

• 论 著 •

Sanger 测序和 AMRS-PCR 检测 ALDH2 基因突变结果的比较^{*}

罗 莎¹, 林昌海^{2,3}, 毛雪莹¹, 王贵宇¹, 徐 莉¹, 李 欣¹, 张晓莉^{1△}

1. 陆军军医大学第一附属医院检验科, 重庆 400038; 2. 重庆大学附属肿瘤医院/重庆市肿瘤研究所/
重庆市肿瘤医院, 重庆 400030; 3. 重庆大学生命科学学院, 重庆 401331

摘 要:目的 比较 Sanger 测序法与扩增阻滞突变系统 PCR(ARMS-PCR)在检测患者线粒体乙醛脱氢酶 2(ALDH2)基因突变方面的差异。方法 将 2019 年 10 月至 2020 年 1 月于陆军军医大学第一附属医院治疗的 350 例有冠心病、心肌梗死、心绞痛、原发性高血压病史的患者纳入研究, 收集受试者外周血标本。用 Sanger 测序法与 ARMS-PCR 法检测 ALDH2 基因突变, 分析两种方法检测结果的差异。结果 两种方法检测 ALDH2 基因突变的总突变率均为 33.1%, AA 纯合型突变率为 3.7%, GA 杂合型突变率为 29.4%。两种方法检测结果的总符合率为 100.00%, 突变型阳性符合率和阴性符合率均为 100.00%, ARMS-PCR 法与 Sanger 测序法对临床标本的检测结果一致性较好 ($Kappa \geq 0.7, P < 0.05$), 具有等效性。另外, ARMS-PCR 法检测出的 ALDH2 基因型分布情况与性别、年龄无关 ($P > 0.05$)。结论 Sanger 测序法和 ARMS-PCR 法均可准确、有效地检测 ALDH2 突变情况, 但基于成本优势和操作简便的原则, ARMS-PCR 法在临床实践中更具优势。

关键词: 硝酸甘油耐受; ALDH2 基因突变; Sanger 测序法; 扩增阻滞突变系统 PCR

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.13.016 中图法分类号: R446.11

文章编号: 1673-4130(2023)13-1614-05 文献标志码: A

Comparison of Sanger sequencing and ARMS-PCR in the detection of ALDH2 gene mutation^{*}

LUO Sha¹, LIN Changhai^{2,3}, MAO Xueying¹, WANG Guiyu¹, XU Li¹, LI Xin¹, ZHANG Xiaoli^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Chongqing University Cancer Hospital/Chongqing Cancer Research Institute/Chongqing Cancer Hospital, Chongqing 400030, China; 3. School of Life Sciences, Chongqing University, Chongqing 401331, China

Abstract: **Objective** To compare the differences between Sanger sequencing method and amplification refractory mutation system PCR(ARMS-PCR) in detecting mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) gene mutations in patients. **Methods** A total of 350 patients with a history of coronary heart disease, myocardial infarction, angina pectoris, and essential hypertension who were treated in the First Affiliated Hospital of Army Medical University from October 2019 to January 2020 were enrolled in the study, and peripheral blood samples were collected from the subjects. ALDH2 mutations were detected by Sanger sequencing and ARMS-PCR, and the results were compared between the two methods. **Results** The total mutation rates of ALDH2 gene detected by two methods were both 33.1%, AA homozygous mutation rate was 3.7%, GA heterozygous mutation rate was 29.4%. The total coincidence rate of the results of the two methods was 100.00%, and the positive coincidence rate and negative coincidence rate of mutation were both 100.00%. The results of ARMS-PCR and Sanger sequencing in clinical samples were consistent ($Kappa \geq 0.7, P < 0.05$), which was equivalent. In addition, the distribution of ALDH2 genotypes detected by ARMS-PCR was not related to gender and age ($P > 0.05$). **Conclusion** Both Sanger sequencing and ARMS-PCR can detect ALDH2 mutations accurately and effectively, but ARMS-PCR is more advantageous in clinical practice based on cost advantage and ease of operation.

Key words: nitroglycerin tolerance; aldehyde dehydrogenase 2 gene mutation; Sanger sequencing; amplification refractory mutation system PCR

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81802118)。

作者简介: 罗莎, 女, 主管技师, 主要从事分子诊断的相关研究。△ 通信作者, E-mail: xlzhang227@aliyun.com。

硝酸甘油是治疗心绞痛急性发作的常规首选药物,但该药的临床疗效常因人而异。在中国汉族人群中,含服硝酸甘油无效的比例高达 25% 以上。有研究证实,使用硝酸甘油效果欠佳的原因与线粒体乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) 的基因突变有密切关系^[1-2]。因此 ALDH2 基因突变检测对于预测硝酸甘油的疗效有重要作用。目前 ALDH2 基因突变检测的方法较多,各有其优缺点。扩增阻滞突变系统 (ARMS) 又称等位基因特异性扩增法,是 Newton 等首先建立用来检测已知突变的方法。本研究采用 ARMS-PCR 法以及 Sanger 测序法分析 350 例有冠心病、心肌梗死、心绞痛、高血压等临床病史患者的 ALDH2 基因突变情况的检测结果,通过数据统计分析,比较两种检测方法的差异和临床应用价值,为临床制订用药方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将陆军军医大学第一附属医院 2019 年 10 月至 2020 年 1 月收治的有冠心病、心肌梗死、心绞痛、高血压等病史的患者共 350 例纳入研究。其中 34 例患者有服药史;男 207 例,女 143 例;患者年龄最小者 23 岁,最大者 93 岁,年龄中位数 64 岁,将 ≥ 65 岁的患者作为老年组, < 65 岁的患者作为非老年组。本研究获医院医学伦理学委员会批准,患者对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 使用的仪器包括 ABI7300Plus 实时荧光定量 PCR 仪、ABI3730XL 测序仪。血液直接 PCR 试剂盒/胶回收纯化试剂盒由天根生化科技(北京)有限公司提供;测序试剂为 BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing。人 ALDH2 基因多态性检测试剂盒 (ARMS-PCR 法) 由上海美吉逾华生物医药科技有限公司提供。

1.3 方法

1.3.1 检测项目 将上海美吉逾华生物医药科技有限公司生产的人 ALDH2 基因多态性检测试剂盒 (ARMS-PCR 法) 检测作为评价方法,基因检测国际金标准——Sanger 测序法作为参考方法,对纳入研究者的血液标本进行 ALDH2 基因 c. 1510 多态性位点 G>A 突变情况检测。

1.3.1 制作血卡 血卡标本:向 FTA 卡上滴加约 30 μL 抗凝全血,血液完全渗透 FTA 卡后,60 $^{\circ}\text{C}$ 烘箱干燥 10 min 或室温自然干燥至少 4 h。血卡标本采集时不要堆叠血斑,不与其他界面接触,待血斑充分干燥后应放入无菌袋中,避免标本之间的相互污染。

1.3.2 Sanger 测序法分析 根据血液直接 PCR 试剂盒说明书,用血液直接 PCR 试剂与测序检测引物构建 PCR 扩增体系。PCR 扩增体系为 $2\times$ Blood Direct PCR Master Mix 12.5 μL ,正向引物 1 μL ,反向

引物 1 μL ,样品模板 1~5 片直径 1 mm 的血卡,无 RNA 酶的 ddH₂O 补齐至 25 μL 。扩增程序为 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 5 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,58 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 40 s,共 40 个循环,最后 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 10 min。目标序列 PCR 扩增结束后,取 PCR 产物 5 μL ,用 1.5% 的琼脂糖凝胶进行电泳,在紫外灯下观察电泳结果并用天根公司的普通琼脂糖凝胶 DNA 回收试剂盒回收目的条带 (530 bp)。测序反应体系为测序染料 BigDye 0.5 μL ,测序反应液 Sequencing Buffer 1.75 μL ,引物 3.2 pmol,模板 10 ng,去离子水补齐至 10 μL 。扩增程序为 96 $^{\circ}\text{C}$ 2 min,96 $^{\circ}\text{C}$ 10 s,55 $^{\circ}\text{C}$ 5 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 90 s,共 25 个循环;4 $^{\circ}\text{C}$ 保温。用醋酸钠乙醇法进行测序反应产物的纯化,向纯化好的测序反应产物中加入 Hi-Di 去离子甲酰胺 10 μL ,然后 95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 4 min,降温至 4 $^{\circ}\text{C}$ 后拿出,使用测序仪读取测序数据。用 chromas 软件打开测序结果文件,分析所测标本的 ALDH2 基因 c. 1510 位点的基因型。

1.3.3 ARMS-PCR 法分析 将所取血卡标本或 0.5 μL 外周血标本加入 0.2 mL 的离心管中,加入 15 μL 的 A 盒预处理液,充分振荡混匀并离心,置于 95 $^{\circ}\text{C}$ 金属浴孵育 5 min。离心至管盖和侧壁无液体,加入 15 μL 的 A 盒稳定液,振荡混匀并离心,完成待测标本制备。扩增体系为 B 盒 ALDH2 1510G 反应液 22.5 μL ,待测标本 2.5 μL 以及 B 盒 ALDH2 1510A 反应液 22.5 μL ,待测标本 2.5 μL ,总共 2 管。PCR 扩增程序为 60 $^{\circ}\text{C}$ 50 s,95 $^{\circ}\text{C}$ 5 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 15 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,共 40 个循环,并于第 4 步时同时收集 FAM 检测信号和 VIC 内参信号。PCR 程序运行结束后,导出实验数据,观察扩增曲线,分析 Ct 值。为保证检测结果的可靠,设置基线为“AutoBaseline”,FAM 和 VIC 通道阈值为 0.03。阴性对照管中各信号的 Ct 值均应 > 35 或为“Undetermined”,否则此次实验结果无效,重新检测。阳性质控品检测反应体系中,FAM 和 VIC 通道均应形成标准扩增曲线,且 Ct 值均应 ≤ 32 ,否则此次实验结果无效,重新检测。对于样本检测反应体系,若 FAM、VIC 通道未形成标准扩增曲线或 Ct 值 > 35 或“Undetermined”,则该样本检测结果为阴性。FAM、VIC 通道形成标准扩增曲线, $34 < \text{Ct}(\text{VIC}) < 35$,则该样本此次检测结果无效,重新检测; $\text{Ct}(\text{VIC}) \leq 34$,计算目的信号扩增曲线 Ct 值 $\text{Ct}(\text{FAM})$ 与 $\text{Ct}(\text{VIC})$ 的差值,即 $\Delta\text{Ct} = \text{Ct}(\text{FAM}) - \text{Ct}(\text{VIC})$,按照规则判定基因型,见表 1。

1.4 统计学处理 根据记录的检测结果,采用 MedCalc 软件计算评价方法与参考方法的野生型符合率、杂合突变型符合率、纯合突变型符合率以及总符合率。采用 SPSS21.0 软件对两种方法的检测结果进行配对 χ^2 检验和 Kappa 检验,考察评价方法和参考方

法的检验结果差异是否有统计学意义,以及评价方法与参考方法的检测结果是否有较好的一致性;基因型

分布的比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 ALDH2 基因 c. 1510 位点基因型判定标准

ALDH2 基因 c. 1510 位点基因型	ALDH2 1510G 反应体系		ALDH2 1510A 反应体系	
	Ct 值	结果判断	Ct 值	结果判断
GG	$\Delta Ct<5$	阳性	$\Delta Ct>5$ 或 Ct(FAM)“Undetermined”	阴性
GA	$\Delta Ct<5$	阳性	$\Delta Ct<5$	阳性
AA	$\Delta Ct>5$ 或 Ct(FAM)“Undetermined”	阴性	$\Delta Ct<5$	阳性

2 结 果

2.1 两种方法检测结果 350 例标本中, Sanger 测序法共检测到 ALDH2 基因突变 116 例, 其中 AA 纯合突变 13 例, GA 杂合突变 103 例, 总突变型率为 33.1%(116/350), GG 野生型 234 例。AA、GA 分别占突变型标本的 11.2% 和 88.8%。ARMS-PCR 法共检测到 ALDH2 基因突变 116 例, 其中 AA 纯合突变 13 例, GA 杂合突变 103 例, 总突变型率为 33.1%(116/350), GG 野生型 234 例。AA、GA 分别占突变型标本的 11.2% 和 88.8%。

2.2 两种方法的比较 ARMS-PCR 法与 Sanger 测序法的检测结果比较差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 2。Kappa 检验显示, ARMS-PCR 法与 Sanger 测序法检测结果的一致性较好($Kappa\geq0.7, P<0.05$)。纯合突变型阳性符合率为 100.00%, 95% 置信区间为 75.30%~100.00%; 纯合突变型阴性符合率为 100.00%, 95% 置信区间为 98.91%~100.00%。杂合突变型阳性符合率 100.00%, 95% 置信区间为 96.48%~100.00%; 杂合突变型阴性符合率为 100.00%, 95% 置信区间为 98.52%~100.00%。野生型阳性符合率为 100.00%, 95% 置信区间为 98.44%~100.00%; 野生型阴性符合率为 100.00%, 95% 置信区间为 96.87%~100.00%。ARMS-PCR 法与 Sanger 测序法对临床标本的检测结果一致性较好, 具有等效性。

表 2 评价方法与参考方法的检测结果分析(n)

ARMS-PCR 法	Sanger 测序法			合计
	纯合突变型	杂合突变型	野生型	
纯合突变型	13	0	0	13
杂合突变型	0	103	0	103
野生型	0	0	234	234
合计	13	103	234	350

2.2 ALDH2 基因型与患者性别及年龄的关系 对 ARMS-PCR 法的检测结果进行分析。207 例男性患者中, 共检出 77 例突变, 总突变率为 37.2%, 纯合突

变型 11 例(5.3%), 杂合突变型 66 例(31.9%)。143 例女性患者中, 共检出 39 例突变, 总突变率为 27.3%, 其中纯合突变型 2 例(1.4%), 杂合突变型 37 例(25.9%)。男性和女性患者 ALDH2 基因突变率分别 37.2% 和 25.9%, 但统计分析显示 ALDH2 基因型分布与性别无关($P=0.083$), 见表 3。

187 例 <65 岁的患者中, 共检出 55 例突变, 总突变率为 29.4%, 其中纯合突变型 6 例(3.2%), 杂合突变 49 例(26.2%)。163 例 ≥ 65 岁患者中, 共检出 61 例突变, 总突变率为 37.4%, 其中纯合突变型 7 例(占 4.3%), 杂合突变型 54 例(33.1%)。统计分析显示 ALDH2 基因型分布与年龄无关($P=0.564$)。见表 3。

表 3 ALDH2 基因突变与患者性别及年龄的关系

项目	n	纯合突变 比例(%)	杂合突变 比例(%)	野生型 比例(%)	<i>P</i>
性别					
男	207	5.3	31.9	62.8	0.083
女	143	1.4	25.9	72.7	
年龄					
<65岁	187	3.2	26.2	70.6	0.564
≥65岁	163	4.3	33.1	62.6	

3 讨 论

人 ALDH2 基因位于染色体 12q24.2, 长 44 kb, 含有 13 个外显子^[3]。其编码的 ALDH2 同时具有硝酸酯类还原酶和乙醛脱氢酶活性, 参与硝酸甘油和乙醇的代谢^[4-5]。ALDH2 基因的 12 号外显子 1510 位点具有多态性, 表现为 G 突变为 A, 导致 ALDH2 编码的蛋白第 487 位氨基酸由谷氨酸突变为赖氨酸^[6]。目前发现 3 种基因型, 包括野生型 GG(编码产生的 ALDH2 酶具有正常活性)、杂合突变型 AG(编码的 ALDH2 只有少量的酶活性)、纯合突变型 AA(编码产生的 ALDH2 几乎没有酶活性)^[7]。因此, 携带突变等位基因的个体 ALDH2 酶活性下降, 其代谢硝酸甘油的能力下降, 硝酸甘油抗心肌缺血的效应减弱,

严重影响药物的作用,导致患者服用硝酸甘油无效的风险大幅增加。在国内,ALDH2 基因突变率约为 30%~50%,但不同地域、不同民族中的 ALDH2 等位基因的分布存在一定差异^[8-11]。因此患者在使用硝酸甘油前进行 ALDH2 基因检测具有重要意义。为保证治疗效果,突变基因携带者建议慎用硝酸甘油或改用其他药物。

目前市场上检测人 ALDH2 基因多态性的方法有很多,包括测序法、基因芯片法、荧光定量 PCR 法、高分辨率溶解技术、高效液相色谱法等^[12],而 Sanger 测序法、ARMS-PCR 法是应用较多的方法。Sanger 测序法是基因突变检测的金标准,该方法根据双脱氧测序原理,以峰图的形式展现基因碱基序列。相较于其他方法,其最大的优点是可直接检出未知突变,并且检测结果真实可视,质控环节多,准确率高,假阳性概率低;缺点是检测成本高,科室须配置昂贵的测序仪,而且对技术要求高,操作步骤复杂、检测周期时间长,临床应用有一定的局限性^[13]。ARMS-PCR 法是利用利用特异性引物对已知的突变靶序列进行高精度 PCR 扩增,同时应用探针对扩增产物进行检测,对野生型和突变型基因进行区分。该方法检测成本较低,设备仅需实时荧光定量 PCR 仪,实验步骤操作简单,检测周期时间短,而且实验过程中无需开盖操作,避免了交叉污染,适用于临床常规开展。缺点是仅能检测出已知突变位点,无法检测未知突变^[14]。

本研究比较了 ARMS-PCR 法与 Sanger 测序法检测 ALDH2 基因突变。研究结果显示,两种方法均能准确有效地检测 ALDH2 基因突变情况。对 ALDH2 基因纯合突变型、杂合突变型以及野生型的检测结果总符合率达 100.00%,突变型符合率和野生型符合率均为 100.00%,说明 ARMS-PCR 法与 Sanger 测序法对临床标本的检测结果一致性较好,具有等效性。另外本研究发现在 350 例患者中,ALDH2 基因 AA 纯合型突变率为 3.7%,GA 杂合型突变率为 29.4%,总突变率为 33.1%,与相关文献报道中四川、广州、上海、武汉等地的数据基本一致^[15-18]。另外,本研究结果发现 ALDH2 基因突变与患者性别、年龄均无明显关联,与既往的文献报道一致^[8,19-21]。

综上所述,ARMS-PCR 法在 ALDH2 基因突变检测中与 Sanger 测序法高度一致,结果可靠性高,还具有检测方便、快捷的优点,适用于临床开展 ALDH2 基因突变检测,可为硝酸甘油的临床用药选择提供有参考依据。

参考文献

[1] LI Y, ZHANG D, JIN W, et al. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) Glu504Lys polymorphism

contributes to the variation in efficacy of sublingual nitroglycerin[J]. J Clin Invest, 2006, 116(2): 506-511.

[2] MIN K D, KITAKAZE M. Nitroglycerin tolerance in patients with ALDH2 variant[J]. Circ J, 2020, 84(3): 384-385.

[3] MANSOORI A A, JAIN S K. ADH1B, ALDH2, GSTM1 and GSTT1 gene polymorphic frequencies among alcoholics and controls in the Arcadian population of central India[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(3): 725-731.

[4] HAN S, ZHAO X, ZHANG X, et al. Acetaldehyde dehydrogenase 2 rs671 polymorphism affects hypertension susceptibility and lipid profiles in a Chinese population[J]. DNA cell bio, 2019, 38(9): 962-968.

[5] ZHAO Y, WANG C. Glu504Lys single nucleotide polymorphism of aldehyde dehydrogenase 2 gene and the risk of human diseases [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 174050.

[6] 夏万松, 夏英, 韦四喜, 等. ALDH2 基因 rs671 单核苷酸多态性位点发生(A→G)RNA 编辑[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(22): 2693-2696.

[7] CHEN C H, BUDAS G R, CHURCHILL E N, et al. Activation of aldehyde dehydrogenase-2 reduces ischemic damage to the heart[J]. Science, 2008, 321(5895): 1493-1495.

[8] ZHONG Z, HOU J, LI B, et al. Genetic polymorphisms of the mitochondrial aldehyde dehydrogenase ALDH2 gene in a large ethnic Hakka population in southern China[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 2038-2044.

[9] MIZUNO Y, HOKIMOTO S, HARADA E, et al. Variant aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2 * 2) in east asians interactively exacerbates tobacco smoking risk for coronary spasm-possible role of reactive aldehydes [J]. Circ J, 2016, 81(1): 96-102.

[10] 姜育集, 姚利, 田刘敏, 等. 乙醛脱氢酶 2 基因多态性性别与地域分布研究[J]. 浙江临床医学, 2019, 21(8): 1045-1046.

[11] 赵瑛, 陈波, 冉凌云, 等. 云南省 3 个民族人群乙醇代谢相关基因多态性及其与饮酒行为关系[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(2): 73-77.

[12] 罗云杰, 成守金. 人 ALDH2 基因多态性研究[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(18): 2729-2732.

[13] 葛闯, 易琳, 唐万燕, 等. Sanger 测序与 ARMS-PCR 在非小细胞肺癌 EGFR 基因突变检测中的比较及应用评价[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(21): 2648-2653.

[14] LIANG C, WU Z, GAN X, et al. Detection of rare mutations in EGFR-ARMS-PCR-negative lung adenocarcinoma by Sanger sequencing[J]. Yonsei Med J. 2018, 59(1): 13-19.

[15] 刘影, 帅平. 四川地区汉族乙醛脱氢酶 2 基因多态性与脂肪肝相关性分析[J]. 中国全科医学, 2018, 21(S1): S53-S55.

- ectal cancer stemness and metastasis through an integrin/PI3K/AKT/Snail signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 114: 108708.
 - [16] LI J, XU X, JIANG Y, et al. Elastin is a key factor of tumor development in colorectal cancer[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 217.
 - [17] MARTY PYKE R, THOMPSON W K, SALEM R M, et al. Evolutionary pressure against MHC class II binding cancer mutations[J]. Cell, 2018, 175(2): 416-428.
 - [18] WANG S, WANG T, LIU T, et al. Ermin is a p116 (RIP)-interacting protein promoting oligodendroglial differentiation and myelin maintenance[J]. Glia, 2020, 68(11): 2264-2276.
 - [19] ZHANG L, XUE Z, LIU Q, et al. Disrupted folate metabolism with anesthesia leads to myelination deficits mediated by epigenetic regulation of ERMN[J]. EBioMedicine, 2019, 43: 473-486.
 - [20] NOVARINO G, FENSTERMAKER A G, ZAKI M S, et al. Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders[J]. Science, 2014, 343(6170): 506-511.
 - [21] 林艺, 王策, 康勋, 等. 胶质母细胞瘤复发相关基因的筛选、表达和临床预后分析[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(1): 13-23.
 - [22] SUN X, WANG L, LI H, et al. Identification of microenvironment related potential biomarkers of biochemical recurrence at 3 years after prostatectomy in prostate adenocarcinoma[J]. Aging, 2021, 13(12): 16024-16042.
 - [23] RODRIGUES TC, FIDALGO F, DA COSTA C M, et al. Upregulated genes at 2q24 gains as candidate oncogenes in hepatoblastomas[J]. Future Oncol, 2014, 10(15): 2449-2457.
 - [24] MCLATCHIE L M, FRASER N J, MAIN M J, et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor[J]. Nature, 1998, 393(6683): 333-339.
 - [25] DALLMAYER M, LI J, OHMURA S, et al. Targeting the CALCB/RAMP1 axis inhibits growth of Ewing sarcoma[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(2): 116.
 - [26] LOGAN M, ANDERSON P D, SAAB S T, et al. RAMP1 is a direct NKX3.1 target gene up-regulated in prostate cancer that promotes tumorigenesis[J]. Am J Pathol, 2013, 183(3): 951-963.
 - [27] YAN Y, BAO G, PEI J, et al. NF- κ B and EGFR participate in S1PR3-mediated human renal cell carcinomas progression[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2022, 1868(7): 166401.
 - [28] WANG Y C, TSAI C F, CHUANG H L, et al. Benzyl butyl phthalate promotes breast cancer stem cell expansion via SPHK1/S1P/S1PR3 signaling[J]. Oncotarget, 2016, 7(20): 29563-29576.
 - [29] 张佳. S1PR3 促进急性 T 淋巴细胞白血病体内进展研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
 - [30] 薛东炜, 李明山, 刘嘉, 等. 基于公共数据库分析 TNFAIP2 在肾透明细胞癌中的表达及临床意义[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(8): 695-700.
 - [31] 陈卿奇, 郭殿华, 郑继统, 等. 肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 2 基因多态性对幽门螺杆菌阳性非贲门胃癌发病风险的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(7): 1018-1022.
 - [32] NIWA N, TANAKA N. TNFAIP2 expression induces epithelial-to-mesenchymal transition and confers platinum resistance in urothelial cancer cells[J]. Lab Invest, 2019, 99(11): 1702-1713.
 - [33] AINIWAER Z, MAISAIDI R, LIU J, et al. Genetic polymorphisms of PGF and TNFAIP2 genes related to cervical cancer risk among Uygur females from China[J]. BMC Med Genet, 2020, 21(1): 212.
 - [34] LI J, SONG Y, YU B, et al. TNFAIP2 promotes non-small cell lung cancer cells and targeted by miR-145-5p[J]. DNA Cell Biol, 39(7): 1256-1263.
- (收稿日期: 2022-11-09 修回日期: 2023-03-26)
-
- (上接第 1617 页)
- [16] 逢婷, 吴惠思, 邹茂贤, 等. 广州市番禺地区体检人群 ALDH2 基因的多态性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(03): 284-285.
 - [17] 弭守玲, 范凡, 李纪明, 等. 乙醛脱氢酶 2 基因多态性在上海市与山东省汉族人群中的分布差异[J]. 中国临床医学, 2011(06): 735-737.
 - [18] 董俊丽, 林奕凯, 黄伟, 等. 武汉地区汉族人群 ALDH2 基因多态性的分布研究[J]. 中南药学, 2019, 17(1): 112-116.
 - [19] WANG D, ZOU Y, YU S, et al. The effect of ALDH2 rs671 gene mutation on clustering of cardiovascular risk factors in a big data study of Chinese population: associations differ between the sexes[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2020, 20(1): 509-516.
 - [20] 姜树朋, 李艳, 童永清. 武汉地区 536 名体检人群 ALDH2 的基因多态性分布[J]. 海南医学, 2016, 27(23): 3820-3822.
 - [21] LUO H R, ISRAEL Y, TU G C, et al. Genetic polymorphism of aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) in a Chinese population: gender, age, culture, and genotypes of ALDH2[J]. Biochem Genet, 2005, 43(5/6): 223-227.
- (收稿日期: 2022-11-12 修回日期: 2023-03-19)