

位异位妊娠认识不足,临床常有误诊。本研究的 15 例中 1 例为宫角妊娠,3 例为输卵管间质部妊娠,1 例为残角子宫妊娠。前两者临床表现相似,均易发生迅速致命的腹腔内出血^[2];而残角子宫破裂发生较晚,一旦破裂出血更凶险^[3]。本研究中 8 例因误诊死亡患者中 7 例为基层医院误诊(私人诊所 3 例,一级医院 4 例),因此应加大力度打击非法小诊所,严格控制流产药物的流通,同时还应加强对基层医院人才的培养^[4]。此外本研究异位妊娠死亡中有 66.7% 为计划外妊娠,因此做好计划生育宣传工作,落实可靠的节育避孕措施,也有助于减少异位妊娠引起的死亡。

参 考 文 献

- [1] Hogan JG, Ansbacher R, Anderson FW. Sudden death: ectopic pregnancy mortality. *Obstet Gynecol*, 2004, 103(6): 1218-1223.
- [2] Chen SQ, Chen SX. Clinical analysis of 16 cases of corneal pregnancy. *Chin J Obstet Gynecol*, 1994, 29(5): 305-307. (in Chinese)
陈素清, 陈水仙. 子宫角妊娠 16 例临床分析. *中华妇产科杂志*, 1994, 29(5): 305-307.
- [3] Daskalakis G, Pilalis A, Lykeridou K, et al. Rupture of noncommunicating rudimentary uterine horn pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2002, 100: 1108-1110.
- [4] Zhou BH, Yang WW, Qin M. Intervention approach and effects on lowering mortality of ectopic pregnancy in Shanghai. *Chin Med J*, 1997, 77(6): 409-411. (in Chinese)
周冰华, 杨文蔚, 秦敏. 上海市降低异位妊娠孕妇死亡率的干预措施与效果. *中华医学杂志*, 1997, 77(6): 409-411.

(收稿日期: 2011-04-14)

(本文编辑: 张林东)

APE1/Ref-1-656A>C 和 1349T>G 基因多态性与儿童急性淋巴细胞白血病的研究

黄丽珍 李倩 薛瑶 李捷 芮耀耀 何璐璐 陆勤 杨引 戎留成
张正东 方拥军

【关键词】 儿童急性淋巴细胞白血病; 脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶/氧化还原因子; 基因多态性

APE1/Ref-1-656A>C and 1349T>G polymorphism and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia HUANG Li-zhen¹, LI Qian¹, XUE Yao¹, LI Jie², RUI Yao-yao¹, HE Lu-lu¹, LU Qin¹, YANG Yin¹, RONG Liu-cheng¹, ZHANG Zheng-dong³, FANG Yong-jun¹. 1 Department of Hematology and Oncology, Affiliated Nanjing Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China; 2 Department of Hematology and Oncology, Affiliated Children's Hospital of Soochow University; 3 College of Public Hygiene of Nanjing Medical University

Corresponding author: FANG Yong-jun, Email: xiakong@sina.com
This work was supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China (No. 81070436).

【Key words】 Childhood acute lymphoblastic leukemia; Apurinic/aprimidinic endonuclease/redox factor-1; Gene polymorphism

急性淋巴细胞白血病(ALL)是儿童时期最常见的恶性肿瘤,我国每年新增病例约 3/10 万人口,并有逐年增高的趋

势^[1]。研究表明儿童 ALL 的发生与环境基因的相互作用有关^[2]。脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶/氧化还原因子(apurinic/aprimidinic endonuclease/redox factor-1, APE1/Ref-1)在 DNA 修复和氧化还原活性中起重要作用,研究发现 APE1/Ref-1 启动子区-656A>C(rs1760944)和外显子区 1349T>G(rs1130409)基因多态性与胃癌、肺癌等多种肿瘤发生有关^[3,4],但与儿童 ALL 的关系尚未见报导。本研究采用 TaqMan 法检测病例组与对照组 2 个多态性位点的基因型,以探讨 APE1/Ref-1 基因多态性与儿童 ALL 易感性的相关性。

1. 对象与方法:

(1)研究对象:病例组为 2007 年 1 月至 2010 年 8 月于南京医科大学附属南京儿童医院和苏州大学附属儿童医院就诊的 415 例新发 ALL 患儿,均按照 2006 年中华医学会儿科学分会血液学组制定的儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议进行确诊,并进行免疫学和临床危险度分型。对照组为 519 例,随机选自同时期医院其他科室人群,以外科择期手术或轻症的腹泻、呼吸道感染为主,无肿瘤病史,无血液系统疾病史。病例组和对照组均为汉族儿童,年龄和性别相匹配,研究个体间无血缘关系。本研究得到南京医科大学附属南京儿童医院医学伦理委员会批准。

(2)方法:全部对象采集外周静脉血 5 ml,采用苯酚/氯仿法提取 DNA。提取的 DNA 置 -20 ℃ 储存备用。应用 Primer 5.0 软件设计探针与引物,采用美国 ABI 公司 ABI Prism® 7900HT 型荧光定量 PCR 仪扩增,利用双色荧光标记的 TaqMan MGB 探针检测 APE1/Ref-1-656A>C 和 1349T>G 位点的基因型。软件自动分析给出 SNP 分型结果。并随机

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.11.030

基金项目:国家自然科学基金(81070436)

作者单位:210008 南京医科大学附属南京儿童医院血液肿瘤科(黄丽珍、李倩、薛瑶、芮耀耀、何璐璐、陆勤、杨引、戎留成、方拥军);苏州大学附属儿童医院血液肿瘤科(李捷);南京医科大学公共卫生学院(张正东)

通信作者:方拥军, Email: xiakong@sina.com

抽取 10% 样本,用双盲法重复验证。流行病学调查包括一般情况、儿童健康(含出生史、既往疾病和射线暴露)、父母健康(含职业、射线暴露和烟酒史)、居住环境及家族史。

(3) 统计学分析:数据用 EpiData 3.0 软件输入,用 SAS 软件进行统计学分析。以 χ^2 检验比较人口学特征和 APE1/Ref-1 各基因型在病例组与对照组之间分布的差异,用单因素和多因素 logistic 回归计算比值比(OR)及 95% 可信区间(CI),分析各基因型与儿童 ALL 易感性的关系,并根据免疫学和临床危险度分型进行分层分析。所有统计学检验均为双侧概率检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2. 结果:

(1) 人口学特征和 ALL 相关危险因素:本研究共纳入 415 例 ALL 病例和 519 例对照。病例组和对照组年龄、性别差异无统计学意义(P 值分别为 0.85 和 0.51)。两组人群父母吸烟情况差异无统计学意义($P=0.08$),但是病例组中父母饮酒比例(40.5%)明显高于对照组(17.0%),差异有统计学意义($P < 0.001$),在家庭装修情况中,病例组中家庭装修比例也明显高于对照组(分别为 34.2% 和 11.9%, $P < 0.001$)。

(2) APE1/Ref-1 多态性基因型和等位基因频率与儿童 ALL 危险性的关系:1349T>G 各基因型频率在病例组和对照组中差异无统计学意义($P=0.69$),G 等位基因频率差异也无统计学意义($P=0.95$),与 TT 基因型相比,携带 TG 或 GG 基因型的个体罹患 ALL 的概率无明显改变[OR 值和 95%CI 分别为 0.98(0.72 ~ 1.35), 1.17(0.79 ~ 1.74)]。-656A>C 各基因型频率在病例组和对照组中差异无统计学意义($P=0.26$),AC 或 CC 基因型与 AA 基因型相比,未增加 ALL 发病的风险[OR (95%CI) 分别为 0.84(0.61 ~ 1.16) 和 0.92(0.62 ~ 1.37)],见表 1。两个多态性位点在对照组中均符合 H-W 平衡。

表 1 APE1/Ref-1 1349T>G 和 -656A>C 各基因型和等位基因频率在病例组和对照组中的分布以及与儿童 ALL 的关系

基因型	对照组 ^a (n=519)	病例组 ^a (n=415)	OR 值 (95%CI)	P 值
APE1/Ref-1 1349T>G				
TT	170(32.8)	141(34.0)	1.00	0.69
TG	253(48.7)	191(46.0)	0.98(0.72 ~ 1.35)	
GG	96(18.5)	83(20.0)	1.17(0.79 ~ 1.74)	
TG/GG	349(67.2)	274(66.0)	1.04(0.77 ~ 1.40)	0.69
G 等位基因	0.429	0.430		0.95
APE1/Ref-1 -656A>C				
AA	149(28.7)	136(32.8)	1.00	0.26
AC	265(51.1)	190(45.8)	0.84(0.61 ~ 1.16)	
CC	105(20.2)	89(21.4)	0.92(0.62 ~ 1.37)	
AC/CC	370(71.3)	279(67.2)	0.86(0.64 ~ 1.17)	0.18
C 等位基因	0.458	0.443		0.54

注:对照组基因型频率符合 H-W 平衡(1349T>G: $\chi^2=0.012$, $P=0.91$; -656A>C: $\chi^2=0.424$, $P=0.52$); OR 值由非条件 logistic 回归模型计算,并经年龄、性别、父母吸烟、饮酒和家庭装修情况校正;基因型和等位基因频率检验为双侧 χ^2 检验;^a括号外数据为病例数,括号内数据为百分比(%)

(3) APE1/Ref-1 基因多态性与儿童 ALL 临床危险度和

免疫分型的关系:按照临床危险度儿童 ALL 可分为高、中、低危组,各组中均未发现携带突变基因“G”或“C”的个体罹患 ALL 的风险增高(OR 值均接近 1)。在免疫学分型中,与 1349T>G 的 TT 基因型相比,携带 TG 或 GG 基因型的个体罹患 T-ALL 或 B-ALL 的风险未增加(OR 值均接近 1)。-656A>C 的 AC 或 CC 基因型与 AA 基因型相比,未发现增加 T-ALL 或 B-ALL 的患病风险(OR 值均接近 1)。

3. 讨论:APE1/Ref-1 是一个多功能蛋白,具有两个相互独立的功能区:氧化还原调控区(N 端)和 DNA 剪切修复内切酶活性区(C 端)。APE1/Ref-1 N 端可调节 p53、Fos/Jun 等转录因子的 DNA 结合活性,参与细胞的增殖、分化和凋亡等生物学进程,与肿瘤的发生密切相关;APE1/Ref-1 C 端参与 DNA 的剪切修复,当功能受损时,可直接影响 DNA 剪切修复过程,使 DNA 突变增加,从而增加癌症的发生。APE1/Ref-1 基因多态性可能会影响蛋白表达,导致其氧化还原功能改变或剪切修复功能受损,使个体对肿瘤的易感性增加。研究发现,APE1/Ref-1 1349T>G“G”等位基因可增加胃癌的发病率,但可减少肺癌的发生,-656A>C 基因多态性也与胃癌、肺癌的发生有关。也有报道指出中国人群中 APE1/Ref-1 1349T>G 基因多态性与肺癌发生无关^[4]。本研究发现 APE1/Ref-1 -656A>C 和 1349T>G 基因多态性与中国南方儿童 ALL 易感性无明显关联,进一步按照临床危险度和免疫学分型进行分层分析时发现:APE1/Ref-1 基因多态性在高、中和低危急性淋巴细胞白血病及 T、B 急性淋巴细胞白血病之间亦无差异。本研究存在如下不足:首先,对照病例来自医院,在选择时会存在一定偏倚。为了减少这种偏倚,病例和对照均来自同一种族,且性别、年龄相匹配;其次,本研究考虑父母吸烟、饮酒和家庭装修这 3 个主要的环境影响因素,后续研究可将更多的环境危险因素纳入分析,以增加可信度;再次,研究对象来自南方局部地区,而我国幅员辽阔,不同地域人群基因组并不完全一致,可能导致研究结果的差异。儿童 ALL 的发生与环境基因的相互作用密切相关。有研究表明烷化剂、苯等细胞毒性物质、电离辐射是目前较公认的儿童 ALL 致病因素^[2],本研究发现父母饮酒、家庭装修显著增加儿童 ALL 的发生。

参 考 文 献

[1] Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. Cancer Treat Rev, 2010, 36(4): 277-285.
 [2] Eden T. Aetiology of childhood leukaemia. Cancer Treat Rev, 2010, 36(4): 286-297.
 [3] Canbay E, Agachan B, Gulluoglu M, et al. Possible associations of APE1 polymorphism with susceptibility and HOGG1 polymorphism with prognosis in gastric cancer. Anticancer Res, 2010, 30(4): 1359-1364.
 [4] Li Z, Guan W, Li MX, et al. Genetic polymorphism of DNA base-excision repair genes (APE1, OGG1 and XRCC1) and their correlation with risk of lung cancer in a Chinese population. Arch Med Res, 2011, 42(3): 226-234.

(收稿日期:2011-04-08)

(本文编辑:万玉立)