

CYP1A1 和 GSTM1 基因多态性与肺癌易感性的 Meta 分析

苏艳华,王小利,徐顺清

The Polymorphisms of CYP1A1 and GSTM1 Genes on Individual Susceptibility to Lung Cancer :Meta-analysis

SU Yan-hua, WANG Xiao-li, XU Shun-qing

The Institute of Environmental Medicine, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract :Objective To study the relationship between the polymorphisms of CYP1A1 and GSTM1 genes and the individual susceptibility of lung cancer. **Methods** To search all the data about the subjects, and to process all the related data by means of Meta-analysis. **Results** A total of 1067 cases and 1416 controls from 8 studies were included. The analysis for homogeneity (Q statistics test) showed that all eligible studies were homogeneity. Taking the risk of the genotypes CYP1A1 * A and GSTM1 + as base-line for analysis, the ORs of combined genotypes of CYP1A1 * A and GSTM1 -, CYP1A1 * B/C and GSTM1 +, CYP1A1 * B/C and GSTM1 - were 1.36 (95 % CI 1.09 ~ 2.77), 1.65 (95 % CI 1.26 ~ 2.15) and 2.01 (95 % CI 1.57 ~ 2.59) respectively. **Conclusion** Those who carrying GSTM1 null or CYP1A1 B/C genotypes were prone to suffer from lung cancer to become the high-risk population of the disease. The risk of lung cancer for individuals carrying the combined genotypes of CYP1A1 B/C and GSTM1 null is higher than that carrying a single susceptible gene (GSTM1 null or CYP1A1 B/C), which revealed a synergistic effect between CYP1A1 B/C and GSTM1 null genotypes. More actions should be taken to the very susceptible individuals for cancer prevention in the future.

Key words : Lung cancer; CYP1A1 gene; GSTM1 gene; Polymorphisms; Meta analysis

摘要:目的 探讨 CYP1A1 和 GSTM1 基因多态性与个体肺癌易感性的关系。方法 全面检索相关文献,应用 Meta 分析方法对各研究进行数据的合并与分析。结果 共 8 篇文献入选,累计肺癌病例 1067 人,对照 1416 人,分别对 CYP1A1 * A 和 GSTM1 -, CYP1A1 * B/C 和 GSTM1 +, CYP1A1 * B/C 和 GSTM1 - 联合基因型进行统计分析。异质性检验 χ^2 值分别为 6.43、8.83 与 9.63, $P > 0.05$, 文献有同质性,各合并 OR 及 95 % CI 分别为 1.36 (1.09 ~ 2.77)、1.65 (1.26 ~ 2.15) 和 2.01 (1.57 ~ 2.59)。结论 CYP1A1 和 GSTM1 突变基因型为罹患肺癌的易感基因型,且两者存在协同作用,在肿瘤防治方案中应加以重视从而采取相应措施达到有效预防肿瘤的目的。

关键词: 肺癌; CYP1A1 基因; GSTM1 基因; 多态性; Meta 分析

中图分类号: R181.2 + 3; R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2006)05-0324-04

0 引言

以细胞色素 P450 (CYP) 和谷胱苷肽-S 转硫酶 (GST) 为代表的、相代谢酶是环境化学致癌物激活、解毒代谢通路中的重要酶类^[1]。CYP1A1 可将无活性的前致癌物活化为终致癌物。GSTM1 可以与终致癌物结合使其排出体外,两者的变异有可能造成终致癌物在体内的大量堆积,导致肿瘤发生。CYP1A1 基因 5' 端 4889 位点 A-G 的突变,导致编码异亮氨酸

的密码子 ATT 被缬氨酸密码子 GTT 取代,形成了 CYP1A1 Ile/Val 多态,包括常见基因型 A (Ile/Ile)、杂合型 B (Ile/Val) 及纯合型 C (Val/Val)。GSTM1 基因的高度同源区发生了同源染色体的不等交换导致了包括整个 GSTM1 基因在内的 15 KB 碱基的丢失,形成了 GSTM1 + / - 多态, GSTM1 + 为功能型, GSTM1 - 为纯合子缺失基因型。

肺癌是严重危害人类健康的恶性肿瘤,已列为恶性肿瘤死因的第一位^[2]。病因学研究已肯定的认为吸烟、大气污染等是肺癌发生的重要危险因素,但并非与这些因素密切接触者都会发生肺癌,表明除这些因素外,还有其他因素起着独立危险因素的作用或影响这几种因素的作用^[3]。许多学者从代谢酶

收稿日期: 2005-04-07; 修回日期: 2005-10-25

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院环境医学研究所

作者简介: 苏艳华 (1972-), 女, 博士, 主要从事环境流行病学研究

基因多态变异性与肺癌易感性的方面进行了研究,有关 CYP1A1 和 GSTM1 的基因多态型与肺癌易感性的研究已有不少,但各研究结果不完全一致,本文运用 Meta 分析方法对此方面的研究进行了综合客观的分析评价,从而为肺癌的防治策略提供有意义的参考依据。

1 材料与方法

1.1 文献检索 以“CYP1A1”或“GSTM1”,“Polymorphisms”,“lung cancer”为检索词,检索 1990 年 1 月~2005 年 1 月在 Medline、Elesiver 等数据库发表的文献,检索语种为英语。以“肺癌”,“CYP1A1”,“GSTM1”为检索词,检索 1994 年 1 月~2005 年 1 月在 CNKI 和万方数据库发表的文献,检索语种为汉语。各文献有用的参考文献亦作为本研究入选文献。

1.2 文献纳入标准 肺部原发癌,病理学诊断确诊;有关 CYP1A1 Ile/Val 和 GSTM1 基因多态性与各型肺癌易感性的病例对照研究;研究方法相似;有综合的统计指标:比值比(OR);汇总的结果可用相应的统计指标表达。

1.3 统计分析方法^[4] 参考 Lichtentein 等^[5]提供的文献质量评价标准筛选文献。以比值比(Odds Ratio,OR)作为评价肺癌与易感基因型联系强度指标,采用 Meta 分析进行数据合并。

1.3.1 异质性检验 采用 Q 统计量法,Q 服从于自由度为 k-1 的 χ^2 检验。若研究间无显著异质性($P < 0.05$),采用固定效应模型的方差倒数权重法进行数据合并;若存在显著异质性($P < 0.05$),则采用校正后的 D-L 随机效应模型进行数据的合并分析^[4]。

1.3.2 发表性偏倚的评估 采用失效安全数法来评价。据公式 $m > [k \times \ln(OR_{MH}) / 1.96]^2 / \tilde{w} - k$ 分析,k

为文献数,m 为使得合并效应量出现无统计学意义的最少未发表文献数, \tilde{w} 为 k 个文献的平均权重。

2 结果

2.1 各入选文献研究质量的一般描述

按照材料与方法所述,共 8 篇文献入选,这些文献均报道了 CYP1A1 Ile/Val 位点与 GSTM1 联合基因型和肺癌易感性的关系,入选文献共有 1067 例病人,对照 1416 例,各基因多态型的鉴定均采用等位基因特异性 PCR 和多重差别 PCR 方法。各文献研究方法均为分组病例对照研究,肺癌诊断标准明确,肺癌患者吸烟状况、年龄均与对照均衡匹配,对照均来源于健康人群。各研究特点及各文献基因型分布,见表 1,其中文献[11-13]将杂合子 B 与纯合突变子 C 合并研究。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 文献异质性检验 Q 为检验统计量,见表 2。

2.2.2 文献合并 OR 分析 联合突变基因型中,拥有 B 杂合子与 GSTM1- 联合基因型个体数在人群中的频率约是拥有 C 纯合子与 GSTM1- 联合基因型个体数的 4.5 倍^[9],故本研究将 CYP1A1 突变纯合子 B 和杂合子 C 基因型合并起来加以分析。各 OR 值以常见联合基因型 CYP1A1 *A 和 GSTM1 + 个体为参考算出。本研究采用固定效应模型的方差倒数权重法分析,各文献 Meta 分析结果见表 2、3 及图 1。

2.3 发表性偏倚评估

结果见表 2,显示本研究受发表性偏倚影响程度较小,结论较可靠。

2.4 敏感性分析

应用随机效应模型方法再进行分析,A 和 GSTM1-、B/C 和 GSTM1+ 及 B/C 和 GSTM1- 联

表 1 入选文献特点及文献 CYP1A1 Ile/Val 位点和 GSTM1 联合基因型分布

参考文献	发表年限	病例来源	病例数	对照数	常见基因型 A						杂合型 B						纯合型 C							
					GSTM+		GSTM-		OR 值	GSTM+		GSTM-		OR 值	GSTM+		GSTM-		OR 值	GSTM+		GSTM-		OR 值
					病例	对照	病例	对照		病例	对照	病例	对照		病例	对照	病例	对照		病例	对照			
6	1998	中国	180	179	39	50	59	56	1.35	35	31	1.45	37	35	1.36	4	4	1.28	6	3	2.56			
7	1993	日本	85	170	19	57	31	53	1.75	13	26	1.5	13	28	1.39	1	3	1	8	3	8.00			
8	1999	中国	75	181	17	20	32	57	0.66	7	16	0.52	13	21	0.73	3	4	0.9	3	1	2.73			
9	2000	中国	106	106	27	42	31	28	1.72	17	23	1.15	21	10	3.27*	4	2	3.11	6	1	9.33*			
10	1992	日本	212	358	49	127	71	106	1.74*	37	55	1.74*	29	53	1.42	8	9	2.3	18	8	5.83*			
					杂合型 B/纯合型 C																			
					GSTM+						GSTM-													
					病例		对照		OR 值	病例		对照		OR 值	病例		对照		OR 值					
					14	8	1.96	22		9	2.74*													
11	2000	美国	148	156	49	55	71	76	1.04	14	8	1.96	22	9	2.74*									
12	2001	智利	61	122	-	-	-	-	-	-	-	-	8	11	1.70									
13	2004	中国	200	144	29	41	61	57	1.51	53	23	3.26	54	23	3.32*									
合计			1067	1416																				

注: * 指有显著性意义;“-”指未从原文获得;GSTM+:功能型;GSTM-:纯合子缺失型

表 2 入选文献 Meta 分析结果

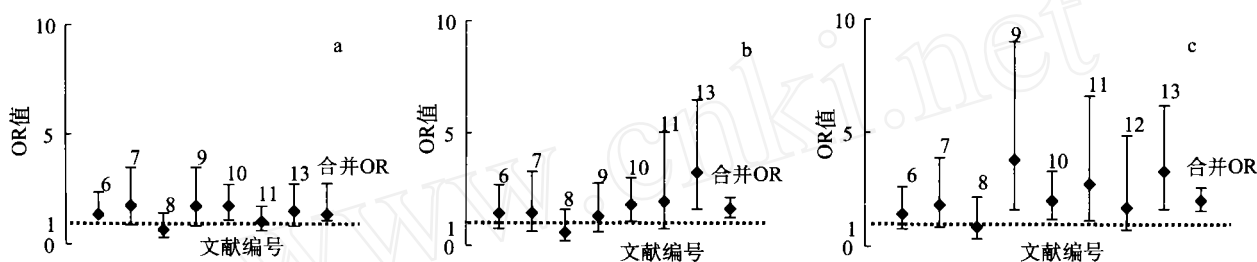
联合基因型	研究个数	异质性检验 I^2 值	P	数据合并方法	合并 OR	95% CI	OR 显著性检验	m
A 和 GSTM- **	7	6.43	>0.05	方差倒数权重法	1.36	1.09~2.77	$P<0.05$	7
B/C 和 GSTM+ **	7	8.83	>0.05	方差倒数权重法	1.65	1.26~2.15	$P<0.05$	18
B/C 和 GSTM-	8	9.63	>0.05	方差倒数权重法	2.01	1.57~2.59	$P<0.05$	40

注: **合并分析时剔除文献 12; m 为发表性偏倚评估时使得合并效应量出现无统计学意义的最少未发表文献数

表 3 CYP1A1 和 GSTM1 联合基因型和肺癌易感性的 Meta 分析结果

参考文献	常见基因型 A			杂合型 B/ 纯合型 C			
	GSTM+	GSTM-		GSTM+		GSTM-	
	OR 值	OR 值	95% CI	OR 值	95% CI	OR 值	95% CI
6	1	1.35	1.29~2.35	1.43	0.76~2.69	1.42	0.77~2.61
7	1	1.75	0.89~3.49	1.45	0.64~3.29	1.82	0.85~3.90
8	1	0.66	0.31~1.42	0.59	0.22~1.60	0.86	0.34~2.16
9	1	1.72	0.84~3.49	1.31	0.62~2.77	3.82*	1.62~9.03
10	1	1.74*	1.11~2.71	1.82*	1.09~3.03	2.00*	1.20~3.32
11	1	1.04	0.63~1.73	1.96	0.76~5.05	2.74*	1.14~6.62
12	1	-	-	-	-	1.70	0.74~4.88
13	1	1.51	0.83~2.75	3.26*	1.63~6.49	3.32*	1.65~6.21
合并		1.36	1.09~2.77	1.65	1.26~2.15	2.01*	1.57~2.59

注: OR :Baseline for analysis;



a, b, c 分别为 CYP1A1 * A 和 GSTM1 - 联合基因型; CYP1A1 * B/C 和 GSTM+ 联合基因型及 CYP1A1 * B/C 和 GSTM- 联合基因型与肺癌易感性关系的森林图

图 1 CYP1A1 和 GSTM1 联合基因多态型与个体肺癌易感性的关系

合基因型合并后 OR 值与 95% 可信区间分别为 1.36 (1.08 - 2.72)、1.66 (1.19 - 2.29) 和 2.02 (1.49 - 2.72), 与方差倒数权重法合并的 OR 相比非常接近, 说明本研究合并结果稳定性好。

3 讨论

本文按照经典的 Meta 分析方法, 对有关 CYP1A1 Ile/Val 位点和 GSTM1 基因突变基因型与肺癌的遗传易感性进行了统计分析, 结果显示 CYP1A1 和 GSTM1 的突变基因型均为罹患肺癌的易感基因型, 携带 CYP1A1 B/C 和 GSTM1- 的联合基因型的个体罹患肺癌的危险度较携带单一突变易感基因型的个体高, 提示两者协同作用的存在, 说明基因-基因之间的相互作用也可能会最终导致肺癌的发生, 提示 CYP1A1 突变基因型和 GSTM1 基因缺失可能是肺癌的一个生物标志物。

CYP1A1 和 GSTM1 代谢酶的平衡与人体对环境致癌物及致突变物易感性密切相关, 它们的活性因遗传多态性的不同而有明显的差异, 从而影响

个体对致癌剂的易感性。人群中携带 B 与 GSTM1 - 联合基因型个体的频率约是 C 与 GSTM1 - 联合基因型个体的 4.5 倍^[9], 因此前者对人群肺癌危险度的作用较后者大, 更应引起更多的重视, 同时有研究也提示 CYP1A1 Ile/Val 遗传多态性中的杂合子对人群的肺癌危险度有较大的作用^[7], 故本研究将 CYP1A1 突变纯合子和杂合子基因型合并起来加以分析。酵母微粒体表达实验显示^[14]: CYP1A1 缬氨酸 (Val) 型较异亮氨酸 (Ile) 型有较高的芳烃羟化酶 (AHH) 活性和诱变性, 提示 Val 型 AHH 能更好的活化 PAH 等原致癌物, 如不能被 GSTM1 酶及时灭活, 这种联合基因型个体则显示有较大的肺癌危险型。由于环境暴露因素的强度也强烈的影响甚至掩盖易感基因的作用, 本研究仅仅从遗传易感性来研究肿瘤的发生是片面的。环境致癌物代谢是涉及多种代谢酶的复杂过程, 肺癌的发生也是涉及环境因子和多种基因相互作用的复杂过程, 本研究提示携带 CYP1A1 和 GSTM1 突变基因型的个体属肺癌高危人群, 肿瘤防治方案中应加以重视, 虽然尚

不能通过改变其肿瘤易感的基因型来防治肿瘤,但可以根据其与环境病因相互作用的特点,采取相应的控制环境病因的措施以达到有效预防肿瘤的目的。

由于各种偏倚的存在,且分析中还有各种混杂因素的存在,因此对于 CYP1A1 和 GSTM1 联合突变基因型在肺癌易感性中的作用,还需要更多的资料、更详实的数据来研究和证实。

参考文献:

- [1] Smith GB, Harper PA, Wong JM, et al. Human lung microsomal cytochrome P4501A1 (CYP1A1) activities: impact of smoking status and CYP1A1, aryl hydrocarbon receptor, and glutathione S-transferase M1 genetic polymorphisms [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, 10(8): 839-853.
- [2] Kiyohara C, Wakai K, Mikami H, et al. Risk modification by CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in the association of environmental tobacco smoke and lung cancer: a case-control study in Japanese nonsmoking women[J]. *Int J Cancer*, 2003, 107(1): 139-144.
- [3] Paolo Vinis. The relationship between polymorphism of xenobiotic metabolizing enzymes and susceptibility to cancer[J]. *Toxicology*, 2002, 181-182(7): 457-462.
- [4] 王家良. 临床流行病学[M]. 第2版. 上海:上海科学技术出版社, 2001. 314-325.
- [5] Lichtenstein MJ, Mulrow CD, Elwood PC. Guidelines for reading case control studies[J]. *J Chron Dis*, 1987, 40(9): 893-903.
- [6] 翟永华, 石于波, 钟礼杰, 等. 非吸烟女性肺癌患者细胞色素 P4501A1 和 GSTM1 的基因型[J]. *TUMOR(Shanghai)*, 1998, 18(2): 80-82.
- [7] Kel Nakachi, Kazue Imai, Shim-ichi Hayashi, et al. Polymorphisms of CYP1A1 and Glutathione S-Transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population[J]. *Cancer Res*, 1993, 53(13): 2994-2999.
- [8] Persson I, Johansson I, Lou YC, et al. Genetic polymorphism of xenobiotic metabolizing enzymes among Chinese lung cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 1999, 81(3): 325-329.
- [9] Xue K, Xu L, Chen S, et al. Polymorphisms of the CYP1A1 and GSTM1 genes and their combined effects on individual susceptibility to lung cancer in a Chinese population[J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2001, 18(2): 125-127.
- [11] Shim-ichi Hayashi, Junko Watanabe, Kaname Kawajiri. High susceptibility to lung cancer analyzed in terms of combined genotypes of P4501A1 and Mu-class Glutathione S-Transferase genes[J]. *Jp. J Cancer Res*, 1992, 83(8): 866-870.
- [12] Dresler CM, Fratelli C, Babb J, et al. Gender differences in genetic susceptibility for lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2000, 30(3): 153-160.
- [13] Quinones L, Lucas D, Godoy J, et al. CYP1A1, CYP2E1 and GSTM1 genetic polymorphisms. The effect of single and combined genotypes on lung cancer susceptibility in Chilean people[J]. *Cancer Lett*, 2001, 174(1): 35-44.
- [14] Yang XR, Wacholder S, Xu Z, et al. CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in relation to lung cancer risk in Chinese women[J]. *Cancer Lett*, 2004, 214(2): 197-204.
- [15] Kawajiri K, Nakachi K. The CYP1A1 gene and cancer susceptibility[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 1993, 14(1): 77-78.

[编辑:安 凤]