

CD14 启动子 -260C/T 基因多态性与胃癌易感性的 Meta 分析

王明珠 谭诗云 李 明 郭 芳 舒咏翔

摘 要 **目的** CD14 启动子 -260C/T 基因多态性与胃癌易感性的关系已被广为研究,但是其结果并不尽相同。为了更精确评估二者的关系,笔者进行了 Meta 分析。**方法** 计算机全面检索 PubMed、Medline、EMbase、CBM、CNKI、万方和维普等数据库,并辅以手检。检索时间从建库截至 2015 年 1 月 1 日,收集 CD14 启动子 -260C/T 基因多态性与胃癌易感性病例对照研究。采用 RevMan 5.2 软件计算合并效应量 OR 及其 95% CI,采用 Stata 12.0 合成漏斗图。**结果** 共纳入 10 个研究,其中病例组 2365 例,对照组 3497 例。Meta 分析发现,在 4 个遗传模型中,CD14 启动子 -260C/T 基因多态性与胃癌风险的相关性差异均无统计学意义(显性模型:OR = 1.07, 95% CI:0.83 ~ 1.39; 隐性模型:OR = 1.08, 95% CI:0.89 ~ 1.30; TT vs CC 模型 OR = 1.11, 95% CI:0.79 ~ 1.56; CT vs CC 模型:OR = 1.06, 95% CI:0.83 ~ 1.35)。进一步以种族及对照来源行分层分析,亦未发现 CD14 启动子 -260C/T 基因多态性与胃癌风险存在相关性(显性模型: HB 对照源:OR = 1.02, 95% CI:0.63 ~ 1.65, PB 对照源:OR = 1.12, 95% CI:0.85 ~ 1.49; 亚洲人:OR = 1.12, 95% CI:0.73 ~ 1.71; 白种人:OR = 1.02, 95% CI:0.80 ~ 1.30)。**结论** CD14 启动子 -260C/T 基因多态性与胃癌易感性无关,基因型 TT 和 CT + TT 并不增加罹患胃癌的风险。

关键词 CD14 -260C/T 基因多态性 胃癌 Meta 分析

中图分类号 R735.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.06.013

Association between CD14 Promoter -260 C/T Gene Polymorphism and Susceptibility of Gastric Cancer: a Meta - Analysis. Wang Mingzhu, Tan Shiyun, Li Ming, et al. Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective The CD14 promoter -260 C/T gene polymorphism have been shown to confer genetic susceptibility to gastric cancer, but the results are inconsistent. In order to accomplish a more precise estimation of the relationship, a meta analysis was performed. **Methods** All eligible case - control studies published up to Jan. 2015 were identified by searching PubMed, Medline, EMbase, BM, CNKI, VIP, etc. Meta - analysis was performed by RevMan 5.2 and stata 12.0 software. **Results** A total of 10 studies including 2365 cases of patients and 3497 cases of controls. There was no significant association between CD14 promoter -260 C/T gene polymorphism and gastric cancer susceptibility was found in overall meta - analysis (dominant models: OR = 1.07, 95% CI:0.83 - 1.39; recessive models:OR = 1.08, 95% CI:0.89 - 1.30; TT vs CC models: OR = 1.11, 95% CI:0.79 - 1.56; CT vs CC models:OR = 1.06, 95% CI:0.83 - 1.35). In subgroup analyses of source of controls and ethnicity, we didn't found a significant association between CD14 promoter -260 C/T gene polymorphism and gastric cancer susceptibility (dominant models: HB source: OR = 1.02, 95% CI:0.63 - 1.65, PB source:OR = 1.12, 95% CI:0.85 - 1.49; Caucasian:OR = 1.02, 95% CI:0.80 - 1.30, Asian:OR = 1.12, 95% CI:0.73 - 1.71). **Conclusion** The CD14 promoter -260 C/T gene polymorphism was not related to susceptibility of gastric cancer, and genotype TT and CT + TT didn't increase the risks of suffering from gastric cancer.

Key words CD14 -260C/T; Gene polymorphism; Gastric cancer; Meta analysis

从全球角度看,胃癌仍然是一个重大的健康问题,在最常见的恶性肿瘤中居第 4 位,是构成全球病死率的一个重要原因^[1]。据估计全球每年新发胃癌(GC)病例达 989600 人,但实质发生率存在地区差异。发生率最高的地区主要集中在东亚、东欧

和美国中南部部分地区,发生率最低的地区在亚洲南部、非洲东部、澳大利亚和北美等^[2,3]。其中大约有 72% 的胃癌发生在发展中国家,约有 42% 的胃癌发生在中国,现有的手术、化疗、免疫和放射治疗可显著提高局部性胃癌患者的生存期限^[4]。然而,伴有转移的晚期胃癌患者的治疗和预后仍然较差,这些患者的 5 年生存率只有 10% ~ 15%^[5,6]。已知的胃癌危险因素包括幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)感染、接触烟草烟雾和高消耗的烟熏食品、

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(ZRZ0050)

作者单位:430060 武汉大学人民医院消化内科

通讯作者:谭诗云,博士生导师,电子信箱:shiyuntan1024@163.com

腌肉鱼和泡菜等。另外,遗传易感性也是重要危险因素。流行病学研究已经报道了胃癌患者存在家族聚集的现象以及在同卵双胞胎兄弟姐妹中同步发现胃癌的现象,这表明遗传易感性可能影响罹患胃癌的风险^[7]。

基因组区域中的分化抗原 14 (CD14),尤其是 CD14 - 260 启动子区域的 C→T 基因多态性,引起了人们的大量关注,因为它在胃癌中发展中可能扮演重要作用。这种基因多态性可能影响细胞 CD14 的表达,随后改变 CD14 下游基因的表达,从而改变 CD14 的生物功能,影响与 CD14 相关疾病(如胃癌)的发展或结局^[8,9]。CD14 是一种位于细胞表面的糖蛋白,主要由单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞产生,其功能主要是脂多糖(LPSs)的受体^[10],CD14 在调节主要免疫炎性反应中也有重要作用,它不仅可以介导脂多糖的识别、酪氨酸的磷酸化、NF - κ B 的易位,还可触发细胞因子的释放及氧自由基的生产^[11]。

迄今为止,已有大量文献^[12-20]对 CD14 - 260 基因多态性与胃癌风险的相关性进行报道,然而,结果存在争议。本研究中笔者收集 CD14 启动子 - 260C/T 基因多态性与胃癌易感性的病例 - 对照研究进行荟萃分析,综合评价二者之间的关联。

对象与方法

1. 文献检索:计算机检索 PubMed、Medline、EMbase、CBM、CNKI、万方和维普等数据库。检索时间从建库截至 2015 年 1 月,英文检索词为“CD14 - 260C/T”、“polymorphism”、“variant”、“gastric cancer”、“gastric carcinoma”,中文检索词为“CD14 - 260C/T”、“基因多态性”、“突变”、“胃癌”,语言限制

为中文或者英文,由两位研究人员独立进行搜索,同时辅以手工检索。

2. 入选与排除标准:入选标准:①研究对象为人类;②研究是关于评价 CD14 - 260C/T 多态性和胃癌风险关联的文献;③必须是病例对照研究;④必须直接提供病例组及对照组详细的基因型频率或可以从研究提供的数据计算得来。排除标准:①动物研究;②研究仅有对照组、病例报告及综述;③研究重复发表;④研究未提供 CD14 - 260C/T 基因型的原始数据;⑤研究不符合 Hardy - Weinberg (HW) 平衡。

3. 资料提取:每一个研究均由两名研究者独立提取以下资料:第一作者的姓名、发表年份、国家、研究人口的种族、控制源、病例数 and 对照组各基因型频数及对照组 HWE 平衡检验值(*P* 值)。并对结果进行比较,对存在分歧的地方通过商讨或者通过第三方介入的方法解决。

4. 统计学方法:采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5. 2 版软件及 Stata 12. 0 软件。用比值比 (OR) 及 95% 可信区间 (CI) 对有关 CD14 - 260C/T 基因多态性与胃癌易感性的所有研究合并效应量,计算出 4 种不同的 OR 值:显性模式 (CT + TT vs CC),隐性模型 (CT + TT vs CC),杂合子比较 (CT vs CC) 及纯合子比较 (TT vs CC)。并用 *Q* 检验来评估各研究间的异质性^[21],当 $P \geq 0. 1$ 时,可认为不存在统计学异质性,用固定效应模型进行 Meta 分析^[22];当 $P < 0. 1$ 时,各研究结果不同质,选用随机效应模型^[23]。通常用 *I*² 检验来量化其异质性大小, $I^2 < 25\%$:不存在异质性; $I^2 = 25\% \sim 50\%$:中度异质性; $I^2 = 50\% \sim 75\%$:重度异质性; $I^2 > 75\%$:极端异质性^[24]。其每个研究 HW 遗传平衡检验利用在线软件 (<http://ihg. gsf. de/cgi-bin/hw/hwa1. pl>) 进行计算,如 $P > 0. 05$,说明群体是随机婚配,符合 HW 平衡的,可以用于遗传学分析,否则剔除掉。对于偏倚评价笔者采用 Egger 回归法及 Begg 秩相关法来评价。

表 1 纳入 Meta 分析的研究对象特征

编号	第一作者	年份	种族	国家	病例组			对照组			HWE	对照源
					CC	CT	TT	CC	CT	TT	<i>P</i>	
1	Li ^[12]	2014	亚洲人	中国	43	87	95	79	77	81	0. 098	HB
2	Companioni ^[13]	2014	白种人	混合	203	142	19	770	439	67	0. 667	PB
3	Castanõ - Rodríguez ^[14]	2013	亚洲人	混合	18	38	14	34	108	72	0. 537	HB
4	张丽 ^[15]	2011	亚洲人	中国	85	61	14	141	135	20	0. 102	HB
5	郝雯颖 ^[16]	2010	亚洲人	中国	7	45	38	18	52	30	0. 581	HB
6	Hold (Polish) ^[17]	2009	白种人	波兰	110	134	83	131	176	82	0. 112	PB
7	Hold (USA) ^[17]	2009	白种人	美国	91	147	68	52	108	51	0. 730	PB
8	Tahara ^[18]	2007	亚洲人	日本	37	80	32	14	53	27	0. 147	HB
9	Zhao ^[19]	2007	亚洲人	中国	33	225	212	56	227	187	0. 305	PB
10	Wu ^[20]	2006	亚洲人	中国	52	102	50	54	102	54	0. 679	HB

结 果

1. 文献检索结果及研究特征:初检获得文献 89 篇,英文文献 51 篇,中文文献 38 篇,通过阅读题目和

摘要剔除 54 篇(其中包括研究非胃癌类文献 44 篇,重复 9 篇,Meta 分析 1 篇),剩余的 35 篇通过阅读全文剔除 26 篇(25 篇为机制研究,1 篇无可提取数

据^[25]),初纳入文献9篇^[12~20],因Hold等^[17]研究包括波兰及美国两个独立研究,合并分析时将其视为两个研究,即最后纳入定量合成的9篇^[12~20]文献(10个研究)。7篇^[12~14,17~20]文献为英文,2篇^[15,16]文献为中文,其中7篇^[12,14~16,18~20]为亚洲人群,2篇^[13,17](3个研究)为白种人群;3篇^[13,17,19]文献对照来源于健康人群,6篇^[12,14~16,18,20]文献来源于医院;9篇^[12~20]文献(10个研究)均符合HW遗传平衡定律。纳入研究的一般情况见表1,其中有2365例患者,3497例对照者。文献筛选流程如图1所示。

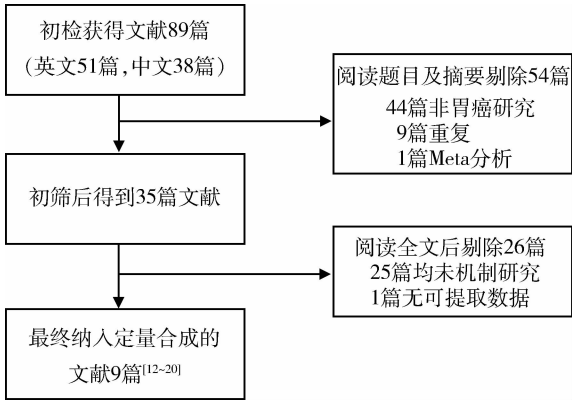


图1 文献筛选流程

2. Meta 分析结果:对纳入的9篇^[12~20]文献(10个研究)合并进行Meta分析,结果如表2所示,总的来说,没有发现CD14启动子-260C/T基因多态性与胃癌易感性之间存在关联(显性模型:OR =

1.07,95% CI:0.83~1.39;隐形模型:OR = 1.08,95% CI:0.89~1.30;TT vs CC模型:OR = 1.11,95% CI:0.79~1.56;CT vs CC模型:OR = 1.06,95% CI:0.83~1.35)。进一步以种族及对照来源行分层分析时,亦未发现CD14启动子-260C/T基因多态性与胃癌易风险相关(HB对照源:显性模型:OR = 1.02,95% CI:0.63~1.65;隐形模型:OR = 1.02,95% CI:0.71~1.45;TT vs CC:OR = 1.04,95% CI:0.56~1.94;CT vs CC:OR = 1.03,95% CI:0.67~1.59;PB对照源:显性模型:OR = 1.12,95% CI:0.85~1.49;隐形模型:OR = 1.15,95% CI:0.97~1.37;TT vs CC:OR = 1.18,95% CI:0.82~1.70;CT vs CC:OR = 1.09,95% CI:0.82~1.45;白种人:显性模型:OR = 1.02,95% CI:0.80~1.30;隐形模型:OR = 1.08,95% CI:0.85~1.37;TT vs CC:OR = 1.02,95% CI:0.78~1.34;CT vs CC:OR = 0.99,95% CI:0.75~1.30;亚洲人:显性模型:OR = 1.12,95% CI:0.73~1.71;隐形模型:OR = 1.07,95% CI:0.81~1.40;TT vs CC:OR = 1.16,95% CI:0.68~1.95;CT vs CC:OR = 1.12,95% CI:0.75~1.65),详见表2,图2。

3. 敏感度分析及发表偏倚分析:依次剔除各项研究,每次剔除1篇,各个模型的合并效应量OR值无明显变化,表明得到的结果较为稳定,具有可靠性。Begg漏斗图显示未见发表偏倚(图3),Egger回归法及Begg秩相关法量化检测也未见发表偏倚(显性模型:Begg's test $P=0.655$, Egger's test $P=0.805$)。

表2 各遗传模型 Meta 分析主要结果

研究	数量	显性模型			隐形模型			TT vs CC			CT vs CC		
		OR(95% CI)	P(Q)	I ² (%)	OR(95% CI)	P(Q)	I ² (%)	OR(95% CI)	P(Q)	I ² (%)	OR(95% CI)	P(Q)	I ² (%)
总体	10	1.07(0.83~1.39)	0.000	72	1.08(0.89~1.30)	0.080	42	1.11(0.79~1.56)	0.000	71	1.06(0.83~1.35)	0.003	64
种族													
亚洲人	7	1.12(0.73~1.71)	0.000	79	1.07(0.81~1.40)	0.030	56	1.16(0.68~1.95)	0.000	78	1.12(0.75~1.65)	0.002	71
白种人	3	1.02(0.80~1.30)	0.160	46	1.08(0.85~1.37)	0.420	0	1.02(0.78~1.34)	0.360	2	0.99(0.75~1.30)	0.120	53
对照													
HB	6	1.02(0.63~1.65)	0.000	79	1.02(0.71~1.45)	0.030	61	1.04(0.56~1.94)	0.000	79	1.03(0.67~1.59)	0.004	71
PB	4	1.12(0.85~1.49)	0.040	64	1.15(0.97~1.37)	0.500	0	1.18(0.82~1.70)	0.070	58	1.09(0.82~1.45)	0.050	61

P(Q)为异质性检验的P值;HB.医院来源;PB.健康人群来源

讨 论

在先天性免疫中,胚系基因编码的模式识别受体在识别病原体及免疫反应中发挥重要作用。CD14是模式识别受体之一,在炎症反应中是重要媒介,由于其能够识别LPS故可作为人体防御的第一道防线。近年来,CD14启动子-260C/T基因多态性已被广泛研究,根据以往国内外报道,CD14启动子-260C/

T基因多态性与心血管疾病、传染性疾病、慢性肝炎以及炎性肠病均有一定的关系,它可增强炎症反应。有研究表明,sCD14水平升高与幽门螺杆菌感染存在关联。而Hp感染又是胃癌的主要危险因素。故CD14启动子-260C/T基因多态性引起学者的广泛关注。自从2006年Wu等^[20]首次报道了CD14启动子-260C/T基因多态性与胃癌关系的研究后,关于

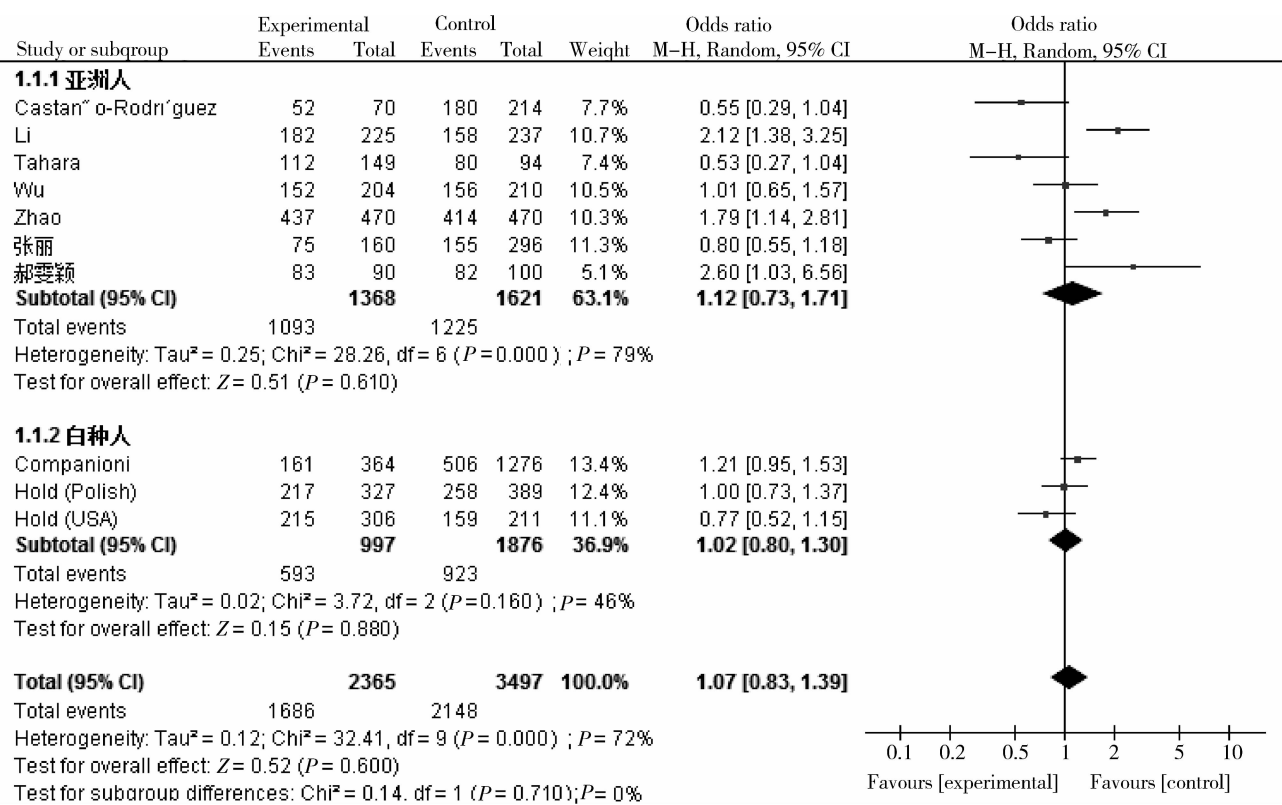


图 2 CD14 启动子 -260C/T 基因多态性与胃癌风险相关性 Meta 分析 CT + TT vs CC 森林图

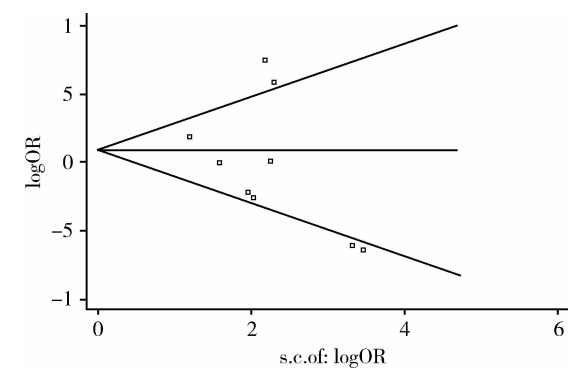


图 3 显性模型的 Begg's 漏斗图

两者关系的研究相继被报道,但结果却不尽相同,其中 Li 等^[12]、Companiononi 等^[13]、Castaˆno - Rodríguez 等^[14]、郝雯颖^[16]、Zhao 等^[19]认为携带等位基因 T 可增加胃癌风险,而张丽^[15]、Tahara 等^[18]认为携带等位基因 T 可降低胃癌风险。Hold 等^[17]则认为两者无明显关联。合并结果显示,CD14 启动子 -260C/T 基因多态性与胃癌易感性无关,基因型 TT 和 CT + TT 并不增加罹患胃癌的风险。基于对照来源的亚组分析显示,无论是对照来源于整体人群还是医院,均未发现 CD14 启动子 -260C/T 基因多态性与胃癌风险存在相关性,基于种族(亚洲人或者白种人)的亚组

分析显示亦得到相似的结论。

当解释 Meta 分析的最终结果时,异质性是一个潜在的问题。在这项荟萃分析中,总体来说,有 3 个基因模型均存在异质性。当以对照来源及种族做分层分析时,以健康人群为对照来源的及白种人的异质性有所下降,但是以医院为对照来源的及亚洲人的异质性未明显改变。敏感度分析,依次剔除各项研究,每次剔除 1 篇,各个模型的合并效应量 OR 值无明显变化,表明笔者得到的结果较为稳定。这项 Meta 分析的结果也暗示了不同对照来源、不同种族可能也是引起异质性的原因。此外,生活方式、环境及其他一些未知因素可能也是引起异质性的来源。

本研究存在以下几点不足:①未考虑基因与环境的相互作用;②控制来源并没有统一的定义,一些研究用健康人群作为对照组,而另一些研究选择医院内没有癌症的患者作为对照组;③得到的 OR 值并没有经过调整,可能存在年龄、性别、肥胖、吸烟、饮酒等方面混杂偏倚。故结论的可靠性需要考究。

总之,这项荟萃分析表明,CD14 启动子 -260C/T 基因多态性与胃癌易感性之间不存在相关性。然而,受诸多混杂因素的影响,仍需要大样本、多中心的病例对照研究来证实笔者的结论,此外,期望在未来

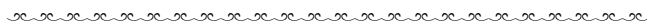
的研究中,基因与环境的相互作用能够被考虑进去,以全面了解 CD14 启动子 - 260C/T 基因多态性与胃癌易感性之间的关系。

参考文献

- Guggenheim DE, Shah MA. Gastric cancer epidemiology and risk factors[J]. J Surg Oncol, 2013,107(3):230-236
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, *et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. Int J Cancer, 2010, 127(12):2893-2917
- Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90
- Washington K. 7th Edition of the AJCC cancer staging manual: stomach[J]. Ann Surg Oncol, 2010,17(12):3077-3079
- Stadtlander CT, Waterbor JW. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer[J]. Carcinogenesis,1999, 20(12):2195-2208
- Pan Y, Bi F, Liu N, *et al.* Expression of seven main Rho family members in gastric carcinoma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004,315(3):686-691
- Hamajima N, Matsuo K, Saito T, *et al.* Interleukin 1 polymorphisms, lifestyle factors, and helicobacter pylori infection[J]. Jpn J Cancer Res, 2001,92(4):383-389
- Griga T, Klein W, Epplen JT, *et al.* CD14 expression on monocytes and soluble CD14 plasma levels in correlation to the promotor polymorphism of the endotoxin receptor CD14 gene in patients with inactive Crohn's disease[J]. Hepatogastroenterology,2005,52(63):808-811
- Baldini M, Lohman IC, Halonen M, *et al.* A Polymorphism in the 5' flanking region of the CD 14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1999,20(5):976-983
- Parajuli B, Sonobe Y, Kawanokuchi J, *et al.* GM-CSF increases LPS-induced production of proinflammatory mediators via upregulation of TLR4 and CD14 in murine microglia[J]. J Neuroinflammation,2012, 9(2):268
- Guo S, Al-Sadi R, Said HM, *et al.* Lipopolysaccharide causes an increase in intestinal tight junction permeability in vitro and in vivo by inducing enterocyte membrane expression and localization of TLR-4 and CD14[J]. Am J Pathol,2013,182(2):375-387
- Li K, Dan Z, Hu XJ, *et al.* Association of CD14/-260 polymorphism with gastric cancer risk in Highland Tibetans[J]. World J Gastroenterol, 2014,20(10):2688-2694
- Companioni O, Bonet C, MuñozX, *et al.* Polymorphisms of Helicobacter pylori signaling pathway genes and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer - Eurgast cohort[J]. Int J Cancer, 2014,134(1):92-101
- Castañño-Rodríguez N, Kaakoush NO, *et al.* The role of TLR2, TLR4 and CD14 genetic polymorphisms in gastric carcinogenesis: a case-control study and Meta-analysis[J]. PLoS One, 2013, 8(4):e60327
- 张丽. 中国汉族人群单核苷酸多态性与幽门螺杆菌相关性胃癌的关系研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2011
- 郝雯颖. CD14 基因 -260 及 -651 位点 CT 单核苷酸对 *H. pylori* 相关胃癌的影响.[D]. 天津:南开大学,2013
- Hold GL, Rabkin CS, Gammon MD, *et al.* CD14 -159C/T and TLR9 -1237T/C polymorphisms are not associated with gastric cancer risk in Caucasian populations[J]. Eur J Cancer Prev, 2009,18(2):117-119
- Tahara T, Arisawa T, Shibata T, *et al.* Association of polymorphism of TLR4 and CD14 genes with gastroduodenal diseases in Japan[J]. Inflammopharmacology,2007,15(3):124-128
- Zhao D, Sun T, Zhang X, *et al.* Role of CD14 promoter polymorphisms in helicobacter pylori infection related gastric carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2007,13(8):2362-2368
- Wu MS, Cheng TY, Shun CT, *et al.* Functional polymorphisms of CD14 and toll-like receptor 4 in Taiwanese Chinese with helicobacter pylori-related gastric malignancies[J]. Hepatogastroenterology, 2006,53(71):807-810
- Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews[J]. Ann Intern Med, 1997,127(9):820-826
- Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease[J]. J Natl Cancer Inst,1959,22(4):719-748
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials[J]. Control Clin Trials,1986,7(3):177-188
- Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. Stat Med,2002, 21(11):1539-1558

(收稿日期:2015-01-06)

(修回日期:2015-01-12)



更正启示

由辽宁省肿瘤医院史海敏等撰写的《GCF 低表达宫颈癌 HeLa 细胞系的构建及辐射对其调控 IER5 基因表达的初步探究》论文已经刊登在《医学研究杂志》2015 年第 44 卷第 4 期第 37~41 页。该论文通讯作者为张新,电子信箱:zhangxiangmiao@hotmail.com。特此更正。