

MTHFR C677T基因多态性与新疆哈族和汉族食管癌易感性的关系

张金芳, 庞丽娟, 赵瑾, 陈湘川, 顾立怡, 葛春鸣, 项阳, 李洪安, 蒋金芳, 梁伟华, 赵娟, 张丽翠, 杨磊, 李锋

张金芳, 庞丽娟, 赵瑾, 陈湘川, 李洪安, 蒋金芳, 梁伟华, 赵娟, 张丽翠, 杨磊, 李锋, 新疆地方病与民族高发疾病省部共建重点实验室, 石河子大学医学院病理教研室 新疆维吾尔自治区石河子市 832002

顾立怡, 葛春鸣, 项阳, 新疆伊犁州友谊医院、新华医院、农四师医院病理科 新疆维吾尔自治区 835100

张金芳, 2003级石河子大学硕士生, 主要从事肿瘤分子病理的研究。

科技部重大基础研究前期研究专项, No. 2005CCA03700

教育部科学技术研究重点项目, No. 206167

2004年度石河子大学技术研究发展计划-重点项目, No. ZRKX2004-Z10

通讯作者: 李锋, 832002, 新疆维吾尔自治区, 石河子大学医学院病理教研室, lifeng7855@yahoo.com.cn

电话: 0993-2057125 传真: 0993-2057136

收稿日期: 2006-03-08 接受日期: 2006-03-24

Association of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism with susceptibility to esophageal cancer in Kazakh and Han populations in Xinjiang Uygur Autonomous Region

Jin-Fang Zhang, Li-Juan Pang, Jin Zhao, Xiang-Chuan Chen, Li-Yi Gu, Chun-Ming Ge, Yang Xiang, Hong-An Li, Jin-Fang Jiang, Wei-Hua Liang, Juan Zhao, Li-Cui Zhang, Lei Yang, Feng Li

Jin-Fang Zhang, Li-Juan Pang, Jin Zhao, Xiang-Chuan Chen, Hong-An Li, Jin-Fang Jiang, Wei-Hua Liang, Juan Zhao, Li-Cui Zhang, Lei Yang, Feng Li, Department of Pathology, Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Li-Yi Gu, Chun-Ming Ge, Yang Xiang, Youyi Hospital; Xinhua Hospital; Nongsishi Hospital, Yili 835100, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by the Special Foundation for Major Basic Research Program of the Ministry of Science and Technology, No. 2005CCA03700; the Scientific and Technological Research Key Program of Ministry of Education, No. 206167; and the Technology Research and Development Project of Shihezi University during 2004 period, No. ZRKX2004-Z10

Correspondence to: Dr. Feng Li, Department of Pathology, Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. lifeng7855@yahoo.com.cn

Received: 2006-03-08 Accepted: 2006-03-24

Abstract

AIM: To investigate the gene polymorphism of

methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and its association with susceptibility to esophageal cancer (EC) in Kazakh and Han populations in Xinjiang Uygur Autonomous Region.

METHODS: The MTHFR C677T genotypes were detected by a polymerase chain reaction (PCR)-based restriction fragment length polymorphism (RFLP) assay in 179 patients with EC (Kazakh 94, Han 84) and 155 population cancer-free controls (Kazakh 98, Han 57) in Xinjiang of China.

RESULTS: The frequencies of CC, CT and TT in MTHFR C677T were 56.4%, 36.2% and 7.4% in Kazakh patients with EC, respectively, which were significantly different from those in Han patients with EC (32.9%, 40.0% and 27.1%) ($\chi^2 = 15.37, P < 0.05$). The frequencies of CC, CT and TT were 58.2%, 29.6% and 12.2% in Kazakh controls and 22.8%, 52.6% and 24.6% in Han controls, respectively, and there were also significant differences between them ($\chi^2 = 18.26, P < 0.05$). The distribution of C677T genotypes was not markedly different between Kazakh EC patients (CC 56.4%, CT 36.2% and TT 7.4%) and controls (CC 22.8%, CT 52.6% and TT 24.6%) ($\chi^2 = 1.776, P > 0.412$), and there was no statistical differences between Han EC patients and controls ($\chi^2 = 2.750, P = 0.253$), either.

CONCLUSION: The polymorphisms of MTHFR C677T are different between Kazakh and Han EC patients as well as normal individuals in Xinjiang. The polymorphisms of MTHFR C677T are not correlated with the susceptibility to EC in Kazakh and Han populations.

Key Words: Methylenetetrahydrofolate reductase; Gene polymorphism; Esophageal cancer; Kazakh; Han

Zhang JF, Pang LJ, Zhao J, Chen XC, Gu LY, Ge CM, Xiang Y, Li HA, Jiang JF, Liang WH, Zhao J, Zhang LC, Yang L, Li F. Association of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism with susceptibility to

■背景资料

以游牧为生涯的新疆哈族人食管癌的发生有着明显的地域和民族特异性。近年来, 遗传因素与食管癌的关系受到关注, 某些基因的多态性与食管癌的发病有关。国内外有关遗传背景和肿瘤遗传易感基因在新疆哈萨克族食管癌中的研究较少。

■相关报道

一些研究已报道, MTHFR C677T基因多态性与汉族食管癌的发生有关, 认为MTHFR 677T基因型是食管癌的一个危险因素, 可显著增加食管癌的发病风险。

esophageal cancer in Kazakh and Han populations in Xinjiang Uygur Autonomous Region. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2006;14(15):1475-1480

摘要

目的: 探讨亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因C677T多态性与新疆哈族、汉族食管癌易感性的关系。

方法: 用PCR-RFLP方法检测食管癌患者178例(哈萨克族94例, 汉族84例)和同一地区无肿瘤病史的正常对照者155例(哈萨克族98例, 汉族57例)的MTHFR基因C677T基因型分布。

结果: 新疆哈族食管癌组中MTHFR C677T 3种基因型CC, CT, TT, 所占比例分别是56.4%, 36.2%, 7.4%, 与新疆汉族食管癌组中的32.9%, 40.0%, 27.1%相比, 存在显著差异($\chi^2 = 15.37, P < 0.05$); 哈族正常对照组分别为58.2%, 29.6%, 12.2%与汉族正常对照组22.8%, 52.6%, 24.6%相比, 有显著差异($\chi^2 = 18.26, P < 0.05$)。MTHFR 3种基因型在哈族食管癌组中的分布(CC 56.4%, CT 36.2% and TT 7.4%)与对照组中(CC 22.8%, CT 52.6% and TT 24.6%)相比, 无显著差异($\chi^2 = 1.776, P = 0.412$)。在汉族食管癌组与对照组间也无显著差异($\chi^2 = 2.750, P = 0.253$)。

结论: MTHFR C677T基因多态性分布在新疆哈族、汉族正常对照组间存在民族差异, 在食管癌间也存在差异。MTHFR C677T基因多态性可能与新疆哈萨克族与汉族食管癌的易感性无关。

关键词: 亚甲基四氢叶酸还原酶; 基因多态性; 食管癌; 哈萨克族; 汉族

张金芳, 庞丽娟, 赵瑾, 陈湘川, 顾立怡, 葛春鸣, 项阳, 李洪安, 蒋金芳, 梁伟华, 赵娟, 张丽翠, 杨磊, 李锋. MTHFR C677T基因多态性与新疆哈族和汉族食管癌易感性的关系. 世界华人消化杂志 2006;14(15):1475-1480

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1475.asp>

0 引言

食管癌是人类最常见的十大恶性肿瘤之一, 我国每年约有25万新诊断的食管癌病例, 占全世界食管癌病例数的一半。新疆北部哈萨克族(哈族)聚集区是我国食管癌高发区之一, 其调整死亡率达68.88/10万, 是其他民族调整死亡率(5.13/10万)的10倍之多^[1-2]。哈萨克族食管癌的死亡率居哈萨克族恶性肿瘤死亡的首位^[3]。以

游牧为生涯的哈族有特殊的饮食习惯, 以面、腌肉类、自制奶制品为主食, 较少摄入新鲜蔬菜水果^[4]。流行病学研究表明, 我国北方食管癌高发与蔬菜水果摄入量低相关^[1], 新鲜蔬菜水果是叶酸的主要来源, 叶酸缺乏引起DNA低甲基化, DNA低甲基化与许多肿瘤的发生有关^[5-8]。亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)是叶酸代谢的关键酶之一, 在机体代谢的DNA甲基化、合成和修复中起重要作用。MTHFR C677T多态性影响了MTHFR的活性, 有研究报道, MTHFR C677T多态性与一些肿瘤(包括食管癌)的发生有关^[9-12]。新疆哈萨克族食管癌的发生与MTHFR C677T多态性的关系未见报道, 因此, 我们采用PCR-RFLP方法检测、分析了新疆哈族和汉族食管中MTHFR C677T的分布。

1 材料和方法

1.1 材料 新疆石河子大学医学院第一附属医院、新疆伊犁州友谊医院、新华医院、农四师医院病理科1980-2004病理诊断为食管癌石蜡包埋组织178例(哈族94例, 汉族84例), 病理诊断及分化程度均核实正确, 所有标本用40 g/L福尔马林固定、石蜡包埋后保存, 同时在当地收集相同年龄组无肿瘤史的一般人群血样155例(哈萨克族98例, 汉族57例)作为对照, 对照组人群抽肘静脉血、肝素钠抗凝、液氮保存。

1.2 方法 每例组织5 μ m 10张入2.0 mL消毒的EP管中, 经脱蜡水化后, 加细胞裂解液(0.02 mmol/L Tris HCl, 0.02 mmol/L EDTA, 20 g/L SDS), 蛋白酶K(终浓度0.3 g/L)55℃水浴振荡过夜。待组织完全裂解后依次加入等体积的Tris饱和酚(pH 8.0), 酚/氯仿为1:1, 氯仿/异戊醇为24:1, 各抽提1次, 无水乙醇沉淀DNA, 干燥, 加入50-80 μ L TE (pH 8.0)溶解DNA沉淀12-24 h, 测定所提取DNA的 A_{260} 、 A_{280} , 并计算 A_{260}/A_{280} 以确定DNA的质量和纯度, 提取的DNA置于-20℃冰箱保存备用。血样DNA的提取采用上海生工的小剂量DNA抽提试剂盒提取基因组DNA。特异扩增MTHFR基因多态性引物参照文献[13], 引物由上海生工生物工程有限公司合成, 扩增的目的片段长度为173 bp。限制性核酸内切酶Hinf I 购自上海生工生物工程有限公司。限制性核酸内切酶Hinf I 特异识别GAGTC酶切位点, 当677位点C→T颠换后, 会产生一个Hinf I 酶切位点。PCR反应体系为25 μ L, 10×

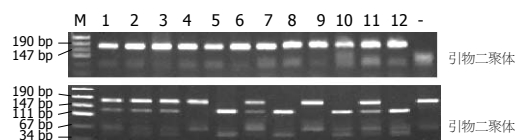


图1 MTHFR C677T多态位点的PCR及酶切的电泳. M: DNA分子质量标准; 1, 4, 5: 阳性对照; 2, 3, 6, 10: C/T型; 4, 8, 12: C/C型; 7, 9, 11: T/T型; -: 空白对照.

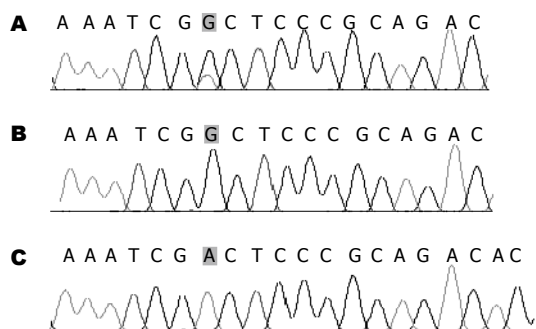


图2 MTHFR C677T不同基因型测序. A: MTHFR C677T测序; B: MTHFR C677C测序; C: MTHFR T677T测序.

Buffer 2.5 μL , 引物终浓度0.2 $\mu\text{mol/L}$, Taq DNA聚合酶1 U, 模板2 μL (约20 ng DNA)及高压双蒸水. 扩增条件为: 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性5 min, 然后进行35个循环(每个循环包括: 94 $^{\circ}\text{C}$ 1 min, 60.5 $^{\circ}\text{C}$ 1 min, 72 $^{\circ}\text{C}$ 1 min), 最后72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸8 min. 选用PCR扩增产物测序确定是MTHFR 677位基因阳性的食管癌标本作为阳性对照, 以高压双蒸水代替DNA模板作为空白对照. PCR产物由上海基康生物技术公司纯化并测序. 每个酶切体系的体积为20 μL , 包含PCR扩增产物10 μL , 酶切Buffer 2.0 μL , 限制性核酸内切酶Hinf I 5 U, 补高压双蒸水至20 μL . 上述反应体系置于37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴5-8 h酶切消化, 取酶切产物5 μL , 20 g/L琼脂糖凝胶电泳, 凝胶成像图像分析仪观察结果, 杂合型MTHFR C677T在电泳图上产生173, 125, 48 bp的3条片段, 纯合型MTHFR T677T产生125, 48 bp的2条片段, 而野生纯合型MTHFR C677C没有酶切位点, 只产生173 bp的1条片段. 选取部分MTHFR C677T PCR产物送至上海基康生物技术有限公司进行纯化并测序, 结果经BLAST基因服务站进行同源性分析, 进一步验证我们扩增目的片段酶切后的分型是否正确.

统计学处理 采用SPSS 12.0统计软件对相关数据行 χ^2 检验.

2 结果

2.1 研究对象的性别、年龄分布资料(表1) 哈族与汉族的食管癌组与对照组间性别分布均

表1 研究对象的性别、年龄分布

	哈族		汉族	
	食管癌	对照	食管癌	对照
<i>n</i>	94	98	84	57
性别(男:女)	53:41	56:42	43:41	22:35
平均年龄(岁)	55 \pm 9.64	50 \pm 12.86	61 \pm 7.23	46 \pm 11.12
年龄范围(岁)	26-79 ^a	17-77	42-84 ^a	25-72

^a $P<0.05$ vs 对照.

表2 正常对照和食管癌中MTHFR C677T基因型的分布 *n* (%)

民族	<i>n</i>	C/C	C/T	T/T
食管癌 哈族	94	53 (56.4)	34 (36.2)	7 (7.4)
汉族 ^a	84	28 (32.9)	34 (40.0)	23 (27.1)
对照组 哈族	98	57 (58.2)	29 (29.6)	12 (12.2)
汉族 ^a	57	13 (22.8)	30 (52.6)	14 (24.6)

^a $P<0.05$ vs 哈族.

无统计学差异, 而年龄分布均存在统计学差异($P<0.05$), 但本实验所测的基因型分布与年龄无相关性(哈族 $r = -0.081$, $P = 0.261$; 汉族 $r = 0.059$, $P = 0.487$).

2.2 MTHFR C677T基因型的分布 MTHFR基因扩增、酶切后电泳, 根据出现的条带判断基因型, 产生173, 125和48 bp 3条片段的是杂合型MTHFR C677T, 产生125和48 bp 2条片段的是纯合型MTHFR T677T, 只产生173 bp 1条片段的是野生纯合型MTHFR C677C(图1). MTHFR基因3种基因型PCR扩增产物测序结果判定, 根据测序图上多态位点上的峰来判断基因型, 单峰为纯合基因型, 双峰为杂合基因型(图2). 我们的测序结果与GenBank中公布的人类MTHFR基因(序列号: AY338232.1) 同源性高达100%.

MTHFR C677T 3种基因型C/C, C/T, T/T的分布(表2), 在哈族和汉族食管癌中3种基因型的分布存在显著差异($\chi^2 = 15.387$, $P<0.05$). 哈萨克族食管癌中C/C基因型显著高于汉族食管癌及其他2型, 汉族食管癌中T/T基因型显著高于哈萨克族食管癌. 在新疆哈族与汉族正常对照组中3种基因型的分布也有显著差异($\chi^2 = 18.26$, $P<0.05$). 哈萨克族以C/C基因型为主, 汉族以C/T基因型为主, 汉族人群中T/T基因型的分布显著高于哈族. 在两民族内部的食管癌组与正常对照组间, MTHFR C677T基因型的分布均无显著

■创新盘点

本研究以新疆哈萨克族、汉族食管癌为研究对象, 未发现MTHFR C677T基因多态性与新疆哈族、汉族食管癌的发生有关.

■应用要点

本研究为进一步研究新疆哈萨克族食管癌的遗传背景和肿瘤遗传易感基因及其作用机制奠定基础。

差异(哈族 $\chi^2 = 1.776, P = 0.412$; 汉族 $\chi^2 = 2.750, P = 0.253$).

2.3 MTHFR C677T基因型与食管癌病理分级及转移的关系 将178例食管癌,按病理诊断标准分为高分化、中分化和低分化,并与MTHFR C677T多态性进行比较,在新疆汉族、哈族食管癌中,不同病理分级与MTHFR C677T基因型的分布均无显著性差异(哈族 $\chi^2 = 1.711, P > 0.05$, 汉族 $\chi^2 = 1.880, P > 0.05$).在MTHFR C677T不同基因型分布与有无淋巴结转移的比较中,也未发现有显著性差异(汉族 $\chi^2 = 1.88, P = 0.391$, 哈萨克族 $\chi^2 = 1.742, P = 0.418$).

3 讨论

亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是调节叶酸和甲硫氨酸代谢的限速酶,可催化5, 10-亚甲基四氢叶酸还原为5-甲基四氢叶酸,后者作为叶酸在血浆和组织中存在的主要形式,参与同型半胱氨酸转化为S-腺苷甲硫氨酸的过程,而S-腺苷甲硫氨酸可作为甲基供体,在机体代谢的DNA甲基化和核酸合成过程中起重要作用^[14]. MTHFR C677T多态性,影响酶的活性,TT纯合基因型的酶活性仅为CC野生型的30%,CT杂合基因型的酶活性仅为CC野生型的60%^[15],变异型MTHFR (C677T和T677T)活性的下降导致5-甲基四氢叶酸的合成不足,无法有效启动S-腺苷甲硫氨酸的生成,从而不能保证机体基因组正常的甲基化状态,由于不能提供足够的甲基供体,基因组DNA将随之出现低甲基化,基因组的去甲基化及某些特定基因的低甲基化状态,如原癌基因及p53基因等,已被多个试验证实是促进肿瘤发生的危险因素^[16-18].

我国学者Song *et al*^[9]对北京地区的240例食管癌患者和360例正常对照进行MTHFR C677T的检测,发现T677T基因频率显著高于对照组,发生食管癌的风险比C677C型高6.18倍;认为MTHFR T677T基因型可能是食管癌的一个易感因素;与河南安阳地区Wang *et al*^[19]的报道结果相同,Wang *et al*认为T677T在食管癌的发生中是一个危险因素.而Zhang *et al*^[20]在研究河北地区与德国高加索人的食管癌与正常对照中MTHFR C677T基因型的分布,发现德国高加索人食管癌的发生与MTHFR C677T基因多态性无关,河北地区T677T基因型在食管癌与对照组间无差异,C677C基因型对食管癌的发生是一个保护因素.本结果显示,在新疆哈族食管癌组中T677T

基因型高于对照组,新疆汉族食管癌C677C基因型略高于对照组,但均无统计学差异.而我们发现,在新疆汉族、哈族食管癌间MTHFR C677T基因型的分布有显著差异,在新疆哈族、汉族正常对照组间也存在显著差异.新疆哈族食管癌T677T (7.4%)基因型显著低于新疆汉族食管癌(27.1%),与Zhang *et al*^[20]研究的德国高加索人食管癌中T677T的频率(12.9%)也不同.新疆汉族食管癌中T677T基因型的频率与各地区也有差异^[21-23](河南37%-43%,北京38.8%,石家庄42.3%,江苏淮安16.1%,日本12.1%).新疆汉族、哈族正常人群中MTHFR C677T基因型的分布存在显著差异,新疆汉族T677T基因型(24.6%)显著高于哈族(12.2%).哈族正常人群的T677T基因型与以前报道^[24-26]的研究结果相比,显著高于布依族(0.9%)、巴基斯坦人(7.4%),低于苗族(28%)和美国Hispanic人(20.7%),他们的MTHFR C677T多态性,除美国Hispanic人以杂合型为主外,其余均以野生纯合型为主,而新疆汉族以杂合型为主;新疆汉族正常人群中MTHFR T677T基因型的分布与河南31%的接近,与其他地区的也有差异,河北地区44%,日本16.2%,北京17.2%^[27-29].这些结果与MTHFR C677T基因多态性的分布存在种族地域的差异一致.我们发现,在新疆哈族人群中MTHFR T677T等位基因远低于新疆汉族人群中的分布,但哈萨克族患食管癌的机率远高于新疆汉族人,这反映出肿瘤发生的复杂性.我们还发现一个有趣的事,在汉族正常人群中C/C基因型低于食管癌组,虽然没有统计学意义,但存在这样的趋势,这与张健慧 *et al*^[30]的发现相反,尚需扩大样本进行研究.同时本研究对MTHFR C677T基因多态性与食管癌病理分级、有无淋巴结转移做了分析,未发现统计学意义,可能MTHFR C677T基因多态性与食管癌的恶性程度无关.

本研究结果表明,MTHFR C677T基因多态性与新疆哈族、汉族食管癌的发生及恶性程度可能无关,确切的结果还需进一步扩大样本,收集流行病学相关资料进行分层分析.下一步的工作是扩大样本量的同时收集流行病学相关资料,结合与叶酸代谢相关的其他基因,如蛋氨酸合酶(MS)、蛋氨酸合酶还原酶(MTRR)及胸腺嘧啶核苷酸合酶(TS)等的关系,同时分析他们与环境的交互作用,进一步分析MTHFR C677T基因多态性与新疆食管癌的关系.因为疾病的发生是多种危险因素共同作用的结果,只有全面

深入了解各种因素作用的方式及效应, 才有可能阐明发病机制。

4 参考文献

- 林东昕. 中国食管癌分子流行病学研究. 中华流行病学杂志 2003; 24: 939-943
- 张月明. 新疆食管癌分布. 新疆医学院学报 1998; 11: 139-144
- 阿依恒·曲库尔汗, 夏依木拉提·夏依马尔旦. 新疆哈萨克族904例恶性肿瘤流行病学分析. 肿瘤 2003; 23: 11-13
- 木沙白, 任佰华. 我团哈族食管癌流行病学调查. 中华临床医药 2002; 3: 34
- 陆娟, 房静远. 叶酸、DNA甲基化与消化系统肿瘤. 胃肠病学 2002; 7: 111-123
- Graziano F, Kawakami K, Ruzzo A, Watanabe G, Santini D, Pizzagalli F, Bissonni R, Mari D, Floriani I, Catalano V, Silva R, Tonini G, Torri V, Giustini L, Magnani M. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C/T gene polymorphism, gastric cancer susceptibility and genomic DNA hypomethylation in an at-risk Italian population. *Int J Cancer* 2006; 118: 628-632
- Friso S, Choi SW. Gene-nutrient interactions and DNA methylation. *J Nutr* 2002; 132: 2382S-2387S
- Shrubsole MJ, Jin F, Dai Q, Shu XO, Potter JD, Hebert JR, Gao YT, Zheng W. Dietary folate intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Res* 2001; 61: 7136-7141
- Song C, Xing D, Tan W, Wei Q, Lin D. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms increase risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. *Cancer Res* 2001; 61: 3272-3275
- Miao XP, Yang S, Tan W, Zhang XM, Ye YJ, Lin DX, Wang S. Association between genetic variations in methylenetetrahydrofolate reductase and risk of colorectal cancer in a Chinese population. *Zhonghua Yufang Yixue Zazhi* 2005; 39: 409-411
- Zhang XM, Miao XP, Tan W, Qu SN, Sun T, Zhou YF, Lin DX. Association between genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and risk of lung cancer. *Zhongguo Yixue Kexueyuan Xuebao* 2005; 27: 700-703
- Vairaktaris E, Yapijakis C, Kessler P, Vylliotis A, Ries J, Wiltfang J, Vassiliou S, Derka S, Neukam FW. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and minor increase of risk for oral cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 219-222
- Radha Rama Devi A, Govindaiah V, Ramakrishna G, Naushad SM. Prevalence of methylene tetrahydrofolate reductase polymorphism in South Indian population. *Cur Sci* 2004; 86: 440-443
- Friso S, Choi SW. Gene-nutrient interactions in one-carbon metabolism. *Curr Drug Metab* 2005; 6: 37-46
- Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab* 1998; 64: 169-172
- Friso S, Choi SW, Girelli D, Mason JB, Dolnikowski GG, Bagley PJ, Olivieri O, Jacques PF, Rosenberg IH, Corrocher R, Selhub J. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 5606-5611
- Woodson K, Mason J, Choi SW, Hartman T, Tangrea J, Virtamo J, Taylor PR, Albanes D. Hypomethylation of p53 in peripheral blood DNA is associated with the development of lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 69-74
- Ehrlich M, Jiang G, Fiala E, Dome JS, Yu MC, Long TI, Youn B, Sohn OS, Widschwendter M, Tomlinson GE, Chintagumpala M, Champagne M, Parham D, Liang G, Malik K, Laird PW. Hypomethylation and hypermethylation of DNA in Wilms tumors. *Oncogene* 2002; 21: 6694-6702
- Wang LD, Guo RF, Fan ZM, He X, Gao SS, Guo HQ, Matsuo K, Yin LM, Li JL. Association of methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase promoter polymorphisms with genetic susceptibility to esophageal and cardia cancer in a Chinese high-risk population. *Dis Esophagus* 2005; 18: 177-184
- Zhang J, Zolt RB, Li Y, Wang R, Kiel S, Schulz WA, Wen D, Chen Z, Zhang L, Wang S, Gabbert HE, Sarbia M. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and predisposition towards esophageal squamous cell carcinoma in a German Caucasian and a northern Chinese population. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 574-580
- 吴建中, 高长明, 丁建化, 刘燕婷, 臧宇, 李苏平, 胡旭, Takezaki Toshiro. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因C677T多态性与食管癌易感性的关系. 肿瘤 2002; 22: 268-270
- Yang CX, Matsuo K, Ito H, Shinoda M, Hatooka S, Hirose K, Wakai K, Saito T, Suzuki T, Maeda T, Tajima K. Gene-environment interactions between alcohol drinking and the MTHFR C677T polymorphism impact on esophageal cancer risk: results of a case-control study in Japan. *Carcinogenesis* 2005; 26: 1285-1290
- Stolzenberg-Solomon RZ, Qiao YL, Abnet CC, Ratnasinghe DL, Dawsey SM, Dong ZW, Taylor PR, Mark SD. Esophageal and gastric cardia cancer risk and folate- and vitamin B(12)-related polymorphisms in Linxian, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1222-1226
- Xiao Y, Shan K, Li Y, Zhao Y, Qi X, Xie Y, Wu C, Ma J, Liu H, Xu Y, Guan Z, Ren X. 5, 10-methylene tetrahydrofolate reductase polymorphism in three nationalities of Guizhou in China. *Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi* 2005; 22: 219-221
- Kureshi N, Ghaffar S, Siddiqui S, Salahuddin I, Frossard PM. Head and neck cancer susceptibility: a genetic marker in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004; 66: 241-245
- Schneider JA, Rees DC, Liu YT, Clegg JB. Worldwide distribution of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1258-1260
- Miao X, Xing D, Tan W, Qi J, Lu W, Lin D. Susceptibility to gastric cardia adenocarcinoma and genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase in an at-risk Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1454-1458
- Shen H, Xu Y, Zheng Y, Qian Y, Yu R, Qin Y, Wang X, Spitz MR, Wei Q. Polymorphisms of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase and risk of gastric cancer in a Chinese population: a case-control

■同行评价

本文对MTHFR C677T基因多态性与新疆哈族和汉族食管癌易感性的关系进行了探讨与研究, 提供了充足的有意义的信息, 具有科学性和可读性, 能反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平。

- study. *Int J Cancer* 2001; 95: 332-336
- 29 Otani T, Iwasaki M, Hanaoka T, Kobayashi M, Ishihara J, Natsukawa S, Shaura K, Koizumi Y, Kasuga Y, Yoshimura K, Yoshida T, Tsugane S. Folate, vitamin B6, vitamin B12, and vitamin B2 intake, genetic polymorphisms of related enzymes, and risk of colorectal cancer in a hospital-based case-control study in Japan. *Nutr Cancer* 2005; 53: 42-50
- 30 张健慧, 李琰, 郭炜, 王瑞, M. SARBIA, S. KIEL, 温登瑰, 魏丽珍, 陈志峰, 何明, 卢钢, 张立玮, 吴明利, 王士杰. 利用LightCycler研究食管鳞状细胞癌与MTHFR C677T多态性的关系. *生物化学与生物物理进展* 2003; 30: 555-559

电编 张敏 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

第六届全国消化道恶性病变介入治疗研讨会第二轮通知

本刊讯 第六届全国消化道恶性病变介入治疗研讨会于2006-09-15/18在浙江省杭州市举行. 本届会议由上海同仁医院和浙江省中医院联合主办, 中华放射学杂志、中华消化内镜杂志、世界华人消化杂志和介入放射学杂志共同协办. 会议将邀请众多著名专家围绕消化疾病介入诊治新热点及消化道内支架治疗的热门技术和疑难问题进行专题演讲和实例操作, 并就消化道支架治疗中的疑难病例和出现问题以沙龙形式深入研讨. 参会代表可获国家级继续教育 I 类学分12分.

1 会议主要议题

消化疾病诊治进展、消化内镜治疗新技术应用、化疗药物应用新进展、上消化道吻合口梗阻和瘘的综合治疗、胸腔胃穿瘘的支架封堵技术、肠道支架临床应用、肝门部胆道梗阻的内支架治疗、食管及胃肠道支架难点研讨以及其他介入新技术应用等.

2 征文内容

征集消化道恶性病变内镜治疗、介入放射治疗、外科治疗、肿瘤化学治疗、生物治疗及免疫治疗等方面的论著、文献综述、临床经验、个案报告等稿件. 欢迎消化、介入放射、肿瘤、普外胸外及、肝胆外科等相关学科医师投稿参会.

3 投稿要求

专题讲座由组委会约稿. 论著需1000字以内的标准论文摘要, 包括目的、方法、结果与结论四要素. 经验交流、短篇报道等全文限1000字以内. 所有稿件一律要求电脑打印用E-mail投稿, 邮寄者需附WORD格式软盘(请自留稿底, 恕不退稿).

4 报名地址及要求

联系地址: 杭州市邮电路54号(浙江省中医院)吕宾 收, 邮编: 310006, 电话: 0571-87032028, 手机: 13906515409, E-mail: lvin@medmail.com.cn; 上海市愚园路786号(上海同仁医院)茅爱武 收, 邮编: 200050, 电话: 021-62524259-3397, 手机: 13371936559, E-mail: maoaw@sohu.com. 会议收费800元, 提前注册收费700元, 截稿日期: 2006-08-15.