

GPX4 基因多态性与非贲门胃癌的关系

陈雅茹^{1*}, 高芳^{2*}, 董文杰¹, 褚宁¹, 贾彦彬¹

(包头医学院¹ 基础医学与法医学院、² 医学技术与麻醉学院, 包头 014040)

摘要 目的 探讨谷胱甘肽过氧化酶 4 (GPX4) 基因单核苷酸多态性 (SNP) 在非贲门胃癌发病风险中的作用。方法 选取 1 031 例对象, 包括 506 例正常体检者和 525 例非贲门胃癌患者; 对 GPX4 基因 rs4807542、rs713041、rs2074451、rs3746162 四个位点使用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 的方法进行基因分型; 用非条件性 Logistic 回归计算各位点在 4 种遗传模型下与非贲门胃癌发病风险的关联性。结果 rs713041 的 CT + TT 基因型相对于 CC 基因型而言降低了非贲门胃癌的发病风险 ($OR = 0.699, 95\% CI: 0.537 \sim 0.910$); rs2074451 的 GT + TT 基因型相对于 GG 基因型而言降低了非贲门胃癌的发病风险 ($OR = 0.681, 95\% CI: 0.520 \sim 0.893$); 由 GPX4 四个 SNP 构建的 G-C-G-C 单体型与非贲门胃癌发病风险增加相关 ($OR = 1.262, 95\% CI: 1.035 \sim 1.539$)、G-T-T-C 单体型与非贲门胃癌发病风险降低相关 ($OR = 0.784, 95\% CI: 0.656 \sim 0.937$); GPX4 rs4807542、rs713041、rs2074451、rs3746162 的四阶交互作用在非贲门胃癌的发生风险中起到了协同效应 ($P < 0.05$)。结论 GPX4 rs713041、rs2074451 与非贲门胃癌易感性相关; 由 GPX4 rs4807542、rs713041、rs2074451、rs3746162 构成的 G-C-G-C 单体型是非贲门胃癌发病的危险因素, 而 G-T-T-C 单体型是保护因素; GPX4 rs4807542、rs713041、rs2074451、rs3746162 的交互作用与非贲门胃癌的发生密切相关。

关键词 谷胱甘肽过氧化酶 4; 单核苷酸多态性; 非贲门胃癌; 单体型

中图分类号 R394.5

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)03-0399-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.03.003

胃癌 (gastric cancer, GC) 是一种致死率高的恶性肿瘤, 2022 年胃癌新发病例排我国癌症发病率第五位, 病死率排我国癌症死亡率第三位^[1]。铁死亡是近些年的研究热点之一, 其有两大系统: 氧化系统和抗氧化系统, 二者动态调节着铁死亡。谷胱甘肽过氧化酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 是抗氧化系统的核心因子之一, 其主要通过抵抗细胞脂质过氧化, 进而抵御铁死亡。此外, GPX4 参与癌症相关基因及药物调控肿瘤发生发展的过程^[2], 是胃癌分子遗传学研究的重要候选基因。目前关于 GPX4 基因多态性与胃癌的研究还没有被报道过。胃癌分为胃非贲门癌和贲门癌, 由于二者在流行病学、病因和病理等方面均存在较大差异, 贲门癌与食管癌更为相似。为保证样本的均质性, 该研究将患者限制

为非贲门胃癌。实验共选取包头汉族 1 031 例样本, 旨在分析 GPX4 基因多态性与非贲门胃癌发生风险的关联, 为非贲门胃癌易感人群的筛查提供新思路。

1 材料与方法

1.1 病例资料 所有样本的选择标准在文献^[3-4]中已有说明。本研究共选取 1 031 例样本进行研究, 其中, 病例组为 525 例经包头市肿瘤医院组织病理学诊断的非贲门胃癌患者, 均为新发病例, 且未接受过放化疗。对照组为 506 例来自包头医学院第一、第二附属医院的正常体检者, 均没有癌症病史、遗传病史和明显的胃部疾病史。在病例组中, 男性患者 396 例 (75.4%), 女性患者 129 例 (24.6%); 年龄 25~89 (61.26 ± 10.65) 岁。在正常对照组中, 男性有 365 例 (72.1%), 女性有 141 例 (27.9%); 年龄 26~95 (61.99 ± 10.36) 岁。病例组和对照组在性别、年龄方面的分布均无差异 (性别: $\chi^2 = 1.446, P = 0.229$; 年龄: $t = 1.117, P = 0.264$)。所有样本均为在包头地区居住 5 年以上的汉族人群, 互相无血缘关系。所有对象均签署知情同意书。包头医学院医学伦理委员会已批准本研究, 批准号: 包医

2024-12-15 接收

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金 (编号: 2024MS08079, 2021MS08054); 包头医学院创新团队发展计划 (编号: bycxt-d-06); 包头医学院科学研究基金项目 (编号: BYJJ-GDJY202313)

作者简介: 陈雅茹, 女, 硕士研究生;

贾彦彬, 女, 教授, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: jyb690318@hotmail.com

* 对文本具有同等贡献

伦审人体 2021 第(006)号。

1.2 方法

1.2.1 SNP 的选择 *GPX4* 基因 SNP 的选择标准为:①在目前已有的报道中,与疾病的发生发展及预后、治疗等相关;②HapMap 数据库显示所选取的 SNP 在中国汉族人群中最小等位基因频率 $\geq 5\%$;③所选取的 SNP 在中国汉族人群中与其他 SNP 的连锁不平衡值 $r^2 > 0.8$ 。按照筛选标准,本研究对 *GPX4* rs4807542、rs713041、rs2074451、rs3746162 四个 SNP 与非贲门胃癌发生风险的关联性进行了分析。

1.2.2 基因分型 提取所有研究样本的全血基因组 DNA,基因组 DNA 提取试剂盒购自北京天根生化科技有限公司。使用 Primer 3 在线软件设计引物并由上海生工生物工程有限公司合成,引物序列见表 1。PCR 体系见表 2,PCR 反应条件为:94 °C 预变性 5 min;94 °C 变性 30 s,在各位点退火温度退火 30 s,72 °C 延伸 60 s,共循环 30 次;最后 72 °C 延伸 5 min。退火温度及 PCR 长度见表 1。各位点的 PCR 产物在相应的限制性内切酶作用下,形成对应的酶

切产物,酶切体系见表 2。酶切完成后,将所得产物上样至 2.5% 的琼脂糖凝胶中进行电泳,电泳结束后将凝胶置于凝胶成像仪中曝光,通过片段的大小来判断基因型,酶切后各位点的片段长度及反应条件见表 1。

1.3 统计学处理 实验数据处理共分为 3 个部分:①使用 SPSS 26.0 软件进行分析:分别采用 t 检验和 χ^2 检验分析对照组和病例组间年龄和性别的差异;采用 χ^2 检验分析对照组中 *GPX4* 基因各位点的基因型分布,看其是否遵循 Hardy-Weinberg 平衡;对性别、年龄进行调整,并在共显性、显性、隐性、超显性 4 种遗传模型下,采用非条件性 Logistic 回归计算比值比 (odds ratio, OR) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI),分析各 SNP 基因型与非贲门胃癌发病风险的关系;计算赤池信息准则 (akaike information criterion, AIC) 以及贝叶斯信息准则 (bayesian information criterion, BIC),AIC 和 BIC 值最小的模型为最佳模型。②使用 SHEsis 软件构建 *GPX4* 基因 SNP 的单体型,并分析单体型与非贲门胃癌发生风险的关系。③使用广义多因子降维方

表 1 PCR 引物序列和长度及酶切条件

Tab.1 PCR primer sequence, length and digestion conditions

SNP	Primer sequence (5'-3')	Annealing temperature(°C)	PCR length (bp)	Restriction enzyme	Digestion temperature(°C)	Length of fragment after digestion (bp)
rs4807542	F:TTGTCGGCTGGACGAGG	65	148	AfeI	37	GG:148
	R:CCGGCGCTAGCTACCAT					AG:61,87,148
rs713041	F:GACCTGCCCCACTATTCTA	58	221	StyI	37	AA:61,87
	R:GTCTGTTTATCCCAAGG					CC:62,159
rs2074451	F:GGGGTGCAGTGAATCTGG	65	218	EcoNI	37	CT:62,97,159
	R:CTGTTCTCGGGCCTCTG					TT:62,97
rs3746162	F:TGTAAGTGGGCACCATAGC	61.5	233	BstEII	37	GG:88,130
	R:GACGTTGTCATCGTTGATGC					GT:88,130,218
						TT:218
						CC:71,162
						CT:71,162,233
						TT:233

表 2 PCR 反应体系和酶切反应体系

Tab.2 PCR reaction system and digestion reaction system

Reaction system	Item	Volume(μ l)
PCR reaction system(25 μ l)	2 \times Taq Master Mix	12.5
	ddH ₂ O	8.5
	DNA 模版	2
	上/下游引物	1 /1
digestion reaction system(10 μ l)	10 \times NE Buffer	1
	ddH ₂ O	6.8
	PCR 产物	2
	限制性内切酶	0.2

法分析 *GPX4* 基因 SNP-SNP 的交互作用对于非贲门胃癌发生的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *GPX4* 基因各 SNP 与非贲门胃癌发病风险的关系

检测正常对照中 *GPX4* 基因 rs4807542、rs713041、rs2074451、rs3746162 的基因型分布情况,结果显示各 SNP 均符合 Hardy-Weinberg 平衡 (rs4807542: $\chi^2 = 0.070, P = 0.965$; rs713041: $\chi^2 = 0.787, P = 0.675$; rs2074451: $\chi^2 = 0.396, P = 0.820$; rs3746162: $\chi^2 = 0.052, P = 0.974$); *GPX4* rs713041 在共显性、显性模型下与非贲门胃癌的发病风险关

联,其中显性模型的 AIC (1 426.863) 和 BIC (1 446.617) 最小,为最佳模型,与 CC 基因型相比,rs713041 的 CT + TT 基因型降低了非贲门胃癌的发病风险 ($OR = 0.699, 95\% CI: 0.537 \sim 0.910$); *GPX4* rs2074451 在共显性、显性模型下与非贲门胃癌的发病风险关联,其中显性模型的 AIC (1 426.170) 和 BIC (1 445.923) 最小,为最佳模型,rs2074451 的 GT + TT 基因型相对于 GG 基因型而言降低了非贲门胃癌的发病风险 ($OR = 0.681, 95\% CI: 0.520 \sim 0.893$); *GPX4* rs4807542、rs3746162 与非贲门胃癌的发病风险无关联,见表 3。

2.2 *GPX4* 基因单体型与非贲门胃癌发病风险的关系

表 3 *GPX4* 基因各 SNP 与非贲门胃癌发病风险的关系 [n(%)]

Tab.3 Relationship between SNP of *GPX4* gene and risk of non-cardia gastric cancer [n(%)]

SNP	Model	Genotype	Control group	Case group	OR(95% CI) *	P value	AIC	BIC
rs4807542	Codominant	GG	374(73.9)	378(72.0)	1		1 433.749	1 453.502
		AG	123(24.3)	140(26.7)	1.129(0.851-1.496)	0.400		
		AA	9(1.8)	7(1.3)	0.753(0.277-2.048)	0.578		
	Dominant	GG	374(73.9)	378(72.0)	1		1 433.494	1 453.247
		AG + AA	132(26.1)	147(28.0)	1.103(0.837-1.453)	0.486		
	Recessive	GG + GA	497(98.2)	518(98.7)	1		1 433.591	1 453.344
		AA	9(1.8)	7(1.3)	0.729(0.269-1.978)	0.535		
		Superdominance	GG + AA	383(75.7)	385(73.3)	1		1 433.194
			AG	123(24.3)	140(26.7)	1.135(0.857-1.504)	0.376	
rs713041	Codominant	CC	142(28.1)	189(36.0)	1		1 428.868	1 448.622
		CT	265(52.4)	245(46.7)	0.699(0.529-0.923)	0.012		
		TT	99(19.6)	91(17.3)	0.700(0.489-1.004)	0.052		
	Dominant	CC	142(28.1)	189(36.0)	1		1 426.863	1 446.617
		CT + TT	364(71.9)	336(64.0)	0.699(0.537-0.910)	0.008		
	Recessive	CC + CT	407(80.4)	434(82.6)	1		1 433.252	1 453.005
		TT	99(19.6)	91(17.3)	0.871(0.635-1.196)	0.394		
		Superdominance	CC + TT	241(47.6)	280(53.3)	1		1 430.636
			CT	265(52.4)	245(46.7)	0.796(0.623-1.017)	0.068	
rs2074451	Codominant	GG	129(25.5)	176(33.5)	1		1 427.048	1 446.801
		GT	263(52.0)	250(47.6)	0.699(0.525-0.930)	0.014		
		TT	114(22.5)	99(18.9)	0.641(0.450-0.912)	0.013		
	Dominant	GG	129(25.5)	176(33.5)	1		1 426.170	1 445.923
		GT + TT	377(74.5)	349(66.5)	0.681(0.520-0.893)	0.005		
	Recessive	GG + GT	392(77.5)	426(81.1)	1		1 431.953	1 451.706
		TT	114(22.5)	99(18.9)	0.803(0.593-1.087)	0.155		
		Superdominance	GG + TT	243(48.0)	275(52.4)	1		1 432.028
			GT	263(52.0)	250(47.6)	0.840(0.657-1.073)	0.163	
rs3746162	Codominant	CC	372(73.5)	377(71.8)	1		1 433.783	1 453.536
		CT	123(24.3)	139(26.5)	1.133(0.854-1.503)	0.388		
		TT	11(2.2)	9(1.7)	0.771(0.315-1.887)	0.569		
	Dominant	CC	372(73.5)	377(71.8)	1		1 433.502	1 453.255
		CT + TT	134(26.5)	148(28.2)	1.102(0.837-1.450)	0.490		
	Recessive	CC + CT	495(97.8)	516(98.3)	1		1 433.569	1 453.522
		TT	11(2.2)	9(1.7)	0.748(0.306-1.825)	0.523		
		Superdominance	CC + TT	383(75.7)	386(73.5)	1		1 433.149
			CT	123(24.3)	139(26.5)	1.140(0.860-1.511)	0.363	

* Adjuste for gender and age factors

关系 由 *GPX4* rs4807542、rs713041、rs2074451、rs3746162 四个位点构建出了 5 种单体型(频率小于 3% 的单体型不进行统计): A-C-G-C、G-C-G-C、G-C-G-T、G-C-T-C、G-T-T-C。其中, G-C-G-C 单体型与非贲门胃癌发病风险增加相关($OR = 1.262, 95\% CI: 1.035 \sim 1.539$), G-T-T-C 单体型与非贲门胃癌的发病风险降低相关($OR = 0.784, 95\% CI: 0.656 \sim 0.937$), 见表 4。

2.3 *GPX4* 基因 SNP-SNP 的交互作用与非贲门胃癌发病风险的关系 结果显示, *GPX4* rs4807542、rs713041、rs2074451 和 rs3746162 构建的交互作用模型中, 四阶模型交叉验证一致率最大、准确率最高、差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明 *GPX4* rs4807542、rs713041、rs2074451 和 rs3746162 与非贲门胃癌发病风险相关联, 见表 5。

3 讨论

胃癌是一种集个体遗传因素和环境因素共同作用的多基因复杂疾病。铁死亡是一种调节性细胞死亡, 其最重要的生理功能之一就是抑制肿瘤。而 *GPX4* 主要通过抑制脂质过氧化物的形成, 进而抑制铁死亡。研究^[5-6]表明, *GPX4* 在胃癌中异常表达, 是通过抑制铁死亡促进胃癌发生发展的关键分子之一, 并受到胃癌细胞内多种信号通路和相关因子的调控^[2,7], 因此, *GPX4* 基因是胃癌变分子遗传学研究重要的候选基因, 其基因多态性可能是潜在的胃癌变遗传易感性的生物标志物。因此, 本实验选取了 *GPX4* rs4807542、rs713041、rs2074451、rs3746162 四个 SNP 进行研究。

GPX4 是一种硒蛋白, 其功能和活性的关键是硒作为硒代半胱氨酸残基掺入 *GPX4* 的催化中心, 而硒的掺入需要 *GPX4* mRNA 3'-UTR 中特定的 RNA 茎环结构, 因此, 位于 *GPX4* 3'-UTR 中的 SNP 可能会影响 *GPX4* 的功能^[8]。本实验中的 SNP rs713041 T/C 位于此 3'-UTR 区内。研究^[9]显示与 T 等位基因相比, rs713041 C 等位基因可以促进 *GPX4* mRNA 与相关蛋白质的亲和力, 进而促进 *GPX4* 的合成。目前关于 rs713041 与疾病的关系已有许多报道, 但关于这一 SNP 与疾病的关系, 在不同的研究中结果有所不同, 如 Bermano et al^[10] 在苏格兰 546 例人群中研究发现与 C 等位基因相比, rs713041 T 等位基因降低了结直肠癌风险。而 Méplán et al^[11] 在捷克共和国 1 400 多例人群中发现 T 等位基因增加了结直肠癌风险。之后, 一项 Meta 分析显示 T 等位基因携带者与结直肠癌风险增加相关^[12], 与 Méplán 的结果一致。又如在乳腺癌中, Udler et al^[13] 在英格兰人群中发现 rs713041 T 等位基因与乳腺癌诊断后死亡风险增加有关。尽管上述报道的结果不尽相同, 但这些在癌症中的研究表明 rs713041 T/C 突变所产生的功能性后果是深远的, 并且可以调节癌症易感性。此外, rs713041 还与子痫、自身免疫性甲状腺疾病、急性胰腺炎、子宫内膜异位症、阿尔茨海默症、抑郁症和脑卒中等疾病有关。在本实验中, rs713041 的 CT + TT 基因型相比 CC 基因型降低了非贲门胃癌的发病风险, 提示 rs713041 的 CT + TT 基因型可能是包头汉族人群非贲门胃癌发生的保护因素。本研究结果与上述研究结果有所不同, 可能是因为 rs713041 在不同疾病中

表 4 单体型与非贲门胃癌发病风险的关系

Tab. 4 Association of haplotypes with the risk of non-cardia gastric cancer [n (%)]

Haplotype	Control group	Case group	OR(95% CI)	P value
ACGC	123.22(12.2)	141.66(13.5)	1.117(0.862 - 1.448)	0.401 120
GCGC	240.39(23.8)	297.59(28.3)	1.262(1.035 - 1.539)	0.021 477
GCGT	135.81(13.4)	150.32(14.3)	1.070(0.833 - 1.375)	0.594 556
GCTC	33.92(3.4)	27.90(2.7)	0.782(0.470 - 1.300)	0.341 509
GTTC	444.21(43.9)	403.22(38.4)	0.784(0.656 - 0.937)	0.007 285

表 5 SNP-SNP 对非贲门胃癌发病风险的交互作用分析

Tab. 5 Interaction analysis of SNP-SNP and risk of non-cardia gastric cancer development

Model	Training set accuracy	Validation set accuracy	Cross validation Consistency	P value
[rs2074451]	0.540 8	0.532 1	6/10	0.377 0
[rs4807542-rs2074451]	0.548 2	0.522 5	4/10	0.171 9
[rs4807542-rs2074451-rs3746162]	0.557 5	0.523 0	5/10	0.377 0
[rs4807542-rs713041-rs2074451-rs3746162]	0.568 5	0.536 8	10/10	0.010 7

所起的作用不同,也可能与研究所选的人种或人群结构有关。此外,rs3746162 T/C 也位于 *GPX4* 3'-UTR 区,但其在疾病中的研究报道有限。在本实验中,rs3746162 与非贲门胃癌的发病风险无关联。而 Ke et al^[14] 发现 rs3746162 T 等位基因可以增加膀胱癌在单独经尿道电切术治疗后的复发风险 (HR = 5.43, 95% CI: 2.19 ~ 13.46)。本研究结果与之不同,可能是因为 rs3746162 在不同的疾病以及疾病发生发展的不同阶段和治疗中所起的作用不同。

rs2074451 G/T 位于 *GPX4* 的下游区,研究^[13] 发现 rs2074451 与 rs713041 高度相关,且 rs2074451 与乳腺癌生存率关联,与 G 等位基因相比,T 等位基因降低了乳腺癌死亡率。在本实验中,rs2074451 的 GT + TT 基因型相比 GG 基因型,降低了非贲门胃癌的发病风险,提示 rs2074451 的 GT + TT 基因型可能是在包头汉族人群非贲门胃癌发生的保护因素。

rs4807542 A/G 位于 *GPX4* 的外显子区,为同义突变,编码脯氨酸,关于此位点与疾病的关联研究较少。在本研究中,rs4807542 与非贲门胃癌的发病风险无关联。Udler et al^[13] 的研究也显示 rs4807542 与乳腺癌确诊后死亡率无关。而 Zhan et al^[15] 发现 rs4807542 与胆管癌化疗后总生存率相关,AA/AG 基因型的生存率明显优于其他基因型。此外,在药物联合治疗转移性结直肠癌的研究中发现 rs4807542 与西妥昔单抗/FOLFIRI 组的总生存率显著相关,与 AA 和 AG 基因型相比,GG 基因型有更好的总生存率^[16]。本研究结果与上述报道有所不同,可能是因为 rs4807542 在疾病的发生发展与治疗中起的作用不同。

综上所述,*GPX4* rs713041 的 CT + TT 基因型和 rs2074451 的 GT + TT 基因型与非贲门胃癌发病风险降低相关,推测二者可能在包头地区汉族人群非贲门胃癌的发生中起一定保护作用;由 *GPX4* rs4807542、rs713041、rs2074451、rs3746162 构成的 C-G-G-C 单体型是非贲门胃癌发生的危险因素,而 G-T-T-C 单体型是保护因素。关于这四个 SNP 的单体型与疾病的关系还未见有报道,因此还需进一步研究确证;*GPX4* rs4807542、rs713041、rs2074451、rs3746162 存在四阶交互作用,提示这四个 SNP 的协同作用在非贲门胃癌发生风险中可能扮演了一定的角色,为非贲门胃癌早期生物标志物的筛选提供了一定的理论依据和新思路。

本实验也存在一定的局限性,首先,实验的样本量偏少,可能存在一定的样本选择偏倚,致使实验结

果可能出现偏差;其次,一些环境因素可能会促进胃癌的发生,本实验未考虑环境因素的影响,也可能造成结果的偏倚;最后,本实验只初步探讨了 *GPX4* 四个 SNP 与非贲门胃癌发病风险的关系,未在全基因水平上进行关联研究。因此,后续研究应扩大样本量,并在全基因水平上研究 *GPX4* 基因多态性与非贲门胃癌发病风险的确切关系,并分析其与环境因素的交互作用。

参考文献

- [1] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47 - 53. doi:10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [2] Zhang R, Kang R, Tang D. Ferroptosis in gastrointestinal cancer: From mechanisms to implications[J]. *Cancer Lett*, 2023, 561: 216147. doi:10.1016/j.canlet.2023.216147.
- [3] 杨霞,董文杰,高芳,等. VGLL4 基因多态性与非贲门胃癌遗传易感性的关系[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(4): 636 - 9. doi:10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2022.04.024.
- [3] Yang X, Dong W J, Gao F, et al. Association analysis between SNPs in VGLL4 and risk of non-cardia gastric cancer[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2022, 57(4): 636 - 9. doi:10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2022.04.024.
- [4] 王巧巧,高芳,董文杰,等. TAZ 基因多态性与非贲门胃癌的关系[J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(11): 1854 - 8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2023.11.009.
- [4] Wang Q Q, Gao F, Dong W J, et al. Association of TAZ gene polymorphisms with non-cardia gastric cancer[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2023, 58(11): 1854 - 8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2023.11.009.
- [5] Hu C, Zu D, Xu J, et al. Polyphyllin B suppresses gastric tumor growth by modulating iron metabolism and inducing ferroptosis[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(4): 1063 - 79. doi:10.7150/ijbs.80324.
- [6] Zhao L, Peng Y, He S, et al. Apatinib induced ferroptosis by lipid peroxidation in gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(3): 642 - 54. doi:10.1007/s10120-021-01159-8.
- [7] Sugezawa K, Morimoto M, Yamamoto M, et al. *GPX4* regulates tumor cell Proliferation via Suppressing ferroptosis and exhibits prognostic significance in gastric cancer[J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(12): 5719 - 29. doi:10.21873/anticancer.16079.
- [8] Yuzhalin A E, Kutikhin A G. Inherited variations in the SOD and GPX gene families and cancer risk[J]. *Free Radic Res*, 2012, 46(5): 581 - 99. doi:10.3109/10715762.2012.658515.
- [9] Gautrey H, Nicol F, Sneddon A A, et al. A T/C polymorphism in the *GPX4* 3'UTR affects the selenoprotein expression pattern and cell viability in transfected Caco-2 cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1810(6): 584 - 91. doi:10.1016/j.bbagen.2011.03.016.
- [10] Bermano G, Pagmantidis V, Holloway N, et al. Evidence that a

polymorphism within the 3' UTR of glutathione peroxidase 4 is functional and is associated with susceptibility to colorectal cancer [J]. *Genes Nutr*, 2007, 2(2): 225 – 32. doi:10.1007/s12263-007-0052-3.

- [11] Méplan C, Hughes D J, Pardini B, et al. Genetic variants in selenoprotein genes increase risk of colorectal cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(6): 1074 – 9. doi:10.1093/carcin/bgq076.
- [12] Barbosa P, Abo El-Magd N F, Hesketh J, et al. The role of rs713041 glutathione peroxidase 4 (GPX4) single nucleotide polymorphism on disease susceptibility in humans: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15762. doi:10.3390/ijms232415762.
- [13] Udler M, Maia A T, Cebrian A, et al. Common germline genetic variation in antioxidant defense genes and survival after diagnosis of breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(21): 3015 – 23.

doi:10.1200/JCO.2006.10.0099.

- [14] Ke H L, Lin J, Ye Y, et al. Genetic variations in glutathione pathway genes predict cancer recurrence in patients treated with transurethral resection and Bacillus calmette-Guerin instillation for non-muscle invasive bladder cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(12): 4104 – 10. doi:10.1245/s10434-015-4431-5.
- [15] Zhan M, Wang H, Xu S W, et al. Variants in oxidative stress-related genes affect the chemosensitivity through Nrf2-mediated signaling pathway in biliary tract cancer[J]. *EBioMedicine*, 2019, 48: 143 – 60. doi:10.1016/j.ebiom.2019.08.037.
- [16] Arai H, Millstein J, Yang Y, et al. Germline polymorphisms in genes involved in the antioxidant system predict the efficacy of cetuximab in metastatic colorectal cancer patients enrolled in FIRE-3 trial[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2022, 21(3): 259 – 66. doi:10.1016/j.clcc.2022.05.005.

Association of *GPX4* gene polymorphisms with non-cardia gastric cancer

Chen Yaru¹, Gao Fang², Dong Wenjie¹, Chu Ning¹, Jia Yanbin¹

(¹School of Basic Medicine and Forensic Medicine,

²School of Medical Technology and Anaesthesia, Baotou Medical College, Baotou 014040)

Abstract *Objective* To investigate the role of single nucleotide polymorphisms (SNP) of glutathione peroxidase 4 (GPX4) gene in the risk of non-cardia gastric cancer. *Methods* A total of 1 031 samples were selected, including 506 normal examiners and 525 patients with non-cardia gastric cancer. *GPX4* rs4807542, rs713041, rs2074451 and rs3746162 were genotyped by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). Unconditional Logistic regression was used to analyze the relationship between each SNP with the risk of non-cardia gastric cancer under the four genetic models. *Results* The CT + TT genotype of rs713041 reduced the risk of non-cardia gastric cancer compared with the CC genotype (*OR* = 0.699, 95% *CI*: 0.537 – 0.910). The GT + TT genotype of rs2074451 reduced the risk of non-cardia gastric cancer compared with the GG genotype (*OR* = 0.681, 95% *CI*: 0.520 – 0.893). The G-C-G-C haplotype, constructed by the four SNPs of *GPX4*, was related to an increased risk of non-cardia gastric cancer (*OR* = 1.262, 95% *CI*: 1.035 – 1.539), and G-T-T-C haplotype was related to a decreased risk of non-cardia gastric cancer (*OR* = 0.784, 95% *CI*: 0.656 – 0.937). The fourth-order interaction of *GPX4* rs4807542, rs713041, rs2074451 and rs3746162 played a synergistic effect in the risk of non-cardia gastric cancer (*P* < 0.05). *Conclusion* *GPX4* rs713041 and rs2074451 are related to non-cardia gastric cancer susceptibility. The G-C-G-C haplotype composed of *GPX4* rs4807542, rs713041, rs2074451 and rs3746162 is a risk factor for non-cardia gastric cancer, while the G-T-T-C haplotype is a protective factor. The interaction between *GPX4* rs4807542, rs713041, rs2074451 and rs3746162 is closely connected with the occurrence of non-cardia gastric cancer.

Key words glutathione peroxidase 4; single nucleotide polymorphisms; non-cardia gastric cancer; haplotype

Fund programs Natural Science Foundation of Inner Mongolia (Nos. 2024MS08079, 2021MS08054); Innovation Team Development Plan Project of Baotou Medical College (No. bycxtd-06); Scientific Research Fund Project of Baotou Medical College (No. BYJJ-GDJY202313)

Corresponding author Jia Yanbin, E-mail: jyb690318@hotmail.com