, 即同时具有 GSTT1 空白基因型及 CYP2E1 C₁/C₁ 基因型的个体罹患胃癌的危险性显著增加。

叶梅, 刘君炎, 邓长生. 毒物代谢酶基因多态与胃癌的关联. 世界华人消化杂志 2003;11(9):1314-1317
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1314.asp>

0 引言

近年来, 环境因素在胃癌病因中的作用受到重视, 尤其是亚硝胺与胃癌的发病有关。但个体对肿瘤的易感性因人而异, 其中毒物代谢酶的遗传多态现象是研究肿瘤遗传易感性的重要方面。细胞色素 P450 家族(cytochrome P450, CYP)和谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione-S-

transferase, GST)是体内重要的I相酶和II相酶. 毒物代谢酶受遗传控制, 具有广泛多态性, 基因多态影响蛋白表达, 引起酶的活性改变. 对外界致癌物的代谢能力改变, 在一定程度上决定了机体患肿瘤危险性的差异^[1]. 但在研究CYP2E1及GSTT1基因多态与肿瘤的关联时, 结论并非一致. 我们采用分子生物学技术, 检测胃腺癌患者CYP2E1 PstI多态及GSTT1空白基因型的分布频率, 探讨CYP2E1 PstI多态及GSTT1空白基因型与胃腺癌的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 武汉大学中南医院及湖北省肿瘤医院业经胃镜活检和(或)手术标本病理诊断为胃腺癌患者56例, 男42例, 女14例, 年龄22-79(平均57.6岁). 对照组56名, 为同期在武汉大学中南医院体检的无血缘关系的健康人56名, 男39名, 女17名, 年龄26-86(平均58.0岁), 其性别、年龄等因素与胃癌组配比相似. 研究对象均为湖北地区汉族人, 收集研究对象的职业、籍贯、饮食习惯、吸烟、饮酒及家族史等. 三磷酸脱氧核糖核苷酸(dATP, dCTP, dGTP, dTTP四种)、Taq DNA聚合酶、PCR反应缓冲液和MgCl₂均为Promega生物有限公司产品; 限制性内切酶Pst I及相应的缓冲液和DNA分子质量Markers为华美生物工程公司产品; 参照GeneBank的DNA序列分别设计CYP2E1, GSTT1和 β -globin(作内参照)基因扩增引物, 均由加拿大上海生物工程公司合成(PAGE纯化). PCR扩增仪为珠海HeMa-240型.

1.2 方法 研究对象均于清晨空腹取静脉血1 mL(分作2份, 1份备用), EDTA·Na₂抗凝, 胃腺癌患者于放化疗前采血. 碘化钠法提取DNA, 加TE缓冲液溶解DNA后用20 g/L琼脂糖凝胶电泳鉴定, -20℃保存备用.

CYP2E1基因分型 其引物序列为5'-CCA GTC GAG TCT ACA TTG TCA-3'和5'-TTC ATT CTG TCT TCT AAC TGG-3'. PCR反应体系总体积为50 μ L, 内含DNA模板2 μ L(0.1-0.5 μ g), 15 mmol/L MgCl₂ 5 μ L, 50 μ mol/L引物1 μ L, 2 mmol/L dNTP 5 μ L和相应的缓冲液. 用优质石蜡油30 μ L封盖, 95℃预变性8 min后加入Taq DNA酶2 μ L, 按94℃ 45 s、55℃ 45 s、72℃ 60 s运行35个循环, 72℃延伸8 min. 用80 g/L聚丙烯酰胺凝胶电泳检测PCR产物, 其扩增片段为410 bp. 取PCR扩增产物10 μ L, 用限制性内切酶Pst I 37℃恒温水浴箱内消化18 h, 65℃ 15 min终止反应. 取酶切产物用80 g/L聚丙烯酰胺凝胶电泳, 分析其基因型.

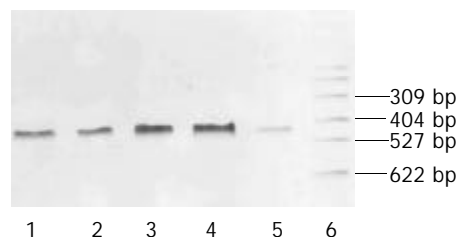
GSTT1基因检测 其引物序列为GSTT1-1: 5'-TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC-3' GSTT1-2: 5'-TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA-3', β -globin B₁: 5'-CAA CTT CAT CCA CGT TCA CC-3', β -globin B₂: 5'-GAA GAG CCA AGG ACA GGT AC-3'. PCR反应总体积为50 μ L, 内含模板4 μ L, 10 \times Buff缓冲液5 μ L, 25 mmol/L MgCl₂ 3 μ L, 2 mmol/L dNTP 5 μ L, TaqDNA

酶2.5 μ L, GSTT1-1, GSTT1-2, β -globin B₁和 β -globin B₂各2 μ L, 加双蒸水至总体积50 μ L, 用石蜡油30 μ L封盖, 97℃预变性8 min, 按95℃ 45 s, 57℃ 45 s, 72℃ 60 s, 30个循环, 72℃延伸8 min. PCR产物用50 g/L聚丙烯酰胺凝胶电泳分析其基因型.

统计学处理 采用SPSS 11.0统计软件进行 χ^2 检验, 以P<0.05确定为有统计学意义.

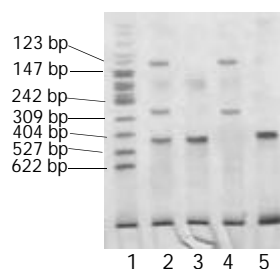
2 结果

从胃癌患者和健康人对照组的外周血提取DNA为模板, 采用PCR-RFLP技术及多重PCR方法进行CYP2E1, GSTT1基因分型. CYP2E1基因的DNA样品, 经PCR扩增后, DNA产物为410 bp一条带(图1), 经PstI酶切后产生了3种不同的基因型: 纯合子野生型(C₁/C₁), 纯合子突变型(C₂/C₂)及杂合子(C₁/C₂)(图2); GSTT1非空白基因型的DNA样品, 经多重PCR扩增后(β -globin为内参照), DNA产物为268 bp和480 bp两条带, GSTT1空白基因型则只有268 bp一条带(为 β -globin扩增产物)(图3). 因此, 非空白基因型包括有2个基因拷贝的纯合子和仅有一个基因拷贝的杂合子, 而空白基因型则为纯合子基因缺乏.



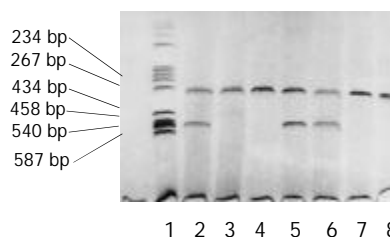
1-5: 研究对象(胃癌和对照者)的PCR扩增产物; 6: DNA marker pBR322DNA/MspI.

图1 CYP2E1基因PCR扩增产物的PAGE图谱.



1: DNA marker pBR322DNA/MspI; 2: C₁/C₂基因型; 3, 5: C₁/C₁基因型; 4: C₂/C₂基因型.

图2 CYP2E1基因PCR-RFLP酶切后(Pst I), PAGE图谱.



1: pBR322/Hae III DNA分子marker; 2, 5, 6: GSTT1非空白基因型; 3, 4, 7, 8: GSTT1空白基因型.

图3 GSTT1基因, β -globin基因PCR扩增产物的PAGE图谱.

2.1 CYP2E1 基因型的分布 在胃癌患者、健康人中, CYP2E1 基因型 C_1/C_1 , C_1/C_2 , C_2/C_2 分别为 69.6 %, 23.2 %, 7.1 % 和 46.4 %, 42.9 %, 10.7 %。两组相比, $\chi^2=6.27$, $P=0.043$, $OR=1.915$, 95 % $CI=1.051-3.489$ 。 C_1/C_1 基因型在健康人对照组及胃癌组的分布频率高于 C_1/C_2 及 C_2/C_2 基因型个体, 二者差异有显著性。

2.2 GSTT1 空白基因型的分布在胃癌、健康人中, GSTT1 空白基因型为 60.7 % 和 46.4 %; GSTT1 非空白基因型为 39.3 % 和 53.6 %。 GSTT1 空白基因型在胃癌中的分布频率较高, 但尚未有统计学意义($\chi^2=2.30$, $P=1.783$, 95 % $CI=0.842-3.777$), 提示 GSTT1 空白基因型并不增加胃癌的危险性, 即 GSTT1 空白基因型与胃癌易感性无关。

2.3 CYP2E1, GSTT1 基因联合型与胃癌易感性 基因之间可能存在联合作用。鉴此, 我们进一步分析 CYP2E1 与 GSTT1 各种基因联合与胃癌的关系。结果表明, 在胃癌组, GSTT1 非空白基因/CYP2E1 (C_1/C_2 或 C_2/C_2) 基因型频率为 12.5 % (7/56), GSTT1 空白基因/CYP2E1 (C_1/C_2 或 C_2/C_2) 基因型频率为 17.9 % (10/56), GSTT1 非空白基因/CYP2E1 (C_1/C_1) 基因型频率为 26.8 % (15/56), GSTT1 空白基因/CYP2E1 (C_1/C_1) 基因型频率为 42.8 % (24/56)。在健康人分别为 32.1 % (18/56), 21.4 % (12/56), 21.4 % (12/56), 25.0 % (14/56)。将每一种基因联合型分别视为暴露因素, 与其他基因联合型进行对照分析, 结果显示 GSTT1 非空白基因/CYP2E1 (C_1/C_2 或 C_2/C_2) 基因联合型在胃癌中的分布频率显著低于其他基因联合型, 说明发生胃癌的危险性显著降低($\chi^2=6.23$, $0.01 < P < 0.025$), GSTT1 空白基因/CYP2E1 (C_1/C_2 或 C_2/C_2) 和 GSTT1 非空白基因/CYP2E1 (C_1/C_1) 基因联合型在胃癌分布与健康人相比差异无显著性($\chi^2=0.23$, $0.5 < P < 0.75$), 而 GSTT1 空白基因/CYP2E1 (C_1/C_1) 基因联合型在胃癌中的分布频率显著高于其他基因联合型, 差异具有统计学意义($\chi^2=3.98$, $0.025 < P < 0.05$)。即 GSTT1 空白基因/CYP2E1 (C_1/C_1) 基因联合型个体发生胃癌的危险性, 是其他基因联合型个体的 2.25 倍, 提示 GSTT1 非空白基因/CYP2E1 (C_1/C_2 或 C_2/C_2) 基因联合型是胃癌的保护因素, 而 GSTT1 空白基因/CYP2E1 (C_1/C_1) 基因联合则是胃癌的危险因素, 分析单基因在基因联合中的作用, CYP2E1 基因型可能更重要。

3 讨论

肿瘤的发生是多病因多步骤的过程。多数人类肿瘤来源于复杂的突变事件, 是个体内在因素和环境中的致癌剂共同作用的结果。与胃癌相关的外界致癌物主要是亚硝胺类致癌物。动物实验表明, 亚硝胺可诱导实验动物发生口腔、食管、鼻咽、前胃、肝脏、肺等的肿瘤。CYP2E1 PstI 基因多态与 GSTT1 空白基因型影响酶的表达及活性, 对亚硝胺类外界致癌物、致突变物代谢能力下降, 机体对肿瘤易感性增加。本结果提示, CYP2E1 C_1/C_1

C_1 基因型在胃腺癌中的分布频率显著高于 C_1/C_2 及 C_2/C_2 基因型, C_1/C_1 基因型个体患胃腺癌的危险性比至少携带一个 C_2 等位基因的个体增加 2.65 倍。一些学者研究发现 C_1/C_1 基因型与食管癌^[2]、肺癌^[3]危险性相关。Le Marchand et al^[4] 研究 CYP2E1 基因型与表型的关系时, 发现 CYP2E1 C_2/C_2 基因型个体的 CYP2E1 酶活性较 C_1/C_1 型或 C_1/C_2 型个体显著降低, 进一步说明 CYP2E1 C_1/C_1 基因型是肿瘤易感基因。但也有持异议者。Wu et al^[5] 发现台湾胃癌患者中 C_2/C_2 基因型的分布频率较健康人对照有显著差异。Nishimoto et al^[6] 研究日裔巴西人胃癌患者时, 显示 C_1 基因可降低胃癌危险, 在弥散型胃癌中, C_2 等位基因分布更普遍。Kiss et al^[7] 研究认为 CYP2E1 C_2/C_2 基因型与结肠癌危险性相关。也有报道认为 CYP2E1 基因型与器官特异性肿瘤如肝癌^[8]、胃癌^[9]、肠癌^[10]、肺癌^[11] 等无关。

GSTT1 空白基因型与肿瘤之间的关系尚有争议。德国学者 Bruhn et al^[12] 研究 GSTT1 基因型与表型的关系, 认为 GSTT1 酶活性最高的为纯合子野生型, 中等的为杂合子, 活性最低的则为 GSTT1 空白基因型。芬兰报道, 单独的 GSTM1、GSTT1 基因多态与肺癌无关, 而 GSTM1/GSTT1 空白基因联合时, 则增加鳞状细胞癌危险性^[13], 是其他基因联合型的 2 倍, 且肺癌与中等度吸烟(小于 15 支/d)相关, 与重度吸烟(大于 15 支/d)无关联。另外, 文献还报道 GSTT1 空白基因型增加了大肠癌、膀胱癌的危险性^[14, 15]。台湾学者 Sun et al^[16] 报道 GSTT1 空白基因型的慢性乙肝病毒表面抗原携带者, 黄曲霉素作为暴露因素, 发展为肝细胞癌的危险性较 GSTT1 非空白基因型的对照组显著增加。GSTT1 与胃癌的关联尚有争议。Setiawan et al^[17] 研究中国 143 例胃癌患者, 166 例慢性胃炎及 433 例对照人群, 发现 GSTT1 空白基因型与胃癌危险性相关($OR=2.5$, 95 % $CI=1.01-6.22$), 与慢性胃炎无关。但 Saadat et al^[18] 研究则认为 GSTT1 基因型并不增加胃癌和肠癌的危险性, 但同时携带 GSTT1 和 GSTM1 空白基因型则增加了患胃肠癌风险。本研究中胃癌组、健康人组在吸烟、饮食习惯、家族史等因素无显著差异, GSTT1 空白基因在胃癌和健康人中的分布频率分别为 60.7 % 和 46.4 %, 差异无统计学意义, 故尚无依据认为 GSTT1 空白基因型为胃癌的易感基因。

外界致癌物在体内的代谢依赖 I 相酶和 II 相酶的共同作用, 在研究代谢酶与肿瘤的关系时, 有必要进行基因联合分析。本结果显示, GSTT1 空白基因型/CYP2E1 C_1/C_1 型的个体患胃癌的危险性显著增加, 是其他基因联合型的 2.25 倍。GSTT1 非空白基因型/CYP2E1 (C_1/C_2 及 C_2/C_2) 型的个体患胃癌的风险较其他基因型个体显著降低, 差异有显著性, 提示同时具有 CYP2E1 C_1/C_1 基因及 GSTT1 空白基因型个体为胃癌高危人群。外界致癌物进入体内后, 被具有较高活性的 I 相酶 CYP2E1 活化达到最大致癌效应, 而 GSTT1 空白基因型不能有效

地表达 GSTT1, 酶活性下降或缺乏, 不能将 I 相酶代谢活化后形成的亲电子复合物即前致癌物降解排出体外, 导致合成 DNA 加成物, 染色体畸变, 形成肿瘤. 单独的 GSTT1 空白基因型并不增加患癌危险, 提示基因联合作用有时在肿瘤的发生过程中更重要.

4 参考文献

- Hirvonen A. Polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes and susceptibility to cancer. *Environ Health Perspect* 1999;107(Suppl 1):37-47
- Tan W, Song N, Wang GQ, Liu Q, Tang HJ, Kadlubar FF, Lin DX. Impact of genetic polymorphisms in cytochrome P450 2E1 and glutathione S-transferases M1, T1, and P1 on susceptibility to esophageal cancer among high-risk individuals in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:551-556
- Li ZS, Tan W, Shao K, Zhang L, Lin DX. Susceptibility to lung cancer in Chinese is associate with genetic polymorphism in cytochrome P4502E1. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2000;22:5-7
- Le Marchand L, Wilkinson GR, Wilkens LR. Genetic and dietary predictors of CYP2E1 activity: a phenotyping study in Hawaii Japanese using chlorzoxazone. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:495-500
- Wu MS, Chen CJ, Lin MT, Wang HP, Shun CT, Sheu JC, Lin JT. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2E1, glutathione S-transferase M1 and T1, and susceptibility to gastric carcinoma in Taiwan. *Int J Colorectal Dis* 2002;17:338-343
- Nishimoto IN, Hanaoka T, Sugimura H, Nagura K, Ihara M, Li XJ, Arai T, Hamada GS, Kowalski LP, Tsugane S. Cytochrome P450 2E1 polymorphism in gastric cancer in Brazil: case-control studies of Japanese Brazilians and non-Japanese Brazilians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:675-680
- Kiss I, Sandor J, Pajkos G, Bogner B, Hegedus G, Ember I. Colorectal cancer risk in relation to genetic polymorphism of cytochrome P450 1A1, 2E1, and glutathione-S-transferase M1 enzymes. *Anticancer Res* 2000;20:519-522
- Wong NA, Rae F, Simpson KJ, Murray GD, Harrison DJ. Genetic polymorphisms of cytochrome p4502E1 and susceptibility to alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma in a white population: a study and literature review, including meta-analysis. *Mol Pathol* 2000;53:88-93
- Tsukino H, Kuroda Y, Qiu D, Nakao H, Imai H, Katoh T. Effects of cytochrome P450 (CYP) 2A6 gene deletion and CYP2E1 genotypes on gastric adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2002;100:425-428
- Butler WJ, Ryan P, Roberts-Thomson IC. Metabolic genotypes and risk for colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:631-635
- Quinones L, Lucas D, Godoy J, Caceres D, Berthou F, Varela N, Lee K, Acevedo C, Martinez L, Aguilera AM, Gil L. CYP1A1, CYP2E1 and GSTM1 genetic polymorphisms. The effect of single and combined genotypes on lung cancer susceptibility in Chilean people. *Cancer Lett* 2001;174:35-44
- Bruhn C, Brockmoller J, Kerb R, Roots I, Borchert HH. Concordance between enzyme activity and genotype of glutathione S-transferase theta (GSTT1). *Biochem Pharmacol* 1998;56:1189-1193
- Saarikoski ST, Voho A, Reinikainen M, Anttila S, Karjalainen A, Malaveille C, Vainio H, Husgafvel-Pursiainen K, Hirvonen A. Combined effect of polymorphic GST genes on individual susceptibility to lung cancer. *Int J Cancer* 1998;77:516-521
- Laso N, Lafuente MJ, Mas S, Trias M, Ascaso C, Molina R, Ballesta A, Rodriguez F, Lafuente A. Glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1)-dependent risk for colorectal cancer. *Anticancer Res* 2002;22:3399-3403
- Salagovic J, Kalina I, Habalova V, Hrivnak M, Valansky L, Biros E. The role of human glutathione S-transferases M1 and T1 in individual susceptibility to bladder cancer. *Physiol Res* 1999;48:465-471
- Sun CA, Wang LY, Chen CJ, Lu SN, You SL, Wang LW, Wang Q, Wu DM, Santella RM. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferases M1 and T1 associated with susceptibility to aflatoxin-related hepatocarcinogenesis among chronic hepatitis B carriers: a nested case-control study in Taiwan. *Carcinogenesis* 2001;22:1289-1294
- Setiawan VW, Zhang ZF, Yu GP, Li YL, Lu ML, Tsai CJ, Cordova D, Wang MR, Guo CH, Yu SZ, Kurtz RC. GSTT1 and GSTM1 null genotypes and the risk of gastric cancer: a case-control study in a Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:73-80
- Saadat I, Saadat M. Glutathione S-transferase M1 and T1 null genotypes and the risk of gastric and colorectal cancers. *Cancer Lett* 2001;169:21-26



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

