

细胞色素 P4501A1 基因多态性与食管癌易感性关系的 Meta 分析

代丽萍 王彦平 吴晓冰 王凯娟 吕全军

【摘要】 目的 探讨细胞色素 P4501A1 (CYP1A1) MspI 和 Ile/Val 位点基因多态性与食管癌发生的关系。方法 采用 Meta 分析方法, 对国内外 1997 - 2008 年采用病例对照方法研究 CYP1A1 MspI 和 Ile/Val 基因多态性与食管癌发生关系的 16 篇 (MspI 8 篇, Ile/Val 14 篇) 文献, 采用显性模型 (即突变基因型与野生型比较) 进行综合定量分析, 然后按病理分型 (鳞癌/腺癌) 分亚组进行分析。结果 综合分析 CYP1A1 MspI 突变基因型 (TC+CC) 与食管癌发生无统计学关联 ($OR = 1.17$, $95\%CI: 0.82 \sim 1.66$), 亚组分析亦未发现 CYP1A1 MspI 突变基因型与食管鳞癌 ($OR = 1.17$, $95\%CI: 0.82 \sim 1.69$) 和食管腺癌 ($OR = 1.39$, $95\%CI: 0.67 \sim 2.09$) 的统计学关联; 携带 CYP1A1 突变基因型 (Ile/Val+Val/Val) 的个体发生食管癌的危险性是野生型的 1.39 倍 ($OR = 1.39$, $95\%CI: 1.07 \sim 1.80$); 亚组分析显示突变基因型与食管鳞癌发生的易感性相关但与食管腺癌无关联, OR 值分别为 1.43 ($95\%CI: 1.07 \sim 1.91$) 和 1.20 ($95\%CI: 0.62 \sim 2.30$)。结论 CYP1A1 Ile/Val 位点突变基因型可增加食管鳞癌发生的危险性, CYP1A1 MspI 位点基因多态性与食管癌无关联。

【关键词】 食管癌; CYP1A1; 基因多态性; Meta 分析

Study on the association of cytochrome P450 polymorphisms and the risk of esophageal cancer: a meta-analysis DAI Li-ping*, WANG Yan-ping, WU Xiao-bing, WANG Kai-juan, LV Quan-jun. *College of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China
Corresponding author: LV Quan-jun, Email: lqjnutr@zzu.edu.cn

【Abstract】 Objective To examine the association between CYP1A1 polymorphisms (MspI and Ile/Val) and esophageal cancer (EC) by systematically reviewing the risk of the original studies. Methods Data from 16 papers (8 for MspI, 14 for Ile/Val) regarding case-control studies on the association of cytochrome P450 polymorphisms and risk of esophageal cancer was analyzed by dominant model (variant genotype vs. wild-type genotype) through meta-analysis. Stratified analysis was carried out according to the pathological types. Results In systematical analysis, CYP1A1 MspI variant genotype (TC+CC) had no association with EC risk ($OR = 1.17$, $95\%CI: 0.82-1.66$). Similar results were observed in esophageal squamous-cell carcinoma (ESCC) ($OR = 1.17$, $95\%CI: 0.82-1.69$) and esophageal adenocarcinoma (EAC) ($OR = 1.39$, $95\%CI: 0.67-2.09$). Individuals with the CYP1A1 Ile/Val variant genotype (Ile/Val+Val/Val) had an increased risk for EC, when comparing with wild type (Ile/Ile), with an OR of 1.39 ($95\%CI: 1.07-1.80$). CYP1A1 Ile/Val variant genotype could increase the risk of ESCC ($OR = 1.43$, $95\%CI: 1.07-1.91$) but no significant association was found with EAC ($OR = 1.20$, $95\%CI: 0.62-2.30$). Conclusion CYP1A1 gene polymorphism Ile/Val might have played a role in the development of ESCC but CYP1A1 MspI polymorphism might not be associated with the susceptibility of EC.

【Key words】 Esophageal cancer; CYP1A1; Gene polymorphism; Meta-analysis

食管癌是世界第六大常见恶性肿瘤死因, 在特殊地区的发病率呈上升趋势^[1]。近年的研究表明, 食管癌的发生和发展是多因素共同作用的结果, 其

发生和发展除与环境因素有关外^[2], 与个体遗传易感性也有密切关系。CYP1A1 基因定位于 15q22 ~ q14, 编码芳烃羟化酶 (aryl hydrocarbon hydroxylase, AHH)^[3]。AHH 是一种肝外酶, 催化多环芳烃类致癌剂如香烟中的苯并芘、黄曲霉毒素等环境致癌物的氧化, 形成酚类和环氧化物。目前发现 CYP1A1 的两个主要多态性位点分别为 MspI 和 Ile/Val 多态性。MspI 多态性是由于 CYP1A1 基因 3' 端 polyA 下游第

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.11.026

基金资助: 国家自然科学基金 (30872181); 教育部“211 工程”项目; 河南省科技攻关计划项目 (031161200)

作者单位: 450001 郑州大学公共卫生学院 (代丽萍、吴晓冰、王凯娟、吕全军); 河南省农业职业学院食品科学系 (王彦平)

通信作者: 吕全军, Email: lqjnutr@zzu.edu.cn

264 bp的T被置换为C后所形成*MspI*酶切位点,导致AHH酶活性增高和致突变;*Ile/Val*多态性则为*CYP1A1*第7外显子第4889 bp的A被置换为G后导致所合成蛋白产物的第462位氨基酸的*Ile*转变为*Val*,可能也与AHH酶诱导活性升高有关。本研究采用Meta分析的方法,对1997-2008年国内外已发表的16篇关于*CYP1A1*基因多态性与食管癌关系的病例对照研究文献进行综合定量分析,旨在定量评价二者之间的关系。

资料与方法

1. 资料来源:以“细胞色素P4501A1”、“食管癌”、“基因多态性”、“*CYP1A1*”、“esophageal cancer”、“genetic polymorphism”为检索词,检索中国期刊网全文数据库(CNKI)、中国学位论文全文数据库(万方)、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、维普科技期刊全文数据库、Pubmed、Elsevier等数据库,并辅与文献追溯和手工检索等方法,收集1997年以来公开发表的关于*CYP1A1*基因多态性与食管癌危险性的有关文献资料。

2. 文献入选标准和剔除标准:文献入选标准包括①病例对照研究;②研究对象为食管癌(食管鳞状上皮细胞癌和腺癌)病例;③采用分子生物学方法进行基因分型;④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;⑤有OR值或通过数据可以计算出OR值。对重复报告、质量较差、报告信息太少等无法利用的文献给予剔除。

3. 纳入文献质量评价:食管癌病例组病例诊断明确,对照组为非癌症的住院病例或健康人群且基因型分布符合Hardy-Weinberg(H-W)平衡。H-W平衡检验:<http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hw1.pl>。

4. 统计学分析:

(1)发表偏倚分析:采用统计学软件Stata 8.0绘制“漏斗图”,并利用Egger's检验验证漏斗图的对称性。

(2)数据处理:对多个独立研究的OR值(本研究采用显性模型即突变基因型与野生型比较)进行异质性检验,如果各研究的结果具有较好的同质性,采用固定效应模型(M-H法)进行加权合并;反之则应用随机效应模型(D-L法)。本研究采用Review Manager(Revman 4.2.8)软件进行合并分析,计算合并效应值OR及其95%CI,并给出Meta分析的森林图;按组织学分型(鳞癌/腺癌)进行亚组分析,并给

出Meta分析的森林图;用Stata 8.0软件进行Meta回归(meta-regression)查找异质性来源。

(3)敏感性分析:选用不同效应模型和把按研究质量评价标准纳入的文献中质量差的文献剔除后分别重新进行Meta分析,考察结论有无变化,评价结果的稳定性。

结 果

1. 文献基本情况:符合纳入标准的16篇文献^[4-19],*MspI* 8篇,累计病例640例,对照1216人;*Ile/Val* 14篇,累计病例1158例,对照2154人。各研究(除3篇数据不完整无法计算)中基因多态性位点各基因型分布在对照人群中均符合H-W平衡(HWE),见表1。

2. Meta分析:

(1)*CYP1A1 MspI*位点基因多态性与食管癌关系的Meta分析:采用突变基因型(TC+CC)与野生基因型(TT)比较,异质性检验结果显示,8篇文献存在异质性($P < 0.05$),采用随机效应模型分析,合并OR值(95%CI)为1.17(0.82~1.66);亚组分析结果亦未显示*CYP1A1 MspI*位点基因多态性与食管鳞癌(OR=1.17, 95%CI: 0.82~1.69)和腺癌(OR=1.39, 95%CI: 0.67~2.09)发生的相关性(图1)。

(2)*CYP1A1 Ile/Val*位点基因多态性与食管癌关系的Meta分析:采用突变基因型(*Ile/Val*+*Val/Val*)与野生基因型(*Ile/Ile*)比较,异质性检验结果显示,14篇文献存在异质性($P < 0.05$),采用随机效应模型分析,突变基因型能够增加食管癌发生的危险性,合并OR值(95%CI)为1.39(1.07~1.80);亚组分析结果显示*CYP1A1 Ile/Val*位点突变基因型能增加食管鳞癌的发生危险性(OR=1.43, 95%CI: 1.07~1.91),但与食管腺癌发生的关系无统计学意义(OR=1.20, 95%CI: 0.62~2.30)(图2)。

3. 敏感性分析:16个研究中,分别采用固定效应模型方法、去除小样本资料方法^[4,17]、在去除质量较差(H-W平衡较差)资料的方法^[14,16],所得结果与采用随机效应模型的结果比较,各种分析结果一致,说明该研究结果具有较好的稳定性(表2)。

4. 发表偏倚:Egger's检验显示纳入的文献无发表偏倚($P_{Mapi} = 0.70$, $P_{Ile/Val} = 0.73$)(图3)。

5. 异质性分析:纳入Meta分析的文献间存在异质性,应用Stata 8.0软件对种族(亚洲/其他)、对照来源(医院/社区)、样本量大小(100例为分界)、分子生物学技术(RFLP/其他)、对照是否匹配等影响因素进行Meta回归,结果显示对照是否匹配和种族($P <$

表 1 纳入 Meta 分析文献的基本情况

| 第一作者 (年份) | 国家/ 地区 | 对照 来源 | 病理 分型 | 检测 方法 | 多态 位点 | 病例数 | | 对照人数 | | 是否 匹配 | HWE P 值 |
|-------------------------------------|-----------|----------|----------|----------|----------|-----|-----|------|-----|----------|------------|
| | | | | | | W | V | W | V | | |
| Casson (2003) ^[4] | 加拿大 | 社区 | 腺癌 | RFLP | MspI | 38 | 7 | 33 | 9 | 是 | - |
| | | | | SSCP | Ile/Val | 45 | 0 | 45 | 0 | | |
| Morita (1997) ^[5] | 日本 | 社区 | 鳞癌 | RFLP | Ile/Val | 32 | 21 | 132 | 52 | 否 | 0.15 |
| Wang (2003) ^[6] | 中国 | 社区 | 鳞癌 | RFLP | MspI | 33 | 29 | 12 | 26 | 是 | 0.19 |
| | | | | RFLP | Ile/Val | 30 | 32 | 20 | 18 | | |
| Wu (2002) ^[7] | 中国台湾 | 医院 | 鳞癌 | RFLP | MspI | 60 | 86 | 136 | 188 | 是 | 0.77 |
| | | | | RFLP | Ile/Val | 68 | 78 | 179 | 145 | | |
| Louise (2007) ^[8] | 美国 | 社区 | 腺癌 | Taqman | Ile/Val | 64 | 3 | 195 | 14 | 是 | - |
| Abbas (2004) ^[9] | 法国 | 社区 | 腺癌 | RFLP | Ile/Val | 61 | 9 | 101 | 6 | 是 | - |
| Wang (2004) ^[10] | 中国 | 医院 | 鳞癌 | SSCP | Ile/Val | 21 | 106 | 31 | 70 | 否 | 0.67 |
| 杨靖 (2004) ^[11] | 中国 | 社区 | 鳞癌 | SSCP | Ile/Val | 32 | 35 | 15 | 48 | 否 | 0.28 |
| 韩艳波 (2005) ^[12] | 中国 | 医院 | 鳞癌 | RFLP | MspI | 25 | 64 | 47 | 52 | 否 | 0.24 |
| | | | | SSCP | Ile/Val | 21 | 68 | 31 | 67 | | |
| 邵根泽 (2000) ^[13] | 中国 | 社区 | 鳞癌 | SSCP | Ile/Val | 43 | 64 | 55 | 56 | 是 | 0.11 |
| 张宏艳 (1999) ^[14] | 中国 | 医院 社区 | 鳞癌 | SSCP | Ile/Val | 31 | 80 | 59 | 55 | 否 | 0.07 |
| 卢慧 (2006) ^[15] | 中国 | 社区 | 鳞癌 | RFLP | MspI | 23 | 41 | 44 | 72 | 否 | 0.79 |
| Hori (1997) ^[16] | 日本 | 医院 | 鳞癌 | RFLP | MspI | 33 | 61 | 106 | 136 | 否 | 0.05 |
| van Lieshout (1999) ^[17] | 荷兰 | 社区 | 腺癌 鳞癌 | RFLP | MspI | 22 | 12 | 207 | 40 | 否 | 0.37 |
| | | | | RFLP | Ile/Val | 26 | 8 | 207 | 40 | | |
| Nimura (1997) ^[18] | 中国 | 医院 | 鳞癌 | SSCP | Ile/Val | 50 | 39 | 92 | 45 | 否 | 0.25 |
| 尹立红 (2005) ^[19] | 中国 | 医院 | 鳞癌 | RFLP | MspI | 42 | 64 | 41 | 65 | 是 | 0.83 |

注: W 为野生基因型; V 为突变基因型

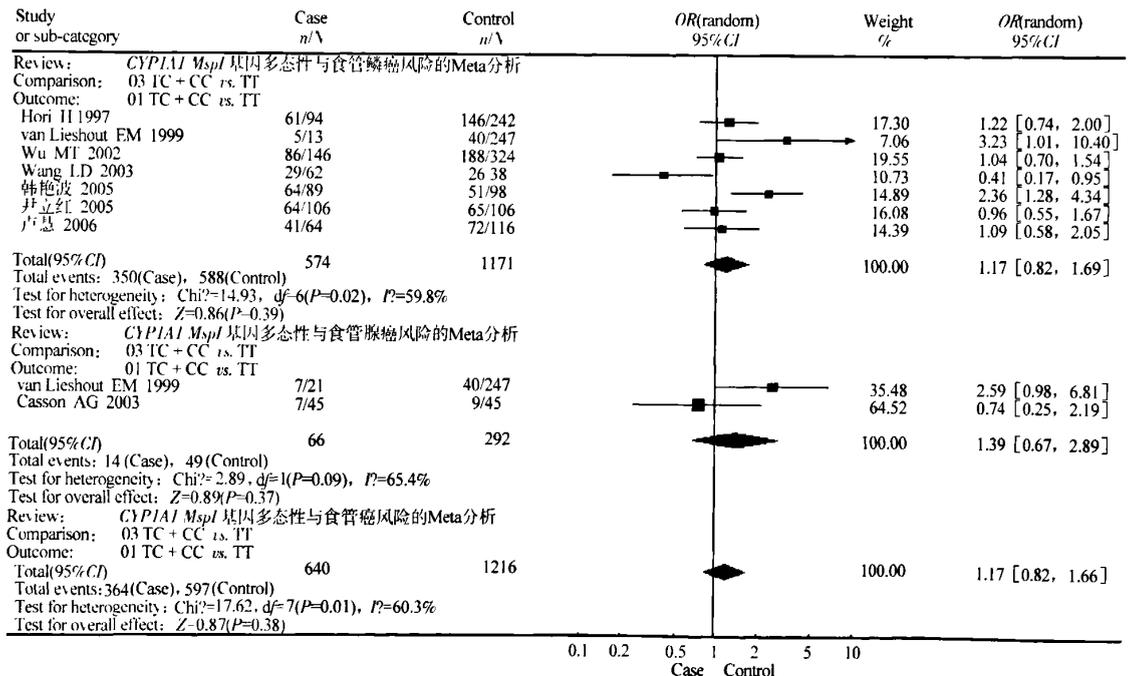


图 1 CYP1A1 MspI 基因多态性与食管癌关系的 Meta 分析森林图

0.10)是导致文献间异质性的来源(表 3)。

讨 论

以往有关 CYP1A1 基因多态性与食管癌关系的研究结果并不一致,从本研究收集的 16 篇文献来看,2 篇文献认为 CYP1A1 MspI 位点突变基因型

(TC+CC)可增加食管癌的危险性^[12,17],1 篇文献认为 CYP1A1 MspI 位点突变基因型可降低食管癌的危险性^[6],5 篇文献认为 CYP1A1 MspI 位点突变基因型与食管癌危险性无关^[4,7,15,16,19];3 篇文献认为 CYP1A1 Ile/Val 位点突变基因型(Ile/Val+Val/Val)可增加食管癌的危险性^[10,14,17],1 篇文献认为 CYP1A1

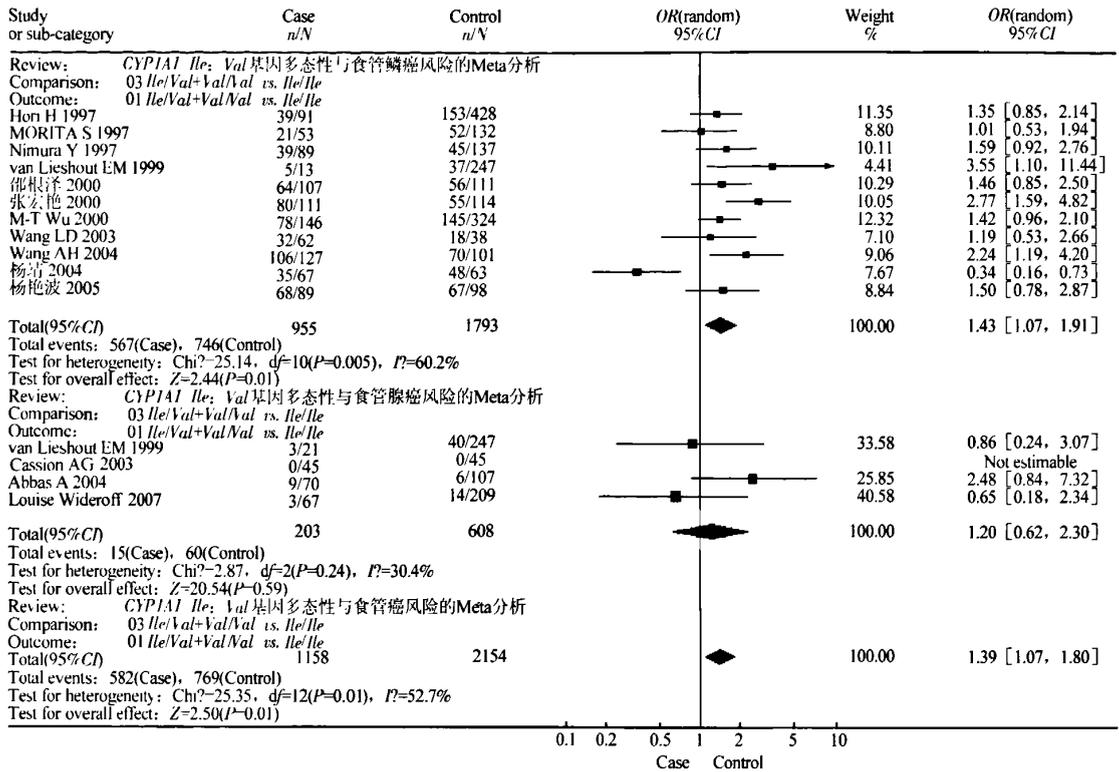


图2 CYP1A1 Ile/Val 基因多态性与食管癌关系的Meta分析森林图

表2 16个研究的敏感性分析结果

| 研究方法 | MspI | | Ile/Val | |
|---------|------|-----------------|---------|-----------------|
| | 研究个数 | OR值(95%CI) | 研究个数 | OR值(95%CI) |
| 随机效应模型 | 8 | 1.17(0.82~1.67) | 14 | 1.39(1.07~1.80) |
| 固定效应模型 | 8 | 1.16(0.94~1.43) | 14 | 1.42(1.20~1.68) |
| 去除小样本资料 | 6 | 1.09(0.77~1.56) | 12 | 1.38(1.05~1.82) |
| 去除质量差资料 | 7 | 1.16(0.76~1.77) | 13 | 1.32(1.11~1.58) |

表3 Meta分析的回归结果(P值)

| 位点 | 研究个数 | Meta回归结果 | | | | |
|---------|------|----------|-------|-------|-------|-------|
| | | 种族 | 对照来源 | 样本量 | 分型技术 | 匹配 |
| MspI | 8 | 0.061 | 0.190 | 0.389 | 1.000 | 0.045 |
| Ile/Val | 14 | 0.308 | 0.666 | 0.124 | 0.282 | 0.450 |

Ile/Val 位点突变基因型可降低食管癌的危险性^[11], 11 篇文献认为 CYP1A1 Ile/Val 位点突变基因型与食管癌危险性无关^[4-9, 12, 13, 16, 18]。

本研究利用Meta分析在评价病因研究中因果联系的强度和特异度的作用, 综合定量分析 1997 - 2008 年国内外探讨 CYP1A1 基因多态性与食管癌关系的病例对照研究资料, 结果表明 CYP1A1 MspI 位点基因多态性与食管癌发生危险没有关联; 携带 CYP1A1 Ile/Val 突变基因型(Ile/Val+Val/Val)个体患食管癌风险是携带野生型(Ile/Ile)个体的 1.39 倍, OR 值(95%CI)为 1.39(1.07~1.80), 亚组分析结果表明突变基因型(Ile/Val+Val/Val)可增加食管鳞癌的危险性, 但与食管腺癌发生危险关联无统计学意义。该结果与国内外有关 CYP1A1 基因多态性与肿瘤易感性研究的Meta分析结果基本一致; 2005 年 Yang 等^[20]合并分析了 9 篇病例对照研究, 认为 CYP1A1 MspI 位点突变基因型(TC+CC)与食管癌危险没有关联, CYP1A1 Ile/Val 位点突变基因型(Ile/Val+Val/

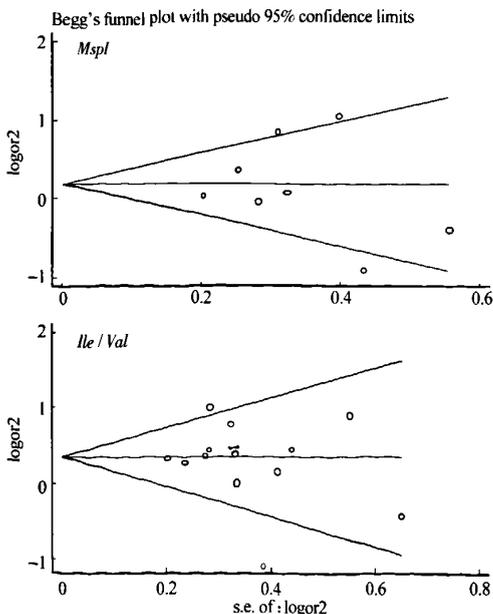


图3 16项研究发表偏倚的漏斗图

Val)可增加患食管癌风险,合并OR值(95%CI)为1.44(1.17~1.78)。

纳入本Meta分析的各研究数据均符合H-W平衡,说明群体基因遗传平衡,数据来自同一蒙德尔群体。对Meta分析结果进行敏感性分析,采用固定与随机效应模型、剔除小样本资料和剔除质量较差资料后分析结果,OR值及95%CI与总体研究随机效应模型结果一致。说明此次经Meta分析综合定量后得到的结果稳定性好,结论可信。对种族、对照来源、样本量大小、分子生物学技术、对照是否匹配等影响因素进行Meta回归,结果显示对照是否匹配和种族($P<0.10$)是导致文献间异质性的来源,提示在研究设计时尽量对对照进行匹配,以排除比较时匹配因素的干扰。另外,今后相关研究选取研究对象时注意种族的差异,避免种族的差异对结果造成影响。

食管癌的发生时遗传因素和环境因素共同作用的结果,应对二者的交互作用也不容忽视,但纳入本研究数据有限,无法进行Meta分析,提示今后相关研究应深入对遗传因素和环境因素交互作用进行分析。Meta分析属观察性研究,存在一定的局限性。在整个文献搜索、选择、评价、分析的过程中每一步都有可能产生偏倚。可能异质性来源比如对照来源、样本量大小、组织学分型、分子生物学技术和文献发表年限等,虽然Meta回归并没有显示明显统计学差异的存在,但这些因素都有可能对Meta分析结果产生一定影响。所以本研究还存在一定的局限性,但本研究经Egger's检验无发表偏倚、不同角度的敏感性分析结果稳定,可认为结果较准确有效,能够为进一步开展食管癌的遗传易患性研究提供重要的理论依据。

参 考 文 献

- [1] Xing D, Tan W, Lin D. Genetic polymorphisms and susceptibility to esophageal cancer among Chinese population (review). *Oncol Rep*, 2003, 10: 1615-1623.
- [2] 饶克勤, 李连弟. 中国恶性肿瘤危险因素研究. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2003: 235-248.
- [3] 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(6): 551-556.
- [4] Casson AG, Zheng Z, Chiasson D, et al. Associations between genetic polymorphisms of Phase I and II metabolizing enzymes, p53 and susceptibility to esophageal adenocarcinoma. *Cancer Detect Prev*, 2003(27): 139-146.
- [5] 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.
- [6] 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(7): 1394-1397.
- [7] Wu MT, Lee JM, Wu DC, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome *P4501A1* and oesophageal squamous-cell carcinoma in Taiwan. *Br J Cancer*, 2002, (87): 529-532.
- [8] Louise W, Thomas L, Federico M, et al. *GST*, *NAT1*, *CYP1A1* polymorphisms and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas. *Cancer Detect Prev*, 2007, 31(3): 233-236.
- [9] Abbas A, Delvinquiere K, Lechevrel M, et al. *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* and *CYP1A1* genetic polymorphisms and susceptibility to esophageal cancer in a French population: different pattern of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(23): 3389-3393.
- [10] Wang AH, Sun CS, Li LS, et al. Genetic susceptibility and environmental factors of esophageal cancer in Xi'an. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(7): 940-944.
- [11] 杨靖, 杨瑞森, 李会庆, 等. 细胞色素P1A1氧化酶基因型与食管癌易感性的研究. *中国肿瘤临床与康复*, 2004, 11(1): 9-11.
- [12] 韩艳波, 冯向先, 李佩珍, 等. *CYP1A1*、*GSTM1*基因多态性与食管癌遗传易感性. *中国公共卫生*, 2005, 21(1): 3-6.
- [13] 邵根洋, 苏艳蓉, 黄革, 等. *CYP1A1*、*GSTM1*基因多态性与食管癌遗传易感性的关系. *中华流行病学杂志*, 2000, 21(6): 420-423.
- [14] 张宏艳, 闫明晓, 孙长生, 等. 西安地区食管癌的遗传流行病学. *第四军医大学学报*, 1999, 20(10): 841-844.
- [15] 卢慧, 杨磊, 李锋, 等. 细胞色素 *P4501A1* 基因多态性与哈萨克族食管癌的易感性研究. *农垦医学*, 2006, 28(2): 81-83.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 尹立红, 浦跃朴, 宋雅辉, 等. 江苏淮安人群食管癌发病危险与易感基因多态性. *肿瘤*, 2005, 25(4): 357-361.
- [20] Yang CX, Matsuo K, Wang ZM, et al. Phase I/II enzyme gene polymorphisms and esophageal cancer risk: A meta-analysis of the literature. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(17): 2531-2538.

(收稿日期: 2009-03-18)

(本文编辑: 张林东)