

中国人群谷胱甘肽转移酶 M1 和 T1 的基因多态性分析:系统综述及吉林省结核涂阳人群研究

李晓婷 袁燕莉 夏惜惜 于宝柱 张铁娟 刘欧 吕晓珍 詹思延

【摘要】 目的 了解谷胱甘肽转移酶 M1(GSTM1)和 T1(GSTT1)基因多态性在中国人群及吉林省结核涂阳人群中的分布。**方法** 采用系统综述方法,以“GSTM1/GSTT1+多态性”为关键词搜索国内发表于 2009 年 1 月以前、研究类型为横断面研究或队列研究基线的文献,经综合分析获得 GSTM1、GSTT1 基因多态性分布信息。以吉林省 14 个县(区)2007 年 11 月至 2008 年 5 月间的全部结核涂阳病例(共 1120 名)为研究对象,采用多重 PCR 法检测 GSTM1、GSTT1 基因型。**结果** 系统综述得到中国人群 GSTM1、GSTT1 基因纯合缺失型和 GSTM1-GSTT1 联合缺失基因型频率分别为 54.2%、46.8%和 26.2%,其中以汉族为主的人群分别为 53.4%、44.9%和 25.5%;本研究中吉林省结核涂阳人群相应频率分别为 57.2%、20.4%和 13.7%,GSTM1、GSTT1 基因型及组合基因型分布的性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。与系统综述结果相比,本研究人群 GSTM1 纯合缺失基因型频率偏高($P=0.016$),GSTT1 纯合缺失基因型和 GSTM1-GSTT1 联合缺失基因型频率明显偏低(P 值均 <0.001)。**结论** GSTM1、GSTT1 基因多态性分布存在种族差异;本研究人群结果与系统综述结果的统计学差异可能是由于前者样本量较大、既往研究对象多为南方人群所致。

【关键词】 谷胱甘肽转移酶;基因多态性;结核;系统综述

Genetic polymorphism of glutathione-S-transferase M1 and T1: a systematic review in Chinese population and a pilot study in smear-positive pulmonary tuberculosis cases of Jilin province LI Xiao-ting*, YUAN Yan-li, XIA Yin-yin, YU Bao-zhu, ZHANG Tie-juan, LIU Ou, LV Xiao-zhen, ZHAN Si-yan. *Department of Epidemiology and Bio-statistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China*

Corresponding author: ZHAN Si-yan, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the distribution of glutathione-S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) genes polymorphisms in Chinese population and smear-positive pulmonary tuberculosis cases of Jilin province. **Methods** Articles about GSTM1 and GSTT1 genes polymorphisms published before 2009 in China were searched. The study population was obtained from fourteen counties (or districts) of Jilin province, which included all cases from November, 2007 to May, 2008, totally 1120. The genotypes of GSTM1 and GSTT1 were detected by multiplex PCR technique. **Results** The frequencies of GSTM1 and GSTT1 'null' genotypes and combination M1-T1 'null' genotype acquired from systematic review were 54.2%, 46.8% and 26.2%, respectively, in Chinese Hans they were 53.4%, 44.9% and 25.5%, and in our research they are 57.2%, 20.4% and 13.7%, respectively. No significant differences between the frequencies of males and females as well as among that of different age groups were observed ($P>0.05$). The frequency of GSTM1 'null' genotype in our research is slightly higher than that in systematic review ($P=0.016$), and the frequencies of GSTT1 'null' genotype and combination M1-T1 'null' genotype and are significantly lower than those in systematic review (both $P<0.001$). **Conclusion** The frequencies of GSTM1 and GSTT1 'null' genotypes were different among ethnics. The statistical difference between systematic review and our research may due to our large sample size and mostly Southern people in previous studies.

【Key words】 Glutathione-S-transferase; Genetic polymorphism; Tuberculosis; Systematic review

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.05.022

基金项目:国家自然科学基金(30771847);中国全球基金第一轮结核病项目实施性研究(TB07-030)

作者单位:100191 北京大学医学部公共卫生学院流行病与卫生统计学系(李晓婷、夏惜惜、吕晓珍、詹思延);吉林省疾病预防控制中心(袁燕莉、于宝柱、张铁娟);北京大学医学部药学院(刘欧)

通信作者:詹思延, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

人类谷胱甘肽转移酶 (glutathione-S-transferase, GST) 是参与体内药物代谢的重要酶系, SH 基团与药物毒性代谢产物结合后能够加速其清除速度, 减轻药物的肝细胞毒性, 在防止药物性肝损害的发生方面具有重要作用^[1-4]。编码 GST 的蛋白超基因家族主要包括 A、M、P、T 和 S, 已发现 GSTM1、GSTT1 在人群中呈多态性分布。研究表明, GSTM1、GSTT1 基因多态性与抗结核药物致肝损害的易感性有关^[5-9]。由于不同人群代谢酶基因多态性的频率分布存在差异, 导致不同人群对抗结核药物致肝损害的易感性也不同, 为了解 GSTM1、GSTT1 基因多态性在中国人群及吉林省结核人群中的分布并为抗结核药物致肝损害的遗传易感性研究提供基础数据, 本研究对既往国内文献来源的 GSTM1、GSTT1 基因多态性频率进行系统综述, 并对吉林省 1120 名结核病例的 GSTM1、GSTT1 基因多态性进行检测。

对象与方法

1. 系统综述:

(1) 文献检索对象: 国内 1995 年 1 月至 2008 年 12 月期间发表的与 GSTM1、GSTT1 多态性相关的中文文献。检索时间为 2009 年 1 月, 主要进行数据库检索, 即对《中国生物医学文献光盘数据库》(CBMDISC) 和中国期刊网全文专题数据库 (CNKI) 医药卫生部分, 以关键词“GSTM1/GSTT1+多态性”进行模糊匹配检索, 人工过滤上述检索到的文章, 确定与 GSTM1、GSTT1 多态性相关的文章下载全文, 对 CBMDISC 中检到的未包含在 CNKI 中的文章, 通过检索中国学位论文全文数据库 (万方)、维普科技期刊全文数据库及人工检索获得全文; 辅以文献追溯和手工检索等方法, 收集此期间公开发表的期刊论文和未公开发表的学位论文。

(2) 文献纳入排除标准: 纳入标准为①报告中国人群 GSTM1、GSTT1 多态性频率或提供可统计 GSTM1、GSTT1 多态性频率的数据; ②研究类型为横断面研究或队列研究基线; ③研究对象之间无血缘关系。排除标准为①信息不完整或不清晰; ②研究对象具有已报道的、可能与 GSTM1、GSTT1 多态性相关的特征或患有已报道的、可能与 GSTM1、GSTT1 多态性相关的疾病, 如癌症、苯中毒等; ③重复发表或同一研究。

(3) 数据提取及统计学处理: 对检索到的文献, 使用 EpiData 3.1 软件建立文献摘录表, 进行数据提取, 而后转为 SPSS 数据库, 使用 SPSS 15.0 软件进行

统计学分析, 检验水平 α 设为 0.05。

(4) 质量控制: ①对进行文献摘录的人员进行系统培训, 统一标准、填写方法及 EpiData 软件录入有关注意事项; ②对摘录资料进行严格质量检查、核对, 包括资料完整性检查和正确性检查, 文献全面检索、变量提取和数据录入工作完成后, 随机抽取 5% 的文献进行复核, 保证完整率和正确率均在 95% 以上, 否则将对所有文献重新复核摘录; ③在分析阶段, 如对文献摘录内容各项目有疑问, 则与原始文献重新核对, 以确保数据的准确性。

2. 现场研究: 采用全球基金项目“中国结核病防治规划抗结核病药品不良反应研究”建立的研究现场。根据吉林省各县 (区) 2006 年登记涂阳病例数进行比例概率抽样, 研究对象为被抽中的 14 个县 (区) 2007 年 11 月至 2008 年 5 月间的全部结核涂阳病例 (包括初治、复治)。研究共纳入 1120 名结核涂阳病例 (汉族 1096 名、朝鲜族 12 名、满族 6 名、回族 4 名、蒙古族 2 名), 其中男性 788 名, 年龄 10~92 岁, 平均年龄 (44.69±15.68) 岁; 女性 332 名, 年龄 10~83 岁, 平均年龄 (40.89±16.45) 岁。该研究经过北京大学医学部伦理委员会的审查和批准, 所有纳入的研究对象均签署知情同意书。

(1) 外周血标本采集: 所有研究对象均采集外周静脉血 0.1 ml (从血常规检测时所采集的血中分离获得), 使用 FTA 卡 (购自北京经科宏达生物技术有限公司, 英国 Whatman 公司出品) 制备干血滤纸片标本。采集的 FTA 卡血液样本置于凉爽、干燥环境中常温保存。

(2) 主要仪器和试剂: 引物由北京赛百盛基因技术有限公司合成。TaqDNA 聚合酶及配套缓冲溶液、dNTP 购于北京鼎国生物技术有限责任公司。PCR 仪 (ThermoEX500) 为 Ampicon 公司产品, 紫外凝胶成像分析仪 (BioSpectrum AC Imaging System) 为美国 UVP 公司产品。

(3) 实验室方法: 采用多重 PCR-2.5% 琼脂糖凝胶电泳法。根据文献 [10] 合成 3 对引物: ①GSTM1 基因引物, 扩增片段长 215 bp, 其引物序列为: 上游 5'-GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C-3'; 下游 5'-GTT GGG CTC AAA TAT ACG GTG G-3'; ②GSTT1 基因引物, 扩增片段长 480 bp, 其引物序列为: 上游: 5'-TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC-3'; 下游: 5'-TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA-3'; ③内对照 β 球蛋白基因引物, 扩增片段长 268 bp, 其引物序列为: 上游: 5'-CAA CTT CAT

CCA CGT TCA CC-3'; 下游: 5' -GAA GAG CCA AGG ACA GGT AC-3'。PCR 反应体系: 总体积 20 μ l, 体系终浓度: 1 \times PCR 缓冲液(含 Mg^{2+} 2 mmol/L), 0.2 mmol/L dNTP, 引物各 0.4 μ mol/L, 模板 DNA (8~10 ng), TaqDNA 聚合酶 1 U。PCR 反应条件: 预变性 94 $^{\circ}$ C 5 min, 94 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 53 $^{\circ}$ C 退火 60 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 60 s, 共 35 个循环, 最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min。PCR 反应产物: 2.5% 的琼脂糖凝胶(含 0.5 μ g/ml 溴化乙锭)电泳 40 min(150 V), 凝胶显像分析仪观察结果。

(4) 统计学分析: 采用 SPSS 软件(Ver 15.0)进行 χ^2 检验等统计学分析, 检验水平 α 设为 0.05。

结 果

1. 文献检索:

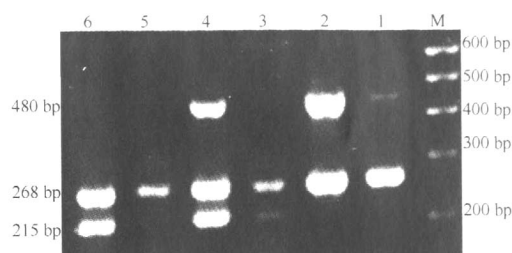
(1) 文献检索及纳入排除流程: 共检索到文献 262 篇, 排除与 GSTM1、GSTT1 多态性无关文献 43 篇、病例对照研究及信息不完整文献 178 篇、重复发表或同一研究文献 9 篇, 最终纳入文献 32 篇, 其中 GSTM1 28 篇, GSTT1 21 篇。对资料提取完整性的核查表明, 随机抽取 5%, 即 6 篇文献进行资料提取录入的完整性和正确性的核查, 正确率为 100%。

(2) GSTM1、GSTT1 基因多态性分布(表 1): GSTM1 基因多态性频率报道文献的 9175 例中, GSTM1 基因纯合缺失型 4977 例, GSTM1(-) 频率 54.2%; 其中以汉族为主的人群 6920 例, GSTM1(-) 频率 53.4%。GSTT1 基因多态性频率报道文献的 5936 例中, GSTT1 基因纯合缺失型 2780 例, GSTT1(-) 频率 46.8%; 其中以汉族为主的人群 4680 例, GSTT1(-) 频率 44.9%。GSTM1-GSTT1 联合基因型频率报道文献的 2359 例中, 联合缺失基因型 619 例, 频率为 26.2%; 其中以汉族为主的人群 1650 例, 频率为 25.5%。

2. 吉林省结核涂阳人群 GSTM1、GSTT1 基因多态性分析:

(1) GSTM1、GSTT1 基因型分析: 见图 1。依电泳结果判定: ①所有样品均有 268 bp 的 β 球蛋白内对照条带; ②GSTM1 基因非纯合缺失型 GSTM1(+) 有 215 bp 的目标条带, 纯合缺失型 GSTM1(-) 无此条带; ③GSTT1 基因非纯合缺失型 GSTT1(+) 有 480 bp 的目标条带, 纯合缺失型 GSTT1(-) 无此条带。

(2) GSTM1、GSTT1 基因多态性频率: 1120 名吉林省结核涂阳人群中, GSTM1(-) 和 GSTT1(-) 频率分别为 57.2% 和 20.4%(表 2)。把研究对象分为 4



注: M: 100 bp DNA 标准对照; 1、2: GSTM1(-)、GSTT1(+); 3、6: GSTM1(+)、GSTT1(-); 4: GSTM1(+)、GSTT1(+); 5: GSTM1(-)、GSTT1(-)

图 1 GSTM1、GSTT1 基因分型电泳图

组: GSTM1(-) 和 GSTT1(-)/GSTM1(-) 和 GSTT1(+)/GSTM1(+) 和 GSTT1(-)/GSTM1(+) 和 GSTT1(+), 各组基因型分布频率分别为 13.7%、43.6%、6.7% 和 36.1%(表 3)。

(3) GSTM1、GSTT1 基因多态性的性别分布: 在吉林省结核涂阳人群中, GSTM1(-) 和 GSTT1(-) 频率分布的性别差异无统计学意义(GSTM1: $\chi^2=0.632$, $P=0.427$; GSTT1: $\chi^2=0.005$, $P=0.946$), 见表 2。GSTM1(-) 和 GSTT1(-)/GSTM1(-) 和 GSTT1(+)/GSTM1(+) 和 GSTT1(-)/GSTM1(+) 和 GSTT1(+), 4 组基因型分布频率的性别差异也无统计学意义($\chi^2=1.389$, $P=0.708$), 见表 3。

(4) GSTM1、GSTT1 基因多态性的年龄分布: 研究对象按年龄分为 5 组(<25、25~、35~、45~、 ≥ 55 岁), 比较各年龄组 GSTM1、GSTT1 基因型分布频率。结果表明, GSTM1(-) 和 GSTT1(-) 频率在 5 个年龄组中的分布差异无统计学意义(GSTM1: $\chi^2=4.242$, $P=0.374$; GSTT1: $\chi^2=9.250$, $P=0.055$), 见表 2。GSTM1(-) 和 GSTT1(-)/GSTM1(-) 和 GSTT1(+)/GSTM1(+) 和 GSTT1(-)/GSTM1(+) 和 GSTT1(+), 4 组基因型分布频率的年龄差异也无统计学意义($\chi^2=17.945$, $P=0.117$), 见表 3。

3. 吉林省结核涂阳人群 GSTM1、GSTT1 基因多态性频率与系统综述结果比较: 与中国以汉族为主的人群相比, 吉林省结核涂阳人群 GSTM1 纯合缺失基因型分布频率偏高, 差异有统计学意义($\chi^2=5.753$, $P=0.016$); GSTT1 纯合缺失基因型和 GSTM1-GSTT1 联合缺失基因型频率均明显偏低, 差异有统计学意义(P 值均 <0.001)。

讨 论

根据系统综述结果, GSTM1 纯合缺失基因型在

表 1 纳入研究文献中 GSTM1、GSTT1 基因多态性分布

第一作者	研究年份	研究对象地区	研究对象特征	样本量	GSTM1(-)		GSTT1(-)		GSTM1、GSTT1(-)	
					例数	频率(%)	例数	频率(%)	例数	频率(%)
杨淋清	2002	广东新兴县/广州	健康汉族人群	597	339	56.8	244	40.9	130	21.8
钟诗龙	2004	广东	健康汉族人群	196	110	56.1	95	48.5	56	28.6
武守山	2002	河北唐山	健康汉族人群	60	21	35.0	8	13.3	1	1.7
郭洪梁	2000	湖南岳阳地区	健康汉族人群	136	62	45.6	-	-	-	-
王国彬	2007	广东连南县	健康汉族人群	229	147	64.2	-	-	-	-
王铁兵	2004	湖南长沙	健康汉族人群	120	70	58.3	-	-	-	-
赵勋靡	2002	广西西南地区	健康人群	165	82	49.7	-	-	-	-
苏丽琴	2007	湖南石门	健康人群	247	159	64.4	105	42.5	70	28.3
楚心唯	2001	广州	健康人群	2093	1247	59.6	-	-	-	-
瞿永华	1996	上海	健康女性	94	49	52.1	-	-	-	-
瞿永华	1996	哈尔滨	健康女性	85	45	52.9	-	-	-	-
周毅	2005	湖北	新生儿	110	16	14.5	26	23.6	-	-
董少霞	2007	山西太原	新生儿	130	32	24.6	44	33.8	-	-
张索磊	2005	河南	健康男性	109	38	34.9	-	-	-	-
杨杪	2004	湖北	健康人群	194	122	62.9	116	59.8	-	-
梁子卿	2001	云南	健康志愿者	99	65	65.7	-	-	-	-
马世伟	2007	天津	健康男性	82	36	43.9	38	46.3	-	-
陈大方	1996	北京燕山地区	健康女性	644	271	42.1	252	39.1	-	-
冀芳	2007	上海	健康人群	144	31	21.5	64	44.1	-	-
耿广华	2006	天津	健康人群	102	45	44.1	48	47.1	-	-
冷曙光	2003	-	健康人群	217	122	56.2	104	47.9	-	-
潘喜华	2005	上海	健康人群	123	69	56.1	-	-	-	-
王强毅	2006	江苏/山东	健康人群	249	109	43.8	118	47.4	-	-
白云	2005	-	健康男性	368	223	60.6	184	50	109	29.6
闫蕾	2001	青岛	健康人群	145	85	58.6	-	-	-	-
林国芳	2000	上海	健康人群	182	99	54.4	88	48.4	54	29.7
吴淦	1996	安徽	健康女性	496	-	-	243	49.0	-	-
汤政	2007	河南	健康汉族	216	-	-	97	44.9	-	-
陈海珍	2005	广东	健康汉族	219	-	-	114	52.1	-	-
林国芳	1998	上海	健康人群	226	-	-	114	50.4	-	-
陈海珍	2005	广东	健康瑶族	226	-	-	108	47.8	-	-
潘尚霞	2005	广东梅州地区	健康客家人群	512	318	62.1	-	-	-	-
郭洪梁	2000	湖南湘西	健康土家族人群	152	66	43.4	-	-	-	-
郭洪梁	2000	湖南湘西	健康苗族人群	106	42	39.6	-	-	-	-
王国彬	2007	广东连南县	健康瑶族人群	237	162	68.4	-	-	-	-
钟诗龙	2004	新疆	健康维吾尔族人群	154	82	53.2	41	26.6	20	13.0
赵嘉君	2005	内蒙古地区	健康蒙古族人群	555	309	55.7	366	65.9	179	32.3
张薇	2006	贵州	健康侗族人群	108	66	61.1	43	39.8	-	-
张薇	2006	贵州	健康彝族人群	104	74	71.2	41	39.4	-	-
张薇	2006	贵州	健康瑶族人群	109	65	59.6	79	72.5	-	-
王铁兵	2004	湖南湘西	健康苗族人群	110	47	42.7	-	-	-	-
王铁兵	2004	湖南湘西	健康土家族人群	108	52	48.1	-	-	-	-
合计		GSTM1 9175/GSTT1 5936/M1-T1	2359	4977	54.2	2780	46.8	619	26.2	

表 2 吉林省结核涂阳人群 GSTM1、GSTT1 基因多态性频率

人群特征	GSTM1			GMTT1		
	(-)	(+)	合计	(-)	(+)	合计
性别						
男	457(58.0)	331(42.0)	788	160(20.3)	628(79.7)	788
女	184(55.4)	148(44.6)	332	68(20.5)	264(79.5)	332
年龄(岁)						
<25	103(53.4)	90(46.6)	193	50(25.9)	143(74.1)	193
25~	74(51.3)	69(48.7)	143	20(14.0)	123(86.0)	143
35~	137(58.5)	97(41.5)	234	42(17.9)	192(82.1)	234
45~	158(59.8)	106(40.2)	264	51(19.3)	213(80.7)	264
≥55	169(59.1)	117(40.9)	286	65(22.7)	221(77.3)	286
合计	641(57.2)	479(42.8)	1120	228(20.4)	892(79.6)	1120

注:括号外数据为例数,括号内数据为频率(%)

中国以汉族为主的人群中的分布频率与美国白人中的 53.5%^[11]和韩国人群中的 53.3%^[12]接近,稍高于俄罗斯西北地区白人中的 43.8%^[13],几乎是美国黑人和南非黑人的 2 倍^[11,14];GSTT1 纯合缺失基因型频率与日本人群中的 44.3%^[15]和南非黑人中的 41%~

表 3 吉林省结核涂阳人群 GSTM1、GSTT1 组合基因型频率

人群特征	GSTM1(-)	GSTM1(-)	GSTM1(+)	GSTM1(+)	合计
	GSTT1(-)	GSTT1(+)	GSTT1(-)	GSTT1(+)	
性别					
男	111(14.1)	346(43.9)	49(6.2)	282(35.8)	788
女	42(12.7)	142(42.8)	26(7.8)	122(36.7)	332
年龄(岁)					
<25	35(18.1)	68(35.2)	15(7.8)	75(38.9)	193
25~	9(6.3)	65(45.5)	11(7.7)	58(40.6)	143
35~	31(13.2)	106(45.3)	11(4.7)	86(36.8)	234
45~	36(13.6)	122(46.2)	15(5.7)	91(34.5)	264
≥55	42(14.7)	127(44.4)	23(8.0)	94(32.9)	286
合计	153(13.7)	488(43.6)	75(6.7)	404(36.1)	1120

注:同表 2

54%^[13]接近,低于韩国人群中的 54.7%^[12],显著高于美国白人和黑人中的 15.0% 和 24.1%^[11];GSTM1-GSTT1 联合缺失基因型频率高于美国白人、美国黑人和俄罗斯西北地区白人中的 8.0%、3.9%^[11]和 16.5%^[13]。

既往文献报告的以汉族为主人群的 GSTM1 纯合缺失基因型频率基本在 40%~60%^[16], 本研究中吉林省结核涂阳人群的 GSTM1(-) 频率与既往大多数研究一致, 而 GSTT1(-) 频率低于既往大多数研究, 与武守山和邢朝斌^[17]、周毅等^[18]的研究接近。关于 GSTM1、GSTT1 基因多态性在结核人群中的分布, 有研究显示高加索结核人群(60 例)中 GSTM1、GSTT1 纯合缺失基因型频率分别为 41.7%、26.7%^[9], 与健康高加索人群基本一致^[16,19]; 印度结核人群(33 例)中 GSTM1(-)、GSTT1(-) 频率分别为 24%、3%^[5], GSTM1(-) 频率与印度健康人群中的 22% 基本一致^[19]; 中国台北结核人群(115 例)中 GSTM1(-)、GSTT1(-) 频率分别为 48.7%、51.3%^[6], 与当地健康人群中的 48.9%、46.8% 基本一致^[20]。由于代谢酶基因多态性分布存在较大种族差异, 且以上研究数量、样本量偏小, 因此未将本研究中吉林省结核涂阳人群该基因型频率与之比较。目前尚无文献提示 GSTM1、GSTT1 基因多态性与结核病发生有关, 本研究人群结果与系统综述结果的统计学差异可能是由于本研究样本量较大、既往研究对象多为我国南方人群所致。

本研究未发现 GSTM1、GSTT1 基因多态性的分布存在性别和年龄差异, 符合该基因家族呈常染色体遗传的规律。由于既往研究大多未分性别、年龄报告 GSTM1、GSTT1 基因型频率, 因此本研究没有对 GSTM1、GSTT1 基因型在吉林省结核涂阳人群和系统综述人群中的分布做分性别、年龄的比较。

GSTM1 基因位于人类第 1 号染色体(1p13), GSTT1 位于人类第 22 号染色体(22q11.2), 都有 *a*、*b* 和 *null* 3 个等位基因, 携带 GSTM1、GSTT1 纯合缺失基因型的个体, 该酶活性极低, 对利福平、异烟肼等抗结核药物的解毒能力大幅度下降。研究抗结核药物致肝损害的易感性与 GSTM1、GSTT1 基因多态性的关联时, 需要涉及研究对象 GSTM1、GSTT1 基因多态性的检测和发生肝损害人群与对照人群(未发生肝损害者)基因型频率的比较。本研究报告了 GSTM1、GSTT1 基因多态性在中国人群和吉林省结核涂阳人群中的分布, 为深入研究抗结核药物性肝损害的发生与基因、环境因素的关联提供了基础资料; 同时, 由于我国结核人群 GSTM1、GSTT1 基因纯和缺失基因型频率较高, 提示服药后发生肝损害的风险较大, 在抗结核治疗时应重视对不良反应的防治。

参 考 文 献

[1] Meister A. Selective modification of glutathione metabolism.

Science, 1983, 220(4596): 472-477.

- [2] Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Ann Rev Biochem*, 1983, 52: 711-760.
- [3] Andreoli SP, Mallett CP, Bergstein JM. Role of glutathione in protecting endothelial cells against hydrogen peroxide oxidant injury. *J Lab Clin Med*, 1986, 108(3): 190-198.
- [4] Mitchel JR, Jollow DJ, Potter WZ, et al. Acetaminophen induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J Pharmacol Exp Ther*, 1973, 187(1): 211-216.
- [5] Roy B, Chowdhury A, Kundu S, et al. Increased risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione-S-transferase M1 'null' mutation. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 16(9): 1033-1037.
- [6] Huang YS, Su WJ, Hang YH, et al. Genetic polymorphisms of manganese superoxide dismutase, NAD(P)H: quinone oxidoreductase, glutathione-S-transferase M1 and T1, and the susceptibility to drug-induced liver injury. *J Hepatol*, 2007, 47(1): 128-134.
- [7] 赵凤芹, 王江滨. 抗结核药物诱导肝损伤的评价. 国外医学呼吸系统分册, 2003, 23(6): 322-324.
- [8] Sun F, Chen Y, Xiang Y, et al. Drug-metabolising enzyme polymorphisms and predisposition to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12(9): 994-1002.
- [9] Leiro V, Fernandez-Villar A, Valverde D, et al. Influence of glutathione-S-transferase M1 and T1 homozygous null mutations on the risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in a Caucasian population. *Liver International*, 2008, 28(6): 835-839.
- [10] Stacy AG, Andrew FO. GSTM1, GSTT1, and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Epidemiol*, 2001, 154(2): 95-105.
- [11] Chen CL, Liu Q, Relling MV, et al. Simultaneous characterization of glutathione-S-transferase M1 and T1 polymorphisms by polymerase chain reaction in American whites and blacks. *Pharmacogenetics*, 1996, 6(2): 187-191.
- [12] 许青松, 洪润哲, 李宽熙. 韩国人 CYP4501A1、CYP4502E1 和 GSTM1、GSTT1、GSTP1 基因型遗传多态性分析. 中华医学遗传学杂志, 2005, 22(3): 347-349.
- [13] Malats N, Cams-Radon AM, Nyberg F, et al. Lung cancer risk in nonsmokers and GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphism. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev*, 2000, 9(8): 827-833.
- [14] Adams CH, Werely CJ, Victor TC, et al. Allele frequencies for Glutathione-S-transferase and N-acetyltransferase 2 differ in African population groups and may be associated with oesophageal cancer or tuberculosis incidence. *Clin Chem Lab Med*, 2003, 41(4): 600-605.
- [15] Tsukino H, Nakao H, Kuroda Y, et al. Glutathione-S-transferase (GST) M1, T1 and N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphisms and urothelial cancer risk with tobacco smoking. *Euro J Cancer Prev*, 2004, 13(6): 509-514.
- [16] 何寒青, 陈坤, 张杨, 等. 谷胱甘肽转移酶 M1 基因多态性与大肠癌发生关系的多水平 Meta 回归分析. 中华流行病学杂志, 2005, 26(12): 991-994.
- [17] 武守山, 邢朝斌. 汉族人群谷胱甘肽-S-转移酶 M1、T1 基因多态性分析. 中国优生与遗传杂志, 2005, 13(3): 15-16.
- [18] 周毅, 章汉旺, 韩泽民, 等. 新生儿 CYP1A1、GSTM1、GSTT1 基因多态性分布的研究. 西安外事学院学报, 2006, 2(1): 105-108.
- [19] 沈靖, 王润田, 王朝曦. 中国南方汉族人群三代代谢酶基因多态性的分布特征. 中华医学遗传学杂志, 2002, 19(4): 302-306.
- [20] Wu MS, Chen CJ, Lin MT, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2E1, glutathione-S-transferase M1 and T1, and susceptibility to gastric carcinoma in Taiwan. *Int J Colorectal Dis*, 2002, 17(5): 338-343.

(收稿日期: 2009-02-23)

(本文编辑: 张林东)