

- where we have been, where we are going [J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16 (2): R203-R208.
- [17] Snijders RJM, Shawa L, Nicolaides KH. Fetal choroid plexus cysts and trisomy 18: assessment of risk based on ultrasound findings and maternal age [J]. *Prenat Diagn*, 1994, 14 (12): 1119-1127.
- [18] Snijders RJM, Farrias M, von Kaisenberg C, et al. Fetal abnormalities: Ultrasound markers for fetal chromosomal defects [M]. New York: Parthenon Publishing Group, 1996: 1-62.
- [19] Chen CP. Arthrogyposis of the wrist and ankle associated with fetal trisomy 18 [J]. *Prenat Diagn*, 2005, 25 (5): 423-425.
- [20] Chen CP. Aplasia and duplication of the thumb and facial clefts associated with fetal trisomy 18 [J]. *Am J Med Genet*, 2006, 104 (9): 960-963.

修回日期: 2020-12-02 本文编辑: 徐强

## • 遗传与优生/论著 •

# 张家口市汉族围孕期女性细胞色素 P450 和谷胱甘肽硫转移酶基因多态性分析

陈立霞<sup>1</sup>, 宋瑶<sup>1</sup>, 岳婷<sup>1</sup>, 李燕<sup>1</sup>, 刘璇<sup>1</sup>, 鲁衍强<sup>2</sup>, 胡季芳<sup>2</sup>

1. 张家口市妇幼保健院, 河北 张家口 075001; 2. 上海张江普汇转化医学研究院, 上海 201314

**摘要:** 目的 了解河北省张家口市汉族围孕期女性细胞色素 P450 1A1 基因 (CYP1A1) 和谷胱甘肽硫转移酶基因 M1 (GSTM1)、T1 (GSTT1) 和 P1 (GSTP1) 多态性分布特征。方法 选取 2018 年 8 月-2020 年 10 月在张家口市妇幼保健院进行围孕期保健的 327 名汉族健康女性为研究对象。采集口腔黏膜上皮脱落细胞, 提取基因组 DNA。使用荧光定量 PCR 方法检测 CYP1A1、GSTM1、GSTT1 和 GSTP1 基因多态性, 并进行统计分析。结果 CYP1A1 Ile462Val 基因位点野生纯合子 AA 基因型频率为 64.2%, 突变杂合子 AG 基因型频率为 30.9%, 突变纯合子 GG 基因型频率为 4.9%, A 等位基因频率为 79.7%, G 等位基因频率为 20.3%; GSTP1 A313G 基因位点野生纯合子 AA 基因型频率为 59.3%, 突变杂合子 AG 基因型频率为 35.5%, 突变纯合子 GG 基因型频率为 5.2%, A 等位基因频率为 77.1%, G 等位基因频率为 22.9%; GSTM1 缺失基因型频率为 46.5%, 非缺失基因型频率为 53.5%, GSTT1 缺失基因型频率为 41.6%, 非缺失基因型频率为 58.4%。结论 获取张家口市汉族围孕期女性细胞色素 P450 基因和谷胱甘肽硫转移酶系相关基因多态性的群体遗传学特征, 其中 GSTM1 和 GSTT1 相关基因位点缺失人群占比较高, 此类人群对环境毒物的解毒能力低下, 更应主动规避不良环境暴露, 并采用个体化营养干预来抵抗环境毒物带来的不良后果。

**关键词:** 细胞色素 P450; 谷胱甘肽硫转移酶 M1; 谷胱甘肽硫转移酶 T1; 谷胱甘肽硫转移酶 P1; 基因多态性

中国图书分类号: R711 文献标识码: A 文章编号: 1001-4411(2021)08-1890-03; doi: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2021.08.058

## Polymorphism analysis of cytochrome P450 and glutathione sulfur transferase gene in Han nationality perinatal women in Zhangjiakou

CHEN Li-Xia, SONG Yao, YUE Ting, et al.

Zhangjiakou Maternal and Child Health Care Hospital, Zhangjiakou, Hebei 075001, China

**Abstract: Objective** To understand the distribution characteristics of cytochrome P450 1A1 gene (CYP1A1) and glutathione sulfur transferase gene M1 (GSTM1), T1 (GSTT1) and P1 (GSTP1) polymorphisms in peri-pregnancy females of Han nationality in Zhangjiakou, Hebei Province. **Methods** From August 2018 to October 2020, 327 healthy women of Han nationality who underwent peri-pregnancy care in Zhangjiakou Maternal and Child Health Hospital were selected as the research subjects. Collect exfoliated cells of oral mucosa epithelium and extract genomic DNA. Fluorescence quantitative PCR method was used to detect CYP1A1, GSTM1, GSTT1 and GSTP1 gene polymorphism, and statistical analysis was performed. **Results** The wild homozygous AA genotype frequency of CYP1A1 Ile462Val gene locus was 64.2%, the mutant heterozygous AG genotype frequency was 30.9%, the mutant homozygous GG genotype frequency was 4.9%, the A allele frequency was 79.7%, G allele frequency is 20.3%; wild homozygous AA genotype frequency of GSTP1 A313G gene locus is 59.3%, mutant heterozygous AG genotype frequency is 35.5%, mutant homozygous GG genotype frequency is 5.2%, A allele frequency The frequency of G allele was 77.1%, the frequency of G allele was 22.9%; the frequency of GSTM1 deletion genotype was 46.5%, the frequency of non-deletion genotype was 53.5%, the frequency of GSTT1 deletion genotype was 41.6%, and the frequency of non-deletion genotype was 58.4%. **Conclusion** The population genetic characteristics of the cytochrome P450 gene and glutathione sulfur transferase-related gene polymorphisms of Han nationality in Zhangjiakou during pregnancy were obtained. Among them, the population with missing GSTM1 and GSTT1 related gene loci accounted for a relatively high proportion. The detoxification ability of environmental toxins is low, and it is necessary to actively avoid adverse environmental exposures and adopt individualized nutritional interventions to resist the adverse consequences of environmental toxins.

**Keywords:** Cytochrome P450; Glutathione sulfur transferase M1; Glutathione sulfur transferase T1; Glutathione sulfur transferase P1; Gene polymorphism

基金项目: 中国妇幼保健协会科研项目 (MHBD-0313-001)

通信作者: 胡季芳, E-mail: hujifang@genechina.com

随着我国工业化的发展,人们在日常生活中也接触到越来越多的环境污染物,这些污染物可以通过呼吸及饮食冲击人类健康,尤其对于母婴健康影响更甚。DOHaD理论的提出和发展,使得生命早期环境毒物暴露对儿童及其一生的影响越来越受到关注。国内外也有大量研究<sup>[1-5]</sup>表明,孕期环境有害物质暴露增加,会导致不良妊娠结局,增加了胎停、早产、先心病、神经系统发育不良及免疫系统损伤等出生缺陷发生风险,甚至会诱发长期效应,对心理及神经系统发育造成障碍。然而即使暴露在相同的环境条件下,不同的个体对于环境毒物代谢具有特异性,发生以上疾病的风险存在很大差异,原因即为遗传因素的个体差异性。目前对于环境与孕产妇不良妊娠的相关性报道较多,然而却未见对孕产妇的遗传情况进行数据分析。本研究以河北省张家口市汉族围孕期女性为研究对象,开展与环境毒物代谢能力相关的CYP450、GSTM1、GSTT1和GSTP1基因多态性的分子流行病学调查,获取本地区的群体遗传学特征,丰富生物遗传数据库,并为个体化医疗保健和疾病的一级预防提供依据。

### 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2018年8月-2020年10月在张家口市妇幼保健院进行围孕期保健的汉族健康女性327名为研究对象,采集口腔黏膜细胞。排除患有严重感染性疾病、自身免疫性疾病、内分泌系统疾病、

遗传性、先天性疾病及HIV感染,患有与GST基因相关的肝癌、肺癌、膀胱癌、哮喘、白内障、糖尿病、心血管及精神病等疾病人群。受检者均签署知情同意书。本研究符合《赫尔辛基宣言》。

1.2 检测方法 利用硅胶吸附法提取口腔黏膜细胞样本的基因组DNA。采用荧光定量PCR技术,检测CYP1A1 Ile462Val、GSTM1、GSTT1和GSTP1 A313G基因多态性,Taqman-MGB探针如下:CYP1A1 Ile462Val(rs1048943)为AAGAGAAAGACCTCCCAGCGGGCAA[C/T]GGTCTCACCGATACTTCCGCTTG,GSTM1 pre/del为AATCTCCTTCATCAGCTCTGGCCTCTGACT,GSTT1 pre/del为CTTGTGATCTGCCTGCCTCCGC,GSTP1 A313G(rs1695)为CGTGGAGGACCTCCGCTG-CAAATAC[A/G]TCTCCCTCATCTACACCAACTATGT。研究中所用设备和试剂均购自美国ABI公司,各项操作步骤均参照说明书进行。

1.3 统计学分析 运用HaploView 4.2软件进行Hardy-Weinberg平衡分析。采用SPSS 22.0软件分析基因型和等位基因频率,采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 Hardy-Weinberg平衡分析 入组对象的CYP1A1 Ile462Val、GSTP1 A313G基因多态性分布符合遗传平衡( $P > 0.05$ )。见表1。说明数据来自同一孟德尔群体,样本具有群体代表性。

表1 Hardy-Weinberg平衡分析

频数	CYP1A1 Ile462Val			$\chi^2$ 值	P 值	GSTP1 A313G			$\chi^2$ 值	P 值
	AA	AG	GG			AA	AG	GG		
实际频数	210	101	16	0.710	0.398	194	116	17	0.000	0.950
理论频数	208	106	14			194	116	17		

2.2 GSTM1、GSTT1、GSTP1 A313G和CYP1A1 Ile462Val基因多态性 携带GSTM1和GSTT1正常基因型(++/+-)的围孕期女性人数为175名和191名,占53.5%和58.4%,缺失基因型(--)的频率分别为46.5%和41.6%,两基因同时缺失(--/--)人数为54名,占16.5%。GSTP1 A313G基因位点野生纯合子AA基因型频率为59.3%,杂合突变基因型AG型占比35.5%,突变纯合子GG基因型频率为5.2%。CYP1A1 Ile462Val基因位点野生纯合子AA基因型频率为64.2%,杂合突变基因型AG型占比30.9%,突变纯合子GG基因型频率为4.9%。

### 3 讨论

随着工业化的快速发展,环境污染问题也日益严重。环境中有害物质如多环芳烃和苯系物等会致癌、致畸及致基因突变,胎儿期是各器官系统快速发展时

期,对环境毒物更为敏感,流行病学研究<sup>[6]</sup>表明,环境污染物可以通过血液和胎盘屏障进入到胎儿体内,对胎儿发育及出生后的生理、心理及神经系统的发育产生严重影响,造成长期危害。而由于个体的遗传差异,对环境有害物质的解毒能力不同,对机体的损伤也有较大差异。相关环境毒物代谢酶基因的多态性是个体解毒差异的基础,其中CYP450与GSTs是体内多环芳烃及其他外源性物质代谢的主要代谢酶系,大多数致癌物的形成是通过CYP450的活化,继而通过GSTs进行灭活,它们能否引起细胞的损伤、癌变很大程度取决于这两类酶的活性及彼此的平衡。CYP450包含18个家族和43个亚家族<sup>[7]</sup>,其中CYP1A1是活化致癌物的主要酶类<sup>[8]</sup>,CYP1A1能将多种环境中的有机物质如多环芳烃碳氢化合物转化为细胞毒素或其他致癌物质,从而增加癌症和胎儿畸形发生的危险。研究<sup>[9-10]</sup>表明,CYP1A1的可诱导性与

多种癌症的发生有关。GSTs 包括 8 个家族成员<sup>[11]</sup>, 其中 GSTM1、GSTT1、GSTP1 的主要功能是使各类亲电子化合物, 如致癌物、药物、环境毒素及氧化链产物等, 与谷胱甘肽结合并进入下一个代谢步骤, 它们基因的多态性会对亲电子致癌物和环境毒物的代谢造成影响, 与多种疾病如肝癌、肺癌、胃癌、卵巢癌、白血病及皮肤病等发生相关<sup>[12]</sup>。在母婴健康方面, 近年来也有不少研究, 刘念<sup>[2]</sup>研究表明, CYP1A1 基因多态性与 GSTM1、GSTT1 缺失可能与早产的发生有关; 张桂兰等<sup>[13]</sup>研究发现, GSTM1、GSTT1 缺失及 CYP1A1 基因多态性和孕妇孕期被动吸烟, 可能与胎儿先天发育异常的发生有密切关系; 王宏宇等<sup>[14]</sup>研究表明, CYP1A1 突变型和 GSTM1、GSTT1 缺失型的联合基因型可能是胎儿先天性畸形的易感因素之一; 陈文博等<sup>[15]</sup>研究表明, GSTM1/GSTT1 基因缺失是先心病发病风险的独立危险因素。而不同地区人群, 相关酶基因多态性分布不一<sup>[16-21]</sup>, 因此, 明确张家口地区孕产妇环境毒物代谢酶基因的多态性, 对于预防多种不良妊娠结局, 具有重要意义。

根据本研究, 张家口市汉族育龄女性 CYP1A1 Ile462Val 基因位点突变纯合子 GG 基因型频率为 4.9%, 说明该地区女性 CYP1A1 基因型突变率不高, 此代谢酶功能大部分正常, 环境中的有机物质能正常代谢转化为细胞毒素或其他致癌物质; GSTP1 A313G 基因位点突变纯合子 GG 基因型频率为 5.2%, 其中 G 等位基因频率为 22.9%; GSTM1 缺失基因型频率为 46.5%, 低于北京(59.3%)<sup>[17]</sup>、上海(54.4%)<sup>[18]</sup>、广州(50.3%)<sup>[19]</sup>、贵州(69.1%)<sup>[20]</sup>等地; GSTT1 缺失基因型频率为 41.6%, 也低于上海(48.4%)<sup>[18]</sup>、北京(58.4%)<sup>[17]</sup>, GSTM1 和 GSTT1 同时缺失基因型频率为 16.5%, 这些属于对环境毒物代谢能力很弱的高危人群, 应针对性的加强疾病预防。

综上所述, 张家口地区汉族女性环境毒物代谢相关基因位点突变型略低于其他已有研究报道的地域, 但其风险基因型占比仍然较高, 此类人群对环境毒物的解毒能力低下, 在孕期更易发生不良孕产及出生缺陷。通过检测 CYP1A1、GSTP1、GSTM1、GSTT1 基因多态性, 可以评估毒物代谢能力、相关疾病风险及药物代谢水平, 为基于群体遗传特征的个体化医疗和保健提供依据, 包括针对性地开展健康教育, 提高居民环境与健康素养水平, 主动规避不良环境暴露, 以及开展靶向营养干预和疾病一级预防等, 同时后续将进一步扩大样本量, 追踪随访受检者妊娠结局, 进一步明确毒物代谢相关基因位点多态性与妊娠结局的相关性。

## 参考文献

[1] 张晓芬. 胚胎停育影响因素的研究进展 [J]. 实用临床护理学电子杂志, 2020, 5 (26): 190.

- [2] 刘念. 多环芳烃相关代谢酶基因多态性与早产易感性的研究进展 [J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50 (5): 463-467.
- [3] 李粉, 张兆奉, 郭立燕, 等. CYP450 基因多态性及环境危险因素暴露与先天性心脏病关系病例对照研究 [J]. 中国公共卫生, 2017, 33 (9): 1354-1359.
- [4] 李晓华, 刘桂枝, 贺巧云, 等. 太原市和长治市孕妇多环芳烃暴露与新生儿神经行为发育的研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2012, 30 (1): 21-26.
- [5] 杨倩. 孕产妇多环芳烃暴露对新生儿健康的影响及其与代谢酶基因多态性的关联性研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2016.
- [6] 段小倩, 程子茜, 杜雨峰, 等. 妊娠期多环芳烃暴露对妊娠结局及儿童早期发展影响的研究进展 [J]. 环境与健康杂志, 2018, 35 (12): 1104-1108.
- [7] Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 structure, function and clinical significance: a review [J]. Current Drug Targets, 2018, 19 (1): 38-54.
- [8] 张林, 马伟, 李云, 等. 细胞色素 P450 及谷胱甘肽转硫酶基因与食管癌关系 [J]. 中国公共卫生 2013 29(10): 1499-1501.
- [9] 黄焱, 刘丹, 饶绍琴, 等. CYP1A1 和 CYP1A2 基因多态性与汉族女性乳腺癌的关系 [J]. 中华乳腺病杂志 (电子版), 2013, 7 (5): 345-350.
- [10] Sobti RC, Sharma S, Joshi A, et al. Genetic polymorphism of the CYP1A1, CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 genes and lung cancer susceptibility in a north indian population [J]. Mol Cell Biochem, 2004, 266 (1-2): 1-9.
- [11] Strange RC, Spiteri MA, Ramachandran S, et al. Glutathione-S-transferase family of enzymes [J]. Mutat Res, 2001, 482 (1-2): 21-26.
- [12] 高雅琼, 王彩丽. 谷胱甘肽硫转移酶基因多态性与疾病关系的研究进展 [J]. 医学综述, 2013, 19 (1): 29-31.
- [13] 张桂兰, 黄志华, 张茂芬, 等. 被动吸烟孕妇胎儿 GSTM1、GSTT1 及 CYP1A1 基因多态性对胎儿出生畸形的影响 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23 (11): 17-19, 23.
- [14] 王宏宇, 王晨虹. 吸烟孕妇的胎儿 CYP1A1、GST 基因多态性与胎儿先天性畸形易感性的关系 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29 (8): 1232-1235.
- [15] 陈文博, 魏晓娟, 陈书影, 等. 中国汉族人群谷胱甘肽硫转移酶 M1 及 T1 基因多态性与先天性心脏病发病风险的关系 [J]. 岭南心血管病杂志, 2013, 19 (4): 450-456.
- [16] Morfeld CA, Hofstaetter C, Adolf S, et al. Sirenomelia - a rare cause of an oligoanhydramnion in the second trimester - a case report [J]. Z Geburtshilfe Neonatol, 2012, 216 (1): 34-36.
- [17] 刘芳, 苗青, 肖婧, 等. 汉族儿童 II 相药物代谢酶基因 GSTM1 和 GSTT1 的多态性分布 [J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6 (3): 205-210.
- [18] 林国芳, 马晴雯, 查永林, 等. 上海“本地人”正常人群 GSTT1 和 GSTM1 基因型多态性研究 [J]. 癌变·畸变·突变, 2001, 13 (1): 10-12.
- [19] 杨淋清, 杨杏芬, 林忠宁, 等. GSTM1 和 GSTM3 基因多态性在广东省部分地区健康人群中分布及其基因连锁分析 [J]. 环境与健康杂志, 2007, 24 (7): 493-496.
- [20] 雷霆雯, 饶敏. 汉族人群细胞色素及 GSTM1 基因多态性分布 [J]. 中国公共卫生, 2009, 25 (10): 1202-1203.
- [21] 段小倩, 程子茜, 杜雨峰, 等. 妊娠期多环芳烃暴露对妊娠结局及儿童早期发展影响的研究进展 [J]. 环境与健康杂志, 2018, 35 (12): 1104-1108.

修回日期: 2021-02-05 本文编辑: 李秀娟/刘亚男