

基因和环境因素的交互作用与食管癌的关系

彭仙娥, 史习舜, 周紫荆, 李国梁, 潘培川, 陈子龙, 李文明, 吴清波

彭仙娥, 史习舜, 福建医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计系
福建省福州市 350004
周紫荆, 李国梁, 潘培川, 陈子龙, 李文明, 吴清波, 福建省安溪县抗癌协会
福建省安溪县 362400
彭仙娥, 女, 1976-02-09 生, 江西修水县人, 汉族. 1998 年江西医学院本科
毕业, 2003 年福建医科大学硕士研究生毕业, 助教, 从事流行病学教学与科
研究工作.
项目负责人: 周紫荆, 362400, 福建省安溪县抗癌协会. fmuxe@163.com
电话: 0591-85330586
收稿日期: 2004-04-24 接受日期: 2004-08-05

Relationship between esophageal cancer and interactions of genes and environmental factors

Xian-E Peng, Xi-Shun Shi, Zi-Jing Zhou, Guo-Liang Li, Pei-Chuan Pan, Zi-Long Cheng, Wen-Ming Li, Qing-Bo Wu

Xian-E Peng, Xi-Shun Shi, Department of Public Health, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, Fujian Province, China
Zi-Jing Zhou, Guo-Liang Li, Pei-Chuan Pan, Zi-Long Cheng, Wen-Ming Li, Qing-Bo Wu, Anxi anti-cancer association, Anxi 362400, Fujian Province, China
Correspondence to: Xian-E Peng, Department of Public Health, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, Fujian Province, China. fmuxe@163.com
Received: 2004-04-24 Accepted: 2004-08-05

Abstract

AIM: To explore the risk factors of esophageal cancer and these factors' interaction from the angle of environment and heredity.

METHODS: Using a case-control study, we performed epidemiologic investigations on all the objects. Immunohistochemical method was adopted to detect P53, P16 and CyclinD1 protein expressions in 47 patients and 50 controls. Multivariate analysis was used to assess the relationship between the environmental factors and gene expression in the progress of esophageal cancer.

RESULTS: At the certain level($\alpha = 0.10$) Significant risk factors($P = 0.10$) included substantive intake of mildewed potatoes($P = 6.396$), smoking($P = 3.054$), esophageal cancer with family history ($P = 6.120$), over-expression of p53 protein ($P = 7.028$) and absent expression of p16 protein ($P = 4.676$). Tea drinking ($P = 0.241$) and frequent intake of bean product ($P = 0.160$) were the protective factors. Synergism was significantly showed in interactions between over-expression of P53 and smoking, substantive intake of mildewed potatoes, esophageal cancer with family history, as well as between absent expression of p16 protein and those above factors. On the contrary, tea drinking could antagonize the mutation of p53 gene and influence family history of esophageal cancer.

CONCLUSION: Environmental factors together with heredity

play important roles in the high incidence of esophageal cancer in Fujian province and the interactions between gene and environment were particularly significant in the development of esophageal cancer.

Peng XE, Shi XS, Zhou ZJ, Li GL, Pan PC, Cheng ZL, Li WM, Wu QB. Relationship between esophageal cancer and interactions of genes and environmental factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;12(11): 2531-2533

摘要

目的: 从环境、基因、遗传三方面综合探讨食管癌的致病因子以及致病因子之间的交互作用。

方法: 采用病例对照研究, 结合免疫组化SP法检测病例和对照组的组织标本中p53,p16和CyclinD1三种基因蛋白的表达. 采用多因素Logistic回归分析方法。

结果: 在 $\alpha=0.10$ 的显著性水准下, 常吃霉变红薯($P=6.396$)、吸烟($P=3.054$)、食管癌家族史($P=6.120$)、P53 蛋白表达阳性($P=7.028$)、P16 蛋白表达缺失($P=4.676$)等为安溪县食管癌的危险因素, 饮茶($P=0.241$)、豆制品($P=0.160$)是保护因素. 因素之间的交互作用效应分析结果表明: P53蛋白高表达、P16表达缺失与吸烟、常食用红薯、食管癌家族史均存在明显的协同作用, 饮茶与p53突变、食管癌家族史之间具有拮抗作用。

结论: 环境、遗传、基因三因素在福建省食管高发区起着重要作用, 基因-环境因素之间的交互作用在食管癌肿瘤的发生过程中尤为重要。

彭仙娥, 史习舜, 周紫荆, 李国梁, 潘培川, 陈子龙, 李文明, 吴清波. 基因和环境因素的交互作用与食管癌的关系. *世界华人消化杂志* 2004;12(11):2531-2533
<http://www.wjnet.com/1009-3079/12/2531.asp>

0 引言

人们已经认识到, 食管癌很可能是在环境危险因素和遗传因素的作用下, 在细胞和基因水平经历了多个步骤的改变后发生的, 是多个基因及环境危险因素相互作用的结果. 既往有关食管癌病因的研究较多的是针对环境、遗传和基因这三个因素中的某一个因素在食管癌发生中的作用, 极少综合分析这三因素的作用. 本次研究在传统的流行病学研究的基础上, 结合检测 p53、p16 和 CyclinD1 生物学标志, 从环境、基因、遗传三方面综合探讨安溪县食管癌的致病因子以及致病因子之间的相互作用。

1 材料和方法

1.1 材料 根据在福建省安溪县医院收集到的237例病例的住院号,采用单纯随机抽样方法抽取47例食管癌组织标本(标本经40 g/L 甲醛液固定后常规石蜡包埋).并在该医院收集正常的食管组织标本,获得50例作为对照.并对病例和对照进行问卷调查.研究内容包括两部分:(1)流行病学调查,采用统一的调查表对全部研究对象用同样的方法同等调查,内容包括:一般情况、居住环境、饮食习惯、生活方式、疾病和家族史.(2)实验室检测,采用免疫组化SP法检测病例组、对照组的三种细胞周期蛋白 p53、p16 和 CyclinD1 表达.鼠抗人 p16mAb(即用型)、鼠抗人 p53 mAb(即用型)以及鼠抗人 CyclinD1 mAb(即用型),超敏 SP(鼠)试剂盒、液体 DAB 酶底物显色试剂盒均购自福州迈新生物技术开发公司.

1.2 方法 操作步骤按照 SP(鼠)试剂盒及一抗的要求进行,并用 PBS 代替一抗作空白对照,阳性对照由福州迈新生物技术开发公司提供.在显微镜下观察, p53 阳性为细胞核内出现棕黄色颗粒, p16 为细胞核内或胞质内出现棕黄色颗粒, CyclinD1 主要为细胞核内表达,少数同时伴有胞质表达.按阳性细胞范围分: (-)无明显阳性细胞; (+): 细胞数 < 25%; (++) : 细胞数占 25-50%; (+++) : 细胞数 > 50%.

2 结果

食管癌和对照组在性别、年龄、文化程度等方面的分布差别没统计学意义,但经济状况和职业分布差别有统计学意义,与对照相比较,患者经济状况较差,农民占的比重较高(表1).食管鳞状上皮癌中 p53、p16、CyclinD1 这三种蛋白的异常表达率(分别为 74.5%, 66.0%, 38.3%) 远均高于正常食管黏膜上皮组的异常表达率(分别为 44.0%, 40.0%, 8.0%).

2.1 高发因素非条件 Logistic 回归分析 为了综合评价环境、遗传和基因表达在食管癌发生过程中的作用,以是否患食管癌为因变量,以年龄、性别、p53、p16 及 CyclinD1 三种细胞周期调控因子与安溪县已知的食管癌高发影响因素,如,食盐量、性格内向、吸烟量、一级亲属食管癌家族史、病前 10-20 d 前常食用油炸食品、霉变红薯、腌菜、常饮乌龙茶、饮用清洁水、常吃豆制品、水果等,为自变量,采用逐步选择变量的方法,进行非条件 Logistic 回归分析,结果表明,对食管癌

发病有影响的环境因素为饮乌龙茶、霉变红薯、豆制品、吸烟.其中,常吃霉变红薯、吸烟为危险因素,饮乌龙茶和常吃豆制品是保护因素.对食管癌发病有影响的危险型基因蛋白为 p53 高表达和 p16 表达缺失, CyclinD1 对食管癌发病的作用不明显.食管癌家族史也是一重要的危险因素(表2).

表2 食管癌环境危险因素和细胞周期调控蛋白的多因素分析

变量	β	χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
饮乌龙茶	-1.424	8.524	0.004	0.241	0.093-0.626
吸烟	1.117	5.313	0.021	3.054	1.182-7.894
霉变红薯	1.856	7.357	0.007	6.396	1.673-24.453
豆制品	-1.834	4.906	0.027	0.160	0.032-0.810
食管癌家族史	1.812	5.705	0.017	6.120	1.384-27.060
p53 高表达	1.950	6.135	0.013	7.028	1.502-32.881
p16 表达缺失	1.542	4.411	0.036	4.676	1.109-19.723

2.2 因素之间的交互作用 采用多因素 Logistic 回归模型,该模型中包括单独 A 因素、单独 B 因素和两因素共同组成变量的效应,以进一步分析两因互之间有无交互作用以及交互作用的强度和方式,结果显示,在不饮茶者中, p53 高表达是食管癌的危险因素,而在饮乌龙茶者中, p53 高表达对食管癌的作用并不明显,这表明饮乌龙茶对 p53 高表达有拮抗作用; p53 高表达与吸烟和霉变红薯之间具有协同作用,其协同效应均符合超相乘作用模型,即当 p53 高表达者同时存在吸烟或常吃红薯等因素时,则患食管癌的危险远远高于这些因素的单独作用. p53 高表达与豆制品之间不存在交互作用(表3). p16 表达缺失与吸烟、霉变红薯之间具有协同作用, p16 表达缺失与吸烟之间的协同效应符合次相乘作用,而与霉变红薯之间则符合超相乘作用. p16 蛋白表达缺失与饮茶、豆制品之间的交互作用并不明显(表3). p53, p16 与食管癌家族史之间具有协同作用,其中食管癌家族史与 p53 之间的协同效应符合超相乘作用模型,与 p16 之间符合次相乘作用(表4).在不饮茶者中,一级亲属食管癌家族史是食管癌的危险因素,而在饮乌龙茶者中,一级亲属食管癌家族史对食管癌的危险作用并不明显;食管癌家族史与吸烟、霉变红薯之间具有协同作用,其与吸烟为超相乘作用效应,与霉变红薯为次相乘作用效应.

表1 食管癌病例组和对照组均衡性比较

对象	性别		平均年龄	经济状况 ¹		职业		文化程度	
	男	女		高	低	农民	非农民	小学	初中及以上
病例	27	20	59.60	19	28	44	3	40	7
对照	34	16	58.10	31	19	35	15	37	13

¹ 经济状况低: ≤全县人均月收入, 高: >全县的人均年收入.

表3 p53, p16 与环境因素的交互作用(P值及 95%CI)

因素	p53 表达		p16 表达	
	阴性	阳性	阴性	阳性
饮乌龙茶	无	1	1	1.462 (0.219–9.751) ^a
	有	0.106 (0.020–0.574)	0.331 (0.075–1.456)	0.073(0.012–0.442) ^a
吸烟史	无	1	1	4.500 (1.089–18.606) ^a
	有	1.402 (0.233–8.419)	6.037 (1.205–30.239) ^a	3.143(0.617–16.022)
霉变红薯	无	1	1	0.607 (0.100–3.685)
	有	4.263 (0.509–35.743)	26.985 (3.061–237.924) ^a	2.371(0.475–11.842)
豆制品	无	1	1	3.398 (0.465–24.813)
	有	0.083 (0.005–1.357)	0.761 (0.119–4.863)	0.270(0.040–1.839)

^aP<0.05.

表4 食管癌家族史与基因和环境因素的交互作用(P值及 95%CI)

因素	食管癌家族史	
	无	有
p53 表达	阴性	1
	阳性	1.547 (0.229–10.442)
p16 表达	阳性	2.025 (0.482–8.504)
	阴性	15.812 (2.102–118.956) ^a
饮乌龙茶	无	8.201 (1.340–50.204) ^a
	有	16.379 (2.220–120.859)
吸烟史	无	11.245 (1.184–106.760) ^a
	有	0.142 (0.041–0.495) ^a
霉变红薯	无	0.481 (0.103–2.249)
	有	3.615 (0.570–22.938)
豆制品	无	2.054 (0.242–17.425)
	有	23.203 (1.761–305.818)
豆制品	无	6.219 (0.670–57.723)
	有	5.427 (0.930–31.673)
豆制品	无	23.981 (3.344–171.951) ^a
	有	2.061 (0.237–17.921)
豆制品	无	0.096 (0.014–0.673)
	有	1.977 (0.319–12.241)

^aP<0.05.

3 讨论

肿瘤的发生是一个多因素多步骤的过程, 环境因素和遗传物质的相互作用不仅直接作用于基因组, 引起原癌基因激活和肿瘤抑制基因的失活, 而且还调控基因的表达, 本结果显示, 环境、遗传及基因蛋白异常表达在食管癌发生过程中均起重要作用. 主要环境影响因素为饮茶、霉变红薯、豆制品和吸烟, 其中吸烟量大和常食用霉变红薯是安溪县食管癌发生的危险因素, 常饮乌龙茶和常食用豆制品是食管癌发生的保护因素, 这与史习舜 *et al*^[1]的报道相似. 遗传因素(食管癌家族史)及 p53 蛋白高表达及 p16 蛋白表达缺失均能增加患食管癌危险.

疾病很少是纯粹由遗传因素或者环境因素决定的, 基因-环境交互作用在许多疾病, 特别是常见的慢性疾病或者是所谓的“复杂性状疾病”的发病中, 具有非常重要的意义. Kato *et al*^[2]发现, 在食管癌发生过程中, p53 蛋白表达与吸烟之间存在协同作用, p53 蛋白的表达频率随着吸烟量的增加而增高, 与本次研究结果报道相似, 对环境、基因、遗传三因素之间交互作用分析的结果表明, 食管癌家族史、环境危险因素(如吸烟、常吃红薯)与危险基因型(如 p53 蛋白阳性表达、p16 蛋白表达缺失), 三者之间均存在协同作用, 当这些因素同时存在时, 显著增大了患食管癌的危险.

非条件 Logistic 回归分析提示饮乌龙茶是健康保护因素. 环境因素、遗传因素与危险基因型三者之间的相互作用分析结果表明, 无论是对暴露于环境危险因素, 还是携带 p53, p16 突变基因, 或是有遗传背景(一级亲属食管癌家族史)的个体, 常饮乌龙茶均能降低其患食管癌的危险性, 这为乌龙茶的防癌作用提供了重要线索. 但目前有关上述三者之间相互关系的研究极其少见, 而且在本研究中, 参与实验分析的样本量较小, 可能会影响多因素交互作用分析结果的稳定性, 因此, 扩大实验检测的样本量, 开展乌龙茶防癌作用的基础研究, 将是今后有待继续的工作.

4 参考文献

- 1 史习舜, 彭仙娥, 周紫荆, 李文明, 陈子龙. 饮用乌龙茶与食管癌关系的病例对照研究. *中国公共卫生* 2003;19:1313-1314
- 2 Kato H, Yoshikawa M, Miyazaki T, Nakajima M, Fukai Y, Tajima K, Masuda N, Tsukada K, Fukuda T, Nakajima T, Kuwano H. Expression of p53 protein related to smoking and alcoholic beverage drinking habits in patients with esophageal cancers. *Cancer Lett* 2001;167:65-72