

中国人群 CYP1A1 基因 Exon7 多态性及吸烟与肺癌易感性的关系

李 祥¹, 史剑权^{2△}, 马婷婷³ (1. 北京市垂杨柳医院实验医学中心 100022; 2. 首都医科大学附属北京胸科医院重症医学科 101149; 3. 首都医科大学附属北京世纪坛医院干疗呼吸科 100038)

【摘要】 目的 探讨中国人群 CYP1A1 基因 Exon7 位点多态性及吸烟与肺癌易感性的关系。**方法** 制订纳入标准和排除标准, 计算机检索中国期刊网全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库、Pubmed 数据库建库至 2014 年 1 月的相关文献, 并结合文献追溯等方法, 收集关于中国人群 CYP1A1 基因 Exon7 位点多态性与肺癌的关系且有吸烟分型的病例-对照研究。统计对应的吸烟组及非吸烟组的研究数据, 采用 Stata10.0 软件对各研究原始结果进行统计处理, 计算合并 OR 值及 95% 置信区间(95%CI)。**结果** 共纳入 7 篇中文、1 篇英文文献, 均为病例-对照研究。吸烟组中, 突变型基因(Val/Val+Ile/Val)与野生型基因(Ile/Ile)比较, 其合并 OR 值为 1.759, 95%CI (1.389, 2.226); 而该位点在非吸烟组中的合并 OR 值为 1.256, 95%CI (0.946, 1.668)。**结论** CYP1A1 基因 Exon7 位点多态性可能与肺癌易感性有关, 且 CYP1A1 基因 Exon7 位点多态性与吸烟在肺癌的发生中有协同作用。

【关键词】 肺癌; CYP1A1 基因; 基因多态性; 吸烟; Meta 分析

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.05.016 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)05-0619-03

Relationship of CYP1A1 Exon7 polymorphism and smoking on susceptibility of lung cancer in Chinese people LI Xiang¹, SHI Jian-quan^{2△}, MA Ting-ting³ (Center of Experimental Medicine, Beijing Chuiyangliu Hospital, Beijing 100022, China; 2. ICU, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China; 3. Department of Special Medical Respiration Treatment, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

【Abstract】 Objective To explore the relationship between CYP1A1 Exon7 polymorphism with the susceptibility of lung cancer in Chinese people. **Methods** The inclusion and exclusion criteria were formulated. The related literatures were retrieved in the China National Knowledge Infrastructure(CNKI), Wanfang, Weipu and Pubmed databases from their establishment to January 2014. The case-control studies on the relationship between CYP1A1 Exon7 polymorphism with lung cancer and on the smoking classification were collected by combining with the methods of literature tracing back, etc. The corresponding research data in the smoking group and the non-smoking group were statistically analysed, and the original results of each study were conducted the statistical analysis for calculating the merged odds ratio(OR) and 95% confidence interval(CI) by using the Stata10.0 software. **Results** 7 Chinese articles and 1 English article were included and all of them were case-control studies. In the smoking group, the joint risk for those carrying mutant genotypes(Val/Val and Ile/Val) was significantly higher than that for those carrying Ile/Ile genotypes [OR=1.759, 95%CI(1.389, 2.226), $P<0.05$]; in the non-smoking group, the joint risk for those carrying mutant genotypes was 1.256 times higher [OR=1.256, 95%CI(0.946, 1.668), $P>0.05$]. **Conclusion** The CYP1A1 Exon7 polymorphism may be related to the susceptibility of lung cancer, and may have the synergic reaction with smoking in the occurrence of lung cancer.

【Key words】 lung cancer; CYP1A1 gene; genetic polymorphism; smoking; meta analysis

肺癌的发生与环境致癌物及个体的遗传易感性等因素密切相关。因此, 与环境致癌物代谢有关的代谢酶(包括 CYP 家族、GST 家族等)的基因多态性问题成为当前肿瘤研究的一个重要方向。CYP1A1 基因作为细胞色素 P450(CYP450)家族的重要成员, 其基因多态性(包括野生型和变异型)与肺癌的关系也引起了国内外学者的广泛关注。关于 CYP1A1 基因 Exon7 位点多态性及吸烟与肺癌易感性方面的研究, 国内外的研究结论尚不统一。同时由于种族的差异, 国外研究的结论并不一定适合我国人群。我国是烟草大国, 吸烟人口众多, 且近年来肺癌的发病率和致死率有升高趋势, 在各种恶性肿瘤中处于首位^[1-2]。本文通过研究中国人群 CYP1A1 基因 Exon7 位点多态性(遗传因素)和吸烟(环境因素)对肺癌发生的影响, 为肺

癌的病因研究及一级预防提供依据。

1 材料与方法

1.1 资料来源 计算机检索中国期刊网全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库、Pubmed 数据库, 收集各数据库建库至 2014 年 1 月的相关文献并结合文献追溯等方法进行补充。检索语言包括中文和英文, 其中中文检索词为肺癌、细胞色素 P450、CYP1A1 基因多态性、吸烟; 英文检索词为 lung cancer, Cytochrome P450, CYP1A1, polymorphism, smoking。

1.2 文献纳入和排除标准 (1)所有研究“中国人群 CYP1A1 基因 Exon7 位点多态性与肺癌关系且有关于吸烟分型”的相关文献, 且均是独立的病例-对照研究。(2)各文献研究方法相似, 报告数据完整, 研究对象必须同时包含吸烟者和非吸烟者,

若研究对象为整体必须要有具体的关于吸烟者和非吸烟者分层分析的数据。(3)对于同一作者重复发表的文献,只选取最近发表的。(4)为了排除性别作为混杂因素对研究结果造成影响,将只研究男性或女性的文章予以排除。(5)所提供的信息不明确的文献予以排除。

1.3 文献质量控制 本研究小组成员共同制订文献筛选及排除标准,3 位研究者在上述数据库中独立进行文献检索和文献质量评价,然后相互评阅,对于有争议的文献由本小组共同商讨决定。

1.4 数据分析 采用 Stata10.0 分析软件进行 Meta 分析,分别对吸烟组和非吸烟组中的 CYP1A1 基因 Exon7 位点和肺癌的关系进行统计分析,计算突变型基因对野生型基因的相对危险度(OR)及 95%置信区间(CI)。异质性检验采用 I^2 检验,计

算异质性检验的统计量 I^2 ,若各研究间无明显异质性($P>0.05$),则用固定效应模型进行数据分析;若各研究间存在明显异质性($P<0.05$),对异质性原因进行分析。针对发表偏倚,绘制漏斗图,进行 Begg's test 和 Egger's test,并对纳入的文献质量进行敏感性分析。

2 结 果

2.1 文献的基本情况 本研究共纳入 8 篇病例-对照研究,其中英文文献 1 篇。见表 1。为避免发表偏倚,本文还在万方硕博学位论文数据库中进行检索,结果发现一篇尚未发表的相关硕博学位论文(周晓蕾^[8])。研究人群涵盖中国内蒙古、河南、江苏、北京、四川等多个省份,具有较广泛的代表性。其中吸烟组的病例有 753 人,对照有 805 人;非吸烟组的病例有 366 人,对照有 900 人。

表 1 入选文献的基本数据

文章编号	作者	发表年份	单核苷酸多态性 (SNP)检测方法	肺癌组		对照组	
				突变型基因	野生型基因	突变型基因	野生型基因
1	Song N ^[3]	2001	PCR-RFLP	109 ^a	59 ^a	118 ^a	120 ^a
				30	19	76	90
2	章龙珍 ^[4]	2002	PCR-RFLP	36 ^a	15 ^a	15 ^a	17 ^a
				5	9	13	15
3	董彩婷 ^[5]	2004	PCR-RFLP	32 ^a	16 ^a	17 ^a	26 ^a
				22	12	25	23
4	李代蓉 ^[6]	2005	AS-PCR	80 ^a	18 ^a	40 ^a	12 ^a
				38	14	73	27
5	白图雅 ^[7]	2011	AS-PCR	47 ^a	15 ^a	90 ^a	26 ^a
				34	10	106	28
6	周晓蕾 ^[8]	2011	PCR-RFLP	113 ^a	25 ^a	49 ^a	20 ^a
				57	14	104	35
7	刘超 ^[9]	2013	PCR-RFLP	98 ^a	15 ^a	121 ^a	32 ^a
				50	11	137	34
8	吕晓丽 ^[10]	2013	AS-PCR	65 ^a	10 ^a	81 ^a	21 ^a
				34	7	91	23

注:^a 为吸烟人群。

2.2 Meta 分析 对纳入的所有研究进行 Meta 分析,发现吸烟组和非吸烟组均无异质性($P>0.05$, I^2 均为 0%),同质性良好,故采用固定效应模型获取合并 OR 值。考虑到纯合突变数目较少,故将纯合突变型基因 Val/Val 和杂合突变型基因 Ile/Val 合并。经 Meta 分析,吸烟人群中,1~8 号文章突变型基因(Val/Val+Ile/Val)与野生型基因(Ile/Ile)比较,其 OR(95%CI)和所占权重分别为 1.88(1.25,2.82),32.63%;2.72(1.08,6.82),5.16%;3.06(1.30,7.20),5.69%;1.33(0.59,3.04),9.13%;0.91(0.44,1.87),14.43%;1.84(0.94,3.63),11.26%;1.73(0.89,3.37),12.98%;1.69(0.74,3.83),8.71%。合并 OR(95%CI)为 1.759(1.389,2.226)。非吸烟人群中,1~8 号文章突变型基因(Val/Val+Ile/Val)与野生型基因(Ile/Ile)比较,其 OR(95%CI)和所占权重分别为 1.87(0.98,3.58),15.48%;0.64(0.17,2.40),6.42%;1.69(0.68,4.16),8.43%;1.00(0.47,2.14),15.50%;0.90(0.40,2.04),13.73%;1.37(0.68,2.76),15.98%;1.13(0.53,2.40),

14.97%;1.23(0.48,3.12),9.47%。合并 OR(95%CI)为 1.256(0.946,1.668)。

2.3 发表偏倚评估 漏斗图的形状基本对称,说明研究结果没有受到发表偏倚的明显影响。进一步利用 Begg's test 和 Egger's test 对结果进行假设检验,得出吸烟者 Begg's test 与 Egger's test 的 P 值分别为 0.805 和 0.960,非吸烟者 P 值分别为 0.083 和 0.128,也说明两组结果不存在明显偏倚。

2.4 敏感性分析 通过逐一剔除单个研究进行敏感性分析,运用固定效应模型分析所得的 OR 值与 P 值均没有明显变化,说明单个研究对总体结果影响不大。

3 讨 论

CYP1A1 能够催化外来的无活性的前致癌物的体内代谢,使其活化物与 DNA 或蛋白质结合,最终引起癌基因和抑癌基因的改变,从而导致癌变^[11]。CYP1A1 基因定位于人类染色体 15q22~q24,主要在肺组织中表达,编码产物为芳烃羟化酶(AHH)。AHH 作为 I 相代谢酶参与催化多环芳烃类化合物

(PAH),尤其是香烟中的苯并(a)芘的激活代谢。香烟中的致癌物经过 AHH 激活后,致癌性更强。因此,CYP1A1 基因多态性和吸烟相互作用,可能会对肺癌的发生产生一定程度的影响。

CYP1A1 基因多态性位点主要包括 Exon7、MSP1、AA 和 Thr/Asp 位点。Exon7 多态是指 CYP1A1 基因的第 7 外显子位置的腺嘌呤(A)被鸟嘌呤(G)所取代,为 AG 多态,在蛋白水平上表现为编码第 462 位的异亮氨酸(Ile)到缬氨酸(Val)的转变,故 Exon7 多态又称为 Ile462Val 多态。Exon7 多态包括 3 种基因型:Ile/Ile(野生型),Ile/Val(突变杂合型),Val/Val(突变纯和型)。据报道,该多态突变与提高 CYP1A1 的酶活性和诱导性明显相关,突变型基因(Ile/Val 和 Val/Val)对肺癌的危险性是野生型(Ile/Ile)的 1.61 倍^[12]。

本文欲通过 Meta 分析增加统计效率,探讨中国人群中 CYP1A1 基因多态及吸烟与肺癌易感性的关系。本研究结果显示,CYP1A1 基因 Exon7 位点突变者在吸烟人群和非吸烟人群中的肺癌患病风险均高于野生型,且吸烟人群中 CYP1A1 基因 Exon7 位点突变患肺癌的危险度($OR=1.759$)比对应的非吸烟人群($OR=1.256$)高。吸烟者中 CYP1A1 基因 Exon7 位点突变与肺癌发生明显相关性,而非吸烟者中 CYP1A1 基因 Exon7 位点突变与肺癌发生无明显相关性;在中国人群中,CYP1A1 基因 Exon7 位点多态性与吸烟在肺癌的发生中具有协同作用。本 Meta 分析异质性小,无明显发表偏倚,可信度较高,研究结论符合中国国情。

近几年的研究表明 CYP1A1 基因 Exon7 位点与肺癌患病风险有关,但结论并不一致。这除了与研究人群有关外,环境因素,如吸烟等个体生活习惯的不同可能也存在影响^[13]。目前相关研究在国内尚处于起步阶段,随着研究资料的积累,有必要对各民族、不同吸烟剂量、不同肺癌病理类型等方面做进一步的 Meta 分析,深入探讨肺癌易感性与基因多态性及环境因素之间的内在联系。

综上所述,本研究认为,肺癌的发生涉及多种环境因素及遗传因素长期的相互作用。中国人群中 CYP1A1 Exon7 基因可能是肺癌的易感基因,对于 CYP1A1 基因 Exon7 位点变异型的肺癌高危人群,应特别加强教育,改善其生活习惯,尽量杜绝主动吸烟和被动吸烟,定期体检,以防防肺癌的发生。

参考文献

[1] 马芝金,陈铁军,魏永梅.几种常用的肿瘤标志物在肺癌诊治中的应用价值[J].检验医学与临床,2011,8(4):414-

(上接第 618 页)

应用研究进展[J].检验医学与临床,2012,9(12):1482-1484.
[13] 方媛,刘治全,王波涛.健康人群血浆纤维蛋白原与心血管危险因素的关系[J].第四军医大学学报,2005,26(15):1404-1407.
[14] 吕先光,刘朝中,王俊华,等.慢性心功能不全患者 D 二聚体和纤维蛋白原浓度变化的临床意义[J].第四军医大学学报,2008,29(4):354-356.
[15] Chin BSP,Blann AD,Gibbs CR,et al. Prognostic value of interleukin-6, plasma viscoity, fibrinogen, von Willebrand factor, tissue factor and vascular endothelial growth factor levels in congestive heart failure[J]. Eur J Clin Invest,

415.
[2] Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011; the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(4): 212.
[3] Song N, Tan W, Xing D, et al. CYP 1A1 polymorphism and risk of lung cancer in relation to tobacco smoking: a case-control study in China[J]. Carcinogenesis, 2001, 22(1): 11-16.
[4] 章龙珍,王绪,郝兴芝,等. CYP1A1、GSTM1 基因多态性与肺癌易感性的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2002, 29(8): 536-540.
[5] 董彩婷,杨青,江宾,等. 四川人群中 CYP1A1 基因 Ile-Val 和 Msp1 位点多态性与肺癌易感性的研究[J]. 中国肺癌杂志, 2004, 7(1): 38-42.
[6] 李代蓉,周清华,郭占林,等. CYP1A1 多态性与肺癌遗传易感性的关系[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 12(23): 1765-1768.
[7] 白图雅,常福厚,王敏杰,等. GSTT1 及 CYP1A1 基因多态性与肺癌易感性关系[J]. 中国公共卫生, 2011, 27(6): 723-725.
[8] 周晓蕾. CYP1A1、XRCC1 及 GSTM1 基因多态性与肺癌易感性的研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2011.
[9] 刘超,常福厚,马佳,等. CYP1A1 和 GSTM3 基因多态性与肺癌易感性关系[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(2): 172-175.
[10] 吕晓丽,常福厚,尹琴,等. CYP1A1 及 GSTP1 基因多态性与肺癌易感性关系[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(2): 169-172.
[11] Mrozikiewicz PM, Grzesskowiak E, Seremak-Mrozikiewicz A, et al. Importance of CYP1A1 polymorphism and its transcriptional regulation in ovarian and endometrial cancer [J]. Ginekol Pol, 2011, 82(12): 925-932.
[12] Shi X, Zhou S, Wang Z, et al. CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms and lung cancer risk in Chinese population: a meta-analysis[J]. lung cancer, 2008, 59(2): 155-163.
[13] Thun MJ. Early landmark studies of smoking and lung cancer[J]. Lancel Oncol, 2010, 11(12): 1200.

(收稿日期:2014-10-26 修回日期:2014-12-15)

2003, 33(11): 941-948.
[16] 朱红玉,游小兰,谢雄娥. 慢性心衰合并贫血患者血浆中纤维蛋白原检测的临床意义[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(22): 4085-4086.
[17] 彭瑜,王存选,王林,等. 老年慢性心衰患者 N-末端脑钠肽前体 s 纤维蛋白原和 D-二聚体水平变化的临床意义[J]. 天津医科大学学报, 2013, 19(1): 35-37.
[18] May HT, Muhlestein JB, Carlquist JF, et al. Relation of serum total cholesterol, C-reactive protein levels, and statin therapy to survival in heart failure[J]. Am J Cardiol, 2006, 98(5): 653-658.

(收稿日期:2014-10-26 修回日期:2014-12-28)