

文章编号: 1005-6947(2013)02-0170-04

· 基础研究 ·

脂氧酶 12 编码区遗传变异与胃癌发病的关系

戴亮, 曹立瀛

(河北联合大学附属开滦总医院 肝胆外科, 河北 唐山 063000)

摘要

目的: 探讨位于脂氧酶 12 (LOX12) 基因编码区 Arg261Gln 单核苷酸多态与胃癌发病风险的关系。
方法: 用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析 (PCR-RFLP) 方法检测 148 例胃癌患者和 148 例无肿瘤正常对照人群的 LOX12 的基因型, 并以 Logistic 回归模型计算各基因型与胃癌发病风险的关系。

结果: LOX12 Arg261Gln 等位基因频率在胃癌组中 (0.544) 高于正常组 (0.443)。与 Arg/Arg 基因型携带者相比, Gln/Gln 基因型携带者发生胃癌的风险增加 ($OR=2.26$, $95\%CI=1.15\sim 4.46$, $P=0.018$), 而杂合基因型 Arg/Gln 不增加胃癌发病风险 ($OR=1.37$, $95\%CI=0.77\sim 2.44$, $P=0.284$)。

结论: LOX12 编码区 Arg261Gln 遗传变异可能是胃癌发病的重要遗传易感因素。

关键词

胃肿瘤 / 遗传学; 多态性, 单核苷酸; 花生四烯酸盐 12-脂氧合酶

中图分类号: R735.2 文献标志码: A



DOI:10.7659/j.issn.1005-6947.2013.02.009

<http://www.zpwz.net/Jweb-zgptwk/CN/abstract/abstract3389.shtml>

Relationship between genetic variation in encoding region of 12-lipoxygenase gene and risk of stomach cancer

DAI Liang, CAO Liying

(Department of Surgery, Affiliated Kailuan Hospital, Hebei United Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

Corresponding author: CAO Liying, Email: hblhdxcl@163.com

ABSTRACT

Objective: To investigate the association of Arg261Gln polymorphism in the coding region of 12-lipoxygenase (LOX12) gene with the risk of developing stomach cancer.

Methods: The LOX12 genotypes in 148 patients with gastric cancer and 148 cancer-free controls were determined by using PCR-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). The association between the genotypes and risk of developing gastric cancer was estimated by logistic regression model.

Results: The allele frequency for LOX12 Arg261Gln in gastric cancer patients (0.544) was higher than that of the normal controls (0.443). Compared with the Arg/Arg genotype carriers, the risk of developing gastric cancer was increased in Gln/Gln genotype carriers ($OR=2.26$, $95\%CI=1.15\sim 4.46$, $P=0.018$), while those with the heterozygous genotype Arg/Gln showed no increased risk of developing gastric cancer ($OR=1.37$,

基金项目: 河北省卫生厅科技计划资助项目 (20090624)。

收稿日期: 2012-05-16; 修订日期: 2012-12-25。

作者简介: 戴亮, 河北联合大学附属开滦总医院硕士研究生, 主要从事外科方面的研究。

通信作者: 曹立瀛, Email: hblhdxcl@163.com

95%CI=0.77-2.44, P=0.284).

Conclusion: The inherited polymorphisms of Arg261Gln in LOX12 gene encoding region may confer genetic susceptibility to development of stomach cancer.

KEY WORDS Stomach Neoplasms/genet; Polymorphism, Single Nucleotide; Arachidonate 12-Lipoxygenase

CLC number: R735.2 **Document code:** A

DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.02.009

全国第3次死因调查显示,胃癌所导致的死亡居于各种恶性肿瘤死亡的第2位。在涉及多基因、多因素、多步骤的肿瘤发病过程中,肿瘤与遗传易感密切相关。目前已有多项研究证明,一些特定基因的遗传变异在胃癌发生发展中发挥着重要作用。这些基因包括炎症相关基因、致癌物代谢基因、DNA修复基因和凋亡基因等^[1-7]。

LOX12基因定位于17p13.1(GenBank accession number: AY527817),它是重要的多不饱和脂肪酸代谢基因,其代谢产物12HETE在肿瘤发生发展中发挥着重要的作用^[8-11]。中国医学科学院肿瘤研究所的一项研究^[12]证实,位于LOX12第261位密码子的Arg>Gln变异可显著改变LOX12的酶活性。因此,推测该遗传变异可能在肿瘤发生发展过程中发挥着重要作用。本文研究LOX12功能性遗传变异261Arg/Gln遗传变异与胃癌发病风险的关系。

1 资料与方法

1.1 分组与一般资料

随机选取2008年12月—2011年12月在唐山市工人医院就诊的胃癌患者148例,年龄38~64岁(表1)。患者均经组织病理学确诊为胃癌。随机抽取同时期在该医院进行健康体检的个体148例作为对照人群。所有对照均无肿瘤病史和体征,年龄34~68岁(表1)。两组在性别、年龄、吸烟状况和Hp感染状态分布上无统计学差异(P>0.05)。

1.2 研究方法

两组人群均抽取2 mL静脉血以分离DNA进行基因分型。LOX12基因型分析:以聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)方法

对LOX12 Arg261Gln进行基因分型。PCR扩增上游引物为5'-AGT TCC TCA ATG GTG CCA AC-3';下游引物为5'-TGC TGG GAG CTC CTC ATA GT-3'。PCR产物大小为298 bp。在25 μL PCR反应混合液中含20 ng模板DNA,0.2 mmol/L引物,0.2 mmol/L dNTP,1.5 mmol/L MgCl₂及1.0 U Taq聚合酶。反应条件:95℃预变性2 min后,于94℃30 s,54℃30 s和72℃30 s进行35个循环的扩增反应,最后72℃延伸10 min。取10 μL PCR产物经限制性内切酶Ban II消化后,在2%的琼脂糖凝胶上电泳。261Arg/Arg基因型产生203 bp和95 bp 2个片断,261Gln/Gln基因型产生298 bp 1个片断,而杂合型261Arg/Gln则产生298 bp,203 bp和95 bp 3个片断。

表1 胃癌组和对照组人口学资料

Table 1 The demographic data of gastric cancer group and control group

一般资料	胃癌组 [n (%)]	对照组 [n (%)]	P ¹⁾
性别			
男	99 (66.9)	104 (70.3)	0.507
女	49 (33.1)	44 (29.7)	
年龄(岁)			
≤55.0	70 (47.3)	63 (42.6)	0.414
>55.0	78 (52.7)	85 (57.4)	
吸烟状况			
不吸烟	69 (46.6)	58 (39.2)	0.192
吸烟	79 (53.4)	90 (60.8)	
Hp感染状态			
阴性	51 (34.5)	65 (43.9)	0.096
阳性	97 (65.5)	83 (56.1)	

注:1)双侧χ²检验

1) Two-sided χ² test

1.3 统计学处理

采用SAS8.0统计软件进行统计学处理,计数资料采用χ²检验,以比值比(odds ratio, OR)及其95%可信限(confidence interval,

CI) 表示相对危险度, 用 Logistic 回归方法分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LOX12 Arg261Gln 多态与胃癌发病的关系

LOX12 Arg261Gln 等位基因频率胃癌组 (0.544) 高于对照组 (0.443)。对照组中 LOX12 Arg/Arg, Arg/Gln, Gln/Gln 3 种基因型分别占 27.7%, 53.4%, 18.9%, 其分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 ($P=0.781$)。而胃癌组这 3 种基因型分别占 18.9%, 50.7%, 30.4%, 与对照组比较差异也无统计学意义, 符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 ($P=0.973$)。Logistic 回归分析表明, Gln/Gln 基因型携带者患胃癌的风险比 Arg/Arg 基因型携带者明显增高 ($OR=2.26$, $95\%CI=1.15\sim4.46$)。杂合基因型 Arg/Gln 不增加胃癌发病风险 ($OR=1.37$, $95\%CI=0.77\sim2.44$) (表 2)。

表 2 LOX12 基因型在两组内的分布及其与胃癌发病风险的关系

Table 2 The distribution of LOX12 genotypes between the two groups and its relation with gastric cancer

基因型	胃癌组 [n (%)]	对照组 [n (%)]
LOX12 Arg261Gln		
Arg/Arg	28 (18.9)	41 (27.7)
Arg/Gln	75 (50.7)	79 (53.4)
Gln/Gln	45 (30.4)	28 (18.9)
Arg/Gln, OR (95%CI) ¹⁾	1.37 (0.77~2.44), $P=0.284$	—
Gln/Gln, OR (95%CI) ¹⁾	2.26 (1.15~4.46), $P=0.018$	—

注: 1) OR (95%CI) 计算经性别、年龄、吸烟状况矫正

1) OR (95%CI) adjusted with sex, age and smoking status

2.2 混杂因素及其与 LOX12 Arg261Gln 多态交互作用对胃癌发病的影响

进一步分析吸烟或 Hp 感染与 LOX12 Arg261Gln 多态交互作用对胃癌发病的影响, 发现在不吸烟组和 Hp 感染阴性组, LOX12 多态影响胃癌发病风险 (表 3)。

表 3 吸烟状况、Hp 感染与 LOX12 遗传变异交互作用与胃癌发病风险分层分析

Table 3 Stratified analysis of interaction effects between LOX12 polymorphisms and smoking status or Hp infection

LOX12 基 因型	胃癌组 [n (%)]	对照组 [n (%)]	OR (95%CI) ¹⁾	P
不吸烟				
Arg/Arg	9 (13.1)	16 (27.6)	参照 (1.00)	
Arg/Gln	35 (50.7)	30 (51.7)	2.04 (0.68~5.02)	0.13
Gln/Gln	25 (36.2)	12 (20.7)	3.70 (1.13~12.51)	0.01
吸烟				
Arg/Arg	19 (24.1)	25 (27.8)	参照 (1.00)	
Arg/Gln	40 (50.6)	49 (54.4)	1.10 (0.56~2.35)	0.82
Gln/Gln	20 (25.3)	16 (17.8)	1.67 (0.72~4.01)	0.23
Hp (-)				
Arg/Arg	7 (13.7)	17 (26.2)	参照 (1.00)	
Arg/Gln	25 (49.0)	39 (60.0)	1.45 (0.52~4.08)	0.33
Gln/Gln	19 (37.3)	9 (13.8)	5.43 (1.58~18.62)	0.005
Hp (+)				
Arg/Arg	21 (21.6)	24 (28.9)	参照 (1.00)	
Arg/Gln	50 (51.5)	40 (48.2)	1.43 (0.70~2.95)	0.33
Gln/Gln	26 (26.8)	19 (22.9)	1.57 (0.78~3.24)	0.26

注: 1) OR (95%CI) 计算经性别、年龄、吸烟状况矫正

1) OR (95%CI) adjusted with sex, age and smoking status

3 讨论

LOX12 是花生四烯酸代谢通路的关键酶之一, 其代谢作用产物 12 羟基二十碳四烯酸 (12-HETE) 是人体最为重要的生物活性分子之一。12-HETE 可通过刺激蛋白激酶 C 启动多个生长因子的生物学作用, 从而在细胞增殖, 乃至肿瘤发生过程中发挥重要作用^[8, 13]。最近有研究^[12]报道, 位于该基因编码区的 261 Arg>Gln 遗传变异可直接影响 LOX12 的反应活性, 而且该变异的发生可显著增加个体罹患食管癌的风险。

本文用对照研究的方法分析了位于 LOX12 编码区的 261 位 Arg>Gln 的变异对胃癌发病的影响, 发现该变异可显著增加个体对于胃癌的易感性, 特别是 Gln/Gln 基因型携带者发生胃癌的 OR 值是 Arg/Arg 基因型携带者 2.26 倍。此结果是与该遗传变异的功能相一致的^[12]。也与 LOX12 的催化产物的功能相一致^[14-16]。分层分析结果显示不吸烟组和 Hp 感染阴性组, LOX12 多态影响胃癌发病风险。然而, 由于分层后样本例数较少, 结

果需要在大样本中加以验证。

总之,本研究发现花生四烯酸代谢关键基因 LOX12 编码区 Arg261Gln 基因多态可能是胃癌发病的重要遗传易感因素。此结果可能为花生四烯酸代谢基因在胃癌发生发展中的重要作用提供线索,有可能用于胃癌高危人群的筛选。

参考文献

- [1] Sun Q, Gu H, Zeng Y, et al. Hsa-mir-27a genetic variant contributes to gastric cancer susceptibility through affecting miR-27a and target gene expression[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(10):2241-2247.
- [2] Tahara T, Arisawa T, Shibata T, et al. Genetic variant of the p22PHOX component of NADPH oxidase C242T and the incidence of gastric cancer in Japan[J]. *Hepatogastroenterology*, 2008, 55(88):2273-2276.
- [3] Aoki M, Yamamoto K, Ohyama S, et al. A genetic variant in the gene encoding the stress70 protein chaperone family member STCH is associated with gastric cancer in the Japanese population[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 335(2):566-574.
- [4] Wu J, Wang D, Song L, et al. A new familial gastric cancer-related gene polymorphism: T1151A in the mismatch repair gene hMLH1[J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(5):3181-3187.
- [5] Darazy M, Balbaa M, Mugharbil A, et al. CYP1A1, CYP2E1, and GSTM1 gene polymorphisms and susceptibility to colorectal and gastric cancer among Lebanese[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2011, 15(6):423-429.
- [6] Nguyen TV, Janssen MJ, van Oijen MG, et al. Genetic polymorphisms in GSTA1, GSTP1, GSTT1, and GSTM1 and gastric cancer risk in a Vietnamese population[J]. *Oncol Res*, 2010, 18(7):349-355.
- [7] Masoudi M, Saadat I, Omidvari S, et al. Genetic polymorphisms of GSTO2, GSTM1, and GSTT1 and risk of gastric cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2009, 36(4):781-784.
- [8] Ding XZ, Tong WG, Adrian TE. 12-lipoxygenase metabolite 12(S)-HETE stimulates human pancreatic cancer cell proliferation via protein tyrosine phosphorylation and ERK activation[J]. *Int J Cancer*, 2001, 94(5):630-636.
- [9] Shureiqi I, Lippman SM. Lipoxygenase modulation to reverse carcinogenesis[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(17):6307-6312.
- [10] Mohammad AM, Abdel HA, Abdel W, et al. Expression of cyclooxygenase-2 and 12-lipoxygenase in human breast cancer and their relationship with HER-2/neu and hormonal receptors: impact on prognosis and therapy[J]. *Indian J Cancer*, 2006, 43(4):163-168.
- [11] Timár J, Rásó E, Döme B, et al. Expression, subcellular localization and putative function of platelet-type 12-lipoxygenase in human prostate cancer cell lines of different metastatic potential[J]. *Int J Cancer*, 2000, 87(1):37-43.
- [12] Guo Y, Zhang X, Tan W, et al. Platelet 12-lipoxygenase Arg261Gln polymorphism: functional characterization and association with risk of esophageal squamous cell carcinoma in combination with COX-2 polymorphisms[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2007, 17(3):197-205.
- [13] Uchida K, Sakon M, Ariyoshi H, et al. Cancer cells cause vascular endothelial cell (vEC) retraction via 12(S)HETE secretion; the possible role of cancer cell derived microparticle[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(2):862-868.
- [14] Chen X, Li N, Wang S, et al. Aberrant arachidonic acid metabolism in esophageal adenocarcinogenesis, and the effects of sulindac, nordihydroguaiaretic acid, and alpha-difluoromethylornithine on tumorigenesis in a rat surgical model[J]. *Carcinogenesis*, 2002, 23(12):2095-2102.
- [15] Tong WG, Ding XZ, Witt RC, et al. Lipoxygenase inhibitors attenuate growth of human pancreatic cancer xenografts and induce apoptosis through the mitochondrial pathway[J]. *Mol Cancer Ther*, 2002, 1(11):929-935.
- [16] Chen FL, Wang XZ, Li JY, et al. 12-lipoxygenase induces apoptosis of human gastric cancer AGS cells via the ERK1/2 signal pathway[J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(1):181-187.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:戴亮,曹立瀛.脂氧酶12编码区遗传变异与胃癌发病的关系[J].中国普通外科杂志,2013,22(2):170-173. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.02.009

Cite this article as: Dai L, Cao LY. Relationship between genetic variation in encoding region of 12-lipoxygenase gene and risk of stomach cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2013, 22(2):170-173. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.02.009