

CYP3A5*3 多态性与髓系白血病风险关系的 Meta 分析

刘洪超 马利敏 周 茹 阮林海

摘 要 **目的** 综合评价细胞色素 P450 3A5 (CYP3A5*3) 基因多态性与髓系白血病发生风险的关系。**方法** 全面检索 PubMed、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中文期刊全文数据库 (CNKI) 和万方数据库, 收集探索 CYP3A5*3 多态性与髓系白血病风险关系的病例对照研究, 纳入符合入选标准的文献, 应用 RevMan 5.2 软件对纳入研究进行异质性检验和效应值 OR 合并, 漏斗图评估发表性偏倚。**结果** 共纳入 5 篇文献, 包括患者 929 例, 对照 1080 例。异质性检验结果表明纳入研究间存在显著异质性, 采用随机效应模型合并数据。Meta 分析结果显示: CYP3A5 基因 *1/*3、*3/*3、(*1/*3 + *3/*3) 的合并 OR 及 95% CI 分别为 1.45 (0.91 ~ 2.32)、1.60 (0.89 ~ 2.85) 和 2.69 (0.86 ~ 8.38), 对应 *P* 值分别为 0.12、0.11 和 0.09。**结论** CYP3A5*3 多态性与髓系白血病发生风险无相关性。

关键词 细胞色素 P450 3A5 多态性 髓细胞系 白血病 Meta 分析

[中图分类号] R733.7 [文献标识码] A

Meta – analysis of CYP3A5*3 Polymorphism and Myeloid Leukemia Risk. Liu Hongchao, Ma Limin, Zhou Ru, et al. Medical College, Henan University of Science and Technology, Henan 471003, China

Abstract Objective To evaluate synthetically the relationship between CYP3A5*3 polymorphism and myeloid leukemia risk. **Methods** Relevant literatures were extensively searched in PubMed, CBM, CNKI and wanfang database for collecting the case – control studies exploring the association of CYP3A5*3 polymorphism with myeloid leukemia. The RevMan 5.2 software was applied for between – study heterogeneity test and ORs and their 95% CIs combination. Publication bias was assessed by funnel plot. **Results** Five related literatures were included in the meta – analysis, including 929 cases and 1080 controls. Based on the heterogeneity results, random – effects models were applied to calculate the combined ORs. The combined ORs (95% CIs) for CYP3A5*1/*3、*3/*3、(*1/*3 + *3/*3) genotypes were 1.45 (0.91 – 2.32), 1.60 (0.89 – 2.85) and 2.69 (0.86 – 8.38), respectively with *P* = 0.12, 0.11 and 0.09. No significant publication bias was detected by funnel plot. **Conclusion** CYP3A5*3 polymorphism was not associated with the risk of myeloid leukemia.

Key words CYP3A5; Polymorphism; Myeloid; Leukemia; Meta – analysis

髓系白血病 (myeloid leukemia, ML) 是以髓系造血细胞异常增殖、分化障碍、凋亡受阻为特征的恶性克隆性疾病, 是成人白血病中最常见的类型, 其普遍存在获得性遗传学改变, 在临床及遗传学上均表现高度异质性^[1]。白血病的病因及发病机制至今尚未完全清楚, 目前认为其发生是外界环境因素与内在遗传因素相互作用的结果。研究发现部分患者在分子遗传学水平存在异质性, 包括基因突变、基因表达谱异常、DNA 甲基化等, 存在一定的遗传易感性, 而机体内代谢酶系统的差异则是影响白血病易感性的重要基础之一^[2,3]。

细胞色素 P450 酶系 (cytochrome P450, CYPs) 是自然界中含量最丰富、分布最广泛、底物谱最广的代

谢酶系统。CYPs 中含量最丰富的是 CYP3A 亚家族, 参与约 60% 的处方药、环境前致癌物、类固醇激素等的代谢。它主要包括 4 种成员: CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7 和 CYP3A43, 它们串联排列于染色体 7q22.1 上约 231kb 的基因座内^[4]。CYP3A5 基因在 10% ~ 97% 的人群中表达, 其表达及活性存在广泛的个体间、种族间差异, 被认为是个体间 CYP3A 代谢活性差异的最主要因素^[5~7], 而 CYP3A5 活性的差异主要是由单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 所致, 其中位于第 3 号内含子的 6986 密码子 A > G (CYP3A5*3) 是决定人群 CYP3A5 表达与活性的最主要因素, CYP3A5*3 突变引起 mRNA 剪接发生改变, 终止密码子提前, 蛋白质截短, 导致 CYP3A5 酶活性降低或缺乏^[7~9]。国内外已有较多探索 CYP3A5*3 多态性与髓系白血病发生风险关系的研究, 但各研究结果存在一定争议。本研究采用 Meta 分析定量综合评估

作者单位: 471003 洛阳, 河南科技大学医学院 (刘洪超、周茹);
471003 洛阳, 河南科技大学第一附属医院血液科 (马利敏、阮林海)

通讯作者: 马利敏, 电子信箱: liminm1990@163.com

CYP3A5*3 多态性与髓系白血病易感性的关系,为髓系白血病的早期诊断提供循证医学依据。

资料与方法

1. 检索文献:全面检索 PubMed、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文期刊全文数据库(CNKI)和万方数据库,获取探索 CYP3A5*3 多态性与髓系白血病发生风险关系的文献。检索使用的中文关键词包括:CYP3A5 基因,基因多态性,白血病;英文检索词包括:Cytochrome P4503A5 or CYP3A5, polymorphism or variant, myeloid or myelogenous, leukemia。检索时间截止 2013 年 9 月 20 日,检索语种不限。各纳入文献有用的参考文献亦作为本研究入选文献。病例报道、评论、综述、系统评价类文献不作为纳入文献。

2. 文献纳入标准:纳入 Meta 分析的文献均符合以下标准:①原始资料为已公开发表的文献;②病例—对照研究方法;③病例组诊断明确,符合 ML 诊断标准;④病例组和对照组各基因型例数表达明确。两位研究者独立评价纳入文献质量,并提取文献基本资料,包括第一作者、出版年份、基因分型方法、样本量、病例组与对照组各基因型分布情况。如有争议

则共同复查原文后协商决定。

3. 统计学方法:本研究以 CYP3A5*1/*1 基因型频率为参考,以病例组和对照组 CYP3A5*3 基因型分布的 OR 值为效应指标,对各纳入研究的原始数据进行合并分析。*Q* 检验评估纳入研究间的异质性,检验水准 $\alpha = 0.05$,如各研究间无显著异质性($P > 0.05$)则采用固定效应模型;如存在显著异质性($P < 0.05$)则采用随机效应模型合并数据。漏斗图评估发表性偏倚。应用 RevMan 5.2 软件进行上述统计分析。

结 果

1. 纳入文献的基本情况:经过文献检索和严格筛选,最终共纳入 5 个病例对照研究,包括 ML 患者 929 例,对照 1080 例。5 个研究均以亚洲人群为研究对象,均采用 PCR-RFLP 基因分型方法^[10-14]。Rao 等^[13]和 Sailaja 等^[14]研究中对对照组 CYP3A5*3 基因型分布不符合 Hardy-Weinberg 平衡。各纳入文献基本特征和原始数据见表 1。

表 1 纳入 Meta 分析文献的基本特征

作者	年份	国家及地区	种族	基因分型	样本量(病例/对照)	病例组 AA/AG/GG	对照组 AA/AG/GG	HWE
Bajpai	2010	印度	亚洲人群	PCR-RFLP	183/208	22/75/86	23/91/94	YES
Huang	2007	中国	亚洲人群	PCR-RFLP	48/120	6/15/27	30/41/49	YES
Liu	2002	中国台湾省	亚洲人群	PCR-RFLP	289/270	23/135/131	16/114/140	YES
Rao	2011	印度	亚洲人群	PCR-RFLP	144/241	12/84/48	124/71/46	NO
Sailaja	2010	印度	亚洲人群	PCR-RFLP	265/241	33/115/117	124/71/46	NO

PCR. 聚合酶链反应;RFLP. 限制性片段长度多态性;HWE. Hardy-Weinberg 平衡

2. CYP3A5*1/*3 基因型与 ML 关系:异质性检验结果 $P < 0.0001$,表明纳入研究间存在显著异质性,采用随机效应模型合并数据,合并 OR 及 95% CI

为 1.45 (0.91 ~ 2.32)。 $Z = 1.54, P = 0.120$,表明 CYP3A5*1/*3 基因型与 ML 发生无关(图 1)。

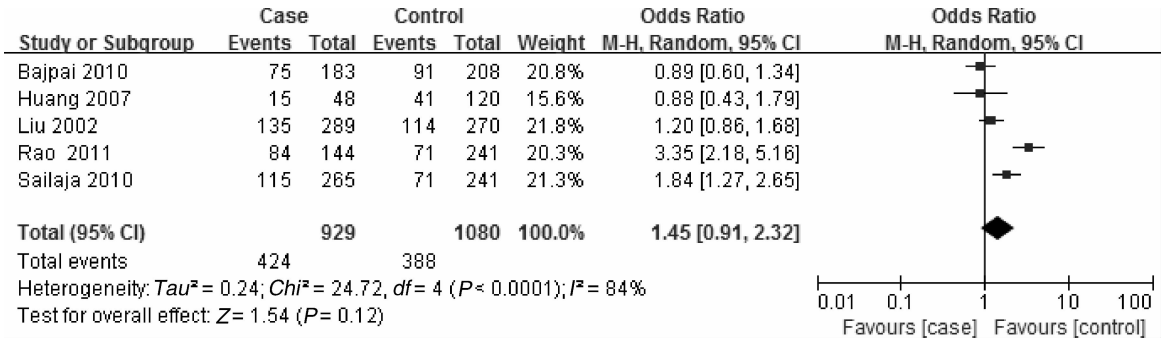


图 1 CYP3A5*1/*3 基因型与 ML 关系分析

3. CYP3A5*3/*3 基因型与 ML 关系:异质性检验结果 $P < 0.00001$,说明纳入研究间存在显著异质性,采用随机效应模型合并数据,合并 OR 及 95% CI

为 1.60 (0.89 ~ 2.85), $Z = 1.58, P = 0.11$,表明 CYP3A5*3/*3 基因型与 ML 发生无关(图 2)。

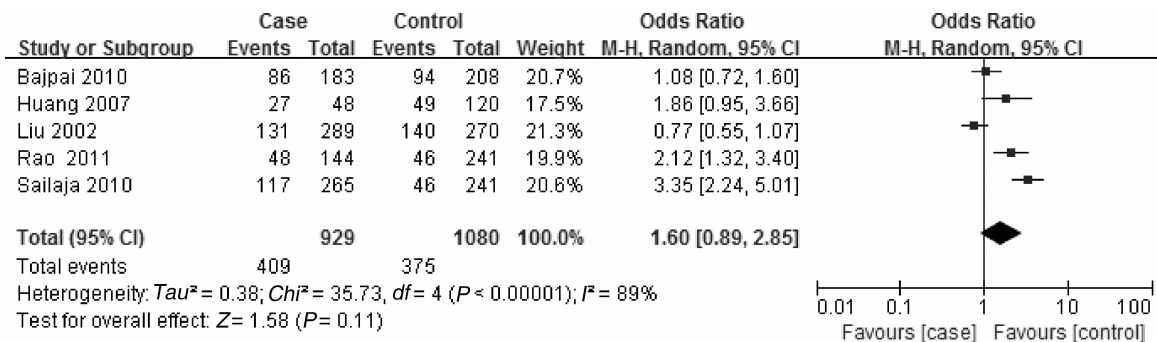


图2 CYP3A5 *3/*3 基因型与 ML 关系分析

4. CYP3A5 (*1/*3 + *3/*3) 基因型与 ML 关系: 异质性检验结果 $P < 0.00001$, 采用随机效应模型合并数据, 合并 OR 及 95% CI 为 2.69 (0.86 ~

8.38), $Z = 1.71$, $P = 0.09$, 表明 CYP3A5 (*1/*3 + *3/*3) 基因型与 ML 发生无关 (图 3)。

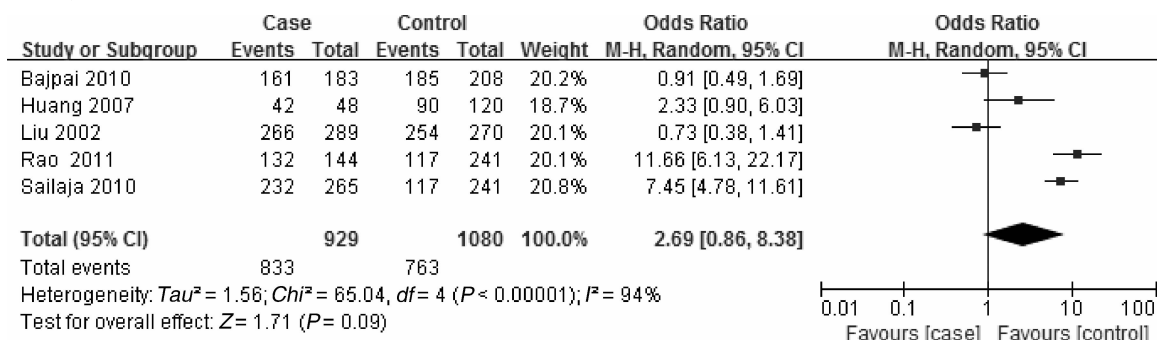


图3 CYP3A5 (*1/*3 + *3/*3) 基因型与 ML 关系分析

5. 发表性偏倚与敏感度分析: RevMan5.2 软件分析漏斗图中各点分布基本对称, 表明不存在显著发表性偏倚 (漏斗图结果未示)。在敏感度分析过程, 通过删除 Rao 等^[13]和 Sailaja 等^[14]研究, 依据异质性检验结果重新合并分析, 结果显示与删除之前一致, 说明目前所得结果是稳定的 (敏感度分析结果未示)。

讨 论

CYP3A 亚家族是机体内底物谱最广、含量最多的 I 相代谢酶, 亦是药物代谢反应中最主要的限速酶。CYP3A5 是 CYP3A 亚家族中主要的肝外分布形式, 如在肠壁、肾、前列腺和肺组织中表达。CYP3A5 基因位于人类第 7 号染色体 q21.1, 基因全长 31.8kb, 含有 13 个外显子, 编码蛋白含 502 个氨基酸^[4]。CYP3A5 基因的表达与活性具有高度多态性, 存在广泛的个体及种族间差异, 提示 CYP3A5 基因的遗传变化可能是 CYP3A 介导的药物代谢及反应中出现个人、种族间差异最重要原因。CYP3A5 *3 多态性是指在第 3 号内含子 6986 位点出现 A > G 突变, 从而出现 1 个隐含的受体剪接位点, 该位点促使基因内假外显子序列插入成熟 mRNA, 随后外显子缺失和

(或) 其他基因内序列插入, 这些异常剪接导致终止密码子提前出现^[8]。变异型 CYP3A5 *3 mRNA 不稳定而迅速降解, CYP3A5 酶活性降低或缺乏, 因此 CYP3A5 *3 多态性可能与人类肿瘤的发生相关。

国内外已有较多探索 CYP3A5 *3 多态性与髓系白血病发生风险关系的研究, 但各研究结果存在一定差异。Meta 分析通过增大样本含量, 提高了检验效能和效应量估计精度, 定量综合不一致的研究结果, 得出更全面、更可靠的结论。本研究最终共纳入 5 篇文献包括 ML 患者 929 例, 对照 1080 例。异质性检验结果表明纳入研究间存在显著异质性, 采用随机效应模型合并数据。目前的 Meta 分析结果显示, CYP3A5 基因 *1/*3、*3/*3、(*1/*3 + *3/*3) 的合并 OR 及 95% CI 分别为 1.45 (0.91 ~ 2.32)、1.60 (0.89 ~ 2.85) 和 2.69 (0.86 ~ 8.38), 对应 P 值分别为 0.12、0.11 和 0.09, 表明 CYP3A5 *3 多态性与髓系白血病发生风险无显著关联。

总之, 本研究表明 CYP3A5 *3 多态性与髓系白血病发生风险无相关性, 且漏斗图未检测出显著性发表性偏倚, 敏感度分析结果说明目前的结论是可靠

的。需要指出的是,本研究纳入文献较少,在 Meta 分析过程中可能存在混杂因素等,会在一定程度上影响 Meta 分析结果。因此将来需要开展大样本量、多中心、设计良好的临床研究,及时全面收集最新研究资料,定期更新系统评价。

参考文献

- 1 Yanada M, Naoe T. Acute myeloid leukemia in older adults[J]. Int J Hematol, 2012,96(2):186-193
- 2 Martín - Subero JI, López - Otín C, Campo E. Genetic and epigenetic basis of chronic lymphocytic leukemia[J]. Curr Opin Hematol, 2013,20(4):362-368
- 3 张娟,浦跃朴. 白血病环境危险因素与易感基因的研究进展[J]. 环境与职业医学,2004,21(6):480-482,485
- 4 Gellner K, Eiselt R, Hustert E, et al. Genomic organization of the human CYP3A locus: identification of a new, inducible CYP3A gene[J]. Pharmacogenetics, 2001,11(2):111-121
- 5 Koch I, Weil R, Wolbold R, et al. Interindividual variability and tissue - specificity in the expression of cytochrome P450 3A mRNA[J]. Drug Metab Dispos, 2002,30(10):1108-1114
- 6 Huang W, Lin YS, McConn DJ, et al. Evidence of significant contribution from CYP3A5 to hepatic drug metabolism[J]. Drug Metab Dispos,2004,32(12):1434-1445

- 7 Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression[J]. Nat Genet,2001,27(4):383-391
- 8 Busi F, Cresteil T. CYP3A5 mRNA degradation by nonsense - mediated mRNA decay[J]. Mol Pharmacol,2005,68(3):808-815
- 9 Langaee TY, Gong Y, Yarandi HN, et al. Association of CYP3A5 polymorphisms with hypertension and antihypertensive response to verapamil[J]. Clin Pharmacol Ther,2007,81(3):386-391
- 10 黄珍. CYP3A5 基因多态性与儿童急性白血病相关性研究[D]. 苏州:苏州大学,2007
- 11 Bajpai P, Tripathi AK, Agrawal D. Genetic polymorphism of CYP3A5 in Indian chronic myeloid leukemia patients[J]. Mol Cell Biochem,2010,336(1-2):49-54
- 12 Liu TC, Lin SF, Chen TP, et al. Polymorphism analysis of CYP3A5 in myeloid leukemia[J]. Oncol Rep,2002,9(2):327-329
- 13 Rao DN, Manjula G, Sailaja K, et al. Association of CYP3A5 * 3 polymorphism with development of acute leukemia[J]. Indian J Hum Genet,2011,17(3):175-178
- 14 Sailaja K, Rao DN, Rao DR, et al. Analysis of CYP3A5 * 3 and CYP3A5 * 6 gene polymorphisms in Indian chronic myeloid leukemia patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2010,11(3):781-784

(收稿日期:2013-11-06)

(修回日期:2013-11-12)

CPAP 对中重度 OSAHS 孕妇血压的影响

陆 波 沈海炜 李治美

摘 要 目的 评估持续正压通气(CPAP)对中重度 OSAHS 孕妇睡眠质量和身心状况的影响。**方法** 通过 PSG 监测数据比较 CPAP 治疗前后各指标的差异,全天动态检测血压并调查治疗前后的身心状况。**结果** 经过为期 3 个月的 CPAP 治疗,患者睡眠得到明显改善($P < 0.01$)。全天各血压指标也有不同程度下降,身心状况同样改善($P < 0.05$)。**结论** CPAP 对孕妇身心状况的影响可能与其提高中重度 OSAHS 患者睡眠质量、降低患者血压有关。

关键词 持续正压通气 中重度 OSAHS 孕妇 疗效评估

[中图分类号] R56 [文献标识码] A

Impact of CPAP on Moderating Blood Pressure of the Severe OSAHS Pregnant Women. Lu Bo, Shen Haiwei, Li Zhimei. Department of ENT, Zhoushan Hospital, Zhejiang 316000, China

Abstract Objective To assess the impact of continuous positive airway pressure (CPAP) on sleep quality and physical and mental condition of moderate to severe OSAHS pregnant women. **Methods** The PSG monitoring data for each indicator before and after CPAP treatment were compared. Blood pressure all day was detected dynamically. Physical and mental conditions of the SCL-90 before and after treatment was analyzed. **Results** After three months of CPAP treatment, sleep quality of patients were significantly improved ($P < 0.01$). All-day blood pressure also reduced, while mental condition improved as well ($P < 0.05$). **Conclusion** Effects of CPAP on the physical and mental condition of pregnant women were related with their increase on sleep quality and reduction of blood pressure of patients.

Key words CPAP; Moderate to severe OSAHS; Pregnancy; Efficacy assessment

作者单位:316000 浙江省舟山医院耳鼻咽喉科

通讯作者:陆波,电子邮箱:dhjycy@126.com