

第七届北京青年科技论文评选 获奖论文集

北京市科学技术协会 编

 **北京理工大学出版社**
BEIJING INSTITUTE OF TECHNOLOGY PRESS

第七届北京青年科技论文评选

获奖论文集

北京市科学技术协会 编

 **北京理工大学出版社**

BEIJING INSTITUTE OF TECHNOLOGY PRESS

版权专有 侵权必究

图书在版编目(CIP)数据

第七届北京青年科技论文评选获奖论文集/北京市科学技术协会编.
—北京:北京理工大学出版社,2004.3

ISBN 7-5640-0248-4

I.第… II.北… III.科学技术-文集 IV.N53

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 013412 号

出版发行 / 北京理工大学出版社

社 址 / 北京市海淀区中关村南大街 5 号

邮 编 / 100081

电 话 / (010)68914775(办公室) 68912824(发行部)

网 址 / <http://www.bitpress.com.cn>

电子邮箱 / chiefedit@bitpress.com.cn

经 销 / 全国各地新华书店

印 刷 / 北京地质印刷厂

开 本 / 787 毫米 × 1092 毫米 1/16

印 张 / 17.5

字 数 / 410 千字

版 次 / 2004 年 3 月第 1 版 2004 年 3 月第 1 次印刷

印 数 / 1~1000 册

定 价 / 28.00 元

责任校对 / 陈玉梅

责任印制 / 刘京凤

图书出现印装质量问题,本社负责调换

编 委 会

主 编 田小平

副主编 贺慧玲 彭晓峰

编 委 (按姓氏笔画排序)

邓乃恭 王广发 王金洛 王 恺 王 钢

王惠仁 田鸣华 孙丽莉 刘 昉 刘 岳

刘洪山 许 勇 陈小龙 陈正松 李长龄

吴正华 苏彦捷 林东昕 孟安明 赵志华

贺 雄 容 凯 韩 伟 韩宝明 裘季燕

编 辑 刘晓勤 庞志其 徐 新 武纯朴 刘 芳

前 言

培养和造就优秀科技人才队伍,是北京市科协的一项重要战略任务,为了鼓励青年科技人员多出成果,创造有利于人才成长和发挥作用的空间,北京市科协每两年举办一届“北京青年优秀科技论文”评选活动。

2003 年举办的第七届“北京青年优秀科技论文”评选活动共有 73 个市级学会、协会、研究会积极参与筹备、组织和推荐,共征集到论文 1511 篇。在各学会初审、推荐的基础上,北京市科协组织有关专家进行了复审和终评,最终评出 100 篇获奖论文,其中一等奖 20 篇,二等奖 40 篇,三等奖 40 篇,另评出鼓励奖 113 篇。

评审专家一致认为,此次活动进入终审的论文,均具有很高的水准,质量较以往有明显的提高,在诸多方面都跻身于国际学术研究的最前沿。基础和应用基础学科的论文基本上都发表在国内高水准 SCI 源刊,不少是国内外权威性或具有较高影响的 SCI 学术刊物论文。应用性学科和工程技术领域方面的论文不仅增强了学术内涵,而且使其成果的经济性及社会效益愈加突出。评审结果证明,北京青年优秀科技论文评选活动,极大地促进了北京地区青年科技人员的成长、成才,同时表明,青年科技人员在首都经济建设、社会发展的诸多方面都发挥着重要作用,成为最活跃、最富创新能力、充满生机的科技队伍。

编 者
2003 年 12 月

目 录

(按作者姓氏笔画排序)

一等奖(20 篇)

中国人基质金属蛋白梅 2 基因单核苷酸多态与肺癌风险的关系·····	于春媛等(1)
中国红豆衫紫杉烯合酶 cDNA 分离、表达和鉴定 ·····	王 伟等(9)
细化中温转变组织的弛豫技术·····	王学敏等(18)
气液相变的自聚集分析·····	王晓东等(26)
陆面蒸散对气候变化的影响·····	孙 岚等(34)
有机磷农药敏感性的潜在差异——成长和衰老过程中大鼠 脑烟碱型自主受体的功能·····	伍一军等(45)
H5N1 – H9N2 亚型禽流感二价油佐剂灭活疫苗的研究 ·····	刘月焕等(59)
人类神经 tau 与 DNA 的相互作用 ·····	华 茜等(60)
武王伐纣年质疑——研究中国历史年代的材料及天文学途径·····	李 勇(74)
用双极性膜电渗析从维生素 C 钠盐制备维生素 C 的扩大实验研究 ·····	余立新等(82)
城市道路路段车辆旅行时间检测系统的研究·····	邵 杰等(88)
人体电针镇痛的脑功能成像研究·····	张蔚婷等(94)
猕猴 – 兔异种克隆胚胎的体外发育及其线粒体命运的研究·····	杨彩侠等(104)
中国天津地区深层地下热水系统模拟研究·····	周 训等(114)
形状规则的纤锌矿结构 ZnO 单晶纳米棒 ·····	郭 林等(122)
平行次级系统:光折变铋硅族氧化物中二波耦合的一种近于精确的解 ·····	胡 易等(125)
“非基准方法”及其在区域性地壳形变研究中的应用·····	秘金钟等(136)
Ni ₅₃ Mn ₂₅ Ga ₂₂ Heusler 合金结构和磁转变的耦合效应 ·····	蒋成保等(144)
从研磨过的 Ga ₂ O ₃ 粉末生长大尺度 GaN 纳米带和纳米线·····	简基康等(148)
高分辨 MRI 对活体状态颈动脉粥样硬化病变分期的研究 ·····	蔡剑鸣等(152)

二等奖(40 篇)

抗呼吸道合胞体病毒感染中草药研究·····	马双成等(162)
北京冬季 PM _{2.5} 中元素碳、有机碳的污染特征 ·····	于建华等(162)
大白菜分子遗传图谱的构建与分析·····	于拴仓等(163)
双倒易边界元方法模拟低温手术中多维冷冻问题·····	邓中山等(163)
用 Li ₃ N 和 Ga 生长块状 GaN 单晶的生长机制·····	王文军等(164)

雅致放射毛霉液体深层培养条件及发酵培养基的优化研究·····	王丽英等(164)
充油 SSBR 的研制及其微观序列结构的研究·····	王雪等(165)
儿童超声乳化白内障吸除联合折叠式人工晶状体植入术·····	云波等(165)
鞍山钢铁公司十号高炉热风炉优化控制系统·····	白凤双等(166)
切应力诱导培养内皮细胞小凹蛋白的移位·····	孙瑞娟(166)
多项式角动量代数的玻色子和微分实现·····	阮东等(167)
低能聚变反应中的电子屏蔽效应·····	连刚(167)
新型微管蛋白配体 3-溴代丙酰胺苯甲酰脲(JIMBO1)的 抗肿瘤作用与分子机理·····	李建农等(168)
我国汽车制造业如何走出困境·····	刘小苗(169)
化学工程科学发展的回顾与思考·····	刘铮等(170)
“风云”二号气象卫星姿态和沿步进方向失配角参数对图像 影响的模拟研究·····	陆风等(171)
炼铝工业固体废料(赤泥)的工程地质特性及其综合利用研究·····	张永双等(171)
$\text{BCl}_3 + \text{H} \rightarrow \text{BCl}_2 + \text{HCl}$ 反应的密度泛函理论和直接从头算方法研究·····	张绍文等(172)
气固多相反应流中的煤粉颗粒相能量方程·····	张健等(172)
猪组织中硝基咪唑类药物及其代谢产物残留的高效液相色谱检测方法研究·····	张跃(173)
火花原位分析技术对连铸方坯质量分析的应用研究·····	杨志军等(173)
期望效用-熵风险度量和风险决策模型·····	杨继平等(174)
低成本 V-N 微合金化 HRB400 热轧钢筋的生产试制和综合性能·····	杨雄等(174)
自适应空间信息用户模型分析研究·····	余卓渊等(174)
工频预电压对绝缘子雷电冲击闪络特性影响的研究·····	陈原等(175)
限制三代头孢菌素的使用可以降低感染相关病死率·····	杜斌等(175)
Monte Carlo 方法在碘盐监测抽样方法中的应用·····	郑建东等(176)
一种新型的全数字锁相环·····	庞浩等(177)
利用 mtDNA COI 基因序列鉴定我国烟粉虱的生物型·····	罗晨等(177)
毛白杨幼苗低温锻炼过程中 Ca^{2+} 的作用及细胞 Ca^{2+} -ATP 酶活性的变化·····	林善枝等(178)
Hessian 商方程的 Liouville 性质和正则性·····	保继光等(178)
金属石膏板墙体超高施工技术·····	赵福明等(179)
TTI 介质中的 CDP 成图及其速度分析·····	秦义龙等(179)
南极环境对中国第 16 次考察队员甲状腺激素和儿茶酚胺水平及心理的影响·····	徐成丽等(180)
中国历代种子保健沿革·····	龚月娟等(181)
球形几何下的 $P-\omega$ 发电机·····	景海荣(181)
基于多层感知器神经网络的高速公路交通事件检测方法·····	温慧敏等(182)
循环流化床烟气脱硫传递过程特性研究·····	颜岩等(182)
游离双蒂横行腹直肌肌皮瓣及腹壁下动脉穿支皮瓣与胸廓内动脉 远近心断端吻合的乳房再造术·····	穆兰花等(183)
大熊猫、小熊猫对生境的选择及生境分离·····	魏辅文等(183)

三等奖(40 篇)

北京市不同人群 SARS 抗体水平调查结果与分析	丁丽新等(185)
有机配体促进的链状纳米晶控制生成	邓 元等(185)
农业产业化与板栗深加工	田鸣华(186)
椭圆异型挤压塑性成形映射理论及模腔优化解析	齐红元等(186)
一种新型湿化学方法合成 $\text{Ba}(\text{Mg}_{1/3}\text{Ta}_{2/3})\text{O}_3$ 纳米粉末的研究	连 芳等(187)
火灾探测报警控制系统及其死机和复位	刘 昕(187)
灸法和固本抑瘤Ⅲ号结合化疗对中晚期恶性肿瘤患者免疫功能及 凝血机制的影响	刘 炬等(188)
SrY_2O_4 单晶中多格位 Eu^{3+} 的光谱学性质	许武亮等(188)
基于 FPGA 的嵌入式 32 位 RISC 微处理器的设计和应用实现	朱佳辉等(189)
乳酸菌体外粘附人结肠腺癌细胞系 HT-29 细胞的研究	李平兰等(189)
肉鸡对不同形态锰源的生物利用率研究	李素芬等(190)
阿尔金断裂中段晚新生代走滑过程的沉积响应	陈正乐等(190)
工程地质三维数字化及计算机三维实现	陈树铭等(191)
关于血型与职业能力相关性的实证分析	吴冬梅(191)
防洪堤的可靠性设计方法探讨	吴兴征等(192)
在空间复杂背景下一一种红外点目标实时有效的检测方法	张 弘等(192)
彗星 C/1995-01(海尔-波普)光谱中的发射线表	张华伟等(193)
我国北方城市藤本花卉栽培及应用	张金政等(193)
数字地图电子印鉴技术的研究	张海涛等(193)
黄腹角雉的人工授精研究	张雁云等(194)
一个改进的谱模式非线性项的计算方法及其应用	张朝林等(194)
生长抑素卵黄抗体对北京油鸡血中胰岛素样生长因子-I 和 甲状腺激素水平的影响	杨 兵等(195)
高聚物纤维改善混凝土性能的分析与应用	杨 波(196)
硬岩隧道快速掘进的钻爆技术	杨年华等(196)
情绪应激对大鼠原发性体液免疫功能的影响	邵 枫等(197)
有能力约束设备选址问题的新随机模型	周 建等(197)
维生素 C 对中华鳖非特异性免疫功能的影响	周显青等(198)
非表面活性剂混合模板法中孔二氧化硅材料的合成	郑金玉等(198)
基于 QFD 的数控加工工艺质量优化规划方法	郑联语等(199)
斜裂缝宽度计算公式及新“规范”受剪承载力公式能否满足斜裂缝 宽度的讨论	金 琰等(199)
纯棉弹力直贡的开发与生产	胡 岩(200)
GDNF 转基因成纤维细胞脑内移植治疗帕金森病大鼠模型	段德义等(200)
大跨度铁路悬索拱桥设计研究	徐升桥等(201)

芎芎胶囊对猪冠状动脉球囊损伤后血管重塑的影响·····	徐 浩等(201)
大房 500 kV 串联补偿站控制与保护 ·····	袁敬中(202)
反应停治疗强直性脊柱炎的临床与实验研究·····	黄 烽(202)
雌激素通过其受体 α 上调 LRP16mRNA 表达并促进乳腺癌 MCF-7 细胞增殖 ·····	韩为东等(203)
具范数约束不确定反馈系统的鲁棒稳定性分析·····	董海荣等(204)
我国北方部分稻区稻瘟病菌群体遗传结构研究·····	雷财林等(204)
附加导数量测的机动目标跟踪算法·····	戴亚平等(205)

鼓励奖(113 篇)

具有通用惯性单元的坦克火控系统方案研究·····	门义双(206)
金相分析技术在电气火因鉴定中的应用·····	卫广昭等(206)
有限体积逼近的外推·····	马秀岭等(207)
Nb-1Zr 与 1Cr18Ni9 电子束自钎焊形成的互扩散层的微观组织分析 ·····	马 雁等(207)
双嘧达莫缓释微丸的研究·····	王文刚等(208)
试论交通事故责任与交通肇事罪·····	王 立(209)
内蒙古大井锡多金属矿床地质特征和成矿作用·····	王玉往等(209)
脆硫锑铅矿矿浆电解机理研究·····	王成彦等(210)
轴承钢大方坯连铸工艺研究·····	王忠英等(210)
论老北京的招幌广告·····	王宜梁(211)
PSR B1937+21 的 X 射线辐射来自于外间隙加速区的证据 ·····	王洪光等(211)
影响京郊农民收入因素的灰色关联分析·····	王爱玲等(212)
铍原子内壳高激发 $1s2snp\ ^5P(n=2\sim6)$ 和 $1s2p^2mp\ ^5S^0(m=2\sim6)$ 系列的 相对论能量、精细结构和超精细结构研究 ·····	王 菲等(212)
北京市二环路道路改造工程现况道路路面大修施工技术·····	文 言(213)
在 Internet 上检索中文毛纺信息 ·····	毛劲松(213)
硅氧烷改性聚氨酯密封胶的研究·····	史小萌等(214)
转 Bt 基因棉田节肢动物群落营养层及优势功能团的组成与变化 ·····	刘万学等(214)
地下水、地表水、雨水中农药污染监测研究·····	刘丰茂等(215)
杏鲍菇不同菌种培养基对菌丝生长的影响·····	刘 宇等(215)
感光受体外周蛋白结合蛋白对虫荧光素酶体外折叠的促进作用·····	刘成刚等(216)
观光农业发展之研究·····	刘军萍等(216)
北京地区外来入侵植物的初步研究·····	刘全儒等(217)
正交频分复用(OFDM)峰均功率比抑制的相位扰动法 ·····	刘 扬等(217)
藉不可逆热力学算子技术对飓风 Andrew 模拟的改进 ·····	刘 英等(218)
通信技术、图像技术、网络技术在智能交通领域的应用·····	刘金坤等(218)
发电单位燃料成本及其影响因素分析·····	刘 健(219)
动态投资组合选择的破产风险控制:扩展均值-方差模型 ·····	朱书尚等(219)
北京市矿山生产对环境的影响分析及污染控制对策的研究·····	朱桂珍(220)

金属异型挤压塑性变形及模腔共形建模·····	齐红元等(220)
铁路桥梁纵向力动力非线性仿真技术·····	阴存欣(221)
复方 861 对 HSC-T6 细胞组织基质金属蛋白酶抑制因子 1 基因表达的影响·····	阴赓宏等(221)
电针合侧脑室注射孤啡肽对实验性 RA 痛阈和血清 NO/NOS 的影响·····	许建阳等(222)
电力系统防污闪现状与技术政策分析·····	巩学海等(222)
浅析北京地区工业锅炉房冷却水系统方案·····	孙保东(223)
科技团体创造力研究的理论背景分析·····	孙雍君(223)
Survivin 对肿瘤良恶性鉴别诊断和基因治疗的意义·····	关 健等(223)
深圳市民中心大屋盖焊接球网架安装技术·····	乔聚甫等(224)
剪纸训练可以让智障儿童心灵手巧·····	闫燕鸣(225)
渐变声阻抗新型吸声体的研究和应用·····	庄稼捷等(225)
厌氧反应器的发展和新型厌氧反应器的研制·····	迟文涛(226)
He-Ne 激光照射对大鼠心肌毛细血管通透性影响的实验研究·····	张卫光等(226)
中药髓复康对损伤后的脊髓神经元的保护作用·····	张 平等(227)
四川井研马门溪龙动物群地层学对比研究·····	张玉光等(227)
电子政务与消防监督管理·····	张田莉(228)
飞廉中新型生物碱和生藤中新甾体皂苷的结构与生物活性研究·····	张庆英等(228)
加入 WTO 对房地产企业的影响及应对措施·····	张亚辉(229)
不同南瓜品种果实生长发育过程中果胶物质的动态变化·····	张学杰等(229)
活性炭——H ₂ O ₂ 催化氧化处理垃圾渗滤液·····	张跃升等(230)
灰色理论与模型在交通量预测中的应用·····	张新天等(230)
超短脉冲在电子束泵浦 KrF 激光器中多级放大的研究·····	张 骥等(231)
四元数的核心矩阵及其在航天器姿态控制中的应用·····	陈万春等(231)
小麦矮腥黑穗病在中国定殖风险分析及区划研究·····	陈 克等(231)
基于分布协同管理平台搭建项目管理系统·····	陈 虔等(232)
炸药爆轰合成超微金刚石的数值模拟·····	陈鹏万等(232)
微乳剂低温稳定性的研究·····	陈福良等(233)
秋水仙碱处理白杨雌花芽培育三倍体植株的研究·····	李 云等(233)
SMP-01 型土壤水分传感器性能测试·····	李云开等(234)
从节能和环保角度浅议城市土地使用规划与交通方式·····	李 伟(234)
凉血活血汤治疗寻常型银屑病临床观察及肿瘤坏死因子和 白细胞介素 8 水平检测·····	李伟凡等(235)
贵金属高效离子交换色谱分离理论及应用研究·····	李华昌等(235)
夏至草中两种黄酮苷类化合物的研究·····	李 佳等(235)
进一步提高北京城市夜景照明工作对策探讨·····	李晓华(236)
儿童系统性红斑狼疮与 HLA-DR 等位基因的相关性及编码基因序列分析·····	李彩凤等(236)
0~7 岁儿童生长曲线的制定及其应用·····	李 辉等(237)
盆式绝缘子电场分析与小型化结构设计·····	何志猛(238)
中国地方猪种血液蛋白遗传多样性的研究·····	肖 炜等(238)

喷微灌技术发展的影响因素分析·····	余根坚等(239)
内生成团泛菌 YS19 对水稻乳熟期光合产物在旗叶、穗分配中的影响 ·····	沈德龙等(239)
不同营养液浓度对莴苣生长特性的影响·····	范双喜(240)
方板弹性突跳的数值模拟·····	金 明等(240)
T ₁ NOMO 声门型喉癌单纯放射治疗的预后因素分析 ·····	金 晶等(241)
高维稀疏数据聚类的 CABOSFV 算法 ·····	武 森等(241)
双色法火焰监测分析技术用于火焰温度场的实验研究·····	姜 凡等(242)
精纺弹性毛织物的设计与染整·····	施云开(242)
基于期权定价思想的绩效评估与组合动态管理方法设计·····	赵中秋等(242)
基于 Voronoi 图的 K 阶空间邻近关系的描述、计算与应用 ·····	赵仁亮等(243)
应用胫骨定量超声 SOS 与股骨颈骨密度测定对骨质疏松性骨折及 非骨折人群的初步评价及骨折预测·····	赵 亮等(243)
三维对比增强 MRA 及螺旋 CT 诊断急性肺栓塞的实验性研究 ·····	赵 倩等(244)
信息瀚海 管理助航·····	赵 静(245)
高油玉米油分基因花粉直感效应的研究·····	段民孝等(245)
学习不良儿童社会信息加工的特点·····	俞国良等(246)
地图印刷出版现状及其发展策略分析·····	宣柱香(246)
青藏铁路多年冻土区陆地水文环境遥感判释·····	胡清波(247)
大豆蛋白纤维性能及针织产品的开发与研究·····	胡 静(247)
几种硅酸盐矿物对金属离子吸附特性的研究·····	贾木欣等(247)
紫杉细胞生长过程与营养物质消耗的相关性·····	郭志刚等(248)
微乳化体皮肤安全性改善的新途径·····	徐 良等(248)
ARF1 在压力负荷诱导的心肌肥厚中的调节作用 ·····	徐 丽等(249)
三维冰雹分档强对流云数值模式研究·····	郭学良等(249)
高舒适度低能耗建筑天棚低温辐射采暖制冷施工技术·····	郭笑冰(250)
浅谈城市天然气价格及季节定价·····	郭艳红等(251)
交通流实时动态信息采集、处理/分析、发布系统在北京的研究与实施 ·····	郭 敏等(252)
采用 RCC 与化学蚀刻法制作高密度互连印制版 ·····	殷春喜(252)
卫星地面站机械振动检测系统·····	梁文军等(253)
蜂窝夹层结构面板胶粘剂的研究·····	梁 滨等(253)
硝酸溶液中镉在硅胶上的吸附行为研究·····	崔玉国等(253)
利用均匀光纤光栅模拟长距离光纤的理论分析和实验研究·····	黄永清等(254)
再生集料混凝土循环利用的试验研究·····	黄显智等(254)
高贝利特水泥的强度与孔结构·····	隋同波等(255)
动机的自组织目标理论及其管理学蕴涵·····	章 凯(255)
瘦素对游离脂肪酸致大鼠胰岛 β 细胞脂毒性的保护作用 ·····	童 玉等(256)
浅谈对中药毒性的认识·····	谢 杰(257)
基于声涡转化对穿孔板切向流效应的研究·····	景晓东等(258)
耳针麻醉在人工流产中的应用与分析·····	詹茵茵等(258)

目标定向在自我调节学习中的作用·····	雷 雳等(258)
大蜡螟幼虫的体色遗传规律·····	熊延坤等(259)
油松侧柏苗木水力结构特征的对比研究·····	翟洪波等(260)
北方地区春夏两季顶板混凝土裂缝的成因及控制措施·····	廖益林(260)
数学教学中的研究性学习·····	谭艳姝(261)
水热法改性氢氧化锆制备 $\text{Pt} - \text{SO}_4^{2-} / \text{ZrO}_2$ 固体酸催化剂 ·····	潘晖华等(261)
秸秆饲料发酵技术简介·····	霍高智等(262)
北京地铁直流高速开关性能浅析·····	魏云生(262)
嗅感觉神经细胞的分离与培养·····	魏永祥等(262)

一等奖(20篇)

中国人基质金属蛋白酶2基因单核苷酸多态与肺癌风险的关系

于春媛 潘凯枫 邢德印 梁刚 谭文 张联 林东昕

摘要 目的:基质金属蛋白酶2(MMP-2)作为重要的IV型胶原酶降解基底膜中的IV型胶原,在肿瘤的发生、侵袭与转移等多个阶段中发挥重要作用。新近发现MMP-2启动子区存在一个单核苷酸多态能够破坏Sp1位点引起基因启动子活性显著降低。本课题旨在研究基质金属蛋白酶2基因(MMP-2)单核苷酸多态与肺癌发生风险的关系。方法:以PCR-DHPLC方法分析了肺癌病例($n=781$)和按性别、年龄频数配对的正常对照者($n=852$)MMP-2基因-1306C/T多态,比较不同基因型与肺癌风险的关系,并探讨吸烟-基因多态交互作用对患肺癌风险的影响。结果:在肺癌病人中MMP-2-1306CC基因型频率为82.5%,高于对照组的68.7%($P<0.0001$);携带此种基因型个体发生肺癌的风险比携带其他基因型者高约2倍(校正的OR=2.18,95%CI为1.70~2.79),并且在各种类型肺癌中均可见到这种情况。对吸烟状况的分层分析显示,CC基因型与吸烟具有相加交互作用。CC基因型、吸烟及两种因素共同存在时的患肺癌风险分别为2.38(95%CI为1.64~3.45)、4.26(95%CI为2.57~8.44)和7.64(95%CI为4.74~12.33)。此外,携带CC基因型的吸烟者中,重度吸烟者罹患肺癌的风险(校正的OR值:10.25,95%CI为5.80~18.09)明显高于轻度吸烟者(校正的OR值:5.55,95%CI为3.34~9.22)。结论:MMP-2基因-1306C/T多态可能在肺癌的发生过程中起一定作用。

关键词 肺癌; MMP-2; 基因多态性; 遗传易感性

恶性转化细胞的克隆形成及向周围组织的侵袭与转移是肿瘤发生中的重要步骤之一^[1,2]。肿瘤细胞必须通过降解细胞外基质及基底膜来完成侵袭与转移。基质金属蛋白酶(MMPs)是一类蛋白内切酶家族,它由20多种蛋白酶组成,这些酶的主要功能是选择性地降解细胞外基质和非基质蛋白^[3]。大多数的MMPs是由肿瘤细胞及邻近的基质细胞合成和分泌的。因此,MMPs通过降解细胞周围的生理屏障而在肿瘤的侵袭与转移中发挥着举足轻重的作用^[4,5]。近来的研究表明,MMPs除了具有促进肿瘤侵袭与转移的作用外,它们在肿瘤发生的多个阶段中均发挥重要的作用^[6~8]。

MMP-2(即明胶酶A)的主要功能是降解基底膜的重要结构成分—IV型胶原^[4,9]。许多研究表明,在多种人类肿瘤组织中都存在MMP-2的过量表达,MMP-2与肿瘤的启动、侵袭、血管生成及转移有关^[7,10~13]。已有研究表明,肿瘤的发生与个体的遗传易感性有关,近来新报

道了在 MMP-2 基因启动子区存在一功能性单核苷酸多态(-1306C/T), C→T 的改变破坏了启动子区 Sp1 位点(CCACC), 研究者在体外试验中证实了这一核苷酸取代能够明显降低启动子的活性, 从而显著降低基因的转录水平^[14]。这一研究表明, MMP-2 基因-1306C/T 多态可能与肿瘤的发生有关。迄今为止, MMP-2 基因-1306C/T 多态在各类人群中的分布及其与肿瘤发生的关系未见报道。我们假设这一多态通过影响个体 MMP-2 基因的转录与表达水平, 从而影响个体对肿瘤发生的易感性。为证实这一假设, 本研究以病例-对照研究方法, 分析了 MMP-2 基因单核苷酸多态与肺癌风险的关系, 并探讨吸烟-基因多态交互作用对患肺癌风险的影响。

材料和方法

1. 研究对象

781 例原发性肺癌患者为 1997 年 1 月至 2001 年 11 月在中国医学科学院肿瘤医院进行手术治疗的患者, 均经组织病理学确诊, 术前未进行放射或化学治疗。852 个无肿瘤病史和体征的正常对照随机选自北京地区进行营养调查的人群, 按性别和年龄(± 5 岁)与病例频数配对。以问卷调查和病历记录方法求取所有研究对象的有关资料, 全部研究对象均抽取静脉血 2 ml。

2. MMP-2 基因分型

研究对象的基因组 DNA 分离自外周血淋巴细胞。以 PCR-变性高压液相色谱方法(DH-PLC), 分析 MMP-2-1306C/T 基因型。PCR 引物为 5'-CTGACCCCCAGTCCTATCTGCC-3' 和 5'-TGTGTGGGAACGCCTGACT-TCAG-3', 扩增产物为含-1306C/T 的 295bp 片段^[12]。PCR 反应混合物(25 μ l)含 100 ng 模板 DNA、1.0 μ M 引物、0.2 mM dNTP、2.0 mM MgCl₂ 和 1.0U Taq 聚合酶及其 1 $\times$ 反应缓冲液(Promega 公司)。反应液于 94 $^{\circ}$ C 加热 2 min 后, 于 94 $^{\circ}$ C 30 s、64 $^{\circ}$ C 30 s、72 $^{\circ}$ C 45 s 加热 35 个循环, 然后于 72 $^{\circ}$ C 延伸 7 min。DHPLC 分析在 Transgenomic WAVE System(Transgenomic Inc.)上进行。简要过程如下: 将 PCR 产物加入 DHPLC 柱子上, 94 $^{\circ}$ C 变性 1 min, 然后在 30 min 内降低温度至 45 $^{\circ}$ C 以形成纯合和/或杂合二聚体。用氰化甲烷溶液以 0.9 ml/min 的流速洗脱 PCR 产物。DHPLC 的基因分析结果进一步用 DNA 测序方法确定, 然后将测序结果与文献报道的序列进行比较^[17]。为保证基因分型的准确性, 我们随机挑选 117 例病例(15%)和 128 例对照(15%)进行重复实验, 结果与第一次完全一致。

3. 统计学分析

MMP-2-1306C/T 多态与肺癌风险之间的相关性以比值比(odds ratios, ORs)及其 95% 可信区间(confidence intervals, CIs)表示; OR 及其 95% CI 以非条件性 logistic 回归模型计算, 并经若干复杂因素如年龄、性别和吸烟状况等校正。以 χ^2 检验比较各基因型在病例与对照以及不同吸烟状况之间分布的差异。本研究中吸烟者的定义为每日吸烟 1 支以上并连续 1 年以上者; 累计吸烟量“包/年”= 每日吸烟支数 $\div$ 20 $\times$ 吸烟年数。所用统计软件为 Statistic Analysis System 第 6.12 版(SAS Institute, Cary, NC, USA)。

结 果

研究对象的人口学资料及吸烟状况归纳于表 1。两组人群的性别构成与平均年龄差异无

显著性。肺癌患者吸烟人数比例显著高于对照组(65.3%比45.3%, $P < 0.001$)。肺癌组中, 65.3%的吸烟者吸烟 ≥ 27 包/年, 而对照组只有49.7%的吸烟者吸烟 ≥ 27 包/年($P < 0.001$), 肺癌组的平均吸烟量也明显高于对照组($P < 0.001$)。

表1 研究对象的性别与年龄及吸烟状况

项 目	病例组($n = 781$)	对照组($n = 852$)
性别(%)		
男	554(70.9)	582(68.3)
女	227(29.1)	270(31.7)
年龄平均值(岁) $\pm$ (S. D.)	58.3(10.9)	57.4(7.7)
吸烟状况(%)		
不吸烟	271(34.7) ^a	466(54.7)
吸烟	510(65.3) ^a	386(45.3)
< 27 包/年	177(34.7) ^a	194(50.3)
≥ 27 包/年	333(65.3) ^b	192(49.7)
平均吸烟量(包/年) $\pm$ S. D.	23.9(25.1) ^a	12.3(16.5)
组织类型(%)		
鳞癌	322(41.2)	
腺癌	213(27.3)	
其他类型	246(31.5)	
与对照组相比: ^a $P < 0.0001$		
与对照组相比: ^b $P < 0.05$		
其他类型包括未分化癌($n = 94$), 支气管肺泡癌($n = 87$), 以及混合细胞癌($n = 65$)。		

DHPLC 过程分两次进行。第一次 DHPLC 结果显示, 杂合型(CT)的洗脱图谱呈现双峰, 而野生型(CC)或纯合突变型(TT)的洗脱图谱呈现单峰(图 1(a))。为了鉴别出 CC 和 TT 基因型, 将呈现单峰的 PCR 样品与经测序确定的 CC 基因型样品等量混合后, 经过变性与退火后再进行第二次 DHPLC。第二次的洗脱图谱如呈现单峰的为 CC 基因型, 呈现双峰的则为 TT 基因型(图 1(b))。为了证实 C $\rightarrow$ T 突变和 DHPLC 分析的可靠性, 随机挑选洗脱图谱上显示的三种基因型的 PCR 产物进行直接测序, 结果与 DHPLC 的分析结果一致(图 1(c))。

肺癌患者和正常对照人群的 MMP-2-1306C/T 多态分布及其与肺癌风险的关系见表 2。对照组 MMP-2-1306C 和 T 等位基因频率分别为 83% 和 17%, 而在肺癌组中分别为 91% 和 9%。对照组的 MMP-2-1306CC、CT 和 TT 基因型频率分别为 68.7%、29.1% 和 2.2%, 基因型分布符合 Hardy - wenberg 平衡定律($P = 0.68$)。肺癌组的 CC、CT 和 TT 基因型频率分别为 82.5%、16.3% 和 1.3%, 与对照组差异显著($P < 0.001$)。携带 MMP-2-1306 CC 基因型者发生肺癌的风险比携带至少一个 T 者高 2.18 倍(95% CI 为 1.70 ~ 2.79)。此种风险增高与肺鳞癌、肺腺癌及其他类型肺癌均相关, 且增高的风险在各肺癌类型中无明显差别(同源性检验 $P = 0.33$)。

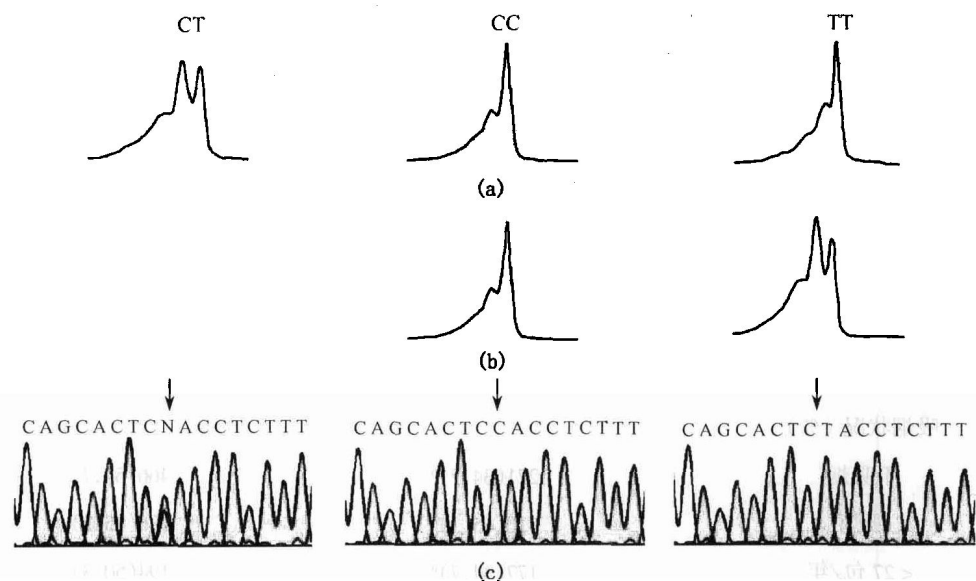


图1 含有 MMP-2-1306C/T 多态的三种 PCR 产物进行 DHPLC 后的洗脱图谱及测序结果

表2 MMP-2-1306 基因型在肺癌组和对照组中的分布及与肺癌风险的关系

MMP-2- 1306 基因型	对照组		全部病例		鳞 癌		腺 癌		其他病例 ^b	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
CC	585	68.7	644	82.5	272	84.5	176	82.6	196	79.7
CT	248	29.1	127	16.3	48	14.9	34	16.0	45	18.3
TT	19	2.2	10	1.3	2	0.6	3	1.4	5	2.0
C 等位 基因频率	0.83		0.91		0.92		0.91		0.89	
未校正 OR(95% CI)			2.15(1.70 ~ 2.71)		2.48(1.78 ~ 3.47)		2.17(1.48 ~ 3.18)		1.79(1.27 ~ 2.52)	
校正 OR(95% CI) ^a			2.18(1.70 ~ 2.79)		2.54(1.75 ~ 3.68)		2.14(1.45 ~ 3.15)		1.73(1.22 ~ 2.45)	
^a ORs 和 95%CI 以 CT 和 TT 基因型为参照,经 logistic 回归模型计算,经年龄、性别和吸烟状态校正 ^b 其他病例包括未分化癌(<i>n</i> = 94),支气管肺泡癌(<i>n</i> = 87),以及混合细胞癌(<i>n</i> = 65)										

MMP-2-1306C/T 多态与吸烟交互作用对肺癌风险的影响见表3。以对照组研究对象的累计吸烟量中位数(27包/年)为界,将吸烟者分为轻度吸烟(<27包/年)或重度吸烟(≥ 27 包/年)进行分析。结果表明,在非吸烟者中,携带 CC 基因型的个体发生肺癌的风险是携带 CT 和 TT 基因型的 2.38 倍(95% CI 为 1.64 ~ 3.45)。在吸烟者中,携带 CC 基因型的个体发生肺癌的风险(OR 为 7.64;95% CI 为 4.74 ~ 12.33)明显高于携带 CT 和 TT 基因型的风险(OR 为 4.26;95% CI 为 2.57 ~ 8.44;同源性检验 $P < 0.001$)。这表明吸烟与 MMP-2CC 基因型对于肺癌的发生具有相加的交互作用。对吸烟者进行分层分析表明,MMP-2-1306 基因型与吸烟之间

的交互作用存在明显的剂量 - 效应关系:在 0,1 ~ 26 和 ≥ 27 包/年三组中,TT 或 CT 基因型发生肺癌的风险分别为 1.00、2.23 和 5.92;CC 基因型发生肺癌的风险分别为 2.38、5.55 和 10.25 (趋势检验 $P < 0.001$)。

表 3 MMP-2-1306 基因型与吸烟对肺癌风险的影响

吸烟状况	MMP-2 基因型			
	CT + TT ^a	OR(95% CI) ^b	CC ^a	OR (95% CI) ^b
不吸烟	47/157	1.00	224/309	2.38 ^c (1.64 ~ 3.45)
吸烟	90/110	4.26(2.57 ~ 8.44)	420/276	7.64 ^c (4.74 ~ 12.33)
< 27 包/年	22/53	2.23(1.06 ~ 4.66)	155/141	5.55 ^c (3.34 ~ 9.22)
≥ 27 包/年	68/57	5.32(3.16 ~ 11.11)	265/135	10.25 ^d (5.80 ~ 18.09)
^a 病例数/对照数 ^b ORs 和 95% CI 以 CT 和 TT 基因型为参照,经 logistic 回归模型计算,经年龄和性别校正 同源性检验, ^c $P < 0.001$, ^d $P = 0.04$				

讨 论

我们研究了中国人 MMP-2 启动子区 - 1306C/T 多态与肺癌风险的关系,发现携带 - 1306CC 基因型的个体罹患肺癌的风险是其他基因型的约 2 倍并且这一多态与吸烟对肺癌的发生存在明显相加交互作用。这些结果表明,MMP-2 基因是决定肺癌易感性的重要因素,该基因 - 1306C→T 突变可显著降低肺癌风险。

近来的研究发现,MMP-2-1306C→T 的改变破坏了启动子区 Sp1 位点(CCACC 盒),因而具有 T 等位基因的 MMP-2 基因的启动子活性明显降低^[12]。本次分子流行病学研究的结果与上述发现一致。有研究表明,Sp1 位点与其他的启动子元件如 AP-2 是调节 MMP-2 基因的组成性表达所必需的^[19]。MMP-2-1306C 等位基因组成启动子区的 Sp1 位点可能增强基因转录,这在体外转染试验中已经得到证明^[14]。因此,MMP-2 蛋白在携带 CC 基因型的个体中的表达量理论上应高于携带 TT 或 CT 基因型的个体。由于 MMP-2 和其他类型的 MMPs 可能与癌症发生的多个阶段有关^[8],因此在个体一生中该类酶表达水平的增高可能增加宿主或其靶器官对肿瘤发生的易感性。在实验性肿瘤模型中得出的结果有力地支持了这种假设。例如,在致癌物的诱导下,被敲除 MMP-2,7,9 或 11 基因的小鼠发生肿瘤的数量少于野生型小鼠^[20~22];被敲除 MMP-9(为另外一种明胶酶)基因的小鼠在移植了可表达 MMP-9 基因的骨髓细胞后,发生鳞癌的数量又恢复到原有水平^[21]。在另一实验中,与 MMP-2 基因敲除的小鼠相比,通过静脉注射的癌细胞更易于在野生型小鼠的肺中形成克隆^[12]。此外据文献报道,MMPs 在转基因小鼠中的过度表达增加了对肿瘤的易感性^[23,24]。

MMPs 对癌症发生作用的分子机制主要涉及细胞微环境的改变以此来影响细胞的转化与肿瘤的发生。研究表明,MMPs 可降解胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBPs)从而释放出 IGFs^[25]。已知 IGFs 如 IGF-I 可强烈地促进细胞增殖并抑制细胞凋亡。血循环中高水平的 IGF-I 与低水平的 IGFBP-3 与几种常见肿瘤包括肺癌发生的风险增高有关^[26]。MMPs 还可