

• 临床检验研究论著 •

雄激素受体基因中 GGN 三核苷酸重复序列多态性与前列腺癌风险的相关性研究的系统综述与 meta 分析

于爱情¹, 杨晓文¹, 胡培¹, 严世荣^{1,2△}

(1. 武汉大学中南医院基因诊断中心, 湖北武汉 430000; 2. 湖北医药学院生化教研室, 湖北十堰 442000)

摘要: 目的 对雄激素受体(AR)基因中 GGN 三核苷酸重复序列多态性与前列腺癌风险的相关性研究进行总结并得出一致性的结论。方法 检索中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方、PubMed/Medline、Embase 和 The Cochrane Library 等电子数据库中关于 AR 基因 GGN 三核苷酸重复序列多态性与前列腺癌风险相关性研究的文献。以 16 个 GGN 序列为临界值, 对 GGN 多态性重复长度与前列腺癌风险的相关性进行 meta 分析。结果 共纳入 9 篇病例对照研究文献, 共组成 2 438 个病例和 1 968 个对照。GGN 重复序列小于或等于 16 个者有更高的患前列腺癌的风险($OR=1.15, 95\% CI: 1.00 \sim 1.31, P=0.04$)。结论 AR 基因中的重复 GGN 序列小于或等于 16 个与前列腺癌风险的增加有关。

关键词: 雄激素受体; GGN 多态性; meta 分析; 前列腺癌**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.17.010**文献标识码:**A**文章编号:** 1673-4130(2014)17-2293-03

Association between the GGN tri-nucleotide repeat polymorphism in androgen receptor gene and prostate cancer risk:a systematic review and meta-analysis

Yu Aiqing¹, Yang Xiaowen¹, Hu Pei¹, Yan Shirong^{1,2△}

(1. Center For Gene Diagnosis, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430000, China;

2. Department of Biochemistry of Hubei Medical University, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract: Objective To provide a powerful and conclusive result for the association between the GGN polymorphic repeats in androgen receptor (AR) gene and prostate cancer (PCa) risk. **Methods** CNKI, VIP, Wanfang, PubMed/Medline, Embase and The Cochrane Library electronic database were used to retrieve the eligible publications addressing the association between the AR gene GGN polymorphic repeats and prostate cancer risk. 16 GGN polymorphism repeats were used as cut off value, meta-analysis was applied to the study on the association between the length of polymorphism repeats and prostate cancer risk. **Results** 9 cases of control studies were included in this meta-analysis and a total of 2 438 cases and 1 968 controls were included. People with ≤ 16 GGN polymorphism repeats displayed a higher risk of prostate cancer ($OR=1.15, 95\% CI: 1.00 \sim 1.31, P=0.04$). **Conclusion** ≤ 16 GGN polymorphism repeats polymorphism associated with increased risk of prostate cancer.

Key words: androgen receptor; GGN polymorphism; meta-analysis; prostate cancer

前列腺癌被视为世界上最为常见的恶性肿瘤之一^[1]。在美国,前列腺癌是男性癌症死亡最常见的原因,仅次于肺癌^[2]。前列腺癌发病率在欧洲最高而在亚洲东部或南部最低^[3]。大部分可获得的证据表明前列腺癌是一种多因素导致的疾病^[4-5]。前列腺癌的危险因素包括种族、家族史和特定基因的突变,环境因素也对前列腺癌的发生起重要作用^[6]。

(GGN)_n 和 (CAG)_n 微卫星是雄激素受体(AR)基因中两个最为常见的短串联重复(STR)序列,其长度具有多态性^[7-11]。STR 是 1~6 个碱基对串联重复的 DNA 序列,由 DNA 重复扩张过程中产生的异常结构所触发形成^[12-13]。将近 30 种人类遗传疾病包括脆性 X 综合征、强直性营养不良、Huntington 病、各种脊髓小脑性共济失调、弗里德赖希氏共济失调及其他疾病是由基因组 DNA 简单重复拷贝数增加导致的。DNA 重复扩张中的异常结构能扰乱细胞复制、修复及重组装置,这些是上述疾病发病机制的核心^[14-15]。除了重复 DNA 的异常结构特征,DNA 复制和重组模型也是参与构成 DNA 重复扩张的分子机制^[14-16]。

正常及恶性的前列腺体的生长、发育和增殖都依赖于循环的雄激素和细胞内类固醇信号通路^[17]。雄激素的激活受 AR 的调节,而 AR 是位于 X 染色体 q11-q12 上的 AR 基因编码

的一种配体依赖的转录因子^[18-21]。AR 基因包含了 8 个外显子,在基因组 DNA 中其跨度超过了 90 kb,其中在第一号外显子内包括了 GGN 多态性重复(编码多聚甘氨酸)和 CAG 多态性重复(编码多聚谷氨酰胺)。GGN 重复由 3 GGT、1 GGG、2 GGT 一致性的序列和可变长度的 GGC 重复构成。GGC 多态性重复是 GGN 多态性重复的主要成分^[22-23]。AR 蛋白包含了三个主要的功能区域:一个是由 1 号外显子的 GGN 和 CAG 多态性重复编码的转录激活氨基端域,一个是 DNA 结合域,一个是配体结合域^[23-24]。GGN 多态性重复包含了 4~21 个 GGN 序列,其中最为常见的是 16 个重复序列^[19]。先前的一些研究文献报道了小于或等于 16 个重复序列的 GGN 与前列腺癌风险无相关性^[2, 24-28]。然而,Chang 等^[29]及 Standford 等^[30]发现小于或等于 16 GGN 重复长度与前列腺癌风险的增加存在相关性。此外,Hakimi 等^[31]报道了小于或等于 14 GGN 重复长度在前列腺癌人群中明显比正常人群中偏高。针对以往研究结论的不一致,本 meta 分析的目的是想证实小于或等于 16 个 GGN 多态性重复长度与前列腺癌风险是否存在相关性。

1 资料与方法

1.1 检索策略

检索由两个独立的研究者进行,任何的不一致由第三个研究者来解决。搜索中国知网(CNKI)、维普

(VIP)、万方、PubMed/Medline、Embase 和 The Cochrane Library 等电子数据库,时间限制为建库到 2013 年 11 月 20 日,中文检索词包括:“雄激素受体”、“GGN 三核苷酸多态性”和“前列腺癌”,英文检索词包括“androgen receptor or AR”、“GGN polymorphisms or mutations”、“prostate cancer”,检索语言限为中文和英文。

1.2 纳入标准 被纳入该 meta 分析的研究文献必须满足以下标准:(1)是前列腺癌患者与非前列腺癌者的病例对照研究;(2)必须是评价 GGN 多态性重复序列长度与前列腺癌风险相关性的研究文献;(3)研究文献必须以 16 个重复 GGN 序列作为临界长度;(4)研究文献必须充分提供病例组与对照组 GGN 重复序列长度的频率数据;(5)对照组的纳入对象必须是非前列腺癌男性。

1.3 排除标准 研究文献的排除标准为:(1)不是评价 AR 基因中 GGN 多态性重复序列长度与前列腺癌风险相关性的文献;(2)病例报道及综述类文献;(3)没有充分提供病例组与对照组中的 GGN 重复序列长度频率数据的文献;(4)不是以 16 个 GGN 重复序列为临界长度的文献。

1.4 资料提取 该 meta 分析的资料由两位研究者独立提取。对每一篇纳入文献提取以下信息:作者、发表时间、国家、受试者平均年龄、研究设计、受试者人数、GGN 重复序列数、病例组与对照组 GGN 重复序列长度的详细频率数据、OR 值、95%

CI。当信息评价发生冲突时,任何不一致的意见由第三位研究者解决。

1.5 统计学处理 联合的 OR 值及 95%CI 被用来评价 GGN 多态性重复序列长度与前列腺癌风险的相关性。通过比较病例组与对照组中小于或等于 16 个 GGN 重复序列长度的频率来评价前列腺癌风险。Chi-square 和 I^2 检验被用来评价研究间的异质性。如果异质性检验结果是 $P < 0.1$ 和 $I^2 > 50\%$,本研究采用随机效应模型来分析联合的 OR 值。如果异质性检验结果是 $P \geq 0.1$ 和 $I^2 \leq 50\%$,则选择固定效应模型。然而在研究间无异质性存在情况下,上述两种模型提供的结果是接近一致的。森林图用于评价小于或等于 16 个 GGC 重复序列长度与前列腺癌风险的相关性。森林图及所有的统计分析都由 The Cochrane Collaboration 提供的 RevMan5.2 软件进行。

2 结 果

2.1 检索结果 通过 CNKI、VIP、万方、PubMed/Medline、Embase 和 The Cochrane Library 等电子数据库初步检索到了 44 篇文献。通过逐层筛选,最终,9 篇文献被纳入该 meta 分析^[2,24-31]。该 meta 分析文献筛选的流程图见附图 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

2.2 纳入研究的特征 表 1、2 描述了纳入研究文献的基本特征。

表 1 纳入到该 meta 分析的研究文献的基本特征

作者	国家	年份(年)	研究设计	病例组		对照组	
				n	平均年龄(岁)	n	平均年龄(岁)
Chang 等 ^[29]	美国	2002	病例对照	327	61.0	174	58.0
Cicek 等 ^[25]	美国	2004	病例对照	440	73.0	477	65.0
Salinas 等 ^[28]	美国	2005	病例对照	499	52.0	457	52.0
Edwards 等 ^[24]	英国	1999	病例对照	178	68.1	284	≥45.0
Ho 等 ^[26]	美国	2002	病例对照	318	68.2	66	64.3
Standord 等 ^[30]	美国	1997	病例对照	257	51.0	42	—
Forrest 等 ^[2]	英国	2005	病例对照	260	51.1	149	≥45.0
Miller 等 ^[27]	美国	2001	病例对照	133	65.7	69	66.2
Hakimi 等 ^[31]	美国	1997	病例对照	26	—	42	—

—:该项无数据。

表 2 病例组与对照组中不同 GGN 重复长度(>16 个 GGN 或≤16 个 GGN)的频率所占比例

纳入研究	GGN 重复数	病例组的频率		OR 值	95%CI
		比例(n/n)	对照组的频率比例(n/n)		
Chang 等 ^[29]	>16	100/327	72/174	1.00	—
	≤16	227/327	102/174	1.58	1.08~2.32
Cicek 等 ^[25]	>16	311/440	340/477	1.00	—
	≤16	129/440	137/477	1.04	0.71~1.52
Salinas 等 ^[28]	>16	146/499	139/457	1.00	—
	≤16	353/499	318/457	1.04	0.77~1.39
Edwards 等 ^[24]	>16	68/178	116/284	1.00	—
	≤16	110/178	168/284	1.12	0.70~1.76
Ho 等 ^[26]	>16	105/318	19/66	—	—
	≤16	213/318	47/66	—	—
Forrest 等 ^[2]	>16	102/260	60/149	1.00	—

续表 2 病例组与对照组中不同 GGN 重复长度(>16 个 GGN 或≤16 个 GGN)的频率所占比例

纳入研究	GGN 重复数	病例组的频率		OR 值	95%CI
		比例(n/n)	对照组的频率比例(n/n)		
Standord 等 ^[30]	≤16	158/260	89/149	1.06	0.78~1.44
	>16	56/257	38/42	1.00	—
Miller 等 ^[27]	≤16	201/257	4/42	5.46	4.21~6.70
	>16	51/133	25/69	1.00	—
Hakimi 等 ^[31]	≤16	82/133	44/69	0.98	0.46~2.06
	>16	19/26	38/42	1.56	0.97~2.15
—:该项无数据。					

2.3 meta 分析结果 病例组与对照组比较,小于或等于 16 个 GGN 重复序列的频率比例的差异有统计学意义($OR = 1.15, 95\%CI 1.00 \sim 1.31, P = 0.04$)。小于或等于 16 个 GGN

重复序列与前列腺癌风险的相关性的森林图见附图 2(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”。

3 讨 论

前列腺癌的发展和进展受雄激素活性的调控,而雄激素的活性则受 AR 的调节^[18]。较短的 GGN 重复可以通过增加 AR 蛋白水平来增强雄激素活性。因此,较短的 GGN 重复长度被广泛认为和前列腺癌风险的增加有关^[31]。笔者使用 meta 分析的方法证明了小于或等于 16 个 GGN 重复序列长度与前列腺癌风险之间的相关性。该结果可以为临幊上前列腺癌的诊断及治疗提供可信的循证医学证据。

参考文献

- [1] Panz VR, Joffe BI, Spitz I, et al. Tandem CAG repeats of the androgen receptor gene and prostate cancer risk in black and white men[J]. Endocrine, 2001, 15(2): 213-216.
- [2] Forrest MS, Edwards SM, Houlston R, et al. Association between hormonal genetic polymorphisms and early-onset prostate cancer [J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2005, 8(1): 95-102.
- [3] Gu M, Dong X, Zhang X, et al. The CAG repeat polymorphism of androgen receptor gene and prostate cancer: a meta-analysis[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(3): 2615-2624.
- [4] Vijayalakshmi K, Thangaraj K, Rajender S, et al. GGN repeat length and GGN/CAG haplotype variations in the androgen receptor gene and prostate cancer risk in South Indian men[J]. J Hum Genet, 2006, 51(11): 998-1005.
- [5] Mishra D, Thangaraj K, Mandhani A, et al. Is reduced CAG repeat length in androgen receptor gene associated with risk of prostate cancer in Indian population? [J]. Clin Genet, 2005, 68(1): 55-60.
- [6] Park JM, Song KH, Lim JS, et al. Is the expression of androgen receptor protein associated with the length of AC repeats in the type III 5-α reductase gene in prostate cancer patients? [J]. Korean J Urol, 2013, 54(6): 404-408.
- [7] Ribeiro ML, Santos A, Carvalho-Salles AB, et al. Allelic frequencies of six polymorphic markers for risk of prostate cancer[J]. Braz J Med Biol Res, 2002, 35(2): 205-213.
- [8] Correa-Cerro L, Whr G, Hussler J, et al. (CAG)nCAA and GGN repeats in the human androgen receptor gene are not associated with prostate cancer in a French-German population[J]. Eur J Hum Genet, 1999, 7(3): 357-362.
- [9] Wallén MJ, Linja M, Kaartinen K, et al. Androgen receptor gene mutations in hormone-refractory prostate cancer[J]. J Pathol, 1999, 189(4): 559-563.
- [10] Buchanan G, Irvine RA, Coetzee GA, et al. Contribution of the androgen receptor to prostate cancer predisposition and progression [J]. Cancer Metastasis Rev, 2001, 20(3/4): 207-223.
- [11] Rajender S, Singh L, Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene[J]. Asian J Androl, 2007, 9(2): 147-179.
- [12] Leclercq S, Rivals E, Jarne P. DNA slippage occurs at microsatellite loci without minimal threshold length in humans: a comparative genomic approach[J]. Genome Biol Evol, 2010, 2(1): 325-335.
- [13] Richard GF, Kerrest A, Dujon B. Comparative genomics and molecular dynamics of DNA repeats in eukaryotes[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2008, 72(4): 686-727.
- [14] Mirkin SM. Expandable DNA repeats and human disease[J]. Nature, 2007, 447(7147): 932-940.
- [15] Gatchel JR, Zoghbi HY. Diseases of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles[J]. Nat Rev Genet, 2005, 6(10): 743-755.
- [16] Mirkin SM. DNA structures, repeat expansions and human hereditary disorders[J]. Curr Opin Struct Biol, 2006, 16(3): 351-358.
- [17] Akinloye O, Gromoll J, Simoni M. Variation in CAG and GGN repeat lengths and CAG/GGN haplotype in androgen receptor gene polymorphism and prostate carcinoma in Nigerians[J]. Br J Biomed Sci, 2011, 68(3): 138-142.
- [18] Alptekin D, Izmirli M, Bayazit Y, et al. Evaluation of the effects of androgen receptor gene trinucleotide repeats and prostate-specific antigen gene polymorphisms on prostate cancer[J]. Genet Mol Res, 2012, 11(2): 1424-1432.
- [19] Biolchi V, Silva Neto B, Pianta DB, et al. Androgen receptor GGC polymorphism and testosterone levels associated with high risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia[J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(3): 2749-2756.
- [20] Zeigler-Johnson C, Weber A, Spangler E, et al. Relationship of obesity, androgen receptor genotypes and biochemical failure after radical prostatectomy[J]. Prostate, 2012, 72(9): 984-990.
- [21] Lange EM, Sarma AV, Ray A, et al. The androgen receptor CAG and GGN repeat polymorphisms and prostate cancer susceptibility in African-American men: results from the flint men's health study[J]. J Hum Genet, 2008, 53(3): 220-226.
- [22] Platz EA, Giovannucci E, Dahl DM, et al. The androgen receptor gene GGN microsatellite and prostate cancer risk[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1998, 7(5): 379-384.
- [23] Hsing AW, Gao YT, Wu G, et al. Polymorphic CAG and GGN repeat lengths in the androgen receptor gene and prostate cancer risk: a population-based case-control study in China[J]. Cancer Res, 2000, 60(18): 5111-5116.
- [24] Edwards SM, Badzioch MD, Minter R, et al. Androgen receptor polymorphisms: association with prostate cancer risk, relapse and overall survival[J]. Int J Cancer, 1999, 84(5): 458-465.
- [25] Cicek MS, Conti DV, Curran A, et al. Association of prostate cancer risk and aggressiveness to androgen pathway genes: SRD5A2, CYP17, and the AR[J]. Prostate, 2004, 59(1): 69-76.
- [26] Ho GY, Knapp M, Freije D, et al. Transmission/disequilibrium tests of androgen receptor and glutathione S-transferase pi variants in prostate cancer families[J]. Int J Cancer, 2002, 98(6): 938-942.
- [27] Miller EA, Stanford JL, Hsu L, et al. Polymorphic repeats in the androgen receptor gene in high-risk sibships[J]. Prostate, 2001, 48(3): 200-205.
- [28] Salinas CA, Austin MA, Ostrander EO, et al. Polymorphisms in the androgen receptor and the prostate-specific antigen genes and prostate cancer risk[J]. Prostate, 2005, 65(1): 58-65.
- [29] Chang BL, Zheng SL, Hawkins GA, et al. Polymorphic GGC repeats in the androgen receptor gene are associated with hereditary and sporadic prostate cancer risk[J]. Hum Genet, 2002, 110(2): 122-129.
- [30] Stanford JL, Just JJ, Gibbs M, et al. Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: molecular markers of prostate cancer risk [J]. Cancer Res, 1997, 57(6): 1194-1198.
- [31] Hakimi JM, Schoenberg MP, Rondinelli RH, et al. Androgen receptor variants with short glutamine or glycine repeats may identify unique subpopulations of men with prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 1997, 3(9): 1599-1608.