文章编号:1000-5404(2008)13-1231-04

论著

CYP2E1 基因多态性与肺癌遗传易感性的关系

李代蓉[1],周清华[2],郭占林[3],袁天柱[3],朱 文[3],王艳萍[3],陈晓禾[3] ([1]重庆市肿瘤研究所肿瘤内科,重庆 400030;[2]天津医科大学天津总医院肿瘤科,天津肺癌研究所,天津 300052;[3]四川大学华西医院肺癌分子实验室,成都 610041)

摘 要:**目的** 研究 CYP2E1 基因多态性与中国四川汉族人群肺癌遗传易感性之间的相关性。**方法** 应用 PCR-RFLP 技术检测 150 例中国四川汉族肺癌患者和 152 例健康人的 CYP2E1 基因 *Rsa* Ⅰ/*Pst* Ⅰ和 *Dra* Ⅰ多态性的分布频率,并分析了这两种基因多态性与中国四川汉族人群肺癌遗传易感性之间的相关性,以及与吸烟在肺癌易感性中的交互作用。**结果** ①CYP2E1 基因 *Rsa* Ⅰ/*Pst* Ⅰ和 *Dra* Ⅰ多态基因型分布频率在 2 组间比较无显著性差异(分别为 $\chi^2=3.186$,$P=0.203$ 和 $\chi^2=1.756$,$P=0.416$);②按照吸烟因素分层,携带 c1/c1 基因型的不吸烟个体较携带突变基因型的个体肺癌风险显著增加($OR=2.453$,95% $CI=1.140\sim5.276$,$P=0.022$);③与携带至少 1 个突变 *c2* 基因型的个体比较,携带 c1/c1 基因型的个体患肺腺癌的风险显著增加($OR=2.440$,95% $CI=1.235\sim4.820$,$P=0.01$);④没有发现 *Dra* Ⅰ多态性与肺癌风险之间的相关性。**结论** ①CYP2E1 的 c1/c1 基因型为中国四川汉族人群肺癌易感基因型;②*Rsa* Ⅰ/*Pst* Ⅰ多态性与中国四川汉族人群患肺腺癌的风险显著相关;③*Dra* Ⅰ多态性与中国四川汉族人群肺癌风险无相关性。

关键词:肺癌;多态性 遗传易感性;代谢酶基因;CYP2E1
中图法分类号:R181.33;R394.2;R737.7 **文献标识码**:A

Association between genetic polymorphisms of CYP2E1 and lung cancer susceptibility: a case control study

LI Dai-rong[1], ZHOU Qing-hua[2], GUO Zhan-lin[3], YUAN Tian-zhu[3], ZHU Wen[3], WANG Yan-ping[3], CHEN Xiao-he[3] ([1]Department of Tumor, Chongqing Tumor Institute, Chongqing 400030; [2]Tianjin Lung Cancer Institute, General Hospital of Tianjin Medical University Tianjin, Tianjin 300052; [3]Key Laboratory of Lung Cancer Molecular Biology of Sichuan Province, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the correlation between the polymorphisms of CYP2E1 gene and the susceptibility of lung cancer in Chinese population. **Methods** Polymorphisms of CYP2E1 *Rsa* Ⅰ/*Pst* Ⅰ and *Dra* Ⅰ were detected in 150 patients with lung cancer and 152 healthy controls in Chinese Sichuan Han subjects by PCR-RFLP. The associations between genetic polymorphisms and susceptibility of lung cancer in Chinese Sichuan Han subjects were analyzed. The interaction among genotype, smoking status and lung cancer susceptibility were also analyzed. **Results** ① No significant difference in the frequencies of CYP2E1 *Rsa* Ⅰ/*Pst* Ⅰ and *Dra* Ⅰ genotypes were found between the two groups ($\chi^2=3.186$, $P=0.203$ and $\chi^2=1.756$, $P=0.416$ respectively); ② Considering the smoking status, more risk of lung cancer was detected in the nonsmokers carried with c1/c1 genotype compared with those mutant genotypes (c1and c2) carriers ($OR=2.453$, 95% $CI=1.140-5.276$, $P=0.022$); ③ More risk of adenocarcinoma was found in the individuals who carried with c1/c1genotype than in those carried with at least one c2 genotypes ($OR=2.440$, 95% $CI=1.235-4.820$, $P=0.01$); ④ No remarkable association between polymorphisms of CYP2E1 *Dra*Ⅰ genotypes and the susceptibility of lung cancer were found. **Conclusion** ① CYP2E1 c1/c1 genotype is susceptible genotype for lung cancer in Chinese Sichuan Han population in China; ② The polymorphisms of CYP2E1 *Rsa*Ⅰ/*Pst*Ⅰ are closely associated with the increased risk for adenocarcinoma in Chinese Sichuan Han population; ③ No association between CYP2E1 *Dra*Ⅰ polymorphism and lung cancer risk is found.

Key words: lung cancer; polymorphism; genetic susceptibility; metabolizing enzyme genes; CYP2E1

基金项目:国家"十五"攻关基金(2001BA703B11)
Supported by the "Tenth Five-Year Plan" for Sci & Tech Research of China (2001BA703B11)
作者简介:李代蓉,女,重庆市万州区人,博士,副主任医师,主要从事肺癌的基础与临床方面的研究,发表论文 6 篇。电话:(023)65313873,E-mail:lidairong@sohu.com
通信作者:周清华,E-mail:zhouqh1016@yahoo.com.cn
收稿日期:2007-07-10 **修回日期**:2007-11-28

CYP2E1 是一种重要的Ⅰ相代谢酶，它所编码的二甲基亚硝胺 D-脱甲基酶是体内代谢激活烟草中亚硝胺类化合物的主要酶类。烟草中的几种重要前致癌物如 N-硝基去甲烟碱（NNN）、4-甲基尼古酰基-1-吡啶基 1-丁酮（NNK）等的激活都需要 CYP2E1 的参与[1]。因此 CYP2E1 的多态性可能影响到不同个体的肺癌易感性。为了探讨 CYP2E1 基因多态性与中国人肺癌易感性的相关性，本研究应用 PCR-RFLP 技术检测了 150 例中国四川汉族肺癌患者和 152 例中国四川汉族健康人的 CYP2E1 基因的 *Pst* Ⅰ/*Rsa* Ⅰ多态性和 *Dra* Ⅰ多态性，并分析了他们与肺癌易感性的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

肺癌组来源于 2002 年 5 月至 2004 年 12 月在四川大学华西医院心胸外科住院手术的肺癌患者。本研究共纳入符合条件的肺癌患者 150 例和健康对照 152 例，其中肺癌组男性 115 例（76.7%），女性 35 例（23.3%），平均年龄 57.10 岁。对照组男性 117 例（77.0%），女性 35 例（23.0%），平均年龄 54.82 岁，两组在性别和年龄方面无统计学差异（$P>0.05$）。所有患者经病理组织学确诊为原发性肺癌，术前未经任何抗癌治疗，无肺癌家族史和职业致癌物接触史。对照组是同期的健康体检人群。其中吸烟者指目前吸烟者或戒烟不足 1 年者，其余归为不吸烟者。年吸烟量以包-年（pack-years，平均每天吸烟包数与吸烟年数的乘积）计算。

1.2 样本收集和基因组 DNA 的提取

肺癌组和对照组均抽取空腹外周静脉血样本 2 ml，于 -80 ℃冰箱保存，应用赛百盛基因组 DNA 快速提取试剂盒提取 DNA。

1.3 CYP2E1 *Rsa* Ⅰ/*Pst* Ⅰ基因多态性和 *Dra* Ⅰ基因多态性的检测

应用 PCR-RFLP 法检测。引物设计参照文献[2]，由赛百盛公司合成。

1.3.1 PCR 扩增 *Rsa* Ⅰ/*Pst* Ⅰ多态位点引物序列分别为 5′-TTCATTCTGTCTTCTAACTGG-3′（上游引物）和 5′-CCAGTCGAGTCTACATTGTCA-3′（下游引物），扩增片断长度为 410 bp。PCR 反应体系总体积为 30 μl。其中模板 DNA 100 ng，引物各 1.2 μmol/L，dNTP 0.2 mmol/L，2 mmol/L $MgCl_2$，*Taq* 酶 1.5 U。PCR 反应条件 94 ℃预变性 3 min 后进入热循环，94 ℃ 1 min，62 ℃ 1 min，72 ℃ 1 min，循环 35 次，最后 72 ℃延伸 7 min。*Dra* Ⅰ多态位点引物序列分别为 5′-TCGTCAGTTCCTGAAAGCAGG-3′（上游引物）和 5′-GAGCTCTGATGCAAGTATCGCA-3′（下游引物），扩增片断长度为 995 bp。PCR 反应体系及反应条件同上。分别用 1.5% 和 1% 的琼脂糖凝胶电泳检测 *Rsa* Ⅰ/*Pst* Ⅰ和 *Dra* Ⅰ扩增产物。

1.3.2 酶切分析 酶切体系总体积为 15 μl。在 *Rsa* Ⅰ/*Pst* Ⅰ扩增产物中分别加入 *Rsa* Ⅰ内切酶（Promega 公司）和 *Pst* Ⅰ内切酶（华美公司）10 U，37 ℃水浴反应 3 h。酶切产物用 2% 琼脂糖凝胶电泳分析。在 *Dra* Ⅰ扩增产物中加入 *Dra* Ⅰ内切酶（华美公司）10 U，37 ℃水浴反应 3 h。酶切产物用 1.5% 琼脂糖凝胶电泳分析。分别于凝胶成像仪下观察各结果并记录保存。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 12.0 统计软件对数据进行统计学分析。t 检验比较两组间年龄差异，χ^2 检验比较两组间的性别和吸烟情况。分别计算各组 CYP2E1 基因多态基因型频率，并由基因型计算等位基因频率，χ^2 检验确定其是否符合 Hardy-Weinberg 平衡，χ^2 检验比较基因型的组间分布频率。应用 logistic 单因素和多因素回归分析计算比值比（odds ratios，*OR*）和 95% *CI* 以分析和比较不同基因型与患肺癌风险之间的相关性，并排除年龄、性别和吸烟状况等混杂因素的影响。

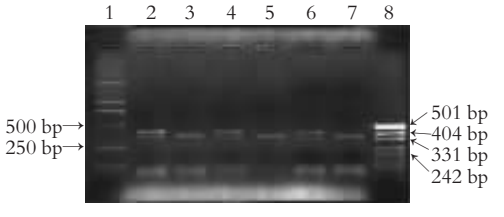
2 结果

2.1 肺癌组和对照组一般资料比较

肺癌组的吸烟者比例（65.3%）高于对照组（34.2%），年吸烟量也相应高于对照组，分别为（18.98 ± 20.89）、（7.46 ± 13.86）包-年，两组间差异有统计学意义（$P=0.00$）。其中肺癌组共纳入鳞癌 70 例（46.7%），腺癌 61 例（40.7%），其他病理类型 19 例（12.7%），包括腺鳞癌 10 例，小细胞癌 3 例，类癌 2 例，癌肉瘤 2 例，大细胞癌和混合细胞癌各 1 例。

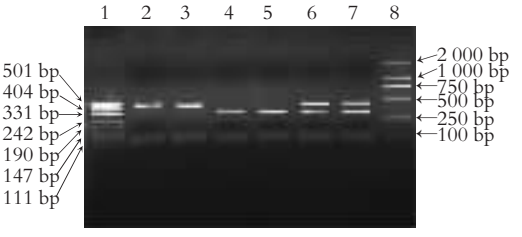
2.2 CYP2E1 *Rsa* Ⅰ/*Pst* Ⅰ和 *Dra* Ⅰ多态基因型酶切结果

Rsa Ⅰ/*Pst* Ⅰ多态性 3 种基因型的酶切图谱见图 1 和图 2。*Rsa* Ⅰ酶切产物：c1/c1 基因型产生 360 bp 和 50 bp 2 个片断，c2/c2 基因型为 410 bp 1 个片断，c1/c2 基因型产生 410、360、50 bp 3 个片断。*Pst* Ⅰ酶切产物：c1/c1 为 410 bp 1 个片断；c2/c2 产生 290 bp 和 120 bp 2 个片断；c1/c2 为 410、290、120 bp 3 个片断。*Dra* Ⅰ基因多态性的酶切图谱见图 3。DD 基因型酶切后产生 572、302 和 121 bp 3 个片断，CC 基因型为 874 bp 和 121 bp 2 个片断，而 DC 基因型有 874、572、302 和 121 bp 共 4 个片断。



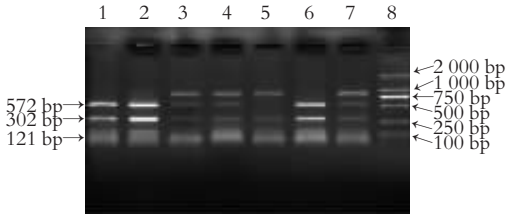
1,8：DNA 标准；3,5,7：野生型；2,4,6：杂合型

图1 CYP2E1 基因的 *Rsa* Ⅰ酶切图谱



1,8：DNA 标准；2,3：野生型；6,7：杂合型；4,5：突变纯合型

图2 CYP2E1 的 *Pst* Ⅰ酶切图谱



1,2,6 野生型;3,4,7 杂合型;5 突变纯合型;8 DNA 标准

图 3　CYP2E1 的 *Dra* Ⅰ酶切图谱

2.3　CYP2E1 *Rsa* Ⅰ/*Pst* Ⅰ和 *Dra* Ⅰ基因多态性分布频率及与肺癌易感性的关系

两组 *Rsa* Ⅰ/*Pst* Ⅰ基因型分布和 *Dra* Ⅰ基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡。肺癌组的 c1/c1、c1/c2 和 c2/c2 基因型频率分别为 62.7%、34.7% 和 2.7%,对照组的 3 种基因型频率分别为 54.6%、41.4% 和 3.9%,两组间基因型频率无差异($\chi^2=3.19$,$P=0.20$)。与携带含有 c2 等位基因的基因型的个体比较,携带 c1/c1 基因型的个体患肺癌的风险增加($OR=1.58$,95% $CI=0.96\sim2.60$,$P=0.07$)。

肺癌组 DD,DC 和 CC 基因型频率分别为 58.7%、35.3% 和 6%,对照组频率分别为 52%、40.1% 和 7.9%,两组之间的频率差异没有统计学意义($\chi^2=1.76$,$P=0.42$)。携带突变 C 基因的个体患肺癌的危险性小于 DD 基因型的个体($OR=0.72$,95% $CI=0.44\sim1.18$,$P=0.19$)。

2.4　CYP2E1 *Rsa* Ⅰ/*Pst* Ⅰ和 *Dra* Ⅰ基因多态性与不同病理类型肺癌的关系

与携带至少一个突变 c2 基因的个体比较,携带 c1/c1 基因型的个体患肺腺癌的风险显著增加($OR=2.15$,95% $CI=1.13\sim4.10$,$P=0.02$)。按年龄、性别和吸烟等因素调整后这种风险增加仍然存在($P=0.01$)。没有发现 *Dra* Ⅰ基因多态性与肺癌病理类型之间的相关性(表 1)。

2.5　CYP2E1 *Rsa* Ⅰ/*Pst* Ⅰ和 *Dra* Ⅰ基因多态性、吸烟与肺癌易感性的关系

按照吸烟因素分层,与携带至少一个突变 c2 的基因型不吸烟个体比较,携带 c1/c1 基因型的不吸烟个体肺癌易感性显著增加($OR=2.45$,95% $CI=1.14\sim5.28$,$P=0.02$)(表 2,3)。

表 1　CYP2E1 *Rsa* Ⅰ/*Pst* Ⅰ基因型和 *Dra* Ⅰ基因型与肺癌病理类型的关系[例数(%)]

组别	n	基因型		OR^a(95% CI)	P^a	基因型		OR^a(95% CI)	P^a
		c1/c2 + c2/c2	c1/c1			DD	DC + CC		
对照组	152	69(45.4)	83(54.6)	1.00		79(52.0)	73(48.0)	1.00	
肺癌组									
鳞癌	70	31(44.3)	39(55.7)	1.03(0.54~1.97)	0.94	40(57.1)	30(42.9)	1.21(0.67~2.17)	0.53
腺癌	61	17(27.9)	44(72.1)	2.44(1.24~4.82)	0.01	39(63.9)	22(36.1)	1.64(0.87~3.07)	0.13
其他	19	8(42.1)	11(57.9)	1.20(0.45~3.21)	0.72	9(47.4)	10(52.6)	0.84(0.32~2.17)	0.71

a:按照年龄、性别和吸烟状况调整

表 2　CYP2E1 *Rsa* Ⅰ/*Pst* Ⅰ基因型和 *Dra* Ⅰ基因型与吸烟及肺癌易感性的关系[例数(%)]

基因型	不吸烟人群				吸烟人群			
	对照组	肺癌组	OR^a(95% CI)	P^a	对照组	肺癌组	OR^a(95% CI)	P^a
c1/c2 + c2/c2	46(46.0)	14(26.9)	1.00		23(44.2)	42(42.9)	1.00	
c1/c1	54(54.0)	38(73.1)	2.45(1.14~5.28)	0.02	29(55.8)	56(57.1)	1.061(0.53~2.12)	0.87
DD	54(54.0)	32(61.5)	1.00		25(48.1)	56(57.1)	1.00	
DC + CC	46(46.0)	20(38.5)	0.739(0.36~1.51)	0.407	27(51.9)	42(42.9)	0.745(0.37~1.49)	0.40

a:按照年龄、性别和吸烟状况调整

表 3　CYP2E1 *Rsa* Ⅰ/*Pst* Ⅰ基因型和 *Dra* Ⅰ基因型与吸烟量及肺癌易感性的关系[例数(%)]

年吸烟量(包-年)	基因型	对照组	肺癌组	OR^a(95% CI)	P^a
0	c2/c2	4(4.0)	2(3.8)	1.00	
	c1/c1	54(54.0)	38(73.1)	1.14(0.18~7.29)	0.89
	c1/c2	42(42.0)	12(23.1)	0.43(0.06~2.91)	0.38
≤20	c2/c2	1(3.1)	1(2.4)	1.00	
	c1/c1	19(59.4)	23(56.1)	1.37(0.08~24.55)	0.83
	c1/c2	12(37.5)	17(41.5)	1.52(0.08~28.14)	0.78
>20	c2/c2	1(5.0)	1(1.8)	1.00	
	c1/c1	10(50.0)	33(57.9)	2.49(0.14~44.39)	0.54
	c1/c2	9(45.0)	23(40.4)	2.30(0.13~42.17)	0.57
0	DD	54(54.0)	32(61.5)	1.00	
	DC	38(38.0)	17(32.7)	0.72(0.34~1.53)	0.39
	CC	8(8.0)	3(5.8)	0.85(0.19~3.74)	0.83
≤20	DD	14(56.0)	21(67.7)	1.00	
	DC	9(36.0)	8(25.8)	0.63(0.19~2.11)	0.45
	CC	2(8.0)	2(6.5)	0.47(0.05~3.99)	0.49
>20	DD	11(40.7)	35(52.2)	1.00	
	DC	14(51.9)	28(41.8)	0.66(0.26~1.70)	0.39
	CC	2(7.4)	4(6.0)	0.61(0.10~3.87)	0.60

a:按照年龄、性别和吸烟状况调整

3　讨论

CYP2E1 基因定位于 10q24.3-qter,由 9 个外显子和 8 个内含子共 11 413 个碱基组成,编码 493 个氨基酸组成的功能蛋白质。目前已经发现 CYP2E1 基因多态性位点共有 6 种。*Pst* Ⅰ/*Rsa* Ⅰ多态是位于 CYP2E1 基因 5′端的两个连锁多态,它的纯合野生型,杂合型和纯合突变型分别被称为 c1/c1、c1/c2 和 c2/c2 基因型。c2/c2 基因型与 c1/c1 基因型的区别在于 1 259 位 G→C 形成了一个 *Pst* Ⅰ切点,且因为 C→T 丧失了 c1/c1 基因型在 1 019 位点的一个 *Rsa* Ⅰ切点。因为 CYP2E1 的转录激活区域位于 5′端,而 *Rsa* Ⅰ多态位点正好位于转录因子 HNF1 结合区域,可能影响基因的表达水平。*Dra* Ⅰ多态性发生在内含子 6,包括野生基因型 DD,杂合基因型 DC 和纯合突变基因型 CC 3 种。*Dra* Ⅰ多态对 CYP2E1 酶活性的影响目前尚不清楚[3]。

文献[4]报道,c2/c2 基因型频率在高加索人中为 2%,非裔美国人为 2% ~5%,日本人为 24% ~27%。本研究得到的 c2/c2 基因型频率在肺癌和对照组分别为 2.7% 和 3.9%,c2 等位基因频率分别为 0.2 和 0.4,与日本人群和台湾人群[5]频率接近,和国内其他报道相似[6,7],但与高加索人群有差异较大,说明 c2 基因的分布频率有明显的种族差异。

体内研究显示,CYP2E1 的 *Rsa* Ⅰ突变纯合子相对于 *Rsa* Ⅰ的野生型基因酶活性较低,说明 c2 可能是一个肺癌保护基因。文献报道 CYP2E1 的多态性与日本人群和美国人群中的肺癌发生密切相关[1]。在日本人群中[2],*Rsa* Ⅰ的变异等位基因,特别是纯合变异基因在肺癌和健康对照人群之间有显著差异,携带 c2/c2 的个体患肺癌的风险下降了 10 倍。Wang 等[5]在台湾人群的研究以及国内李之山等[6]在北方人群的研究也支持 c1/c1 基因型与肺癌风险增加相关,但在高加索人群中未能重复该结果[1]。本研究显示,携带 c1/c1 基因型的个体患肺癌的风险增加但不具有统计学意义,这与汪保国等[7]的研究结果一致。

流行病学研究证明吸烟是导致肺癌的最主要的病因,但并非所有吸烟者都发展成为肺癌,这说明不同个体对烟草中致癌物的敏感性不同。因此,本研究从不同角度探讨了 CYP2E1 基因多态性和吸烟以及肺癌易感性之间的关系。迄今,有关 *Rsa* Ⅰ/*Psa* Ⅰ多态性和吸烟与肺癌易感性的关系的研究结果出入较大。在以前吸烟的墨西哥美国人群中,携带 c1/c1 基因型的患者较 c2 基因型的患者在较早年龄和低包-年暴露下发展为肺癌[1]。而 Wang 等[8]报道携带 c2 基因型的不吸烟中国人群有患肺癌风险的显著下降。本研究也观察到相似的结果,推测 c1/c1 基因型对低烟草暴露的中国人群患肺癌的影响可能较明显。

进一步分析 CYP2E1 与肺癌病理类型的关系,尽管多有报道认为 c1/c1 增加患肺鳞癌的风险[1],但既往实验室研究结果显示[9],NNK 的致癌作用表现出对肺的显著器官特异性,不论实验物种类和给予途经,它都可以诱导肺肿瘤,且主要是肺腺瘤和腺癌。而 CYP2E1 是 NNK 的主要代谢活化酶,本研究得到的 c1/c1 基因型个体患腺癌风险显著增加的结果可能更支持 CYP2E1 基因过表达在肺腺癌的病理发生上扮演重要角色。

Dra Ⅰ多态性分布同样存在种族差异。在台湾人中 C 等位基因频率为 20% ~26%,高加索人和非裔美国人分别为 10% ~11% 和 8%[10]。本研究对照组 C 等位基因频率为 0.40,肺癌组为 0.28,总 C 基因频率为 0.34,与在台湾和日本人群[2]得到的结果相似。

相对于 *Rsa* Ⅰ/*Pst* Ⅰ多态性的研究,针对 CYP2E1 的 *Dra* Ⅰ多态与肺癌遗传易感性的相关性方面开展的研究要少得多,不同种族的结果也不尽相同。在日本人群中[2],CC 基因型与 5 倍下降的肺腺癌风险相关。在美国人群中的研究也得到相似的结果,但高加索人群中的研究并不支持该结果。本研究未观察到 *Dra* Ⅰ多态性在肺癌组和对照组间的分布差异,也没有找到 *Dra* Ⅰ多态性与肺癌易感性之间相关性的证据。结合其他中国人群中的研究[11],尽管中国人群 *Dra* Ⅰ突变基因频率与日本人群相近,但可能由于其他环境暴露等因素的影响,该多态性对中国人群肺癌易感性的影响较小。

我们的初步研究结果支持 CYP2E1 基因的 c1/c1 基因型可能是肺癌易感基因型,*Rsa* Ⅰ/PstI 多态性与增加的中国四川汉族人群患肺腺癌风险相关,而目前结果没有显示 *Dra* Ⅰ多态性与中国四川汉族人群肺癌易感性之间的相关性。

参考文献:

[1] Bartsch H, Nair U, Risch A, *et al*. Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2000, 9(1):3 -28.

[2] Le-Marchand L, Sivaraman L, Pierce L, *et al*. Associations of CYP1A1, GSTM1, and CYP2E1 polymorphisms with lung cancer suggest cell type specificities to tobacco carcinogens[J]. Cancer Res, 1998, 58(21):4858 -4863.

[3] 李代蓉,周清华. 肺癌遗传易感性的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2003, 6(2):158 -162.

[4] Kato S, Shields P G, Caporaso N S, *et al*. Cytochrome P450IIE1 genetic polymorphisms, racial variation, and lung cancer risk[J]. Cancer Res, 1992, 52(23):6712 -6715.

[5] Wang S L, Lee H, Chen K W, *et al*. Cytochrome P4502E1 genetic polymorphisms and lung cancer in a Taiwanese population[J]. Lung Cancer, 1999, 26(1):27 -34.

[6] 李之山,谭 文,邵 康,等. 中国人肺癌易患性与 CYP2E1 基因多型性相关[J]. 中华肿瘤杂志, 2000, 22(1):5 -7.

[7] 汪保国,陈思东,陈 阳,等. 细胞色素 P450 2E1 和 1A1 多态性与肺癌关系的病例对照研究[J]. 肿瘤防治杂志, 2004, 11(7):681 -684,702.

[8] Wang J, Deng Y, Li L, *et al*. Association of GSTM1, CYP1A1 and CYP2E1 genetic polymorphisms with susceptibility to lung adenocarcinoma: a case-control study in Chinese population[J]. Cancer Sci, 2003, 94(5):448 -452.

[9] Hoffmann D, Rivenson A, Hecht S S. The biological significance of tobacco-specific N-nitrosamines: smoking and adenocarcinoma of the lung[J]. Crit Rev Toxicol, 1996, 26(2):199 -211.

[10] Stephens E A, Taylor J A, Kaplan N, *et al*. Ethnic variation in the CYP2E1 gene: polymorphism analysis of 695 African-Americans, European-Americans and Taiwanese[J]. Pharmacogenetics, 1994, 4(4):185 -192.

[11] 黄跃华,王庆松,朱莉贞,等. 中国汉族人群细胞色素 P_{450}2E1 基因多态性与肺癌的相关性[J]. 中国临床药理学杂志, 2000, 16(5):350 -352.

(编辑 王 红)