

细胞色素 P450 2E1 基因多态性与小细胞肺癌相关性分析

曹蕾 何冰 林佳 王宏戈 饶娟 刘英文 张雪梅

【关键词】 小细胞肺癌; 细胞色素 P450 2E1 基因; 单核苷酸多态性

Association of cytochrome P450 2E1 gene polymorphism and the risk of small-cell lung cancer CAO Lei, HE Bing, LIN Jia, WANG Hong-ge, RAO Juan, LIU Ying-wen, ZHANG Xue-mei. Institute of Molecular Genetics, College of Life Science, Hebei United University, Tangshan 063000, China

Corresponding author: ZHANG Xue-mei, Email: jyxuemei@gmail.com

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81272613), Program for New Century Excellent Talents in University (No. NCET-11-0933) and Foundation for the Author of National Excellent Doctoral Dissertation of China (No. 201274).

【Key words】 Small-cell lung cancer; Cytochrome P450 2E1 gene; Single nucleotide polymorphism

小细胞肺癌在肺癌中恶性度极高。细胞色素 P450 2E1 基因(CYP2E1)作为一种重要的 I 相代谢酶参与多种致癌物的代谢,其位点多态性可影响自身表达^[1]。本研究采用病例对照研究方法,分析 CYP2E1-1239 位点多态性与小细胞肺癌发病风险的关系。

1. 对象与方法:

(1)研究对象:唐山工人医院和唐山市人民医院自 2008 年 3 月至 2012 年 12 月经病理确诊的 203 例小细胞肺癌患者。406 例对照为唐山地区健康体检个体,无既往肿瘤史和体征,按年龄和性别与病例组 1:2 频数匹配。所有研究对象均获知情同意,并捐献 2 ml 静脉血用于基因组 DNA 提取。

(2)基因分型:以聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)进行基因分型。CYP2E1 引物:5'-TTC ATT CTG TCT TCT AAC TGG-3' 和 5'-CCA GTC GAG TCT ACA TTG TCA -3'。PCR 产物经限制性内切酶 Pst I 酶切后电泳出现以下目的条带:-1239GG 基因型出现 1 个 410 bp 片段;-1239CC 基因型产生 290 bp 和 120 bp 两个片段;-1239GC 基因型产生 410 bp、290 bp、120 bp 三个片段。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.10.026

基金项目:国家自然科学基金(81272613);教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-11-0933);全国优秀博士学位论文作者专项基金(201274)

作者单位:063000 唐山,河北联合大学生命科学学院分子遗传学研究所

通信作者:张雪梅, Email: jyxuemei@gmail.com

PCR-RFLP 结果经 DNA 测序验证。

(3)统计学分析:使用 SPSS 17.0 软件。用 χ^2 检验分析各组年龄、性别、吸烟之间的差异。以非条件 logistic 回归计算比值比(OR)及其 95% 可信区间(95%CI),分析各种基因型与小细胞肺癌遗传易感性之间的关系。

2. 结果:

(1)基本资料:在病例组和对照组中,性别、年龄和吸烟与否分布差异无统计学意义($P>0.05$)。但重度吸烟者(≥ 24 包/年)在小细胞肺癌组所占比例(65.0%)明显高于对照组(45.0%),两者差异具有统计学意义($P<0.001$),见表 1。

表 1 病例组与对照组基本特征比较

变 量	病例组(n=203)	对照组(n=406)	P 值 ^a
性别			0.607
男	150(73.9)	292(71.9)	
女	53(26.1)	114(28.1)	
年龄(岁)			0.978
<50	48(23.6)	95(23.4)	
50~	92(45.4)	178(43.8)	
60~	49(24.1)	104(25.6)	
≥ 70	14(6.9)	29(7.2)	
吸烟			0.606
否	103(50.7)	215(53.0)	
是	100(49.3)	191(47.0)	
吸烟数(包/年) ^b			0.001
<24	35(35.0)	105(55.0)	
≥ 24	65(65.0)	86(45.0)	

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%);与对照组比较,^a 双向 χ^2 检验;^b 吸烟轻重程度划分以吸烟人群累计吸烟量的 M(24 包/年)为标准

(2)CYP2E1 多态性分型:CYP2E1 -1239G/C 各基因型在病例组和对照组中的分布符合 Hardy-Weinberg 平衡。-1239GG、GC 和 CC 基因型的频率在对照组和病例组中分别为 63.5%、32.5%、4.0% 和 71.4%、24.6%、4.0%。logistic 回归分析显示,至少携带 1 个 C 等位基因的个体罹患小细胞肺癌的风险比 GG 基因型携带者低 30%(OR=0.70, 95%CI: 0.48~1.00),见表 2。

表 2 CYP2E1 遗传变异与小细胞肺癌发病风险的关系

基因型	对照组(n=406) ^a	病例组(n=203) ^a	OR 值(95%CI)	P 值
GG	258(63.5)	145(71.4)	1	
GC	132(32.5)	50(24.6)	0.67(0.46~0.99)	0.04
CC	16(4.0)	8(4.0)	0.87(0.36~2.09)	0.75
GC+CC	148(36.5)	58(28.6)	0.70(0.48~1.00)	0.05

注:^a 括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%)

(3)吸烟对 CYP2E1 遗传变异与小细胞肺癌发病风险的影响:吸烟分层分析表明,未吸烟人群中,至少携带 1 个-1239C 等位基因者与未携带者相比,患小细胞肺癌的风险降低 41% ($OR=0.59, 95\% CI: 0.35 \sim 0.99$);在吸烟人群中,-1239G/C 变异并不影响小细胞肺癌的发病风险 ($OR=0.81, 95\% CI: 0.48 \sim 1.37$),见表 3。

表 3 CYP2E1 基因型与小细胞肺癌发病风险关系的吸烟分层分析

吸烟	GG	CG+CC	OR 值 (95%CI)	P 值
否	76/135	27/80	0.59(0.35 ~ 0.99)	0.05
是(包/年)	69/123	31/68	0.81(0.48 ~ 1.37)	0.43
<24	27/74	8/35	0.58(0.24 ~ 1.43)	0.24
≥24	42/49	23/33	1.23(0.63 ~ 2.39)	0.67

注:表内数据分子为病例,分母为对照

3. 讨论:国内有很多 CYP2E1 -1239G/C 多态性与肺癌发病风险相关的报道,由于研究样本量较少,结果不尽相同。叶蔚云等^[2]在包括 58 例肺癌病例的研究中报道 CYP2E1 -1239G/C 多态性并不增加肺癌发病风险。石云等^[3]对 120 例肺癌患者及相应对照进行研究,发现 CYP2E1 -1239GG 基因型携带者比-1239GC/CC 基因型携带者肺癌发病风险高 2 倍。本研究在增加样本量的同时,针对肺癌中的特定类型小细胞肺癌进行研究,发现仅携带 1 个-1239C 等位基因的个体罹患小细胞肺癌的风险较 GG 基因型携带者低 30%。

吸烟分层结果显示,未吸烟人群至少携带 1 个 C 等位基因的个体对肺癌具有保护作用;在吸烟人群中,未发现

CYP2E1 -1239G/C 多态性对小细胞肺癌发病有影响。李代蓉等^[4]报道-1239GG 基因型的吸烟者患肺癌的风险明显高于-1239C 等位基因携带者个体。Wang 等^[5]对不吸烟的中国人进行研究结果显示-1239C 等位基因携带个体患肺癌风险下降。吸烟与 CYP2E1 -1239G/C 多态性对小细胞肺癌发病的影响还有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Bartsch H, Nair U, Risch A, et al. Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000, 9: 3-28.

[2] Ye WY, Chen SD, Chen Q, et al. Association of CYP2E1 polymorphism and serum selenium level with risk of human lung cancer. *Tumor*, 2006, 26(5): 450-452. (in Chinese)
叶蔚云,陈思东,陈清,等. CYP2E1 基因多态和血清硒水平与肺癌关系的研究. *肿瘤*, 2006, 26(5): 450-452.

[3] Shi Y, Zhou XW, Zhou YK, et al. Analysis of CYP2E1, GSTM1 genetic polymorphisms in relation to human lung cancer and esophageal carcinoma. *J Huazhong Univ Sci Tech: Health Sci*, 2002, 31: 14-17. (in Chinese)
石云,周新文,周宜开,等. CYP2E1、GSTM1 基因多态性与肺癌、食管癌易感性研究. *华中科技大学学报:医学版*, 2002, 31: 14-17.

[4] Li DR, Zhou QH, Yuan TZ, et al. Study on the association between genetic polymorphism of CYP2E1 and GSTM1 and susceptibility of lung cancer. *Chin J Lung cancer*, 2005, 8: 14-19. (in Chinese)
李代蓉,周清华,袁天柱,等. GSTM1 和 CYP2E1 基因多态性与肺癌遗传易感性关系的研究. *中国肺癌杂志*, 2005, 8: 14-19.

[5] Wang J, Deng Y, Li L, et al. Association of GSTM1, CYP1A1 and CYP2E1 genetic polymorphisms with susceptibility to lung adenocarcinoma: a case-control study in Chinese population. *Cancer Sci*, 2003, 94: 448-452.

(收稿日期:2013-05-29)
(本文编辑:万玉立)

杭州市企业职工慢性病相关指标异常率及影响因素分析

马先富 刘庆敏 任艳军 吕筠 李立明

【关键词】 健康指标; 异常率; 影响因素; 企业职工
Abnormal rates of indexes and influencing factors related to chronic diseases of workers in Hangzhou enterprises MA Xian-fu¹, LIU Qing-min¹, REN Yan-jun¹, LV Jun², LI Li-ming². 1 Hangzhou Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310021, China; 2 Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University

Corresponding author: LV Jun, Email: lvjun@bjmu.edu.cn

【Key words】 Health indicators; Abnormal rates; Affecting factors; Enterprise staffs

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.10.027

作者单位: 310021 浙江省杭州市疾病预防控制中心(马先富、刘庆敏、任艳军); 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(吕筠、李立明)

通信作者: 吕筠, Email: lvjun@bjmu.edu.cn

本次调查属于国际合作项目社区健康干预(CIH)项目基线调查的一部分,旨在了解杭州市企业职工慢性病相关指标异常率及其影响因素。

1. 对象与方法:

(1)调查对象:为杭州市下城、拱墅、西湖区 12 家企事业单位在岗职工,企业类型包含机械制造、餐饮服务、电子商务、行政管理等行业。采取职工自愿应答原则,最终调查在岗职工 2066 名,占总职工人数的 36.3%。

(2)调查方法:采用 CIH 项目组统一设计的健康调查问卷。利用标准度量尺及经矫正后的体重仪测量身高、腰围、皮褶厚度及体重等指标;利用标准腕式电子血压计测量血压、心率,其中血压测量 3 次,心率测量 2 次;利用生化检测仪器测量血脂类相关指标。

(3)相关定义:①食用相关食物每周 > 3 d 为经常食用,余则为较少食用;②吸烟为现在每天或几乎每天吸;③规律性运动为每周 ≥ 5 d,每天至少 30 min 的中等和/或高强度的