

# 毒物代谢过程的调节对宣威市肺癌高发的影响

吴爽爽 王娅洁 付玉 储江\* 孔祥阳\*

(昆明理工大学医学院, 疾病与药物遗传实验室, 昆明 650500)

**摘要** 中国云南省宣威市是肺部疾病(特别是肺癌和慢性阻塞性肺病)的高发区域, 并且其女性肺癌的死亡率居全国首位, 因此了解该地区肺癌高发的原因对当地居民尤为重要。肺癌的发生往往是环境与遗传因素共同作用的结果, 该地区长期以烟煤为生活燃料, 烟煤燃烧和吸烟都会释放大量的多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)。PAHs在机体内的代谢过程涉及到多种毒物代谢酶的作用, 而毒物代谢酶的基因多态性会影响个体对肺癌的易感性。该文的目的在于探究多环芳烃在机体内的代谢、毒物代谢酶基因的多态性以及遗传易感性对宣威市肺癌高发的影响。

**关键词** 毒物代谢酶; 基因多态性; 遗传易感性; 肺癌

## The Effect of Regulation of Toxicant Metabolism on High Incidence of Lung Cancer in Xuanwei Area

WU Shuangshuang, WANG Yajie, FU Yu, CHU Jiang\*, KONG Xiangyang\*

(Genetics and Pharmacogenomics Laboratory, Medical School,

Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

**Abstract** Xuanwei city, Yunnan province, China, has a high incidence of lung diseases (especially lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease), and has the highest mortality rate of female lung cancer in the country. Therefore, it is particularly important for local residents to understand the causes of the high incidence of lung cancer in this area. The occurrence of lung cancer is often the result of the joint action of environmental and genetic factors. In this area, bituminous coal has been used as living fuel for a long time. Both the burning and smoking of bituminous coal will release a large amount of PAHs (polycyclic aromatic hydrocarbons). The metabolic process of PAHs in the body involves in the role of various toxic metabolic enzymes, and the gene polymorphism of toxic metabolic enzymes will affect the susceptibility of individuals to lung cancer. The purpose of this paper is to explore the polycyclic aromatic hydrocarbons metabolism in the body, the polymorphism of toxic metabolic enzymes gene and the influence of genetic susceptibility on the high incidence of lung cancer in Xuanwei area.

**Keywords** toxic metabolic enzymes; gene polymorphism; genetic susceptibility; lung cancer

近年来, 肺癌已经逐渐成为中国发病率和死亡率最高的癌症之一, 也是全世界所有癌症死亡的主要原因, 约占所有癌症死亡的18.4%<sup>[1]</sup>。云南省宣威市是肺癌的高发区域, 烟煤燃烧、吸烟、工业污染、饮食习惯以及遗传因素等都是造成该地区肺癌高发

的原因, 且大量研究表明烟煤燃烧是其肺癌高发的主要原因<sup>[2-4]</sup>。烟煤燃烧和吸烟会释放大量的多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs), PAHs是一类具有强烈致癌性的空气和食品污染物, 它包括多种化合物, 其中对人体影响最大的就是苯并(a)芘

收稿日期: 2021-03-15 接受日期: 2021-06-16

国家自然科学基金(批准号: 81760258)、昆明理工大学省级人培项目(批准号: KKS201660006)和云南省“万人计划”青年拔尖人才专项资助的课题

\*通讯作者。Tel: 15559752370, E-mail: kxy2772@yahoo.com; Tel: 17687118977, E-mail: chujiang2015@126.com

Received: March 15, 2021

Accepted: June 16, 2021

This work was supported by National Science Foundation of China (Grant No.81760258), Provincial Training Program of Kunming University of Science and Technology (Grant No.KKS201660006) and Yunnan Province “Ten Thousand Talents Plan” Young Talents Project

\*Corresponding authors. Tel: +86-15559752370, E-mail: kxy2772@yahoo.com; Tel: +86-17687118977, E-mail: chujiang2015@126.com

[benzo(a)pyrene, BaP], PAHs本身并没有毒性, 这些存在于环境和香烟烟雾中的外来化合物进入人体以后, 需要经过毒物代谢酶的激活, 才能变成对机体有害的亲电子代谢产物<sup>[5]</sup>, 如7,8-二羟-9,10-环氧化苯并[a]芘(benzo[a]pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide, BPDE)等<sup>[6]</sup>。这些亲电子化合物会与DNA结合, 形成DNA加合物, 造成基因损伤和突变, 进而引起基因表达的改变, 最终导致癌症的发生<sup>[7]</sup>。癌症往往是环境因素和遗传因素共同作用的结果, 在宣威市, 相同环境下, 不同人群对肺癌的易感性可能有很大不同, 这说明当地居民患肺癌的概率不仅与其对环境的暴露程度有关, 还与肺癌的遗传易感性有关。

## 1 影响宣威市的肺癌的因素

### 1.1 毒物代谢酶与肺癌

全球肺癌流行病学估计, 2020年新增肺癌病例约220万例, 仅次于乳腺癌<sup>[8]</sup>。肺癌的遗传易感性与毒物代谢酶的基因多态性有关, 基因多态性会造成酶活性的改变, 且毒物代谢酶又与外源致癌物的激活与失活息息相关, 进而影响到肺癌的发生与发展。毒物代谢酶分为I相酶和II相酶, 外源性化合物进入人体后要经过两步代谢反应, 其过程依赖I相酶的激活和II相酶的解毒作用<sup>[5]</sup>。

I相酶是指催化外源化合物在体内发生第一步反应的酶, 在I相反应过程中, 外来化合物被水解、氧化、还原等, 其中一些极性基团如羟基、氨基、羧基等被导入外源分子中, 使之成为极性更大的代谢物, 这些活性亲电子化合物会攻击体内的生物大分子, 诱导DNA氧化损伤<sup>[9]</sup>, 细胞色素P450属于I相酶, 它是一个蛋白酶超家族, 包括CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2E1等多种同工酶<sup>[10]</sup>, 参与机体多种内源性和外源性物质的代谢过程。

II相酶是指催化外源化合物在体内发生第二步反应的酶, 包括N-乙酰基转移酶(N-acetyltransferase, NAT)、UDP-葡萄糖醛酸转移酶(UDP-glucuronosyl-transferases, UGTs)、谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione-S-transferases, GSTs)等多种代谢酶<sup>[11]</sup>, 在II相反应过程中, 由II相酶所诱导的结合反应能够使PAHs代谢产生的中间代谢产物失活, 并且能够增强中间代谢产物的亲水性, 使其更容易被机体排出<sup>[12]</sup>。GSTs是一类在PAHs代谢过程中发挥重要作用的II相酶, 为探讨GSTs基因型与肺癌发病风险的关系, 研究人

员采用病例对照的研究方法, 对宣威县122名肺癌患者和122名对照人群的GSTM1和GSTT1基因型进行了分析, 研究表明与接触低水平烟煤(<130吨)的GSTM1阳性受试者相比, 接触低水平烟煤的GSTM1阴性受试者患肺癌的风险增加(OR=1.8, 95%CI: 0.8~4.1)<sup>[13]</sup>, 结果表明GSTs的基因多态性与肺癌风险的增加有关。

### 1.2 PAHs与肺癌

1.2.1 PAHs对宣威市肺癌的影响 PAHs是数量多、分布广且由两个以上苯环组成的一种环境致癌物, 它包括萘、蒽、菲、芘等多种化合物, 目前研究最多的就是苯并(a)芘<sup>[14]</sup>。在宣威, PAHs的来源有多种途径, 主要来源于烟煤的不完全燃烧和吸烟, 也有研究表明, 人们也可能通过烧烤和熏肉等食物摄入PAHs<sup>[15]</sup>, 这些存在于环境中的外来化合物本身并没有毒性, 进入人体后要经过I相酶和II相酶的激活或解毒等生物代谢过程才会产生对机体有害的中间代谢产物。

在宣威市, 人们通过空气污染和饮食等多种途径摄入大量的PAHs, 长期暴露于这些环境毒物中可能会形成潜在的DNA损伤进而引发癌症。PAHs在体内的激活需要依赖芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)途径, AhR是一种依赖配体激活的核转录因子, 在没有配体的情况下, 多与其他蛋白质组成蛋白质复合体<sup>[16]</sup>。当人体摄入PAHs时, AhR将从蛋白质复合体上脱落, 与其配体即PAHs结合, 进入细胞核内, 后与芳香烃受体核转位蛋白(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, ARNT)结合形成异源二聚体, 并结合目的基因启动子上的XRE原件, 促进CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1等基因的转录<sup>[17]</sup>。在细胞核中, 芳香烃受体抑制因子(aryl hydrocarbon receptor repressor, AHRR)和AhR与ARNT竞争性结合, 抑制目的基因的转录<sup>[18]</sup>。CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1等蛋白酶能够激活PAHs, 产生多种具有毒性的亲电子代谢产物, 并与DNA结合, 形成DNA加合物, 导致基因的异常表达。这些代谢产物的排出需要依靠II相酶的作用, II相酶是毒物代谢过程中的解毒酶, 它能与活性亲电子物质结合, 形成共轭亲电子化合物, 通过增强亲电子化合物的水溶性来发挥解毒作用, 将其排出体外<sup>[19]</sup>。

1.2.2 烟煤燃烧释放大量PAHs 云南省宣威市肺癌的发生率和死亡率较高<sup>[20]</sup>, 具有地区特异性和女

性高发的特征, 尤其是其女性肺腺癌的发病率居世界首位<sup>[21]</sup>。由于地理位置原因, 宣威市煤矿业比较发达, 大部分居民以烟煤作为唯一生活燃料, 烟煤燃烧会释放大量的PAHs, 如苯并(a)蒽、苯并(b)荧蒽、苯并(a)芘等<sup>[22]</sup>, PAHs是有机物在不完全燃烧过程中形成的具有遗传毒性、致突变性和致癌性的稠合芳环化合物, 因此推测该地区肺癌尤其是女性肺癌高发与其生活环境有关。

研究表明, 与无烟煤和木材相比, 宣威烟煤的燃烧会释放多种有致癌性、致畸性和致突变性的成分, 并且宣威和抚远地区所有室内空气样品中苯并(a)芘的含量均高于我国国家标准( $1.0 \text{ ng/m}^3$ )<sup>[23]</sup>。对造成宣威市肺癌风险的煤炭成分分析表明, 与肺癌相关性最强的是由25种PAH组成的PAH25( $\text{OR}=2.21, 95\% \text{CI}: 1.67\sim 2.87$ ), 尤其5-甲基屈(5-methylchrysene)与肺癌的相关性最强( $\text{OR}=5.42, 95\% \text{CI}: 0.94\sim 37.50$ )<sup>[24]</sup>。虞爱如等<sup>[25]</sup>对宣威市肺癌的高发区和低发区分别以烟煤和木柴作为生活燃料所释放的含氮多环芳烃(N-PAH)的浓度进行了检测发现, 分别使用烟煤、无烟煤、木柴作为生活燃料所释放的N-PAH的浓度比为22:1.2:1。对宣威当地部分居民的研究表明, 使用烟煤的男性和女性在70岁之前死于肺癌的绝对风险分别为18%和20%, 而使用无烟煤炭的男性和女性的这一比例都不到0.5%<sup>[26]</sup>, 并且, 宣威的流行病学研究也显示, 烟煤使用者患肺癌的风险是无烟煤使用者的6.05倍<sup>[27]</sup>, 说明导致该地区肺癌高发的原因可能与生活燃料的使用有关。

上世纪70至80年代, 政府在宣威市进行了改炉改灶的措施, 以期降低室内烟煤燃烧所带来的空气污染, 何兴舟等<sup>[28]</sup>对宣威市的生活燃料、肺癌家族史、慢性支气管炎等因素进行了多因素的COX分析, 研究表明改炉改灶十年内宣威市肺癌的死亡率呈现一种先上升后下降的趋势, 说明烟煤燃烧对肺癌的影响具有滞后效应且与改炉改灶的年限有关, 进一步表明了室内烟煤燃烧带来的空气污染是造成宣威市肺癌高发的主要原因。

**1.2.3 烟草烟雾含有大量PAHs** PAHs既可来源于燃料的不完全燃烧, 也可来源于烟草烟雾。据估计有75.04%的男性肺癌死亡病例和18.53%的女性肺癌死亡病例都是由吸烟引起的, 这表明吸烟与肺癌之间存在明显的联系<sup>[29]</sup>。大量流行病学研究证实, 吸烟是导致肺癌的首要危险因素, 吸烟过程中可产

生40多种致癌物质, 其中与肺癌密切相关的主要有多环芳烃类化合物、烟碱(尼古丁)及致癌的醌、腈类等, 其中烟草烟雾特有的4-(甲基亚硝胺基)-1-(3-吡啶基)-1-丁酮(NNK)是导致肺癌最有效的一种成分<sup>[30]</sup>。这些致癌物质将会损害支气管上皮细胞中的DNA, 促使某些癌基因的激活以及抑癌基因的突变和失活, 最终导致癌变的发生<sup>[31-32]</sup>。

已有研究表明, 宣威男性吸烟率非常高, 女性很少吸烟, 而不同地区之间的吸烟率差别不大<sup>[33]</sup>。通过对宣威市30多年前室内空气污染、吸烟和肺癌风险之间的关系进行评估发现, 30年前室内空气污染有较强的滞后效应, 吸烟的影响相对较小, 但在30年前没有燃煤烟雾和室内空气污染的地区, 吸烟增加了患肺癌的风险<sup>[34]</sup>。随着改炉改灶政策的实施, 宣威市的煤炭使用量已经有了很大的减少, 但是其肺癌的发病率和死亡率比例仍然较高, 当烟煤的危害弱化后, 香烟烟雾的危害逐渐凸显出来, 吸烟以及二手烟暴露逐渐成为宣威市肺癌新的危险因素<sup>[35]</sup>。

## 2 毒物代谢酶与宣威市肺癌的遗传易感性

### 2.1 毒物代谢酶基因多态性与肺癌易感性

流行病学研究表明, 宣威市肺癌不仅与环境有关, 还受到遗传因素的影响, 具有家族聚集性特征, 并且女性患肺癌的遗传易感性普遍高于男性<sup>[36]</sup>。在宣威市, 分别对女性肺癌先证者和对照者的核心家系进行了一项遗传流行病学研究, 研究表明与对照者的女性亲属相比, 肺癌患者的女性亲属患肺癌的风险率更高( $\text{OR}=2.81, P<0.01$ ), 这种家族患病率差异表明了遗传因素与宣威女性患肺癌的风险相关<sup>[37]</sup>, 宣威男女患肺癌率的不同, 说明致癌物对男女的影响存在差异, 且基因突变可能在宣威市肺癌的发展中起着重要作用<sup>[38]</sup>。

已有研究表明, *CYP1A1*、*CYP2E1*、*GSTM1*、*GSTT1*等毒物代谢酶相关基因的多态性, 会影响人体对肺癌及其他癌症的易感性<sup>[39-43]</sup>。张剑青等<sup>[44]</sup>采用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)和限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism, RFLP)等技术来检测宣威市*GSTM1*基因多态性和肺癌风险的关系, 结果表明, 与对照组相比*GSTM1*缺失基因型人群患肺癌的风

险更高(OR=2.71, 95%CI: 1.20~6.11)。在宣威进行的一项以人群为基础的病例对照研究也证明了*GSTM1*缺失与肺癌的易感性有关<sup>[45]</sup>, 毒物代谢酶的基因多态性可以改变代谢酶的活性, 从而引起机体I相酶和II相酶的失衡, 进而导致个体肺癌风险的差异<sup>[46]</sup>。

一些候选基因关联研究的元分析已经对与肺癌遗传易感性相关的基因进行了广泛的研究, 而且已经证实多个基因的位点变异都与肺癌风险相关, 研究人员对现已发表的肺癌候选基因关联研究进行了一次荟萃分析, 结果表明*CYP1A1* rs4646903、*CYP2E1* rs6413432等多个位点变异与肺癌的易感性密切相关<sup>[47]</sup>。研究人员对宣威市肺癌病人和对照组的口腔细胞进行了*GSTM1*及*GSTT1*基因型鉴定, 结果显示肺癌组的*GSTM1*缺失率明显高于对照组<sup>[48]</sup>。而且李继华等<sup>[49]</sup>通过PCR检测、Logistic回归分析等方法再一次探究了与宣威市肺癌相关的基因型, 研究表明与*GSTM1*阳性人群相比, *GSTM1*缺失人群患肺癌的风险增加, 也再次说明毒物代谢酶的基因多态性与宣威市肺癌的风险增加有关。

## 2.2 基因-环境以及基因-基因的交互作用与肺癌

肺癌的致病因素比较复杂, 不仅是一个突变积累的过程, 还受到多种因素的影响<sup>[50]</sup>, 基因与环境以及基因与基因的交互作用共同促进了肺癌的产生与发展。GSTs为PAHs代谢过程中的II相酶, 它通过催化谷胱甘肽与亲电子代谢产物结合来发挥解毒作用<sup>[51]</sup>, 多数分子流行病学已经表明, GSTs相关基因的遗传多态性与肺癌的风险相关, 但是由于样本量、吸烟量以及环境因素等原因使得这些研究的结果并不统一, 为了确定中国人群中*GSTT1*和*GSTM1*基因与肺癌风险的关系, 研究者们选定71篇有关GSTs基因与肺癌关联的研究进行了一次荟萃分析, 不仅证明*GSTM1*与*GSTT1*单个基因缺失与肺癌的风险相关, 且*GSTM1*与*GSTT1*双空基因型也与肺癌的易感性有关(OR=1.29, 95%CI: 1.03~1.63)<sup>[52]</sup>。在北印度人群中进行的一项研究也表明, *GSTT1*缺失基因型对肺癌的易感性更高, 并且*GSTM1*和*GSTT1*缺失基因型的基因-基因交互作用与肺癌的高风险相关<sup>[53]</sup>, 在另一项荟萃分析中也证实了, *GSTM1*与*GSTT1*基因多态性的联合作用与肺癌的风险增加有关<sup>[54]</sup>, 这些研究都证明了基因与基因的交互作用与肺癌的易感性有关。

宣威市肺癌的家族聚集性可能与环境暴露、遗传易感性有关, 或是两者的相互作用引起的。为了探讨*GSTM1*基因多态性与肺癌易感性的关系, 研究人员在宣威进行了一组病例对照研究, 结果表明与对照组相比燃烧烟煤会增加患肺癌的风险性(OR=3.78, 95%CI: 1.65~8.65), 而且燃烧烟煤和*GSTM1*基因具有联合作用, *GSTM1*基因缺失且燃烧烟煤者患肺癌的风险更高(OR=9.23)<sup>[44]</sup>。刘华等<sup>[55]</sup>在宣威进行的另一项研究发现, *CYP2E1* C1/C1基因型与燃烧烟煤或饮酒均具有联合作用, 都会使患肺癌的风险增加, 其OR值分别为3.492和5.700, 且差异具有统计学意义( $P<0.05$ ), 表明基因和环境的相互作用会增加患肺癌的风险。

虽然已有研究指出吸烟是肺癌的主要危险因素, 但并不是所有的吸烟者都会患肺癌, 大约15%~20%的肺癌发生在从不吸烟的人群中<sup>[56]</sup>, 这说明对肺癌致癌物的易感性存在个体差异, 这些个体易感性差异可能是肺癌遗传易感性的结果。为了验证吸烟与*CYP1A1* *MspI*基因多态性对中国人群患肺癌的风险是否存在联合作用, 研究者们进行了一次包含13项研究的荟萃分析, 结果表明吸烟与*CYP1A1* *MspI*基因多态性能够联合增加患肺癌的风险<sup>[57]</sup>。大量的研究已经证实, GSTs的单个基因多态性与肺癌的风险具有相关性, LI等<sup>[58]</sup>通过对217例非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者和198例对照者组成的队列进行基因分型, 不仅发现*GSTM1*基因多态性与肺癌易感性相关, 而且发现带缺陷型*GSTM1*的吸烟者患肺癌的风险更高。

## 3 结语与展望

宣威市肺癌的致病原因比较复杂, 不仅与煤烟、烟草烟雾等环境因素有关, 还具有家族聚集性、地区特异性和女性高发的特征。环境因素、遗传因素以及基因-环境、基因-基因的交互作用在其发生过程中都起着重要作用。大量的研究已经证实, 环境中的PAHs与宣威市肺癌的风险增加有关, 而PAHs在体内的代谢需要经过两个阶段的酶的激活或解毒作用, 此过程会产生致癌的活性中间产物, 但是由于代谢酶基因的多态性, 使得不同个体之间代谢酶基因的表达不同, 即酶活性不同, 进而影响致癌物质的代谢过程, 从而导致不同个体对肺癌的易感性不同。已有诸多研究表明, CYPs和GSTs等代谢酶相关基因

的多态性与宣威市肺癌的易感性有关, 不仅是单个基因的多态性, *GSTM1*与*GSTT1*缺失基因型的交互作用也会使人群患肺癌的风险增加。先前的研究也表明了*CYP1A1*、*CYP2E1*、*GSTT1*、*GSTM1*等基因与燃烧烟煤或吸烟等环境因素能够联合增加宣威市人群对肺癌的易感性, 这些研究进一步证实了基因-基因以及基因-环境的交互作用对肺癌的影响, 对后期探索影响肺癌形成的因素具有一定的指导意义。

对宣威市肺癌高发性的特征研究已久, 但是由于造成该地区肺癌的因素有很多, 各种因素之间是否存在相互作用以及许多代谢酶的机制还不清楚, 导致这些代谢酶的基因多态性在肺癌上的风险有所不同。同时, 由于个体、样本量、致癌物暴露强度, 地区和研究方法的差异, 导致毒物代谢酶的基因多态性对宣威市肺癌易感性的影响可能存在差异。因此, 进一步研究毒物代谢酶基因多态性与肺癌易感性之间的关系及其潜在机制, 以及确定宣威市肺癌的流行病学分布, 对未来宣威市肺癌的预防和治疗具有重要的指导意义。

### 参考文献 (References)

- [1] SHANKAR A, SAINI D, DUBEY A, et al. Feasibility of lung cancer screening in developing countries: challenges, opportunities and way forward [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(Suppl 1): S106.
- [2] WONG J Y Y, DOWNWARD G S, HU W, et al. Lung cancer risk by geologic coal deposits: a case-control study of female never-smokers from xuanwei and fuyuan, China [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(12): 2918-27.
- [3] LIU X Y, LIU L Q, ZOU X N, et al. Epidemiological features of lung cancer mortality between 1990 and 2016 in xuanwei city, yunnan province [J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2019, 41(3): 338-43.
- [4] 张艳军, 黄云超, 周永春. 宣威地区室内污染物与肺癌发病关系的研究[J]. *现代肿瘤医学*(ZHANG Y J, HUANG Y C, ZHOU Y C. The investigations on lung cancer incidence related to the indoor pollutants in xuanwei area [J]. *Journal of Modern Oncology*), 2016, 24(5): 837-9.
- [5] REHMAN M Y A, TAQI M M, HUSSAIN I, et al. Elevated exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) may trigger cancers in pakistan: an environmental, occupational, and genetic perspective [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2020: 1-19.
- [6] SHIIZAKI K, KAWANISHI M, YAGI T. Modulation of benzo [a] pyrene-DNA adduct formation by CYP1 inducer and inhibitor [J]. *Genes Environ*, 2017, 39(1): 1-8.
- [7] BASU A K. DNA damage, mutagenesis and cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 970.
- [8] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality world-wide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-49.
- [9] MOORTHY B, CHU C, CARLIN D J. Polycyclic aromatic hydrocarbons: from metabolism to lung cancer [J]. *Toxicol Sci*, 2015, 145(1): 5-15.
- [10] MOORTHY B, GASTELUM G, VEITH A, et al. Mechanistic role of cytochrome P450 (CYP) 1 enzymes in polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH)-mediated carcinogenesis [J]. *FASEB J*, 2019, 33(S1): 509.11.
- [11] TAN X L, SPIVACK S D. Dietary chemoprevention strategies for induction of phase II xenobiotic metabolizing enzymes in lung carcinogenesis: a review [J]. *Lung Cancer*, 2009, 65(2): 129-37.
- [12] SCHULZ T. Toxikogenetik und toxikogenomik [J]. *Bundesgesundheitsbla*, 2006, 49(10): 1004-10.
- [13] LAN Q, HE X, COSTA D J, et al. Indoor coal combustion emissions, *GSTM1* and *GSTT1* genotypes, and lung cancer risk: a case-control study in Xuan Wei, China [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000, 9(6): 605-8.
- [14] SINGH A, KAMAL R, AHAMED I, et al. PAH exposure-associated lung cancer: an updated meta-analysis [J]. *Occup Med*, 2018, 68(4): 255-61.
- [15] CAI Y, LÜ J, ZHANG W, et al. Dietary exposure estimates of 16 polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in xuanwei and fuyuan, counties in a high lung cancer incidence area in China [J]. *J Environ Monit*, 2012, 14(3): 886-92.
- [16] ZAJDA K, PTAK A, RAK A, et al. Effects of human blood levels of two PAH mixtures on the AHR signalling activation pathway and *CYP1A1* and *COMT* target genes in granulosa non-tumor and granulosa tumor cell lines [J]. *Toxicology*, 2017, 389: 1-12.
- [17] NAKANO N, SAKATA N, KATSU Y, et al. Dissociation of the AhR/ARNT complex by TGF- $\beta$ /Smad signaling represses *CYP1A1* gene expression and inhibits benzo [a] pyrene-mediated cytotoxicity: negative regulation of *CYP1A1* gene by TGF- $\beta$ /Smad signaling [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(27): 9033-51.
- [18] HAHN M E, ALLAN L L, SHERR D H. Regulation of constitutive and inducible AHR signaling: complex interactions involving the AHR repressor [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 77(4): 485-97.
- [19] KAUR G, GUPTA S K, SINGH P, et al. Drug-metabolizing enzymes: role in drug resistance in cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2020: 1-14.
- [20] 李科, 洪志鹏, 李云霞, 等. 非小细胞肺癌组织CD151蛋白表达临床意义探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*(LI K, HONG Z P, LI Y X, et al. Clinical significance of CD151 expression in non-small cell lung cancer [J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*), 2014, 21(1): 34-8.
- [21] REN H Y, CAO W, CHEN G B, et al. Lung cancer mortality and topography: a xuanwei case study [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(5): 473.
- [22] MANOLI E, KOURAS A, KARAGKIOZIDOU O, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) at traffic and urban background sites of northern Greece: source apportionment of ambient PAH levels and PAH-induced lung cancer risk [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2016, 23(4): 3556-68.
- [23] LÜ J G, XU R J, WU G P, et al. Indoor and outdoor air pollution of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in xuanwei and

- fuyuan, China [J]. *J Environ Monit*, 2009, 11(7): 1368-74.
- [24] VERMEULEN R, DOWNWARD G S, ZHANG J M, et al. Constituents of household air pollution and risk of lung cancer among never-smoking women in xuanwei and fuyuan, China [J]. *Environ Health Perspect*, 2019, 127(9): 97001.
- [25] 虞爱如, 常文静, 缪引林. 云南宣威县不同燃料地区可吸入尘中几种含氮多环芳烃的测定[J]. *卫生研究*(YU A R, CHANG W J, XIAN Y L. Determination of several nitrogen-containing polycyclic aromatic hydrocarbons in inhalable dust from different fuel areas in xuanwei county, yunnan [J]. *Journal of Hygiene Research*), 1986(4): 13-5.
- [26] BARONE-ADESI F, CHAPMAN R S, SILVERMAN D T, et al. Risk of lung cancer associated with domestic use of coal in xuanwei, China: retrospective cohort study [J]. *BMJ*, 2012, 345: e5414.
- [27] SHEN M, BERNDT S I, ROTHMAN N, et al. Polymorphisms in the DNA nucleotide excision repair genes and lung cancer risk in xuanwei, China [J]. *Int J Cancer*, 2005, 116(5): 768-73.
- [28] 王登忠, 何兴舟, 刘韵源, 等. 宣威地区肺癌危险因素系统分析与综合预防策略的研究[J]. *中华医学杂志*(WANG D Z, HE X Z, LIU Y Y, et al. Risk factors of lung cancer relevant comprehensive preventive strategy—a cohort study in xuanwei, yunnan province, China [J]. *National and Medical Journal of China*), 2001(14): 47-51.
- [29] WANG J B, FAN Y G, JIANG Y, et al. Attributable causes of lung cancer incidence and mortality in China [J]. *Thorac Cancer*, 2011, 2(4): 156-63.
- [30] JIN Z, GAO F, FLAGG T, et al. Tobacco-specific nitrosamine 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone promotes functional cooperation of bcl2 and c-myc through phosphorylation in regulating cell survival and proliferation [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(38): 40209-19.
- [31] YOSHIDA K, GOWERS KHC, LEE-SIX H, et al. Tobacco smoking and somatic mutations in human bronchial epithelium [J]. *Nature*, 2020, 578(7794): 266-72.
- [32] HIGHAM A, BOSTOCK D, BOOTH G, et al. The effect of electronic cigarette and tobacco smoke exposure on COPD bronchial epithelial cell inflammatory responses [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 989.
- [33] HE X Z, CHEN W, LIU Z Y, et al. An epidemiological study of lung cancer in xuanwei county, China: current progress. case-control study on lung cancer and cooking fuel [J]. *Environ Health Perspect*, 1991, 94: 9-13.
- [34] LIU L Q, LIU X Y, MA X Y, et al. Analysis of the associations of indoor air pollution and tobacco use with morbidity of lung cancer in xuanwei, China [J]. *Sci Total Environ*, 2020, 717: 135232.
- [35] 刘利群, 万霞, 陈功博, 等. 云南省宣威市肺癌危险因素研究[J]. *中国肺癌杂志*(LIU L Q, WAN X, CHEN G B, et al. Risk factors of lung cancer in xuanwei, yunnan province, China [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*), 2017, 20(8): 528-37.
- [36] 金永堂, 周晓铁, 何兴舟. 宣威肺癌遗传因素作用大小的估算与分析[J]. *中国肺癌杂志*(JIN Y T, ZHOU X T, HE X Z. The general measurement of genetic factors on lung cancer in xuanwei, China [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*), 2001(5): 354-6.
- [37] 金永堂, 周晓铁, 何兴舟. 女性肺癌的遗传流行病学研究[J]. *中国慢性病预防与控*(JIN Y T, ZHOU X T, HE X Z. Genetic epidemiology study on lung cancer in women [J]. *Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Non-Communicable Diseases*), 1998(1): 5-7.
- [38] LI R, LIU Y, WANG T, et al. The characteristics of lung cancer in xuanwei county: a review of differentially expressed genes and noncoding RNAs on cell proliferation and migration [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 119: 109312.
- [39] STIPP M C, ACCO A. Involvement of cytochrome p450 enzymes in inflammation and cancer: a review [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020: 1-15.
- [40] ZHAO F, SU J F, LUN S M, et al. Association between polymorphisms in the CYP1A1, CYP2E1 and GSTM1 genes, and smoking, alcohol and upper digestive tract carcinomas in a high-incidence area of northern China [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(2): 1267-77.
- [41] WANG Y D, YANG H Y, LIU J, et al. Updated meta-analysis of the association between CYP2E1 RsaI/PstI polymorphisms and lung cancer risk in Chinese population [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(13): 5411-6.
- [42] YANG H Y, YANG SY, LIU J, et al. The association of GSTM1 deletion polymorphism with lung cancer risk in Chinese population: evidence from an updated meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 1-8.
- [43] JIANG X Y, CHANG F H, BAI T Y, et al. Susceptibility of lung cancer with polymorphisms of CYP1A1, GSTM1, GSTM3, GSTT1 and GSTP1 genotypes in the population of inner mongolia region [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(13): 5207-14.
- [44] 张剑青, 龙翔宇, 熊国盛, 等. 谷胱甘肽硫转移酶基因GSTM1与宣威肺癌易感性关系的研究[J]. *昆明医学院学报*(ZHANG J Q, LONG X Y, XIONG G S, et al. The relationship between glutathione s-transferase m1 and susceptibility to xuanwei's lung cancer [J]. *Journal of Kunming Medical University*), 2011, 32(6): 56-8,67.
- [45] 何兴舟. 室内燃煤空气污染与肺癌及遗传易感性——宣威肺癌病因学研究22年[J]. *实用肿瘤杂志*(HE X Z. Indoor coal-burning air pollution and lung cancer and genetic susceptibility: xuanwei's research on the etiology of lung cancer for 22 years [J]. *Journal of Practical Oncology*), 2001(6): 369-70.
- [46] HE Q, WANG L, ZHANG J, et al. CYP2E1 and GSTM1 gene polymorphisms, environmental factors, and the susceptibility to lung cancer [J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(6): e22403.
- [47] WANG J, LIU Q, YUAN S, et al. Genetic predisposition to lung cancer: comprehensive literature integration, meta-analysis, and multiple evidence assessment of candidate-gene association studies [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8371.
- [48] 蓝青, 何兴舟, 田琳玮, 等. 谷胱甘肽硫转移酶基因GSTM1及GSTT1缺失与肺癌发病关系的研究[J]. *卫生研究*(LAN Q, HE X Z, TIAN L W, et al. Glutathione s-transferase GSTM1 and GSTT1 genotypes and susceptibility to lung cancer [J]. *Journal of Hygiene Research*), 1999(1): 11-3.
- [49] 李继华, 何俊, 唐锐, 等. 宣威肺癌分子流行病学研究: 煤种、基因型与肺癌风险[J]. *中国肺癌杂志*(LI J H, HE J, TANG R, et al. Molecular epidemiology study in xuanwei: the relationship among coal type, genotype and lung cancer risk [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*), 2015, 18(1): 16-22.
- [50] BARTA J A, POWELL C A, WISNIVESKY J P. Global epidemi-

- ology of lung cancer [J]. *Ann Glob Health*, 2019, 85(1): 8.
- [51] JOSEPHY P D. Genetic variations in human glutathione transferase enzymes: significance for pharmacology and toxicology [J]. *Hum Genomics Proteomics*, 2010, 2010: 876940.
- [52] LIU K, LIN X L, ZHOU Q, et al. The associations between two vital GSTs genetic polymorphisms and lung cancer risk in the Chinese population: evidence from 71 studies [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102372.
- [53] TIWARI S, VIJAYARAGHAVALU S, KUMAR M. Genetic polymorphisms of xenobiotic metabolizing genes (GSTM1, GSTT1, GSTP1), gene-gene interaction with association to lung cancer risk in north india; a case control study [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(9): 2707.
- [54] GAO Y, GAO F, HU T T, et al. Combined effects of glutathione s-transferase m1 and t1 polymorphisms on risk of lung cancer: evidence from a meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 28135.
- [55] 刘华, 苏艳丹, 陈瑞春. CYP2E1基因多态性与宣威肺癌易感性的病例对照研究[J]. *现代检验医学杂志*(LIU H, SU Y D, CHEN R C. Study on the relationship between genetic polymorphism of human cytochrome P450 2E1 gene and susceptibility to xuanwei's lung cancer [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*), 2010, 25(6): 23-6.
- [56] SUN S, SCHILLER J H, GAZDAR A F. Lung cancer in never smokers-a different disease [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(10): 778-90.
- [57] ZHANG L P, WANG C P, LI L H, et al. The interaction between smoking and CYP 1A1 mspI polymorphism on lung cancer: a meta-analysis in the Chinese population [J]. *Eur J Cancer Care*, 2017, 26(5): e12459.
- [58] LI W Y, YUE W T, ZHANG L N, et al. Polymorphisms in GSTM1, CYP1A1, CYP2E1, and CYP2D6 are associated with susceptibility and chemotherapy response in non-small-cell lung cancer patients [J]. *Lung*, 2012, 190(1): 91-8.