

• 论 著 •

CYP1A1 MspI 位点基因多态性与中国人群乳腺癌相关性的 meta 分析

王玲玲¹, 龙斌斌², 杨摇¹, 吴亚琼¹, 张超³

1. 十堰市太和医院 (湖北医药学院附属医院) 皮肤科 (湖北十堰 442000)
2. 十堰市太和医院 (湖北医药学院附属医院) 普外Ⅲ科 (湖北十堰 442000)
3. 十堰市太和医院 (湖北医药学院附属医院) 循证医学中心 (湖北十堰 442000)

【摘要】 目的 系统评价 CYP1A1 MspI 位点基因多态性与中国人群乳腺癌的相关性。方法 计算机检索中英文数据库, 包括 PubMed、Web of Science、中国知网、维普和万方数据库, 查找国内外关于 CYP1A1 MspI 位点基因多态性与中国人群乳腺癌相关性的病例-对照研究, 检索时限均从建库至 2018 年 12 月 31 日。由 2 位评价员按照纳入与排除标准独立筛选文献, 并提取资料和评价纳入研究的方法学质量, 采用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。结果 最终纳入 14 项病例-对照研究, 包含病例 3 372 例, 对照 3 510 例。meta 分析结果显示, CYP1A1 MspI 位点基因多态性与中国人群乳腺癌相关: 显性遗传模型 [OR=1.24, 95%CI 为 (0.98, 1.58), P=0.08] 和杂合子模型 [OR=1.11, 95%CI 为 (0.89, 1.39), P=0.37] 均与乳腺癌的发生无关, 但隐性遗传模型 [OR=1.66, 95%CI 为 (1.28, 2.14), P=0.000 1]、纯合子模型 [OR=1.76, 95%CI 为 (1.26, 2.45), P=0.000 9] 和等位基因模型 [OR=1.30, 95%CI 为 (1.08, 1.56), P=0.005] 均增加乳腺癌的发病风险。结论 在中国人群中, CYP1A1 MspI 位点基因多态性与乳腺癌相关, 隐性遗传模型、纯合子模型和等位基因模型使乳腺癌的发病风险有所升高。

【关键词】 乳腺癌; CYP1A1; 基因多态性; 细胞色素 P450; meta 分析

Correlation between CYP1A1 MspI gene polymorphisms and the risk of breast cancer in Chinese population: a meta-analysis

WANG Lingling¹, LONG Binbin², YANG Yao¹, WU Yaqiong¹, ZHANG Chao³

1. Department of Dermatology, Taihe Hospital, Affiliated Taihe Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, P. R. China
2. Department of General Surgery III, Taihe Hospital, Affiliated Taihe Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, P. R. China
3. Department of Evidence-Based Medicine Center, Taihe Hospital, Affiliated Taihe Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, P. R. China

Corresponding author: ZHANG Chao, Email: 286806931@qq.com

【Abstract】 Objective To study the correlation between CYP1A1 MspI gene polymorphisms and the risk of breast cancer (BC) in Chinese population. **Methods** The case-control studies on the correlation between polymorphisms of CYP1A1 MspI and BC in Chinese population were electronically retrieved in online English database (PubMed and Web of Science) and Chinese database (Chinese National Knowledge Infrastructure, Wanfang, and VIP database) from the date of their establishment to December 31, 2018. Two reviewers completed literature screening according to the inclusion and exclusion criteria, data extraction, and methodological quality assessment of the included studies independently. Reman 5.3 software was used to meta-analysis. **Results** A total 14 case-control studies involving 3 372 cases and 3 510 controls were finally included. The meta-analysis results showed that the CYP1A1 MspI gene polymorphism was associated with BC in Chinese population. Dominant genetic model [OR=1.24, 95%CI was (0.98, 1.58), P=0.08] and heterozygote model [OR=1.11, 95%CI was (0.89, 1.39), P=0.37] had no association with BC in Chinese population, while recessive genetic model [OR=1.66, 95%CI was (1.28, 2.14), P=0.000 1], homozygote model [OR=1.76,

DOI: 10.7507/1007-9424.201908118

通信作者: 张超, Email: 286806931@qq.com



95%CI was (1.26, 2.45), $P=0.000\ 9$], and allele contrast genetic model [OR=1.30, 95%CI was (1.08, 1.56), $P=0.005$] increased the risk of BC in Chinese population. **Conclusion** It is demonstrated that in Chinese population, CYP1A1 MspI gene polymorphisms related to the risk of BC, recessive genetic model, homozygote model, and allele contrast genetic model might be the risk factor for BC.

【Keywords】 breast cancer; CYP1A1; gene polymorphism; cytochrome P450; meta-analysis

乳腺癌已成为女性发病率和死亡率居首位的恶性肿瘤, 严重威胁女性的健康和生命, 对社会和家庭造成极大影响。世界卫生组织 (WHO) 国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 公布的数据显示: 2012 年全球女性有超过 167 万乳腺癌新发病例, 同期死于乳腺癌的女性患者约 52 万例, 其发病率和死亡率均占女性全部恶性肿瘤的首位^[1]。由于癌症诊断时间晚和有限的治疗手段, 与发达国家相比, 发展中国家乳腺癌的发病率较低, 但其死亡率高于发达国家^[2]。在我国, 乳腺癌的发病率和死亡率均呈逐年加重趋势^[3]。2003–2008 年期间我国女性乳腺癌的发病率从 21.17/10 万上升到了 26.26/10 万, 2012 年, 发病率又急剧上升至 30.43/10 万^[4]。《2015 年中国肿瘤登记年报》^[5]显示: 乳腺癌的发病率居我国女性肿瘤发病率的首位, 其发病率和死亡率分别为 268.1/10 万和 69.5/10 万。实验证明, 雌激素可促进乳腺细胞的有丝分裂和细胞分化, 加快肿瘤的增长速度, 增加乳腺肿瘤的数量^[6]。雌激素代谢酶的活性和功能会直接影响雌激素对靶细胞的作用, 而代谢酶基因的多态性又决定了这些酶活性的差异性。CYP1A1 [细胞色素 P450 (CYP450) 家族的重要一员] 是参与雌激素代谢的关键酶, 其 MspI 位点基因多态性与乳腺癌关系的研究结论尚不一致。徐小乐等^[7]曾在 2005 年就 CYP1A1 MspI 位点基因多态性与乳腺癌的关系进行了 meta 分析, 但研究时间较早, 纳入文献数量有限。本研究将对目前国内已公开发表的关于中国人群 CYP1A1 MspI 位点基因多态性与乳腺癌关系的研究进行 meta 分析。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入的研究类型为病例-对照研究。文献中一般资料齐全, 数据完整。病例组和对照组皆提供等位基因与基因型分布数据, 可计算 OR 值及其 95%CI。

1.1.2 研究对象 研究对象为中国人群。病例组为经组织病理学检查确诊为原发性乳腺癌的患者, 对照组为不患乳腺癌的健康人群, 对照组需要满足

H-W 遗传平衡定律 (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)。

1.1.3 暴露因素 CYP1A1 基因 3' 端非编码区 (3'-untranslated region, 3'-UTR) MspI 位点发生 T→C 突变。

1.1.4 结局指标 乳腺癌的发病风险。

1.1.5 排除标准 ① 重复发表的文献; ② 会议汇编和综述类文献; ③ 未给出具体数据或联系作者也未能获得有用数据的文献; ④ 非研究中国人群群的文献。

1.2 检索策略

计算机检索英文数据库 (PubMed 和 Web of Science) 及中文数据库 (中国知网、维普和万方数据库), 查找国内外关于 CYP1A1 MspI 位点基因多态性与中国人群乳腺癌相关性的病例-对照研究, 检索时限均从建库至 2018 年 12 月 31 日。同时手工检索相关的专业杂志, 追溯纳入文献的参考文献。采用关键词和主题词结合的方式进行检索。英文检索词包括 “breast cancer” “breast carcinoma” “cytochromeP450” “CYP1A1” “genetic polymorphism” “single nucleotide polymorphism” 和 “variant”; 中文检索词包括 “乳腺癌” “乳腺肿瘤” “细胞色素 P450” 和 “基因多态性”。以 PubMed 数据库为例, 其具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选与数据提取

由两位评价者分别独立参照纳入与排除标准,

框 1 PubMed 数据库检索策略

```
#1 breast cancer
#2 breast carcinomas
#3 #1 OR #2
#4 CYP1A1
#5 CytochromeP450
#6 #4 OR #5
#7 Genetic polymorphism
#8 single nucleotide polymorphism
#9 variant
#10 #7 OR #8 OR #9
#11 #3 AND #6 AND #10
```

阅读全文,进行文献筛选、信息提取和质量评价。存在意见分歧的文献,采用讨论协商或由第三方进行判断。文献提取信息包括第一作者、发表年份、地区、样本量、病例组和对照组基因型、等位基因数量、基因型检测方法及 HWE 检验结果。

1.4 质量评价

对筛选后纳入的文献采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)^[8],从研究人群选择、组间可比性和暴露因素的测量3个方面进行文献质量评分:0~4分为低质量研究,5~9分为高质量研究^[9]。

1.5 统计学方法

采用 Reman 5.3 软件进行统计学分析,以 OR 值作为合并效应量指标,分别计算各个基因模型及等位基因与乳腺癌的关系。合并前检验各研究间的异质性,若各研究间存在较大的异质性,使用亚组分析方法探讨异质性来源。应用 Q 检验计算 P 值和 I^2 值以定量分析各研究间的异质性,若 $P < 0.10$ 或 $I^2 > 50\%$,选择随机效应模型计算合并 OR 值及其 95%CI,否则采用固定效应模型^[10]。通过逐一剔除各个研究,重新计算合并 OR 值及其 95%CI 的方法,进行敏感性分析。合并 OR 值的显著性检验采用 Z 检验法,发表偏倚采用绘制漏斗图的方法进行描述性分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索及纳入结果

按照检索策略初检出相关文献 500 篇(中国知网 187 篇、万方数据库 28 篇、维普数据库 26 篇、PubMed 数据库 123 篇、Web of Science 136 篇)。剔除重复文献后获得 149 篇文献,通过阅读题目和摘要,剔除明显与本研究不相关的文献后,有 40 篇文献涉及 CYP1A1 MSPI 位点基因多态与乳腺癌的相关性。进一步阅读全文,根据纳入及排除标准筛选后,最终纳入 14 篇文献^[11-24],其中中文文献 11 篇,英文文献 3 篇,病例组 3 372 例,对照组 3 510 例。文献筛选流程及结果见图 1。所有纳入研究的对照组均符合 HWE,纳入分析的各研究的基本特征和质量评价结果见表 1。

2.2 meta 分析结果

2.2.1 显性遗传模型 以 TC+CC 基因型为暴露因素,TT 基因型为非暴露因素,进行 meta 分析。异质性检验结果表明,各研究间的异质性有统计学意义($I^2 = 81\%$, $P < 0.000 01$),故采用随机效应模型进行分析。结果显示,该基因模型与乳腺癌的发病无相

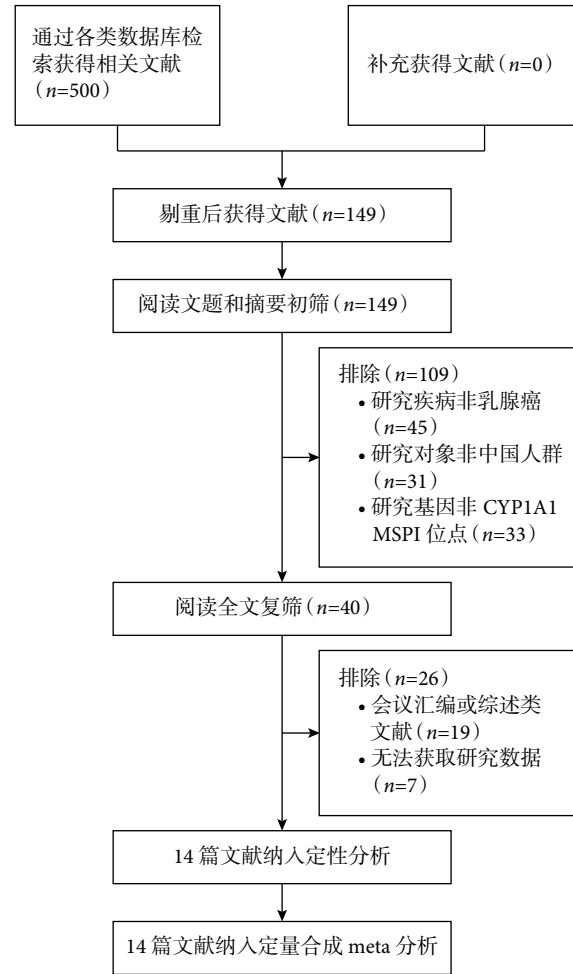


图 1 示文献筛选流程及结果

关性[OR=1.24, 95%CI 为 (0.98, 1.58), $P = 0.08$], 见图 2。

2.2.2 隐性遗传模型 以 CC 基因型为暴露因素, TT+TC 基因型为非暴露因素,进行 meta 分析。异质性检验结果表明,各研究间的异质性有统计学意义($I^2 = 62\%$, $P = 0.001$),故采用随机效应模型进行分析。结果显示,该基因型增高乳腺癌的发病风险[OR=1.66, 95%CI 为 (1.28, 2.14), $P = 0.000 1$], 见图 3。

2.2.3 纯合子模型 以 CC 基因型为暴露因素, TT 基因型为非暴露因素,进行 meta 分析。异质性检验结果表明,各研究间的异质性有统计学意义($I^2 = 74\%$, $P < 0.000 01$),故采用随机效应模型进行分析。结果显示,该基因模型增加乳腺癌的发病风险[OR=1.76, 95%CI 为 (1.26, 2.45), $P = 0.000 9$], 见图 4。

2.2.4 杂合子模型 以 TC 基因型为暴露因素, TT 基因型为非暴露因素,进行 meta 分析。异质性检验结果表明,各研究间的异质性有统计学意义

表 1 纳入研究的基本特征及质量评价结果

纳入研究	省/地区	样本量 (例)		病例组基因型 (例)			对照组基因型 (例)			HWE 检验		改良 NOS 评分 (分)
		病例组	对照组	TT	TC	CC	TT	TC	CC	P 值	Y/N	
Huang 1999 ^[11]	台湾	136	133	48	56	32	45	71	17	-	Y	7
Huang 1999 ^[12]	台湾	141	145	49	60	32	48	80	17	-	Y	7
Boyapati 2005 ^[13]	上海	1 120	1 196	433	517	170	453	556	187	-	Y	8
吐尔逊·买买提 2011 ^[14]	新疆	130	148	54	60	16	79	62	7	>0.05	Y	7
吐尔逊·买买提 2015 ^[15]	新疆	144	120	62	63	19	65	49	6	>0.05	Y	7
崔壮 2005 ^[16]	天津	105	100	46	40	19	59	32	9	-	Y	6
崔壮 2010 ^[17]	天津	315	360	138	120	57	214	114	32	-	Y	6
帕孜来提·阿布都热西提 2016 ^[18]	新疆	200	200	73	96	31	94	87	19	>0.05	Y	7
张明 2014 ^[19]	云南	51	60	15	20	16	28	24	8	>0.05	Y	7
张明 2014 ^[20]	云南	286	310	85	119	82	108	134	68	>0.05	Y	7
张珍连 2018 ^[21]	新疆	190	194	93	77	20	58	109	27	0.339	Y	7
沈月平 2004 ^[22]	上海	250	268	83	125	42	128	109	31	-	Y	7
白淑芬 2009 ^[23]	吉林	160	124	72	74	14	76	44	4	-	Y	5
黄焱 2013 ^[24]	四川	144	152	78	55	11	59	79	14	-	Y	6

-: 代表无数据; Y: 代表符合 HWE; N: 代表不符合 HWE

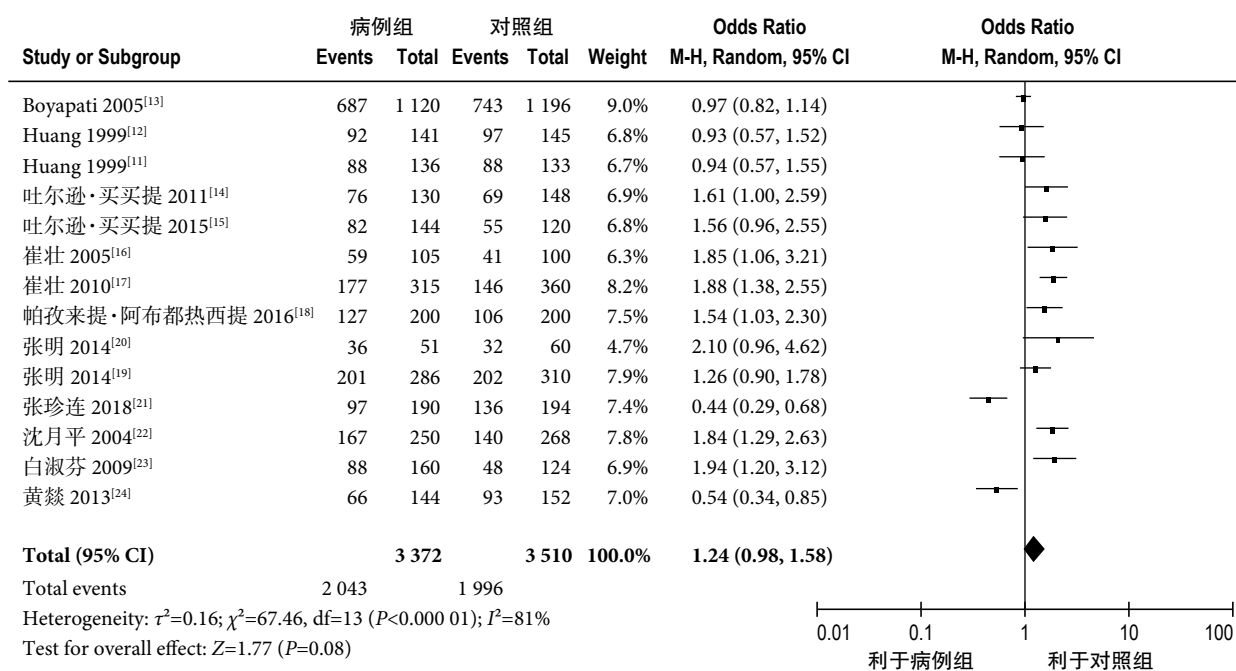


图 2 示显性遗传模型与乳腺癌发病关系的 meta 分析结果

($I^2=75\%$, $P<0.000 01$), 故采用随机效应模型进行分析。结果显示, 该基因模型与乳腺癌的发病无相关性 [$OR=1.11$, $95\%CI$ 为 (0.89, 1.39), $P=0.37$], 见图 5。

2.2.5 等位基因模型 以 C 基因为暴露因素, T 基因为非暴露因素, 进行 meta 分析。异质性检验结果表明, 各研究间的异质性有统计学意义 ($I^2=82\%$, $P<0.000 01$), 故采用随机效应模型进行分析。结果

显示, 该基因模型增加乳腺癌的发病风险 [$OR=1.30$, $95\%CI$ 为 (1.08, 1.56), $P=0.005$], 见图 6。

2.3 发表偏倚评价

本 meta 分析纳入的 14 项研究的 NOS 评分均 ≥ 5 分, 表明文献质量较高。通过绘制漏斗图判断发表偏倚 (图 7), 结果表明, 研究大部分位于漏斗图上方, 且向中间聚集、呈对称分布, 表明本研究不存在明显的发表偏倚。

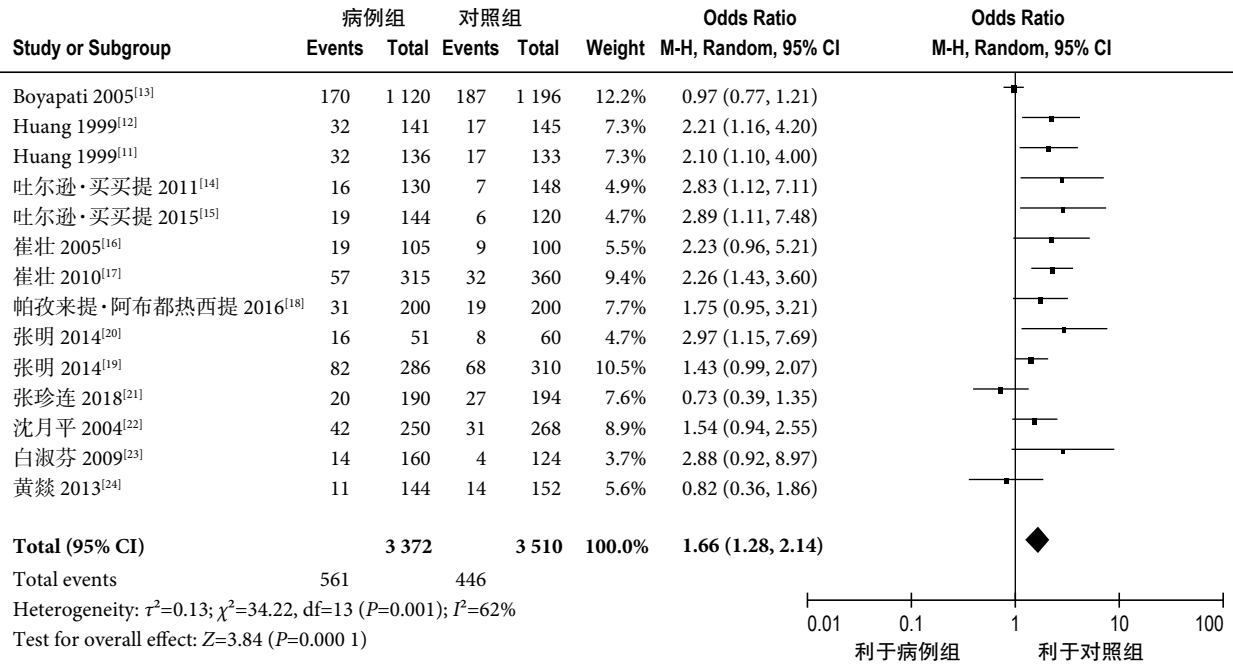


图3 示隐性遗传模型与乳腺癌发病关系的 meta 分析结果

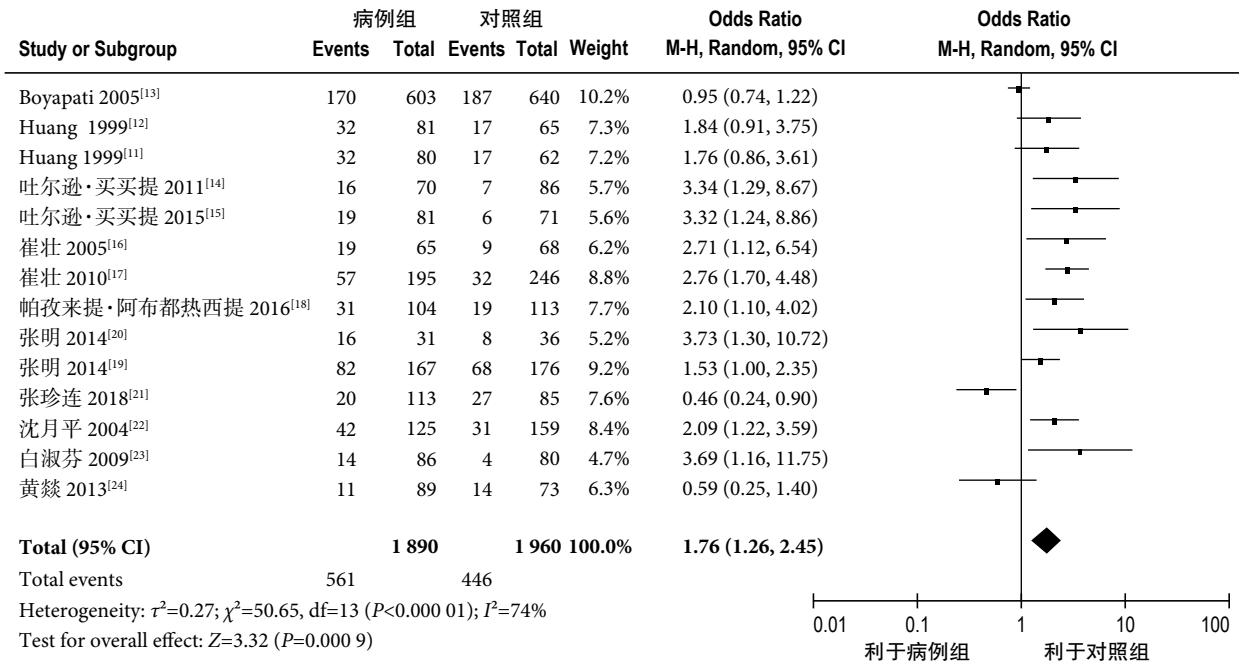


图4 示纯合子模型与乳腺癌发病关系的 meta 分析结果

2.4 敏感性分析

采用逐个剔除研究的方法进行敏感性分析,结果显示,效应量无明显变化,提示该研究结果的稳定性较好(表2)。

2.5 异质性分析

Cochrane 手册^[25]中介绍只要 I^2 不大于 50%, 其异质性可接受。本次研究各遗传模型的异质性检验结果显示, I^2 值均大于 50%, 须进一步分析异质性来源。原始研究来源于我国 7 个省份人群, 种族

和地域差异可能为异质性来源。从各遗传模型森林图中可见, Boyapati 等^[13]研究的可信区间较短, 其样本量远远高于其余研究的样本量, 所以样本量大小也可能是总体异质性的来源。同时张珍连等^[21]、黄焱等^[24]的研究结果与其余研究结果的可信区间重叠较少, 提示这两项研究结果与其余研究结果间可能存在异质性。

2.6 亚组分析

2.6.1 种族差异 既往研究^[3,5]显示, 乳腺恶性肿瘤

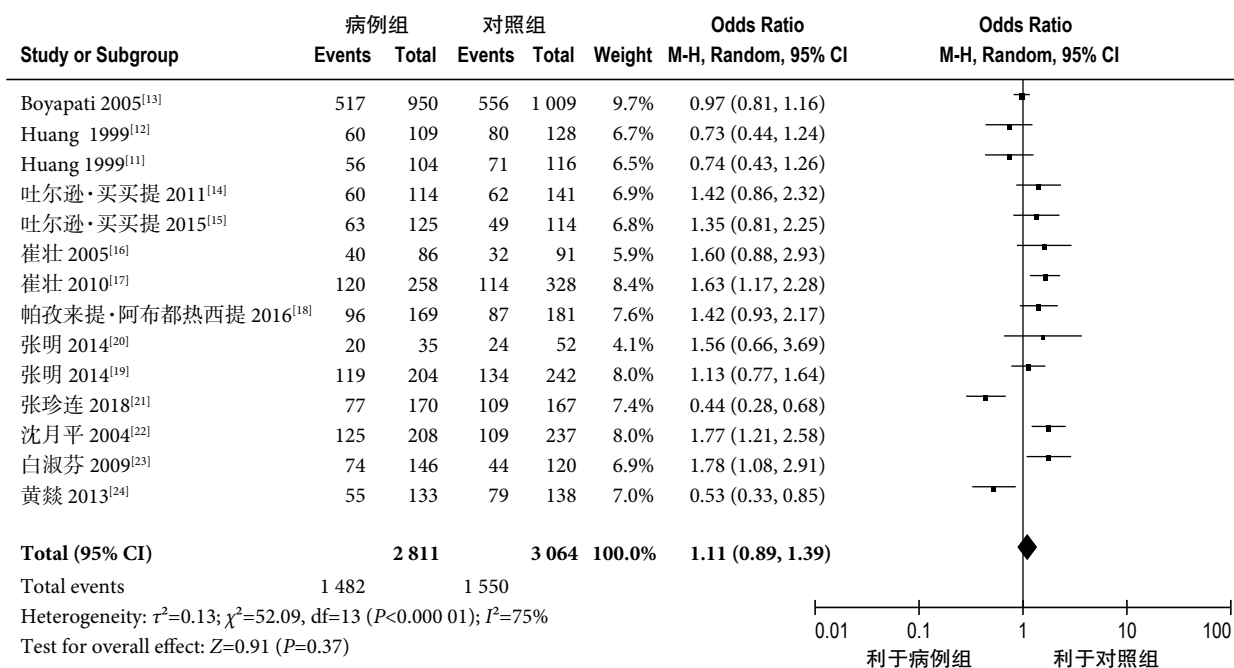


图 5 示杂合子模型与乳腺癌发病关系的 meta 分析结果

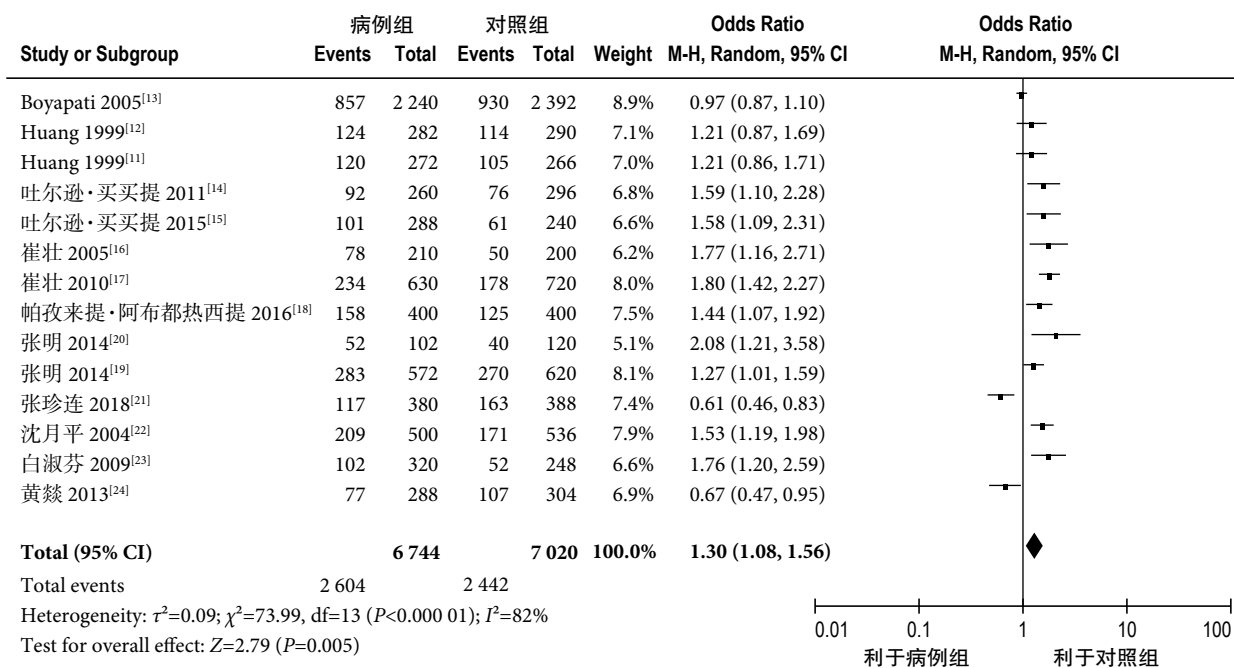


图 6 示等位基因模型与乳腺癌发病关系的 meta 分析结果

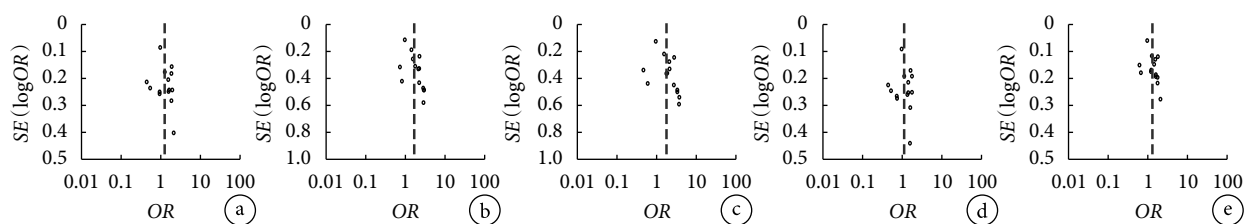


图 7 示本研究各基因模型的漏斗图

a: 显性遗传模型; b: 隐性遗传模型; c: 纯合子模型; d: 杂合子模型; e: 等位基因模型

表 2 敏感性分析结果 [OR(95%CI)]

剔除的研究	显性遗传模型	隐性遗传模型	纯合子模型	杂合子模型	等位基因模型
Huang 1999 ^[11]	1.27 (0.98, 1.64)	1.63 (1.24, 2.13)	1.76 (1.24, 2.52)	1.14 (0.90, 1.45)	1.30 (1.07, 1.58)
Huang 1999 ^[12]	1.27 (0.98, 1.64)	1.64 (1.24, 2.12)	1.76 (1.23, 2.51)	1.14 (0.90, 1.45)	1.30 (1.07, 1.59)
Boyapati 2005 ^[13]	1.27 (0.97, 1.68)	1.76 (1.40, 2.21)	1.88 (1.35, 2.62)	1.13 (0.86, 1.47)	1.33 (1.10, 1.62)
吐尔逊·买买提 2011 ^[14]	1.22 (0.95, 1.57)	1.61 (1.24, 2.09)	1.69 (1.20, 2.37)	1.09 (0.86, 1.39)	1.28 (1.06, 1.55)
吐尔逊·买买提 2015 ^[15]	1.22 (0.95, 1.58)	1.61 (1.24, 2.09)	1.69 (1.20, 2.38)	1.09 (0.86, 1.39)	1.28 (1.06, 1.55)
崔壮 2005 ^[16]	1.21 (0.94, 1.55)	1.63 (1.25, 2.13)	1.71 (1.21, 2.42)	1.08 (0.86, 1.37)	1.27 (1.05, 1.53)
崔壮 2010 ^[17]	1.20 (0.94, 1.53)	1.60 (1.23, 2.08)	1.68 (1.19, 2.36)	1.07 (0.85, 1.36)	1.26 (1.05, 1.51)
帕孜来提·阿布都热西提 2016 ^[18]	1.22 (0.95, 1.58)	1.65 (1.26, 2.18)	1.74 (1.22, 2.48)	1.09 (0.86, 1.38)	1.29 (1.06, 1.56)
张明 2014 ^[19]	1.24 (0.96, 1.62)	1.70 (1.27, 2.28)	1.80 (1.24, 2.61)	1.11 (0.87, 1.42)	1.30 (1.06, 1.59)
张明 2014 ^[20]	1.21 (0.95, 1.55)	1.60 (1.24, 2.08)	1.69 (1.20, 2.36)	1.09 (0.87, 1.38)	1.26 (1.05, 1.52)
张珍连 2018 ^[21]	1.34 (1.08, 1.67)	1.76 (1.36, 2.28)	1.94 (1.41, 2.66)	1.19 (0.98, 1.46)	1.37 (1.16, 1.62)
沈月平 2004 ^[22]	1.20 (0.94, 1.54)	1.68 (1.27, 2.22)	1.74 (1.21, 2.48)	1.07 (0.85, 1.34)	1.28 (1.05, 1.55)
白淑芬 2009 ^[23]	1.20 (0.94, 1.54)	1.62 (1.25, 2.10)	1.69 (1.21, 2.38)	1.07 (0.85, 1.35)	1.27 (1.05, 1.53)
黄燧 2013 ^[24]	1.32 (1.04, 1.67)	1.73 (1.32, 2.25)	1.89 (1.34, 2.65)	1.17 (0.94, 1.46)	1.36 (1.13, 1.63)

的易感性具有种族差异。本研究按种族差异可分为 4 组：汉族、少数民族、混合种族（研究人群来自两种及以上种族）以及种族不明确组。汉族组纳入 4 项研究^[14-15, 22, 24]，结果 $I^2=46%$ ， $P=0.14$ ；少数民族组纳入 2 项研究^[19, 21]，结果 $I^2=70%$ ， $P=0.07$ ；混合种族组纳入 2 项研究^[18, 20]，结果 $I^2=0$ ， $P=0.36$ 。种族差异有可能是总体异质性的来源。

2.6.2 地域差异 上海涉及 2 项研究^[13, 22]，结果 $I^2=64%$ ， $P=0.009$ ；新疆维吾尔自治区涉及 4 项研究^[14-15, 18, 21]，结果 $I^2=67%$ ， $P=0.03$ ；云南省涉及 2 项研究^[19-20]，结果 $I^2=49%$ ， $P=0.16$ ；台湾地区涉及 2 项研究^[11-12]，结果 $I^2=0$ ， $P=0.91$ ；天津市涉及 2 项研究^[16-17]，结果 $I^2=0$ ， $P=0.98$ ，其余省份均只涉及 1 项研究。上海和新疆维吾尔自治区组内的异质性较大，地域差异可能不是总体异质性的来源（各亚组的研究数目较少，组内异质性不能体现总体异质性，不能说明地域差异是总体异质性来源）。

2.6.3 样本量差异 采用随机效应模型，以 500 为样本量大小的阈值，样本量高于 500 为较大样本量组，样本量低于 500 为较小样本量组，根据样本量大小进行亚组分析。结果显示，较大样本量组包含 4 项原始研究^[13, 17, 20, 22]，结果 $I^2=76%$ ， $P=0.006$ ；较小样本量组包含 10 项原始研究^[11-12, 14-16, 18-19, 21, 23-24]，结果 $I^2=45%$ ， $P=0.06$ 。较大样本量组内的异质性较大，样本量差异可能不是总体异质性的来源。

3 讨论

乳腺癌的病因不明确，其发生发展是环境、遗

传、生殖、饮食、生活方式等多种因素共同作用引起的。流行病学研究^[26]表明，长期接触外源性雌激素物质会增加乳腺癌风险。BRCA1、BRCA2、miR146a、miR-499 等微小 RNA^[27-28]以及长链非编码 RNA (LncRNA) HOTAIR^[29]、LncRNA SRA^[30]等遗传基因的多态性与乳腺癌的发病风险相关。未进行母乳喂养或母乳喂养的周期短^[31-32]、初潮年龄早、绝经年龄晚、未生育等生殖因素增加乳腺癌的发病风险^[33]。肥胖^[34-36]、吸烟^[37]和饮酒^[38]亦是乳腺癌发病的相关危险因素。

CYP1A1 是 CYP450 酶系列中的重要一相代谢酶，其可代谢雌激素，产生许多具有化学活性的中间物质^[32-33]，这些产物可以与 DNA 结合，引起 DNA 损伤，或直接导致基因突变为癌变的启动因子。CYP1A1 基因位于 15q22 ~ q24，MspI 限制性片段长度位于 CYP1A1 基因的 3'-UTR，其多态性由 6235 位点（多聚 A 位点下游约 250 bp）的 T 突变为 C 所引起。国内外已有多项研究报道了 CYP1A1 MspI 位点基因多态性与乳腺癌的关系，但结果并不一致。Kiruthiga 等^[39]的研究报道，CYP1A1 MspI 位点基因多态性与乳腺癌易感性无显著相关性。而 Miyoshi 等^[40]、Moreno-Galván 等^[41]的研究表明，CYP1A1 MspI 位点突变基因 C 增加乳腺癌的发病风险。Shin 等^[42]的研究显示，野生基因 T 为乳腺癌的易感基因。国内研究结论也不一致，且存在种族和地区差异。沈月平^[22]的研究显示，MspI 杂合子和突变纯合子提高中国女性乳腺癌的发病风险，且随着 CYP1A1 MspI、雌激素受体基因限制性内切酶

Pvu II (ER *Pvu* II) 及雌激素受体基因限制性内切酶 *Xba* I (ER *Xba* I) 3 个位点联合多态突变位点的增多, 乳腺癌危险有显著的增加。吐尔逊·买买提等^[15]的研究表明, *Msp*I 位点 CC 基因型及 C 等位基因与乳腺癌的风险增加有关, *Msp*I 位点基因多态性和 *CYP1B1*、*DAT1* 高风险联合基因型增加新疆维吾尔自治区中汉族人群乳腺癌的发病风险。黄燧等^[24]和张珍连等^[21]的研究显示, 与 TT 基因型相比, TC、CC 及 C 基因型降低乳腺癌的发病风险, 而沈月平^[22]和崔壮等^[17]的研究显示, 突变基因 C 增加乳腺癌风险。

本研究通过 meta 分析方法探讨了 *CYP1A1 Msp*I 位点基因多态性与中国人乳腺癌的相关性, 共有 14 篇文献纳入研究, 其中病例组 3 372 例, 对照组 3 510 例。经漏斗图分析无明显的发表偏倚。各研究在各种基因模型中均存在较大的异质性, 因此本研究采用亚组分析寻找异质性的来源, 按地域差异和样本量差异进行分组, 结果组内异质性较大, 提示地域差异和样本量差异可能不是总体异质性的来源。本次研究中有 6 篇文献的种族来源不明确, 2 篇文献混合了汉族和少数民族人群, 4 篇文献的研究对象是汉族人群, 1 篇文献的研究对象是维吾尔族人群, 1 篇文献的研究对象是彝族人群; 由于其种族来源不明确, 种族差异亚组分析不能明确分组, 所以是否是总体异质性来源尚不明确。既往研究^[3,5]显示, 乳腺癌发病具有种族差异, 在同一地区不同种族之间乳腺癌发病率的差异具有显著性。在不同种族人群中, 其基因型分布、等位基因频率、乳腺癌发病相关危险因素(包括体质量指数和个人良性乳腺病史)等具有差异性。所以本次研究中种族差异有可能是总体异质性的主要来源。各基因模型的森林图结果显示, Boyapati 等^[13]研究的可信区间较短, 其样本量远远高于其余研究的样本量, 在删除此研究后, 各基因模型的 I^2 值均在 50% 左右, 异质性在可接受范围。此外, 通过敏感性分析逐一排除各研究后再次行 meta 分析, 结果显示, 本研究结果稳定可靠。

本研究结果显示, *CYP1A1 Msp*I 位点基因多态性与中国人乳腺癌的发病明显相关, 隐性遗传模型(CC 比 TT+TC)、纯合子模型(CC 比 TT)和等位基因模型(C 比 T)均增加乳腺癌的发病风险。本研究仅讨论了单个位点基因多态性与乳腺癌的关系, 但乳腺癌的发病机制复杂, 由于缺乏足够的原始数据, 基因与基因间以及基因与环境间的交互作用在本研究中未能研究。年龄、生育情况、乳腺

疾病史、月经史、饮食习惯等是影响乳腺癌发病的重要因素, 由于这些影响因素信息不完整, 所以本研究未能根据这些影响因素进行分层分析, 结果有可能受到混杂因素的影响, 需进一步探索。

重要声明

利益冲突声明: 本文全体作者阅读并理解了《中国普外基础与临床杂志》的政策声明, 我们没有相互竞争的利益。

作者贡献声明: 王玲玲为第一作者, 负责文章主体部分的撰写、修改、投稿等工作; 龙斌斌为第二作者, 负责文献检索、研究背景及讨论部分的撰写; 杨摇和吴亚琼负责数据的整理和文字校对; 张超为通信作者, 负责文献的检索、筛选和数据提取。

参考文献

- World Health Organization. Globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
- Torre LA, Islami F, Siegel RL, et al. Global cancer in women: burden and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26(4): 444-457.
- 陈万青, 郑荣寿. 中国女性乳腺癌的发病死亡和生存状况. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(13): 668-674.
- 师金, 梁迪, 李道娟, 等. 全球女性乳腺癌流行情况研究. *中国肿瘤*, 2017, 26(9): 683-690.
- Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- Dickson RB, Thompson EW, Lippman ME. Regulation of proliferation, invasion and growth factor synthesis in breast cancer by steroids. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1990, 37(3): 305-316.
- 徐小乐, 靳雅丽, 沈月平. *CYP1A1 Msp*I 基因多态性与乳腺癌关系的 Meta 分析. *苏州大学学报: 医学版*, 2005, 25(6): 1078-1080.
- 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta 分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(4): 297-299.
- 张燕舞, 蒋朱明, 王杨, 等. 与转化医学有关的临床研究质量及研究报告质量的评价工具. *中华临床营养杂志*, 2011, 19(1): 1-6.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials revisited. *Contemp Clin Trials*, 2015, 45(Pt A): 139-145.
- Huang CS, Chern HD, Chang KJ, et al. Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the estrogen-metabolizing genes *CYP17*, *CYP1A1*, and *COMT*: a multigenic study on cancer susceptibility. *Cancer Res*, 1999, 59(19): 4870-4875.
- Huang CS, Shen CY, Chang KJ, et al. Cytochrome P4501A1 polymorphism as a susceptibility factor for breast cancer in postmenopausal Chinese women in Taiwan. *Br J Cancer*, 1999, 80(11): 1838-1843.
- Boyapati SM, Shu XO, Gao YT, et al. Polymorphisms in *CYP1A1* and breast carcinoma risk in a population-based case-control study of Chinese women. *Cancer*, 2005, 103(11): 2228-2235.
- 吐尔逊·买买提, 哈木拉提·吾甫尔, 白岚, 等. *CYP1A1* 基因 3'-UTR6235T-C 位点多态性与维吾尔族乳腺癌遗传易感性的关系. *中华医学杂志*, 2011, 91(2): 86-91.
- 吐尔逊·买买提, 哈木拉提·吾甫尔, 夏坤, 等. *CYP1A1*、*CYP1B1*、*NET*、*DAT1* 单个和联合基因型与汉族人群乳腺癌易感性的研究. *生命科学研究*, 2015, 19(6): 521-529.

- 16 崔壮. 雌激素代谢酶相关基因多态性及其它危险因素与乳腺癌关系的病例对照研究. 天津: 天津医科大学, 2005.
- 17 崔壮, 钱碧云, 陈可欣, 等. CYP1A1、GSTT1、GSTM1 基因与乳腺癌易感性的病例对照研究. 中国慢性病预防与控制, 2010, 18(3): 249-252.
- 18 帕孜来提·阿布都热西提. CYP1A1 基因多态性与新疆维、汉民族女性乳腺癌相关性研究. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2016.
- 19 张明, 高嫦娥, 陈莹, 等. 彝族乳腺癌遗传易感性 CYP1A1 基因 MspI 多态性的相关性研究. 西部医学, 2014, 26(12): 1581-1584.
- 20 张明, 高嫦娥, 陈莹, 等. 云南省彝族及汉族乳腺癌遗传易感性与 CYP1A1 基因多态性的研究. 实用医学杂志, 2014, 30(15): 2398-2401.
- 21 张珍连, 闻淑娟, 胡欣, 等. ER α Pvu II、Xba I 及 CYP1A1 Msp I 基因多态性联合作用与新疆维吾尔族女性乳腺癌发病相关性研究. 中国肿瘤, 2018, 27(3): 234-240.
- 22 沈月平. CYP1A1 Msp I、ER Pvu II、ER Xba I 基因多态性与乳腺癌关系的病例-对照研究. 上海: 复旦大学, 2004.
- 23 白淑芬, 杨立新, 张爱臣, 等. 乳腺癌患者 CYP1A1 基因 Msp I 酶切位点多态性的分析. 吉林大学学报: 医学版, 2009, 35(2): 377-380.
- 24 黄焱, 刘丹, 饶绍琴, 等. CYP1A1 和 CYP1A2 基因多态性与汉族女性乳腺癌的关系. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2013, 7(5): 345-350.
- 25 Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5 [updated May 2005]. <http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>.
- 26 Pastor-Barriuso R, Fernández MF, Castaño-Vinyals G, et al. Total effective xenoestrogen burden in serum samples and risk for breast cancer in a population-based multicase-control study in Spain. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(10): 1575-1582.
- 27 Upadhyaya A, Smith RA, Chacon-Cortes D, et al. Association of the microRNA-single nucleotide polymorphism rs2910164 in miR146a with sporadic breast cancer susceptibility: a case control study. *Gene*, 2016, 576(1 Pt 2): 256-260.
- 28 Dai ZM, Kang HF, Zhang WG, et al. The associations of single nucleotide polymorphisms in miR196a2, miR-499, and miR-608 with breast cancer susceptibility: a STROBE-compliant observational study. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(7): e2826.
- 29 Yan R, Cao J, Song C, et al. Polymorphisms in lncRNA HOTAIR and susceptibility to breast cancer in a Chinese population. *Cancer Epidemiol*, 2015, 39(6): 978-985.
- 30 Yan R, Wang K, Peng R, et al. Genetic variants in lncRNA SRA and risk of breast cancer. *Oncotarget*, 2016, 7(16): 22486-22496.
- 31 Wielsøe M, Gudmundsdottir S, Bonefeld-Jørgensen EC. Reproductive history and dietary habits and breast cancer risk in Greenlandic Inuit: a case control study. *Public Health*, 2016, 137: 50-58.
- 32 Hanf V, Hanf D. Reproduction and breast cancer risk. *Breast Care (Basel)*, 2014, 9(6): 398-405.
- 33 Namiranian N, Moradi-Lakeh M, Razavi-Ratki SK, et al. Risk factors of breast cancer in the Eastern Mediterranean Region: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(21): 9535-9541.
- 34 Wang X, Li L, Gao J, et al. The association between body size and breast cancer in han women in Northern and Eastern China. *Oncologist*, 2016, 21(11): 1362-1368.
- 35 姜勇, 张梅, 李镒冲, 等. 2010 年我国中心型肥胖流行状况及腰围分布特征分析. 中国慢性病预防与控制, 2013, 21(3): 288-291.
- 36 倪国华, 张璟, 郑风田. 中国肥胖流行的现状与趋势. 中国食物与营养, 2013, 19(10): 70-74.
- 37 Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol use and breast cancer: a critical review. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, 40(6): 1166-1181.
- 38 Li B, Wang L, Lu MS, et al. Passive smoking and breast cancer risk among non-smoking women: a case-control study in China. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0125894.
- 39 Kiruthiga PV, Kannan MR, Saraswathi C, et al. CYP1A1 gene polymorphisms: lack of association with breast cancer susceptibility in the southern region (Madurai) of India. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(8): 2133-2138.
- 40 Miyoshi Y, Takahashi Y, Egawa C, et al. Breast cancer risk associated with CYP1A1 genetic polymorphisms in Japanese women. *Breast J*, 2002, 8(4): 209-215.
- 41 Moreno-Galván M, Herrera-González NE, Robles-Pérez V, et al. Impact of CYP1A1 and COMT genotypes on breast cancer risk in Mexican women: a pilot study. *Int J Biol Markers*, 2010, 25(3): 157-163.
- 42 Shin A, Kang D, Choi JY, et al. Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) polymorphisms and breast cancer risk in Korean women. *Exp Mol Med*, 2007, 39(3): 361-366.

收稿日期: 2019-08-30 修回日期: 2019-11-13

本文编辑: 罗云梅