者立体适形放疗后仍然可获得较好的缓解症状的姑息效果。

关键词：肝癌/放射疗法；立体适形放射治疗；疗效
中图法分类号：R735.705 文献标识码：B

参考文献：

[1] 王奇璐，孙 燕，周继昌 主编. 原发性肝癌临床肿瘤内科手册[M]. 第3版，北京：人民卫生出版社，1996. 199—210.
[2] Zibari G B, Kiche A, Zizzi H c. *et al*. Surgical and nonsurgical management of primary and metastatic liver tumors[J]. Am Surg, 1998, 64(3): 211—215.
[3] 程留芳，王志强，蔡逢春，等. 204例不能手术切除的原发性肝癌动脉化疗栓塞分析[J]. 中华肿瘤杂志，1996, 18(6): 362—364.
[4] 黎乐群，李 航，曾 健，等. 肝动脉化疗栓塞结合B超引导下注射无水酒精治疗原发性肝癌的研究[J]. 中华放射学杂志，1996, 3(7): 482—483.
[5] 蒋国良. 肝脏肿瘤[A]. 谷铣之 主编. 肿瘤放射治疗学[M]. 北京：北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社，1993. 584—592.
[6] 于 挺，于尔辛. 放射治疗转移性肝癌的临床观察——附36例分析[J]. 肿瘤，1996, 16(3): 406—407.
[7] Luxlon G, Pretrovich Z, Jozei G, *et al*. stereotactic radiosurgery: Princeple and comparision of treatment methods[J]. Neurosurgery, 1993, 12(3): 241—244.
[8] Souhami L, Oliver A, Podgolrsak E B, *et al*. Fraciontedstereotactic radiation therapy for intracranial tumors[J]. Cancer, 1991, 68(6): 2 101—2 015.

（编辑 汪勤俭）

经验交流

文章编号：1000-5404(2002)02-0240-02

肺癌患者p53、K-ras基因突变与吸烟关系的Meta分析

Smoking and mutations of p53、K-ras genes in patients with lung cancer: a Meta analysis

宫 亮 （第三军医大学附属西南医院呼吸内科，重庆 400038）

Meta分析最早由Glass于1976年提出，首先运用于心理学、教育学，随后用于医学健康领域。其主要目的是将以往的研究结果进行更加客观的综合，虽不可避免的要受到偏移、混杂因素的影响，如发表偏移等，但是可以认为能提高统计检验效能，解决研究结果间的不一致性，使研究结果更全面而可靠[1]。本研究谨对近年来国内外有关吸烟或不吸烟与肺癌中p53、K-ras基因突变的关系的病例对照结果进行Meta分析，以综合评价吸烟作为肺癌的危险因素对有关基因的影响。

1 材料与方法

通过《中文科技资料目录》、文献追溯和其他方法收集有关文献，参考Lichtenstein的标准进行质量评价，排除重复报道、质量差和资料不完整的文献[2]。结果按p53和K-ras基因的不同分别列出，见表1。综合分析中采用齐性检验、χ^2检验、合并OR值和可信限计算用Fleiss的方法。具体公式较为复杂，在此省略。所取资料中的所有病例均经病理学确诊，包括手术组织病检、纤支镜活检、经皮肺穿刺活检或胸膜活检。基因突变检测标本包括新鲜痰标本、石蜡痰块、支气管灌洗液或通过活检或手术取得的组织标本，检测的方法包括PCR-SSCP、IHC及DNA测序等。

2 结果

各单个病例对照研究的结果列于表1。

表1 吸烟或非吸烟患者中p53、K-ras基因突变的单独病例对照

文献	作者	年份	吸烟		非吸烟		χ^2	OR(95%CI)	突变率	
			有突变	无突变	有突变	无突变			吸烟(%)	非吸烟(%)
p53. 1	Westra	1993	10	8	13	39	5.659	3.750(1.221~11.513)	55.6	33.3
2	Gaohe	1997	7	3	11	6	0.079	1.273(0.237~6.821)	70	64.7
3	项晓琼	1999	21	15	4	6	1.060	2.100(0.503~8.759)	58.3	40
4	Gealy	1999	10	22	6	17	0.173	1.288(0.390~4.249)	31.2	26.1
5	吴小军	2000	19	20	3	17	5.066	5.383(1.356~21.37)	48.7	15
6	Husgafvel	2000	17	49	9	82	6.970	3.161(1.308~7.639)	25.7	10
7	Ahrendt	2000	52	37	4	12	4.820	4.216(1.26~14.104)	58.4	25
8	汪斌超	2001	25	27	5	7	0.161	1.296(0.364~4.616)	48.1	41.7
合计			161	181	55	186	35.659	3.008(2.082~4.347)	47.1	22.8
K-ras. 1	Slebos	1991	8	19	2	25	3.068	5.263(1.00~27.69)	29.6	7.4
2	Vainio	1993	9	12	6	22	2.594	2.700(0.788~9.596)	47.4	21.4
3	Wetra	1994	26	58	2	25	4.822	5.603(1.234~25.435)	30.9	7.4
4	张广宇	1995	11	1	7	7	3.492	11.00(1.109~109.674)	91.7	50
5	方清明	1997	9	7	3	8	2.217	3.429(0.656~17.927)	56.2	27.3
6	Gealy-R	1999	8	24	2	21	1.421	3.500(0.668~18.343)	25	8.6
7	吴小军	2000	11	5	1	8	5.531	17.60(1.701~181.29)	68.8	11.1
合计			82	126	23	116	20.662	3.282(1.938~5.558)	39.4	16.5

作者简介：宫 亮(1974—)，男，湖南省益阳市人，硕士研究生，主治医师，主要从事肺癌的诊断与治疗方面的研究。电话：(023)68754000-73053
收稿日期：2001-05-08；修回日期：2001-09-10

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

由表 1 可知, 对 p53 基因突变而言, 吸烟患者突变率为 25.7%～70%, 在各研究中均高于非吸烟患者的突变率(10%～64.7%), 合并的突变率为 47.1%: 22.8% (χ^2 = 35.659, P< 0.01); 其 OR 值为 1.273～5.383, 合并的粗的 OR 为 3.008(95% CI 2.082～4.347)。对 K-ras 基因突变而言, 吸烟患者突变率为 25%～91.7%, 在各研究中也均高于非吸烟患者的突变率(7.4%～50%), 合并的突变率为 39.4%: 16.5% (χ^2 = 20.662, P< 0.01); 其 OR 值为 2.700～17.600, 合并的粗的 OR 为 3.282 (95% CI 1.938～5.558)。

Meta-分析的结果见表 2。两组的齐性检验结果, 均为 P> 0.05, 显示各研究均衡性好, 可以进行合并。p53 基因突变的合并 OR 为 2.588(95% CI 2.358～2.842), 提示为中等强度的联系。K-ras 基因突变的合并 OR 为 4.597(95% CI 3.764～5.615), 结果表示吸烟与肺癌中该基因突变的联系程度为强。

表 **2**　**15** 个病例对照的 **Meta** 分析结果

文献	OR	Yi=lnORi	Wi	WiYi	WiYi2
p53. 1	3.750	1.322	3.052	4.035	5.334
2	1.273	0.241	1.363	0.328	0.079
3	2.100	0.742	1.881	1.396	1.036
4	1.288	0.253	2.697	0.682	0.173
5	5.383	1.683	2.033	3.422	5.758
6	3.161	1.151	4.921	5.664	6.519
7	4.216	1.439	2.636	3.793	5.458
8	1.296	0.259	2.382	0.617	0.160
合计		20.965	19.937	24.517	
K-ras. 1	5.263	1.661	1.393	2.314	3.843
2	2.700	0.993	2.460	2.443	2.427
3	5.603	1.723	1.681	2.896	4.990
4	11.00	2.398	0.726	1.741	4.175
5	3.429	1.232	1.404	1.730	2.131
6	3.500	1.253	1.399	1.753	2.196
7	17.60	2.868	0.706	2.025	5.807
合计		9.769	14.902	25.569	

*: Wi=[(1/Ai)+(1/Bi)+(1/Ci)+(1/Di)] $^{-1}$; p53: χ^2总= 24.517, χ^2联系 = 19.9372/20.965= 18.959, χ^2齐性= 24.517－18.959= 5.558, df=7, P> 0.05OR, 总= exp(19.937/20.965)= 2.588, 95% CI = exp(ln2.588±1.96/ Wi)= 2.358～2.842; K-ras: χ^2总= 25.569, χ^2联系= 14.9022/9.769=22.732, χ^2齐性= 25.569－22.732= 2.837, df = 6, P> 0.05, OR 总= exp(14.902/9.769)= 4.597, 95% CI= exp (ln4.597±1.96/Wi)= 3.764～5.615

3　讨论

吸烟是致肺癌的重要危险因素, 有关调查显示: 80%～90%的男性肺癌与吸烟有关, 女性则为 19.3%～40%[3]。纸烟中所含的一氧化碳、一氧化氮、丙烯醛等物质可增加癌变的易感性, 亚硝胺类、苯并芘等则是强烈的致癌物质。目前, 人们逐渐转向从基因水平来研究吸烟与肺癌的关系, 包括 p53、RAS、MYC、PCNA 、CYP 等。而吸烟导致的 p53 基因突变和 K-ras 基因突变是最引人注目的。

p53 基因位于 17 号染色体短臂上, 突变型的 p53 可促进细胞的恶性转化, 其突变主要发生在 5～8 外显子, 以 GC→AT 的突变最常见[4]。Sekine 发现, 患者吸烟包-年数为 30～59 时, p53 基因突变 OR 为 1.92 (95% CI 0.55～7.94), 包-年数为 60 以上时, OR 为 4.21 (95% CI 1.09～19.0)[5], 提示吸烟与 p53 基因突变存在剂量效应关系。在非小细胞肺癌中, p53 基因突变对影响预后具有重要意义, Murakami[6] 研究了 70 例不可手术的患者(分期ⅢA、ⅢB 和Ⅳ), p53 基因突变率为 41%, 其中位生存期比无突变者明显缩短(17 周比 39 周, P=0.0003)。RAS 原癌基因家族则主要包括 K-ras、H-ras 和 N-ras, 肺癌中以 K-ras 基因突变为最常见, 腺癌中最高, K-ras 的密码子 12 是烟草致癌化学物质的特定作用位点, 在该位点中 G→T 的转变最为常见[4,7]。通过基因扩增、缺失和点突变等方式均可激活 K-ras 原癌基因。Westra[7] 指出吸烟肺腺癌患者 K-ras 基因突变明显高于非吸烟患者(30%比 7%), 且是腺癌发生中的早期的和不可逆的变化, 剂量效应关系不明显。Huang[8] 检测了 144 例非小细胞癌患者, 发现没有 K-ras 突变患者的总的生存率高于有突变者(P= 0.03), 也提示 RAS 基因突变者预后不佳。

比较吸烟或非吸烟肺癌患者中基因变化的文章不多, 本研究收集了近年来不同地点、不同年份的部分单独研究结果进行总结, 发现吸烟患者中此二基因突变率均高于非吸烟者。Meta 分析统计学显示 p53 基因突变总的 OR 为 2.588(95% CI 2.358～2.842), 提示为中等强度的联系。K-ras 基因突变总的 OR 为 4.597(95% CI 3.764～5.615), 提示二者之间有较强的联系。说明 p53 基因和 K-ras 基因突变是吸烟导致肺癌的重要基因基础, 而且由于吸烟患者突变率高, 提示吸烟肺癌患者较同等其他条件下非吸烟患者预后不良。并且因为 K-ras 基因突变是吸烟患者肺癌发生的早期事件, 所以通过筛选吸烟者痰脱落细胞中的 K-ras 基因突变也有可能成为早期诊断肺癌, 尤其是肺腺癌的可行的方法。

关键词: 吸烟; 基因突变; p53; K-ras; Meta-分析
中图法分类号: R734.201　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 刘建平, 冷泰俊. 临床科研方法-理论与实践[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2000, 1: 104－113.
[2] Lichtenstein M L. Guilines for reading case-control studies[J]. J Chron Dis, 1987, 40(9): 893.
[3] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 12－123.
[4] 黄克武. 吸烟致肺癌的基因基础[J]. 国外医学: 呼吸系统分册, 1996, 16(4): 169－171.
[5] Sekine I, Shao G G, Fahey M *et al*. What causes p53 mutations in patients with lung cancer[J]. Oncol Rep, 1998, 5(5): 1 125－1 128.
[6] Murakami I, Hiyama K, Ishioka S, *et al*. p53 gene mutations are associated with shortened survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: an analysis of medically managed patients[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(2): 526－530.
[7] Westra W H, Slebos R J, Offerhaus G J, *et al*. K-ras oncogene activation in lung adenocarcinomas from former smokers. Evidence that K-ras mutations are an early and irreversible event in the development of adenocarcinoma of the lung[J]. Cancer, 1993, 72(2): 432－438.
[8] Huang C L, Taki T, Adachi M, *et al*. Mutations of p53 and K-ras genes as prognostic factors for non-small cell lung cancer[J]. Int J Oncol, 1998, 12 (3): 553－563.

(编辑　薛国文)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net