

NAT2基因多态性与温州汉族人群炎症性肠病遗传易感性的相关性

林李淼, 陈浩, 陈碧红, 张定亮, 王建璋, 郑波, 林秀清

林李淼, 陈浩, 陈碧红, 张定亮, 王建璋, 郑波, 林秀清, 浙江省温州医学院附属二医院消化内科 浙江省温州市 325027
林李淼, 1997年上海医科大学本科毕业, 主治医师, 主要从事消化道炎症性疾病及肿瘤研究。

作者贡献分布: 林李淼与陈浩对此文所作贡献均等; 此课题由林李淼, 陈浩及陈碧红设计; 研究过程由林李淼, 陈浩, 陈碧红, 张定亮, 王建璋, 郑波及林秀清共同完成; 数据分析由王建璋, 郑波, 林秀清完成; 本论文写作由林李淼, 陈浩及陈碧红完成。

通讯作者: 林李淼, 325027, 浙江省温州市学院西路109号, 浙江省温州医学院附属二医院消化内科. linlimiao@yahoo.com.cn

电话: 0577-88816311 传真: 0577-88816411

收稿日期: 2007-10-26 修回日期: 2008-01-24

Correlation between N-acetyltransferase 2 gene polymorphisms and genetic susceptibility to inflammatory bowel disease

Li-Miao Lin, Hao Chen, Bi-Hong Chen, Ding-Liang Zhang, Jian-Zhang Wang, Bo Zheng, Xiu-Qing Lin

Li-Miao Lin, Hao Chen, Bi-Hong Chen, Ding-Liang Zhang, Jian-Zhang Wang, Bo Zheng, Xiu-Qing Lin, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Dr. Li-Miao Lin, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, 109 Xueyuan Western Road, Wenzhou 325027, Zhejiang Province, China. linlimiao@yahoo.com.cn
Received: 2007-10-26 Revised: 2008-01-24

Abstract

AIM: To investigate the correlation between N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphisms and genetic susceptibility to inflammatory bowel disease (IBD).

METHODS: One hundred and nineteen patients with IBD and 120 controls were recruited in this study. The wild-type allele (NAT2 4) and three variant alleles (NAT2 5B, 6A and 7B) of NAT2 were determined with the polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism method.

RESULTS: In IBD cases, the frequency of NAT2 4, NAT2 5B, NAT2 6A, NAT2 7B was

55.9%, 6.7%, 23.5% and 13.9%, respectively. No statistically significant difference was found in the frequencies between the IBD patients and controls. The frequency of rapid genotype and intermediate genotype and slow genotype in IBD patients was 35.3%, 41.2% and 23.5%, respectively. No statistically significant difference was found between the IBD patients and controls.

CONCLUSION: There is no correlation between genetic polymorphisms of NAT2 and IBD.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Acetyltransferase; Polymorphism genetics

Lin LM, Chen H, Chen BH, Zhang DL, Wang JZ, Zheng B, Lin XQ. Correlation between N-acetyltransferase 2 gene polymorphisms and genetic susceptibility to inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(8): 869-873

摘要

目的: 探讨温州汉族人群中炎症性肠病(IBD)遗传易感性与N-乙酰基转移酶2(NAT2)基因型多态性的相关性。

方法: 采用聚合酶链反应-限制性片断长度多态性方法, 在119例IBD患者及120例健康对照者中, 检测NAT2野生型等位基因(NAT2 4)和3种突变型等位基因(NAT2 5B, 6A和 7B)的频率。

结果: 在IBD组中, NAT2 4, NAT2 5B, NAT2 6A和NAT2 7B等位基因频率分别是55.9%, 6.7%, 23.5%和13.9%, 与正常对照组比较无显著差异。CD组和UC组中各等位基因频率与正常对照组比较无显著差异; 将NAT2基因型分为快型、中间型和慢型, 分别为35.3%, 41.2%和23.5%, 与正常对照组比较亦无显著差异; 对IBD各组进一步分层, 也无显著性差异。

结论: NAT2基因型多态性和炎症性肠病遗传易感性无显著性相关。

■背景资料

N-乙酰基转移酶(NAT)是人体内重要的Ⅱ相代谢酶, NAT有NAT1和NAT2 2种同工酶, NAT2存在明显的遗传多态性。炎症性肠病是一组慢性肠道炎症性疾病, 病因尚未明确, 遗传、环境因素对其发病有重要影响。有研究发现吸烟是克罗恩病的危险因素, 但却是溃疡性结肠炎的保护因素, 而NAT2是烟草的主要代谢酶, 因此, NAT2基因多态性可能与IBD的发病存在联系。

■同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科; 姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化科

■研究前沿

慢性乙酰化基因型者对环境致病原的代谢能力降低,因此容易导致一系列与外界环境因素相关的疾病的发生。目前的研究热点重点在于NAT2基因多态性和多种肿瘤的关系,以及其他如炎症性肠病等与外界环境因素密切相关疾病的关系。

关键词: 乙酰基转移酶; 炎症性肠病; 基因多态性

林李焱, 陈浩, 陈碧红, 张定亮, 王建峰, 郑波, 林秀清. NAT2基因多态性与温州汉族人群炎症性肠病遗传易感性的相关性. 世界华人消化杂志 2008; 16(8): 869-873

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/869.asp>

0 引言

N-乙酰基转移酶(NAT)是人体内重要的Ⅱ相代谢酶,可催化芳香胺类和杂环胺类物质的乙酰化过程,在一些药物代谢以及致癌物质的灭活或活化过程中起着重要的作用。NAT有NAT1和NAT2 2种同工酶,NAT2存在明显的遗传多态性。NAT2常见的有4种等位基因,即野生型等位基因NAT2 4和3种突变型等位基因NAT2 5B, 6A, 7B,在种族之间和地域分布上存在显著差异。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组慢性肠道炎症性疾病,主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),病因尚未明确,遗传、环境因素对其发病有重要影响。吸烟是CD的危险因素,但却是UC的保护因素,而NAT2是烟草的主要代谢酶,因此,NAT2基因多态性可能与IBD的发病有关。我们通过对温州汉族人群中IBD患者和健康体检者的NAT2基因多态性分布进行研究,以探讨NAT2基因多态性与IBD的相关性,并为IBD的流行病学调查提供重要的遗传学依据。

1 材料和方法

1.1 材料 2000-03/2007-04在我院以及温州市其他大型综合性医院住院或门诊就医的IBD患者119例,诊断标准参照2001年中华医学会关于“对炎症性肠病诊断治疗规范的建议”^[1],经临床、内镜及组织学、放射学、实验室综合性诊断筛选入组。其中男性64例,女性55例,发病年龄23-81(平均 38.7 ± 1.22)岁;UC患者101例,CD患者18例。在UC患者中:初发型35例(34.7%),慢性复发型47例(46.5%),慢性持续型18例(17.8%),暴发型1例(1.0%);轻型38例(37.6%),中型42例(41.6%),重型21例(20.8%);直肠炎32例(31.7%),直肠乙状结肠炎27例(26.7%);左半结肠炎25例(24.8%),全结肠炎17例(16.8%);活动期95例(94.1%),缓解期6例(5.9%);伴肠外表现者14例(13.9%),不伴肠外表现者87例(86.1%)。在CD患者中,小肠型10例(55.5%),结肠型3例(16.7%),回结肠型5例(27.8%);轻度11例(61.1%),中度4例(22.2%),重度3例(16.7%);伴肠外表现者2例

(11.1%),不伴肠外表现者16例(88.9%)。

对照组共120例,均来我院门诊健康体检者,男68例,女52例,年龄25-77(平均 43.82 ± 6.73)岁。全部研究对象均为无血缘关系的温州汉族人。

1.2 方法 通过采用信函调查、电话询问、面谈以及向患者的经治医师咨询等方式,随访患者的一般情况和治疗情况。

1.2.1 基因组DNA提取: 取外周静脉血5 mL, EDTA抗凝,蛋白酶K消化,酚/氯仿法抽提DNA。

1.2.2 NAT2基因多态性检测: 采用限制性片段长度PCR技术扩增NAT2目的基因。引物参考文献^[2]设计:上游5'-GCCTCAGGTGCCTTGCAATTT-3';下游5'-CGTGAGGGTAGAGAGGATAT-3'。PCR反应总体积50 μ L,其中含 $10 \times$ PCR缓冲液5 μ L, 1.5 mmol/L Mg^{2+} , 200 μ mol/L dNTPs, 2种引物各2 pmol, DNA聚合酶1U, 模板DNA30 ng。反应条件: 95 $^{\circ}$ C预变性5 min, 然后95 $^{\circ}$ C 50 s, 55 $^{\circ}$ C 50 s, 72 $^{\circ}$ C 50 s, 共30个循环,最后72 $^{\circ}$ C延伸5 min,得到长度为535 bp片段。将10 μ L上述扩增产物分别与5 U的Kpn I, BamH I 37 $^{\circ}$ C水浴3 h, 5 U的Taq I 65 $^{\circ}$ C水浴3 h,进行酶切反应(限制性内切酶购自深圳晶美生物工程有限公司)。酶切产物用80 g/L的非变性聚丙烯酰胺凝胶电泳,1 g/L的硝酸银染色分析结果。通过酶切片段的大小可直接判断是否存在NAT2 5B, 6A, 7B等NAT2突变型等位基因。根据4种等位基因不同组合,可将人群划分为3种类型:快乙酰化基因型、中间乙酰化基因型以及慢乙酰化基因型(表1)。

统计学处理 采用 χ^2 检验确认Hardy-Weinberg平衡,检验研究样本的群体代表性。采用 χ^2 检验及Fisher精确检验比较各组等位基因、基因型频率分布的差异。统计在SPSS10.0软件包中进行。

2 结果

2.1 等位基因及基因型频率总体分布 IBD组和UC组与对照组NAT2基因多态性比较,各等位基因及基因型频率总体分布差异无统计学意义(表2)。对IBD组内再进行分层,由于CD组数量少,分层意义不大,本研究主要根据疾病类型、轻重程度、部位、肠外表现对UC进行分层,分别进行亚组的比较,各亚组的等位基因及基因型频率分布差异也无统计学意义(表3)。

2.2 正常对照组NAT2基因多态性与国外人种比较 NAT2各等位基因分布存在明显的种族差异(表4)。

表 1 NAT2突变型等位基因判断

突变等位基因	突变位点	限制性内切酶	识别序列	野生型酶切片段/bp	突变型酶切片段/bp
NAT2 5B	481C→T	<i>Kpn</i> I	G-GTAC'C	483;53	535
NAT2 6A	590G→A	<i>Taq</i> I	T'CG-A	205;170;160	330;205
NAT2 7B	857G→A	<i>Bam</i> H I	G'GATCC	428;107	535

表 2 UC组与对照组NAT2基因多态性比较

分组	n	等位基因频率(%)				乙酰化基因型频率(%)		
		NAT2 4	NAT2 5B	NAT2 6A	NAT2 7B	快型	中间型	慢型
对照组	120	136(56.7)	18(7.5)	56(23.3)	30(12.5)	45(37.5)	46(38.3)	29(24.2)
IBD	119	133(55.9)	16(6.7)	56(23.5)	33(13.9)	42(35.3)	49(41.2)	28(23.5)
UC	101	112(55.4)	13(6.4)	48(23.8)	29(14.4)	35(34.7)	42(41.6)	24(23.7)
CD	18	21(58.3)	3(8.3)	8(22.2)	4(11.1)	7(38.9)	7(38.9)	4(22.2)

表 3 UC组内分层NAT2基因多态性比较

分组	n	等位基因频率(%)				乙酰化基因型频率(%)		
		NAT2 4	NAT2 5B	NAT2 6A	NAT2 7B	快型	中间型	慢型
初发型	35	39(55.7)	5(7.1)	15(21.4)	11(15.7)	13(37.1)	13(37.1)	9(26.8)
慢性复发型	47	54(57.4)	5(5.3)	22(23.4)	13(13.8)	16(34.0)	22(46.8)	9(19.2)
慢性持续型	18	19(52.8)	2(5.6)	10(27.8)	5(13.8)	6(33.3)	7(38.9)	5(27.8)
暴发型	1	0(0)	1(50)	1(50)	0(0)	0(0)	0(0)	1(100)
轻型	38	45(59.2)	4(5.3)	16(22.3)	11(14.5)	13(34.2)	19(50.0)	6(15.8)
中型	42	47(60.0)	6(7.1)	20(23.8)	11(13.1)	15(35.7)	17(40.5)	10(23.8)
重型	21	20(47.6)	3(7.1)	12(28.6)	7(16.7)	7(33.3)	6(28.6)	8(38.1)
直肠炎	32	35(54.7)	3(4.7)	16(25.0)	10(15.6)	10(31.2)	15(46.9)	7(21.9)
直肠乙状结肠炎	27	32(59.3)	4(7.4)	11(20.3)	7(13.0)	11(40.8)	10(37.0)	6(22.2)
左半结肠炎	25	27(54.0)	4(8.0)	13(26.0)	6(12.0)	8(32.0)	11(44.0)	6(24.0)
全结肠炎	17	18(52.9)	2(5.9)	8(23.5)	6(17.7)	6(35.3)	6(35.3)	5(29.4)
伴肠外表现	14	13(46.4)	2(7.2)	7(25.0)	6(21.4)	5(35.7)	3(21.4)	6(42.9)
不伴肠外表现	87	99(56.8)	11(6.3)	41(23.6)	23(13.2)	30(34.5)	39(44.8)	18(20.7)

2.3 正常对照组NAT2基因多态性与其他地区汉族人群比较 NAT2各等位基因的分布存基本上类似, NAT2 4 均大于50%(表5)。

3 讨论

N-乙酰基转移酶广泛分布于胃、小肠、结肠和肝脏中, 而NAT2主要分布在肝组织中, 是一种肝细胞胞质(非微粒体)代谢酶, 主要催化异烟肼、普鲁卡因胺、磺胺药等胍类化合物和具有致癌性的芳香胺或杂环胺类化合物在人体内的II相代谢反应(氮位的乙酰化)。NAT2基因位于人类染色体8p22, 编码区为870 bp, 编码290个氨基酸。至今为止, 已有26个NAT2等位基因被证实^[10]。他主要存在7个位点的点突变, 其中

表 4 温州汉族健康人群与国外人种NAT2等位基因频率分布(%)

人种	n	NAT2 4	NAT2 5B	NAT2 6A	NAT2 7B
日本人	316	64.0	1.9 ^a	23.1	11.1
高加索人	744	25.0 ^b	45.0 ^b	28.0	1.3 ^b
非洲人	256	36.0 ^b	30.0 ^b	22.0	2.0 ^b
温州汉族健康人群	120	56.7	7.5	23.3	12.5

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 温州汉族健康人群。

有5个导致编码氨基酸的改变。这7个突变的等位基因位点是191[G→A(Arg64→Glu)], 282[C→T(Tyr94)], 341[T→C(Ile114→Thr)], 481[C→T(Leu161)], 590[G→A(Arg197→Gln)], 803[A→

■相关报道

NAT2基因的多态性具有显著的种族和地区差异, 不同人群间其实等位基因可能存在差异, 基因型亦有所不同。有报道显示NAT2基因型和结肠癌、膀胱癌、肺癌和乳腺癌等多种肿瘤的发生有关, 还与风湿性关节炎、外源性支气管哮喘、帕金森氏病、系统性红斑狼疮、阿尔茨海默病和帕金森病等的遗传易感性有关, 值得进一步研究探讨。

■创新盘点

本文研究了温州汉族人群的NAT2基因型分布, 并从溃疡性结肠炎是大肠癌的癌前病变入手, 联系吸烟对CD和UC有不同的影响, NAT2又是烟草的主要代谢酶, 考虑到不同的NAT2基因频率分布和IBD的发病之间可能存在关系, 从而就此进行进一步的研究。本文的研究显示: IBD的NAT2基因型和等位基因频率总体分布与对照组差异无统计学意义, 提示NAT2基因多态性在IBD的遗传发病机制中不起重要作用。

■应用要点

本研究通过探讨 NAT2 基因多态性与 IBD 的相关性, 以求对 IBD 的发病机制研究有所贡献, 并为 NAT2 相关疾病的流行病学调查提供重要的遗传学依据。

表 5 温州汉族健康人群与其他地区汉族人群的 NAT2 等位基因频率分布(%)

人种	n	NAT2 4	NAT2 5B	NAT2 6A	NAT2 7B
北京 ^[3]	138	67.4	5.4	15.1	11.9
北京 ^[4]	88	61.2	4.0	20.3	14.5
天津 ^[5]	100	64.0	4.0	16.0	16.0
河北 ^[6]	237	48.7	5.1	15.6	30.6
福建 ^[7]	168	60.4	1.8	24.1	13.7
南京 ^[8]	120	62.5	4.58	18.8	14.2
新加坡华人 ^[9]	187	51.1	6.9	32.1	9.9
温州汉族健康人群	120	56.7	7.5	23.3	12.5

G(Lys268→Arg)]和857[G→A(Gly286→Glu)]. 目前所发现的 NAT2 的 26 种突变等位基因均是由这 7 个点突变组合而成的, 包括 NAT2 4, 5A, 5B, 5C, 6A, 6B, 6C, 7A, 7B, 14A, 14B, 14C, 14D 等. 研究证实 NAT2 基因突变能影响 NAT2 酶的表达、稳定性及催化活性, 除野生型 NAT2 4 和 2 种罕见的基因型(NAT2 12, NAT2 13)外, 均导致 NAT2 酶乙酰化能力的下降^[10-11]. 在亚洲和高加索人群中, 常见突变型等位基因均为 NAT2 5B(341, 481 和 803 位点突变), 6A(282 和 590 位点突变), 7B(282 和 857 位点突变), 占全部突变的 90% 以上. 根据这 4 种等位基因可将人群划分为 3 种类型: 快乙酰化基因型(NAT2 4 的纯合子)、中间乙酰化基因型(NAT2 4 与各种突变型等位基因 NAT2 5B, 6A, 7B 的杂合子)和慢乙酰化基因型(各种突变型等位基因 NAT2 5B, 6A, 7B 的组合). 通过对 NAT2 4 等 4 种等位基因型的检测, 能预测个体的乙酰化表型^[12], 快乙酰化基因型和中间乙酰化基因型表型一般为快型乙酰化, 慢乙酰化基因型表型为慢型乙酰化. NAT2 基因的多态性具有显著的种族和地区差异, 东方亚洲人以快乙酰化基因型和中间乙酰化基因型为主(>70%), 而西方白种人以慢乙酰化基因型为主(>53%)^[13]. 在北非, 慢乙酰化基因型可占 90%, 欧美为 40%-70%, 在日本, 则只有 10%, 而在加拿大爱斯摩人, 慢乙酰化基因型仅占 5%^[14]. 本研究 120 例健康人, 频率最高的等位基因是 NAT2 4(56.7%), 其次是 NAT2 6A(23.3%)和 NAT2 7B(12.5%), NAT2 5B(7.5%)为少见等位基因, 未检测到 NAT2 14 突变等位基因. 快乙酰化基因型、中间乙酰化基因型和慢型乙酰化基因者在本研究中所占的比例分别为 37.5%, 38.3% 和 24.2%, 提示浙江汉族人群中以快型乙酰化者

为主. 以上结果与其他相关资料比较, 野生型在中国人和日本人中频率最高, 但在高加索和非洲人群中出现频率不高; 突变型 NAT2 5B 在高加索和非洲人群中最常见, 但在亚洲人群中少见. 非洲人群 NAT2 14 等位基因频率较高, 而在其他种群中均十分罕见. 在中国汉族各地区人群之间的 NAT2 基因频率分布大致类似, NAT2 4 均大于 50%, 以快乙酰化基因型和中间乙酰化基因型为主, 慢乙酰化基因型比例低.

NAT2 做为一种肝细胞胞质(非微粒体)药物代谢酶, 催化许多致癌性的芳香胺或杂环类化合物在人体内的 II 相代谢反应, 慢性乙酰化代谢者对芳香胺或杂环类致癌物的解毒能力降低, 因此容易导致结肠癌、膀胱癌、肺癌和乳腺癌等多种肿瘤的发生^[10]. 近来研究又发现 NAT2 基因多态性还与风湿性关节炎^[15]、外源性支气管哮喘^[16]、帕金森氏病^[17]及系统性红斑狼疮^[18]等一系列与外界环境因素相关的疾病有关. 慢性乙酰化代谢者对环境中的致病原的代谢能力降低, 就容易导致这些疾病的发生. 溃疡性结肠炎病因尚不明确, 目前认为是由多因素相互作用的结果, 包括环境因素、免疫因素及遗传因素等. 且目前认为大肠癌的癌前病变主要是大肠腺瘤和腺瘤病, 其次是溃疡性结肠炎. 吸烟对 CD 和 UC 有不同的影响, 而 NAT2 是烟草的主要代谢酶. 因此, 不同的 NAT2 基因频率分布和 IBD 的发病之间可能存在关系. 我们的研究显示: IBD 的 NAT2 基因型和等位基因频率总体分布与对照组差异无统计学意义, 提示 NAT2 基因多态性在 IBD 的遗传发病机制中不起重要作用. 在本研究中的病例组和对照组的样本含量均不够大, 可能不足以发现两者间实际存在的差异, 另外也不能忽略个体间基因在体内表达水平不同, 即基因型和表型之间存在个体差异, 有待在以后的研究中进一步扩大样本量以证实.

4 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会. 对炎症性肠病诊断治疗规范的建议. 中华消化杂志 2001; 21: 236-239
- 2 Tanigawara Y, Kita T, Aoyama N, Gohara M, Komada F, Sakai T, Kasuga M, Hatanaka H, Sakaeda T, Okumura K. N-acetyltransferase 2 genotype-related sulfapyridine acetylation and its adverse events. *Biol Pharm Bull* 2002; 25: 1058-1062
- 3 欧阳晓春, 余小骊, 刘振华, 吴多斌. 阿尔茨海默病与细胞色素 P4501A1 和 N-乙酰基转移酶基因多态性的相关研究. 广东医学 2007; 28: 884-887
- 4 郝钢跃, 张维东, 陈永和, 张道新, 张玉海. NAT2 基因多态性与膀胱癌遗传易感性的关系. 中华肿瘤杂志

- 2004; 26: 283-286
- 5 洪雁, 张本恕. N-乙酰基转移酶基因多态性与帕金森病遗传易感性关系的研究. 中华神经外科杂志 2002; 18: 30-33
- 6 何路军, 刘敬闪, 乔芳, 孙晓峰, 牟振云, 姜玲玲. 河北汉族人群NAT2基因多态性分析. 中国输血杂志 2004; 17: 322-324
- 7 高建平, 黄跃东, 梁建平, 蔡秀珍. 福建地区汉族人群N-乙酰基转移酶基因多态性. 中国现代医学杂志 2003; 13: 32-34
- 8 卢建丰, 曹晓梅, 刘志海, 曹文, 郭联庆, 卓海通, 凌树森, 陈亚利, 赵权, 王卫萍, 李芳秋. 中国人群N-乙酰基转移酶多态性的基因分析. 中国药理学报 1998; 19: 347-351
- 9 Lee EJ, Zhao B, Seow-Choen F. Relationship between polymorphism of N-acetyltransferase gene and susceptibility to colorectal carcinoma in a Chinese population. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 513-517
- 10 Fretland AJ, Leff MA, Doll MA, Hein DW. Functional characterization of human N-acetyltransferase 2 (NAT2) single nucleotide polymorphisms. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 207-215
- 11 Hein DW. Molecular genetics and function of NAT1 and NAT2: role in aromatic amine metabolism and carcinogenesis. *Mutat Res* 2002; 506-507: 65-77
- 12 Kumagai S, Komada F, Kita T, Morinobu A, Ozaki S, Ishida H, Sano H, Matsubara T, Okumura K. N-acetyltransferase 2 genotype-related efficacy of sulfasalazine in patients with rheumatoid arthritis. *Pharm Res* 2004; 21: 324-329
- 13 Bell DA, Taylor JA, Butler MA, Stephens EA, Wiest J, Brubaker LH, Kadlubar FF, Lucier GW. Genotype/phenotype discordance for human arylamine N-acetyltransferase (NAT2) reveals a new slow-acetylator allele common in African-Americans. *Carcinogenesis* 1993; 14: 1689-1692
- 14 Lin HJ, Han CY, Lin BK, Hardy S. Slow acetylator mutations in the human polymorphic N-acetyltransferase gene in 786 Asians, blacks, Hispanics, and whites: application to metabolic epidemiology. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 827-834
- 15 Pawlik A, Ostaneck L, Brzosko I, Gawroska-Szklarz B, Brzosko M, Dabrowska-Zamojcin E. Increased genotype frequency of N-acetyltransferase 2 slow acetylation in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 319-325
- 16 Nacak M, Aynacioglu AS, Filiz A, Cascorbi I, Erdal ME, Yilmaz N, Ekinci E, Roots I. Association between the N-acetylation genetic polymorphism and bronchial asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 671-674
- 17 Chan DK, Lam MK, Wong R, Hung WT, Wilcken DE. Strong association between N-acetyltransferase 2 genotype and PD in Hong Kong Chinese. *Neurology* 2003; 60: 1002-1005
- 18 Cooper GS, Treadwell EL, Dooley MA, St Clair EW, Gilkeson GS, Taylor JA. N-acetyl transferase genotypes in relation to risk of developing systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004; 31: 76-80

■同行评价

本文内容较新, 书写规范, 具有一定的科学性和先进性, 但讨论部分对已有文献讨论过多, 对本文资料讨论略显不足。

编辑 李军亮 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志作者署名要求

本刊讯 本刊论文署名作者不宜过多, 一般不超过8人, 主要应限于参加研究工作并能解答文章有关问题、能对文稿内容负责者, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中。作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格)。《世界华人消化杂志》要求所有署名人员写清楚自己对文章的贡献。第一方面是直接参与, 包括: (1)酝酿和设计实验; (2)采集数据; (3)分析/解释数据。第二方面是文章撰写, 包括: (1)起草文章; (2)对文章的知识性内容作批评性审阅。第三方面是工作支持, 包括: (1)统计分析; (2)获取研究经费; (3)行政、技术或材料支持; (4)指导; (5)支持性贡献。每个人必须在第一至第三方面至少具备一条, 才能成为文章的署名作者。《世界华人消化杂志》不设置共同第一作者和共同通信作者。(常务副总编辑: 张海宁 2008-03-18)