

3 讨论

前方牵引或者前方牵引配合上颌扩弓为临床治疗替牙期骨性反颌的常用方法，但是单纯前方牵引容易产生较大的牙性效应比重并使得上颌牙列拥挤度集中或者上前牙唇倾，上颌骨前移量不明显^[3]。除此之外，传统上颌快速扩弓法还会导致后牙覆盖加大，进一步增加矫治难度。上颌反复扩缩法能够使环上颌骨周围骨缝获得更大程度的松解，可使骨缝效应得到显著增加，矫治效果理想^[4]。

治疗后，观察组 ANS-Mc、N-Mc、MP-SN、U1-SN、B-X、A-X、A-Y、ANB、SNA 高于对照组，L1-MP、SNB 低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。与传统上颌快速扩弓法相比，上颌反复扩缩法能够使患儿颌骨自身生长发育潜力得到激发，还可使牙性效应所占比重获得减少，避免牙弓出现过度扩大现象，从而确保上下颌骨的匹配性和协调性，可使患儿面型获得有效改善^[5]。

综上所述，与传统上颌快速扩弓法相比，替牙期骨性反

颌患儿应用上颌反复扩缩法错牙颌畸形矫治效果更加理想。

〔参考文献〕

- (1) 巴哈尔尼萨·热扎克, 李兆阳, 胡义春, 等. GALL 线评价快速扩弓联合前方牵引治疗替牙期骨性 III 类错殆的疗效 (J). 口腔医学研究, 2020, 36(5): 465-468.
- (2) 金苗, 康卫明, 乔璐, 等. GTRV 法评估快速扩弓联合前方牵引治疗替牙期骨性 III 类错 (殆) 疗效分析 (J). 中国美容医学, 2018, 27(12): 11-15.
- (3) 田瑞雪, 谢小飞, 高益林, 等. 螺旋扩弓器在前方牵引治疗替牙期骨性 III 类错 (殆) 畸形中的疗效评估 (J). 中华全科医学, 2016, 14(9): 1480-1482.
- (4) 张书佳, 王翔宇. 快速扩弓联合前方牵引矫治恒牙期骨性安氏 III 类错殆临床研究 (J). 全科口腔医学电子杂志, 2018, 5(6): 47-48.
- (5) 胡晓颖, 刘春艳, 王雯, 等. 上颌快速扩弓和骨龄对上颌前方牵引疗效的硬组织影响 (J). 实用口腔医学杂志, 2018, 34(6): 765-769.

〔文章编号〕 1007-0893(2020)24-0025-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2020.24.011

CYP2C19 和 MTHFR 基因变异的交互作用与食管癌易感性的关联研究

刘 婷 张丽琴 陈先春 刘 聪 唐金凤 肖九长 肖德俊

(赣州市人民医院, 江西 赣州 341000)

〔摘要〕 目的: 探讨细胞色素 P450C19 (CYP2C19) 和亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 基因变异的交互作用与食管癌易感性的关系。方法: 收集 2017 年 5 月至 2018 年 12 月赣州市人民医院经胃镜和病理检查确诊为新发食管癌患者 100 例, 同时随机抽取相同年龄组无肿瘤病史及家族史的一般人群 200 例 (男女各 100 例) 作为对照, 采用序列特异性引物聚合酶链反应 (PCR-SSP) 法检测患者和正常对照者的 CYP2C19 (*1、*2、*3) 和 MTHFR (C677T) 基因型分布。结果: 两组研究对象的 MTHFR 基因型及等位基因频率分布比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 食管癌组 EM、IM 占比均低于正常对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); PM 占比方面, 食管癌组高于正常对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 食管癌组的 EM 型 *1/*1 型、IM 型 *1/*2 型基因分布均低于正常对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 而在 PM 型中, 食管癌组中 *2/*2 型、*2/*3 型基因分布均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组均无 *3/*3 型基因分布。结论: MTHFR (C677T) 突变跟食管癌的发生无关, CYP2C19 基因慢代谢型增加了食管癌发病的危险性, MTHFR (C677T) 与 CYP2C19 基因突变无关联性。

〔关键词〕 食管癌; 细胞色素 P450C19; 亚甲基四氢叶酸还原酶; 基因变异

〔中图分类号〕 R 735.1 〔文献标识码〕 A

〔收稿日期〕 2020-10-11

〔基金项目〕 赣州市指导性科技计划项目资助课题 (GZ2016ZSF114)

〔作者简介〕 刘婷, 女, 主管技师, 主要研究方向是临床分子诊断及检验科方面。

人类恶性肿瘤种类比较多，食管癌是常见类型，诸多研究认为该病的发生与遗传、地域分布、饮食等因素相关。从全球范围来看，我国食管癌发病率较高，食管癌患者手术或化疗后生活质量差，因此从分子水平上探讨其发病机制，对其进行早期干预，有利于实现食管癌患者的精准化治疗。细胞色素 P450 2C19 (cyto chroe P450 2C19, CYP2C19) 是重要的代谢酶，主要存在于肝脏微粒体内，基因座位于染色体区 10q24.2，由 9 个外显子构成。CYP2C19 有很多单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点，最常见的就是 CYP2C19*2 和 CYP2C19*3，CYP2C19*1 是具有正常催化酶活性的野生型基因，而其余突变型均没有催化酶活性。CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 在亚洲的突变率比较高，与药物代谢关系也最为密切，其中 CYP2C19*2 是指第 5 外显子 681 位碱基发生 G/A 突变，CYP2C19*3 是指第 4 外显子 636 位碱基发生 G/A 突变，这两种突变使终止密码子提前出现，最终导致酶的催化活性降低；亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 是同型半胱氨酸代谢途径中的关键酶，该基因突变可导致血中同型半胱氨酸水平升高，以 C677T 突变最为常见。有研究表明，CYP2C19 和 MTHFR 基因突变与冠心病、肾癌、膀胱癌的发病有关^[1]，但至今无文献报道上述两个基因的变异及其变异的交互作用是否与食管癌的易感性有关联。因此，本研究通过检测食管癌患者外周静脉血中 CYP2C19 基因 CYP2C19*2、CYP2C19*3 和 MTHFR 基因 C677T 多态性分布特征，以探讨这两个基因的突变及其交互作用与食管癌发病的关联作用。

1 资料和方法

1.1 一般资料

严格遵循随机、均衡及盲法原则，收集 2017 年 5 月至 2018 年 12 月本院经胃镜和病理检查确诊为新发食管癌患者 100 例作为食管癌组，其中男 73 例，女 27 例，同时随机抽取相同年龄组无肿瘤病史及家族史的一般人群 200 例 (男女各 100 例) 作为正常对照组，所有研究对象均知情并同意参与本研究。于住院次日、体检当天清晨抽取研究对象外周血 2 mL，乙二胺四乙酸 (ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA) 抗凝，-80 °C 冰箱低温保存。

1.2 方法

1.2.1 外周血 DNA 的提取 EDTA 抗凝管采集的静脉血 2 mL，用天根生物公司生产的血液基因组 DNA 提取试剂盒提取基因组 DNA，提取好的 DNA 置于 -20 °C 冰箱低温保存备用。

1.2.2 基因分析 CYP2C19 基因 CYP2C19*1、CYP2C19*2、CYP2C19*3 和 MTHFR 基因 C677T 分析均采用序列特异性引物聚合酶链反应 (polymerase chain reaction—sequence specific primers, PCR—SSP) 法，提取纯化后的 DNA 样品，

按照天隆生物科技有限公司生产的 CYP2C19*1、CYP2C19*2、CYP2C19*3 检测试剂盒以及 MTHFR677C/T 检测试剂盒说明书配制反应体系，并根据熔解曲线来判断目标位点的基因型。

1.3 观察指标

对两组研究对象 CC、CT、TT 等 MTHFR 基因型及等位基因频率分布情况进行比较。对两组研究对象 CYP2C19 各种基因型分布情况进行对比，包含 EM：快代谢型 (*1/*1 型)；IM：中代谢型 (*1/*2)；PM：慢代谢型 (*2/*2、*2/*3、*3/*3)。对两组 CYP2C19 EM、IM、PM 各代谢类型占比情况进行比较。

1.4 统计学方法

分别统计两组研究对象基因型分布频率，经 Hardy—Weinberg 平衡检验后，使用 SPSS 18.0 统计软件对相关数据进行 χ^2 检验，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2 结果

2.1 两组研究对象的 MTHFR 基因型及等位基因频率分布比较

两组研究对象的 MTHFR 基因型及等位基因频率分布比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。

表 1 两组研究对象的 MTHFR 基因型及等位基因频率分布比较 (n (%))

组别	n	CC	CT	TT
正常对照组	200	80(40.0)	87(43.5)	33(16.5)
食管癌组	100	37(37.0)	45(45.0)	18(18.0)

注：MTHFR—亚甲基四氢叶酸还原酶

2.2 两组研究对象的 CYP2C19 各代谢类型比较

食管癌组 EM、IM 占比均低于正常对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；PM 占比方面，食管癌组高于正常对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 两组研究对象的 CYP2C19 各代谢类型比较 (n (%))

组别	n	EM	IM	PM
正常对照组	200	62(31.0)	112(56.0)	26(13.0)
食管癌组	100	17(17.0) ^a	49(49.0) ^a	34(34.0) ^a

与正常对照组比较，^a $P < 0.05$

注：CYP2C19—细胞色素 P450 2C19

2.3 两组研究对象的 CYP2C19 各种基因型分布比较

食管癌组的 EM 型 *1/*1 型、IM 型 *1/*2 型基因分布均低于正常对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；而在 PM 型中，食管癌组中 *2/*2 型、*2/*3 型基因分布均高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，两组均无 *3/*3 型基因分布，见表 3。

表 3 两组研究对象的 CYP2C19 各种基因型分布比较 (n(%))

组别	n	EM		PM		
		*1/*1	*1/*2	*2/*2	*2/*3	*3/*3
正常对照组	200	62(31.0)	112(56.0)	21(10.5)	5(2.5)	0(0.0)
食管癌组	100	17(17.0) ^b	49(49.0) ^b	20(20.0) ^b	14(14.0) ^b	0(0.0)

与正常对照组比较, ^bP < 0.05
注: CYP2C19 一细胞色素 P450 2C19

3 讨论

食管癌一直是威胁我国居民健康的主要恶性肿瘤。我国食管癌的发病率在全部恶性肿瘤的发病率中约为第 6 位, 死亡率约为第 4 位; 男性食管癌的患病率与死亡率均高于女性, 发病高峰年龄为 45 ~ 80 岁; 农村地区食管癌发病率高于城市地区。食管癌的发病有明显的地域差异, 病因一般认为与亚硝胺类化合物、长期吸烟饮酒、不良饮食习惯相关, 并且食管癌的发病有一定的遗传易感性。

MTHFR 基因属于亚甲基四氢叶酸还原酶蛋白编码基因, 在叶酸代谢甲硫氨酸代谢中, MTHFR 基因是关键酶。MTHFR 蛋白可以使 5,10- 亚甲基四氢叶酸还原为 5- 四氢叶酸, 从而作为甲基的间接供体参与体内嘌呤、嘧啶的合成及 DNA、RNA、蛋白的甲基化, 同时维持体内正常的同行半胱氨酸循环的有效性, 保证 DNA 的合成和甲基化的正常运行。目前大量研究显示, 在对 MTHFR 基因研究中, 已经发现的突变类型接近 20 种^[2]。由于 MTHFR 的热稳定性、酶活性受不同基因突变类型的影响, 表现出不同的热稳定性与酶活性。现阶段, 对第 667 位核苷酸位点的研究最多, 该位点具有高度保守性, 位于 MTHFR 的催化区域, 此位点包含三种基因类型, 即 CT 杂合突变型、CC 纯合野生型和 TT 纯合突变型三种基因型。研究结果显示, 与 CC 野生型基因相比, TT 纯合突变基因型的酶活性仅为其 30 % 左右, CT 杂合突变基因型的酶活性仅为其 60 % 左右^[3]。许多研究表明, MTHFR677 (C > T) 基因位点突变导致酶活性发生变化, 引起 DNA 合成和甲基化异常、同型半胱氨酸血症, 最终导致多种遗传病的发生^[4]。

CYP2C19 基因是细胞色素 P450 药物代谢酶家族中的重要一员, 其基因多态性对 CYP2C19 酶活性的影响起着决定作用^[5]。文献表明, CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷和奥美拉唑的药效起着重要作用^[6-7], MTHFR 基因是一个重要的代谢酶基因, 该酶是叶酸代谢循环的关键限速酶之一, 与 DNA 甲基化及 DNA 合成相关通过影响叶酸的代谢, 其多态性与 H 型高血压、高尿酸、胃癌等有关联^[8-9], 但至今尚无文献表明 CYP2C19 和 MTHFR 基因的交互作用对食管癌的发生有无相关。

本研究通过检测 100 例食管癌患者和 200 例正常人 CYP2C19 和 MTHFR 基因多态性, 结果显示两组研究对象的 MTHFR 基因型及等位基因频率分布比较, 差异均无统计学

意义 (P > 0.05); 食管癌组 EM、IM 占比均低于正常对照组, 差异具有统计学意义 (P < 0.05); PM 占比方面, 食管癌组高于正常对照组, 差异具有统计学意义 (P < 0.05); 食管癌组的 EM 型 *1/*1 型、IM 型 *1/*2 型基因分布均低于正常对照组, 差异具有统计学意义 (P < 0.05); 而在 PM 型中, 食管癌组中 *2/*2 型、*2/*3 型基因分布均高于对照组, 差异具有统计学意义 (P < 0.05), 两组均无 *3/*3 型基因分布; 另外, 笔者通过本研究发现, CYP2C19 和 MTHFR 基因型别之间无相互关联。因此, 本研究表明, CYP2C19 基因突变跟食管癌有关, CYP2C19 慢代谢型增加了食管癌发生的风险, 但还不能说明该基因突变是不是食管癌发病的原因, 需要进一步深入研究。此外, 本研究表明 MTHFR 基因多态性与食管癌无相关性, 这跟陈康等人^[10]的研究结果相符。

综上所述, CYP2C19 基因突变食管癌有关, MTHFR677 (C > T) 基因多态性与食管癌无相关性, CYP2C19 和 MTHFR 基因型别之间无相互关联。

[参考文献]

- (1) 金百治, 陈枢青, 蔡松良, 等. CYP2C19 遗传多态性与膀胱癌易感性关系的研究 (J). 中华泌尿外科杂志, 2000, 21(11): 15-17.
- (2) 熊薇, 饶津宁, 谭世桥. MTHFR 基因突变与中国汉族妇女特发性卵巢早衰相关性研究 (J). 四川大学学报 (医学版), 2018, 60(6): 904-909.
- (3) 张金芳, 赵瑾, 李锋, 等. MTHFR 基因多态性与食管癌的研究 (J). 医学综述, 2005, 11(10): 885-887.
- (4) 袁红昌, 崔智真, 惠红岩, 等. 豫北地区汉族人群 MTHFR (677C>T), 等基因分析及临床意义 (J). 中国免疫学杂志, 2020, 36(14): 1751-1755.
- (5) 刘玉兰, 吴允凤, 高川川, 等. 北京地区冠心病患者 CYP2C19 基因多态性检测 (J). 标记免疫分析与临床, 2019, 26(3): 361-363, 367.
- (6) 唐发宽, 林乐健, 华宁, 等. CYP2C19 基因多态性与介入治疗后氯吡格雷药物疗效的相关性研究 (J). 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(9): 911-914.
- (7) 胡祥鹏, 许建明, 胡咏梅, 等. CYP2C19 基因多态性对奥美拉唑在中国人体内的药物动力学和药效学的影响 (J). 中国药理学通报, 2005, 21(10): 67-70.
- (8) 王涛, 胡永华, 李立明, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因和血压水平的遗传流行病学研究 - 同胞对连锁分析 (J). 中华流行病学杂志, 2000, 20(3): 38-41.
- (9) 石海燕, 董砚虎, 南海荣, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 突变与高尿酸血症的相关性研究 (J). 中国糖尿病杂志, 2006, 14(3): 178-181.
- (10) 陈康, 金澄宇, 努尔兰·阿汗. MTHFR 基因多态性与哈萨克族食管癌发病率的关系 (J). 癌症进展, 2018, 16(9): 1108-1110, 1126.