

谷胱甘肽-S-转移酶 M1 基因多态与食管癌的 Meta 分析

黄志刚

【摘要】 目的 对谷胱甘肽-S-转移酶 M1 (GSTM1)基因多态与食管癌的关联性进行 Meta 分析。方法 以食管癌组与对照人群基因型分布的 OR 值为效应指标,各资料间进行一致性检验,以确定采用固定或随机效应模型进行合并分析。发表偏倚评估用漏斗图法进行。结果 共收集国内外相关资料 11 篇,积累病例 1190 例,对照 1964 名,合并 OR 值为 1.197 (95% CI 0.846~1.692)。对其其中 5 篇资料按吸烟与否分层,吸烟组合并 OR 值为 1.523 (95% CI 1.099~2.109) ; 不吸烟组合并 OR 值为 0.933 (95% CI 0.469~1.692)。结论 GSTM1 基因多态与食管癌的易感性无关,但携带 GSTM1 空白基因型的吸烟者患食管癌的危险性可能会增加。

【关键词】 食管肿瘤 ; 谷胱甘肽-S-转移酶 M1 ; 基因多态性 ; Meta 分析

Meta-analysis on glutathione S-transferase M1 polymorphisms and the risk of esophageal cancer
HUANG Zhi-gang. Department of Medical Laboratory Science, Hebei Engineering University, Handan 056002, China

【Abstract】 Objective To study the association of genetic polymorphism of glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and its susceptibility to esophageal cancer. **Methods** Odds ratio was employed to evaluate the risk of esophageal cancer and GSTM1 status. To take into account the possibility of heterogeneity across the studies, a statistical test for heterogeneity across the studies was performed. Both fixed and random effect Meta-analysis models were used. Publication bias was evaluated by funnel plot. **Results** A total of 1190 cases and 1964 controls from 11 studies was included. The pooled OR (with 95% CI) was 1.197 (0.846-1.692). Of 11 studies, 5 studies were stratified by smoking. In smoking groups, the pooled OR was 1.523 (1.099-2.109) while in non-smoking groups, the pooled OR was 0.933 (0.469-1.692). **Conclusion** Our results through Meta-analysis did not support the association between GSTM1 null genotype and esophageal cancer, but the smokers carrying the GSTM1 null genotype might be associated with the increased risk of esophageal cancer.

【Key words】 Esophageal neoplasms ; Glutathione S-transferase M1 ; Gene polymorphism ; Meta-analysis

谷胱甘肽硫转移酶 (GST) 是与毒物或致癌物的解毒代谢有关的酶类,而谷胱甘肽-S-转移酶 M1 (GSTM1) 负责对苯并芘的活性代谢产物——环氧羟化物的解毒, GSTM1 空白基因型 (0/0) 个体缺乏 GST 酶活性,对外来毒物的解毒能力降低。已有多项研究探讨了 GSTM1 基因多态与肿瘤的关系,但关于食管癌的研究较少,且结果并不一致^[1,2]。Meta 分析可以对具有相同研究目的多个独立研究结果进行定量合并和综合评价^[3]。本文对国内外近 10 年来有关 GSTM1 基因多态与食管癌关系的 11 个病例对照研究结果进行了 Meta 分析,综合评价 GSTM1 基因多态与食管癌的易感性,为人群食管

癌危险性评估提供依据。

资料与方法

1. 资料来源 : 通过《中文科技资料目录》、Medline、文献追溯等途径收集国内外 1993~2003 年公开发表的关于 GSTM1 基因多态与人群食管癌危险性的有关文献资料。

2. 文献资料入选标准 : ① 1993~2003 年国内外发表的独立病例对照研究 ; ② 各文献研究方法相似,文中报告数据完整,有病例组和对照组的观察人数、阳性率等指标 ; ③ 各文献需有综合的统计指标比值 (OR 值)。根据以上文献资料入选标准,经筛选剔除重复报告、质量差、信息太少及无法利用的文献,进入 Meta 分析的文献共 11 篇,分别发表于

International Journal of Cancer^[1]、《中华医学遗传学杂志》^[2]、Cancer^[4]、Journal of Clinical Gastroenterology^[5]、Cancer Research^[6]、Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention^[7]、《中国肿瘤》^[8]、Carcinogenesis^[9]、《华中科技大学学报(医学版)》^[10]和 World Journal of Gastroenterology^[11,12]等杂志,累计病例 1190 例,对照 1964 名。

3. 统计学分析:以 OR 值作为每个研究结果的研究效应测定指标。若各研究结果之间无显著异质性则采用固定效应模型,否则使用随机效应模型。固定效应模型(fixed effects model, FEM)法^[13]和随机效应模型(random effects model, REM)法^[14]。本文采用 Comprehensive Meta Analysis 10.23 软件(Biostat 公司研制)进行合并分析,同时给出 Meta 分析的森林图和漏斗图,并参考 Egger 等^[15]的方法,采用线性回归模型评估发表偏倚。

结 果

1. 文献概况:依据标准共选入文献 11 篇,其中外文 8 篇,中文 3 篇,共积累病例 1190 例,对照 1964 人。从研究结果来看,来自日本^[1,5,9]、荷兰^[6]和我国河北^[4]、河南^[12]省的研究,显示 GSTM1 空白基因型与食管癌无关,OR 值在 0.767~1.314 之间;来自我国广东^[2]、江苏^[8]、湖北^[10]和陕西^[11]省的研究,显示 GSTM1 空白基因型与食管癌存在正关联,OR 值在 1.762~2.924 之间;仅有一篇来自我国食管癌高发区河南省的研究^[7],OR 值为 0.431 (0.269~0.691),显示 GSTM1 非空白基因型与食管癌存在正关联(表 1)。

2. GSTM1 基因多态与食管癌的病例对照研究合并分析:经一致性检验,11 项研究结果存在明显异质性($q = 46.913, P = 0.000$)采用随机效应模型

进行合并分析,合并 OR 值(95% CI)为 1.197 (0.343~1.734)。将各项研究的效应指标与合并分析结果绘制森林图,可见各研究 OR 值及其 95% CI 的分布特点(图 1)。

3. 偏倚评估:漏斗图所示(图 2),资料分布基本对称,未见显著偏倚。按 Egger 法,以标准正态离差(各项研究 OR 值与其标准误的比值)为应变量,以精确度(标准误的倒数)为自变量,进行直线回归分析。回归分析的 y 轴截距(95% CI)为 2.537 (-4.666~9.741)包含 0, t 值为 0.797 ($P = 0.446$)按照 $\alpha = 0.05$ 水平,未发现显著偏倚。

4. 分层分析:将入选文献中提供吸烟信息的资料,按吸烟与否进行分层分析,发现吸烟组中 GSTM1 空白基因型与食管癌有关(OR = 1.523, 95% CI: 1.099~2.019),而不吸烟组中未见 GSTM1 空白基因型与食管癌存在关联(OR = 0.933, 95% CI: 0.469~1.855)(表 2 及图 3、4)。

讨 论

1997 年 4 月 Morita 等^[1]率先进行了 GSTM1 基因多态性与食管癌的关联研究,认为 GSTM1 空白基因型与食管癌的易感性无关,OR 值为 1.073 (95% CI: 0.564~2.044),随后在我国河南、河北、江苏、湖北等省进行的病例对照研究得到了并不一致的结果。从本文收集的文献报道来看,共有 6 篇文献认为 GSTM1 空白基因型与食管癌无关,4 篇文献认为 GSTM1 空白基因型可增加患食管癌的危险性,仅有 1 篇文献 OR 值为 0.431,认为 GSTM1 空白基因型与食管癌存在负关联。因此有关 GSTM1 基因多态与食管癌有否关联,以及能否将其作为食管癌遗传易感性标志,成为很多学者困惑的问题。

表1 GSTM1 基因多态性与食管癌关系的研究文献

文献序号	文献年份	国家、地区	病例数		对照例数		OR 值(95% CI)
			0/0	0/+ , +/+	0/0	0/+ , +/+	
1	1997	日本	23	30	55	77	1.073(0.564~2.044)
4	1997	中国河北	47	42	63	74	1.314(0.770~2.224)
5	1997	日本	41	53	29	41	1.094(0.585~2.046)
6	1999	荷兰	17	17	128	119	0.930(0.454~1.904)
2	2000	中国广东	68	40	55	57	1.762(1.028~3.018)
7	2000	中国河南	46	104	76	74	0.431(0.269~0.691)
8	2001	中国江苏	106	35	133	90	2.049(1.285~3.267)
9	2002	日本	103	131	321	313	0.767(0.567~1.036)
10	2002	中国湖北	67	31	51	69	2.924(1.672~5.113)
11	2002	中国陕西	74	53	44	57	1.809(1.066~3.068)
12	2003	中国河南	27	35	19	19	0.771(0.343~1.734)

注:GSTM1 空白基因型(0/0),非空白基因型(0/+ , +/+)

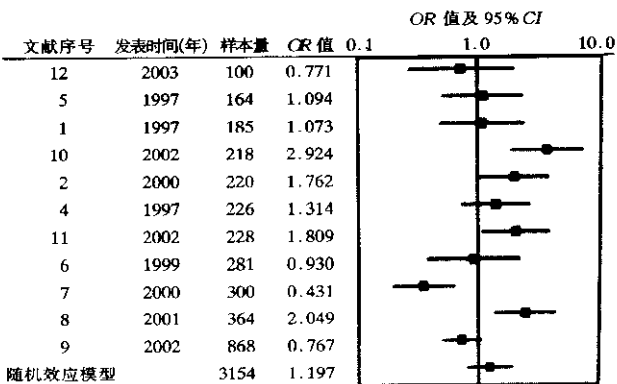


图1 Meta 分析森林图

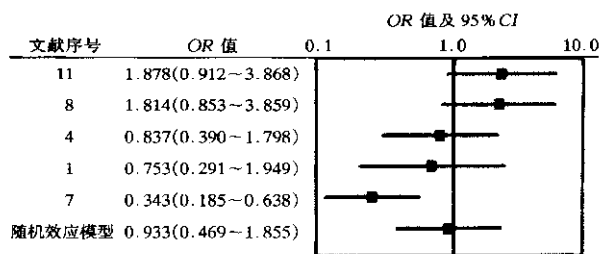


图4 非吸烟组合并分析森林图

算合并效应指标 OR 值为 1.197(95% CI :0.846~1.692),提示 GSTM1 基因多态与食管癌的易感性无关,其空白基因型不会增加食管癌的危险性。该结果与国外有关 GSTM1 基因多态与肿瘤易感性研究的 Meta 分析结果一致:Ye 等^[16]合并分析了 20 个病例对照研究结果,认为 GSTM1 多态与结直肠癌易感性无关,GSTM1 空白基因型不是结直肠癌的危险因素,合并 OR 值为 0.99(95% CI :0.91~1.07)。由于 GSTs 参与包括烟草中的多环芳烃在内的多种致癌物的解毒,GSTM1 空白基因型个体 GSTM1 酶活性下降,常被认为是与吸烟有关的多种肿瘤有关。本研究并未发现 GSTM1 空白基因型与食管癌之间存在关联,但在根据吸烟与否进行分层后发现吸烟者中 GSTM1 空白基因型与食管癌有关(OR = 1.523,95% CI :1.099~2.019),而不吸烟组中未见 GSTM1 空白基因型与食管癌存在关联(OR = 0.933,95% CI :0.469~1.855)。该结果提示吸烟可能会增加 GSTM1 空白基因型个体患食管癌的危险性,即 GSTM1 空白基因型与吸烟在食管癌的发生方面可能存在协同作用。尽管在 11 项研究中仅有 5 项研究提供了研究对象吸烟的信息,这在一定程度上会影响研究结果的可靠性,但是通过比较吸烟组和不吸烟组效应指标 OR 值的大小和 95% CI,还是可以给我们以启示:携带 GSTM1 空白基因型的吸烟者其患癌的危险性可能会增加。而该结论与 Smits 等^[17]的报道并不一致,Smits 等对高加索人群进行 GSTM1 空白基因型与吸烟和结直肠癌关系的 Meta 分析,认为 GSTM1 空白基因型与结直肠癌无关(OR = 0.92,95% CI :0.73~1.14),且未发现 GSTM1 空白基因型与吸烟之间在结直肠癌易感性方面存在协同作用。因此,有必要继续开展大样本病例对照研究,尤其是开展 GSTM1 基因多态与食管癌危险因素之间关系的研究。

另外需指出的是,在所有 11 项研究中来自在我国食管癌高发区河南省的研究最为特殊^[7],认为

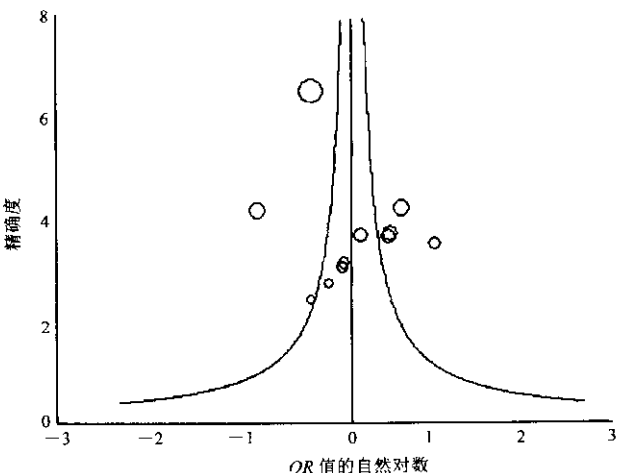


图2 Meta 分析漏斗图

表2 分层分析计算结果

组别	模型	OR 值(95% CI)	异质性检验		
			q 值	自由度	P 值
吸烟	FEM	1.523(1.099~2.109)	8.787	4	0.067
	REM	1.491(0.906~2.455)			
不吸烟	FEM	0.880(0.639~1.212)	16.741	4	0.002
	REM	0.933(0.469~1.855)			

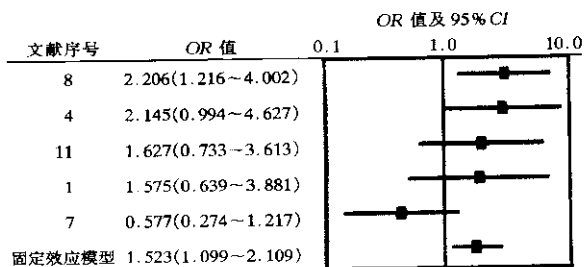


图3 吸烟组合并分析森林图

本文利用 Meta 分析方法综合定量分析了国内外近 10 年来有关 GSTM1 基因多态与食管癌关系的病例对照研究资料。根据一致性检验结果判断,11 项研究存在明显异质性,因此用随机效应模型计

GSTM1 非空白基因型与食管癌的危险性有关,并提出可能有以下原因:①GSTs 催化谷胱甘肽与亲电子的化合物结合,在多数情况下是一种解毒机制,然而 GSTs 对某些化合物特别是卤代烃类可能又具有激活作用;②有活性的 GSTM1 可能更容易使膳食中的抗癌剂水解,使其失去抗癌作用,而致使肿瘤的易感性增加。笔者认为,作为全国乃至全世界食管癌高发区的河南省,可能在肿瘤的病因学方面与其他地区有差别,因此不能排除高发区人群中存在着独特的肿瘤遗传易感性的可能,当然这一问题还有待于深入探讨。

本文初步提供了一个近十年来国内外 GSTM1 基因多态与食管癌关系的综合描述:GSTM1 基因多态不是食管癌的易感性标志,GSTM1 空白基因型与食管癌的危险性无关联。因癌症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作用,某个基因位点的变异对最终致癌效应的影响可能有限,所以也不难理解 GSTM1 空白基因型与食管癌无关的结论。但需指出的是,本文通过对 5 项资料的分层分析,发现吸烟组中 GSTM1 空白基因型与食管癌可能存在关联,当然因所收集的资料有限,下此结论尚需慎重。考虑到目前有关 GSTM1 基因多态与食管癌易感性研究的报道有限,尚不能排除其可能会对本文综合分析结果的稳定性和可靠性有一定影响。

(衷心感谢中山大学附属第一医院肾内科张益民博士对本文的热情帮助)

参 考 文 献

- Morita S, Yano M, Shiozaki H, et al. CYP1A1, CYP2E1 and GSTM1 polymorphisms are not associated with susceptibility to squamous-cell carcinoma of the esophagus. *Int J Cancer*, 1997, 71: 192-195.
- 邵根泽, 胡智, 李恩民, 等. 食管癌谷胱甘肽硫转移酶 M1 基因多态性研究. *中华医学遗传学杂志* 2000, 17: 221-222.
- 但汉雷, 白杨. Meta 分析方法及其医学科研价值与评价. *中华医学科研管理杂志* 2003, 16: 12-15.
- Nimura Y, Yokoyama S, Fujimori M, et al. Genotyping of the CYP1A1 and GSTM1 genes in esophageal carcinoma patients with special reference to smoking. *Cancer*, 1997, 80: 852-857.

- Hori H, Kawano T, Endo M, et al. Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and human esophageal squamous cell carcinoma susceptibility. *J Clin Gastroenterol*, 1997, 25: 568-575.
- Van Lieshout EM, Roelofs HM, Dekker S, et al. Polymorphic expression of the glutathione S-transferase P1 gene and its susceptibility to Barrett's esophagus and esophageal carcinoma. *Cancer Res*, 1999, 59: 586-589.
- Tan W, Song N, Wang GQ, et al. Impact of genetic polymorphisms in cytochrome P450 2E1 and glutathione S-transferases M1, T1, and P1 on susceptibility to esophageal cancer among high-risk individuals in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, 9: 551-556.
- 高长明, Takezaki T, Sugimura H, 等. CYP2E1, GSTT1, GSTM1 基因型与食管癌的关系. *中国肿瘤* 2001, 10: 346-349.
- Yokoyama A, Kato H, Yokoyama T, et al. Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and glutathione S-transferase M1 and drinking, smoking, and diet in Japanese men with esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2002, 23: 1851-1859.
- 石云, 周新文, 周宜开, 等. CYP2E1, GSTM1 基因多态性与肺癌、食管癌易感性研究. *华中科技大学学报(医学版)*, 2002, 31: 14-17.
- Wang AH, Sun CS, Li LS, et al. Relationship of tobacco smoking CYP1A1 GSTM1 gene polymorphism and esophageal cancer in Xi'an. *World J Gastroenterol* 2002, 8: 49-53.
- Wang LD, Zheng S, Liu B, et al. CYP1A1, GSTs and mEH polymorphisms and susceptibility to esophageal carcinoma: study of population from a high-incidence area in north China. *World J Gastroenterol* 2003, 9: 1394-1397.
- Fleiss JL, Gross AJ. Meta-analysis in epidemiology with special reference to studies of the association between exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer: A critique. *J Clin Epidemiol*, 1991, 44: 127-139.
- Dersimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clin Trials*, 1986, 7: 177-188.
- Egger ME, George DS, Martin S, et al. Bias in Meta-analysis detected by a simple graphical test. *BMJ*, 1997, 315: 629-634.
- Ye Z, Parry JM. A Meta-analysis of 20 case-control studies of the glutathione S-transferase M1(GSTM1) status and colorectal cancer risk. *Med Sci Monit* 2003, 9: 83-91.
- Smits KM, Gaspari L, Weijnenberg MP, et al. Interaction between smoking, GSTM1 deletion and colorectal cancer: results from the GSEC study. *Biomarkers* 2003, 8: 299-310.

(收稿日期 2003-08-03)

(本文编辑 张林东)