·实验室研究·

谷胱苷肽转移酶P1基因多态性和幽门螺杆菌感染的交互作用与胃黏膜肠上皮化生的风险

王旭光　张忠　孙丽萍　张晔　袁媛

【摘要】 **目的**　探讨谷胱苷肽转移酶P1基因(*GSTP*1)多态性与不同类型胃黏膜肠上皮化生(IM)的关系，及*GSTP*1基因多态性与外源性致病因素——幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染的交互作用，为确定不同类型IM发病风险提供理论依据。**方法**　共收集病例381例，轻度慢性浅表性胃炎组[CGS(+)]143例，肠上皮化生组(IM)238例。利用ELISA检测*H. pylori*-IgG抗体；利用HID-AB—pH2.5进行IM分型；利用PCR-RFLP法检测*GSTP*1不同基因型。**结果**　以CGS(+)组为对照组，单因素分析显示，IM组携带G等位基因者的比例高于CGS(+)组($P<0.05$)；IM组*H. pylori*阳性率明显高于CGS(+)组($P<0.01$)。效应修饰模型分析显示，在IM阶段，*GSTP*1基因多态性与*H. pylori*感染存在着明显的正交互作用，经性别年龄调整后的*OR*值为9.386(95%*CI*：3.736～23.580)，交互作用指数为2.078，归因交互作用百分比为46.36%。在不同类型IM组单因素分析显示，Ⅰ型IM、Ⅱ和Ⅲ型IM *H. pylori*感染率均显著高于CGS(+)组($P<0.01$)；Ⅱ和Ⅲ型IM组G等位基因频率高于CGS(+)组和Ⅰ型IM组($P<0.01$)。在此阶段效应修饰模型分析显示，*GSTP*1基因多态性与*H. pylori*感染存在着明显的正交互作用，经性别、年龄调整后的*OR*值为24.487(95%*CI*：7.731～77.735)，交互作用指数为1.844，归因交互作用百分比为43.89%。**结论**　*GSTP*1多态性和*H. pylori*感染分别是IM发生的危险因素，二者的正交互作用使IM，特别是Ⅱ和Ⅲ型肠化生发病风险明显增高。

【关键词】 胃黏膜肠化生；谷胱苷肽转移酶P1基因；幽门螺杆菌；基因多态性

Research on the interaction between *GSTP*1 polymorphism and *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric intestinal metaplaisa

WANG Xu-guang[1,2], *ZHANG Zhong*[2], *SUN Li-ping*[1], *ZHANG Ye*[1], *YUAN Yuan*[1]. 1 *Cancer Control Laboratory of Cancer Institute and General Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang* 110001, China; 2 *Department of Pathology, Shenyang Medical Collage*

Corresponding author: YUAN Yuan, Email: yyuan@mail.cmu.edu.cn

This work supported by grants from the National High Technology Research and Development Program of China (973 *Program*) (No. 2010CB529304), *the Foundation of the Excellent Youth in Liaoning Province* (No. 2006R54).

【**Abstract**】 **Objective**　To detect the distribution of polymorphism of *GSTP*1 and infection rate of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in different kinds of gastric intestinal metaplasia (IM) and to explore the relationship between entergenic factor—polymorphism of *GSTP*1 and extogenic factor—*H. pylori* infection, to determine the risk of subtype of IM. **Methods**　There were 381 cases in total, including 143 CGS(+) and 238 IM. *H.* E. stain was used for pathological diagnosis. HID-AB—pH2.5 methods were used to classify the IM. ELISA method was used to detect the antibody of *H. pylor*-IgG. Polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) were used to analyze the genotype. **Results**　Frequency of G genotype was higher in the IM group, when compared to the CGS(+) groups ($P<0.05$). The positive rate of *H. pylori* was statistically higher than CGS(+) ($P<0.01$). By effect-modified model analysis, *GSTP*1 gene polymorphsim and *H. pylori* infection presented a positive interaction in the stage IM, with the *OR* value as 9.386 (95%*CI*:

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.08.020

基金项目：国家重点基础研究发展计划(973计划)(2010CB529304)；辽宁省教育厅优秀人才项目(2006R54)

作者单位：110001 沈阳，中国医科大学第一医院肿瘤研究所暨普通外科研究所第三研究室 辽宁省高校肿瘤病因与预防重点实验室(王旭光、孙丽萍、张晔、袁媛)；沈阳医学院病理教研室(王旭光、张忠)

通信作者：袁媛，Email：yyuan@mail.cmu.edu.cn

3.736–23.580) after adjusted by age and gender. The synergy index was 2.078 and the attributable proportion of interaction was 46.36%. The positive rate of *H. pylori* were statistically highter than CGS (+) group in subtype IM Ⅰ, subtype IM Ⅱ and Ⅲ ($P<0.01$). The frequency of G genotype was higher in the IM Ⅱ and Ⅲ group, when compared with the IM Ⅰ groups ($P<0.01$). By effect-modified model analysis, in the stage of IM Ⅱ and Ⅲ, *GSTP*1 gene polymorphsim and *H. pylori* infection also presented a positive interaction, with *OR* value as 24.487 (95%*CI*: 7.731–77.735) after adjusted by age and gender, with its synergy index as 1.844, and attributable proportion of interaction as 43.89%. **Conclusion** The infection of *H. pylori* and polymorphism *GSTP*1gene appeared to be both the external and internal factors, respectively. In the stage of IM, *GSTP*1 gene polymorphsim and *H. pylori* infection also presented a positive interaction, expecially in the IM Ⅱ and Ⅲ.

【Key words】 Intestinal metaplasia; Glutathione-S-transferase P1; *Helicobacter pylori*; Polymorphism

胃黏膜肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)是胃癌发生前的重要阶段。根据其黏蛋白染色特点，将其分为Ⅰ型(完全性)、Ⅱ型(不完全性)和Ⅲ型(不完全性)，认为Ⅱ和Ⅲ型IM与胃癌关系密切[1-3]。本研究选取功能性代谢酶——谷胱苷肽硫转移酶(GST)家族中最重要的同工酶GST-π为研究指标，编码该蛋白的基因*GSTP*1第五和第六外显子存在多态性，特别是第五外显子与各种肿瘤易感性密切相关[4]，其中包括胃癌，被认为是恶性肿瘤发生的危险因素之一。这种危险因素是否能增加IM的易感性，目前尚不清楚。

大量研究显示从浅表性胃炎→不同类型IM→胃癌的过程中幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染是一个重要的危险因素[5,6]，发现*H. pylori*感染者不仅发展为IM，甚或Ⅱ和Ⅲ型IM，可能是因为目前的研究多局限于某一因素与肠化生关系的研究，而忽视宿主内在因素遗传因素，其可能与环境因素共同影响着*H. pylori*感染引起的胃黏膜损伤及最终的临床结局。也就是说二者在肠化生的形成过程中可能具有协同作用，但目前尚无研究。为此，本研究以轻度慢性浅表性胃炎人群[slight degree chronic superficial gastritis, CGS(+)]为对照，检测IM人群及不同类型IM人群*H. pylori*感染率及*GSTP*1多态性分布，了解在不同类型IM *GSTP*1基因多态性的分布规律及*H. pylori*感染率，探讨*GSTP*1基因多态性与*H. pylori*感染在IM发生过程中是否存在着交互作用，为确定IM及不同类型IM发病风险提供理论依据。

材料与方法

1. 研究对象：381名病例分别来自2002－2005年辽宁省庄河胃癌筛查的受检者和庄河中心医院接受胃镜检查的患者。本研究经中国医科大学伦理委员会批准，以问卷调查和病例记录方法收集所有研究对象的年龄、性别和相关资料，并与患者签署知情同意书。381例中男性222例(58.3%)，女性159例(41.7%)，年龄15～89(52.24±12.4)岁。

采集受检者空腹静脉血，分离血清和凝血块后-20 ℃保存，血清用于*H. pylori*-IgG抗体ELISA检测，凝血块用于基因组DNA提取，进行*GSTP*1多态性检测；同时对患者进行胃镜检查并于胃体、胃角及胃窦和病灶处取胃黏膜，钳取后立即于95%的乙醇固定，石蜡包埋，制成4张5 μm切片，进行病理学诊断及肠化分型检测。

2. 方法：

(1)病理诊断：常规HE染色，由2名病理医生采用双盲法进行病理诊断，381例分为CGS(+)143例和IM组238例[7]。

(2)IM分型：采用高二铁胺-阿辛蓝pH2.5-雪夫试剂(HID-ABpH2.5-PAS)黏蛋白组织化学染色(上海仁宝公司)。AB-pH2.5-PAS将酸性黏液染成蓝色，中性黏液呈红色。HID-AB pH2.5将硫酸黏液染成黑色，唾液酸性黏液呈蓝色。具体步骤按试剂盒说明书操作。根据形态学、细胞分化程度及分泌黏蛋白不同，将IM划分为Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ型[8]。238例IM患者标本分为Ⅰ型123例，Ⅱ型88例，Ⅲ型27例。

(3)DNA提取：取血凝块500 μl，置于2 ml离心管中，加入800 μl的TE，混匀；室温10 000×*g*离心1 min，重复3～4次，直至血凝块全部溶解在TE中；加400 μl TE，25 μl 10% SDS，5 μl 20 mg/ml PK，37 ℃消化过夜；吸上清，加等体积酚，振荡15 min，10 000×*g*离心10 min；吸上清，加等体积酚:氯仿(1:1)，振荡15 min，10 000×*g*离心10 min；吸上清，加等体积氯仿，振荡15 min，10 000×*g*离心10 min；吸上清，加2倍体积无水乙醇和1/10体积3 mol/L乙酸钠，-20 ℃沉淀1 h，10 000×*g*离心10 min；弃上清，沉淀加75%乙醇，10 000×*g*离心5 min；弃上清，干燥，100 μl TE溶解，置-20 ℃冰箱备用。

(4)*H. pylori*感染的判定：用ELISA检测患者血清中*H. pylori*-IgG抗体(芬兰Biohit公司)。应用自

动检测酶标仪在450 nm波长下读取光密度值(*A*)，用Biohit公司软件分析，根据标准品和标准曲线测出检测样品的*H. pylori*浓度值。血清*H. pylori*-IgG抗体滴度≥30 EIU判为阳性，抗体滴度<30 EIU判为阴性。

(5)*GSTP*1多态片段的检测：依据文献[9]采用PCR-RFLP对*GSTP*1基因(GDB X08058)第5外显子多态性进行检测。引物序列：正链5′-GTA GTT TGC CCA AGG TCA AG-3′，反链5′-AGC CAC CTG AGG GGT AAG-3′。反应体系：分别加10×buffer(含$MgCl_2$ 25 mmol/L) 5 μl，dNTP 4 μl(浓度)，上下游引物(10 pmol/μl)各0.5 μl，Taq DNA酶0.4 μl，模板DNA 1 μl，加去离子水至总体积50 μl。PCR反应条件：95 ℃ 12 min，95 ℃ 30 s，58 ℃ 30 s，72 ℃ 60 s，15个循环；95 ℃ 30 s，55 ℃ 30 s，72 ℃ 60 s，25个循环；72 ℃ 5 min，4 ℃保存。

利用*Bsm*AⅠ限制性内切酶对PCR产物进行酶切，加NET buffer 2 μl，内切酶0.5 μl，PCR产物12 μl，加双蒸水至总体积20 μl。将其置于37 ℃恒温箱中，酶切3 h，然后取酶切产物20 μl，用2.5%琼脂糖凝胶电泳分离，溴化乙锭染色5 min后观察DNA条带变化。

3. 统计学分析：采用SPSS 11.5软件。采取χ^2检验比较各组基因型频率的差异。采取非条件logistic回归模型分析、计算比值比(*OR*)，以95%可信区间(*CI*)表示各基因型发生不同疾病的风险度。以效应修饰模型计算基因与*H. pylori*-IgG交互作用，以似然比检验分析交互作用的统计学意义。所有统计检验均为双测概率检验，$P<0.05$有统计学意义。

两因素交互作用指数(*S*)

$$=(OR_{AB}-1)/(OR_{AB'}+OR_{A'B}-2)$$

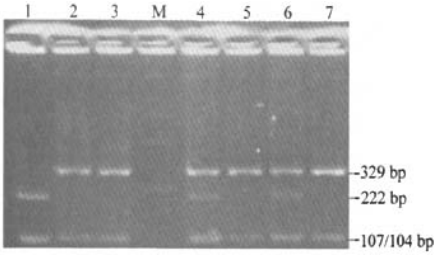
归因交互百分比(*AP*)

$$=(OR_{AB}-OR_{AB'}-OR_{A'B}+1)/OR_{AB}\times 100\%$$

式中OR_{AB}为暴露于*A*和*B*因素时的*OR*值；$OR_{AB'}$为仅暴露于*A*因素的*OR*值；$OR_{A'B}$为仅暴露于*B*因素的*OR*值。

结　果

1. *GSTP*1基因105位点A/G多态性图谱：第五外显子A→G碱基改变可导致蛋白质肽链第105位点氨基酸由ATC异亮氨酸(Ile)变为GTC缬氨酸(Val)。经限制性内切酶酶切后，*GSTP*1出现3个分子量不同的等位基因片段，分别是329 bp、222 bp和107/104 bp，呈现3种图谱改变(图1)，第1种为未发生变异者(无多态)，呈现A/A纯合子型，具有329 bp和107 bp/104 bp等位基因片段；第2种为部分发生变异者，呈现A/G杂合子型，具有329 bp、222 bp和107/104 bp等位基因片段；第3种为完全发生变异者，呈现G/G纯合子突变型，具有222 bp、107/104 bp等位基因片段。因为G/G纯合病例较少，所以将A/G杂合子和G/G纯合子合为一组进行统计分析。



注：*GSTP*1基因经*BsmA*Ⅰ酶切后出现3个分子量不同的等位基因片段，分别是329 bp、222 bp和107/104 bp；M：DNA Marker(DL2000)；1：G/G纯合子基因型；2,3,5,7：A/A纯合子基因型；4,6：A/G杂合子基因型

图1　PCR扩增的*GSTP*1基因片段经*BsmA*Ⅰ限制性酶切后的琼脂糖凝胶电泳图谱

经PCR-RFLP检测CGS(+)组携带A/A基因型99例(30.8%)，携带A/G或G/G基因型44例(69.2%)；IM组携带A/A基因型135例(43.3%)，携带A/G或G/G基因型103例(56.7%)。

2. 不同类型IM的*GSTP*1基因105位点A/G多态片段分布频率：CGS(+)组和IM组携带A/G或G/G基因型的比例分别是30.8%和43.3%。IM组携带G等位基因片段的例数高于CGS(+)组，经性别、年龄调整*OR*值为1.598(95%*CI*：1.005～2.539)，差异有统计学意义($\chi^2=3.995$，$P=0.047$)。

Ⅰ型IM携带A/G或G/G基因型40例(32.5%)高于CGS(+)组，差异无统计学意义($\chi^2=0.008$，$P=0.929$)。Ⅱ和Ⅲ型IM携带A/G或G/G基因型63例(54.8%)显著高于CGS(+)组，经性别、年龄调整*OR*值分别为0.975(95%*CI*：0.564～1.687)和2.575(95%*CI*：1.472～4.439)，差异有统计学意义($\chi^2=11.866$，$P=0.001$)。

以Ⅰ型IM组为对照组，Ⅱ、Ⅲ型IM携带A/G或G/G基因型比例高于Ⅰ型IM，经性别、年龄调整*OR*=2.500(95%*CI*：1.472～4.243)，差异有统计学意义($\chi^2=11.813$，$P=0.001$)。见表1。

3. 不同类型IM的*H. pylori*检出率：经ELISA检测患者血清*H. pylori*-IgG抗体，*H. pylori*阳性CGS(+)29例(20.3%)，*H. pylori*阴性CGS(+)114例(79.7%)；*H. pylori*阳性IM 124例(52.1%)，*H. pylori*

阴性IM 114例(47.9%)。IM组*H. pylori*阳性率明显高于CGS(+),经性别、年龄调整*OR*=4.744(95%*CI*:2.828~7.958),χ^2=39.722,*P*=0.000,差异有统计学意义。

表1 Ⅰ型IM与Ⅱ、Ⅲ型IM多态片段分布频率差异

分组	例数	GSTP1携带基因多态[a]	*P*值	*OR*值[b]	*P*值	*OR*值[c]
CGS(+)	143	44(30.8)		1		
IM	238	103(43.3)	0.047	1.598(1.005~2.539)		
Ⅰ型IM	123	40(32.5)	0.929	0.975(0.564~1.687)		1
Ⅱ、Ⅲ型IM	115	63(54.8)	0.001	2.575(1.472~4.439)	0.001	2.500(1.472~4.243)

注:[a]括号外数据为例数,括号内数据为百分比(%);[b]为年龄、性别调整后的*OR*值;[c]以Ⅰ型IM为对照经年龄、性别调整后的*OR*值

Ⅰ型和Ⅱ、Ⅲ型IM组*H. pylori*-IgG阳性率分别51.2%和44.3%,均高于CGS(+)组,经性别、年龄调整*OR*值分别是3.828(95%*CI*:2.155~6.799)、5.590(95%*CI*:3.051~10.242),差异有统计学意义(χ^2=22.477,*P*=0.000;χ^2=34.702,*P*=0.000)。

以Ⅰ型IM为对照组,Ⅱ、Ⅲ型IM组*H. pylori*-IgG阳性率低于Ⅰ型IM组,经性别、年龄调整*OR*=1.352(95%*CI*:0.806~2.268),差异无统计学意义(χ^2=1.313,*P*=0.253)。见表2。

表2 Ⅰ型IM与Ⅱ、Ⅲ型IM的*H. pylori*感染率差异

分组	例数	*H. pylori*阳性[a]	*P*值	*OR*值[b]	*P*值	*OR*值[c]
CGS(+)	143	29(20.3)		1		
IM	238	124(52.1)	0.000	4.744(2.828~7.958)		
Ⅰ型IM	123	63(51.2)	0.000	3.828(2.155~6.799)		1
Ⅱ、Ⅲ型IM	115	51(44.3)	0.000	5.590(3.051~10.242)	0.253	1.352(0.806~2.268)

注:[a]括号外数据为阳性例数,括号内数据为阳性率(%);[b,c]同表1

4. *GSTP*1基因多态性和*H. pylori*感染交互作用与IM发病风险:以CGS(+)组为对照组,进一步计算IM人群*GSTP*1G等位基因与*H. pylori*感染的联合作用效应。单独*H. pylori*感染,*OR*=4.395(95%*CI*:2.344~8.243),差异有统计学意义;携带*GSTP*1基因多态片段与*H. pylori*感染交互作用,*OR*=9.386(95%*CI*:3.736~23.580),*S*=2.078,*AP*=46.36%,差异有统计学意义(表3)。

Ⅰ型IM人群中,单独暴露于*H. pylori*,*OR*=2.904(95%*CI*:1.448~5.824),差异有统计学意义;*GSTP*1基因多态与*H. pylori*感染同时存在时发生Ⅰ型IM的风险增加到5.062倍(95%*CI*:1.889~13.569),差异有统计学意义,二者存在正交互作用,*S*=3.259,*AP*=43.89%(表3)。在Ⅱ、Ⅲ型IM人群,单独暴露于*H. pylori*,*OR*=9.917(95%*CI*:4.248~23.152),差异有统计学意义;单独*GSTP*1基因多态作用,*OR*=4.823(95%*CI*:2.225~10.452),差异有统计学意义;*GSTP*1基因多态与*H. pylori*感染同时存在时,交互作用的*OR*=24.487(95%*CI*:7.713~77.735),*S*=1.844,*AP*=49.57%,差异有统计学意义(表3)。

讨 论

本项目前期研究发现,GST-π低表达或不表达如合并*H. pylori*感染可增加IM的危险[10]。但是癌前IM阶段,关于*GSTP*1基因多态性在IM及不同类型IM的分布尚不清楚。另外,*H. pylori*感染被认为是IM发生的重要致病因素,在IM发生过程中*H. pylori*感染是否与内在的遗传因素(基因多态性)存在着交互作用,目前尚不明确。

本研究检测CGS(+)组、IM人群*GSTP*1第5外显子Ile-105→Val多态片段分布频率及*H. pylori*感染情况,结果显示IM组*H. pylori*感染率高于CGS(+)组,差异有统计学意义。IM组携带A/G或G/G基因型的比例高于CGS(+)组,差异有统计学意义。结果提示:单独的*H. pylori*感染是IM的危险因素;单独携带A/G或G/G基因型的个体易发生IM。推测在外界各种致病因素的作用下,碱基发生A→G

表3 IM、Ⅰ型IM和Ⅱ、Ⅲ型IM人群*GSTP*1基因多态性与*H. pylori*感染交互作用

G等位基因	*H. pylori*感染	CGS(+)组[a]	IM组					Ⅰ型IM					Ⅱ、Ⅲ型IM				
			例数(%)	*P*值	*OR*值(95%*CI*)[b]	*S*	*AP*(%)	例数(%)	*P*值	*OR*值(95%*CI*)[b]	*S*	*AP*(%)	例数(%)	*P*值	*OR*值(95%*CI*)[b]	*S*	*AP*(%)
−	−	77(53.8)	62(26.1)		1			47(38.2)		1			15(13.0)		1		
+	−	37(25.9)	52(21.8)	0.095	1.640(0.918~2.933)			16(13.0)	0.249	0.649(0.312~1.352)			36(31.3)	0.000	4.823(2.225~10.452)		
−	+	22(15.4)	73(30.7)	0.000	4.395(2.344~8.243)			36(29.3)	0.003	2.904(1.448~5.824)			37(32.2)	0.000	9.917(4.248~23.152)		
+	+	7(4.9)	51(21.4)	0.000	9.386(3.736~23.580)	2.078	46.36	24(19.5)	0.001	5.062(1.889~13.569)	3.259	49.57	27(23.5)	0.000	24.487(7.713~77.735)	1.844	43.89

注:[a,b]同表1

置换，使其编码的蛋白质由异亮氨酸变(Ile)为缬氨酸(Val)，进而热稳定性及其他功能也发生改变。有研究证实位于第105位点氨基酸的替代改变了氨基酸的体积和疏水性，从而影响了酶的热稳定性。还有文献报道GSTP1酶-Val105(含G等位基因)的热稳定性比GSTP1酶-Ile105(不含G等位基因)的低2～3倍[4]。推测携带G等位基因的个体其编码的蛋白质解毒能力低于不突变个体，更易损伤，导致胃黏膜发生IM。

*H. pylori*感染和携带*GSTP1*多态片段分别是IM发生的危险因素，在IM阶段二者是否存在相互作用？本研究结果显示，在IM阶段，基因多态性与*H. pylori*感染存在着明显的正交互作用，OR=9.386，S=2.078，AP=46.36%。提示，二者的交互作用增加IM风险。

大量的流行病学资料表明不同类型IM与胃癌的关系不同，那么*GSTP1*基因多态性和*H. pylori*感染交互作用与IM亚型的关系如何？本研究单因素分析结果显示，单独的*H. pylori*感染可以使Ⅰ型IM发生危险增加到2.904倍；携带G等位基因使Ⅱ、Ⅲ型IM发生危险增加到4.823倍。二者交互作用分析结果显示，携带G等位基因合并*H. pylori*感染发生Ⅰ型IM的危险增加到5.062倍，发生Ⅱ、Ⅲ型IM的危险性可增加到24.487倍。根据上述结果，可以推测在Ⅰ型IM的发生过程中，*H. pylori*感染是重要因素之一，*H. pylori*感染后可产生和释放的大量酶及毒素造成胃黏膜上皮细胞损伤，这时编码解毒蛋白的基因*GSTP1*虽有改变，但是仍能对抗外界造成的损伤，使胃黏膜上皮细胞出现轻度适应性反应，主要表现为Ⅰ型IM；当*H. pylori*持续感染，改变了局部环境，*H. pylori*因不能适应环境的改变而消失，但是其产生的后续反应将持续造成胃黏膜上皮细胞损伤，同时具有*GSTP1*多态性，基因的脆性增加，编码的蛋白质功能丧失，不能抵抗外界的毒性损伤，出现二者叠加效应，造成胃黏膜损伤加重，发生Ⅱ、Ⅲ型IM的危险明显增高。

综上所述，携带G等位基因者同时合并*H. pylori*感染发生Ⅱ、Ⅲ型IM风险更高，其具有与胃癌相同的危险因素，可作为癌前IM进行定期随访，同时予以干预，可降低IM的发生或使病变停滞在IM阶段。

参 考 文 献

[1] Walker MM. Is intestinal metaplasia of the stomach reversible? Gut, 2003, 52(1): 1-4.

[2] Kang KP, Lee HS, Kim N, et al. Role of intestinal metaplasia subtyping in the risk of gastric cancer in Korea. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(1): 140-148.

[3] Holmes K, Egan B, Swan N, et al. Genetic mechanisms and aberrant gene expression during the development of gastric intestinal metaplasia and adenocarcinoma. Curr Genomics, 2007, 8(6): 379-397.

[4] Watson MA, Stewart RK, Smith GB, et al. Human glutathione S-transferase P1 polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. Carcinogenesis, 1998, 19(2): 275-280.

[5] Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T, et al. *Helicobacter pylori* infection in gastric cancerogenesis. J Physiol Pharmacol, 2009, 60(3): 3-21.

[6] Douraghi M, Talebkhan Y, Zeraati H, et al. Multiple gene status in *Helicobacter pylori* strains and risk of gastric cancer development. Digestion, 2009, 80(3): 200-207.

[7] Digest Diseases Academy of Chinese Medical Association. Common understanding and opinions on Chinese chronic gastritis. Chin J Gastroenterol, 2006, 11(11): 674-683. (in Chinese)
中华医学会消化病学会. 中国慢性胃炎共识意见. 胃肠病学, 2006, 11(11): 674-683.

[8] Filipe MI, Potect F, Bogomoletz WV, et al. Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminarey data from a prospective study from three centres. Gut, 1985, 26(12): 1319-1326.

[9] Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, et al. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax, 1999, 54(8): 693-696.

[10] Wang XG, Wang L, Yuan Y. Expression of Pi glutathione S-transferase in intestinal metaplasia and its relationship with *Helicobacter pylori* infection. Chin J Med, 2002, 82(15): 1033-1036. (in Chinese)
王旭光，王兰，袁媛. 胃粘膜肠化生中π类谷胱苷肽转移酶的表达及其与幽门螺杆菌的相关性. 中华医学杂志, 2002, 82(15): 1033-1036.

(收稿日期：2010-03-31)
(本文编辑：张林东)