

瘦素及瘦素受体基因多态性与乳腺癌的相关性研究

韩存芝 石璟 杜丽莉 荆洁线 赵先文 田保国 田富国 刘秀英 张中书 张进

【摘要】 目的 探讨瘦素及其瘦素受体基因多态性与乳腺癌发生的关系。方法 采用 PCR-RFLP 对 94 例乳腺癌患者、128 例健康对照者进行瘦素受体基因 Gln223Arg 多态性检测;ELISA 分析法测定瘦素水平。结果 乳腺癌组瘦素受体基因 Gln223Arg 的 GG、GA 和 AA 基因型表达频率分别为 69.15%、17.02% 和 13.83%;等位基因 G 和 A 为 77.66% 和 22.34% 与对照组 82.03%、15.63% 和 2.34% 及等位基因的 89.84% 和 10.16% 相比较,差异有统计学意义 ($P=0.004, P=0.001$)。乳腺癌组瘦素水平,腰臀比 (WHR) 明显高于对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.01, P<0.001$)。非条件 logistic 回归多因素分析表明,瘦素受体基因多态性、瘦素水平及 WHR 升高,与乳腺癌发生的相关危险度分别为: $OR=4.87, 95\% CI: 1.30\sim 18.22, P=0.019$; $OR=1.53, 95\% CI: 1.13\sim 2.07, P=0.006$; $OR=3.68, 95\% CI: 1.34\sim 10.11, P=0.011$ 。结论 瘦素受体基因 Gln223Arg 多态性、瘦素及 WHR 升高,可能增加乳腺癌发生的风险性。

【关键词】 乳腺肿瘤; 瘦素; 瘦素受体基因多态性

Association among lipids, leptin and leptin receptor polymorphisms with risk of breast cancer HAN Cun-zhi*, SHI Jing, DU Li-li, JING Jie-xian, ZHAO Xian-wen, TIAN Bao-guo, TIAN Fu-guo, LIU Xiu-ying, ZHANG Zhong-shu, ZHANG Jin. *Department of Etiology, Shanxi Cancer Institute, Taiyuan 030013, China

【Abstract】 Objective To evaluate the association between serum level of leptin and leptin receptor gene (LEPR) polymorphism and patients with breast cancer. **Methods** LEPR Gln223Arg polymorphism was detected by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism in 94 patients with breast cancer and 128 healthy controls. The level of leptin were analyzed by enzyme linked immunosorbent assay. **Results** In univariate regression analyses, we found serum level of leptin and LEPR Gln223Arg genotype polymorphism were significantly higher than those of the controls ($P<0.05-0.001$, respectively). Through multivariable analyses, we found that increased risk estimates for breast cancer were among those with leptin level ($OR=1.53, 95\% CI: 1.13-2.07, P=0.006$), LEPR Gln223Arg genotype ($OR=4.87, 95\% CI: 1.30-18.22, P=0.019$), WHR ($OR=3.68, 95\% CI: 1.34-10.11, P=0.011$). **Conclusion** Results from this study suggested that LEPR Gln223Arg polymorphism, the elevated WHR and serum level of leptin might be correlated with increased risk of breast cancer.

【Key words】 Breast neoplasms; Leptin; Leptin receptor gene polymorphism

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,近年来其发病率有不同程度的升高。研究发现,超重、肥胖尤其是中心性肥胖不仅会导致血清瘦素(Lep)、胰岛素水平改变及脂代谢紊乱,同时与乳腺癌的发生也有明显的相关性^[1,2],绝经后肥胖妇女患乳腺癌的危险性更大^[3,4]。Lep 及其瘦素受体(leptin receptor, LEPR)基因在人类乳腺组织中的表达均

显著高于对照组,且 LEPR 基因的表达与瘦素的表达呈显著的相关性^[5]。本研究检测瘦素、LEPR 基因变异及其多态性、测量体重指数(BMI)和腰臀比(WHR)等,对寻找诱发乳腺癌的危险因素具有重要的意义。

对象与方法

1. 研究对象:选择山西省肿瘤医院乳腺外科 2004 年 1-10 月治疗前女性乳腺癌原发性患者 94 例(术后均经组织病理学确诊为乳腺恶性肿瘤)为病例组,对照组 128 名(无血缘关系的患者陪侍人 42 名、

基金项目:山西省自然科学基金资助项目(2006011129)

作者单位:030013 太原,山西省肿瘤研究所(韩存芝、杜丽莉、荆洁线、赵先文、田保国、田富国、刘秀英、张中书、张进);山西医科大学(石璟)

健康体检者 86 名)。病例和对照组(均为汉族)均排除糖尿病及其他系统恶性肿瘤,并分别采集入选者肘静脉抗凝血 3 ml,采用高盐沉淀法提取外周血白细胞基因组 DNA 后, -28℃ 保存备用。非抗凝血 2 ml,分离血清,48 h 内测定血清瘦素水平。

2. 研究内容:

(1)测量所有人选者身高、体重、腰围、臀围、血压等指标,并对其职业、地区饮食习惯和运动等生活行为进行流行病学问卷调查。病例组吸烟、饮酒、常吃蔬菜和水果、高热量饮食摄入和运动均取患病前的数值,其他各值均为调查当时的测定值。吸烟指每天至少吸 1 支并持续 1 年以上。饮酒指每周至少饮 2 次,白酒 30 ml/次,葡萄酒或啤酒 50 ml/次,并持续 6 个月以上者。高热量饮食指每日每公斤摄入量超过 35 kcal,常吃蔬菜指每天至少 250 g,常吃水果指每周至少吃 3 次以上。规律的运动指每周至少 3 次,30 min/次以上。所有调查者均取得本人同意,自愿进行。

(2)LEPR 基因多态性,采用 PCR-RFLP 分析技术检测;瘦素采用 ELISA 分析法测定。

3. 实验材料及仪器:PCR 扩增试剂盒、内切酶、引物序列合成等试剂均由上海生物工程有限公司提供;血清瘦素测定试剂盒由美国 Headquarter 公司提供。主要实验仪器,9700 型 PCR 荧光定量仪(美国 PE 公司产品),22331 Hamburg DNA 浓度测定仪(德国 Eppendorf 公司产品),Smart View 2001 生物电泳图像分析仪(复日公司产品),SUNRISE 酶标仪(奥地利 Tecan 公司产品)。

4. LEPR 基因 Gln223Arg 多态性的检测:

(1)PCR 扩增反应体系:2× HiFi-PCR Master 25 μl 加上游引物(5'-ACC CTT TAA GCT GGG TGT CCC AAA TGA-3') 2 μl,加下游引物(5'-GCT AGC AAA TAT TTT TGT AAG CAA TT-3') 2 μl,加 DNA 模板 10 μl,加 Sterial ddH₂O 11 μl 共 50 μl。反应体系在 94℃ 预变性 5 min 后进行 30 个循环,94℃ 变性 60 s,55℃ 复性 60 s,72℃ 延伸 60 s,循环结束后 72℃ 终延伸 5 min。取 10 μl PCR 扩增产物与 2 μl 6× 上样缓冲液混匀,在 2.0% 琼脂糖凝胶中上样、电泳,电压为 100 V,时间为 30-40 min,以 Marker 为参照,在紫外灯下观察扩增产物片段为 440 bp。

(2)琼脂糖凝胶电泳鉴别基因型型别:酶切反应体系,取 PCR 扩增产物 10 μl,加 10× 酶切缓冲液 15 μl,加 2 μl 内切酶(MspI),加无菌去离子水 23 μl,共

50 μl;在 37℃ 中放置过夜。取 10 μl PCR 酶切产物,加 2 μl 6× 上样缓冲液混匀,在 2.0% 琼脂糖凝胶中上样、电泳,电压为 100 V,时间为 30-40 min,以 Marker 为参照,在紫外灯下观察 3 种不同基因型结果,Gln223 纯合子(AA)电泳图谱为 440 bp 1 条带;Arg223 纯合子(GG)电泳图谱为 300 bp 和 140 bp 2 条带,Gln223/Arg223 杂合子(GA)电泳图谱为 300 bp、140 bp 和 440 bp 3 条带(图 1)。

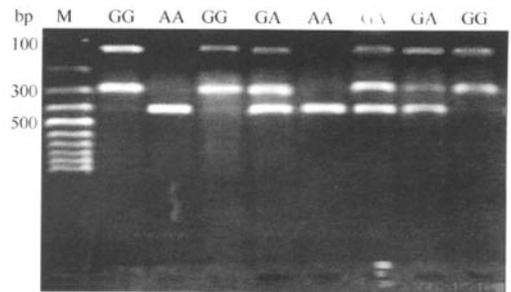


图1 LEPR 基因 Gln223Arg 多态性电泳结果

5. 血清瘦素水平的测定;由美国 Headquarter 公司提供的人类瘦素测定试剂盒(Kit),采用 ELISA 法测定所有受检对象血清瘦素水平,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书要求操作。

6. BMI 和 WHR 测量:体重测量采用经核准的体重秤,称重前空腹并排空膀胱,脱鞋穿内衣,测量身高(m)和体重(kg),分别计小数点后 1 位数。BMI = 体重(kg)/身高(m)²。腰围和臀围测量,测量者穿单衣裤,用软皮尺在受检者腰部肋下缘与髂骨上缘中点处水平测量腰围(cm)。臀围测量时通过耻骨联合处水平测量臀围(cm),分别计小数点后 1 位数。WHR = 腰围(cm)/臀围(cm)。

7. 统计学分析:采用 SPSS 11.0 软件对调查资料与实验结果进行 *t* 检验、 χ^2 检验、相关和非条件 logistic 回归等统计学分析。结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,显著性水平均为 $P < 0.05$ 。

结 果

1. 一般情况:病例组与对照组在年龄、职业、种族、地域、文化程度得到很好的匹配。病例组血清瘦素、BMI 等与对照组比较明显升高,且进食蔬菜、水果及锻炼明显少于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。病例组喜食高热量饮食者明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。吸烟、饮酒、WHR 等两组之间差异均无统

计学意义 ($P > 0.05$), 对照组收缩压高于病例组, 在数值上两者比较有统计学意义, 但临床意义不大 (表 1)。

表 1 病例组与对照组一般情况的比较

项目	病例组 (n=94)	对照组 (n=128)	P 值
年龄 (岁)			
≤35	11(11.70)	15(11.72)	
36~	74(78.72)	102(79.69)	
≥60	9(9.85)	11(8.59)	
职业 (%)			
农民	42(44.68)	56(43.75)	
工人及其他	36(38.29)	48(37.50)	
干部	16(17.03)	24(18.75)	
文化程度 (%)			
文盲及小学	22(23.40)	28(21.88)	
初中	35(37.23)	49(38.28)	
高中	25(26.59)	36(28.13)	
大专以上	12(12.77)	15(11.72)	
地区 (%)			
城区	49(52.13)	69(53.91)	
乡村	45(47.82)	59(46.09)	
BMI ($\bar{x} \pm s$)	25.05 ± 3.55	23.36 ± 3.06	0.005
WHR ($\bar{x} \pm s$)	0.86 ± 0.32	0.82 ± 0.05	0.24
收缩压 ($\bar{x} \pm s$)	128 ± 18	133 ± 21	0.03
舒张压 ($\bar{x} \pm s$)	78 ± 9	81 ± 8	0.08
吸烟 (%)	2(2.13)	3(2.34)	0.56
饮酒 (%)	3(3.13)	5(3.90)	0.07
常吃水果 (%)	63(69.15)	90(70.31)	0.43
常吃蔬菜 (%)	38(40.42)	63(49.22)	0.05
高热量饮食 (%)	57(63.64)	67(52.34)	0.02
运动 (%)	25(26.60)	45(35.16)	0.018

注: 括号外数据为人数, 括号内数据为百分比 (%)

2. LEPR 基因 Gln223Arg 多态性与乳腺癌的关系:

(1) 遗传平衡性检验 (H-W 检验): H-W 检验结果表明, 对照组 LEPR 基因 Gln223Arg 的 GG、GA、AA 基因型频率分别为 82.03%、15.63% 和 2.34% 及等位基因 G 和 A 频率为 89.84% 和 10.16% 与理论分布 78.83%、19.82% 和 1.35% 及 88.9% 和 11.1% 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 基因型频率分布符合 H-W 定律, 说明所研究的样本具有群体代表性。

(2) LEPR 基因 Gln223Arg 各基因型在病例和对照组频率分布: 病例组 Gln223Arg 的 GG、GA、AA 基因型分布频率分别为 69.15% (65 例)、17.02% (16 例) 和 13.83% (13 例), G 和 A 等位基因频率分别为 77.66% (146 例) 和 22.34% (42 例) 与对照组的 82.03% (105 人)、15.63% (20 人) 和 2.34% (3 人) 及 G 和 A 等位基因的 89.84% (230 人) 和 10.16% (26 人) 相比, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 11.16, P = 0.004; \chi^2 = 12.41, P = 0.001$)。

(3) LEPR 基因 Gln223Arg 多态性与乳腺癌发生的关系: 携带 AA 基因型和 AG 基因型与携带 GG 基因型相比, 患病的危险度分别为 7.14 和 1.33, 携带 (GG + AG) 基因型者患病的危险度为 2.04 (表 2)。

表 2 病例与对照组 LEPR 基因 Gln223Arg 多态性与乳腺癌发生的关系

基因型别	病例 ^a	对照 ^a	OR 值 (95% CI)	P 值
GG	65(69.15)	105(82.03)	1.00	
GA	16(17.02)	20(15.63)	1.33(1.03~2.70)	0.030
AA	13(13.83)	3(2.34)	7.14(1.92~25.64)	0.001
AG+GG	29(30.85)	23(17.97)	2.04(1.09~3.82)	0.004

^a 括号外数据为人数, 括号内数据为百分比 (%)

3. 病例和对照组血清瘦素水平的比较: 病例组血清瘦素水平为 (18.97 ± 9.97) ng/ml 明显高于对照组 (13.31 ± 7.81) ng/ml, 两组相比差异有统计学意义 ($t = 6.99, P < 0.001$)。进一步将血清瘦素水平的均数转换成等级资料, 以 18 ng/ml 分为高、低两组进行比较, 结果表明, 高水平组患乳腺癌的危险是低水平组的 2.97 倍 ($OR = 2.97, 95\% CI: 1.71 \sim 5.16; \chi^2 = 15.36, P < 0.001$)。

4. 瘦素水平与体脂的关系: 血清瘦素水平与 WHR、BMI 进行回归分析, 结果表明, 瘦素水平与 WHR、BMI 呈明显的正相关, 相关系数分别为 $r = 0.423, r = 0.468$, 差异均有统计学意义 ($P = 0.001$)。

5. 非条件 logistic 回归多因素分析: 对单因素分析有意义的因素和可能的危险因素引入非条件 logistic 回归模型, 采用逐步回归法进行多因素分析 ($\alpha = 0.05, \beta = 0.10$), 最终进入方程的有瘦素、Gln223Arg 多态性和 WHR。结果显示, LEPR 基因 Gln223Arg 多态性、瘦素水平及 WHR 升高、蔬菜食用频率低, OR 值均 > 1, 它们可能是乳腺癌发生的危险因素 (表 3)。

表 3 乳腺癌与多种因素的非条件 logistic 回归分析

因素	β	s_e	OR 值 (95% CI)	Wald χ^2	P 值
Lep	0.43	0.15	1.53(1.13~2.07)	7.63	0.006
Gln223Arg 多态性	1.58	0.67	4.87(1.30~18.22)	5.52	0.019
WHR	1.30	0.52	3.68(1.34~10.11)	6.40	0.011
蔬菜食用频率	0.72	0.24	2.06(1.23~3.28)	9.33	0.002

讨 论

1994 年 Zhang 等^[6] 利用定位克隆技术首次成功地克隆了小鼠的 OB 基因及人类的同源序列, 至今小鼠、大鼠及人的 OB 基因结构和定位均已明确。瘦素为 OB 基因编码的产物, 由 167 个氨基酸残基组成, 在分泌入血的过程中去除其中由 21 个氨基酸

残基组成的 N 端信号肽后形成具有生物活性的瘦素,成熟的瘦素以单体形式存在于血浆中^[7],由 146 个氨基酸残基组成,它主要由白色脂肪组织产生,许多的非脂肪组织也可以合成和分泌瘦素,这包括胃黏液细胞、乳腺上皮细胞、肌细胞和胎盘。也有报道睾丸、卵巢及毛囊等也有瘦素表达。

本研究发现乳腺癌患者的血清瘦素水平显著高于对照组($P < 0.001$),提示血清瘦素水平升高可能是乳腺癌发生的危险因素。Tessitore 等^[8]的研究也表明血清瘦素水平与乳腺癌的发生呈正相关。Hu 等^[9]的研究发现,在乳腺癌的上皮细胞中有 Lep mRNA 的表达,瘦素既增加正常乳腺细胞的增生,又增加乳腺癌细胞的增殖,提示瘦素可能与乳腺癌的发生及发展有关。瘦素促进乳腺癌细胞生长的机制,可能通过瘦素自分泌和全身内分泌作用于乳腺上皮细胞,促进肿瘤细胞的生长,还可促进肿瘤向周围组织的浸润,加强肿瘤内血管的发生,促使脂肪组织中雄二烯酮向雌酮的转化,从而与雌激素相互作用,刺激乳腺上皮的增生而促使乳腺肿瘤的发生^[10]。

LEPR 基因的多态性来自于基因序列中的单碱基变异,迄今为止,已经发现多种 LEPR 基因多态性^[11,12],这些多态性导致其基因产物的变化,它们的变化与多种疾病相关,如肥胖、糖尿病等。1997 年 Matsuoka 等^[11]对 LEPR 基因的 2~20 外显子应用 PCR 技术做了测序分析,发现了 7 种核苷酸变异。本次研究选择了多态性频率较高的 Gln223Arg 位点进行分析。结果表明,所测人群中 LEPR 基因 Gln223Arg 等位基因 G 和 A 频率分布符合 H-W 定律,并与日本、韩国及我国上海地区妇女基因频率分布相似($P > 0.05$),提示该等位基因频率分布在亚洲人种中保持一致。

本次研究发现,LEPR 基因 Gln223Arg 位点多态性的分布频率在对照组和病例组间差异有统计学意义,提示 LEPR 基因 Gln223Arg 位点多态性可能与乳腺癌发生有关。到目前为止,仅有两项关于 LEPR 基因 Gln223Arg 多态性与乳腺癌的相关性研究。Woo 等^[12]的研究认为 LEPR 基因 Gln223Arg 多态性与乳腺癌的发生无关系。Ishikawa 等^[5]研究结果表明,LEPR 基因变异可能是乳腺癌发生的危险因素。关于 LEPR 基因 Gln223Arg 多态性在乳腺癌发生、发展过程中产生的作用有待于进一步的研究。

WHR、BMI 是判断超重、肥胖和体脂分布的重要指标。肥胖症一直被认为是乳腺癌的一个危险因素^[13]。有肥胖倾向的妇女患乳腺癌后,病势凶险,且预后不良。本次结果在单因素分析时 BMI、WHR 乳腺癌患者组高于正常对照,而 WHR 两组比较差异无统计学意义。多因素 logistic 回归分析剔除影响因素之后,WHR 进入模型,OR 值为 3.68, $P < 0.011$,表明肥胖者尤其是中心型肥胖是乳腺癌发生的危险因素。同时研究结果表明瘦素水平与 WHR、BMI 呈显著正相关($P < 0.001$),即乳腺癌患者瘦素水平升高,可能是因中心型肥胖导致血清瘦素产生抵抗^[11,14]。

癌症的发生是基因和环境因素共同作用的结果,两者在癌的发生和发展过程中均发挥着不可或缺的作用。因此,本研究采用病例对照的研究方法对乳腺癌患者 LEPR 基因的变异、生活行为、饮食结构及相关的生物标志物进行分析。乳腺癌病例组超重、肥胖者多,参加体育活动、常吃水果和蔬菜者少。多因素分析剔除混杂影响因素之后,瘦素水平和 WHR 的升高、LEPR 基因的变异、食蔬菜者少为乳腺癌发生的危险因素,它们同时存在时增加患乳腺癌的风险性。

参 考 文 献

- [1] Han CZ, Zhang HT, Du LL, et al. Serum levels of leptin, insulin, and lipids in relation to breast cancer in China. *Endocrine*, 2005, 26(1):19-24.
- [2] Stattin P, Soderberg S, Biessy C, et al. Plasma leptin and breast cancer risk: a prospective study in northern Sweden. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 86(3):191-196.
- [3] La Guardia M, Giamanco M. Breast cancer and obesity. *Panminerva Med*, 2001, 43(2):123-133.
- [4] Harvie M, Hooper L, Howell AH. Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. *Obes Rev*, 2003, 4(3):157-173.
- [5] Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H, et al. Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(13):4325-4331.
- [6] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994, 372(6505):425-432.
- [7] Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, et al. The biology of leptin: a review. *J Anim Sci*, 1998, 76(2):1405-1420.
- [8] Tessitore L, Vizio B, Jenkins O, et al. Leptin expression in colorectal and breast cancer patients. *Int J Mol Med*, 2000, 5(4):421-426.
- [9] Hu X, June JaSC, Machle NJ, et al. Leptin a growth factor in normal and malignant breast cell sand for normal mammary gland relopment. *J Inat Cancer Inst*, 2002, 94(22):1704-1711.
- [10] Takatani O, Okumoto T, Kosano H, et al. Genesis of breast cancer in Japanese: a possible relationship between sex hormone

binding globulin (SHBG) and serum lipid components. *Breast Cancer Res Treat*, 1991, 18(11):27-29.

[11] Matsuoka N, Ogawa Y, Hosoda K, et al. Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects: evidence against either obesity-causing mutations or association of sequence variants with obesity. *Diabetol*, 1997, 40(10):204-210.

[12] Woo HY, Park H, Ki CS, et al. Relationships among serum leptin, leptin receptor gene polymorphisms, and breast cancer in Korea. *Cancer Lett*, 2006, 237(1):137-142.

[13] Inoue M, Sobue T, Tsugane S. Impact of body mass index on the

risk of total cancer incidence and mortality among middle-aged Japanese: data from a large-scale population-based cohort study — the JPHC study. *Cancer Causes Control*, 2004, 15(7):671-680.

[14] Wauters M, Mettertenx I, Rankinen T, et al. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with insulin in obese women with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 86(7):227-232.

(收稿日期:2006-02-23)
(本文编辑:尹廉)

· 疾病控制 ·

北京地区麻疹野病毒基因型特征分析

张铁钢 贺雄 陈丽娟 和京果 陈萌 杨洁 王竞梅

对北京市 18 个区(县)及铁路等疾病预防控制中心 1998-2006 年 4 月采集的 210 例麻疹疑似病例标本(318 份)进行了病毒分离和基因序列分析。其中尿液标本 109 份,咽拭子标本 209 份。利用 B95a 细胞,共分离到 50 株麻疹病毒,其中尿液标本分离到 26 株;咽拭子标本分离到 24 株。从 10 例麻疹病例的咽拭子及尿液标本同时分离到麻疹病毒。1998 年分离到 1 株(1 例)、1999 年 2 株(47 例)、2000 年 1 株(35 例)、2001 年 2 株(29 例)、2002 年 5 株(20 例)、2003 年 4 株(21 例)、2004 年 4 株(11 例)、2005 年 13 株(32 例)、2006 年 8 株(14 例)。将来源于不同病例的 40 株麻疹病毒,按照分离时间的先后顺序,定义为 BJ-1 至 BJ-40。对 40 株麻疹病毒的 N 基因羧基末端 450 bp 的核苷酸进行序列测定,并利用 DNASTar 的 MegAlign 生物学软件进行分析。

结果与结论:分析结果表明, BJ-1、4、7、9、10、11、12、13、14、33、38 和 40 的基因序列完全一致; BJ-2、3、5 一致; BJ-18、19、27 一致; BJ-21、29 一致; BJ-22、23、24、25、30、31、35、36 和 37 一致;其余毒株基因序列各不相同。对代表不同基因序列的 16 株麻疹病毒(BJ-1、2、6、8、15、16、17、18、20、21、22、26、28、32、34 和 39)与 GenBank 中的 WHO 23 个基因型的参考株以及中国的 H1a、H1b、H1c 的 N 基因羧基末端 450 bp 的核苷酸进行序列比对,并做基因亲缘性关系分析(图 1)。15 株麻疹病毒与 H1 基因型参考株 N 基因羧基末端 450 bp 的核苷酸的型内变异率为 1.6%~2.7%,氨基酸变异率为 2.0%~4.0%;与 H1a 标准株相比,核苷酸的变异率为 0.7%~1.6%,氨基酸变异率为 0.7%~2.7%。15 株麻疹病毒之间的核苷酸变异率为 0.2%~2.3%,氨基酸的变异率在 0%~2.0%。编号为 BJ-20 的麻疹病毒与亲缘关系最近的 D9 基因型参考株 N 基因羧基末端 450 bp 的核苷酸变异为 3%。根据 WHO 关于新基因型的定义,如果 N 基因超过 2.5%,同时 H 基因变异超过 2.0%,则定义为一种新的基因型^[1]。由于

BJ-20 与 D9 基因型参考株变异超过 2.5%,因而继续利用 RT-PCR 的方法扩增 BJ-20 的 H 基因全长片段,并对其进行测序。与参考株相比, BJ-20 的 H 基因的变异率为 2.0%,未超过 2.0%。因而 BJ-20 仍然属于 D9 基因型;在此之前我国本土尚未分离到 D9 基因型的麻疹病毒。以上结果表明,北京地区麻疹野病毒的流行趋势与全国基本相同,以 H1a 亚型为主,并存在其他基因型或亚型的散发。

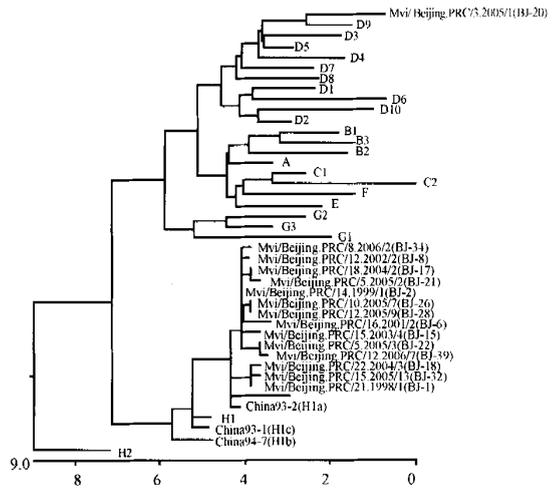


图1 北京地区分离的麻疹病毒和 WHO 参考株基因亲缘性关系树

参 考 文 献

[1] World Health Organization. Nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses (update). *WHO WER*, 2001, 76(32):241-248.

(收稿日期:2006-07-07)
(本文编辑:尹廉)