

α_1 抗胰蛋白酶基因多态性与肺癌易感性的研究

晁 栋 李 明 高 炜 伍治强 李庆新

摘 要 **目的** 研究高海拔地区人群中 α_1 抗胰蛋白酶基因多态性与肺癌易感性的关系。**方法** 采集甘肃省兰州市人群血标本 330 例,包括肺癌组 130 例,COPD 组 100 例,对照组 100 例。采用 PCR-RFLP 技术,筛查 α_1 AT 基因外显子 V、Ⅲ及 3'端突变体出现的频率,分析其与肺癌的关系。**结果** 检测到 α_1 AT 的 Z、S 基因型存在,但在 3 组中分布差异无统计学意义;非小细胞肺癌组发现 3'端突变体(3^m 型基因)18 例(13.8%),COPD 组 8 例(8%),均明显高于对照组,统计学分析显示肺癌组、COPD 组与对照组之间 3^m 型基因分布差异有统计学意义($P=0.002$);将肺癌组进一步分组分析发现肺癌合并 COPD 组 3'端突变体出现率 24%,远高于肺癌不合并 COPD 组(7.5%);3^m 型基因阳性患者罹患 NSCLC 合并 COPD 的 OR 值为 3.895。**结论** α_1 AT 的 Z、S 基因突变型和甘肃高海拔地区人群 COPD 及肺癌无明确的相关性,而 3'端突变体在 COPD 和肺癌患者中明显增多,是 COPD 和肺癌的易感因素。携带 3'端突变体的人群患肺癌合并 COPD 的危险性明显增高,提示 α_1 AT 的 3'端突变体和甘肃高海拔地区人群中肺癌的易感性相关。

关键词 α_1 抗胰蛋白酶 肺癌 基因多态性 易感性

中图分类号 R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.08.031

Relationship between α_1 AT Polymorphism and Lung Cancer Susceptibility. Chao Dong, Li Ming, Gao Wei, et al. Department of Thoracic Surgery, Lanzhou General Hospital, Gansu 730050, China

Abstract **Objective** To study the relationship between α_1 AT polymorphism and lung cancer susceptibility in Gansu high altitude population. **Methods** Totally 330 blood samples were collected from Gansu high altitude population including 130 cases with lung cancer, 100 cases with COPD and 100 individuals as normal control. The frequency of exon V, Ⅲ and 3' mutants of α_1 AT was screened by PCR-RFLP to analyze the correlation of these mutants with lung cancer statistically. **Results** Although there was no significant difference between the three groups statistically, Z and S alleles were reliably detected in Gansu high altitude population. 3' mutant was found in 18 patients with NSCLC (13.8%) and 8 patients with COPD (8%) and the frequency of detection was significantly higher than that in control. The prevalence of 3' mutant in patients of lung cancer with COPD (24%) was significantly higher than that in patients of lung cancer without COPD (7.5%) with a 3.895 of odds ratio. **Conclusion** Based on the results of our study, Z and S alleles were not proved to be relate to the development of COPD and lung cancer yet. However, the frequency of 3' mutant was higher in the patients with lung cancer or COPD. It indicated that 3' mutant might be a risk factor of COPD and lung cancer. It also found that the risk of lung cancer complicated with COPD was significantly increased in population carrying 3' mutant. It strongly indicated 3' mutant might be related to the susceptibility of lung cancer in Gansu high altitude population.

Key words α_1 - Antitrypsin; Lung cancer; Gene polymorphism; Susceptibility

肺癌是全球发生率最高的恶性肿瘤之一,其发生率及病死率仍处于不断上升趋势。但肺癌发生和发展的机制尚不完全清楚。尽管环境因素是引起肺癌的主要原因,但个体是否罹患癌症,其遗传易感性也起重要作用。人类基因组计划研究表明,不同个体的 DNA 99.9% 是一样的,但是有 0.1% 的差异,主要为

单核苷酸多态性。正是这些微小的差异与多基因疾病如肿瘤等的发生有着密切关系。国外的研究显示在白种人群中, α_1 抗胰蛋白酶缺乏和肺癌的发生有一定的相关性,国内也对汉族人群 α_1 抗胰蛋白酶某些突变位点进行了研究,但至今未见对西北高海拔地区人群的相关研究报道。笔者以甘肃省兰州市(海拔 > 1500m)人群为研究对象,探讨 α_1 抗胰蛋白酶(α_1 - antitrypsin, α_1 AT)单核苷酸多态性与肺癌易感性的关系。

材料与方法

1. 材料:实验设肺癌组、COPD 组、对照组。序贯采集非小

基金项目:甘肃省科技支撑计划资助项目(1104FKCA106)

作者单位:730050 中国人民解放军兰州军区兰州总医院普胸外科

通讯作者:李庆新,电子信箱:liqxchest@163.com

细胞肺癌 (NSCLC) 患者 EDTA 抗凝血标本 2.0ml, 共计 130 例 (均经术后病理确诊为 NSCLC); 采集慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者 EDTA 抗凝血标本 2.0ml, 共计 100 例 (以吸入支气管扩张剂后 $FEV_1 < 80\%$ 预测值、 $FEV_1/FVC < 70\%$ 为纳入标准)。在采集患者血标本的同时, 收集所有病例的肺功能资料。对照组为献血患者血液分离后的白血膜 1.0ml, 共计 100 例。所有标本均于 2h 内提取 DNA, 提取的 DNA -20°C 冻存备用。Blood Genome DNA Extraction Kit、限制性内切酶 Taq I、50bp DNA Ladder Marker、20bp DNA Ladder Marker、10mmol/L dNTP、Taq 酶均购自大连 TaKaRa 公司。

2. 血中 DNA 的提取: 按血液 DNA 提取试剂盒说明书操作, 吸取血液前, 一定把血液颠倒混匀, 再加入装有试剂的离心管。提取的 DNA 干燥沉淀 10min, 50 μl TE 溶解沉淀。取 5 μl 在紫外分光光度计下测定 A260、280 紫外吸收值, 确定 DNA 的浓度, 余者 -20°C 备用。

3. α_1 AT 基因外显子 III、V 及 3'端增强子序列多态性的检测: (1) PCR 引物设计: 参考文献及 GenBank 所示 α_1 AT 基因序列自行设计, 由上海生工生物工程技术有限公司合成。引物序列如下: PIZ 引物 (exon V): (上游引物: 5' - TAAG-GCTGTGCTGACCATCGTC - 3', 下游引物: 5' - CAAAGGGTTTGTGAAGTTGACC - 3'), 扩增产物为 110bp 的片段。PIS 引物 (exon III): (上游引物: 5' - GAGGGGAAAC-TACAGCACCTCG - 3', 下游引物: 5' - ACCCTCAGGTTGGG-GAATCACC - 3'), 扩增产物为 98bp 的片段。3'端引物 (3'-enhancer): (上游引物: 5' - CTACCAGGAATGGCCTTGTC - 3', 下游引物: 5' - CTCTCAGGTCTGCTGTCATCC - 3'), 扩增产物为 311bp 的片段。 (2) PCR 反应: 按照 PCR 试剂盒说明书进行操作, 配制 50 μl 反应体系, 充分混匀, 离心振荡后 PCR 循环。PCR 反应条件: 95°C 预变性 5min, 94°C 30s、 56°C 30s、 72°C 60s, 30 个循环后, 72°C 充分延伸 10min。 (3) PCR 产物的限制性内切酶酶切反应: 按内切酶试剂盒说明书配制 20 μl 内切酶体系, 内切酶体系在冰上配制, 配制完成后立即转入孵化箱, 65°C 恒温消化 2h。反应结束后取 7 μl 上述酶切反应产物与 1 μl 6 $\times$ Loading buffer 液混合, 用微量移液器将样品依次加入含溴化乙锭的 2% 琼脂糖凝胶加样孔中电泳, 电泳结束后切断电源, 取出凝胶, 凝胶图像分析仪上观察电泳结果并拍照记录。

4. 统计学方法: 采用 SPSS 14.0 软件进行统计学处理, 以 χ^2 检验比较各组间基因型的差异, 以比值比 (OR) 及其 95% 可信区间 (95% CI) 表示相对风险度。所有的统计检验均为双侧概率检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. α_1 AT 基因外显子 III、V 及 3'端增强子序列基因型的酶切结果: 这 3 个序列的突变型均为单核苷酸突变, 野生型均可被 Taq I 内切酶切断, 而突变型均不能被切开, 仍保持原片段长度。扩增的野生型外显子 III (M) 片段被消化成 78bp 和 20bp 的片段, 而突变

型 (S) 则不被消化, 保持 98bp (图 1); 野生型外显子 V (M) 片段被消化成 89bp 和 21bp 的片段, 而突变型 (Z) 则不被消化, 保持 110bp (图 2); 3'端增强子序列野生型 (M) 片段被消化成 182bp 和 129bp 的片段, 而突变型 (3^m) 则不被消化, 保持 311bp 长度 (图 3)。

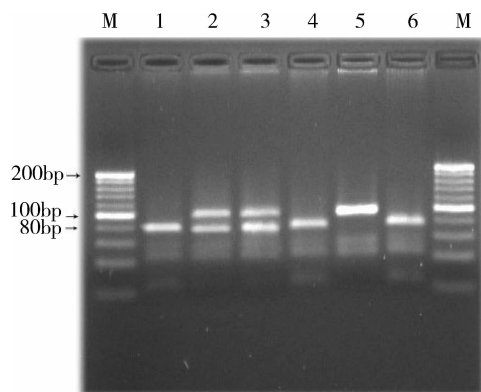


图 1 外显子 III 的扩增产物的酶切电泳图

1、4、6. 纯合野生型; 5. 纯合突变型; 2、3. 杂合型;
M. 20bp DNA Marker

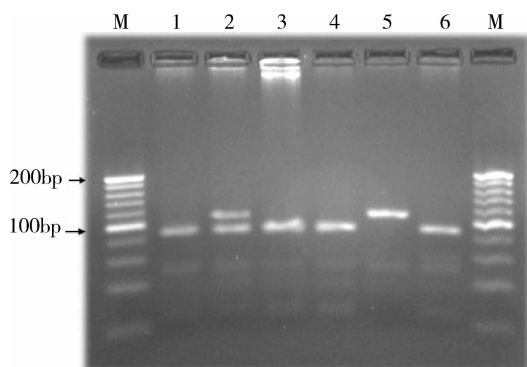


图 2 外显子 V 的扩增产物的酶切电泳图

1、3、4、6. 纯合野生型; 2. 杂合型; 5. 纯合突变型;
M. 20bp DNA Marker

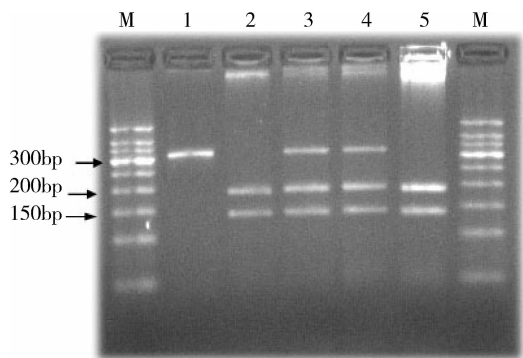


图 3 3'端增强子序列的扩增产物的酶切电泳图

1. 纯合突变型; 2、5. 纯合野生型; 3、4. 杂合型;
M. 50bp DNA Marker

2.3 组患者的外显子Ⅲ的 S 基因分布检验(表 1):100 例正常对照中 S 杂合子为 2% (2 例);100 例 COPD 患者中,S 杂合子为 3 例,S 纯合子为 2 例,共 5 例,占 5%;130 例非小细胞肺癌患者中发现 S 杂合子为 6 例,S 纯合子为 2 例,共 8 例,占 6.2%;统计学分析显示肺癌组、COPD 组、对照组中 S 型基因分布差异无统计学意义($\chi^2=2.316,P=0.314$)。

表 1 外显子Ⅲ的 S 型分布和肺癌的相关性

分组	S 型*	M 型	合计
对照组	12	198	1100
COPD	15	195	1100
肺癌	18	1122	1130
合计	115	1315	1330

* S 型包括 SS + SM; $\chi^2=2.316,P=0.314$

3.3 组患者的外显子 V 的 Z 基因分布检验(表 2):100 例正常对照中未发现 Z 基因型(0 例);100 例 COPD 患者中,发现 Z 杂合子 1 例(1%);130 例非小细胞肺癌患者中发现 Z 杂合子 1 例,Z 纯合子 1 例,共 2 例,占 1.5%;统计学分析显示肺癌组、COPD 组、对照组中 Z 型基因分布差异无统计学意义($\chi^2=1.498,P=0.473$)。

表 2 外显子 V 的 Z 型分布和肺癌的相关性

分组	Z 型*	M 型	合计
对照组	0	100	100
COPD	1	99	100
肺癌	2	128	130
合计	3	327	330

* Z 型包括 ZZ + ZM; $\chi^2=1.498,P=0.473$

4.3 组患者的 3'端增强子序列的 3^m 基因分布检验(表 3):100 例正常对照中发现 3^m 杂合子 1 例(1%);100 例 COPD 患者中,3^m 杂合子为 3 例,3^m 纯合子为 4 例,共 7 例,占 7%;130 例非小细胞肺癌患者中发现 3^m 杂合子为 9 例,3^m 纯合子为 19 例,共 28 例,占 21.5%;统计学分析显示肺癌组、COPD 组、对照组中 3^m 型基因分布有差异有统计学意义($\chi^2=26.788,P=0.000$),3^m 型基因频率肺癌组明显高于 COPD 组($P=0.002$)和对照组($P=0.000$),COPD 组也高于对照组($P=0.031$)。

表 3 3'端增强子序列的 3^m 型分布和肺癌的相关性

分组	3 ^m 型*	M 型	合计
对照组	1	99	100
COPD	7	93	100
肺癌	28	102	130
合计	36	294	330

* 3^m 型包括 3^m 3^m + 3^m M; $\chi^2=26.788,P=0.000$

5. 肺癌患者中 3'端增强子序列的 3^m 基因的分组分布和风险系数(表 4):根据是否合并 COPD,进一步将肺癌患者分成 NSCLC + COPD 组和 NSCLC + non-COPD 组。NSCLC + COPD 组患者 50 例,发现 3^m 杂合子 8 例,3^m 纯合子为 13 例,共 21 例,占 42%;NSCLC + nonCOPD 组患者 80 例,发现 3^m 杂合子为 5 例,3^m 纯合子为 2 例,共 7 例,占 8.8%;统计学分析显示 NSCLC + COPD 组和 NSCLC + nonCOPD 组中 3^m 型基因分布差异有统计学意义($\chi^2=20.129,P=0.000$)。3^m 型基因阳性患者罹患 NSCLC 合并 COPD 的 OR 值为 7.552。

表 4 肺癌分组的 3^m 型分布及其和肺癌的相关危险性

分组	3 ^m 型*	M 型	合计
NSCLC + COPD	21	29	50
NSCLC + nonCOPD	7	73	80
合计	28	102	130

* 3^m 型包括 3^m 3^m + 3^m M; $\chi^2=20.129,P=0.000,OR=7.552,95\%CI:2.899\sim19.673$

讨 论

α_1 AT 是人类血浆中最丰富的蛋白酶抑制子,它能抑制多种蛋白酶包括中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase,NE)、组织蛋白酶 G(cathepsin G)、蛋白酶 3(proteinase 3,PR3)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase),从而抑制组织的降解。血浆中 α_1 AT 主要由肝脏产生,单核细胞、巨噬细胞、上皮细胞和部分肿瘤细胞也可合成 α_1 AT,这些肝外合成的 α_1 AT 在局部组织的损伤调节中起重要作用。编码 α_1 AT 的基因位于染色体 14q31.0 ~ 32.3 上,长 12.2kb。成熟的 α_1 AT 由含 394 个氨基酸的单一肽链组成,相对分子质量约 52kDa,有 9 个 α 螺旋和 3 个 β 片层折叠。 α_1 AT 通过与靶蛋白酶形成一种 1:1 的紧密结构而发挥其抑制蛋白酶的效应^[1,2]。

α_1 AT 基因为常染色体共显性遗传,目前通过 IEF(isoelectric focusing)或 DNA 测序识别的不同基因变体至少有 100 种^[1,3]。这些变体分子结构的不同在于氨基酸的替代或基因片段的缺失,以至于完全阻碍基因转录的无效变体。 α_1 AT 基因包含 7 个外显子,外显子 IA、IB、IC 负责基因表达的调控,而 II ~ V 编码 α_1 AT。Z 和 S 型突变分别发生在外显子 V 和 III。 α_1 AT 基因至少含 2 个增强子,一个位于 5'端,一个位于 3'端,3'端增强子的突变会减弱急性相反应。根据等位基因出现频率的不同,缺陷变体可进一步分

为常见和少见两部分,最常见的缺陷变体为 Z 和 S,其出现频率在白人分别为 0.02 和 0.05^[4]。S 变体为缬氨酸代替了谷氨酸所致 (Glu²⁶⁴ - Val), Z 变体为反应中心环的基底部赖氨酸代替了谷氨酸所致 (Glu³⁴² - Lys), PiZZ 突变体是美国和欧洲白人中经典 α_1 AT 缺乏最常见的原因^[5,6]。

早在 20 世纪 60 年代就发现了血清中蛋白酶抑制剂的遗传性缺陷,并注意到严重肺气肿的早期发生与 α_1 AT 缺乏的显著关系^[7]。近年研究发现 α_1 AT 不仅与多种良性疾病的发生、发展有关,而且其基因的变异及表达的异常与多种恶性肿瘤的发生具有一定的相关性^[2,8]。肝细胞癌是第 1 个发现与 α_1 AT PiZZ 型相关的肿瘤, PiZZ 型人群肝癌发生率明显升高^[9]。Benkmann 等^[10]研究 264 例膀胱癌患者及 263 例对照组结果表明,与对照组相比,膀胱癌患者 Z 型明显增高, S 型轻度增高, M1 型很少。Yang 等^[11]在论证了 COPD 与肺癌的关系的基础上进一步对肺癌患者 α_1 AT 基因变异进行了研究, 研究结果发现 260 例肺癌患者中共有 32 例 α_1 AT 基因异常 (12.3%), 其中 24 例 S 型, 6 例 Z 型, 2 例 I 型, 远高于美国人群平均概率 (7%)。

在白人中最常见的 Z、S 型缺陷, 在亚裔人群中却并不常见。Miyake 等^[12]对日本人群进行的研究显示, 未发现 Z、S 型基因。于世辉等^[13]采用等电聚焦技术, 筛查我国东北多个民族, 也未发现 Z、S 基因型。近年来, 多组研究资料均显示我国人群中 Z、S 基因型即使不缺乏, 也很稀少。那么, 在白种人群中与肺癌易感性有关联的 Z、S 基因型, 与我国西北高海拔地区人群肺癌易感性有无关联呢? 是否存在 α_1 AT 的其他突变体和西北高海拔地区人群肺癌易感性的联系呢? 本实验针对这两个问题进行了研究, 采用限制性片段长度多态性 (RFLP) 技术, 筛查了 330 例样本, 了解 S、Z、3'端突变体的分布情况, 以探讨这 3 个突变体和我国西北地区人群中肺癌发生的关系。

本研究发现在甘肃高海拔地区人群中, S、Z 突变体是存在的。在正常对照组中 S 杂合子为 2% (2 例); COPD 患者中, S 杂合子及 S 纯合子共 5 例, 占 5%; 非小细胞肺癌患者中 S 杂合子及 S 纯合子共 8 例, 占 6.2%; 统计学分析显示肺癌组、COPD 组、对照组中 S 型基因分布差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.316$, $P = 0.314$)。同时发现在所研究的对象中 Z 突变型基因的频率少于 S 突变型。在正常对照组中未发现 Z 基因型 (0 例); COPD 组中, 发现 Z 杂合子 1 例

(1%); 非小细胞肺癌组发现 Z 杂合子 1 例, Z 纯合子 1 例, 共 2 例, 占 1.5%; 统计学分析显示肺癌组、COPD 组、对照组中 Z 型基因分布差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.498$, $P = 0.473$)。说明在甘肃高海拔地区人群中 Z、S 突变体和肺癌的易感性没有明显的关联, 这个结果和在白种人群中得出的结论是不一致的。

笔者在对 3'端突变体进行研究中发现, 3'端突变体在 3 组对象中出现的频率明显不同。在对照组中发现 3^m 杂合子 1 例 (1%); COPD 组中, 3^m 杂合子为 3 例, 3^m 纯合子为 4 例, 共 7 例, 占 7%; 非小细胞肺癌组中发现 3^m 杂合子为 9 例, 3^m 纯合子为 19 例, 共 28 例, 占 21.5%; 统计学分析显示肺癌组、COPD 组、对照组中 3^m 型基因分布差异有统计学意义 ($\chi^2 = 26.788$, $P = 0.000$)。两两比较显示 3^m 型基因频率肺癌组明显高于 COPD 组 ($P = 0.002$) 和对照组 ($P = 0.000$), COPD 组也高于对照组 ($P = 0.031$), 说明 3'端突变体可能和 COPD 及肺癌的发生有关, 是 COPD 及肺癌的易感因子。

在进一步对肺癌组患者进行分组研究中, 笔者发现肺癌合并 COPD 的患者中 3'端突变体的频率明显高于不合并 COPD 的患者。NSCLC + COPD 组患者 50 例, 发现 3'端突变体 21 例, 占 42%; NSCLC + non-COPD 组患者 80 例, 发现 3'端突变体 7 例, 占 8.8%; 统计学分析显示 NSCLC + COPD 组和 NSCLC + non-COPD 组中 3'端突变体频率分布差异有统计学意义 ($\chi^2 = 20.129$, $P = 0.000$)。3'端突变体阳性患者罹患 NSCLC 合并 COPD 的 OR 值为 7.552。

3'端突变体是发生在 α_1 AT 基因 3'端增强子序列 1236 碱基处的 G→A 的转换, 这种转换并不导致 α_1 AT 的结构和功能的改变, 但却可以导致转录因子结合 α_1 AT 基因能力的下降和在应激反应时上调 α_1 AT 蛋白表达能力的减弱^[14]。当机体发生炎症、损伤、手术、肿瘤等时, 需要大量的急性相蛋白, 而 α_1 AT 则是急性相蛋白的主要成分^[15]。3'端突变体的存在导致 α_1 AT 的合成和分泌不能相应的增加, 故不能有效地中和蛋白酶的酶解能力, 因而导致组织的水解和损伤。

大量的资料提示中国人 COPD 的发生和 S、Z 突变导致的抗胰蛋白酶缺乏无直接的关系, 西北高海拔地区人群中 COPD 发生率和白人相比没有明显下降, 是什么原因导致了高海拔地区人群中 COPD 的发生呢? 可能有其他的环境和遗传因素在起作用, 但从笔者的实验结果也可以设想这样的可能: 当个体在没有

损害发生时,3'端突变个体和非突变个体 α_1 AT 的水平均可保护正常肺组织免受损伤。但当出现应激状况时,如感染、环境中的有害成分吸入、慢性炎症等时,突变个体的 α_1 AT 水平不能随蛋白酶等损伤因子的增加而增加,因而无法有效地保护肺组织,导致组织的逐渐损伤。反复发生的未有效中和的应激损伤逐渐累积最终导致了 COPD 的发生,而在同样的损害因子的长期、反复的作用下,正常细胞也可发生恶性转化,导致肺癌的发生^[16]。这样的推理解释了甘肃高海拔地区人群中 3'端突变群体中肺癌合并 COPD 高发生率的原因。

总之,通过本实验研究可以得出结论, α_1 AT 的 Z、S 基因突变型和甘肃高海拔地区人群 COPD 及肺癌无明确的相关性,而 3'端突变体却是 COPD 和肺癌的易感因素。携带 3'端突变体的个体患肺癌合并 COPD 的危险性明显增高。对 3'端突变体携带者,尽量避免可导致应激反应的因素如烟草、感染等,可能有助于预防肺癌的发生。该结论将对高海拔地区人群肺癌的预防、基因诊断和治疗提供一定的帮助,但该结论尚需进一步开展大样本量的研究印证。

参考文献

- de Serres F, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease[J]. J Intern Med, 2014,276(3):1-25
- Janciauskiene SM, Bals R, Koczulla R, et al. The discovery of α_1 antitrypsin and its role in health and disease[J]. Respir Med, 2011,105(8):1129-1139
- Dimeo DL, Silverman EK. Alpha 1 - antitrypsin deficiency 2: genetic aspects of alpha(1) - antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk[J]. Thorax, 2004, 59(3):259-264
- de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1 - antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys[J]. Chest, 2002, 122(5):1818-1829
- Zaric B, Stojcevic J, Andrijevic L, et al. Relationship of functional

- characteristics and serum alpha-1 - antitrypsin(AAT) concentration in patients with PIMM phenotype and chronic obstructive pulmonary disease(COPD)[J]. Eur J Intern Med, 2011, 22(6):603-606
- Coakley RJ, Taggart C, O'Neill S, et al. Alpha1 - antitrypsin deficiency: biological answers to clinical questions[J]. Am J Med Sci, 2001, 321(1):33-41
- Alam S, Li Z, Atkinson C, et al. Z α_1 - antitrypsin confers a proinflammatory phenotype that contributes to chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189(8):903-931
- Topic A, Ljubic M, Nikolic A, et al. Alpha-1 - antitrypsin phenotypes and neutrophil elastase gene promoter polymorphisms in lung cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2011, 17(1):75-80
- Teckman GH, Jain A. Advances in alpha-1 - antitrypsin deficiency liver disease[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2014, 16(1):367-368
- Benkmann HG, Hanssen HP, Ovenbeck R, et al. Distribution of alpha-1 - antitrypsin and haptoglobin phenotypes in bladder cancer patients[J]. Hum Hered, 1987, 37(5):290-293
- Yang P, Wentzlaff KA, Katzmann JA, et al. Alpha1 - antitrypsin deficiency allele carriers among lung cancer patients[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1999, 8(5):461-465
- Miyake K, Suzuki H, Oka H, et al. Distribution of alpha 1 - antitrypsin phenotypes in Japanese: description of Pi M subtypes by isoelectric focusing[J]. Jpn J Hum Genet, 1979, 24(2):55-62
- 于世辉, 张贵寅, 赵会全, 等. α_1 - 抗胰蛋白酶遗传变异型的研究[J]. 遗传与疾病, 1990, 7(2):65-67
- McCarthy C, Saldova R, Wormald MR, et al. The role and importance of glycosylation of acute phase proteins with focus on alpha-1 antitrypsin in acute and chronic inflammatory conditions[J]. J Proteome Res, 2014, 13(7):3131-3143
- Lockett AD, Kimani S, Ddunga G, et al. α_1 - Antitrypsin modulates lung endothelial cell inflammatory responses to TNF- α [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 49(1):143-150
- Fortenberry YM, Brandal S, Bialas RC, et al. Protein C inhibitor regulates both cathepsin L activity and cell-mediated tumor cell migration[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1800(6):580-590

(收稿日期:2014-10-24)

(修回日期:2014-10-31)

(上接第 98 页)

- Dave KR, Tamariz J, Desai KM, et al. Recurrent hypoglycemia exacerbates cerebral ischemic damage in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Stroke, 2011, 42(5):1404-1411
- 徐振兴, 李京波, 魏盟, 等. 通心络对大鼠心肌梗死后神经重构和室颤阈值的影响[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2008, 28(8):1003-1005
- Chen CC, Lin CC, Lee TM. 17Beta-estradiol decreases vulnerability to ventricular arrhythmias by preserving connexin43 protein in infarcted rats[J]. Eur J Pharmacol, 2010, 629(1-3):73-81
- Nordin C. The proarrhythmic effect of hypoglycemia: evidence for increased risk from ischemia and bradycardia[J]. Acta Diabetol, 2014, 51(1):5-14

- Reno CM, Daphna - Iken D, Chen YS, et al. Severe hypoglycemia-induced lethal cardiac arrhythmias are mediated by sympathoadrenal activation[J]. Diabetes, 2013, 62(10):3570-3581
- Zhang Y, Han H, Wang J, et al. Impairment of human ether-a-go-go-related gene (HERG) K^+ channel function by hypoglycemia and hyperglycemia. Similar phenotypes but different mechanisms[J]. J Biol Chem, 2003, 278(12):10417-10426
- Goto A, Arah OA, Goto M, et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis[J]. BMJ, 2013, 347(4):533

(收稿日期:2014-11-20)

(修回日期:2014-12-20)