

论著 · 临床研究

NAT2 和 CYP2E1 基因多态性及其代谢表型 在中国汉族儿童中的分布

刘芳 苗青 焦伟伟 肖婧 孙琳 申晨 吴喜蓉 申丹 尹青琴 申阿东

(首都医科大学附属北京儿童医院、北京市儿科研究所,儿科学国家重点学科,
儿科重大疾病研究重点实验室,北京 100045)

[摘要] **目的** N-乙酰基转移酶-2(NAT2)和细胞色素氧化酶 P450 2E1(CYP2E1)在药物的代谢过程中起重要的作用。该研究旨在了解 NAT2、CYP2E1 的基因多态性及其代谢表型在中国汉族儿童中的分布,为实现药物的个体化治疗提供参考依据。**方法** 应用聚合酶链式反应并测序的方法检测 341 例中国汉族儿童(年龄 0~14 岁,男 211 例,女 130 例)NAT2、CYP2E1 的重要 SNPs 基因型,并判定其代谢表型。**结果** 在中国汉族儿童中,NAT2 的 7 个 SNPs(rs1801279、rs1041983、rs1801280、rs1799929、rs1799930、rs1208、rs1799931)基因型均以野生型为主;NAT2 代谢表型以快代谢型的频率最高(61.3%),其次是中间/慢代谢型(34.1%)。CYP2E1 的 4 个重要 SNPs 基因型(rs2031920、rs3813867、rs6413432、rs72559720)被命名为:CYP2E1*5、*6、*2,均以野生型为主,野生型频率分别为:61.3%、60.1%、99.4%;由于 CYP2E1 基因型和代谢表型的关系还未明确,未对其进行代谢表型分型。**结论** NAT2 基因在中国汉族儿童中的分布以野生型/快代谢型为主,CYP2E1 基因以野生型为主,基因型/代谢表型在中国汉族儿童中的多态性分布为药物的个体化治疗提供参考依据。 [中国当代儿科杂志,2012,14(5):353-358]

[关键词] NAT2;CYP2E1;基因多态性;个体化用药;儿童
[中图分类号] R596;R589 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)05-0353-06

Genotype and phenotype polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 in the Han Chinese pediatric population

LIU Fang, MIAO Qing, JIAO Wei-Wei, XIAO Jing, SUN Lin, SHEN Chen, WU Xi-Rong, SHEN Dan, YIN Qing-Qin, SHEN A-Dong. National Key Laboratory of Major Diseases in Children and Key Discipline of Pediatrics (Capital Medical University); Beijing Pediatric Research Institute, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China (Shen A-D, Email: shenad@sohu.com)

Abstract: Objective N-acetyltransferase 2 (NAT2) and cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) play a crucial role in the drug metabolic process. The aim of this study was to understand the genotype and phenotype polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 in the Han Chinese pediatric population in order to provide a theoretical basis for individualized drug treatment. **Methods** A total of 341 (211 males and 130 females) randomly sampled Han Chinese children, aged from 2 months to 14 years, were enrolled in this study. Genotyping was carried out by PCR method, and metabolic phenotypes were identified. **Results** In this study population, wild genotype was found as a major genotype in seven SNPs of NAT2, rs1801279, rs1041983, rs1801280, rs1799929, rs1799930, rs1208 and rs1799931. The frequency of NAT2 fast metabolism was highest (61.3%), followed by middle to slow metabolism (34.1%). Wild genotype also predominated in the four SNPs of CYP2E1 (rs2031920, rs3813867, rs6413432 and rs72559720) named as CYP2E1*5, *6 and *2, with a frequency of 61.3%, 60.1% and 99.4% respectively. As the relationship between CYP2E1 genotype and phenotype was unknown, phenotyping of CYP2E1 was not done. **Conclusions** The important SNPs of NAT2 and CYP2E1 are predominantly wild genotype in the Han Chinese pediatric population. Fast metabolic phenotype predominates in important SNPs of NAT2. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(5):353-358]

Key words: NAT2; CYP2E1; Gene polymorphism; Drug individualized treatment; Child

[收稿日期]2011-09-13;[修回日期]2011-11-09
[基金资助]国家自然科学基金(No. 81071315/H1901;No. 30872788/H1014)资助项目。
[作者简介]刘芳,女,硕士研究生。
[通信作者]申阿东,研究员。

药物在体内主要由肝脏生物转化为极性高的水溶性代谢物而排出体外。N-乙酰基转移酶-2 (NAT2) 和细胞色素氧化酶 P450 (CYP450) 在药物的代谢过程中起到重要的作用^[1]。随着遗传药理学的发展, 研究者们发现同一种药物以标准化剂量应用于不同个体时, 药物所产生的疗效和个体对药物的不良反应并不相同, 20%~95% 的个体对药物的代谢能力差异由遗传背景决定^[2-4]。因此, 药物代谢酶基因 NAT2、CYP2E1 中的某些 SNP 位点的多态性引起相应酶含量或酶活性的升高与减低, 会影响个体的药物代谢能力。

目前已知 NAT2 有 34 个 SNP 位点具有多态性, 大多数人类研究涉及以下 7 个对 NAT2 酶活性有影响的 SNP 位点: rs1801279、rs1041983、rs1801280、rs1799929、rs1799930、rs1208、rs1799931, 主要涉及 21 个 NAT2 单体型(表 1)。CYP2E1 酶活性也受基

因位点的多态性调控。在 CYP2E1 转录起始位点上游的两个多态性位点可被限制性内切酶 Pst I 和 Rsa I 识别, 并表现出完全连锁不平衡^[5]。野生基因型 Rsa I (+)/Pst I (-) 被定义为‘c1’, 命名为 CYP2E1 * 1A; 其中任意一种突变, 即 Rsa I (-)/Pst I (+) 被定义为‘c2’, 命名为 CYP2E1 * 5。Dra I 识别位点位于 CYP2E1 基因的第 6 内含子上, 此位点突变被命名为 CYP2E1 * 6^[6]。另一个多态性位点 * 2 位于第 2 外显子上, 文献报道它对酶的活性也具有调节作用^[7]。

为了解 NAT2、CYP2E1 的重要 SNPs 位点的基因型及代谢表型的多态性在中国汉族人群中的分布, 本研究对药物代谢酶基因 NAT2、CYP2E1 的重要 SNPs 位点进行基因多态性检测, 为今后探究 NAT2、CYP2E1 与药物的相互作用机制及实现药物的个体化治疗提供参考依据。

表 1 NAT2 的 SNP 选择及代谢表型的判定

表型突变 ^[8]	单体型	SNP 位点及氨基酸突变							酶活性
		191 (G) R64Q	282 (C) Y94Y	341 (T) I114T	481 (C) L161L	590 (G) R197Q	803 (A) K268R	857 (G) G286E	
快代谢型	* 4(野生型)								酶活性增高
中间/慢代谢型	* 5A			C	T				酶活性减低
	* 5B			C	T		G		
	* 5C			C			G		
	* 5D			C					
	* 5E			C		A			
	* 5M		T	C					
	* 6A		T			A			
	* 6B					A			
	* 6C		T			A	G		
	* 7A							A	
	* 7B		T					A	
	* 14A	A							
	* 14B	A	T						
	* 6J		T			A		A	
超快代谢型	* 11A				T				酶活性增高
	* 12A						G		
	* 12B		T				G		
	* 12C				T		G		
	* 13		T						
	* 13B		T		T				

1 资料与方法

1.1 样本来源和选择

选择 2005~2010 年首都医科大学附属北京儿童医院门诊行健康体检的汉族儿童 341 例, 其中男 211 例, 女 130 例, 年龄在 0~14 岁之间。除外患有

严重感染性疾病、自身免疫性疾病、内分泌系统疾病、遗传性及先天性疾病、HIV 感染等, 以及患有与 NAT2、CYP2E1 相关的其他疾病的患儿。

1.2 伦理审核

本研究经首都医科大学附属北京儿童医院医学伦理委员会审核通过。以临床血生化检查剩余血样进行检测。

1.3 实验方法

1.3.1 基因组 DNA 提取 取 EDTA 抗凝的静脉血 2 mL,采用改进的 Miller 盐析法进行全血中人基因组 DNA 的提取,溶于 TE 溶液,经分光光度计测量浓度后,于 -20 ℃ 保存。

1.3.2 PCR 扩增及测序 NAT2、CYP2E1 亚型的 SNP 位点选择:根据基因位点与药物代谢酶活性相关性,选择 NAT2 的 7 个 SNP 位点:rs1801279 (191 G/A)、rs1041983 (282 C/T)、rs1801280 (341 T/C)、rs1799929 (481 C/T)、rs1799930 (590 G/A)、rs1208 (803 A/G)、rs1799931 (857 G/A); CYP2E1 的 4 个 SNP 位点:rs2031920 (-1053 C/T, Rsa I)、rs3813867 (-1293 G/C, Pst I)、rs6413432 (7632 T/A, Dra I)、rs72559720 (1132 G/A,*2)。NAT2、CYP2E1 亚型 SNP 位点的扩增及测序:根据所选的 SNP 位点设计引物(表 2),PCR 扩增并测序检测 NAT2 的 7 个已

选 SNP 位点的基因多态性并判读测序结果。NAT2 的反应体系:50 ~100 ng 基因组 DNA,引物 0.5 μL,12.5 μL 的 2 × Taq PCR MasterMix (天根生化科技有限公司,KT201-02),补充去离子水至总体积为 25 μL。反应条件:94℃ 预变性 4 min;94℃ 变性 30 s,54℃ 退火 30 s,72℃ 延伸 90 s,循环 30 次;72℃ 终延伸 5 min。

应用 PCR 扩增及测序技术检测 CYP2E1 的 4 个已选 SNP 位点的基因多态性并判读测序结果。CYP2E1 (-1053)、CYP2E1 (-1293)、CYP2E1 (7632) 及 CYP2E1 (1132) 的反应体系:50 ~100 ng 基因组 DNA,引物 1 μL,12.5 μL 的 2 × Taq PCR MasterMix,补充去离子水至总体积为 25 μL。反应条件:95℃ 预变性 5 min;95℃ 变性 30 s,退火(表 2)45 s,72℃ 延伸 45 s,循环 35 次;72℃ 终延伸 7 min。

表 2 PCR 引物

引物	上游(5'→3')	下游(5'→3')	产物长度 (bp)	退火温度 (℃)
CYP2E1 (-1053)	ACTTTTATTTTCTTCATTTCATCATATTTTCTATTATACAT	GTTTTTCATTCTGTCTTCTAACTGGCAATAT	133	58
CYP2E1 (-1293)	CCAGTCGAGTCTACATTGTCA	TTCATTCTGTCTTCTAACTGG	413	58
CYP2E1 (7632)	GTGCACACCACCACACC	CACTGTGCCAGCCAAATAATT	62	58
CYP2E1 (1132)	CTAGAGCAACAGCAATACCC	AATCCTGATCTCATCCTTCG	401	54
NAT2	GGAACAAATTGGACTTGG	TCTAGCATGAATCACTCTGC	1092	54

1.3.3 代谢表型结果判定 根据代谢表型的定义^[9-11]和基因分型结果,对研究对象的代谢表型进行大致归类:①慢代谢型:含有 2 个使酶活性完全丧失或减弱的等位基因(突变纯合子);②中间代谢型:含有 1 个使酶活性丧失或减弱的突变等位基因(突变杂合子);③快代谢型:正常表型,具有两个正常等位基因(野生型纯合子);④超快代谢型:含有多个拷贝、或具有使酶活性增强的等位基因。

NAT2 基因所选 SNP 位点代谢表型的判定见表 1^[12]。根据文献报道,CYP2E1 *5 和 *6 可以提高酶的活性^[13],但多数研究认为 CYP2E1 基因位点多态性与其代谢表型的关系并未得到证实^[14-16],因此本研究未对 CYP2E1 基因的代谢表型进行判定。

1.4 统计学分析

使用 SHEsis 在线软件统计各 SNP 位点基因型频率和等位基因频率,并检验各 SNP 位点等位基因频率是否符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE),*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

对 341 例纳入研究的样本中,NAT2、CYP2E1 亚型 SNP 位点的基因多态性进行检测,经 PCR 扩增及测序后全部样本均获得基因分型结果,所获结果均符合 HWE 平衡(*P* > 0.05),见表 3。

NAT2 所选的 7 个 SNP 位点均以野生型为主,其中 rs1801279 (191 G/A)、rs1801280 (341 T/C)、rs1799929 (481 C/T)、rs1208 (803 A/G)野生型基因频率大于 95%;位点 rs1041983 (282 C/T)、rs1799930 (590 G/A)、rs1799931 (857 G/A)除以野生型为主外,杂合突变型的频率也较高。

CYP2E1 所选的 4 个可能影响酶活性的 SNP 位点均以野生型频率最高。其中,CYP2E1 *5 的基因型 c1/c1、c1/c2、c2/c2 的频率分布为 61.3%、32% 和 27%,CYP2E1 *6 的基因型 TT、TA、AA 的频率分布为 60.1%、37.0%、2.9%,CYP2E1 *2 野生型频率为 99.4%。

表 3 NAT2、CYP2E1 基因型在中国汉族儿童中的分布情况 [(n = 341) , 例 (%)]

SNP 位点		野生型	杂合突变型	纯合突变型	HWE (P 值)
NAT2	rs1801279 (191 G / A)	GG	GA	AA	1.000
		341 (100)	0 (0)	0 (0)	
	rs1041983 (282 C / T)	CC	CT	TT	0.216
		140 (41.1)	165 (48.4)	36 (10.6)	
	rs1801280 (341 T / C)	TT	TC	CC	0.913
		337 (98.8)	4 (1.2)	0 (0)	
	rs1799929 (481 C / T)	CC	CT	TT	0.913
		337 (98.8)	4 (1.2)	0 (0)	
	rs1799930 (590 G / A)	GG	GA	AA	0.893
		211 (61.9)	115 (33.7)	15 (4.4)	
CYP2E1	rs1208 (803 A / G)	AA	AG	GG	0.055
		326 (95.6)	14 (4.1)	1 (0.3)	
	rs1799931 (857 G / A)	GG	GA	AA	0.398
		263 (77.1)	71 (20.8)	7 (2.1)	
	rs2031920 / rs3813867 Pst I (+) / Rsa I (-) (c1 > c2) (* 5)	c1 / c1	c1 / c2	c2 / c2	0.096
		209 (61.3)	109 (32.0)	23 (6.7)	
	rs6413432 Dra I (-) (* 6)	TT	TA	AA	0.070
		205 (60.1)	126 (37.0)	10 (2.9)	
	rs72559720 (* 2)	GG	GA	AA	0.956
		339 (99.4)	2 (0.6)	0 (0)	

根据上述基因分型结果进行分析,通过代谢表型的判定方法(表 1)得到基因 NAT2 的代谢表型结果。其中 NAT2 超快代谢型所占频率为 4.6%,快代谢型为 61.3%,中间/慢代谢型为 34.1%。由于多数研究认为 CYP2E1 基因 SNP 位点多态性与其代谢表型的关系未得到证实^[14-16],因此本研究未对 CYP2E1 基因进行代谢表型的判定。

3 讨论

遗传变异决定了药物代谢酶在不同个体中含量和活性的差异,从而导致了不同个体对药物反应的不同。因此,了解 NAT2、CYP2E1 的重要 SNPs 位点基因型及代谢表型多态性在中国汉族儿童中的分布特点,从而为指导临床针对不同基因型/代谢表型的个体实现药物的个体化治疗提供一项参考方案。

NAT2 在体内主要表达于肝脏和肠道,参与 20 多种胍类化合物及致癌性芳香胺和杂环胺类化合物的生物激活或灭活代谢。本研究所涉及 NAT2 的 7 个 SNP 位点分别是:rs1801279、rs1041983、rs1801280、rs1799929、rs1799930、rs1208、rs1799931,对 NAT2 酶活性有重要影响,其基因型与表型有着良好的相关性。NAT2 的重要 SNP 位点多态性可通过影响药物的血液浓度改变其疗效和不良反应。

CYP450 超家族是人体内最重要的 I 相药物代谢酶。CYP2E1 的酶活性受基因位点的多态性调控,位于 CYP2E1 转录起始位点上游的两个可被限

制性内切酶 Pst I 和 Rsa I 识别的多态性位点、第 6 内含子上可被限制性内切酶 Dra I 识别的多态性位点及位于第 2 外显子上的位点*2 的基因多态性可能影响 CYP2E1 酶的活性,其基因型和代谢表型之间的确切关系目前还不明确,有待进一步研究^[14-16]。

以目前治疗结核病最主要的一线药物异烟肼 (INH) 为例,它在体内主要由 NAT2 酶代谢,最终产生无毒的乙酰肼及二乙酰肼,经此主路途径的代谢约占 50% ~ 90%^[17]。而在由 NAT2、CYP2E1 共同催化的旁路途径代谢过程中,INH 将代谢产生肼、乙酰偶氮、烯酮及乙酰阳离子等肝毒性物质。然而在抗结核药物的代谢过程中,NAT2、CYP2E1 的重要 SNPs 位点基因多态性将使 NAT2、CYP2E1 的酶活性增高或降低,其中可导致 INH 代谢过程中毒性中间代谢物产生增多的 SNPs 位点基因多态性,可能是 INH 代谢导致肝毒性等副作用的原因之一^[18-20],见图 1。

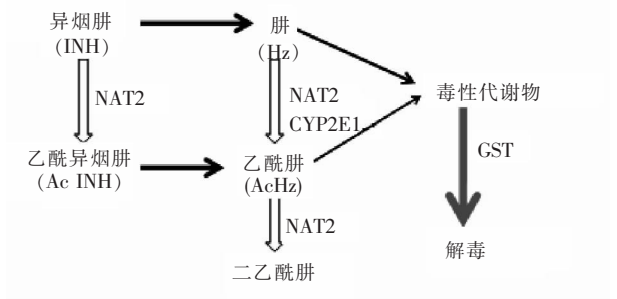


图 1 INH 体内代谢示意图

本研究中 *NAT2* 中间/慢代谢型的基因频率为 34.1%。结果提示:针对所用药物在药物代谢时可能易产生毒性物质的患者,在进行药物的临床治疗中,可能需要适当减少用药剂量或延长用药间隔时间以减轻药物的毒副作用。同时,*NAT2* 超快代谢型和快代谢型的基因频率分别为 4.6% 和 61.3%。结果提示针对所用药物在药物代谢时可能产生毒性物质较少的患者,在进行药物的临床治疗中,根据病情需要可适当增加用药剂量或缩短用药间隔时间以提高临床治疗疗效。*CYP2E1* 基因型和酶代谢之间的关系还有待进一步研究,以了解 *CYP2E1* 基因型与代谢表型之间的关系,从而指导药物的临床治疗。

不同种族不同地域的人群 *NAT2*、*CYP2E1* 基因多态性分布存在明显不同,受遗传基因的影响,药物代谢酶 *NAT2*、*CYP2E1* 在药物代谢过程中的作用也因种族及地域差异而存在较大差别。本研究将 *NAT2*、*CYP2E1* 基因多态性结果与其他种族和地区的研究结果进行比较,发现 *NAT2* 乙酰化表型在中国汉族儿童中的分布与国内既往研究结果接近,与亚洲其他国家结果具有相同特点^[12]。亚洲国家的 *NAT2* 代谢表型多态性分布以快代谢型为主,而欧美及非洲国家则主要以中间/慢代谢型为主^[12]。本研究中儿童 *CYP2E1* 的基因型频率分布与台湾、日本等既往研究相似,均以野生型为主,杂合突变型次之;而英国、法国、巴西、印度则几乎完全以野生型为主,突变型较少^[21-28]。

就抗结核治疗而言,我国的抗结核药物剂量使用标准与 WHO 基本一致^[29-30]。因此,有必要制定适合中国汉族儿童的药物剂量使用标准及治疗方案,以更好地适应我国人群的特征,并结合不同基因型/代谢表型实施药物个体化治疗方案,从而提高药物的治疗效果。本研究对 *NAT2*、*CYP2E1* 的重要 SNPs 位点基因多态性以及代谢表型的判定在中国汉族儿童中的分布进行了详尽的研究,但在药物的个体化治疗方面,仍有一定局限性。遗传因素只是影响药物代谢的一项因素,具体的药物治疗方案还需要结合许多其他因素进行分析。因此,研究仍有待进一步深化,通过扩大样本量以及结合药物的血清学改变等方法进一步探讨基因多态性与药物毒副作用之间的关系,为个体化用药提供更充分的依据。

[参 考 文 献]

[1] Crettol S, Petrovic N, Murray M. Pharmacogenetics of phase I and phase II drug metabolism[J]. Curr Pharm Des, 2010, 16(2): 204-219.

[2] Sharifzadeh M, Rasoulinejad M, Valipour F, Nouraei M, Vaziri S. Evaluation of patient-related factors associated with causality, preventability, predictability and severity of hepatotoxicity during antituberculosis [correction of antituberclosis] treatment[J]. Pharmacol Res, 2005, 51(4): 353-358.

[3] Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Mehra NK. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(7): 916-919.

[4] Ingelman-Sundberg M, Rodriguez-Antona C. Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: implications for a safer and more effective drug therapy[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2005, 360(1460): 1563-1570.

[5] Watanabe J, Hayashi S, Kawajiri K. Different regulation and expression of the human *CYP2E1* gene due to the *RsaI* polymorphism in the 5'-flanking region[J]. J Biochem, 1994, 116(2): 321-326.

[6] Kawajiri K, Fujii-Kuriyama Y. P450 and human cancer[J]. Jpn J Cancer Res, 1991, 82(12): 1325-1335.

[7] Hu Y, Oscarson M, Johansson I, Yue QY, Dahl ML, Tabone M, et al. Genetic polymorphism of human *CYP2E1*: characterization of two variant alleles[J]. Mol Pharmacol, 1997, 51(3): 370-376.

[8] University of Louisville. The consensus gene nomenclature of human *NAT2* alleles[EB/OL]. [2011-07-22]. <http://www.louisville.edu/medschool/pharmacology/NAT2.pdf>.

[9] Parkin DP, Vandenplas S, Botha FJ, Vandenplas ML, Seifart HI, van Helden PD, et al. Trimodality of isoniazid elimination: phenotype and genotype in patients with tuberculosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155(5): 1717-1722.

[10] Shenfield GM. Genetic polymorphisms, drug metabolism and drug concentrations[J]. Clin Biochem Rev, 2004, 25(4): 203-206.

[11] Isaza C, Henao J, Martinez JH, Sepulveda Arias JC, Beltran L. Phenotype-genotype analysis of *CYP2C19* in Colombian mestizo individuals[J]. BMC Clin Pharmacol, 2007, 7: 6.

[12] Sabbagh A, Langaney A, Darlu P, Gérard N, Krishnamoorthy R, Poloni ES. Worldwide distribution of *NAT2* diversity: Implications for *NAT2* evolutionary history[J]. BMC Genet, 2008, 9:21.

[13] Carriere V, Berthou F, Baird S, Belloc C, Beaune P, de Waziers I. Human cytochrome P450 2E1 (*CYP2E1*): from genotype to phenotype[J]. Pharmacogenetics, 1996, 6(3): 203-211.

[14] Powell H, Kitteringham NR, Pirmohamed M, Smith DA, Park B K. Expression of cytochrome P4502E1 in human liver: assessment by mRNA, genotype and phenotype [J]. Pharmacogenetics, 1998, 8(5): 411-421.

[15] Lucas D, Ferrara R, Gonzales E, Albores A, Manno M, Berthou F. Cytochrome *CYP2E1* phenotyping and genotyping in the evaluation of health risks from exposure to polluted environments[J]. Toxicol Lett, 2001, 124(1-3): 71-81.

[16] Haufroid V, Buchet JP, Gardinal S, Lison D. Cytochrome P4502E1 phenotyping by the measurement of the chlorzoxazone metabolic ratio: assessment of its usefulness in workers exposed to styrene [J]. Int Arch Occup Environ Health, 2002, 75(7): 453-458.

[17] Fukino K, Sasaki Y, Hirai S, Nakamura T, Hashimoto M, Yamagishi F, et al. Effects of N-acetyltransferase 2 (*NAT2*), *CYP2E1* and Glutathione-S-transferase (*GST*) genotypes on the serum concentrations of isoniazid and metabolites in tuberculosis patients [J]. J Toxicol Sci, 2008, 33(2): 187-195.

[18] Roy B, Chowdhury A, Kundu S, Santra A, Dey B, Chakraborty M, et al. Increased risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione S-transferase M1 null mutation[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2001, 16(9): 1033-1037.

[19] Leiro V, Fernandez-Villar A, Valverde D, Constenla L, Vazquez R, Pineiro L, 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[J]. Liver Int, 2008, 28(6): 835-839.

[20] Huang YS, Su WJ, Huang YH, Chen CY, Chang FY, Lin HC, 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]. J Hepatol, 2007, 47(1): 128-134.

[21] Hildesheim A, Anderson LM, Chen CJ, Cheng YJ, Brinton LA, Daly AK, et al. CYP2E1 genetic polymorphisms and risk of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan[J]. J Natl Cancer Inst, 1997, 89(16): 1207-1212.

[22] Sugimura T, Kumimoto H, Tohna I, Fukui T, Matsuo K, Tsurusako S, et al. Gene-environment interaction involved in oral carcinogenesis: molecular epidemiological study for metabolic and DNA repair gene polymorphisms[J]. J Oral Pathol Med, 2006, 35(1): 11-18.

[23] Liu R, Yin LH, Pu YP. Association of combined CYP2E1 gene polymorphism with the risk for esophageal squamous cell carcinoma in Huai'an population, China[J]. Chin Med J (Engl), 2007, 120(20): 1797-1802.

[24] Wang SL, Lee H, Chen KW, Tsai KJ, Chen CY, Lin P. Cytochrome P4502E1 genetic polymorphisms and lung cancer in a Taiwanese population[J]. Lung Cancer, 1999, 26(1): 27-34.

[25] Wong NA, Rae F, Simpson KJ, Murray GD, Harrison DJ. Genetic polymorphisms of cytochrome p4502E1 and susceptibility to alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma in a white population: a study and literature review, including meta-analysis[J]. Mol Pathol, 2000, 53(2): 88-93.

[26] Lucas D, Menez C, Floch F, Gourlaouen Y, Sparfel O, Joannet I, et al. Cytochromes P4502E1 and P4501A1 genotypes and susceptibility to cirrhosis or upper aerodigestive tract cancer in alcoholic caucasians [J]. Alcohol Clin Exp Res, 1996, 20(6): 1033-1037.

[27] Marques CF, Koifman S, Koifman RJ, Boffetta P, Brennan P, Hatagima A. Influence of CYP1A1, CYP2E1, GSTM3 and NAT2 genetic polymorphisms in oral cancer susceptibility: results from a case-control study in Rio de Janeiro[J]. Oral Oncol, 2006, 42(6): 632-637.

[28] Ruwali M, Khan AJ, Shah PP, Singh AP, Pant MC, Parmar D. Cytochrome P450 2E1 and head and neck cancer: interaction with genetic and environmental risk factors[J]. Environ Mol Mutagen, 2009, 50(6): 473-482.

[29] 江载芳, 赵顺英. 儿童肺结核的临床诊断标准和治疗方案(试行)[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(4): 249-251.

[30] Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. [M]. Geneva: World Health Organization, 1993.

(本文编辑:王庆红)

· 消息 ·

《中国当代儿科杂志》创刊十五周年庆典暨儿科热点研讨会征文通知

为庆祝《中国当代儿科杂志》成立十五周年,我刊联合全军儿科学会召开庆祝大会、编委会会议暨儿科热点研讨会。本次会议拟定于2013年3月于湖南长沙召开,届时将邀请国内外儿科学专家莅临,就儿科专业的热点话题和最新动向作学术报告和现场交流;同时我们将从本次会议征文中挑选中青年优秀论文进行大会发言,并从中评出优秀论文奖,获奖论文将优先在《中国当代儿科杂志》刊登。另外,参会者将获得国家级继续教育学分。

现开始征文,与儿科各专业临床及实验研究有关的、未公开发表的论文均可投稿,要求提供800字以内的中文摘要。45岁以下(1968年1月1日以后出生)第一作者的论文可参加中青年优秀论文奖评审,有意愿参加评奖活动者须提供350字的结构式中文摘要和论文全文。具体要求及格式请参照《中国当代儿科杂志》稿约:<http://www.cjcp.org/CN/column/column106.shtml>。

征稿截止日期:2012年12月31日

投稿需连同论文回执表(会议网站下载:<http://www.dangdaierke.com/index.asp>)一并投至本次会议邮箱:cjcp2013@163.com,邮件主题为第一作者姓名。联系人:王静老师,电话:0731-84327402, 传真:0731-84327922,丁香客留言版:<http://i.dxy.cn/cjcp>。

欲知详情请登陆会议网站:www.dangdaierke.com。

《中国当代儿科杂志》编辑部
2012年3月