



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.007

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.007

· 论著 ·

# 乙醛脱氢酶 2 基因多态性及环境暴露与食管癌易感性的关系

秦梦琳 方向明

**[摘要]** **目的** 探讨乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) 基因多态性及环境暴露因素与食管癌易感性的关系。**方法** 选取食管癌新发病例 200 例(食管癌组)及同期健康人群 200 例(对照组),对其进行基因型分析及问卷调查,了解两组受试者环境暴露因素(饮酒、吸烟、腌制食品及烫食),采用 logistic 回归分析对各暴露因素及 ALDH2 基因多态性在食管癌发生中的作用进行评估。**结果** 食管癌组和对照组的 ALDH2 基因多态性比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Logistic 回归分析结果显示,饮酒、腌制食品、吸烟、烫食均为食管癌的危险因素,且携带 ALDH2 变异型基因(GA + AA)患者在 4 种暴露因素下较 GG 型人群处于正常环境下的食管癌发生风险均明显增高(分别为  $OR = 1.909$ ,  $95\% CI 1.080 \sim 3.374$ ;  $OR = 2.496$ ,  $95\% CI 1.401 \sim 4.448$ ;  $OR = 2.262$ ,  $95\% CI 1.298 \sim 3.942$ ;  $OR = 2.000$ ,  $95\% CI 1.770 \sim 3.418$ )。**结论** ALDH2 基因在人群中的分布无明显差异;ALDH2 变异型基因与食管癌相关环境暴露因素共同作用下可促使食管癌风险进一步增加。

**[关键词]** 食管癌; 乙醛脱氢酶 2; 基因多态性; 环境暴露

**Relationship between aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphisms and environmental exposure with the susceptibility of esophageal cancer** Qin Menglin\*, Fang Xiangming. \* School of Medical, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the relationship between aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) gene polymorphisms and environmental exposure with the susceptibility of esophageal cancer. **Methods** A total of 200 cases with new esophageal cancer (esophageal cancer group) and 200 healthy controls (control group) were selected. They were genotyped and the exposure factors (drinking, smoking, pickled food and hot food) were investigated by questionnaire. Logistic regression analysis was used to analyze the role of each exposure factor and ALDH2 gene polymorphisms in the occurrence of esophageal cancer. **Results** There was no significant difference in ALDH2 polymorphism between esophageal cancer group and control group ( $P > 0.05$ ). Logistic regression analysis results showed that drinking, pickled food, smoking and hot food were the risk factors of esophageal cancer, and the risk of esophageal cancer in patients with ALDH2 variant gene (GA + AA) and exposed to the four risk factors was significantly higher than that with GG and without these factors ( $OR = 1.909$ ,  $95\% CI 1.080-3.374$ ;  $OR = 2.496$ ,  $95\% CI 1.401-4.448$ ;  $OR = 2.262$ ,  $95\% CI 1.298-3.942$ ;  $OR = 2.000$ ,  $95\% CI 1.770-3.418$ , respectively). **Conclusion** There is no difference in the distribution of ALDH2 gene in the population. The combination of ALDH2 variant gene and environmental exposure factors of esophageal cancer may further increase the risk of esophageal cancer.

**[Key words]** Esophageal cancer; Aldehyde dehydrogenase 2; Gene polymorphism; Environmental exposure

据 GLOBOCAN 2018 数据统计,癌症的发病率和死亡率持续增长,其中全球食管癌的发病率在所有癌症中位居第七位,癌症相关死亡率位居第六位,尤其是在东亚地区较高<sup>[1]</sup>。由于大多数食管癌病例确诊时已进展

至中晚期,部分患者错过治疗的最佳时机,生存率较低,而早期食管癌通过内镜下治疗可达到根治效果,预后良好,因此早期预防及诊断对提高食管癌患者的生存率及改善预后具有重要意义<sup>[2-4]</sup>。目前食管癌发生机制尚不明确,可能与食管癌患者部分染色体、基因异常及环境因素等相互作用有关<sup>[5]</sup>。已有研究表明,乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) 基因多态性及暴露因素与胃癌的发生密切相关<sup>[6]</sup>,但在食管癌中的作用尚不明确。ALDH2 基因分为野生型 GG、杂合型 GA、突变型 AA。ALDH2

基金项目:湖北省卫生计生委科研项目(WJ2017F037)

作者单位:430065 武汉,武汉科技大学医学院(秦梦琳);武汉科技大学附属普仁医院消化内科(方向明)

通讯作者:方向明, E-mail: fmxmk@sina.com

可将酒精的中间代谢产物乙醛氧化为乙酸,但 ALDH2 GA、ALDH2 AA 对乙醛的代谢能力仅分别为 ALDH2 GG 的 17% ~38% 和 0%,导致乙醛在体内不同程度蓄积<sup>[7]</sup>,而乙醛是一类致癌物,可引起 DNA 链破坏,具有基因毒性、致畸等作用,是饮酒、吸烟导致胃癌的重要机制之一<sup>[8]</sup>。本研究通过探讨 ALDH2 基因多态性、环境暴露因素(吸烟、饮酒及食用腌制食品、烫食)与食管癌易感性之间的关系,在一定程度上指导食管癌高危人群筛查,提高食管癌早期诊断,有效开展食管癌预防。

## 对象与方法

1. 对象:选取 2015 年 8 月~2019 年 9 月于武汉科技大学附属普仁医院门诊(包括体检中心)就诊和住院、经内镜及病理检查首次确诊为食管癌的患者 200 例(食管癌组),男 105 例,女 95 例,年龄 42~75 岁,平均年龄(54.25 ± 6.29)岁;并等比例随机选取健康人群 200 例作为对照组,男 98 例,女 102 例,年龄 45~79 岁,平均年龄(57.25 ± 7.14)岁。两组受试者一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。排除标准:既往有肿瘤病史、严重肝、肾、心脑血管疾病及严重代谢、免疫系统疾病等。本研究通过武汉科技大学附属普仁医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

## 2. 方法

(1)问卷调查:通过问卷调查收集研究对象的一般信息和食管癌流行病学资料,由专人对其年龄、职业、居住地、饮酒、吸烟及饮食习惯、家族史等情况进行记录。饮酒定义:换算为乙醇摄入量每周 ≥ 20 g;吸烟定义:每周吸烟数量 ≥ 10 支;喜烫食定义:每天摄入 > 65 °C 食物及热饮 ≥ 1 次,平均每日总量 > 500 ml;喜腌制食品定义:每周进食腌制食品 ≥ 50 g<sup>[9-10]</sup>。上述生活习惯持续 6 个月以上,且在基因检测前 6 个月内仍未停止。

(2)ALDH2 基因多态性检测:抽取所有受试者的空腹静脉血 3 ml,采用硅胶柱纯化法提取 DNA,普通非定量聚合酶链反应(PCR)扩增 DNA,基因芯片杂交,计算机扫描,最后通过软件分析直接输出基因型等信息。

3. 统计学处理:应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计数资料以例和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;危险因素分析采用 logistic 回归分析;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。遗传平衡定律(Hardy-Weinberg 定律)验证采用  $\chi^2$  检验, $P > 0.05$  表示食管癌组和对照组的基因型分布的观察值和预期值差异无统计学意义,符合遗传平衡定律。

## 结 果

1. ALDH2 基因多态性与食管癌易感性的关系:食

管癌组与对照组的变异基因型(GA + AA)携带者分别占 48% (96/200) 和 46% (92/200),两组比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.161, P = 0.68$ ),且符合 Hardy-Weinberg 定律。见表 1。

表 1 ALDH2 基因多态性在食管癌和对照组的分布情况

组别	例数	基因型[例, (%) ]	
		GG	GA + AA
对照组	200	108 (54)	92 (46)
食管癌	200	104 (52)	96 (48)

## 2. 不同基因型患者饮酒与食管癌的关系:Logistic

回归分析结果显示,与不饮酒 GG 型食管癌患者比较,饮酒 GG 型患者食管癌风险明显增高,饮酒且携带变异型基因患者食管癌风险进一步增加( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同基因型患者饮酒与食管癌的关系(例)

基因型	是否饮酒	食管癌组	对照组	P 值	OR 值	95% CI
GG	否	38	56	—	1.000	—
	是	66	52	0.025	1.870	1.080 ~ 3.240
GA + AA	否	39	48	0.550	1.197	0.664 ~ 2.160
	是	57	44	0.025	1.909	1.080 ~ 3.374

## 3. 不同基因型患者进食腌制食品和食管癌的关系:

Logistic 回归分析结果显示,与不经常进食腌制食品 GG 型患者比较,经常进食腌制食品的 GG 型患者食管癌风险明显增高,经常进食腌制食品且携带变异型基因患者的食管癌风险进一步增加( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 不同基因型患者经常进食腌制食品和食管癌的关系(例)

基因型	经常进食腌制食品	食管癌组	对照组	P 值	OR 值	95% CI
GG	否	42	66	—	1.000	—
	是	62	42	0.003	2.320	1.338 ~ 4.032
GA + AA	否	42	58	0.648	1.138	0.654 ~ 1.981
	是	54	34	0.025	2.496	1.401 ~ 4.448

## 4. 不同基因型患者吸烟与食管癌的关系:Logistic

回归分析结果显示,与不吸烟 GG 型患者比较,吸烟 GG 型患者的食管癌风险明显增高,携带变异型基因的吸烟患者食管癌风险进一步增加( $P < 0.05$ )。见表 4。

## 5. 不同基因型患者经常进食烫食与食管癌的关系

表 4 不同基因型患者吸烟和食管癌的关系(例)

基因型	是否吸烟	食管癌组	对照组	P 值	OR 值	95% CI
GG	否	47	69	—	1.000	—
	是	57	39	0.006	2.146	1.237 ~ 3.772
GA + AA	否	39	55	0.888	1.041	0.599 ~ 1.810
	是	57	37	0.004	2.262	1.298 ~ 3.942

系;Logistic 回归分析结果显示,与不经常进食烫食的 GG 型患者比较,经常进食烫食的 GG 型患者食管癌风险明显增高,经常进食烫食且携带变异型基因患者的食管癌风险进一步增加( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 不同基因型患者经常进食烫食和食管癌的关系(例)

基因型	经常 进食烫食	食管 癌组	对照组	P 值	OR 值	95% CI
GG	否	50	70	-	1.000	-
	是	54	38	0.014	1.989	1.146 ~ 3.453
GA + AA	否	36	50	0.975	1.008	0.575 ~ 1.767
	是	60	42	0.011	2.000	1.770 ~ 3.418

## 讨 论

食管癌是一种常见的癌症,同其他恶性肿瘤一样,受遗传、环境、个体差异等多因素相互作用。流行病学研究表明,吸烟、饮酒、肥胖和超重等会增加食管癌发生风险,其中吸烟、饮酒及其与饮食的相互作用被认为是食管癌发展的最重要因素<sup>[11]</sup>。

ALDH2 作为酒精代谢中的关键酶之一,其 3 种基因型(AA、GG、GA)对酒精的代谢能力差异较大,其中,ALDH2 AA 型者饮酒后血液中乙醛浓度分别是 ALDH2 GG 与 ALDH2 GA 者的 19 倍与 6 倍<sup>[12]</sup>,提示 ALDH2 基因多态性与血液中的乙醛量有明显相关性。而乙醛的破坏作用能导致体内 S-腺苷甲硫胺酸等缺乏,使体内甲基含量不足,从而易在 DNA 修复过程中诱发 DNA 双链断裂和基因突变等,改变基因表达方式,最终使癌变率增加<sup>[13]</sup>。因此,饮酒量增加及 ALDH2 变异型基因增加乙醛蓄积量,导致食管癌风险升高,本研究结果与之相符。此外,有相关研究表明,酒精作为一种溶剂增加其他致癌剂进入血液的机会,增加组织对致癌剂的敏感性,影响组织的修复反应<sup>[14]</sup>。

腌制食品在食管癌发生中的作用尚存在争议。有学者认为,进食腌肉是导致食管癌的危险因素( $OR = 2.33, 95\% CI 1.56 \sim 3.48$ ),且食管癌的致病风险与腌肉的摄入量存在剂量-效应关系<sup>[9,15]</sup>;有研究却认为进食腌制食品不是食管癌发病的危险因素<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,长期进食腌制食品是食管癌发病的危险因素,携带变异型基因患者的食管癌风险进一步升高。在腌制食品制作过程中放入的大量食盐会发生亚硝基化反应,生成二甲基亚硝胺和亚硝酸盐。除此之外,尽管高浓度食盐本身不是致癌物质,但会增加食管癌发病的风险,其机制可能是由于高浓度食盐会反复刺激食管黏膜上层引起食管炎,不断修复增生、异型增生,进而导致食管癌发生<sup>[17]</sup>。另一方面,有研究表明携带 ALDH2 野生型基因型患者的血清叶酸水平明显高于

突变型基因型<sup>[18]</sup>,而叶酸缺乏可引起 DNA 损伤、核蛋白合成不足和甲基化受阻等导致癌变。有研究显示长期进食腌制食品也会导致叶酸缺乏<sup>[19]</sup>,因此,进食腌制食品及突变型基因在导致食管癌方面可能有协同作用。武汉地区属于食管癌高发地区,减少腌制食品摄入有助于降低食管癌发病率。

烟草燃烧会释放出多种有毒或致癌物质,其中部分致癌物质与腌制食品中的致癌物质类似,如二甲基亚硝胺等,这些致癌物的代谢产物可能促进基因突变进而导致癌症;生成的甲醛在体内蓄积引起食管癌发病率升高的机制同饮酒,乙醛脱氢酶也存在于肺组织中,参与清除肺内有害物质,而 ALDH2 基因突变导致酶活性降低,致使有害物质在体内蓄积,在食管鳞癌等多种肿瘤的发生发展中起促进作用<sup>[20]</sup>。本研究结果证实,吸烟也是食管癌的危险因素,与不吸烟且不携带变异型基因患者相比,携带变异型基因的吸烟患者食管癌风险增加 1.262 倍,与不携带变异型基因吸烟患者的差异不明显,且有研究表明吸烟者食管鳞癌的患病率比不吸烟者高出 5 倍,而重度吸烟者高出将近 10 倍<sup>[21-22]</sup>,造成此现象的原因可能与样本量较小相关。

据有关报道,饮用 65 °C 以上的热饮可能增加患食管癌的风险<sup>[10,23-25]</sup>。Chen 等<sup>[23]</sup>通过 Meta 分析探讨了热食和食管癌发生风险的关系,纳入大多数食管癌高发率国家的研究,样本比较具有代表性和科学性,结果显示,进食高温食物会增加食管鳞癌的患病风险( $OR = 1.60, 95\% CI 1.29 \sim 2.00$ )。另有研究表明饮用高温茶水能使食管癌患病风险增高( $OR = 2.21, 95\% CI 1.95 \sim 2.51$ )<sup>[26]</sup>。长期饮用高温热饮会升高食管内部的温度,其导致的反复热损伤可能是诱发食管癌的危险因素<sup>[27]</sup>。食管黏膜受到热烫饮食刺激后易出现损伤,灼伤的食管黏膜表层会及时脱落、修复,频繁受损及修复会使其异常增生,进而可能产生癌变。本研究发现,相较于不经常进食烫食且不携带 ALDH2 变异型基因者,经常进食烫食且携带 ALDH2 变异型基因者患食管癌的风险明显增加,虽然目前尚无确切证据证实 ALDH2 与其诱导癌变机制有关,但在一定程度上应警惕癌症相关累积效应,养成良好饮食习惯,待食物稍冷却后再食用,对食管癌防治具有一定指导意义。

综上所述,长期饮酒、吸烟、进食腌制食品和烫食对食管癌的发生起一定促进作用。ALDH2 基因在人群中分布无明显统计学差异,但各项因素与变异型基因共同作用时可使食管癌发生风险增加。但由于本研究的样本量大小及地区、种族等差异,结果可能存在偏差,在今后的研究中需扩大样本量、细化分组及分析指标,为食管癌的防治提供科学依据。因此,在食管癌的

防治中可针对这些高危因素及 ALDH2 基因进行检测,筛选出高危人群,尽早预防和诊断,从而降低食管癌死亡率。此外,还应应对居民进行科学健康教育,倡导居民健康饮食,戒烟限酒。

# 参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] 冯玲玲, 门玉, 惠周光. 早期食管癌内镜下切除术后辅助治疗决策研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2019, 28(11):867-871.
- [3] Zhang Y, Yang G, He X, et al. LINC01436, regulating miR-585 and FBXO11, is an oncogenic lncRNA in the progression of gastric cancer[J]. Cell Biol Int, 2020, 44(3):882-893.
- [4] 孟令新, 韩菁, 周丹丹, 等. 中下段食管鳞癌患者行三维适形调强放射疗法与发生放射性肺损伤的相关性[J]. 中国医药, 2018, 13(1):80-84.
- [5] 张洋洋, 任东红, 公建庄. 基质金属蛋白酶-14 的表达对食管癌细胞迁移、侵袭能力的影响及其作用机制的研究[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(3):189-191.
- [6] Ghosh S, Bankura B, Ghosh S, et al. Polymorphisms in ADH1B and ALDH2 genes associated with the increased risk of gastric cancer in West Bengal, India[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):782.
- [7] Yang M, Zhang Y, Ren J. ALDH2 Polymorphism and Ethanol Consumption: A Genetic-Environmental Interaction in Carcinogenesis[M]. Adv Exp Med Biol, 2019. 229-236.
- [8] Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens-Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(11):1033-1034.
- [9] Lin S, Wang X, Huang C, et al. Consumption of salted meat and its interactions with alcohol drinking and tobacco smoking on esophageal squamous-cell carcinoma[J]. Int J Cancer, 2015, 137(3):582-589.
- [10] Yu C, Tang H, Guo Y, et al. Hot tea consumption and its interactions with alcohol and tobacco use on the risk for esophageal cancer: a population-based cohort study[J]. Ann Intern Med, 2018, 168(7):489-497.
- [11] Zhao X, Lim F. Lifestyle Risk Factors in Esophageal Cancer: An Integrative Review[J]. Crit Care Nurs Q, 2020, 43(1):86-98.
- [12] Zuo W, Zhan Z, Ma L, et al. Effect of ALDH2 polymorphism on cancer risk in Asians: A meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(13):e14855.
- [13] Hirohashi K, Ohashi S, Amanuma Y, et al. Protective effects of Alda-1, an ALDH2 activator, on alcohol-derived DNA damage in the esophagus of human ALDH2 \* 2 (Glu504Lys) knock-in mice[J]. Carcinogenesis,

- 2020;41(2):194-202.
- [14] Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective[J]. Proc Nutr Soc, 2008, 67(3):253-256.
- [15] Zhao L, Li YC, Wu JP, et al. Increased risk of esophageal squamous cell carcinoma associated with frequent and long-term consumption of salted meat and salted fat[J]. J Int Med Res, 2019, 47(8):3841-3849.
- [16] Song Q, Wang X, Yu TS, et al. Processed food consumption and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a case-control study in a high risk area[J]. Cancer Sci, 2012, 103(11):2007-2011.
- [17] Onuk MD, Oztupuz A, Memik F. Risk factors for esophageal cancer in Eastern Anatolia[J]. Hepatogastroenterology, 2002, 49(47):1290-1292.
- [18] Deng CW, Tang SM, Huang XL, et al. Identification of three novel loci of, ALDH2, Gene for Serum Folate levels in a Male Chinese Population by Genome-Wide Association Study[J]. Gene, 2018, 674:121-126.
- [19] 张玉, 胡皓, 赵一, 等. 赵国岑教授运用中医药治疗食道癌经验[J]. 中医学报, 2016, 31(12):1845-1848.
- [20] Laczmanski L, Laczmanska I, Lwow F. Association of select vitamin D receptor gene polymorphisms with the risk of tobacco-related cancers—a meta-analysis[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):1-7.
- [21] Stewart SL, Cardinez CJ, Richanrdson LC, et al. Surveillance for cancers associated with tobacco use—United States, 1999-2004 [J]. MMWR Surveill Summ, 2008, 57(8):1-33.
- [22] Lee YC A, Marron M, Benhamou S, et al. Active and involuntary tobacco smoking and upper aerodigestive tract cancer risks in a multicenter case-control study [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18(12):3353-3361.
- [23] Chen Y, Tong Y, Yang C, et al. Consumption of hot beverages and foods and the risk of esophageal cancer: A meta-analysis of observational studies[J]. BMC Cancer, 2015, 15:449.
- [24] Palladino-Davis AG, Mendez BM, Fisichella PM, et al. Dis Esophagus [J]. Dis Esophagus, 2015, 28(1):59-67.
- [25] Chai T, Shen Z, Zhang P, et al. Comparison of high risk factors (hot food, hot beverage, alcohol, tobacco, and diet) of esophageal cancer: A protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2019, 98(17):e15176.
- [26] 李望, 边士淇, 柴艳芬, 等. 高温茶水对食管癌患病风险影响的 Meta 分析[J]. 中外医学研究, 2014, 12(36):11-14.
- [27] Kinjo Y, Cui Y, Akiba S, et al. Mortality risks of oesophageal cancer associated with hot tea, alcohol, tobacco and diet in Japan [J]. J Epidemiol, 1998, 8(4):235-243.

(收稿日期:2019-12-09)

(本文编辑:张一冰)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.008

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.008

# • 病例报告 •

## 微动力负压护创敷料治疗糖尿病手部感染一例

陈存仁 林璐 魏伟平 张燕 陈开宁

【关键词】 糖尿病; 手部感染; 微动力负压护创敷料

患者,男,69岁,因“发现血糖升高半年余,右手破溃1周”于2017年10月1日入院。半年余前患者因夜尿增多至当地医院查空腹血糖15.45 mmol/L,完善相关检查后诊断为“2型糖尿

病”,予“格列齐特、二甲双胍”治疗1月余后至我院就诊,测糖化血红蛋白8.1%,改为“二甲双胍、西格列汀”治疗,患者自述血糖控制良好后便停用上述药物,已近3个月未服药。1周前发现右手手指与无名指间手背处有脓点逐渐增大直至出现破溃流脓,右手肿胀疼痛,至当地医院就诊,给予“抗感染”治疗无好转,为求进一步诊治收入我科。既往史无特殊。体格检查:体温36.5℃,呼吸18次/分,脉搏76次/分,血压132/78 mmHg,

基金项目:海南省医药卫生科研项目(19A200043、18A200100)

作者单位:570311 海口,海南省人民医院(海南医学院附属海南医院)内分泌科

通讯作者:陈开宁, E-mail:kainch@sina.com