

• 论 著 •

基质金属蛋白酶-1、7 启动子基因多态性与宫颈癌易感性的 Meta 分析

朱 雯¹, 江 澄^{2△}

(1. 江苏省无锡市中医医院检验科 214071; 2. 江苏省无锡市人民医院医学检验科 214023)

摘要:目的 应用 Meta 分析研究基质金属蛋白酶(MMP)-1-1607bp1G/2G、-7-181bpA/G 启动子基因多态性与宫颈癌易感性的相关性。方法 检索数据库中符合纳入 MMP-1-1607bp1G/2G、MMP-7-181bpA/G 启动子基因多态性与宫颈癌易感性关系的病例对照研究,基因多态性与易感性的关系采用合并优势比(OR)及 95%可信区间(CI)表示,使用 RevMan5.0 对数据进行分析。结果 共纳入 6 项研究,包括 MMP-1 的 4 项,MMP-7 的 2 项。Meta 分析显示,MMP-1-1607bp1G/2G 在 1G/1G+1G/2G:2G/2G 模型下 OR 为 0.76 (95%CI=0.51~1.13, P=0.17),1G/1G:2G/2G 时 OR 为 0.72 (95%CI=0.42~1.23, P=0.42),1G:2G 时 OR 为 0.79 (95%CI=0.57~1.09, P=0.15),差异均无统计学意义(P>0.05);MMP-7-181bpA/G 在 AA+AG:GG 模型 OR 为 0.47 (95%CI=0.30~0.74, P=0.001),AA:GG 时 OR 为 0.43 (95%CI=0.26~0.74, P=0.002),A:G 时 OR 为 0.77 (95%CI=0.62~0.94, P=0.02),差异均有统计学意义(P<0.05)。结论 MMP-7-181bpA/G 启动子基因多态性与宫颈癌易感性有关,A 等位基因是保护性因子。目前的文献尚不能证实 MMP-1-1607bp1G/2G 与宫颈癌易感性的相关性。

关键词:宫颈癌; 遗传多态性; 基质金属蛋白酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.19.016

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)19-2699-03

Meta analysis on gene polymorphism of Matrix metalloproteinase-1,-7 in promoter regions and the susceptibility of cervical cancer

ZHU Wen¹, JIANG Cheng^{2△}

(1. Department of Medical Laboratory, Wuxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuxi, Jiangsu 214071, China;

2. Department of Medical Laboratory, Wuxi People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214023, China)

Abstract: Objective To evaluate the association between genetic polymorphisms in promoter regions of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1)-1607bp1G/2G, matrix metalloproteinase-7 (MMP-7)-181-bpA/G and susceptibility of cervical cancer using Meta-analysis. **Methods** Relevant studies that had relationships of the polymorphism in promoter regions of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1)-1607bp1G/2G, matrix metalloproteinase-7 (MMP-7)-181-bpA/G and susceptibility of cervical cancer were collected as case-control groups. RevMan5.0 software was applied to analyze the odds ratios (OR) and 95% confidence intervals(CI) of the association between polymorphisms and susceptibility of cervical cancer. **Results** Finally, 6 studies were selected, containing 4 studies of MMP-1 and 2 studies of MMP-7. For MMP-1-1607bp1G/2G, OR was 0.76 (95%CI=0.51-1.13, P=0.17) under 1G/1G+1G/2G:2G/2G model, OR was 0.72 (95%CI=0.42-1.23, P=0.42) under 1G/1G:2G/2G model, OR was 0.79 (95%CI=0.57-1.09, P=0.15) under 1G:2G model, it was concluded that there was no statistical significance between them. For MMP-7-181bpA/G, OR was 0.47 (95%CI=0.30-0.74, P=0.001) under AA+AG:GG model, OR was 0.43 (95%CI=0.26-0.74, P=0.002) under AA:GG model, OR was 0.77 (95%CI=0.62-0.94, P=0.02) under A:G model, there were statistical significance differences under all models. **Conclusion** Polymorphisms in promoter of MMP-7-118bpA/G are associated with the susceptibility of cervical cancer and an allele is a protective factor. It is still not confirmed that significant association between the MMP-1-1607bp1G/2G and susceptibility to cervical cancer exists in current literature.

Key words: cervical cancer; genetic polymorphism; matrix metalloproteinase

目前宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率在女性生殖器官恶性肿瘤中居首位,死亡率占总恶性肿瘤的第 4 位。基质金属蛋白酶(MMP)是一种重要的、能够降解细胞外基质成分的水解酶,与肿瘤密切相关,同时还参与调节各种细胞的增殖、凋亡及免疫监视^[1]。研究发现 MMP 家族共有 26 个成员,分别编码 MMP1~26,多个 MMP 存在基因的多态性,如 MMP-1 启动子第 1 607 位点有时会缺失 1 个鸟嘌呤(G)或插入 1 个 G 等位基因,可有 3 种基因型:1G/1G、1G/2G、2G/2G;另外 MMP-7 启动子区域的第 181 位点出现腺嘌呤(A)被 G 替代,形成 AA、AG、GG 3 种基因型^[2]。基于 MMP-1-1607bp1G/2G、MMP-7-181 A/G 多态性与宫颈癌易感性的关系的研究已有相关报道,但结果缺乏一致性,现应用 Meta 分析进行系统评价,报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索 根据主题词并列检索 PubMed、Embase 等外

文数据库和中国知网、万方等中文数据库。英文检索词是 polymorphism、matrix metalloproteinase or MMP、cervical cancer or cervical carcinoma;中文检索词是多态性、基质金属蛋白酶、宫颈癌。检索 1994 年 1 月至 2016 年 2 月的文献,末次时间为 2016 年 3 月 25 日。

1.2 文献纳入标准 (1)文献类型为病例对照研究。(2)MMP 多态性局限在 MMP-1-1607bp1G/2G 或 MMP-7-118bpA/G。(3)文献需提供各基因型分布的具体数据。(4)文献用中文或英文描述。重复发表的文献,本组仅纳入评价质量高者。

1.3 文献质量评价 (1)实验设计是否科学。(2)病例组及对照组诊断及区分标准是否明确。(3)分子生物学方法是否科学合理。(4)统计学方法是否恰当。(5)文献是否为论著。每篇文献只要符合 1 个方面即得 1 分,总分大于或等于 3 分为质量合格文献^[3]。不合格文献不予纳入。

1.4 文献资料选取 第一作者姓名,文献发表年限,研究人群国籍,病例组标本来源,标本量,各基因型数量。

1.5 统计学处理 采用 RevMan5.0 统计软件进行数据分析。纳入文献使用异质性检验,各文献之间 $P>0.10$ 且 $I^2<50\%$,则为无异质性,再应用固定效应模型(fix model);各文献 $P\leq 0.10$ 且 $I^2>50\%$,则存在异质性,运用随机效应模型(random model)。效应值采用合并优势比(OR)及 95%可信区间(95%CI)表示,绘制森林图。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献纳入情况 根据 PRISMA 标准流程^[4]进行文献检索及纳入。共纳入 7 篇文献,排除其中因重复发表的 1 篇文献,最终共纳入 6 篇文献,其中 MMP-1 的 4 篇,MMP-7 的 2 篇^[5-11]。对于 MMP-1,病例组有 733 例,对照组 910 例;对于

MMP-7,病例组 367 例,对照组 352 例。见表 1。

2.2 MMP-1 分析结果 1G/1G+1G/2G:2G/2G 时 OR 为 0.76 (95%CI=0.51~1.13, $P=0.17$),1G/1G:2G/2G 时 OR 为 0.72 (95%CI=0.42~1.23, $P=0.42$),1G:2G 时 OR 为 0.79 (95%CI=0.57~1.09, $P=0.15$),差异均无统计学意义($P>0.05$),因此尚不能证实 MMP-1-1607bp1G/2G 基因多态性与宫颈癌发病风险的相关性。见表 2、3。

2.3 MMP-7 分析结果 AA+AG:GG 时 OR 为 0.47 (95%CI=0.30~0.74, $P=0.001$),AA:GG 模型时 OR 为 0.43 (95%CI=0.26~0.74, $P=0.002$),A:G 时 OR 为 0.77 (95%CI=0.62~0.94, $P=0.02$),差异均有统计学意义($P<0.05$),证实 MMP-7-118bpA/G 多态性与宫颈癌发生相关,A 等位基因是保护性因子。见表 4、5。

表 1 文献基本信息

作者姓名	发表年份(年)	研究对象国籍	基因多态性	标本类型	样本量(宫颈癌组/对照组)	文献质量(分)
Nishioka 等 ^[5]	2003	日本	MMP-1	静脉血	109/150	5
Ju 等 ^[6]	2005	韩国	MMP-1	病理组织	232/332	5
Lai 等 ^[7]	2005	中国台湾	MMP-1	病理组织	332/332	5
韩海琼等 ^[8]	2009	中国	MMP-1	静脉血	60/96	3
Sing 等 ^[9]	2008	印度	MMP-7	静脉血	150/162	4
Wu 等 ^[10]	2011	中国	MMP-7	静脉血	101/190	4

表 2 MMP-1-1607bp1G/2G 基因型及等位基因分布结果

作者姓名	病例组				对照组			
	1G/1G	1G/2G	2G/2G	2G 等位基因频率(%)	1G/1G	1G/2G	2G/2G	2G 等位基因频率(%)
Nishioka 等 ^[5]	13	44	52	59.7	30	56	64	52.4
Ju 等 ^[6]	26	101	105	57.8	33	154	145	56.9
Lai 等 ^[7]	45	146	141	54.4	43	148	141	54.6
韩海琼等 ^[8]	6	14	40	75.4	20	40	36	47.4

表 3 MMP-1-1607-1G/2G 不同对照模型 Meta 分析结果

1G/1G+1G/2G:2G/2G		1G/1G:2G/2G		1G:2G	
OR(95%CI)	$P^1(P^2)$	OR(95%CI)	$P^1(P^2)$	OR(95%CI)	$P^1(P^2)$
0.76(0.51~1.13)	0.17(0.01)	0.72(0.42~1.23)	0.23(0.05)	0.79(0.57~1.09)	0.15(0.005)

注: P^1 表示效应模型 P 值; P^2 表示异质性检验 P 值。

表 4 MMP-7-181A/G 基因型及等位基因分布结果

作者姓名	病例组				对照组			
	AA(n)	AG(n)	GG(n)	G 等位基因频率(%)	AA(n)	AG(n)	GG(n)	G 等位基因频率(%)
Singh 等 ^[9]	37	69	44	38.1	49	82	31	25.6
Wu 等 ^[10]	113	84	20	11.4	101	84	5	3.4

表 5 MMP-7-181A/G 不同对照模型 Meta 分析结果

AA+AG:GG		AA:GG		A:G	
OR(95%CI)	$P^1(P^2)$	OR(95%CI)	$P^1(P^2)$	OR(95%CI)	$P^1(P^2)$
0.47(0.30~0.74)	0.001(0.18)	0.43(0.26~0.74)	0.002(0.29)	0.77(0.62~0.97)	0.02(0.60)

注: P^1 表示效应模型 P 值; P^2 表示异质性检验 P 值。

3 讨 论

MMP-1 又称胶原酶-1,在 MMP 家族中研究较多,其由内皮细胞、基质细胞、上皮细胞产生,能降解胶原纤维^[12]。MMP-

1 与肿瘤侵袭有关,在肿瘤发生时高表达,对肿瘤的形成有促进作用。Liu 等^[13]证实基因型 2G/2G 的中国人患肺癌的风险是基因型 1G/1G 的 1.71 倍,Zhou 等^[14]发现美国乳腺癌患者

2G 与 MMP-1 的表达及癌症预后紧密相关。MMP-1 导致肿瘤的原因,可能是 MMP-1 启动子第 1 607 位点基础序列是 5'-GA-3',如果插入鸟嘌呤形成 5'-GGA-3',其是转录因子 Ets 的结合位点,两者结合使得 MMP-1 转录水平增高,促进肿瘤形成。

本研究存在 2 个局限性:(1)语言限制,只纳入了东亚地区人群而未纳入全球其他地区人群,相关文献较少。(2)未考虑影响因素,包括病例组和对照组的年龄分布、体质量、饮食习惯等。因此本组尽管不能证实 MMP-1-1607bp1G/2G 多态性与宫颈癌易感性有关,但也不能排除两者之间不存在相关性。

MMP-7 又称基质溶解因子,是 MMP 家族里相对分子质量最小的蛋白酶,有广泛的底物特异性,能降解弹性蛋白、蛋白多糖、纤连蛋白、Ⅳ型胶原^[15-16]。MMP-7 过表达与上皮恶性肿瘤细胞有关。高表达的 MMP-7-181 G 等位基因可以改变细胞表面信号,包括细胞增殖、侵袭、凋亡过程,导致拥有高表达 MMP-7-181 G 的个体更易恶性转变^[17]。Kesh 等^[18]研究表明,印度人 GG 基因型胃癌发病风险是 AA 基因型的 1.9 倍。本研究结果显示,宫颈癌 A 等位基因是保护性因子而 G 是危险因子。

综上所述,MMP-7-181bpA/G 启动子基因多态性与宫颈癌易感性有关,A 等位基因是保护性因子。目前的文献尚不能证实 MMP-1-1607bp1G/2G 与宫颈癌易感性的相关性。

参考文献

- [1] Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression[J]. Nat Rev Cancer, 2002,2(3):161-174.
- [2] Ye S. Polymorphism in matrix metalloproteinase gene promoters: implication in regulation of gene expression and susceptibility of various diseases[J]. Matrix Biology, 2000,19(7):623-629.
- [3] 邹力,李法琦,周平. 缓激肽 β_2 受体基因-58T/C 多态性与高血压病发病风险的 Meta 分析[J]. 重庆医科大学学报, 2010,35(10):1555-1559.
- [4] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. 系统综述和荟萃分析优先报告的条目:PRISMA 声明[J]. 中西医结合学报, 2009,7(9):889-896.
- [5] Nishioka Y, Sagae S, Nishikawa A, et al. A relationship between Matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) promoter polymorphism and cervical cancer progression[J]. Cancer Lett, 2003,200(1):49-55.
- [6] Ju W, Kang S, Kim JW, et al. Promoter polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 and risk of cervical cancer in Korean women[J]. Cancer Lett, 2005, 217(2): 191-196.
- [7] Lai HC, Chu CM, Lin YW, et al. Matrix metalloproteinase 1 gene polymorphism as a prognostic predictor of invasive

- cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2005,96(2):314-319.
- [8] 韩海琼,邵淑丽,韩爱红. 基质金属蛋白酶-1 单核苷酸多态性在宫颈癌中的表达及临床意义[J]. 中国药物与临床, 2009,9(2):125-126.
- [9] Singh H, Jain M, Mittal B. MMP-7 (-181A>G) promoter polymorphisms and risk for cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2008,110(1):71-75.
- [10] Wu S, Lu S, Tao H, et al. Correlation of polymorphism of IL-8 and MMP-7 with occurrence and lymph node metastasis of early stage cervical cancer[J]. Journal of Huazhong University of Science and Technology-Medical Sciences, 2011,31(1):114-119.
- [11] 陶慧娟,吴素慧,张莉,等. 白细胞介素-8 和基质金属蛋白酶-7 基因多态性与山西地区早期宫颈癌发病风险的相关性研究[J]. 中国药物与临床, 2010,10(8):852-854.
- [12] Rutter JL, Mitchell TI, Buttice G, et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription[J]. Cancer Res, 1998,58(23):5321-5325.
- [13] Liu L, Wu J, Wu C, et al. A functional polymorphism (-1607 1G→2G) in the matrix metalloproteinase-1 promoter is associated with development and progression of lung cancer[J]. Cancer, 2011,117(22):5172-5181.
- [14] Zhou J, Brinckerhoff C, Lubert S, et al. Analysis of matrix metalloproteinase-1 gene polymorphisms and expression in benign and malignant breast tumors[J]. Cancer Invest, 2011,29(9):599-607.
- [15] Miyazaki K, Hattori Y, Umenishi F, et al. Purification and characterization of extracellular matrix-degrading metalloproteinase, matrin (pump-1), secreted from human rectal carcinoma cell line[J]. Cancer Res, 1990, 50(24): 7758-7764.
- [16] Wilson CL, Matrisian LM. Matrilysin: an epithelial matrix metalloproteinase with potentially novel functions[J]. Int J Biochem Cell Biol, 1996,28(2):123-136.
- [17] Holler N, Tardivel A, Kovacsics-Bankowski M, et al. Two adjacent trimeric Fas ligands are required for Fas signaling and formation of a death-inducing signaling complex[J]. Mol Cell Biol, 2003,23(4):1428-1440.
- [18] Kesh K, Subramanian L, Ghosh N, et al. Association of MMP7-181A→G promoter polymorphism with gastric cancer risk; influence of nicotine in differential allele-specific transcription via increased phosphorylation of cAMP-response element-binding protein (CREB) [J]. J Biol Chem, 2015,290(23):14391-14406.

(收稿日期:2016-02-12 修回日期:2016-04-16)

(上接第 2698 页)

- Med Mycol, 2016,54(1):89-96.
- [9] 韩慧,胡子有,吴炳义. 荧光定量 PCR 和环介导等温扩增方法检测隐球菌 CAP10 基因的比较研究[J]. 南方医科大学学报, 2012,32(6):817-820.
- [10] Susever S, Yeenolu Y. Evaluation of the significance of molecular methods in the diagnosis of invasive fungal infections: comparison with conventional methods[J]. Mik-

- robiyol Bul, 2011,45(2):325-335.
- [11] Han H, Hu Z, Sun S, et al. Simultaneous detection and identification of bacteria and fungi in cerebrospinal fluid by TaqMan probe-based real-time PCR[J]. Clin Lab, 2014, 60(8):1287-1293.

(收稿日期:2016-02-13 修回日期:2016-04-24)