

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.01147

CYP1A1 和 NAT2 基因多态性与肾癌易感性关系的病例对照研究

王国萍,张鹏,许敏,常文军,刘世建,张宏伟,曹广文*

第二军医大学卫生勤务学系流行病学教研室,上海 200433

[摘要] 目的:探讨致癌物 CYP1A1 和 NAT2 基因多态性对肾癌易感性的影响。方法:利用限制性片段长度多态性-聚合酶链反应(RFLP-PCR)方法,检测病例和对照组细胞色素 P450 酶基因 CYP1A1 *Msp*I 位点和 N-乙酰基转移酶 2(NAT2)基因的多态性情况。结果:与对照组相比,病例组 CYP1A1 (W/M)及 NAT2 (intermediate)基因型分布差异均存在统计学意义($P < 0.05$)。携带 CYP1A1 (W/M)或 NAT2 (intermediate)基因型的个体患肾癌的危险度升高,比值比(OR)分别达到 2.487 (1.493~4.142)和 1.970 (1.128~3.442)。多因素分析结果显示携带 CYP1A1 (W/M)及 NAT2 (intermediate)基因型的吸烟个体具有肾癌易感性。结论:CYP1A1 (W/M)和 NAT2 (intermediate)基因型均是肾癌的危险因素,两者存在交互作用,且均与吸烟有协同作用。

[关键词] 细胞色素 P4501A1;N-乙酰基转移酶 2;多态性;肾肿瘤;遗传易感性

[中图分类号] R 737.11 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)10-1147-06

Association of genetic polymorphisms in CYP1A1 and NAT2 with susceptibility to renal cancer: a case control study

WANG Guo-ping, ZHANG Peng, XU Min, CHANG Wen-jun, LIU Shi-jian, ZHANG Hong-wei, CAO Guang-wen*

Department of Epidemiology, Faculty of Health Service, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[ABSTRACT] **Objective:** To study the effect of genetic polymorphisms of cytochrome P4501A1 (CYP1A1), N-acetyltransferase 2 (NAT2) on the susceptibility to renal cancer. **Methods:** The genetic polymorphisms of CYP1A1 and NAT2 were examined in the renal cancer patients and controls using restriction fragment length polymorphism-polymerase chain reaction (RFLP-PCR) methods. **Results:** The distribution of CYP1A1 (W/M) and NAT2 (intermediate) genotypes was significantly different between the renal cancer patients and controls ($P < 0.05$). Individuals carrying CYP1A1 (W/M) or NAT2 (intermediate) genotypes had an increased risk for renal cancer (OR = 2.487, 95% CI: 1.493-4.142; OR = 1.970, 95% CI: 1.128-3.442, respectively). Multivariate analysis showed increased risk for renal cancer patients carrying CYP1A1 (W/M) or NAT2 (intermediate) genotypes and those who smoke. **Conclusion:** The genotypes CYP1A1 (W/M) and NAT2 (intermediate) are the risk factors of renal cancer, and the 2 genotypes have a interactive effect and both have a joint effect with smoking.

[KEY WORDS] cytochrome P-450 1A1; N-acetyltransferase-2; polymorphism; renal cancer; genetic susceptibility

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(10):1147-1152]

肾癌的发生是环境因素与遗传因素复杂交互作用的结果。近年来分子流行病学研究发现某些致癌物代谢酶基因和修复酶基因的多态性变异与肿瘤遗传易感性之间可能存在联系。细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 酶是代谢内、外源性化合物的重要酶系,参与致癌物的活化过程。CYP1A1 能代谢活化多种环境致癌物/致突变物,它存在遗传多态性,产物往往具有不同的生物学活性,表现为机体对同一化学致癌物的敏感性不同^[1]。N-乙酰基转移

酶-2 (N-acetyltransferase, NAT2) 定位于染色体 8p22,可催化芳香胺类及杂环类物质的乙酰化过程,在致癌物的代谢过程中起着重要的作用。NAT2 乙酰化作用的多态性与人体不同部位发生癌变的危险性有关^[2]。CYP1A1 与 NAT2 的基因多态性与肿瘤易感性的关系引起研究者的广泛关注,但在肾癌领域研究甚少。本研究采用病例对照方法,利用限制性片段长度多态性-聚合酶链反应(RFLP-PCR)技术,对 CYP1A1 和 NAT2 基因多态性进行分析,

[收稿日期] 2008-03-31 **[接受日期]** 2008-06-26

[基金项目] 国家自然科学基金(30571609)。Supported by National Natural Science Foundation of China (30571609)。

[作者简介] 王国萍,硕士生,助教。

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-25070420, E-mail:gwcao@smmu.edu.cn

以阐明其相互关系,为肾癌的防治提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象 病例组来自2004年5月至2007年9月我校两所附属三级甲等医院住院的原发性肾癌患者145例,均为汉族,临床诊断标准依据EAU(欧洲泌尿协会)肾癌诊断综合指南,同时具有明确的病理诊断结果。在患者施行肾癌根治术或扩大肾癌根治术时收集远离肾肿瘤组织部位3cm以上的癌旁正常组织1cm³,冻存于液氮中。对照组选自两院体检中心的健康人群155例,采集其外周静脉血3ml,EDTA抗凝,-20℃冷藏保存。145例肾癌患者中,男91例,女54例;对照组155例中,男98例,女57例。病例组与对照组的性别分布无统计学差异($\chi^2=0.0012, P>0.05$)。病例组年龄28~78岁,平均(53.67±11.25)岁;对照组年龄23~85岁,平均(52.18±16.66)岁。病例与对照组的年龄分布无统计学差异($t=0.91, P>0.05$)。

1.2 流行病学调查 制定统一的调查表格和知情同意书。调查内容包括:一般人口学特征及吸烟、饮酒、职业、饮食、生活习惯、既往疾病史等。一些指标定义如下:吸烟为每日至少1支持续或累计6个月以上,饮酒为每周至少1次持续6个月以上。

1.3 DNA制备和PCR扩增 病例组DNA提取采用改良裂解法^[3],对照组则采用NaCl高盐沉淀法提取DNA^[4]。引物由上海生工生物工程技术有限公司(上海生工)合成,序列见表1。PCR反应体系总体积为50μl,其中含10μmol/L引物各1μl,2.5mmol/L dNTP(上海生工)4μl,模板DNA0.1~0.5μg, *Taq* Plus DNA聚合酶(天根生化科技有限公司)2U,10×Buffer(含MgCl₂,天根生化)5μl。在Mastercycler ep PCR仪(德国Eppendorf公司)上进行PCR,反应条件为95℃预变性5min,然后95℃变性60s,63.5℃(CYP1A1)/55.5℃(NAT2)退火55s,72℃延伸60s,35个循环,最后72℃延伸10min。

表1 PCR扩增致癌物代谢酶相关基因引物序列

Tab 1 Primers for xenobiotic-metabolizing enzymes

Gene	Gene No.	Forward primer(5'-3')	Reverse primer(5'-3')	Site
CYP1A1	NM_000499	CAG TGA AGA GGT GTA GCC GCT	TAG GAG TCT TGT CTC ATG CCT	1 055-1 394
NAT2	NM_000015	GCC TCA GGT GCC TTG CAT TT	CGT GAG GGT AGA GAG GAT AT	536-1 070

1.4 基因型检测 CYP1A1基因的扩增产物为340bp条带, *Msp*I进行酶切后,根据电泳条带,基因型可以分成3种:野生型W(340bp);杂合型W/M1(340、200和140bp);突变型M1/M1(200和140bp)。NAT2基因扩增产物为535bp,取10μl扩增产物进行酶切反应,通过酶切片段大小可直接

判断是否存在各突变等位基因,具体见表2。根据3个多态位点功能意义的体外研究结果^[2],将研究对象分为3种酶活性基因型组合:快乙酰化基因型(2条等位基因均为野生型)、中间乙酰化基因型(野生型与突变基因的杂合子)以及慢乙酰化基因型(2条等位基因均为变异型)。

表2 NAT2突变型等位基因判断

Tab 2 Analysis of NAT2 variant alleles

Allele	Site	Restriction endonucleases	Recognition site	Wild fragment(bp)	Mutation fragment(bp)
M1	590G→A	<i>Taq</i> I	T ⁺ CG-A	205,170,160	330,205
M2	481C→T	<i>Kpn</i> I	G-GTAC ⁺ C	483,52	535
M4	857G→A	<i>Bam</i> H I	G ⁺ GATC-C	428,107	535

1.5 统计学处理 采用SAS 8.2统计软件,进行基因多态性分布情况比较和分层分析。计算比值比OR及95%CI表示发生肾癌的相对危险度,非条件Logistic回归用于多因素分析。

2 结果

2.1 CYP1A1和NAT2基因型分布 CYP1A1和

NAT2的基因型分布频率见表3。因病例及对照组样本在PCR扩增过程中均有2例失败,故与总人数不等。各等位基因在两组人群中的分布符合群体遗传学Hardy-Weinberg平衡状态(CYP1A1: $\chi^2=3.6455, P>0.05$; NAT2: $\chi^2=0.4504, P>0.05$),表明研究对象的选择无群体遗传学偏差。比较各基因型分布时发现,病例组CYP1A1(W/M)及NAT2(intermediate)

基因型分布频率均高于对照组(χ^2 分别为 12.491 4、5.074 1, $P < 0.05$), 差异有统计学意义。

表 3 CYP1A1、NAT2 基因型分布
Tab 3 Frequencies of CYP1A1 and NAT2 genotype

Genotype	Patients		Controls		P	OR(95%CI)*
	Number	Frequency(%)	Number	Frequency(%)		
CYP1A1						
W/W	62	43.36	96	62.75		
W/M	64	44.76	40	26.14	0.000 5	2.487(1.493-4.142)
M/M	17	11.89	17	11.11	0.270 3	1.234(0.849-1.793)
NAT2						
Rapid acety	35	24.48	53	34.64		
Intermediate	74	51.75	60	39.22	0.017 2	1.970(1.128-3.442)
Slow acety	34	23.78	40	26.14	0.436 7	1.133(0.827-1.551)

* Adjust by gender and age

2.2 CYP1A1 与 NAT2 基因型的危险度分析

2.2.1 CYP1A1、NAT2 基因型的危险度分析 将 CYP1A1 野生纯合型(W/W)携带者作为参照组, 与之相比, 杂合型(W/M)携带者患肾癌的危险度升高 2.487 倍($OR=2.487, 95\%CI=1.493\sim 4.142, P < 0.05$)。与 NAT2(rapid)携带者相比, NAT2(intermediate)携带者患肾癌的危险度升高 1.97 倍($OR=1.970, 95\%CI=1.128\sim 3.442, P < 0.05$)。以上结

果均去除性别与年龄因素的影响。

2.2.2 CYP1A1 与 NAT2 基因型不同组合危险度分析 将 CYP1A1(W/W)和 NAT2(rapid)同时携带者作为参照组, CYP1A1(W/M)与 NAT2 的任何基因型组合携带者患肾癌的危险度升高; NAT2(intermediate)与 CYP1A1 的任何基因型组合携带者患肾癌的危险度亦升高。具体结果见表 4。

表 4 CYP1A1 与 NAT2 基因型与肾癌易感性的协同分析

Tab 4 Analysis of association of genotypes of CYP1A1 and NAT2 with renal cancer susceptibility

Combined genotype		Cases	Controls	χ^2	P	OR(95%CI)
CYP1A1	NAT2					
W/W	Rapid	14	36	-	-	-
W/W	Intermediate	34	34	5.730 2	0.016 7	2.571 4(1.179 8-5.604 7)
W/W	Slow	14	26	0.502 4	0.478 4	1.384 6(0.565 1-3.392 8)
W/M	Rapid	15	7	10.112 2	0.001 5	5.510 2(1.854 4-16.372 9)
W/M	Intermediate	32	22	10.185 3	0.001 4	3.740 3(1.644 0-8.509 6)
W/M	Slow	17	11	7.918 3	0.004 9	3.974 0(1.494 6-10.566 4)
M/M	Rapid	6	10	0.510 1	0.475 1	1.542 9(0.471 5-5.048 9)
M/M	Intermediate	8	4	6.218 3	0.012 6	5.142 9(1.333 7-19.831 9)
M/M	Slow	3	3	1.204 5	0.272 4	2.571 4(0.462 6-14.292 1)

2.3 吸烟与基因型结合的危险度分析 本研究结果发现, 病例组吸烟率为 37.06%, 对照组吸烟率为 26.80%, 二者之间差异无统计学意义($\chi^2 = 3.594 2, P > 0.05$)。分别以不吸烟的 CYP1A1(W/W)和 NAT2(rapid)作为参考基因型, 吸烟使 CYP1A1(W/M)及 NAT2(intermediate)携带者患肾癌的危险度均升高, 比单一基因缺陷的作用升高。见表 5。

2.4 多因素分析结果 将性别、年龄、吸烟、饮酒、CYP1A1 基因型、NAT2 基因型等与肾癌发病可能相关的因素进行非条件 Logistic 回归分析。由表 6

可以看出, 携带 CYP1A1(W/M)及 NAT2(intermediate)基因型的吸烟个体具有肾癌易感性, CYP1A1(W/M)与 NAT2(intermediate)之间存在交互作用。

3 讨论

目前已知与肿瘤易感性相关的致癌物代谢酶基因有两大类, I 相代谢酶 CYP450 酶和 II 相酶 N-乙酰基转移酶, 这两类酶的活性以及彼此的平衡关系影响致癌物的代谢过程^[5-6]。目前致癌物代谢酶与肾癌易感性的相关报道较少, 仅 Longuemaux 等^[7]发现 CYP1A1 包含至少 1 个突变等位基因的基因

型,可显著增加肾癌的患病风险($OR = 2.1$, $95\%CI = 1.1 \sim 3.9$);当 CYP1A1 突变基因型协同

NAT2(slow)时亦增加危险度($OR = 2.5$, $95\%CI = 1.1 \sim 5.5$)。

表 5 CYP1A1、NAT2 基因型和吸烟相互作用与肾癌的相关性

Tab 5 Distribution of CYP1A1 and NAT2 genotypes in renal cancer according to smoking status

Smoking status	Genotype	Cases	Controls	χ^2	P	OR	95%CI
-	CYP1A1 W/W	40	70	-	-	-	-
-	CYP1A1 W/M	39	29	7.457 8	0.006 3	2.353 4	1.268 6-4.366 0
-	CYP1A1 M/M	11	13	0.743 8	0.388 4	1.480 8	0.606 9-3.613 0
+	CYP1A1 W/W	22	26	1.248 9	0.263 8	1.480 8	0.744 2-2.946 2
+	CYP1A1 W/M	25	11	11.934 9	0.000 6	3.977 3	1.771 8-8.927 8
+	CYP1A1 M/M	6	4	2.148 4	0.142 7	2.625 0	0.698 8-9.860 4
-	NAT2 rapid	20	40	-	-	-	-
-	NAT2 Intermediate	49	44	5.481 9	0.019 2	2.227 3	1.135 6-4.368 6
-	NAT2 slow	21	28	1.033 0	0.309 5	1.500 0	0.687 7-3.271 9
+	NAT2 rapid	15	13	3.227 2	0.072 4	2.307 7	0.923 0-5.769 6
+	NAT2 Intermediate	25	16	7.459 0	0.006 3	3.125 0	1.368 5-7.136 2
+	NAT2 slow	13	12	2.558 5	0.109 7	2.166 7	0.837 4-5.606 0

表 6 肾癌危险性多因素非条件 Logistic 回归分析

Tab 6 Multivariate regression analysis for independent factors for risk of renal cancer

Group	β	P	OR(95%CI)
Sex	0.246 6	0.413 2	1.280(0.709-2.310)
Age	0.008 1	0.359 3	1.008(0.991-1.026)
Smoking	0.768 8	0.014 7	2.157(1.163-4.000)
Drinking	-0.420 6	0.205 9	0.657(0.342-1.260)
CYP1A1 W/W	-	-	-
CYP1A1 W/M	1.394 1	0.000 2	4.032(1.933-8.407)
CYP1A1 M/M	0.568 1	0.153 1	1.765(0.810-3.848)
NAT2 rapid	-	-	-
NAT2 Intermediate	0.976 5	0.004 6	2.655(1.351-5.218)
NAT2 slow	0.209 4	0.544 4	1.233(0.627-2.426)
CYP1A1 W/M * NAT2 Intermediate	-1.104 2	0.032 6	
Constant	-1.851 0	0.016 6	

CYP1A1 基因编码芳烃羟化酶, *Msp* I 多态位点在 3'端非编码区 T6235C, 除野生型纯合子, 突变型杂合子和突变型纯合子均具有 *Msp* I 识别的酶切位点^[8]。本研究结果显示, CYP1A1 (W/M) 携带者患肾癌的危险度升高。在印度北部地区, Pandey 等^[9]发现携带 (W/M) 基因型患胆囊癌的危险度升高 ($OR = 2.4$, $95\%CI = 1.2 \sim 4.7$, $P = 0.011$), 同时使用烟草则危险度进一步升高 ($OR = 4.1$, $95\%CI = 1.3 \sim 11.9$, $P = 0.012$); Mittal 等^[10]在前列腺癌患者中, CYP1A1 (W/M) 基因和吸烟有着协同作用 ($P < 0.005$)。Shah 等^[11]的肺癌、Gallegos-Arreola 等^[12]的急性淋巴细胞白血病的研究均发现变异基因型增加患病危险性。墨西哥的女性携带 CYP1A1 (W/M) 或 (M/M) 患子宫颈癌的危险性升高 (OR 分别为 3.7、8.3)^[13]。当然也存在与之不一

致的研究结果。冠状动脉疾病的人群中, 吸烟携带 CYP1A1 (M/M) 增加危险性 ($OR = 3.142$, $95\%CI = 1.481 \sim 6.668$)^[14]。而在子宫内膜癌^[15]、多发骨髓瘤^[16]患者的研究中提示它能降低患病危险度, OR 分别为 0.42、0.43, $95\%CI$ 为 0.27~0.69、0.19~0.98。此外孕期肝内胆管淤积症^[17]、膀胱癌^[18]、宫颈上皮内瘤^[19]等研究均未发现与 *Msp* I 多态有关。这些研究结果的出现, 可能是不同种族和人群中基因变异频率不同所致。

NAT2 基因突变可影响 NAT2 酶的表达、稳定性及催化活性, 本研究所探究的 3 个基因型均导致乙酰化能力的下降^[20]。本研究提示, NAT2 (intermediate) 携带者易患肾癌。而目前报道较多的是 NAT2 (slow) 能增加各种癌症的危险性^[21-25], 此外也有报道显示 NAT2 (Intermediate/slow) 能增加危

险性^[26], Jain^[27]、Hooker^[28]、Al-Moundhri^[29]等则认为 NAT2 多态性与肿瘤的风险没有相关性, Huang 等^[30]却发现携带 NAT2(rapid)易患结直肠癌。导致出现不一致结果的原因,可能是采用的基因型归类的方法各异,同时又混杂人群、地区以及各种瘤的生物学特性等影响因素。

多因素联合分析显示携带 CYP1A1(W/M)及 NAT2(intermediate)基因型的吸烟个体具有肾癌易感性,与进行的两基因联合分析结果基本一致。胆囊癌^[9]和前列腺癌^[10]的研究中亦有同样的报道,这可能与香烟燃烧后产生的例如苯并芘等致癌物具有促癌作用有关^[31]。

本研究亦存在许多不足之处。首先,病例、对照样本的代表性不是很好,一些缺乏手术指征的患者未纳入病例组;其次,未考虑各地区、不同时间的环境影响因素,这些因素在肾癌发生中的作用有待进一步研究;最后,样本量较小制约了此研究的代表性。

综上所述,本研究发现携带 CYP1A1(W/M)或 NAT2(intermediate)基因型的个体患肾癌的危险性增高,吸烟与之有协同作用。肾癌是多因素疾病,基因多态与肾癌易感性的关系研究仍需加大样本进行更为深入、细致的研究。

[参考文献]

[1] 庞莉萍,崔景荣. 细胞色素 P4501A1 的研究进展[J]. 国外医学:遗传学分册,2005,28:80-84.

[2] Hein D W, Doll M A, Fretland A J, Leff M A, Webb S J, Xiao G H, et al. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2000, 9:29-42.

[3] 尹华,赵强元,赵洪宁. 改良裂解法提取微量组织 DNA 的研究[J]. 解放军医学高等专科学校学报,1999,27:3-6.

[4] 吴清敏,刘巧红,腾云,沈凌汛,王慧,陈燕,等. 外周血 DNA 提取方法的比较[J]. 中华检验医学杂志,2004,27:445-446.

[5] Raaumio H, Husgafvel-Pursiainen K, Anttila S, Hietanen E, Hirvonen A, Pelkonen O. Diagnosis of polymorphisms in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility—a review[J]. Gene, 1995, 159:113-121.

[6] Smith G B, Harper P A, Wong J M, Lam M S, Reid K R, Petsikas D, et al. Human lung microsomal cytochrome P4501A1 (CYPIA1) activities: impact of smoking status and CYPIA1, aryl hydrocarbon receptor, and glutathione S-transferase M1 genetic polymorphisms[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001, 10:839-853.

[7] Longuemaux S, Deloménie C, Gallou C, Méjean A, Vincent-Viry M, Bouvier R, et al. Candidate genetic modifiers of individual susceptibility to renal cell carcinoma: a study of polymorphic human xenobiotic-metabolizing enzymes[J]. Cancer Res, 1999,

59:2903-2908.

[8] Cascorbi I, Brockmüller J, Roots I. A C4887A Polymorphism in exon 7 of human CYP1A1: population frequency, mutation linkages, and lung cancer susceptibility[J]. Cancer Res, 1996, 56:4965-4969.

[9] Pandey S N, Choudhuri G, Mittal B. Association of CYP1A1 MspI polymorphism with tobacco-related risk of gallbladder cancer in a north Indian population[J]. Eur J Cancer Prev, 2008, 17:77-81.

[10] Mittal R D, Srivastava D L. Cytochrome P4501A1 and microsomal epoxide hydrolase gene polymorphisms: gene-environment interaction and risk of prostate cancer[J]. DNA Cell Biol, 2007, 26:791-798.

[11] Shah P P, Singh A P, Singh M, Mathur N, Pant M C, Mishra B N, et al. Interaction of cytochrome P4501A1 genotypes with other risk factors and susceptibility to lung cancer[J]. Mutat Res, 2008, 639:1-10.

[12] Gallegos-Arreola M P, González-García J R, Figuera L E, Puebla-Pérez A M, Delgado-Lamas J L, Zúñiga-González G M. Distribution of CYP1A12A polymorphism in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in a Mexican population[J]. Blood Cells Mol Dis, 2008, 41:91-94.

[13] Juárez-Cedillo T, Vallejo M, Fragoso J M, Hernández-Hernández D M, Rodríguez-Pérez J M, Sánchez-García S, et al. The risk of developing cervical cancer in Mexican women is associated to CYP1A1 Msp I polymorphism[J]. Eur J Cancer, 2007, 43:1590-1595.

[14] Zhang X M, Xu G, Shan J, Jin G D, Huang C L, Wu K S. Association of the Msp I polymorphism of cytochrome P4501A1 gene and smoking to the susceptibility to coronary artery disease[J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2007, 35:536-539.

[15] Hirata H, Hinoda Y, Okayama N, Suehiro Y, Kawamoto K, Kikuno N, et al. CYP1A1, SULT1A1, and SULT1E1 polymorphisms are risk factors for endometrial cancer susceptibility[J]. Cancer, 2008[Epub ahead of print].

[16] Kang S H, Kim T Y, Kim H Y, Yoon J H, Cho H I, Yoon S S, et al. Protective role of CYP1A1 * 2A in the development of multiple myeloma[J]. Acta Haematol, 2008, 119:60-64.

[17] Wang X, Zhang L, Ou R, Wang J, Liu S, Chen Q, et al. Association between CYP1A1 gene polymorphism and intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2008, 25:70-72.

[18] Srivastava D S, Mandhani A, Mittal R D. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 CYP1A1 (* 2A) and microsomal epoxide hydrolase gene, interactions with tobacco-users, and susceptibility to bladder cancer: a study from North India[J]. Arch Toxicol, 2008[Epub ahead of print].

[19] Agorastos T, Papadopoulos N, Lambropoulos A F, Chrisafi S, Mikos T, Goulis D G, et al. Glutathione-S-transferase M1 and T1 and cytochrome P1A1 genetic polymorphisms and susceptibility to cervical intraepithelial neoplasia in Greek women[J]. Eur J Cancer Prev, 2007, 16:498-504.

[20] Fretland A J, Leff M A, Doll M A, Hein D W. Functional char-

- acterization of human N-acetyltransferase 2 single nucleotide polymorphisms[J]. *Pharmacogenetics*, 2001, 11: 207-215.
- [21] Boccia S, Seyed-Tabatabaei F A, Persiani R, Gianfagna F, Rausesi S, Arzani D, et al. Polymorphisms in metabolic genes, their combination and interaction with tobacco smoke and alcohol consumption and risk of gastric cancer: a case-control study in an Italian population[J]. *BMC Cancer*, 2007, 7: 206.
- [22] Tsukino H, Omori H, Kohshi K, Yamano Y, Katoh T. Molecular epidemiology and urothelial cancer[J]. *J UOEH*, 2007, 29: 265-289.
- [23] Cho H J, Koh W J, Ryu Y J, Ki C S, Nam M H, Kim J W, et al. Genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Korean patients with pulmonary tuberculosis[J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2007, 87: 551-556.
- [24] Murta-Nascimento C, Silverman D T, Kogevinas M, García-Closas M, Rothman N, Tardón A, et al. Risk of bladder cancer associated with family history of cancer: do low-penetrance polymorphisms account for the increase in risk[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16: 1595-1600.
- [25] Egeberg R, Olsen A, Autrup H, Christensen J, Stripp C, Tetens I, et al. Meat consumption, N-acetyl transferase 1 and 2 polymorphism and risk of breast cancer in Danish postmenopausal women[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2008, 17: 39-47.
- [26] Osawa Y, Osawa K K, Miyaiishi A, Higuchi M, Tsutou A, Matsumura S, et al. NAT2 and CYP1A2 polymorphisms and lung cancer risk in relation to smoking status[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2007, 8: 103-108.
- [27] Jain M, Kumar S, Lal P, Tiwari A, Ghoshal U C, Mittal B. Association of genetic polymorphisms of N-acetyltransferase 2 and susceptibility to esophageal cancer in north Indian population [J]. *Cancer Invest*, 2007, 25: 340-346.
- [28] Hooker S, Bonilla C, Akereyeni F, Ahaghotu C, Kittles R A. NAT2 and NER genetic variants and sporadic pros cancer susceptibility in African Americans[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2007 [Epub ahead of print].
- [29] Al-Moundhri M S, Al-Kindi M, Al-Nabhani M, Al-Bahrani B, Burney I A, Al-Madhani A, et al. NAT2 polymorphism in Omani gastric cancer patients-risk predisposition and clinicopathological associations[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13: 2697-2702.
- [30] Huang C C, Chien W P, Wong R H, Cheng Y W, Chen M C, Chou M C, et al. NAT2 fast acetylator genotype is associated with an increased risk of colorectal cancer in Taiwan[J]. *Dis Colon Rectum*, 2007, 50: 981-989.
- [31] Wiencke J K, Thurston S W, Kelsey K T, Varkonyi A, Wain J C, Mark E J, et al. Early age at smoking initiation and tobacco carcinogen DNA damage in the lung[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91: 614-619.

[本文编辑] 孙岩

• 消息 •

《生物医学工程与临床》征订启事

《生物医学工程与临床》是一本连接临床与生物医学工程的综合性刊物。是中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),并已被美国《化学文摘》(Chem Abstract)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ of VINITI)等国际检索系统收录。本刊宗旨是以生物医学工程和临床的理论与实践相结合,涵盖生物医学工程学及其相关的临床医学各学科,注重生物医学工程学在临床医学中的应用研究和新技术、新经验、新成果的推广。以生物医学工程高起点为目标,以突出临床医学为特色,内容涉及医疗仪器、生物力学、生物材料、人工器官、生物控制、生物医学信息测量与处理等领域的研究,以及临床工程等方面。《生物医学工程与临床》在《中国生物医学文献数据库》、《中文生物医学期刊文献数据库》、《中文科技期刊数据库》中可以检索到,在《万方数据-数字化期刊群》、《中国知网》、《维普资讯网》等网上都能搜索到。

杂志为大16开,80页,双月刊(每年单月25日出版),国内外公开发行。中国标准刊号:ISSN 1009-7090, CN 12-1329/R, 可在全国各地邮局订购,邮发代号:6-147。也可直接向编辑部邮购。本刊每期定价10元,全年60元。

编辑部地址:天津市第三中心医院院内(天津市河东区津塘路83号)《生物医学工程与临床》编辑部

电话:022-24382234, 84112394, 84112147

传真:022-24382234

E-mail: SGLC@chinajournal.net.cn