

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE

JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年9月15日 第11卷 第9期

(Volume 11 Number 9)



9/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports®, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 9 月 15 日 第 11 卷

第 9 期 (总第 113 期)

述 评	1269 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升, 尚克中 1273 胃食管反流病的内镜缝合治疗 杨云生, 令狐恩强
胃 癌	1275 α -连接素表达与胃癌生物学行为的关系 徐采朴, 周永宁, 陈渝 1279 老年人胃癌前黏膜癌变的胃镜随访 王孟薇, 杨少波, 张子其, 祝庆孚, 王刚石, 李晖, 姚晨, 吴本俨, 尤纬缔 1282 内皮抑素-血管内皮细胞抑制因子重组腺病毒对荷胃癌裸鼠的治疗 潘欣, 李喆, 张珉, 王泳, 潘卫, 戚中田 1286 PKC β 1 和 PKC β 2 在早期胃癌中的表达 冯瑞娥, 陈杰, 崔全才, 詹阳, 王振宇 1290 二烯丙基二硫对人胃癌 MGC803 细胞生长的影响 张良运, 凌晖, 苏琦, 宋颖, 梁晓秋 1294 胃黏膜癌变过程中 PTEN 基因编码产物的表达及意义 李异玲, 何向民, 郑华川, 吴东璘, 杨雪飞, 辛彦, 傅宝玉 1297 进展期胃癌病理和预后影响因素的关系 黄海力, 吴本俨, 尤纬缔, 申明识 1302 雌激素诱导基因 PS2/TFF1 在胃癌及癌前病变中的表达 李俊美, 罗和生, 姚宏昌 1306 GSTM1, GSTT1 基因多态与胃腺癌及幽门螺杆菌感染的关联 张友才, 邓长生, 周燕, 朱尤庆 1310 基质金属蛋白酶-7 表达与胃癌临床病理生物学行为的关系 孙晋民, 郑华川, 杨雪飞, 辛彦, 张荫昌 1314 毒物代谢酶基因多态与胃癌的关联 叶梅, 刘君炎, 邓长生 1318 胃癌中医证型相关基因的表达谱 刘莺, 李俊军, 朱文锋, 刘平
肝 癌	1322 MUC1 基因免疫抑制 H22 肝癌生长的实验研究 袁时芳, 王岭, 李开宗, 颜真, 韩苇, 张英起 1326 纺锤体组装关卡基因 hsMAD2 在人肝细胞肝癌中的表达及其意义 李擒龙, 王文亮, 张晓晖, 晏伟 1329 GnRH 类似物诱导肝癌细胞凋亡的体外研究 刘庆元, 窦科峰, 张金山, 孙岚, 黄鲁豫, 张远强 1333 bFGF 对人肝癌细胞系 Bel-7402 的生长调控 于卉影, 孙利平, 孙黎光, 丁晓慧 1337 经肝动脉注射 5-FU 白苕微球治疗兔 VX ₂ 移植性肝癌 李欣, 冯敦生, 郑传胜, 柳曦, 孔健 1341 KAI1 正反义基因对 MHCC97-H 肝癌细胞 KAI1 蛋白表达的影响 司遂海, 杨建民, 罗元辉, 房殿春, 周平 1345 中药复方胃肠安血清诱导肝癌 SMMC-7721 细胞分化 赵海磊, 刘成, 赵爱光 1349 肝癌患者乙型肝炎病毒 X 基因变异的研究 代志琰, 徐启桓, 李刚, 马会慧, 汤正好, 舒欣, 姚集鲁 1353 复方中药 99-克星超声介入治疗肝癌裸鼠移植瘤凋亡与增生 林晓东, 林礼务, 何以教, 高上达, 杨发端, 薛恩生 1357 羟基磷灰石纳米粒子诱导人肝癌细胞凋亡模型的构建 刘志苏, 唐胜利, 艾中立, 孙权, 钱群, 何跃明, 朱忠超 1362 β -catenin 和 Cyclin D1 在肝癌肝内转移中的作用 苏小康, 赵先明, 李锦清, 崔学教, 谢晓华, 杨海燕, 徐发彬, 石明 1365 DC 负载凋亡肝癌细胞后的免疫应答 郭建巍, 秦力维, 蔡美英, 吕同德 1369 TRAIL 诱导肝癌细胞系 SMMC-7721 的凋亡作用 李小安, 房殿春, 司佩任, 张汝刚, 杨柳芹, 秦建平
大 肠 癌	1372 大肠肿瘤组织线粒体形态结构定量研究 吴正蓉, 申洪 1375 IL-4 增强 IL-2 活化的 A-NK 细胞对人直肠癌 CC95 的抗肿瘤作用 王志华, 申宝忠, 史历 1378 人源性大肠癌抗原基因的 SEREX 筛选 刘宇虎, 张振书, 钟东, 武金宝, 但汉雷, 赖卓胜, 王亚东, 张亚历, 肖冰 1382 直肠癌组织 CD44v6, DNA 含量的联合检测及临床意义 丁志杰, 单吉贤, 都姝妍 1385 胃泌素拮抗剂增加 CD 自杀基因对结直肠癌细胞的杀伤作用 王小军, 马庆久, 赖大年, 黎成金, 李金茂, 武永忠, 王青 1389 aFGF 和 genistein 对大肠癌细胞株 CCL229 PKC 及 ERK 活性的影响 尚海, 张颐, 单吉贤
基础 研究	1392 牛磺酸对 CCl ₄ 诱导的太鼠肝纤维化的保护作用及其机制的研究 梁健, 杨光业, 张锡流, 庞玉生, 袁海锋, 梁劲松, 黄仁彬, 韦新, 韦明 1396 胰腺移植 ICAM-1 的表达及信号转导的因素 梁健, 王凤山, 刘永锋, 刘利民, 刘树荣, 崔宏, 邵春泉, 何三光

临床研究	1399 聚乙二醇 4 000 治疗老年人功能性便秘 85 例 张长青, 张国伟, 张葵玲, 付奕其
焦点论坛	1402 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升 1402 胃肠道肿瘤的 X 线诊断 尚克中, 程英升, 吴春根 1404 胃肠道肿瘤 CT 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1406 胃肠道肿瘤 MRI 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1408 胃肠道肿瘤超声诊断 胡兵, 周进祝 1410 胃肠道肿瘤核素诊断 陆汉魁 1413 胃肠道肿瘤血管和非血管双介入治疗 程英升, 尚克中
治疗指南	1416 肝细胞癌的诊断和治疗 陆嵘, 房静远
文献综述	1420 DNA 高甲基化与抑癌基因 刘仲敏, 刘芝华, 吴旻 1425 胃癌供血及其动脉介入化疗的研究进展 沈波, 朱金水 1429 腹膜粘连的分子机制及药物防治 曾健, 李晓辉 1433 肿瘤多药耐药和进展期大肠癌耐药细胞株建立研究进展 姚学清, 林锋 1436 肽转运载体的分子特征 韩飞, 施用晖, 乐国伟, 王立宽 1443 肝星状细胞与肝纤维化的研究进展 蒋业贵, 李兆申 1447 环氧化酶-2 与结直肠癌 姚红兵, 吴爱国, 朱卉娟 1451 幽门螺杆菌疫苗的研究进展 姜政, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙 1457 脂肪酸结合蛋白研究进展 冯爱娟, 陈东风 1460 肝移植后乙型肝炎病毒再感染相关因素的研究进展 王永刚, 王宇明
读者来信	1352 陈祖林 1368 汤伟
消息	1301 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1332 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1424 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1450 WJG 搭建我国消化基础 and 临床研究惟一国际交流的平台 1464 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助
封面故事	巴松湖又名错宗湖, 在藏文里又是绿色湖水的意思, 位于西藏林芝地区工布江达县境内, 该湖湖面海拔 3464 m, 是川藏东部最大的淡水堰塞湖之一。湖水清澈见底, 四周雪山倒映其中, 湖周原始森林密布, 群山环绕, 景美如画。湖中央飘着一座秀丽的湖心小岛, 湖心岛上有一座错宗寺, 建于唐代末年。(马俐 马娜 摄影)。

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2003-09-15

原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀

黄象谦

黎介寿

刘耕陶

裘法祖

汤钊猷

王宝恩

危北海

吴孟超

吴成中

张金哲

张学庸

赵东海

周殿元

社长总编辑 马连生

中文编辑 潘伯荣

王瑾晖

英文编辑 王先林

排版 李少华

校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会

030001, 山西省太原市双塔西街 77 号

E-mail: wjcd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱

E-mail: wjcd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

电话 (010)85381892

传真 (010)85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局

国外 中国国际图书贸易总公司

(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部

(100023, 北京市 2345 信箱)

电话: (010)85381892

传真: (010)85381893

2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外

检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》

荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》

俄罗斯《文摘杂志(PJ)》

中国科技论文统计与分析

中国学术期刊文摘

中国中医药信息服务网

中国生物医学文献光盘数据库

《中文科技资料目录(医药卫生)》

中国生物医学期刊目次数据库

中国医学文摘外科学分册(英文版)

中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

邮发代号

82-262

国外代号

M 4481

国内定价

每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证

1401004000050

www.wjgnet.com

GSTM1, GSTT1 基因多态与胃腺癌及幽门螺杆菌感染的关联

张友才, 邓长生, 周燕, 朱尤庆

张友才, 邓长生, 周燕, 朱尤庆, 武汉大学中南医院消化内科 湖北省武汉市 430071

张友才, 男, 1968-07-01 生, 湖北省大悟县人, 汉族. 1991 年湖北医学院咸宁分院本科毕业, 2001 年武汉大学医学院硕士研究生毕业, 现为武汉大学医学院博士生, 主治医师. 主要从事消化道肿瘤分子遗传学研究, 发表论文 20 篇. 项目负责人: 张友才, 430071, 湖北省武汉市武昌区东湖路 169 号, 武汉大学中南医院消化内科. zhayc0701@163.com
电话: 027-87335764

收稿日期: 2002-11-12 接受日期: 2002-12-03

Association of glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms with *Helicobacter pylori* infection and gastric adenocarcinoma

You-Cai Zhang, Chang-Sheng Deng, Yan Zhou, You-Qing Zhu

You-Cai Zhang, Chang-Sheng Deng, Yan Zhou, You-Qing Zhu, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Correspondence to: You-Cai Zhang, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, China. zhayc0701@163.com

Received: 2002-11-12 Accepted: 2002-12-03

Abstract

AIM: To study the association of genetic polymorphisms of glutathione S-transferase M1 and T1 (GSTM1, GSTT1) with clinicopathological features of gastric adenocarcinoma (GAC) and *Helicobacter pylori* (Hp) infection.

METHODS: All subjects were unrelated Han people in Hubei Province of China. Using multiplex PCR, we studied the genetic polymorphisms of the GSTM1, GSTT1 genes. Hp infection was determined by IgG antibodies to Hp in stPed serum samples using enzyme-linked immunosorbent assay and ¹⁴C urea breath test.

RESULTS: The null genotype fP GSTM1 was mPe significantly common in GACs when compared with controls ($\chi^2=5.40$, $P<0.05$), and mPe common in early stage of GACs when compared with controls too ($\chi^2=4.74$, $P<0.05$). All the differences of the frequency of GSTM1 null genotype between advanced stage GACs P intestinal type carcinomas P diffuse type carcinomas and controls did not reach statistical significance. The null genotype fP GSTT1 was significantly mPe common among intestinal type GACs when compared with controls ($\chi^2=4.09$, $P<0.05$), but all the differences of the frequency of GSTT1 null genotype between early stage GACs P advanced stage GACs P diffuse type carcinomas and controls did not reach statistical significance. The subjects carrying both of the null genotypes fP GSTM1 and GSTT1 had mPe than 3.38-fold risk fP developing GAC compared with the subjects carrying both of the nonnull genotypes fP

GSTM1 and GSTT1 (adjusted odds ratio, $P=3.38$, 95 % confidence interval, CI=1.58-7.51). The null genotype fP GSTM1 was mPe significantly common among those patients with Hp positive GAC compared with Hp positive controls ($\chi^2=6.68$, $P<0.01$).

CONCLUSION: The null genotype fP GSTM1 has an increased risk of GAC, and most tumors are in early stage GACs. The null genotype fP GSTT1 is significantly related to the intestinal type GAC, but not significantly related to the tumor stage. Subjects carrying both of the null genotypes fP GSTM1 and GSTT1 have increased risks fP GAC, GSTM1 gene polymorphisms and Hp infection may interact with each other in the initialization of GAC.

Zhang YC, Deng CS, Zhou Y, Zhu YQ. Association of glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms with *Helicobacter pylori* infection and gastric adenocarcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2003;11(9):1306-1309

摘要

目的: 探讨 GSTM1, GSTT1 基因多态与胃腺癌(GAC)临床特征及其与幽门螺杆菌(Hp)感染的相关性.

方法: 应用多重聚合酶链反应(PCR)技术, 检测 GSTM1, GSTT1 基因多态性; ¹⁴C 尿素呼气试验和外周血 ELISA 法检测 Hp 感染情况.

结果: GAC 患者 GSTM1 空白基因型频率明显高于健康人, 其差异有统计学意义($\chi^2=5.40$, $P<0.05$), GSTT1 空白基因型频率在 GAC 患者与对照组间的差异无统计学意义; GSTM1 空白基因型频率在早期 GAC 患者与对照组间的差异有统计学意义($\chi^2=4.74$, $P<0.05$), 在进展期、肠型及弥漫型 GAC 与对照组间的差异均无统计学意义; GSTT1 空白基因型频率在肠型 GAC 患者与对照组间的差异有统计学意义($\chi^2=4.09$, $P<0.05$), 在早期、进展期及弥漫型 GAC 与对照组间的差异均无统计学意义. GSTM1, GSTT1 均为空白基因型的个体患 GAC 的危险性是 GSTM1, GSTT1 均为非空白基因型个体的 3.38 倍(校正 $P=3.38$, 95 % CI=1.58-7.51). GSTM1 空白基因型频率, 在 Hp 感染的 GAC 患者与 Hp 感染的对照组间的差异有统计学意义($\chi^2=6.68$, $P<0.01$).

结论: GSTM1 空白基因型与 GAC 易感性有关, 肿瘤多处于早期, GSTT1 空白基因型与肠型 GAC 易感性有关, 与肿瘤的临床分期无关; GSTM1, GSTT1 均为空白基因型的个体患 GAC 的危险性增加; GSTM1 基因多态和 Hp 感染有

协同促GAC发生的作用.

张友才, 邓长生, 周燕, 朱尤庆. GSTM1, GSTT1 基因多态与胃腺癌及幽门螺杆菌感染的关联. 世界华人消化杂志 2003;11(9):1306-1309

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1306.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染是胃癌发生的高危因素^[1-12], 然其确切的致癌机制并未明了. 谷胱甘肽 S- 转移酶(glutathione S-transferase, GST) M1, T1 是Ⅱ相毒物代谢酶的重要成员, 广泛存在多态性, 具 GSTM1, GSTT1 基因多态的个体, 其酶活性下降, 对进入体内的前致癌物降解能力下降, 机体患肿瘤的危险性增加^[13-21]. 我们探讨 GSTM1, GSTT1 基因多态与胃腺癌(gastric adenocarcinoma, GAC)及其与 Hp 感染的相关性.

1 材料和方法

1.1 材料 武汉大学中南医院肿瘤科经病理组织学确诊的 GAC 患者 127 例, 其中早期 GAC 39 例, 进展期 88 例; 肠型 GAC 76 例, 弥漫型 51 例. 排除近期有抗生素及非甾体抗炎药服用史者; 合并有食管或肠道恶性病变者; 有胃手术史及胃癌家族史者. 对照组 114 例, 为同期在本院体检的无血缘关系的健康人. 研究对象均为湖北地区汉族人, 所有研究对象均行¹⁴C 尿素呼气试验和血清抗 Hp-IgG 抗体检测, 二者均为阳性者, 确定为 Hp 感染阳性.

1.2 方法 GSTM1, GSTT1 基因型检测(多重 PCR 法)以研究对象外周血提取的基因组 DNA 为模板, 行多重 PCR 检测. 扩增 GSTM1 的引物序列为 5'-GAACTCCC TGAAAAGCTAAAGC-3' 和 5'-GTTGGGCTCAAATA TACGGTGG-3', 扩增 GSTT1 的引物序列为 5'-TTC CTTACTGGTCCTCACATCTC-3' 和 5'-TCACCGGA TCATGGCCAGCA-3', 同时扩增 β -globulin 为内参照, 所用引物为 5'-CAACTTCATCCACGTTCCACC-3' 和 5'-GAAGAGCCAAGGACAGGTAC-3'. 反应条件为: 97℃ 预变性 5 min, 进入热循环后, 95℃ 变性 45 s, 57℃ 退火 45 s, 72℃ 延伸 60 s, 循环 35 次后, 72℃ 再延

伸 5 min. 反应终止后经 80 g/L 聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)(扩增 GSTT1 时退火温度为 55℃, 用 50 g/L PAGE), 1.8 g/L 硝酸银染色分析电泳结果(图 1, 2: GSTM1 非空白基因型的 PCR 产物长 230 bp, GSTT1 非空白基因型的 PCR 产物长 480 bp, β -globulin 的 PCR 产物长 268 bp).

统计学处理 以 χ^2 检验分析 GSTM1, GSTT1 空白基因型频率差异, 以非条件 Logistic 回归法计算表示相对危险度的比值比(odds ratio, P)及 95% 可信区间(confidence interval, CI). P 值均以潜在的混淆因素如年龄、性别等校正.

2 结果

GSTM1 空白基因型在 GAC 和对照组中的频率分别为 61.4% 和 46.5%, 其差异有统计学意义(校正 $P=1.80$, 95% CI=1.08-3.10, $\chi^2=5.40$, $P<0.05$, 表 1), GSTT1 空白基因型在二者间的频率差异无统计学意义; GSTM1 空白基因型在早期、进展期、肠型及弥漫型 GAC 患者中的频率分别为 66.7%, 59.1%, 60.5% 和 62.7%, GSTT1 的频率分别为 61.5%, 59.1%, 63.2% 和 54.9%, 与对照组比较, 早期 GAC 患者 GSTM1 频率的差异有统计学意义(校正 $P=2.26$, 95% CI=1.05-4.90, $\chi^2=4.74$, $P<0.05$), 肠型 GAC 患者 GSTT1 空白基因型的频率差异也有统计学意义(校正 $P=1.80$, 95% CI=1.78-3.38, $\chi^2=4.09$, $P<0.05$). 提示, GSTM1 空白基因型与 GAC 易感性有关, 肿瘤多处于早期, GSTT1 空白基因型与肠型 GAC 易感性有关, 与肿瘤有临床分期无关.

在 GAC 组, a 联合型(GSTM1/GSTT1 非空白基因型)频率为 15.7%, b 联合型(GSTM1 非空白基因型/GSTT1 空白基因型)频率为 18.9%, c 联合型(GSTM1 空白基因型/GSTT1 非空白基因型)频率为 27.6%, d 联合型(GSTM1, T1 均为空白基因型)频率为 37.8%; 对照组分别为 28.9%, 27.2%, 23.7% 和 20.2% (表 2). 将 a 联合型视为暴露因素, 则 b, c, d 联合型的个体患 GAC 的危险性分别上升 1.24 倍(校正 $P=1.24$, 95% CI=0.55-2.84), 2.10 倍(校正 $P=2.10$, 95% CI=1.00-4.80)和 3.38 倍(校正 $P=3.38$, 95% CI=1.58-7.51). 可认为: GSTM1, GSTT1 均为空白基因型的个体患 GAC 的危险

表 1 GSTM1, GSTT1 空白基因型与 GAC 及其临床病理特征关联

分组	n	M/F	年龄($\bar{x} \pm s$)	GSTM1 空白基因型 n(%)	校正 P (95% CI)	GSTT1 空白基因型 n (%)	校正 P (95% CI)
对照组	114	78/36	54 \pm 10	53 (46.5%)		55 (48.2%)	
GAC	127	89/38	55 \pm 9	78 (61.4%) ^a	1.80 (1.08-3.10)	76 (59.8%)	1.58 (0.92-2.86)
早期	39	32/7	54 \pm 11	26 (66.7%) ^b	2.26 (1.05-4.90)	24 (61.5%)	1.70 (0.80-3.62)
进展期	88	57/31	57 \pm 9	52 (59.1%)	1.62 (0.90-2.91)	52 (59.1%)	1.52 (0.82-2.75)
弥漫型	51	38/13	56 \pm 12	32 (62.7%)	1.92 (0.93-3.84)	28 (54.9%)	1.27 (0.65-2.56)
肠型	76	51/25	54 \pm 9	46 (60.5%)	1.75 (0.95-3.20)	48 (63.2%) ^c	1.80 (1.78-3.38)

^a $P<0.05$, ^b $P<0.05$, ^c $P<0.05$ vs 对照组

性显著增加, 该联合基因型为 GAC 的易感基因型。

GAC 患者 Hp 检出率为 70.1 % (89), 对照组为 61.4 % (70), 其检出率差异无统计学意义; GSTM1 空白基因型的频率在 Hp 阳性 GAC 患者、Hp 阳性对照组间的差异有统计学意义(66.3 % vs 45.7 %, 校正 $P=2.30$, 95 % CI=1.20-4.78, $\chi^2=6.68$, $P<0.01$), GSTT1 空白基因型的频率在二者间的差异无统计学意义(68.5 % vs 52.9 %, 校正 $P=1.70$, 95 % CI=0.85-3.52, $\chi^2=2.76$, $P>0.05$), 具 GSTM1 空白基因型的个体感染 Hp 后, 患 GAC 的危险性上升了 2.3 倍。提示, GSTM1 基因多态、Hp 感染间有协同促进 GAC 发生的作用。

表 2 胃腺癌 GSTM1, GSTT1 基因联合多态分析 n (%)

分型	对照组 (114)	GAC(127)	校正 P (95 % CI)
a 型: GSTM1, GSTT1 均			
为非空白基因型	33 (28.9 %)	20 (15.7 %)	
b 型: GSTM1 非空白基因型			
/GSTT1 空白基因型	31 (27.2 %)	24 (18.9 %)	1.24 (0.55-2.84)
c 型: GSTM1 空白基因型			
/GST T1 非空白基因型	27(23.7 %)	35 (27.6 %) ^e	2.10 (1.00-4.80)
d 型: GSTM1, GSTT1 均			
为空白基因型	23 (20.2 %)	48 (37.8 %) ^f	3.38 (1.58-7.51)

^e $P<0.05$, $\chi^2=4.01$, ^f $P<0.01$, $\chi^2=10.05$ vs a 组。

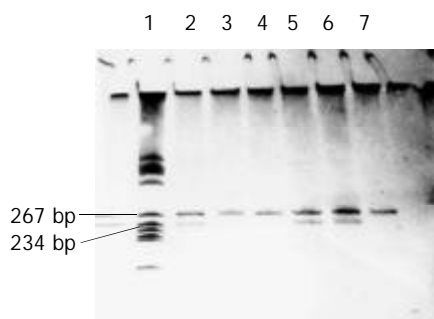


图 1 1: pBR322/Hae III markers DNA 分子质量标志物; 3, 4, 7: GSTM1 空白基因型 GSTM1 基因和 β -globulin 基因 PCR 扩增产物 PAGE 图。

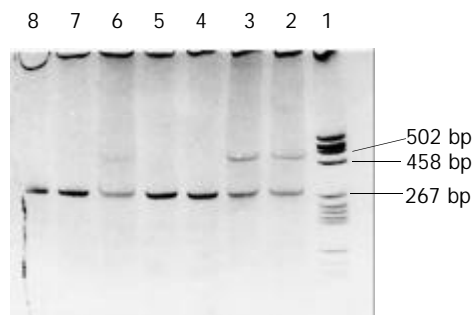


图 2 1: pBR322/Hae III markers DNA 分子质量标志物; 2, 3: GSTT1 非空白基因型。GSTT1 基因和 β -globulin 基因 PCR 扩增产物 PAGE 图。

3 讨论

GST 和谷胱甘肽(GSH)在人消化道上皮细胞中广泛存在, 是多种潜在致癌物如亚硝胺类混合物、苯并芘等

的重要解毒系统^[22]。GSTM1, GSTT1 互为同功酶, 均存在空白基因型, 其空白基因型的个体在体内不能表达 GSTM1, GSTT1 蛋白, 对上述致癌物的降解能力下降, 肿瘤易感性增加。近年, GSTM1, GSTT1 基因多态与 GAC 易感性关联的结论尚有分歧^[13, 19, 23]。Saadat et al^[13]报道, GSTM1 空白基因型的个体 GAC 的危险性增加($P=2.3$, 95 % CI =1.2-5.0), GSTT1 空白基因型与 GAC 的易感性无关, 具 GSTM1, GSTT1 均为空白基因型的个体患 GAC 的危险性上升 1.3 倍。本实验结果显示, GSTM1 空白基因型与 GAC 易感性有关, 肿瘤多处于早期, 而 GSTM1, GSTT1 均为空白基因型的个体患 GAC 的危险性是 GSTM1, GSTT1 均为非空白基因型个体的 3.38 倍, GSTT1 空白基因型与肠型 GAC 易感性有关, 与肿瘤的临床分期无关。此与 Saadat et al^[13]的结论相似。

大量的临床、病理学和血清学的调查结果在一定程度上肯定了 Hp 与胃癌发生的相关性。然胃癌的发生是多因素的结果, Hp 感染本身可能以一种促癌剂的形式存在^[24, 25]。Hp 阳性患者胃黏膜 GSTs 活性及 GSH 含量均低于 Hp 阴性的患者($P<0.001$), 认为慢性 Hp 感染减少胃黏膜 GSH 的含量, 降低 GST 活性, GST 解毒能力下降, 导致胃癌的危险性增加^[26]。Hp 阳性 GAC 患者 GSTM1 空白基因型频率显著高于 Hp 阳性的对照组($P=0.031$), 认为 Hp 感染可增加 GSTM1 空白基因型个体患 GAC 的危险性^[27]。本结果也证实 GSTM1 基因多态、Hp 感染有协同促 GAC 发生的作用。而 Hp 感染率在 GAC 及对照组之间的差异无显著性, 可能与样本量较小, 或有低毒力菌株混杂有关。

Hp 所含的空泡毒素、尿素酶、磷脂酶等物质, 损伤胃黏膜上皮细胞, 破坏胃黏膜屏障, 进入胃黏膜上皮内的致癌物含量增加^[6, 28, 29]; Hp 感染后, 黏膜内炎性细胞浸润并释放炎性递质、氧自由基等, 引起细胞炎症反应、增生加快, 易受到基因毒致癌物的损伤; 而 GST 空白基因型的个体, 对致癌物降解能力下降, 致癌物与细胞内生物大分子形成加合物, 导致肿瘤相关基因活化或失活, 终致肿瘤形成^[3, 9, 30, 31]。这可能是 GSTM1 空白基因型的个体, Hp 感染后胃腺癌危险性增加的原因。

4 参考文献

- Xue FB, Xu YY, Wan Y, oran BR, Ren J, Fan DM. Association of *H. pylori* infection with gastric carcinoma: a meta analysis. *World J Gastroenterol* 2001;7:801-804
- Lorente S, Doiz O, Trinidad-Serrano M, Castillo J, Lanás A. *Helicobacter pylori* stimulates pepsinogen secretion from isolated human peptic cells. *Gut* 2002;50:13-18
- Zhang Z, Yuan Y, Gao H, Dong M, Wang L, Gong YH. Apoptosis, proliferation and p53 gene expression of *H. pylori* associated gastric epithelial lesions. *World J Gastroenterol* 2001;7:779-782
- Helicobacter and cancer collaborative group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;49:347-353
- Miwa H, Go MF, Sato N. *Helicobacter pylori* and gastric cancer:

- the Asian enigma. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1106-1112
- 6 Brenner H, Arndt V, Bode G, Stegmaier C, Ziegler H, Stumer T. Risk of gastric cancer among smokers infected with *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer* 2002;98:446-449
 - 7 Blankfield Ror. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *New Engl J Med* 2002;246:65-67
 - 8 Wang J, Chi DS, Kalin GB, Sosinski C, Miller LE, Burja I, Thomas E. *Helicobacter pylori* infection and oncogene expressions in gastric carcinoma and its precursor lesions. *Dig Dis Sci* 2002;47:107-113
 - 9 Louw JA, Kidd MS, Kummer AF, Taylor K, Kotze U, Hanslo D. The relationship between *Helicobacter pylori* infection, the virulence genotypes of the infecting strain and gastric cancer in the African setting. *Helicobacter* 2001;6:268-273
 - 10 Chang WK, Kim HY, Kim DJ, Lee J, Orark CK, Yoo JY, Kim HJ, Kim MK, Choi BY, Choi HS, Orark KN. Association between *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric cancer in the Korean population, prospective case-controlled study. *J Gastroenterol* 2001;36:816-822
 - 11 Gurbuz AK, Ozel AM, Yazgan Y, Gunay A, Ozdemir S, Demirturk L, Emekdas G. Seropositivity against *Helicobacter pylori* Cag A in Turkish gastric cancer patients. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:389-392
 - 12 Miehlik S, Kirsch C, Dragosics B, Gschwandler M, Oberhuber G, Antos D, Dite P, Lauter J, Labenz J, Leodolter A, Malfertheiner P, Neubauer A, Ehninger G, Stolte M, Bayerdorffer E. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: current status of the Austrian-Czech-German gastric cancer prevention trial (PRISMA-study). *World J Gastroenterol* 2001;7:243-247
 - 13 Saadat I, Saadat M. Glutathione S-transferase M1 and T1 null genotypes and the risk of gastric and colorectal cancer. *Cancer Lett* 2001;169:21-26
 - 14 Welfare M, Monesola Adeokun A, Bassendine MF, Daly AK. orolymorphisms in GSTP1, GSTM1, and GSTT1 and susceptibility to colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 1999;8:289-292
 - 15 Takezaki T, Gao CM, Wu JZ, Ding JH, Liu YT, Zhang Y, Li SP, Su P, Liu TK, Tajima K. Dietary protective and risk factors for esophageal and stomach cancers in a low-epidemic area for stomach cancer in Jiangsu orrovince, China: comparison with those in a high-epidemic area. *Jap J Cancer Res* 2001;92: 1157-1165
 - 16 Benhamou S, Lee WJ, Alexandrie AK, Boffetta P, Bouchardy C, Butkiewicz D, Brockmoller J, Clapper ML, Daly A, Dolzan V, Ford J, Gaspari L, Haugen A, Hirvonen A, Husgafvel-orursiainen K, Ingelman-Sundberg M, Kalina I, Kihara M, Kremers P, Le Marchand L, London SJ, Nazar-Stewart V, Onon-Kihara M, Rannug A, Romkes M, Ryberg D, Seidegard J, Shields P, Strange RC, Stucker I, To-Figueras J, Brennan P, Taioli E. Meta- and pooled analyses of the effects of glutathione S-transferase M1 polymorphisms and smoking on lung cancer risk. *Carcinogenesis* 2002;23:1343-1350
 - 17 Engel LS, Taioli E, Pfeiffer R, Garcia-Closas M, Marcus PM, Lan Q, Boffetta P, Vineis P, Autrup H, Bell DA, Branch RA, Brockmoller J, Daly AK, Heckbert SR, Kalina I, Kang D, Katoh T, Lafuente A, Lin HJ, Romkes M, TaylP JA, Rothman N. orooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2002;156:95-109
 - 18 Stoehlmacher J, Park DJ, Zhang W, Groshen S, Tsao-Wei DD, Yu MC, Lenz HJ. Association between glutathione S-transferase P1, T1, and M1 genetic polymorphism and survival of patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 94:936-942
 - 19 Lan Q, Chow WH, Lissowska J, Hein DW, Buetow K, Engel LS, Ji B, Zatonski W, Rothman N. Glutathione S-transferase genotypes and stomach cancer in a population-based case-control study in Warsaw, Poland. *Pharmacogene* 2001;11: 655-661
 - 20 Sekine I, Saijo N. Polymorphisms of metabolizing enzymes and transporter proteins involved in the clearance of anticancer agents. *Ann Oncol* 2001;12:1515-1525
 - 21 van Delft JH, Steenwinkel MS, van Asten JG, de Vogel N, Bruijntjes-Rozier TC, Schouten T, Cramers P, Maas L, van Herwijnen MH, van Schooten F, Hopmans PM. Biological monitoring the exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons of coke oven workers in relation to smoking and genetic polymorphisms for GSTM1 and GSTT1. *Ann Occup Hygiene* 2001; 45:395-408
 - 22 de Kok TM, van Maanen JM. Evaluation of fecal mutagenicity and colorectal cancer risk. *Mutat Res* 2000; 463:53-101
 - 23 Setiawan VW, Zhang ZF, Yu GP, Li YL, Lu ML, Tsai CJ, Cordova D, Wang MR, Guo CH, Yu SZ, Kurtz RC. GSTT1 and GSTM1 null genotypes and the risk of gastric cancer: a case-control study in a Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:73-80
 - 24 Oijen AH, Verhulst ML, Roelofs HM, Peters WH, de Boer WA, Jansen JB. Eradication of *Helicobacter pylori* restores glutathione S-transferase activity and glutathione levels in antral mucosa. *Jap J Cancer Res* 2001;92:1329-1334
 - 25 Verhulst ML, Hopman WP, Oreters WH, Jansen JB. Effects of *Helicobacter pylori* infection on endocrine and exocrine mucosal functions in the upper gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol* 2000;232(Suppl):21-31
 - 26 Verhulst ML, van Oijen AH, Roelofs HM, Peters WH, Jansen JB. Antral glutathione concentration and glutathione S-transferase activity in patients with and without *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 2000;45:629-632
 - 27 Ng EK, Sung JJ, Ling TK, Ip SM, Lau JY, Chan AC, Liew CT, Chung SC. *Helicobacter pylori* and the null genotype of glutathione-S-transferase-muin patients with gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1998; 82:268-273
 - 28 Bagchi D, McGinn TR, Ye X, Bagchi M, Krohn RL, Chatterjee A, Stohs SJ. *Helicobacter pylori*-induced oxidative stress and DNA damage in a primary culture of human gastric mucosal cells. *Dig Dis Sci* 2002;47:1405-1412
 - 29 Maeda S, Yoshida H, Mitsuno Y, Hirata Y, Ogura K, Shiratori Y, Omata M. Analysis of apoptotic and antiapoptotic signalling pathways induced by *Helicobacter pylori*. *Gut* 2002;50:771-778
 - 30 Kim JJ, Tao H, Carloni E, Leung WK, Graham DY, Sepulveda AR. *Helicobacter pylori* impairs DNA mismatch repair in gastric epithelial cells. *Gastroenterol* 2002;123:542-553
 - 31 Shibata A, orarsonnet J, Longacre TA, Garcia MI, Puligandla B, Davis RE, Vogelmann JH, Pentreich N, Habel LA. CagA status of *Helicobacter pylori* infection and p53 gene mutations in gastric adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 2002;23:419-424



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

