

IL-1B 及 IL-1RN 基因多态性与胃癌易感性的关系

杨婕, 胡志斌, 徐耀初, 沈靖, 钮菊英, 胡旭, 郭剑涛, 沈洪兵

杨婕, 胡志斌, 徐耀初, 沈靖, 钮菊英, 沈洪兵, 南京医科大学公共卫生学院流行病学与生物统计学系 江苏省南京市 210029
胡旭, 淮安市疾病预防控制中心 江苏省淮安市 223200
郭剑涛, 金坛市疾病预防控制中心 江苏省金坛市 213200
杨婕, 女, 1978-07-10 生, 江苏南京市人, 汉族. 南京医科大学 2001 级硕士研究生, 主要从事肿瘤流行病学研究.
国家自然科学基金项目, No. 30170827; 30271148
项目负责人: 沈洪兵, 210029, 江苏省南京市汉中 140 号, 南京医科大学公共卫生学院流行病学与生物统计学系. hbshen@njmu.edu.cn
电话: 025-86862935 传真: 025-86527613
收稿日期: 2004-03-26 接受日期: 2004-04-16

Association between polymorphisms of interleukin-1B and interleukin-1 receptor antagonist genes and host susceptibility to gastric cancer

Jie Yang, Zhi-Bin Hu, Yao-Chu Xu, Jing Shen, Ju-Ying Niu, Xu Hu, Jin-Tao Guo, Hong-Bing Shen

Jie Yang, Zhi-Bin Hu, Yao-Chu Xu, Jing Shen, Ju-Ying Niu, Hong-Bing Shen, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Xu Hu, Huaian Municipal Center for Disease Control and Prevention, Huaian 223200, Jiangsu Province, China
Jian-Tao Guo, Jintan Municipal Center for Disease Control and Prevention, Jintan 213200, Jiangsu Province, China
Supported by the National Natural Science Foundation of China, No. 30170827; 30271148
Correspondence to: Hong-Bing Shen, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing, 210029, China. hbshen@njmu.edu.cn
Received: 2004-03-26 Accepted: 2004-04-16

Abstract

AIM: To explore the genotype frequencies of polymorphisms in the interleukin-1B (IL-1B) gene promoter region -31, -511 and +3 954 loci and interleukin-1 receptor antagonist gene (IL-1RN) variable number of tandem repeat (VNTR) in gastric cancer cases and cancer-free controls in a Chinese population, and to evaluate the association between polymorphisms of IL-1B and IL-1RN genes and host susceptibility to gastric cancer.

METHODS: Genotypes were determined by a modified PCR-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) approach in 285 histologically-confirmed gastric cancer patients and 265 age-, sex- and residence area frequency-matched cancer-free controls in a Chinese population.

RESULTS: The genotype frequencies of IL-1B C-31T polymorphism were 21.8% for CC, 48.6% for CT and 29.6% for TT among gastric cancer patients, and 27.9%, 48.8% and 23.3% among control subjects ($P=0.203$). Similarly, the genotype frequencies of IL-1B T-511C polymorphisms were 18.2% for TT, 56.5% for CT, 25.3% for CC among pa-

tients and 24.9%, 52.5%, 22.3% among controls ($P=0.184$). Multivariate logistic regression analyses revealed that the risks associated with the IL-1B variant genotypes were 1.75 (95%CI =1.08-2.85) for -31TT and 1.63 (95% CI = 0.98-2.73) for -511CC, respectively, compared with their wild-type homozygotes. Furthermore, we found a greater increased risk in individuals with both *H pylori* infection and the variant genotypes (adjusted OR 2.14, 95% CI= 1.13-4.06 for -31TT; adjusted OR 2.00, 95% CI= 1.02-3.89 for -511CC), which was consistent with the biological effects of IL-1 β . No significant association was observed between polymorphisms of IL-1RN gene and IL-1B gene +3 954 locus and gastric cancer risk.

CONCLUSION: The two IL-1B polymorphisms within promoter region may contribute to the risk of developing gastric cancer in our Chinese population, especially in individuals with *H pylori* infection.

Yang J, Hu ZB, Xu YC, Shen J, Niu JY, Hu X, Guo JT, Shen HB. Association between polymorphisms of interleukin-1B and interleukin-1 receptor antagonist genes and host susceptibility to gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;12(8):1769-1773

摘要

目的: 获取白介素 1B(IL-1B)基因启动子区域 C-31T, C-511T, C+3954T 位点单核苷酸多态性和白介素 1 受体拮抗剂(IL-1RN)基因串联重复多态性在江苏高发区人群胃癌患者与健康对照中的频率分布资料, 初步探讨其各基因型与胃癌易感性的关系。

方法: 采用人群为基础的病例对照研究方法, 共收集 285 例胃癌患者与 265 例性别、年龄和地区频数匹配的对照外周血标本, 同时调查流行病学资料。从外周血提取基因组 DNA, 以聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)方法对各位点进行基因分型。

结果: IL-1B 基因 -31 位点 3 种基因型 CC, CT, TT 在胃癌病例组中频率分别为 21.8%, 48.6% 和 29.6%; 在对照组中为 27.9%, 48.8% 和 23.3% ($P=0.203$)。相似的, -511 位点 TT, CT, CC 基因型在病例与对照组中频率分别为 18.2%, 56.5%, 25.3% 和 24.9%, 52.5%, 22.3% ($P=0.184$)。在调整年龄、性别等因素后, 携带 -31TT 基因型者比 CC 型胃癌发生的危险性增加 75% ($P=1.75$, 95%CI=1.08-2.85); 携带 -511CC 基因型者比 TT 型危险性增加 63% ($P=1.63$, 95%CI=0.98-2.73)。分层分析表明, 这一危险性在 *H pylori* 感染阳性人群中更为显著。IL-1RN 和 IL-1B +3954 位点各基因型在病例与对照组中的分布没有显著性差异。

结论: IL-1B 基因启动子区域 -31, -511 位点多态性可能与中国人群胃癌易感性相关,尤其在 *H pylori* 感染人群中.

杨婕, 胡志斌, 徐耀初, 沈靖, 钮菊英, 胡旭, 郭剑涛, 沈洪兵. IL-1B 及 IL-1RN 基因多态性与胃癌易感性的关系. 世界华人消化杂志, 2004;12(8):1769-1773
http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1769.asp

0 引言

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,其病因非常复杂,是环境和遗传因素综合作用的结果.幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H pylori*) 感染与胃癌的相关性已经得到了较多的阐述,然而,胃黏膜长期的炎症反应可以最终导致个体发生胃癌和十二指肠溃疡两种截然不同的临床结局^[1];并且,相对于极高的 *H pylori* 感染率而言,较低的胃癌发生率也提示了个体差异性的存在.白介素 -1 (*Interleukin -1*, IL-1) 基因家族包含 3 个成员: IL-1A, IL-1B 和 IL-1 受体拮抗剂 (IL-1 receptor antagonist, IL-1RN), 其中 IL-1B 基因编码产物 IL-1 β 蛋白是一种重要的炎症递质,也是一种强效的胃酸分泌抑制因子,参与 *H pylori* 感染后的胃部炎症反应,影响其临床结局^[2-3].

研究表明, IL-1B 基因在转录起始区 -31, -511, +3954 位点存在多态性,且都是碱基 C-T 改变; IL-1RN 基因多态性则表现为数目可变的串联重复 (variable number of tandem repeat VNTR), 其重复序列长 86 bp, 在人类可有 2-6 次重复的五种不同等位基因^[4]. 2000 年, EL-Omar *et al* 在《自然》杂志首次报道,在高加索人群中,携带 IL-1B-31T、IL-1B-511T 和 IL-1RN*2 等位基因可增加个体罹患胃癌的危险性^[4]. 但类似研究在不同人群中的结论不同^[5-9]. 我们调查中国江苏胃癌高发区汉族人群中上述基因型分布的频率,探讨 IL-1B 及 IL-1RN 基因多态性与胃癌易感性的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 1998 年以来江苏金坛、淮安两地常住人口的胃癌患者,其流行病学资料和实验室资料完整者共 285 例. 诊断均由县级以上医院胃镜或手术病理切片确诊,排除其他部位肿瘤患者. 选择同一地区的,性别和年龄与病例频数匹配的无肿瘤病史的自然人群作为对照,其中流行病学资料和实验室数据完整者共 265 人.

1.2 方法

1.2.1 基因组 DNA 的提取和扩增, 取实验对象外周静

脉血 5 mL, 用 EDTA 抗凝, 分离白细胞, 经过蛋白酶 K-SDS 处理, 酚、氯仿抽提, 无水乙醇沉淀提取基因组 DNA. PCR 反应扩增目的片段引物由 Primer 3 软件设计, 由大连宝生物工程有限公司合成. IL-1B-31: 5' -AGAAGCTTCCACCAATACTC-3' 和 5' -AGCA CCTAGTTGTAAGGAAG-3'; IL-1B-511: 5' -GCCTG AACCTGCATACCGT-3' 和 5' -GCCAATAGCCCT CCCTGTCT-3'; IL-1B+3 954: 5' -ATGCTCAGGTGT CCTCCAAG-3' 和 5' -GTGATCGTACAGGTGCATC G-3'; IL-1RN: 3' -CCCCTCAGCAACTCC-5' 和 5' -GGTCAGAAGGGCAGAGA-3'. 扩增反应体系为 20 μ L, 包括 50 ng 基因组 DNA, 12.5 pmol 每种引物, 0.1 mmol/L 每种单核苷酸, 1 \times PCR 缓冲液 (50 mmol/L KCl, 10 mmol/L Tris HCl, and 0.1g/L Triton X-100), 1.5 mmol/L MgCl₂, 和 Taq 酶 1U). 反应条件: 95 $^{\circ}$ C 5 min, 接着进入循环, 首先 95 $^{\circ}$ C 30 s; 然后按不同位点退火温度依次为 56 $^{\circ}$ C, 58 $^{\circ}$ C, 59 $^{\circ}$ C, 56 $^{\circ}$ C 40 s; 再 72 $^{\circ}$ C 45 s 循环 35 次, 最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min.

1.2.2 IL-1B, IL-1RN 基因多态性检测 IL-1RN 基因多态性表现为数目可变的串联重复 (variable number of tandem repeat VNTR), 其重复序列长 86 bp, 分别为 2 个重复体 IL-1RN*2, 240 bp; 3 个重复体 IL-1RN*4, 325 bp; 4 个重复体 IL-1RN*1, 410 bp; 5 个重复体 IL-1RN*3, 500 bp 和 6 个重复体 IL-1RN*5, 595 bp. 用 PCR-RFLP 方法检测 IL-1B-31, -511, +3 954 位点基因多态性, 各位点所需内切酶及酶切产物情况如 (表 1). 酶切反应体系为 10 μ L, 其中包括 PCR 产物 5 μ L, 限制性内切酶 0.5 μ L (10 U/ μ L, MBI 公司或 NEB 公司), 10 \times 缓冲液 1 μ L 去离子水 3.5 μ L, 于 37 $^{\circ}$ C 恒温水浴箱中消化 4 h.

1.2.3 琼脂糖凝胶电泳分型 IL-1RN 扩增产物和 IL-1B 基因酶切产物用 30 g/L 琼脂糖凝胶稳压 70V 电泳 60 min, 然后用 FR-980 凝胶成像系统 (上海复日公司) 进行照相和保存.

统计学处理 数据经 Epi-Data 软件双轨录入计算机, 逻辑校验后, 应用 SPSS11.5 软件进行病例对照间基本特征均衡性的 χ^2 检验, IL-1RN 和 IL-1B 基因各基因型在病例对照组中间频率分布的 χ^2 检验, 以及多因素 logistic 回归计算比值比及其 95% 可信区限表示相对风险度.

2 结果

2.1 胃癌基本特征的比较 病例组与对照组之间年龄与性

表 1 IL-1B 基因各位点酶切情况

位点	总长(bp)	内切酶	酶切产物		
			CC(bp)	CT(bp)	TT(bp)
-31	239	Alu I	234, 5	234, 137, 97, 5	137, 97, 5
-511	148	Ava I	88, 60	148, 88, 60	148
+3954	152	Taq I	86, 66	152, 86, 66	152

别均衡可比, 其中病例组平均年龄 61.4 岁(31-84 岁); 对照组平均年龄 61.5 岁(30-87 岁). 病例组中 74.4% 为男性, 25.6% 为女性; 对照组中 72.1% 为男性, 27.9% 为女性. 其他特征如吸烟、饮酒因素在两组中分布没有显著性差异, 而 *H polyri* 感染在两组中分布差异有显著性.(表 2).

2.2 IL-1RN 和 IL-1B 各位点基因型频率分布我们仅发现 IL-1RN 五种基因型, 分别是 1/1, 1/2, 1/3, 1/4, 2/2 型. 其中 1/1 型频率最高, 在病例和对照组中分别占 81.9%

和 81.6%, 与 1/1 型比较, 其余各基因型频率在病例与对照组之间分布没有显著性差异(表 3). IL-1B 基因 -31 位点野生型纯合子 -31CC 在病例与对照组中的频率分别为 21.8% 和 27.9%, 而突变型纯合子 -31TT 的频率分别为 29.6% 和 23.3%, 说明 -31T 等位基因为潜在的危险等位基因. 多因素非条件 Logistic 回归分析显示, 在调整了性别、年龄、吸烟、饮酒、*H polyri* 感染等因素后, 携带 -31TT 的个体与携带 -31CC 者比较, 其发生

表 2 胃癌病例与对照基本特征比较

基本特征	病例(n =285)		对照(n =265)		P
	n	%	n	%	
年龄					0.898
≤ 60	122	42.8	112	42.3	
> 60	163	57.2	153	57.5	
性别					0.541
男	212	74.4	191	72.1	
女	73	25.6	74	27.9	
吸烟					0.696
不吸	113	39.6	100	38.0	
吸烟	172	60.4	163	62.0	
饮酒					0.841
不饮	153	53.7	140	52.8	
饮酒	132	46.3	125	47.2	
<i>H polyri</i> 感染					0.048
阴性	128	44.9	97	36.6	
阳性	157	55.1	168	63.4	

表 3 IL-1RN 和 IL-1B 各位点基因型在胃癌病例与对照组中的分布

基因	基因型	病例组		对照组		P 值 (95% CI)	调整 P 值 ¹ (95% CI)
		n	%	n	%		
IL-1RN	1/1 (ref.)	229	81.9	208	81.6	1.00	1.00
	1/2	41	14.6	42	16.5	0.89 (0.55-1.42)	0.85 (0.53-1.37)
	1/3	2	7.0	0	0		
	1/4	5	1.8	2	0.8	2.27 (0.44-11.83)	1.98 (0.37-10.63)
	2/2	3	1.1	3	1.2	0.91 (0.18-4.55)	0.83 (0.16-4.22)
IL-1B-31	C/C(ref.)	61	21.8	72	27.9	1.00	1.00
	C/T	136	48.6	126	48.8	1.27 (0.84-1.94)	1.30 (0.85-1.98)
	T/T	83	29.6	60	23.3	1.63 (1.01-2.63)	1.75 (1.08-2.85)
	C/T+T/T	219	78.2	186	72.1	1.39 (0.94-2.06)	1.42 (0.95-2.11)
IL-1B-511	T/T(ref.)	52	18.2	66	24.9	1.00	1.00
	C/T	161	56.5	139	52.5	1.47 (0.96-2.26)	1.46 (0.94-2.25)
	C/C	72	25.3	59	22.3	1.55 (0.94-2.56)	1.63 (0.98-2.73)
	C/T+C/C	233	81.8	198	74.8	1.49 (0.99-2.25)	1.49 (0.99-2.26)
IL-1B+3954	C/C(ref.)	270	94.7	258	97.4	1.00	1.00
	C/T	15	5.3	7	2.6	2.05 (0.82-5.10)	1.93 (0.77-4.85)

¹ 调整了年龄、性别、吸烟、饮酒、*H p* 感染等混杂因素.

表4 IL-1B-31和-511位点基因型在病例与对照组中的分层分析

变量	IL-1B-31 CC/TT 基因型					IL-1B-511 TT/CC 基因型				
	病例	(%)	对照	(%)	调整 P 值 ¹	病例	(%)	对照	(%)	调整 P 值 ¹
	CC	TT	CC	TT	(95% CI)	TT	CC	TT	CC	(95% CI)
年龄										
≤60	23.5	29.4	27.3	25.5	1.74 (0.81-2.74)	20.5	23.8	25.0	23.2	1.72 (0.76-3.89)
>60	20.5	29.8	28.4	21.6	1.84 (0.96-3.54)	16.6	26.4	24.8	21.6	1.68 (0.85-3.34)
性别										
男	17.9	45.3	28.1	24.3	2.27 (1.28-4.05)	14.6	28.3	25.1	23.0	2.22 (1.21-4.07)
女	32.9	21.9	27.4	20.5	1.03 (0.38-2.75)	28.8	16.4	24.3	20.3	0.83 (0.28-2.47)
吸烟										
不吸	23.9	29.2	28.9	19.6	1.97 (0.88-4.41)	20.4	26.5	25.0	22.0	1.65 (0.71-3.79)
吸烟	20.4	29.9	27.7	24.5	1.66 (0.90-3.09)	16.9	24.4	25.2	21.5	1.68 (0.87-3.27)
饮酒										
不饮	23.3	26.0	26.3	22.6	1.44 (0.71-2.95)	20.3	22.9	25.7	22.1	1.46 (0.70-3.04)
饮酒	20.0	33.8	29.8	23.9	2.24 (1.10-4.54)	15.9	28.0	24.0	22.4	2.04 (0.95-4.40)
<i>H. pylori</i> 感染										
阴性	25.4	26.2	28.7	25.5	1.20 (0.55-2.60)	19.5	20.3	23.7	23.7	0.91 (0.38-2.19)
阳性	18.8	32.5	27.4	22.0	2.22 (1.67-4.25)	17.2	29.3	25.6	21.4	2.03 (1.04-3.99)

¹ 调整了年龄、性别、吸烟、饮酒、*H. pylori*感染等混杂因素。

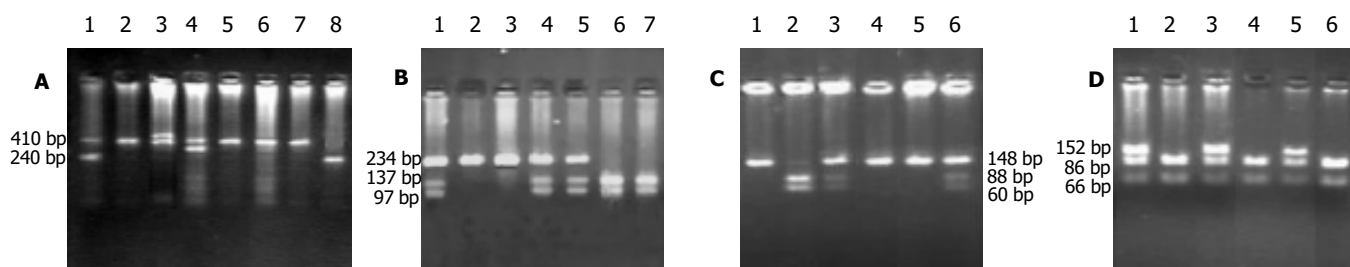


图1 A: IL-1RN各基因型电泳图; 2、5、6、7: 1/1型; 1: 1/2型; 3: 1/3型; 4: 1/4型; 8: 2/2型; B: IL-1B-31位点各基因型电泳图; 2、3: CC型; 1、4、5: CT型; 6、7: TT型; C: IL-1B-511位点各基因型电泳图; 2: CC型; 3、6: CT型; 1、4、5: TT型; D: IL-1B+3954位点各基因型电泳图; 2、4、6: CC型; 1、3、5: CT型。

胃癌的危险性增加75% ($P=1.75$, 95%CI=1.08-2.85); 将杂合子突变型与纯合子突变型合并(-31TT和CT)与纯合子野生型(-31CC)比较, 其危险性增加42%, 但未达到统计学显著性水平 ($P=1.42$, 95%CI=0.95-2.11). IL-1B基因-511位点-511TT基因型在病例与对照组中的频率分别为18.2%和24.9%, 与之相比较, -511CT和-511CC基因型分别增加46%和63%的胃癌危险性, 但未达显著性水平; 将二者合并与-511TT基因型比较, 其调整 P 值为1.49, 95%CI=0.99-2.26. IL-1B基因+3954位点只发现两种基因型, 即+3954CC和+3954CT, 且后者的频率较低, 在病例组和对照组中分别为5.3%和2.6%. 限于样本含量, 本研究中+3954CT基因型虽增加近2倍的胃癌危险性, 但未达显著水平(图1).

2.3 IL-1B-31和-511位点基因型分层分析, 对IL-1B-31和-511位点基因型在病例与对照组中进行分层分析, 结果显示, -31TT和-511CC基因型在男性、饮

酒者和*H. pylori*感染阳性者中胃癌危险性增加尤其明显. 在*H. pylori*感染阳性人群中, 携带-31TT基因型者患胃癌的危险是CC型者2.22倍(95%CI=1.67-4.25); 而携带-511CC基因型者患胃癌的危险是TT型者2.03倍(95%CI=1.04-3.99). (表4).

3 讨论

*H. pylori*感染是胃癌的危险因素之一, 已经证明个体慢性感染幽门螺杆菌后是发生消化性溃疡还是发展为胃癌与不同菌株的特性无关, 合理的解释可能要从宿主遗传性状的差异来寻找^[1]. 近年来, IL-1基因簇倍受关注, 因为他与这个过程中两个重要因素-感染后炎症的发生发展和胃酸分泌都紧密相关. 研究表明, 机体感染*H. pylori*后, IL-1 β 蛋白水平的升高有利于细菌的清除, 但同时附带的强大抑酸效果可以使胃黏膜发生不可逆转的萎缩以至恶性转化, 而IL-1 α 蛋白的升高可

以竞争性地与 IL-1 β 的受体结合, 影响 IL-1 β 作用的发挥. 因此, 上述功能基因多态性的存在可能改变基因的表达水平和功能进而影响个体的肿瘤易感性^[2-3]. IL-1B 基因 C-31T 多态位点正处于基因的 TATA 盒区域, 被认为可以影响转录因子与基因的结合^[4]. 在本研究中, 多因素 Logistic 回归分析显示, 在调整了性别、年龄、吸烟、饮酒、Hp 感染等因素后, 携带 -31TT 基因型患胃癌危险性是 -31CC 型的 1.75 倍(95%CI=1.08-2.85)而携带 -31CT 基因型增加患胃癌危险性 1.30 倍(95%CI=0.85-1.98). 在 EL-Omar *et al*^[44]对苏格兰和波兰人群的研究中, 携带 -31TT 和 CT 基因型患胃癌的危险度分别增加 2.5 倍(95%CI=1.6-3.8)和 1.8 倍(95%CI=1.3-2.4). 然而, 在基因型频率方面, 两研究在病例和对照人群间均有显著差异($P < 0.0001$). 另一方面, 来自台湾和日本人群的相关研究, 其对照人群中 C-31T 多态位点的基因型频率则与本研究较为接近, 即含有更多的 -31TT 个体^[5-7].

在 EL-Omar *et al* 的研究中, IL-1B-511T 等位基因增加胃癌的危险性, 与 CC 基因型携带者比较, 携带 TT 基因型者增加胃癌危险度达 2.6 倍(95%CI=1.7-3.9), 但由于未找到明确的生物学基础, 作者认为这种关联可能是由于与 -31 位点紧密的连锁不平衡引起的^[4]. 而我们的结果虽然没有达到统计学显著性, 但提示在中国人群中 C 等位基因可增加胃癌的危险, CT 和 CC 基因型分别提高个体罹患胃癌风险 46%(95%CI=0.94-2.25)和 63%(95%CI=0.98-2.73), 与 EL-Omar *et al* 在苏格兰和波兰人群中的研究显著不同, 而接近来自日本的研究^[6, 8]. 另外, Tseng *et al*^[9]研究了北美高加索与台湾人群中上述基因的频率, 同样发现二者间存在较大差异, T 等位基因在两地人群中频率分别为 36% 和 52%. 最近, Zeng *et al* 报道在中国胃癌高发和低发的不同省份之间, 正常对照人群中 IL-1B-511 TT 基因型频率有着显著差异(23.0% 比 12.5%; $P=0.008$). 本研究是在江苏胃癌高发地区进行的, C-511T 多态性基因频率与 Zeng *et al* 研究中的高发地区有着很好的吻合(在病例和对照人群间的比较 P 值分别为 0.363 和 0.635). 综合以上研究, 我们认为 C-31T 多态与个体胃癌易感性有关, 但基因频率具有种族差异性, 而 C-511T 与胃癌的关联性极有可能来自他与 -31 位点的连锁不平衡, 同样这一连锁不平衡也具有种族差异性.

我们发现中国人群中 IL-1RN 基因有五种基因型. EL-Omar *et al*^[44]认为 IL-1RN*2 是危险基因型, 携带 1/2 基因型增加患胃癌的危险度为 1.2 倍(OR=1.2, 95%CI=0.9-1.6), 2/2 基因型危险度为 3.7 倍(OR=3.7, 95%CI=2.4-5.7). Machado *et al* 在葡萄牙人群中的研究则没有发现各基因型在病例组与对照组中有显著差异, 但其基因型频率与 EL-Omar *et al* 的研究近似. 来自台湾人群中的研究同样没有发现各基因型在病例对照人群中的差异, 且 1/1, 1/2, 2/2 基因型在病例与对照人群中频率与本研究相当一致^[7]. 因此, 我们认为 IL-1RN 各基因

型在不同种族人群中分布也有很大差别, 亚裔人群 IL-1RN*2 基因型频率远低于高加索人群, 未见与该人群胃癌的易感性相关. 同样的, 本研究中 IL-1B+3954 位点的基因频率与 Tseng *et al*^[9]所研究的台湾人群接近, C 和 T 等位基因分别为 99.3% 和 0.7%, 而与其研究中的高加索人群相差甚远, 后者 C 和 T 频率分别为 76% 和 24%.

分层分析的结果显示, -31TT 基因型增加胃癌危险性在男性和饮酒者中更为显著, -511CC 基因型增加胃癌危险性同样在男性更为显著. 尤其值得关注的是, 在 *H pylori* 感染阳性患者中, -31TT 和 -511CC 分别与 -31CC 和 -511TT 比较, 胃癌危险性增加高达 2.22 倍(95%CI=1.67-4.25)和 2.03 倍(95%CI=1.04-3.99), 这与 IL-1 β 蛋白分泌、*H poliri* 感染和胃黏膜泌酸功能相互作用的病理生理学机制相吻合. 至于本研究在 *H poliri* 感染和胃癌相关性的研究上, 得到了显著的相反关联, 我们认为与 IgG 抗体的检测有关. 研究已经证明, 当胃黏膜有严重炎症、发生胃萎缩甚至恶变时, 可以显著影响 IgG 抗体在检测中的滴度, 同时, 本研究中的 *H poliri* 感染率在对照和患者中都与 1996 年上海的研究较为一致, 对照人群中高比例的 *H poliri* 感染率也可以部分解释相关地区高水平的胃癌发病率.

总之, 在本次中国胃癌高发区人群的研究中, 匹配了胃癌病例组与对照组基本特征后可以发现, IL-1B 基因启动子区的两个多态位点 C-31T 和 C-511T 可能与个体的胃癌易感性有关, 尤其在 *H pylori* 感染阳性患者中, 但基因频率在不同种族中有较大差异, 如能得到大样本研究的进一步证实, 可能成为中国人群胃癌的遗传易感性标志.

4 参考文献

- 1 Sebastian S, Pierre M. Medical progress: *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175-1186
- 2 Arend WP, Guthridge CJ. Biological role of interleukin 1 receptor antagonist isoforms. *Ann Rheum Dis* 2000;59(Suppl 1):i60-i64
- 3 El-Omar EM. The importance of interleukin 1 beta in *Helicobacter pylori* associated disease. *Gut* 2001;48:743-747
- 4 El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KEL, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lissowska J, Yuan CC, Rothman N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni JF Jr, Rabkin CS. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398-402
- 5 Chang YT, Wu MS, Shun CT, Lin MT, Chang MC, Lin JT. Association of polymorphisms of interleukin-1 β gene and *Helicobacter pylori* infection with the risk of gastric ulcer. *Hepato Gastroenterology* 2002;49:1474-1476
- 6 Hamajima N, Matsuo K, Saito T, Tajima K, Okuma K, Yamao K, Tominaga S. Interleukin 1 polymorphisms, lifestyle factors, and *Helicobacter pylori* infection. *Jpn J Cancer Res* 2001;92: 383-389
- 7 Wu MS, Wu CY, Chen CJ, Lin MT, Shun CT, Lin JT. Interleukin-10 genotypes associate with the risk of gastric carcinoma in Taiwanese Chinese. *Int J Cancer* 2003;104:617-623
- 8 Kato S, Onda M, Yamada S, Matsuda N, Tokunaga A, Matsukura N. Association of the interleukin-1b genetic polymorphism and gastric cancer risk in Japanese. *J Gastroenterol* 2001;36:696-699
- 9 Tseng LH, Chen PJ, Lin MT, Shau WY, Chaung SM, Martin PJ, Hansen JA. Single nucleotide polymorphisms in intron 2 of the human interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene: further definition of the IL-1b and IL-1Ra polymorphisms in North American Caucasians and Taiwanese Chinese. *Tissue Antigens* 2001;57:318-324