

· 国家重点课题总结 ·

中国食管癌分子流行病学研究

项目名称:食管癌病因的分子流行病学研究,食管癌遗传易感性的分子基础

项目来源:国家“九五”医学科技攻关项目(96-906-01-06)

国家重点基础研究发展规划(G1998051204)

项目负责人:林东昕(100021 北京,中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所)

起止时间:1996~2003 年

食管癌是我国最常见的癌症之一,目前其临床治疗效果还相当有限,5 年生存率不到 15%。我国研究者对食管癌进行了长期的研究并取得显著成绩,提出环境因素是食管癌病因的假说。然而,同样暴露于相似环境因素的人群,却只有少数人发生食管癌,提示个人的遗传因素对食管癌发生可能有重要作用。目前普遍认为食管癌是多因素作用,多基因参与,多阶段发展的疾病,然而其发生和发展的确切机制仍未阐明。已有许多研究探讨了食管癌中癌基因和抑癌基因的改变^[1],有人用 cDNA 芯片分析食管癌变不同阶段的基因表达谱^[2],这些研究有助于认识食管癌的生物学性质以及发生和发展过程中的分子生物学的改变。最近有人对我国北方食管癌家族聚集性进行研究,认为存在高度外显的易感基因^[3],另一研究也提示林县食管癌符合孟德尔常染色体隐性遗传^[4]。然而,至今尚无直接证据证明确实存在高度外显的食管癌易感基因。我们设想,即使存在这种高度特异的易感基因,也可能只局限于一些家族性食管癌,正如 BRCA1/2 与乳腺癌一样,而大多数散发性食管癌更可能是一系列多态性相关基因之间以及这些基因与环境之间相互作用引起的。

人类基因组计划研究成果为认识和探讨疾病遗传易感性因素奠定了坚实的基础。现已知道,每个人的基因都是一样的,但在序列上有极小的遗传变异如单核苷酸多态(single nucleotide polymorphism, SNP),正是基因的这些功能性序列变异决定个体对某些疾病的遗传易感性。食管癌与其他癌症一样是一种复杂性疾病,其发生和发展是致癌物代谢激活和灭活, DNA 损伤与修复,细胞增殖与凋亡等一系列因素综合作用的结果。根据此种认识,最近几年我们探讨了这些通路的基因多态与食管癌遗传易感性的关系,试图通过这些研究进一步认识食管癌的发生机制并找出一些生物标志物用于鉴别高风险个体。本文简要总结研究的进展情况,此外,其他实验室在这方面也做了一些工作,一并加以介绍。

一、食管癌发病状况及环境致病因素

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。据全国肿瘤防治办公室 1990~1992 年资料,我国食管癌死亡率为男性 27.54/10 万,女性 14.05/10

万,居癌症死因第 4 位。我国大部分地区食管癌发病率均较低,但在河南、山西、河北三省交界的太行山南侧地区其发病率高达 100/10 万以上。此外,一些沿海地区如广东省汕头的食管癌发病率也较高。近年来低发区的食管癌发病率已显著下降,例如上海市食管癌死亡率 1998 年已比 1972 年降低了一半。然而,高发区人群的食管癌死亡率仍然在高位徘徊。

食管癌发病率在小地理区域内有如此大的差异且随时间进展有如此大的变化,说明特定的环境因素对其发生起重要作用。研究发现,食品中和人体内合成的亚硝胺类致癌物与食管癌有密切关系,社会经济地位低的人群发生食管癌的风险高。在生活方式方面,吸烟已被确定可引起食管癌,特别是吸烟加过度饮酒可显著增加食管癌风险。此外,在高发区的研究还发现,膳食中缺少蔬菜水果、缺少微量营养素和生物活性物质,食用含有霉菌毒素和其他致癌物的霉变食物和酸菜等也与食管癌风险增高相关。食管癌与某些营养素缺乏有关的假设已导致在河南省林县(现林州市)进行了大规模的干预实验。追踪 5 年的结果表明,添加营养素的干预实验并没有显著降低食管癌发病率和死亡率。然而,最近有文章报道,接受硒干预而血清硒含量增高的居民发生食管癌和胃癌的风险降低^[5]。

二、叶酸代谢基因多态与食管癌风险

我国北方食管癌高发与蔬菜水果摄入量低相关是流行病学研究最一致的结论。蔬菜水果是叶酸的主要来源。研究表明叶酸缺乏与多种癌症相关,动物实验也证明叶酸缺乏可诱发肿瘤。叶酸的重要生物学功能是提供甲基基团,用于细胞 DNA 的甲基化和核苷酸从头合成。目前认为,叶酸缺乏可能通过扰乱正常 DNA 甲基化、DNA 合成和 DNA 修复而致癌。叶酸需要代谢转化才能发挥其生物学作用,因此,叶酸代谢障碍可能与叶酸摄入不足有相同的生物学后果。亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)是催化叶酸生物转化形成甲基供体的关键酶。MTHFR 基因有两个常见的单核苷酸多态即 677C/T 和 1298A/C,这两个突变均导致 MTHFR 活性显著降低。因此

我们设想,在叶酸代谢通路中起关键作用的 MTHFR 基因功能性变异可能是食管癌的遗传易感因素。为此我们在北方地区进行了一个包括 240 例食管癌患者和 360 名正常对照的病例对照研究,分析 MTHFR 多态与食管癌风险的关系^[6]。结果发现,携带 677TT 或 1298CC 基因型者发生食管癌的风险分别比携带 677CC 或 1298AA 者高 6.18 倍(95% CI 3.32~11.51)和 4.43 倍(95% CI 1.23~16.02),而且风险增加与 677T 等位基因数量呈剂量-效应关系(CT 基因型的 OR 值为 3.14,TT 基因型的 OR 值为 6.18)。677C/T 和 1298A/C 多态有协同作用,携带 677CT/1298AA 基因型的 OR 值为 2.30,而携带 677CT/1298CC 基因型的 OR 值增高到 19.2。研究对象中没有 677TT/1298CC 基因型,表明此种基因型可能有致死作用。年龄、性别和吸烟等潜在的食管癌危险因素对 MTHFR 基因多态相关的食管癌风险均无影响。我国食管癌高发区贲门癌也很常见。贲门癌的流行病学、发病机制和临床特征均与胃体肿瘤不同而与食管癌相似,提示贲门癌可能与食管癌有共同的致病因素。因此,我们也研究了 MTHFR 基因多态与贲门癌易感性的关系。结果表明,研究对象中携带 677CT 和 677TT 基因型者发生贲门癌的风险是携带 677CC 基因型者的 1.6 倍(95% CI 1.03~2.36)和 2 倍(95% CI 1.28~3.26)^[7]。我们的研究发表后,已有类似的独立研究支持我们的结果^[8]。

上述研究证明,MTHFR 遗传变异是我国食管癌和贲门癌的遗传易感因素。该基因变异对食管/贲门癌发生率的影响可能很大,因为 677T 等位基因在人群中的频率相当高。我们推测,MTHFR 遗传变异增高食管癌易感性的机制可能是由其引起的 DNA 低甲基化。DNA 低甲基化是许多人类肿瘤和细胞癌变早期阶段常见的分子事件,此种低甲基化往往伴有癌基因如 C-MYC 和 H-RAS 的过度表达,以及癌基因和抑癌基因如 P53 的突变。本研究从分子遗传学角度为叶酸缺乏和叶酸代谢障碍在食管癌发生中起作用的学术观点提供了实验证据。由于补充叶酸可以克服因遗传变异引起的 MTHFR 活性低下所导致的不良后果,我们认为携带 MTHFR 变异基因的高风险个体增加叶酸摄入量将有助于预防食管癌和贲门癌。

三、致癌物代谢基因多态与食管癌风险

以往的研究表明,河南林县等地食管癌高发与暴露于亚硝酸等致癌物密切相关。然而,林县也只有小部分人患食管癌,提示除了环境因素外个人的易感性起重要作用。大多数化学致癌物需要代谢激活后才能致突变和致癌;另一方面,致癌物也可被代谢灭活。不同个体之间的代谢能力有很大差异,其原因大都与基因多态有关。因此,基因多态导致对致癌物代谢能力的差异,可能是影响环境致癌的重要遗传因素。根据这个理论,我们对河南林县食管癌进行了分子流行病学研究,寻找与食管癌相关的多态性代谢酶基因。

1. 细胞色素 P450 基因(CYP)在这个酶家族中,我们主要对 CYP2E1 和 CYP2A6 感兴趣,因为这 2 个酶可代谢激活

亚硝酸形成亲电子的致癌物。在小样本的先导性研究中,我们发现 RsaI 识别的 CYP2E1 基因启动子区单核苷酸多态与食管癌易感性相关。携带 c1/c1 基因型者发生食管癌的风险比携带至少一个 c2 等位基因(c1/c2 或 c2/c2 基因型)者增高 4.8 倍,发生不典型增生的风险增高 6 倍^[9]。根据这个结果,我们又在林县进行了一个较大样本量的独立研究。结果进一步证明 CYP2E1 基因多态是涉及食管癌发生早期事件的遗传易感性因素。该研究显示,对照组的 CYP2E1 c1/c1 基因型频率(44.0%)显著低于食管癌组(71.3%)和癌前病变组(70.6%),携带 c1/c1 基因型者发生食管癌前病变和食管癌的风险比 c1/c2 或 c2/c2 基因型分别高 3.1 倍和 3.2 倍^[10]。此外,在另一个研究中我们还发现,代谢亚硝酸的另一个细胞色素 P450 即 CYP2A6 基因多态也与食管癌风险相关^[11]。这些研究结果结合以往的研究资料进一步支持亚硝酸可能是食管癌病因的假设,同时表明控制致癌物代谢的遗传特性是食管癌的易感性因素。然而,有 2 项分别在河南省和江苏省高发人群中的研究,则报道 CYP2E1 基因多态与食管癌风险不相关^[12,13]。结果不一致的原因可能与不同人群暴露因素不同或存在未知的混杂因素导致结果偏差有关。

已有 4 个研究探讨了 CYP1A1 多态与我国人群食管癌的关系,CYP1A1 主要代谢激活多环芳烃类致癌物如香烟中的苯并(a)芘。Nimura 等^[14]对河北省人群(食管癌 89 例,对照 137 人)的研究表明,携带 CYP1A1 Val/Val 基因型且吸烟 ≥ 600 支/年的研究对象,发生食管癌的 OR 值为 6.63(95% CI 1.86~23.7)。

2. 谷胱甘肽 S-转移酶(GST):GST 由不同基因编码,代谢各种外源性和内源性亲电子物。GST 催化亲电子物与谷胱甘肽反应从而减少亲电子物攻击 DNA 等细胞大分子,因此被认为是细胞的解毒机制。然而,有些化合物与谷胱甘肽结合后亲电子性反而增强。研究表明,约有 50% 的人缺失 GSTM1 基因,GSTT1 基因缺失也较常见,但其频率依不同民族和人种而异。GSTM1 和 GSTT1 基因缺失者缺乏相应的酶功能,因此可能对某些致癌物敏感(或不敏感)。GSTP1 是食管组织表达的主要的 GST,该基因在外显子 5 和 6 分别有单核苷酸多态,导致所编码的蛋白质氨基酸序列发生改变,即 105Ile \rightarrow 105Val 和 113Ala \rightarrow 113Val。由于改变的氨基酸位于酶活性中心区域,所以不同基因型的 GSTP1 对一些底物的亲和性和活性不一样,从而有可能影响对化学致癌的易感性。在上述河南省林县的食管癌病例对照研究中,我们发现患者中 GSTM1 非缺失基因型(GSTM1+)频率高于对照(OR=2.3,95% CI 1.8~3.0),而 GSTT1 和 GSTP1 多态频率在患者和对照中差异无显著性。此外,我们还发现 GSTM1+ 与 CYP2E1 c1/c1 基因型有联合作用,同时携带这两种基因型者发生食管癌的 OR 值为 8.5(95% CI 3.7~19.9)^[10]。

与我们的研究结果相反,Roth 等^[12]报道携带 GSTM1 缺失基因型(GSTM1-)的林县人患食管癌的风险似乎增高

($OR = 2.6$, 95% CI 0.9~7.4), 而 GSTT1 缺失基因型无此作用。广东省的一项病例对照研究显示, GSTM1 - 基因型与食管癌风险相关, 而且 GSTM1 与 CYP1A1 之间似乎有基因-基因交互作用, 即同时携带 GSTM1 - 和 CYP1A1 Ile 基因型者更易感¹⁵。在西安市和河北省的研究表明, GSTM1 - 基因型与吸烟以及 CYP1A1 基因多态有协同作用^{14, 16}。台湾学者 Lee 等¹⁷报道, 在吸烟者中, GSTP1 Ile/Ile 基因型频率食管癌患者显著高于正常对照 ($OR = 2.8$, 95% CI 1.4~5.7), 在饮酒者中 OR 值为 2.0 (95% CI 0.9~4.4)。

四、DNA 修复基因多态与食管癌易感性

人体正常代谢过程产生的一些物质和暴露于致癌物均可导致多种类型的 DNA 损伤。如果不被修复, 这些损伤就可能引起基因突变和基因组不稳定性从而引起细胞恶性转化。然而, 细胞具有一系列监视机制以保证基因组完整性和防止突变造成的有害后果¹⁸。DNA 修复蛋白功能完善是 DNA 损伤得以有效修复的基本保障。研究表明, DNA 修复能力低下与癌症风险增高相关。因此, 引起 DNA 修复能力低下的基因多态可能是食管癌的遗传易感性因素。

1. hOGG1 基因: 以往的流行病学研究表明, 食管癌风险与抗氧化营养素的摄入量及血清含量低相关。抗氧化营养状态差可加重正常代谢过程或暴露于辐射和化学致癌物所产生的氧化物对细胞 DNA 的氧化损伤, 结果可能引起细胞癌变。在 DNA 氧化损伤中, 8-羟基鸟嘌呤 (oh^8Gua) 的形成非常有害, 因为其含量高且具有高度致突变性。碱基切除修复系统中的 hOGG1 蛋白可特异性切除 oh^8Gua , 使损伤得以修复。基因结构分析表明, hOGG1 基因有若干个单核苷酸多态, 其中第 1245 位碱基 C→G 突变导致密码子 326 的氨基酸 Ser→Cys 改变。功能互补活力试验表明, hOGG1 326Cys 的酶活性比 hOGG1 326Ser 低 7 倍¹⁹。因此, hOGG1 326Cys 多态造成的 oh^8Gua 修复能力低下可能导致 oh^8Gua 在细胞内存留, 从而增加癌症风险。我们研究了河南省林县食管癌病例 ($n = 196$) 和对照 ($n = 201$) 的 hOGG1 326Cys 多态, 结果表明携带 Cys/Cys 纯合子基因型者发生食管癌的风险比 Ser/Ser 或 Ser/Cys 基因型高 2 倍 ($OR = 1.9$, 95% CI 1.3~2.6)²⁰。虽然吸烟也增加患食管癌的风险, 但吸烟对 hOGG1 326Cys 多态与食管之间的关系没有影响。这些结果提示 hOGG1 基因多态可能是食管癌的遗传易感性因素, 同时提示抗氧化状态差或氧化损伤可能是导致食管癌发生的病因之一。

2. XRCC1 和 XPD 基因: XRCC1 基因 (X-ray repair cross complementary 1 gene) 编码的蛋白质与 DNA 连接酶-III 共同作用修复 DNA 单链断裂, 与 DNA 聚合酶- β 一起进行碱基切除修复。体外实验发现, XRCC1 缺陷的细胞染色体缺失频率增高, 对离子辐射、过氧化剂和烷化剂等异常敏感²¹。转基因实验证明, XRCC1 基因缺失小鼠胚胎不能成活²²。这些资料表明 XRCC1 基因对维持基因组稳定性十分重要。XRCC1 基因编码区有 3 个导致氨基酸改变的单核苷酸多

态, 即 Arg194Trp、Arg280His 和 Arg399Gln。最近的研究表明, 在吸烟人群中, 携带 399Gln/Gln 基因型者外周血淋巴细胞姐妹染色单体互换频率高于携带 399Arg/Arg 基因型者, 并与 DNA 加合物含量增高呈基因剂量-效应关系²³。XPD (xeroderma pigmentosum complementary group D) 在核苷酸切除修复过程中的功能是解螺旋作用, 它还作为转录因子 TFIID 的成分参与基础转录。已知 XPD 基因突变可导致着色性干皮病、Cockayne 综合征和毛发硫营养不良症, 其中着色性干皮病发生皮肤癌的风险比正常人高 1 000 倍²⁴。XPD 有两个重要的单核苷酸多态, 即 Asp312Asn 和 Lys751Gln, 均位于进化保守区域。已有研究证明变异基因型的 DNA 修复能力比野生型基因型低²⁵。

我们检测了 433 例食管癌患者和 524 名正常对照 XRCC1 基因 Arg194Trp 和 Arg399Gln 多态²⁶。结果发现, 携带 XRCC1 194Trp/Trp 基因型者发生食管癌风险比 194Arg/Arg 或 194Arg/Trp 基因型者高 2 倍 ($OR = 2.07$, 95% CI 1.34~3.20)。但 XRCC1 Arg399Gln 多态与食管癌风险无关。我国台湾的一项研究报道, 食管癌风险增高与 XRCC1 Arg399Gln 多态相关, 但与 Arg194Trp 和 Arg280His 多态无关; 显示, 在饮酒者中 399 Arg/Arg 基因型的 OR 值为 2.78 (95% CI 1.15~6.67)²⁷。在上述研究中, 我们还检测了 XPD 基因多态与食管癌的关系, 但结果表明 Asp312Asn 和 Lys751Gln 多态均与食管癌风险无关²⁶。XRCC1 和 XPD 分别属于碱基切除修复和核苷酸切除修复机制, 其作用的对象不同。一般而言, 碱基切除修复机制主要切除小分子 DNA 加合物, 而核苷酸切除修复机制主要修复引起 DNA 双螺旋扭曲和变形的大分子 DNA 损伤。因此, 上述结果提示食管癌的发生可能与小分子致癌物有关。

五、细胞周期控制基因多态与食管癌易感性

1. p53 基因: p53 基因是各种人类肿瘤包括食管癌中最常见有突变的基因之一。野生型 p53 具有抗细胞增生的功能。p53 基因突变可损害其 DNA 结合特性和转录因子功能, 使其控制细胞周期和细胞增殖的正常功能受到抑制。野生型 p53 基因有若干单核苷酸多态性, 其中位于密码子 72 的 G/C 多态产生 2 种不同的 p53 蛋白, 即 p53-Arg 或 p53-Pro。研究表明, 在大多数细胞中 p53-Arg 和 p53-Pro 的稳定性相同, 然而它们的转录激活作用、抑制转化细胞生长及诱导细胞凋亡的能力有所不同²⁸。研究表明, 多态性 p53 与 HPV E6 蛋白相互作用有异, p53-Arg 比 p53-Pro 更容易被 E6 蛋白降解²⁹。已有一些研究探讨了 p53 Arg/Pro 多态与 HPV 相关性或其他癌症的关系, 但结果很不一致。我们的研究表明, 食管癌病例 ($n = 91$) 中 Pro/Pro 基因型频率 (39.6%) 显著高于正常对照 (22.0%), $P < 0.05$, 携带 Pro/Pro 基因型者发生食管癌的比 Arg/Arg 基因型高 2 倍 (校正的 $OR = 2.18$, 95% CI 1.10~4.35)³⁰。台湾学者 Lee 等¹⁷报道了与我们相似的结果, 显示食管癌病例组 ($n = 90$) Pro/Pro 基因型频率高于对照组, 携带 Arg/Pro 和 Pro/Pro 基因型的 OR 值分别

为 1.8(95% CI: 1.04~3.35) 和 2.5(95% CI: 1.29~5.08), 这些资料提示, p53 密码子 72 多态可能是食管癌变的易感因素。p53 基因密码子 72 多态以及人乳头瘤病毒感染与食管癌风险的关系有待进一步阐明, 因为文献报道的结果不一致^[31-33]。

2. CCND1 基因: 从生物学本质上说, 大多数肿瘤是细胞周期失控引起细胞异常增生的结果。CCND1 基因编码的细胞周期蛋白 D1(cyclin D1) 在驱使细胞从 G1 期进入 S 期中起决定性的作用, 因此被认为具有癌基因的性质。周期蛋白 D1 的过度表达与许多肿瘤包括食管癌的发生有关。周期蛋白 D1 mRNA 有 2 种剪接模式, 产生 2 种转录本。这种剪接模式可因 CCND1 基因 G870A 多态而改变, 产生变异蛋白。变异的周期蛋白 D1 不含被降解所需的氨基酸序列, 其作用的半减期延长^[34]。因此, 该多态可能与一些肿瘤的易感性有关。我们检测了 321 例患者和 345 名健康对照, 发现两组研究对象的基因型频率差异无显著性。虽然这个研究有足够的统计强度(80%) 检测 > 1.8 的风险, 但我们没有发现 CCND1 G870A 多态与食管癌风险相关(OR = 0.80, 95% CI: 0.51~1.25)^[35]。

3. L-MYC 基因: 位于内含子 2 的序列变异, 导致 L-MYC 癌基因产生 2 种等位基因即大等位基因(L) 和小等位基因(S)。虽然 L 和 S 等位基因之间的表型差异还不清楚, 但有研究显示这个多态是某些癌症的遗传易感性因素。最近, 我们检测了 301 例食管癌患者和性别、年龄配对的 386 名正常对照的 L-MYC 基因型, 以探讨该多态对食管癌风险的影响, 结果显示两者之间没有关联(Xing 等, 待发表资料)。这与日本学者^[36, 37]报道的 L-MYC 多态增加日本人食管癌和胃癌风险的结果不一致。

六、小结及展望

与人类其他癌症一样, 食管癌是由于相互作用的多基因的变异所引起的复杂性疾病, 这种疾病可能还是环境差异的反映以及基因-环境相互作用的结果。我们以及其他实验室的工作证明, 叶酸生物转化基因、致癌物代谢基因、DNA 修复基因和细胞周期控制基因的遗传变异涉及食管癌的发生或发展。这些分子流行病学研究为我们了解低外显度基因遗传多态在食管癌病因学上的作用做出了重要的贡献。这些研究所发现的食管癌遗传易感性因素有可能作为分子标志物, 用于鉴别高风险个体而使对这种恶性疾病的预防有的放矢。

然而, 正如本文所述, 目前有些研究结果仍然不一致, 因此结论尚需十分谨慎。例如, GSTM1 基因缺失是否危险因素仍然有待进一步研究澄清。此外, 在考虑某个或某些特定基因多态的风险时, 还必须强调特定的环境暴露, 因为不同的人群所暴露的环境因素可能不同。鉴于食管癌是多基因参与和多基因改变的疾病, 我们认为没有哪种“单一”的遗传指标能够有效地预测食管癌的风险, 而必须建立“一组”易感性标志物才有可能达到此目的。

(林东昕、谭文、陆士新、邢德印 整理)

参 考 文 献

- 1 Lu SH. Alterations of oncogenes and tumor suppressor genes in esophageal cancer in China. *Mutat Res* 2000; 462:343-353.
- 2 Lu J, Liu Z, Xiong M, et al. Gene expression profile changes in initiation and progression of squamous cell carcinoma of esophagus. *Int J Cancer* 2001; 91:288-294.
- 3 Zhang W, Bailey-Wilson JE, Li W, et al. Segregation analysis of esophageal cancer in a moderately high-incidence area of northern China. *Am J Hum Genet* 2000; 67:110-119.
- 4 Carter CL, Hu N, Wu M, et al. Segregation analysis of esophageal cancer in 221 high-risk Chinese families. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:771-776.
- 5 Mark SD, Qiao YL, Dawsey SM, et al. Prospective study of serum selenium levels and incident esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1753-1763.
- 6 Song CY, Xing DX, Tan W, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms increase risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. *Cancer Res* 2001; 61:3272-3275.
- 7 Miao XP, Xing DY, Tan W, et al. Susceptibility to gastric cardia adenocarcinoma and polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase in an at-risk Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:1454-1458.
- 8 Stolzenberg-Solomon RZ, Abnet C, Ratnasinge D, et al. Esophageal/gastric cardia cancer risks and MTRR A66G, MTHFR C677T and MTHFR A1298C polymorphisms in Linxian, China. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2002; 43:661.
- 9 Lin DX, Tang YM, Peng Q, et al. Susceptibility to esophageal cancer and genetic polymorphisms in glutathione S-transferases T1, P1 and M1 and cytochrome p450 2E1. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:1013-1018.
- 10 Tan W, Song N, Wang GQ, et al. 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.
- 11 Tan W, Chen GF, Xing DY, et al. Frequency of CYP2A6 gene deletion and its relation to risk of lung and esophageal cancer in the Chinese population. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 2001; 95:96-101.
- 12 Roth MJ, Dawsey SM, Wang G, et al. Association between GSTM1 * 0 and squamous dysplasia of the esophagus in the high risk region of Linxian, China. *Cancer Lett* 2000; 156:73-81.
- 13 Gao C, Takezaki T, Wu J, et al. Interaction between cytochrome P-450 2E1 polymorphisms and environmental factors with risk of esophageal and stomach cancers in Chinese. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:29-34.
- 14 Nimura Y, Yokoyama S, Fujimori M, et al. Genotyping of the CYP1A1 and GSTM1 genes in esophageal carcinoma patients with special reference to smoking. *Cancer* 1997; 80:852-857.
- 15 邵根泽, 苏艳蓉, 黄革, 等. CYP1A1, GSTM1 基因多态性与食管

- 癌遗传易感性的关系. 中华流行病学杂志, 2000, 21:420-423.
- 16 Wang AH, Sun CS, Li LS, et al. Relationship of tobacco smoking CYP1A1 GSTM1 gene polymorphism and esophageal cancer in Xi'an. World J Gastroenterol 2002, 8:49-53.
- 17 Lee JM, Lee YC, Yang SY, et al. Genetic polymorphisms of p53 and GSTP1, but not NAT2, are associated with susceptibility to squamous-cell carcinoma of the esophagus. Int J Cancer, 2000, 89: 458-464.
- 18 Hoeijmakers JHJ. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. Nature 2001, 411:366-374.
- 19 Kohno T, Shinmura K, Tosaka M, et al. Genetic polymorphisms and alternative splicing of the hOGG1 gene, that is involved in the repair of 8-hydroxyguanine in damaged DNA. Oncogene, 1998, 16: 3219-3226.
- 20 Xing DY, Tan W, Song N, et al. Ser326Cys polymorphism in hOGG1 gene and risk of esophageal cancer in a Chinese population. Int J Cancer (Pred Oncol) 2001, 95:140-143.
- 21 Thompson LH, Brookman KW, Jones NJ, et al. Molecular cloning of the human XRCC1 gene, which corrects defective DNA strand break repair and sister chromatid exchange. Mol Cell Biol, 1990, 10:6160-6171.
- 22 Tebbs RS, Flannery ML, Meneses JJ, et al. Requirement for the Xrcc1 DNA base excision repair gene during early mouse development. Dev Biol, 1999, 208:513-529.
- 23 Abdel-Rahman SZ, El-Zein RA. The 399Gln polymorphism in the DNA repair gene XRCC1 modulates the genotoxic response induced in human lymphocytes by the tobacco-specific nitrosamine NNK. Cancer Lett 2000, 159:63-71.
- 24 Coin F, Marinoni JC, Rodolfo C, et al. Mutations in the XPD helicase gene result in XP and TTD phenotype, preventing interaction between XPD and the p44 subunit of TFIIH. Nat Genet, 1998, 20: 184-188.
- 25 Qiao Y, Spitz MR, Shen H, et al. Modulation of repair of ultraviolet damage in the host-cell reactivation assay by polymorphic XPC and XPD/ERCC2 genotypes. Carcinogenesis, 2002, 23:295-299.
- 26 Xing DY, Qi J, Miao XP, et al. Polymorphisms of DNA repair genes XRCC1 and XPD and their association with risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. Int J Cancer 2002, 100:600-605.
- 27 Lee JM, Lee YC, Yang SY, et al. Genetic polymorphisms of XRCC1 and risk of the esophageal cancer. Int J Cancer, 2001, 95:240-246.
- 28 Thomas M, Kalita A, Labrecque S, et al. Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically. Mol Cell Biol, 1999, 19:1092-1100.
- 29 Storey A, Thomas M, Kalita A, et al. Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer. Nature, 1998, 393:229-234.
- 30 张蕾, 邢德印, 何祖根, 等. p53 基因第 72 位密码子多态与食管癌风险. 中华医学遗传学志, 2002, 19:10-13.
- 31 Kawaguchi H, Ohno S, Araki K, et al. p53 Polymorphism in human papillomavirus-associated esophageal cancer. Cancer Res, 2000, 60: 2753-2755.
- 32 Peixoto GD, Lu SH, Snijders P, et al. Absence of association between HPV DNA, p53 codon 72 polymorphism and risk of oesophageal cancer in a high-risk area of China. Cancer Lett, 2001, 162: 231-235.
- 33 Li T, Lu ZM, Guo M, et al. p53 codon 72 polymorphism (C/G) and the risk of human papillomavirus-associated carcinomas in China. Cancer 2002, 95:2571-2576.
- 34 Betticher DC, Thatcher N, Altermatt HJ, et al. Alternate splicing produces a novel cyclin D1 transcript. Oncogene, 1995, 11: 1005-1011.
- 35 Yu CY, Lu WF, Tan W, et al. Lack of association between CCND1 G870A polymorphism and risk of esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003, 12:176.
- 36 Shibuta K, Inoue H, Sato K, et al. L-myc restriction fragment length polymorphism in Japanese patients with esophageal cancer. Jpn J Cancer Res 2000, 91:199-203.
- 37 Kumimoto H, Hamajima N, Nishizawa K, et al. Different susceptibility of each L-myc genotype to esophageal cancer risk factors. Jpn J Cancer Res 2001, 92:735-739.

(收稿日期 2003-05-22)

(本文编辑:张林东)