

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.03.022

基质金属蛋白酶-1、3 启动子基因多态性与卵巢癌易感性的 Meta 分析

朱旭明,陈国千[△],孙伟峰

(南京医科大学附属无锡人民医院医学检验科,江苏无锡 214023)

摘要:目的 应用 Meta 分析研究基质金属蛋白酶(MMP)-1-1 607 bp 1G/2G、MMP-3-1 171 bp 5A/6A 启动子基因多态性与卵巢癌易感性的关系。方法 检索数据库中符合纳入 MMP-1-1 607 bp 1G/2G、MMP-3-1 171 bp 5A/6A 启动子基因多态性与卵巢癌易感性关系的病例对照研究,基因多态性与易感性的关系用比值比(OR)及 95%可信区间(CI)表示,应用 RevMan5.0 对数据进行分析。结果 共纳入 8 项研究,涉及 MMP-1 的 5 项,MMP-3 的 3 项。Meta 分析发现,MMP-1-1 607 bp 1G/2G 在 1G/1G:1G/2G+2G/2G 模型下 $OR(95\%CI)=0.95(0.74\sim1.21)$, $P=0.67$,1G/1G:2G/2G 模型下 $OR(95\%CI)=0.93(0.70\sim1.23)$, $P=0.60$,1G:2G 模型下 $OR(95\%CI)=0.99(0.87\sim1.14)$, $P=0.91$,MMP-3-1 171 bp 5A/6A 在 5A/5A+5A/6A:6A/6A 模型下 $OR(95\%CI)=0.97(0.68\sim1.38)$, $P=0.85$,差异无统计学意义。结论 目前的文献尚不能证实 MMP-1-1 607 bp 1G/2G、MMP-3-1 171 bp 5A/6A 启动子基因多态性与卵巢癌易感性有关。

关键词:卵巢肿瘤;基质金属蛋白酶类;遗传多态性;Meta 分析

中图分类号:R737.3 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2015)03-0353-03

Matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-3 polymorphisms in promoter regions and ovarian cancer susceptibility: a Meta analysis
Zhu Xuming, Chen Guoqian[△], Sun Weifeng
(Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Wuxi City Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214023, China)

Abstract: Objective To evaluate the association between matrix metalloproteinase-1 (MMP-1)-1 607 bp 1G/2G and matrix metalloproteinase-3(MMP-3)-1 171 bp 5A/6A polymorphisms in promoter regions and susceptibility to ovarian cancer by Meta-analysis. Methods Case-control studies with regards of relationship between MMP-1-1 607 bp 1G/2G, MMP-3-1 171 bp 5A/6A polymorphisms in promoter regions and susceptibility to ovarian cancer were searched in electronic databases. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were used to evaluate the association between polymorphisms and susceptibility. RevMan5.0 software was applied for data analysis. Results Eight studies, containing 5 studies for MMP-1 and 3 studies for MMP-3, were selected. For MMP-1-1 607 bp 1G/2G, $OR(95\%CI)=0.95(0.74-1.21)$, $P=0.67$ under 1G/1G:1G/2G+2G/2G model, $OR(95\%CI)=0.93(0.70-1.23)$, $P=0.60$ under 1G/1G:2G/2G model, $OR(95\%CI)=0.99(0.87-1.14)$, $P=0.91$ under 1G:2G model; for MMP-3-1 171 bp 5A/6A, $OR(95\%CI)=0.97(0.68-1.38)$, $P=0.85$ under 5A/5A+5A/6A:6A/6A model. Overall, there was statistical significance. Conclusion It is still not confirmed that significant association between the MMP-1-1 607 bp 1G/2G and MMP-3-1 171 bp 5A/6A polymorphisms in promoter regions and susceptibility to ovarian cancer exists in current literature.

Key words: ovarian neoplasms; matrix metalloproteinases; genetic polymorphism; Meta-analysis

卵巢癌是指生长在卵巢上的恶性肿瘤,由于卵巢癌早期缺少症状,即使有症状也不特异,筛查的作用又有限,因此早期诊断比较困难。就诊时 60%~70% 已为晚期,而晚期病例又疗效不佳,5 年生存率只有 25%^[1]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是降解细胞外基质成分的一类重要水解酶。MMP 与肿瘤发生、发展有关,能参与调节细胞增殖、凋亡、血管生成、免疫监视^[2]。目前 MMP 家族已分离鉴别出 26 个成员,编号分别为 MMP1~26。当 MMP-1 启动子区域-1 607 bp 位点缺失 1 个鸟嘌呤核苷酸(G)或插入 1 个 G,会出现 3 种基因型:1G/1G、1G/2G 和 2G/2G。当 MMP-3 启动子-1 171 bp 位点重复出现 5 个腺嘌呤核苷酸(A)或 6 个 A,会出现 5A/5A、5A/6A 和 6A/6A 3 种基因型。关于 MMP-1-1 607 bp 1G/2G、MMP-3-1 171 bp 5A/6A 多态性和卵巢癌易感性的关系已有一些报道,但缺乏研究结果的一致性。本文应用 Meta 分析研究两者的关系。

1 资料与方法

1.1 文献检索 以“polymorphism, matrix metalloproteinase, ovarian cancer”等作为主题词并列搜索 Pubmed、Cochrane、

EMbase 等外文数据库,以“多态性、基质金属蛋白酶、卵巢癌”等为关键词并列搜索中国知网(CNKI)、万方等中文数据库。系统检索发表时间为 1994 年 1 月至 2013 年 5 月的文献,末次检索时间为 2013 年 6 月 10 日。

1.2 纳入标准 (1)原始文献类型为设计良好的病例对照研究;(2)必须有卵巢癌组 and 对照组;(3)基因研究对象为位于启动子区域的 MMP-1-1 607 bp 1G/2G 或 MMP-3-1 171 bp 5A/6A;(4)检测多态性位点的分子生物学方法科学严谨;(5)各文献必须直接或间接提供不同基因型分布资料;(6)文献内容用中文或英文表达。相同研究重复发表的仅纳入最近文献。

1.3 文献质量评价 对各独立研究从以下 5 个方面进行质量评估:(1)实验设计是否科学;(2)卵巢癌组及对照组人员的纳入标准及其基本构成特征是否明确;(3)分子生物学方法是否可信合理;(4)统计方法是否恰当准确;(5)文献类型是否为论著。以上 5 项,满足 1 项为 1 分,总分大于或等于 3 分者为质量合格^[3]。

1.4 资料提取 采用统一的资料提取表,资料包括:第一作者姓名,文献发表年份,研究对象国籍、肤色、基因多态性、卵巢癌

类型,病例组和对照组样本量、基因型数量及等位基因频率。
1.5 统计学处理 用 RevMan5.0 对 MMP-1 的基因型 1G/1G : 1G/2G+2G/2G、1G/1G : 2G/2G 以及等位基因 1G : 2G 3 种基因模型,MMP-3 的 5A/5A+5A/6A : 6A/6A、5A/5A : 6A/6A、5A : 6A 模型进行统计分析。先进行异质性检验, $P>0.10$ 且 $I^2<50\%$,为无异质性,采用固定效应模型; $P\leq 0.10$ 且 $I^2>50\%$,存在异质性,采用随机效应模型。基因多态性与易感性的关系用比值比(OR)及 95%可信区间(CI)表示,并绘

制森林图,整合结果以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献纳入情况 按照 PRISMA 标准流程^[4],本研究按检索策略和纳入标准共检索到相关文献 8 篇^[5-12],因重复发表剔除 2 篇^[7-10],最终共纳入包含在 6 篇文献中的 8 项研究,其中涉及 MMP-1 有 5 项,MMP-3 有 3 项。纳入 MMP-1 卵巢癌组的人群 754 例,对照组 1 184 例;纳入 MMP-3 卵巢癌组的人群 265 例,对照组 425 例。

表 1 MMP-1-1 607 bp 1G/2G 基因型及等位基因分布情况(n)

作者	病例组				对照组			
	1G/1G	1G/2G	2G/2G	2G 等位基因频率(%)	1G/1G	1G/2G	2G/2G	2G 等位基因频率(%)
Kanamori 等 ^[5]	18	84	61	63.2	30	56	64	61.3
Biondi 等 ^[6]	6	17	2	42.0	42	86	36	48.2
Wenham 等 ^[9]	86	147	78	48.7	101	204	82	47.6
Li 等 ^[11]	20	38	64	68.0	25	50	76	66.9
Ju 等 ^[12]	15	64	54	64.7	25	50	76	66.9

表 2 MMP-1 不同对照模型 Meta 分析结果

分组	1G/1G : 1G/2G+2G/2G		1G/1G : 2G/2G		1G : 2G	
	OR(95%CI)	$P^1(P^2)$	OR(95%CI)	$P^1(P^2)$	OR(95%CI)	$P^1(P^2)$
全体人群	0.95(0.74~1.21)	0.67(0.29)	0.93(0.70~1.23)	0.60(0.50)	0.99(0.87~1.14)	0.91(0.82)
上皮性卵巢癌	1.08(0.82~1.41)	0.59(0.95)	0.97(0.70~1.33)	0.84(0.75)	0.99(0.85~1.16)	0.91(0.72)
按肤色分						
黄种	0.81(0.56~1.17)	0.28(0.15)	0.90(0.60~1.33)	0.58(0.40)	1.00(0.83~1.20)	0.98(0.70)
其他	1.06(0.77~1.46)	0.70(0.75)	0.96(0.64~1.45)	0.86(0.23)	0.99(0.81~1.20)	0.89(0.36)

P^1 :效应模型 P 值; P^2 :异质性检验。

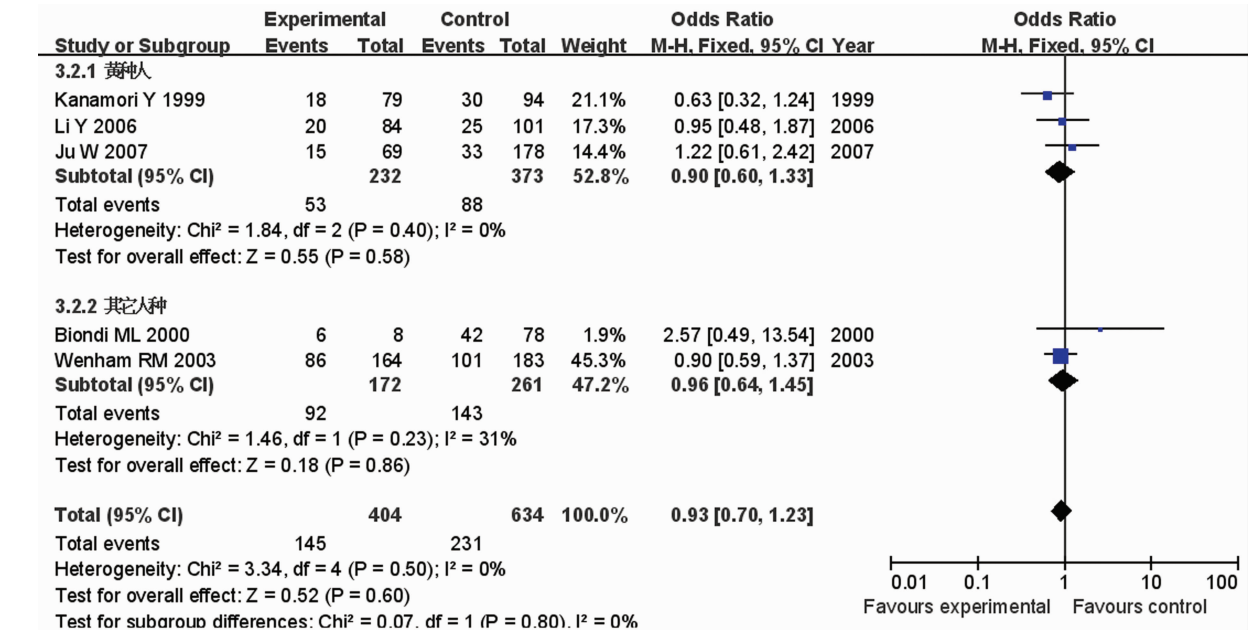


图 1 按肤色分类 MMP-1-1 607 bp 1G/2G 基因多态性与卵巢癌关系的森林图(1G/1G : 2G/2G)

表 3 MMP-3-1 171 bp 5A/6A 基因型及等位基因分布情况

作者	病例组				对照组			
	5A/5A	5A/6A	6A/6A	5A 等位基因频率(%)	5A/5A	5A/6A	6A/6A	5A 等位基因频率(%)
Biondi 等 ^[6]	3	19	3	50.0	42	74	48	48.2
Smolarz 等 ^[8]	37	46	35	50.8	26	52	32	47.2
Li 等 ^[11]	4	34	84	17.2	4	53	94	20.2

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 MMP-1 MMP-1-1 607 bp 1G/2G 基因多态性各研究基因型分布见表 1。除总体人群外,还对不同肤色人群(黄种人及其他人种)进行分层分析,同时还对癌症种类为上皮性卵巢癌进行分析,结果见表 2。1G/1G : 2G/2G 对照模型在按肤色分层时森林图见图 1。对于总体人群,1G/1G : 1G/2G + 2G/2G 模型下 OR 为 0.95 (95% CI = 0.74 ~ 1.21, P = 0.67),1G/1G : 2G/2G 模型下 OR 为 0.93(95% CI = 0.70 ~ 1.23, P = 0.60),1G : 2G 模型下 OR 为 0.99 (95% CI = 0.87 ~ 1.14, P = 0.91),差异无统计学意义。按肤色进行亚组分析及对癌症种类为上皮性卵巢癌的人群进行分析后,也不能认为差异有统计学意义。因此尚不能证实 MMP-1-1 607 bp 1G/2G 基因多态性与卵巢癌发病风险关联。

2.2.2 MMP-3 MMP-3-1 171 bp 5A/6A 基因多态性各研究基因型分布见表 3。5A/5A + 5A/6A : 6A/6A 模型 OR 为 0.97[95% CI = 0.68 ~ 1.38, P¹ (P²) = 0.85 (0.12)], 5A/5A : 6A/6A 模型 OR 为 1.25 [95% CI = 0.70 ~ 2.24, P¹ (P²) = 0.46 (0.98)], 5A : 6A 模型 OR 为 1.01 [95% CI = 0.79 ~ 1.31, P¹ (P²) = 0.91 (0.49)], 差异无统计学意义,也不能证实 MMP-3-5A/6A 多态性与卵巢癌发生有关。

3 讨 论

MMP-1 又称胶原酶-1,能降解胶原纤维,由各种基质细胞、内皮细胞、上皮细胞产生,通过改变细胞的微环境影响肿瘤初始阶段,有利于肿瘤形成,并且与肿瘤侵袭转移有关。正常情况下大多数细胞产生微量 MMP-1,但肿瘤时呈现高表达。在 MMP-1 启动子-1 607 bp 位点 5'-GA-3'基础上插入 1 个额外的鸟嘌呤核苷酸会出现 5'-GGA-3',这个新序列是 Ets 转录因子结合位点的核心序列^[13],意味 MMP-1 转录水平增高,癌症风险加大。Liu 等^[14]发现基因型 2G/2G 的中国人肺癌发病风险是 1G/1G 的 1.71 倍。Zhou 等^[15]发现美国乳腺癌患者等位基因 2G 的存在与 MMP-1 的表达及预后紧密相关。

虽然本文尚不能证实 MMP-1-1 607 bp 1G/2G 多态性与卵巢癌易感性有关,但也不能肯定两者不存在关系,因为本文还存在局限性:(1)语言上的限制,减少了研究人群的纳入;(2)未考虑影响因素,包括年龄、疾病严重程度等。另外,国内外对于 MMP 家族基因多态性与卵巢癌易感性关系的研究开展并不多,相关文献较少。本文发现,MMP-1-1 607 bp 2G 等位基因在黄种人群频率 40%~50%,在其他种族达 60%~70%,不同种族 2G 等位基因频率存在差异,提示增加种族来源进行精确分组是今后研究的切入点。

MMP-3 又称基质溶解素 1,作用于细胞外基质和基底膜中的Ⅳ型胶原,并可激活 MMP-1 前体成为 MMP-1,在肿瘤浸润、转移起重要作用。MMP-3 转录活性可能也和 Ets 转录因子有关,启动子区域腺嘌呤的重复和 Ets 转录因子结合能力的变化有关。肿瘤患者 5A 等位基因的频率高于正常人群,比如 Srivastava 等^[16]发现北方印度人 5A/5A 基因型患膀胱癌风险增加。但和 MMP-1 一样,本文也不能证实 MMP-3-1 171 bp 5A/6A 基因多态性和卵巢癌有关,需增加种族数量加以证实。

除此之外,研究 MMP 基因家族单倍体与卵巢癌易感性关系,也是将来重点关注领域。

参考文献:

[1] Fehrmann RS, Li XY, Van Der Zee AG, et al. Profiling studies in ovarian cancer; a review[J]. *Oncologist*, 2007, 12(8):960-966.
[2] Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metal-

loproteinases in cancer progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002,2(3):161-174.
[3] 邹力,李法琦,周平. 缓激肽 β_2 受体基因-58T/C 多态性与高血压病发病风险的 Meta 分析[J]. *重庆医科大学学报*, 2010,35(10):1555-1559.
[4] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. 系统综述和荟萃分析优先报告的条目:PRISMA 声明[J]. *中西医结合学报*, 2009,7(9):889-896.
[5] Kanamori Y, Matsushima M, Minaguchi T, et al. Correlation between expression of the matrix metalloproteinase-1 gene in ovarian cancers and an insertion/deletion polymorphism in its promoter region[J]. *Cancer Res*, 1999,59(17):4225-4227.
[6] Biondi ML, Turri O, Leviti S, et al. MMP1 and MMP3 polymorphisms in promoter regions and cancer[J]. *Clin Chem*, 2000,46(12):2023-2024.
[7] Szylo K, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H, et al. The promoter polymorphism of the matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) gene in women with ovarian cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2002,21(3):357-361.
[8] Smolarz B, Szyffo K, Romanowicz-Makowska H, et al. PCR analysis of matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) gene promoter polymorphism in ovarian cancer[J]. *Pol J Pathol*, 2003,54(4):233-238.
[9] Wenham RM, Calincaert B, Ali S, et al. Matrix metalloproteinase-1 gene promoter polymorphism and risk of ovarian cancer[J]. *J Soc Gynecol Investiq*, 2003,10(6):381-387.
[10] 李琰,王瑛,康山,等. 基质金属蛋白酶 1、3 基因多态性与卵巢癌遗传易感性关系的研究[J]. *中华妇产科杂志*, 2005,40(7):472-475.
[11] Li Y, Jin X, Kang S. Polymorphisms in the promoter regions of the matrix metalloproteinases-1, -3, -7, and -9 and the risk of epithelial ovarian cancer in China[J]. *Gynecol Oncol*, 2006,101(1):92-96.
[12] Ju W, Kim JW, Park NH, et al. Matrix metalloproteinase-1 promoter polymorphism and epithelial ovarian cancer: does ethnicity matter? [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2007, 33(2):155-160.
[13] Rutter JL, Mitchell TI, Buttice G, et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription[J]. *Cancer Res*, 1998,58(23):5321-5325.
[14] Liu L, Wu J, Wu C, et al. A functional polymorphism (-1 607 1G \rightarrow 2G) in the matrix metalloproteinase-1 promoter is associated with development and progression of lung cancer[J]. *Cancer*, 2011,117(22):5172-5181.
[15] Zhou J, Brinckerhoff C, Lubert S, et al. Analysis of matrix metalloproteinase-1 gene polymorphisms and expression in benign and malignant breast tumors[J]. *Cancer Invest*, 2011,29(9):599-607.
[16] Srivastava P, Mandhani A, Kapoor R, et al. Role of MMP-3 and MMP-9 and their haplotypes in risk of bladder cancer in North Indian cohort[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(11):3068-3075.