

N-乙酰基转移酶 2 基因多态性与膀胱癌的 易感性在亚洲人群中的 Meta 分析

陈亮亮¹ 胡文豪² 刘魁³ 李毛毛² 周振东¹ 翁国斌²

[摘要] 目的:运用 Meta 分析的方法综合评价 N-乙酰基转移酶 2(NAT2)基因多态性与膀胱癌发病的关系。方法:通过文献检索策略对常见的英文和中文数据库进行检索,将检索到的已经发表关于亚洲人群中 NAT2 基因多态性与膀胱癌关联性的文献进行整合及 Meta 分析。结果:NAT2 慢基因易感性合并 OR 值及其 95%CI 为 1.67(1.32,2.12)。按亚洲人群进行分层,中国、日本、韩国及印度人群 NAT2 慢基因易感性合并 OR 值分别为 1.67(1.36~2.05)、2.19(1.71~2.82)、0.78(0.45~1.38)和 1.41(0.94~2.12);按是否吸烟进行分层发现吸烟组 NAT2 慢基因与膀胱癌有关(OR=2.57,95%CI:1.84~3.59),而不吸烟组中未见 NAT2 慢基因与膀胱癌存在关联(OR=1.36,95%CI:0.92~2.02)。按是否暴露在联苯胺、芳香胺等胺类物质中进行分层发现暴露组中 NAT2 慢基因与膀胱癌易感性尚不能发现关联(OR=1.99,95%CI:0.49~8.00),而非暴露组中发现 NAT2 慢基因与膀胱癌易感性存在关联(OR=2.17,95%CI:1.26~3.72)。结论:亚洲人群 NAT2 基因多态性与膀胱癌易感性存在关联,NAT2 基因多态性与膀胱癌易感性的关系在不同地区、不同种族间可能会有所不同。吸烟可能会增加个体患膀胱癌的危险性;而本次研究未发现携带有 NAT2 慢基因个体暴露在联苯胺、芳香胺等胺类物质中会增加膀胱癌的易感性,可能与研究暴露因素的样本量过少有关。

[关键词] N-乙酰基转移酶 2;膀胱癌;Meta 分析

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2014.02.009

[中图分类号] R737.14 **[文献标识码]** A

NAT2 genetic polymorphism and bladder cancer susceptibility : A meta-analysis in Asia population

CHEN Liangliang¹ HU Wenhao² LIU Kui³ LI Maomao² ZHOU Zhendong¹ WENG Guobin²

(¹Department of Surgery, Medicine School of Ningbo University, Ningbo, Zhejiang, 315211, China; ²Department of Urology, People's Hospital of YinZhou; ³Department of Epidemiology and Health Statistics, Medicine School of Ningbo University)

Corresponding author: WENG Guobin, E-mail: wgb@nbyzyy.com

Abstract Objective: To investigate the association between N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism and susceptibility to bladder cancer by the method of meta-analysis. **Method:** By literature search strategies in both English and Chinese database, the eligible published records about NAT2 genetic polymorphism and bladder cancer in Asian population were identified in this meta-analysis. **Result:** The pooled ORs (95%CI) for studies with susceptibility of slow NAT2 were 1.67 (1.32, 2.12). Stratified by different regions in Asian area, and the ORs for susceptibility of slow NAT2 among Chinese, Japanese, Korean and Indian population were 1.67 (1.36-2.05) and 2.19 (1.71-2.82) and 0.78 (0.45-1.38) and 1.41 (0.94-2.12), respectively. Stratification analysis showed that OR for the slow NAT2 gene and bladder cancer among the smoking group was 2.57 (95%CI: 1.84-3.59). OR for the slow NAT2 gene and bladder cancer among the non-smoking group was 1.36 (95%CI: 0.92-2.02). Stratification analysis showed that OR for the slow NAT2 gene and bladder cancer susceptibility among the exposed group (such as Benzidine, aromatic amine) was 1.99 (95%CI: 0.49-8.00). OR for the slow NAT2 gene and bladder cancer susceptibility among the no-exposed group was 2.17 (95%CI: 1.26-3.72). **Conclusion:** NAT2 genetic polymorphism is associated with susceptibility of bladder cancer in Asian population. The relationship between NAT2 genetic polymorphism and bladder cancer susceptibility in different regions may be various because of different races. Tabaco smoking may increase the risk of bladder cancer individually. However, for the possible reason of small sample size no association was found that in the group from NAT2 slow acetylated genetic individuals exposed to Benzidine, aromatic amine could increase the risk of bladder cancer susceptibility.

Key words N-acetyltransferase 2; bladder cancer; meta-analysis

¹ 宁波大学医学院外科学(浙江宁波,315211)

² 鄞州人民医院泌尿外科

³ 宁波大学医学院预防医学流行病学与卫生统计

通信作者:翁国斌, E-mail: wgb@nbyzyy.com

膀胱癌是最常见的泌尿系统恶性肿瘤之一,每年全球有新发病例接近 330 000 例。在英国,膀胱癌是第五大常见的癌症,且每年有约 12 500 新发

病例并且年死亡人数约为5 000;在美国,它是男性中第四大常见的肿瘤和女性中第九大常见的肿瘤,每年有约56 200新发病例并且年死亡人数约为12 600^[1,2]。在发达国家,超过90%的膀胱癌是尿路上皮移行细胞癌^[1]。现有研究显示膀胱癌可能相关的危险因素包括年龄、性别、吸烟情况、芳香胺和杂环胺(如苯胺)等化学物品暴露^[3,4]。其中吸烟是膀胱癌公认的重要诱因,接触过吸烟的个体与不吸烟的个体相比患膀胱癌的风险增加2~3倍。某些职业暴露(如联苯胺)等虽然对膀胱癌的患病率有较大的影响,然而,与其它诱发膀胱癌的风险因素相比,吸烟仍然是引起膀胱癌更为重要的致病因素^[5]。N-乙酰化转移酶(N-acetyltransferase,简称N-乙酰化酶,N-acetylase)是在含氮基药物和外源化学物代谢过程中起重要作用的酶,其涉及到许多药物、色素、香精、工业化学物的体内转化降解,现有研究显示N-乙酰化酶能通过催化外源性致癌物并最终与某些强极性基团结合而排出体外,从而减少致癌物与DNA结合机会,最终达到解毒的目的^[6]。NAT基因定位于人染色体8p21.1-23.1,包含能编码有功能NAT蛋白的NAT1、NAT2基因和不编码有功能蛋白的NATP假性基因^[7]。其中,N-乙酰化过程主要发生在肝脏并且主要是受NAT2酶调控,它可以代谢芳基胺等胺类物质(如氨基联苯),并使其不易受肝内P-450酶代谢活性的影响^[8]。NAT2基因多态性可以分为快速或缓慢的乙酰化两种类型,其中NAT2慢基因被认为降低了这种代谢解毒能力^[8]。根据这种酶的活性,药物如磺胺二甲嘧啶、异烟肼等曾经被用作探针来确定NAT2乙酰化状态,而此种分型正在被基因分型取代^[9]。现研究已经显示NAT2基因多态性与膀胱癌、肠癌、乳腺癌的发生相关,而NAT2基因多态性与膀胱癌相关性文献在国内未见。尽管国内已经有多项研究探讨NAT2基因多态性与膀胱癌的关系,但结论并不一致,其原因可能与样本量小,选择偏倚或其他因素有关,故本文应用Meta分析方法对以往研究结果进行定量评价,从而进一步探讨NAT2基因多态性与膀胱癌易感性的关系,为人群膀胱癌危险性评估和预防控制提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)和PubMed、Medline、Elsevier数据库,并结合其他中文数据库(万方数据库、中国全文期刊数据库和维普数据库)以及文献追溯和网上查询(www. Google. cn; www. baidu. com)等方法收集国内外发表的有关NAT2基因多态性与膀胱癌关系的病例对照研究的文献,检索截止日期为2013

年1月,中文检索关键词为“(膀胱癌 or 膀胱肿瘤)和(N-乙酰基转移酶2基因多态性 or 乙酰化代谢表型 or NAT2基因多态性 or N-乙酰化转移酶表型多态性)”,英文为“(Bladder neoplasm or Bladder carcinoma or Bladder cancer) and (Genetic polymorphism or Genetic susceptibility) And (NAT2 gene or N-acetyltransferase 2 or NAT2 slow acetylators or NAT2 rapid acetylators)”。

1.2 文献纳入与剔除标准

纳入标准:①满足在2013年1月份以前以论文形式发表的并提供原始数据的病例对照研究的文献;②直接或间接给出统计学指标OR值及95%CI或通过上述数据可以计算得出;③对照组基因分布规律符合Hardy-Weinberg(H-W)遗传平衡定律;④病例组为经病理组织诊断为膀胱癌(移行细胞癌),对照组为健康志愿者或住院患者以及医院的健康查体者并且以上对照组对象都排除任何肿瘤疾病;⑤研究对象来源于亚洲人群;⑥NAT2基因多态性测定采用PCR和药物探针法。⑦对于以上文献,仅保留其中质量最好的(文献质量评估标准参考《循证医学和循证保健》^[10])。剔除标准:①不完善的研究;②重复发表、重复收录或资料雷同的研究。

1.3 文献筛选及资料的提取

两人通过阅读文献的标题和摘要进行独立初筛并得出初步结论,若结论不同则交由第三人进行判断,最终决定文章是否纳入,对纳入的文章进行相关资料的提取:第一作者,人群分布,基因类型,样本大小等。

1.4 统计分析

将NAT2慢基因与NAT2快基因比值比(OR)作为效应合并值。采用Cochrane协作网提供的Meta分析软件RevMan 5.1。首先根据异质性检验结果选择相应合并方法:如各研究结果间无显著异质性($P>0.01$),则采用固定效应模型对效应量进行加权合并;如各研究结果间存在异质性($P<0.01$),则采用随机效应模型对效应量进行加权合并。通过森林图显示的异质性检查结果的P值判断所纳入研究的异质性,并绘制漏斗图,根据漏斗图的形状来判断是否有发表偏倚。

2 结果

2.1 入选文献基本情况

通过上述检索策略共检索到相关文献584篇,其中与本研究相关的文献41篇,通过阅读标题和摘要并阅读原文,发现8篇研究对象为非亚洲人群、5篇为综述及Meta分析、2篇重复文献,通过上述的文献筛选及资料提取方法,共纳入中英文文献26篇^[7,11~35],中文文章5篇,英文文章21篇(表1)。

表 1 NAT2 基因多态性与膀胱癌的易感性的文献特征描述

编号	作者	地区	发表 年限	病理 诊断 ^a	对照组 来源	病例 组	对照 组	分析方法 ^b	NAT2 慢基因型数/组例数	
									病例组	对照组
1	Sone	日本	1986	全部	普通人群	62	82	SMZ phenotype ¹⁾	5/62	11/82
2	Horai	日本	1989	全部	普通人群	51	203	DDS phenotype ¹⁾	3/51	13/203
3	Hayes	中国	1993	全部	普通人群	38	43	DDSpheotype ¹⁾ and NAT2 genotype ²⁾	3/38	10/43
4	Lee	韩国	1994	全部	医院	98	84	Caffeine phenotype ¹⁾	16/98	14/84
5	Dewan	印度	1995	全部	普通人群	77	80	INH phenotype ¹⁾	46/77	28/80
6	Ishizu	日本	1995	全部	普通人群	71	91	INH phenotype ¹⁾	20/71	13/91
7	Hashida and Ishizu	中国	1996	全部	普通人群	66	60	NAT2 genotype ²⁾	26/66	15/60
8	郭瑞臣	中国	1997	全部	普通人群	67	203	Caffeine phenotype ¹⁾	31/67	54/203
9	陶永娴	中国	1998	全部	普通人群	77	91	INH phenotype ¹⁾	26/77	25/91
10	Su	中国台湾	1998	全部	普通人群	53	101	NAT2 genotype ²⁾	12/53	13/101
11	Hsieh	中国台湾	1999	全部	医院	74	184	NAT2 genotype ²⁾	15/74	44/184
12	Inatomi	日本	1999	全部	医院	85	146	NAT2 genotype ²⁾	17/85	10/146
13	Katohc	日本	1999	全部	医院	116	122	NAT2 genotype ²⁾	22/116	7/122
14	蒋松琪	中国	2000	全部	普通人群	39	48	SMZ phenotype ¹⁾	27/39	8/48
15	Kim	韩国	2000	全部	医院	113	221	NAT2 genotype ²⁾	8/113	24/221
16	Kontani	日本	2001	全部	医院	149	163	NAT2 genotype ²⁾	10/149	10/163
17	Ozawa	日本	2002	全部	医院	166	214	NAT2 genotype ²⁾	25/166	16/214
18	郝钢跃	中国	2004	全部	医院	69	88	NAT2 genotype ²⁾	18/69	13/88
19	Mittal	印度	2004	全部	医院	101	110	NAT2 genotype ²⁾	51/101	59/110
20	Ma-WQ	中国	2004	全部	普通人群	61	112	NAT2 genotype ²⁾	11/61	18/112
21	Tsukino	日本	2004	全部	医院	325	325	NAT2 genotype ²⁾	42/325	18/325
22	Tsukino	日本	2004	全部	医院	306	306	NAT2 genotype ²⁾	39/306	16/306
23	Lu	中国台湾	2005	全部	普通人群	103	103	NAT2 genotype ²⁾	39/103	27/103
24	阴正坤	中国	2006	全部	医院	78	80	NAT2 genotype ²⁾	23/78	14/80
25	Song	中国	2009	全部	医院	208	212	NAT2 genotype ²⁾	56/208	28/212
26	Ma-WQ	中国	2012	全部	普通人群	29	307	NAT2 genotype	4/29	61/307

^a 所有膀胱癌患者均经病理检查诊断为膀胱癌; ^b 探针药物。¹⁾ SMZ:磺胺二甲嘧啶, DDS:氨苯砒, INH:异烟肼, Caffeine:咖啡因; ²⁾ PCR:聚合酶链反应

2.2 入选文献分析结果

异质性检验:纳入的 26 篇文章,经异质性检验发现存在明显的异质性($\chi^2=64.46, P<0.01, I^2=61\%$),采用随机效用模型进行合并和分析,并绘制漏斗图和森林图(图 1、图 2)。其合并 OR 值及 95%CI 为 1.67(1.32, 2.12)。本研究同时去除两篇可能的异质性文献包括研究 Hayes 等^[13]和蒋松琪等^[23], (OR 值异常),发现其余研究无异质性。我们采用固定效应模型对纳入的 24 篇研究^[7,11,12,14~22,24~35]进行合并分析,并绘制相应的森林图和漏斗图(图 3、图 4)。应用随机效应模型或去除最大和最小 OR 值的研究进行敏感性分析,其合并 OR 值结论相似。

分层分析:通过对 NAT2 基因多态性有关的 26 篇纳入文献进行分层分析,发现吸烟组中 NAT2 慢基因与膀胱癌易感性存在关联(OR=

2.57, 95% CI:1.84~3.59, $P<0.01$)^[15,16,25~28,33,35],而非吸烟组中尚未发现 NAT2 慢基因与膀胱癌易感性存在关联(OR=1.36, 95% CI:0.92~2.02, $P=0.12$)^[15,16,25,26,28,33]。通过对是否暴露在联苯胺、芳香胺等胺类化学物质中进行分层分析,发现暴露组中 NAT2 慢基因与膀胱癌易感性尚未发现统计学差异(OR=1.99, 95% CI:0.49~8.00, $P=0.33$)^[7,19,29,35],而非暴露组中 NAT2 慢基因与膀胱癌易感性存在关联(OR=2.17, 95% CI:1.26~3.72, $P=0.005$)^[7,19,29]。通过对亚洲不同国家人群分层分析发现中国人群的 NAT2 慢基因与膀胱癌的易感性存在关联(OR=1.67, 95% CI:1.36~2.05, $P<0.01$);日本人群中的 NAT2 慢基因与膀胱癌的易感性也存在关联(OR=2.19, 95% CI:1.71~2.82, $P<0.01$);然而在韩国人群(OR=0.78, 95% CI:0.45~1.38, $P=0.40$)和印度人群

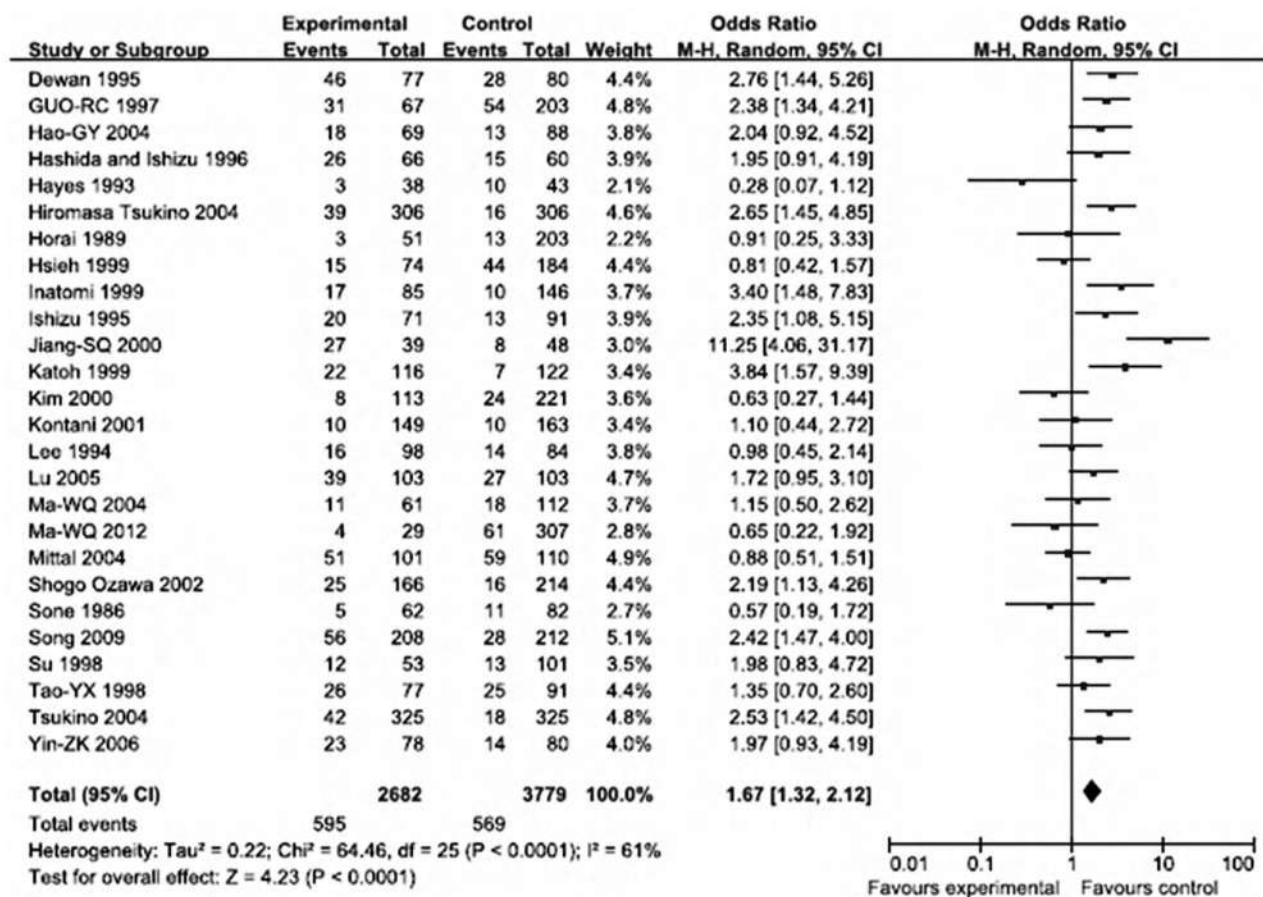


图 1 漏斗图(随机效应模型)

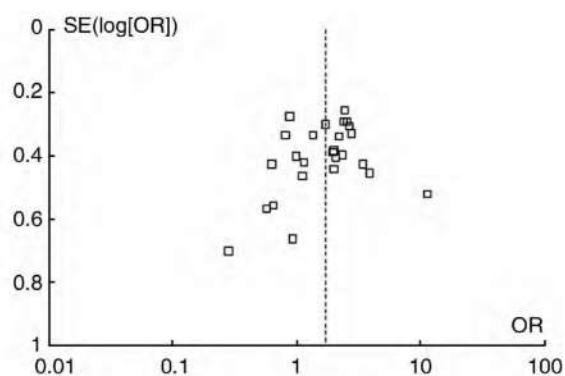


图 2 森林图(随机效应模型)

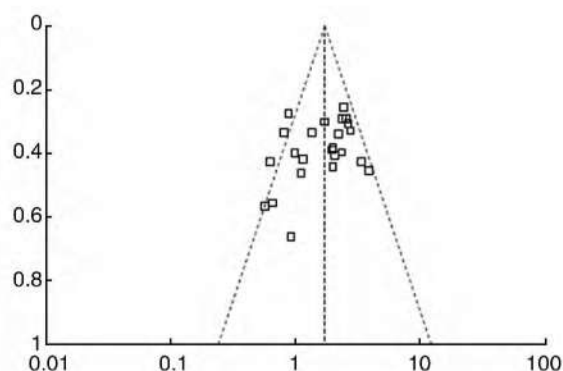


图 3 森林图(固定效应模型)

中($OR = 1.41, 95\%CI = 0.94 \sim 2.12, P = 0.10$) NAT2 慢基因与膀胱癌的易感性尚未发现关联。行敏感性分析, 结果见表 2。

3 讨论

近年来国内外已有多篇有关 NAT2 基因多态性与膀胱癌易感性的研究报道, 但结论并不稳定。有关文献报道认为, NAT2 慢基因在一般人群中是相当普遍的, 在欧洲血统的人群中接近 55%, 在非洲血统的人群中接近 35%, 在亚洲血统的人群中接近 15%。根据以上数据, 欧美人群膀胱癌发病率可能会高于亚洲人群, 当 NAT2 基因发生突变

时, 形成的慢基因型可能使 NAT2 酶活性下降, 乙酰化代谢能力减弱, 从而使机体不能及时有效地将芳香胺及其它致癌物质排出体外, 导致过量的致癌物质在膀胱内累积, 并在膀胱上皮细胞中形成 DNA 结合物, 最终可能引起肿瘤发生^[35,36]。本文利用 Meta 分析方法对入选的 26 篇文献进行了综合定量评价, 其中关于 NAT2 基因多态性与膀胱癌易感性的研究共 26 篇, Meta 分析结果显示, NAT2 慢基因与膀胱癌的易感性有关, OR 值及 95%CI 为 1.67(1.32, 2.12), $P < 0.01$ 。以上结论

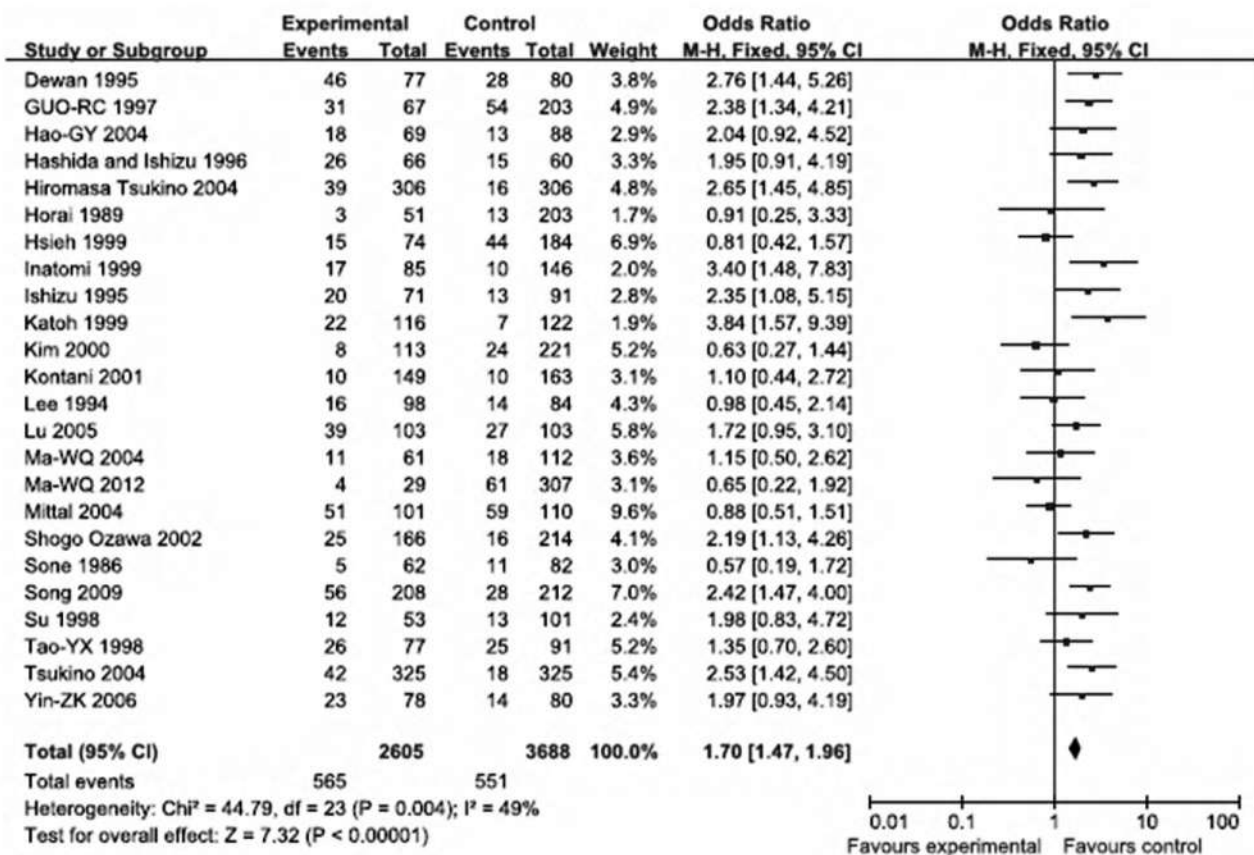


图 4 漏斗图(固定效应模型)

表 2 N-乙酰基转移酶 2(NAT2)基因多态性与膀胱癌的易感性亚组分析

分层类型	分析模型	OR	95% CI	异质性检验			统计学差异	
				χ^2	P 值	I ² /%	Z	P 值
吸烟状态								
(+)	F	2.57	1.84~3.59	10.42	0.17	33	5.56	0.00001
(+)	R	2.53	1.65~3.89	10.42	0.38	33	4.23	0.0001
(-)	F	1.36	0.92~2.02	6.48	0.26	23	1.54	0.1200
(-)	R	1.44	0.81~2.56	8.89	0.11	44	1.25	0.2100
暴露在芳香胺、联苯胺等胺类物质								
(+)	F	1.99	1.05~3.77	11.49	0.009	74	2.12	0.0300
(+)	R	1.99	0.49~8.00	11.49	0.009	74	0.96	0.3300
(-)	F	2.17	1.26~3.72	0.56	0.76	0	2.80	0.0050
(-)	R	2.17	1.27~3.73	0.56	0.76	0	2.81	0.0050
人群来源								
中国人	F	1.67	1.36~2.05	13.04	0.22	23	4.94	0.00001
中国人	R	1.68	1.19~2.37	32.72	0.001	63	2.93	0.0030
日本	F	2.19	1.71~2.82	12.99	0.11	38	6.13	0.00001
日本	R	2.10	1.49~2.95	12.99	0.11	38	4.27	0.00010
韩国人	F	0.78	0.45~1.38	0.58	0.45	0	0.84	0.40000
韩国人	R	0.79	0.45~1.40	0.58	0.45	0	0.80	0.42000
印度人	F	1.41	0.94~2.12	7.02	0.008	86	1.66	0.10000
印度人	R	1.54	0.50~4.69	7.02	0.008	86	0.75	0.45000

F:固定效应模型;R:随机效应模型;OR:优势比;95%CI:95%可信区间

提示:携带 NAT2 慢基因者与 NAT2 快基因者相比,前者发生膀胱癌的危险性升高 1.67 倍。通过敏感性分析发现本研究结果稳定性较好,使用漏斗

图对发表偏倚进行定性评估,结果显示漏斗图尚未发现偏倚,对称性较好。以上结论提示纳入文献未发现存在偏倚。通过对亚洲不同国家人群 NAT2

基因多态性进行分层分析发现中国人群和日本人群中 NAT2 慢基因与膀胱癌的易感性存在关联,而韩国和印度人群中尚未发现关联,出现上述原因可能与印度和韩国相关研究较少有关(韩国和印度相关文献各两篇)。此外,按照人群是否吸烟对 NAT2 基因多态性进行分层分析发现吸烟组中 NAT2 慢基因与膀胱癌易感性上升了 2.57 倍,提示吸烟是膀胱癌的危险因素。而非吸烟组中尚未发现 NAT2 慢基因与膀胱癌易感性存在关联,可能是样本量较少有关。按研究人群是否暴露在联苯胺、芳香胺等胺类物质中分层分析发现暴露组未发现关联,而未暴露组却存在关联,可能与研究的样本量较少有关,这就要求我们以后加大这种暴露因素样本的研究,从而减少研究结果发生偏倚的可能。今后研究需要增加对韩国和印度人群的研究,同时增强对吸烟人群和职业人群的健康监护并加大流行病学调查力度。

本研究属于观察性研究而非试验性研究,因此其结果可能会受到偏倚、混杂等因素的影响。局限性包括:①对照的来源无法统一,有医院住院病人对照、健康体检者对照、一般健康志愿者对照等,这样就可能存在一定的选择性偏倚,研究结论的普遍性也会受到一定程度的影响。②本次 Meta 分析只涉及单基因研究,未考虑到膀胱癌可能是多基因因素以及复杂的环境因素共同作用引起的,因此结论会存在一定的误差。③在分层分析中,有的研究纳入的文献太少,可能会影响研究结论的稳定性。尽管存在以上局限性,但本文严格按照文献纳入和排除标准,剔除数据不完整、设计不合格的研究,对于重复发表、重复收录或资料雷同的研究只保留其中质量最好的研究。该研究为膀胱癌和 NAT2 基因多态性的研究提供一定的依据。

总之,考虑到膀胱癌的发生是个多病因致病的过程,可能涉及基因-基因交互作用,基因-环境交互作用等多种因素的影响,NAT2 基因多态性与膀胱癌的研究应进一步深化、扩大,从而为阐明易感基因在膀胱癌发病中的作用,优选干预措施,制定控制和预防策略提供科学依据。

[参考文献]

- 1 Bryan R T, Hussain S A, James N D, et al. Molecular pathways in bladder cancer: part 1-2[J]. BJU Int, 2005, 95(4): 485-496.
- 2 Centers for Disease Control and Prevention. Division of cancer prevention and control[R]. Atlanta, GA: CDC, 2005.
- 3 Jung I, Messing E. Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression[J]. Cancer Control, 2000, 7(4): 325-334.
- 4 Golka K, Prior V, Blaszkewicz M, et al. The enhanced bladder cancer susceptibility of NAT2 slow acetylators towards aromatic amines: a review considering ethnic differences[J]. Toxicol Lett, 2002, 128(1-3): 229-241.
- 5 Silverman D T, Morrison A S, Devesa S S. Bladder cancer[M]// Schottenfeld D, Fraumeni J F Jr (eds). Cancer Epidemiology and Prevention. 3rd ed. New York: Oxford University press, 1996: 1156-1179.
- 6 蒋松琪,张爱平,凌敏,等. N-乙酰化酶多态现象与膀胱癌的关系的研究[J]. 职业医学, 1994, 21(2): 2-4.
- 7 Su H J, Guo Y L, Lai M, et al. The NAT2 * slow acetylator genotype is associated with bladder cancer in Taiwanese, but not in the Black Foot Disease endemic area population[J]. Pharmacogenetics, 1998, 8(2): 187-190.
- 8 Ross R K, Jones P A, Yu M C. Bladder cancer epidemiology and pathogenesis[J]. Semin Oncol, 1996, 23(5): 536-545.
- 9 Vineis P, Pirastu R. Aromatic amines and cancer[J]. Cancer Causes Control, 1997, 8(3): 346-355.
- 10 詹思延. 循证医学和循证保健[M]. 北京: 北京医科大学出版社, 2002: 33-50.
- 11 Sone M. Determination of the N-acetyltransferase phenotype in urothelial cancer patients and healthy controls[J]. Hinyokika Kiyo, 1986, 32(8): 1085-1092.
- 12 Horai Y, Fujita K, Ishizaki T. Genetically determined N-acetylation and oxidation capacities in Japanese patients with non-occupational urinary bladder cancer[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1989, 37(6): 581-587.
- 13 Hayes R B, Bi W, Rothman N, et al. N-acetylation phenotype and genotype and risk of bladder cancer in benzidine-exposed workers[J]. Carcinogenesis, 1993, 14(4): 675-678.
- 14 Lee S W, Jang I J, Shin S G, et al. CYP1A2 activity as a risk factor for bladder cancer[J]. J Korean Med Sci, 1994, 9(6): 482-489.
- 15 Dewan A, Chattopadhyay P, Kulkarni P K, et al. N-acetyltransferase activity—a susceptibility factor in human bladder carcinogenesis[J]. Indian J Cancer, 1995, 32(1): 15-19.
- 16 Ishizu S, Hashida C, Hanaoka T, et al. N-acetyltransferase activity in the urine in Japanese subjects: comparison in healthy persons and bladder cancer patients[J]. Jpn J Cancer Res, 1995, 86(12): 1179-1181.
- 17 Hashida C, Ishizu S. The urinary N-acetyltransferase in Japanese and Chinese subjects: comparison in healthy persons and bladder cancer patients[J]. Cancer Detect Prev, 1996, 20(5): 1602-1615.
- 18 郭瑞臣,崔晞,徐祗顺,等. 乙酰化代谢型与膀胱癌关系的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 1997, 13(3): 139-144.
- 19 陶永娟,王硕,季永平,等. N-乙酰基转移酶与膀胱癌发病关系[J]. 卫生毒理学杂志, 1998, 12(2): 116-118.
- 20 Hsieh F I, Pu Y S, Chern H D, et al. Genetic polymorphisms of N-acetyltransferase 1 and 2 and risk of cigarette smoking-related bladder cancer[J]. Br J Cancer Oct, 1999, 81(3): 537-541.

- 21 Inatomi H, Katoh T, Kawamoto T, et al. NAT2 gene polymorphism as a possible marker for susceptibility to bladder cancer in Japanese[J]. *Int J Urol*, 1999, 6(9): 446—454.
- 22 Katoh T, Inatomi H, Yang M H, et al. Arylamine N-acetyltransferase 1 (NAT1) and 2 (NAT2) genes and risk of urothelial transitional cell carcinoma among Japanese[J]. *Pharmacogenetics*, 1999, 9(3): 401—404.
- 23 蒋松琪, 江晓晖, 凌敏. 膀胱癌与 N-乙酰化转移酶表型多态性关系的研究[J]. *南通医学院学报*, 2000, 20(3): 228—230.
- 24 Kim W J, Lee H L, Lee S C, et al. Polymorphisms of N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferase mu and theta genes as risk factors of bladder cancer in relation to asthma and tuberculosis[J]. *J Urol*, 2000, 164(1): 209—213.
- 25 Kontani K, Kawakami M, Nakajima T, et al. Tobacco use and occupational exposure to carcinogens, but not N-acetyltransferase 2 genotypes are major risk factors for bladder cancer in the Japanese[J]. *Urol Res*, 2001, 29(3): 199—204.
- 26 Ozawa S, Katoh T, Inatomi H, et al. Association of genotypes of carcinogen-activating enzymes, phenol sulfotransferase SUL T1A1 (ST1A3) and arylamine N-acetyltransferase NAT2, with urothelial cancer in a Japanese population[J]. *Int J Cancer*, 2002, 102(4): 418—421.
- 27 郝钢跃, 张维东, 陈永和, 等. NAT2 基因多态性与膀胱癌遗传易感性的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2004, 26(5): 283—286.
- 28 Mittal R D, Srivastava D S, Mandhani A. NAT2 gene polymorphism in bladder cancer: a study from North India[J]. *Int Braz J Urol*, 2004, 30(4): 279—285.
- 29 Ma Q W, Lin G F, Chen J G, et al. Polymorphism of N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphism in Shanghai population: occupational and non-occupational bladder cancer patient groups[J]. *Biomed Environ Sci*, 2004, 17(3): 291—298.
- 30 Tsukino H, Nakao H, Kuroda Y, et al. Glutathione S-transferase (GST) M1, T1 and N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphisms and urothelial cancer risk with tobacco smoking[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2004, 13(6): 509—514.
- 31 Tsukino H, Kuroda Y, Nakao H, et al. Cytochrome P450 (CYP) 1A2, sulfotransferase (SULT) 1A1, and N-acetyltransferase (NAT) 2 polymorphisms and susceptibility to urothelial cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004, 130(2): 99—106.
- 32 Lu C M, Chung M C, Huang C H, et al. Interaction effect in bladder cancer between N-acetyltransferase 2 genotype and alcohol drinking[J]. *Urol Int*, 2005, 75(4): 360—364.
- 33 Song D K, Xing D L, Zhang L R, et al. Association of NAT2, GSTM1, GSTT1, CYP2A6, and CYP2A13 gene polymorphisms with susceptibility and clinicopathologic characteristics of bladder cancer in Central China [J]. *Cancer Detect Prev*, 2009, 32(5-6): 416—423.
- 34 Ma Q W, Lin G F, Chen J G, et al. N-Acetyltransferase 2 genotype, exfoliated urothelial cells and benzidine exposure[J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2012, 4: 1966—1974.
- 35 阴正坤, 宋东奎, 张莉蓉. N-乙酰基转移酶 2 基因多态性与膀胱癌遗传易感性关系的研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2006, 27(4): 231—234.
- 36 Yu M C, Skipper P L, Taghizadeh K, et al. Acetylator phenotype, aminobiphenyl-hemoglobin adduct levels, and bladder cancer risk in white, black, and Asian men in Los Angeles, California [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1994, 86(9): 712—716.

(收稿日期:2013-12-24)

(上接第 117 页)

该患者我们采取开放手术的治疗方式,术中采用冰屑进行局部降温,血管阻断时间为 32 min。国内学者报道术中超声在选择性肾段动脉阻断的 NSS 手术中具有较好的应用效果,保证手术的精准性以及病灶的完整切除^[7]。

综上所述,后腹腔镜下肾部分切除术治疗肾肿瘤疗效确切,并发症发生率低,有效减少术中出血量,明显缩短患者术后恢复时间及住院时间,是替代开放手术治疗局限肾肿瘤的安全有效的方法。

[参考文献]

- 1 姚子明, 芦志华, 胡敬海, 等. 后腹腔镜肾部分切除术治疗肾脏小肿瘤的疗效及安全性评价[J]. *中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)*, 2012, 6(1): 9—13.
- 2 潘寿华, 汪朔, 徐刚, 等. 后腹腔镜入路与经腹入路腹腔镜下肾部分切除术治疗肾癌的临床比较[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2010, 25(9): 651—653.
- 3 Patel A R, Eggen S E. Warm ischemia less than 30

minutes is not necessarily safe during partial nephrectomy: every minute matters[J]. *Urol Oncol*, 2011, 29(6): 826—828.

- 4 Van Poppel H, Hakenberg O W, Becker F, et al. Assessing the impact of ischaemia time during partial nephrectomy[J]. *Eur Urol*, 2009, 56(4): 625—634.
- 5 Lane B R, Novick A C, Bablineau D, et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney[J]. *J Urol*, 2008, 179(3): 847—851.
- 6 Becker F, Siemer S, Hack M, et al. Excellent long-term cancer control with elective nephron-sparing surgery for selected renal cell carcinomas measuring more than 4 cm[J]. *Eur Urol*, 2006, 49(6): 1058—1063.
- 7 解放, 丁森泰, 牛志宏, 等. 术中超声辅助下行孤立肾肾癌保留肾单位手术效果观察[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2013, 28(1): 1—5.

(收稿日期:2013-08-19)