

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2008.01163

粘蛋白 *MUC1* 568A/G SNP 与辽宁地区人群胃癌遗传易感性的关系

徐倩, 孙丽萍, 官月华, 徐莹, 董楠楠, 袁媛

中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所第三研究室暨普通外科研究所肿瘤病因与预防实验室, 沈阳 110001

摘要: 为了探讨粘蛋白(*MUC1*)基因 568 位点 A/G 单核苷酸多态性与胃癌遗传易感性的关系, 采用序列特异性引物-聚合酶链反应(Sequence specific primers PCR, PCR-SSPs)检测来自辽宁地区人群 138 例胃癌患者及与其匹配的 131 例对照个体 *MUC1* 568 位点 A/G 多态性, 以 ELISA 法检测血清 *H. pylori* IgG 抗体。结果显示:(1)对照人群 *MUC1* 基因 568 位点 AA、AG、GG 3 种基因型分布频率分别为 73.3%、22.1%、4.6%; (2)胃癌组 *MUC1* AA 基因型携带频率显著高于正常对照组($P=0.03$), 携带 *MUC1* AA 基因型个体胃癌的发病风险增高到 1.92 倍; (3)以 *MUC1* AG+GG 基因型并血清幽门螺杆菌(*H. pylori*)IgG 抗体阴性的个体为对照, AG+GG 基因型并 *H. pylori* IgG 抗体阳性个体、AA 基因型并 *H. pylori* IgG 抗体阴性个体、AA 基因型并 *H. pylori* IgG 抗体阳性个体胃癌患病风险增高, 但 3 组各组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。说明 *MUC1* 基因 568 位点 A/G 多态与胃癌的遗传易感性相关; *MUC1* A/G 基因多态性和 *H. pylori* 感染在胃癌发生发展过程未见交互作用。

关键词: 基因多态性; 粘蛋白 *MUC1*; 胃癌; 幽门螺杆菌

The relationship between the polymorphism of *MUC1* and susceptibility to gastric cancer in Liaoning region

XU Qian, SUN Li-Ping, GONG Yue-Hua, XU Ying, DONG Nan-Nan, YUAN Yuan

Cancer Control Laboratory of Cancer Institute and General Surgery Institute, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Abstract: Analyzed the relationship between 568 site A/G polymorphism in mucin 1(*MUC1*) gene in a population from Liaoning Province and susceptibility to gastric cancer. Sequence specific primers-polymerase chain reaction(PCR-SSPs) were performed to analyze the genotype of the A/G polymorphism in its 568 site of exon 2 for 138 gastric cancer cases and 131 normal ones tested, and ELISA was performed to test IgG antibody of *H. pylori*. We found that the distribution frequency of AA, AG, GG three genotypes were 73.3%, 22.1%, 4.6%, respectively. The frequency of AA genotype was statistically higher in the gastric cancer (GC) group compared to the control group($P=0.03$), moreover, individuals with the *MUC1* AA genotype increased 1.92 fold risk for gastric cancer. And compared with subjects carrying both AG+GG genotype and *H. pylori*-IgG negative, there was an obviously increased risk of developing gastric cancer for those who carried both AA genotype and *H. pylori*-IgG negative, both AG+GG genotype and *H. pylori*-IgG positive, and both AG+GG genotype and *H. pylori*-IgG negative, but there were no significantly differences between the every two of the latter three. Our results indicated that there was a relationship between *MUC1* A/G polymorphism and susceptibility to gastric cancer. And

收稿日期: 2007-12-25; 修回日期: 2008-02-19

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 30572131)资助[Supported by the National Nature Science Foundation (No.30572131)]

作者简介: 徐倩(1982-), 女, 沈阳人, 硕士研究生, 专业方向: 肿瘤学。Tel: 024-83282153; E-mail: xuqian820101@163.com

通讯作者: 袁媛(1956-), 女, 满族, 沈阳人, 教授, 研究方向: 肿瘤学。Tel: 024-83282153; E-mail: yyuan@mail.cmu.edu.cn

there were probably no statistically interaction between the 568 site A/G polymorphism in *MUC1* and *H. pylori* infection in the occurrence and development process of gastric cancer.

Keywords: polymorphism; mucin (*MUC1*); gastric cancer; *H. pylori*

正常人胃内的粘液是由表面上皮细胞, 贲门腺、幽门腺和泌酸腺的粘液颈细胞共同分泌的, 粘蛋白 *MUC1* 为粘液中非常重要的成分之一^[1], 它是一个跨膜型的大分子量(2 000 kDa)的糖蛋白^[2,3], 与 HCO_3^- 共同构成“粘液-碳酸氢盐屏障”, 实现对胃粘膜的保护作用。*MUC1* 蛋白由与其同名的 *MUC1* 基因编码。*MUC1* 基因位于 1q21~24, 共 7 个外显子, 已知第 2 外显子存在可变数目重复序列(VNTR)多态及其上游 568 位点的 A/G 单核苷酸多态(SNP), 导致 *MUC1* 长度和结构上的变异。有关于 SNP 这一结构变化与胃癌的遗传易感性关系如何, 目前还尚未见报道。

幽门螺杆菌(*H. pylori*)是胃癌的重要环境因素之一, 1994 年被国际癌症研究中心(IARC)列为 一类致癌因子, 而罹患 *H. pylori* 的个体其临床结局往往不同, 这与宿主的遗传因素有关。在胃癌发生发展过程中, *MUC1* 基因多态与 *H. pylori* 感染有无内在联系? 即: 在 *H. pylori* 感染的条件下, 携带 *MUC1* 基因多态片段的个体罹患胃癌的风险是否增高? 目前还未见报道。

本研究对中国辽宁地区人群 *MUC1* 568 位点 A/G 多态的分布特征进行了检测, 探讨 *MUC1* 568 位点 A/G 多态与胃癌遗传易感性的关系; 并与 *H. pylori* 感染相联系, 探讨 *MUC1* 568 位点 A/G 多态与 *H. pylori* 感染的交互作用对胃癌发病风险的影响。旨在寻找胃癌发生的潜在危险因素, 为进一步开展胃癌的病因学以及遗传学研究寻找实验依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象

本研究经中国医科大学伦理委员会批准, 269 例研究对象分别来自 2002~2005 年辽宁庄河地区及沈阳地区。以问卷调查和病历记录方法收集所有研究对象的年龄、性别和相关临床资料并与受检者签署知情同意书。185 例为男性(68.8%), 84 例为女性(31.2%), 年龄范围 30~84 岁, 平均年龄(57.29 ± 12.04)岁, 中位年龄 57.0 岁。

采集受检者空腹静脉血, 分离血清和凝血块后 -20℃ 保存待测。同时进行胃镜检查并取胃粘膜活检组织, 进行病理组织学诊断。胃癌患者 138 例, 其中男性 95 例(68.8%), 女性 43 例(31.2%), 年龄范围 30~84 岁, 平均年龄(57.60 ± 11.58)岁, 中位年龄 57.0 岁。按性别和年龄(± 5)选取轻度浅表性胃炎(GS)病例与胃癌组进行频数配对, 选出轻度浅表性胃炎 131 例做为对照组, 对照组男性 90 例(62.1%), 女性 41 例(37.9%), 年龄范围 30~80 岁, 平均年龄(56.95 ± 12.57), 中位年龄 57.0 岁。胃癌组与对照组在性别和年龄构成上差异均无统计学意义(分别为 $P=0.980$ 和 $P=0.206$)。

1.2 方法

1.2.1 血清 *H. pylori* IgG 抗体检测

ELISA 法检测血清 *H. pylori* IgG 抗体(*H. pylori* IgG Kit 购自芬兰 BIOHIT 公司), 血清 *H. pylori* IgG 抗体滴度 42EIU 为阳性。

1.2.2 *MUC1* 基因 568 位点 A/G 多态性检测

基因组 DNA 从凝血块中分离: 取血凝块 500 μL 大小, 置于 2 mL 的离心管中, 加入 800 μL 的 TE, 混匀; 于室温下 10 000 r/min 离心 1 min, 重复 3~4 次, 直至血凝块全部溶解在 TE 中; 加 400 μL TE, 25 μL 10% SDS, 5 μL 20mg/mL PK, 37℃ 消化过夜; 吸上清, 加等体积酚, 振荡 15 min, 10 000 r/min 离心 10 min, 吸上清, 加等体积酚: 氯仿(1:1), 振荡 15 min, 10 000 r/min 离心 10 min, 吸上清, 加等体积氯仿, 振荡 15 min, 10 000 r/min 离心 10 min, 吸上清, 加 2 倍体积无水乙醇和 1/10 体积 3 mol/L 乙酸钠, -20℃ 沉淀 1 h, 10 000 r/min 离心 10 min; 弃上清, 沉淀加 75%乙醇, 10 000 r/min 离心 5 min, 弃上清, 干燥, 100 μL TE 溶解, 置于 -20℃ 冰箱待用。

粘蛋白 *MUC1* 568 A/G 基因多态性检测参照文献^[4](大小应为 50%的上标)进行, 采用序列特异性引物-聚合酶链反应(Sequence specific primers PCR, PCR-SSPs)的方法, 正义引物(引物 1)序列为 5'-CTATGGGCAGAGAGA AGGAG-3', 反义引物序

列为 5'-AGCTTGCATGACCAGAACCC-3'(引物 2)和 5'-AGCTTGCATGACC AGAACCT-3' (引物 3)。每例样品 DNA 一式 2 份, 由引物 1、2 的 PCR 反应得出的产物即为 G 等位基因; 而由引物 1、3 的 PCR 反应得出的产物即为 A 等位基因。反应体系: 分别加 10 × PCR buffer 2.6 μL, dNTP 1.024 μL, 上游引物和下游引物(10 pmol/μL)各 0.8 μL, *Taq* DNA 酶 0.6 U, 模板 DNA 10 ng, 加去离子水至总体积 26 μL。PCR 条件为: 95 预变性 1 min, 然后 95 变性 25 s、70 复性 25 s、72 延伸 30 s, 进行 5 个循环后, 95 变性 35 s、65 复性 30 s、72 延伸 30 s, 进行 21 个循环后, 最后 95 变性 50 s、55 复性 60 s、72 延伸 90 s, 进行 4 个循环。扩增后的粘蛋白 *MUC1* 568 A/G 多态片段大小为 233 bp。

取产物 12 μL 于 2% 琼脂糖凝胶 150 V, 30 min 电泳分离, 溴化乙锭染色 5 min 后观察 DNA 条带。所有引物及试剂均购自宝生物工程(大连)有限公司。每例 PCR 反应重复两次, 结果一致时确认其基因型以避免假阴性或假阳性。

1.2.3 DNA 序列分析

对两种不同 *MUC1* 等位基因的 PCR 产物进行进一步纯化, 以 ABI377 型测序仪行 DNA 序列测定。

1.2.4 统计学方法

以卡方(χ^2)检验比较各基因型频率在各疾病组与对照组之间的差异($P < 0.05$)有统计学意义。以比值比(OR)及其 95% 可信区间(CI)表示各基因型发生不同胃疾病的风险度。OR 值以非条件 logistic 回归计算。所有统计检验均为双侧概率检验。统计分析采用 SPSS11.5 软件。

2 结果

2.1 *MUC1* 基因 568 位点 A/G 多态片段类型

扩增后的粘蛋白 *MUC1* 568 A/G 多态片段大小为 233 bp(图 1)。根据 233 bp 处条带的有无, 分为

AA、AG、GG 3 种基因型。两种等位基因进一步经 PCR 产物测序证实(图 2)。

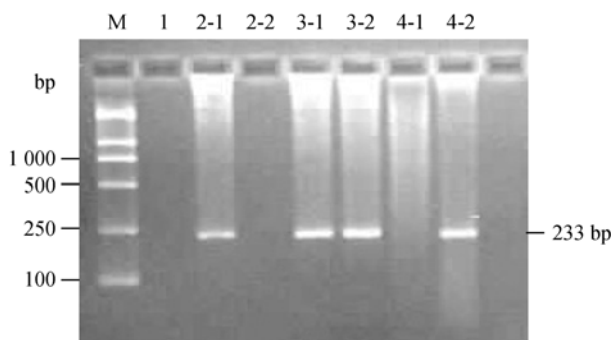


图 1 粘蛋白 *MUC1* A/G 单核苷酸多态的电泳图

M 为 DNA marker DL2000; 1 为阴性对照, 2-1、3-1、4-1 均在 PCR 反应中加入了引物 1、2; 而 2-2、3-2、4-2 均在 PCR 反应中加入了引物 1、3; 故 2 号样品为 GG 型; 3 号为 AG 型; 4 号为 AA 型。

Fig.1 Identification of *MUC1* genotypes by PCR-SSPs

M: DNA marker DL2000; 1: Negative compared case; 2-1, 3-1, 4-1 were added to primer 1, 2; Oppositely, 2-2, 3-2, 4-2 were added to primer 1, 3; So 2: GG homozygous; 3: AG heterozygote; 4: AA homozygous.

2.2 遗传平衡检验

为了检验本研究人群 *MUC1* A/G 基因型频率是否具有群体代表性, 将对照组及胃癌组人群的基因型频率分别进行了遗传平衡检验, χ^2 检验结果实际数与理论数均无显著性差异(分别为 $P=0.48$ 和 $P=0.26$), 3 种基因型分布频率符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律, 证明本研究人群已达到遗传平衡, 具有群体代表性(表 1)。

2.3 对照人群 *MUC1* 基因 568 位点 A/G 多态的分布

本研究中, 对照人群 *MUC1* 568 位点 AA、AG、GG 3 种基因型分布频率分别为 73.3%(96/131)、22.1%(29/131)、4.6%(6/131), 而等位基因 A 的频率为 84.4%(110.5/131), 等位基因 G 的频率为 15.6%(20.5/131)。



图 2 *MUC1* A/G 多态基因型的 PCR 产物测序结果

Fig.2 DNA sequencing analysis of different allelic PCR products containing *MUC1* A/G polymorphism

表 1 研究群体的遗传平衡检验

Table 1 Test of the Hardy-Weinberg equilibrium at *MUC1* 568 site(A/G)

	对照组基因型 <i>MUC1</i> Genotypes in control group				胃癌组基因型 <i>MUC1</i> Genotypes in GC group			
	AA	AG	GG	合计 Total	AA	AG	GG	合计 Total
实际数 Observed	96	29	6	131	116	18	4	138
理论数 Calculated	93.2	34.6	3.2	131	113.2	23.6	1.2	138
统计结果 Results	$\chi^2=1.61, df=2, P=0.48$				$\chi^2=2.70, df=2, P=0.26$			

2.4 胃癌人群 *MUC1* 基因 568 位点 A/G 多态的分布及其发病风险

胃癌组 *MUC1* 568 位点 AA、AG、GG 3 种基因型分布频率分别为 84.1%(116/138)、13.0%(18/138)、2.9%(4/138), 而等位基因 A 的频率为 90.6%(125/138), 等位基因 G 的频率为 9.4%(13/138)。胃癌组 AA 基因型分布频率显著高于对照组(84.1% vs 73.3%, $P=0.03$)。由于 GG 基因型例数较少, 在统计分析中, 我们将 AG+GG 基因型联合分析, 结果显示, 与携带 AG+GG 基因型者相比, 携带 AA 基因型者罹患胃癌的风险增大到 1.92 倍(95%CI: 1.06~3.50, 表 2)。

表 2 对照组与胃癌组 *MUC1* 基因 568 位点 SNP 基因型分布频率的比较Table 2 Genotype and allele frequencies of the *MUC1* gene in the normal group and gastric cancer group

组别 Group	基因型 <i>MUC1</i> Genotype		
	AG+GG n(%)	AA n(%)	OR(95% CI)
对照组 Control	35 (26.7)	96 (73.3)	1.00
胃癌组 GC	22(15.9)	116(84.1)	1.92(1.06~3.50)#

注: 与对照组比: $\chi^2=4.67, P=0.03$ 。

Notes: Compared with the control group: $\chi^2=4.67, P=0.03$ 。

表 4 *MUC1* 基因多态与 *H. pylori* 感染的交互作用Table 4 Interaction between *MUC1* gene polymorphism and *H. pylori* infection

<i>H. pylori</i> IgG	<i>MUC1</i> A/G 基因型 Genotype	对照组 Control n (%)	胃癌组 GC n (%)	χ^2	<i>P</i>	OR (95%CI)
-	AG+GG	29 (22.1)	14(10.1)			1.000
	AA	70 (53.4)	73 (52.9)	4.63	0.03	2.16 (1.05~4.43)
+	AG+GG	6 (4.6)	8 (5.8)	2.64	0.10	2.76 (0.80~9.50)
	AA	26 (19.9)	43 (31.2)	9.54	0.00	3.43 (1.54~7.64)

2.5 *MUC1* 基因 568 位点 A/G 多态与 *H. pylori* 感染的交互作用及其与胃癌发病风险的关系

经血清 *H. pylori*-IgG 检测, 对照组及胃癌组 *H. pylori*-IgG 阳性率分别为 24.4%和 37.0%, 胃癌组显著高于对照组($P=0.03$, 表 3)。

进一步分析 *MUC1* 基因 A/G 多态与 *H. pylori*-IgG 之间的交互作用对胃癌发病风险的影响(表 4), 结果发现, 与 AG+GG/阴性者相比, AG+GG/阳性者、AA/阴性者以及 AA/阳性者发生胃癌的风险分别增加到 2.76 倍(95%CI, 0.80~9.50), 2.16 倍(95%CI, 1.05~4.43), 3.43 倍(95%CI, 1.54~7.64), 但 3 组两两进行比较其差异均无统计学意义($P>0.05$)。 *MUC1* 基因 A/G 多态与 *H. pylori* 感染在胃癌的发生发展过程中未见交互作用。

表 3 *H. pylori*-IgG 感染与胃癌易感性的关系Table 3 The relationship between *H. pylori*-IgG infection and susceptibility to gastric cancer

组别 Groups	例数 Cases	HP+ (%)	HP- (%)	OR (95%CI)
对照组 Control	131	32 (24.4)	99 (75.6)	1.00
胃癌组 GC	138	51 (37.0)	87 (63.0)	1.81(1.07~3.07)

: $\chi^2=4.95; P=0.03$ 。

3 讨论

MUC1 是一个跨膜型的大分子量(2 000 kDa)的糖蛋白, 其空间结构上是由核心主链及一些糖基化侧链组成的 [2,3], 其编码基因 *MUC1* 基因位于 1q21-24, 共 7 个外显子, 现已知两个外显子多态,

即 *MUC1* 第 2 外显子 568 位点的 A/G 单核苷酸多态 (SNP) 及其下游的可变数目重复序列 (VNTR) 多态。人类基因组计划对来自不同国家和地区人群的 *MUC1* 568 位点 A/G 多态进行了检测(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=4072037), 结果显示, 中国北京 45 名汉族人的 *MUC1* 568 位点 A/G

多态 AA、AG、GG 3 种基因型分布频率分别为 64.4%、31.1%、4.4%; 等位基因A的频率为 80%, 等位基因G 的频率为 20%。日本人群的等位基因频率与汉族人相似(分别为 84.1%和 15.9%), 而欧洲人和非洲人与中国人及日本人不同(等位基因频率分别为 57.9%与 42.1%; 49.2%与 50.8%)(图 3)。本研究对

中国北方辽宁地区对照组 131 名居民*MUC1* 568 位点A/G多态进行了检测, 发现其 568 位点AA、AG、GG 3 种基因型分布频率分别为 73.3%、22.1%、4.6%, 而等位基因A的频率为 84.4%, 等位基因G的频率为 15.6%, 此频率与人类基因组计划报告的结果相似。

Population Diversity									
ss#	Sample ascertainment				Genotype Detail			Alleles	
	Population	Individual group	Chrom. sample Cnt.	Source	A/A	A/G	G/G	HWP	A G
ss15354943	PDR90	Global	136	IG	0.426	0.441	0.132	1.000	0.647 0.353
ss5451185	HapMap-CEU	European	114	IG	0.333	0.491	0.175	1.000	0.579 0.421
	HapMap-HCB	Asian	90	IG	0.644	0.411	0.044	1.000	0.800 0.200
	HapMap-JPT	Asian	88	IG	0.705	0.273	0.023	1.000	0.841 0.159
	HapMap-YRI	Sub-saharan african	120	IG	0.183	0.617	0.200	1.000	0.492 0.508

图 3 人类基因组计划中 *MUC1* 568 位点 A/G 多态的人群分布

Fig.3 The frequencies of the 568 site A/G polymorphism of *MUC1* gene in human genome project

在有关*MUC1* 568 位点的A/G多态与疾病关系的研究中, Janssen等^[4]研究了其与MUC1 在肺内的抗体KL-6 在血清中的表达水平的关系, 后者是提示肺纤维化转归的重要指标。结果发现, 在正常人和肺间质性疾病(主要为肺纤维化)患者中, AA、AG、GG基因型携带者的血清KL-6 水平依次增高。而*MUC1* 568 位点的A/G多态与胃癌的关系至今还无任何报道。本研究发现, 胃癌组AA基因型分布频率为 84.1%, 显著高于对照组(73.3%, $P=0.03$)。与携带AG+GG基因型者相比, 携带AA基因型者罹患胃癌的风险增大到 1.92 倍(95%CI: 1.06-3.50)。这种现象的产生可能与A/G多态的剪切识别功能有关。Ligtenberg等^[5]报道, 当*MUC1* 568 位点A/G多态是G时, 剪切形成MUC1/A, 而当A/G多态为A时, 剪切形成MUC1/B, 后者较前者少 27 个碱基(图 4), 并且

在蛋白翻译时后者仍较前者少 9 个氨基酸。这个 568 多态位点上游 8 bp处以及多态位点上游的(8+27)bp处各有一个 m R N A 剪切的识别位点——ACAG。当这个多态为G时, mRNA在二级结构上非常稳定(图 5)^[5], 此时, mRNA的剪切就不会在+8 bp处进行, 而是在其上游 27 bp处的另一个剪切位点进行, 形成MUC1/A。而当这个多态为A时, mRNA在二级结构上稳定性较差, 易于在+8 bp处进行进行转录剪切, 形成MUC1/B。并且, 形成相差 27 bp的两种mRNA, 进而翻译出相差 9 个氨基酸的蛋白, 这也可以解释Kufe等^[6]和Hilkens等^[7]发现的在肿瘤细胞中*MUC1* 的亚细胞定位不同的现象。由此可见, 这种剪切识别的不同, 即:携带两种不同等位基因的人, 其对胃癌的遗传易感性不同, 那么它们的功能是否发生了改变, 在 m R N A 水平及蛋白水平是否

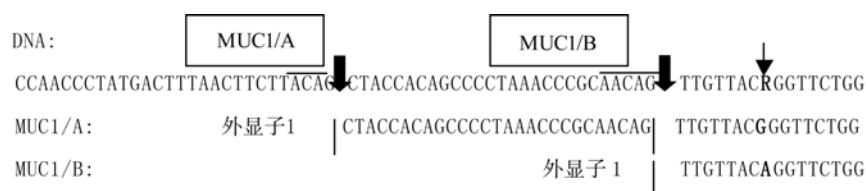


图 4 *MUC1* 基因的剪切识别位点与 568 位点A/G多态的基因序列关系图^[5]

↓为 *MUC1* mRNA 剪切的识别位点——ACAG; ↓所指核苷酸即为 568 多态位点。

Fig.4 The figure associated with *MUC1* splice recognized acceptor site and A/G polymorphism at 568 site^[5]

↓meant ACAG that was *MUC1* mRNA splice recognized acceptor site; ↓ meant the nucleic acid that was 568 polymorphism site.

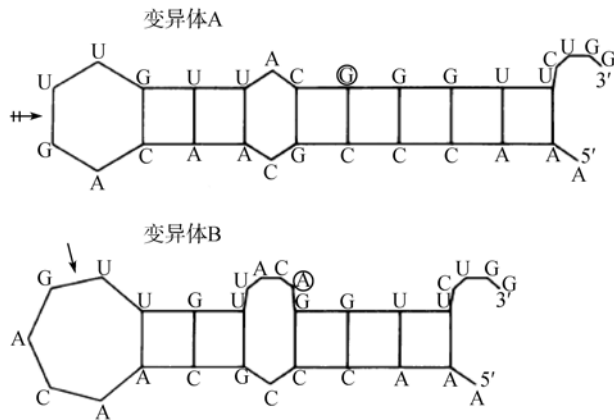


图 5 *MUC1* mRNA 的二级结构示意图^[5]

MUC1/A 中 mRNA 二级结构稳定; \leftrightarrow 表示此处剪切失效, 而 *MUC1/B* 中 mRNA 二级结构稳定性较差; \rightarrow 表示在此处剪切; \odot 和 \ominus 表示多态位点。

Fig.5 The figure of *MUC1* mRNA second structure^[5]

The second structure of mRNA was stable when it was *MUC1/A*; \leftrightarrow meant the place where had no splice effect, while the second structure of mRNA was instable when it was *MUC1/B*; \rightarrow meant the place where had splice effect; \odot and \ominus meant the polymorphism site.

都有差异, 是否进一步参与了胃癌的发生发展, 这些都有待于进一步的研究。

H. pylori 是胃癌的重要环境因素之一, 在 *H. pylori* 感染的条件下, 携带 *MUC1* 基因多态片段的个体罹患胃癌的风险是否增高? 本文对此进行了探讨。对于 SNP 与 *H. pylori* 是否有关虽然未见报道, 但是有学者考察了 *H. pylori* 与 *MUC1* 两个多态中的另外一个 VNTR 多态。Lynne 等^[8] 发现, 短片段 VNTR 与 *H. pylori* 感染的胃炎有关, Peleteiro 等^[9] 也有类似发现, 即短片段 VNTR 与 *H. pylori* 的低毒力型菌株有关。而 Imbert 等^[10] 发现, *MUC1* 的 568 位点 A/G SNP 与 VNTR 的短/长片段有关。也有学者发现, *H. pylori* 是通过诱导胃癌患者粘膜上皮 *MUC1* 蛋白空间结构的变化(即侧链的不完全糖基化), 以及暴露其核心主链的机制, 导致宿主发生一系列免疫反应的^[11]。我们的结果发现, AG+GG/*H. pylori*-IgG 抗体阳性者、AA/*H. pylori*-IgG 抗体阴性者以及 AA/*H. pylori*-IgG 抗体阳性者 3 组两两进行比较其差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。 *MUC1* 基因 A/G 多态和 *H. pylori* 感染在胃癌的发生发展过程中未见交互作用。那么, *H. pylori* 感染与 *MUC1* 568 位点的 SNP 之间是否是通过 VNTR 的连锁不平衡存在交互作用, 还是两者间发生相互作用是通过其他机制, 而非与 *MUC1* 的 SNP 有关, 这些都有待于进一步的研究。

综上所述, 本研究首次对辽宁地区人群 *MUC1*

568 位点 A/G 多态的分布特征进行了检测, 发现携带 *MUC1* AA 基因型个体胃癌的发病风险提高; *MUC1* A/G 基因多态和 *H. pylori* 感染在胃癌发生发展过程中未见交互作用。

参考文献(References):

- [1] Ho SB, Niehans GA, Lyftogt C, Yan PS, Cherwitz DL, Gum ET, Dahiya R, Kim YS. Heterogeneity of mucin gene expression in normal and neoplastic tissues. *Cancer Res*, 1993, 53(3): 641-651.
- [2] Gendler SJ, Lancaster CA, Taylor-Papadimitriou J, Duhig T, Peat N, Burchell J, Pemherton L, Lalani EN, Wilson D. Molecular cloning and expression of human tumor-associated polymorphic epithelial mucin. *J Biol Chem*, 1990, 265(25): 15286-15293.
- [3] Lan MS, Batra SK, Qi WN, Metzgar RS, Hollingsworth MA. Cloning and sequencing of a human pancreatic tumor mucin cDNA. *J Biol Chem*, 1990, 265(25): 15294-15299.
- [4] Rob Janssen, Adrian Kruit, Jan CG, Henk JR, Wim B, Jules M, van den Bosch. The mucin-1 568 adenosine to Guanine polymorphism influences serum krebs von den lungen-6 levels. *Cell Mol Biol*, 2006, 34(4): 496-499.
- [5] Ligtenberg MJL, Gennissen AM, Vos HL, Hikens J. A single nucleotide polymorphism in an exon dictates allele dependent differential splicing of episialin mRNA. *Nucleic Acids Research*, 1991, 19(2): 297-301. [\[DOI\]](#)
- [6] Kufe D, Inghirami G, Abe M, Hayes D, Justi-Wheeler H, Schlom J. Differential reactivity of a novel monoclonal antibody (DF3) with human malignant versus benign breast tumors. *Hybridoma*, 1984, 3(3): 223-232.
- [7] Hilken J, Buijs F, Hilgers J, Hageman P, Calafat J, Sonnenberg A, van der Valk M. Monoclonal antibodies against human milk-fat globule membranes detecting differentiation antigens of the mammary gland and its tumors. *Int J Cancer*, 1984, 34(2): 197-206. [\[DOI\]](#)
- [8] Lynne EV, Marie K, Marco N, Carole AG, Geoff D, John H, Martin S, Dallas MS. Altered expression and allelic association of the hypervariable membrane mucin *MUC1* in *Helicobacter pylori* gastritis. *Gastroenterology*, 2002, 123(1): 41-49. [\[DOI\]](#)
- [9] Peleteiro B, Lunet N, Santos-Silva E, David L, Figueiredo C, Barros H. Short mucin 1 alleles are associated with low virulent *H. pylori* strains infection. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(12): 1885-1886.
- [10] Yoannis Imbert, Douglas SD, Marcia MJ, Gary NF, Erica GC, Pamela SS, William WY Jr. *MUC1* splice variants in human ocular surface tissues: possible differences between dry eye patients and normal controls. *Experimental Eye Research*, 2006, 83(3): 493-501. [\[DOI\]](#)
- [11] Klaamas K, Kurtenkov O, von Mensdorff-Pouilly S, Shljapnikova L, Miljukhina L, Brjalin V, Lipping A. Impact of *Helicobacter pylori* infection on the humoral immune response to *MUC1* peptide in patients with chronic gastric diseases and gastric cancer. *Immunol Invest*, 2007, 36(4): 371-386. [\[DOI\]](#)