

# 湖南地区人群 GSTM1 和 GSTT1 基因多态性与结直肠癌遗传易感性分析

曾丽平 吴和平 舒筱灿 舒旭 杨美兰 曾文明

**摘要** 目的 探讨代谢酶 GSTM1 和 GSTT1 基因多态性与湖南地区人群结直肠癌遗传易感性之间的关系。方法 采用以医院为基础的病例-对照研究,应用 PCR 方法对 108 例结直肠癌患者和 215 例正常人群的 GSTM1 和 GSTT1 基因型进行检测和分析。结果 GSTM1 基因在结直肠癌组和对照组中的缺失率分别为 64.8% 和 48.8%,且两组之间差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),以 GSTM1(+ )为参照,GSTM1(- )者结直肠癌发病风险增加 2.6 倍。GSTT1 基因在结直肠癌组和对照组中的缺失率分别为 55.6% 和 45.6%,两组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。GSTM1 和 GSTT1 基因型之间可能存在联合作用,同时携带 GSTM1(- )和 GSTT1(- )者比同时携带 GSTM1(+ )和 GSTT1(+ )者结直肠癌发病风险增加 3.88 倍。GSTM1(- )和 GSTT1(- )与吸烟在结直肠癌的发病中具有协同作用,与不吸烟者比较,其 OR 值分别为 7.76 和 6.24。结论 GSTM1 基因缺失与本地区人群结直肠癌发病风险相关,GSTT1 基因缺失与本地区人群结直肠癌发病风险无关,GSTM1 和 GSTT1 同时缺失者结直肠癌发病风险更高,GSTM1 和 GSTT1 基因缺失与吸烟在结直肠癌的发病中具有协同作用。

**关键词** 结直肠癌 基因多态性 易感性 谷胱甘肽硫转移酶

**中图分类号** R735.35

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.03.017

**Association between Genetic Polymorphism of GSTM1 and GSTT1 and Susceptibility to Colorectal Cancer in Hunan Province.** Zeng Liping, Wu Heping, Shu Xiaocan, et al. Department of Pathology, Hunan University of Medicine, Hunan 418000, China

**Abstract Objective** To evaluate the association between genetic polymorphism of GSTM1 and GSTT1 and susceptibility to colorectal cancer in Hunan province. **Method** It was a hospital-based case-control study. Genotypes of GSTM1 and GSTT1 were detected using PCR technique from 108 cases with colorectal cancer and 215 healthy controls. **Results** The frequencies of GSTM1-null genotype were 64.8% in case group and 48.8% in control group, and significant difference between these two groups was observed. Compared with GSTM1(+ ) genotype, persons with GSTM1(- ) genotype had 2.6-fold increased risk for developing colorectal cancer. The frequencies of GSTT1-null genotype were 55.6% in case group and 45.6% in control group, and no significant difference between these two groups was observed. The GSTM1 and GSTT1 may had combined action, persons with both GSTM1(- ) and GSTT1(- ) genotypes had 3.88-fold increased risk for developing colorectal cancer than those with both GSTM1(+ ) and GSTT1(+ ) genotypes. GSTM1(- ) genotype or/and GSTT1(- ) genotype interacted with smoking in the carcinogenesis process of colorectal cancer (OR = 7.76 and 6.24).

**Conclusion** These results suggested that GSTM1-null genotype may associate with the risk of colorectal cancer, but GSTT1-null genotype is not associated with the risk of colorectal cancer. Persons with both GSTM1(- ) and GSTT1(- ) genotypes may be associated with the risk of colorectal cancer. GSTM1(- ) genotype or/and GSTT1(- ) genotype interacted with smoking in the carcinogenesis process of colorectal cancer.

**Key words** Colorectal cancer; Gene polymorphism; Susceptibility; Glutathione S-transferase

谷胱甘肽硫转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 是人体内参与生物转化的一组重要的 II 相代谢

酶系,可通过催化各种致癌物与谷胱甘肽反应,增加其水溶性而利于排出体外,从而发挥解毒作用,在保护细胞免受化学致癌物的攻击方面具有重要作用。迄今为止,已知人类 GST 有 GSTA( $\alpha$ )、GSTM( $\mu$ )、GSTT( $\theta$ )和 GSTP( $\pi$ )4 种,同时该酶系中的许多成员的编码基因具有基因多态性。目前研究较多的 GST 基因多态性是 GSTM1 和 GSTT1。已有研究报道,上述两个基因缺失可能与一些恶性肿瘤如肝癌、鼻咽

基金项目:湖南省教育厅科研基金资助项目(12C1193);湖南医药学院校级科研基金资助项目(2012KY04)

作者单位:418000 怀化,湖南医药学院病理学教研室(曾丽平、吴和平、舒筱灿、舒旭);418000 怀化,湖南医药学院附属医院病理科(杨美兰、曾文明)

通讯作者:曾丽平,电子信箱:zengliping2014@126.com

癌、肺癌、胃癌、膀胱癌和前列腺癌等有关,而 GSTM1 和 GSTT1 基因缺失与结直肠癌的关系研究尚少,且在不同地区、不同种族之间其结果存在差异性<sup>[1-5]</sup>。因此,笔者通过以医院为基础的病例-对照研究对湖南怀化地区人群的 GSTM1 和 GSTT1 基因缺失多态性与结直肠癌的相关性进行了初步研究。

### 材料与方 法

1. 研究对象:采用以医院为基础的病例-对照研究。所有研究对象均为湖南省怀化地区常住人口,其中结直肠癌组 108 例,均为湖南医药学院附属医院 2013 年 6 月~2014 年 2 月入院的结直肠癌患者。结直肠癌病例组纳入条件是:①诊断通过外科病理学检查方式确认;②入院前未经放化疗;③本地人群,且患者之间无血缘关系。对照组(共 215 例)则为同期在同一医院进行体检的志愿者,其本人及家庭成员无肿瘤史。通过问卷调查或查阅病历的方式收集所有研究对象的年龄、性别、民族、吸烟饮酒状况,且将两组对象在年龄、性别、民族、吸烟饮酒等混杂因素上进行频数匹配。不吸烟者定义为不吸烟或者累计吸烟量 < 30 包年(包年为每日吸烟包数×吸烟年数),吸烟者定义为累计吸烟量 ≥ 30 包年。饮酒者定义为现饮酒,或者曾经饮酒 100ml/d,并持续两年或者两年以上者。

2. DNA 提取:采集所有研究对象外周静脉血 2ml,储于 EDTA 抗凝的试管中,采用传统蛋白酶 K 消化法,苯酚-氯仿乙醇抽提外周血 DNA,置 -20℃ 冰箱中保存备用。

3. 基因型检测:采用多重 PCR 方法检测 GSTM1 和 GSTT1 基因缺失情况。扩增 GSTM1 引物序列为 5'-GAAGTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3'和 5'-GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3',扩增产物为 215bp。扩增 GSTT1 引物序列为 5'-TCTCCTTACTGGTCCTCACATCTC-3'和 5'-TCACCGGATCATGCCAGCA-3',扩增产物为 480bp。同时以 β-珠蛋白基因作为内参照,引物序列为 5'-CAACTTCATCCACGTTCACC-3'和 5'-GAAGAGCCAAGGACAGGTAC-3',扩增产物为 268bp。PCR 反应体系(25μl)包括 Tris 10mmol/L, MgCl<sub>2</sub> 25mmol/L,基因组 DNA 300ng, dNTP 混合液 2.5mmol/L, GSTM1 和 GSTT1 引物各 5μmol/L, β-珠蛋白基因引物 1μmol/L, Taq 聚合酶 1U。PCR 条件为 94℃ 预变性 5min, 94℃ 60s, 58℃ 60s, 72℃ 60s, 重复 35 个循环后 72℃ 5min。取产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳后置紫外凝胶自动成像仪直接观

察结果。GSTM1(+)或 GSTT1(+)者 DNA 样品经 PCR 扩增产生 215bp 或 480bp 片断,而基因缺失者无相应的扩增产物,为 GSTM1(-)或 GSTT1(-),见图 1。

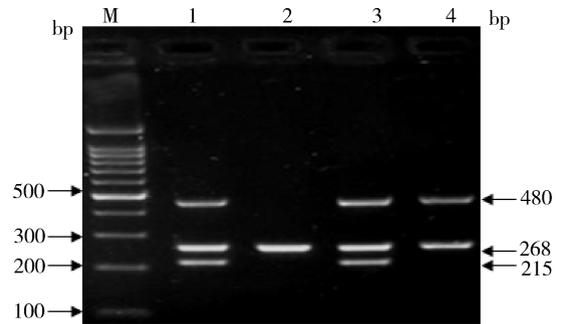


图 1 GSTM1、GSTT1 基因 PCR 扩增产物电泳图

M. DNA 标志物;1,3. GSTT1、β-珠蛋白、GSTM1;2. β-珠蛋白;4. GSTT1、β-珠蛋白

4. 统计学方法:采用  $\chi^2$  检验比较性别、年龄、民族、吸烟饮酒等混杂因素在病例组与对照组之间的分布差异。所有数据统计分析通过统计软件 SPSS 18.0 完成。病例组和对照组之间的 GSTM1 和 GSTT1 基因缺失率的差异性亦通过  $\chi^2$  检验来分析。用非条件 Logistic 回归分析 GSTM1 和 GSTT1 基因缺失型与结直肠癌的相关性,并将基因型依吸烟分层分析它们之间的协同作用,计算相关风险值 OR 及 95% 的可信区间(CI)。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 研究对象人口学资料:病例组和对照组在性别、年龄、民族、饮酒等混杂因素上的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示这些混杂因素已成功进行了频数匹配。但两组间在吸烟上未能达到频数匹配,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 6.17, P < 0.05$ ),提示吸烟将成为本研究的混杂因素,笔者将对吸烟进行分层分析(表 1)。

2. GSTM1 和 GSTT1 基因多态性与结直肠癌发病风险的关系:病例组中, GSTM1 基因缺失率达 64.8%,明显高于对照组的 48.8%,两组间差异具有统计学意义( $\chi^2 = 7.39, P < 0.01$ )。并且以 GSTM1(+)为参照, GSTM1 基因缺失型的个体患结直肠癌的风险增加 2.6 倍(95% CI:1.24~5.43)。GSTT1 在病例组中基因缺失率达 55.6%,高于对照组的 45.6%(OR = 0.51, 95% CI:0.32~0.82),但两组间差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.86, P > 0.05$ ,表 2)。

表1 研究对象人口学资料

项目	病例组 (n = 108)		对照组 (n = 215)		$\chi^2$	P
	n	%	n	%		
性别						
男性	73	67.6	157	73.0	1.03	>0.05
女性	35	32.4	58	27.0		
年龄(岁)						
<40	20	18.5	46	21.4	0.45	>0.05
40~70	62	57.4	122	56.7		
>70	26	24.1	47	21.9		
民族						
汉	58	53.7	106	49.3	0.56	>0.05
其他	50	46.3	109	50.7		
吸烟						
吸烟	61	56.5	90	41.9	6.17	<0.05
不吸烟	47	43.5	125	58.1		
饮酒						
饮酒	49	45.4	74	34.4	3.65	>0.05
不饮酒	59	54.6	141	65.6		

表2 GSTM1 和 GSTT1 基因多态性与患结直肠癌风险分析

基因型	病例组 (n = 108)		对照组 (n = 215)		OR(95% CI)	校正 OR(95% CI) *	P	$\chi^2$
	n	%	n	%				
GSTM1( + )	38	35.2	110	51.2	1	1		
GSTM1( - )	70	64.8	105	48.8	2.54(1.20~5.38)	2.60(1.24~5.43)	<0.01	7.39
GSTT1( + )	48	44.4	117	54.4	1	1		
GSTT1( - )	60	55.6	98	45.6	0.47(0.28~0.78)	0.51(0.32~0.82)	>0.05	2.86

\* 根据吸烟进行校正

3. GSTM1/GSTT1 基因型之间联合作用分析:为了分析 GSTM1 和 GSTT1 基因型之间是否存在联合作用,笔者分析了 GSTM1 和 GSTT1 联合基因型与结直肠癌的关系。同时携带 GSTM1( + )和 GSTT1( + )者与携带 GSTM1( + )和 GSTT1( - )者比较在病例组和对照组之间差异无统计学意义 (P > 0.05),携带 GSTM1( + )和 GSTT1( + )者与携带 GSTM1( - )和

GSTT1( + )者比较在病例组和对照组之间差异无统计学意义 (P > 0.05)。但是同时携带 GSTM1( + )和 GSTT1( + )者与同时携带 GSTM1( - )和 GSTT1( - )者比较在病例组和对照组之间差异有统计学意义 (P = 0.000),同时携带有 GSTM1( - )和 GSTT1( - )者患结直肠癌风险增加 3.88 倍 (OR = 3.88, 95% CI: 1.06~8.41, 表 3)。

表3 GSTM1 和 GSTT1 联合基因型与患结直肠癌风险分析

基因型		病例组 n = 108		对照组 n = 215		OR(95% CI)	校正 OR(95% CI) *	P
GSTM1	GSTT1	n	%	n	%			
( + )	( + )	13	12.0	46	21.4	1	1	
( + )	( - )	25	23.2	64	29.8	1.80(0.71~2.82)	1.85(0.74~2.86)	>0.05
( - )	( + )	35	32.4	71	33.0	2.32(0.86~6.61)	2.36(0.92~6.67)	>0.05
( - )	( - )	43	32.4	34	15.8	3.81(1.02~8.35)	3.88(1.06~8.41)	<0.01

\* 根据吸烟进行校正

4. GSTM1 和 GSTT1 基因多态性依吸烟分层分析:吸烟作为本研究中的一个重要的混杂因素,笔者将 GSTM1 和 GSTT1 基因多态性依吸烟分层分析。

结果显示,GSTM1( - )且吸烟者与 GSTM1( + )且不吸烟者比较,差异具有统计学意义 (P < 0.01),患结直肠癌风险增加 7.76 倍(95% CI:3.25~12.36)。GSTT1

(-)且吸烟者与 GSTT1(+)且不吸烟者比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),患结直肠癌风险增加 6.24 倍(95% CI:3.02 ~ 12.92),表明 GSTM1 和 GSTT1 基

因缺失型与吸烟在结直肠癌的发病过程中具有协同作用(表 4)。

表 4 GSTM1 和 GSTT1 基因多态性与吸烟分层分析

基因型	不吸烟				吸烟			
	病例组	对照组	OR(95% CI)	<i>P</i>	病例组	对照组	OR(95% CI)	<i>P</i>
GSTM1								
(+)	14	70	1		24	40	2.69(1.50 ~ 4.51)	<0.05
(-)	35	53	1.88(0.86 ~ 3.80)	<0.01	35	52	7.76(3.25 ~ 12.36)	<0.01
GSTT1								
(+)	20	78	1		28	39	3.05(1.45 ~ 6.20)	<0.01
(-)	29	45	2.45(0.74 ~ 3.21)	>0.05	31	53	6.24(3.02 ~ 12.92)	<0.05

## 讨 论

结直肠癌是我国常见的消化道恶性肿瘤之一,随着经济的发展、生活方式和饮食结构的改变,其发生率近几年呈不断上升的趋势,严重威胁着人类的健康。结直肠癌的发病机制目前尚未阐明,目前普遍认为它的形成是遗传因素和环境因素长期协同作用的结果。研究发现与结直肠癌发生有关的主要环境高危因素有低膳食纤维、高脂高蛋白饮食和吸烟饮酒等。但是仅有一小部分高危人群发展成为结直肠癌,说明不同个体对环境致癌物的敏感度不同。通常情况下,外源性化合物进入机体后将通过一系列的生物转化形成一些分解产物。外源化合物在人体内转化过程主要依靠代谢酶的催化,包括有 I、II 相代谢酶。I 相代谢酶主要包括细胞色素 P450 家族,II 相代谢酶主要有谷胱甘肽硫转移酶(glutathione S-transferase, GST)、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶等。这些代谢酶基因多态性可以解释在相同暴露情况下的个人易感性或人群易感性,如 GSTM1 和 GSTT1 基因缺失可使 GST 酶活性降低,增加个体患癌易感性。

近年来,研究人员对多种人群的 GSTM1 和 GSTT1 基因缺失率进行了检测。据文献报道,美国人 GSTM1 基因缺失率为 23% ~ 62%,欧洲人 39% ~ 62%,非洲人 23% ~ 48%,亚洲人 33% ~ 63%。国内闫书山等<sup>[6]</sup>报道的中国汉族人群结直肠癌患者 GSTM1 基因缺失率为 35.7% ~ 73.3%、正常人群为 25.5% ~ 58.5%。GSTT1 基因缺失率分布大致为美国人 22% ~ 31%,欧洲人 10% ~ 21%,非洲人 15% ~ 26%,亚洲人 16% ~ 64%。闫书山等<sup>[6]</sup>报道中国汉族人群结直肠癌患者 GSTT1 基因缺失率为 18.1% ~ 60.1%、正常人群为 20.4% ~ 57.3%。文献报道的 GSTM1 和 GSTT1 基因缺失率存在广泛的地区和种族差异,这可能由于

地理差异、环境与饮食等暴露因素不同所致。笔者应用 PCR 方法共检测了 108 例结直肠癌患者和 215 例健康对照者 GSTM1 和 GSTT1 基因缺失情况,首次报道了本地人群中 GSTM1 和 GSTT1 基因缺失率。研究结果显示 GSTM1 基因在结直肠癌患者和正常人群中缺失率分别为 64.8% 和 48.8%,GSTT1 基因在结直肠癌患者和正常人群中缺失率分别为 55.6% 和 45.6%,说明本地人群中 GSTM1 和 GSTT1 基因缺失率处于较高的水平。

目前已有关于 GST 基因多态性与结直肠癌遗传易感性的多项研究报道,但结论并不一致<sup>[7-11]</sup>。Di Pietro 等<sup>[9]</sup>发现 GSTM1 和 GSTT1 基因缺失可以增加患结直肠癌的风险,而且与吸烟、饮食等环境因素有交互作用。Hezova 等<sup>[10]</sup>研究却发现 GSTM1 和 GSTT1 基因缺失与结直肠癌的发病风险无关。闫书山等研究发现,GSTM1 基因缺失型与结直肠癌的发生有关,GSTT1 基因缺失型与结直肠癌的发生无关联,且同时具有 GSTM1 和 GSTT1 的空白基因型与结直肠癌的发生存在关联。付全航等<sup>[11]</sup>研究显示 GSTM1 和 GSTT1 基因缺失与直肠癌易感性无关。笔者的研究表明,与 GSTM1(+)者相比,GSTM1 基因缺失者患结直肠癌风险增加 2.6 倍,而 GSTT1 基因缺失在结直肠癌组与对照组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但如果 GSTM1 和 GSTT1 基因同时缺失者,其患结直肠癌风险明显增高(OR = 3.88)。吸烟史是本研究中一个非常重要的影响因素,笔者在对吸烟进行分层分析中发现,当存在有吸烟史时,GSTM1 和 GSTT1 基因缺失者其患结直肠癌风险均增加,说明 GSTM1 和 GSTT1 基因缺失型与吸烟都存在有一定的协同作用。笔者的结果与闫书山等<sup>[6]</sup>的研究结果类似,但与付全航等<sup>[11]</sup>的结果不一致。本研究推测可能由于不同

地区、种族之间差异以及个体环境暴露因素和程度的不同,所以不同文献报道结果有差异。因而下一步笔者将继续扩大样本,并结合多种混杂因素进一步分析 GSTM1 和 GSTT1 基因多态性与结直肠癌的关系。

参考文献

- 1 Yiping W, Xidai L, Ziguang L, *et al.* Genetic polymorphism of glutathione - S - transferase M1 and T1 in associated with carcinogenesis of hepatocellular carcinoma and nasophary - ngeal carcinoma [ J ]. Chin - German J Clin Oncol, 2012, 11(3):138 - 141
- 2 Shukla RK, Kant S, Mittal B, *et al.* Polymorphism of cytochrome p450, glutathione - S - transferase and N - acetyltransferases: influence on lung cancer susceptibility[ J ]. Niger J med, 2010, 19(3):257 - 263
- 3 Tripathi S, Ghoshal U, Mittal B, *et al.* Association between gastric mucosal glutathione S - transferase activity, glutathione S - transferase gene polymorphisms and Helicobacter pylori infection in gastric cancer [ J ]. Indian J Gastroenterol, 2011, 30(6):257 - 263
- 4 Zhao H, Lin J, Grossman HB, *et al.* Dietary isothiocyanates, GSTM1, GSTT1, NAT2 poly - morphisms and bladder cancer risk [ J ]. Int J Cancer, 2007, 120:2208 - 2213
- 5 Agaliu I, Langeberg WJ, Lampe JW, *et al.* Glutathione S - transferase M1, T1 and P1 polymorphisms and prostate cancer risk in middle - age men[ J ]. Prostate, 2006, 66:146 - 156

- 6 闫书山,王平,徐栋花,等. 中国汉族人群 GSTM1、GSTT1 基因多态性与结直肠癌遗传易感性的 Meta 分析[ J ]. 医学综述,2011, 17(19):3014 - 3017
- 7 Economopoulos KP, Sergebtanis TN. GSTM1, GSTT1, GSTP1, GSTA1 and colorectal cancer risk; a comprehensive Meta - analysis [ J ]. Eur J cancer, 2010, 46:1617 - 1631
- 8 Koh WP, Nelson HH, Yuan JM, *et al.* Glutathione S - transferase ( GST ) gene polymorphisms, cigarette smoking and colorectal cancer risk among Chinese in Singapore[ J ]. Carcinogenesis,2011, 32(10): 1507 - 1511
- 9 Di Petro G, Magno LA, Rios - Santos F, *et al.* Glutathione S - transferases: an overview in cancer research[ J ]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2010, 6(2):153 - 170
- 10 Hezova R, Bienertova - Vasku J, Sachlova M, *et al.* Common polymorphism in GSTM1, GSTT1, GSTP1, GSTA1 and susceptibility to colorectal cancer in the Central European population[ J ]. Eur J Med Res, 2012, 17(1):17
- 11 付全航,高长明,吴建中,等. 谷胱甘肽转硫酶 GSTM1、GSTT1 和 GSTP1 基因多态性与江苏人群直肠癌易感性的关系[ J ]. 南京医科大学学报, 2007,27(2):196 - 201

(收稿日期:2015 - 08 - 06)

(修回日期:2015 - 09 - 25)

## HBcAg 和 HBeAg 对小鼠骨髓源性树突状细胞功能的影响

吴乐灿 蓝松松 吴金明 王秀燕 林贤凡 吴文治 黄智铭 吴建胜

**摘要** 目的 探讨 HBcAg 和 HBeAg 对小鼠骨髓源性树突状细胞功能的影响。方法 分离 C57BL/6 小鼠骨髓细胞,用 rmGM - CSF 和 rmIL - 4 体外诱导为树突状细胞(DCs)后,按照干预条件分为对照组、HBcAg 组和 HBeAg 组。混合淋巴细胞反应(MLR)检测 DCs 刺激 T 淋巴细胞增殖能力,酶联免疫法(ELISA)检测培养上清中 IL - 12、IL - 10 和 IDO 的分泌水平,Western blot 法检测 Akt 磷酸化水平,设置 LY294002 组为阳性对照探讨细胞因子分泌的可能调节机制。结果 HBcAg 组上清液中 IL - 12 水平以及 DCs 刺激淋巴细胞增殖能力较对照组明显升高( $P < 0.01$ )。HBeAg 组上清液中 IL - 12 水平以及 DCs 刺激淋巴细胞增殖能力较对照组明显降低( $P < 0.05$ ),而 IL - 10 和 IDO 的水平较对照组明显升高( $P < 0.01$ )。HBeAg 组 Akt 的磷酸化水平较对照组明显升高( $P < 0.05$ )。LY294002 组 Akt 的磷酸化水平较 HBeAg 组明显降低( $P < 0.05$ ),并且上清液中 IL - 12 水平较 HBeAg 组明显升高( $P < 0.01$ ),IL - 10 和 IDO 的水平较 HBeAg 组明显降低( $P < 0.01$ )。结论 相对于 HBcAg 的正性作用,HBeAg 通过 PI<sub>3</sub>K - Akt 信号通路调节 DCs 细胞因子分泌,减弱 DCs 的免疫功能,这可能是乙型肝炎慢性化的机制之一。

**关键词** 乙型肝炎 e 抗原 乙型肝炎核心抗原 树突状细胞 吡嗪胺 2,3 - 双加氧化酶 Akt

**中图分类号** R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.03.018

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LY12H03003,Y2110768);温州市科技局科研基金资助项目(Y20140682)

作者单位:325000 温州市人民医院消化内科(吴乐灿);325000 温州医科大学附属第一医院消化内科(蓝松松、吴金明、王秀燕、林贤凡、吴文治、黄智铭、吴建胜)

通讯作者:吴金明,教授,主任医师,电子信箱:wzfydw@163.com