

· 综述 ·

环氧化物水解酶基因多态与疾病遗传易感性研究进展

曹燕燕 边建超

环氧化物水解酶(epoxide hydrolase, EH)是参与外源性化学物质体内生物转化第二时相反应的一种重要代谢酶。编码该酶的基因在进化过程中会出现一定程度的变异,即基因多态,使其在代谢过程中的作用发生相应改变。EH 基因多态导致个体对环境中毒物或致癌物的易感性不同,从而发生疾病的危险性亦不同。关于 EH 基因多态与疾病易感性的关系,国内外已经有不少报道,现综述如下。

1. EH 的功能:EH 在机体各种器官和组织中都可以表达,主要存在于细胞内质网和胞液中。该酶通过水化作用促使各种具有活性的外源性环氧化物以及一相反应过程中所产生的各种不稳定的环氧化物水解,形成可溶性的二醇类而排出体外。目前发现至少有 5 种类型的 EH,其中研究最多的是微粒体环氧化物水解酶(mEH)。mEH 在肝、肾中表达水平最高,催化环氧化中间产物水解,形成反式的、更易溶于水的二氢二醇而排出体外。其作用底物范围广泛,包括毒物、致癌物和抗惊厥类药物等^[1]。但是,目前有报道指出,mEH 对于多环芳香族碳水化合物化合物的生物活化可能具有潜在的催化作用^[2]。

2. EH 的基因多态:mEH 是一种单基因酶,由 EPHX1 基因编码,具有高度保守性。EPHX1 定位于人类染色体 1q42.1^[3,4],其长度为 20 271 bp,由 9 个外显子和 8 个内含子构成。该基因转录形成的 mRNA 长约 1.8 Kb,编码含有 455 个氨基酸残基的蛋白质^[5]。

国内外研究表明,EPHX1 存在于编码区的多态通过影响蛋白质的稳定性而改变酶的活性。第 3 外显子存在 T→C 转换,导致 EPHX1 第 113 密码子由 TAC 转变为 CAC,其编码的氨基酸残基由酪氨酸转变为组氨酸,第 4 外显子存在 A→G 转换,导致第 139 密码子由 CAT 转变为 CGT,其编码的氨基酸残基也由组氨酸转变为精氨酸。mEH 活性在人群中存在个体差异,体外试验表明,这两种突变前者使酶活性降低 40%,后者使酶活性升高约 25%^[6]。沈福民,胡应^[7]对第 113 密码子的研究结论与上述相同。

EPHX1 第 3 外显子发生点突变形成等位基因 HYL1 * 2,第 4 外显子发生点突变形成等位基因 HYL1 * 3。第 3 外显子野生型等位基因 HYL1 * 1 具有 EcoR V 的酶切位点,突

变后的 HYL1 * 2 失去了此酶切位点,第 4 外显子野生型等位基因 HYL1 * 1 不含有 Rsa I 内切酶位点,而突变后的 HYL1 * 3 则形成了该酶切位点。因此,可以应用 EcoR V 和 Rsa I 两种限制性内切酶对 EPHX1 的基因型进行检测。

除编码区外,EPHX1 的 5' 端侧翼区存在的多态位点目前也已经被鉴定出来。Raaka 等^[8]用 SSCP 法和直接 DNA 测序法发现该基因上游区域(从 -743 到 +185 bp,相对于转录起始位点)存在 7 个多态位点。研究表明,这些多态位点对转录调节作用的影响可能不同,其中对报告基因的转录活性影响程度最大约为 30%。Laura 等^[9]对 -613C/T 多态位点进行的体外实验证实了该位点多态影响报告基因的转录活性为 30%,同时还发现该位点和 -699C/T 之间存在很强的连锁不平衡。

3. mEH 基因多态与肝癌的遗传易感性:Laura 等^[9]在意大利的研究显示,HYL1 * 2 等位基因的频率在对照组为 0.34,肝炎组为 0.32,肝硬化组为 0.38,肝癌组为 0.48,表明疾病严重程度和 HYL1 * 2 频率有关($P = 0.004$)。第 3 外显子 HYL1 * 1/* 2 和 HYL1 * 2/* 2 基因型与肝癌可能存在关联,OR 为 2.2(95% CI: 1.0~4.6)。而第 4 外显子 HYL1 * 1/* 3 和 HYL1 * 3/* 3 基因型以及 -613C/T 多态与肝癌均无关联。沈福民,胡应^[7]在中国启东地区的研究中,HYL1 * 2 等位基因在肝癌患者和正常对照中的频率为 0.724 和 0.552。比较两组中 mEH 各基因型的分布,发现肝癌患者第 3 外显子 HYL1 * 2/* 2 基因型频率明显高于 HYL1 * 1/* 2,而后者又明显高于 HYL1 * 1/* 1,且呈剂量-反应关系($\chi^2 = 4.5, P < 0.05$)。McGlynn 等^[10]在中国的研究也表明,HYL1 * 2 等位基因能够使肝癌发病危险增加 3.3 倍。Tiemersma 等^[11]在苏丹通过检测肝癌患者和正常对照的 mEH 基因型,也认为 HYL1 * 2 等位基因会增加肝癌的发病危险,OR 值为 3.1(95% CI: 1.18~8.12)。但是,如果按年龄和地区进行分层分析,则这种关系有减弱趋势,OR 值为 2.56。Wong 等^[12]在高加索人的研究中,肝癌患者、酒精性肝病和正常对照中 HYL1 * 2 等位基因的频率分别为 0.359、0.341 和 0.308;HYL1 * 3 的频率分别为 0.179、0.270 和 0.145。该研究表明,肝癌患者的第 3、4 外显子各种基因型均和正常对照无差异,而酒精性肝病与第 4 外显子 HYL1 * 1/* 3 和 HYL1 * 3/* 3 基因型存在关联,OR 值为 2.38(95% CI: 1.27~4.47)。这表明 HYL1 * 3 等位基因可能是高加索人发生酒精性肝病的危险因素。

4. mEH 基因多态与肺癌及其他肺部疾患的遗传易感性:吸烟是肺癌的危险因素,但只有部分吸烟者最终发生肺癌。mEH 是参与烟草中重要致癌物苯并芘(a)代谢的重要解毒

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39870654)

作者单位:200232 上海,复旦大学公共卫生学院流行病学教研室

通信作者:边建超 Email:jcbian@shmu.edu.cn jcbian@sohu.com

酶,其多态会引起酶活性的改变。国内外对 mEH 基因多态和肺癌的关系进行了大量研究,但结论却不尽相同。

第 3 外显子基因型 HLY1 * 2/* 2 和 HYL1 * 1/* 2 导致 mEH 活性下降,具有这两种基因型的个体,对烟草中致癌物的解毒能力下降,从而易患肺癌。在 Yin 等^[13]的研究中,南京人的 HLY1 * 2/* 2 基因型频率在肺癌组和正常对照组中分别为 0.179 和 0.167。mEH 第 3、4 外显子多态和肺癌之间在总体上无关联。但如果按吸烟史进行分层,则吸烟者第 3 外显子 HLY1 * 2/* 2 和 HYL1 * 1/* 2 基因型与肺癌有较强关联,其 OR 值为 5.66;在不吸烟者中两者无关联,OR 值为 0.66。若按性别进行分层,则男性和女性中两者均无关联。若按组织学类型分层,则鳞癌与 HLY1 * 2/* 2 和 HYL1 * 1/* 2 基因型可能存在关联,其 OR 值为 3.23;而腺癌则与之无关联,其 OR 值为 1.37。这一结果表明携带 HLY1 * 2 等位基因的吸烟者发生肺癌的危险性较高,该等位基因更容易导致鳞癌的发生。

同时,也有人认为,由于 mEH 活性下降,降低了机体内苯并芘(a)和二醇的加合物水平,从而减少肺癌的发病危险^[14]。Stephanie 等^[15]在洛杉矶地区对非洲裔美国人的研究显示,肺癌患者中 HYL1 * 2/* 2 基因型频率(0.006)显著低于人群对照(0.049),其 OR 值为 0.08(95% CI: 0.01 ~ 0.62),表明该基因型是肺癌的保护因素。Simone 等^[5]在巴黎对高加索人中的吸烟者(每天吸烟 ≥ 5 支,持续 5 年以上)研究 mEH 基因型和肺癌的关系,结果表明,HLY1 * 2 等位基因在肺癌患者和医院对照中的频率分别为 0.3 和 0.463;HYL1 * 3 的频率分别为 0.197 和 0.177。若按性别、年龄、吸烟、职业暴露等因素进行调整,第 3 外显子 HLY1 * 1/* 2 基因型是吸烟者发生肺癌的保护因素,其 OR 值为 0.46。分析 mEH 不同活性水平与肺癌的关系,表明其高活性水平是肺癌发生的危险因素,调整 OR 值为 2.66。Jordi 等^[16]在西班牙也对高加索人中的吸烟者进行了研究。HLY1 * 2 等位基因在健康吸烟者中的频率(0.307)和一般人群(0.316)无差异($\chi^2 = 1.01, P = 0.6$),而肺癌患者的频率为 0.246。比较肺癌患者和健康吸烟对照中各个基因型的分布,具有 HYL1 * 2/* 2 基因型者发生肺癌的危险性下降,其调整 OR 值为 0.44(95% CI: 0.27 ~ 0.71);但是,活性增加的基因型 HYL1 * 3/* 3 却也降低肺癌的危险,OR 值为 0.55。这一结果似乎是矛盾的,可能与具有 HLY1 * 3/* 3 基因型的患者(3 例)和对照(7 例)过少有关。因此,有必要在增加样本量后进一步研究。而第 3 外显子 HLY1 * 1/* 2 和第 4 外显子 HYL1 * 1/* 3 两种基因型均与肺癌无关联。Lin 等^[17]在台湾对肺癌患者和医院对照进行研究,按病理类型分层,肺鳞状细胞癌和高活性基因型存在关联,OR 值为 1.96(95% CI: 1.04 ~ 3.70)。Zhao 等^[18]在非西班牙裔白人中的病例对照研究表明,第 4 外显子 HLY1 * 1/* 3 和 HYL1 * 3/* 3 基因型可能增加肺癌的发病危险,OR 为 1.56(95% CI: 0.99 ~ 2.46)。如果按年龄和吸烟史分层,这两种基因型是 < 64 岁者和有吸烟史者发生肺癌的危险因素,

其 OR 值分别为 2.27 和 2.22;而第 3 外显子 HLY1 * 1/* 2 和 HLY1 * 2/* 2 基因型总体上与肺癌无关联,若按年龄分层,则这两种基因型可能降低 < 64 岁者发生肺癌的危险性,OR 值为 0.47(95% CI: 0.22 ~ 0.99);若综合 mEH 活性与肺癌的关系,则具有高活性基因型者发生肺癌的危险性约增加 1.72 倍。

国内外的研究表明,mEH 基因多态和肺癌的关系存在种族差异。Wu 等^[19]在墨西哥裔美国人和非洲裔美国人中进行的病例对照研究表明,两者第 4 外显子各个基因型的分布差异均存在显著性,前者以 HLY1 * 1/* 1 居多,后者则以 HLY1 * 1/* 3 居多。在墨西哥裔美国人中,第 4 外显子 HLY1 * 1/* 3 和 HYL1 * 3/* 3 基因型是肺癌的危险因素,调整 OR 值为 3.6(95% CI: 1.26 ~ 10.42)。而第 3 外显子 HLY1 * 1/* 2 和 HYL1 * 2/* 2 基因型总体上和肺癌无关联,但若按年龄分层,则这两种基因型是 < 65 岁者发生肺癌的危险因素,调整 OR 值为 4.6(95% CI: 1.19 ~ 17.56)。而在非洲裔美国人中,却未见 mEH 各个基因型和肺癌存在关联。在 Stephanie 等^[15]的研究中,HLY1 * 2 等位基因在洛杉矶非洲裔美国人和高加索人中的频率分别为 0.208 和 0.279;HYL1 * 3 的频率分别为 0.289 和 0.191。非洲裔美国人的 HLY1 * 2/* 2 基因型可能是肺癌的保护因素,其 OR 值为 0.08(95% CI: 0.01 ~ 0.62),而高加索人中 mEH 各个基因型和肺癌均无关联。Persson 等^[20]在中国的研究表明,HLY1 * 2 等位基因的频率在肺癌患者和健康对照中分别为 0.49 和 0.42;而 HYL1 * 3 的频率分别为 0.13 和 0.10。肺癌患者第 3 外显子 HLY1 * 1/* 3 基因型频率显著高于健康对照,其 OR 值为 2.10(95% CI: 1.03 ~ 4.27),表明该基因型可能是发生肺癌的危险因素。但该研究中患者来源于中国,而正常对照却源于居住在瑞典的中国人,研究结论可能会受到选择偏倚的影响。

mEH 基因多态不仅和肺癌有关,而且还和其他肺部疾患存在关联。Smith, Harrison^[21]在苏格兰的研究中,HLY1 * 2 等位基因在对照组、肺癌组、哮喘组、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)组和肺气肿组的频率分别为 0.31、0.30、0.34、0.40 和 0.52;HYL1 * 3 的频率分别为 0.15、0.18、0.15、0.24 和 0.19。比较各组研究对象中基因型的分布,表明 HLY1 * 2/* 2 基因型是发生 COPD 和肺气肿的危险因素,其 OR 值分别为 3.5(95% CI: 1.5 ~ 8.0)和 5.6(95% CI: 2.7 ~ 11.5)。Takeyabu 等^[22]认为,日本吸烟者中肺气肿的发生和 mEH 各个基因型均无关联。而英国人中第 4 外显子 HYL1 * 1/* 3 基因型却和 COPD 相关联。张荣葆等^[23]在我国北方汉族吸烟者中研究 mEH 基因多态和 COPD 易感性的关系,发现 HLY1 * 2 等位基因频率在吸烟的 COPD 患者和健康者中分别为 0.691 和 0.578, HYL1 * 3 的频率分别为 0.182 和 0.192。两种等位基因的频率在患者和健康对照中均无差异(P 值均 > 20.3)。该研究初步表明,mEH 基因多态可能不是我国北方汉族人中的吸烟者发生 COPD 的遗传高危因素。

这些研究说明,mEH 基因多态和肺癌及其他肺部疾患的

关系并非完全一致,可能与生活方式、地域、环境及种族等多种因素有关。

5. mEH 基因多态与口咽癌、喉癌的遗传易感性 :Nadejda, Katjd^[24]对法国高加索人中吸烟者的研究表明, HLY1 * 2 等位基因在医院对照组、口咽癌组和喉癌组的频率分别为 0.404、0.323 和 0.287; HYL1 * 3 的频率分别为 0.155、0.182 和 0.190。第 3 外显子 HLY1 * 1/* 2 基因型是口咽癌和喉癌的保护因素,其 OR 值均为 0.4(95% CI 0.2~0.7),而其他基因型与这些疾病均无关联。在 Jordi 等^[25]对西班牙高加索人的研究中,喉癌患者和正常对照的 HLY1 * 2 等位基因频率分别为 0.277 和 0.310; HYL1 * 3 的频率分别为 0.152 和 0.187; 结果表明,第 3 外显子 HLY1 * 1/* 2 和 HYL1 * 2/* 2 基因型与喉癌均无关联,第 4 外显子 HLY1 * 1/* 3 和 HYL1 * 3/* 3 与之亦无关联。国内外对此方面的研究目前尚不多见。

6. mEH 基因多态与结肠癌的遗传易感性 :Harrison 等^[26]在苏格兰高加索人中的研究显示, HLY1 * 2 等位基因在结肠癌和人群对照中的频率分别为 0.396 和 0.305; HYL1 * 3 的频率分别为 0.145 和 0.150。结肠癌患者的 HLY1 * 2/* 2 基因型频率显著高于人群对照 ($P = 0.007$), OR 值为 3.84(95% CI : 1.83~8.04), 表明该基因型是结肠癌的危险因素。而第 4 外显子 HLY1 * 1/* 3 和 HYL1 * 3/* 3 的频率在结肠癌患者和对照中无差异。Ulrich 等^[27]对结肠腺瘤患者、息肉增生患者和医院对照的研究表明,若按吸烟量分层,则年消费 25 包烟以上者具有 HLY1 * 2/* 2 基因型时,发生结肠腺瘤和息肉增生的危险性均很高,OR 值分别为 4.9(95% CI : 1.9~12.9) 和 7.7(95% CI : 2.5~24.0),若按膳食因素分层,则每周食肉 ≥ 2 次者具有 HLY1 * 2/* 2 基因型时,发生结肠腺瘤的危险也较高,OR 值为 3.3(95% CI : 1.4~7.9)。而具有第 4 外显子 HLY1 * 1/* 3 和 HYL1 * 3/* 3 基因型时,则不增加结肠腺瘤和息肉增生的发病危险。在 Cortessis 等^[28]的研究中,洛杉矶地区高加索人、非洲裔美国人、拉丁美洲人和亚洲人的 HLY1 * 2 等位基因频率分别为 0.667、0.750、0.511 和 0.367; HYL1 * 3 的频率分别为 0.191、0.234、0.119 和 0.093。比较结肠腺瘤患者和正常对照中各种基因型的分布,表明结肠腺瘤与之均无关联。

7. mEH 基因多态与卵巢癌的遗传易感性 :研究表明, mEH 可能参与卵巢内雌激素的合成^[29]。Lancaster 等^[30]对高加索人进行的病例对照研究中,第 3 外显子 HLY1 * 1/* 1 基因型在卵巢癌患者和对照中的频率分别为 0.64 和 0.41,其 OR 值为 2.6(95% CI : 1.3~5.0, $P < 0.01$), 表明该基因型是卵巢癌的危险因素。但 Spurdle 等^[31]对澳大利亚人的研究却未见这种关联。若按病理类型分层,则该基因型反而对浸润型卵巢癌亚型具有保护作用,年龄调整 OR 值为 0.38(95% CI 0.17~0.87)。在 Baxter 等^[32]的研究中,英国人的 HLY1 * 2 等位基因在卵巢癌患者和人群对照中的频率分别为 0.316 和 0.304; HYL1 * 3 的频率分别为 0.196 和 0.230。第 3 外显子 HLY1 * 1/* 2 和 HYL1 * 2/* 2 基因型与卵巢癌无关联;

第 4 外显子 HLY1 * 1/* 3 和 HYL1 * 3/* 3 基因型与之亦无关联。

8. mEH 基因多态与其他疾病的遗传易感性 :Wang 等^[33]在中国农村地区应用巢式病例对照研究设计探索 mEH 基因多态和自然流产间的关系,结果表明 HLY1 * 2 等位基因在患者和正常对照中的频率分别为 0.693 和 0.575。而 HLY1 * 2 和 HYL1 * 3 两种等位基因与自然流产的关系截然相反,其 OR 值分别为 2.69 和 0.45。若按自然流产次数分层,则次数多者 (≥ 3 次) 中 HLY1 * 2 是自然流产的危险因素,其 OR 值为 2。Ahmadi 等^[34]对帕金森症进行病例对照研究,认为 HLY1 * 2/* 2 基因型是帕金森症的危险因素,其 OR 值为 3.8(95% CI : 1.2~11.8)。但是, Farin 等^[35]的研究却认为 mEH 多态和帕金森症无关联。另外, Zusterzeel 等^[36]在荷兰的研究表明,在有先兆子痫史的非妊娠妇女中,第 3 外显子 HLY1 * 1/* 1 基因型的频率高于正常对照 ($\chi^2 = 9.99, P = 0.0068$), OR 值为 2.0(95% CI : 1.2~3.7) 表明该基因型会增加先兆子痫的发病危险。Sarmanova 等^[37]认为何杰金淋巴瘤和非何杰金淋巴瘤可能都与 HLY1 * 2 等位基因相关联, P 值分别为 0.01 和 0.019。吴涤等^[38]采用多元线性逐步回归模型分析 342 位母亲的 mEH 基因型和新生儿出生体重的关系,表明在调整混杂因素后,母亲的第 4 外显子 HYL1 * 1/* 3 基因型和新生儿出生体重之间显著相关 ($\beta \pm s_x = -148.61 \pm 55.98, P = 0.0083$)。分层分析还表明该基因型对新生儿出生体重的影响还受到母亲被动吸烟和工作紧张的影响,存在环境-基因的交互作用。Lebailly 等^[39]对伴有染色体异常的急性髓细胞样白血病的研究表明,该病可能与高活性基因型(第 3 外显子 HLY1 * 1/* 1 和第 4 外显子 HYL1 * 1/* 3、HYL1 * 3/* 3) 存在关联, OR 为 4.4(95% CI : 1.1~17.0)。有关研究表明,第 3 外显子 HLY1 * 1/* 2 和 HYL1 * 2/* 2 基因型还可能与苯妥英相关的口腔裂、习惯性流产等有关^[40]。

肿瘤是一种多基因病,其发生有赖于多个基因、多个基因多态的共同作用。mEH 基因多态和肿瘤易感性之间的关系是复杂的,可能会受到其他药物代谢酶、环境因素、种族、生活习惯等多种因素的影响。同时, mEH 对肿瘤易感性的作用可能并非仅仅与编码区第 3、4 外显子的多态有关,也可能与编码区变异和非编码区中调控区变异之间的不平衡有关联。因此,还有待于深入研究。

参 考 文 献

- 1 Fretland AJ, Omiecinski CJ. Epoxide hydrolases : biochemistry and molecular biology. Chem Biol Interac 2000 ;129:41-59.
- 2 Gonzalez FJ, Kimura S. Role of gene knockout mice in understanding the mechanisms of chemical toxicity and carcinogenesis. Cancer Lett 1999 ; 143:199-204.
- 3 Hartsfield JK Jr, Sutcliffe MJ, Everett ET, et al. Assignment1 of microsomal epoxide hydrolase (EPHX1) to human chromosome 1q42.1 by in situ hybridization. Cytogenet Cell Genet 1998 ;83:44-45.
- 4 Hassett C, Robinson KB, Becht NB, et al. The human microsomal epoxide hydrolase gene (EPHX1) : complete nucleotide sequence and structural characterization. Genomics 1994 ;23:433-442.

- 5 Simone B, Maria R, Christine B, et al. Association between lung cancer and microsomal epoxide hydrolase genotypes. *Cancer Res*, 1998, 58: 5291-5293.
- 6 Hassett C, Aicher L, Sidhu JS, et al. Human microsomal epoxide hydrolase: genetic polymorphism and functional expression in vitro of amino acid variants. *Hum Mol Genet*, 1994, 3:421-428.
- 7 沈福民, 胡应. 环氧化物水解酶基因多态性与原发性肝癌易感性的相关研究. *中华医学遗传学杂志*, 1997, 14:96-98.
- 8 Raaka S, Hassett C, Omiencinski CJ, et al. Human microsomal epoxide hydrolase: 5'-flanking region genetic polymorphisms. *Carcinogenesis*, 1998, 19:387-393.
- 9 Laura S, Laura S, Annalisa DS, et al. Polymorphisms of microsomal epoxide hydrolase gene and severity of HCV-related liver disease. *Hepatology* 2002, 36:195-201.
- 10 McGlynn KA, Rosvold EA, Lustbader ED, et al. Susceptibility to hepatocellular carcinoma is associated with genetic variation in the enzymatic detoxification of aflatoxin B1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92:2384-2387.
- 11 Tiemersma EW, Omer RE, Bunschoten A, et al. Role of genetic polymorphism of glutathione-S-transferase T1 and microsomal epoxide hydrolase in aflatoxin-associated hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10:785-791.
- 12 Wong NA, Rae F, Bathgate A, et al. A Polymorphisms of the gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma in a Caucasian population. *Toxicol Lett*, 2000, 115:17-22.
- 13 Yin L, Pu Y, Liu TY, et al. Genetic polymorphisms of NAD(P)H quinone oxidoreductase, CYP1A1 and microsomal epoxide hydrolase and lung cancer risk in Nanjing, China. *Lung Cancer* 2001, 33:133-141.
- 14 Pastorelli R, Guanci M, Cerri A, et al. Impact of inherited polymorphisms in glutathione S-transferase M1, microsomal epoxide hydrolase, cytochrome P450 enzymes on DNA, and blood protein adducts of benzo(a) pyrenediolepoxide. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1998, 7:703-709.
- 15 Stephanie JL, Joanne S, Ann KD, et al. Lung cancer risk in relation to genetic polymorphisms of microsomal epoxide hydrolase among African-Americans and Caucasians in Los Angeles County. *Lung Cancer* 2000, 8:147-155.
- 16 Jordi TF, Manuel G, Jesús G, et al. Lung cancer susceptibility in relation to combined polymorphisms of microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase P1. *Cancer Lett* 2001, 173:155-162.
- 17 Lin P, Wang SL, Wang HJ, et al. Association of CYP1A1 and microsomal epoxide hydrolase polymorphisms with lung squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2000, 82:852-857.
- 18 Zhao H, Spitz MR, Gwyn KM, et al. Microsomal epoxide hydrolase polymorphisms and lung cancer risk in non-Hispanic whites. *Mol Carcinog* 2002, 33:99-104.
- 19 Wu X, Gwyn K, Amos CI, et al. The association of microsomal epoxide hydrolase polymorphisms and lung cancer risk in African-Americans and Mexican-Americans. *Carcinogenesis* 2001, 22:923-928.
- 20 Persson I, Johansson I, Lou YC, et al. Genetic polymorphism of xenobiotic metabolizing enzymes among Chinese lung cancer patients. *Int J Cancer*, 1999, 81:325-329.
- 21 Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet*, 1997, 350:630-633.
- 22 Takeyabu K, Yamaguchi E, Suzuki I, et al. Gene polymorphism for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema in a Japanese population. *Eur Respir J* 2000, 15:891-894.
- 23 张荣葆, 张爱珍, 何权瀛, 等. 中国北方汉族人微粒体环氧化物水解酶基因多态性与慢性阻塞性肺疾病易感性的关系. *中华内科杂志* 2002, 41:11-14.
- 24 Nadejda JM, Katja M. High-activity microsomal epoxide hydrolase genotypes and the risk of oral pharynx and larynx cancers. *Cancer Res*, 2000, 60:534-536.
- 25 Jordi TF, Manuel G, Jesús GC, et al. Microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase polymorphisms in relation to laryngeal carcinoma risk. *Cancer Lett* 2002, 187:95-101.
- 26 Harrison DJ, Hubbard AL, MacMillan J, et al. Microsomal epoxide hydrolase gene polymorphism and susceptibility to colon cancer. *Br J Cancer*, 1999, 79:168-171.
- 27 Ulrich CM, Bigler J, Whitton JA, et al. Epoxide hydrolase Tyr113His polymorphism is associated with elevated risk of colorectal polyps in the presence of smoking and high meat intake. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10:875-882.
- 28 Cortes V, Siegmund K, Chen Q, et al. A case-control study of microsomal epoxide hydrolase, smoking, meat consumption, glutathione S-transferase M3, and risk of colorectal adenomas. *Cancer Res* 2001, 61:2381-2385.
- 29 Hattori N, Fujiwara H, Maeda M, et al. Epoxide hydrolase affects estrogen production in the human ovary. *Endocrinology* 2000, 141:3353-3365.
- 30 Lancaster JM, Brownlee HA, Bell DA, et al. Microsomal epoxide hydrolase polymorphism as a risk factor for ovarian cancer. *Mol Carcinog*, 1996, 17:160-162.
- 31 Spurdle AB, Purdie DM, Webb PM, et al. The microsomal epoxide hydrolase Tyr113His polymorphism: association with risk of ovarian cancer. *Mol Carcinog* 2001, 30:71-78.
- 32 Baxter SW, Choong DY, Campbell IG, et al. Microsomal epoxide hydrolase polymorphism and susceptibility to ovarian cancer. *Cancer Lett*, 2002, 177:75-81.
- 33 Wang X, Wang M, Niu T, et al. Microsomal epoxide hydrolase polymorphism and risk of spontaneous abortion. *Epidemiology*, 1998, 9:540-544.
- 34 Ahmadi A, Fredrikson M, Jerregard H, et al. GSTM1 and mEPHX polymorphisms in Parkinson's disease and age of onset. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, 269:676-680.
- 35 Farin FM, Janssen P, Quigley S, et al. Genetic polymorphisms of microsomal and soluble epoxide hydrolase and the risk of Parkinson's disease. *Pharmacogenetics* 2001, 11:703-708.
- 36 Zusterzeel PL, Peters WH, Visser W, et al. A polymorphism in the gene for microsomal epoxide hydrolase is associated with pre-eclampsia. *J Med Genet* 2001, 38:234-237.
- 37 Sarmanova J, Benesova K, Gut I, et al. Genetic polymorphisms of biotransformation enzymes in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Hum Mol Genet* 2001, 10:1265-1273.
- 38 吴涤, 张秀清, 杨帆, 等. 环氧化物水解酶 1 基因(EPHX1)多态性与新生儿出生体重间关系分析. *遗传学报* 2001, 28:595-600.
- 39 Lebailly P, Willett EV, Moorman AV, et al. Genetic polymorphisms in microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to adult acute myeloid leukaemia with defined cytogenetic abnormalities. *Br J Haematol*, 2002, 116:587-594.
- 40 Hartsfield JK Jr, Hickman TA, Everett ET, et al. Analysis of the EPHX1 113 polymorphism and GSTM1 homozygous null polymorphism and oral clefting associated with maternal smoking. *Am J Med Genet* 2001, 102:21-24.

(收稿日期 2003-03-27)

(本文编辑:尹廉)