

FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性相关性研究

苏国明¹, 韩雨欣¹, 何其励², 李宗慧¹

(1. 四川护理职业学院药学与检验系, 四川 成都 610100

E-mail: guomingsu77@163.com;

2. 四川省疾病预防控制中心, 四川 成都 610041)

摘要: **目的** 本文旨在系统评价 FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性之间的关系。**方法** 计算机检索 PubMed、EMBASE、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)和万方数据库,检索建库至 2017 年 5 月 8 日之间发表的有关 FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性的病例一对照研究,采用 STATA 13.0 软件进行 Meta 分析,计算合并比值比(OR)及其 95%可信区间(95%CI)。**结果** 共纳入 11 个病例一对照研究,包括 5698 例乳腺癌患者,5710 例健康对照。Meta 分析结果表明,在杂合子模型($OR = 0.789, 95\% CI : 0.651 \sim 0.955, P = 0.015$)和显性遗传模型($OR = 0.810, 95\% CI : 0.666 \sim 0.986, P = 0.036$)比较下,FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性有显著关联;按种群进行的分层分析发现,亚洲人群,尤其是中国人群 FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性有显著关联,但欧洲人群 FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性之间未达到显著性水平。**结论** FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性之间具有显著关联,尤其在人群中 T* 突变体具有减少罹患乳腺癌的风险。

关键词: 乳腺肿瘤; FasL-844C/T; 多态性; Meta 分析

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2017)05-0360-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2017.05.006

Research on relationship between FasL-844C/T gene polymorphism and susceptibility of breast cancer

Su Guoming¹, Han Yuxin¹, He Qili², Li Zonghui¹

(1. Department of Pharmacy and Laboratory, Sichuan Nursing Vocational College, Chengdu 610100, Sichuan, China E-mail: guomingsu77@163.com;

2. Sichuan Center for Disease Control and Prevention, Chengdu 610041, Sichuan, China)

Abstract: **Objective** This study aims to systematically evaluate the relationship between FasL-844C/T gene polymorphism and susceptibility of breast cancer. **Methods** A computer-based online search of the PubMed, EMBASE, Chinese Biomedicine database (CBM), China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Wan Fang Data was carried out. Case-control studies about the relationship between FasL-844C/T gene polymorphism and susceptibility of breast cancer were collected from the establishment of databases to May 8, 2017. Meta-analysis was performed by STATA 13.0 software and the pooled odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95%CI) were calculated. **Results** A total of 11 case-control studies were included in the Meta-analysis, including 5698 breast cancer patients and 5710 healthy controls. Meta-analysis showed that the FasL-844C/T gene polymorphism in heterozygous model ($OR = 0.789, 95\% CI : 0.651 \sim 0.955, P = 0.015$) and dominant genetic model ($OR = 0.810, 95\% CI : 0.666 \sim 0.986, P = 0.036$) were significantly associated with susceptibility of breast cancer. The stratified analysis based on population showed that the FasL-844C/T gene polymorphism of Asian population, especially the Chinese population was significantly related with the susceptibility of breast cancer. However, FasL-844C/T gene polymorphism of Europeans had no significant relationship to the susceptibility of breast cancer. **Conclusion** FasL-844C/T gene polymorphism is significantly associated with susceptibility of breast cancer. FasL-844C/T gene polymorphism T* mutant is associated with lower risk of breast cancer, especially in Chinese population.

Key words: breast cancer; FasL-844C/T; polymorphisms; Meta-analysis

乳腺癌(breast cancer)是女性最常见的癌症之一,其病死人数占全球癌症死亡人数的 14%^[1];近年来其发病率呈逐年上升的趋势,显然该癌症已成为公共卫生的重大威胁^[2-3]。因此,早期检测和预防乳腺癌具有重要的临床意义。然而,乳腺癌的病因学及其发病机制至今尚未明了,目前认为,乳腺癌的发生是由遗传因素和环境因素相互作用的结果,其中遗传因素主要与基因的遗传多态性相关。随着生物信息学和分子生物学的不断进步,探讨单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与乳腺癌关联性已是目前国内外研究的热点^[4]。

众所周知,细胞凋亡的调节异常与恶性肿瘤的发生关系十分密切^[2]。Fas/FasL 系统是肿瘤细胞凋亡的重要途径之一,FasL 是 Fas 在体内的天然配体,其编码基因定位于 1 号染色体(1q23),由 4 个外显子和 3 个内含子组成,当 FasL 与 Fas 结合后,可以激活细胞凋亡信号级联反应,最终导致细胞凋亡^[5]。FasL 基因启动子区-844 位点多态性(FasL-844C/T, rs763110)可影响 FasL 基因的表达,从而导致细胞凋亡的调节异常。近年来有多篇研究报道 FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性之间的相关性^[6-8],然而研究结果并不一致。本研究拟通过对 FasL-844C/T 多态性位点进行 Meta 分析,探索其是否为乳腺癌的易感基因,这有利于从分子水平上了解乳腺癌的发生与发展,对认识乳腺癌的发病机制和筛查高危易感人群具有极为重要的意义。

1 资料与方法

1.1 资料来源 以“FasL”“多态性”“乳腺癌”为检索词,检索 3 个中文数据库:中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)和万方数据库。以“FasL”“polymorphism”“breast cancer”为检索词,检索 2 个英文数据库:PubMed 和 EMBASE。收集关于 FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性关系的文献,并对各研究的参考文献进行手工检索,检索时间均为建库至 2017 年 5 月 8 日之间。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①文献探讨了 FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性之间的关系;②文献为病例-对照研究,病例组为经临床确诊为乳腺癌的患者,对照组为不患乳腺癌的健康人群;③文献中数据完整,能够提供病例组与对照组的基因型分布情况,可计算比值比(odds ratio, OR)及其 95% 可信区间(95% confidence interval, 95% CI)。

1.2.2 排除标准 ①单纯病例报告、会议摘要或综述;②涉及相同研究对象的多篇文献,只纳入最新或最全的文献;③数据不完整或无法获得基因型频率的文

献;④用中、英文以外语种报道的文献。

1.3 资料提取 由两位作者独立进行文献资料筛选及资料提取,并交叉核对,如遇分歧则讨论解决或交由第三方协助裁定。资料提取主要包括以下信息:①文献第一作者;②发表年限;③研究地区;④种群;⑤病例组和对照组的样本量;⑥基因型频率;⑦基因型检测方法;⑧对照组哈迪-温伯格平衡(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)检验值。

1.4 统计学方法 使用 STATA 13.0 软件进行统计分析。对纳入的文献进行异质性检验(Q 检验和 I^2 检验),若 $P < 0.05$ 或 $I^2 > 50\%$ 为异质性显著,选择随机效应模型合并数据进行分析;反之,则采用固定效应模型。采用 OR 及其 95% CI 为效应分析统计量,分别进行等位基因模型(T vs. C)、杂合子模型(CT vs. CC)、纯合子模型(TT vs. CC)、显性遗传模型(TT+CT vs. CC)和隐性遗传模型(TT vs. CT+CC)的比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。纳入文献的发表偏倚采用 Begg's 漏斗图和 Egger's 线性回归分析评价,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,即认为存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索到相关文献 41 篇,其中 CBM 1 篇、CNKI 2 篇、万方数据库 6 篇、PubMed 12 篇、EMBASE 20 篇,经过查阅摘要及全文后,剔除重复检索结果、综述、Meta 分析、会议摘要及明显与主题不相关研究等文献 30 篇,最终纳入 11 篇文献^[6-16],共计 11 个病例-对照研究,包括 5698 例乳腺癌患者,5710 例健康对照。其中英文文献 9 篇^[6-8,10,12-16],中文文献 2 篇^[9,11];其中 6 篇文献来自中国^[6,8-9,11-12,15]。所有纳入病例-对照研究的对照组人群基因型分布均符合 HWE(P 值均 > 0.05)。文献筛选流程见图 1,纳入研究的文献基本特征见表 1。

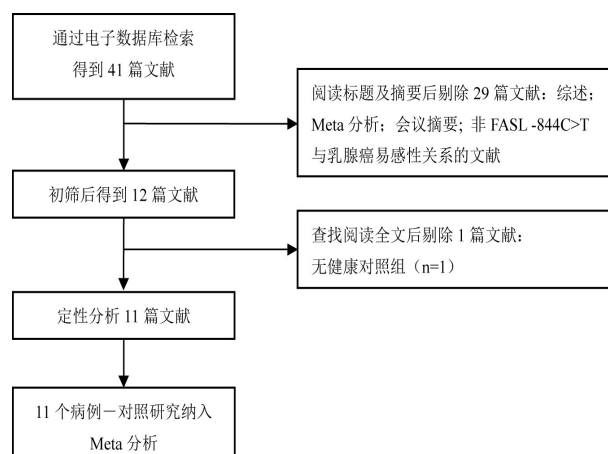


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入研究的文献基本特征

第一作者	发表 年限(年)	国家地区	种群	基因型检测方法	病例组 (例)	对照组 (例)	HWE (<i>P</i> 值)
Krippel P ^[16]	2004	奥地利	欧洲人	TaqMan	489	487	0.418
许晔琼 ^[9]	2013	中国	亚洲人	PCR-RFLP	250	250	0.090
Hashemi M ^[13]	2013	伊朗	亚洲人	tetra-ARMS-PCR	134	152	0.184
Zhang B ^[12]	2007	中国	亚洲人	PCR-RFLP	839	830	0.110
Crew KD ^[14]	2007	美国	欧洲人	TaqMan	1062	1105	0.602
Wang M ^[6]	2016	中国	亚洲人	MassARRAY	560	583	0.817
Nallapalle SR ^[7]	2015	印度	亚洲人	PCR-RFLP	228	206	0.109
Xu Y ^[8]	2014	中国	亚洲人	MassARRAY	439	439	0.070
张柏林 ^[11]	2009	中国	亚洲人	PCR-RFLP	839	830	0.110
Wang W ^[15]	2012	中国	亚洲人	PCR-RFLP	420	496	0.112
Mahfoudh W ^[10]	2012	突尼斯	非洲人	PCR-RFLP	438	332	0.334

注:PCR:聚合酶链式反应;TaqMan:探针检测技术;ARMS:扩增受阻突变系统;RFLP:限制性片段长度多态性;HWE:哈迪-温伯格平衡

2.2 总体 Meta 分析结果 FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性的 Meta 分析结果见表 2。对各文献进行异质性检验,在等位基因频率(T vs. C)、杂合子模型(CT vs. CC)、纯合子模型(TT vs. CC)、显性遗传模型(TT+CT vs. CC)、隐性遗传模型(TT vs. CT+CC)比较下的异质性检验结果分别为 $I^2 = 84.8\%$ 、 $I^2 = 80.7\%$ 、 $I^2 = 73.4\%$ 、 $I^2 = 83.6\%$ 和 $I^2 = 59.1\%$,表明均存在统计学异质性,因此均采用随机效

应模型进行分析。结果显示,在杂合子模型($OR = 0.789, 95\% CI : 0.651 \sim 0.955, P = 0.015$)和显性遗传模型($OR = 0.810, 95\% CI : 0.666 \sim 0.986, P = 0.036$)比较下,FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性有显著关联。杂合子模型比较下 FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性的森林图见图 2,显性遗传模型比较下 FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性的森林图见图 3。

表 2 FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌关系的 Meta 分析

遗传模型	分层	研究 数量(篇)	异质性检验			合并 模型	关联性检验		
			χ^2	<i>P</i>	I^2		<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
T vs. C	总体	11	65.72	<0.001	84.8%	随机效应	0.881	0.759~1.023	0.096
	亚洲人	8	56.44	<0.001	87.6%	随机效应	0.865	0.701~1.067	0.175
	欧洲人	2	0.86	0.354	0.0%	固定效应	0.973	0.880~1.077	0.599
	中国人	6	9.58	0.088	47.8%	固定效应	0.740	0.685~0.798	<0.001
CT vs. CC	总体	11	51.92	<0.001	80.7%	随机效应	0.789	0.651~0.955	0.015
	亚洲人	8	35.54	<0.001	80.3%	随机效应	0.740	0.588~0.932	0.010
	欧洲人	2	0.00	0.970	0.0%	固定效应	1.034	0.885~1.208	0.672
	中国人	6	18.91	0.002	73.6%	随机效应	0.644	0.527~0.788	<0.001
TT vs. CC	总体	11	37.57	<0.001	73.4%	随机效应	0.851	0.656~1.104	0.224
	亚洲人	8	34.93	<0.001	80.0%	随机效应	0.868	0.583~1.292	0.485
	欧洲人	2	1.69	0.194	40.8%	固定效应	0.918	0.744~1.132	0.423
	中国人	6	0.77	0.979	0.0%	固定效应	0.632	0.520~0.768	<0.001
TT+CT vs. CC	总体	11	61.04	<0.001	83.6%	随机效应	0.810	0.666~0.986	0.036
	亚洲人	8	46.67	<0.001	85.0%	随机效应	0.779	0.607~1.000	0.050
	欧洲人	2	0.18	0.667	0.0%	固定效应	1.002	0.866~1.160	0.976
	中国人	6	16.30	0.006	69.3%	随机效应	0.645	0.539~0.771	<0.001
TT vs. CT+CC	总体	11	24.46	0.006	59.1%	随机效应	0.935	0.772~1.134	0.496
	亚洲人	8	22.34	0.002	68.7%	随机效应	0.962	0.712~1.298	0.798
	欧洲人	2	1.89	0.169	47.0%	固定效应	0.906	0.750~1.095	0.307
	中国人	6	0.48	0.993	0.0%	固定效应	0.756	0.625~0.914	0.004

T vs. C:等位基因模型比较;CT vs. CC:杂合子模型比较;TT vs. CC:纯合子模型比较;TT+CT vs. CC:显性传模型比较;TT vs. CT+CC:隐性遗传模型比较

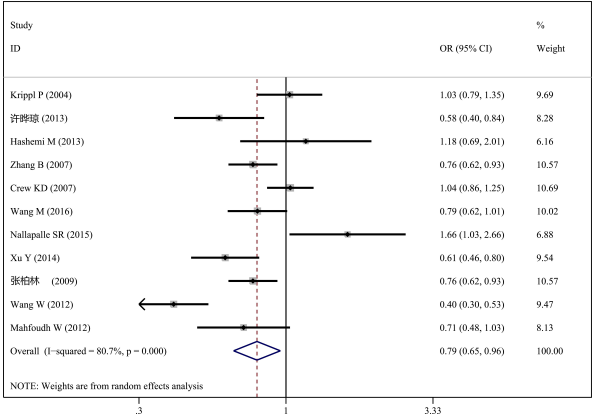


图 2 杂合子模型比较下 FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性的森林图

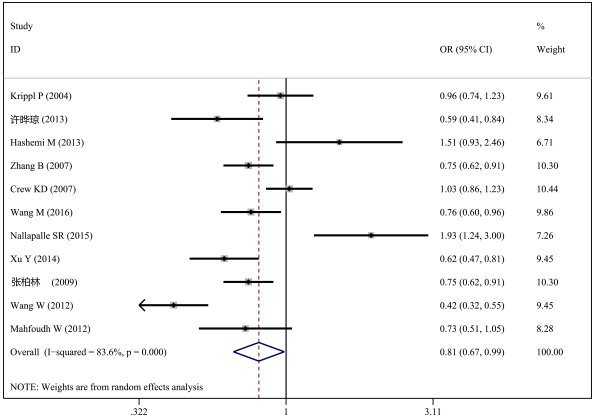


图 3 显性遗传模型比较下 FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性的森林图

2.3 分层分析 按照种群进行分层分析发现,亚洲人群在杂合子模型($OR = 0.740, 95\% CI : 0.588 \sim 0.932, P = 0.010$)比较下,FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性有显著关联;欧洲人群在 5 种比较模型中,FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性之间均未达到显著性水平(P 均 >0.05);中国人群在等位基因模型($OR = 0.740, 95\% CI : 0.685 \sim 0.798, P < 0.001$)、杂合子模型($OR = 0.644, 95\% CI : 0.527 \sim 0.788, P < 0.001$)、纯合子模型($OR = 0.632, 95\% CI : 0.520 \sim 0.768, P < 0.001$)、显性遗传模型($OR = 0.645, 95\% CI : 0.539 \sim 0.771, P < 0.001$)和隐性遗传模型($OR = 0.756, 95\% CI : 0.625 \sim 0.914, P = 0.004$)比较下,FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性有显著关联。

2.4 发表偏倚 为评估纳入文献发表的偏倚性,本研究采用 Begg's 漏斗图(见图 4)及 Egger's 线性回归分析进行量化(见表 3),结果表明在等位基因频率、杂合子模型、纯合子模型、显性遗传模型、隐性遗传模型比较中均不存在发表偏倚。

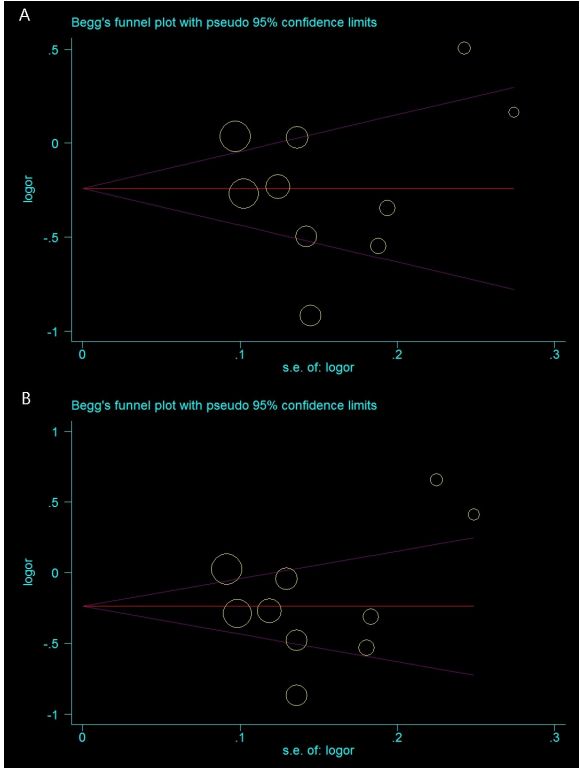


图 4 Begg's 漏斗图
注:A:CT vs. CC;B:TT+CT vs. CC

遗传模型	<i>t</i>	<i>P</i>
等位基因频率(T vs. C)	0.41	0.693
杂合子模型(CT vs. CC)	0.07	0.946
纯合子模型(TT vs. CC)	0.07	0.944
显性遗传模型(TT+CT vs. CC)	0.49	0.636
隐性遗传模型(TT vs. CT+CC)	0.06	0.953

3 讨论

近年来多项研究报道了 FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性之间的关系。Wang 等^[6]采用病例—对照研究,利用 MassARRAY 质谱阵列基因分析系统检测 560 例汉族女性乳腺癌患者与 583 例健康人的 FasL-844C/T 位点的基因型,结果发现 FasL-844C/T (rs763110)基因多态性 TT 基因型与乳腺癌发病风险降低有关;Xu 等^[8]研究发现,FasL-844C/T 基因多态性 CT 基因型与乳腺癌发病风险降低有关;然而,Nal-lapalle 等^[7]研究结果表明,FasL-844C/T 基因多态性 CC 基因型有减少乳腺癌发病的风险。鉴于先前的研究结论尚不统一,因此,本研究采用 Meta 分析的方法纳入最新文献做一系统评价,以期定量评估 FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性之间的关系。

本研究分析了 FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性之间的关系,共纳入 11 篇文献,包括 5698 例

乳腺癌患者,5710 例健康对照,Meta 分析结果显示,在杂合子模型比较下 FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性之间具有相关性,即携带 CT 基因型人群患乳腺癌的危险性低于携带 CC 基因型。合并总体数据发现,在等位基因模型、杂合子模型、纯合子模型、显性遗传模型、隐性遗传模型等 5 种模型比较下均存在明显的异质性,为了找到异质性的来源,本研究基于种群做了分层分析。分层分析结果显示,欧洲人群在上述 5 种比较模型下各研究间的异质性不具有统计学意义,但 Meta 分析结果显示 FasL-844C/T 基因多态性与欧洲人患乳腺癌不具有相关性。然而,亚洲人群在 5 种比较模型下各研究间的异质性情况并未得到明显改善,由于纳入研究亚洲人群的文献较多,故本研究基于中国人群做了更加深入的分析,Meta 分析结果显示,在等位基因模型、杂合子模型、纯合子模型、显性遗传模型、隐性遗传模型等 5 种模型比较下,合并结果均发现 FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性之间具有显著关联,且除在杂合子模型和显性遗传模型比较下异质性显著外,在其余模型比较下各研究间的异质性不具有统计学意义,表明结果可信度较高。总之,根据分层分析发现,种群是异质性的主要来源,在中国人群中 T* 突变体具有减少患乳腺癌的风险,提示可将 FasL-844C/T 作为乳腺癌易感基因位点,作为中国人群乳腺癌的早期诊断参考。

本次 Meta 分析尚存在一定的不足,首先,本文纳入的文献多是关于亚洲人群的研究,尤其是中国人群的研究,仅 2 篇关于欧洲人群的文献,故关于欧洲人群的合并结果需谨慎解读,另外,仅纳入 1 篇关于非洲人群的文献,因此,除中国人以外的其他种族人群患乳腺癌与 FasL-844C/T 基因多态性的关系需更高质量及大样本的研究来证实;其次,因受限于样本量,未对肿瘤大小、肿瘤分期、淋巴结转移、孕激素受体、雌激素受体等影响因素进行分层分析;再次,本研究仅讨论了 FasL-844C/T 位点 SNP 与乳腺癌的关系,未考虑基因与基因、基因与环境交互作用的影响;最后,由于检索策略限制,本文未纳入灰色文献,可能存在选择偏移,会影响结果的可信度。

综上所述,本研究发现 FasL-844C/T 基因多态性与乳腺癌易感性之间存在明显关联,尤其是在中国人群中 T* 突变体显著降低乳腺癌的发生风险。

参考文献:

[1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin,2005,55(2):74-108.
[2] 赵相轩,温锋,卢再鸣. 细胞凋亡在乳腺癌治疗中的研究

进展[J]. 临床肿瘤学杂志,2017,22(2):175-179.
[3] 韦宝斌,梁丽娜,罗志斋,等. 乳腺癌相关分子诊断技术的新研究进展[J]. 右江民族医学院学报,2017,39(4):319-321.
[4] 李美江. 白细胞介素基因多态性与乳腺癌遗传易感性的研究进展[J]. 右江民族医学院学报,2013,35(3):373-375.
[5] 孙建华,李雁. Fas/FasL 系统在肿瘤细胞凋亡中的研究进展[J]. 医学综述,2015,21(20):3694-3696.
[6] Wang M, Wang Z, Wang XJ, et al. Distinct role of the Fas rs1800682 and FasL rs763110 polymorphisms in determining the risk of breast cancer among Han Chinese females [J]. Drug Des Devel Ther,2016,10(1):2359-2367.
[7] Nallapalle SR, Daripally S, Prasad VT. Promoter polymorphism of FASL confers protection against female-specific cancers and those of FAS impact the cancers divergently[J]. Tumour Biol,2015,36(4):2709-2724.
[8] Xu Y, Deng Q, He B, et al. The diplotype Fas-1377A/-670G as a genetic marker to predict a lower risk of breast cancer in Chinese women[J]. Tumour Biol,2014,35(9):9147-9161.
[9] 许晔琼,何帮顺,邓齐文,等. Fas/FasL 基因多态性与乳腺癌发生的相关性[J]. 临床检验杂志,2013,31(12):941-944.
[10] Mahfoudh W, Bouaouina N, Gabbouj S, et al. FASL-844 T/C polymorphism: A biomarker of good prognosis of breast cancer in the Tunisian population[J]. Hum Immunol,2012,73(9):932-938.
[11] 张柏林,孙瞳,刘海洁,等. FAS 和 FASL 基因多态性增加乳腺癌发病风险[J]. 中国医药导刊,2009,11(12):2096-2098.
[12] Zhang B, Sun T, Xue L, et al. Functional polymorphisms in FAS and FASL contribute to increased apoptosis of tumor infiltration lymphocytes and risk of breast cancer [J]. Carcinogenesis,2007,28(5):1067-1073.
[13] Hashemi M, Fazaeli A, Ghavami S, et al. Functional polymorphisms of FAS and FASL gene and risk of breast cancer—pilot study of 134 cases[J]. PLoS One,2013,8(1):e53075.
[14] Crew KD, Gammon MD, Terry MB, et al. Genetic polymorphisms in the apoptosis-associated genes FAS and FASL and breast cancer risk[J]. Carcinogenesis,2007,28(12):2548-2551.
[15] Wang W, Zheng Z, Yu W, et al. Polymorphisms of the FAS and FASL genes and risk of breast cancer[J]. Oncol Lett,2012,3(3):625-628.
[16] Krippel P, Langsenlehner U, Renner W, et al. Re: Polymorphisms of death pathway genes FAS and FASL in esophageal squamous-cell carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst,2004,96(19):1478-1479.

收稿日期:2017-08-07;修回日期:2017-10-13