

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2011.00109

宿主基因单核苷酸多态性与幽门螺杆菌相关胃癌

何彩云, 袁媛

中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所暨普通外科研究所肿瘤病因与预防研究室, 辽宁省高校肿瘤病因与预防重点实验室, 沈阳 110001

摘要: 幽门螺杆菌相关胃癌是一种由遗传、环境、生活方式等因素共同作用所致的特殊类型胃癌。它的发病过程至少包括炎症、萎缩和癌变 3 个主要阶段。宿主基因单核苷酸多态性(SNP)包括炎症反应、胃酸抑制、免疫识别等相关基因 SNP, 可能特异性参与了幽门螺杆菌相关胃癌发生发展过程中的不同阶段。文章综述与幽门螺杆菌相关胃癌发病 3 个主要病理阶段相关的宿主基因 SNP 及其与胃癌发病风险关系的研究进展。

关键词: 幽门螺杆菌相关胃癌; SNP; 宿主; 相关性

Single nucleotide polymorphisms and helicobacter pylori-related gastric cancer

HE Cai-Yun, YUAN Yuan

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

Abstract: Helicobacter pylori-related gastric cancer is a special-type gastric cancer determined by genetic, environmental, and life style factors. A series of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of susceptibility genes, including inflammation-related genes, gastric acid inhibition-related genes, and immune response-related genes, could be specifically involved in the development of Helicobacter pylori-related gastric cancer that consists of three major stages: Helicobacter pylori infection, gastric atrophy development, and carcinogenesis. The aim of the present paper was to review and evaluate the most recently published evidence on the contribution of SNPs to the carcinogenesis of Helicobacter pylori-related gastric cancer in humans.

Keywords: helicobacter pylori-related gastric cancer; SNP; host; association

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率及病死率居高不下。东亚人群绝大多数胃癌与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染有关, 其流行病学和生物学行为与非Hp相关胃癌是截然不同的^[1]。目前普遍认为Hp相关胃癌的发生发展过程主要包括炎症、萎缩和癌变 3 个重要阶段, 此过程中胃粘膜组织可呈现阶段特征性病理变化: Hp感染机体后, 可

促使胃粘膜组织发生一系列炎症反应, 引发轻度全胃型、十二指肠溃疡型和胃癌型这 3 种不同转归的胃炎表型; 在长期Hp感染引起的持续性炎症和氧化损伤作用下, 胃癌型胃炎可逐渐发展为以胃腺体减少、肠上皮化生等为特征的萎缩性胃炎; 随后, 多种因素的交互作用进一步促进胃粘膜上皮细胞向恶性转化, 最终可发展为胃癌。研究发现, 遗传易感性差

收稿日期: 2010-05-15; 修回日期: 2010-07-26

基金项目: 国家重点基础研究发展规划(973 计划)项目(编号: 2010CB529304)和辽宁省高校重点实验室项目(编号: LS2010167)资助

作者简介: 何彩云, 硕士研究生, 专业方向: 肿瘤学。Tel: 024-83282153; E-mail: hecaiyun851110@126.com

通讯作者: 袁媛, 教授, 博士生导师, 研究方向: 肿瘤病因与早期诊断。E-mail: yyuan@mail.cmu.edu.cn

异可能决定不同个体感染Hp后的临床差异结局^[2]。单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)指基因组DNA中某一特定核苷酸位置上发生转换、颠换、插入或缺失等变化,且任何一种等位基因在群体中的频率不小于1%,是最主要的遗传易感标志^[3]。宿主基因SNP可能特异性参与上述Hp相关胃癌发病过程的3个阶段^[4],本文综述近年来与幽门螺杆菌相关胃癌发病3个主要病理阶段相关的宿主基因SNP及其与胃癌发病风险关系的研究进展。

1 Hp感染胃炎表型相关的SNP

Hp感染宿主引起的关键性病理改变是由LPS、尿素酶等细菌毒力因子启动的一系列炎症反应,从而引发3种不同胃炎表型,包括慢性轻度全胃炎、胃窦部胃酸分泌增加为主的十二指肠溃疡型胃炎以及胃体部胃酸分泌下降为主的胃癌型胃炎。近来研究显示部分宿主基因SNP与胃炎表型的转归密切相关,可能是通过影响Hp感染率、胃酸抑制程度及炎症反应强度,促进胃粘膜损害及恶性转化^[4]。

1.1 炎症反应相关基因SNP

炎症的调节失衡可直接导致胃组织发生病理学改变。Hp感染可诱导多种炎症相关细胞因子产生,包括促炎和抗炎两类,前者包括IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、IFN- γ 等,后者包括IL-4、IL-13、IL-1ra、IL-10等。目前研究热点以白介素类(Interleukin, IL)为主,另外也发现COX-2、MPO等基因相关SNP也参与Hp感染后炎症反应的调节。

1.1.1 IL-8

IL-8基因的启动子区常见-251A/T多态,较多研究显示携带该位点A等位基因个体IL-8表达水平及胃粘膜中性粒细胞浸润评分更高,罹患Hp相关疾病(包括胃炎、胃萎缩及胃癌)发病风险显著增加^[5~7]。但在白种人的研究中未发现其直接与胃癌发病风险有关^[8,9]。文献报道该SNP位点的AA基因型在欧洲人、非洲人、西班牙人及高加索人所占比例分别为13.6%、58.3%、21.7%和29.0%,A等位基因在以上种族人群出现的频率分别为34.1%、77.1%、47.8%和43.5%,提示IL-8-251A/T基因频率分布在种族间差异明显,推测这可能是文献报道A等位基因型与Hp相关胃癌发病风险关系强度出现差异的主要原因^[8]。

1.1.2 IL-10

IL-10是多功能抗炎因子,其基因启动子区常见-592C/A、-819C/T、-1082G/A多态,其中-592/-819完全连锁^[10]。目前关于该基因SNP易感基因型与Hp相关胃癌发病风险结论不一。El-Omar等^[11]和Zambon等^[12]研究发现Hp感染联合IL-10-1082A、-819T/-592A型或ATA单体型(-1082/-819-592)的个体IL-10表达水平低,且非贲门部胃癌发病风险增加。Rad等^[13]还从mRNA水平证实ATA单倍型个体胃粘膜表达的IL-10 mRNA水平比GCC单体型者低。然而东亚人群(包括日本、中国)的研究中报道,Hp感染联合IL-10-1082G/-819C/-592C型的个体胃癌发病风险增高,且ATA/GCC杂合型比ATA/ATA杂合型胃癌发病风险高^[7,14,15]。还有研究显示该基因多态与Hp相关胃癌发病无明显相关^[16]。

1.1.3 其他炎症反应相关基因SNP

环氧化物酶-2(COX-2)可诱导前列腺素生成增多,促进炎症反应,Achyut等^[17]研究报道该基因启动子区的-765 G/A多态与胃炎的严重程度有关;中性粒细胞中髓过氧化物酶(MPO)可直接参与炎症反应,研究发现MPO-463G/A多态变异可改变酶表达和活性,其中G/G为低表达型,A/G和A/A为中度表达型^[18],研究证实其基因型分布与Hp感染结局有关,G/G型者中性粒细胞浸润水平高,并与胃萎缩强烈相关^[19],还有研究发现Hp感染的A等位基因型个体胃癌发病风险明显增加^[20]。

1.2 胃酸分泌抑制相关基因SNP

Hp感染诱导产生的细胞因子IL-1 β 和TNF- α ,它们可放大炎症反应,还可以直接调节胃上皮细胞功能,可抑制胃酸分泌,促使细菌重新分布,由胃窦向胃体扩大,促使胃癌型胃炎的发生^[21,22]。

1.2.1 IL-1B

IL-1 β 可放大炎症效应并强烈抑制胃酸分泌,其基因转录起始端存在-511/-31/+3945 C/T多态性。El-Omar等^[23]首先报道白种人胃癌病人一级亲属中IL-1B基因SNP与低胃酸症及胃萎缩的发生相关,且发现IL-1B-31C或-511T只有在Hp感染情况下才会出现胃酸分泌显著减少。随后较多研究也证实受Hp感

染的携带 *IL-1B-31C*、*-511T* 等位基因型个体的 *IL-1β* 表达量显著增高。Furuta 等^[24]在日本及 Zeng 等^[25]在中国的研究显示受 Hp 感染的 *IL-1B-511T* 等位基因型个体胃癌风险显著增高。Figueiredo 等^[26]研究发现 *IL-1B-511T* 个体联合感染 CagA+, vacAs1, vacAm1 型 Hp 菌株时, 胃癌发病风险明显增加。另有部分研究与上述结果相反, 认为携带该基因 SNP 等位基因 *-31TT* 和 *-511CC* 型个体胃癌风险增加。这些差异可能是研究分组、人群饮食差异等因素干扰造成的^[27, 28]。

1.2.2 TNF- α

TNF- α 也可抑制胃酸分泌, 但强度不如 *IL-1β*^[29]。关于其基因 *TNF-A-308 G/A*、*-857 A/T* 及 *-1031T/C* 多态的研究发现携带 *-308A*、*-857TT* 和 *-1031TT* 型的个体 Hp 感染率高, Hp 感染时胃酸分泌减少且胃萎缩风险增加^[30~32]。El-Omar 等^[11]研究发现 *IL-1B511T*、*IL-1RN*2*2*、*TNF-A-308A* 促炎基因型组合合并 Hp 感染时胃癌发病风险可增加 27 倍, 但只与非贲门部胃癌有关, 而与高胃酸分泌状态的食管腺癌、贲门部癌发病无关。

2 Hp 感染萎缩表型相关的 SNP

目前普遍认为 Hp 感染后引起的低胃酸分泌、炎症和免疫反应、氧化损伤等病理过程可能促进胃萎缩发展形成, 但具体机制尚未清楚。

2.1 免疫识别菌体物质相关基因 SNP

Hp 感染宿主主要定植于胃粘膜粘液层, 少见侵入腺体, 但其菌体抗原成分可被存在于胃粘膜上皮细胞表面或细胞内的病原相关分子识别模式 (Pathogen associated molecule patterns, PAMPs) 中的模式识别受体 (Pattern recognition receptors, PRRs) 所识别, 从而启动机体天然和获得性免疫应答, 激活相应信号通路, 使胃粘膜损伤加重, 引起上皮细胞变形、凋亡, 在胃萎缩形成及进展中起关键作用 (图 1)。上述模式识别受体包括 *TLRs* 家族、*PTPN11* 编码的 SHP、NOD1 等, 近年研究发现, 其基因多态性与 Hp 感染萎缩表型形成相关

2.1.1 TLRs

宿主 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 家族, 包括 *TLR2*、*TLR4*、*TLR5* 等 11 个成员, 其中 *TLR4* 可识别菌体细胞壁脂多糖 (LPS), 激活 TRAF6-MAP3K7-NF- κ B/AP-1 通路, 启动固有和获得性免疫系统。目前研究主要集中于 *TLR4* 第 3 外显子区 *Asp299Gly* 和 *Thr399Ile* 多态性与 Hp 相关胃癌的发病风险关联研究。Hold 等^[33]发现 10% 的白种人 *TLR4* 第 3 外显子区 *Asp299Gly* 和 *Thr399Ile* 多态性为错义突变, 且均可增加 Hp 感染者严重胃萎缩发病风险。但在东亚人群的研究发现这两个位点 SNP 罕见。除了以上研究较多的 *TLR4* SNP 位点外, Hishida 等^[34]在日本人群研究中发现 *TLR4+3725 G/C* 位点 C 等位基因个体

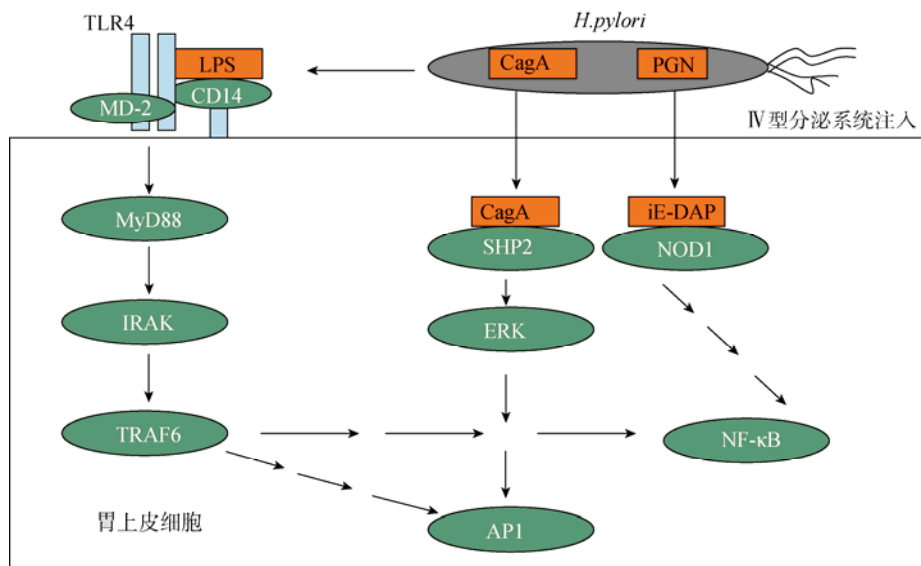


图1 宿主免疫识别 Hp 菌体物质的作用途径

Hp感染者胃萎缩风险增加。还有学者发现大于 61 岁的Hp感染人群中*TLR4*的衔接分子*CD14*启动子区-159 位点TT型和T等位基因型者胃萎缩发病风险降低^[35];*TLR9-1237T/C*多态中C等位基因型的Hp感染个体癌前病变风险增加^[36]。

2.1.2 *PTPN11*

Hp CagA+菌株感染宿主后,菌体CagA可经IV型分泌系统注入胃上皮细胞,经Src家族磷酸化后与宿主酪氨酸蛋白磷酸酶非受体 11(Protein-tyrosine phosphatase, non receptor-type 11, *PTPN11*)基因编码的SHP-2 结合,激活CagA-SHP2-ERK信号通路,引起上皮细胞变形、凋亡,促进胃萎缩的发展形成。*PTPN11* 基因第 3 内含子常见G/A多态性,多项研究均显示该SNP位点A等位基因型个体胃萎缩发病风险降低,但与胃癌的发病无显示相关^[37~39]。我国人群研究发现该位点A等位基因个体胃癌发病风险低,且Hp感染与GG基因型存在交互作用^[40]。日本JSNP库数据显示日本人群G等位基因分布频率高,而白种人罕见,提示该基因SNP可能是这两个不同人群Hp CagA+感染者胃萎缩发病风险差异原因之一^[37~39]。

2.1.3 *NOD1*

NODs是一类含有核苷酸结合寡聚域(Nucleotide binding oligomerization domain, NOD)的蛋白质家族,菌体肽聚糖(Peptidoglycan, PGN)可经IV型分泌系统注入胃上皮细胞,其降解产物iE-DAP与NOD1 结合后激活*NOD1-NF-κB*信号通路,引起IL-1β、IL-8、β-防御素合成分泌增加,且可与caspase-9 和caspase-1 前体产生交互作用,从而诱导胃上皮细胞凋亡,增加胃萎缩风险^[41, 42]。Kara 等^[43]研究发现*NOD1 G796A(E266K)A*等位基因携带者Hp感染后胃窦部萎缩和肠上皮化生风险增加 13.35 倍。

2.2 其他萎缩相关基因SNP

Hp感染引起低胃酸状态和炎症反应相关基因SNP中,*IL-1B-31T/-511T*、*IL-2-330G*、*IL-8-251A*、*IL-10ATA*、*MPO-463A*、*TNF-A-308A/-857TT/-1031TT*型个体胃萎缩发病风险增加,而*IL-13-1111T*型者胃萎缩发病风险降低^[7, 16, 20~22, 34, 36],在Hp感染引起氧化损伤过程中,涉及多种活性氧化物(ROS)和氮物质(NOS)代谢酶,有研究报道*NQO1 C609T (Pro187Ser)*

和*iNOS C150T(Ser608Leu)*基因SNP可影响其编码产物的酶活性,与Hp感染后严重胃萎缩发病风险有关^[44, 45];另外,个别研究报道*MTHFR-677T*、*RUNX3 rs760805 T/A*、*PPAR-γAla12*、*FASL-844C*、*hOGG1 Cys326*、*MBL*第 1 外显子中的A等位基因型个体Hp相关胃萎缩发病风险增高^[45~51]。

3 Hp感染胃癌表型相关SNP

癌变阶段可能涉及原癌基因的激活或突变、抑癌基因失活等一系列基因事件。Kuraoka等^[46]研究发现日本人群中*HER-2* 原癌基因的SNP与胃癌表型的发生发展和恶化有关,胃癌组*Ile/Val*和*Val/Val*型比对照组更常见,且与高度恶化的胃癌相关。Hilyama等^[47]研究抑癌基因p53 第 72 个密码子的SNP(*Arg/Pro*)和弥漫型胃癌的相关性,发现*Pro/Pro*比*Arg/Arg*个体患病风险高 29.8%。但目前研究多以非癌混合者(包括炎症和萎缩等癌前病变)或正常者为对照,未进行Hp感染阳性的萎缩组和胃癌组之间基因型频率差异性的比较。基因型频率分布在胃萎缩的Hp感染和非感染者之间无差异,而萎缩和胃癌组间存在差异,或与相同对照组比较发现胃癌发病风险增加幅度比胃萎缩显著高,此类病例对照研究可用于基因多态性与Hp感染最后癌变阶段发病风险关联性评价。Hishida等^[34, 38]在Hp感染者中比较萎缩组与胃癌组*TLR4+3725 G/C*和*PTPN11 G/A*等位基因型频率分布,未发现差异;Ye 等^[48]研究显示Hp感染的*IL-8-251A*型个体经年龄和性别调整后,胃萎缩风险OR值为 1.40(0.86-2.34),而胃癌发病风险OR值为 2.06(1.16-3.68),提示该基因多态可能与癌变有关;Taguch 等^[5]研究报道*IL-8-251 A/A*基因型携带者萎缩性胃炎风险OR值为 2.35 (1.12-4.94),胃癌风险OR为 2.22(1.08-4.56),提示胃癌发病风险增高源于胃萎缩的形成;Goto 等^[45]研究显示*iNOS C150T*与胃萎缩和Hp感染率均无相关,但*C/T*基因型个体高分化胃癌发病风险增加(OR = 2.02, 95% CI: 1.04-3.92),*C/T + T/T*型者非贲门癌风险增加(OR=1.94, 95%CI: 1.00-3.78),提示该基因多态可能与癌变有关。

4 展望

本文关注Hp相关胃癌发病3个阶段的宿主基因SNP多态性与胃癌发病风险的研究(图2),发现Hp

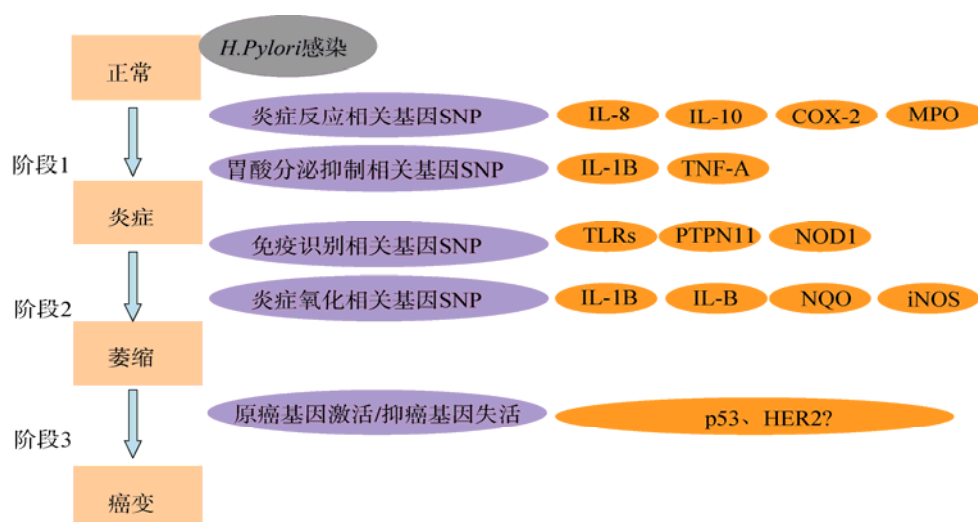


图2 宿主基因 SNP 特异性参与 Hp 相关胃癌发病过程 3 个阶段

相关胃癌发病相关易感基因SNP主要为炎症和免疫相关基因SNP。而其他未能明确阶段特异性的基因SNP和其他类型(限制片段长度多态性、串联重复多态性)多态性研究未在此文作重点阐述,如,近年来高通量检测方法发现的*CDH1*和*PSCA*基因分别与家族聚集性胃癌和散发性弥漫型胃癌发病有关^[49,50],以及关联性研究发现胃上皮细胞功能相关基因*PGC*插入/缺失、*MUC1* VNTR多态性与Hp相关胃癌及癌前病变发病有关等^[51,52]。复杂疾病是多对微效基因与环境因素共同作用所致,具有明显的遗传异质性、表型复杂性及种族差异性等特征。单核苷酸多态性是人类基因组中最常见的遗传多态。开展易感基因SNP与Hp相关胃癌关联性研究对于发现微效基因具有较高的效能。目前多为单一基因位点或同类基因的多个位点SNP与Hp相关胃癌发病风险的关联研究,尚未找到可作为胃癌预警标志物的高风险基因多态群。阶段特异性或多阶段同步性Hp相关胃癌候选基因SNP的研究有利于寻找Hp相关胃癌致病基因或位点。因此,有必要靶向研究Hp相关胃癌发病单一阶段,尤其是癌变阶段相关的易感基因多态性,或同步研究多阶段多类别相关基因多态性,寻找Hp相关胃癌高风险基因多态群,建立胃癌高危人群有效地预警标志物,为早期诊断以及有针对性的预防和个体化治疗提供应用基础。

参考文献(References):

- [1] Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, Xiao SD, Lam SK, Goh KL, Chiba T, Uemura N, Kim JG, Kim N, Ang TL, Mahachai V, Mitchell H, Rani AA, Liou JM, Vilaichone RK, Sollano J. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(3): 351–365. [\[DOI\]](#)
- [2] Snaith A, El-Omar EM. *Helicobacter pylori*: host genetics and disease outcomes. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol*, 2008, 2(4): 577–585. [\[DOI\]](#)
- [3] Mooney SD, Krishnan VG, Evani US. Bioinformatic tools for identifying disease gene and SNP candidates. *Methods Mol Biol*, 2010, 628: 307–319. [\[DOI\]](#)
- [4] Hamajima N, Naito M, Kondo T, Goto Y. Genetic factors involved in the development of *Helicobacter pylori*-related gastric cancer. *Cancer Sci*, 2006, 97(11): 1129–1138. [\[DOI\]](#)
- [5] Taguchi A, Ohmiya N, Shirai K, Mabuchi N, Itoh A, Hirooka Y, Niwa Y, Goto H. Interleukin-8 promoter polymorphism increases the risk of atrophic gastritis and gastric cancer in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(11 Pt 1): 2487–2493. [\[DOI\]](#)
- [6] Ohyauchi M, Imatani A, Yonechi M, Asano N, Miura A, Iijima K, Koike T, Sekine H, Ohara S, Shimosegawa T. The polymorphism interleukin 8 -251 A/T influences the susceptibility of *Helicobacter pylori* related gastric diseases in the Japanese population. *Gut*, 2005, 54(3): 330–335. [\[DOI\]](#)
- [7] Lu WL, Pan KF, Zhang L, Lin DX, Miao XP, You WC. Genetic polymorphisms of interleukin (IL)-1B, IL-1RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor α and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Carcinogenesis*, 2005,

[1] Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Su-

- 26(3): 631–636. [\[DOI\]](#)
- [8] Savage SA, Hou L, Lissowska J, Chow WH, Zatonski W, Chanock SJ, Yeager M. Interleukin-8 polymorphisms are not associated with gastric cancer risk in a Polish population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(3): 589–591. [\[DOI\]](#)
- [9] Canedo P, Castanheira-Vale AJ, Lunet N, Pereira F, Figueiredo C, Gioia-Patricola L, Canzian F, Moreira H, Suriano G, Barros H, Carneiro F, Seruca R, Machado JC. The interleukin-8-251*T/*A polymorphism is not associated with risk for gastric carcinoma development in a Portuguese population. *Eur J Cancer Prev*, 2008, 17(1): 28–32. [\[DOI\]](#)
- [10] Ma SL, Tang NL, Lam LC, Chiu HF. The association between promoter polymorphism of the interleukin-10 gene and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2005, 26(7): 1005–1010. [\[DOI\]](#)
- [11] El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB, Stanford JL, Mayne ST, Goedert J, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, Chow WH. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology*, 2003, 124(5): 1193–1201. [\[DOI\]](#)
- [12] Zambon CF, Basso D, Navaglia F, Belluco C, Falda A, Fogar P, Greco E, Gallo N, Rugge M, Di Mario F, Plebani M. Pro- and anti-inflammatory cytokines gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection: interactions influence outcome. *Cytokine*, 2005 29(4): 141–152. [\[DOI\]](#)
- [13] Rad R, Dossumbekova A, Neu B, Lang R, Bauer S, Saur D, Gerhard M, Prinz C. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during *Helicobacter pylori* infection. *Gut*, 2004, 53(8): 1082–1089. [\[DOI\]](#)
- [14] Bai XL, Sun LP, Liu J, Chen W, Zhang Y, Yuan Y. Correlation of interleukin-10-1082G/a single nucleotide polymorphism to the risk of gastric cancer in north China: a case-control study. *Chinese Journal of Cancer*, 2008, 27(1): 35–40. [\[DOI\]](#)
- [15] Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Nakamura A, Kajimura M, Sugimura H, Hishida A. Effects of interleukin-10 gene polymorphism on the development of gastric cancer and peptic ulcer in Japanese subjects. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(9): 1443–1449. [\[DOI\]](#)
- [16] Lee JY, Kim HY, Kim KH, Kim SM, Jang MK, Park JY, Lee JH, Kim JH, Yoo JY. Association of polymorphism of *IL-10* and *TNF- α* genes with gastric cancer in Korea. *Cancer Lett*, 2005, 225(2): 207–214. [\[DOI\]](#)
- [17] Achyut BR, Ghoshal UC, Moorchung N, Mittal B. Role of cyclooxygenase-2 functional gene polymorphisms in *Helicobacter pylori* induced gastritis and gastric atrophy. *Mol Cell Biochem*, 2009, 321(1–2): 103–109. [\[DOI\]](#)
- [18] Kamali-Sarvestani E, Farsiani H, Shamoon Pour M, Bazargani A, Lankarani K, Taghavi AR, Saberifirooz M. Association of myeloperoxidase –463 G/A polymorphism with clinical outcome of *Helicobacter pylori* infection in Iranian patients with gastrointestinal diseases. *Iran J Immunol*, 2007, 4(3): 155–160.
- [19] Roe I, Nam S, Kim J, Shin J, Bang W, Yang M. Association of the myeloperoxidase –463G→A polymorphism with development of atrophy in *Helicobacter pylori*-infected gastritis. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(7): 1629–1634.
- [20] Hsu PI, Jwo JJ, Yang CL, Hsu PN, Yang HB, Lai KH, Chen IS, Chuah SK, Wu DC, Chen A. Association of the myeloperoxidase polymorphism with the risk of gastric cancer. *Anticancer Res*, 2008, 28(2B): 1317–1323. [\[DOI\]](#)
- [21] Danon SJ, O'Rourke JL, Moss ND, Lee A. The importance of local acid production in the distribution of *Helicobacter felis* in the mouse stomach. *Gastroenterology*, 1995, 108(5): 1386–1395. [\[DOI\]](#)
- [22] Graham DY, Opekun AR, Osato MS, El-Zimaity HM, Lee CK, Yamaoka Y, Qureshi WA, Cadoz M, Monath TP. Challenge model for *Helicobacter pylori* infection in human volunteers. *Gut*, 2004, 53(9): 1235–1243. [\[DOI\]](#)
- [23] El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, 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(6776): 398–402. [\[DOI\]](#)
- [24] Furuta T, Shirai N, Takashima M, Xiao F, Sugimura H. Effect of genotypic differences in interleukin-1 beta on gastric acid secretion in Japanese patients infected with *Helicobacter pylori*. *Am J Med*, 2002, 112(2): 141–143. [\[DOI\]](#)
- [25] Zeng ZR, Hu PJ, Hu S, Pang RP, Chen MH, Ng M, Sung JJ. Association of *interleukin 1B* gene polymorphism and gastric cancers in high and low prevalence regions in China. *Gut*, 2003, 52(12): 1684–1689. [\[DOI\]](#)
- [26] Figueiredo C, Machado JC, Pharcoah P, Seruca R, Sousa S, Carvalho R, Capelinha AF, Quint W, Caldas C, van Doorn LJ, Carneiro F, Sobrinho-Simões M. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify

- high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(22): 1680–1687. [\[DOI\]](#)
- [27] Gehmert S, Velapatino B, Herrera P, Balqui J, Santivanez L, Cok J, Vargas G, Combe J, Passaro DJ, Wen S, Meyer F, Berg DE, Gilman RH. Interleukin-1 beta single-nucleotide polymorphism's C allele is associated with elevated risk of gastric cancer in *Helicobacter pylori*-infected Peruvians. *Am J Trop Med Hyg*, 2009, 81(5): 804–810. [\[DOI\]](#)
- [28] Yang J, Hu Z, Xu Y, Shen J, Niu J, Hu X, Guo J, Wei Q, Wang X, Shen H. Interleukin-1B gene promoter variants are associated with an increased risk of gastric cancer in a Chinese population. *Cancer Lett*, 2004, 215(2): 191–198. [\[DOI\]](#)
- [29] Beales IL, Calam J. Interleukin 1 β and tumour necrosis factor alpha inhibit acid secretion in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways. *Gut*, 1998, 42(2): 227–234. [\[DOI\]](#)
- [30] Atsuta Y, Ito LS, Oba-Shinjo SM, Uno M, Shinjo SK, Marie SK, Goto Y, Hamajima N. Associations of *TNF-A-1031TT* and *-857TT* genotypes with *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric atrophy among Japanese Brazilians. *Int J Clin Oncol*, 2006, 11(2): 140–145. [\[DOI\]](#)
- [31] Hamajima N, Shibata A, Katsuda N, Matsuo K, Ito H, Saito T, Tajima K, Tominaga S. Subjects with *TNF-A-857TT* and *-1031TT* genotypes showed the highest *Helicobacter pylori* seropositive rate compared with those with other genotypes. *Gastric Cancer*, 2003, 6(4): 230–236. [\[DOI\]](#)
- [32] Machado JC, Figueiredo C, Canedo P, Pharoah P, Carvalho R, Nabais S, Castro Alves C, Campos ML, Van Doorn LJ, Caldas C, Seruca R, Carneiro F, Sobrinho-Simões M. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology*, 2003, 125(2): 364–371. [\[DOI\]](#)
- [33] Hold GL, Rabkin CS, Chow WH, Smith MG, Gammon MD, Risch HA, Vaughan TL, McColl KE, Lissowska J, Zatonski W, Schoenberg JB, Blot WJ, Mowat NA, Fraumeni JF Jr, El-Omar EM. A functional polymorphism of toll-like receptor 4 gene increases risk of gastric carcinoma and its precursors. *Gastroenterology*, 2007, 132(3): 905–912. [\[DOI\]](#)
- [34] Hishida A, Matsuo K, Goto Y, Mitsuda Y, Hiraki A, Naito M, Wakai K, Tajima K, Hamajima N. *Toll-like receptor 4* +3725 G/C polymorphism, *Helicobacter pylori* seropositivity, and the risk of gastric atrophy and gastric cancer in Japanese. *Helicobacter*, 2009, 14(1): 47–53. [\[DOI\]](#)
- [35] Tahara T, Shibata T, Hirata I, Nakano H, Arisawa T. CD14 promoter-159 polymorphism is associated with reduced risk of intestinal-type gastric cancer in a Japanese population. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(7): 1508–1512. [\[DOI\]](#)
- [36] Ng MT, Van't Hof R, Crockett JC, Hope ME, Berry S, Thomson J, McLean MH, McColl KE, El-Omar EM, Hold GL. Increase in NF-kappaB binding affinity of the variant C allele of the toll-like receptor 9 -1237T/C polymorphism is associated with *Helicobacter pylori*-induced gastric disease. *Infect Immun*, 2010, 78(3): 1345–1352. [\[DOI\]](#)
- [37] Hamajima N, Rahimov B, Malikov Y, Abdiev S, Ahn KS, Bahramov S, Kawai S, Nishio K, Naito M, Goto Y. Associations between a *PTPN11* polymorphism and gastric atrophy--opposite in Uzbekistan to that in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2008, 9(2): 217–220. [\[DOI\]](#)
- [38] Hishida A, Matsuo K, Goto Y, Naito M, Wakai K, Tajima K, Hamajima N. Associations of a *PTPN11* G/A polymorphism at intron 3 with *Helicobacter pylori* seropositivity, gastric atrophy and gastric cancer in Japanese. *BMC Gastroenterol*. 2009, 9: 51. [\[DOI\]](#)
- [39] Kawai S, Goto Y, Ito LS, Oba-Shinjo SM, Uno M, Shinjo SK, Marie SK, Ishida Y, Nishio K, Naito M, Hamajima N. Significant association between *PTPN11* polymorphism and gastric atrophy among Japanese Brazilians. *Gastric Cancer*, 2006, 9(4): 277–283. [\[DOI\]](#)
- [40] 胡宏波, 梁秀兰, 何建明. *PTPN11* 第3内含子基因多态性及*H. pylori*感染与广西柳州地区胃癌易感性研究. 热带医学杂志, 2009, 9(11): 1233–1237. [\[DOI\]](#)
- [41] Werts C, Girardin SE, Philpott DJ. TIR, CARD and PYRIN: three domains for an antimicrobial triad. *Cell Death Differ*, 2006, 13(5): 798–815. [\[DOI\]](#)
- [42] Yoo NJ, Park WS, Kim SY, Reed JC, Son SG, Lee JY, Lee SH. Nod1, a CARD protein, enhances pro-interleukin-1 β processing through the interaction with pro-caspase-1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 299(4): 652–658. [\[DOI\]](#)
- [43] Kara B, Akkiz H, Doran F, Bayram S, Erken E, Gumurdullu Y, Sandikci M. The significance of E266K polymorphism in the NOD1 gene on *Helicobacter Pylori* infection: an effective force on pathogenesis? *Clin Exp Med*, 2010, 10(2): 107–112. [\[DOI\]](#)
- [44] Goto Y, Hamajima N, Honda H, Matsuo K, Yamamoto K, Tamakoshi A, Ando T, Goto H. Association between *Helicobacter pylori* seropositivity and NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (*NQO1*) C609T polymorphism observed in outpatients and health checkup examinees. *Gastric*

- Cancer*, 2005, 8(1): 12–17. [\[DOI\]](#)
- [45] Goto Y, Ando T, Naito M, Goto H, Hamajima N. Inducible nitric oxide synthase polymorphism is associated with the increased risk of differentiated gastric cancer in a Japanese population. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(39): 6361–6365. [\[DOI\]](#)
- [46] Kuraoka K, Matsumura S, Hamai Y, et al. A single nucleotide polymorphism in the transmembrane domain coding region of *HER-2* is associated with development and malignant phenotype of gastric cancer. *Int J Cancer*, 2003, 107(4): 593–596. [\[DOI\]](#)
- [47] Hiyama T, Tanaka S, Kitadai Y, Ito M, Sumii M, Yoshihara M, Shimamoto F, Haruma K, Chayama K. *p53* Codon 72 polymorphism in gastric cancer susceptibility in patients with *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Int J Cancer*, 2002, 100(3): 304–308. [\[DOI\]](#)
- [48] Ye BD, Kim SG, Park JH, Kim JS, Jung HC, Song IS. The interleukin-8-251 A allele is associated with increased risk of noncardia gastric adenocarcinoma in *Helicobacter pylori*-infected Koreans. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43(3): 233–239. [\[DOI\]](#)
- [49] Aoki M, Yamamoto K, Noshiro H, Sakai K, Yokota J, Kohno T, Tokino T, Ishida S, Ohyama S, Ninomiya I, Uesaka K, Kitajima M, Shimada S, Matsuno S, Yano M, Hiratsuka M, Sugimura H, Itoh F, Minamoto T, Maehara Y, Takenoshita S, Aikou T, Katai H, Yoshimura K, Takahashi T, Akagi K, Sairenji M, Yamamura Y, Sasazuki T. A full genome scan for gastric cancer. *J Med Genet*, 2005, 42(1): 83–87. [\[DOI\]](#)
- [50] Sakamoto H, Yoshimura K, Saeki N, Katai H, Shimoda T, Matsuno Y, Saito D, Sugimura H, Tanioka F, Kato S, Matsukura N, Matsuda N, Nakamura T, Hyodo I, Nishina T, Yasui W, Hirose H, Hayashi M, Toshiro E, Ohnami S, Sekine A, Sato Y, Totsuka H, Ando M, Takemura R, Takahashi Y, Ohdaira M, Aoki K, Honmyo I, Chiku S, Aoyagi K, Sasaki H, Ohnami S, Yanagihara K, Yoon KA, Kook MC, Lee YS, Park SR, Kim CG, Choi JJ, Yoshida T, Nakamura Y, Hirohashi S. Genetic variation in *PSCA* is associated with susceptibility to diffuse-type gastric cancer. *Nat Genet*, 2008, 40(6): 730–740. [\[DOI\]](#)
- [51] Sun LP, Gong YH, Dong NN, Wang L, Yuan Y. Correlation of pepsinogen C (PGC) gene insertion/deletion polymorphism to PGC protein expression in gastric mucosa and serum. *Chinese Journal of Cancer*, 2009, 28(5): 487–492. [\[DOI\]](#)
- [52] Xu Q, Yuan Y, Sun LP, Gong YH, Xu Y, Yu XW, Dong NN, Lin GD, Smith PN, Li RW. Risk of gastric cancer is associated with the MUC1 568 A/G polymorphism. *Int J Oncol*, 2009, 35(6): 1313–1320. [\[DOI\]](#)

• 综合信息 •

“2011 年《遗传》期刊工作会议”在北京召开

“2011 年《遗传》期刊工作会议”于 2011 年 1 月 14-15 日在北京举行, 来自北京地区的部分编委与审稿专家、中国遗传学会领导及编辑部成员等共 30 人参加会议。会议由《遗传》执行主编张永清研究员主持。中国科学院遗传发育所所长、中国遗传学会副理事长兼秘书长、《遗传》主编薛勇彪致欢迎辞。《遗传》编辑部主任、专职副主编李绍武作了“《遗传》2010 年工作总结与 2011 年工作计划”的报告。与会的各位编委和审稿专家围绕如何扩大稿源、提高期刊的影响力、策划专辑的选题与组稿人分工以及建议开设的新栏目等问题踊跃发言, 展开了热烈讨论。

中国科学技术信息研究所发布的《遗传》2009 年度影响因子为 0.760, 生物学科核心期刊中排名第 13 位。本届编委会将齐心协力, 努力将《遗传》办成优秀的中文科技期刊, 办成我国遗传学和生命科学领域的重要展示平台。

会议决定, 2011 年 8 月上旬在乌鲁木齐召开八届二次《遗传》编委会议, 增补编委, 壮大编委会力量。

薛勇彪主编作了会议总结。他指出, 今天到会的编委和审稿专家对如何办好《遗传》杂志提出很多建设性意见和好的想法, 编辑部要认真领会, 积极落实。国家对中文期刊更加重视, 将出台相关政策, 为期刊发展带来了机遇, 《遗传》的定位是中国遗传学会的中文版专业期刊, 是遗传学专家交流的平台。要优化编辑队伍, 严格审稿, 控制发稿数量。最后, 他代表主办单位和编委会向到会编委和嘉宾再次表示感谢, 表示主办单位将继续关心和支持《遗传》的办刊工作。