

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.09.004

文章编号: 1005-8982 (2020) 09-0020-08

临床研究·论著

代谢酶基因多态性与结直肠癌 临床病理特征的关系*

孔晓玲¹, 张晓梅², 洪伟伟¹, 张琰², 沈波², 程艳萍¹, 杨圣¹, 梁戈玉¹

(1. 东南大学 公共卫生学院, 江苏 南京 210009; 2. 江苏省肿瘤医院,
江苏 南京 210009)

摘要:目的 探讨代谢酶基因谷胱甘肽 S- 转移酶 M3 (*GSTM3*)、二氢嘧啶脱氢酶基因 (*DPYD*)、UDP 葡萄糖醛基转移酶 1 家族多肽 A1 (*UGT1A1*) 单核苷酸多态性 (SNP) 与结直肠癌临床病理特征的关系。方法 选取 2016 年 1 月—2017 年 7 月江苏省肿瘤医院收集的结直肠癌患者外周血 690 份, 使用 TaqMan 实时荧光定量 PCR 法对 *GSTM3* rs7483、*DPYD* rs1801159、*UGT1A1* rs3755319 3 个位点进行基因分型, 应用 Logistic 回归分析 3 个多态性位点与结直肠癌临床特征的关系。结果 隐性模型中 *GSTM3* rs7483 GG 基因型在 I、II 期的频率高于 III、IV 期 ($P < 0.05$), 分层分析发现, 在 >60 岁患者中, 隐性模型中 GG 基因型携带者 I、II 期肿瘤比例是 AA+GA 基因型的 0.321 倍 ($P < 0.05$)。DPYD rs1801159 AG+GG 基因型携带者低分化肿瘤比例是 AA 基因型的 1.398 倍 ($P < 0.05$), 尤其与低龄 (≤ 60 岁) 和女性患者的低分化有关系 ($P < 0.05$)。未发现 *UGT1A1* rs3755319 与结直肠癌临床病理特征的关系 ($P > 0.05$)。结论 代谢酶基因 *GSTM3* rs7483、*DPYD* rs1801159 多态性可能影响结直肠癌的临床进展。

关键词: 结直肠癌; 代谢酶基因; 单核苷酸多态性; 临床进展; 分层分析

中图分类号: R735

文献标识码: A

Relationship between metabolic enzyme gene polymorphism and clinical progression of colorectal cancer*

Xiao-ling Kong¹, Xiao-mei Zhang², Wei-wei Hong¹, Yan Zhang², Bo Shen²,
Yan-ping Cheng¹, Sheng Yang¹, Ge-yu Liang¹

(1. School of Public Health, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China;
2. Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing, Jiangsu 210009, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the metabolic enzyme genes *GSTM3*, *DPYD*, *UGT1A1*, single nucleotide polymorphisms (SNP) and the clinical progression of colorectal cancer. Methods Totally 690 peripheral blood samples were collected from patients with colorectal cancer from January 2016 to July 2017. TaqMan real-time fluorescence quantitative PCR was used for genotyping of three sites of *GSTM3* rs7483, *DPYD* rs1801159 and *UGT1A1* rs3755319. Logistic regression was used to analyze the relationship between three polymorphic sites and colorectal cancer. Results The frequency of *GSTM3* rs7483 GG genotype was significantly higher in stage I and II than in stage III and IV ($P < 0.05$). Hierarchical analysis found that in elderly (> 60 years old) patients, the GG carriers in the recessive model were 0.321 times higher than AA + GA genotypes ($P < 0.05$). The poorly differentiated tumors of *DPYD* rs1801159 AG + GG genotype were 1.398 times of AA genotype ($P < 0.05$).

收稿日期: 2019-10-12

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81673132)

[通信作者] 梁戈玉, E-mail: lianggeyu@163.com

especially the poor differentiation of patients with low age ≤ 60 years and female patients ($P < 0.05$). No relationship between UGT1A1 rs3755319 and clinical progression of colorectal cancer was found ($P > 0.05$).

Conclusion Metabolic enzyme genes *GSTM3* rs7483 and *DPYD* rs1801159 may affect the clinical progression of colorectal cancer.

Keywords: colorectal neoplasms; metabolic enzyme gene; single nucleotide polymorphism; clinical progression; hierarchical analysis

结肠直肠癌是世界上常见的癌症类型之一^[1]。近 10 年来,中国结肠直肠癌的发病率迅速上升^[2],据统计,2014 年中国结肠直肠癌新发病例约 37.0 万,死亡病例约 18.0 万,分别居恶性肿瘤第 3 和第 5 位^[3]。结肠直肠癌的发病和进展与个体遗传差异密切相关,因此寻找与结肠直肠癌进展相关的分子生物学标志物能为判断或预测肿瘤进展提供分子水平依据。代谢酶是生物体内物质代谢的重要组成部分,参与各种生命活动和过程。已有研究报道,代谢酶基因多态性可能影响基因、蛋白表达以及酶活性,影响物质代谢过程,从而改变生物体的暴露,最终影响结肠直肠癌的发病、治疗和预后。谷胱甘肽 S- 转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 代表 1 个 II 相解毒酶超家族,参与内源外源活性物质的代谢。其作用机制为 GST 酶催化谷胱甘肽与亲电物质结合,使其转变为亲水性代谢物,从而消除有害物质。研究发现 GST 酶可促进各种致癌物质、治疗药物、环境毒素和氧化应激产物的解毒。谷胱甘肽 S- 转移酶 M3 (*GSTM3*) rs7483 位于编码区,该单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 能影响 *GSTM3* 酶活性^[4],但目前尚无 *GSTM3* rs7483 与结肠直肠癌进展的相关报道。二氢嘧啶脱氢酶 (dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD) 由二氢嘧啶脱氢酶基因 (dihydropyrimidine dehydrogenase gene, *DPYD*) 编码,是调节胸腺嘧啶或尿嘧啶等的第 1 阶段代谢酶,其代谢受阻可导致严重的毒性效应,如 RNA 或 DNA 损伤^[5]。rs1801159 是位于 *DPYD* 编码区的 SNP,能导致密码子 543 处的异亮氨酸翻译成缬氨酸。研究报道称 rs1801159 能降低 DPD 活性,可能与结肠直肠癌的进展有关^[6]。尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (uridine diphosphate glucuronyltransferase, UGT) 广泛表达于肝脏、胃和肠道等组织。研究表明,当 *UGT* 基因发生变异,酶活性可能降低或丧失,导致内外源性化合物与结肠黏膜组织葡萄糖醛酸的结合能力降低,解毒减少,致癌物的暴露增加,可能影响胃癌、结肠直肠癌、肝癌等癌症的发病、进展和预后^[7-8]。

本研究通过 NCBI dbSNP 数据库,选择与结肠直肠癌发生、发展可能相关的代谢酶基因,并在中国汉族人群中选择次要等位基因频率 (minor allele frequency, MAF) $> 20\%$ 的 3 个候选 SNPs,分别是 *GSTM3* rs7483、*DPYD* rs1801159 和 UDP 葡萄糖醛酸基转移酶 1 家族多肽 A1 (UDP-glucuronosyltransferase 1A1, *UGT1A1*) rs3755319,研究候选 SNPs 与结肠直肠癌临床病理特征的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2016 年 1 月—2017 年 7 月江苏省肿瘤医院结肠直肠癌患者外周血 690 份。其中,男性 427 例,女性 263 例;平均年龄 (57.83 ± 11.64) 岁;平均 BMI (23.03 ± 2.91) kg/m^2 。由于 48 例缺少分化程度资料,只分析了 642 例患者的基因多态性与分化程度的关系。纳入标准:①研究对象同意参加本研究;②经组织病理学确诊为结肠直肠癌患者;③年龄、性别不限。排除标准:①同时患其他肿瘤或有肿瘤史者;②经诊断患严重的消化道疾病或严重心脑血管疾病等疾病者。每人抽取 2 ml 外周静脉血于抗凝管,然后置于 -80°C 冰箱冷冻保存备用。

1.2 主要试剂与仪器

QIAamp DNA Blood Mini Kit DNA 提取试剂盒 (德国 QIAGEN 公司), $2 \times$ Hot Taq[®] PCR Reaction Mix (美国 Stegene Bio Technoloaies 公司), 探针和引物由南京骥骛生物技术有限公司设计合成。Step One Plus[™] PCR 仪 (美国 Applied Biosystems 公司), Nano Drop ND-1000 微量分光光度计 (美国 Thermo 公司)。

1.3 方法

1.3.1 提取外周血基因组 DNA 使用 QIAamp DNA Blood Mini Kit DNA 提取试剂盒从外周血中提取基因组 DNA,操作过程按照说明书步骤进行,提取的 DNA 于 -20°C 冰箱冷冻保存。采用 Nano Drop ND-1000 微量分光光度计测定 DNA 浓度和纯度。

1.3.2 基因分型 采用TaqMan-MGB实时荧光定量PCR法进行基因分型,PCR扩增反应体系为10 μ l,内含2 $\times$ TaqMan Master Mix 5.0 μ l,正、反向引物各0.45 μ l, TaqMan FAM探针、TaqMan HE $\times$ 探针各0.25 μ l,模板DNA 1.0 μ l及无酶水2.6 μ l。GSTM3 rs7483正向引物:5'-CAAGATGCCCATCAACAACAA-3',反向引物:5'-GA ACAAACAAGCTCTGCAAGTC-3',长度21 bp;DPYD rs1801159正向引物:5'-TTGATCTGGTGGACATTAGT GTAGAAA-3',反向引物:5'-CTGGAGTTGCGCTAGC AAGA-3',长度27 bp;UGT1A1 rs3755319,正向引物:5'-CAATACTTGCCCCATAGTCCATG-3',反向引物:5'-TACTCATTCCACTGGCCCAAGAT-3',长度23 bp。反应条件为95 $^{\circ}$ C预变性10 min,95 $^{\circ}$ C变性15 s,60 $^{\circ}$ C退火1 min,共40个循环。最后60 $^{\circ}$ C延伸30 s。以未加DNA模板的无酶水反应体系作为对照组。为验证PCR基因分型结果的准确性,随机抽取部分样品送南

京骥骛生物技术有限公司进行测序。

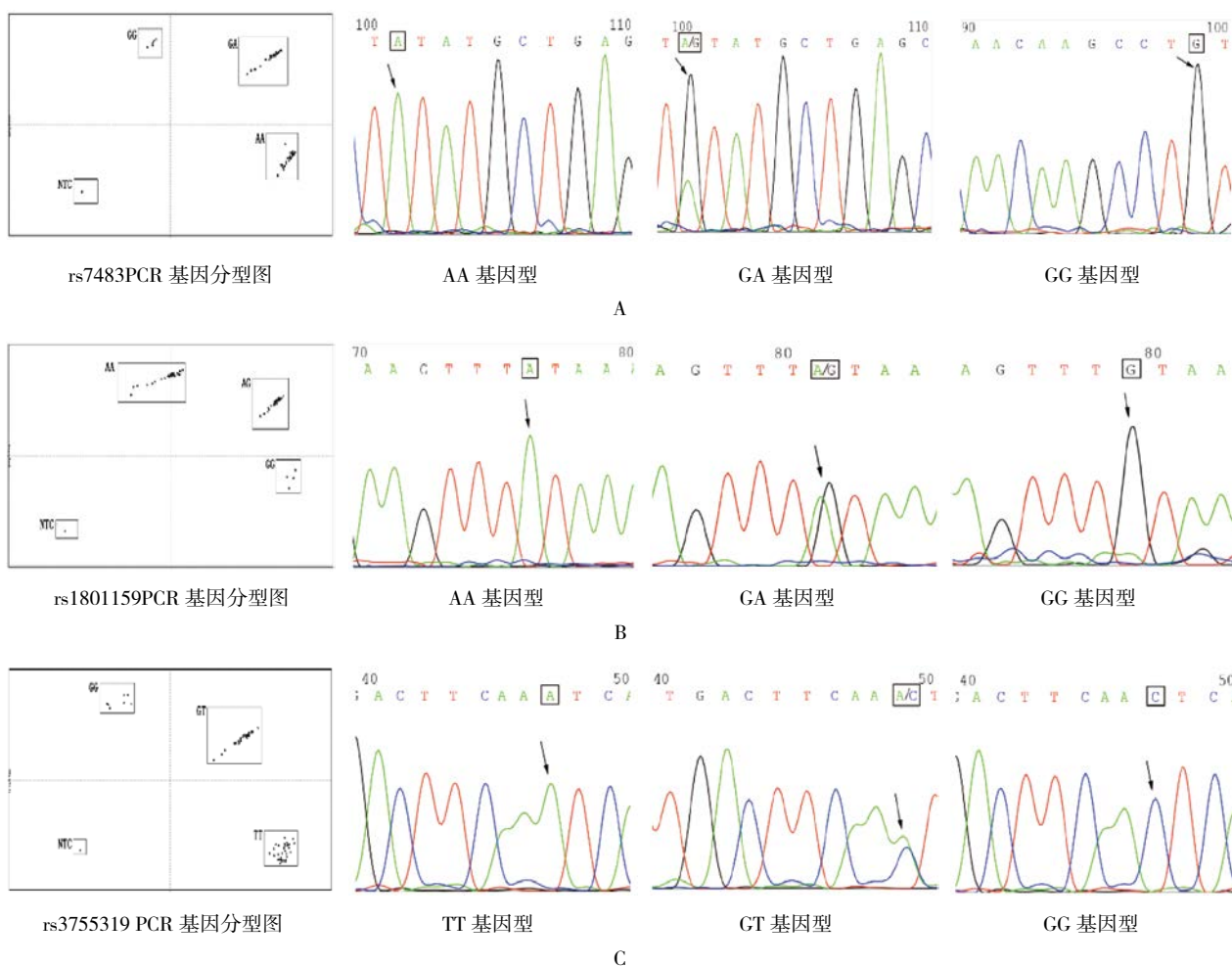
1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 23.0统计软件。3个位点多态性与结直肠癌临床病理特征的关系采用Logistic回归分析,以比值比($\hat{OR}$)和95%可信区间(95% CI)估计各研究因素与结直肠癌进展的关系, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCR基因分型结果

3个位点的基因分型结果见图1。由于UGT1A1 rs3755319位点采用反向测序法,故AA对应TT基因型,AC对应GT基因型,CC对应GG基因型。测序结果与TaqMan-MGB探针法的SNP分型结果完全一致。



A: GSTM3 rs7483 位点; B: DPYD rs1801159 位点; C: UGT1A1 rs3755319 位点。

图 1 3 个位点 PCR 基因分型图与测序图

2.2 GSTM3 基因多态性与结直肠癌临床病理特征的关系

2.2.1 GSTM3 rs7483 多态性对结直肠癌临床病理特征的影响 隐性模型中 GSTM3 rs7483 GG 基因型在 I、II 期的频率高于 III、IV 期 [GG VS AA+GA : $\hat{OR}=0.466$ (95% CI : 0.261, 0.834), $P=0.010$]。见表 1。

2.2.2 分层分析 GSTM3 rs7483 对结直肠癌临床病理特征的影响 对年龄进行分层, 低龄患者 (≤ 60 岁) GSTM3 rs7483 多态性与临床病理特征无关; 在高龄患者 (>60 岁) 中, 隐性模型中携带 GG 基因型患者 I、II 期肿瘤比例是 AA+GA 基因型的 0.321 倍 [GG VS AA+GA : $\hat{OR}=0.321$ (95% CI : 0.126, 0.821), $P=0.018$]

(见表 2)。对性别进行分层, 结果发现性别 GSTM3 rs7483 与临床病理特征无关 ($P>0.05$) (见表 3)。

2.3 DPYD 基因多态性与结直肠癌临床病理特征的关系

2.3.1 DPYD rs1801159 多态性对结直肠癌临床病理特征的影响 显性模型中, AG+GG 基因型患者低分化肿瘤的比例是 AA 基因型的 1.398 倍 [AG+GG VS AA : $\hat{OR}=1.398$ (95% CI: 1.004, 1.946), $P=0.047$]。见表 4。

2.3.2 分层分析 DPYD rs1801159 对结直肠癌临床病理特征的影响 对年龄进行分层, ≤ 60 岁人群中, 与 AA 型比较, AG+GG 基因型患者低分化肿瘤的频率高于中高分化 [AG+GG VS AA : $\hat{OR}=1.775$ (95% CI : 1.132,

表 1 GSTM3 rs7483 与结直肠癌临床病理特征的关系

基因模型	分化程度 例（%）		ÔR	95% CI		P 值	临床分期 例（%）		ÔR	95% CI		P 值
	中、高	低		下限	上限		I、II 期	III、IV 期		下限	上限	
显性模型												
AA	260（60.9）	126（58.6）	1.000				111（58.7）	301（60.1）	1.000			
GA+GG	167（39.1）	89（41.4）	1.085	0.776	1.517	0.635	78（41.3）	200（39.9）	0.946	0.673	1.329	0.747
隐性模型												
AA+GA	396（92.7）	198（92.1）	1.000				167（88.4）	472（94.2）	1.000			
GG	31（7.3）	17（7.9）	1.078	0.581	2.000	0.811	22（11.6）	29（5.8）	0.466	0.261	0.834	0.010
等位基因模型												
A	656（76.8）	324（75.3）	1.000				278（73.5）	773（77.1）	1.000			
G	198（23.2）	106（24.7）	1.071	0.816	1.405	0.623	100（26.5）	229（22.9）	0.824	0.627	1.081	0.162

表 2 年龄分层 GSTM3 rs7483 与临床病理特征的关系

基因模型	分化程度 例（%）		ÔR	95% CI		P 值	临床分期 例（%）		ÔR	95% CI		P 值
	中、高	低		下限	上限		I、II期	III、IV期		下限	上限	
>60 岁显性模型												
AA	118（62.8）	58（57.4）	1.000				56（65.9）	129（58.9）	1.000			
GA+GG	70（37.2）	43（42.6）	1.250	0.763	2.046	0.375	29（34.1）	90（41.1）	1.347	0.799	2.273	0.264
>60 岁隐性模型												
AA+GA	179（95.2）	91（90.1）	1.000				75（88.2）	210（95.9）	1.000			
GG	9（4.8）	10（9.9）	2.186	0.858	5.568	0.101	10（11.8）	9（4.1）	0.321	0.126	0.821	0.018
≤ 60 岁显性模型												
AA	142（59.4）	68（59.6）	1.000				55（52.9）	172（61.0）	1.000			
GA+GG	97（40.6）	46（40.4）	0.990	0.629	1.560	0.966	49（47.1）	110（39.0）	0.718	0.456	1.130	0.152
≤ 60 岁隐性模型												
AA+GA	217（90.8）	107（93.9）	1.000				92（88.5）	262（92.9）	1.000			
GG	22（9.2）	7（6.1）	0.645	0.267	1.558	0.330	12（11.5）	20（7.1）	0.585	0.275	1.244	0.164

2.785), $P=0.012$], 此外高龄患者中 DPYD rs1801159 基因型与结直肠癌临床病理特征无关 ($P>0.05$) (见表 5)。对性别进行分层, 发现女性结直肠癌患者 DPYD rs1801159 与肿瘤分化程度有关系, 低分化组中 AG+GG 基因型的频率高于中高分化组 [(AG+GG VS AA : $\hat{OR}=2.092$ (95% CI : 1.218, 3.595), $P=0.008$)]。此外, 男性结直肠癌患者 DPYD rs1801159 与临床病

理特征无关 ($P>0.05$) (见表 6)。

2.4 UGT1A1 基因多态性与结直肠癌临床病理特征的关系

在 UGT1A1 rs3755319 多态性对结直肠癌临床进展的影响中发现 UGT1A1 rs3755319 与结直肠癌临床病理特征无关 ($P>0.05$)。见表 7。

表 3 性别分层 GSTM3 rs7483 与临床病理参数的关系 例 (%)

基因模型	分化程度		ÔR	95% CI		P 值	临床分期		ÔR	95% CI		P 值
	中、高	低		下限	上限		I 、 II	Ⅲ 、 Ⅳ		下限	上限	
男性显性模型												
AA	164（61.4）	83（62.4）	1.000				74（59.2）	188（62.3）	1.000			
GA+GG	103（38.6）	50（37.6）	0.959	0.625	1.473	0.849	51（40.8）	114（37.7）	0.880	0.575	1.347	0.556
男性隐性模型												
AA+GA	247（92.5）	124（93.2）	1.000				112（89.6）	286（94.7）	1.000			
GG	20（7.5）	9（6.8）	0.896	0.396	2.027	0.793	13（10.4）	16（5.3）	0.482	0.225	1.034	0.061
女性显性模型												
AA	96（60.0）	43（52.4）	1.000				37（57.8）	113（56.8）	1.000			
GA+GG	64（40.0）	39（47.6）	1.360	0.796	2.326	0.261	27（42.2）	86（43.2）	1.043	0.590	1.844	0.885
女性隐性模型												
AA+GA	149（93.1）	74（90.2）	1.000				55（85.9）	186（93.5）	1.000			
GG	11（6.9）	8（9.8）	1.464	0.565	3.796	0.432	9（14.1）	13（6.5）	0.427	0.173	1.052	0.064

表 4 DPYD rs1801159 与结直肠癌临床病理特征的关系

基因模型	分化程度 例（%）		ÔR	95% CI		P 值	临床分期 例（%）		ÔR	95% CI		P 值
	中、高	低		下限	上限		I、Ⅱ期	Ⅲ、Ⅳ期		下限	上限	
显性模型												
AA	246（57.6）	107（49.8）	1.000				100（52.9）	282（56.3）	1.000			
AG+GG	181（42.4）	108（50.2）	1.398	1.004	1.946	0.047	89（47.1）	219(43.7)	0.873	0.624	1.221	0.426
隐性模型												
AA+AG	405（94.8）	204（94.9）	1.000				182（96.3）	473（94.4）	1.000			
GG	22（5.2）	11（5.1）	1.013	0.480	2.138	0.974	7（3.7）	28（5.6）	1.539	0.661	3.586	0.318
等位基因模型												
A	651（76.2）	311（72.3）	1.000				282（74.6）	755（75.3）	1.000			
G	203（23.8）	119（27.7）	1.246	0.956	1.623	0.104	96（25.4）	247(24.7)	0.961	0.732	1.262	0.775

表 5 年龄分层 DPYD rs1801159 与临床病理特征的关系

基因模型	分化程度 例（%）		ÔR	95% CI		P 值	临床分期 例（%）		ÔR	95% CI		P 值
	中、高	低		下限	上限		I 、 II 期	III 、 IV 期		下限	上限	
>60 岁显性模型												
AA	101（53.7）	54（53.5）	1.000				42（49.4）	124（56.6）	1.000			
AG+GG	87（46.3）	47（46.5）	1.010	0.622	1.641	0.967	43（50.6）	95（43.4）	0.748	0.453	1.236	0.258
>60 岁隐性模型												
AA+AG	182（96.8）	94（93.1）	1.000				81（95.3）	209（95.4）	1.000			
GG	6（3.2）	7（6.9）	2.259	0.738	6.913	0.153	4（4.7）	10（4.6）	0.969	0.295	3.177	0.958
≤ 60 岁显性模型												
AA	145（60.7）	53（46.5）	1.000				58（55.8）	158（56.0）	1.000			
AG+GG	94（39.3）	61（53.5）	1.775	1.132	2.785	0.012	46（44.2）	124（44.0）	0.990	0.629	1.556	0.964
≤ 60 岁隐性模型												
AA+AG	223（93.3）	110（96.5）	1.000				101（97.1）	264（93.6）	1.000			
GG	16（6.7）	4（3.5）	0.507	0.165	1.552	0.234	3（2.9）	18（6.4）	2.295	0.662	7.961	0.190

表 6 性别分层 DPYD rs1801159 与临床病理特征的关系

基因模型	分化程度 例（%）		ÔR	95% CI		P 值	临床分期 例（%）		ÔR	95% CI		P 值
	中、高	低		下限	上限		I、II 期	III、IV 期		下限	上限	
男性显性模型												
AA	143（53.6）	69（51.9）	1.000				63（50.4）	163（54.0）	1.000			
AG+GG	124（46.4）	64（48.1）	1.070	0.705	1.622	0.751	62（49.6）	139（46.0）	0.867	0.571	1.315	0.501
男性隐性模型												
AA+AG	252（94.4）	128（96.2）	1.000				119（95.2）	287（95.0）	1.000			
GG	15（5.6）	5（3.8）	0.656	0.233	1.846	0.425	6（4.8）	15（5.0）	1.037	0.393	2.736	0.942
女性显性模型												
AA	103（64.4）	38（46.3）	1.000				37（57.8）	119（59.8）	1.000			
AG+GG	57（35.6）	44（53.7）	2.092	1.218	3.595	0.008	27（42.2）	80（40.2）	0.921	0.520	1.631	0.778
女性隐性模型												
AA+AG	153（95.6）	76（92.7）	1.000				63（98.4）	186（93.5）	1.000			
GG	7（4.4）	6（7.3）	1.726	0.560	5.313	0.342	1（1.6）	13（6.5）	4.403	0.565	34.338	0.157

表 7 UGT1A1 rs3755319 与结直肠癌临床病理特征的关系

基因模型	分化程度 例（%）		ÔR	95% CI		P 值	临床分期 例（%）		ÔR	95% CI		P 值
	中、高	低		下限	上限		I、II 期	III、IV 期		下限	上限	
	显性模型											
TT	215（50.4）	103（47.9）	1.000				93（49.2）	244（48.7）	1.000			
GT+GG	212（49.6）	112（52.1）	1.117	0.803	1.552	0.511	96（50.8）	257（51.3）	1.020	0.730	1.426	0.906

续表 7

基因模型	分化程度 例（%）		ÔR	95% CI		P 值	临床分期 例（%）		ÔR	95% CI		P 值
	中、高	低		下限	上限		I、II 期	III、IV 期		下限	上限	
隐性模型												
TT+GT	392（91.8）	197（91.6）	1.000				168（88.9）	465（92.8）	1.000			
GG	35（8.2）	18（8.4）	1.031	0.568	1.869	0.920	21（11.1）	36（7.2）	0.619	0.352	1.091	0.097
等位基因模型												
T	607（71.1）	300（69.8）	1.000				261（69.0）	709（70.8）	1.000			
G	247（28.9）	130（30.2）	1.074	0.833	1.385	0.581	117（31.0）	293（29.2）	0.922	0.713	1.192	0.535

3 讨论

结直肠癌作为全球发病率和致死率很高的恶性肿瘤之一,已经成为危害人类健康的重大疾病^[9]。基因多态性是人类基因组中最丰富的遗传变异,其可能导致个体对环境应答、机体损伤反应性、各种疾病易感性以及疾病进展的差异^[10]。代谢酶是生物体内物质代谢的重要组成部分,参与各种生命活动和过程。

目前关于 UGT1A1 rs3755319 的研究报道极少,其与结直肠癌的关系尚不明确。SHIN 等^[11]通过生物信息学分析和荧光素酶实验,发现 UGT1A1 rs3755319 可能改变转录因子结合位点,降低基因的表达。据报道,接受 FOLFORI (5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙、伊立替康和奥沙利铂)化疗方案的晚期结直肠癌患者,UGT1A1 rs3755319 GG 比 TT 基因型发生 3、4 级中性粒细胞减少的毒性反应高 9 倍,可能因为 GG 基因型降低 UGT1A1 酶活性,导致化疗药物代谢减少,体内蓄积引起副作用^[12]。本研究首次分析 UGT1A1 rs3755319 与结直肠癌病理特征的关系,发现 UGT1A1 rs3755319 与结直肠癌临床病理特征无关。

目前关于 GSTM3 rs7483 的研究较少,与结直肠癌的关系尚未阐明。MAES 等^[13]研究 GSTM3 与阿尔茨海默病的关系,发现 GSTM3 rs7483 A 等位基因存在或者 G 等位基因的缺失会降低 GSTM3 mRNA 的表达水平。本研究发现,携带 GSTM3 rs7483 GG 基因型患者与 I、II 期结直肠癌有关,尤其与高龄患者 I、II 分期有关,提示肿瘤进展较慢。研究表明 GST 可促进各种致癌物质、治疗药物、环境毒素的解毒,因而可能延缓疾病进展,TAN 等^[14]发现 GSTM3 在肾细胞癌中具有抑制肿瘤的作用,rs1332018 基因变异使宿主下调肾脏中 GSTM3 的表达,促进肿瘤发生,预测肾细胞癌术后不良预后。SHIOTA 等^[15]研究表明,与

AA 基因型比较,GG+AG 型与前列腺癌进展减慢相关。上述研究均表明 GSTM3 发挥着延缓疾病进展的作用,本研究结论在一定程度上与上述结果一致。然而 MEDING 等^[16]研究发现,GSTM3 在发生淋巴结转移的结直肠癌患者组织中高表达。本研究与该研究结论不一致,目前关于 GSTM3 与结直肠癌进展相关的研究仅有 MEDING 等报道,需要进行更多的探索。综上研究,结合本研究结果,可能由于 GSTM3 rs7483 GG 基因型使 GSTM3 表达水平升高,在 GSTM3 酶的作用下,各种致癌物和环境毒素被转化成亲水性代谢物排出体外,因而减少淋巴转移,延缓结直肠癌的进展。本研究首次发现 GSTM3 rs7483 GG 基因型患者多为 I、II 期结直肠癌,提示 GG 基因型携带者疾病进展可能较慢。

研究显示,DPYD 基因多态性影响 DPD 的活性^[17]。SHAUL 等^[18]研究发现 DPD 在上皮-间质转化过程中发挥重要作用,可能是肿瘤发生的机制之一。ZHANG 等^[6]研究发现 DPYD rs1801159A>G 降低 DPD 活性,影响机体代谢化疗药物,导致化疗药物在体内蓄积引起毒性反应。QIN 等^[19]发现接受化疗的乳腺癌患者中,DPYD rs1801159 AG 和 GG 基因型患者的 OS 和无疾病进展期比 AA 基因型患者短。本研究发现携带 AG 和 GG 基因型患者与低分化肿瘤有关,尤其与低龄和女性患者的低分化有关。可能是由于 AG 和 GG 基因型降低 DPD 酶活性,进而影响化疗药物代谢,毒物在体内蓄积从而导致结直肠癌的恶化。

综上所述,本研究首次发现携带 GSTM3 rs7483 GG 基因型结直肠癌患者多为 I、II 分期,且 BMI 低下,GG 基因型携带者在 I、II 期中的频率高于 III、IV 期,提示 GG 基因型携带者疾病进展可能较慢。本研究还发现 DPYD rs1801159 AG 和 GG 基因型携带者呈现低分化,提示疾病进展可能较快,这为结直肠癌的早期

预防提供依据。但由于不同种族基因型分布存在差异,部分候选 SNPs 的具体分子作用机制有待深入研究,所得结论也有待更进一步的佐证。因此,在今后的研究中需要开展更大规模的人群流行病学调查,并综合考虑基因与环境的协同作用,明确 SNPs 的分子机制,为判断或预测结直肠癌进展提供分子水平依据。

参 考 文 献:

- [1] KOPP T I, ANDERSEN V, TJONNELAND A, et al. Polymorphisms in ATP-binding cassette transporter genes and interaction with diet and life style factors in relation to colorectal cancer in a Danish prospective case-cohort study[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2015, 50(12): 1469-1481.
- [2] ZHU J Z, TAN Z Q, HOLLIS-HANSEN K, et al. Epidemiological trends in colorectal cancer in China: an ecological study[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(1): 235-243.
- [3] 陈万青,孙可欣,郑荣寿,等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(1): 1-14.
- [4] TETLOW N, ROBINSON A, MANTLE J, et al. Polymorphism of human mu class glutathione transferases[J]. *Pharmacogenetics*, 2004, 14(6): 359-368.
- [5] MATAKOVA T, HALASOVA E, SKOVIEROVA H, et al. DPYD genotype and haplotype analysis and colorectal cancer susceptibility in a case-control study from Slovakia[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2017, 36(5): 557-563.
- [6] ZHANG H, LI Y M, ZHANG H, et al. DPYD*5 gene mutation contributes to the reduced DPYD enzyme activity and chemotherapeutic toxicity of 5-FU: results from genotyping study on 75 gastric carcinoma and colon carcinoma patients[J]. *Med Oncol*, 2007, 24(2): 251-258.
- [7] van DER LOGT E M, BERGEVOET S M, ROELOFS H M, et al. Genetic polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferases and glutathione S-transferases and colorectal cancer risk[J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(12): 2407-2415.
- [8] HU D G, MACKENZIE P I, MCKINNON R A, et al. Genetic polymorphisms of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) genes and cancer risk[J]. *Drug Metab Rev*, 2016, 48(1): 47-69.
- [9] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, 2016, 66(2): 115-132.
- [10] SCHNEIDEROVA M, NACCARATI A, PARDINI B, et al. MicroRNA-binding site polymorphisms in genes involved in colorectal cancer etiopathogenesis and their impact on disease prognosis[J]. *Mutagenesis*, 2017, 32(5): 533-542.
- [11] SHIN H J, KIM J Y, CHEONG H S, et al. Functional study of haplotypes in UGT1A1 promoter to find a novel genetic variant leading to reduced gene expression[J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37(3): 369-374.
- [12] FUJIWARA Y, MINAMI H. An overview of the recent progress in irinotecan pharmacogenetics[J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(3): 391-406.
- [13] MAES O C, SCHIPPER H M, CHONG G, et al. A GSTM3 polymorphism associated with an etiopathogenetic mechanism in Alzheimer disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2010, 31(1): 34-45.
- [14] TAN X, WANG Y, HAN Y, et al. Genetic variation in the GSTM3 promoter confer risk and prognosis of renal cell carcinoma by reducing gene expression[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(12): 3105-3115.
- [15] SHIOTA M, FUJIMOTO N, ITSUMI M, et al. Gene polymorphisms in antioxidant enzymes correlate with the efficacy of androgen-deprivation therapy for prostate cancer with implications of oxidative stress[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(3): 569-575.
- [16] MEDING S, BALLUFF B, ELSNER M, et al. Tissue-based proteomics reveals FXYD3, S100A11 and GSTM3 as novel markers for regional lymph node metastasis in colon cancer[J]. *J Pathol*, 2012, 228(4): 459-470.
- [17] AB MUTALIB NS, M D YUSOF N F, ABDUL S N, et al. Pharmacogenomics DNA biomarkers in colorectal cancer: current update[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 736.
- [18] SHAUL Y D, FREINKMAN E, COMB W C, et al. Dihydropyrimidine accumulation is required for the epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cell*, 2014, 158(5): 1094-1109.
- [19] QIN F, ZHANG H, HUANG Y, et al. Effect of dihydropyrimidine dehydrogenase single nucleotide polymorphisms on prognosis of breast cancer patients with chemotherapy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(67): 112060-112075.

(王荣兵 编辑)

本文引用格式: 孔晓玲, 张晓梅, 洪伟伟, 等. 代谢酶基因多态性与结直肠癌临床病理特征的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(9): 20-27.