

文章编号:1004 - 616X(2001)01 - 0010 - 03

论著 ·

## 上海“本地人”正常人群 GSTT1 和 GSTM1 基因型多态性研究

林国芳<sup>1</sup>, 马晴雯<sup>1</sup>, 查永林<sup>2</sup>, 娄克俭<sup>2</sup>, 陈纪刚<sup>3</sup>, 沈建华<sup>1</sup> #

(1. 中国科学院上海昆虫所中德毒理学实验室(DCLT), 上海 200025; 2. 上海市青浦区精神卫生中心, 上海 201700; 3. 上海市疾病预防控制中心, 上海 200336)

**摘要:**目的与方法:以聚合酶链式反应(PCR)技术对上海“本地人”正常人群 GSTT1 和 GSTM1 基因型多态性进行了研究。结果:上海“本地人”正常人群中 GSTT1 纯合缺损基因型和 GSTM1 纯合缺损基因型的比率分别为 48.53% 和 54.40%, 与上海市区正常人群中两种基因型的分布比率(分别为 49.32% 和 48.86%)没有显著差别。GSTT1 - GSTM1 综合基因型 4 种状态在两个人群中的分布频率也没有显著差别。结论:GSTT1 和 GSTM1 基因型多态性在同为上海地区居民的上海“本地人”正常人群和上海市区正常人群中呈均一分布。

**关键词:** GSTT1 和 M1 基因型; 多态性; 上海“本地人”正常人群

中图分类号: Q346.5

文献标识码: A

## GENETIC POLYMORPHISM OF GLUTATHIONE S- TRANSFERASE T1 AND M1 IN SHANGHAI “INDIGENE” POPULATION

LIN Guo - fang<sup>1</sup>, MA Qing - wen<sup>1</sup>, ZHA Yong - lin<sup>2</sup>, LOU Ke - jian<sup>2</sup>, CHEN Ji - gang<sup>3</sup>, SHEN Jian - hua<sup>1</sup>  
(1. Sino - German Laboratory of Toxicology(DCLT), Shanghai Institute of Entomology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200025, China; 2. County Mental Health Center, Qingpu, Shanghai 201700, China; 3. Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China)

**Abstract : Purpose and Methods :** Population polymorphisms of the GSTT1 and M1 genes in the Shanghai “indigene”

# 本文联系作者

收稿日期:2000 - 04 - 05; 修订日期:2000 - 05 - 24

基金项目:德国联邦教育、研究、科学、技术部(BMBF, Project No. CHN - 112 - 99)、中国科学院、上海市卫生局基金资助项目。

作者简介:林国芳(1955 - ),女,浙江宁波人,大专学历,实验师,研究方向:分子毒理学。

最强( $P < 0.01$ )。上述研究结果显示冬凌草甲素具有显著的抗突变活性。

据报道,冬凌草甲素对 EAC、S<sub>180</sub>、HAC、P<sub>388</sub>、L<sub>1210</sub> 等移植性肿瘤有明显的抑制作用<sup>5,6</sup>。临床上除了单独使用具有抗肿瘤的作用外,还能明显地提高化疗效果<sup>1,2</sup>。冬凌草甲素的这些抗癌及协同抗癌作用可能与其抗突变作用有一定的关系。冬凌草甲素的抗突变机制是由于其在细胞外灭活了诱变剂的诱变活性,或细胞内阻断诱变剂对靶分子的作用,或增强 DNA 损伤后的修复功能,尚待进一步证实。

## 参考文献:

- 1 王瑞林. 冬凌草治疗原发性肝癌 31 例临床观察 J. 癌症, 1984, 1: 50 ~ 51.
- 2 王瑞林. 冬凌草治疗食管癌、贲门癌 95 例临床的疗效结果 J. 肿瘤防治研究, 1984, 11(2): 86 ~ 87.
- 3 Maron DM, Ames BN. Revised methods for the *Salmonella* mutagenicity test J. *Mutat Res*, 1983, 113: 173 ~ 215.
- 4 Heddle JA, Hite M, Kir Khart B, et al. The induction of micronuclei as a measure of genotoxicity J. *Mutat Res*, 1983, 123: 61 ~ 118.
- 5 张覃沐. 一种新的抗肿瘤物质-冬凌草素 J. 科学通报, 1978, 23(1): 53 ~ 54.
- 6 河南省冬凌草研究协作组. 冬凌草抗肿瘤及其他药理作用的实验研究小结 J. 肿瘤防治研究, 1974, 2: 81 ~ 86.

gene" group were evaluated using the PCR procedure. **Results:** In this group, the frequencies of GSTT1 null and GSTM1 null genotype are 48.53% and 54.40%, respectively. No significant differences were detected between urban individuals (49.32% and 48.86%, respectively) and an "indigene" group in suburb of Shanghai for GSTT1 and GSTM1 genotypes alone, as well as for four combined genotypes of GSTT1 and GSTM1. **Conclusion:** Between the "indigene" population in remote suburb and the urban population in downtown of Shanghai the genetic polymorphism distribution of GSTT1 and GSTM1 genes is proved to be homogenous.

**Key words:** GSTT1 and GSTM1 genes; genotype polymorphism; "indigene" Shanghai population

谷胱甘肽 S-转移酶是一类重要的外源化学物代谢酶,主要催化外源化学物的亲电子中心与还原型谷胱甘肽的轭合反应,在一般情况下可以使外源化学物毒性降低,因此该酶在机体对外源化学物的解毒代谢过程中起重要作用。已知人类细胞质谷胱甘肽 S-转移酶超基因家族中, GSTT1, GSTM1, GSTM3, GSTP1 等基因均表现出广泛的人群多态性,它们不同的基因型在不同的种族群体和人种集团中有着不同的分布频率。继上海市区正常人群 hGSTT1 和 M1 基因型多态性<sup>1,2</sup> 及上海“本地人”正常人群 hGSTP1 基因 A<sub>1578</sub>G 多态性研究<sup>3</sup> 后,本实验室又对 hGSTT1 和 M1 基因型多态性在上海“本地人”正常人群中的分布频率进行了研究,以期对这两种基因不同的多态性形态在上海市区正常人群和上海“本地人”正常人群中的分布频率进行比较。

谷胱甘肽 S-转移酶 T1 和 M1 基因的多态性形态包括基因缺损,即编码序列完全缺失的情况。GSTT1 和 M1 基因的纯合缺损或杂合缺损均导致酶的催化活性降低。已有实验结果表明, GSTT1 和 M1 基因的纯合缺损与多种环境化学物相关的癌症易感性上升有关。本实验室先前的工作表明,上海市区正常人群 GSTT1 基因纯合缺损率为 49.3%,远高于高加索人种(10%~22%,平均 17%左右)和美国黑人的水平(24%),与华裔新加坡人群报道值(58.3%)也不同<sup>4</sup>。GSTM1 基因纯合缺损率在上海市区正常人群中为 48.9%,与华裔新加坡人(63.1%)也有显著差异。将两基因联合起来考虑也是如此<sup>1</sup>。由此可知,不仅不同人种群体之间,而且华人内部各亚人群之间在基因水平的遗传差异必须引起进一步的关注。本研究旨在调查并比较 GSTT1 和 M1 基因型多态性在由长江三角洲各省移民及其后代组成的现代上海市区人群和上海地区定居较早的居民人群上海郊区“本地人”这两个人群中的分布频率,进一步认识 GSTT1 和 M1 基因型不同的多态性形态在中国不同地域人群中的分布频率。

## 1 材料与方法

1.1 人群 上海“本地人”正常人群 血样收集在上海郊区青浦区崧泽古文化遗址周围 3 km 以内的村落内进行。采样根据“知情同意”的原则进行。供样人员均为汉族,其家族定居当地已历五代以上;供样已婚妇女,娘家在本区范围内或毗邻县区(直线距离 50 km 以内);每一家庭供样者不超过两人;供样人员初选名单由当地村干提供,并由我们通过调查表和当面谈话加以确定。供样人员在取样当时均未诊断有各种肿瘤、心脑血管病、精神异常及其他重大健康问题。血样以 EDTA 为抗凝剂,置 -80 保存备用。

1.2 DNA 抽提和基因型多态性分析 按本实验室方法 1,2。

## 2 结果与讨论

在完成分析的 182 例上海“本地人”正常人群样品中, GSTT1 纯合缺损基因型为 88 例,占百分比为 48.35%,与上海市区正常人群的 49.32% 十分接近。而 GSTM1 纯合缺损基因型为 99 例,占 54.40% (见表 1),稍高于上海市区正常人群中的比例(48.86%),但统计分析两者之间并不存在显著差异。

表 1. GSTT1 和 M1 纯合缺损基因型在 182 例上海“本地人”正常人群中的分布频率

性别	基因型频率	
	GSTT1 0/0	GSTM1 0/0
男	43.82% (39/89)	49.44% (44/89)
女	52.69% (49/93)	59.14% (55/93)
总计	48.35% (88/182)	54.40% (99/182)

上海“本地人”正常人群中 GSTT1 和 GSTM1 基因多态形态分布频率和新加坡华裔人群没有发现统计显著差异。就 GSTT1 基因型来说,上海市区正常人群和上海“本地人”中的分布频率基本相似,而与新加坡华裔相差较大,但在统计学上没有发现显著差异。GSTM1 纯合缺损基因型在上海“本地人”中的

分布频率介于市区正常人群和新加坡华裔之间,分别

表 2. 上海“本地人”正常人群 GSTT1 - GSTM1 综合基因型分布频率

性别	GSTs 综合基因型频率			
	GSTT1 非 0/0 - GSTM1 非 0/0 -	GSTT1 非 0/0 - GSTM1 0/0	GSTT1 0/0 - GSTM1 非 0/0	GSTT1 0/0 - GSTM1 0/0 -
男	31.46 % (28/89)	24.72 % (22/89)	19.10 % (17/89)	24.72 % (22/89)
女	22.58 % (21/93)	24.73 % (23/93)	18.28 % (17/93)	34.41 % (32/93)
总计	26.92 % (49/182)	24.73 % (45/182)	18.68 % (54/182)	29.67 %

与两者相比都没有显著差别,但上海市区正常人群和新加坡华裔之间则不然(GSTM1 缺损基因型频率分别为 48.86%和 63.10%,  $P = 0.004$ )<sup>[1]</sup>。若考虑 GSTT1 - GSTM1 综合基因型, GSTT1 非 0/0 - GSTM1 非 0/0 联合基因型在上海市区人群中和本地人”人群中的分布频率接近,均显著高于该基因型在新加坡华裔中的分布频率( $P$  值分别为 0.0097, 0.0073),而对 GSTT1 0/0 - GSTM1 0/0 基因型来讲,上海“本地人”人群中的分布频率介于上海市区正常人群和新加坡华裔之间,但无统计学上的显著差异。

表 3. GSTT1 和 M1 基因型在东亚地区几个正常人群中的分布频率比较

人群	GSTT1 0/0	GSTM1 0/0	GSTT1 非 0/0 - GSTM1 非 0/0	GSTT1 0/0 - GSTM1 0/0	参考文献
上海市区	49.32 (108/219)	48.86 % (107/219)	26.03 % (57/219)	24.20 % (53/219)	Shen <i>et al.</i> 1998 <sup>[1]</sup>
上海“本地人”	48.35 % (88/182)	54.40 % (99/182)	26.92 % (49/182)	29.67 % (54/182)	本工作
新加坡华裔	58.29 % (109/187)	63.10 % (118/187)	15.51 % (29/187)	36.36 % (68/187)	Lee <i>et al.</i> 1995 & zhao <i>et al.</i> 1995 <sup>5,6</sup>
上海市区/上海“本地人”	$P = 0.8476$	$P = 0.2694$	$P = 0.8395$	$P = 0.2176$	
上海“本地人”/新加坡 华裔人群	$P = 0.0557$	$P = 0.0894$	$P = 0.0073$	$P = 0.1409$	

GSTT1 基因型多态性在上海“本地人”正常人群及市区正常人群中的分布频率十分接近,说明 GSTT1 基因型在这两个人群中的分布高度均一。

GSTM1 基因型在上海“本地人”正常人群中的分布频率介于上海市区正常人群和新加坡华裔之间,可能是和这样一个事实有关:现代上海市区居民的主体是 19 世纪中叶以后由其他地区(主要为江苏、浙江、安徽及山东等省)的移民及其后代组成,即以长江以南地域人群为主加上部分长江以北地域人群形成的混合体;本工作中的青浦“本地人”正常人群定居本地有一百年以上时间,为较纯粹的长江以南地域人群;新加坡华裔人群的主体是来源于中国东南沿海地域,即广东、福建两省的移民及其后代。GSTM1 纯合缺损基因型在这几个人群中呈现南高北低的分布趋势,如果实验所采用的样本容量均够大,而且能够知道 GSTM1 纯合缺损基因型在更多不同地域人群,尤其是长江以北地域人群中的分布频率,则可以进一步证明这一趋势是否在这一地域的人群或中国更北地域人群中存在。因此,在中国长江以北地域人群中

开展相关的基因多态形态人群频率研究也许是必要的。

参考文献:

- 1 Shen JH, Lin GF, Yuan WX, *et al.* Glutathione S - transferase T1 and M1 genotype polymorphisms in the normal population of Shanghai J. *Arch Toxicol*, 1998,72:456 ~ 458.
- 2 林国芳,谭靖伟,沈建华. 上海正常人群中谷胱甘肽 S - 转移酶 T1 纯合缺损 J. *癌变 畸变 突变*,1998,10(6):345 ~ 348.
- 3 马晴雯,林国芳,陈纪刚,等. 上海“本地人”正常人群 hGSTP1 基因 A<sub>1578</sub>G 多态性研究 J. *癌变 畸变 突变*,2000,12(1):6 ~ 8.
- 4 马晴雯,沈建华,林国芳. 外源物代谢有关基因的多态性问题:昨天、今天和明天 J. *中华劳动卫生职业病杂志*,1999,17:318 ~ 320.
- 5 Lee EJD, Wong JYY, Yooh PN, *et al.* Glutathione S - transferase - (GSTT1) genetic polymorphism among Chinese Malays and Indians in Singapore J. *Pharmacogenetics*, 1995,5:332 ~ 334.
- 6 Zhao B, Lee EJD, Wong JYY, *et al.* Frequency of mutant CYP1A1, NAT2, and GSTM1 alleles in normal Indian and Malays J. *Pharmacogenetics*, 1995,5:275 ~ 280.