

原发性闭角型青光眼易感性与 GSTM1 和 GSTT1 基因多态性的关系

罗丽丹

作者单位:(514031)中国广东省梅州市人民医院眼科
作者简介:罗丽丹,毕业于中山医科大学,本科,主治医师。
通讯作者:罗丽丹. luolidanll@126.com
收稿日期:2014-12-23 修回日期:2015-04-24

Relationship of susceptibility of primary angle-closure glaucoma with glutathione S-transferase T1 and M1 polymorphisms

Li-Dan Luo

Department of Ophthalmology, Meizhou People's Hospital, Meizhou 514031, Guangdong Province, China

Correspondence to: Li-Dan Luo. Department of Ophthalmology, Meizhou People's Hospital, Meizhou 514031, Guangdong Province, China. luolidanll@126.com

Received:2014-12-23 Accepted:2015-04-24

Abstract

• **AIM:** To investigate the relationship of susceptibility of primary angle-closure glaucoma with glutathione S-transferase T1 (GSTT1) and M1 (GSTM1) polymorphisms.

• **METHODS:** Totally, 300 cases were collected from primary angle-closure glaucoma patients and 300 health volunteers were served as control group. The observation group were divided into chronic and acute primary angle-closure glaucoma groups, then multiplex PCR technology was used to detect the genetic polymorphisms of GSTM1 and GSTT1.

• **RESULTS:** The distribution frequencies of GSTT1-null genotype were 54.3%, while it was 54.0% in the control group, statistically no significance between control group and observation group ($\chi^2 = 0.053, P > 0.05$); The frequency GSTT1-null genotype in chronic group of primary angle-closure glaucoma was 54.9%, while it was 48.6% in the acute group of primary angle-closure glaucoma, statistically no significance between control group and acute group ($\chi^2 = 0.064, P > 0.05$), and chronic group ($\chi^2 = 0.037, P > 0.05$); The distribution frequencies of GSTM1-null genotype was 59.0%, while it was 55.7% in the control group, statistically no significance between control group and observation group ($\chi^2 = 0.013, P > 0.05$);

The distribution frequencies of GSTM1-null genotype was 62.3% and 58.1% in acute and chronic group of primary angle-closure glaucoma patients respectively. Acute group of primary angle-closure glaucoma has no significant compared with control group ($\chi^2 = 0.005, P > 0.05$), Chronic group of primary angle-closure glaucoma had no significant compared with control group ($\chi^2 = 0.047, P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** No statistic significance relationship is found between primary angle-closure glaucoma patients and the null genotypes of GSTM1 and GSTT1 susceptibility.

• **KEYWORDS:** primary angle-closure glaucoma; genetic polymorphism; glutathione S-transferase

Citation: Luo LD. Relationship of susceptibility of primary angle-closure glaucoma with glutathione S-transferase T1 and M1 polymorphisms. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2015;15(5):836-838

摘要

目的: 研究原发性闭角型青光眼易感性与谷胱甘肽硫转移酶 T1 (GSTT1) 与谷胱甘肽硫转移酶 M1 (GSTM1) 的关系。
方法: 将 300 例原发性闭角型青光眼患者作为观察对象, 同时随机选择 300 例健康志愿者的血液标本作为对照, 并将观察组患者分为慢性、急性两亚组, 采用 PCR 技术检测 GSTM1 和 GSTT1 基因多态性。

结果: GSTT1 缺失基因型在观察组中的分布频率为 54.3%, 在对照组的分布频率为 54.0%, 两组差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.053, P > 0.05$); 观察组中慢性组 GSTT1 缺失基因型分布频率为 54.9%, 急性组 GSTT1 缺失基因型分布频率为 48.6%, 急性组与对照组相比, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.064, P > 0.05$), 慢性组与对照组差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.037, P > 0.05$); 观察组 GSTM1 缺失基因型分布频率为 59.0%, 对照组为 55.7%, 两组差别无统计学意义 ($\chi^2 = 0.013, P > 0.05$); GSTM1 缺失基因型在观察组急性和慢性两亚组的分布频率分别为 62.3% 和 58.1%, 慢性组与对照组差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.047, P > 0.05$), 急性组与对照组差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.005, P > 0.05$)。

结论: 原发性闭角型青光眼易感性与 GSTM1 和 GSTT1 基因多态性间不存在明显相关性。

关键词: 原发性闭角型青光眼; 基因多态性; 谷胱甘肽硫转移酶

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.5.24

引用:罗丽丹.原发性闭角型青光眼易感性与 GSTM1 和 GSTT1 基因多态性的关系.国际眼科杂志 2015;15(5):836-838

0 引言

青光眼在不可逆性致盲眼病中位于第一位,在我国原发性闭角型青光眼是青光眼的重点防治和研究对象。在青光眼的发生和发展过程中,许多因素会导致不可逆性视力丧失,其中在疾病发生过程中起主要作用的则是氧化应激^[1]。机体内存在非酶抗氧化和酶抗氧化两个系统,其中生物体内最重要的抗氧化酶--谷胱甘肽 S 转移酶,可催化过氧化氢及脂质过氧化物,从而保护 DNA 分子,维持遗传物质稳定性。在人类 GSTs 同工酶的五个家族中,T 族基因编码的 GST-theta 酶蛋白和 M 族基因编码的 GST-mu 酶蛋白在细胞抗氧化损伤与防御外来物入侵中具有重要作用^[2],但国内有关 GSTM1 和 GSTT1 在原发性闭角型青光眼易感性的研究较为少见,本文采用病例对照研究,对 GSTM1, GSTT1 基因多态性与原发性闭角型青光眼易感性的关系进行探讨。

1 对象和方法

1.1 对象 将 2011-03/2013-03 于我院眼科门诊及住院部就诊的 300 例原发性闭角型青光眼患者(诊断标准依据我国青光眼学组制定的诊断与治疗专家共识 2014 版)作为观察对象,其中男 185 例,女 115 例,年龄 42~89(平均 65.3±12.1)岁。采用 1:1 对照收集同期年龄、性别、民族匹配的 300 例健康志愿者作为对照组,其中男 203 例,女 97 例,平均 62.2±11.4 岁,经比较两组年龄段分布差异无统计学意义($\chi^2=0.0025, P=1.00$),两组性别比差异无统计学意义($\chi^2=0.021, P=0.891$),研究对象间不存在血缘关系。原发性闭角型青光眼患者诊断标准根据中华眼科学会眼科学分会青光眼学组达成的共识性意见为标准,并进一步将观察组患者分为急性期和慢性期两种亚型。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与基因组抽提 全部观察对象抽取静脉血 5mL,装入 0.2mL 枸橼酸钠真空试管中,将相关信息登记后存入-80°C 冰箱中冻存。使用美国微量紫外分光光度计对抽提 DNA 的纯度和浓度进行测量,使用全血 DNA 纯化试剂盒提取血液基因组,将全部提取血液 DNA 存放于-20°C 冰箱中。

1.2.2 GSTM1 和 GSTT1 基因分型 本文采用 multiple PCR 技术对 GSTM1 和 GSTT1 进行扩增并作为目的基因,各引物序列见表 1, GSTT1 扩增产物为 459bp, GSTM1 扩增产物为 219bp, PCR 反应体系为 25 μ L, PCR 仪循环参数为 5min 94°C 预变性, 2min 94°C 变性, 1min 58°C 退火, 1min 72°C 延伸, 共运行 37 循环, 5min 72°C 延伸。

1.2.3 GSTM1 和 GSTT1 基因多态性判断方法 DNA 样本经 PCR 扩增后基因型的判断方法见表 2(“+”为非缺失型,“-”为缺失型,“√”扩增产物中含目标条带,“×”扩增产物中不含目标条带,“√/×”表示扩增产物中有或没有目标条带的情况)。

统计学分析:采用 SPSS 19.0 统计软件包对数据资料

表 1 GSTM1 和 GSTT1 基因扩增引物序列

基因		引物序列(5'→3')	扩增片段长度(bp)
GSTT1	上游	TCCTTACTGGTCTCCACATCTC	459
	下游	TCACCGGATCATGGCCAGCA	
GSTM1	上游	GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC	219
	下游	GTTGGGCTCAAATATACGGTGG	

表 2 GSTM1 和 GSTT1 基因多态性判断方法

基因型	459bp	268bp	219bp
无效片段	√/×		√/×
GSTM1(+)	√/×	√	√
GSTT1(+)	√	√	√/×
GSTT1(+)/GSTM1(+)	√	√	√
GSTT1(+)/GSTM1(-)	√	√	×
GSTT1(-)/GSTM1(+)	×	√	√
GSTT1(-)/GSTM1(-)	×	√	×

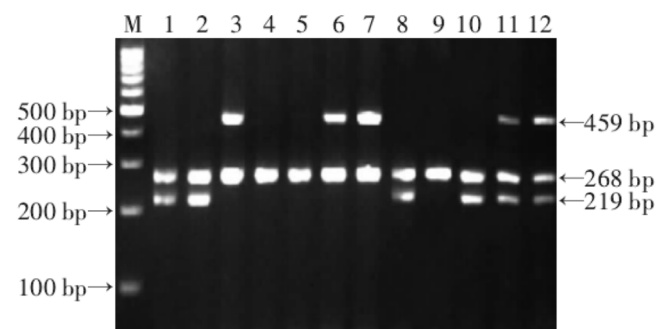


图 1 GSTM1 和 GSTT1 PCR 扩增后电泳结果。

进行统计分析,各种基因型的分布差异采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GSTM1 和 GSTT1 基因型的电泳结果 分别从两组中随机选取 6 个标本进行电泳分析,如图 1 所示,3,6,7 条带的基因型为 GSTT1(+)/GSTM1(-);1,2,8,10 条带的基因型为 GSTT1(-)/GSTM1(+);11,12 条带的基因型为 GSTT1(+)/GSTM1(+);4,5,9 条带的基因型为 GSTT1(-)/GSTM1(-),其中对照组:2,7,8,9,10,12;观察组:1,3,4,5,6,11。

2.2 GSTM1 和 GSTT1 基因型分布情况 GSTT1 缺失基因型在观察组中的分布频率为 54.3%,在对照组的分布频率为 54.0%,两组差异无统计学意义($\chi^2=0.053, P>0.05$);观察组中慢性组 GSTT1 缺失基因型分布频率为 54.9%,急性组 GSTT1 缺失基因型分布频率为 48.6%,急性组与对照组相比,差异无统计学意义($\chi^2=0.064, P>0.05$),慢性组与对照组差异无统计学意义($\chi^2=0.037, P>0.05$);观察组 GSTM1 缺失基因型分布频率为 59.0%,对照组为 55.7%,两组差别无统计学意义($\chi^2=0.013, P>0.05$);GSTM1 缺失基因型在观察组急性和慢性两亚组的分布频率分别为 62.3%和 58.1%,慢性组与对照组差异无统计学意义($\chi^2=0.047, P>0.05$),急性组与对照组差异无统计学意义($\chi^2=0.005, P>0.05$),见表 3。

表3 GSTM1 和 GSTT1 在全部观察对象中的分布情况

例(%)

组别	例数	GSTT1		GSTM1		GSTT1+GSTM1			
		+	-	+	-	-/-	+/-	-/+	+/+
慢性亚组	162	73(45.1)	89(54.9)	68(42.0)	94(58.0)	55(34.0)	34(21.0)	31(19.1)	42(25.9)
急性亚组	138	71(51.4)	67(48.6)	52(37.7)	86(62.3)	39(28.3)	45(32.6)	21(15.2)	33(23.9)
观察组	300	137(45.7)	163(54.3)	123(41.0)	177(59.0)	99(33.0)	72(24.0)	59(19.7)	70(23.3)
对照组	300	138(46.0)	162(54.0)	133(44.3)	167(55.7)	87(29.0)	87(29.0)	72(24.0)	54(18.0)

3 讨论

在亚洲地区,原发性闭角型青光眼的发病率高于欧洲地区,特别在我国人口中的患病率较高^[3],这可能与我国人口眼轴较短、前房较浅的解剖结构及国内外诊断标准的差异有关,有关研究结果显示原发性闭角型青光眼患者的发病率随年龄的增长而不断提高,以50~70岁居多^[4]。青光眼是应激、遗传、免疫和解剖等多种机制相互作用的结果,原发性闭角型青光眼患者中典型的高眼压可引起谷氨酸、炎症因子和视乳头周围氧自由基的增加,从而启动青光眼的发病级联反应^[5,6],国外证实GSTM1和GSTT1纯合子缺失变异基因型因酶活性失去而影响细胞抗氧化过程,也有相关研究显示GSTM1基因多态性与卵巢癌、膀胱癌、大肠癌、肺癌等多种癌症相关^[7,8],Abu-Amero等^[9]的研究显示,TOMO与各种青光眼类型均不相关,并认为GSTs多态性可能是引发青光眼各型的危险因素之一。国内学者熊毅彤等^[10]认为,GSTP1和GSTM1基因的交互作用可增加个体原发性闭角型青光眼的危险性,并得出GSTP1与GSTM1基因型与原发性闭角型青光眼无统计学相关性的结论。本文采用1:1对照,对原发性闭角型青光眼患者进行研究,发现GSTT1和GSTM1缺失基因型与对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$),因此认为GSTM1和GSTT1基因多态性与原发性闭角型青光眼青光眼易感性不存在相关性,尚不能作为测定我国人口原发性闭角型青光眼的遗传性标记,但限于本研究样本量的原因,有必要在不同种族的人群中开展大规模的研究,从而揭示青光眼与GSTs超基因家族的关系。

参考文献

- 1 Vogtmann E, Xiang YB, Li HL, et al. Cruciferous vegetables, glutathione S-transferase polymorphisms, and the risk of colorectal cancer among Chinese men. *Ann Epidemiol* 2014;24(1):44-49
- 2 曹燕飞,陈汉春,刘新发,等. 中国湖南人群GSTM1和GSTT1基因多态性与肺癌易感性关系的研究. *生命科学研究* 2004;8(2):126-132
- 3 Cai QL, Wu T, Zhang W, et al. Genetic polymorphisms in glutathione S-transferases P1 (GSTP1) Ile105Val and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Tumor Biology* 2013;34(6):3913-3922
- 4 张吉凯,胡毅玲,胡巢凤,等. GSTM1和GSTT1基因多态性与女性肺癌易感性的关系. *中国公共卫生* 2002;18(3):21-23
- 5 Mastana SS, Kaur A, Hale R, et al. Influence of glutathione S-transferase polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1) on type-2 diabetes mellitus (T2D) risk in an endogamous population from north India. *Mol Biol Rep* 2013;40(12):7103-7110
- 6 Chen J, Hou SP, Gao XJ. Relationship of glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms with the susceptibility of primary angle-closure glaucoma of Chinese Han population in Chongqing. *J Third Military Med University* 2013;35(13):1410-1414
- 7 Fang J, Wang S, Zhang S, et al. Association of the glutathione s-transferase m1, t1 polymorphisms with cancer: evidence from a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(11):e78707
- 8 Chiurillo MA, Griman P, Santiago L, et al. Distribution of GSTM1, GSTT1, GSTP1 and TP53 disease-associated gene variants in native and urban Venezuelan populations. *Gene* 2013;531(1):106-111
- 9 Abu-Amero KK, Morales J, Mohamed GH, et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms in Arab glaucoma patients. *Mol Vis* 2008;14:425-430
- 10 熊毅彤,李秋华,叶纹. 原发性开角型青光眼患者谷胱甘肽转硫酶M1、P1基因多态性研究. *眼科研究* 2006;24(5):538-541