



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.12.011
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract4133.shtml

· 基础研究 ·

中国人群 GSTT1 基因多态性与胃癌易感性关系的 Meta 分析

刘宁, 张成武, 王晓龙

(青海大学附属医院 胃肠外科, 青海 西宁 810000)

摘要

目的: 系统评价中国人群谷胱甘肽转移酶 T1 (GSTT1) 基因多态性与胃癌易感性的关系。

方法: 检索多个国内外数据库, 收集有关中国人群 GSTT1 基因多态性与胃癌易感性的病例对照研究, 以病例组和对照组 GSTT1 基因型分布行 Meta 分析。

结果: 最终纳入 17 篇病例对照研究, 其中病例组胃癌患者共 2 468 例, 对照组健康人群共 4 745 例。Meta 分析结果显示, GSTT1 基因缺失型者胃癌的危险性较 GSTT1 基因存在型者明显增高, 固定效应模型和随机效应模型的合并 OR 值分别为 0.84 (95% CI=0.76~0.93) 与 0.83 (95% CI=0.71~0.96)。按样本量进行亚组分析结果显示, 样本量 >100 的研究合并 OR 值为 0.87 (95% CI=0.77~0.98), 样本量 ≤ 100 的研究合并 OR 值为 0.77 (95% CI=0.63~0.94)。

结论: 中国人群 GSTT1 基因多态性与胃癌易感性密切相关, GSTT1 基因缺失型者与胃癌的发生的风险增加。 [中国普通外科杂志, 2014, 23(12):1658-1663]

关键词

胃肿瘤; 谷胱甘肽转移酶; 多态现象, 遗传; Meta 分析
中图分类号: R735.2

Association between GSTT1 gene polymorphism and gastric cancer susceptibility in Chinese population: A Meta-analysis

LIU Ning, ZHANG Chengwu, WANG Xiaolong

(Department of Gastrointestinal Surgery, the Affiliated Hospital, Qinghai University, Xining 810000, China)

Corresponding author: ZHANG Chengwu, Email: zhangchengwu2014@163.com

ABSTRACT

Objective: To systematically assess the association between the gene polymorphism of glutathione S-transferases T1 (GSTT1) and gastric cancer susceptibility in Chinese population.

Methods: The case-control studies on relationship between GSTT1 gene polymorphism and gastric cancer susceptibility in Chinese population were collected by searching several national and international databases. Meta-analysis was performed according to the GSTT1 genotype distributions in case group and control group.

Results: Seventeen case-control studies were finally selected, with a total of 2 468 gastric cancer patients in case group and a total of 4 745 healthy subjects in control group. Results of the Meta-analysis indicated that the risk of gastric cancer was increased in subjects with GSTT1 null genotype compared with those with GSTT1 present

收稿日期: 2014-01-26; 修订日期: 2014-09-02。

作者简介: 刘宁, 青海大学附属医院主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤外科方面的研究。

通信作者: 张成武, Email: zhangchengwu2014@163.com

genotype, and the pooled OR in fixed-effect model and random-effects model was 0.84 (95% CI=0.76–0.93) and 0.83 (95% CI=0.71–0.96), respectively. Results of subgroup analysis according to sample size showed that the pooled OR was 0.87 (95% CI=0.77–0.98) for studies with sample size larger than 100 and was 0.77 (95% CI=0.63–0.94) for studies with sample sized equal to or less than 100, respectively.

Conclusion: GSTT1 gene polymorphism is closely associated with gastric cancer susceptibility in Chinese population, and those with GSTT1 null genotype face an increased risk of gastric cancer.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(12):1658–1663]

KEYWORDS Stomach Neoplasms; Glutathione Transferase; Polymorphism, Genetic; Meta-Analysis

CLC number: R735.2

目前胃癌的发病率在恶性肿瘤中居第 4 位, 病死率在恶性肿瘤中仍居第 2 位^[1]。胃癌的发病率具有明显的地域差异, 东亚为胃癌的高发地区, 全球约 38% 的胃癌患者在中国^[1]。胃癌的发病原因尚不完全明了, 但多数学者均认为是环境和基因交互作用的结果。谷胱甘肽转移酶 T1 (glutathione S-transferases T1, GSTT1) 是一个 II 相代谢酶, 它能够结合各种亲电子的化合物, 使其水溶性增加并排出体外, 从而起到解毒作用, 还能使活化的癌基因灭活^[2]。近年来, 国内越来越多的研究发现, GSTT1 基因多态性与胃癌的发生关系密切, 但各研究结果并不一致^[3-19]。本研究将采用 Meta 分析的方法对中国人群 GSTT1 基因多态性与胃癌易感性进行 Meta 分析, 以期为胃癌的防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索 PubMed、EMBASE、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库, 各数据库检索日期均从开始建库到 2013 年 10 月, 追查已纳入文献的参考文献。全面检索中国人群 CSTT1 基因多态性与胃癌易感性的病例对照研究。英文检索词为 CSTT1, glutathione-S-transferases, polymorphism 和 gastric cancer。英文检索策略: CSTT1 OR Glutathione-S-transferases AND gastric cancer OR stomach cancer。中文检索词为谷胱甘肽转硫酶 T1、CSTT1、基因多态性和胃癌。文献检索策略: 谷胱甘肽转硫酶 T1 或者 CSTT1 并且胃癌或者胃肿瘤。

1.2 纳入排除标准

1.2.1 纳入标准 研究类型: 病例对照研究。研究对象: (1) 病理学检查确诊为胃癌的患者和健康人群; (2) 关于 CSTT1 基因位点多态性与胃癌易感性的病例对照研究; (3) CSTT1 基因多态性的分布频数; (4) 有各基因型与胃癌风险比的 OR 值。

1.2.2 排除标准 重复报告、综述、个案报道、未提供相关数据信息。

1.3 资料提取

由 2 位研究者独立进行文献筛选, 排除明显不符合纳入排除标准的研究, 对可能符合纳入排除标准的研究通过阅读全文来确定, 资料提取完毕后 2 位研究者再交叉核对, 对于难以确定是否纳入的试验, 通过小组讨论解决分歧。

1.4 统计分析

采用 STATA 10.0 软件进行统计分析, 以比值比 (odds ratio, OR) 及 95% CI 为疗效分析统计量。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验, 当纳入文献间无统计学异质性时 ($I^2 < 50\%$, $P > 0.10$), 采用固定效应模型, 如研究间有统计学异质性时 ($I^2 > 50\%$, $P < 0.10$), 采用随机效应模型。合并 OR 值的显著性检验采用 Z 检验。采用漏斗图评估是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献的一般情况

通过计算机检索去重后共获得文献 1 036 篇, 通过阅读题目、摘要排除不符合纳入排除标准的文献 981 篇, 剩余 55 篇文献通过阅读全文进一步确定, 最终 17 篇文献符合纳入标准^[3-19]。纳入研究均为病例对照试验, 病例组共纳入胃癌患者 2 468 例,

对照组共纳入健康人群 4 745 例, 文献筛选流程图见图 1, Hardy-Weinberg 平衡检验 $P>0.01$, 拟合度优良。纳入研究除基因型的鉴定方法基本为 PCR 法, 除 Moy 等^[16] 的研究采用了 TaqMan assay, 纳入研究的一般情况见表 1。

2.2 Meta 分析结果

17 篇研究均报道 CSTT1 基因位点多态性与中国人群胃癌易感性的相关数值, 其中病例组共纳入 2 468 例胃癌患者, 对照组共纳入 4 745 例健康人群。异质性检验结果表明纳入研究间无统计学异质性 ($I^2=49.6%$, $P=0.011$), 故采用固定效应模型, Meta 分析结果显示, CSTT1 基因缺失型与胃癌易感性的关系合并 OR 值及其 95% CI 分别为 0.84 和 0.76~0.93 (图 2); 为了验证结果的稳定性, 采用随机效应模型再次分析, Meta 分析结果表明 CSTT1 基因缺失型与胃癌易感性的关系合并 OR 值及其 95% CI 分别为 0.83 和 0.71~0.96 (图 3)。提示 CSTT1 基因位点多态性与中国人群胃癌易感性有关。

为探讨样本量的大小对 Meta 分析结果的影响, 以样本量 100 为界进行亚组分析, Meta 分析结果显示: 样本量 >100 的研究合并 OR 值及其

95% CI 分别为 0.87 和 0.77~0.98, 异质性检验结果表明纳入研究间有统计学异质性 ($I^2=53.6%$, $P=0.028$), 样本量 ≤ 100 的研究合并 OR 值及其 95% CI 分别为 0.77 和 0.63~0.94, 异质性检验结果表明纳入研究间无统计学异质性 ($I^2=48.4%$, $P=0.060$); 上述结果也表明 CSTT1 基因多态性与中国人群胃癌易感性有关 (图 4)。漏斗图结果提示两侧不对称, 提示存在发表偏倚的可能 (图 5)。

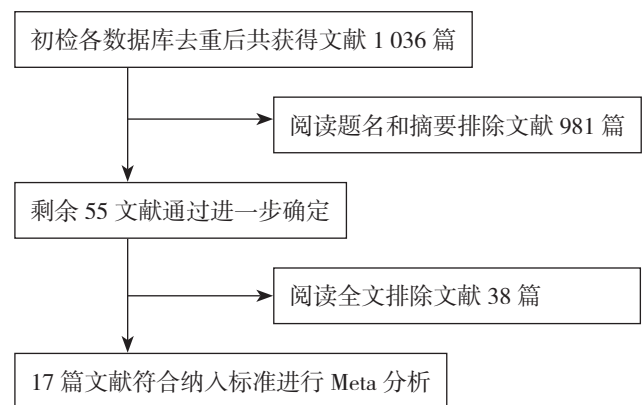


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Literature screening process

表 1 纳入研究的一般情况

Table 1 General data of the included studies

第一作者	年代	样本来源	n		病例组		对照组	
			病例组	对照组	CSTT1 (+)	CSTT1 (-)	CSTT1 (+)	CSTT1 (-)
Setiawan, 等 ^[3]	2000 年	江苏省	81	418	37	228	44	190
Cai, 等 ^[4]	2001 年	福建省	95	94	54	41	47	47
钱云, 等 ^[5]	2001 年	江苏省	89	94	38	51	48	46
沈靖, 等 ^[6]	2002 年	江苏省	112	676	67	44	367	309
Gao, 等 ^[7]	2002 年	江苏省	153	223	82	71	104	119
Wu, 等 ^[8]	2002 年	台湾省	356	278	175	181	148	130
郑天荣, 等 ^[9]	2002 年	福建省	92	92	43	54	49	38
叶梅, 等 ^[10]	2003 年	湖北省	56	56	22	34	30	26
沈孝兵, 等 ^[11]	2004 年	江苏省	60	60	23	37	34	26
Roth, 等 ^[12]	2004 年	河南省	90	454	47	211	43	243
沈孝兵, 等 ^[13]	2005 年	江苏省	121	121	57	64	67	54
Mu, 等 ^[14]	2005 年	上海市	196	393	103	93	201	192
谢书勤, 等 ^[15]	2008 年	广西省	70	100	22	48	50	50
Moy, 等 ^[16]	2009 年	上海市	170	735	73	97	320	415
Zhang, 等 ^[17]	2011 年	广东省	194	412	80	114	214	198
Luo, 等 ^[18]	2011 年	湖南省	123	129	46	77	66	63
Jing, 等 ^[19]	2012 年	四川省	410	410	174	236	208	202

注: CSTT1 (+) 表示 CSTT1 基因存在型; CSTT1 (-) 表示 CSTT1 基因缺失型

Note: CSTT1 (+) represents the CSTT1 present genotype; CSTT1 (-) represents the CSTT1 null genotype

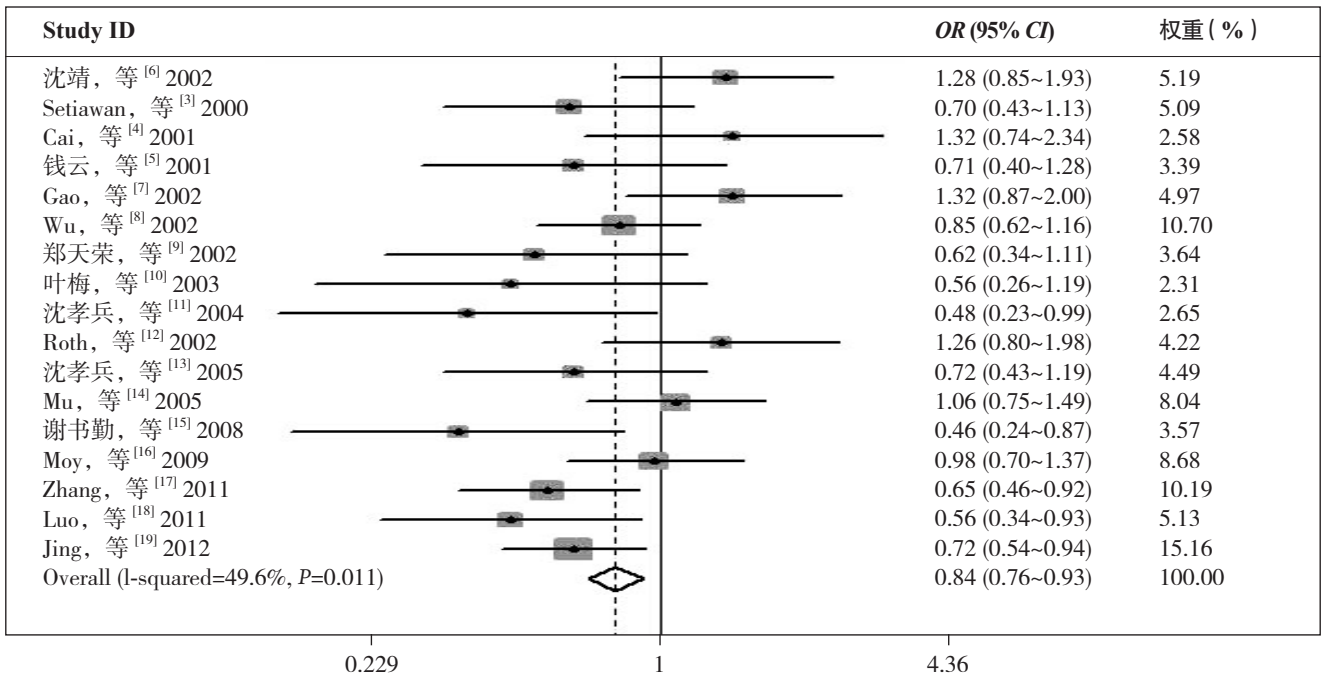


图 2 GSTT1 多态性与胃癌易感性的 Meta 分析 (固定效应模型)

Figure 2 Meta-analysis for GSTT1 gene polymorphism and gastric cancer susceptibility (fixed-effect model)

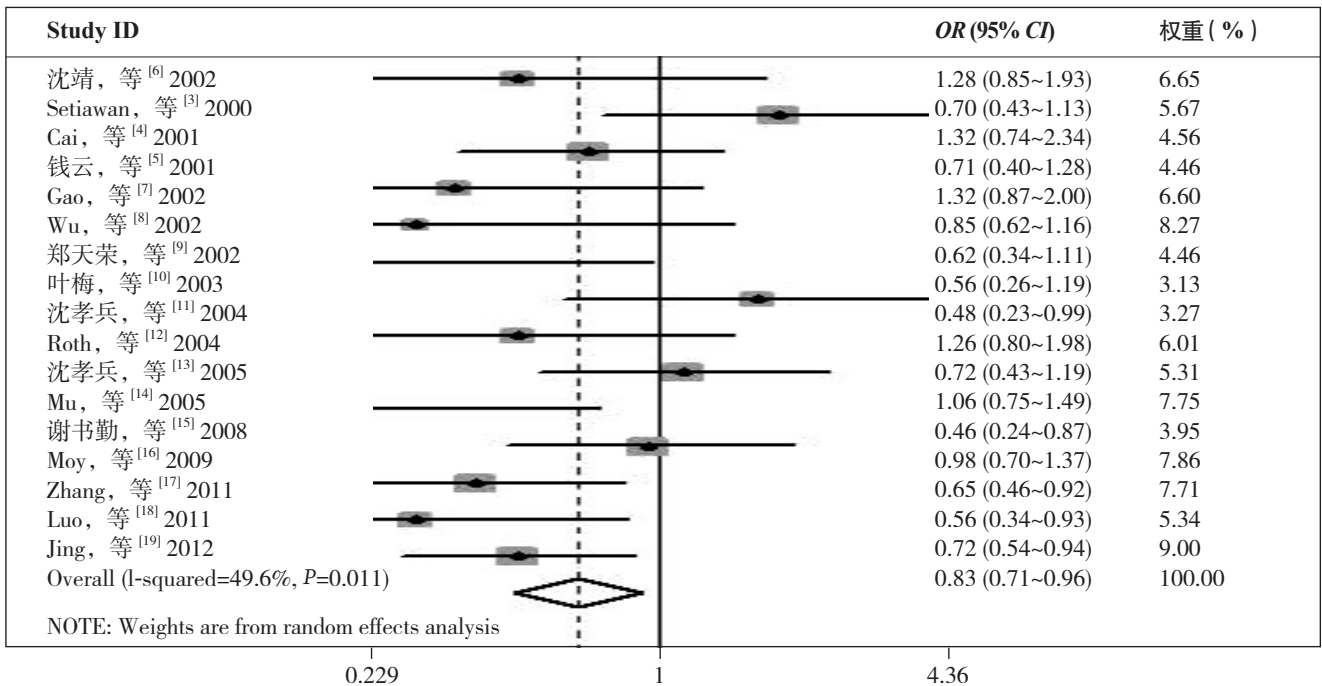


图 3 GSTT1 多态性与胃癌易感性的 Meta 分析 (随机效应模型)

Figure 3 Meta-analysis for GSTT1 gene polymorphism and gastric cancer susceptibility (random-effect model)

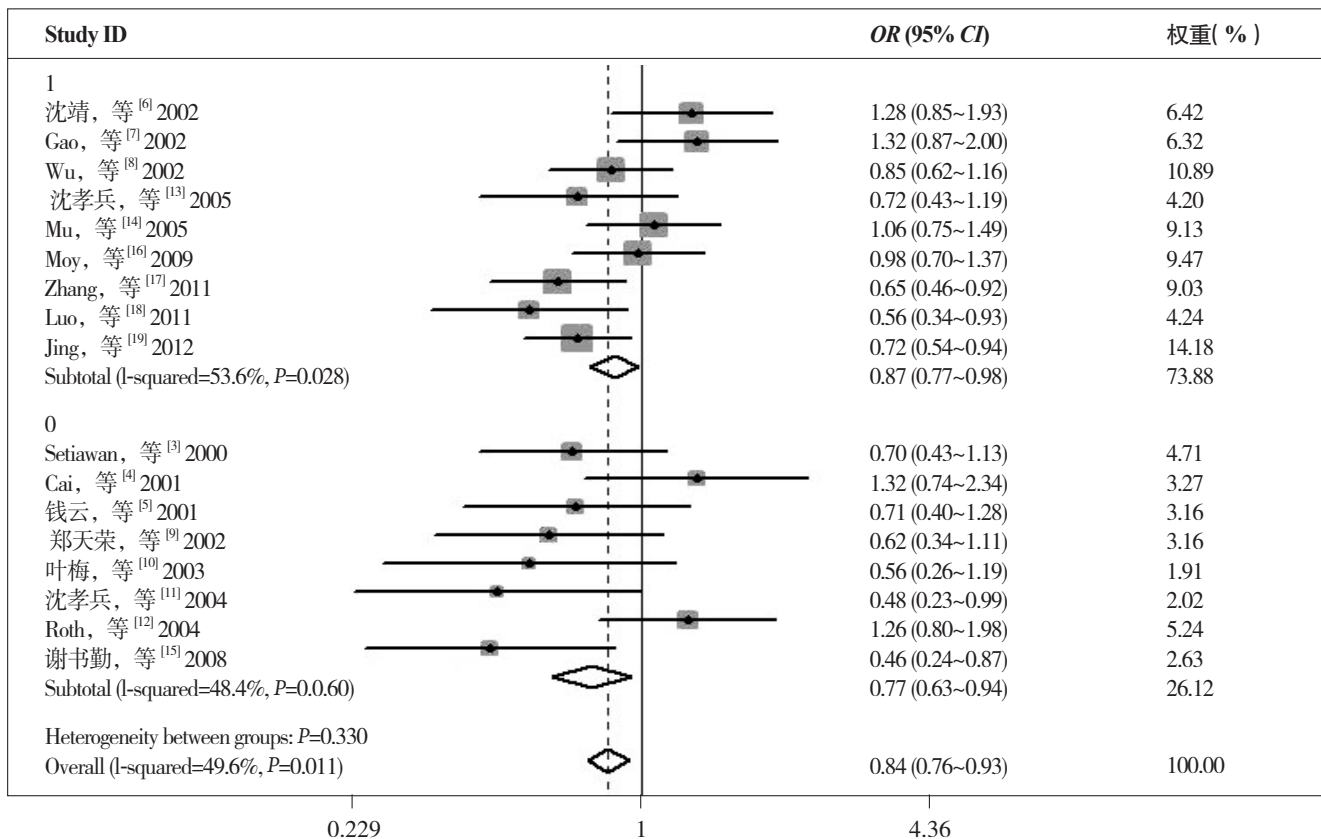


图 4 GSTT1 多态性与胃癌易感性的亚组分析

Figure 4 Subgroup analysis for GSTT1 gene polymorphism and gastric cancer susceptibility

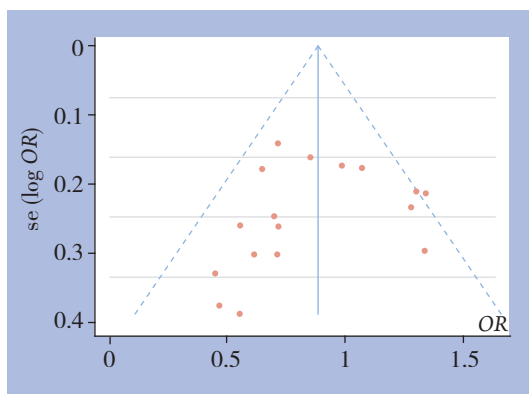


图 5 GSTT1 多态性与胃癌易感性的 Meta 分析的漏斗图
Figure 5 Funnel plot for the Meta-analysis of GSTT1 gene polymorphism and gastric cancer susceptibility

3 讨论

近年来, GSTT1 的基因多态性与胃癌易感性的关系引起了国内外学者的广泛关注, 但研究结果不一致^[3-19]。由于胃癌的发病具有明显的遗传异质性, 因此本研究只纳入针对中国人群的报告进行 Meta 分析, 结果提示 GSTT1 基因的缺失型与胃癌的易感性相关 (OR=0.84, 95% CI=0.76~0.93)。

本研究共纳入 17 篇病例对照试验, 病例组共纳入胃癌患者 2 468 例, 对照组共纳入健康人群 4 745 例, 样本量大, 因此本研究结果可信度高。有学者^[17]认为 GSTT1 基因的缺失型与胃癌易感性的可能机制是: 谷胱甘肽 S 转移酶 (GST) 是谷胱甘肽结合反应的关键酶, 可通过催化谷胱甘肽结合反应的起始步骤, 使上述致癌物质及其中间代谢产物转化为无毒性、高水溶性的代谢产物, 促进其排出体外减少致病; 此外 GST 还参与 DNA 的修复, 有助于维持细胞基因组的完整性, 因此其基因多态性会影响到个体对肿瘤的易感性^[18]。目前国内外多数研究均表明 GSTT1 基因多态性与与肝癌、口腔癌、乳腺癌、大肠癌、前列腺癌及肺癌等肿瘤的易感性关系密切^[20]。提示 GSTT1 基因多态性与多种恶性肿瘤的易感性均密切相关。

另有研究^[19]表明 GSTT1 缺失型在不同种族人群中分布频率差别较大, 亚洲人群中频率相对比较集中, 在 44.4%~64.4% 之间, 欧洲人群中的变化则较大, 从 10%~65% 不等, 提示 GSTT1 在不同人群中对毒物的解毒能力不同, 这可以解释不同人群暴露于相同致癌物而肿瘤的易感性存在差异。

肿瘤的发生是遗传因素和环境因素相互作用的结果, 有研究^[5]表明同时暴露于吸烟和 GSTT1 基因缺失这两个危险因素, 患胃癌的危险性的增加大于暴露于单个危险因素, 提示环境因素和 GSTT1 基因缺失在胃癌的发生发展过程中具有协同作用。目前多数学者认为胃癌的发生是多因素参与的多阶段病理变化, 环境因素是胃癌发生发展的始动因素, 而个人的遗传特征决定着对胃癌的易感性。GSTT1 的基因多态性定了个体对环境中的致癌剂、致突变剂的易感性, 是致癌物在体内代谢转归的关键, 所以, 影响这些致癌物代谢的遗传因素都有可能影响胃癌的发生^[19, 21]。纳入各研究患者的生活习惯、饮食状态、吸烟、饮酒情况存在差异, 这在一定程度上会影响结果的内在真实性。本研究以中国胃癌患者为主要研究对象, 由于胃癌的发病具有明显的遗传异质性, 若纳入国外的文献不能代表国人的胃癌发病特点, 因此本研究只纳入中国胃癌患者。因此本研究结论尚需高质量大样本的研究进一步证实。

综上所述, GSTT1 基因多态性与胃癌易感性密切相关, GSTT1 基因缺失者胃癌的发生风险增高。

参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):69-90.
- [2] Di Pietro G, Magno LA, Rios-Santos F. Glutathione S-transferases: an overview in cancer research[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2010, 6(2):153-170.
- [3] Setiawan VW, Zhang ZF, Yu GP, et al. GSTT1 and GSTM1 null genotypes and the risk of gastric cancer: a case-control study in a Chinese population[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000, 9(1):73-80.
- [4] Cai L, Yu SZ, Zhang ZF. Glutathione S-transferases M1, T1 genotypes and the risk of gastric cancer: a case-control study[J]. *World J Gastroenterol*, 2001, 7(4):506-509.
- [5] 钱云, 徐耀初, 沈洪兵, 等. 谷胱甘肽转硫酶 M1、T1 基因多态性与胃癌遗传易感性关系的分子流行病学研究[J]. *中国公共卫生*, 2001, 17(2):101-103.
- [6] 沈靖, 王润田, 邢厚恒, 等. I、II 相代谢酶基因多态性与胃癌遗传易感性的病例对照研究[J]. *肿瘤*, 2002, 22(1):9-13.
- [7] Gao CM, Takezaki T, Wu JZ, et al. Glutathione-S-transferases M1 (GSTM1) and GSTT1 genotype, smoking, consumption of alcohol and tea and risk of esophageal and stomach cancers: a case-control study of a high-incidence area in Jiangsu Province, China[J]. *Cancer Lett*, 2002, 188(1/2):95-102.
- [8] Wu MS, Chen CJ, Lin MT, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome p450 2E1, glutathione S-transferase M1 and T1, and susceptibility to gastric carcinoma in Taiwan[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2002, 17(5):338-343.
- [9] 郑天荣, 郑秋红, 龚福生, 等. GSTT1 和 GSTM1 基因缺失多态性与胃癌易感性[J]. *实用肿瘤杂志*, 2002, 17(3):155-157.
- [10] 叶梅, 刘君炎, 邓长生. 毒物代谢酶基因多态与胃癌的关联[J]. *世界华人消化杂志*, 2003, 11(9):1314-1317.
- [11] 沈孝兵, 张娇, 朱良军, 等. 谷胱甘肽转硫酶 M1、T1 基因型及烟酒嗜好与胃癌易感性的关系[J]. *环境与健康杂志*, 2004, 21(4):210-212.
- [12] Roth MJ, Abnet CC, Johnson LL, et al. Polymorphic variation of Cyp1A1 is associated with the risk of gastric cardia cancer: a prospective case-cohort study of cytochrome P-450 1A1 and GST enzymes[J]. *Cancer Causes Control*, 2004, 15(10):1077-1083.
- [13] 沈孝兵, 浦跃朴, 张娇, 等. 谷胱甘肽转硫酶 M1、T1 基因型及烟酒嗜好与胃癌易感性的关系[J]. *环境与职业医学*, 2005, 22(4):325-329.
- [14] Mu LN, Lu QY, Yu SZ, et al. Green tea drinking and multigenetic index on the risk of stomach cancer in a Chinese population[J]. *Int J Cancer*, 2005, 116(6):972-983.
- [15] 谢书勤, 黄雪, 陆云飞. 谷胱甘肽转硫酶 M1、T1 基因缺失及烟酒嗜好与广西壮族人胃癌易感性的关系[J]. *临床荟萃*, 2008, 23(19):1393-1395.
- [16] Moy KA, Yuan JM, Chung FL, et al. Isothiocyanates, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and gastric cancer risk: a prospective study of men in Shanghai, China[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(11):2652-2659.
- [17] Zhang AP, Liu BH, Wang L, et al. Glutathione S-transferase gene polymorphisms and risk of gastric cancer in a Chinese population[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(12):3421-3425.
- [18] Luo YP, Chen HC, Khan MA, et al. Genetic polymorphisms of metabolic enzymes-CYP1A1, CYP2D6, GSTM1, and GSTT1, and gastric carcinoma susceptibility[J]. *Tumour Biol*, 2011, 32(1):215-222.
- [19] Jing C, Huang ZJ, Duan YQ, et al. Glutathione-S-transferases gene polymorphism in prediction of gastric cancer risk by smoking and Helicobacter pylori infection status[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(7):3325-3328.
- [20] Liu K, Zhang L, Lin X, et al. Association of GST genetic polymorphisms with the susceptibility to hepatocellular carcinoma (HCC) in Chinese population evaluated by an updated systematic meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e57043. doi: 10.1371/journal.pone.0057043.
- [21] Chen HC, Hu WX, Liu QX, et al. Genetic polymorphisms of metabolic enzymes CYP1A1, CYP2D6, GSTM1 and GSTT1 and leukemia susceptibility[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2008, 17(3):251-258.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 刘宁, 张成武, 王晓龙. 中国人群 GSTT1 基因多态性与胃癌易感性关系的 Meta 分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(12):1658-1663. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.12.011
 Cite this article as: LIU N, ZHANG CW, WANG XL. Association between GSTT1 gene polymorphism and gastric cancer susceptibility in Chinese population: A Meta-analysis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(12):1658-1663. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.12.011