



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.02.001
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.02.001
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(2):125-132.

· 专题研究 ·

贵州地区汉族人群 *BChE* 基因单核苷酸多态性与胆囊结石发病风险相关性分析

詹磊¹, 孙诚谊²

(1. 贵州中医药大学第二附属医院 肝胆外科, 贵州 贵阳 550000; 2. 贵州医科大学附属医院 肝胆外科, 贵州 贵阳 550000)

摘要

背景与目的: 研究表明基因变异与胆囊结石生成密切相关。本研究通过病例对照研究探讨贵州地区汉族人群肥胖基因 *BChE* 单核苷酸多态性 (SNP) 与胆囊结石疾病发病风险的相关性, 为其调控胆囊结石形成的分子机制提供研究基础。

方法: 选取 171 例贵州省汉族胆囊结石患者和 125 例健康对照者入组。从胆囊结石组和健康对照组的全血样本中提取全基因组 DNA, 以风险相关 SNP 位点 *ABCG8* rs11887534 (*D19H*) 作为阳性对照, 采用 TaqMan 探针技术, 对胆囊结石组和健康对照组肥胖相关基因 *BChE* rs1126680、rs1803274 进行基因分型。分别在纯合子模型及杂合子模型下利用 Pearson χ^2 检验或者 Fisher's 确切分析进行 SNP 风险相关检验, 并利用 Logistic 回归分析计算风险比, 分析 SNP 位点与胆囊结石易感性的关系。

结果: 等位基因位点基因频率分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 ($\chi^2=0.641$, $P>0.05$), 选择的样本具有群体代表性。胆囊结石患者及健康人群全血中高密度脂蛋白与低密度脂蛋白含量存在明显差异 (均 $P<0.05$)。TaqMan 探针基因分型结果显示, 3 个标签 SNP 成功分型, 并且每个标签 SNP 的分型成功率 $\geq 99.3\%$ 。阳性对照 *ABCG8* rs11887534 杂合子 CG (*D19H*) 分型为胆囊结石风险相关 SNP 突变位点 ($P=0.006$), 肥胖相关基因 *BChE* rs1803274 杂合子 CT 与胆囊结石风险明显有关 ($P=1.312 \times 10^{-15}$), 而肥胖相关基因 *BChE* rs1126680 为与胆囊结石疾病发病风险无关的突变位点 ($P=0.616$)。 *BChE* rs1803274 杂合子 CT 分型与女性胆囊结石疾病的发病风险有较强的相关性 (95% $CI=0.237\sim 0.772$, $P=0.009$)。

结论: 在贵州地区汉族人群中, *BChE* 基因 SNP 与胆囊结石发病风险有关, 携带 *BChE* 基因 rs1803274 的个体尤其是女性, 胆囊结石发病风险增高。

关键词

胆囊结石病; 多态性, 单核苷酸; 基因分型技术

中图分类号: R657.4

Relationship between single nucleotide polymorphism of *BChE* gene and risk of gallstone disease in Han population from Guizhou

ZHAN Lei¹, SUN Chengyi²

(1. Department of Biliary-Hepatic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550000, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550000, China)

基金项目: 贵州省教育厅青年科技人才成长基金资助项目 (黔教合 KY 字 [2016]142)。

收稿日期: 2020-03-16; **修訂日期:** 2020-07-12。

作者简介: 詹磊, 贵州中医药大学第二附属医院副主任医师, 主要从事肝胆胰脾疾病基础与临床研究方面的研究。

通信作者: 詹磊, Email: james7z@foxmail.com

Abstract

Background and Aims: Studies demonstrated that gene mutations are closely related to the occurrence of gallstones. This study was conducted to investigate the relationship between the single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *BChE* gene and the risk of gallstone disease in Han population from Guizhou province through a case-control study, so as to provide basis for studying its regulatory mechanism in gallstone formation.

Methods: A total of 171 patients with gallstone disease and 125 health control subjects of Han nationality in Guizhou province were enrolled. The genomic DNA was extracted from whole blood samples of gallstone disease group and healthy control group. Using the risk-related SNP *ABCG8* rs11887534 (D19H) as a positive control, the obesity-related genes *BChE* rs1126680 and rs1803274 in gallstone disease group and healthy control group were genotyped by TaqMan SNP assay. In homozygous and heterozygous models, the risk-related to SNPs was analyzed by Pearson χ^2 test or Fisher's exact test. The odds ratios were determined by Logistic regression analysis and the relationship between SNPs and gallstone susceptibility was analyzed.

Results: The allele frequency distribution was in accordance with the Hardy-Weinberg equilibrium ($\chi^2=0.641$, $P>0.05$), so the selected sample had a population representativeness. The concentrations of high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol were significantly higher in the whole blood sample from patients with gallstones than those from healthy subjects (both $P<0.05$). The genotyping results of TaqMan SNP assay showed that 3 tag SNPs were successfully genotyped, and the success rate of genotyping for each tag SNP was greater than or equal to 99.3%. The CG genotype of the positive control *ABCG8* rs11887534 was a SNP mutation site related to the risk of gallstones ($P=0.006$), the CT genotype of the obesity-related gene *BChE* rs1803274 was significantly associated with gallstone disease ($P=1.312\times 10^{-15}$), but the obesity-related gene *BChE* rs1126680 was an irrelevant mutation site to gallstone disease ($P=0.616$). There was a relatively strong correlation between the CT genotype of *BChE* rs1803274 and gallstone risk females (95% $CI=0.237-0.772$, $P=0.009$).

Conclusion: In Han population of Guizhou province, the SNPs of the *BChE* gene is closely related to the risk of gallstones. The risk of gallstones is increased in individual, especially in women with *BChE* variant rs1803274.

Key words

Cholecystolithiasis; Polymorphism, Single Nucleotide; Genotyping Techniques

CLC number: R657.4

胆囊结石疾病作为极为常见的消化系统疾病，在西方人群发病率为10%~20%^[1]，我国目前已经接近发达国家水平，达到8%~10%，该病是由于胆固醇代谢的平衡紊乱所引起^[2]。目前对于该疾病的医疗花费已经呈现逐年增长的趋势^[3]。尽管已有大量研究^[4-6]从基因组学、表观遗传学的角度探索胆囊结石的成因，但目前对胆囊结石形成的分子机制仍不十分明确。结石形成的相关危险因素包括，肥胖、2型糖尿病及胰岛素分泌紊乱等。因此，越来越多研究者^[7-9]支持胆囊结石作为一个代谢综合征性质的疾病影响患者健康及生活质量。越来越多的研究^[10-11]开始关注在表观遗传领域，即环境因素的改变影响基因组的表达与功能从而最终影响胆囊结石的生成。

乙酰胆碱水解酶 (cholinesterase, ChE) 是一类在体内催化乙酰胆碱水解的酶类。ChE以两种形式存在于体内：其一为乙酰胆

碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE)，主要分布在神经组织中；其二为丁酰胆碱酯酶 (butyrylcholinesterase, BChE)，作为已被公认的重要脂肪代谢调控参与者，其主要分布在肠黏膜、肝脏、胰腺和血浆中，大量研究已确立了BChE与异常的脂肪代谢具有重要关联。这种联系在糖尿病患者、脂肪肝患者和超重患者中尤为明显，表现为血清总胆碱酯酶均升高^[12-13]。作为肥胖相关基因，BChE的表达异常与脂质代谢失常有明显的关系，而胆囊结石疾病作为代谢异常综合征已被证明与肥胖密切相关^[14-15]。目前尚未有发表任何关于肥胖相关基因*BChE* rs1126680以及rs1803274单核苷酸多态性 (SNP) 突变与胆囊结石发病风险相关的研究。在贵州地区汉族人群中这些SNP与胆囊结石的发病风险相关性就更不明确。本研究在受试人群中筛选*BChE* rs1126680以及rs1803274两个突变位点与人群中的年龄、性

别、体质指数 (BMI) 状态进行相关性分析。最后通过TaqMan® SNP基因分型工具对收集的样本进行分型检测, 以期探讨这两个位点SNP在受试人群中胆囊结石发病的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

所有的胆囊结石疾病病例和健康对照样本分别来源于2013—2016年贵州医科大学附属医院肝胆外科因胆囊结石疾病进行住院治疗的患者, 以及于贵州医科大学附属医院体检中心进行体检的健康人群。研究协议及试验流程经贵州医科大学附属医院伦理委员会批准并进行全程监督 (伦理批准号: GYGDWK-01), 整项研究获得所有受检测参与者的书面知情同意。从296例受试者中获得其合格的全血样品, 其中包括胆囊结石疾病患者171例, 健康对照组人群125例。合并有肝、肾及内分泌系统疾病的胆囊结石患者不被纳入该项研究。患者及健康体检者入组后, 均签署知情同意书, 采全血样本10 mL, 提取DNA。

1.2 研究方法

1.2.1 人基因组DNA的提取及纯化 利用MagCore Compact核酸抽提仪(芮宝生医股份公司, 台湾), 以MagCore Genomic DNA Whole Blood Kit (Cat.No.MGB400-04) 试剂盒提取全血基因组DNA, 取DNA样本2 μL用NanoDrop测定DNA纯度和浓度, 确保OD260/OD280>1.8至2.0之间。

1.2.2 TaqMan® 荧光探针检测及SNP基因分型 3个SNP基因型的探针序列及基因信息见表1。反应体系是由20×, 40×, 80×TaqMan® Genotyping Assay以及TaqMan® Genotyping Master Mix, nuclease-free水所组成。标准的PCR反应体系的建立应当为5 μL体系/孔(384孔PCR反应板); 10 μL体系/孔(96孔PCR反应板), 按照标准建立反应体系。采用安捷伦mx3000p™序列检测系统(Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)利用VIC®和FAM™两个荧光检测通道进行基因变异检测。绘制位基因分型/SNP实时荧光定量散点分布图, 并进行等位基因分型/SNP实时荧光定量最终结果判定^[16-18]。

表1 探针序列及基因信息

Table 1 Probe sequence and gene information

基因 SNP 编号	Cytogenetic Band 编码	NCBI 基因区段编码	序列
ABCG8: rs11887534	2p21	44066247	GCTGCCGAAAGGGGCCACTCCCCAG[C/G] ATACCTCGGTGAGTGAGCAATGGGA
<i>BChE</i> : rs1803274	3q26.1	165555125	ACCCGATTCTCTGCAACAAAGATGG[C/T] AAAGTTTGCAAGGAGTGAAAAATCAT
<i>BChE</i> : rs1126680	3q26.1	165491280	AATCCTGCTTTCCACTCCCATTCTG[C/T] TTCATCAATATTTCTGTAATAATAT

1.2.3 *BChE* 基因 2 个多态位点与胆囊结石发病风险分析 为了分析 *BChE* rs1126680 以及 rs1803274 等位基因基因型与胆囊结石疾病的临床特征相关性, 采用二元 Logistic 回归分析的方法进行相关评估。关于 crude odds ratio 的计算, 以是否发生胆囊结石疾病作为因变量, 而 rs1126680 以及 rs1803274 的基因分型则作为独立变量。通过 Logistic 回归分析将等位基因的分型数据与胆囊结石疾病的发生作为独立危险因素进行建模判断, 更进一步的将胆囊结石的发生通过危险分层的方法与年龄, 性别, BMI 进行确定与调整。

1.3 统计学处理

所有的生化指标以及基因表达数据均采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。对计量资料的组间比较使用 *t* 检验。等位基因频率计算采用的是直接计数方法, 采用 Pearson χ^2 检验或者 Fisher's 确切分析。使用 Hardy-Weinberg 平衡以及各等位基因型样本大小的差异。采用二元 Logistic 回归分析的方法进行疾病危险因素评估。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 资料分析

胆囊结石疾病组与健康人群除在血液中,低密度脂蛋白(LDLC)与高密度脂蛋白(HDLC)存在明显差异($P=0.028$ 、 $P=0.015$),其余临床指标的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。胆囊结石患者组平均年龄为(46.1 ± 9.2)岁,健康对

照组平均年龄为(53.2 ± 5.6)岁,两者之间差异无统计学意义($P=0.267$)。其中胆囊结石患者组(男72例,女99例)和健康对照组(男51例,女74例)性别差异无统计学意义($P=0.905$),组间具有可比性(表2)。等位基因位点基因频率分布符合Hardy-Weinberg平衡定律($\chi^2=0.641$, $P>0.05$),选择的样本具有群体代表性。

表2 受试者临床特征分析

Table 2 The clinical features of the studied subjects

项目	胆囊结石疾病组 (n=171)	健康对照组 (n=125)	P
性别 [n (%)]			
男	72 (42.1)	51 (40.8)	0.905
女	99 (57.9)	74 (59.2)	
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	46.1 ± 9.2	53.2 ± 5.6	0.267
BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	24.9 ± 3.1	24.6 ± 2.9	0.889
AST (U/L, $\bar{x} \pm s$)	34.07 ± 17.8	30.5 ± 20.4	0.668
ALT (U/L, $\bar{x} \pm s$)	33.2 ± 19.3	29.2 ± 21.6	0.867
LDLC (mg/dL, $\bar{x} \pm s$)	130.7 ± 35.1	113.3 ± 28.9	0.015
HDLC (mg/dL, $\bar{x} \pm s$)	46.8 ± 10.5	51.8 ± 12.0	0.028

2.2 ABCG8 rs11887534, BChE rs1803274 以及 rs1126680 的等位基因频率分布

TaqMan[®] 探针基因分型结果显示,3个标签SNP成功分型,并且每个标签SNP的分型成功率99.3% (图1)。ABCG8基因(D19H) rs11887534作为阳性对照与文献报道的结果一致^[46]。BChE rs1803274 ($P=1.312 \times 10^{-15}$)多态性与胆囊结石疾病的发生存在相关性。与对照组相比随着rs1803274杂合子等位基因的增加,人群患胆囊结石疾病的风险将会增加。然而肥胖相关基因BChE rs1126680 ($P=0.616$)与胆囊结石疾病无关(表3-4)。

2.3 BChE rs1803274 与胆囊结石临床指标的关联性分析

对胆囊结石受试组各等位基因的基因表型,也就是携带纯合子CC,杂合子CT和纯合子TT基因型的BChE rs1803274的相关数据进行关联分析。通过Logistic回归分析将等位基因的分型数据与胆囊结石疾病的发生作为独立危险因素进行建模判断,更进一步的将胆囊结石的发生通过危险分层的方法与年龄,性别和BMI进行确定与调整。BChE rs1803274杂合子CT突变可以作为胆囊结石疾病发病的独立遗传风险因素。Logistic回归分析的建模与结果表明,在女性人群中BChE rs1803274杂合子CT基因型将比纯合子CC及纯合子TT存在更高的胆囊结石疾病的发病风险(95% CI=0.237~0.772, $P=0.009$)。

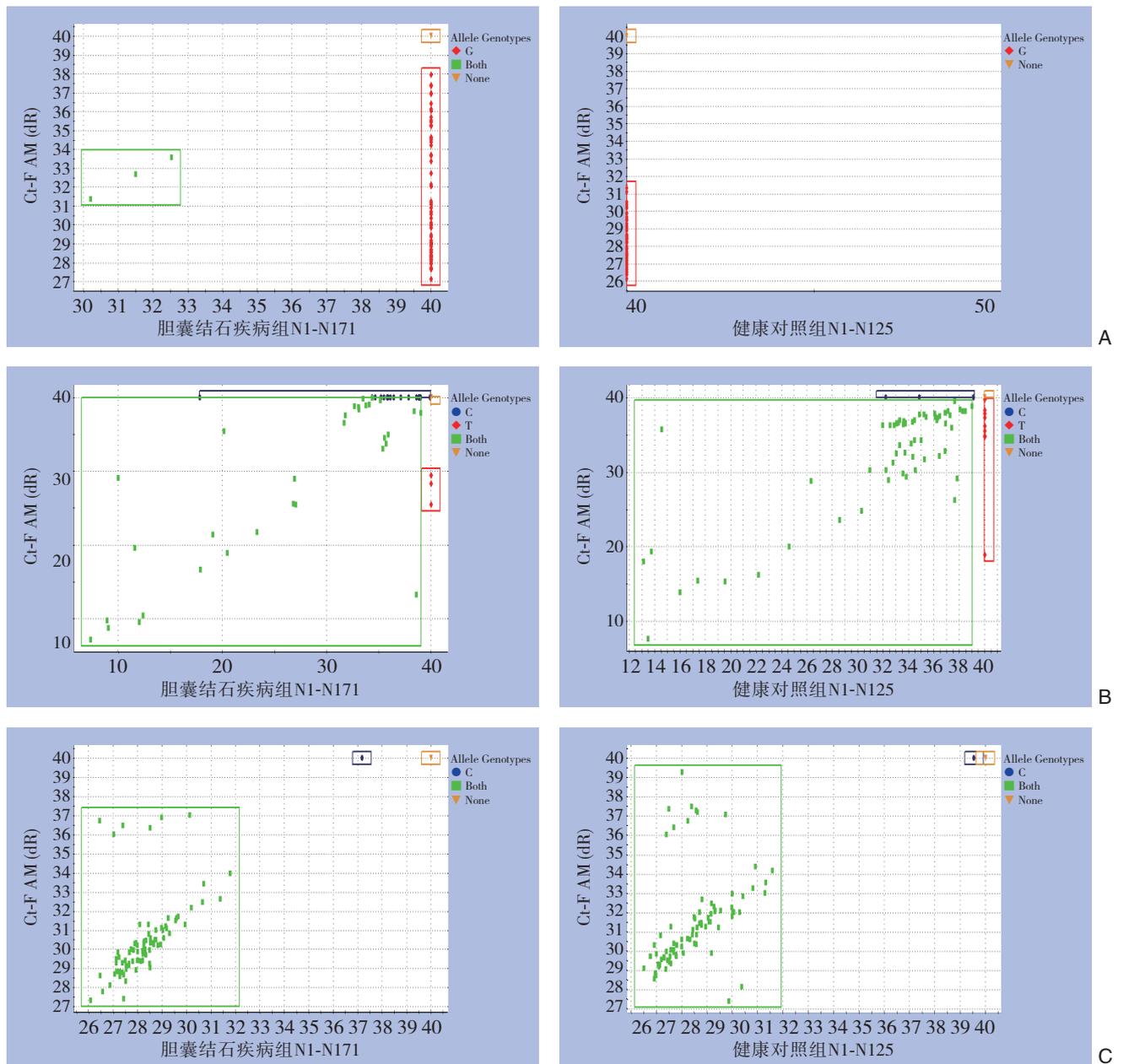


图 1 基因分型散点图 A: rs11887534 分型; B: rs1803274 分型; C: rs1126680 分型

Figure 1 Scatter plots of genotyping A: The rs11887534; B: The rs1803274; C: The rs1126680

表 3 目标等位基因 SNP 信息

Table 3 Information of the target alleles

基因名称	等位基因	NCBI SNP 编号	频率分布
BChE	CC, CT, TT	rs1803274	90:167:39
BChE	CC, CT, TT	rs1126680	3:293:0
ABCG8: D19H	CC, CG, GG	rs11887534	0:286:10

表 4 胆囊结石患者目标基因 SNP 突变频率 [n (%)]

Table 4 Frequency of mutation of the SNPs of the target genes in patients with gallstones [n (%)]

基因名称	胆结石疾病组 (n=171)	健康对照组 (n=125)	P
BChE: rs1803274			
CT	63 (36.8)	104 (83.2)	1.312E-15
CC+TT	108 (63.2)	21 (16.8)	
BChE: rs1126680			
CT	169 (98.8)	124 (99.2)	0.616
CC+TT	2 (1.2)	1 (0.8)	
ABCG8: D19H			
CG	10 (5.8)	0 (0)	0.006
GG	161 (94.2)	125 (100.0)	

3 讨论

胆囊结石疾病在欧美发达地区是非常普遍的一种消化系统疾病,和亚洲及非洲人群相比,其发病率更高^[1]。这种差异被认为可能与饮食习惯和遗传因素有关^[19-22]。在296例受试者中,包括171例胆结石受试者以及125例健康对照样本中,随着*BChE*基因rs1803274突变,胆结石疾病的发病风险明显增加。rs1803274杂合子CT在贵州省汉族受试人群中与胆结石发病相关。作为阳性对照,所有*ABCG8* D19H的突变与临床情况类似于以前的相关报道^[23],这也同时证明了实验数据的可靠性。本研究还比较了胆结石患者与健康对照组的相关临床特征,胆结石患者组的LDLC均明显高于对照组,然而胆结石患者组的HDL则明显低于健康组。

胆囊结石的形成是受多基因调控的复杂过程,该疾病受到遗传和环境的双重影响,是一种代谢紊乱综合征。胆结石形成的遗传易感、危险因素主要包括年龄,性别,肥胖,以及特定药物的使用^[24]。大量研究已确立了*BChE*与异常的脂肪代谢具有重要关联。这种联系在糖尿病患者、脂肪肝患者和超重患者中尤为明显,表现为血清总胆碱酯酶均升高。Cucuianu等^[12]报道2型糖尿病体质质量超重的患者,其血清*BChE*显著升高,并且提出*BChE*对血清胰岛素、游离脂肪酸和C肽的表达具有明显的调控作用。该研究还指出糖尿病疾病模型犬血清*BChE*水平显著升高,合并肥胖的犬血清*BChE*含量进一步增加。糖尿病模型家兔*BChE*高于对照组,给予抗胆碱酯酶药溴化斯的明治疗后,空腹血糖含量明显下降^[25]。研究^[26]提出血清*BChE*升高是脂肪肝的突出生化指标的观点,血清中*BChE*指标更加能够反映肝脏对脂肪代谢能力。随着我国经济的飞速发展,中国人群饮食总体热量逐年增高^[27]。人群的运动量开始减少,脂肪消耗也减少,从而极易造成脂肪堆积,引发高脂血症和肥胖症^[28]。值得注意的是,在糖尿病合并高脂血症的患者中,体内脂肪酸合成和转化增加,肝细胞内的脂肪增多,脂肪变性的肝细胞数量增加,导致肝中酰基辅酶A大量累积,其进一步代谢产物可产生大量酰基胆碱,而正是酰基胆碱成为血清*ChE*的主要底物。所以血清中*BChE*含量升高可能是由于大量底物诱导肝合成酶增加而形成^[29]。

*BChE*作为肥胖相关基因,其表达出现异常提示着紊乱的脂质代谢过程,这与胆结石疾病的发生有着极强的联系^[30]。

*BChE*基因在脂质代谢及代谢紊乱综合征的发生发展过程中扮演极为重要的角色,但是,*BChE*基因与胆结石疾病的联系及该基因SNP突变对胆结石产生的相关研究却仍属空白。本研究通过病例对照研究探讨贵州地区汉族人群肥胖基因*BChE*基因SNP位点与胆结石疾病发病风险的相关性。选取171例贵州省汉族胆结石患者和125例健康对照者入组。采用TaqMan[®]探针技术,对肥胖相关基因*BChE* rs1126680、rs1803274进行基因分型。发现随着*BChE* rs1803274 SNP突变,人群患胆结石疾病的风险将会升高,更加增加了女性罹患胆结石的发病风险。然而肥胖相关基因*BChE* rs1126680为与胆结石疾病发病风险无意义的突变位点。本研究为胆结石的成因研究及胆结石遗传易感性检测相关研究提供了最新的工作基础。

参考文献

- [1] Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(2):376-386. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.015.
- [2] Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century?[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2005, 7(2):132-140. doi: 10.1007/s11894-005-0051-8.
- [3] Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, et al. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis[J]. *Hepatology*, 1997, 26(4):809-818. doi: 10.1002/hep.510260401.
- [4] Portincasa P, Wang DQ. Intestinal absorption, hepatic synthesis, and biliary secretion of cholesterol: where are we for cholesterol gallstone formation?[J]. *Hepatology*, 2012, 55(5):1313-1316. doi: 10.1002/hep.25604.
- [5] 郭怀斌,潘毓,暴雷,等.瘦素对血脂及胆汁成分的调节在胆结石胆固醇结石形成中的作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(2):204-209. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.02.012.
- Guo HB, Pan Y, Bao L, et al. The regulation of leptin on blood lipids and bile components and its effect on gallbladder cholesterol stone formation[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(2):204-209. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.02.012.

- [6] 柏强善, 阴继凯, 袁利娟, 等. 一种优化改良的胆汁蛋白质组学研究方法[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(2):187-192. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.02.009.
- Bai QS, Yin JK, Yuan LJ, et al. An optimized and improved method for bile proteomic analysis[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(2):187-192. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.02.009.
- [7] 李福利, 方征, 夏咸军, 等. 多功能蛋白聚糖Versican与TNF- α 在胆囊癌组织的表达及意义[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(2):225-230. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.012.
- Li FL, Fang Z, Xia XJ, et al. Expressions of Versican and TNF- α in gallbladder carcinoma tissue and their significance[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(2):225-230. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.012.
- [8] Rakić M, Patrlj L, Kopljar M, 等. 胆囊癌的临床诊疗现状与挑战[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(2):157-161. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.001.
- Rakić M, Patrlj L, Kopljar M, et al. Current status and challenges in diagnosis and treatment of gallbladder cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(2):157-161. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.001.
- [9] Ata N, Kucukazman M, Yavuz B, et al. The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone disease[J]. Can J Gastroenterol, 2011, 25(5):274-276. doi: 10.1155/2011/356761.
- [10] Mazzi EA, Soliman KF. Basic concepts of epigenetics: impact of environmental signals on gene expression[J]. Epigenetics, 2012, 7(2):119-130. doi: 10.4161/epi.7.2.18764.
- [11] Lammert F, Wang DQ, Hillebrandt S, et al. Spontaneous cholecysto- and hepatolithiasis in *Mdr2*^{-/-} mice: a model for low phospholipid-associated cholelithiasis[J]. Hepatology, 2004, 39(1):117-128. doi: 10.1002/hep.20022.
- [12] Cucuianu M, Nistor T, Hâncu N, et al. Serum cholinesterase activity correlates with serum insulin, C-peptide and free fatty acids levels in patients with type 2 diabetes[J]. Rom J Intern Med, 2002, 40(1/4):43-51.
- [13] Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis[J]. Gastroenterology, 2001, 120(6):1459-1467. doi: 10.1053/gast.2001.23947.
- [14] Poupon R, Rosmorduc O, Boëlle PY, et al. Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: a study of 156 consecutive patients[J]. Hepatology, 2013, 58(3):1105-1110. doi: 10.1002/hep.26424.
- [15] Condat B, Zanditenas D, Barbu V, et al. Prevalence of low phospholipid-associated cholelithiasis in young female patients[J]. Dig Liver Dis, 2013, 45(11):915-919. doi: 10.1016/j.dld.2013.04.002.
- [16] 孙诚谊, 江建新, 潘耀振, 等. KAP-1对胰腺癌细胞Capan-2上皮细胞间质转化的促进作用[J]. 中华消化外科杂志, 2013, 12(8):586-591. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2013.08.007.
- Sun CY, Jiang JX, Pan YZ, et al. Effects of KAP-1 in promoting the epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cell line Capan-2[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2013, 12(8):586-591. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2013.08.007.
- [17] 武亚运, 董晓强, 王勇攀, 等. MDM2基因启动子区rs2279744位点单核苷酸多态性与乳腺癌发病关系的Meta分析[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(11):1422-1430. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.11.009.
- Wu YY, Dong XQ, Wang YP, et al. Association between single nucleotide polymorphisms of rs2279744 locus in MDM2 promoter region and risk of breast cancer: a Meta-analysis[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(11):1422-1430. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.11.009.
- [18] 陈银河, 刘晓敏. 亚甲基四氢叶酸还原酶C677T单核苷酸多态性与腹腔静脉血栓易感性关系的Meta分析[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(12):1757-1765. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.12.015.
- Chen YH, Liu XM. Association between single nucleotide polymorphisms at C677T of methylenetetrahydrofolate reductase gene and susceptibility to splanchnic vein thrombosis: a Meta-analysis[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(12):1757-1765. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.12.015.
- [19] Sterne JA, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis[J]. J Clin Epidemiol, 2001, 54(10):1046-1055. doi: 10.1016/s0895-4356(01)00377-8.
- [20] 李春艳, 赵欣, 樊宁, 等. 核受体基因在家族遗传性胆囊胆固醇结石患者肝组织中表达的变化[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(2):166-172. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.006.
- Li CY, Zhao X, Fan N, et al. Changes in expressions of nuclear receptor genes in liver tissue of patients with hereditary cholesterol gallstone[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(2):166-172. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.006.
- [21] 刘强, 陈士水, 邵慧成, 等. 保胆取石术后结石复发的相关影响因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(8):983-988. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.08.006.
- Liu Q, Chen SS, Shao HC, et al. Analysis of factors associated with postoperative stone recurrence after gallbladder-preserving cholecystolithotomy[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(8):983-988. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.08.006.
- [22] 杨杰, 何群, 周军, 等. 胆囊癌危险因素的单中心回顾性分析[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(8):939-944. doi:10.3978/j.issn. 1005-

- 6947.2018.08.001.
- Yang J, He Q, Zhou J, et al. Single-center retrospective analysis of risk factors for gallbladder cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(8):939-944. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.08.001.
- [23] Kuo KK, Shin SJ, Chen ZC, et al. Significant association of ABCG5 604Q and ABCG8 D19H polymorphisms with gallstone disease[J]. Br J Surg, 2008, 95(8):1005-1111. doi: 10.1002/bjs.6178.
- [24] Grünhage F, Acalovschi M, Tirziu S, et al. Increased gallstone risk in humans conferred by common variant of hepatic ATP-binding cassette transporter for cholesterol[J]. Hepatology, 2007, 46(3):793-801. doi: 10.1002/hep.21847.
- [25] Leevy CB, Koneru B, Klein KM. Recurrent familial prolonged intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with chronic liver disease[J]. Gastroenterology, 1997, 113(3):966-972. doi: 10.1016/s0016-5085(97)70193-8.
- [26] 周侠, 游娜, 徐家蓉, 等. 2型糖尿病、非酒精性脂肪肝与血清胆碱酯酶的关系探讨[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(5):140-145. doi:10.11969/j.issn.1673-548X.2017.05.035.
- Zhou X, You N, Xu JR, et al. Relationships between Type 2 Diabetes, Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Serum Cholinesterase Concentration[J]. Journal of Medical Research, 2017, 46(5):140-145. doi:10.11969/j.issn.1673-548X.2017.05.035.
- [27] 张栋, 喻超, 赵小毅, 等. 高浓度葡萄糖对人结肠癌上皮细胞 Caco-2 细胞胆固醇吸收的影响及机制研究[J]. 中华消化外科杂志, 2016, 15(6):622-627. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.06.018.
- Zhang D, Yu C, Zhao XY, et al. Effect and mechanism of high concentration glucose on cholesterol absorption of human colon cancer epithelial Caco-2 cells[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2016, 15(6):622-627. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.06.018.
- [28] Lee JY, Keane MG, Pereira S. Diagnosis and treatment of gallstone disease[J]. Practitioner, 2015, 259(1783):15-19.
- [29] Froutan Y, Alizadeh A, Mansour-Ghanaei F, et al. Gallstone disease founded by ultrasonography in functional dyspepsia: prevalence and associated factors[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(7):11283-11288.
- [30] Adamski J, Jamensky L, Ross J, et al. Anaphylactoid-like reactions in a patient with HyperLp(a)lipidemia undergoing LDL apheresis with dextran sulfate adsorption and herbal therapy with the spice turmeric [J]. J Clin Apher, 2010, 25(6):354-357. doi: 10.1002/jca.20254.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 詹磊, 孙诚谊. 贵州地区汉族人群 *BChE* 基因单核苷酸多态性与胆囊结石发病风险相关性分析[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(2):125-132. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.02.001

Cite this article as: Zhan L, Sun CY. Relationship between single nucleotide polymorphism of *BChE* gene and risk of gallstone disease in Han population from Guizhou[J]. Chin J Gen Surg, 2021, 30(2):125-132. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.02.001



微信扫一扫
关注该公众号

敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(微信号: ZGPTWKZZ), 我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知等, 以及国内外最新研究成果与进展等。同时, 您也可在微信上留言, 向我们咨询相关问题, 并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是我们在移动互联网时代背景下的创新求变之举, 希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码, 关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部