消化系统疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000866

亚洲人群环氧化酶-2基因多态性与胃癌关联性的系统性回顾与Meta分析

文　静，任孟军，谭　伟
（重庆市第三人民医院消化内科，重庆　400014）

【摘　要】**目的**：综合评价亚洲人群环氧化酶-2(cyclooxygenase-2，COX-2)基因多态性与胃癌的关系。**方法**：以中国生物医学文献光盘数据库(CBMdisc)、CNKI、万方和维普电子数据库为中文文献信息来源，PubMed、ScienceDirect、Google 学术和 Scopus 电子数据库为英文文献信息来源，采用主题词和自由词相结合的检索方式，检索 2000 年 1 月至 2015 年 2 月期间，国内外发表的关于 COX-2 基因多态性与胃癌研究的相关文献。应用 RevMan 5.0 软件对符合条件的研究结果进行 Meta 分析。**结果**：共纳入 13 篇符合纳入标准的文献，包括 8 篇英文文献和 5 篇中文文献。数据合并结果显示 COX-2-765G>C 基因多态性 CC 基因型、GC 基因型与胃癌有明显关联($P<0.05$)，而 8473T>C、-1195G>A 和587G>A 基因多态性各基因型与胃癌无显著关系。**结论**：COX-2-765G>C 基因多态性与胃癌发病有显著关联，可能是胃癌发病的危险因子；而 8473T>C、-1195G>A 和 587G>A 可能并不是胃癌的易感因素。

【关键词】胃癌；环氧化酶-2；基因多态性；Meta 分析
【中图分类号】R735.2　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2015-06-03

Meta-analysis on the relationship between cyclooxygenase-2 gene polymorphism and gastric cancer in Asian population

Wen Jing, Ren Mengjun, Tan Wei
(*Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Chongqing*)

【Abstract】***Objective***: To assess the association of cyclooxygenase-2(COX-2) gene polymorphism with gastric cancer by Meta-analysis. ***Methods***: Literatures on the relationship between COX-2 gene polymorphism and gastric cancer from January 2000 to February 2015 were searched in CBMdisc, Wanfang, VIP and CNKI, PubMed, ScienceDirect, Google Scholar and Scopus. Thirteen articles were enrolled, including 8 English articles and 5 Chinese articles. Software of RevMan 5.0 was used. ***Results***: The results show a significant association between COX-2 gene polymorphism -765G>C with gastric cancer, including the allele contrast model, homozygote model and heterozygotes genotypes; however no association was found between COX-2 gene polymorphism 8473T>C, -1195G>A, 587G>A and gastric cancer. ***Conclusion***: COX-2 gene polymorphism -765G>C may be the risk of gastric cancer as an independent risk factor, but not the polymorphism 8473T>C, -1195G>A, 587G>A.

【Key words】gastric cancer; cyclooxygenase-2; polymorphism; Meta-analysis

胃癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一，在我国其死亡率居各类肿瘤的首位[1]。胃癌的发生是受遗传、环境等多个因素影响的肿瘤疾病。早期胃癌多无症状或仅有轻微症状。当临床症状明显时，病变多已属晚期。因此，早期胃癌的预防、发现与诊断当务之急是寻找临床潜在的易感因素。在众多易感因子中，基因多态性与胃癌的发生因有密切联系而逐渐被重视。环氧化酶-2(cyclooxygenase-2，COX-2)是花生四烯酸代谢过程中前列腺素合成的限速酶。COX-2 因在肿瘤组织生长、肿瘤细胞浸润、侵袭及转移等病理过程发挥重要调控作用而逐渐被重视[2-3]。早期 COX-2 与胃癌关系的研究多表现为胃癌组织中 COX-2 表达水平的变化[4-6]。后续的研究发现 COX-2 在恶性肿瘤中的表达率，在不同地域以及不同种族、人群中存在差异，国内外学者逐渐关注 COX-2 基因多态性与胃癌的关系[7-10]。值得注意的是，尽管大量 COX-2 的基因多态性与胃癌发病的相关性研究得到开展，然而两者的关系至今仍无一致定论。因此，本文意用 Meta 分析方式评估COX-2

作者介绍：文　静，Email：445097130@qq.com，研究方向：消化内科。
通信作者：任孟军，Email：renmengjun6@163.com。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160119.1002.008.html (2016-01-19)

的基因多态性与胃癌关系。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究对象 以 COX-2 基因多态性与胃癌相关性开展的病例对照研究作为研究对象。胃癌患者为病例组，非胃癌者为对照组。

1.1.2 纳入标准 (1)纳入的研究均为病例对照试验，病例组为胃癌患者，对照组为非胃癌人群(包括健康对照人群及非胃癌病变人群)；(2)纳入研究对象为亚洲人群；(3)内容为COX-2 基因多态性与胃癌的相关性研究；(4)提供全部原始数据，且全部数据准确可靠；(5)纳入研究内容为 COX-2 基因不同基因类型在病例组合对照组中的分布。

1.1.3 排除标准 (1)原始文献为综述类、评论性或者病例报道类文章；(2)文献纳入对象为重复性研究；(3)排除文献纳入对象伴有器质性病变。

1.1.4 结局指标 COX-2 基因不同基因类型在病例组合对照组中的分布。

1.2 检索策略

以中国生物医学文献光盘数据库(CBMdisc)、CNKI、万方和维普电子数据库为中文文献信息来源，PubMed、ScienceDirect、Google 学术和 Scopus 电子数据库为英文文献信息来源，采用主题词和自由词相结合的检索方式，检索 2000 年 1 月至 2015 年 2 月期间，国内外发表的关于 COX-2 基因多态性与胃癌研究的相关文献。中文检索关键词设置为“(环氧化酶-2[扩展全部树]/全部副主题词 or 环氧化酶-2 or COX-2)” and(胃癌[扩展全部树]/全部副主题词 or 胃癌[扩展全部树]/全部副主题词 or 胃癌)；英文检索关键词设置为“Cyclooxygenase-2”、“COX-2”、“polymorphism”、“SNP”和“Gastric cancer”。检索结果套录相关字段，进行 COX-2 基因多态性与胃癌相关性关系的文献计量学分析。

1.3 文献筛选与资料提取

所有纳入文献的数据由 3 个人独立完成，对于不确定的部分通过讨论以求一致。每篇文献最终纳入的数据包括：文章发表年份，第一作者姓名，疾病类型及其诊断依据，纳入患者及正常对照人数，平均年龄，是否接受相关治疗，检查方式，检查部位，检查报告结果。部分文献未直接报道具体数据，根据文献中的统计图计算出最终数值。

1.4 文献质量评价

使用 Newcastle-Ottawa Scale 量表(NOS)[11]进行文献质量的评价，总分为 9 分：(1)Selection(4 分)，包括病例的定义，病例的代表性，对照的选择，对照的定义；(2)Comparability(2 分)；(3)Exposure(3 分)，包括暴露的确定，病例和对照暴露确定的方法，无应答率。

1.5 统计分析方法

阅读文献，从纳入的文献收集并分析病例数和研究的各基因多态性的相关数据。对纳入文献进行 Meta 分析后，根据森林图得出的 P 值进行异质性检验，若 $P \geq 0.1$，各研究结果同质性较好，则采用固定效应模型进行分析；否则采用随机效应模型进行分析，应用 RevMan 5.0 软件完成数据的统计和分析，计算 OR 值及 95%可信区间。通过绘制 Begg'漏斗图进行潜在发表偏倚分析评估。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据 PRISMA 流程进行文献检索[12]，结果具体如下(图 1)：通过检索 PubMed，Cochrane library，Science Direct，Scopus 英文数据库，以及万方数字化期刊全文库，中国期刊全文数据(CNKI)，初步检索到中英文文献共 105 篇。通过对这 105 篇文献题目和摘要的浏览，保留英文文献 27 篇，中文文献11 篇。对这 38 篇文献阅读全文并进行深入评估后排除 26 篇不符合纳入排除标准的文献，其中 7 篇文献为抗癌药物治疗性文章，4 篇文章没有涉及 COX-2 基因多态性的检测，3 篇为 Meta 分析，4 篇为会议文章，3 篇为非病例对照型研究，4 篇文献为重复性研究，1 篇文献原始数据存在问题(向通讯作者联系没有回音)。最终有 12 篇文献符合基本要求纳入 Meta 分析，其中包括 7 篇英文文献[13-19]和 5 篇中文文献[20-24]。

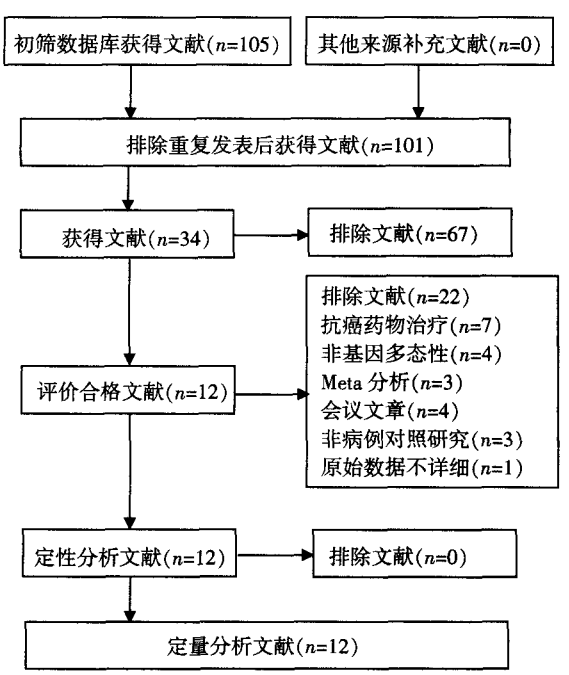


图 1 文献检索流程及结果

Fig.1 Process of literature screening and results

2.2 纳入文献的基本特征

共 12 篇文献开展了亚洲地区 COX-2 基因多态性与胃癌相关性研究，文献中报道的 COX-2 基因多态性的分别为 -1290A>G、5275T>C、8473T>C、-1195G>A、-765G>C、587G>A 和-899G>C。其中 6 篇采用年龄和性别配对设计，6 篇采用成组设计。9 篇文献中的纳入人群来自中国，1 篇来自

日本，1 篇来自印度和 1 篇来自韩国。纳入人群的平均年龄在 50~60 岁之间。所有纳入文献的 NOS 质量评分介于 3~8 之间。12 篇文献的详细临床特征及纳入研究的方法学质量评价见表 1。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 587G>A 与胃癌相关性 12 篇纳入文献中有 3 篇文献报道了 COX-2 587G>A 基因多态性与胃癌的相关性，纳入人群均为中国人群。各研究间异质性较高（I^2>50%），选用随机效应模型计算合并 *OR* 值及 95%可信区间，结果提示587G>A 基因多态性在胃癌病例组和对照组间的差异无统计学意义（图 2）。

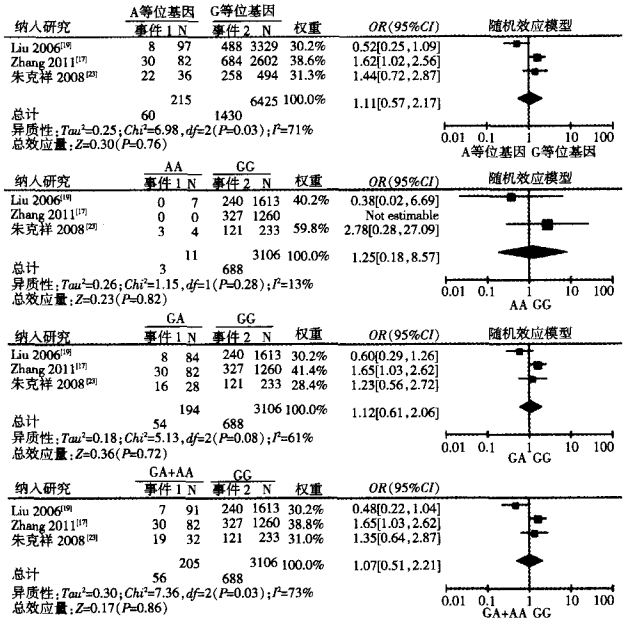


图 2 587G>A 基因多态性与胃癌相关性分析

Fig.2 Meta-analysis of 587G>A in gastric cancer

2.3.2 −765G>C 与胃癌相关性 12 篇纳入文献中有 7 篇文献报道了 COX-2 −765G>C 基因多态性与胃癌的相关性，5 篇文献纳入人群为中国人群，1 篇为韩国人群，1 篇为印度人群。各研究间异质性较高（I^2>50%），选用随机效应模型计算合并 *OR* 值及 95%可信区间，结果提示−765G>C 的各基因型在胃癌病例组和对照组间差异有统计学意义（图 3）。

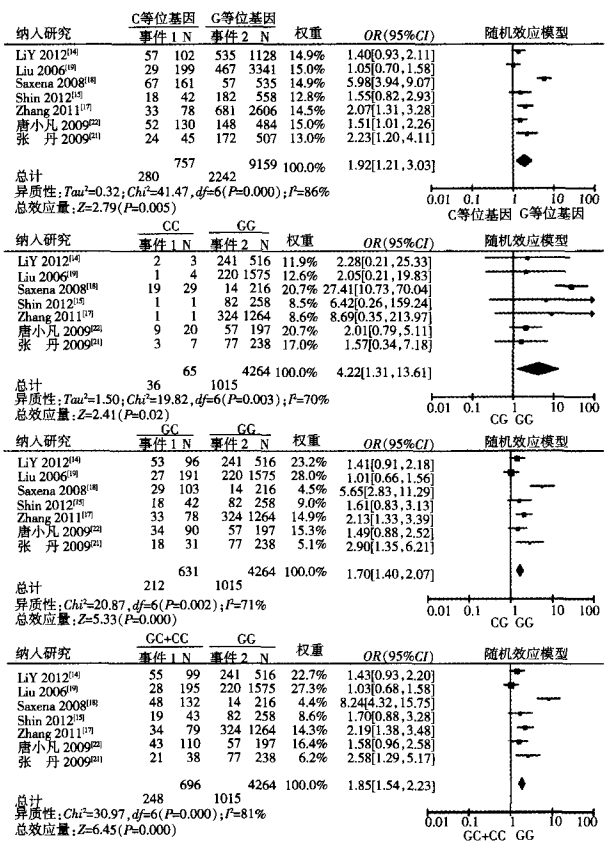


图 3 765G>C 基因多态性与胃癌相关性分析

Fig.3 Meta-analysis of 765G>C in gastric cancer

2.3.3 −1195G>A 与胃癌相关性 12 篇纳入文献中有 5 篇文献报道了 COX-2 −1195G>A 基因多态性与胃癌的相关性，4 篇文献纳入人群为中国人群，1 篇为韩国人群。各研究间异质性较高（I^2>50%），选用随机效应模型计算合并 *OR* 值及 95%可信区间，结果提示−1195G>C 的 GG vs. AA 基因型以及 GG vs. GA +AA 在胃癌病例组和对照组间差异显著，其余无统计学差异（图 4）。

表 1 COX-2 基因多态性与胃癌纳入文献特征及质量评价

Tab.1 Characteristics and evaluation on quality of included studies

	国家	研究对象	样本量	平均年龄	结局指标	研究方法	NOS scale
朱克祥 2008[23]	中国	胃癌组 vs. 对照组	140 vs. 125	59 vs. 58[a]	−899G>C，587G>A	成组设计	5
Zhang 2011[17]	中国	胃癌组 vs. 对照组	357 vs. 985	未提	−765G>C，587G>A，−1195G>A	配对设计	6
Liu 2006[19]	中国	胃癌组 vs. 对照组	248 vs. 1523	59.0 vs. 51.0	−765G>C，587G>A，−1195G>A	成组设计	3
唐小凡 2009[22]	中国	胃癌组 vs. 对照组	100 vs. 207	58.1 vs. 58.3	−765G>C	配对设计	3
张 丹 2009[21]	中国	胃癌组 vs. 对照组	142 vs. 278	未提	−765G>C	成组设计	4
Shin 2012[15]	韩国	胃癌组 vs. 对照组	100 vs. 200	61.4 vs. 44.2	−765G>C，−1195G>A	成组设计	7
LiY 2012[14]	中国	胃癌组 vs. 对照组	296 vs. 319	44.0 vs. 44.3	−765G>C，−1195G>A	配对设计	8
Saxena 2008[18]	印度	胃癌组 vs. 对照组	62 vs. 286	56.6 vs. 46.6	−765G>C	成组设计	5
蒋国军 2007[20]	中国	胃癌组 vs. 对照组	254 vs. 304	60.7 vs. 60.6	−1195G>A，8473T>C	配对设计	4
Tomoyoki 2008[13]	日本	胃癌组 vs. 对照组	121 vs. 126	65.3 vs. 63.0	−899G>C，587G>A	成组设计	6
LiH 2012[16]	中国	胃癌组 vs. 对照组	1681 vs. 1916	未提	5275T>C	配对设计	7
张雪梅 2006[24]	中国	胃癌组 vs. 对照组	323 vs. 646	未提	−1290 A>G	配对设计	4

注：a，中位年龄

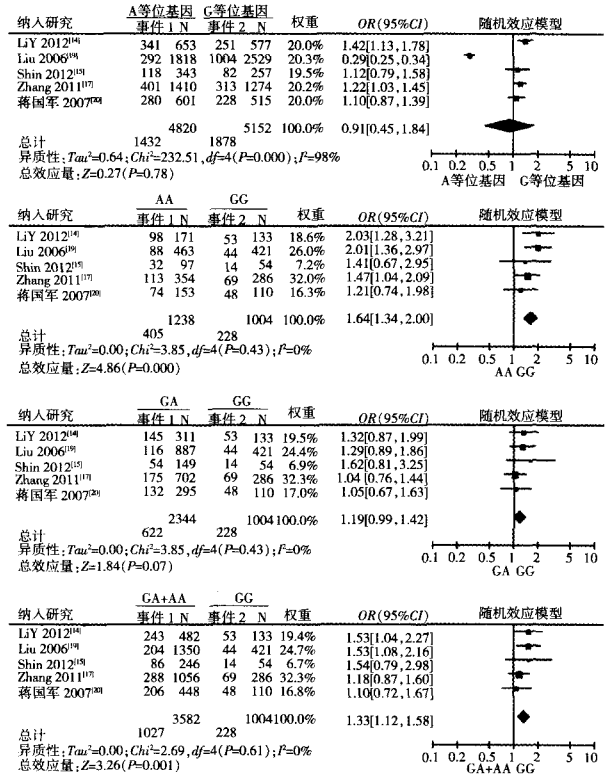


图 4　−1195G>A 基因多态性与胃癌相关性分析

Fig.4　Meta-analysis of −1195G>A in gastric cancer

2.3.4　8473T>C 与胃癌相关性　12 篇纳入文献中有 2 篇文献报道了 COX-2 −1195G>A 基因多态性与胃癌的相关性，1 篇文献纳入人群为中国人群，1 篇为日本人群。各研究间同质性较号（I^2<50%），选用固定效应模型计算合并 *OR* 值及 95%可信区间，结果提示 8473T>C 基因多态性在胃癌病例组和对照组间的差异无统计学意义（图 5）。

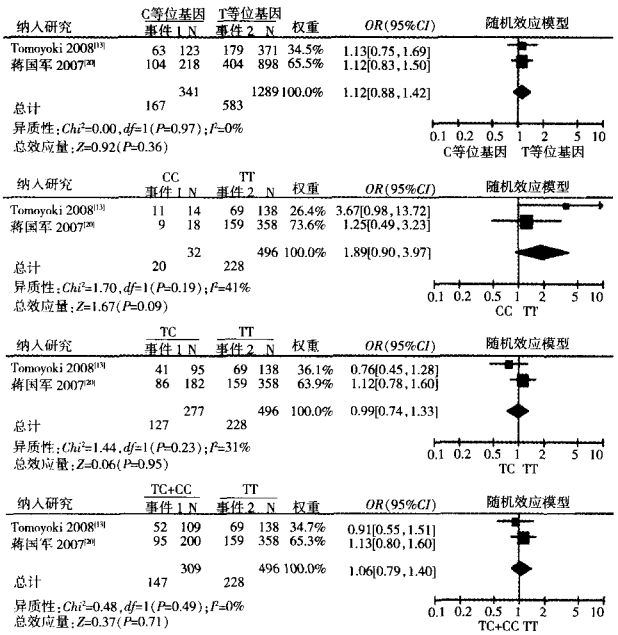


图 5　8473T>C 基因多态性与胃癌相关性分析

Fig.5　Meta-analysis of 8473T>C in gastric cancer

2.3.5　其他基因多态性与胃癌相关性　12 篇纳入文献中还报道了−899G>C、5275T>C 以及−1290A>G 与胃癌的相关性各 1 篇，纳入人群均为中国人群。

2.3.6　发表偏倚　对纳入文献做倒漏斗图进行分析，结果显示漏斗左右对称，提示并无明显发表偏倚（图 6）。

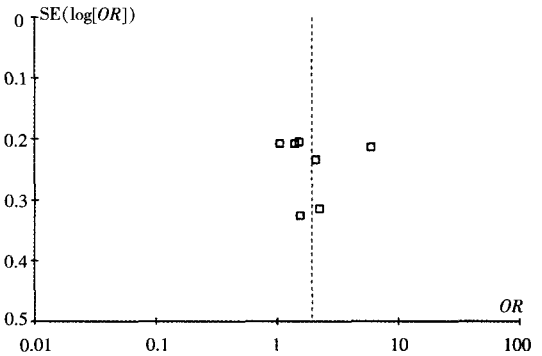


图 6　−765G>C 基因多态性与胃癌相关性的漏斗图

Fig.6　Funnel plot of −765G>C in gastric cancer

3　讨　论

胃癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一，发病隐匿是临床胃癌诊治面临最大的难题之一。流行病学调查结果提示胃癌的发病是多因素，包括生物、环境、宿主和基因共同作用的结果。传统观点认为，胃癌的发病主要与饮食习惯相关，如高盐饮食、喜事熏烤油炸类食物能够增加胃癌的发病风险。然而，随着饮食结构的改善，胃癌的发病率在我国并无显著改变，这意味着基因遗传因素可能是胃癌的发病的易感因子。

COX-2 是环氧化酶 2 型同种异构体，是一种限速酶，同时也是一种诱导酶。正常生理状态下，大多数组织并无 COX-2 的表达。当受到致癌基因产物、炎症因子等刺激作用，会诱导组织内 COX-2 的高表达。国内外大量研究证实，在多种器官肿瘤组织中 COX-2 的表达水平升高，其中就包括了胃癌肿瘤组织中 COX-2 的高表达[25]。除了组织表达水平的升高，部分国内外专家认为 COX-2 的基因多态性与胃癌发病有密切联系，相关的基因多态性检测得到逐步开展。然而在亚洲人群中(1)COX-2 的基因多态性与胃癌的关系？(2)哪种 COX-2 的基因多态性与胃癌发病密切相关？至今仍无一致结论。

本研究首次系统性回顾了亚洲人群中的 COX-2 的基因多态性与胃癌发病的相关性。同时，本研究采用 Meta 分析，严格筛选符合纳入标准的国内外相关文献，对 12 项资料亚洲人群中胃癌患者和对照

组的 COX-2 的基因多态性的检测结果进行了荟萃分析。研究结果显示，在基因多态性 765G>C 与胃癌相关性比较分析中，同 G/G 型相比，杂合子突变基因型 G/C 和纯合子突变基因型 C/C 与胃癌发病有显著关系，COX-2 基因多态性 765G>C 是亚洲人群胃癌的易感因素。然而，COX-2 的基因多态性8473T>C，-1195G>A，587G>A 中的等位基因突变则与胃癌发病无显著关系，结果说明 8473T>C，-1195G>A，587G>A 等位基因型突变并不是亚洲人群胃癌发病的易感基因。-899G>C、5275T>C 以及-1290A>G 由于报道文献数量较少，故未做 Meta 分析。

但是，本研究也存在一定的局限性，原因如下：(1)纳入的各研究选择的对照组标准略有不同，包括正常对照组和非肿瘤患者；(2)胃癌的疾病严重程度存在差异；(3)部分基因多态性报道文献数量较少，未能进行 Meta 分析评估与胃癌的相关性；(4)纳入标准的限制导致部分重要文献未能纳入，结果异质性较高，产生样本选择偏倚。尽管研究具有一定局限性，但是本研究纳入样本数量较大，纳入样本均为亚洲区域排除了区域影响，Meta 结果具有一定可信度。研究结论是否适用于非亚洲人群需要将来的研究进行验证。

本研究首次系统性回顾了亚洲人群中的 COX-2的基因多态性与胃癌发病的相关性。COX-2-765G>C 基因多态性与胃癌发病有显著关联，可能是胃癌发病的危险因子；而 8473T>C、-1195G>A 和 587G>A 可能并不是胃癌的易感因素。

参 考 文 献

[1] 孙秀娣，牧 人，周有尚，等. 中国胃癌死亡率 20 年变化情况分析及其发展趋势预测[J]. 中华肿瘤杂志，2004，26(1)：4-9.

[2] 刘丹丹，江 培. COX-2 及 COX-2 抑制剂对肿瘤防治作用的研究进展[J].黑龙江医药，2014，(1)：1024-1026.

[3] 刘美兰，李乐云，于小玲，等. COX-2 和 mPGEs-1 与肿瘤关系的研究进展[J].中华肿瘤防治杂志，2010，17(14)：1134-1137.

[4] 马 冬，杨冬阳，罗少燕，等. COX-2 和 ERCC1 在胃癌中的表达及其临床意义[J].实用医学杂志，2014，(16)：2585-2587.

[5] Uefuji K，Ichikura T，Mochizuki H. Expression of cyclooxygenase-2 in human gastric adenomas and adenocarcinomas[J]. J Surg Oncol，2001，76(1)：26-30.

[6] Ristimäki A，Honkanen N，Jänkälä H，et al. Expression of cyclooxygenase-2 *in human gastric carcinoma*[J]. *Cancer* Res，1997，57(7)：1276-1280.

[7] Sitarz R，Leguit RJ，de Leng WWJ，et al. The COX-2 promoter polymorphism-765 G>C is associated with early-onset，conventional and stump gastric cancers[J]. Mod Pathol，2008，21(6)：685-690.

[8] Peek RM，Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas[J]. Nat Rev Cancer，2002，2(1)：28-37.

[9] Milne AN，Carneiro F，O'morain C，et al. Nature meets nurture：molecular genetics of gastric cancer[J]. Hum Genet，2009，126(5)：615-628.

[10] Fritsche E，Baek SJ，King LM，et al. Functional characterization of *cyclooxygenase-2 polymorphisms*[J]. J *Pharmacol* Exp Ther，2001，299(2)：468-476.

[11] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. Eur J Epidemiol，2010，25(9)：603-605.

[12] Moher D，Liberati A，Tetzlaff J，et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses：the PRISMA statement[J]. Int J Surg，2010，8(5)：336-341.

[13] Shibata T，Arisawa T，Tahara T，et al.A polymorphism in the 3'-utr of cyclooxygenase-2 and the risk of gastric cancer[J].Mol Med Rep，2008，1(4)：561-564.

[14] Li Y，Dai L，Zhang J，et al. Cyclooxygenase-2 polymorphisms and the risk of gastric cancer in various degrees of relationship in the Chinese *Han population*[J]. *Oncol Letters*，2012，3(1)：107-112.

[15] Shin WG，Kim HJ，Cho SJ，et al. The COX-2-1195AA genotype is associated with diffuse-type gastric cancer in Korea[J]. Gut Liver，2012，6(3)：321.

[16] Li H，Ren C，Fan Z，et al. A genetic variant in 3'-untranslated region of cyclooxygenases-2 gene is associated with risk of gastric cancer in a Chinese population[J]. DNA Cell Biol，2012b，31(7)：1252-1257.

[17] Zhang XM，Zhong R，Liu L，et al. Smoking and COX-2 functional polymorphisms interact to increase the risk of gastric cardia adenocarcinoma in Chinese population[J]. PloS One，2011，6(7)：e21894.

[18] Saxena A，Prasad K N，Ghoshal UC，et al. Polymorphism of-765G>C COX-2 is a risk factor for gastric adenocarcinoma and peptic ulcer disease in addition to H pylori infection：a study from northern India[J]. *World J Gastroenterol*，2008，*14(10)*：1498.

[19] Liu F，Pan K，Zhang X，et al. Genetic variants in cyclooxygenase-2：Expression and risk of gastric cancer and its precursors in a Chinese population[J]. Gastroenterology，2006，130(7)：1975-1984.

[20] 蒋国军，王洪敏，周 炎，等. 环氧化酶-2 基因多态性与胃癌易感性的关联研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版)，2007，27(8)：890-894.

[21] 张 丹. 胃癌高低发区 COX-2、PARP-1 基因多态性与胃癌相关性的研究[D]. 兰州大学，2009.

[22] 唐小凡，李玉民，李世雄，等. 环氧化酶-2 基因多态性与回族人群胃癌易感性的关联[J]. 世界华人消化杂志，2009，17(17)：1772-1776.

[23] 朱克祥，Yu-Min Li，李 汛，等. COX-2 基因多态性及 H pylori 感染与胃癌高发区甘肃河西地区胃癌的相关性[J]. 世界华人消化杂志，2008，16(21)：2364-2370.

[24] 张雪梅，缪小平，谭 文，等. 环氧化酶 2 启动子区遗传变异及其与胃癌发病风险的关系[J]. 中国医学科学院学报，2006，28(2)：119-123.

[25] Murata H，Kawano S，Tsuji S，et al. Cyclooxygenase-2 overexpression enhances lymphatic invasion and metastasis in human gastric carcinoma[J]. Am J Gastroenterol，1999，94(2)：451-455.

（责任编辑：张辉洁）