

• 论 著 •

中国人群 let-7 基因 rs10877887 多态性与癌症风险相关性的 Meta 分析*

许桂平¹, 赵清^{2#}, 王玘², 张利军², 谢文跃³, 周华², 陈世知², 武丽芳^{2△}

(1. 重庆医科大学附属第二医院: 1. 输血科; 2. 检验科; 3. 肿瘤科, 重庆 400010)

摘要:目的 评价中国人群 let-7 基因 rs10877887 多态性与癌症风险之间的相关性。方法 通过检索 PubMed、Embase、万方数据库中的相关文献(检索日期截止到 2016 年 12 月 31 日),共纳入 4 个符合标准的病例-对照研究,包含 2 754 例病例和 3 481 例对照。采用优势比(OR)和 95%可信区间(95%CI)进行 let-7 基因 rs10877887 多态性与癌症风险之间的相关性评价,同时也对敏感性和发表偏倚进行分析。结果 Meta 分析结果表明,在 Dominant 模型(CC+CT vs. TT)下,let-7 基因 rs10877887 多态性与癌症风险之间存在显著相关性(CC+CT vs. TT;OR=0.90,95%CI=0.82~1.00,P=0.048),可降低癌症发生的总体风险。结论 基于目前研究的 Meta 分析结果表明,中国人群中 let-7 基因 rs10877887 多态性与癌症风险具有显著相关性,可降低癌症发生的总体风险。

关键词:let-7; rs10877887; 癌症; 单核苷酸多态性; Meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.08.004

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)08-1019-04

Association between let-7 gene rs10877887 polymorphism and cancer risk in the Chinese population: A meta-analysis*

XU Gui ping¹, ZHAO Qing^{2#}, WANG Ding², ZHANG Lijun², XIE Wenyue³, ZHOU Hua², CHEN Shizhi², Wu Lifang^{2△}

(1. Transfusion Department; 2. Department of Laboratory Medicine; 3. Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To evaluate the relationship between the let-7 rs10877887 polymorphism and cancer risk in the Chinese population. Methods We searched all relevant studies published on association between the let-7 rs10877887 polymorphism and cancer risk in PubMed, Embase and Wanfang databases up to December 31, 2016 were searched. A total of 4 case-control studies comprising 2 754 cases and 3 481 controls were included in this meta-analysis. The pooled odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) were calculated to examine the strength of the association. Sensitivity analyses were performed to assess the stability of the results, publication bias was also assessed. Results The pooled results showed that there was a significant association between the let-7 rs10877887 polymorphism and overall cancer risk under the dominant model (CC+CT vs. TT; OR=0.90, 95%CI=0.82-1.00, P=0.048). Conclusion Base on present studies, the results of this meta-analysis indicated that there is a significant association between the let-7 rs10877887 polymorphism and overall cancer risk in the Chinese population, the let-7 rs10877887 polymorphism could decrease the risk of cancer.

Key words: let-7; rs10877887; polymorphism; cancer; meta-analysis

癌症发病率和病死率在全世界逐年增加,严重影响人类健康,并给社会造成巨大的经济负担^[1]。癌症被认为是遗传和环境共同作用的结果^[2],单核苷酸多态性(SNP)是个体之间最常见的遗传变异,因此目前许多科学家致力于研究基因多态性与癌症之间的关系。micro RNA(miRNA)是内源性小的非编码 RNA(含 20~23 个核苷酸),可以通过与靶基因 miRNA 的 3' 非翻译区的碱基进行配对,在转录后水平上负调节基因表达^[3]。miRNA 可参与各种生理和病理通路调节,如细胞分化,细胞增殖和肿瘤发生^[3]。Let-7 是第一个已知的人类 miRNA,也是目前研究最广泛的 miRNA 之一^[4]。Let-7 可通过靶向调节多种基因而抑制肿瘤,并且在多种癌症细胞中低表达^[5]。rs10877887 是位于 let-7 启动子区域的 SNP,它与多种疾病如抑郁症、代谢综合征、癌症等风险相关^[6-14],并且与肝癌生存期有相关性^[15]。目前有许多研究报道中国人群中 let-7 基因 rs10877887 多态性与癌症风险的相关性^[7-13],但结论并不一

致。为了对中国人群中 let-7 基因 rs10877887 多态性与癌症风险的之间相关性得到更确切的结论,笔者对此进行 Meta 分析。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略与纳入排除标准 在 PubMed、Embase 与万方数据库里检索关于“中国人群 let-7 基因 rs10877887 多态性与癌症相关性”的文献,检索日期截止到 2016 年 12 月 31 日。英文数据库检索的关键词或短语如下:“let-7/rs10877887”,“polymorphism/variant/mutation”与“cancer/carcinoma”;中文数据库检索的关键词或短语如下:“let-7/rs10877887”、“SNP/多态性”与“cancer/癌症/肿瘤”。

文献的纳入标准如下:(1)关于 let-7 基因 rs10877887 多态性与癌症关系的文章;(2)中文或英文文章;(3)实验设计为病例-对照研究;(4)研究对象为中国人群;(5)有足够的基因分型数据。

* 基金项目:国家自然科学基金青年项目(81601826);重庆市卫生和计划生育委员会医学科项目(2013-2-046);重庆市教育委员会科学与技术项目(KJ1400202)。

作者简介:许桂平,男,主管技师,主要从事基因多态性及癌症方向的研究。# 共同第一作者:赵清,女,主管技师,主要从事临床生物化学检验研究。△ 通信作者,E-mail:angelfang0408@163.com。

文献的排除标准如下:(1)重复的文章;(2)综述或非公开发表的文章;(3)关于动物实验的文章。

1.2 数据提取 由两名研究者根据制订的纳入排除标准,独立地进行文献筛查和数据提取,如有任何分歧,经进一步讨论后达成一致。提取的内容如下:第一作者、年份、基因检测方法、对照组来源、病例与对照组人数、基因分布频率。

1.3 质量评分 根据质量评价量表^[16],由另两名研究者独立评估研究的质量,如有分歧通过协商讨论来解决。文献根据病例来源、对照来源、用于确定基因型的标本类型、对照组基因分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡与标本总数 5 个标准进行打分,总分从 0 到 15 分^[16]。在病例来源标准中,病例来自人群/医院/病理档案/未描述,分别计 3/2/1/0 分;在对照来源标准中,对照来自人群/献血者/医院/未描述,分别计 3/2/1/0 分;用于确定基因型的标本类型标准中,标本来自正常组织或白细胞计 3 分,来自肿瘤组织或脱落细胞计 0 分;对照组基因分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡标准中,符合或不符合分别计 3 分或 0 分;标本总数标准中,总数 $\geq 1\ 000$ 计 3 分, $>500\sim<1\ 000$ 计 2 分, $>200\sim<500$ 计 1 分, <200 计 0 分。

1.4 统计学处理 所有的统计分析由 STATA12.0 软件完成,以优势比(OR)与其 95%可信区间(95%CI)作为指标,评价 let-7 基因 rs10877887 多态性与癌症风险的相关性,采用 5 种模型评价:Allele genetic 模型(C vs. T)、Homozygote 模型(CC vs. TT)、Heterozygote 模型(CT vs. TT)、Dominant 模型(CC+CT vs. TT)、Recessive 模型(CC vs. CT+TT)。采用 Z

检验评价合并效应量 OR 值的统计学意义。采用 Q 检验和 I^2 评价各研究之间的异质性,如果 $P\geq 0.1$,则认为研究之间无显著异质性,采用固定效应模型进行 OR 合并;如果 $P<0.1$,则认为研究之间有显著异质性,采用随机效应模型进行 OR 合并。使用 χ^2 检验检查对照组中的每个研究的 Hardy-Weinberg 平衡(HWE), $P<0.05$ 为显著不平衡。通过每次剔除一个单一研究来进行敏感性分析,以评估结果的稳定性。通过 Begg 检验和 Egger 检验评估发表偏倚。所有 P 值均为双侧,除异质性 P 值外, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 检索结果 通过对 PubMed、Embase 和万方数据库的检索共获得了 25 篇文献。根据纳入和排除标准,通过摘要筛选,得到 7 篇文献进入全文筛选。全文筛选中排除的文献如下:1 篇文献不是关于 rs10877887 与癌症风险,而是关于 rs10877887 与肝癌用药后的预后^[15];2 篇文献没有提供足够的基因型数据^[12-13]。最终,当前 Meta 分析共纳入 4 篇满足条件的文献^[7-10]。所纳入研究的一般特征见表 1。总的来说,这 4 个研究包括 2 754 例病例和 3 481 例对照。这些研究发表于 2011—2015 年,基因型在对照组中的分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡。本课题组同时对这些文献进行了质量评分^[16],质量评分的结果在 12~14 分,表明此 Meta 分析纳入的文献都有较高的质量,见表 1。纳入研究的基因型分布,病例和对照的等位基因频率见表 2。

表 1 Meta 分析所纳入文章的一般特征

第一作者	年份	癌症类型	基因型检测方法	对照组来源	样本数量(病例组/对照组, n/n)	HWE	质量评分(分)
黄芳等 ^[7]	2011	肝癌	TaqMan	HB	1 261/1 319	0.755	12
朱龙彪等 ^[8]	2014	头颈癌	TaqMan	PB	497/884	0.179	14
Zhang 等 ^[9]	2014	口腔癌	TaqMan	PB	378/716	0.205	14
Wang 等 ^[10]	2015	甲状腺癌	PCR-RFLP	PB	618/562	0.541	14

注:PCR-RFLP:PCR 限制性片段长度多态性;PB:来自人群(Population-based);HB:来自医院;HWE:Hardy-Weinberg 平衡。

表 2 let-7 基因 rs10877887 多态性病例组和对照组基因分布频率(n)

第一作者	基因型								等位基因频率			
	病例组				对照组				病例组		对照组	
	合计	TT	CT	CC	合计	TT	CT	CC	T	C	T	C
黄芳等 ^[7]	1 261	542	564	155	1 319	581	585	153	1 648	874	1 747	891
朱龙彪等 ^[8]	497	227	213	57	884	361	422	101	667	327	1 144	624
Zhang 等 ^[9]	378	172	165	41	716	291	343	82	509	247	925	507
Wang 等 ^[10]	618	325	224	69	562	262	248	52	874	362	772	352

2.2 Meta 分析 Meta 分析结果表明,在 Dominant 模型(CC+CT vs. TT)下,let-7 基因 rs10877887 多态性与癌症风险之间存在显著相关性(CC+CT vs. TT;OR=0.90,95%CI=0.82~1.00, $P=0.048$),见表 3 和图 1,可以降低癌症发生的总体风险。

2.3 敏感性分析与发表偏倚 通过每次剔除一个单一研究来进行敏感性分析,以评估结果的稳定性。敏感性分析中,发现在 Allele 模型(C vs. T)与 Heterozygote 模型(CT vs. TT)中,剔除黄芳等^[7]这一研究对总体 Meta 分析结果稳定性有影响

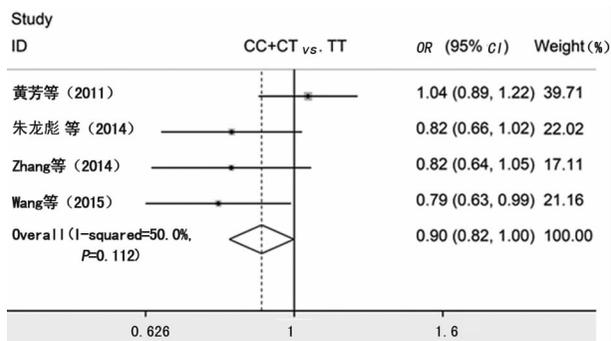
(见图 2),剔除这一研究后,在 Allele 模型(C vs. T)与 Heterozygote 模型(CT vs. TT)下,let-7 基因 rs10877887 多态性与癌症风险具有显著相关性(C vs. T;OR=0.90,95%CI=0.81~0.99, $P=0.037$;CT vs. TT;OR=0.78,95%CI=0.68~0.90, $P=0.001$),而在而其他单一研究的剔除对结果的稳定性并无影响(见图 2)。这表明本 Meta 分析结果在 Allele 模型与 Heterozygote 模型下不稳定,而在 Homozygote 模型、Dominant 模型与 Recessive 模型下稳定。同时进行 Begg 检验和 Egger 检验,以评估可能存在的发表偏倚。Egger 检验表明在 Allele 模

型 (C vs. T) 与 Dominant 模型 (CC+CT vs. TT) 下存在显著的发表偏倚 (C vs. T: $P=0.018$; CC+CT vs. TT: $P=0.041$, 见表 4)。

表 3 let-7 基因 rs10877887 多态性与癌症风险相关性的 meta 分析结果

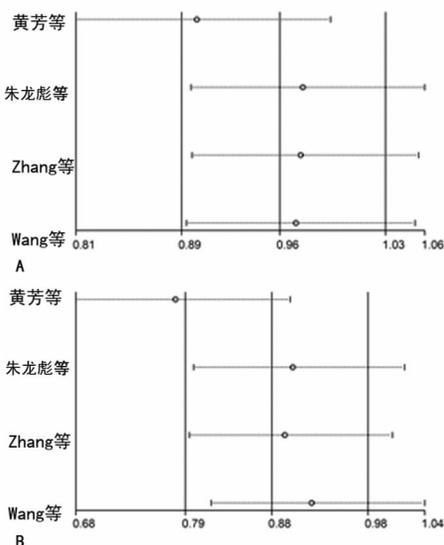
基因模型	相关性分析			异质性分析		效应模型
	OR	95%CI	P	I ² (%)	P	
C vs. T	0.96	0.89~1.03	0.256	15.9	0.312	F
CC vs. TT	1.00	0.84~1.18	0.985	0.0	0.689	F
CT vs. TT	0.85	0.72~1.01	0.064	56.7	0.074	R
CC+CT vs. TT	0.90	0.82~1.00	0.048	50.0	0.112	F
CC vs. CT+TT	1.06	0.90~1.24	0.478	0.00	0.789	F

注: F 为固定效应模型; R 为随机效应模型。



注: 正方形和水平线代表每个研究相应的 OR 和 95%CI, 正方形的面积反映了权重, 菱形表示合并的 OR 和 95%CI。

图 1 Dominant 模型下 let-7 基因 rs10877887 多态性与癌症风险相关性的森林图



注: A 为 Allele 模型 (C vs. T); B 为 Heterozygote 模型 (CT vs. TT)。

图 2 敏感性分析图

表 4 发表偏倚的 Egger 与 Begg 检验结果

基因模型	Egger's 检验			Begg's 检验 P
	t	95%CI	P	
C vs. T	-7.27	-7.386~-1.892	0.018	0.308
CC vs. TT	-1.45	-8.191~4.065	0.284	0.308

续表 4 发表偏倚的 Egger 与 Begg 检验结果

基因模型	Egger's 检验			Begg's 检验 P
	t	95%CI	P	
CT vs. TT	-3.42	-14.283~1.629	0.076	0.734
CC+CT vs. TT	-4.81	-11.568~-0.640	0.041	0.734
CC vs. CT+TT	-0.12	-7.455~7.056	0.917	0.734

3 讨论

根据 GLOBOCAN(全球肿瘤流行病学统计数据)估计,2012 年全球约有 1 410 万新发癌症病例,约 820 万病例死亡于癌症^[1]。癌症是遗传和环境共同作用的结果;家族性癌症主要基于遗传因素,而环境因素是散发性癌症的主要原因^[2]。然而,遗传和环境因素在癌症研究中都非常重要。SNP 是个体之间最常见的遗传变异,miRNA 中的 SNP 被报道与多种癌症风险相关。

Let-7 被视为肿瘤抑制 miRNA,let-7 家族成员在多种肿瘤组织较于正常组织中表达较低^[5],有研究表明 let-7 家族成员的丢失是低分化癌的标志,可以预测预后不良^[17]。let-7 与癌症相关的靶向蛋白和通路包括 RAS, HMGA2, MYC, JAK-STAT3^[5,18]等。所有影响 let-7 表达及其与靶蛋白相互作用的 SNP 位点均可能与癌症发生发展相关。

rs10877887 多态性位点位于 let-7 基因的启动子区,目前已经报道其与抑郁症、代谢综合征、癌症等多种疾病相关^[6-15]。对中国人群中 let-7 基因 rs10877887 多态性与癌症的相关性报道,目前研究结论并不一致。如 Wang 等^[10]报道在多种模型下 rs10877887 多态性可以减少甲状腺癌的风险;而黄芳等^[7]报道 rs10877887 多态性与肝癌未见相关性。特定 SNP 与不同类型癌症风险关系具有一定的异质性,但仍然有许多报道表明,部分 SNP 与癌症总体风险具有相关性,这些 SNP 往往较为关键,对其进行系统性分析可以为之后的研究提供重要依据^[19-20]。为了积累目前的研究数据,分析中国人群中 let-7 基因 rs10877887 多态性与癌症总体风险的相关性,课题组进行了此 Meta 分析。在此 Meta 分析中,本研究发现 Dominant 模型 (CC+CT vs. TT) 下,let-7 基因 rs10877887 多态性与癌症风险之间存在显著相关性,可降低癌症发生的总体风险。

本研究在以下方面有一些局限性。首先,这项 Meta 分析仅包括 PubMed、Embase 和万方数据库中英文和中文的研究,这意味着可能忽略了其他数据库和语言的一些研究;其次,由于 Meta 分析纳入的文献数量与癌症类型有限,存在对敏感性有影响的单一研究(图 2),并且具有发表偏倚(表 4),在未来需要更大样本量,对更多类型癌症的研究得出更全面的结论;第三,同样由于纳入的研究数量有限,此 Meta 分析没有考虑基因与基因,或基因与环境相互作用因素的影响。

总之,本研究分析结果表明,中国人群中 let-7 基因 rs10877887 多态性与癌症风险具有显著相关性,可降低癌症发生的总体风险。但基于 Meta 分析纳入的有限样本量和癌症类型,今后需要更大样本量,更多种类癌症的研究来进一步验证 let-7 基因 rs10877887 多态性与癌症风险之间的关联。

参考文献

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.

- [2] Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(2): 78-85.
- [3] Mohr AM, Mott JL. Overview of microRNA biology[J]. *Semin Liver Dis*, 2015, 35(1): 3-11.
- [4] Lee H, Han S, Kwon CS, et al. Biogenesis and regulation of the let-7 miRNAs and their functional implications[J]. *Protein Cell*, 2016, 7(2): 100-113.
- [5] Wang T, Wang G, Hao D, et al. Aberrant regulation of the LIN28A/LIN28B and let-7 loop in human malignant tumors and its effects on the hallmarks of cancer[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 125.
- [6] Liang Y, Zhao G, Sun R, et al. Genetic variants in the promoters of let-7 family are associated with an increased risk of major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2015, 183: 295-299.
- [7] 黄芳, 胡铃敏, 刘继斌, 等. let-7 启动子区基因多态性与肝细胞肝癌遗传易感性的关联[J]. *中华预防医学杂志*, 2011, 45(12): 1093-1098.
- [8] 朱龙彪, 袁华, 张宇, 等. let-7 基因多态与中国汉族人群头颈癌易感性的关联研究[J]. *口腔生物医学*, 2014, 5(2): 57-60.
- [9] Zhang Y, Zhu L, Wang R, et al. Genetic variants in let-7/Lin28 modulate the risk of oral cavity cancer in a Chinese Han population[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 7434.
- [10] Wang Y, Wei T, Xiong J, et al. Association between genetic polymorphisms in the promoter regions of let-7 and risk of papillary thyroid carcinoma: A case-control study[J]. *Medicine*, 2015, 94(43): e1879.
- [11] 谢钰珍. let-7 启动子区域核苷酸多态性与非小细胞肺癌易感性的相关性研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- [12] Sui ZY, Li J, Cheng GL, et al. A single nucleotide polymorphism in the promoter region (rs10877887) of let-7 is associated with hepatocellular carcinoma in a Chinese population [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(2): gmr15027661.
- [13] Shen LQ, Xie YZ, Qian XF, et al. A single nucleotide polymorphism in the promoter region of let-7 family is associated with lung cancer risk in Chinese[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 4504-4512.
- [14] Yan YX, Wu LJ, Zhang J, et al. Let-7 related genetic variation and risk of metabolic syndrome in a Chinese population[J]. *Endocr J*, 2015, 62(10): 887-896.
- [15] Xie K, Liu J, Zhu L, et al. A potentially functional polymorphism in the promoter region of let-7 family is associated with survival of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Epidemiol*, 2013, 37(6): 998-1002.
- [16] Tian X, Dai S, Sun J, et al. Association between TP53 Arg72Pro polymorphism and leukemia risk: a meta-analysis of 14 case-control studies [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: e24097.
- [17] Shell S, Park SM, Radjabi AR, et al. Let-7 expression defines two differentiation stages of cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(27): 11400-11405.
- [18] Sun X, Liu J, Xu C, et al. The insights of Let-7 miRNAs in oncogenesis and stem cell potency[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(9): 1779-1788.
- [19] Wang MJ, Luo YJ, Shi ZY, et al. The associations between MDM4 gene polymorphisms and cancer risk[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34): 55611-55623.
- [20] Xu C, Zhu J, Fu W, et al. MDM4 rs4245739 A > C polymorphism correlates with reduced overall cancer risk in a meta-analysis of 69477 subjects[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(44): 71718-71726.

(收稿日期: 2016-09-12 修回日期: 2016-11-13)

(上接第 1018 页)

- Biol*, 2013, 45(11): 2519.
- [3] Li Y, Zhang Q, Du Z, et al. MicroRNA 200a inhibits erythroid differentiation by targeting PDCD4 and THRB[J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(1): 50-64.
- [4] Li Y, Bai H, Zhang Z, et al. The Up-Regulation of miR-199b-5p in Erythroid Differentiation Is Associated with GATA-1 and NF-E2[J]. *Mol Cells*, 2014, 37(3): 213-219.
- [5] Obeidi N, Pourfathollah AA, Soleimani M, et al. The Effect of Mir-451 Upregulation on Erythroid Lineage Differentiation of Murine Embryonic Stem Cells[J]. *Cell J*, 2016, 18(2): 165-178.
- [6] Li Y, Liu S, Sun H, et al. miR-218 Inhibits Erythroid Differentiation and Alters Iron Metabolism by Targeting ALAS2 in K562 Cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12): 28156-28168.
- [7] Sun Z, Wang Y, Han X, et al. miR-150 inhibits terminal erythroid proliferation and differentiation[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(40): 43033-43047.
- [8] Sarakul O, Vattanaviboon P, Tanaka Y, et al. Enhanced erythroid cell differentiation in hypoxic condition is in part contributed by miR-210[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2013, 51(2): 98.
- [9] Lulli V, Romania P, Morsilli O, et al. MicroRNA-486-3p Regulates γ -Globin Expression in Human Erythroid Cells by Directly Modulating BCL11A[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60436.
- [10] Alijani S, Alizadeh S, Kazemi A, et al. Evaluation of the Effect of miR-26b Up-Regulation on HbF Expression in Erythroleukemic K-562 Cell Line [J]. *Avicenna J Med Biotechnol*, 2014, 6(1): 53-56.

(收稿日期: 2016-10-14 修回日期: 2016-12-25)

