

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00012

## GSTP1 和 RASSF1A 基因多态性和环境因素与前列腺癌的相关性分析

徐兴兴<sup>1</sup>, 常文军<sup>1</sup>, 侯建国<sup>2</sup>, 徐丹枫<sup>3</sup>, 崔心刚<sup>3</sup>, 翟羽佳<sup>1,4</sup>, 王国萍<sup>1</sup>, 张宏伟<sup>1\*</sup>, 曹广文<sup>1</sup>

1. 第二军医大学基础部流行病学教研室, 上海 200433

2. 第二军医大学长海医院泌尿外科, 上海 200433

3. 第二军医大学长征医院泌尿外科, 上海 200003

4. 海军航空工程学院青岛分院, 青岛 266041

**[摘要]** **目的** 探讨 GSTP1 和 RASSF1A 基因多态性及环境因素和前列腺癌易感性之间的关系。**方法** 采用 TaqMan/MGB 探针基因分型方法对 103 例前列腺癌患者和 103 例正常对照的中国汉族人群基因组 DNA 进行 GSTP1 和 RASSF1A 基因多态性检测, 并结合环境因素应用多因素 Logistic 回归分析吸烟、饮酒、饮茶、猪肉和牛肉每周实际摄入量及各位点基因型与前列腺癌易感性之间的关系。**结果** GSTP1 基因型 AA、AG、GG 在前列腺癌和对照人群中的比例分别为 66.02%、22.33%、11.65% 和 67.96%、29.13%、2.91%, 有统计学差异 ( $\chi^2 = 6.35, P = 0.04$ ); RASSF1A 基因型 CC、CA、AA 在前列腺癌和对照人群中的比例分别为 88.34%、5.83%、5.83% 和 85.44%、12.62%、1.94%, 无统计学差异 ( $\chi^2 = 4.63, P = 0.10$ )。多因素 Logistic 回归分析显示, 饮茶者患前列腺癌的危险性是不饮茶者的 0.40 倍 (95%CI, 0.19~0.82), 吸烟者患前列腺癌的危险性是不吸烟者的 3.02 倍 (95%CI, 1.44~6.32)。**结论** GSTP1 和 RASSF1A 的基因多态性和中国汉族人群前列腺癌的发生无相关性; 吸烟是前列腺癌的危险因素, 饮茶是保护因素。

**[关键词]** 前列腺肿瘤; 病例对照研究; GSTP1; RASSF1A; 遗传多态现象**[中图分类号]** R 737.25**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2010)01-0012-06

### Relationship of GSTP1, RASSF1A polymorphisms and environmental agent with susceptibility to prostate cancer: a case-control study

XU Xing-xing<sup>1</sup>, CHANG Wen-jun<sup>1</sup>, HOU Jian-guo<sup>2</sup>, XU Dan-feng<sup>3</sup>, CUI Xin-gang<sup>3</sup>, ZHAI Yu-jia<sup>1,4</sup>, WANG Guo-ping<sup>1</sup>, ZHANG Hong-wei<sup>1\*</sup>, CAO Guang-wen<sup>1</sup>

1. Department of Epidemiology, College Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Urology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

3. Department of Urology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

4. Qingdao Branch of Naval Aeronautical Engineering Academy, Qingdao 266041, Shandong, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate relationship of GSTP1, RASSF1A polymorphisms and environmental agent with susceptibility to prostate cancer (Pca). **Methods** The GSTP1 and RASSF1A genotypes were determined by TaqMan/MGB Probe Technology in 103 patients with Pca and 103 normal controls. Multivariate logistic regression model was used to assess the association of smoking, alcohol drinking, tea drinking, weekly pork and beef consumption, and the genetic polymorphisms with the susceptibility to Pca, while taking into consideration of the environmental agent. **Results** The frequencies of the GSTP1 AA, AG and GG genotypes were 66.02%, 22.33%, and 11.65% in patients with Pca and 67.96%, 29.13% and 2.91% in controls, respectively, with significant difference found between the two groups ( $\chi^2 = 6.35, P = 0.04$ ). The frequencies of RASSF1A CC, CA and AA genotypes were 88.34%, 5.83%, and 5.83% in patients with Pca, and 85.44%, 12.62%, and 1.94% in the controls, respectively, with no significant difference found between the two groups ( $\chi^2 = 4.63, P = 0.10$ ). Multivariate analysis showed a decreased risk in those who had a tea drinking history (OR = 0.40, 95%CI, 0.19-0.82) and an increased risk in those who had a smoking history (OR = 3.02, 95%CI, 1.44-6.32). **Conclusion** Our results indicate that GSTP1, RASSF1A polymorphisms are not associated with Pca susceptibility in Chinese Han nationality. Smoking is the risk factor of Pca, and tea drinking is a protective factor against Pca.

**[收稿日期]** 2009-08-15**[接受日期]** 2009-11-13**[基金项目]** 国家自然科学基金(30671793). Supported by National Natural Science Foundation of China(30671793).**[作者简介]** 徐兴兴, 硕士生. E-mail: xingxingxu2008@yahoo.cn

\* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-81871061, E-mail: smmuhongwei@yahoo.com.cn

[Key words] prostatic neoplasms; case-control studies; GSTP1; RASSF1A; genetic polymorphism

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(1): 12-17]

前列腺癌在许多西方国家是男性最常见的恶性肿瘤,中国前列腺癌发病率虽低于欧美国家,但随着人口老龄化及生活条件的改善,近年来前列腺癌的发病率呈明显的上升趋势。其已跃居中国男性泌尿、生殖系统恶性肿瘤发病率的第3位<sup>[1]</sup>,成为影响我国50岁以上男性的生活质量和预期寿命的主要疾病之一。

谷胱甘肽巯基转移酶(GSTs)是体内生物转化最重要的Ⅱ相代谢酶之一,是由两个同源二聚体组成的一组同I酶家族,主要包括4个家族:A、M、T、P(旧命名分别为 $\alpha$ 、 $\mu$ 、 $\theta$ 、 $\pi$ <sup>[2]</sup>),其主要功能是参与解毒作用,阻止环境中致癌作用的因子对细胞的毒性作用。GSTP1是GSTs家族中酸性同工酶 $\pi$ 的编码基因,Board等<sup>[3]</sup>于1989年将其定位于染色体11q13,并报道在基因外显子5存在多态性。目前国内关于GSTP1基因多态性与肿瘤相关性的研究证实,GSTP1基因多态性与乳腺癌<sup>[4]</sup>、食管癌<sup>[5]</sup>、大肠癌<sup>[6]</sup>、肺癌<sup>[7]</sup>等肿瘤的易感性关系密切,但与前列腺癌的易感性是否相关存在争议。Kote-Jarai等<sup>[8]</sup>、Nakazato等<sup>[9]</sup>、Srivastava等<sup>[10]</sup>分别对高加索、日本、印度北部的GSTP1基因多态性进行统计,发现105Val纯合子与前列腺癌明显相关,而在芬兰、加拿大、印度南部<sup>[11-13]</sup>的相关研究中未发现明显相关性。

最近确定的肿瘤抑制基因Ras相关区域家族1A(Ras association domain family 1 gene, RASSF1A)具有调节细胞周期、控制细胞凋亡和调节细胞微管稳定性等多种生理功能,它的表达水平和功能发挥与肿瘤的发生、发展有着重要关系<sup>[14]</sup>。研究表明RASSF1A外显子3(rs2073498)单核苷酸多态性(SNP)与乳腺癌和肺癌的易感性关系密切<sup>[15-16]</sup>,但在前列腺癌的相关报道较少。

## 1 材料和方法

1.1 研究对象 收集2007年7月至2009年7月在第二军医大学长海医院和第二军医大学长征医院诊治的前列腺癌汉族患者共103例(前列腺癌组,经前列腺穿刺病理证实)及年龄按照相差不超过4岁与之匹配的非前列腺癌的汉族对照103例。病例组年龄50~88岁,平均(70.07±6.99)岁;对照组年龄49~90岁,平均(69.79±6.95)岁,且前列腺特异性

抗原(prostate-specific antigen, PSA) < 4.5 ng/ml。

## 1.2 方法

1.2.1 标本采集及DNA的提取 静脉采集5 ml外周血,EDTA抗凝,-20℃冷藏保存。北京天根生化科技有限公司全血基因组DNA提取试剂盒抽提DNA。

1.2.2 流行病学调查 制定统一的调查表格,在知情同意的情况下开展流行病学调查,收集相关的资料。调查内容包括:一般人口学特征及吸烟(无=0,有=1)、饮酒(无=0,有=1)、饮茶(无=0,有=1)、饮食(平均每周猪/牛肉实际摄入量)等。其中一些指标定义如下:吸烟为每日至少1支且持续或累计6个月,饮酒为每周至少1次并持续6个月以上。

1.2.3 GSTP1和RASSF1A基因型的分布情况分析 采用TaqMan/MGB探针进行GSTP1(rs1695)和RASSF1A(rs2073498)两位点基因分型。用Express 2.0软件设计引物和探针(序列见表1),由上海基康生物技术有限公司合成。PCR反应体系总体积为10  $\mu$ l,含Premix Ex Taq™ Hot Start Version (TaKaRa) 5  $\mu$ l、模板DNA 2  $\mu$ l(50~100 ng)、ddH<sub>2</sub>O 2  $\mu$ l,引物、探针浓度分别为900 nmol/L和200 nmol/L。在LightCycle 480实时定量PCR仪上反应:50℃ 2 min,95℃ 10 min,继而95℃ 30 s,58℃ 1 min,进行40个循环。仪器自动收集荧光信号,结合软件分析确定SNP分型结果。

1.3 统计学处理 对群体数作Hardy-Weinberg遗传平衡检验;应用SPSS 15.0软件进行统计分析,采用比值比(odds ratio, OR)及95%CI估计各研究因素和前列腺癌的联系强度;非条件Logistic回归用于多因素分析。统计学的显著水平设定为 $P < 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 GSTP1和RASSF1A基因型分布 分型结果如图1,对照人群GSTP1和RASSF1A基因型分布均符合Hardy-Weinberg平衡定律, $P$ 值分别为0.57和0.09,显示对照人群代表性好。比较各基因型分布发现,GSTP1基因型在病例组和对照组有显著性差异( $\chi^2 = 6.35, P = 0.04$ )。RASSF1A基因型在病例组和对照组无统计学差异( $\chi^2 = 4.63, P = 0.10$ ),见表2。

表 1 PCR 扩增包含不同基因多态位点 DNA 片段的引物和探针序列  
Tab 1 Primers and probes for genotyping of GSTP1 and RASSF1A SNPs

Gene	rs	Variant	Primer/probe sequence
GSTP1	1695	A/G	Forward:CCC TGG TGG ACA TGG TGA AT
			Reverse:AAG CCA CCT GAG GGG TAA GG
			FAM-CCG CTG CAA ATA CAT CTC CCT CAT CT-TAMRA
			HEX-CCG CTG CAA ATA CGT CTC CCT CAT-TAMRA
RASSF1A	2073498	C/A	Forward:GCT GTT GAT CTG GGC ATT GTA CT
			Reverse:GTC CAT GCT GGC CCA TCT T
			FAM-ATC TCA GCT TGA GAA AG-MGB
			HEX-CAA TCT CAG ATT GAG AAA G-MGB

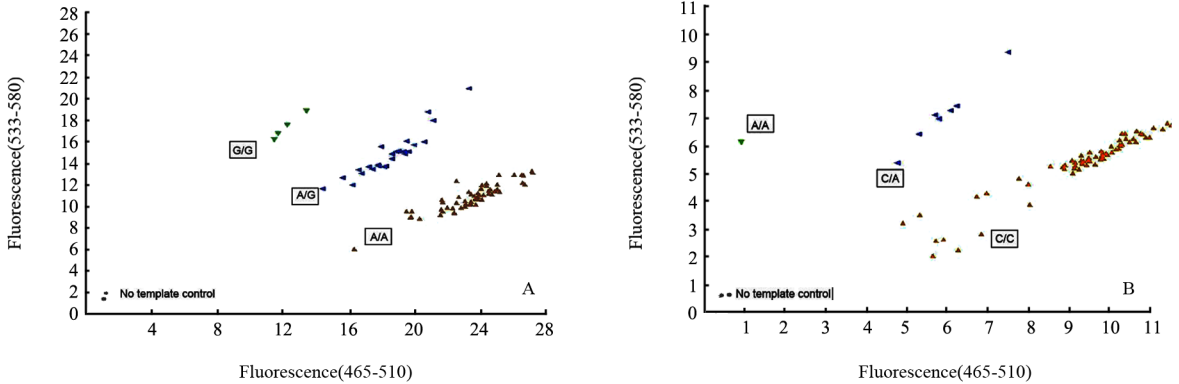


图 1 GSTP1(A)和 RASSF1A(B)位点实时定量 PCR 分型图

Fig 1 Real-time PCR genotyping of GSTP1 (A) and RASSF1A(B)

表 2 GSTP1 和 RASSF1A 基因型的分布和前列腺癌之间的关系

Tab 2 Association of GSTP1 and RASSF1A genotype frequencies with prostate cancer

[N=103,n(%)]

Genotype	Case	Control	$\chi^2$	P
GSTP1				
AA	68(66.02)	70(67.96)	6.35	0.04
AG	23(22.33)	30(29.13)		
GG	12(11.65)	3(2.91)		
RASSF1A				
CC	91(88.34)	88(85.44)	4.63	0.10
CA	6(5.83)	13(12.62)		
AA	6(5.83)	2(1.94)		

2.1.1 GSTP1 和 RASSF1A 基因型分布与年龄、Gleason 评分和 PSA 浓度分析 GSTP1 和 RASSF1A 的野生型和杂合/突变的分布与年龄、Gleason 评分和 PSA 浓度与前列腺癌无关联,见表 3。

2.1.2 GSTP1 和 RASSF1A 基因型及吸烟、饮酒、饮茶、猪肉和牛肉的每周实际摄入量与前列腺癌关系的单因素分析 结果见表 4。饮茶与前列腺癌的发生呈负相关(OR=0.47,95%CI,0.25~0.90),吸烟和 GSTP1 的 GG 基因型呈正相关(OR=4.35,

95%CI,2.38~7.95;OR=4.12,95%CI,1.11~15.24)。将同时携带基因 GSTP1 AA 型和 RASSF1A CC 型作为阴性暴露组,联合两基因突变分析显示,含突变型的基因和前列腺癌的发生无关联(OR=1.08,95%CI,0.62~1.88)。

表 3 GSTP1 和 RASSF1A 基因型的分布和前列腺癌分期的关系

Tab 3 Association of GSTP1 and RASSF1A genotype frequencies with prostate cancer staging

Group	GSTP1			RASSF1A		
	AA	AG/GG	P	CC	CA/AA	P
Age(years)						
≤65	33	20	0.40	48	5	0.36
>65	105	48		131	22	
Gleason score						
≤7	50	24	0.74	65	9	0.33
>7	15	6		20	1	
PSA <sub>pre</sub> /(ng·ml <sup>-1</sup> )						
≤4.5	10	5	1.00	12	3	0.30
>4.5	54	26		74	6	

Gleason score and PSA data of 8 patients were absent

2.2 多因素分析结果 将饮茶、吸烟、饮酒、猪肉和牛肉的平均每周实际摄入量及 GSTP1 和

RASSF1A 基因型等与前列腺癌发生可能相关的因素进行非条件 Logistic 回归分析, 由表 5 可以看出, 饮茶是前列腺癌的保护因素 (OR = 0.40, 95% CI,

0.19-0.82), 吸烟是前列腺癌的危险因素 (OR = 3.02, 95% CI, 1.44-6.32)。而 GSTP1 和 RASSF1A 的基因型与前列腺癌的发生无关联 ( $P > 0.05$ )。

表 4 单因素分析各危险因素和前列腺癌之间的关系

Tab 4 Association of GSTP1 and RASSF1A genotype frequencies with prostate cancer

Variable	$\beta$	$\chi^2$	P	OR(95%CI)
Tea	-0.76	5.21	0.02	0.47(0.25-0.90)
Smoking	1.47	22.90	0.00	4.35(2.38-7.95)
Alcohol drinking	0.96	10.54	0.00	2.62(1.47-4.69)
Pork	0.02	0.66	0.42	1.02(0.97-1.02)
Beef	0.16	5.48	0.02	1.17(1.03-1.34)
GSTP1				
AG	-0.24	0.53	0.47	0.79 (0.42-1.49)
GG	1.42	4.50	0.03	4.12 (1.11-15.24)
AG+GG	0.09	0.09	0.77	1.09 (0.61-1.95)
RASSF1A				
CA	-0.81	2.45	0.12	0.45(0.16-1.23)
AA	1.07	1.65	0.20	2.90(0.57-14.76)
CA+AA	-0.26	0.38	0.54	0.77(0.34-1.75)
GSTP1+RASSF1A(AG+GG+CA+AA)	0.08	0.08	0.78	1.08(0.62-1.88)

表 5 前列腺癌多因素非条件 Logistic 回归分析

Tab 5 Multivariate regression analysis of factors independently associated with prostate cancer

Variable	$\beta$	$\chi^2$	P	OR(95%CI)
Tea	-0.93	6.22	0.01	0.40(0.19-0.82)
Smoking	1.11	8.59	0.00	3.02(1.44-6.32)
Alcohol drinking	0.44	1.39	0.24	1.55(0.75-3.23)
Beef	0.11	2.19	0.14	1.11 (0.97-1.29)
GSTP1	2.36	0.31		
AG	-0.42	1.21	0.27	0.66(0.31-1.39)
GG	0.79	0.80	0.37	2.21(0.39-12.64)
RASSF1A		1.38	0.51	
CA	-0.74	1.19	0.28	0.48(0.13-1.81)
AA	0.36	0.14	0.71	1.43(0.22-9.43)

### 3 讨论

前列腺癌的病因及致病机制目前仍不十分清楚, 研究表明, 42% 的前列腺癌患者的发病可归因于遗传, 其余的则与环境因素有关<sup>[17]</sup>。研究提示, 谷胱甘肽巯基转移酶 GSTP1 与抑癌基因 RASSF1A 启动子区的甲基化和前列腺癌的关系有明确的报道<sup>[18-20]</sup>; 但 GSTP1 和 RASSF1A 两基因的多态性与前列腺癌的关系存在观点矛盾和研究较少的现象。

本研究采用 TaqMan/MGB 探针法对 GSTP1 和 RASSF1A 基因多态性进行分型, 并结合环境因素对前列腺癌的发生作探讨。反应体系包括一对引物及 2 个分别检测不同等位基因的 TaqMan/MGB 探针, 探针的 5' 端标记 FAM(检测 A/C 碱基) 或

HEX(检测 G/A 碱基), 3' 端标记不发光的淬灭基团。连接 MGB 基团的探针可与互补的 DNA 形成高度稳定的双螺旋, 大大增加配对与非配对模板间的 Tm 值差异。国内报道 TaqMan 分型技术与测序结果的一致性达到 100%<sup>[21]</sup>。

多因素非条件 Logistic 回归分析发现, GSTP1 (rs1695) 的基因多态性与前列腺癌的发生不存在关联, 与一些文献<sup>[5-7]</sup> 的报道不同, 与另一些文献<sup>[8-10]</sup> 的报道类似。但 Mo 等<sup>[22]</sup> 有关前列腺癌和 GSTP1、GSTM1、GSTT1 基因多态性关系的 Meta 分析中指出, GSTP1 的多态性和前列腺癌的发病无明显相关。值得注意的是, 尽管由于种族的不同, GSTP1 的基因多态性分布有差异, 但作者在分层分析时仍然没有观察到 GSTP1 基因型和前列腺癌的发病有

关联。究其原因可能有:(1)GST为一超基因家族,其中多种同工酶如GSTP1、GSTM1和GSTM3都有解毒作用,当其中1种发生基因突变时,其他同工酶可发生替代作用,以维护机体正常的解毒功能;(2)GSTP1基因多态性可能存在地区、国家和种族的差异性,从而造成基因多态性遗传易感性的差异;(3)前列腺癌是多基因疾病,具有遗传异质性,从而存在不同基因多态性与前列腺癌易感性的差异。

Tommasi等<sup>[23]</sup>2005年利用基因打靶技术成功制备了RASSF1A基因敲除小鼠,RASSF1A<sup>-/-</sup>小鼠在观察期(18~20个月)肿瘤发生率为31.7%(13/41),RASSF1A<sup>+/-</sup>肿瘤发生率为17.1%(6/35),野生型即RASSF1A<sup>+/+</sup>小鼠肿瘤发生率为4.2%(2/48),显示RASSF1A丢失一个等位基因拷贝后,就足以产生肿瘤。RASSF1A蛋白作为Ras效应蛋白家族中的一员,目前认为主要通过以下两种机制发挥作用,一是通过抑制Ras激活生长效应信号的转导途径而产生作用;二是RASSF1A蛋白的失活导致Ras作用的失衡,使其发挥促进生长的作用<sup>[24]</sup>。RASSF1A(rs2073498)如前文所述,在分布差异和前列腺癌发病危险度分析中,均未观察到有差异。在肺腺癌的相关研究中,RASSF1A的基因型与肿瘤的发生有着明显的关联,此次研究中,未观察到类似的结果,究其原因,可能是组织类型和细胞来源不同,或者研究的样本量不够。

肿瘤的发生是由环境因素和遗传因素共同作用的结果,仅有个体的遗传变异,并不直接造成细胞的癌变,而是需要适当的环境因素的参与。单因素分析中显示,吸烟和牛肉的摄入可以引起前列腺患病危险性的增加,而在多因素Logistic回归分析提示吸烟是前列腺癌独立的危险因素,饮茶则是前列腺癌的保护因素。Nock等<sup>[25]</sup>报道,携带GSTM1缺失型吸烟个体患前列腺癌的危险性是不吸烟个体的2倍。流行病学研究指出,亚洲人前列腺癌发病率低,可能与亚洲人比西方人消耗更多的茶有关<sup>[26-27]</sup>。本研究也发现,饮茶与否与前列腺癌存在相关性,可能和绿茶中的黄酮醇(又称儿茶酸)有关,有研究证明儿茶酸可以使种植在裸鼠身上的人前列腺癌缩小<sup>[28]</sup>。

综上所述,本研究结果提示,GSTP1和RASSF1A的基因型和前列腺癌的发生没有关联,环境因素会影响前列腺癌的发生。关于环境因素、遗传因素与前列腺癌发病之间的关系仍需进一步扩大样本进行更加深入的研究,以揭示其间的关系,为前列腺癌的预防与控制提供更为科学的依据。

## [参考文献]

- [1] 孙颖浩.我国前列腺癌研究现状[J].中华泌尿外科杂志,2004,25:77-79.
- [2] Mannervik B, Awasthi Y C, Board P G, Hayes J D, Di Ilio C, Ketterer B, et al. Nomenclature for human glutathione transferases[J]. Biochem J, 1992, 282(Pt1): 305-306.
- [3] Borad P G, Webb G C, Coggan M. Isolation of ac DNA clone and localization of the human glutathione S-transferase 3 genes to chromosome bands 11q13 and 12q13-14[J]. Ann Hum Genet, 1989, 53(pt3): 205-213.
- [4] Lee S A, Fowke J H, Lu W, Ye C, Zheng Y, Cai Q, et al. Cruciferous vegetables, the GSTP1 Ile105Val genetic polymorphism, and breast cancer risk[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 87: 753-760.
- [5] Rossini A, Rapozo D C, Soares Lima S C, Guimarães D P, Ferreira M A, Teixeira R, et al. Polymorphisms of GSTP1 and GSTT1, but not of CYP2A6, CYP2E1 or GSTM1, modify the risk for esophageal cancer in a western population[J]. Carcinogenesis, 2007, 28: 2537-2542.
- [6] Vlaykova T, Miteva L, Gulubova M, Stanilova S. Ile105Val GSTP1 polymorphism and susceptibility to colorectal carcinoma in Bulgarian population[J]. Int J Colorectal Dis, 2007, 22: 1209-1215.
- [7] Sun N, Sun X, Chen B, Cheng H, Feng J, Cheng L, et al. MRP2 and GSTP1 polymorphisms and chemotherapy response in advanced non-small cell lung cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2010, 65: 437-446.
- [8] Kote-Jarai Z, Easton D, Edwards S M, Jefferies S, Durocher F, Jackson R A, et al. Relationship between glutathione S-transferase M1, P1 and T1 polymorphisms and early onset prostate cancer[J]. Pharmacogenetics, 2001, 11: 325-330.
- [9] Nakazato H, Suzuki K, Matsui H, Koike H, Okugi H, Ohtake N, et al. Association of genetic polymorphisms of glutathione-S-transferase genes (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) with familial prostate cancer risk in a Japanese population[J]. Anticancer Res, 2003, 23(3C): 2897-2902.
- [10] Srivastava D S, Mandhani A, Mittal B, Mittal R D. Genetic polymorphism of glutathione S-transferase genes (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) and susceptibility to prostate cancer in Northern India[J]. BJU Int, 2005, 95: 170-173.
- [11] Kidd L C, Woodson K, Taylor P R, Albanes D, Virtamo J, Tangrea J A. Polymorphisms in glutathione-S-transferase genes (GST-M1, GST-T1 and GST-P1) and susceptibility to prostate cancer among male smokers of the ATBC cancer prevention study[J]. Eur J Cancer Prev, 2003, 12: 317-320.
- [12] Nam R K, Zhang W W, Trachtenberg J, Jewett M A, Emami M, Vesprini D, et al. Comprehensive assessment of candidate genes and serological markers for the detection of prostate cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2003, 12: 1429-1437.
- [13] Mittal R D, Mishra D K, Mandhani A. Evaluating polymorphic status of glutathione-S-transferase genes in blood and tissue samples of prostate cancer patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2006, 7: 444-446.

- [14] Agathangelou A, Cooper W N, Latif F. Role of the Ras-association domain family 1 tumor suppressor gene in human cancers [J]. *Cancer Res*, 2005, 65:3497-3508.
- [15] Schagdarsurengin U, Seidel C, Ulbrich E J, Kölbl H, Dittmer J, Dammann R. A polymorphism at codon 133 of the tumor suppressor RASSF1A is associated with tumorous alteration of the breast [J]. *Int J Oncol*, 2005, 27:185-191.
- [16] Gao B, Xie X J, Huang C, Shames D S, Chen T T, Lewis C M, et al. RASSF1A polymorphism A133S is associated with early onset breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers [J]. *Cancer Res*, 2008, 68:22-25.
- [17] Lichtenstein P, Holm N V, Verkasalo P K, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer; analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343:78-85.
- [18] Payne S R, Serth J, Schostak M, Kamradt J, Strauss A, Thelen P, et al. DNA methylation biomarkers of prostate cancer: confirmation of candidates and evidence urine is the most sensitive body fluid for non-invasive detection [J]. *Prostate*, 2009, 69:1257-1269.
- [19] 杜稳斌, 侯建国, 武旗, 常文军, 翟羽佳, 林丽萍, 等. 前列腺癌组织中谷胱甘肽 S-转移酶 P1 基因启动子区域甲基化序列分析 [J]. *第二军医大学学报*, 2008, 29:762-767.
- Du W B, Hou J G, Wu Q, Chang W J, Zhai Y J, Lin L P, et al. Promoter region methylation analysis of glutathione S-transferase p1 gene in prostate carcinoma [J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2008, 29:762-767.
- [20] Bryzgunova O E, Morozkin E S, Yarmoschuk S V, Vlassov V V, Laktionov P P. Methylation-specific sequencing of GSTP1 gene promoter in circulating/extracellular DNA from blood and urine of healthy donors and prostate cancer patients [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1137:222-225.
- [21] 翟芸, 周钢桥, 董晓佳, 张秀梅, 贺凤英, 汪海建, 等. 大规模发掘及分型 SNP 技术平台的建立 [J]. *军事医学科学院院刊*, 2004, 28:52-60.
- [22] Mo Z, Gao Y, Cao Y, Gao F, Jian L. An updating meta-analysis of the GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and prostate cancer: a HuGE review [J]. *Prostate*, 2009, 69:662-688.
- [23] Tommasi S, Dammann R, Zhang Z, Wang Y, Liu L, Tsark W M, et al. Tumor susceptibility of RASSF1a knockout mice [J]. *Cancer Res*, 2005, 65:92-98.
- [24] Vos M D, Ellis C A, Bell A, Birrer M J, Clark G J. Ras uses the novel tumor suppressor RASSF1 as an effector to mediate apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275:35669-35672.
- [25] Nock N L, Cicek M S, Li L, Liu X, Rybicki B A, Moreira A, et al. Polymorphisms in estrogen bioactivation, detoxification and oxidative DNA base excision repair genes and prostate cancer risk [J]. *Carcinogenesis*, 2006, 27:1842-1848.
- [26] Saleem M, Adhami V M, Siddiqui I A, Mukhtar H. Tea beverage in chemoprevention of prostate cancer: a mini-review [J]. *Nutr Cancer*, 2003, 47:13-23.
- [27] Kurahashi N, Sasazuki S, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S, JPHC Study Group. Green tea consumption and prostate cancer risk in Japanese men: a prospective study [J]. *Am J Epidemiol*, 2008, 167:71-77.
- [28] Park O J, Surh Y J. Chemopreventive potential of epigallocatechin gallate and genistein: evidence from epidemiological and laboratory studies [J]. *Toxicol Lett*, 2004, 150:43-56.

[本文编辑] 尹茶

• 消 息 •

## 《药学服务与研究》杂志 2010 年征订启事

《药学服务与研究》杂志是第二军医大学主管、主办的我国第一本有关药学服务方面的全国性专业学术期刊, 主要报道药学尤其是药学服务的研究进展和实践, 介绍国内外药学领域的新知识、新技术、新方法和新成果, 为安全、有效、经济用药提供理论和实践信息。国内统一连续出版物号 CN 31-1877/R, 国际标准连续出版物号 ISSN 1671-2838。

本刊学术性强, 图文并茂, 印刷装帧精美。读者对象为从事医药卫生工作的中高级科研、医疗、教学、管理、生产、营销机构的人员和高等医药院校的师生。本刊创刊于 2001 年 12 月, 现在已经成为中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国生物学数据库核心期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊, 并已被国际著名检索期刊和数据库, 如美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、美国《国际药学文摘》(IPA) 和荷兰 Elsevier 文献数据库 [Elsevier Bibliographic Databases, 该数据库包括著名的荷兰《医学文摘》(EM)] 收录和利用, 也被国内很多大型数据库和文摘类期刊收录和利用。

本刊国内外公开发行人, 邮发代号 4-706, 国外发行代号 BM 3731。2006 年起改为双月刊, 双月月末出版, 大 16 开, 国内每期 (册) 定价 12 元, 全年 72 元。敬请及时到当地邮局订阅, 也可直接汇款 (留有效联系电话) 至本杂志社订阅, 免邮寄费。

地 址: 上海市长海路 168 号 18 号楼东三楼《药学服务与研究》杂志社, 邮编: 200433

电 话 (传真): 021-65519829, 021-81873734

E-mail: pharmcr@yahoo.com.cn 或 pharmcr@163.com

<http://www.pcarjournal.net.cn>