

• 论 著 •

LncRNA H19 基因多态性与乳腺癌遗传易感性关联的 Meta 分析

李晓波¹, 李 婷², 白素琴¹, 张清雯¹

西安交通大学医学院附属 3201 医院: 1. 微生物免疫检验科分子诊断实验室;
2. 临床医学检验科, 陕西汉中 723000

摘 要:**目的** 系统评价长链非编码 RNA(LncRNA) H19 基因 rs217727 和 rs2839698 单核苷酸多态性(SNP)位点与乳腺癌遗传易感性的关系。**方法** 检索 PubMed、Embase、Elsevier、中国知网(CNKI)、万方数据库、维普(VIP)数据库,收集关于 LncRNA H19 基因多态性与乳腺癌遗传易感性相关的病例对照研究。采用 STATA12.0 软件 Meta-analysis 模块进行 LncRNA H19 基因多态性与乳腺癌遗传易感性关联的 Meta 分析。**结果** 关于 rs217727 SNP 位点的 5 篇文献共纳入乳腺癌患者 3 178 例,健康对照者 3 392 例;关于 rs2839698 SNP 位点的 3 篇文献共纳入乳腺癌患者 2 607 例,健康对照者 2 827 例。Meta 分析结果显示,rs217727 与 rs2839698 SNP 位点 4 种遗传学模式[等位基因(T *vs.* C)、加性模式(TT *vs.* CC)、隐性模式(TT *vs.* CT+CC)、显性模式(TT+CT *vs.* CC)]在病例组与对照组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。人群分层研究显示,中国汉族人群和伊朗人群 rs217727 SNP 位点 4 种遗传学模式在病例组与对照组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。中国汉族人群 rs2839698 SNP 位点 4 种遗传学模式在病例组与对照组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。伊朗人群 rs2839698 SNP 位点 4 种遗传学模式在病例组与对照组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 中国汉族人群 LncRNA H19 基因 rs217727 和 rs2839698 SNP 位点 4 种遗传学模式与乳腺癌遗传易感性无关。

关键词: 乳腺癌; 长链非编码 RNA H19 基因; 单核苷酸多态性; Meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.12.023 **中图法分类号:**R737.9

文章编号:1673-4130(2021)12-1507-06 **文献标志码:**A

Meta analysis of the association between LncRNA H19 gene polymorphism
and breast cancer genetic susceptibility

LI Xiaobo¹, LI Ting², BAI Suqin¹, ZHANG Qingwen¹

1. Molecular Diagnostic Laboratory, Department of Microbiology and Immunology; 2. Department of
Clinical Laboratory, 3201 Hospital Affiliated to Medical College of Xi'an Jiaotong
University, Hanzhong, Shaanxi 723000, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the relationship between the rs217727 and rs2839698 single nucleotide polymorphism (SNP) sites of long non-coding RNA (LncRNA) H19 gene and the genetic susceptibility of breast cancer. **Methods** PubMed, Embase, Elsevier, CNKI, Wanfang database and VIP database were searched to collect case-control studies on the relationship between LncRNA H19 gene polymorphism and genetic susceptibility of breast cancer. Meta-analysis module of STATA12.0 software was used to analyze the association between LncRNA H19 gene polymorphism and genetic susceptibility of breast cancer. **Results** Five articles on rs217727 SNP site included 3 178 breast cancer patients and 3 392 healthy controls. Three articles on rs2839698 SNP site included 2 607 breast cancer patients and 2 827 healthy controls. The results of Meta-analysis showed that there was no significant difference between the case group and the control group of 4 genetic patterns of rs217727 and rs2839698 SNP sites [allele (T *vs.* C), additive (TT *vs.* CC), recessive (TT *vs.* CT + CC) and dominant (TT + CT *vs.* CC)] ($P>0.05$). The population stratification study showed that the 4 genetic patterns of rs217727 SNP site between the Chinese Han population and the Iranian population was not statistically different between the case group and the control group ($P>0.05$). The 4 ge-

作者简介: 李晓波,男,副主任技师,主要从事分子诊断研究。
本文引用格式: 李晓波,李婷,白素琴,等. LncRNA H19 基因多态性与乳腺癌遗传易感性关联的 Meta 分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42 (12): 1507-1512.

netic patterns of rs2839698 SNP site in the Chinese Han population was not statistically different between the case group and the control group ($P > 0.05$). The 4 genetic patterns at rs2839698 SNP site in Iranian population was compared between the case group and the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The 4 genetic patterns of LncRNA H19 gene rs217727 and rs2839698 SNP sites in Chinese Han population are not related to the genetic susceptibility of breast cancer.

Key words: breast cancer; long non-coding RNA H19 gene; single nucleotide polymorphism; Meta-analysis

乳腺癌是发生在乳腺上皮组织的恶性肿瘤,约占女性侵袭性肿瘤的 22.9%^[1]。国际癌症研究机构(IARC)预测,预计到 2040 年,全球乳腺癌诊断病例将达 300 万左右^[2]。近年来,我国乳腺癌患病率增长迅速,其中年轻人患病率比老年人患病率增长速度更快^[3-4]。GAGE 等^[5]研究发现,5%~10%的乳腺癌患者发病与遗传因素相关。随着乳腺癌家族中患者数量的增加,其家族新生儿的乳腺癌患病风险随之增加,并且病死率与家族中患病人数呈正相关^[6]。乳腺癌发病机制复杂,具体尚不明确,目前普遍认为其发病是基因突变和环境风险因素共同决定的^[7-8]。长链非编码 RNA(LncRNA)是一组长度超过 200 个碱基,不能翻译成蛋白质的非编码 RNA,其在细胞增殖、细胞周期调控、细胞分化调控、应激反应等多种生物学过程中发挥着重要作用,与肿瘤的发生密切相关^[9-11]。LncRNA H19 基因位于 11 号染色体短臂上(11p15.5),长度为 2.3 kb,其基因过表达与多种肿瘤的进展有关^[12-13]。单核苷酸多态性(SNP)作为最常见的遗传变异,在肿瘤研究中越来越受到重视^[14]。SNP 被发现能够预测肿瘤的发生风险和预后^[15-16]。近期研究发现,LncRNA H19 基因 rs217727 和 rs2839698 SNP 位点是乳腺癌的易感基因位点^[17-21],但上述位点与乳腺癌的相关性在不同人种、不同地区间存在较大差异。因此,本文对 LncRNA H19 基因 rs217727 和 rs2839698 SNP 位点与乳腺癌遗传易感性之间的关系进行了 Meta 分析。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 在英文数据库 PubMed、Embase、Elsevier 中检索关键词“breast cancer or carcinoma or tumor”“H19 or LncRNA H19 or Long noncoding RNA H19”“Polymorphism or SNP”“rs217727”“rs2839698”;在中文数据库维普(VIP)、中国知网(CNKI)、万方数据库中检索关键词“乳腺癌”“单核苷酸多态性”“H19 或 LncRNA H19 或 Long noncoding RNA H19”“rs217727”“rs2839698”。数据库检索时间截至 2020 年 4 月,语种包括英文和中文。

1.2 文献纳入和排除标准 纳入标准:(1)研究类型为病例对照研究,且病例组为乳腺癌患者,对照组为

健康对照者;(2)研究中包括了 rs217727 C>T 和 rs2839698 C>T SNP 位点,并且有基因型分类数据。排除标准:(1)重复发表或者数据不完整;(2)研究未设立对照组;(3)会议讨论、综述及 Meta 分析类文献;(4)基因型频率不符合哈迪-温伯格平衡定律。

1.3 纳入研究数据的提取 所有数据由 2 名研究人员独立提取,提取数据包括第一作者、文献发表时间、研究人群、对照组来源、基因分型方法、病例组与对照组的年龄与例数,以及 rs217727 和 rs2839698 SNP 位点基因型分布情况。如研究包含多种人群,应对不同人群数据分别抽提分类后再进行分析。

1.4 文献质量评价 根据 Cochrane 协作网推荐的纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对所有文献进行质量评价。NOS 评分标准由人群选择、病例组和对照组的可比性、暴露因素的测量 3 部分组成,包括 8 个项目,总分为 9 分。NOS 评分在 0~4 分为低质量研究文献,将 5~9 分的高质量研究文献纳入本研究。

1.5 统计学处理 Meta 分析使用 STATA12.0 软件 Meta-analysis 模块。分析 LncRNA H19 基因 rs217727 和 rs2839698 SNP 位点与乳腺癌发生风险的关系,统计比值比(OR)和 95%置信区间(95%CI),OR 值采用 Z 检验计算。样本异质性分析采用 Q 检验,以 $P \leq 0.10$ 为存在显著异质性,分析选择随机效应模型;以 $P > 0.10$ 为效应量分布异质性不显著,分析选择固定效应模型。发表偏倚分析采用 Begg's 检验。采用 SPSS20.0 软件中的 χ^2 检验进行哈迪-温伯格平衡定律验证。

2 结果

2.1 文献检索流程及纳入文献的基本特征 初步检索获得 LncRNA H19 基因多态性与乳腺癌遗传易感性的相关文献 141 篇,通过剔除无关文献、Meta 分析、综述及会议讨论 130 篇,筛选出 11 篇文献;进一步阅读全文剔除无对照组和数据不全的文献 6 篇,最终保留 5 篇病例对照研究。关于 rs217727 SNP 位点的有 5 篇,共纳入研究对象 6 570 例,其中乳腺癌患者 3 178 例,健康对照者 3 392 例;关于 rs2839698 SNP 位点的有 3 篇,共纳入研究对象 5 434 例,其中乳腺癌患者 2 607 例,健康对照者 2 827 例。纳入研究文献

中 rs2839698、rs217727 SNP 位点的基因型频率均符合哈迪-温伯格平衡定律 ($P>0.05$)。纳入研究文献的基本特征及 LncRNA H19 基因 rs217727、rs2839698

SNP 位点基因型分布分别见表 1、2。纳入研究的 5 篇文献使用 NOS 进行质量评价,评分均 ≥ 5 分,属于高质量文献,见表 3。

表 1 纳入研究文献的基本特征

SNP 位点	文献	发表时间	研究人群	病例组 例数(<i>n</i>)	对照组 例数(<i>n</i>)	对照组 来源	基因分型 方法	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	
								病例组	对照组
rs217727	XIA 等 ^[17]	2016	中国汉族人群	464	467	PB	PCR-RFLP	48.44±10.29	48.91±9.99
	LIN 等 ^[18]	2017	中国汉族人群	1 005	1 020	HB	SNPscan	46.50±10.20	46.70±11.10
	CUI 等 ^[19]	2018	中国汉族人群	1 488	1 675	PB	TaqMan	—	—
	ABDOLLAHZADEH 等 ^[20]	2019	伊朗人群	150	100	HB	PCR-RFLP	46.59±11.18	43.91±9.99
	SAFARI 等 ^[21]	2019	伊朗人群	111	130	PB	T-ARMS-PCR	39.30±1.20	38.90±1.50
rs2839698	LIN 等 ^[18]	2017	中国汉族人群	1 005	1 020	PB	SNPscan	46.50±10.20	46.70±11.10
	CUI 等 ^[19]	2018	中国汉族人群	1 491	1 677	PB	TaqMan	—	—
	SAFARI 等 ^[21]	2019	伊朗人群	111	130	PB	T-ARMS-PCR	39.30±1.20	38.90±1.50

注:PB 为社区人群;HB 为医院人群;—表示无相关数据。

表 2 LncRNA H19 基因 rs217727、rs2839698 SNP 位点基因型分布

SNP 位点	文献	病例组			对照组			MAF(T 等位		OR(95%CI)	P ₁	P ₂	P ₃
		基因型频数			基因型频数			基因)频率					
		CC	CT	TT	CC	CT	TT	病例组	对照组				
rs217727	XIA 等 ^[17]	160	156	148	139	212	116	0.487	0.475	1.05 (0.87~1.26)	0.614	0.051	0.052
	LIN 等 ^[18]	403	471	131	465	450	105	0.365	0.324	1.20 (1.05~1.37)	0.006	0.718	0.801
	CUI 等 ^[19]	611	692	185	685	773	217	0.357	0.360	0.99 (0.89~1.09)	0.776	0.612	0.963
	ABDOLLAHZADEH 等 ^[20]	116	29	5	86	14	0	0.130	0.070	1.99 (1.05~3.76)	0.033	0.075	0.452
	SAFARI 等 ^[21]	79	30	2	64	54	12	0.153	0.300	0.42 (0.27~0.66)	0.003	0.659	0.900
rs2839698	LIN 等 ^[18]	452	440	113	484	432	104	0.331	0.314	1.08 (0.95~1.24)	0.230	0.705	0.600
	CUI 等 ^[19]	801	568	122	875	673	129	0.272	0.278	0.97 (0.87~1.09)	0.639	0.135	0.979
	SAFARI 等 ^[21]	15	57	39	53	55	22	0.608	0.381	2.52 (1.75~3.65)	<0.001	0.415	0.241

注:MAF 为最小等位基因; P_1 为病例组与对照组等位基因比较的 P 值; P_2 为病例组哈迪-温伯格平衡定律验证的 P 值; P_3 为对照组哈迪-温伯格平衡定律验证的 P 值。

表 3 纳入研究文献的质量评价(分)

文献	病例确定 恰当性	病例 代表性	对照的 选择	对照的 确定	组间 可比性	暴露因素 的确定	暴露因素确定 方法是否相同	无应答率	总分
XIA 等 ^[17]	1	1	1	1	2	1	1	1	9
LIN 等 ^[18]	1	1	0	1	1	1	1	1	7
CUI 等 ^[19]	1	1	1	1	1	1	1	0	7
ABDOLLAHZADEH 等 ^[20]	1	1	0	1	2	1	1	1	8
SAFARI 等 ^[21]	1	1	1	1	1	1	1	1	8

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 rs217727 SNP 位点与乳腺癌遗传易感性的关联 纳入 Meta 分析的 5 篇关于 rs217727 SNP 位点的文献中,等位基因(T vs. C)异质性检验显示, $I^2=84.0\%$, $P<0.001$,存在显著异质性,采用随机效应模型分析,病例组与对照组等位基因 T、C 比较,差异无

统计学意义($Z<0.01$, $OR=1.000$,95%CI:0.799~1.251, $P=0.999$)。加性模式(TT vs. CC)异质性检验显示, $I^2=71.1\%$, $P=0.097$,存在显著异质性,采用随机效应模型分析,病例组与对照组 TT、CC 基因型比较,差异无统计学意义($Z=0.30$, $OR=1.059$,95%CI:0.728~1.541, $P=0.765$)。隐性模式(TT

vs. CT + CC) 异质性检验显示, $I^2 = 82.6\%$, $P = 0.077$, 存在显著异质性, 采用随机效应模型分析, 病例组与对照组 TT、CT + CC 基因型比较, 差异无统计学意义 ($Z = 0.42$, $OR = 0.939$, $95\% CI: 0.703 \sim 1.255$, $P = 0.671$)。显性模式 (TT + CT vs. CC) 异质性检验显示, $I^2 = 69.8\%$, $P = 0.076$, 存在显著异质

性, 采用随机效应模型分析, 病例组与对照组 TT + CT、CC 基因型比较差异无统计学意义 ($Z = 0.72$, $OR = 1.131$, $95\% CI: 0.808 \sim 1.583$, $P = 0.472$)。人群分层研究显示, 中国汉族人群和伊朗人群 rs217727 SNP 位点 4 种遗传学模式在病例组与对照组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 基因多态性与乳腺癌遗传易感性的 Meta 分析结果

SNP 位点	比较模式	人群	OR (95%CI)	Z	P _Z	I ² (%)	P _Q	P _B
rs217727	等位基因 (T vs. C)	中国汉族人群	1.072 (0.942~1.219)	1.05	0.293	63.5	0.065	
		伊朗人群	0.900 (0.197~4.106)	0.14	0.891	93.4	<0.001	
		总数	1.000 (0.799~1.251)	<0.01	0.999	84.0	<0.001	0.791
	加性模式 (TT vs. CC)	中国汉族人群	1.138 (0.887~1.462)	1.02	0.310	58.4	0.028	
		伊朗人群	0.874 (0.014~53.384)	0.06	0.949	84.2	7.469	
		总数	1.059 (0.728~1.541)	0.30	0.765	71.1	0.097	0.837
	隐性模式 (TT vs. CT + CC)	中国汉族人群	1.019 (0.818~1.269)	0.17	0.866	74.8	0.028	
		伊朗人群	0.828 (0.186~3.684)	0.25	0.805	91.6	1.062	
		总数	0.939 (0.703~1.255)	0.42	0.671	82.6	0.077	0.938
	显性模式 (TT + CT vs. CC)	中国汉族人群	1.190 (0.924~1.534)	1.35	0.178	66.2	0.033	
		伊朗人群	0.954 (0.023~39.454)	0.02	0.980	80.8	5.900	
		总数	1.131 (0.808~1.583)	0.72	0.472	69.8	0.076	0.599
rs2839698	等位基因 (T vs. C)	中国汉族人群	1.021 (0.920~1.133)	0.39	0.696	32.9	0.222	
		伊朗人群	2.524 (1.747~3.645)	4.93	<0.001	—	—	
		总数	1.299 (0.935~1.804)	1.56	0.119	91.6	<0.001	0.043
	加性模式 (TT vs. CC)	中国汉族人群	1.089 (0.894~1.327)	0.85	0.395	0.0	<0.001	
		伊朗人群	6.264 (2.884~13.605)	4.64	<0.001	—	—	
		总数	1.718 (0.884~3.339)	1.60	0.111	89.3	0.289	0.009
	隐性模式 (TT vs. CT + CC)	中国汉族人群	1.010 (0.863~1.182)	0.12	0.902	50.1	0.007	
		伊朗人群	4.405 (2.307~8.412)	4.49	<0.001	—	—	
		总数	1.395 (0.905~2.149)	1.51	0.131	90.7	0.118	0.025
	显性模式 (TT + CT vs. CC)	中国汉族人群	1.090 (0.901~1.319)	0.89	0.373	0.0	<0.001	
		伊朗人群	2.659 (1.457~4.853)	3.19	0.001	—	—	
		总数	1.334 (0.900~1.978)	1.43	0.151	74.1	0.085	0.067

注: P_Z 为 Z 检验的 P 值; P_Q 为 Q 检验的 P 值; P_B 为 Begg's 检验的 P 值; — 表示无相关数据。

2.2.2 rs2839698 SNP 位点与乳腺癌遗传易感性的关联 纳入 Meta 分析的 3 篇关于 rs2839698 SNP 位点的文献中, 等位基因 (T vs. C) 异质性检验显示, $I^2 = 91.6\%$, $P < 0.001$, 存在显著异质性, 采用随机效应模型分析, 病例组与对照组等位基因 T、C 比较, 差异无统计学意义 ($Z = 1.56$, $OR = 1.299$, $95\% CI: 0.935 \sim 1.804$, $P = 0.119$)。加性模式 (TT vs. CC) 异质性检验显示, $I^2 = 89.3\%$, $P = 0.289$, 效应量分布异质性不显著, 采用固定效应模型分析, 病例组与对照组 TT、CC 基因型比较, 差异无统计学意义 ($Z = 1.60$, $OR = 1.718$, $95\% CI: 0.884 \sim 3.339$, $P =$

0.111)。隐性模式 (TT vs. CT + CC) 异质性检验显示, $I^2 = 90.7\%$, $P = 0.118$, 效应量分布异质性不显著, 采用固定效应模型分析, 病例组与对照组 TT、CT + CC 基因型比较, 差异无统计学意义 ($Z = 1.51$, $OR = 1.395$, $95\% CI: 0.905 \sim 2.149$, $P = 0.131$)。显性模式 (TT + CT vs. CC) 异质性检验显示, $I^2 = 74.1\%$, $P = 0.085$, 存在显著异质性, 采用随机效应模型分析, 病例组与对照组 TT + CT、CC 基因型比较, 差异无统计学意义 ($Z = 1.43$, $OR = 1.334$, $95\% CI: 0.900 \sim 1.978$, $P = 0.151$)。人群分层研究显示, 中国汉族人群 4 种遗传学模式在病例组与对照组间比较,

差异均无统计学意义($P>0.05$)。伊朗人群研究仅有 1 篇关于 rs2839698 SNP 位点与乳腺癌关联的文献,统计分析显示,等位基因($Z=4.93, OR=2.524, 95\% CI: 1.747\sim 3.645, P<0.001$)、加性模式($Z=4.64, OR=6.264, 95\% CI: 2.884\sim 13.605, P<0.001$)、隐性模式($Z=4.49, OR=4.405, 95\% CI: 2.307\sim 8.412, P<0.001$)、显性模式($Z=3.19, OR=2.659, 95\% CI: 1.457\sim 4.853, P=0.001$)在病例组与对照组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.3 发表偏倚 Begg's 检验结果 LncRNA H19 基因 rs217727 SNP 位点 4 种遗传模式均无发表偏倚($P>0.05$)。而 rs2839698 SNP 位点等位基因、加性模式、隐性模式均存在发表偏倚($P<0.05$)、显性模式无发表偏倚($P=0.067$)。见表 4。

3 讨 论

LncRNA H19 基因位于常染色体 11p15.5,与胰岛素样生长因子 2(IGF2)基因相邻,仅在母系遗传染色体上表达。LncRNA H19 基因由于存在选择性剪切,因此包含了 3 种转录本,3 种转录本都包含了 5 个外显子和 4 个内含子^[12,22]。LncRNA H19 RNA 转录本以调节 RNA 或核糖体调节器的形式发挥作用,促进细胞凋亡、血管形成、炎症和细胞死亡等生物学过程的进展^[23]。另外,BAO 等^[24]的基因富集分析发现,LncRNA H19 基因与 DNA 转录、RNA 折叠、甲基化等均有关。LncRNA H19 基因的表达水平与乳腺癌的发生、增殖、侵袭、转移和耐药有关,血清中 LncRNA H19 RNA 转录水平对乳腺癌的早期诊断、治疗和预后具有重要的临床意义^[23]。LIN 等^[18]发现,在中国乳腺癌患者的共显性和显性模式中,LncRNA H19 基因高表达与乳腺癌发生的风险增加相关,并且在雌激素受体阳性、人表皮生长因子受体 2 阴性的患者中共显性和显性模式差异更明显。

多项研究发现,LncRNA H19 基因 rs217727 SNP 位点增加了乳腺癌的患病风险^[18-19,25],进一步研究发现,乳腺癌组织中 LncRNA H19 基因的表达水平明显高于正常对照组织,并且发现 CT 或 TT 基因型有助于提高 LncRNA H19 基因的表达水平^[18]。然而,XIA 等^[17]验证了中国汉族人群乳腺癌患病风险与 LncRNA H19 基因并无关联。本研究分析了关于 rs217727 SNP 位点的 5 篇文献,共包括乳腺癌患者 3 178 例和健康对照者 3 392 例,结果显示,rs217727 SNP 位点的等位基因、加性模式、显性模式、隐性模式在病例组和对照组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。在随后的人群分层分析中发现,中国汉族人群和伊朗人群 rs217727 SNP 位点 4 种遗传学模式在病例组与对照组间比较,差异均无统计学意义($P>$

0.05)。rs2839698 位于 LncRNA H19 基因外显子区(3'-未翻译区)中。YANG 等^[26]发现,rs2839698 T 等位基因与胃癌发病的高风险有关,并且 CT 和 TT 基因型的血清 mRNA 表达水平明显高于 CC 基因型。本研究分析了 3 篇关于 rs2839698 SNP 位点与乳腺癌遗传易感性的文献,囊括了 2 607 例乳腺癌患者和 2 827 例健康对照者,rs2839698 SNP 位点的等位基因、加性模式、显性模式、隐性模式在病例组和对照组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。进一步行人群分层分析发现,中国汉族人群 rs2839698 SNP 位点 4 种遗传学模式在病例组与对照组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。伊朗人群研究仅有 1 篇关于 rs2839698 SNP 位点与乳腺癌关联的文献报道,统计分析发现,其 4 种遗传学模式在病例组与对照组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。上述结果的不一致很可能是由于不同研究人群的样本量不同、遗传背景差异导致的。

本文尚存在一定的不足之处:(1)纳入研究的人群仅包括了中国汉族人群和伊朗人群,覆盖人群和数据量均较少,Meta 分析结果可能存在偏倚。(2)本文纳入的文献数较少,结果仍需要更多、更高质量的研究证实;(3)对照组标本来源包括了医院人群和社区人群,但未进行对照组来源的亚组分析。后续笔者将持续关注 LncRNA H19 基因 rs217727 和 rs2839698 SNP 位点与乳腺癌遗传易感性的文献报道,对更大样本量和多种群的研究进行 Meta 分析,获得更加明确的关联结果。

综上所述,中国汉族人群 LncRNA H19 基因 rs217727 和 rs2839698 SNP 位点等位基因、加性模式、显性模式、隐性模式与乳腺癌遗传易感性均无关。

参考文献

- [1] GLOBAL B C, FITZMAURICE C, ALLEN C, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of Life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(4): 524-548.
- [2] FREDDIE B, JACQUES F, ISABELLE S, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] YOULDEN D R, CRAMB S M, DUNN N, et al. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality[J]. Cancer Epidemiol, 2012, 36(3): 237-248.
- [4] SHIBUYA K, MATHERS C D, BOSCHI P C, et al. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by

- site, II. Results for the global burden of disease 2000[J]. *BMC Cancer*, 2002, 2; 37.
- [5] GAGE M, WATTENDORF D, HENRY L O. Translational advances regarding hereditary breast cancer syndromes[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 105(5): 444-451.
- [6] LANCET C T. Familial breast cancer; collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease[J]. *Lancet*, 2001, 358(9291): 1389-1399.
- [7] TIRONA M T, SEHGAL R, BALLESTER O I. Prevention of breast cancer(part I): epidemiology, risk factors, and risk assessment tools[J]. *Cancer Invest*, 2010, 28(7): 743-750.
- [8] AHLES T A, LI Y, MCDONALD B C, et al. Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer; the impact of APOE and smoking[J]. *Psychooncology*, 2014, 23(12): 1382-1390.
- [9] FATICA A, BOZZONI I G. Long non-coding RNAs; new players in cell differentiation and development[J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15(1): 7-21.
- [10] DE OLIVEIRA J C, OLIVEIRA L C, MATHIAS C, et al. Long non-coding RNAs in cancer; another layer of complexity[J]. *J Gene Med*, 2019, 21(1): e3065.
- [11] DO H, KIM W G, INFORMATIC S. Roles of oncogenic long non-coding RNAs in cancer development[J]. *Genomics Inform*, 2018, 16(4): e18.
- [12] GABORY A, JAMMES H, DANDOLO L B. The H19 locus; role of an imprinted non-coding RNA in growth and development[J]. *Bioessays*, 2010, 32(6): 473-480.
- [13] BRANNAN C I, DEES E C, INGRAM R S, et al. The product of the H19 gene may function as an RNA[J]. *Mol Cell Biol*, 1990, 10(1): 28-36.
- [14] COLLETTE J, LE BOURHIS X, ADRIAENSSENS E S. Regulation of human breast cancer by the long non-coding RNA H19[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2319.
- [15] HINCZA K, KOWALIK A, KOWALSKA A G. Current knowledge of germline genetic risk factors for the development of non-medullary thyroid cancer[J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(7): 482-488.
- [16] YANG P J, HSIEH M J, HUNG T W, et al. Effects of long noncoding RNA H19 polymorphisms on urothelial cell carcinoma development[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(8): 1322.
- [17] XIA Z, YAN R, DUAN F, et al. Genetic polymorphisms in long noncoding RNA H19 are associated with susceptibility to breast cancer in Chinese population[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(7): e2771.
- [18] LIN Y, FU F, CHEN Y, et al. Genetic variants in long noncoding RNA H19 contribute to the risk of breast cancer in a southeast China Han population[J]. *Oncotargets Ther*, 2017, 10: 4369-4378.
- [19] CUI P, ZHAO Y, CHU X, et al. SNP rs2071095 in LincRNA H19 is associated with breast cancer risk[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 171(1): 161-171.
- [20] ABDOLLAHZADEH S, GHORBAN S A. Association of the study between LncRNA H19 gene polymorphisms with the risk of breast cancer[J]. *J Clin Anal*, 2019, 33(3): e22826.
- [21] SAFARI M R, REZAEI F M, DEHGHAN A, et al. Genomic variants within the long non-coding RNA H19 confer risk of breast cancer in Iranian population[J]. *Gene*, 2019, 701: 121-124.
- [22] RAVEH E, MATOUK I J, GILON M, et al. The H19 Long non-coding RNA in cancer initiation, progression and metastasis; a proposed unifying theory[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 184.
- [23] YOSHIMURA H, MATSUDA Y, YAMAMOTO M, et al. Expression and role of long non-coding RNA H19 in carcinogenesis[J]. *Front Biosci*, 2018, 23: 614-625.
- [24] BAO M H, SZETO V, YANG B B, et al. Long non-coding RNAs in ischemic stroke[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 281.
- [25] HASSANZAREI S, HASHEMI M, SATTARIFARD H, et al. Genetic polymorphisms in long noncoding RNA H19 are associated with breast cancer susceptibility in Iranian population[J]. *Meta Gene*, 2017, 14: 1-5.
- [26] YANG C, TANG R, MA X, et al. Tag SNPs in long non-coding RNA H19 contribute to susceptibility to gastric cancer in the Chinese Han population[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(17): 15311-15320.

(收稿日期: 2020-11-02 修回日期: 2021-03-07)