

• 论 著 •

华南女性人群CYP1A1、GSTM、GSTT基因型频率调查

谢传波¹, 丁鹏¹, 刘涛¹, 何艳辉¹, 林建苗², 郭晓玲³, 陈维清^{1*}

摘要:目的 调查华南女性人群CYP1A1 Msp I 位点、I462V 位点及GSTM、GSTT的基因型频率。方法 选择2008–2011年间在深圳市妇幼保健院、佛山市妇幼保健院分娩的1355例孕产妇为研究对象,采用PCR-RFLP法对所得基因组DNA进行基因分型,以SPSS13.0对具有不同特征的人群的基因型构成进行比较。结果 华南女性人群Msp I T、C等位基因频率为61.2%、38.8%, I462V 位点A、T等位基因频率为71%、29%,均满足Hardy-Weinberg平衡,CYP1A1 Msp I 位点TT、TC、CC基因型分布为39.4%、43.5%、17.1%, I462V 位点AA、AG、GG基因型分布为52.2%、37.6%、10.2%, II相代谢酶基因GSTM存在型占50.3% 缺失型占49.7%, GSTT存在型占49.5% 缺失型占50.5%。Msp I 位点、I462V 位点纯合突变联合GSTM、GSTT缺失型的肺癌高风险个体有121人,占调查人群的8.93%。结论 CYP1A1 Msp I 位点、I462V 位点在华南女性人群中具有较高突变频率,GSTM、GSTT基因在华南女性人群中具有很高的缺失率。Msp I 位点、I462V 位点纯合突变联合GSTM、GSTT缺失型的肺癌高风险人群在华南女性人群中所占比重较大。CYP1A1 Msp I 位点、I462V 位点、GSTM、GSTT的基因型分布可能存在地区及种族差异。

关键词: CYP1A1; GSTM; GSTT; 基因型; 频率

中图分类号: R394.3 文献标识码: A 文章编号: 1009-9727(2012)12-1433-06

Investigation of the genotype frequency of CYP1A1 Msp I, I462V and GSTM, GSTT in southern China female population. XIE Chuan-bo, DING Peng, LIU Tao, et al. (School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, P. R. China; Corresponding author: CHEN Wei-qing, E-mail: chenwq@mail.sysu.edu.cn)

Abstract: **Objective** To investigate the lung cancer susceptibility biomarker CYP1A1 Msp I, I462V and GSTM, GSTT genotype frequency in southern China female population. **Methods** The 1355 pregnant women given birth to their babies in Shenzhen Maternal and Child Care Hospital and Foshan maternal and Child Care Hospital between 2008 to 2011 were selected and investigated. PCR-RFLP were used to distinguish the genotype. **Results** The alleles frequency of Msp I (T,C) in southern China female population were 61.2%, 38.8%, I462V were 71%, 29% and all the two SNPs met Hardy-Weinberg equilibrium. The distribution frequencies of TT, TC, CC genotype of CYP1A1 Msp I were 39.4%, 43.5%, 17.1%, and the genotype frequencies of I462V AA, AG, GG were 52.2%, 37.6%, 10.2%. The non-deletion genotype frequencies of GSTM, GSTT (Phase II metabolic enzymes) were 50.3% and 49.5%, the deletion genotype was 49.7% and 50.5% respectively. **Conclusion** In south China female population CYP1A1 Msp I and I462V mutant genotype frequency is high. The deletion rate of GSTM, GSTT is also high in this population. According to the frequency, individuals with high-risk lung cancer population (Msp I, I462V Homozygous and GSTM, GSTT deletion) in Chinese women population accounts for a large proportion.

Key words: CYP1A1; GSTM; GSTT; Genotype; Frequency

人体内许多癌症的发生都是基因与环境交互作用的结果^[1],对人群进行癌症易感标志物的筛查是预防癌症发生的重要途径和有效措施。CYP1A1基因编码的芳烃羟化酶是人体内的一种重要的I相代谢酶,它负责将前致癌物激活为可与DNA结合的亲电子物,并最终导致癌症的发生^[2],而GSTM、GSTT编码的谷胱甘肽硫转移酶是人体的II相代谢酶,它负责将I相代谢过程激活的致癌物灭活,对人体起保护作用。因此,个体是否为癌症的高危人群取决于两类基因的平衡^[3],国内许多研究已经证实CYP1A1 I相代谢酶基因突变型且II相酶基因缺乏的个体其肺癌的

发生风险会明显升高^[4-8]。本次研究旨在调查华南女性人群的I相、II相代谢酶基因的基因型分布,确定肺癌高风险人群在华南女性人群所占的比重,了解CYP1A1 Msp I 位点、I462V 位点、GSTM、GSTT的基因型分布是否存在地区及种族差异,以其为肺癌的个性化预防提供必要的证据支持。

1 材料与方法

1.1 调查对象 选择2008–2011年间在深圳妇幼保健院、佛山妇幼保健院分娩的健康孕产妇作为本次研究的研究对象,研究对象之间无血缘关系,均否认有放射和化学药物治疗史、无自身免疫性疾病史。所有

基金项目 国家自然科学基金(No.30872164)

作者单位 1. 中山大学公共卫生学院, 广东 广州518000 2. 深圳市妇幼保健院, 广东 深圳 518000 3. 佛山市妇幼保健院, 广东 佛山 528000

作者简介: 谢传波(1986~), 男, 山东济南人, 在读博士, 主要从事慢性病流行病学研究。

*通讯作者 E-mail: chenwq@mail.sysu.edu.cn

调查对象均在入院时采集肘正中静脉血 6ml ,其中 3ml 分装于普通真空采血管 ,3ml 分装于 EDTAK2 真空抗凝采血管 ,将装有非抗凝血的采血管于 3000rpm/min 的离心机内离心 3min 后取上清 ,分装于 1.5ml 离心管内 ,同时将抗凝管的 3ml 静脉血分 3 管分装于 1.5ml 离心管内 ,将分装好的所有血液标本放于 -80℃ 冰箱保存备用。采用 TAKARA 公司生产的全血基因组 DNA 抽提试剂盒提取基因组 DNA。

1.2 方法

1.2.1 CYP1A1 Msp I、I462V 基因的分型 引物的设计参见表 1。Msp I 及 I462V 的 PCR 反应体系为 25ul ,内含 2μl 基因组 DNA ,10×PCR Buffer 2.5μl (0.25mM Tris-HCl ,1.25mM KCl 和 37.5μM MgCl₂) ,dNTP Mixture 2μl(四种单核苷酸各 5mM) ,每种引物各 1μl(10μmol) ,TaqDNA 聚合酶 0.125μl(0.5U) ,灭菌

双蒸水 16.375μl。Msp I 扩增条件为 :95℃5min ,95℃35 秒 ,59.4℃1min ,72℃1min ,重复 2 至 4 步 34 个循环 ,72℃7min。I462V 位点扩增条件为 :94℃10min ,94℃30 秒 ,60℃1min ,72℃1min ,重复 2 至 4 步 34 个循环后 72℃10min。MSP1 的酶切反应体系为 20μl ,内含 10μl PCR 扩增产物 ,2μl 酶切缓冲液 ,0.5μl Msp I 内切酶(购自 NEB 公司) ,7.5μl 灭菌双蒸水 ,充分混匀 ,37℃水浴 4h。CYP1A1 I462V 位点的酶切反应体系也为 20μl ,内含 10μl PCR 扩增产物 ,2μl 酶切缓冲液 ,0.2μl BSA ,0.5μl BsrD I 内切酶(购自 NEB 公司) ,7.3μl 灭菌双蒸水充分混匀 ,65℃水浴 16h。

1.2.2 CYP1A1 Msp I、I462V 基因型的判读 取 Msp I 酶切产物 5μl ,加 1μl 6×loading buffer(购自北京普博欣生物科技公司) ,经 2%的琼脂糖凝胶电泳后(电泳条件为 :电压 110v ,电流 50mA ,电泳时间 35min)于

表 1 基因位点上下游引物及参考文献
Table 1 The primers of CYP1A1 Msp I ,I462V and GSTM, GSTT

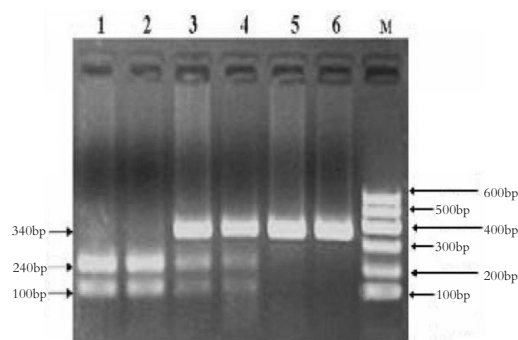
基因 Gene	上游引物 5' to 3' Forward primer from 5' to 3'	下游引物 5' to 3' Reverse primer from 5' to 3'	参考文献 References
<i>CYP1A1</i>			
Msp I	CAGTGAAGAGGTGTAGCCGCT	TAGGAGTCTTGTCTCATGCCT	[9]
I462V	CTGTCTCCCTCTGTTACAGGAAGC	TTCCACCCGTTGCAGCAGGATAGCC	[10]
<i>GSTM</i>	GAAGTCCCTGAAAAGCTAAAGC	GTT GGGCTCAAATATACGGTGG	[11]
<i>GSTT</i>	TCTCCTTACTGGTCCTCATCATCTC	TCACCGGATCATGGCCAGCA	[11]
<i>β-globin</i>	GAAGAGCCAAGGACAGGTAC	CAACTTCATCCACGTTTACC	[11]

凝胶成像系统观察实验结果。扩增产物经酶切后出现三种情况 :只有一条 340bp 条带者为 TT 基因型者(野生纯合型)。出现两条条带一条为 240bp ,另一条为 100bp 者为 CC 基因型者。出现三条条带一条为 340bp ,一条为 240bp ,另一条为 100bp 者为杂合子 TC 基因型 ,见图 1。取 I462V 酶切产物 5μl ,加 1μl 6×loading buffer(购自北京普博欣生物科技公司) ,经 2%的琼脂糖凝胶电泳后(电泳条件为 :电压 110v ,电流 50mA ,电泳时间 35min)于凝胶成像系统观察实验结果。扩增产物经酶切后出现三种情况 :只有一条 204bp 的条带的为纯合突变型 ,含 204bp、145bp、55bp 三条条带的为杂合型 ,含 145bp、55bp 两条条带的为野生纯合型 ,见图 2。为验证 CYP1A1 基因型分型结果 ,分别将 Msp I 位点和 I462V 位点的 PCR 产物送广州赢森生物科技有限公司测序。测序结果与 PCR-RFLP 检测结果一致 ,详见图 3。

1.2.3 GSTT、GSTM 基因型的测定 采用多重 PCR 方法对 GSTM、GSTT、内参 β-globin 进行扩增 ,其 PCR 反应体系为 25μl ,含有 2μl 基因组 DNA ,10×PCR Buffer 2.5μl (0.25mM Tris-HCl ,1.25mM KCl 和 37.5μM

MgCl₂) ,dNTP Mixture 2μl(四种单核苷酸各 5mM) ,每种引物各 0.5μl(5μmol) ,TaqDNA 聚合酶 0.125μl (0.5U) ,灭菌双蒸水补足 25μl。PCR 扩增条件为 :95℃5min ,94℃1min ,60℃复性 1min ,72℃1min ,重复 2-4 步 34 个循环 ,72℃7min。取 5μl PCR 产物 ,加 1μl 6×loading buffer(购自北京普博欣生物科技公司) ,经 2%的琼脂糖凝胶电泳后(电泳条件为 :电压 110v ,电流 50mA ,电泳时间 35min)于凝胶成像系统观察实验结果。可见四种基因型 :只有 268bp 的 β-globin 内参条带为 GSTM、GSTT 同时缺失型 ,出现 480bp 条带和 268bp 两条条带者为 GSTT 存在型 GSTM 缺失型 ,出现 268bp 和 215bp 两条条带者为 GSTM 存在型 GSTT 缺失型 ,出现 480bp、268bp、215bp 三条条带者为 GSTM、GSTT 均存在型。见图 4。

1.3 统计学分析 SPSS13.0 软件进行统计分析 ,采用构成比描述 CYP1A1 Msp I ,I462V ,GSTM、GSTT 的基因型分布 ,χ² 检验比较不同籍贯、不同种族人群 CYP1A1 Msp I ,I462V ,GSTM、GSTT 的基因分布 ,α=0.05 为检验水准。

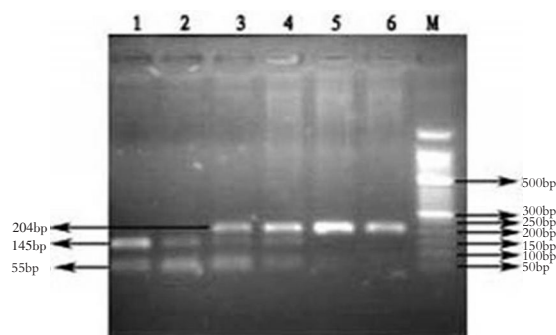


泳道1、2 :CC基因型 ; 泳道3、4 :TC基因型 ; 泳道5、6 :TT基因型 ; M : DNA marker

Line 1,2: CC genotype ; Line 3,4: TC genotype ; Line 5,6: TT genotype ; M: DNA marker

图1 CYP1A1 Msp I 位点酶切产物电泳图

Figure 1 The gel electrophoresis figure of Msp I

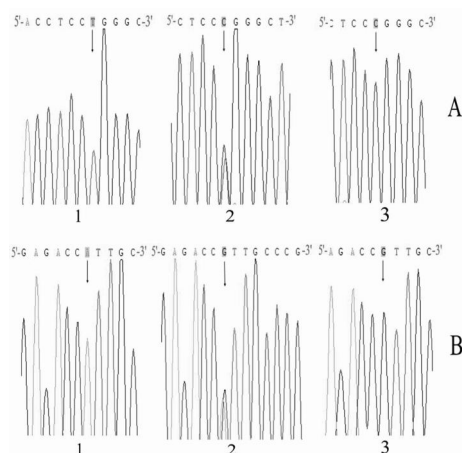


泳道1、2 :AA基因型 ; 泳道3、4 :AG基因型 ; 泳道5、6 :GG基因型 ; M : DNA marker

Line 1,2: AA genotype ; Line 3,4: AG genotype ; Line 5,6: GG genotype ; M: DNA marker

图2 CYP1A1 I462V 位点酶切产物电泳

Figure 2 The gel electrophoresis figure of I462V

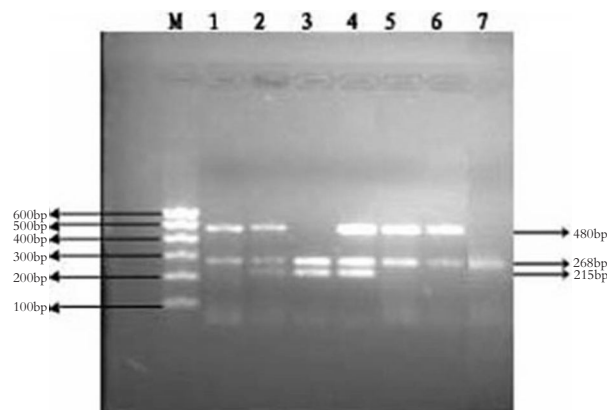


A :Msp I 1 :TT基因型;2 :TC基因型;3 :CC基因型;B :BsrDI I 1 :AA基因型;2 :AG基因型;3 :GG基因型

A: Msp I 1: TT genotype ; 2: TC genotype; 3: CC genotype; B: BsrDI I 1: AA genotype; 2: AG genotype; 3: GG genotype

图3 CYP1A1 Msp I 位点和CYP1A1 I462V 位点测序结果

Figure 3 The sequencing results of CYP1A1



泳道1、5、6 :GSTM1(-)GSTT1(+) ; 泳道2、4 :GSTM1(+)GSTT1(+) ; 泳道3 :GSTM1(+)GSTT1(-) ; 泳道7 :GSTM1(-)GSTT1(-) ; M :DNA marker

Line 1,5,6: GSTM1(-)GSTT1(+) ; Line 2,4: GSTM1(+)GSTT1(+) ; Line 3: GSTM1(+)GSTT1(-) ; Line 7: GSTM1(-)GSTT1(-) ; M: DNA marker

图4 GSTM1、GSTT1 复合PCR产物电泳图

Figure 4 The gel electrophoresis figure of GSTM1、GSTT1

2 结果

2.1 华南女性人群的基因信息 研究共纳入1 355名健康孕产妇,年龄15~45岁,平均年龄(28.81±4.59)岁,其中广东省籍贯人口654人(48.3%),非广东省籍贯人口701人(51.7%)。汉族人口1 317人(97.2%),少数民族人口38人(2.8%)。华南女性人群 Msp I T、C等位基因频率为61.2%、38.8%, I462V 位点 A、G等位基因频率为71%、29%。经 Hardy-Weinberg 平衡检验,均满足 Hardy-Weinberg 平衡($\chi^2 = 5.094$, $P = 0.078$, $\chi^2 = 4.857$, $P = 0.088$)。CYP1A1 基因 Msp I 位点 TT、TC、CC 基因型分布频率分别为39.4%、43.5%和17.0%, I462V 位点 AA、AG、GG 基因型频率为52.2%、37.6%、10.2%, GSTM 存在型占50.7%,缺失型占49.3%, GSTT 存在型占49.5%,缺失型占50.5%。CYP1A1 Msp I, I462V 及 GSTM、GSTT 的各种基因型组合频率信息详见表2。对华南女性人群的四个遗传位点进行相关关系检验,发现 CYP1A1 Msp I 位点与 I462V 位点间存在相关关系, $r_s = 0.529$, $P < 0.001$,而 CYP1A1 与 GSTM、GSTT 之间以及 GSTM 与 GSTT 之间不存在相关关系。

2.2 不同特征人群的基因型分布 广东籍贯女性人群与全国女性人群相比 CYP1A1 Msp I、I462V 位点以及 GSTM、GSTT 基因型分布差异无统计学意义(Msp I $\chi^2 = 0.698$, $P = 0.705$; I462V $\chi^2 = 0.399$, $P = 0.819$; GSTM $\chi^2 = 0.921$, $P = 0.337$; GSTT $\chi^2 = 0.202$, $P = 0.653$)。汉族女性(n=1317)与少数民族女性(n=38)人群四类基因型的分布差异也无统计学意义。详见表2、3。CYP1A1 Msp I、I462V、GSTM、GSTT 在不同种族人群的分布见表4。由表可知 CYP1A1 Msp I、

表2 华南女性人群CYP1A1基因Msp I、I462V位点基因型分布比较
Table 2 The genotype frequency of CYP1A1 Msp I ,I462V in South China female population

人群 Population	人数 No.	Msp I					I462V				
		TT(%)	TC(%)	CC(%)	χ^2	P值	AA(%)	AG(%)	GG(%)	χ^2	P值
籍贯 Regions											
广东 Guangdong	654	253(38.7)	284(43.4)	117(17.9)			347(53.1)	242(37.0)	65(9.9)		
其他 Others	701	281(40.1)	306(43.7)	114(16.3)	0.70	0.71	360(51.4)	268(38.2)	73(10.4)	0.40	0.82
民族 Ethnicity											
汉族 Han	1 317	516(39.2)	574(43.6)	227(17.2)			687(52.2)	495(37.6)	136(10.3)		
少数 Minorities	38	18(47.4)	16(42.1)	4(10.5)	1.62	0.44	20(52.6)	15(39.5)	3(7.9)	0.25	0.88
合计 Total	1 355	534(39.4)	589(43.5)	232(17.1)			707(52.2)	510(37.6)	138(10.2)		

表3 华南女性人群GSTM、GSTT基因型分布比较
Table 3 The frequency of GSTM,GSTT in South China female population

人群 Population	人数 No.	GSTM				GSTT			
		- (%)	+(%)	χ^2	P值	- (%)	+(%)	χ^2	P值
籍贯 Regions									
广东 Guangdong	654	316(48.3)	338(51.7)			326(49.8)	328(50.2)		
其他 Others	701	357(50.9)	344(49.1)	0.92	0.34	358(51.1)	343(48.9)	0.20	0.65
民族 Ethnicity									
汉族 Han	1 317	656(49.8)	661(50.2)			665(50.5)	652(49.5)		
少数 Minorities	38	17(44.7)	21(55.3)	0.38	0.54	19(50.0)	19(50.0)	0.004	0.95
合计 Total	1 355	672(50.3)	673(49.7)			49.5	50.5		

I462V、GSTM、GSTT基因型在不同种族之间分布存在显著性差异。

2.3 肺癌高危人群在华南女性人群中所占的比例
将CYP1A1 Msp I ,I462V纯和突变联合GSTM、GSTT缺失型定义为肺癌的高危人群 ,研究发现1 355名中国女性中具有该类基因型组合的人群有121人 ,占8.93%。

3 讨论

CYP1A1基因位于人类染色体15q22-q24 ,共有七个外显子 ,与其它主要在肝脏表达的CYP家族成员不同 ,CYP1A1主要在皮肤、肺、胃肠道、淋巴组织表达 ,它编码的产物为芳烃羟化酶(aryl hydrocarbon hydroxylase ,AHH)。自1987年Spurr等人^[20]第一次报道CYP1A1基因存在多态性的以来 ,至今已经完成了13种CYP1A1基因的多态性定位(<http://www.cypalleles.ki.se/cyp1a1.htm>)。CYP1A1众多多态性中与人类健康最密切的两个突变位点是Msp I (T-C突变)和I462V(A-G突变)。GSTM与GSTT基因编码的谷胱甘肽硫转移酶是人体内重要的Ⅱ相代谢酶 ,它可催化谷胱甘肽与CYP1A1代谢产生的亲电子化合物结合形成水溶性的无毒结合物排出体外。GSTM及GSTT基因缺失者 ,将无法对Ⅰ相代谢酶CYP1A1激活的亲电子致癌物进行灭活 ,从而也会增加个体的肺癌的发生风险。

本次研究我们发现华南女性人群CYP1A1基因Msp I 位点TT、TC、CC基因型分布频率分别为39.4%、43.5%和17.0% ,与刘春莲等人^[21]在健康宁夏汉族女性人群(n=154)中发现的41.43%、44.25%和14.32%基因频率大致一致 ,陆宁霞^[16]对江苏226名汉族男性人群CYP1A1 Msp I 的基因型调查发现其基因型频率为42.0%、46.0%、12.0%也与本研究接近。CYP1A1 Msp I 基因型分布在广东省籍贯人口与外省人口间以及汉族与少数民族之间的分布差异不存在统计学意义 ,原因可能是大规模的移民潮 ,打破了地区及种族间的基因信息封锁 ,使得该类基因在中国人群中达到了相对稳定状态。宋宝^[14]等人在山东汉族男性人群中针对Msp I 基因型频率的调查发现其分布为36.8%、36.0%、27.2% ,与本次研究基因型分布频率差异较大这可能是由于两个研究采取的基因分型的方法不一致(该研究为PCR-RFLP法后者为探针法)、后者的样本量较小(n=125)导致的。拉丁裔美国人及墨西哥裔美国人该基因型的分布也与中国女性汉族人群接近 ,但与非洲裔美国人、印度女性人群、女性黑人基因型分布差异较大^[19] ,造成该类差异的原因可能是拉丁裔美国人、墨西哥裔美国人大都是高加索人 ,而高加索人与中国人在进化树相距较近 ,非洲裔美国人、印度女性人群、女性黑人在进化树上与中国人群相距较远造成的。本次研究CYP1A1基因I462V

表4 不同种族人群 Msp I、I426V 位点基因型分布

Table 4 The genotype frequency of CYP1A1 Msp I ,I462V in different ethnicity population

种族 Ethnicity	人数 No.	Msp I					人数 No.	I426V				
		TT(%)	TC(%)	CC(%)	χ^2	P值		AA(%)	AG(%)	GG(%)	χ^2	P值
汉族女性† Chinese female Han	1317	516(39.2)	574(43.6)	227(17.2)			1317	687(52.2)	495(37.6)	135(10.2)		
汉族女性 # [12,13] Chinese female Han	156	65(41.7)	73(46.8)	18(11.5)	3.27	0.20	136	49(36.0)	66(48.5)	21(15.4)	8.35	0.015*
汉族男性[14]§ Chinese male Han	125	46(36.8)	45(36.0)	34(27.2)	7.96	0.02*	125	36(28.8)	80(64.0)	9(7.2)	10.51	0.005*
汉族男性[15] & Chinese male Han	226	95(42.0)	104(46.0)	27(12.0)	3.94	0.14	226	106(46.9)	102(45.1)	18(8.0)	1.60	0.45
蒙古族[16] Chinese Mongolians	60	20(33.3)	29(48.3)	11(18.4)	0.84	0.66	NA	NA	NA	NA	NA	NA
印度女性[17] India female	116	58(50.0)	45(38.8)	13(11.2)	19.23	<0.001*	116	70(60.3)	41(35.3)	5(4.4)	14.37	0.001*
女性黑种人[18] Female black	119	82(68.9)	34(28.6)	3(2.5)	10.87	0.004*	121	117(96.7)	4(3.3)	0(0)	133.11	0.001*
非洲裔 [19] Africa Americans	550	324(58.9)	193(35.1)	33(6.0)	75.55	0.001*	541	519(95.9)	21(3.9)	1(0.2)	469.92	0.001*
拉丁裔[19] Latin Americans	278	106(38.1)	136(48.9)	36(13.0)	4.10	0.13	275	137(49.8)	113(41.1)	25(9.1)	6.25	0.04*
墨西哥[19] Mexicans	116	41(35.3)	59(50.9)	16(13.8)	2.43	0.30	114	56(49.1)	49(43.0)	9(7.9)	1.95	0.38

† :为本次研究研究发现的华南汉族女性 Msp I、I426V 位点基因型频率 ;# :Msp I 为宁夏汉族女性人群的基因型分布 I426V 为四川女性人群基因分布 §: Msp I、I426V 为山东汉族男性人群的基因型分布 ;& :Msp I、I426V 为江苏汉族男性人群的基因型分布

† :CYP1A1 Msp I、I426V genotype frequency in south China female population in this study ;# :Msp I genotype frequency information origin from Ningxia female Han population and I426V is Sichuan female population §: Msp I、I426V genotype frequency information origin from Shandong male Han population ;& :Msp I、I426V genotype frequency information origin from Jiangsu male Han population *: P<0.05

注 :以上所有研究对象为正常未患病人群 ,其中第 16.19 篇文献为男女组合

Note: All the population above are normal population without any diseases and the 16,19 references is the population consist of both males and females.

位点 AA、AG、GG 基因型频率为 52.2%、37.6%、10.2% ,与陆宁霞^[15]、董彩婷等人^[22]报告的中国健康人群该位点基因型分布情况相似 ,与郭卫东^[12]、李佳圆^[13]报告的基因型频率相差较大。国外方面 ,墨西哥裔美国人的 49%、43%、8%的基因型分布也与本次研究接近 ,但印度女性人群、女性黑人、非洲裔美国人的该位点的基因型分布与本次研究结果差异较大 ,差异存在的原因同 Msp I。

GSTM 存在型占 50.7% ,缺失型占 49.3% ,GSTT 存在型占 49.5% ,缺失型占 50.5% ,日本学者的一项 meta 分析^[23]整合了 1 604 名亚洲健康对照人群发现 GSTM 存在型频率为 44.5% ,缺失型频率为 55.6% ,而 GSTT 基因型则整合了 1 024 名亚洲健康对照人群的基因信息后发现 GSTT 存在型基因频率为 52.5% ,缺失型基因频率为 47.5% 也大致与本次研究结果一致。CYP1A1 Msp I、I462V 纯和突变联合 GSTM、GSTT 缺失型为肺癌的高危人群 ,本次研究发现该类人群占到了中国女性的 8.93%。对于该类肺癌的人群易感人群应尽量

避免其接触环境致癌物 ,改善膳食模式 ,多吃黄绿色蔬菜、大蒜及动物内脏等食物^[24] ,降低肺癌的发生风险。

虽然国内对 CYP1A1 基因 Msp I、I462V 位点以及 GSTM、GSTT 基因的研究较多 ,但是样本量都较小 ,结果一致性也较差 ,并且基因频率信息都集中在病例对照研究中 ,缺乏大样本的中国健康人群该类基因型分布的调查 ,本次研究提高了样本量 ,且纳入的研究对象全部为健康年轻女性 ,研究结果可作为今后病例对照研究对照组该类基因型频率信息的参考。

参考文献 :

[1] Li WY, Lai BT, Zhan XP. The relationship between genetic polymorphism of metabolizing enzymes and the genetic susceptibility to lung cancer[J]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi,2004,25(12): 1042-1045. (In Chinese)
(李伟英,赖百塘,湛秀萍. I、II 相代谢酶基因多态性与肺癌易感性关系的研究[J].中华流行病学杂志,2004,25(12):1043-1045.)
[2] Jonsson S, Thorsteinsdottir U, Gudbjartsson D F, et al. Familial risk of

- lung carcinoma in the Icelandic population[J]. JAMA, 2004, 292(24): 2977-2983.
- [3] Lautraite S, Musonda AC, Doehmer J, et al. Flavonoids inhibit genetic toxicity produced by carcinogens in cells expressing CYP1A2 and CYP1A1[J]. Mutagenesis, 2002;17(1):45-53
- [4] Li Y, Chen J, He X, et al. CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms and susceptibility to lung cancer[J]. Journal of Zhengzhou University(Med Sci), 2006(6):1061-1064. (In Chinese)
(李英, 陈洁, 何欣, 等. 肺癌患者 CYP1A1 和 GSTM1 基因多态性检测[J]. 郑州大学学报(医学版), 2006(6):1061-1064.)
- [5] Zhang LZ, Wang X, Hao XZ, et al. Relationship between susceptibility to lung cancer and genetic polymorphism in P4501A1, GSTM1[J]. Chin J Lung Cancer, 2002, 29(8):536-540. (In Chinese)
(章龙珍, 王绪, 郝兴芝, 等. CYP1A1、GSTM1 基因多态性与肺癌易感性的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2002, 29(8):536-540.)
- [6] Xue KX, Xu L, Chen SQ, et al. Polymorphisms of the CYP1A1 and GSTM1 genes and their combined effects on individual susceptibility to lung cancer in a Chinese population[J]. Chin J Med Genet, 2001, 18(2):125-127. (In Chinese)
(薛开先, 许林, 陈森清, 等. 中国人 CYP1A1 和 GSTM1 基因多态性及其个体肺癌易感性的联合效应[J]. 中华医学遗传学杂志, 2001, 18(2):125-127.)
- [7] Xiaohong R, Yanga, Sholom Wacholdera, Zhaoyi Xu, CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in relation to lung cancer risk in Chinese women, Cancer Letters, 2004(214):197-204
- [8] Zhu XX, Hu CP, Gu QH. CYP1A1 polymorphisms, lack of glutathione S-transferase M1(GSTM1), cooking oil fumes and lung cancer risk in non-smoking women[J]. Chin J Tuberc Respir Dis. 2010(33):817-822. (In Chinese)
(祝小霞, 胡成平, 顾其华. 细胞色素 P4501A1 基因多态性和谷胱甘肽硫转移酶基因缺失及烹调油烟暴露与非吸烟女性肺癌易感性的关系[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010(33):817-822.)
- [9] Zhang MY, Cheng YB, Dong SX, et al. Polymorphisms of GSTM1, GST-T1 and CYP1A1 genes in mothers and neonates related to susceptibility to preterm delivery [J]. J Hyg Res. 2008;37(2):155-159. (In Chinese)
(张美云, 程义斌, 董少霞, 等. 母亲和新生儿 GSTM1、GSTT1 和细胞色素 P4501A1 基因多态性与早产易感性关系[J]. 卫生研究, 2008, 37(2):155-159.)
- [10] Krajcinovic M, Labuda D, Richer C, et al. Susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: in fl uence of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms[J]. Blood 1999;5:1496-501.
- [11] Yang LQ, Yang XF, Lin ZN, et al. Distribution of Genetic Polymorphisms of Glutathione S transferase M1 and T1 in Cantonese Speaking Area of Southern China[J]. Carcinogen, Teratogen & Mutagenesis, 2006(3):185-189. (In Chinese)
(杨淋清, 杨杏芬, 林忠宁, 等. 中国南方粤语方言地区汉族人群 GSTM1、GSTT1 基因多态性[J]. 癌变、畸变、突变, 2006(3):185-189)
- [12] Guo WD, Rao NL, Liu CL, et al. Study of CYP1A1 *2A Gene Polymorphism and Susceptibility to Breast Cancer in the Han Nationality in Ningxia[J]. China Tumor, 2007(9):686-688. (In Chinese)
(郭卫东, 饶宁莲, 刘春莲, 等. CYP1A1*2A 基因多态性与宁夏汉族乳腺癌遗传易感性研究[J]. 中国肿瘤, 2007(9):686-688.)
- [13] Li JY, Wu DS, Yang F, et al. Study on serum organochlorines pesticides (DDTs) level, CYP1A1 genetic polymorphism and risk of breast cancer: a case control study[J]. Chin J Epidemiol, 2006, 27(3):217-222. (In Chinese)
(李佳圆, 吴德生, 杨非, 等. 血清有机氯农药 DDT 暴露、CYP1A1 基因多态性与乳腺癌患病风险的病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志, 2006(3):217-222.)
- [14] Song B, Liu J, Huang HY, et al. Effects of metabolic enzyme CYP1A1 and GSTM1 gene polymorphisms and smoking factors on the occurrence of male lung squamous cell carcinoma[J]. Basic & Clin Med, 2010(11):1193-1196. (In Chinese)
(宋宝, 刘杰, 黄海燕, 等. 细胞代谢解毒酶 CYP1A1、GSTM1 基因多态性与吸烟对男性肺鳞癌发病的影响[J]. 基础医学与临床, 2010(11):1193-1196.)
- [15] Lu N X. Studies on the association of polymorphism in CYP1A1 gene and P53 gene with male in fertility. Master's thesis. Nanjing Medical University. 2007. (In Chinese)
(陆宁霞. CYP1A1 和 p53 基因多态性与男性不育的相关性研究. 硕士论文. 南京医科大学. 2007)
- [16] Yin Q, Chang FH, Wang MJ, et al. Polymorphisms of CYP1A1 genes in Mongolian and Han students [J]. Chin J Public Health, 2009(9):1053-1054. (In Chinese)
(尹琴, 常福厚, 王敏杰, 等. 蒙古族与汉族学生 CYP1A1 基因多态性比较[J]. 中国公共卫生, 2009(9):1053-1054)
- [17] V. Singh, N. Rastogi, A. Sinha et al. A study on the association of cytochrome-P450 1A1 polymorphism and breast cancer risk in north Indian women[J]. Breast Cancer Res Treat, 2007, 101(1):73-81.
- [18] M. L. Cote, W. Yoo, A. S. Wenzlaff et al. Tobacco and estrogen metabolic polymorphisms and risk of non-small cell lung cancer in women [J]. Carcinogene, 2009, 30(4):626-635.
- [19] M. R. Wrensch, R. Miike, J. D. Sison et al. CYP1A1 variants and smoking-related lung cancer in San Francisco Bay area Latinos and African Americans[J]. Int J Cancer, 2005, 113(1):141-147
- [20] N. K. Spurr, A. C. Gough, K. Stevenson et al. Msp-1 polymorphism detected with a cDNA probe for the P-450 I family on chromosome 15 [J]. Nucleic Acids Res, 1987, 15(14):5901
- [21] Liu CL, Gu JW, Peng L, et al. Study on the polymorphism of CYP1A1 SNPrs4646903 in Chinese population [J]. China Trop Med, 2008, 8(1):13-15. (In Chinese)
(刘春莲, 顾继伟, 彭亮, 等. 中国人群 CYP1A1 SNPrs4646903 遗传多态性研究[J]. 中国热带医学, 2008, 8(1):13-15.)
- [22] Dong C, Yang Q, Jiang B, et al. Study on the relationship between polymorphisms of CYP1A1 gene and susceptibility of lung cancer in Sichuan population[J]. China lung cancer, 2004, 7(1):38-42. (In Chinese)
(董彩婷, 杨青, 江宾, 等. 四川人群中 CYP1A1 基因 Ile-Val 和 Msp1 位点多态性与肺癌易感性的研究[J]. 中国肺癌杂志, 2004, 7(1):38-42.)
- [23] Kyoung-Mu Lee, Daehee Kang, Margie L. Clapper, et al. CYP1A1, GSTM1, and GSTT1 Polymorphisms, Smoking, and Lung Cancer Risk in a Pooled Analysis among Asian Populations[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008;17:1120-1126
- [24] Chang ZL. Analysis of incidence of lung cancer in females in Dandong City in 2002-2006[J]. China Trop Med, 2007, 7(10):1930-1938. (In Chinese)
(常征玲. 2002-2006 年丹东市女性肺癌发病情况分析[J]. 中国热带医学, 2007, 7(10):1930-1938.)

收稿日期 2012-08-10 编辑 符式刚