·Meta分析·

ERCC1基因多态性与胰腺导管腺癌易感性的Meta分析

吴 飏[1],张 纯[1],陆子鹏[2],蒋奎荣[2],张晓艳[3*]

[1]慕尼黑大学附属医院外科,德国 慕尼黑 81377;[2]南京医科大学第一附属医院胰腺中心,[3]血液科,江苏 南京 210029

[摘 要] **目的**:探讨切除修复交叉互补基因1(excision repair cross complementing 1,ERCC1)2种最常见的基因多态性(rs3212986、rs11615)与胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma,PDAC)患病风险的相关性。**方法**:检索PubMed、EMBASE、Web of Science、中国知网文献数据库,查找国内外关于ERCC1多态性(rs3212986、rs11615)与PDAC易感性关系的病例对照研究。由2名评价者根据纳入标准分别独立筛选文献并提取数据后,采用Stata12.0软件进行Meta分析。**结果**:共纳入8项病例对照研究,其中ERCC1 rs3212986纳入4项研究共1 934例患者,rs11615纳入4项研究共2 547例患者。结果显示,ERCC1 rs3212986可显著提高人群PDAC的患病风险(CA *vs.* AA:OR=1.34,95% CI:1.11~1.63;CC *vs.* AA:OR=2.33,95% CI:1.73~3.14;AC+CC *vs.* AA:OR=1.50,95% CI:1.25~1.80;CC *vs.* CA+AA:OR=1.98,95% CI:1.50~2.62;C *vs.* A:OR=1.45,95% CI:1.27~1.66);而ERCC1 rs11615则与PDAC患病风险无关(CT *vs.* TT:OR=1.02,95% CI:0.87~1.21;CC *vs.* TT:OR=1.21;95% CI:0.93~1.56;TC+CC *vs.* TT:OR=1.06,95% CI:0.91~1.24;CC *vs.* CT+TT:OR=1.20,95% CI:0.94~1.53;C *vs.* T:OR=1.08,95% CI:0.96~1.21)。**结论**:ERCC1 rs3212986可明显增加PDAC发病风险,rs11615则与PDAC易感性无关。

[关键词] 切除修复交叉互补基因1;基因多态性;胰腺导管腺癌;Meta分析

[中图分类号] R735.9 [文献标志码] A [文章编号] 1007-4368(2019)06-941-05

doi:10.7655/NYDXBNS20190630

Association between ERCC1 gene polymorphisms and risk of pancreatic cancer: a Meta-analysis

Wu Yang[1], Zhang Chun[1], Lu Zipeng[2], Jiang Kuirong[2], Zhang Xiaoyan[3]

[1]Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, Ludwig - Maximilians University, Munich 81377, Germany; [2]Pancreas Center, [3]Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[**Abstract**] **Objective**: This study aims to assess the association between excision repair cross complementing 1 (ERCC1) gene polymorphisms (rs3212986、rs11615) and susceptibility to pancreatic ductal adenocarcinoma. **Methods**: Evidence for this association was obtained by searching PubMed, Web of Science, EMBASE and CNKI. Data were extracted using standardized forms and odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were used to assess the strength of association. All statistical analyses were performed using Stata 12.0. **Results**: Eight studies were enrolled in our final combined analysis. The results showed evidence for significant association between rs3212986 polymorphism and PDAC risk (CA *vs.* AA: OR=1.34, 95% CI: 1.11-1.63; CC *vs.* AA: OR=2.33, 95% CI: 1.73-3.14; AC+CC *vs.* AA: OR=1.50, 95% CI: 1.25-1.80; CC *vs.* CA+AA: OR=1.98, 95% CI: 1.50-2.62; C *vs.* A: OR=1.45, 95% CI: 1.27-1.66). However, no association was observed between rs11615 and PDAC risk (CT *vs.* TT: OR=1.02, 95% CI: 0.87-1.21; CC *vs.* TT: OR=1.21; 95% CI: 0.93-1.56; TC+CC *vs.* TT: OR=1.06, 95% CI: 0.91-1.24; CC *vs.* CT+TT: OR=1.20, 95% CI: 0.94-1.53; C *vs.* T: OR=1.08, 95% CI: 0.96-1.21). **Conclusion**: The allele gene C of ERCC rs3212986 is significantly associated with the risk of PDAC, while rs11615 might not contribute to the risk of PDAC.

[**Key words**] ERCC1; polymorphisms; pancreatic ductal adenocarcinoma; Meta-analysis

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(06): 941-945]

[**基金项目**] 国家自然科学基金面上项目(81871980);江苏省科技厅临床前沿技术(BE2016788);医学重点人才(ZDRCB2016004);国家重点研究计划-973计划(2016J6)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:877307375@qq.com

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma,PDAC)是一种极度恶性的肿瘤,其5年生存率仅为6%,在世界范围肿瘤相关致死因素中排第7位[1],而在我国和发达国家中分别排第6位[2]和第4位[3]。PDAC预后极差的主要原因是早期诊断方法匮乏及癌症易复发转移。PDAC的发病机制尚未清楚,且至今尚无筛选高风险PDAC的有效方法。大量研究表明,PDAC与多种因素有关,如吸烟、肥胖、过度饮酒、糖尿病、环境因素等[4-6]。然而,暴露在相似危险因素下的个体并非均会罹患PDAC,这说明遗传因素在PDAC的发生发展中起着重要作用。

作为最常见的可遗传变异之一,单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)已证实与PDAC发生相关。核苷酸切除修复(nucleotide excision repair,NER)是细胞内抵抗多种致病因素的重要途径,切除修复交叉互补基因1(excision repair cross complementing 1,ERCC1)是NER途径中的限速酶,其主要参与DNA交联损伤的修复途径[7-9]。目前已有多项关于ERCC1多态性与PDAC易感性的报道,但结论不一[10-14]。因此,本研究采用Meta分析以综合评价ERCC1两种常见的多态性位点(rs3212986、rs11615)与PDAC发病风险之间的关系。

1 资料和方法

1.1 资料

以ERCC1、excision repair cross complementing 1、polymorphism、SNP、pancreatic ductal adenocarcinoma等为英文关键词检索EMBASE、PubMed、Web of Science等外文数据库,以切除修复交叉互补基因1、单核苷酸多态性、胰腺导管腺癌为中文关键词检索中国知网(CNKI)数据库,同时在综述及其参考文献中进行追溯查找以增加查全率。文献纳入标准:①病例对照研究;②病例组及对照组的基因频数可提取;③研究主题为rs3212986、rs11615与PDAC易感性的相关性。

1.2 方法

由2名研究员分别筛选文献并提取数据,包括第一作者及年份、国家地区、种族、病例组及对照组的基因频数、对照组来源、SNP检测方法等数据。若提取的数据不一致,则通过讨论解决。

1.3 统计学方法

采用Stata12.0统计学软件处理。Meta分析参照Cochrane指南,采用Q检验和I^2检验对异质性进行分析。I^2值位于以下区间:<25%,≥25%~50%,≥50%~75%和≥75%~100%,分别表示低度、中度、高度和极高度异质性。当Q检验的P值<0.10或I^2>50%时采用随机效应模型,反之则采用固定效应模型[8-9]。异质性检验P>0.05表明未发现显著异质性,若P<0.05则需要做异质性来源分析。数据采用优势比(odds ratio,OR)及95%可信区间(95% confidence interval,95% CI)进行分析,区间与1无交集则代表差异有统计学意义。通过逐个剔除单项研究后结果是否变化进行敏感性分析;采用Begg分析及Egger检验以判断其是否存在发表偏倚[10-11]。

2 结 果

2.1 文献检索

初步检索得到文献26篇,进一步筛选最终纳入5篇文献[10-14],共8项研究。实验对象为中国及美国人群,检测基因型方法包括聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism,PCR-RFLP)及SNPstream法。基本资料见表1。

2.2 异质性检验及敏感性分析

rs3212986与PDAC患病风险的相关性结果显示,异质性检验及敏感性分析未发生显著差异(表2、图1A)。rs11615与PDAC患病风险的相关性结果显示,异质性检验及敏感性分析未发生显著差异(表2、图1B)。

2.3 发表偏倚分析

Begg漏斗图形状对称(图2)。Egger's检验结果亦未见发表偏倚(表2)。

2.4 Meta分析结果

rs3212986与PDAC易感性5种分析模型均显示,rs3212986可显著提高PDAC患病风险(CA *vs.* AA:OR=1.34,95% CI:1.11~1.63;CC *vs.* AA:OR=2.33,95% CI:1.73~3.14;AC+CC *vs.* AA:OR=1.50,95%CI:1.25~1.80;CC *vs.* CA+AA:OR=1.98,95%CI:1.50~2.62;C *vs.* A:OR=1.45,95%CI:1.27~1.66),见表2、图3A。

rs11615与PDAC易感性所有模型均显示,rs11615与PDAC易感性无关(CT *vs.* TT:OR=1.02,95%CI:0.87~1.21;CC *vs.*TT:OR=1.21;95%CI:0.93~1.56;TC+CC *vs.* TT:OR=1.06,95%CI=0.91~1.24;CC *vs.*CT+TT:OR=1.20,95% CI:0.94~1.53;C *vs.*T:OR=1.08,95%CI:0.96~1.21),见表2、图3B。

表1　纳入研究的基本资料

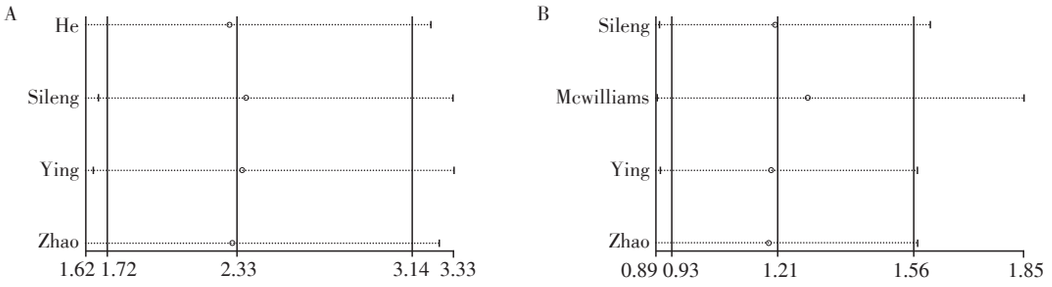
Table 1　Characteristics of the studies included in the Meta-analysis

位点	纳入研究	年份	人种	对照组来源	等位基因检测方法	病例组(例)			对照组(例)			是否符合遗传平衡
rs3212986						AA	AC	CC	AA	AC	CC	
	He等[10]	2016	中国	医院非PDAC患者	PCR-RFLP	84	97	36	120	103	21	是
	Sileng等[12]	2016	中国	医院非PDAC患者	PCR-RFLP	107	115	32	140	118	19	是
	Ying等[13]	2015	中国	医院体检人群	PCR-RFLP	62	97	37	106	120	28	是
	Zhao等[14]	2015	中国	医院非PDAC患者	PCR-RFLP	80	124	42	105	118	23	是
rs11615						CC	CT	TT	CC	CT	TT	
	Sileng等[12]	2016	中国	医院非PDAC患者	PCR-RFLP	93	131	30	110	138	29	是
	Ying等[13]	2015	中国	医院体检人群	PCR-RFLP	90	88	17	126	110	18	是
	Zhao等[14]	2015	中国	医院非PDAC患者	PCR-RFLP	111	108	27	120	104	22	是
	McWilliams等[11]	2008	美国	医院体检人群	SNPstream	197	202	73	244	279	80	是

表2　ERCC1基因多态性(rs3212986、rs11615)的Meta分析结果

Table 2　Meta-analysis results of association between ERCC1 polymorphisms(rs3212986, rs11615)and pancreatic cancer risk

基因位点	研究数	病例组(例)	对照组(例)	模型	OR(95% CI)	异质性P值及I^2(%)	Egger检验P值	发表偏倚
rs3212986	4	912	1 021					
CA *vs*. AA				固定效应模型	1.34(1.11~1.63)	0.990；0.0	>0.05	否
CC *vs*. AA				固定效应模型	2.33(1.73~3.14)	0.994；0.0	>0.05	否
AC+CC *vs*. AA				固定效应模型	1.50(1.25~1.80)	0.977；0.0	>0.05	否
CC *vs*. CA+AA				固定效应模型	1.98(1.50~2.62)	0.993；0.0	>0.05	否
C *vs*. A				固定效应模型	1.45(1.27~1.66)	0.978；0.0	>0.05	否
rs11615	4	1 167	1 380					
CT *vs*. TT				固定效应模型	1.02(0.87~1.21)	0.642；0.0	>0.05	否
CC *vs*. TT				固定效应模型	1.21(0.93~1.56)	0.964；0.0	>0.05	否
TC+CC *vs*. TT				固定效应模型	1.06(0.91~1.24)	0.712；0.0	>0.05	否
CC *vs*. CT+TT				固定效应模型	1.20(0.94~1.53)	0.996；0.0	>0.05	否
C *vs*. T				固定效应模型	1.08(0.96~1.21)	0.880；0.0	>0.05	否



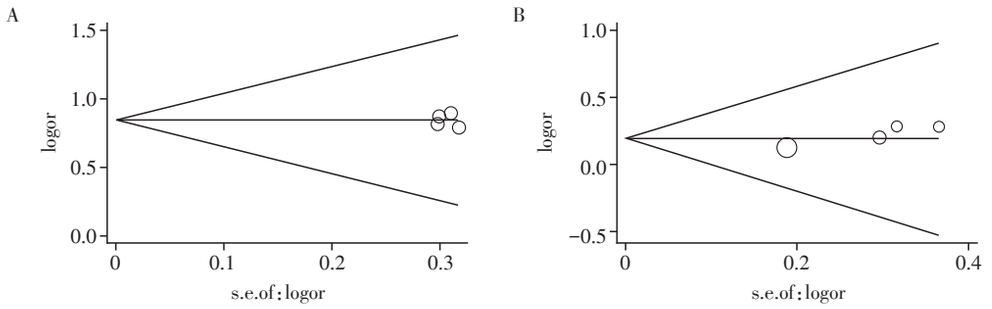
A：rs3212986与PDAC易感性的敏感性分析，模型：CC *vs*. AA；B：rs11615与PDAC易感性的敏感性分析，模型：TT *vs*. CC。

图1　纳入文献的敏感性分析

Figure 1　The sensitivity analysis of pancreatic cancer risk associated with ERCC1

3　讨　论

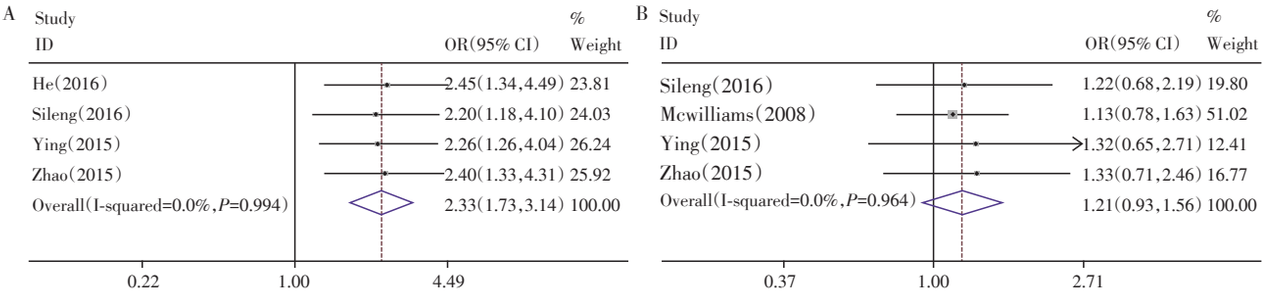
ERCC1是NER途径中至关重要的限速酶，主要参与DNA损伤修复的过程。近期研究发现，ERCC1基因的SNP会导致多种癌症(如宫颈癌、结直肠癌、口腔鳞癌、肝癌等)的发病风险上升[15-18]，但结论不一。Zhang等[19]通过荟萃分析发现，ERCC1 rs3212986不会提高全部癌症的发病风险，而



A:rs3212986与PDAC易感性的发表偏倚,模型:CC *vs.* AA;B. rs11615与PDAC易感性的发表偏倚分析,模型:TT *vs.* CC。

图2 纳入文献的发表偏倚分析

Figure 2 Begg's funnel plot of pancreatic cancer risk associated with ERCC1



A:rs3212986与PDAC易感性的Meta分析,模型:CC *vs.* AA;B:rs11615与PDAC易感性的敏感性分析,模型:TT *vs.* CC。

图3 ERCC1基因多态性(rs3212986、rs11615)的Meta分析森林图

Figure 3 Forest plots of pancreatic cancer risk associated with ERCC1 polymorphisms(rs3212986, rs11615)

rs11615可提高亚洲人群的癌症发病风险,但关于ERCC1多态性与胰腺癌发病风险的多项研究得出的结论与之截然相反。因此本研究进行了此项Meta分析以综合评估两者之间的相关性。

本研究是该领域第一篇综合评估ERCC1多态性(rs3212986、rs11615)与胰腺癌发病风险相关性的Meta分析。本研究发现,ERCC1 rs3212986可提高PDAC的发病风险至2.33倍,而多种模型分析均未发现rs11615与PDAC发病风险之间存在相关性。

本研究亦存在一定局限性。首先,研究人群来自亚洲及高加索人种,在非洲人种中尚未报道;其次,因缺乏原始数据,无法纳入其他重要临床资料(如年龄、性别、吸烟饮酒史、家族患病史等),以进一步分析各因素间的联系;再次,纳入的研究局限于中英文文献,可能会导致以其他语种发表的文献丢失。尽管存在以上局限性,本研究通过制定缜密的研究方案,将偏倚控制在最小范围内,保证了结果的可靠性。

综上,ERCC rs3212986基因多态性可提升PDAC的患病风险,而rs11615则与之不存在相关性。为了进一步探索基因-基因、基因-环境的相互作用对ERCC1基因多态性与PDAC发病风险的影响,未来仍需开展大样本量、多中心的病例对照研究。

[参考文献]

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108

[2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132

[3] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29

[4] Antwi SO, Eckert EC, Sabaque CV, et al. Exposure to environmental chemicals and heavy metals, and risk of pancreatic cancer[J]. Cancer Causes Control, 2015, 26(11): 1583-1591

[5] Kim VM, Ahuja N. Early detection of pancreatic cancer [J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27: 321-331

[6] Zheng Z, Zheng R, He Y, et al. Risk factors for pancreatic cancer in china: a multicenter case-control study[J]. J Epidemiol, 2016, 26(2): 64-70

[7] Tse D, Zhai R, Zhou W, et al. Polymorphisms of the NER pathway genes, ERCC1 and XPD are associated with esophageal adenocarcinoma risk[J]. Cancer Causes Con-

trol,2008,19(10):1077-1083

[8] Liu G,Zhou W,Yeap BY,et al. XRCC1 and XPD polymorphisms and esophageal adenocarcinoma risk[J]. Carcinogenesis,2007,28(6):1254-1258

[9] Dewalt RI,Kesler KA,Hammoud ZT,et al. Gastroesophageal junction adenocarcinoma displays abnormalities in homologous recombination and nucleotide excision repair[J]. Lung Cancer(Auckl),2014,5:11-20

[10] He MG,Zheng K,Tan D,et al. Association between ERCC1 and ERCC2 gene polymorphisms and susceptibility to pancreatic cancer[J]. Genet Mol Res,2016,15(1). doi:10.4238/gmr.15017879

[11] McWilliams RR,Bamlet WR,Cunningham JM,et al. Polymorphisms in DNA repair genes,smoking,and pancreatic adenocarcinoma risk[J]. Cancer Res,2008,68(12):4928-4935

[12] Sileng A,Pan RH,Li GH,et al. ERCC1 rs3212986 and ERCC2 rs13181 gene polymorphisms contributes to the susceptibility to pancreatic cancer in a Chinese population[J]. Int J Clin Exp Pathol,2016,9(5):5687-5693

[13] Ying MF,Zhao R. Role of single nucleotide polymorphisms of DNA repair genes in susceptibility to pancreatic cancer in Chinese population[J]. Genet Mol Res,2016,15(1). doi:10.4238/gmr.15017273

[14] Zhao F,Shang Y,Zeng C,et al. Association of single nucleotide polymorphisms of DNA repair genes in NER pathway and susceptibility to pancreatic cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol,2015,8(9):11579-11586

[15] Soares S,Nogueira A,Coelho A,et al. Relationship between clinical toxicities and ERCC1 rs3212986 and XRCC3 rs861539 polymorphisms in cervical cancer patients[J]. Int J Biol Markers,2017,33(1):116-123

[16] Yueh TC,Chou AK,Gong CL,et al. The contribution of excision repair cross-complementing group 1 genotypes to Colorectal cancer susceptibility in Taiwan[J]. Anticancer Res,2017,37(5):2307-2313

[17] Huang X,Liu C,Cui Y,et al. Association between XRCC1 and ERCC1 single-nucleotide polymorphisms and the efficacy of concurrent radiochemotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Oncol Lett,2017,13(2):704-714

[18] Li Y,Ou C,Shu H,et al. The ERCC1-4533/8092,TNF-α 238/308 polymorphisms and the risk of hepatocellular carcinoma in Guangxi Zhuang populations of China:case-control study[J]. Medicine(Baltimore),2016,95(44):e5217

[19] Zhang L,Wang J,Xu L,et al. Nucleotide excision repair gene ERCC1 polymorphisms contribute to cancer susceptibility:a Meta-analysis[J]. Mutagenesis,2012,27(1):67-76

[收稿日期] 2018-12-05

欢迎关注我刊微博、微信公众号!