

· 临床研究 ·

8q24 rs1447295 基因多态性与不同族群前列腺癌易感性的 Meta 分析毛 顿¹, 谭 政¹, 李 曾¹, 杨盛柯¹, 钟 磊¹, 廖 洪¹, 肖英明¹, 吴 毅¹, 段丹丽²

(1. 四川省肿瘤医院研究所, 四川省癌症防治中心; 电子科技大学医学院泌尿外科, 四川成都 610041; 2. 四川省肿瘤医院·研究所, 四川成都 610041)

Meta-analysis of the association between 8q24 rs1447295 gene polymorphism and prostate cancer susceptibility in different ethnic groupsMAO Dun¹, TAN Zheng¹, LI Zeng¹, YANG Sheng-ke¹, ZHONG Lei¹, LIAO Hong¹, XIAO Ying-ming¹, WU Yi¹, DUAN Dan-li²

(1. Department of Urology, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041; 2. Sichuan Cancer Hospital & Institute, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT: Objective To investigate the association between 8q24 rs1447295 gene polymorphism and risk of prostate cancer(PCa) in different ethnic groups. **Methods** The case-control studies on the association between 8q24 rs1447295 gene polymorphism and PCa susceptibility were searched in WANFANG, CNKI, PubMed, Science Direct, Web of Science, Wiley Online Library and Chinese Biomedical Literature Database. The data were extracted independently by two researchers based on the inclusion and exclusion criteria. A Meta-analysis was conducted with Cochrane tools and Stata 15.0 software. The odds ratio (OR), 95% confidence interval(95% CI) and risk of bias were calculated. **Results** A total of 36 literatures including 41 studies were collected, involving 25 715 PCa cases and 27 018 healthy controls. A significant association was found between PCa and 8q24 rs1447295 gene polymorphism in allele model, dominant model, recessive model, homozygote model and heterozygote model($P < 0.05$). Ethnicity-based subgroup analyses showed that 8q24 rs1447295 gene polymorphism was significantly associated with PCa susceptibility in Caucasian and Asian populations($P < 0.05$), but not in African and Latino populations. **Conclusion** The 8q24 rs1447295 gene polymorphism is associated with prostate cancer susceptibility, especially in Caucasian and Asian populations, but not in African and Latino populations.

KEY WORDS: 8q24 rs1447295 gene polymorphism; prostate cancer; susceptibility; subgroups of ethnics; Meta-analysis

摘要:目的 通过 Meta 分析系统评价 8q24 染色体 rs1447295 基因多态性与不同族群前列腺癌(prostate cancer, PCa)患病风险的相关性。**方法** 检索万方、中国知网、PubMed、Science Direct、Web of Science、Wiley Online Library 和中国生物医学文献数据库中涉及 8q24 rs1447295 基因多态性和 PCa 易感性的病例-对照研究。2 位独立研究者按标准筛选文献,运用 Cochrane 工具及 Stata 15.0 软件行 Meta 分析,计算 OR 值、95%CI 并进行偏倚风险评价。**结果** 最终纳入相关文献 36 篇,涉及研究 41 项,包含 25 715 例 PCa 患者和 27 018 例健康对照者。结果显示,在 5 类基因模型中,等位基因模型、显性遗传模型、隐性遗传模型、纯合子遗传模型与杂合子基因模型显示 8q24 rs1447295 基因多态性均与 PCa 易感性之间存在显著相关性,差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步亚组分析显示,在高加索人种和亚洲人种中,8q24 rs1447295 基因多态性与 PCa 易感性相关,且差异均有统计学意义($P < 0.05$),在非裔和拉美裔群体中未显示有统计学关联。**结论** 8q24 染色体 rs1447295 基因多态性与 PCa 患病风险有关,该相关性在高加索人种和亚洲人种中较为显著,在非裔和拉美裔群体关联性无显著差异。

关键词: 8q24 rs1447295 基因多态性;前列腺癌;易感性;不同种族;荟萃分析**中图分类号:** R737.25**文献标志码:** A**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-8291.2020.02.017

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性群体中常见的恶性肿瘤之一,全球每年新增 160 万病例和

36.6 万死亡病例^[1]。国家癌症中心于 2019 年 1 月公布的中国癌症统计数据显示,男性肿瘤群体中 PCa 患者占比 3.35%,位居第 6,且其发病率与死亡率呈逐年上升趋势^[2]。PCa 恶性程度高,其发病受多种因素影响,主要包括环境因素和遗传因素^[3-4]。遗传因素主要指单核苷酸多态性(single nucleotide po-

收稿日期: 2019-07-27**修回日期:** 2019-11-14**基金项目:** 四川科技厅重大科技项目(No. 2017SZ0102)**作者简介:** 毛顿,博士,副主任医师。研究方向:泌尿生殖系统肿瘤。

E-mail: maodun6262@163.com, 系通信作者;

谭政,学士,主任医师。研究方向:泌尿男生殖系统肿瘤。

E-mail: doctortanz@163.com, 系共同第一作者

lymorphisms, SNP)等遗传变异,在肿瘤的发生发展中起到重要作用。SNP作为最常见的遗传变异形式,主要表现为单个碱基的置换,流行病学调查显示,PCa单核苷酸多态性与其发病风险具有一定相关性^[5]。

全基因组关联研究发现,染色体区域8q24上的基因突变与多种恶性肿瘤易感性高度相关^[6]。在一项纳入871名冰岛男子的临床研究中,发现8q24上存在1个与PCa易感性相关的独立风险区域^[7],被称为“基因沙漠”,在“基因沙漠”的下游存在两个潜在易感基因,即OCT4伪基因POU5F1P1和c-MYC^[8]。KASTLER等^[9]认为POU5F1P1是具有潜在功能的PCa易感基因位点,也是POU5F1家族中唯一在PCa组织过表达的基因。rs1447295(A/C, A:风险等位基因)位点位于8q24染色体的POU5F1P1基因上,已有Meta分析提示8q24 rs1447295基因多态性与PCa风险之间存在关联,但在不同族群中结果存在差异^[10-11]。为此,本研究检索了2007年以来已发表的rs1447295C/A多态性与PCa发病风险的研究文献并进行荟萃分析,纳入高加索人、亚裔(主要为中日两国)、非裔、拉美裔等4个族群,以期对8q24 rs1447295基因多态性与PCa患病风险的相关性进行更大样本量的评估。

1 资料与方法

1.1 检索策略 检索万方医学网、中国知网、PubMed、Science Direct、Web of Science、Wiley Online Library,搜集关于rs1447295基因多态性与PCa易感性的相关研究,检索时限均从2007年1月至2019年3月。此外,追溯纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。检索采取主题词和关键词相结合的方式。中文检索词为8q24、rs1447295、基因多态性、前列腺癌、肿瘤易感性、突变,英文检索词为8q24、rs1447295、polymorphism、prostate cancer、cancer susceptibility、genetic variation。

1.2 纳入标准与排除标准 文献筛选由2位研究人员分别独立进行,分歧通过组内讨论后决定。排除明显不相关文献后,阅读标题和摘要进行下一步评估,之后获取潜在的相关研究全文并重新评估。文献纳入标准:①至2019年3月公开发表的病例对照研究;②评价8q24 rs1447295C/A基因多态性与PCa易感性的中英文研究;③大样本的病例-对照研究;④研究涉及5个基因型分布数据,用以计算比值比(odds ratio, OR)以及95%置信区间(confidence interval, CI);⑤符合Hardy-Weinberg平衡(HWE)。

排除标准:①无法对数据进行提取量化的文献报道;②研究对象未设立对照组或不是人类;③重复研究。

1.3 资料提取和质量评估 文献提取分别由2位文献检索人员独立进行,分歧通过组内讨论后决定。文献提取标准:①是否为大样本文献($n>50$);②疾病的诊断是否得到病理检查确认;③研究设计是否科学并与同类研究(病例对照研究)是否具有可比性。

研究提取的内容包括:第一作者、文献出版时间、研究设计、国家或地区、病例特征(种族)、病例组和对照组、各基因型的例数。

使用Jadad评分表,评估文献质量。评分标准如下:①随机分配(2分,若无提及随机分配方法,则为1分,非随机0分);②双盲法(2分,试验仅提及采用双盲法1分,非双盲0分);③结果数据完整性(2分,未对退出与失访的病例数进行了详细描述1分,未提及0分)。

1.4 统计学方法 选用Stata 15.0软件(Stata Corp LP, Texas, United States)进行数据统计分析。基因突变采用OR值和95%CI显示合并效应量,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。异质性检验采用 P 和 I^2 检验,若 $I^2>50\%$ 以及 $P<0.05$ 则说明异质性较大,即采用随机效应模型进行合并random-effect model(DerSimonian-Laird method),若提示异质性较小则采用固定效应模型the fixed-effect model(Mantel-Haenszel method)进行分析。本研究中采用rs1447295的等位基因模型(A vs. C)、显性模型(CA+AA vs. CC)、隐形模型(AA vs. CC+CA)、纯合子模型(AA vs. CC)和杂合子模型(CA vs. CC)等5种模型统计合并OR值。Begg's检验评估文献的发表偏倚, $P<0.10$ 则提示有潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献纳入的基本情况 经检索得到相关文献432篇。依照纳入和排除标准进行筛选,最后有36篇文献案例纳入研究,其中英文文献34篇,中文文献2篇,共包括41^[7,11-44]项案例研究,累计纳入PCa病例25715例,健康对照组27018例。纳入文献Jada质量评分 ≥ 4 分的共33项(其中4分20项,5分9项,6分4项), <4 分的8项,文献质量较高。所有纳入文献均为大样本文献;研究的疾病诊断均得到病理检查确认;所有研究均为病例对照研究,与同类研究均具有可比性。纳入文献相关研究的基本情况及其质量评估见表1。

表 1 纳入研究的基本特征及质量评估

文献来源	年份	国别 & 地区	种族	病例/对照	病例组			对照组			质量评分
					CC	CA	AA	CC	CA	AA	
ROJAS ^[12]	2018	智利	拉美裔	100/84	72	23	5	62	20	4	5
FRANCISCO ^[13]	2014	智利	拉美裔	83/21	56	23	4	16	4	1	3
SABRINA ^[14]	2016	巴西	拉美裔	169/66	73	29	67	27	12	27	4
CROPP ^[11]	2014	美国	非裔	515/507	223	224	68	226	215	66	3
MURPHY ^[15]	2012	西非 & 加勒比	非裔	308/469	104	174	30	156	251	62	4
OKOBIA ^[16]	2011	加勒比	非裔	354/438	156	162	36	173	207	58	4
BENFORD ^[17]	2010	美国	非裔	189/323	86	77	26	237	21	65	6
SALINAS ^[18]	2008	美国	非裔	1 252/1 233	937	288	27	994	225	14	5
SCHUMACHER ^[19]	2007	美国	非裔	171/256	64	77	30	119	116	21	3
CHEN ^[20]	2017	挪威	高加索人	779/864	547	210	22	637	223	4	4
OSKINA ^[21]	2014	俄罗斯	高加索人	392/343	291	93	8	292	50	1	2
BRANKOVIC ^[22]	2013	塞尔维亚	高加索人	150/100	86	61	3	11	82	7	2
LANGE ^[23]	2012	美国	高加索人	754/2 713	570	166	18	2 197	495	21	5
ZEEGERS ^[24]	2011	荷兰	高加索人	281/267	224	53	4	196	64	7	2
WOKOLORCZYK ^[7]	2010	波兰	高加索人	690/602	515	156	19	484	115	3	4
OLAMA STAGE1 ^[25]	2009	英国	高加索人	1 854/1 894	1 343	478	33	1 581	301	12	4
OLAMA STAGE2 ^[25]	2009	英国	高加索人	3 650/3 940	2 732	857	61	3 212	684	44	4
MEYER ^[26]	2009	德国	高加索人	486/462	365	107	14	370	90	2	3
BEUTEN ^[27]	2009	美国	高加索人	577/813	452	117	8	668	139	6	4
CHENG ^[28]	2008	美国	高加索人	417/407	318	97	2	334	69	4	4
SCHUMACHER ^[19]	2007	美国	高加索人	732/1 114	551	169	12	869	233	12	5
ZHENG ^[29]	2007	美国	高加索人	1 556/571	1 169	356	31	485	82	4	4
SUURINIEMI ^[30]	2007	美国	高加索人	582/538	435	136	11	427	107	4	3
SEVERI ^[31]	2007	澳大利亚	高加索人	821/732	595	212	14	586	135	11	6
WANG ^[32]	2007	美国	高加索人	491/545	383	99	9	439	101	5	4
HAIMAN ^[33]	2007	美国	高加索人	1 170/875	895	257	18	707	160	8	5
YEAGER PLCO ^[34]	2007	美国	高加索人	1 172/1 157	864	283	25	929	218	10	4
YEAGER ACS ^[34]	2007	美国	高加索人	1 150/1 151	891	236	23	973	169	9	4
YEAGER ATBC ^[34]	2007	美国	高加索人	894/896	564	291	39	614	256	26	4
YEAGER FPCC ^[34]	2007	美国	高加索人	455/459	351	98	6	394	63	2	4
YEAGER HPFS ^[34]	2007	美国	高加索人	625/636	469	147	9	526	106	4	4
CHAN ^[35]	2013	新加坡	亚裔	289/143	180	92	17	94	44	5	5
ZHANG ^[36]	2014	中国	亚裔	123/137	74	45	4	91	44	2	4
ZHAO ^[37]	2014	中国	亚裔	277/287	161	108	8	197	86	4	6
JOUNG ^[38]	2012	韩国	亚裔	193/168	114	67	12	127	38	3	5
LIU ^[39]	2012	中国	亚裔	260/287	150	102	8	197	86	4	4
ZHENG ^[40]	2010	中国	亚裔	284/151	173	96	15	110	35	6	5
XIE ^[41]	2010	中国	亚裔	120/120	74	41	5	90	26	4	5
LIU ^[42]	2009	日本	亚裔	503/323	288	183	32	218	89	16	6
CHEN ^[43]	2009	中国	亚裔	340/337	215	119	6	253	75	9	4
TERADA ^[44]	2008	日本	亚裔	507/387	310	172	25	254	122	11	3

PLCO(prostate,lung,colon and ovarian trial); ACS(American cancer society prevention study II); ATBC(alpha-to-copherol, beta-carotene prevention study); FPCC(CeRePP French prostate case-control); HPFS(health profession-als follow-up study); PHS(physicians & apos health study); FHCRC(fred hutchinson cancer research center king county case-control studies).

2.2 敏感性分析 将各单个研究逐一剔除,结果显示其他研究合并的95%CI和OR值在研究总体中并未受到明显影响,可以判定最终的合并效应量较稳定。但在剔除BRANKOVIC^[22](2013)、OSKINA^[21](2014)两篇文献后总体分析及亚组分析的异质性显著降低,进一步行Meta分析进行P值矫正。

2.3 Meta分析结果 选取等位基因、显性、隐性、纯合子、杂合子等5个模型研究rs1447295基因多态性与PCa风险的相关性。将提取的基因型数据在各遗传模型中进行分析。Meta总结果显示,等位基因模型(A vs. C; OR = 1.30, 95%CI: 1.20~1.40, P < 0.001, 图1);显性遗传模型(CA+AA vs. CC; OR =

1.33, 95%CI: 1.22~1.45, P < 0.001, 图2);隐性遗传模型(AA vs. CC+CA; OR = 1.61, 95%CI: 1.34~1.94, P < 0.001, 图3);纯合子遗传模型(AA vs. CC; OR = 1.71, 95%CI: 1.39~2.11, P < 0.001, 图4);与杂合子对比模型(CA vs. CC; OR = 1.30, 95%CI: 1.20~1.42, P < 0.001, 图5)等5个模型均证实8q24 rs1447295基因多态性与PCa易感性的相关性具有显著的统计学意义。各项研究产生的异质性主要来源于BRANKOVIC^[22](2013)、OSKINA^[21](2014)两篇文献,当除去这两篇文献后,各研究组内均有同质性,但差异仍具有统计学意义(表2)。

表2 拉美裔、非裔、高加索人种和亚裔中8q24 rs1447295基因多态性的等位基因、显性、隐性、纯合子和杂合子基因型的分布

种族	例数	病例/对照	模型	异质性		OR(95%CI)				调整后P值	
				I ²	P值	OR值	下限	上限	P值		
拉美裔 ^[12-14]	3	352/173	等位基因	A vs. C	0.00%	0.755	1.00	0.73	1.36	0.986	0.999
			显性	CA+AA vs. CC	0.00%	0.708	1.01	0.68	1.51	0.932	0.932
			隐性	AA vs. CC+CA	0.00%	0.985	0.97	0.58	1.63	0.909	0.910
			纯合子	AA vs. CC	0.00%	0.966	0.95	0.55	1.66	0.870	0.871
			杂合子	CA vs. CC	0.00%	0.699	1.04	0.64	1.67	0.887	0.887
非裔 ^[11,15-19]	6	2 789/3 426	等位基因	A vs. C	76.0%	0.001	1.09	1.00	1.30	0.356	0.144
			显性	CA+AA vs. CC	60.6%	0.026	1.10	0.91	1.32	0.326	0.081
			隐性	AA vs. CC+CA	68.4%	0.007	1.13	0.80	1.61	0.493	0.284
			纯合子	AA vs. CC	71.3%	0.004	1.16	0.79	1.72	0.455	0.228
			杂合子	CA vs. CC	36.2%	0.165	1.09	0.94	1.27	0.245	0.333
高加索人 ^[7,19-34]	17	19 678/21 079	等位基因	A vs. C	80.2%	0.001	1.33	1.20	1.48	<0.001	<0.001
			显性	CA+AA vs. CC	80.3%	0.001	1.41	1.35	1.48	<0.001	<0.001
			隐性	AA vs. CC+CA	42.8%	0.018	2.03	1.57	2.63	<0.001	<0.001
			纯合子	AA vs. CC	59.9%	0.001	2.09	1.53	2.85	<0.001	<0.001
			杂合子	CA vs. CC	79.5%	0.001	1.30	1.16	1.46	<0.001	<0.001
亚裔 ^[35-44]	10	2 896/2 340	等位基因	A vs. C	0.00%	0.670	1.43	1.29	1.58	<0.001	<0.001
			显性	CA+AA vs. CC	0.00%	0.495	1.53	1.36	1.71	<0.001	<0.001
			隐性	AA vs. CC+CA	0.00%	0.762	1.54	1.13	2.11	0.006	<0.001
			纯合子	AA vs. CC	0.00%	0.796	1.75	1.28	2.40	<0.001	<0.001
			杂合子	CA vs. CC	7.80%	0.370	1.50	1.32	1.70	<0.001	<0.001
总计	36	25 715/27 018	等位基因	A vs. C	75.8%	0.001	1.30	1.20	1.40	<0.001	<0.001
			显性	CA+AA vs. CC	73.0%	0.001	1.33	1.22	1.45	<0.001	<0.001
			隐性	AA vs. CC+CA	51.1%	0.001	1.61	1.34	1.94	<0.001	<0.001
			纯合子	AA vs. CC	60.1%	0.001	1.71	1.39	2.11	<0.001	<0.001
			杂合子	CA vs. CC	70.5%	0.001	1.30	1.20	1.42	<0.001	<0.001

OR:比值比;CI:置信区间。

同时,我们进一步检索并统计分析了 8q24 rs1447295 基因多态性频率在不同人种/族群中的分布结果。在与高加索人种(主要是欧美白人)相关的 17 例 22 项研究中,等位基因模型(A vs. C: $OR = 1.33, 95\%CI: 1.20 \sim 1.48, P < 0.001$, 图 1); 显性遗传模型(CA + AA vs. CC: $OR = 1.41, 95\%CI: 1.35 \sim 1.48, P < 0.001$, 图 2); 隐性遗传模型(AA vs. CC + CA: $OR = 2.03, 95\%CI: 1.57 \sim 2.63, P < 0.001$, 图 3); 纯合子遗传模型(AA vs. CC: $OR = 2.09$,

$95\%CI: 1.53 \sim 2.85, P < 0.001$, 图 4); 与杂合子对比模型(CA vs. CC: $OR = 1.30, 95\%CI: 1.16 \sim 1.46, P < 0.001$, 图 5), 证实 8q24 rs1447295 基因多态性与 PCa 患病风险具有显著的相关性。各项研究产生的异质性主要来源于 BRANKOVIC^[22] (2013)、OSKINA^[21] (2014) 2 篇文献, 当除去这两篇文献后, 各研究组内均有同质性, 但差异仍具有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

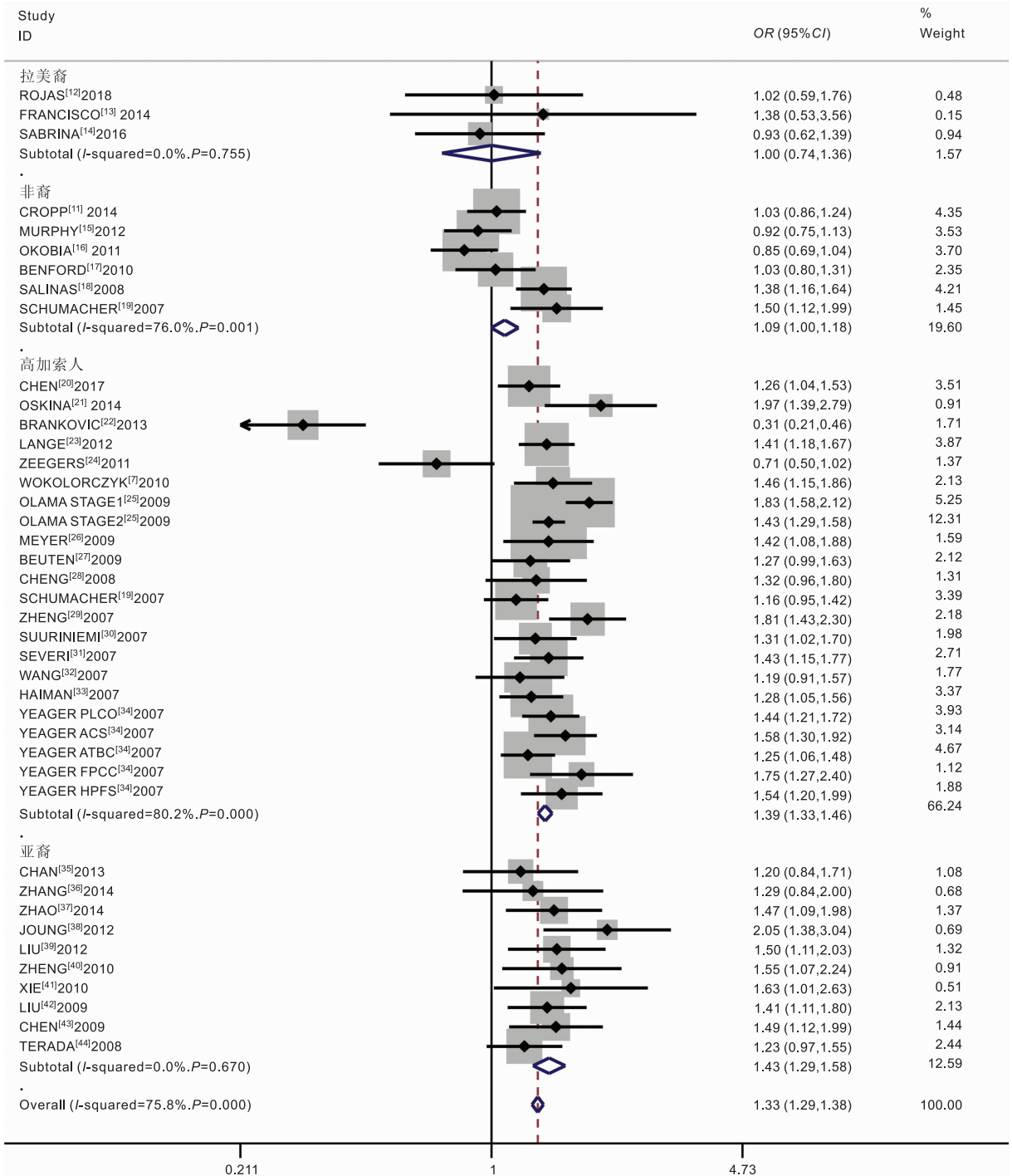


图 1 8q24 rs1447295 基因多态性与 PCa 易感性的等位基因遗传模型的 Meta 分析森林图

在亚裔族群,包含中、日、韩、新4国的10项相关研究中,随机模型检验异质性较低(等位基因模型 $I^2 < 0.00\%$, $P = 0.670$; 显性模型 $I^2 < 0.00\%$, $P = 0.495$; 隐性模型 $I^2 < 0.00\%$, $P = 0.762$; 纯合子模型 $I^2 < 0.00\%$, $P = 0.796$; 杂合子模型, $I^2 < 7.80\%$,

$P = 0.37$)。Meta分析等位基因模型(图1)、显性遗传模型(图2)、隐性遗传模型(图3)、纯合子遗传模型(图4)与杂合子对比模型(图5)证实8q24 rs1447295基因多态性与PCa风险具有显著的相关性(表2)。

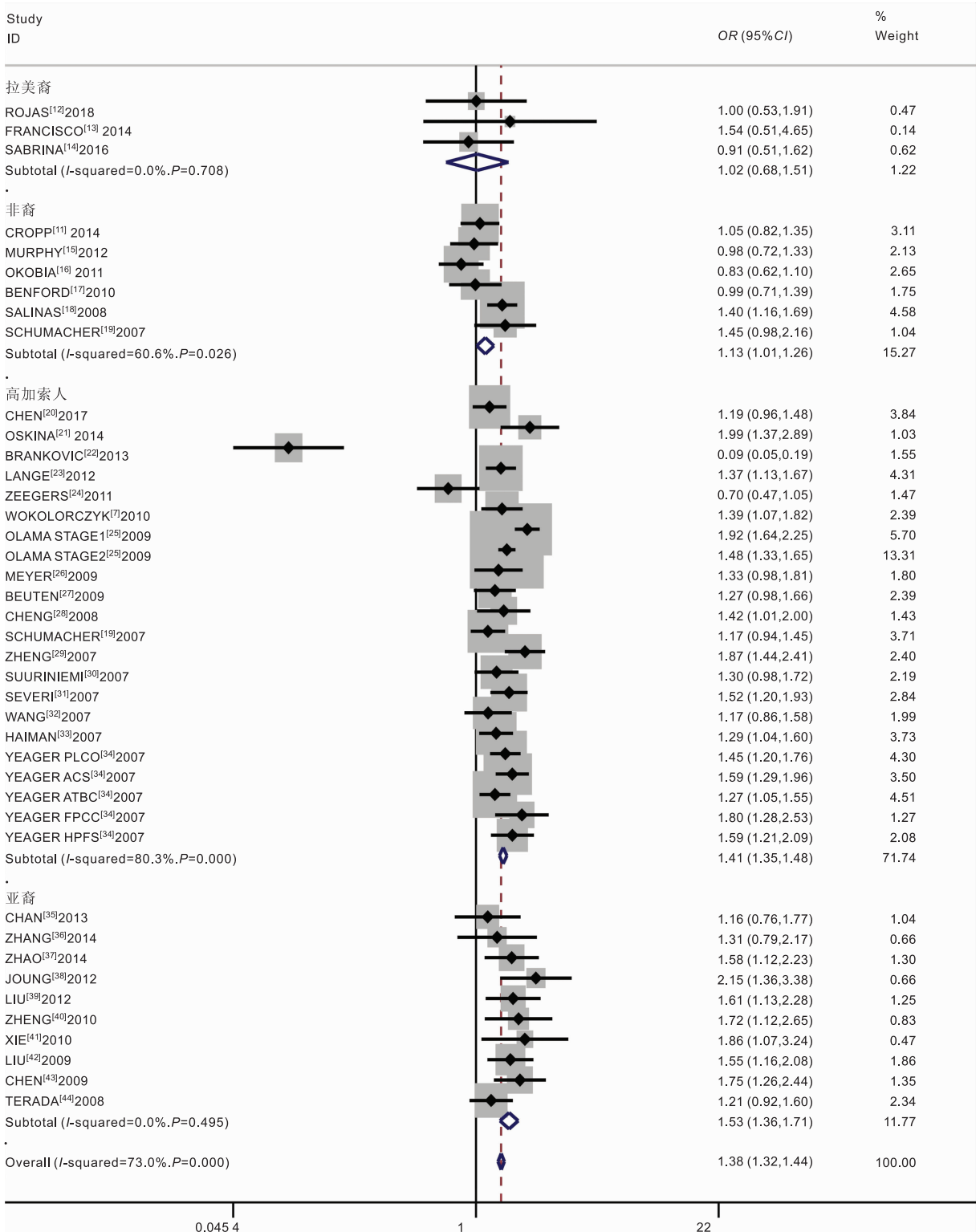


图2 8q24 rs1447295 基因多态性与 PCa 易感性的显性基因遗传模型的 Meta 分析森林图

在针对非裔族群的 6 项相关究中, *Meta* 分析等位基因模型 (A vs. C: $OR = 1.09, 95\% CI: 1.00 \sim 1.30, P = 0.356$, 图 1); 显性遗传模型 (CA + AA vs. CC: $OR = 1.10, 95\% CI: 0.91 \sim 1.32, P = 0.326$, 图 2); 隐性遗传模型 (AA vs. CC + CA: $OR = 1.13, 95\% CI: 0.80 \sim 1.61, P = 0.493$, 图 3); 纯合子遗传模型 (AA vs. CC: $OR = 1.16, 95\% CI: 0.79 \sim 1.72$,

$P = 0.455$, 图 4); 与杂合子对比模型 (CA vs. CC: $OR = 1.09, 95\% CI: 0.94 \sim 1.27, P = 0.245$, 图 5), 提示 8q24 rs1447295 基因多态性与 PCa 易感性无统计学相关。各项研究产生的异质性主要来源于 SCHUMACHER^[19] (2007) 这篇文献, 当除去该文献后, 各研究组内均有同质性, 但差异仍具有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

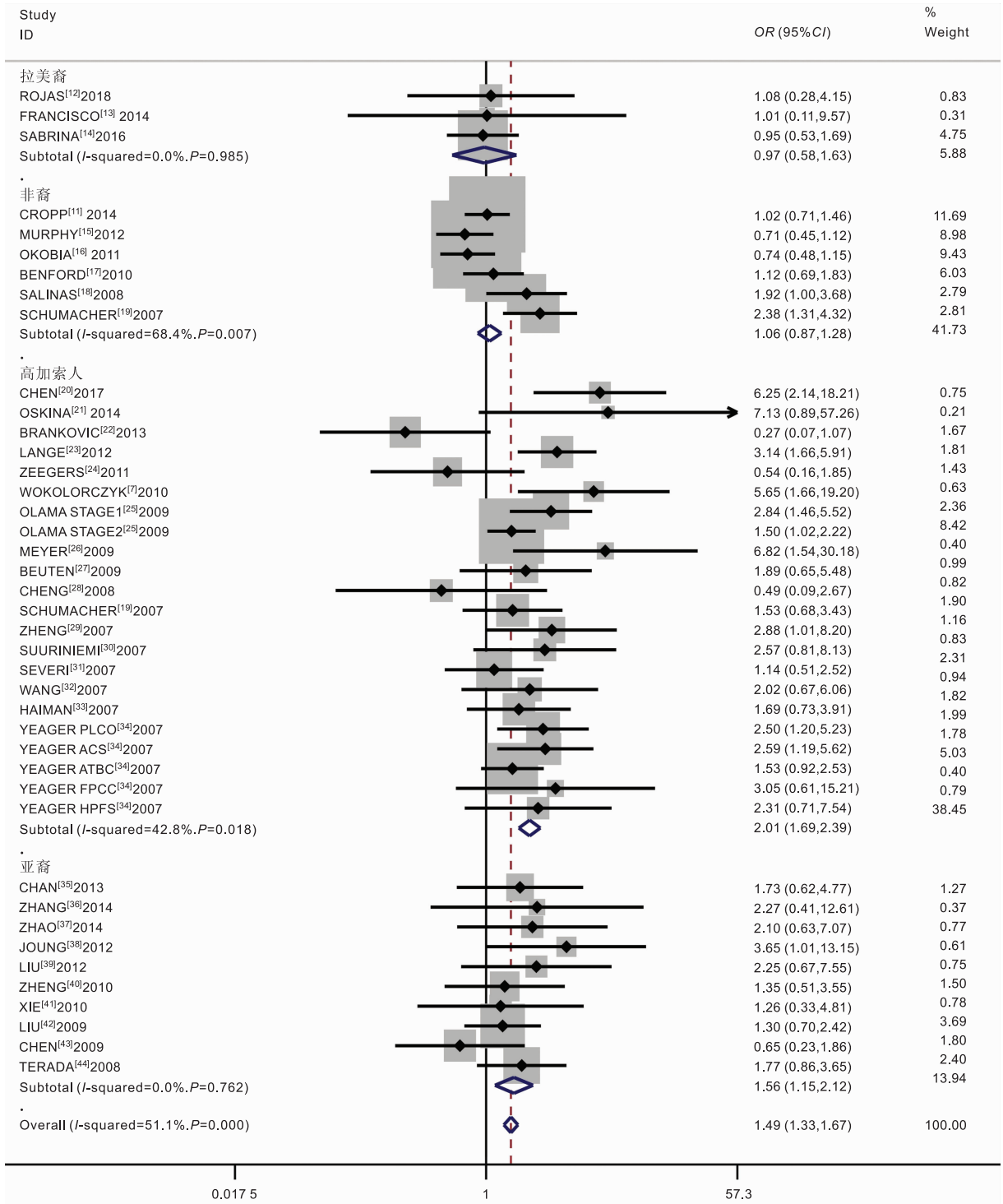


图 3 8q24 rs1447295 基因多态性与 PCa 易感性的隐性基因遗传模型的 *Meta* 分析森林图

在针对拉美裔族群的的3项研究中,Meta分析等位基因模型(图1)、显性遗传模型(图2)、隐性遗传模型(图3)、纯合子遗传模型(图4)与杂合子对比模型(图5)提示8q24 rs1447295基因多态性与PCa易感性无统计学相关(表2)。

Meta分析结果表明,8q24 rs1447295基因多态性在欧美白人等高加索人种、亚裔群体尤其是中日两国群体中,与PCa易感性存在较强的相关性。在非裔族群和拉美裔族群中,差异无统计学意义。

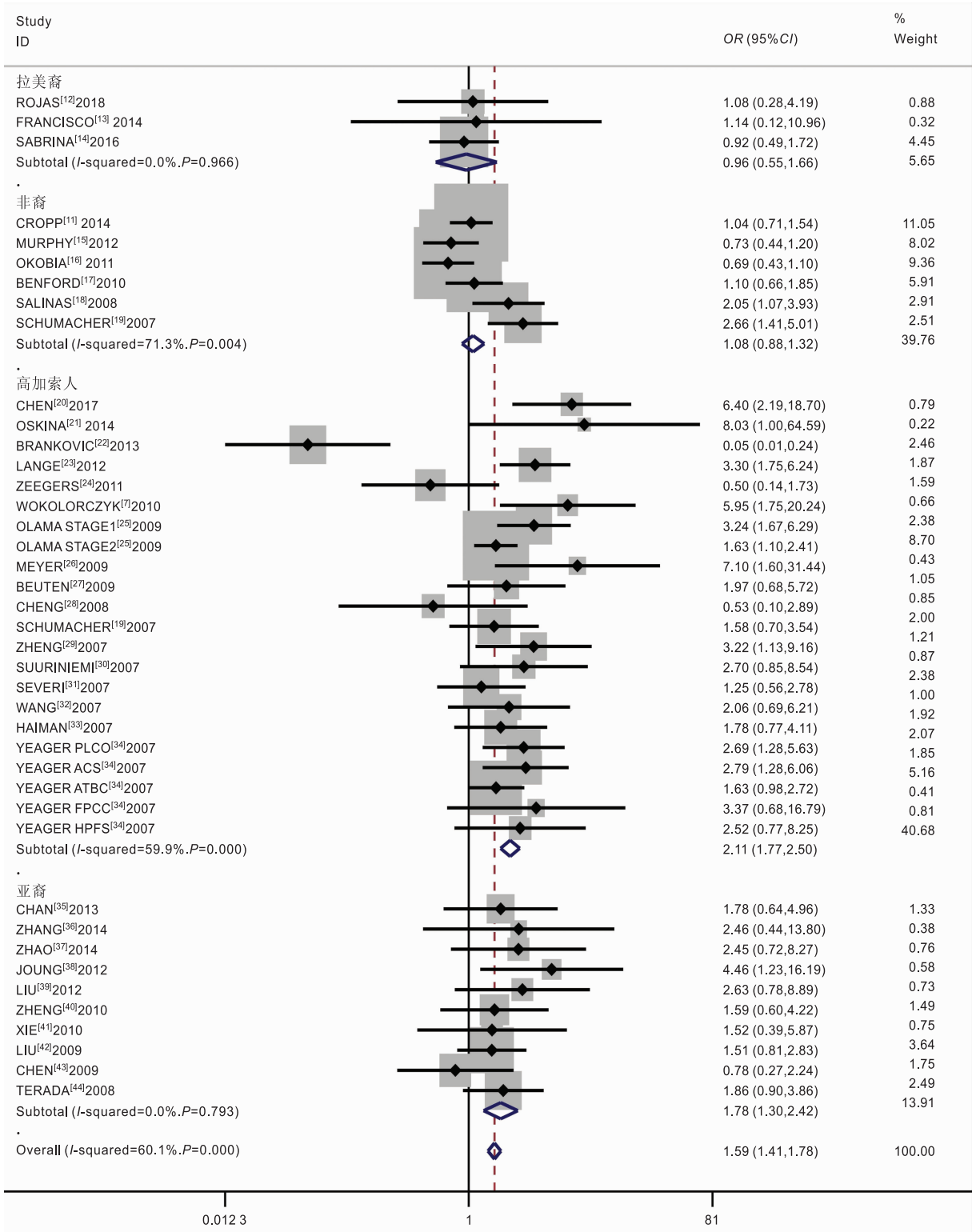


图4 8q24 rs1447295基因多态性与PCa易感性的纯合子遗传模型的Meta分析森林图

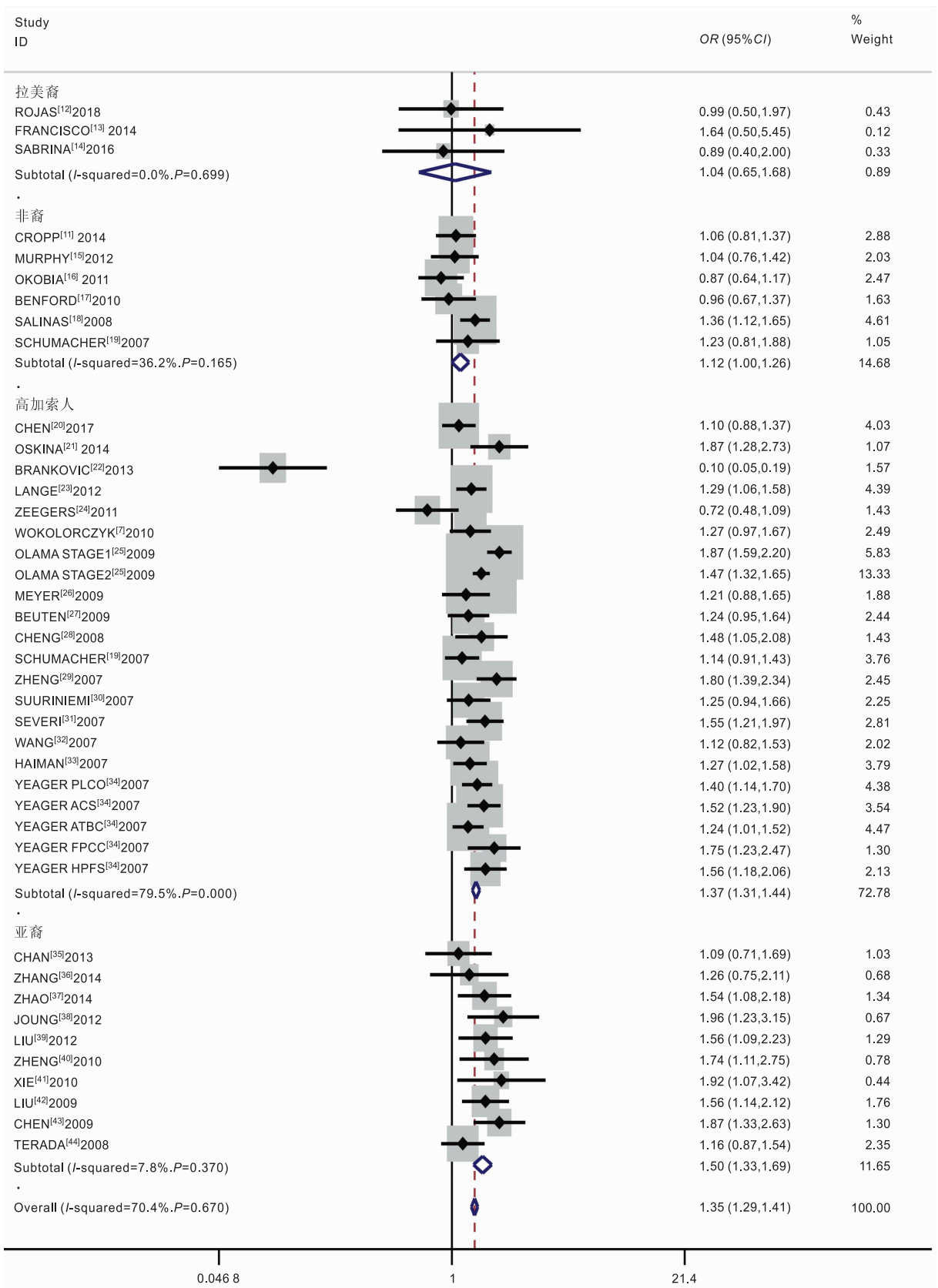
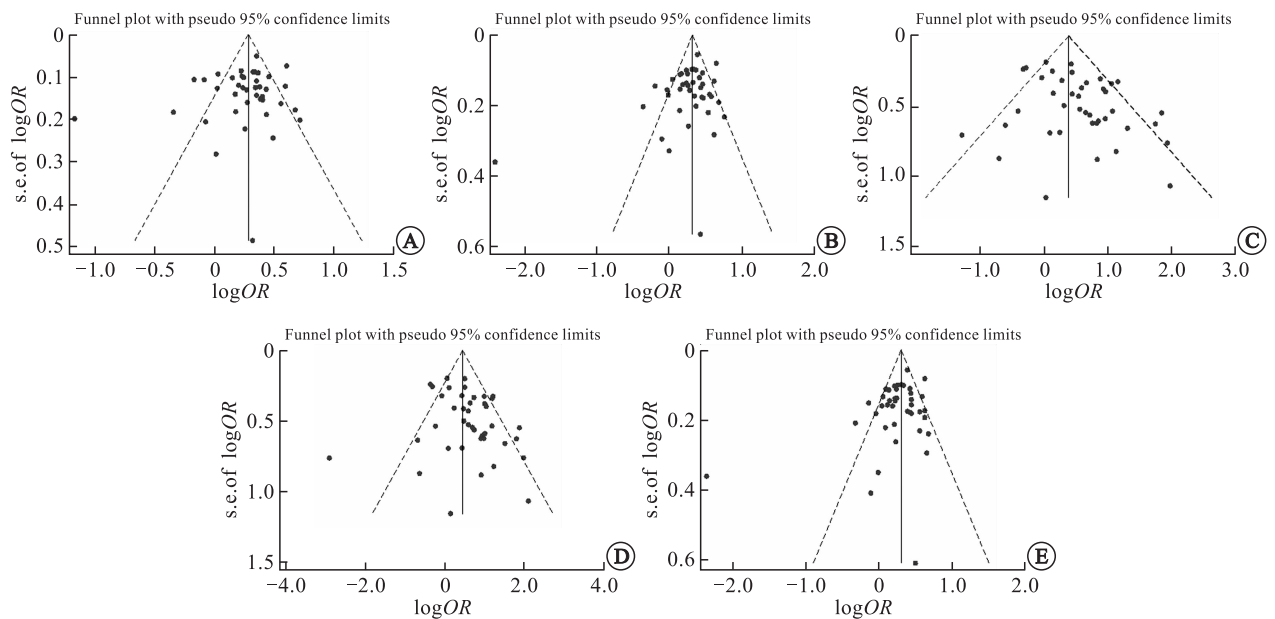


图 5 8q24 rs1447295 基因多态性与 PCa 易感性的杂合子基因遗传模型的 Meta 分析森林图

2.4 发表偏倚分析 通过 Begg's 检验分别绘制 PCa 的 5 种遗传模型的漏斗图(图 6), 结果显示等位

基因模型、显性模型、隐性模型、纯合子模型和杂合子模型的漏斗图基本对称, 无显著的发表偏倚。



A: 等位基因模型; B: 显性模型; C: 隐性模型; D: 纯合子模型; E: 杂合子模型。Funnel plot with pseudo 95% confidence limits: 显示 pseudo 95% 置信区间的漏斗图。

图6 8q24 1447295 C/A 基因多态性漏斗图

3 讨论

8q24 突变影响 PCa 易感性的具体机制目前还不清楚, 有学者认为 8q24 可能存在 5 个独立的风险区域, 每个区域分别与几种不同类型的癌症风险相关, 其中风险区域 1 主要与 PCa 易感性增高相关^[45]。

SNPs 作为常见的遗传变异形式, 其可通过影响 miRNA 靶点选择及表达, 干扰 miRNA 和靶向 mRNAs 的相互作用, 进一步影响到下游的生物过程, 参与到癌症的发展过程^[46]。rs1447295 基因多态性位于 8q24 染色体的风险区域 1, 野生型基因为 CC, 其突变基因 AA 和 CA 可能增加 PCa 患病风险。尽管已有研究提示 PCa 易感性与 rs1447295 的相关性, 但也有部分学者认为 rs1447295 与 PCa 易感性的相关性并不明确。ZHOU 等^[47] 通过 Meta 分析, 提示 rs1447295 在亚裔与高加索族群中与 PCa 易感性存在关联, 但未对非裔和拉美族群进行分析。

在本研究中, 我们对 rs1447295 与 PCa 易感性的族群分布进一步细分, 纳入了非裔及拉美裔族群的相关研究。本研究去除了重复的研究数据, 并扩大和更新了数据库。本研究提取的文献出版年限是从 2007 年 2019 年, 数据真实可靠, 文献质量较高。我们通过 5 个不同的基因模型的全面分析, 证实了 rs1447295 基因多态性与 PCa 易感性的关系, 同时进一步比较了 rs1447295 基因多态性与不同族群 PCa 相关性的差异。

Meta 分析结果提示, 8q24 rs1447295 基因多态

性在 5 个基因模型中(等位基因模型、显性模型、隐性模型、纯合子模型和杂合子模型等)与 PCa 易感性均存在较强的相关性, 具有统计学意义。鉴于肿瘤病因的复杂性, 本研究比较了 rs1447295 基因多态性与不同族群的 PCa 易感的相关性。结果表明, 在高加索族群和亚裔族群中, rs1447295 基因多态性表现出与 PCa 易感性表具有显著的相关性, 目前已有大量的文献支持这一结论^[23,47]。本研究表明, rs1447295 基因多态性与 PCa 易感性在拉美裔族群与非裔人群中, 无显著的统计学关联。这一结论需要进一步扩大纳入的非裔与拉美裔样本容量加以验证。本研究将欧美、非洲、加勒比非裔病例作为一个整体纳入统计, 其族群差异可能较大, 除此之外, 拉美裔族群存在族群内部大量混血的现象, 因此本研究结论与已有结论仍存在部分差异。

综上所述, rs1447295 基因多态性与 PCa 易感性存在较强的相关性, 但需进一步的大样本研究来提供有力支持。在欧美白人与亚裔群体中, 这一相关性较为显著, 因此可作为此类人群的 PCa 风险筛查指标; 如进行下一步的临床研究, rs1447295 基因多态性可作为 PCa 的治疗靶点加以开发。

参考文献:

- [1] PERNAR CH, EBOT EM, WILSON KM, et al. The epidemiology of prostate cancer[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018, 8(12). pii:a030361.
- [2] ZHENG RS, SUN KX, ZHANG SW, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2019,

- 41(1):19-28.
- [3] 顿耀军, 徐涛. 前列腺癌早期诊断相关标志物的研究进展[J]. 现代泌尿外科杂志, 2016, 21:393-396.
- [4] 许华, 张立旻, 张琥, 等. 肥胖对前列腺癌诊疗影响的研究进展[J]. 现代泌尿外科杂志, 2014, 19:207-210.
- [5] KIM BJ, KIM SH. Prediction of inherited genomic susceptibility to 20 common cancer types by a supervised machine-learning method[J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2018, 115:1322-1327.
- [6] NIU HF, SHIN H, GAO F, et al. Aurora a functional single nucleotide polymorphism (snp) correlates with clinical outcome in patients with advanced solid tumors treated with alisertib, an investigational aurora a kinase inhibitor[J]. *Ebiomedicine*, 2017, 25:50-57.
- [7] WOKOLORCZYK D, GLINIEWICZ B, STOJEWski M, et al. The rs1447295 and DG8S737 markers on chromosome 8q24 and cancer risk in the Polish population[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2010, 19:167-171.
- [8] WANG K, AL OLAMA AA, EELES R, et al. Germline variation at 8q24 and prostate cancer risk [J]. *Cancer Res*, 2017, 77 (13suppl):1311.
- [9] KASTLER S, HONOLD L, LUEDEKE M, et al. POU5F1P1, a putative cancer susceptibility gene, is overexpressed in prostatic carcinoma[J]. *Prostate*, 2010, 70:666-674.
- [10] MATEJCIC M, SAUNDERS EJ, DADAEV T, et al. Germline variation at 8q24 and prostate cancer risk in men of European ancestry[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):4616.
- [11] CROPP CD, ROBBINS CM, SHENG X, et al. 8q24 Risk alleles and prostate cancer in African-Barbadian men [J]. *Prostate*, 2014, 74:1579-1588.
- [12] ROJAS P, VIVIANI P, MONTECINOS V, et al. Score genético predice agresividad del cáncer de próstata[J]. *Ars Medica Revista de Ciencias Médicas*, 2018, 43:17-24.
- [13] SAN FRANCISCO IF, ROJAS PA, TORRES-ESTAY V, et al. Association of RNASEL and 8q24 variants with the presence and aggressiveness of hereditary and sporadic prostate cancer in a hispanic population[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18:125-133.
- [14] REIS ST, VIANA NI, LEITE KRM, et al. Role of genetic polymorphisms in the development and prognosis of sporadic and familial prostate cancer[J]. *Plos One*, 2016, 11(12):e0166380.
- [15] MURPHY AB, UKOLI F, FREEMAN V, et al. 8q24 risk alleles in West African and Caribbean men[J]. *Prostate*, 2012, 72:1366-1373.
- [16] OKOBI MN, ZMUDA JM, FERRELL RE, et al. Chromosome 8q24 variants are associated with prostate cancer risk in a high risk population of african ancestry[J]. *Prostate*, 2011, 71:1054-1063.
- [17] BENFORD ML, VANCLEAVE TT, LAVENDER NA, et al. 8q24 sequence variants in relation to prostate cancer risk among men of African descent: A case-control study[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:334.
- [18] SALINAS CA, KWON E, CARLSON CS, et al. Multiple independent genetic variants in the 8q24 region are associated with prostate cancer risk[J]. *Cancer Epidem Biomar*, 2008, 17:1203-1213.
- [19] SCHUMACHER FR, FEIGELSON HS, COX DG, et al. A common 8q24 variant in prostate and breast cancer from a large nested case-control study[J]. *Cancer Res*, 2007, 67:2951-2956.
- [20] CHEN HT, EWING CM, ZHENG SG, et al. Genetic factors influencing prostate cancer risk in Norwegian men[J]. *Prostate*, 2018, 78:186-192.
- [21] OSKINA NA, BOYARSKIKH UA, LAZAREV AF, et al. A replication study examining association of rs6983267, rs10090154, and rs1447295 common single nucleotide polymorphisms in 8q24 region with prostate cancer in Siberians[J]. *Urol Oncol-Semin Ori*, 2014, 32(1):37.
- [22] BRANKOVIC AS, BRAJUSKOVIC GN, MIRCETIC JD, et al. Common variants at 8q24 are associated with prostate cancer risk in serbian population[J]. *Pathol Oncol Res*, 2013, 19:559-569.
- [23] LANGE EM, SALINAS CA, ZUHLKE KA, et al. Early onset prostate cancer has a significant genetic component[J]. *Prostate*, 2012, 72:147-156.
- [24] ZEEGERS MP, KHAN HS, SCHOUTEN LJ, et al. Genetic marker polymorphisms on chromosome 8q24 and prostate cancer in the Dutch population; DG8S737 may not be the causative variant[J]. *Eur J Hum Genet*, 2011, 19(1):118-120.
- [25] AL OLAMA AA, KOTE-JARAI Z, GILES GG, et al. Multiple loci on 8q24 associated with prostate cancer susceptibility[J]. *Nat Genet*, 2009, 41:1058-1060.
- [26] MEYER A, SCHURMANN P, GHAREMANI M, et al. Association of chromosomal locus 8q24 and risk of prostate cancer: A hospital-based study of German patients treated with brachytherapy[J]. *Urol Oncol-Semin Ori*, 2009, 27:373-376.
- [27] BEUTEN J, GELFOND JAL, MARTINEZ-FIERRO ML, et al. Association of chromosome 8q variants with prostate cancer risk in Caucasian and Hispanic men [J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30:1372-1379.
- [28] CHENG I, LIU X, PLUMMER SJ, et al. Association between prostate cancer risk and rs1447295 at chromosome 8q24: a replication study[J]. *Genet Epidemiol*, 2007, 31:467.
- [29] ZHENG SL, SUN JL, CHENG Y, et al. Association between two unlinked loci at 8q24 and prostate cancer risk among European Americans[J]. *Jnci-J Natl Cancer I*, 2007, 99:1525-1533.
- [30] SUURINIEMI M, AGALLIU I, SCHAID DJ, et al. Confirmation of a positive association between prostate cancer risk and a locus at chromosome 8q24 [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16:809-814.
- [31] SEVERI G, HAYES VM, PADILLA EJD, et al. The common variant rs1447295 on chromosome 8q24 and prostate cancer risk: Results from an Australian population-based case-control study [J]. *Cancer Epidem Bioma*, 2007, 16:610-612.
- [32] WANG L, MCDONNELL SK, SLUSSER JP, et al. Two common chromosome 8q24 variants are associated with increased risk for prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2007, 67:2944-2950.
- [33] HAIMAN CA, PATTERSON N, FREDMAN ML, et al. Multiple regions within 8q24 independently affect risk for prostate cancer[J]. *Nat Genet*, 2007, 39:638-644.

- [34] YEAGER M, ORR N, HAYES RB, et al. Genome-wide association study of prostate cancer identifies a second risk locus at 8q24 [J]. *Nat Genet*, 2007, 39: 645-649.
- [35] CHAN JY, LI HH, SINGH O, et al. 8q24 and 17q Prostate cancer susceptibility loci in a multiethnic Asian cohort [J]. *Urol Oncol-Semin Ori*, 2013, 31: 1553-1560.
- [36] 张政, 王建业, 魏东, 等. 8q24 区域 4 个单核苷酸多态性与前列腺癌的相关研究 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2014, 36: 608-614.
- [37] ZHAO CX, LIU M, WANG JY, et al. Association of 8 Loci on chromosome 8q24 with prostate carcinoma risk in northern Chinese men [J]. *Asian Pac J Cancer P*, 2013, 14: 6733-6738.
- [38] JOUNG JY, PARK S, YOON H, et al. Association of common variations of 8q24 with the risk of prostate cancer in Koreans and a review of the Asian population [J]. *BJU Int*, 2012, 110: E318-E325.
- [39] LIU M, WANG J, XU Y, et al. Risk loci on chromosome 8q24 are associated with prostate cancer in northern Chinese men [J]. *J Urol*, 2012, 187: 315-321.
- [40] ZHENG SL, HSING AW, SUN J, et al. Association of 17 prostate cancer susceptibility loci with prostate cancer risk in Chinese men [J]. *Prostate*, 2010, 70: 425-432.
- [41] 解海杰. 中国汉族人群 8q24 区域单核苷酸多态性与前列腺癌风险的关联性研究 [M]. 天津医科大学, 2010.
- [42] LIU M, KUROSAKI T, SUZUKI M, et al. Significance of common variants on human chromosome 8q24 in relation to the risk of prostate cancer in native Japanese men [J]. *BMC genetics*, 2009, 10: 37.
- [43] CHEN M, HUANG YC, KO IL, et al. The rs1447295 at 8q24 Is a risk variant for prostate cancer in Taiwanese men [J]. *Urology*, 2009, 74: 698-701.
- [44] TERADA N, TSUCHIYA N, MA ZY, et al. Association of genetic polymorphisms at 8q24 with the risk of prostate cancer in a Japanese population [J]. *Prostate*, 2008; 68: 1689-1695.
- [45] GHOUSSAINI M, SONG HL, KOESSLER T, et al. Multiple loci with different cancer specificities within the 8q24 gene desert [J]. *J Natl Cancer I*, 2008, 100: 962-966.
- [46] MOSZYNSKA A, GEBERT M, COLLAWN JF, et al. SNPs in microRNA target sites and their potential role in human disease [J]. *Open Biol*, 2017, 7(4). pii: 170019.
- [47] ZHOU J, YU Y, ZHU AY, et al. Meta-analysis of association between rs1447295 polymorphism and prostate cancer susceptibility [J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 67029-67042.

(编辑 杨婉婉)

(上接第 142 页)

参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 王潇, 拜合提亚·阿扎提, 李晓东, 等. 术前中性粒细胞淋巴细胞比值与淋巴细胞单核细胞比值评估非肌层浸润性膀胱癌预后的临床价值 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2019, 24(1): 34-38.
- [3] 李飞杨, 张志凌, 吴松, 等. BLCA-1、BLCA-4 与膀胱癌关系的研究现状 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(18): 8393-8396.
- [4] ERDEM GU, ÖZDEMİR NY, DEMIRCI NS, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: changing trends in the current literature [J]. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(6): 1013-1021.
- [5] 董圣芳, 刘颖, 杨建勋, 等. 膀胱小细胞癌 1 例报告并文献复习 [J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2013, 5(5): 283-286.
- [6] 高兴华, 张龙洋, 郭峰. 原发性膀胱小细胞癌 1 例报告并文献复习 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2018, 38(2): 270-271.
- [7] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [8] CRAMER SF, AIKAWA M, CEBELIN M. Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder [J]. *Cancer*, 1981, 47(4): 724-730.
- [9] PANT-PUROHIT M, LOPEZ-BELTRAN A, MONTIRONI R, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder [J]. *Histol Histopathol*, 2010, 25(2): 217-221.
- [10] 冯昌国, 韩丽, 刘波. 膀胱小细胞癌 1 例报告并文献复习 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(21): 1455-1458.
- [11] 李刚, 郭宗华, 权昌益, 等. 原发性膀胱小细胞癌诊治体会 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2011, 32(7): 459-462.
- [12] FEMANDEZ-GOMEZ J, MADERO R, SOLSONA E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model [J]. *J Urol*, 2009, 182(5): 2195-2203.
- [13] BUCHNER A, MAY M, BURGER M, et al. Prediction of outcome in patients with urothelial carcinoma of the bladder following radical cystectomy using artificial neural networks [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(4): 372-379.
- [14] 张硕, 赵向荣, 于雨华. 放疗在肌层浸润性膀胱癌治疗中的应用进展 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2016, 37(2): 154-157.
- [15] 丁吉阳. 膀胱小细胞癌的诊治现状 [J]. *实用医药杂志*, 2014, 31(10): 948-950.
- [16] SIEFKER-RADTKE AO, KAMAT AM, GROSSMAN HB, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant alternating doublet chemotherapy with ifosfamide/doxorubicin and etoposide/cisplatin in small-cell urothelial cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(16): 2592-2597.
- [17] 王滨帅, 刘晓强, 王一, 等. 膀胱小细胞癌五例报告并文献复习 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2015, 36(4): 276-279.
- [18] BEX A, DE VRIES R, POS F, et al. Long-term survival after sequential chemoradiation for limited disease small cell carcinoma of the bladder [J]. *World J Urol*, 2009, 27(1): 101-106.
- [19] CHOONG NW, QUEVEDO JF, KAUR JS. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience [J]. *Cancer*, 2005, 103(6): 1172-1178.

(编辑 魏毛毛)