

乙醇代谢酶类基因多态性及环境暴露 在结直肠癌发生中交互作用的 单纯病例研究

赵浩 李婷婷 尹洁云 秦芹 师芸 田丽红 聂绍发 汪鑫 刘莉

【摘要】 目的 研究环境因素与乙醇脱氢酶 1B (ADH1B)rs1229984、乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) rs671、细胞色素 P4502E1 (CYP2E1)rs1329149 交互及基因-基因之间交互在结直肠癌发生中的作用,分析该 3 个基因位点对结直肠癌发展的影响。方法 采用单纯病例研究调查 472 例结直肠癌患者环境暴露情况和病理分期,用 Sequenom MassARRAY 系统检测 ADH1B(rs1229984)、ALDH2(rs671)、CYP2E1(rs1329149)的基因型,应用非条件 logistic 回归分析 ADH1B、ALDH2、CYP2E1 基因多态性与环境因素及基因-基因之间的交互作用,采用 χ^2 检验及非条件 logistic 回归评估 rs1229984、rs671、rs1329149 与结直肠癌转移风险的关系。结果 体重指数 (BMI)与 ADH1B rs1229984 在结直肠癌发生中存在相乘交互作用 ($OR=1.720$, $95\%CI: 1.038 \sim 2.848$, $OR_{adj}=1.785$, $95\%CI: 1.061 \sim 3.002$); 曾经或现在吸烟与 ADH1B(rs1229984)的基因多态性在结直肠癌发生中存在交互作用,经调整性别、年龄和饮酒后,该交互作用消失 ($OR=0.597$, $95\%CI: 0.387 \sim 0.921$, $OR_{adj}=0.922$, $95\%CI: 0.509 \sim 1.669$); rs1229984、rs671、rs1329149 与结直肠癌的转移风险无关。结论 超重 ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$)且携带 ADH1B rs1229984 G 易感等位基因可能增加结直肠癌发生的危险性,rs1229984、rs671、rs1329149 与结直肠癌的转移无关。

【关键词】 结直肠癌; 基因-环境交互作用; 基因-基因交互作用; 单纯病例研究

Role of alcohol-metabolizing enzymes gene polymorphisms and environmental exposure on colorectal cancer: a case-only study ZHAO Hao^{1,2}, LI Ting-ting¹, YIN Jie-yun¹, QIN Qin¹, SHI Yun¹, TIAN Li-hong¹, NIE Shao-fa¹, WANG Xin³, LIU Li¹. 1 Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 2 School of Public Health, Nanchang University; 3 Medical College of Jiujiang University

Corresponding authors: LIU Li, Email: gracefulliuly@163.com; WANG Xin, Email: wangxin0072@126.com

This work was supported by a grant from the National Nature Science Foundation of China (No. 30972534).

【Abstract】 **Objective** This study was designed to explore the interactions of alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) rs1229984, aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) (rs671) and cytochrome P4502E1 (CYP2E1) rs1329149 with environmental factors and the interactions between genetic factors in the susceptibility of colorectal cancer (CRC). Roles of genetic factors in the development of colorectal cancer were also studied. **Methods** With a case-only study design, 472 colorectal cancer cases were enrolled between 2007 and 2009 in this study. Data on demographic characteristics, histories of environmental exposure and clinico-pathological parameters were obtained from all the participants through written questionnaires. Genotypes were determined by Sequenom MassARRAY system. Unconditional logistic regression analysis was employed to explore the gene-environment interactions and gene-gene interactions. χ^2 test and unconditional logistic regression were used to evaluate the roles of polymorphisms on the risk of metastasis to CRC. **Results**

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.10.017

基金项目: 国家自然科学基金 (30972534)

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院流行病学与卫生统计学系 (赵浩、李婷婷、尹洁云、秦芹、师芸、田丽红、聂绍发、刘莉); 南昌大学公共卫生学院 (赵浩); 九江学院医学院 (汪鑫)

通信作者: 刘莉, Email: gracefulliuly@163.com; 汪鑫, Email: wangxin0072@126.com

Overweighted individuals that carrying at least one of the ADH1B rs1229984 G alleles presented significant increase on the risk to colorectal cancer ($OR=1.720$, $95\% CI: 1.038-2.848$, $OR_{adj}=1.785$, $95\% CI: 1.061-3.002$). Modest interaction was seen between smoking and ADH1B(rs1229984) only before the adjustment of data, by sex, age and drinking status ($OR=0.597$, $95\% CI: 0.387-0.921$, $OR_{adj}=0.922$, $95\% CI: 0.509-1.669$). Correlations between polymorphisms and the Dukes stage were not found. **Conclusion** Overweight presented significant interaction with G allele of ADH1B rs1229984 in the susceptibility of CRC. None of the rs1229984, rs671 and rs1329149 exhibited significant influence on the development of CRC.

【Key words】 Colorectal cancer; Gene-environment interaction; Gene-gene interaction; Case-only study

结直肠癌的发病机制尚未完全明确,但流行病学和基础研究均证实其发生、发展是多阶段、多步骤、多因素参与,并为基因-环境交互作用及基因-基因交互作用的结果。流行病学调查显示,饮酒、吸烟、肥胖、肿瘤家族史等是结直肠癌的高危环境因素^[1,2]。酒精摄入是导致结直肠癌发生的一个重要危险因素^[3],但动物实验模型证实酒精本身并不致癌^[4],而是通过酒精的氧化产物乙醛导致癌症的发生发展^[5]。在人体中酒精主要通过乙醇代谢酶通路、微粒体的乙醇氧化系统代谢,少量乙醇由过氧化氢酶进行代谢,这些通路能将乙醇氧化为乙醛,继而代谢为对机体无害的乙酸^[6]。人体乙醇代谢通路的主要酶类包括乙醇脱氢酶 1B(ADH1B)、乙醛脱氢酶 2(ALDH2)、细胞色素 P4502E1(CYP2E1)^[7],编码这些酶的基因的单核苷酸多态性可能通过调节基因表达,而潜在影响结直肠癌的易感性^[8,9]。本研究应用单纯病例研究分析乙醇代谢通路主要酶类的相关编码基因与环境因素交互、基因-基因交互在结直肠癌发生中的作用,同时分析遗传因素在结直肠癌发展中的作用。

对象与方法

1. 研究对象:来自 2007 年 1 月至 2009 年 10 月在武汉市某医院确诊的 472 例新发结直肠癌患者,均为无血缘关系的汉族人群。纳入标准为病理组织学确诊的散发性原发结直肠癌患者,无肿瘤既往史,且在血样采集前均未接受放、化疗;排除标准为同时罹患 2 种或以上恶性肿瘤及继发性结直肠癌患者。本研究经华中科技大学同济医学院公共卫生学院伦理委员会批准,资料收集和血液样本的采集均经知情同意,并签署知情同意书。

2. 资料收集:采用自制流行病学调查表收集入组患者相关信息。问卷调查均由培训合格的调查员在现场完成。调查内容主要包括一般情况、既往史、吸烟和饮酒状况、家族肿瘤史。摘录病历信息收集其病理分期等临床资料。吸烟定义为每日至少吸一

支且持续一年或以上,可分为不吸及曾经或现在吸烟;饮酒定义为每天至少饮酒一次且持续 3 个月以上,可分为不饮酒及曾经或现在饮酒;肿瘤家族史定义为一级或二级亲属中有肿瘤史者;BMI ≥ 25 kg/m² 定义为超重,BMI < 25 kg/m² 定义为非超重^[10]。

3. 研究方法:所有人组患者在未经放、化疗前,用 EDTA 抗凝管采集其外周静脉血 2 ml,按 500 μ l 分装,冻存于-80 $^{\circ}$ C 冰箱备用。采用血液基因组纯化试剂盒(DP319-02,北京天根生化有限公司)提取基因组 DNA。利用 Sequenom MassARRAY 平台对单核苷酸多态性(SNP)进行分型。

4. 统计学分析:采用 EpiData 3.1 软件双录入实时校验,SAS 9.2 统计软件进行数据分析。采用单纯病例研究方法,应用非条件 logistic 回归模型分析 rs1229984、rs671、rs1329149 与吸烟、肿瘤家族史、BMI 在结直肠癌发生中的交互作用及 rs671、rs1229984、rs1329149 三者之间交互作用。以年龄、性别和饮酒状况为潜在混杂因素进行校正计算调整 OR 值及其 95% CI。应用 χ^2 检验分析 rs1229984、rs671、rs1329149 与结直肠癌转移的相关性,对于理论频数 < 5 时采用 Fisher 精确概率法。采用非条件 logistic 回归分析候选 SNP 在结直肠癌转移中的作用,并校正性别、年龄、吸烟、饮酒及肿瘤家族史情况,分别计算纯合子、杂合子、显性模型及隐性模型的调整 OR 值及 95% CI。所有统计检验均为双侧, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:本研究共入组 472 人,其中男性 260 人,女性 212 人,平均年龄(58.1 ± 11.5)岁;不吸烟者占 57.73%,曾经或现在吸烟者占 42.27%;不饮酒者占 69.50%,曾经或现在饮酒者为 30.50%;有肿瘤家族史者为 27.03%,无肿瘤家族史者为 72.97%;BMI ≥ 25 kg/m² 占 26.79%,BMI < 25 kg/m² 为 73.21%。Dukes 分期为 A+B 期患者占 44.58%,C+D 期占 55.42% (表 1)。

表 1 研究对象一般情况

变量	例数(构成比,%)	变量	例数(构成比,%)
性别		rs671	
男	260(55.08)	GG	296(62.98)
女	212(44.92)	GA	159(33.83)
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	58.1 ± 11.5	AA	15(3.19)
吸烟		rs1229984	
不吸	198(57.73)	AA	226(48.09)
曾经或现在吸	145(42.27)	GA	202(42.98)
饮酒		GG	42(8.94)
不饮	237(69.50)	rs1329149	
曾经或现在饮	104(30.50)	TT	315(67.60)
肿瘤家族史		TC	140(30.04)
有	93(27.03)	CC	11(2.36)
无	251(72.97)	Dukes 分期	
BMI(kg/m ²)		A	20(6.03)
<25	235(73.21)	B	128(38.55)
≥25	86(26.79)	C	166(50.00)
		D	18(5.42)

2. BMI 与基因多态性交互作用: BMI ≥ 25 kg/m² 者携带 rs1229984 GA + GG 基因型的频率高于 BMI < 25 kg/m² 者 (61.63% vs. 48.29%, $P < 0.05$), BMI 与 ADH1B 基因突变在结直肠癌发生中存在交互作用 ($OR = 1.720, 95\% CI: 1.038 \sim 2.848, P = 0.0352$), 校正年龄、性别及饮酒状况后, $OR_{adj} = 1.785, 95\% CI: 1.061 \sim 3.002, P = 0.0290$ 。未发现其他基因多态性与 BMI 存在交互作用(表 2)。

3. 吸烟与基因多态性交互作用: 曾经或现在吸烟的结直肠癌患者携带 rs1229984 GA + GG 基因型低于不吸烟结直肠癌患者 (43.75% vs. 56.57%, $P < 0.05$), 曾经或现在吸烟与 ADH1B 基因突变在结直肠癌发生存在交互作用 ($OR = 0.597, 95\% CI: 0.387 \sim 0.921, P = 0.0196$), 但校正年龄、性别及饮酒状况后, 交互作用不具有统计学意义 ($OR_{adj} = 0.922, 95\% CI: 0.509 \sim 1.669, P = 0.7882$)。未发现其他基因多态性与吸烟存在交互作用(表 2)。

4. 肿瘤家族史与基因多态性交互作用: 粗 OR 值及校正年龄、性别、是否饮酒后计算 OR 值均未发现各个基因与肿瘤家族史存在交互作用(表 2)。

5. 基因-基因多态性交互作用: 粗 OR 值及校正年龄、性别后计算 OR 值均未发现各个基因间存在交互作用 (P 值均 > 0.05)。见表 3。

表 2 BMI、吸烟、肿瘤家族史与 ALDH2、ADH1B、CYP2E1 基因多态性的交互作用

项 目	病例数 ^a	OR 值(95%CI)	P 值	OR _{adj} 值(95%CI) ^b	P 值
rs1229984(AA 参照, $n = 226$)		1.000		1.000	
BMI (< 25 kg/m ² 参照, $n = 235$)					
BMI ≥ 25 kg/m ² + GA/GG	53	1.720(1.038 ~ 2.848)	0.0352	1.785(1.061 ~ 3.002)	0.0290
rs671(GG 参照, $n = 296$)		1.000		1.000	
BMI (< 25 kg/m ² 参照, $n = 235$)					
BMI ≥ 25 kg/m ² + GA/AA	26	0.758(0.445 ~ 1.292)	0.3086	0.797(0.461 ~ 1.378)	0.6602
rs1329149(TT 参照, $n = 315$)		1.000		1.000	
BMI (< 25 kg/m ² 参照, $n = 235$)					
BMI ≥ 25 kg/m ² + TC/CC	26	0.881(0.515 ~ 1.507)	0.6444	0.840(0.487 ~ 1.448)	0.5298
rs1229984(AA 参照, $n = 226$)		1.000		1.000	
吸烟(不吸烟参照, $n = 198$)					
曾经或现在吸烟 + GA/GG	63	0.597(0.387 ~ 0.921)	0.0196	0.922(0.509 ~ 1.669)	0.7882
rs671(GG 参照, $n = 296$)		1.000		1.000	
吸烟(不吸烟参照, $n = 198$)					
曾经或现在吸烟 + GA/AA	46	0.757(0.481 ~ 1.192)	0.3892	1.135(0.602 ~ 2.137)	0.6957
rs1329149(TT 参照, $n = 315$)		1.000		1.000	
吸烟(不吸烟参照, $n = 198$)					
曾经或现在吸烟 + TC/CC	39	0.667(0.417 ~ 1.066)	0.0906	0.793(0.421 ~ 1.493)	0.4718
rs1229984(AA 参照, $n = 226$)		1.000		1.000	
肿瘤家族史(无肿瘤家族史参照, $n = 251$)					
有肿瘤家族史 + GA/GG	130	0.903(0.561 ~ 1.455)	0.6759	1.167(0.713 ~ 1.909)	0.5400
rs671(GG 参照, $n = 296$)		1.000		1.000	
肿瘤家族史(无肿瘤家族史参照, $n = 251$)					
有肿瘤家族史 + GA/AA	85	0.789(0.483 ~ 1.290)	0.3449	0.855(0.513 ~ 1.425)	0.5469
rs1329149(TT 参照, $n = 315$)		1.000		1.000	
肿瘤家族史(无肿瘤家族史参照, $n = 251$)					
有肿瘤家族史 + TC/CC	79	0.946(0.569 ~ 1.571)	0.8298	1.032(0.615 ~ 1.732)	0.9053

注: ^a 暴露于风险环境因素与易感基因的病例; ^b 校正性别、年龄、饮酒混杂因素

表 3 ALDH2、ADH1B、CYP2E1 基因多态性之间交互作用

项 目	病例数 ^a	OR 值(95%CI)	P 值	OR _{adj} 值(95%CI) ^b	P 值
rs1229984(AA 参照, n=226)		1.000		1.000	
rs671(GG 参照, n=296)					
GA/AA+GA/GG	88	0.924(0.635~1.344)	0.6780	0.900(0.615~1.316)	0.5863
rs1229984(AA 参照, n=226)		1.000		1.000	
rs1329149(TT 参照, n=315)					
TC/CC+GA/GG	88	1.461(0.987~2.162)	0.0582	1.395(0.938~2.073)	0.1003
rs671(GG 参照, n=296)		1.000		1.000	
rs1329149(TT 参照, n=315)					
TC/CC+GA/AA	55	0.939(0.628~1.404)	0.7591	0.925(0.617~1.387)	0.7073

注：^a同时暴露 2 种易感基因的病例；^b校正性别、年龄

6. 基因多态性与结直肠癌转移风险的关联分析: rs1229984、rs671、rs1329149 在结直肠癌未转移组和转移组中分布的差异均无统计学意义(表 4)。在 logistic 回归模型中, 以年龄、性别、吸烟、饮酒和肿瘤家族史为协变量进行调整后计算各个基因多态性的 OR 值及 95%CI, 未发现 3 个位点与结直肠癌转移风险明显相关(表 5)。

表 4 主要乙醇代谢酶类候选 SNP 在结直肠癌转移与未转移组中的分布

基因	基因型	Dukes 分期 ^a		χ^2 值	P 值
		A+B	C+D		
ADH1B	rs1229984				
	AA	70(47.29)	85(46.45)	1.1770	0.5552
	GA	63(42.57)	85(46.45)	-	-
ALDH2	rs671				
	GG	15(10.14)	13(7.10)	-	-
	GA	86(58.11)	114(62.64)	0.7247	0.6961
CYP2E1	rs1329149				
	AA	57(38.51)	63(34.62)	-	-
	AA	5(3.38)	5(2.75)	-	-
CYP2E1	rs1329149				
	TT	94(64.38)	123(67.96)	-	0.7210 ^b
	TC	49(33.56)	53(29.28)	-	-
CYP2E1	rs1329149				
	CC	3(2.05)	5(2.76)	-	-

注：^a括号外数据为例数, 括号内数据为构成比(%)；^b采用 Fisher 精确概率法

讨 论

传统的病例对照研究和有限的样本含量不能够提供足够的统计效力, 近年来单纯病例研究被证实为具有足够统计效力及需要较少样本含量就能够有效估计基因-环境与基因-基因在疾病发生中的交

互作用的研究设计^[11,12], 但是应用单纯病例研究的前提是基因型与环境暴露、基因型与基因型之间是相互独立事件^[13,14], 因主要乙醇代谢酶类基因与饮酒不是相互独立事件, 故在本研究中未分析两者之间的交互作用, 而 rs1229984(4q23)、rs671(12q24)、rs1329149(10q26)位于不同的染色体上, 不存在连锁不平衡, 三者之间相互独立。

日本的一项全基因组关联性研究(GWAS)证实 ADH1B(rs1229984)和 ALDH2(rs671)基因多态性增加患食管癌的易感性^[15], 在我国江苏省的病例对照研究发现 ADH1B rs1229984 G 等位基因的携带者患食管癌的风险增大, ALDH2(rs671)与饮酒在食管癌的发生中存在交互作用^[16], Yang 等^[7]研究证实 rs671 与 rs1329149 基因多态性与结直肠癌的易感性相关, Wu 等^[17]运用又生分析发现 rs671、rs1329149 与饮酒在结直肠癌的发生中存在交互作用。本研究运用单纯病例研究分析了 rs1229984、rs671、rs1329149 与 BMI、吸烟、肿瘤家族史之间的交互作用及 rs1229984、rs671、rs1329149 基因-基因之间的交互作用。本研究发现 ADH1B rs1229984 与 BMI 之间存在交互作用, 可能增加结直肠癌的发病风险。

乙醇代谢中间产物乙醛是目前已知的致癌物之一, 它可通过与蛋白质和 DNA 等结合形成加合物, 使相应的蛋白质生物功能受损, 干扰 DNA 的合成与修复、突变、姐妹染色体异常交换与严重的染色体损伤等^[6]。另外, CYP2E1 代谢乙醇的同时, 除了产生乙醛外还能产生 ROS(活性氧族), ROS 能使脂质过氧化, 产生一系列的加合物, 从而造成 DNA 的突变^[18], 增加患结直肠癌的风险。ALDH 酶尤其是 ALDH2 活性的大小, 对机体清除乙醛具有重要的意义, 如果 ALDH2 活性降低导致乙醛累积, 患结直肠癌的风险就会增大^[19]。

ADH1B rs1229984 A 等位基因是亚洲人群中主要等位基因, 编码 ADH1B 快速代谢型, ADH1B

表 5 主要乙醇代谢酶类基因多态性与结直肠癌转移风险关联性分析

基因	SNP	Heterozygote OR 值(95%CI) ^a	Homozygote OR 值(95%CI) ^a	Dominant model OR 值(95%CI) ^a	Recessive model OR 值(95%CI) ^a
ADH1B	rs1229984	1.395(0.818~2.381)	0.787(0.324~1.916)	1.496(0.638~3.504)	1.259(0.758~2.089)
ALDH2	rs671	0.860(0.498~1.485)	0.658(0.155~2.784)	1.430(0.344~5.590)	0.841(0.494~1.432)
CYP2E1	rs1329149	0.611(0.354~1.052)	3.702(0.415~33.016)	0.229(0.026~2.029)	0.679(0.400~1.154)

注：^a校正性别、年龄、吸烟、饮酒、肿瘤家族史

rs1229984 G 编码慢代谢型,相对于 ADH1B 慢代谢型,快代谢型具有更高的乙醇代谢活性^[20]。日本的 Yin 等^[21]和 Matsuo 等^[22]均发现乙醇脱氢酶慢代谢型可能增加结直肠癌的易感性,但是关于其中机制仍未阐明。rs1229984 与 BMI 在结直肠癌发生中的相乘交互作用还是首次报告,其机制可能为 ADH1B 慢代谢型活性较低,乙醇代谢速度缓慢,研究显示携带慢代谢型基因的相对于快代谢基因较晚出现“醉酒反应”,更易增加酒精摄入量^[23],可能使肠道内乙醇累积,结肠内拥有 ADH 活性的细菌能将乙醇氧化为乙醛,结肠的需氧细菌及组织的 ALDH 代谢乙醛活性较肠道内代谢乙醇的活性低可能导致乙醛的累积^[24]。另外大量流行病学研究显示肥胖是结直肠癌的危险因素,其主要机制为代谢综合征、胰岛素抵抗、脂肪因子类水平的改变,新的研究也显示炎症与肠道微生物群也可能是其机制之一,肥胖可能引起肠道慢性低度的炎症,使肠道菌群功能紊乱^[25],继而影响肠道内乙醇的代谢,两者的相互作用可能潜在导致结直肠癌的风险增加。该假设还需要进一步的生物学研究进行论证。

尽管单纯病例研究仅需较少的样本含量,就具有较高的统计效力,但是单纯病例研究只能发现基因-环境、基因-基因的相乘交互作用,不能用于分析各自的主效应及相加交互作用^[13,14],在复杂疾病发生发展过程中还存在着基因-环境、基因-基因相加交互作用,因此单纯病例研究可以作为一个探索性的研究,为后续的验证性研究提出假设。在后续的研究中可采用大样本含量的病例对照研究、队列研究等分析基因、环境主效应,基因-环境、基因-基因之间联合作用,从而更深入的探索基因、环境在疾病发生发展中的作用。

参 考 文 献

- [1] Wei YS, Lu JC, Wang L, et al. Risk factors for sporadic colorectal cancer in southern Chinese. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(20):2526-2530.
- [2] Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Colorectal cancer. *Lancet*, 2010, 375(9719):1030-1047.
- [3] Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*, 2006, 7(2):149-156.
- [4] Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol*, 2007, 8(4):292-293.
- [5] Seitz HK, Simanowski UA. Alcohol and carcinogenesis. *Annu Rev Nutr*, 1988, 8:99-119.
- [6] Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(8):599-612.
- [7] Yang H, Zhou Y, Zhou Z, et al. A novel polymorphism rs1329149 of CYP2E1 and a known polymorphism rs671 of ALDH2 of alcohol metabolizing enzymes are associated with colorectal cancer in a southwestern Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(9):2522-2527.
- [8] Gao CM, Takezaki T, Wu JZ, et al. Polymorphisms of alcohol dehydrogenase 2 and aldehyde dehydrogenase 2 and colorectal cancer risk in Chinese males. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(32):5078-5083.
- [9] Sameer AS, Nissar S, Qadri Q, et al. Role of CYP2E1 genotypes in susceptibility to colorectal cancer in the Kashmiri population. *Hum Genomics*, 2011, 5(6):530-537.
- [10] Liu L, Zhong R, Wei S, et al. Interactions between genetic variants in the adiponectin, adiponectin receptor 1 and environmental factors on the risk of colorectal cancer. *PLoS One*, 2011, 6(11):e27301.
- [11] Zhai R, Zhao Y, Liu G, et al. Interactions between environmental factors and polymorphisms in angiogenesis pathway genes in esophageal adenocarcinoma risk: a case-only study. *Cancer*, 2012, 118(3):804-811.
- [12] Amirian ES, Scheurer ME, Liu Y, et al. A novel approach to exploring potential interactions among single-nucleotide polymorphisms of inflammation genes in gliomagenesis: an exploratory case-only study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(8):1683-1689.
- [13] Piegorsch WW, Weinberg CR, Taylor JA. Non-hierarchical logistic models and case-only designs for assessing susceptibility in population-based case-control studies. *Stat Med*, 1994, 13(2):153-162.
- [14] Yang Q, Khoury MJ, Sun F, et al. Case-only design to measure gene-gene interaction. *Epidemiology*, 1999, 10(2):167-170.
- [15] Cui R, Kamatani Y, Takahashi A, et al. Functional variants in ADH1B and ALDH2 coupled with alcohol and smoking synergistically enhance esophageal cancer risk. *Gastroenterology*, 2009, 137(5):1768-1775.
- [16] Wu M, Chang SC, Kampman E, et al. Single nucleotide polymorphisms of ADH1B, ADH1C and ALDH2 genes and esophageal cancer: a population-based case-control study in China. *Int J Cancer*, 2013, 132(8):1868-1877.
- [17] Wu YZ, Yang H, Zhang L, et al. Application of crossover analysis-logistic regression in the assessment of gene-environment interactions for colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(5):2031-2037.
- [18] Aleynik SI, Leo MA, Aleynik MK, et al. Increased circulating products of lipid peroxidation in patients with alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*, 1998, 22(1):192-196.
- [19] Druenes-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, et al. Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. *Lancet Oncol*, 2009, 10(2):173-180.
- [20] Bosron WF, Crabb DW, Li TK. Relationship between kinetics of liver alcohol dehydrogenase and alcohol metabolism. *Pharmacol Biochem Behav*, 1983, 18 Suppl 1:223-227.
- [21] Yin G, Kono S, Toyomura K, et al. Alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and colorectal cancer: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Sci*, 2007, 98(8):1248-1253.
- [22] Matsuo K, Wakai K, Hirose K, et al. A gene-gene interaction between ALDH2 Glu487Lys and ADH2 His47Arg polymorphisms regarding the risk of colorectal cancer in Japan. *Carcinogenesis*, 2006, 27(5):1018-1023.
- [23] Tolstrup JS, Nordestgaard BG, Rasmussen S, et al. Alcoholism and alcohol drinking habits predicted from alcohol dehydrogenase genes. *Pharmacogenomics J*, 2008, 8(3):220-227.
- [24] Ferrari P, McKay JD, Jenab M, et al. Alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms, alcohol intake and the risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Eur J Clin Nutr*, 2012, 66(12):1303-1308.
- [25] Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut*, 2013, Published Online First: [march 12, 2013] doi: 10.1136/gutjnl-2013-304701.

(收稿日期:2013-05-10)

(本文编辑:张林东)