

论著 · 临床研究

CYP1A1*2A 多态性与儿童急性淋巴细胞白血病易感性的 Meta 分析

邹泽巧 岳丽杰 任艳飞

(遵义医学院深圳市儿童医院儿科研究所, 广东 深圳 518026)

[摘要] **目的** 通过 Meta 分析, 探讨 CYP1A1*2A 基因多态性与儿童急性淋巴细胞白血病 (ALL) 易感性的关系。**方法** 制定纳入、排除标准, 全面检索中英文数据库 (PubMed、OVID 数据库、中国生物医学文献数据库、中国知网和万方数据库), 收集 CYP1A1*2A 多态性与儿童 ALL 易感性的相关研究 (1999 年 1 月至 2015 年 4 月), 应用 STATA 12.0 软件对纳入文献相关结果进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 12 篇文献 (英文 11 篇, 中文 1 篇), 包含的总病例数为 3355 例。Meta 分析结果显示, CYP1A1*2A 等位基因模型 ($OR=1.31$, 95% CI : 1.07~1.61)、显性模型 ($OR=1.33$, 95% CI : 1.13~1.56) 和共显性模型 ($OR=1.30$, 95% CI : 1.10~1.54) 中基因多态性与儿童 ALL 易感性相关。基于种族来源的亚组分析结果发现, 亚洲人的显性模型 ($OR=1.57$, 95% CI : 1.19~2.08) 和共显性模型 ($OR=1.61$, 95% CI : 1.20~2.17), 以及白种人的等位基因模型 ($OR=1.31$, 95% CI : 1.04~1.63) 和显性模型 ($OR=1.22$, 95% CI : 1.00~1.49) 与增加儿童 ALL 发生风险相关。**结论** CYP1A1*2A 多态性可能是儿童 ALL 发生的遗传易感因素。
[中国当代儿科杂志, 2015, 17 (10): 1112-1118]

[关键词] 急性淋巴细胞白血病; 易感性; 基因多态性; Meta 分析; 儿童

Association between CYP1A1*2A polymorphism and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: a Meta analysis

ZOU Ze-Qiao, YUE Li-Jie, REN Yan-Fei. Institute of Pediatric Research, Shenzhen Children's Hospital, Zunyi Medical College, Shenzhen, Guangdong 518026, China (Yue L-J, Email: 976627068@qq.com)

Abstract: Objective To explore the association between CYP1A1*2A polymorphism and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) through a Meta analysis. **Methods** Inclusion and exclusion criteria were formulated and English and Chinese databases (PubMed, OVID Database, CBM, CNKI, and Wanfang Data) were searched comprehensively. The studies (from January 1999 to April 2015) related to the association between CYP1A1*2A polymorphism and susceptibility to childhood ALL were collected. STATA 12.0 Software was applied to perform the Meta analysis for the articles included. **Results** A total of 12 articles were included for analysis (11 English articles and 1 Chinese article), which involved 3355 cases in total. The results of the Meta analysis showed a significant association between CYP1A1*2A polymorphism and susceptibility to childhood ALL (allele model: $OR=1.31$, 95% CI : 1.07-1.61; dominant model: $OR=1.33$, 95% CI : 1.13-1.56; codominant model: $OR=1.30$, 95% CI : 1.10-1.54). According to the results of a subgroup analysis based on ethnic origin, an increased risk of childhood ALL was observed in both Asian subgroup (dominant model: $OR=1.57$, 95% CI : 1.19-2.08; codominant model: $OR=1.61$, 95% CI : 1.20-2.17) and the Caucasian subgroup (allele model: $OR=1.31$, 95% CI : 1.04-1.63; dominant model: $OR=1.22$, 95% CI : 1.00-1.49). **Conclusions** CYP1A1*2A polymorphism may be associated with the genetic susceptibility to childhood ALL.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(10): 1112-1118]

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; Susceptibility; Polymorphism; Meta analysis; Child

[收稿日期] 2015-05-16; **[接受日期]** 2015-08-03

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (30471830); 深圳市科技计划重点项目 (201101011)。

[作者简介] 邹泽巧, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 岳丽杰, 女, 主任医师。

急性淋巴细胞性白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是儿童最常见的恶性肿瘤, 其发病原因受环境、遗传等因素影响。研究表明多种代谢酶基因多态性与 ALL 发生有关^[1-2]。细胞色素氧化酶 P4501A1 (cytochrome P450 proteins, CYP1A1) 是催化代谢前致癌物的关键酶, 其基因多态性与儿童 ALL 易感性相关, CYP1A1*2A 多态性发生在 CYP1A13' 端非编码区下游第 264 位碱基, 导致 T → C 置换, 进而可改变酶活性并最终导致癌变发生。近年国内、外关于 CYP1A1*2A 多态性与儿童 ALL 易感性的研究逐渐增多, 但研究结论尚不一致, 缺乏相关文献的汇总分析, 因此, 本研究对目前国内外已发表相关研究进行 Meta 分析, 以期儿童 ALL 发病的遗传学研究提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

(1) 已发表的 CYP1A1*2A 多态性与儿童 ALL 易感性的相关文献, 病例组为确诊的 ALL 患儿, 对照组年龄不限; (2) 研究人群种族不限; (3) 研究设计为病例对照研究; (4) 纳入文献中应包括种族来源、基因检测方法和 CYP1A1*2A 多态性位点各基因型分布情况; (5) 语种限定为英文和中文。

1.2 排除标准

(1) 重复发表文献; (2) 数据不全文献; (3) 对照组基因分布不符合 Hardy-Weinberg (H-W) 遗传平衡定律。

1.3 文献检索

中文检索词为“细胞色素氧化酶 P4501A1”、“急性淋巴细胞白血病”和“儿童”; 英文检索词包括“polymorphism”、“acute lymphocytic leukemia”、“CYP1A1*2A”和“childhood

leukemia”。检索数据库包括 PubMed、OVID 数据库、中国生物医学文献数据库、中国知网和万方数据库, 文献检索起止时间为 1999 年 1 月至 2015 年 4 月, 并手工检索所有文献的相关参考文献。

1.4 文献资料提取

根据纳入、排除标准严格筛选文献, 并提取相关内容, 包括作者、发表年份、国家、种族、样本量、实验方法和 CYP1A1*2A 多态位点各基因型分布情况, 资料不全者联系通讯作者予以补齐。

1.5 文献质量评价

文献质量评价根据纽卡斯尔-渥太华量表 Newcastle-Ottawa Scale (NOS)^[3] 中的 3 个方面, 包括研究对象的选择 (总分 4 分)、组间可比性 (总分 2 分) 及暴露因素 (总分 3 分) 对各纳入文献进行评价, 总得分 ≥ 5 分表示高质量文献。

1.6 统计学分析

用卡方检验对纳入文献的对照组行 H-W 平衡检验, $P > 0.05$ 为符合遗传平衡; 利用 STATA 12.0 软件进行 Meta 分析, 以风险比 (odds ratio, OR) 及 95% 可信区间 (confidence intervals, CI) 表示各基因模型与 ALL 易感性的关系; 用 Q 检验和 I^2 统计量判断文献间的异质性, 若无统计学异质性 ($I^2 \leq 50\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 否则用随机效应模型。采用 Begg 秩相关法和 Egger 回归法评估文献是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检得到相关文献 39 篇 (英文 33 篇, 中文 6 篇), 剔除重复文献 4 篇以及不符合纳入标准文献 23 篇, 最终纳入文献 12 篇 (英文 11 篇, 中文 1 篇)。

2.2 纳入文献基本特征

纳入的 12 篇文献涉及 9 个国家, 发表年份为 1999~2014, 其中 4 篇文献的研究对象为亚洲人, 8 篇为白种人, 包含的总病例数为 3355 例。对纳入文献用 NOS 量表进行质量评价, 结果表明均为高质量的病例-对照研究 (表 1), 且均符合 H-W 遗传平衡定律。纳入文献的基本情况见表 2。

2.3 异质性分析

对纳入 12 篇文献的 CYP1A1*2A 多态位点各基因模型进行异质性检验 (表 3), 发现等位基因模型 (C vs T)、相加模型 (CC vs TT) 和隐性模型 (CC vs TC+CC) 表现出统计学异质性, 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 而显性模型 (CC+TC vs TT) 和共显性模型 (TC vs TT) 不存在统计学异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。

表 1 纳入文献的质量评估

纳入文献	研究人群选择 (分)	组间可比性 (分)	暴露因素测量 (分)	合计 (分)
Krajinovic 1999 ^[4]	4	1	3	8
Balta 2003 ^[5]	4	2	3	9
高建平 2003 ^[6]	4	2	3	9
Joseph 2004 ^[7]	2	1	3	6
Canalle 2004 ^[8]	3	1	3	7
Clavel 2005 ^[9]	3	1	3	7
Aydin-Sayitoglu 2006 ^[10]	4	1	3	8
Lee 2009 ^[11]	3	1	3	7
Yamaguti 2010 ^[12]	2	1	3	6
Swinney 2011 ^[13]	3	2	3	8
Suneetha 2011 ^[14]	3	1	2	6
Agha 2014 ^[15]	4	1	3	8

表 2 纳入文献的基本情况

纳入文献	国家	种族	基因分型方法	例数 (病例组 / 对照组)	病例组基因型			对照组基因型			Hardy-Weinberg 平衡
					TT	TC	CC	TT	TC	CC	
Krajinovic 1999 ^[4]	加拿大	白种人	PCR-RFLP	170/299	137	32	1	264	33	2	符合
Balta 2003 ^[5]	土耳其	白种人	PCR-RFLP	105/145	71	33	1	103	35	7	符合
高建平 2003 ^[6]	中国	亚洲人	PCR-RFLP	78/112	13	50	15	36	61	15	符合
Joseph 2004 ^[7]	印度	亚洲人	PCR-RFLP	118/118	68	41	9	94	22	2	符合
Canalle 2004 ^[8]	巴西	白种人	PCR-RFLP	113/221	73	34	6	147	71	3	符合
Clavel 2005 ^[9]	法国	白种人	PCR-RFLP	190/105	153	34	3	81	24	0	符合
Aydin-Sayitoglu 2006 ^[10]	土耳其	白种人	PCR-RFLP	119/140	79	39	1	106	30	4	符合
Lee 2009 ^[11]	韩国	亚洲人	SNaPshot	102/162	34	56	12	56	74	32	符合
Yamaguti 2010 ^[12]	巴西	白种人	PCR-RFLP	99/99	61	35	3	66	27	6	符合
Swinney 2011 ^[13]	西班牙	白种人	Golden Gate	60/173	21	15	24	64	90	19	符合
Suneetha 2011 ^[14]	印度	亚洲人	PCR-RFLP	91/150	39	43	9	68	65	17	符合
Agha 2014 ^[15]	埃及	白种人	PCR-RFLP	186/200	166	17	3	180	18	2	符合

注: PCR-RFLP: 限制性片段长度多态性聚合酶链反应; SNaPshot: 单碱基延伸多态性分析。

表 3 文献间异质性分析

基因模型	I^2 (%)	P	模型
等位基因模型	59.5	0.004	随机效应
共显性模型	49.4	0.026	固定效应
相加模型	57.5	0.007	随机效应
显性模型	34.4	0.115	固定效应
隐性模型	68.8	<0.001	随机效应

2.4 CYP1A1*2A 多态性与儿童 ALL 易感性的 Meta 分析

Meta 分析结果提示, 等位基因模型 (C vs T) ($OR=1.31$, 95% CI : 1.07~1.61) (图 1)、显性模型 (CC+TC vs TT) ($OR=1.33$, 95% CI : 1.13~1.56) (图 2) 和共显性模型 (TC vs TT) ($OR=1.30$, 95% CI : 1.10~1.54) (图 3) 中基因多态性可增

加儿童 ALL 发生风险，而相加模型 (CC vs TT) ($OR=1.44$, $95\%CI$: 0.79~2.63) 和隐性模型 (CC vs TC+CC) ($OR=1.30$, $95\%CI$: 0.70~2.51) 中基因多态性与儿童 ALL 易感性无关，见表 4。

按照种族进行亚组分析，结果发现亚洲人的显性模型 (CC+TC vs TT) ($OR=1.57$, $95\%CI$:

1.19~2.08) 和共显性模型 (TC vs TT) ($OR=1.61$, $95\%CI$: 1.20~2.17) 以及白种人的等位基因模型 (C vs T) ($OR=1.31$, $95\%CI$: 1.04~1.63) 和显性模型 (CC+TC vs TT) ($OR=1.22$, $95\%CI$: 1.00~1.49) 与增加儿童 ALL 发生风险相关，其余各基因模型与儿童 ALL 易感性无关，见表 4。

表 4 CYP1A1*2A 多态性与儿童 ALL 易感性的 Meta 分析结果

文献 (篇数)	等位基因模型		相加模型		隐性模型		显性模型		共显性模型	
	$OR(95\%CI)$	P	$OR(95\%CI)$	P	$OR(95\%CI)$	P	$OR(95\%CI)$	P	$OR(95\%CI)$	P
全部文献 (12)	1.31(1.07~1.61)	0.01	1.44(0.79~2.63)	0.23	1.30(0.70~2.51)	0.44	1.33(1.13~1.56)	0.001	1.30(1.10~1.54)	0.002
种族										
亚洲人 (4)	1.35(0.86~2.14)	0.19	1.54(0.61~3.89)	0.36	1.14(0.54~2.39)	0.74	1.57(1.19~2.08)	0.002	1.61(1.20~2.17)	0.002
白种人 (8)	1.31(1.04~1.63)	0.02	1.34(0.57~3.16)	0.51	1.30(0.47~3.59)	0.62	1.22(1.00~1.49)	0.05	1.17(0.95~1.44)	0.14

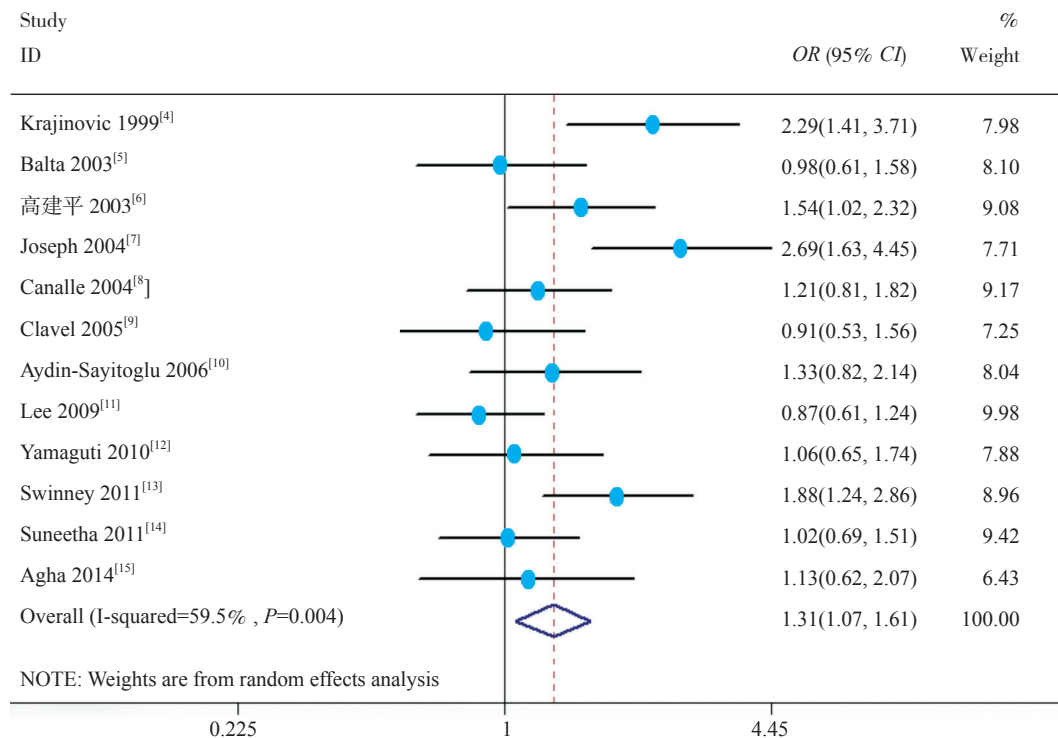


图 1 CYP1A1*2A 多态性等位基因模型与儿童 ALL 易感性的关系

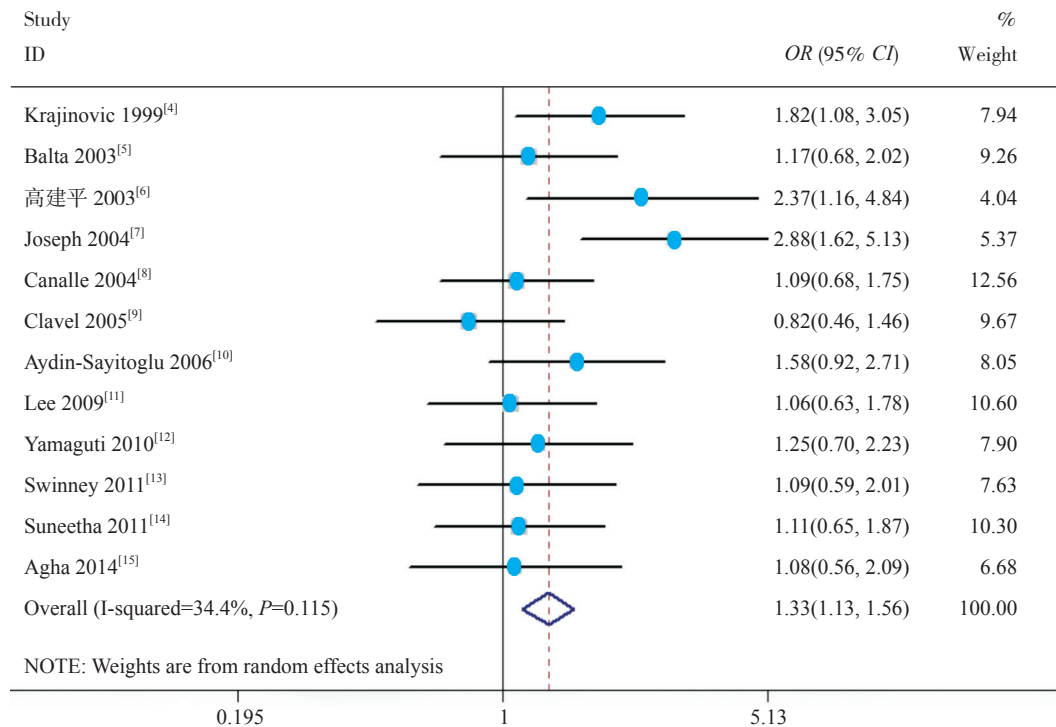


图 2 CYP1A1*2A 多态性显性模型与儿童 ALL 易感性的关系

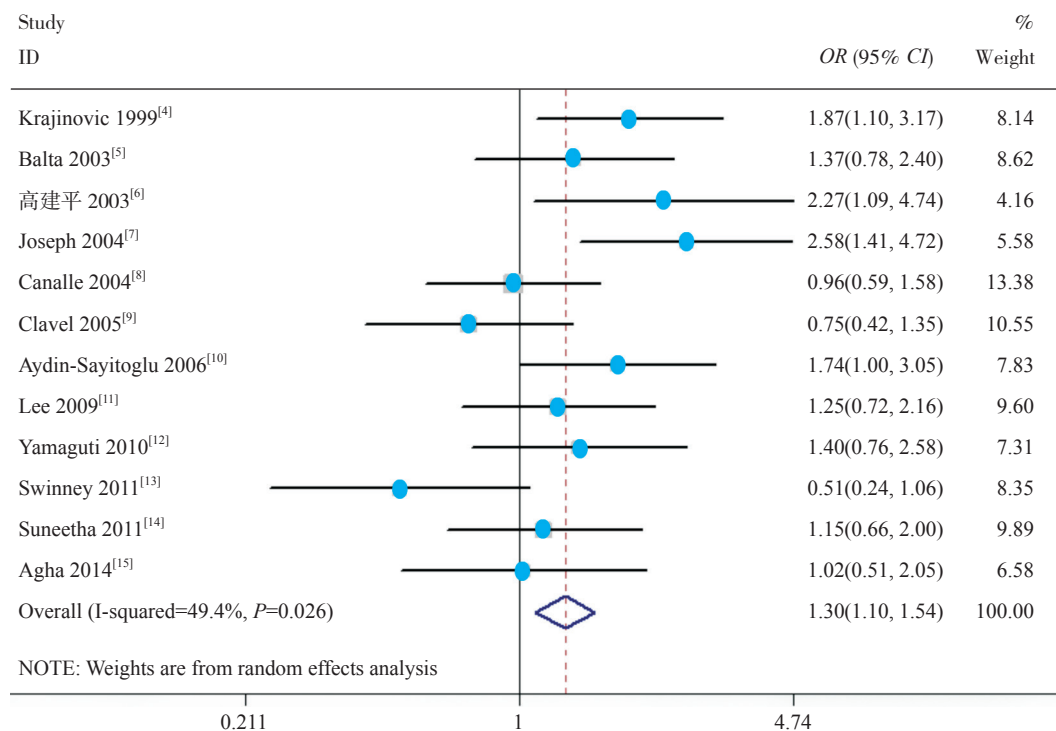


图 3 CYP1A1*2A 多态性共显性模型与儿童 ALL 易感性的关系

2.5 敏感性分析

通过逐一排除的方法进行敏感性分析,以相加模型(CC vs TT)进行分析,发现剔除 Swinney 2011^[13]等研究后合并效应值最小($OR=1.18$, $95\%CI: 0.82\sim 1.70$),而剔除 Lee 2009^[11]等研究后合并效应值最大($OR=1.79$, $95\%CI: 1.24\sim 2.57$),前后结果不稳定,即纳入文献间存在一定异质性。

2.6 发表偏倚

用 Begg 秩相关法和 Egger 回归法对各基因模型进行发表偏倚分析, Egger 回归法结果显示均 $P>0.05$, 且 $95\%CI$ 均包括 0 (表 5), 提示各基因模型均无发表偏倚。

表 5 CYP1A1*2A 多态性与儿童 ALL 易感性 Meta 分析的发表偏倚分析

基因模型	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	95%CI
等位基因模型	0.78	0.45	-4.79~9.94
共显性模型	-0.40	0.69	-3.03~2.10
相加模型	-0.47	0.65	-3.31~2.15
显性模型	0.81	0.44	-4.96~10.66
隐性模型	-0.32	0.75	-9.13~6.82

3 讨论

CYP1A1 酶可催化代谢前致癌物(如多环芳烃化合物),并通过一系列的环氧化作用,使其具有致癌性。大量研究发现 CYP1A1 基因多态性与多种肿瘤易感性相关,其中 CYP1A1*2A 多态性为研究热点,其突变纯合型 CC 可使酶活性增加^[16-17]。Steffen 等^[18]研究表明儿童 ALL 易感性可能和多环芳烃化合物接触史相关,然而,由于研究方法、样本来源等不同,目前关于 CYP1A1*2A 多态性与儿童 ALL 发生风险的相关研究尚未得出确切结论,因此,本研究对国内外已发表的相关研究进行汇总分析,研究结果更加可靠。

本研究根据纳入、排除标准,最终纳入 12 篇文献,各研究质量评分均显示为高质量文献,并且各对照组基因分布符合 H-W 遗传平衡定律,即具有群体代表性,表明本次研究结果基本真实可信。另外,为降低其他混杂因素对 Meta 分析结果的影响,本研究就种族来源进行亚组分析,排除种族差异对结果的影响。本研究通过各基因模型

探讨 CYP1A1*2A 多态性与儿童 ALL 易感性的关系,结果如下:(1)等位基因模型、显性模型和共显性模型中基因多态性与儿童 ALL 易感性相关,此结果和 Han 等^[19]关于 CYP1A1*2A 多态性与儿童白血病易感性的 Meta 分析结果相似,且该研究^[19]发现 CYP1A1*2A 多态性和急性髓细胞性白血病预后有关,携带等位基因 C 者预后较 T 者差^[20],这可能和等位基因 C 能使 CYP1A1 酶活性增加有关,从而影响白血病的易感性和预后。除外,同时携带 CYP1A1*2A 和 NQO1*2 多态性位点者 ALL 预后更差^[21];(2)基于种族来源的亚组分析结果发现,亚洲人的显性模型和共显性模型,以及白种人的等位基因模型和显性模型与增加儿童 ALL 发生风险相关,说明排除种族干扰后, CYP1A1*2A 多态性与儿童 ALL 易感性仍相关,即 CYP1A1*2A 多态性增加儿童 ALL 发生风险并无种族差异性。然而,目前国内外尚未见关于 CYP1A1*2A 多态性与不同性别 ALL 患儿易感性的相关报道,故未能做对比分析。另外,本 Meta 分析敏感性分析发现,排除不同研究后, Meta 分析合并效应量不同,说明纳入文献间存在一定异质性。本研究就不同基因模型采用不同方法进行合并效应量的计算,进而提高了结果的可信度。发表偏倚是影响 Meta 分析结果的重要因素之一,本研究就纳入文献各基因模型进行了发表偏移评估,结果显示各基因模型均未见发表偏倚,肯定了本研究结果的可信性。

本研究的局限性:(1)仅就亚洲人和白种人进行分析,缺少其他人群的相关报道;(2)由于各文献报道情况不一,未能对年龄、性别等情况进行亚组分析;(3)仅就正式发表文献进行分析,并未纳入正在发表、尚未发表的相关文献,可能存在发表偏倚;(4)缺乏中英文以外其他语言形式的相关信息。

综上所述,本 Meta 分析显示 CYP1A1*2A 多态性与增加儿童 ALL 发生风险有关,该多态性可能是导致 ALL 发生的遗传易感因素之一。

[参 考 文 献]

- [1] Moulik NR, Parveen F, Kumar A, et al. Glutathione-S-transferase polymorphism and acute lymphoblastic leukemia (ALL) in north Indian children: a case-control study and meta-analysis[J]. J Hum Genet, 2014, 59(9): 529-535.

- [2] Li X, Liao Q, Zhang S, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and A1298C polymorphisms with the susceptibility of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in Chinese population[J]. Eur J Med Res, 2014, 19(1): 5.
- [3] Margulis AV, Pladevall M, Riera-Guardia N, et al. Quality assessment of observational studies in a drug-safety systematic review, comparison of two tools: the Newcastle-Ottawa Scale and the RTI item bank[J]. Clin Epidemiol, 2014, 6: 359-368.
- [4] Krajcinovic M, Labuda D, Richer C, et al. Susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms[J]. Blood, 1999, 93(5): 1496-1501.
- [5] Balta G, Yuksek N, Ozyurek E, et al. Characterization of MTHFR, GSTM1, GSTT1, GSTP1, and CYP1A1 genotypes in childhood acute leukemia[J]. Am J Hematol, 2003, 73(3): 154-160.
- [6] 高建平, 黄跃东, 梁建平, 等. CYP1A1 基因多态性与急性淋巴细胞白血病的关系 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2003, 11(5): 21-24.
- [7] Joseph T, Kusumakumary P, Chacko P, et al. Genetic polymorphism of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1 and GSTT1 and susceptibility to acute lymphoblastic leukaemia in Indian children[J]. Pediatr Blood Cancer, 2004, 43(5): 560-567.
- [8] Canalle R, Burim RV, Tone LG, et al. genetic polymorphisms and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Environ Mol Mutagen, 2004, 43(2): 100-109.
- [9] Clavel J, Bellec S, Rebouissou S, et al. Childhood leukaemia, polymorphisms of metabolism enzyme genes, and interactions with maternal tobacco, coffee and alcohol consumption during pregnancy[J]. Eur J Cancer Prev, 2005, 14(6): 531-540.
- [10] Aydin-Sayitoglu M, Hatirnaz O, Erensoy N, et al. Role of cyp2d6, cyp1a1, cyp2e1, gstt1, and gstm1 genes in the susceptibility to acute leukemias[J]. Am J Hematol, 2006, 81(3): 162-170.
- [11] Lee KM, Ward MH, Han S, et al. Paternal smoking, genetic polymorphisms in CYP1A1 and childhood leukemia risk[J]. Leuk Res, 2009, 33(2): 250-258.
- [12] Yamaguti GG, Lourenço GJ, Silveira VS, et al. Increased risk for acute lymphoblastic leukemia in children with cytochrome p450a1 (cyp1a1)-and nad(p)h_quinone oxidoreductase 1 (nqo1)-inherited gene variants[J]. Acta Haematol, 2010, 124(3): 182-186.
- [13] Swinney RM, Beuten J, Collier AB 3rd, et al. Polymorphisms in CYP1A1 and ethnic-specific susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in children[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20(7): 1537-1542.
- [14] Suneetha KJ, Nancy KN, Rajalekshmy KR, et al. Role of glutathione-s-transferase and CYP1A1*2A polymorphisms in the therapy outcome of south Indian acute lymphoblastic leukemia patients[J]. Indian J Med Paediatr Oncol, 2011, 32(1): 25-29.
- [15] Agha A, Shabaan H, Abdel-Gawad E, et al. Polymorphism of CYP1A1 gene and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia in Egypt[J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(3): 618-623.
- [16] Liu C, Jiang Z, Deng QX, et al. Meta-analysis of association studies of CYP1A1 genetic polymorphisms with digestive tract cancer susceptibility in Chinese[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(11): 4689-4695.
- [17] Zhan P, Wang Q, Qian Q, et al. CYP1A1 MspI and exon7 gene polymorphisms and lung cancer risk: an updated meta-analysis and review[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2011, 30: 99.
- [18] Steffen C, Auclerc MF, Auvrignon A, et al. Acute childhood leukaemia and environmental exposure to potential sources of benzene and other hydrocarbons: a case-control study[J]. Occup Environ Med, 2004, 61(9): 773-778.
- [19] Han F, Tan Y, Cui W, et al. Novel insights into etiologies of leukemia: a HuGE review and meta-analysis of CYP1A1 polymorphisms and leukemia risk[J]. Am J Epidemiol, 2013, 178(4): 493-507.
- [20] Voso MT, D'Alo' F, Gumiero D, et al. The CYP1A1*2a allele is an independent prognostic factor for acute myeloid leukemia[J]. Haematologica, 2005, 90(7): 982-984.
- [21] Krajcinovic M, Labuda D, Mathonnet G, et al. Polymorphisms in genes encoding drugs and xenobiotic metabolizing enzymes, DNA repair enzymes, and response to treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(3): 802-810.

(本文编辑: 邓芳明)