论著

文章编号:1000-5404(2013)24-2686-06

UGT2B15基因D85Y多态性和前列腺癌关系的Meta分析

朱景振[1*],董宗明[2*],李龙坤[3],刘 骞[3],孙碧韶[1],宋 波[1] (400038 重庆,第三军医大学西南医院:全军泌尿外科研究所[1],全军普通外科中心[2];400037 重庆,第三军医大学新桥医院泌尿外科[3])

[摘要] **目的** 评价UGT2B15基因D85Y(D85 to Y85)多态性和前列腺癌之间的相关性。**方法** 通过检索Pubmed、Embase、CBM数据库,对符合纳入标准的文章,使用优势比(*ORs*)和95%的可信区间(95% *CI*)进行相关性评价。采用Begg检验和Egger检验对各项研究的发表偏倚进行分析。**结果** Meta分析中共纳入6篇文章(病例组817例,对照组1 000例),检测显示UGT2B15基因D85Y多态性和前列腺癌具有显著的相关性(Additive模型:*OR*=0.72,95% *CI*=0.58-0.89;Dominant模型:*OR*=0.53,95% *CI*=0.35-0.81;Recessive模型:*OR*=0.77,95% *CI*=0.61-0.98;YY *vs* DD基因型:*OR*=0.53,95% *CI*=0.32-0.88;YD *vs* DD基因型:*OR*=0.55,95% *CI*=0.35-0.86)。**结论** UGT2B15基因Y85可能是前列腺癌的保护因素。

[关键词] 葡糖醛酸转移酶2家族B15基因;UGT2B15;前列腺癌;单核苷酸多态性;Meta分析

[中图法分类号] R181.23;R394.3;R737.25 [文献标志码] A

Association between UGT2B15 gene D85Y polymorphism and prostate cancer: a meta-analysis

Zhu Jingzhen[1], Dong Zongming[2], Li Longkun[3], Liu Qian[3], Sun Bishao[1], Song Bo[1] ([1]Institute of Urinary Surgery, [2]Center of General Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [3]Department of Urology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] Objective To assess the association between UDP glucuronosyl transferase 2 family, polypeptide B15 (UGT2B15) gene D85Y polymorphism and prostate cancer. Methods By searching PubMed, Embase, and CBM databases, all of the eligible studies which conformed to our inclusion criteria were harvested. Odds ratios (*ORs*) and 95% confidence intervals (*CIs*) were used to assess the strength of the association. Begg's and Egger's tests were used to evaluate publication bias. Results A total of 6 articles (817 cases and 1 000 controls) were analyzed in our study. On the whole, significant associations between UGT2B15 gene D85Y polymorphism and prostate cancer were found in all genetic models (additive model: *OR*=0.72, 95% *CI*=0.58 to 0.89; dominant model: *OR*=0.53, 95% *CI*=0.35 to 0.81; recessive model: *OR*=0.77, 95% *CI*=0.61 to 0.98; YY *vs* DD genotype: *OR*=0.53, 95% *CI*=0.32 to 0.88; YD *vs* DD genotype: *OR*=0.55, 95% *CI*=0.35 to 0.86). Conclusion UGT2B15 Y85 might be a protective factor against prostate cancer.

[**Key words**] UDP glucuronosyl transferase 2 family, polypeptide B15 gene; UGT2B15; prostate cancer; single nucleotide polymorphism; meta-analysis

Zhu Jingzhen and Dong Zongming are the first authors who contributed equally to this work. Corresponding author: Song Bo, E-mail: songbo-mr@vip.sina.com

* 同等贡献者

[通信作者] 宋 波,E-mail:songb-mr@vip.sina.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131014.0942.006.html(2013-10-14)

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是中老年男性常见肿瘤,其发病率和病死率高。2004年欧洲前列腺癌的发病率为214/1 000,超过了肺癌和结直肠癌[1]。2008年美国前列腺癌的新发病例在男性新发肿瘤中所占的比例为25%,高居第一位,其死亡病例占癌症所致总死亡人数的比例也高居第二位[2]。而且随着人口老龄化的不断加重,前列腺癌的新发病例和死亡病例也在逐年增加。据统计,2012年美国约有241 740例前列腺癌的新发病例和28 000例死亡病例[3]。在我国前列腺癌的发病率也呈现逐年上升的趋势[4]。前列腺癌的病因还未被完全阐明,有许多因素可能与其发病有关:家族史、种族、年龄、环境因素、饮食、吸烟等[5-8]。家族史和种族在前列腺癌的发病过程中起着重要作用,这也就意味着遗传和基因的因素在前列腺癌的发病中可能起着重要作用。最近有学者对葡糖醛酸转移酶2家族B15(UGT2B15)基因的D85Y多态性和前列腺癌的相关性进行了研究。葡糖醛酸转移酶(UDP glucuronosyltransferases, UGTs)属于糖基转移酶的超家族,主要存在于肝微粒体,是人体进行Ⅱ相生物转化的最重要的酶之一。UGTs可以转化多种内源性物质(如胆红素和类固醇激素)和外源性物质[9]。根据序列的同源性和底物的特异性,UGTs主要分为UGT1和UGT2两个家族[10]。UGT2B15作为UGT2家族中的一员,可以催化包括二氢睾酮(dihydrotestosterone,DHT)在内的一些底物的生物转化[11]。UGT2B15基因的D85Y多态性是指碱基G突变为T(在cDNA的274号位置),核苷酸的变化导致氨基酸的第85位残基从天冬氨酸(D85)变为酪氨酸(Y85),进而导致发生Y85突变的UGT2B15酶的活性增加近2倍。近年来,已有一些研究探索了UGT2B15基因的D85Y多态性和前列腺癌的相关性,但其研究结果存在一些分歧,为了获得一个更可靠的结果,本研究采用Meta分析的方法对UGT2B15基因D85Y多态性和前列腺癌之间的相关性进行了分析。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

共检索了3个数据库:Pubmed、Embase、CBM(中国生物医学文献数据库)。检索年限为从建库到2013年6月3日。英文检索策略:(1)"Uridine Diphosphate-Glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B15" or "UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B15" or "ugt2b15";(2)"Prostate cancer" or "Prostatic Neoplasms" or "Cancer of Prostate" or "Cancer of the Prostate" or "Neoplasms, Prostate" or "Neoplasms, Prostatic" or "Prostate Neoplasms" or "Prostatic Cancer" or "PCa";(3)"SNP" or "Single Nucleotide Polymorphism" or "Polymorphism" or "Variation" or "mutation"。中文检索策略:(1)"UGT2B15" or "葡糖醛酸转移酶2";(2)"前列腺癌" or "前列腺肿瘤";(3)"SNP" or "单核苷酸多态性" or "多态性"。并对符合纳入排除标准的文章的参考文献进行了筛查。

1.2 纳入及排除标准

纳入所有英文和中文发表的文章。纳入标准:(1)病例对照研究;(2)关于UGT2B15和前列腺癌关系的研究;(3)有可提取的数据的研究;(4)根据NOS质量评价的评分标准,得分≥5分的研究。排除标准:(1)重复的文章;(2)综述;(3)动物实验研究。如果有多篇文章采用的是同一项研究的数据,选取最近的或者数据最完整的1篇纳入到本研究。

1.3 数据提取

由2名研究者(朱景振,董宗明)根据制定的纳入及排除标准独立地进行文献筛查和数据提取,如有任何分歧,则通过进一步的讨论达成一致。提取内容:第一作者、年份、国家、种族、对照组来源、疾病的诊断方法、病例组和对照组的人数、病例组和对照组的基因分布频率、质量评价。

1.4 统计学分析

以优势比(odds ratio, *OR*)及其95%的可信区间(confidence interval, 95% *CI*)作为评价指标,评价UGT2B15基因D85Y多态性和前列腺癌的相关性。采用*Z*-检验评价合并效应量*OR*值的统计学意义。采用*Q*检验和I^2评价各项研究的异质性[12],若$I^2 \geq 50\%$,说明异质性较大,采用随机效应模型进行Meta分析;若$I^2 < 50\%$,采用固定效应模型进行分析。采用以下5种基因模型评价UGT2B15基因D85Y多态性和前列腺癌的相关性:Additive模型(Y *vs* D)、Dominant模型(YY + YD *vs* DD)、Recessive模型(YY *vs* YD + DD)、YY *vs* DD基因型、YD *vs* DD基因型。其中D代表天冬氨酸,Y代表酪氨酸,DD代表天冬氨酸/天冬氨酸,YD代表酪氨酸/天冬氨酸,YY代表酪氨酸/酪氨酸。采用逐步剔除的方法对各项研究的敏感性进行分析。采用Begg检验和Egger检验对各项研究的发表偏倚进行分析[13-14]。应用RevMan 5.0(Cochrane Library, UK)和STATA 12.0(Stata Corporation, College Station, Texas, USA)统计软件。

2 结果

2.1 检索结果

截止2013年6月3日,共检索到可能相关的文章84篇,根据纳入及排除标准,最后共有6篇文章[15-20](病例组817例,对照组1 000例)纳入本Meta分析,检索文献的详细流程见图1。被纳入的6篇文章的详细信息见表1。

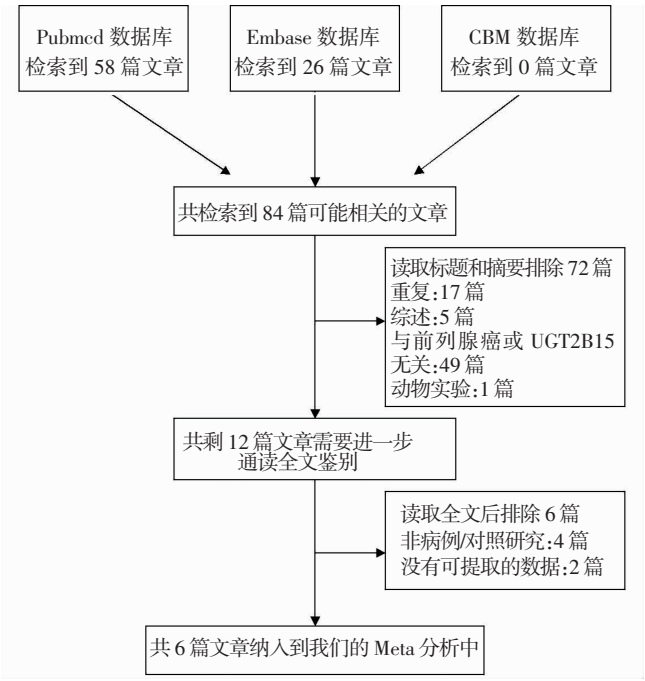


图 1　文献筛选过程的详细流程

2.2　Meta 分析

Meta 分析的详细结果如表 2 所示。所有的基因模型的分析结果都提示 UGT2B15 基因 D85Y 多态性与前列腺癌是显著相关的。Additive 模型：*OR* = 0.72, 95% *CI* = 0.58 – 0.89(图 2A)；Dominant 模型：*OR* = 0.53, 95% *CI* = 0.35 – 0.81(图 2B)；Recessive 模型：*OR* = 0.77, 95% *CI* = 0.61 – 0.98(图 2C)；YY *vs* DD 基因型：*OR* = 0.53, 95% *CI* = 0.32 – 0.88(图 2D)；YD *vs* DD 基因型：*OR* = 0.55, 95% *CI* = 0.35 – 0.86(图 2E)。通过异质性分析，异质性较大($I^2 \geq 50\%$)的基因模型(Additive 模型、Dominant 模型、YY *vs* DD 基因型、YD *vs* DD 基因型)采用的是随机效应模型进行分析；异质性较小($I^2 < 50\%$)的基因模型(Recessive 模型)采用的是固定效应模型进行分析。采用逐步剔除的方法对各项研究的敏感性进行了分析，未发现剔除后对合并效应量影响较大的研究(图 3)，说明我们得到的结果是稳定的。对各项研究的发表偏倚进行 Begg 检验和 Egger 检验，发表偏倚 $P > 0.05$(表 2)，表明所有基因模型未发现明显的发表偏倚。

表 1　Meta 分析所纳入文章的一般特征及基因分布频率

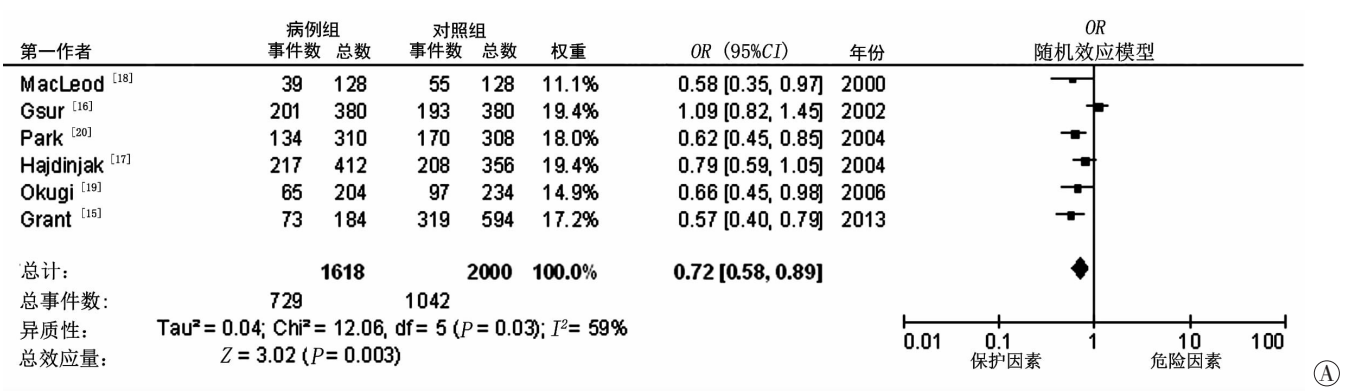
第一作者	年份	国家	种族	疾病诊断方法	病例组/对照组(例)	病例组					对照组					质量评分
						D	Y	DD	YD	YY	D	Y	DD	YD	YY	
MacLeod[18]	2000	美国	Mixed	组织学	64/64	89	39	26	37	1	73	55	12	49	3	8
Gsur[16]	2002	澳大利亚	白种人	组织学	190/190	179	201	40	99	51	187	193	47	93	50	7
Hajdinjak[17]	2004	斯洛文尼亚	白种人	组织学	206/178	195	217	47	101	58	148	208	28	92	58	7
Park[20]	2004	美国	白种人	组织学	155/154	176	134	52	72	31	138	170	21	96	37	7
Okugi[19]	2006	日本	黄种人	组织学	102/117	139	65	50	39	13	137	97	33	71	13	7
Grant[15]	2013	美国	Mixed	组织学	100/297	111	73	32	47	13	275	319	68	139	90	6

Mixed：未明确交代研究人群的种族特征

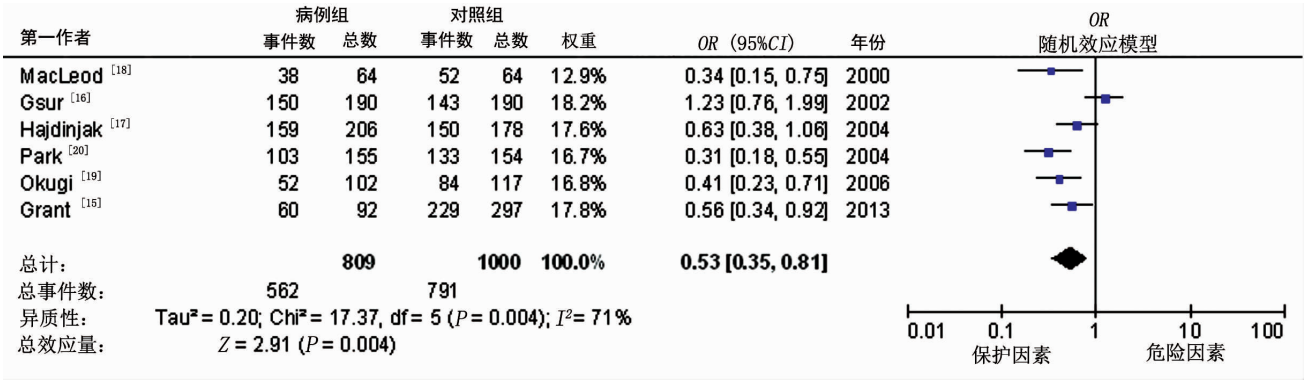
表 2　各基因模型的分析结果

基因模型	研究的数量	病例组/对照组(例)	分析模型	相关性分析		*P*(发表偏倚)	
				P	*OR* [95% *CI*]	Begg 检验	Egger 检验
Additive 模型	6	1 618/2 000	R	0.003	0.72 [0.58, 0.89]	0.260	0.234
Dominant 模型	6	809/1 000	R	0.004	0.53 [0.35,0.81]	0.060	0.171
Recessive 模型	6	809/1 000	F	0.031	0.77 [0.61, 0.98]	0.452	0.517
YY *vs* DD 基因型	6	414/460	R	0.014	0.53 [0.32, 0.88]	0.452	0.352
YD *vs* DD 基因型	6	642/749	R	0.009	0.55 [0.35,0.86]	0.060	0.158

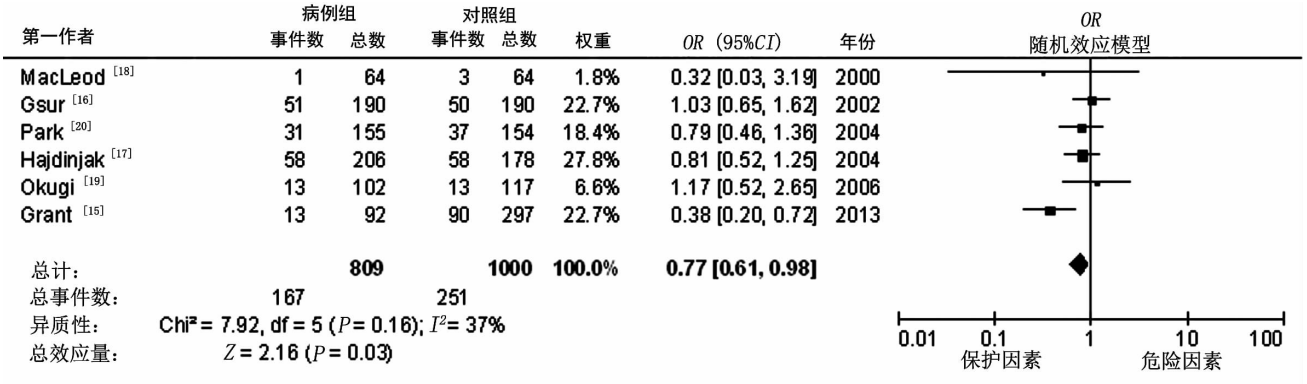
R：随机效应模型；F：固定效应模型；P_h：异质性分析的 *P* 值



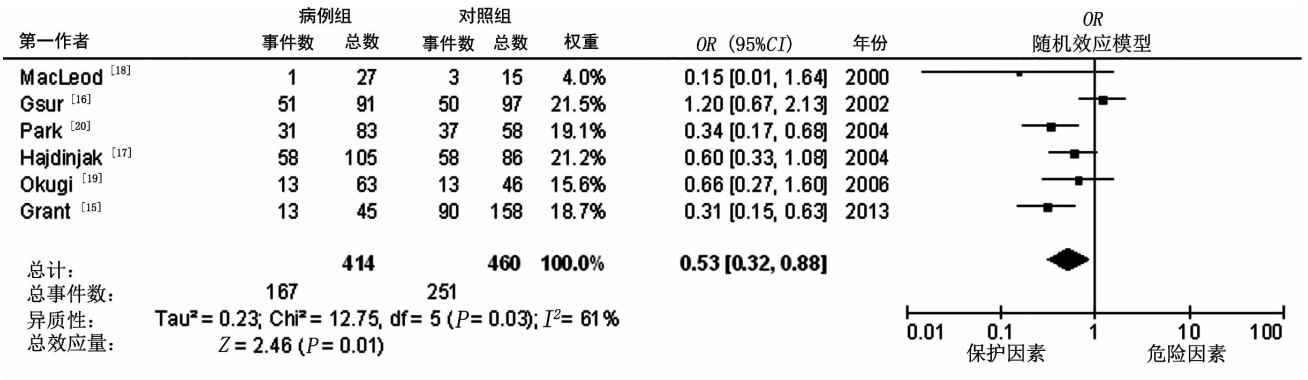
(续下图)



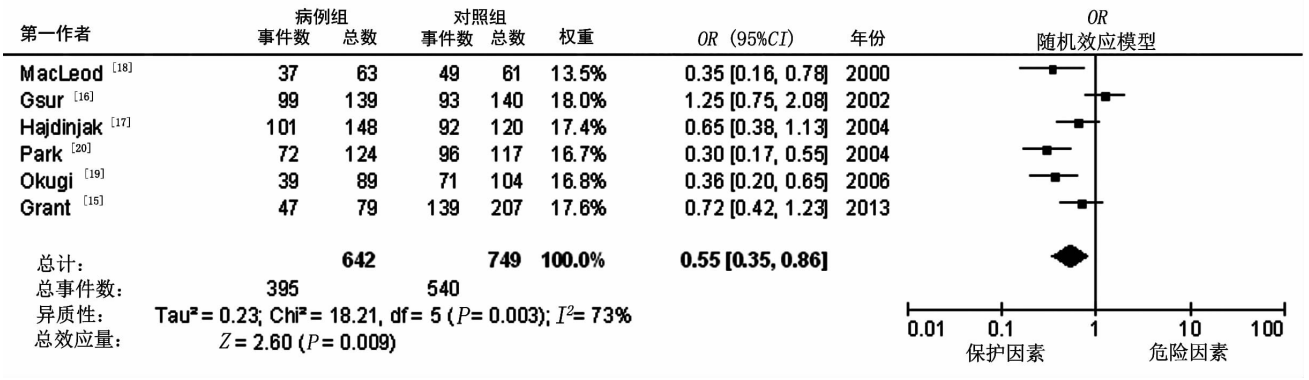
Ⓑ



Ⓒ



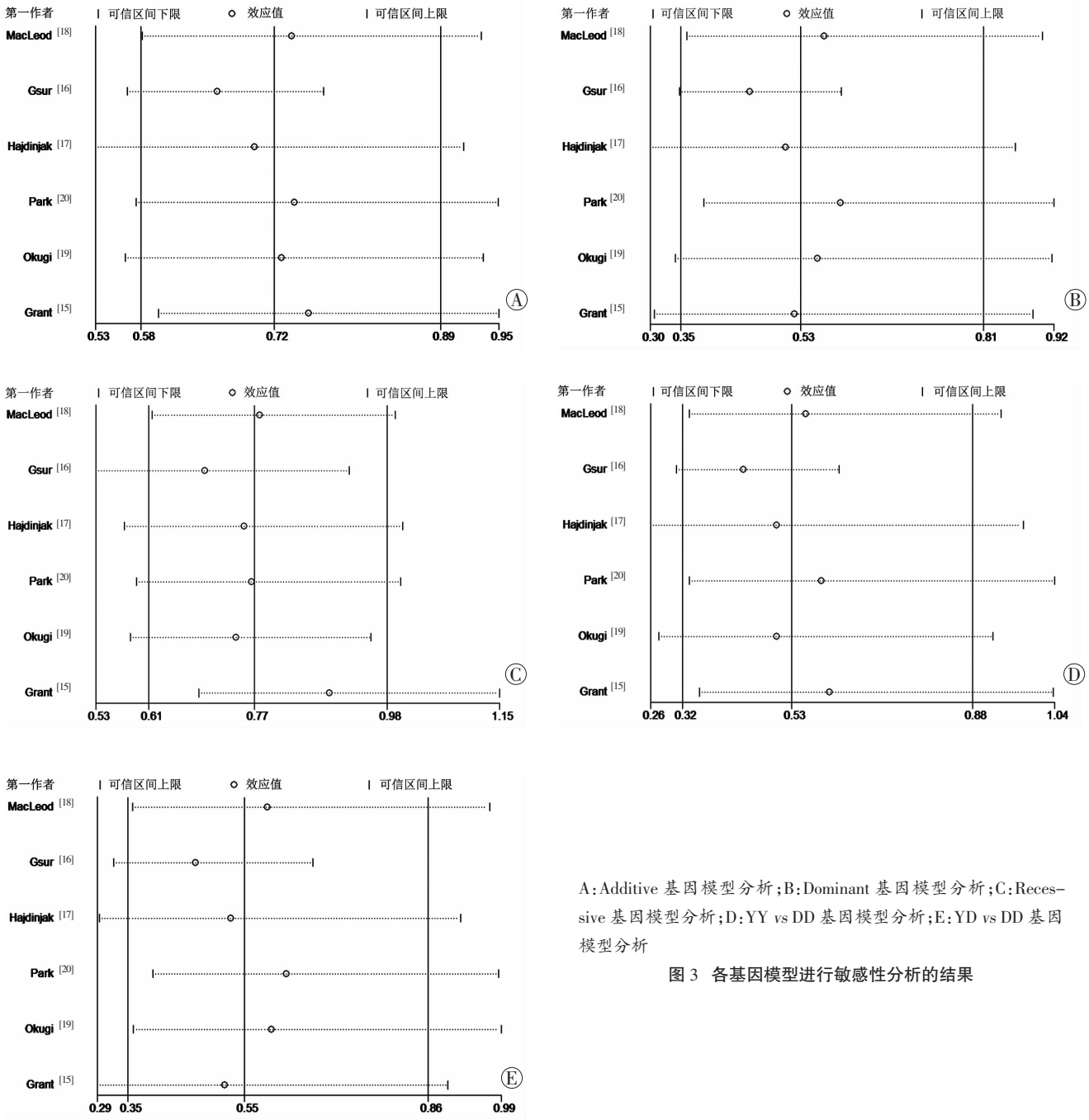
Ⓓ



Ⓔ

A：Additive 基因模型分析；B：Dominant 基因模型分析；C：Recessive 基因模型分析；D：YY *vs* DD 基因模型分析；E：YD *vs* DD 基因模型分析

图 2　UGT2B15 基因 D85Y 多态性和前列腺癌关系的分析结果



A:Additive 基因模型分析;B:Dominant 基因模型分析;C:Recessive 基因模型分析;D:YY *vs* DD 基因模型分析;E:YD *vs* DD 基因模型分析

图3 各基因模型进行敏感性分析的结果

3 讨论

前列腺癌的发病是一种复杂的过程,很多因素在其中发挥着重要的作用。Labrie 等[21]研究发现:雄激素代谢酶的特异性表达在前列腺癌的发病过程中也发挥着重要作用。体内雄激素代谢酶活性发生变化将会影响雄激素的含量,体内雄激素含量的变化通过影响前列腺组织的雄激素暴露时间,进而影响前列腺癌的发病风险。所以研究雄激素代谢酶活性的变化机制将对预防和治疗前列腺癌有着重要的意义。

UGTs 是一种可以转化多种内源性物质(如胆红素和类固醇激素)和外源性物质的酶[9]。UGT2B15 酶为 UGTs 超家族中的一员,可以催化包括二氢睾酮在内的一些底物的生物转化[11]。UGT2B15 基因 D85Y 多态性将会影响 UGT2B15 酶的活性,发生突变(Y85)的 UGT2B15 酶的最大活性为不发生突变(D85)的 UGT2B15 酶的最大活性的近 2 倍。目前已有的一些涉及 UGT2B15 基因 D85Y 多态性和前列腺癌相关性的研究所得结果有一定的分歧。有些研究表明 UGT2B15 基因 D85Y 多态性和前列腺癌具有显著的相

关性[16,19-21]，而另外一些研究表明 UGT2B15 基因 D85Y 多态性和前列腺癌无明显相关性[17-18]。为了获得一个更可靠的结果，我们进行了 Meta 分析，综合符合纳入及排除标准的研究发现 UGT2B15 基因 D85Y 多态性和前列腺癌具有显著相关性。其机制可能是：UGT2B15 基因 Y85 突变通过加强体内二氢睾酮的代谢，致使其含量降低，雄激素暴露时间减少，进而降低了前列腺癌的发病风险[22-23]。且已有研究证明，前列腺组织中存在 UGT2B15 酶[24]。

我们对各项研究的敏感性进行分析时采用的是逐步剔除法（每次剔除 1 项研究，看其对合并效应指标的影响），每项研究逐一被剔除后合并效应指标未发现明显改变，提示本研究结果是相对稳定的。此外，采用 Begg 检验和 Egger 检验对各项研究的发表偏倚进行分析，未发现明显的发表偏倚，进一步提示 Meta 分析的结果可靠性较高。当然，本篇 Meta 分析也有一些不足之处：①各项对照组人群的来源并非完全一致，有的是健康男性，有的是女性，有的是 BPH 患者。②因为原始研究的数量较少，本研究未进行亚组分析。③纳入的各项研究的样本量偏少。这些问题有待于更多的大样本的研究解决。

总之，尽管本研究存在一定的缺陷，但还是提供了一个更加可靠的证据：葡糖醛酸转移酶 2 家族 B15 基因（UGT2B15）Y85 是前列腺癌的保护因素。

参考文献：

[1] Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004 [J]. Ann Oncol, 2005, 16(3): 481-488.

[2] Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al*. Cancer statistics, 2008[J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(2): 71-96.

[3] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29.

[4] 顾方六，刘玉立. 50年泌尿男生殖系肿瘤发病和构成情况的变迁[J]. 中华泌尿外科杂志，2002，23(2)：88-90.

[5] Gronberg H. Prostate cancer epidemiology[J]. Lancet, 2003, 361(9360): 859-864.

[6] Schaid D J. The complex genetic epidemiology of prostate cancer[J]. Hum Mol Genet, 2004, 13(Spec No 1): R103-R121.

[7] Hiatt R A, Armstrong M A, Klatsky A L, *et al*. Alcohol consumption, smoking, and other risk factors and prostate cancer in a large health plan cohort in California (United States)[J]. Cancer Causes Control, 1994, 5(1): 66-72.

[8] Hori S, Butler E, McLoughlin J. Prostate cancer and diet: food for thought? [J]. BJU Int, 2011, 107(9): 1348-1359.

[9] Tephly T R, Burchell B. UDP-glucuronosyltransferases: a family of detoxifying enzymes[J]. Trends Pharmacol Sci, 1990, 11(7): 276-279.

[10] Turgeon D, Carrier J S, Levesque E, *et al*. Relative enzymatic activity, protein stability, and tissue distribution of human steroid-metabolizing UGT2B subfamily members[J]. Endocrinology, 2001, 142(2): 778-787.

[11] Green M D, Oturu E M, Tephly T R. Stable expression of a human liver UDP-glucuronosyltransferase (UGT2B15) with activity toward steroid and xenobiotic substrates[J]. Drug Metab Dispos, 1994, 22(5): 799-805.

[12] Higgins J P, Thompson S G, Deeks J J, *et al*. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. BMJ, 2003, 327(7414): 557-560.

[13] Begg C B, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias[J]. Biometrics, 1994, 50(4): 1088-1101.

[14] Egger M, Davey-Smith G, Schneider M, *et al*. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. BMJ, 1997, 315(7109): 629-634.

[15] Grant D J, Hoyo C, Oliver S D, *et al*. Association of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 2B gene variants with serum glucuronide levels and prostate cancer risk[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2013, 17(1): 3-9.

[16] Gsur A, Preyer M, Haidinger G, *et al*. A polymorphism in the UDP-Glucuronosyltransferase 2B15 gene (D85Y) is not associated with prostate cancer risk[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002, 11(5): 497-498.

[17] Hajdinjak T, Zagradisnik B. Prostate cancer and polymorphism D85Y in gene for dihydrotestosterone degrading enzyme UGT2B15: Frequency of DD homozygotes increases with Gleason Score[J]. Prostate, 2004, 59(4): 436-439.

[18] MacLeod S L, Nowell S, Plaxco J, *et al*. An allele-specific polymerase chain reaction method for the determination of the D85Y polymorphism in the human UDP-glucuronosyltransferase 2B15 gene in a case-control study of prostate cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2000, 7(10): 777-782.

[19] Okugi H, Nakazato H, Matsui H, *et al*. Association of the polymorphisms of genes involved in androgen metabolism and signaling pathways with familial prostate cancer risk in a Japanese population[J]. Cancer Detect Prev, 2006, 30(3): 262-268.

[20] Park J, Chen L, Shade K, *et al*. Asp85tyr polymorphism in the udp-glucuronosyltransferase (UGT) 2B15 gene and the risk of prostate cancer[J]. J Urol, 2004, 171(6 Pt 1): 2484-2488.

[21] Labrie F, Dupont A, Simard J, *et al*. Intracrinology: the basis for the rational design of endocrine therapy at all stages of prostate cancer [J]. Eur Urol, 1993, 24(Suppl 2): 94-105.

[22] Levesque E, Beaulieu M, Green M D, *et al*. Isolation and characterization of UGT2B15(Y85): a UDP-glucuronosyltransferase encoded by a polymorphic gene[J]. Pharmacogenetics, 1997, 7(4): 317-325.

[23] Chouinard S, Yueh M F, Tukey R H, *et al*. Inactivation by UDP-glucuronosyltransferase enzymes: the end of androgen signaling[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2008, 109(3/5): 247-253.

[24] Belanger G, Beaulieu M, Marcotte B, *et al*. Expression of transcripts encoding steroid UDP-glucuronosyltransferases in human prostate hyperplastic tissue and the LNCaP cell line[J]. Mol Cell Endocrinol, 1995, 113(2): 165-173.

（收稿：2013-07-15；修回：2013-08-30）

（编辑 龙 亮）