

环氧化酶-2基因启动子区多态性与结直肠癌的易感性

张颖, 刘长明, 彭惠平, 张剑治, 蔡晓琴, 冯全林

张颖, 刘长明, 张剑治, 蔡晓琴, 南京中医药大学昆山附属医院检验科 江苏省昆山市 215300

彭惠平, 南京中医药大学昆山附属医院消化科 江苏省昆山市 215300

冯全林, 南京中医药大学昆山附属医院外科 江苏省昆山市 215300

张颖, 主任技师, 主要从事临床检验工作。

江苏省昆山市社会发展科技基金资助项目, No. KS1013

作者贡献分布: 张颖负责本研究的实验方案设计、样本基因型分析及论文撰写; 临床资料收集工作由刘长明与彭惠平完成; 张剑治与蔡晓琴负责临床样本收集; 冯全林负责本项研究的组织、质量控制及论文审核。

通讯作者: 冯全林, 主任医师, 215300, 江苏省昆山市朝阳路189号, 南京中医药大学昆山附属医院. ksfql@126.com

电话: 0512-57310000-8008

收稿日期: 2012-02-13 修回日期: 2012-03-14

接受日期: 2012-03-28 在线出版日期: 2012-06-18

Relationship between polymorphisms in the promoter region of the COX-2 gene and susceptibility to colorectal cancer

Ying Zhang, Chang-Ming Liu, Hui-Ping Peng, Jian-Zhi Zhang, Xiao-Qin Cai, Quan-Lin Feng

Ying Zhang, Chang-Ming Liu, Jian-Zhi Zhang, Xiao-Qin Cai, Department of Laboratory Medicine, Kunshan Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Kunshan 215300, Jiangsu Province, China

Hui-Ping Peng, Department of Digestive Disease, Kunshan Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Kunshan 215300, Jiangsu Province, China

Quan-Lin Feng, Department of Surgical Oncology, Kunshan Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Kunshan 215300, Jiangsu Province, China

Supported by: the Social Development Technology Project of Kunshan, No. KS1013

Correspondence to: Quan-Lin Feng, Chief Physician, Kunshan Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 189 Chaoyang Road, Kunshan 215300, Jiangsu Province, China. ksfql@126.com

Received: 2012-02-13 Revised: 2012-03-14

Accepted: 2012-03-28 Published online: 2012-06-18

Abstract

AIM: To investigate the correlation between polymorphisms in the promoter region (-1195G/A, rs689466) and 3'-untranslated region (8473T/C, rs5275) of the cyclooxygenase-2 (COX-2) gene and risk of colorectal cancer (CRC).

METHODS: A case-control study was performed

in 343 patients with CRC and 340 healthy individuals. The polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method was used to genotype the COX-2-1195G/A and COX-2-8473T/C polymorphisms. The SPSS 10.0 software was used to analyze genotypic and allelic frequencies.

RESULTS: We found no differences in allele or genotype distributions of COX-2-8473T/C between cases and controls (all $P > 0.05$). However, there was an obvious difference in the polymorphism distribution of COX-2-1195G/A between the CRC group and control group ($P < 0.001$). Stratification analysis revealed a significantly increased risk in CRC patients carrying the AG genotype (adjusted OR = 2.23; 95% CI 1.50-3.32), AA genotype (adjusted OR = 2.46; 95% CI 1.51-4.02) or (AG/AA) genotype (adjusted OR = 2.27; 95% CI 1.55-3.34) compared to the control group. There was no difference in the distribution of each COX-2 genotype between colon and rectal cancer. Patients carrying the COX-2-1195A allele had a higher risk of lymph node metastasis and CRC progression.

CONCLUSION: COX-2-1195AG/AA genotype is associated with a higher risk of CRC, lymph node metastasis and CRC progression.

Key Words: Colorectal cancer; Polymorphism; Cyclooxygenase-2

Zhang Y, Liu CM, Peng HP, Zhang JZ, Cai XQ, Feng QL. Relationship between polymorphisms in the promoter region of the COX-2 gene and susceptibility to colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(17): 1579-1584

摘要

目的: 探讨环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)基因启动子区的-1195(G/A, rs689466)及3'非翻译区的8473(T/C, rs5275)2个位点的基因多态性与结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病风险的相关性。

方法: 采用病例-对照研究, 利用聚合酶链式

■背景资料

随着我国生活水平的不断提高, 人们的的生活方式也有了很大变化, 结直肠癌(CRC)发病率呈明显上升趋势。其中, 90%CRC的发生是环境因素与遗传因素交互作用的结果。

■同行评议者

李革, 副教授, 延边大学附属医院

■研究前沿

环氧化酶-2(COX-2)在一些肿瘤中存在的过度表达现象与肿瘤的发生发展密切相关, COX-2基因多态性因影响其功能与多种肿瘤相关。

反应和限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restrictive fragment length polymorphism, PCR-RFLP)分析方法, 对343例CRC患者和340例健康人的COX-2基因的2个位点的多态性进行检测, 采用SPSS11.0软件包统计分析各位点的基因型分布和等位基因频率。

结果: COX-2-8473位点多态性的各基因型频率在病例组及对照组中分布均无显著差异($P>0.05$), 但COX-2-1195位点多态性的基因型频率在二组中分布有显著性差异($P<0.001$), 结果显示CRC患者COX-2-1195AG基因型在病例组的频率较对照组显著增高(校正后OR = 2.23; 95%CI: 1.50-3.32), AA基因型在病例组中的频率亦较对照组高(校正后OR = 2.46; 95%CI: 1.51-4.02), A等位基因携带者在病例组中的频率高于对照组(校正后OR = 2.27; 95%CI: 1.55-3.34)。各基因型分布在结肠癌及直肠癌中的分布无显著性差异($P>0.05$)。COX-2-1195A等位基因与淋巴结转移及TNM分期有显著相关性。

结论: COX-2-1195位点AG/AA基因型是CRC的风险因素, 且与CRC的淋巴结转移及TNM分期相关。

关键词: 结直肠癌; 多态性; 环氧化酶-2

张颖, 刘长明, 彭惠平, 张剑治, 蔡晓琴, 冯全林. 环氧化酶-2基因启动子区多态性与结直肠癌的易感性. 世界华人消化杂志 2012; 20(17): 1579-1584

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1579.asp>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化系统恶性肿瘤, 发生率仅次于胃癌和食管癌。在我国常见恶性肿瘤死亡中CRC在男性占第5位, 女性占第6位。随着我国生活水平的不断提高, 人们的生活方式也有了很大变化, CRC发病率呈明显上升趋势。分子流行病学证实肿瘤发生与个体的遗传背景及环境的交互作用关系密切, 90%CRC的发生是环境因素与遗传因素交互作用的结果。近年来研究显示, 环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)在一些肿瘤中存在过度表达现象, 提示COX-2可能与肿瘤的发生发展密切相关^[1]。COX-2位于染色体1q25.2-q25.3, 包括10个内含子和9个外显子。位于COX-2 3'非翻译区的8473T>C(rs5275)位点可影响调节蛋白的结果进而对COX-2 mRNA的稳定性及表达产生影响^[2]。亦有研究显示, COX-2启动子区

的-1195G>A(rs689466)变异形成1个转录因子c-Myb结合位点, 且A等位基因与COX-2的高表达相关^[3]。因此探讨COX-2启动子区的基因多态性与CRC发生的相关性有着重要的理论意义。本研究拟采用病例-对照的分子流行病学方法, 用聚合酶链式反应和限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restrictive fragment length polymorphism, PCR-RFLP)技术对COX-2基因-8473和-1195位点的基因多态性与CRC发生的相关性进行研究, 并旨在探讨COX-2基因多态性与CRC发生的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 2007-08/2011-03收集于江苏省昆山市中医院的进行手术并经病理确诊的CRC患者343例设为病例组, 最大年龄为93岁, 最小年龄为30岁, 平均年龄为63.22岁±12.29岁, 男女性别比为230:113。选取同期到医院参加体检健康的340名志愿者设为健康对照组, 最大年龄为91岁, 最小年龄为44岁, 年龄平均为62.47岁±11.20岁, 男女性别比为212:128。收集研究人群的基本资料, 包括吸烟、饮酒及CRC组的病理资料, 临床分期采用国际抗癌协会UICC 1987年的TNM分期法。DNA提取试剂盒购自美国Gentra公司; DNA聚合酶由大连Takara公司提供; 限制性内切酶Pvu II和Bcl I购自Ferments Life Sciences公司; 引物由上海Invitrogen有限公司合成; Mastercycler gradient PCR购自德国Eppendorf公司; UVP EC3 Imaging System购自美国UVP公司。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及基因组DNA提取: 经研究对象知情同意后, 采集静脉血置于3 mL EDTA抗凝管中, 离心去血清后在剩下的细胞中加入300 mL人红细胞裂解液, 混匀震荡3 min溶解红细胞, 10 000 g离心30 s, 沉淀白细胞, 加入细胞裂解液后按Gentra公司说明书提取DNA。

1.2.2 COX-2基因多态性检测: 采用PCR-RFLP技术分析COX-2基因启动子区的-1195G>A位点及3'非翻译区8473T>C位点的基因多态性。PCR扩增的引物序列依次为: COX-2 1195G>A F: 5'TCTCACCTCACATGCTCCT3', R: 5'TCTTTTCTGTCCACTTTTCCA3'; COX-2 8473T>C F: 5'AGAATTTTAAAGTACTTTTAGT3', R: 5'CTTTTACAGGTAGTTCTACCC3'。2个PCR反应体系均为50 μL, 包括以下组分: 10×Buffer 5.0 μL, MgCl₂ 3.0 μL, dNTPs 4.0 μL, 上下游引物

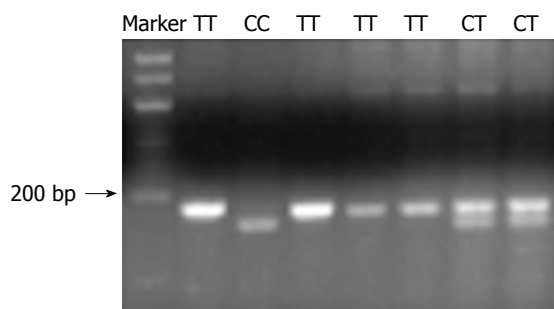


图1 COX-2-8473位点基因多态性RFLP分析.

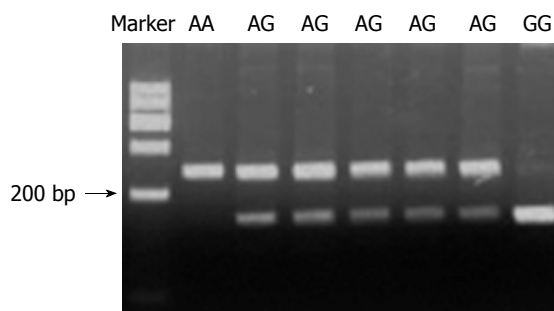


图2 COX-2-1195位点基因多态性RFLP分析.

各1.0 μ L, DNA聚合酶1.25 U, 模板50 ng, 灭菌双蒸馏水补足反应体积至50 μ L. 扩增条件为94 $^{\circ}$ C 45 s, 54 $^{\circ}$ C(COX-2-8473)或55 $^{\circ}$ C(COX-2-1195) 45 s, 72 $^{\circ}$ C 45 s, 共40个循环. PCR产物分别用 *Pvu* II 和 *Bcl* I 酶切, 体系均为PCR产物10 μ L, 酶10 U, 10 \times Buffer Tango 3.0 μ L, 灭菌双蒸馏水补足反应体积至30 μ L, 水浴37 $^{\circ}$ C过夜. 3%琼脂糖凝胶电泳鉴定结果, 同时选取10%样本进行重复检测.

统计学处理 用SPSS11.0软件包进行统计学分析. 计算各组等位基因和基因型频率的分布, χ^2 检验分析各组等位基因和基因型频率分布的差异, 并通过比数比(OR)计算进行相关性分析.

2 结果

2.1 COX-2基因启动子区-8473及-1195位点的PCR扩增及酶切分析 COX-2-8473位点的PCR产物为177 bp, 经 *Bcl* I 酶切电泳后产生156 bp、21 bp 2个片段为CC型, 产生177 bp、156 bp、21 bp 3个片段为TC型(图1); COX-2-1195位点的PCR产物为237 bp, 经 *Pvu* II 酶切后仅有237 bp 为AA基因型, 含有237 bp、164 bp、73 bp 3个片段为AG基因型, 而含有164 bp、73 bp 2个片段为GG基因型(图2); 计算以上位点的多态性基因型分布, 经检验对照组基因型分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡, 可认为研究人群来自于平衡

表1 CRC组及对照组样本的基本情况n(%)

| | CRC组 | 对照组 | P值 |
|-------|-------------------|-------------------|-------|
| 年龄(岁) | 63.22 \pm 12.29 | 62.47 \pm 11.20 | 0.408 |
| 性别 | | | |
| 男 | 230(67.06) | 212(62.35) | 0.198 |
| 女 | 113(32.94) | 128(37.65) | |
| 吸烟情况 | | | 0.535 |
| 不吸烟 | 247(72.01) | 252(74.12) | |
| 吸烟 | 96(27.99) | 88(25.88) | |
| 饮酒情况 | | | 0.463 |
| 不饮酒 | 276(80.47) | 281(82.65) | |
| 饮酒 | 67(19.53) | 59(17.35) | |
| 分化程度 | | | |
| 高、中 | 212(61.81) | | |
| 低 | 131(38.19) | | |
| 淋巴结转移 | | | |
| 无转移 | 182(53.06) | | |
| 有转移 | 161(46.94) | | |
| TNM分期 | | | |
| I | 76(22.16) | | |
| II | 73(21.28) | | |
| III | 89(25.95) | | |
| IV | 105(30.61) | | |

■创新亮点

本研究拟采用病例-对照的分子流行病学方法, 用PCR-RFLP技术对COX-2基因多态性与CRC发生的相关性进行研究, 具有一定创新性.

群体, 具有群体代表性.

2.2 CRC组与对照组的人群的基本特征 研究人群基本特征所示, 在性别、年龄、吸烟、饮酒特征上没有显著性差异(表1). CRC组的病理特征如表1所示.

2.3 COX-2基因-8473及-1195位点的基因型分布与CRC的危险性分析 COX-2-8473的各基因型频率在对照组与病例组之间均无显著差异($P>0.05$). 但COX-2-1195 AG基因型在病例组中的分布频率显著高于对照组(校正后OR = 2.23; 95%CI 1.50-3.32), AA基因型在病例组中的频率亦较对照组高(校正后OR = 2.46; 95%CI 1.51-4.02), A等位基因携带者在病例组中的频率高于对照组(校正后OR = 2.27; 95%CI 1.55-3.34, 表2).

2.4 COX-2-8473及-1195位点的多态性基因频率与结肠癌和直肠癌的相对风险性分析 COX-2-8473的各基因型频率在病例组及对照组中的频率分布没有显著性差异($P>0.05$), 且在结肠癌及直肠癌中分布也没有显著性差异($P>0.05$); COX-2-1195 AG及AA基因型在结肠癌及直肠癌中的频率均高于对照组, 在结肠癌及直肠癌中分布频率没有显著性差异(表3).

2.5 COX-2-1195位点的多态性基因频率与CRC病理特征 COX-2-1195各基因型在高、中分化

■应用要点

本研究分析COX-2的基因多态性与CRC发生风险及肿瘤的生物学特征,有助于阐明结肠癌易感性的分子基础,为结肠癌的预防提供了实验依据。

表 2 COX-2-8473及-1195 SNP在病例组及对照组中的分布

| 基因型 | 病例组n(%) | 对照组n(%) | OR(95%CI) | OR(95%CI) ¹ | P值 |
|------------|------------|------------|-----------------|------------------------|-------|
| COX-2-8473 | | | | | |
| TT | 218(63.56) | 202(59.41) | 1.00 | 1.00 | 0.533 |
| TC | 105(30.61) | 115(33.82) | 0.85(0.61,1.17) | 0.84(0.60,1.16) | |
| CC | 20(5.83) | 23(6.76) | 0.81(0.43,1.51) | 1.35(0.63,2.90) | |
| TC/CC | 125(36.44) | 138(40.59) | 0.83(0.62,1.14) | 0.82(0.43,1.57) | |
| COX-2-1195 | | | | | |
| GG | 50(14.58) | 94(27.65) | 1.00 | 1.00 | 0.000 |
| AG | 216(62.97) | 184(54.12) | 2.21(1.49,3.28) | 2.23(1.50,3.32) | |
| AA | 77(22.45) | 62(18.24) | 2.33(1.45,3.77) | 2.46(1.51,4.02) | |
| AG/AA | 293(85.42) | 246(72.35) | 2.24(1.53,3.28) | 2.27(1.55,3.34) | |

¹经性别、年龄、吸烟、饮酒校正后。

表 3 COX-2-8473、COX-2-1195基因多态性与结肠癌和直肠癌发生的分层分析

| 基因型 | 对照组n(%) | 结肠癌 | | 直肠癌 | |
|------------|------------|------------|------------------------|------------|------------------------|
| | | n(%) | OR(95%CI) ¹ | n(%) | OR(95%CI) ¹ |
| COX-2-8473 | | | | | |
| TT | 202(59.41) | 136(64.15) | 1.00 | 82(62.60) | 1.00 |
| TC | 115(33.82) | 68(32.08) | 0.83(0.57,1.21) | 37(28.24) | 0.80(0.50,1.26) |
| CC | 23(6.76) | 8(3.77) | 0.52(0.22,1.22) | 12(9.16) | 1.12(0.43,2.95) |
| TC /CC | 138(40.59) | 76(35.85) | 0.77(0.54,1.10) | 49(37.40) | 1.41(0.65,3.07) |
| COX-2-1195 | | | | | |
| GG | 94(27.65) | 30(14.15) | 1.00 | 20(15.27) | 1.00 |
| AG | 184(54.12) | 134(63.21) | 2.28(1.43,3.65) | 82(62.59) | 2.11(1.22,3.67) |
| AA | 62(18.24) | 48(22.64) | 2.63(1.49,4.67) | 29(22.13) | 2.23(1.15,4.34) |
| AG/AA | 246(72.35) | 182(85.85) | 2.34(1.48,3.69) | 111(84.73) | 2.13(1.25,3.64) |

¹经性别、年龄、吸烟、饮酒校正后。

及低分化CRC组与对照组的分布频率均有显著性差异($P<0.05$)。高、中分化程度与低分化程度组间没有显著性差异($P=0.360$)。COX-2-1195各基因型在淋巴结转移组与对照组的分布有显著性差异($P<0.001$)。而在无淋巴结转移组与对照组中的分布频率没有显著性差异($P=0.061$)。基因型分布在淋巴结转移组及无转移组间有显著性差异($P=0.015$)。在与TNM分期的分组比较中结果显示, COX-2-1195基因型在 I - II 期组与对照组的分布没有显著性差异($P=0.260$)。而在 III - IV 组中各基因型与对照组中的分布频率有显著性差异($P<0.001$)。且COX-2-1195各基因型在 I - II 期及 III - IV 期组间分布有显著性差异($P<0.001$, 表4)。

3 讨论

COX-2是催化花生四烯酸产生前列腺素族的关

键限速酶之一, 正常生理状态下表达甚少, 而在各种刺激因子存在时表达增加^[4]。近年来研究显示COX-2在包括CRC在内的一些肿瘤中存在过度表达现象, 提示COX-2在CRC的发生过程中起着重要作用。研究显示COX-2的基因多态性与多肿瘤发生相关^[5-7]。本文采用PCR-RFLP技术对343例CRC患者和340例健康人进行病例-对照研究, 探讨COX-2基因多态性与CRC的易感性关系, 并分析其与CRC患者病理特点相关性。研究结果显示COX-2启动子区-1195位点的基因多态性与CRC的发病风险相关, A等位基因是CRC的风险因素, 且A等位基因与淋巴结转移和TNM分期有显著相关性。

COX-2基因多态性有种族差异, 不同种族中基因型的频率不同, 本研究的COX-2-1195基因型在对照组中的分布与Zhang等^[3]在中国汉族人群中开展的食管癌研究中的对照组结果相一致

表 4 COX-2 SNP-1195G>A与结直肠癌生物学行为的关系

| 病理特征 | n | COX-2-1195 G>A基因型分布 | | | P值 |
|----------|-----|---------------------|-------|-------------------------|--------|
| | | GG | AG/AA | OR(95% CI) ¹ | |
| 对照组 | 94 | 246 | | 1.00 | |
| 分化程度 | | | | | 0.360 |
| 高、中 | 212 | 28 | 184 | 2.50(1.56, 4.02) | <0.001 |
| 低 | 131 | 22 | 109 | 1.92(1.35, 3.25) | 0.020 |
| 淋巴结转移 | | | | | 0.015 |
| 无转移 | 182 | 36 | 146 | 0.99(0.99, 2.41) | 0.061 |
| 有转移 | 161 | 14 | 147 | 6.25(3.48, 11.30) | <0.001 |
| TNM分期 | | | | | <0.001 |
| I - II | 149 | 33 | 115 | 1.35(0.82, 2.12) | 0.260 |
| III - IV | 194 | 17 | 177 | 2.65(1.48, 4.62) | <0.001 |

¹经性别、年龄、吸烟、饮酒校正后。

(GG: 22.5%, AG: 53.4%, AA: 24.1%)。COX-2-1195 A等位基因是肿瘤发生的危险因素, 在包括胃癌^[8]、食管癌^[9]、胰腺癌^[10]及胆囊癌^[11]中都得到了证实。COX-2启动子含有多个转录因子的结合位点, 有研究报道COX-2-1195的G>A突变形成了1个c-Myb转录因子结合位点, 增强了COX-2的启动子活性, 进而提高了其转录活性, A等位基因与高水平的COX-2转录相关^[3]。而其高表达可以通过多种途径促进肿瘤的形成, 其中最为关注的是COX-2高表达可使金属蛋白酶-2活性增加, 膜金属蛋白酶表达增多, 有利于癌肿侵袭淋巴结而发生转移。本研究也显示高表达基因型(AG/AA)与CRC的淋巴结转移及TNM分期相关, 可能与这一机制相关。陈志刚等^[12]对118例CRC样本进行分析, 结果显示COX-2高表达与淋巴结转移及肿瘤的分期相关, 本研究结果与之相一致。本研究对3'非翻译区的8473 T>C基因多态性与CRC的发病风险性分析结果表明, 该基因多态性与CRC的发病风险无相关性, 结果与Siezen等^[13]及Cox等^[14]报道相一致。

之前研究学者始终将结肠癌与直肠癌统一为CRC, 然而结肠和直肠不管是在胚胎学、解剖学, 生理学还是在遗传学上都有不同^[15], 研究表明结肠癌和直肠癌的发病机制尚存在差异。本研究还对病例组针对CRC的不同部位进行了分层分析, 此前我们开展的一项研究亦显示CRC与基因多态性的发生有部位的特异性^[16], 但在此研究中我们没有发现结肠癌与直肠癌对于COX-2基因多态性存在显著性差异, 提示COX-2的表达对于CRC的发生没有部位特异性, 现有研究未见相关的报道, 有待于进一步证实。

本研究对COX-2基因启动子区多态性与CRC发病风险进行了探讨, 但仍存在有一些不足的地方, 首先是研究虽然纳入了CRC患者343例, 但进行分层分析来说样本量相对较少, 可能会对研究结果产生影响。总之, 本研究结果表明, COX-2-1195AG/AA基因型是CRC的风险因素, 且与CRC的淋巴结转移及TNM分期有显著相关性, 此研究有助于阐明CRC易感性的分子基础, 为CRC的预防提供了实验依据。

4 参考文献

- Romano M, Claria J. Cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase converging functions on cell proliferation and tumor angiogenesis: implications for cancer therapy. *FASEB J* 2003; 17: 1986-1995
- Dixon DA. Dysregulated post-transcriptional control of COX-2 gene expression in cancer. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 635-646
- Zhang X, Miao X, Tan W, Ning B, Liu Z, Hong Y, Song W, Guo Y, Zhang X, Shen Y, Qiang B, Kadlubar FF, Lin D. Identification of functional genetic variants in cyclooxygenase-2 and their association with risk of esophageal cancer. *Gastroenterology* 2005; 129: 565-576
- Gasparini G, Longo R, Sarmiento R, Morabito A. Inhibitors of cyclo-oxygenase 2: a new class of anti-cancer agents? *Lancet Oncol* 2003; 4: 605-615
- Liang Y, Liu JL, Wu Y, Zhang ZY, Wu R. Cyclooxygenase-2 polymorphisms and susceptibility to esophageal cancer: a meta-analysis. *Tohoku J Exp Med* 2011; 223: 137-144
- Liu F, He Y, Peng X, Wang W, Yang X. Association of the 8473T > C cyclooxygenase-2 (COX-2) gene polymorphism with lung cancer risk in Asians. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11: 1257-1262
- Liu JL, Liang Y, Wang ZN, Zhou X, Xing LL. Cyclooxygenase-2 polymorphisms and susceptibility to gastric carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5510-5517
- Liu F, Pan K, Zhang X, Zhang Y, Zhang L, Ma J, Dong C, Shen L, Li J, Deng D, Lin D, You W. Genetic variants in cyclooxygenase-2: Expression and risk of gastric cancer and its precursors in a Chinese population. *Gastroenterology* 2006; 130: 1975-1984
- Guo Y, Zhang X, Tan W, Miao X, Sun T, Zhao D, Lin D. Platelet 12-lipoxygenase Arg261Gln polymorphism: functional characterization and association with risk of esophageal squamous cell carcinoma in combination with COX-2 polymorphisms. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 197-205
- Zhao D, Xu D, Zhang X, Wang L, Tan W, Guo Y, Yu D, Li H, Zhao P, Lin D. Interaction of cyclooxygenase-2 variants and smoking in pancreatic cancer: a possible role of nucleophosmin. *Gastroenterology* 2009; 136: 1659-1668
- Srivastava K, Srivastava A, Pandey SN, Kumar A, Mittal B. Functional polymorphisms of the cyclooxygenase (PTGS2) gene and risk for gallbladder cancer in a North Indian population. *J Gastroenterol* 2009; 44: 774-780
- 陈志刚, 魏嘉, 禹立霞, 钱晓萍, 刘宝瑞. 环氧化酶-2单核苷酸多态性与结直肠癌生物学行为的相关性研究. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2009; 29: 963-966

■同行评价

本文有较好的创新性, 方法先进, 得出很有意义的结论, 为结肠癌的预防提供了实验依据。

- 13 Siezen CL, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Kram NR, van Doeselaar M, van Kranen HJ. Polymorphisms in the genes involved in the arachidonic acid-pathway, fish consumption and the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2006; 119: 297-303
- 14 Cox DG, Pontes C, Guino E, Navarro M, Osorio A, Canzian F, Moreno V. Polymorphisms in prostaglandin synthase 2/cyclooxygenase 2 (PTGS2/COX2) and risk of colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 339-343
- 15 宋武, 何裕隆, 蔡世荣, 张常华, 陈创奇, 张信华, 彭建军, 詹文华. 结直肠腺癌病理分型的临床预后分析意义及分析. *中华消化杂志* 2009; 29: 249-253
- 16 朱婵, 张颖, 鲍倩, 徐勇飞, 渠利利, 唐志鹏, 田福亮, 王书奎. X线损伤交叉互补基因1多态性与结直肠癌易感性研究. *中华消化杂志* 2011; 31: 39-43

编辑 张姗姗 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周一组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行核对, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四月内完成. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-18)