

IL-17 基因 rs2275913 多态性与胃癌相关性的 Meta 分析

郭建, 王方志

(皖南医学院, 安徽 芜湖 241002 E-mail: guojian821@163.com)

摘要:目的 探讨白细胞介素(IL-17)基因 rs2275913 多态性与胃癌的相关性。方法 通过 PubMed 数据库、Wiley 数据库、Elsevier 数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库、重庆维普网、中国知网数据库查全关于 IL-17 基因 rs2275913 多态性与胃癌相关性的文献,采用 Stata11.0 软件对纳入的文献进行 Meta 分析。结果 共纳入 16 篇关于 IL-17 基因 rs2275913 多态性与胃癌相关性的文献,病例组共 4625 例,对照组共 5743 例。Meta 分析结果显示 rs2275913 位点等位基因模型、显性基因模型、隐性基因模型和加性基因模型下均与胃癌相关[等位基因模型: $OR = 1.31, 95\% CI (1.20 \sim 1.43), P < 0.01$; 显性基因模型: $OR = 1.29, 95\% CI (1.20 \sim 1.40), P < 0.01$; 隐性基因模型 $OR = 1.63, 95\% CI (1.31 \sim 2.04), P < 0.01$; 加性基因模型: $OR = 1.75, 95\% CI (1.43 \sim 2.16), P < 0.01$]。结论 IL-17 基因 rs2275913 多态性与胃癌相关,且携带等位基因 A 是胃癌患者的危险因素。

关键词: 胃肿瘤; 白细胞介素-17; rs2275913; 基因多态性; Meta 分析

中图分类号: R392.12; R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2018)02-0177-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.02.021

The correlation between the rs2275913 polymorphism in IL-17 gene and gastric cancer: a Meta-analysis

Guo Jian, Wang Fangzhi

(Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China E-mail: guojian821@163.com)

Abstract: **Objective** To explore the correlation between the polymorphism of rs2275913 in interleukin (IL)-17 gene and gastric cancer. **Methods** Literatures on the correlation between polymorphism of rs2275913 in IL-17 gene and gastric cancer were retrieved from PubMed database, Wiley database, Elsevier database, Chinese Biomedical Literature Database, Wanfang database, Chongqing VIP network and CNKI database. A Meta-analysis was performed for the literatures included by using software Stata (version 11.0). **Results** Sixteen literatures on the correlation between IL-17 gene rs2275913 polymorphism and gastric cancer were finally included, including 4625 patients in gastric cancer group and 5743 subjects in control group. The Meta-analysis results showed that the rs2275913 locus was associated with gastric cancer in allele model, dominant gene model, recessive gene model and additive gene model [allele model: $OR = 1.31, 95\% CI (1.20 \sim 1.43), P < 0.01$; dominant gene model: $OR = 1.29, 95\% CI (1.20 \sim 1.40), P < 0.01$; recessive gene model: $OR = 1.63, 95\% CI (1.31 \sim 2.04), P < 0.01$; additive gene model: $OR = 1.75, 95\% CI (1.43 \sim 2.16), P < 0.01$]. **Conclusion** The IL-17 gene rs2275913 polymorphism is associated with gastric cancer, and carrying allele A is a risk factor for patients with gastric cancer.

Key words: stomach neoplasms; interleukin-17; rs2275913; gene polymorphism; Meta-analysis

胃癌是一种常见的消化道恶性肿瘤,其发病率近几年虽略有下降,但仍居高不下。据世界卫生组织报告显示,每年胃癌的新发病例有 95 万,且每年死亡的胃癌患者有 72 万之多。其发病率高居世界恶性肿瘤第五,死亡率高居世界第三。在每年 95 万胃癌新发病

例中约有 2/3 的患者来自发展中国家,更让人吃惊的是中国患者就占有 45% 之多。中国居民胃癌的发病率和病死率约是世界平均水平的两倍,胃癌不仅给我 国居民身体健康带来了严重的威胁,而且给居民带来沉重的经济负担^[1]。

胃癌的发病机制尚不明了,大多数研究表明胃癌是由环境和遗传因素共同影响的。近年来,研究报道发现慢性炎症可能是导致肿瘤发生的原因之一^[2]。白细胞介素家族是炎症因子的一个重要组成部分,参与机体免疫调节,对肿瘤的发生和发展均起着重要作用^[3]。白细胞介素-17(interleukin-17, IL17)是一种新的细胞炎症因子家族的成员,为了进一步确定 IL-17 基因 rs2275913 基因多态性与胃癌的相关性,本研究采用 Meta 分析的方法,系统评价 IL-17 基因 rs2275913 基因多态性与胃癌的相关性。

1 资料与方法

1.1 文献检索 两名研究员商量制定检索策略,以“胃癌”“胃肿瘤”“白细胞介素-17”“IL-17”“基因多态性”“rs2275913”为中文检索词,以“gastric cancer”“stomach cancer”“interleukin”“IL-17”“gene polymorphism”“rs2275913”为英文检索词,全面检索中国知网(CNKI)、维普、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)中文数据库,以及 PubMed、Elsevier、Wiley 英文数据库,检索语言限定为中文、英语,检索年限为数据库建库至 2017 年 9 月 10 日。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究对象为人类的病例对照研究;②病例组为经病理确诊为胃癌的患者,对照组为非肿瘤人群;③报道了 IL-17 基因 rs2275913 位点基因多态性与胃癌的相关性。

1.2.2 排除标准 ①综述、病例报道等文献;②重复发表、数据不全的文献;③非病例对照的文献;④排除病例组人数<50 的文献。

1.3 资料提取 两名研究员采用相同的检索策略独立检索,并进行文献筛选和资料提取。当意见不和,由两名研究员协商进行决策。提取文献中资料内容包括:第一作者、发表时间、地区、病例组和对照组人数、H-W 平衡及各基因型频数分布等信息。

1.4 质量评价 纳入文献由两名研究员各自采用 Newcastle-Ottawa Scale (NOS) 量表进行质量评价。NOS 质量评价有 3 个大项 8 个条目,满分共 9 分。评价的内容包括病例组和对照组的选择(4 分)、病例组和对照组的可比性(2 分)、病例组和对照组的暴露(3 分)三大项。

1.5 统计学方法 采用 Stata 11.0 软件对研究员提取汇总的数据进行分析,纳入研究异质性检验采用 χ^2 检验和 I^2 指标进行检验,当 $P < 0.05$, $I^2 > 50\%$, 异质性大,采用随机效应模型进行合并效应指标;当 $P > 0.05$, $I^2 < 50\%$, 异质性小,则采用固定效应模型进行合并效应指标。本研究效应指标为合并的 OR 值及

95% 置信区间,包括等位基因模型(A/G)、显性模型(AA+AG)/GG、隐性模型 AA/(AG+GG)、加性模型 AA/GG。并且绘制漏斗图和采用 Begg's 法检验评估发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献的基本信息 根据检索策略检索相关文献 224 篇;经阅读摘要排除 204 篇,阅读全文排除 4 篇,最终纳入 16 篇文献,流程图见图 1。本研究纳入 16 篇文献,病例组 4625 人,对照组 5743 人,纳入文献经过 NOS 质量评价,得分在 4~7 分之间,有 1 篇 NOS 评分 4 分,8 篇文献 NOS 评分 5 分,5 篇文献 NOS 评分 6 分,2 篇文献 NOS 评分 7 分,7 篇文献为高质量的文献(>5 分)(见表 1)。

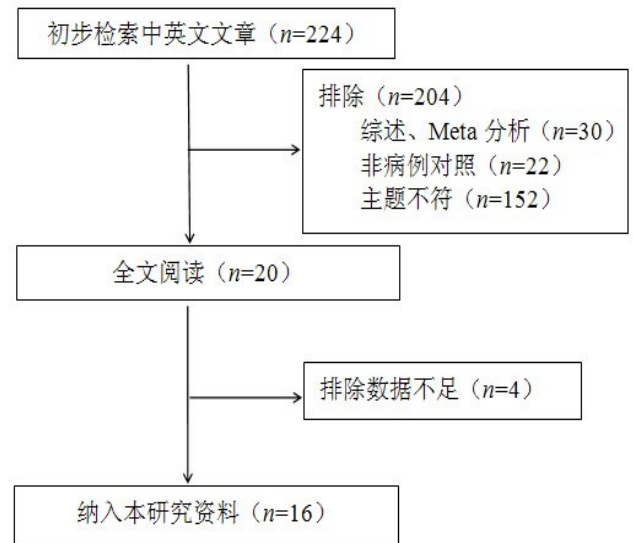


图 1 纳入文献的基本流程

2.2 Meta 分析结果 Meta 分析结果得出,IL-17 基因 rs2275913 等位基因模型 A/G, 异质性检验 $I^2 = 55.9\% > 50\%$, $P < 0.01$, 异质性大,使用随机效应模型,合并 OR 值为 1.31, 95% CI : 1.20~1.43, 见图 2。提示 rs2275913 位点 A 等位基因是胃癌的危险因素。rs2275913 显性基因模型 AA+AG/GG, 异质性检验 $I^2 = 16.8\% < 50\%$, $P > 0.05$, 异质性小,使用固定效应模型,合并 OR 值为 1.29, 95% CI : 1.20~1.40, 见图 3。rs2275913 隐性基因模型 AA/AG+GG, 异质性检验 $I^2 = 75.4\% > 50\%$, $P < 0.001$, 异质性大,使用随机效应模型,合并 OR 值为 1.63, 95% CI : 1.31~2.04, 见图 4。rs2275913 加性基因模型 AA/GG, 异质性检验 $I^2 = 65.5\% > 50\%$, $P < 0.001$, 异质性大,使用随机效应模型,合并 OR 值为 1.75, 95% CI : 1.43~2.16, 见图 5。

表 1 纳入文献的基本信息

作者	发表时间	地区	样本量(病例组/对照组)	基因型(病例组/对照组)			等位基因(病例组/对照组)		H-W 平衡	NOS 评分
				GG	GA	AA	G	A		
Shibata ^[4]	2009	日本	287/474	94/175	124/299	69/49	312/649	262/397	$P > 0.05$	6
Wu ^[5]	2009	广州	695/564	210/193	485/371	250/204	905/757	985/779	$P > 0.05$	5
Arisawa ^[6]	2012	日本	333/511	112/218	137/293	84/72	361/729	305/437	$P > 0.05$	7
Rafiei A ^[7]	2013	伊朗	161/150	58/78	61/72	44/21	173/228	149/114	$P > 0.05$	6
毕兰青 ^[8]	2014	苏州	99/110	32/41	39/69	28/40	103/151	95/149	$P > 0.05$	5
Zhu ^[9]	2014	驻马店, 济南	293/489	126/273	122/216	45/61	374/762	212/338	$P > 0.05$	5
Ren ^[10]	2014	镇江	235/368	67/150	126/218	42/98	260/518	210/414	$P > 0.05$	5
Wang ^[11]	2014	西安	462/404	160/214	211/190	91/58	531/618	393/306	$P > 0.05$	6
Hormazabal ^[12]	2014	智利	172/139	105/103	59/36	8/8	269/242	75/52	$P > 0.05$	7
高伟 ^[13]	2015	河北	386/326	200/203	128/123	58/48	528/529	244/219	$P > 0.05$	5
Hou ^[14]	2015	驻马店	326/297	121/161	149/136	56/29	391/458	261/194	$P > 0.05$	5
Qi ^[15]	2015	郑州	252/227	100/122	110/105	42/29	310/349	194/155	$P > 0.05$	6
Xu ^[16]	2016	山东	202/216	78/115	91/101	33/21	247/331	157/143	$P > 0.05$	5
Yang ^[17]	2016	河北	386/326	200/203	128/123	58/48	528/529	244/219	$P > 0.05$	6
Zhao ^[18]	2016	新疆	153/189	51/95	76/94	26/18	178/284	128/130	$P > 0.05$	5
殷珍珍 ^[19]	2017	青岛市	355/275	126/132	160/143	69/25	412/407	298/193	$P > 0.05$	4

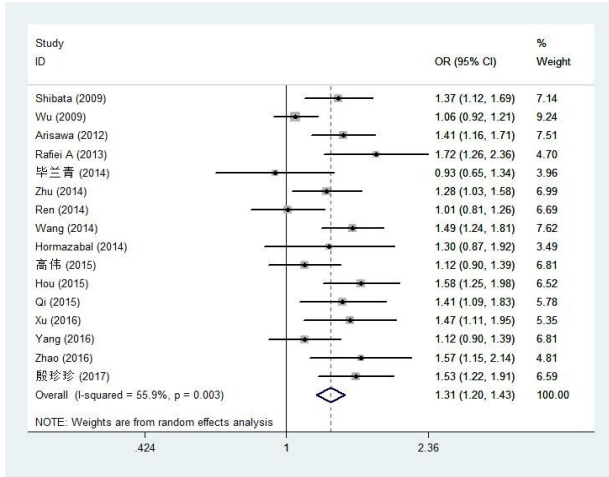


图 2 IL-17 基因 rs2275913 等位基因模型森林图

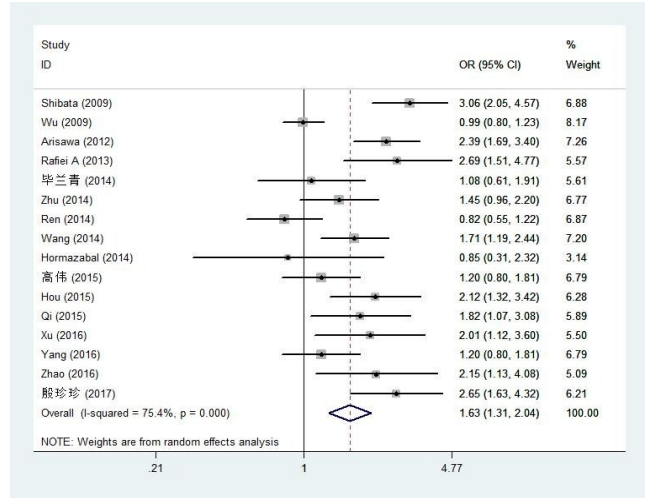


图 4 IL-17 基因 rs2275913 隐性基因模型森林图

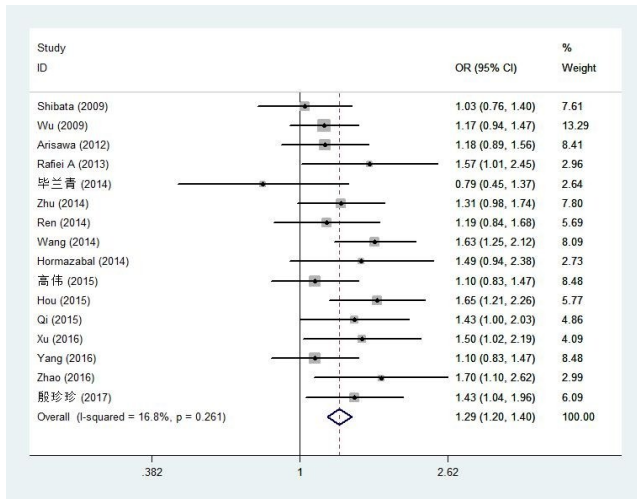


图 3 IL-17 基因 rs2275913 显性基因模型森林图

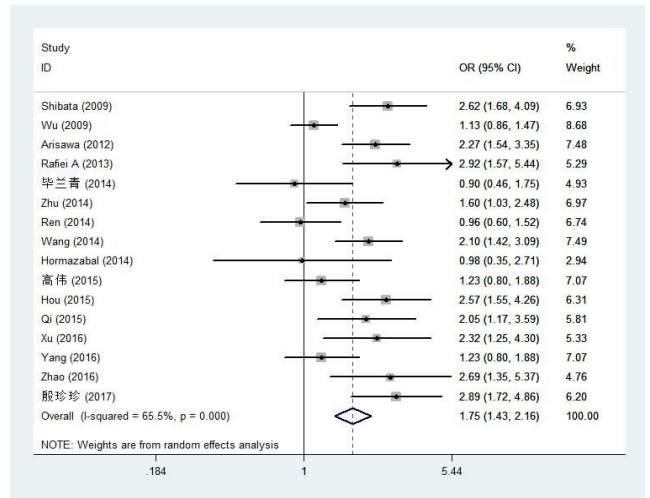


图 5 IL-17 基因 rs2275913 加性基因模型森林图

2.3 发表偏倚 将纳入本研究所有文献绘制漏斗图,图像基本对称,以等位基因模型为例见图6,进一步使用Begg's法检测发表偏倚,得出各基因模型均不存在发表偏倚,具体见表2。

3 讨论

IL-17是近几年发现的由辅助T细胞(Th17)分泌的特征性细胞因子,作为一种新的细胞因子家族的成员,它是一条由155个氨基酸组成的多肽,通过刺激中性粒细胞释放炎症因子,促进细胞增殖,血管生成,参与机体炎症免疫以及肿瘤免疫过程^[20]。有研究表明,高水平的IL-17与多种炎症反应相关,例如银屑病、麻风病、风湿性关节炎。亦有研究报道,IL-17参与多种癌症的发生发展^[21]。李林等^[22]报道IL-17的低表达参与子宫内膜癌的进展,促进IL-17的表达可能增强机体的抗肿瘤反应。Yamada^[23]的研究发现,胃癌组与对照组血清IL-17的表达水平存在明显差异,胃癌组血清IL-17水平高于对照组。癌症的发生是由环境和

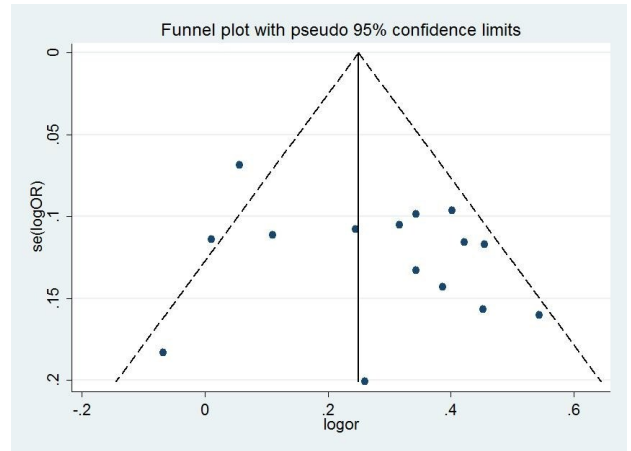


图6 rs2275913等位基因模型与胃癌的漏斗图

遗传共同影响,单核苷酸基因多态性与癌症又是密切相关,相关报道表明,IL-17基因多态性与多种癌症相关,如宫颈癌、结肠癌、乳腺癌等。

表2 各种基因模型与胃癌的发表偏倚

位点	基因模型	Meta分析结果				Begg's	
		OR (95% CI)	I^2, P	效应模型	Z	P	检验(Pr)
rs2275913	显性基因模型	1.29(1.20~1.40)	$I^2=16.8\%, P=0.261$	固定效应模型	6.33	<0.01	0.600
	隐性基因模型	1.63(1.31~2.04)	$I^2=75.4\%, P=0.000$	随机效应模型	4.33	<0.01	0.151
	加性基因模型	1.75(1.43~2.16)	$I^2=65.5\%, P=0.000$	随机效应模型	5.33	<0.01	0.259
	等位基因模型	1.31(1.20~1.43)	$I^2=55.9\%, P=0.003$	随机效应模型	6.01	<0.01	0.192

IL-17对胃癌发生发展机制尚不明确,但有学者认为高水平的IL-17或通过免疫途径抑制肿瘤,或增强NK细胞活性抑制肿瘤发生^[24]。IL-17基因rs2275913多态性可能是激活与活化白介素过程中的关键,并影响了细胞因子的功能及下调表达^[7]。IL-17基因rs2275913位点在肿瘤发展中的作用的研究结果不尽相同,该位点位于启动子区域,此区域突变可能影响了细胞因子的功能。

在日本^[4,6]、中国^[9]、伊朗^[7]人群中,IL-17基因rs2275913位点与胃癌显著相关。Shibaba T等^[4]在日本人群中发现rs2275913位点基因多态性与胃癌(尤其是肠型胃癌)发展显著相关,且A等位基因与胃癌的发展显著相关,携带A等位基因增加患胃癌的发病风险。Arisawa T等^[6]在日本人群的一项研究中得出相似的结果,提示携带AA基因型人群会比携带GG基因型显著增加胃癌的发病风险。Rafiei A等^[7]在伊朗人群中校正相关变量后仍发现rs2275913与胃癌相关。Qinghai Z等^[9]在中国对293例胃癌患者和550例对照的研究中发现,调整性别、年龄、吸烟、饮酒等因

素后,rs2275913位点多态性仍与胃癌相关,但在智利^[12]人群的研究中并未发现相似结论。本Meta分析提示IL-17基因rs2275913位点各个基因模型均与胃癌相关,人群中rs2275913位点携带AA+AG基因型患胃癌的风险是携带GG基因型的1.29倍,携带AA基因型患胃癌的风险是携带AG+GG基因型的1.63倍,携带AA基因型患胃癌的概率是携带GG基因型的1.75倍,携带A等位基因患胃癌的风险是携带G等位基因的1.31倍。IL-17基因rs2275913位点A等位基因是胃癌的危险因素。此结果与Duan等^[25]Meta分析结果一致,人群中携带A等位基因会增加患胃癌的风险。

本Meta分析存在一定的不足之处:①因纳入文献的语言仅为中文和英文,本Meta分析仅纳入16篇文献,其中高质量的文献仅7篇(经过NOS质量评价>5分);②纳入文献的人群大多数为中国人群,其中中国人群共12篇文献,日本人群2篇,伊朗人群1篇,智利人群1篇;③本Meta分析仅仅考虑遗传因素,未对环境因素进行校正。进一步验证IL-17基因rs2275913

位点与胃癌相关性还需要更多大样本、高质量的文献。

参考文献:

- [1] 张顺杰. 早期胃癌诊治进展[J]. 右江民族医学院学报, 2014, 36(2): 267-269.
- [2] Groscurth P, Diener S, Stahel R, et al. Morphologic analysis of human lymphokine-activated killer (LAK) cells [J]. *Int J Cancer*, 1990, 45(4): 694-704.
- [3] Cacev T, Radosevic S, Krizanac S, et al. Influence of interleukin-8 and interleukin-10 on sporadic colon cancer development and progression [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(8): 1572-1580.
- [4] Shibata T, Tahara T, Hirata I, et al. Genetic polymorphism of interleukin-17A and -17F genes in gastric carcinogenesis [J]. *Hum Immunol*, 2009, 70(7): 547-551.
- [5] Wu X, Zeng Z, Chen B, et al. Association between polymorphisms in interleukin-17A and interleukin-17F genes and risks of gastric cancer [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(1): 86-92.
- [6] Arisawa T, Tahara T, Shiroeda H, et al. Genetic polymorphisms of IL17A and pri-microRNA-938, targeting IL17A 3'-UTR, influence susceptibility to gastric cancer [J]. *Hum Immunol*, 2012, 73(7): 747-752.
- [7] Rafiei A, Hosseini V, Janbabai G, et al. Polymorphism in the interleukin-17A promoter contributes to gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(34): 5693-5699.
- [8] 毕兰青. IL-17A 和 IL-17F 基因多态性与苏州地区人群胃癌相关性研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- [9] Qinghai Z, Yanying W, Yunfang C, et al. Effect of interleukin-17A and interleukin-17F gene polymorphisms on the risk of gastric cancer in a Chinese population [J]. *Gene*, 2014, 537(2): 328-332.
- [10] Ren Z, Li M, Liu R, Wang Y, et al. Interleukin 17A rs3819024 A>G polymorphism is associated with an increased risk of gastric cardia adenocarcinoma in a Chinese population [J]. *Biomarkers*, 2014, 19(5): 411-416.
- [11] Wang N, Yang J, Lu J, et al. IL-17 gene polymorphism is associated with susceptibility to gastric cancer [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(10): 10025-10030.
- [12] Gonzalez-Hormazabal P, Musleh M, Bustamante M, et al. Role of cytokine gene polymorphisms in gastric cancer risk in Chile [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(7): 3523-3530.
- [13] 高伟. IL-17 基因多态性与汉族人群胃癌相关性研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [14] Hou C, Yang F. Interleukin-17A gene polymorphism is associated with susceptibility to gastric cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 7378-7384.
- [15] Qi WT, Gao JL, Zhang SS. Role of IL-17 gene polymorphisms in the susceptibility to gastric cancer [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 13364-13369.
- [16] Xu BL, Li YT, Dong SX, et al. IL-17 rs2275913 genetic variation contributes to the development of gastric cancer in a Chinese population [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(2). doi:10.4238/gmr.15027756.
- [17] Yang LJ, Gao W, Bai JY, et al. Correlation between Interleukin-17 gene polymorphism and gastric cancer susceptibility in Han Chinese population [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(7): 1271-1282.
- [18] Zhao WM, Shayimu P, Liu L, et al. Association between IL-17A and IL-17F gene polymorphisms and risk of gastric cancer in a Chinese population [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(3). doi:10.4238/gmr.15037864.
- [19] 殷珍珍, 王晓燕, 姜相君. IL-17 基因多态性与胃癌易感性的关系 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2017, 9(1): 50-54.
- [20] Dong LM, Potter JD, White E, et al. Genetic susceptibility to cancer: the role of polymorphisms in candidate genes [J]. *JAMA*, 2008, 299(20): 2423-2436.
- [21] Wu D, Wu P, Huang Q, et al. Interleukin-17: a promoter in colorectal cancer progression [J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 436307.
- [22] 李林, 程鑫, 段瑞岐, 等. IL-10、IL-17 在子宫内膜癌中的表达及意义 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2014, 45(5): 793-796.
- [23] Yamada Y, Saito H, Ikeguchi M. Prevalence and clinical relevance of Th17 cells in patients with gastric cancer [J]. *J Surg Res*, 2012, 178(2): 685-691.
- [24] Kronsteiner B, Bassaganya-Riera J, Philipson C, et al. Helicobacter pylori infection in a pig model is dominated by Th1 and cytotoxic CD8⁺ T cell responses [J]. *Infect Immun*, 2013, 81(10): 3803-3813.
- [25] Duan Y, Shi JN, Pan C, et al. Association between the interleukin-17A-197G > A (rs2275913) polymorphism and risk of digestive cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(21): 9295-9300.

收稿日期: 2017-12-08; 修回日期: 2018-01-15