miR-27a 基因多态性与乳腺癌易感性的 Meta 分析*

和珂莉, 龙行华[△](武汉大学中南医院检验科, 武汉 430071)

【摘要】 目的 系统评价不同人群中微小 RNA miR-27a rs895819 多态性与乳腺癌易感性的关系。**方法** 计算机检索 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国期刊全文数据库(CNKI)及万方数据库, 收集国内外发表的关于 miR-27a 基因多态性与乳腺癌易感性的病例对照研究。检索时间均从建库至 2014 年 6 月, 按纳入和排除标准筛选文献并评价纳入研究质量后, 应用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 该研究共纳入 5 篇文献, 其中 2 篇在欧洲人群中进行研究, 3 篇在亚洲人群中进行研究。Meta 分析结果显示: 在总体人群与亚洲人群中 miR-27a rs895819 多态性与乳腺癌易感性无关, 而在欧洲人群中 3 个模型分析表明 miR-27a rs895819 多态性与乳腺癌易感性有关, 分别为等位基因模型 G vs. A ($OR=0.89, 95\%CI: 0.82\sim 0.97, P=0.008$); 共显性模型 AG vs. AA ($OR=0.83, 95\%CI: 0.74\sim 0.94, P=0.002$); 显性模型 GG+AG vs. AA ($OR=0.83, 95\%CI: 0.75\sim 0.91, P=0.002$)。 **结论** 在总体人群及亚洲人群中 miR-27 rs895819 多态性与乳腺癌易感性无关。然而在欧洲人群中 miR-27 rs895819 多态性与乳腺癌易感性有关。

【关键词】 miR-27a; 基因多态性; 乳腺癌; Meta 分析

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.22.001 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)22-3089-03

A Meta-analysis on association between polymorphism of miR-27a and susceptibility of breast cancer* HE Ke-li, LONG Xing-hua[△] (Department of Clinical Laboratory, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China)

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the association between rs895819 polymorphism of microRNA miR-27a and the susceptibility of breast cancer. **Methods** A computer-based retrieval of PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CBM, VIP, CNKI and Wanfang Database from their establishment to June 2014 was performed for collecting the case-control studies investigating the miR-27a polymorphisms and the susceptibility of breast cancer published at home and abroad. The literature was screened according to the inclusion and exclusion criteria and the quality of studies was evaluated. Then the data were performed the Meta-analysis by using RevMan 5.2 software. **Results** 5 articles were included, in which 2 articles were the study on European populations and 3 articles were the study on Asian populations. The Meta analysis showed that the miR27a rs895819 polymorphism had no relation with the breast cancer susceptibility in the total populations and Asian populations, but the 3-model analysis in the European populations indicated that the miR27a rs895819 polymorphism was related with the breast cancer susceptibility, which were allele model G vs. A ($OR=0.89, 95\%CI: 0.82-0.97, P=0.008$), codominant model AG vs. AA ($OR=0.83, 95\%CI: 0.74-0.94, P=0.002$) and dominant model GG+AG vs. AA ($OR=0.83, 95\%CI: 0.75-0.91, P=0.002$) respectively. **Conclusion** The existing evidences reveal that the rs895819 polymorphism of the miR-27a is not found to be associated with the susceptibility of breast cancer in total populations and Asian populations. However the rs895819 polymorphism of miR-27a is associated with the susceptibility of breast cancer in European populations.

【Key words】 miR-27a; polymorphism; breast cancer; Meta-analysis

乳腺癌已成为世界上女性人群中发病率最高的肿瘤, 占有肿瘤的 23%, 每年约有 115 万新发病例^[1], 特别在我国大中城市乳腺癌已占妇女恶性肿瘤发病率的前两位, 且乳腺癌患者的发病年龄也有明显提前的趋势^[2]。乳腺癌是一种由环境和基因共同影响的多因素疾病, 近年来越来越多的研究证实基因因素, 特别是基因多态性因素与乳腺癌的易感性关系密切^[3], 其中关于微小 RNA (microRNA, miRNA) 多态性与乳腺癌易感性的关系更是近年来的研究热点^[4-6], 目前 miRNA 已被证实与肿瘤细胞的发生发展、浸润转移、侵袭增殖等性质相

关^[7-8]。Catucci 等^[9] 研究结果表明, miR-27a rs895819 位点的多态性可能与乳腺癌的易感性无关, 但来自遗传学研究的直接证据仍无一致结论。本研究旨在通过对已发表的病例对照研究进行 Meta 分析, 提高检验效能, 以期明确 miR-27a rs895819 多态性与乳腺癌易感性的关系。

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机检索 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国期刊全文数据库(CNKI)及万方数据库, 并

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30873044, 81272372), 教育部留学回国人员科研启动基金资助项目(教外司留[2011]1139 号)。

作者简介: 和珂莉, 女, 在读硕士研究生, 主要从事乳腺癌相关工作。 [△] 通讯作者, E-mail: xlong888@yahoo.com。

辅以文献追溯的方法,收集国内外发表的关于 miR-27a 基因多态性与乳腺癌易感性的病例对照研究,检索时间均从建库至 2014 年 6 月。中文检索词包括 miR-27a、多态性、乳腺癌;英文检索词包括 miR-27a、breast cancer、polymorphism。

1.2 文献纳入标准 (1)国内外发表的有关 miR-27a rs895819 位点多态性与乳腺癌易感性独立的病例对照研究,剔除同一人群资料的研究结果;(2)文献数据完整或根据报告结果能推算出分析所需数据;(3)各文献的研究设计、方法类似;(4)对于重复发表的研究,选取质量最高且样本量最大或信息最详细者。排除标准:(1)研究未设立对照组;(2)重复报道、质量差、信息太少、具体数据描述不清及无法利用的文献;(3)病例报道、摘要、评论、综述及 Meta 分析类文章。

1.3 文献筛选与资料提取 由两名研究者根据纳入与排除标准单独对文献进行筛选与评价,提取资料包括作者姓名、发表

年限、研究方法、基因型分布情况、病例组与对照组研究人数。

1.4 统计学处理 采用软件 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析,计算优势比(OR)及其 95%CI 作为效应量表示结果。首先对纳入的原始文献进行异质性检验,根据异质性检验结果选择固定效应模型或随机效应模型求其效应合并值。如果 $P > 0.1$,可认为多个独立研究具有同质性,选择固定效应模型分析。如果 $P < 0.1$,可认为多个研究有异质性选择随机效应模型分析。Meta 分析结果以森林图展示,并以漏斗图来估计发表偏倚是否存在。

2 结果

2.1 文献检索结果 根据文献资料纳入标准,经筛选共纳入 5 篇文献,其中 4 篇为英文文献,1 篇为中文文献。在这 5 篇文献中有 2 篇为欧洲人群的相关报道,3 篇为亚洲人群的相关报道。见表 1。

表 1 文献概况

作者	年份	人种	样本量		病例组/对照组			P-HWE
			病例组	对照组	AA	AG	GG	
Catucci ^[9]	2012	欧洲人	1 025	1 593	547/803	388/633	90/157	0.051
Yang ^[10]	2010	欧洲人	1 189	1 416	576/605	486/660	127/151	0.142
Zhang ^[11]	2012	亚洲人	245	243	60/75	144/109	41/59	0.123
Zhang ^[12]	2013	亚洲人	264	255	152/137	96/103	16/15	0.447
张萍 ^[13]	2011	亚洲人	376	190	196/106	150/70	30/14	0.605

注:HWE 为哈迪-温伯格平衡。

2.2 Meta 分析结果 5 篇文献中共有 3 099 例病例和 3 697 例对照,其中 2 篇欧洲人群的报道中共有 2 214 例病例和 3 009 例对照,3 篇亚洲人群的报道中共有 885 例病例和 688 例对照。在对总体人群进行研究时作者未发现 miR-27a rs895819 与乳腺癌易感性相关,同样在亚洲人群中也未见 miR-27a rs895819 与乳腺癌易感性相关。然而在对欧洲人群进行研究时发现 3 种模型与乳腺癌易感性关系密切:在等位基因模型(G vs. A)中携带突变基因 G 的个体乳腺癌易感性是携带等位基因 A 的 0.89 倍($OR = 0.89, 95\%CI: 0.82 \sim 0.97, P = 0.008$);在共显性模型 AG vs. AA 中携带 AG 基因型的个体乳腺癌易感性是携带 AA 基因型的 0.83 倍($OR = 0.83, 95\%CI: 0.74 \sim 0.94, P = 0.002$);在显性模型(GG+AG vs. AA)中携带 GG+AG 基因型的个体乳腺癌易感性是携带 AA 基因型的 0.84 倍($OR = 0.83, 95\%CI: 0.75 \sim 0.91, P = 0.002$)。见表 2。

表 2 miR-27a 基因 rs895819 位点多态性与乳腺癌易感性的关系

分组	人群	异质性检验结果		分析模型	Meta 分析结果	
		I ² (%)	P(Q)		OR(95%)	P(Z)
G vs. A	总体	50	0.09	R	0.89	0.06
	欧洲	0	0.72	F	0.89	0.008
	亚洲	74	0.02	R	0.89	0.47
GG vs. AA	总体	0	0.94	F	0.89	0.16
	欧洲	0	0.80	F	0.86	0.13

续表 2 miR-27a 基因 rs895819 位点多态性与乳腺癌易感性的关系

分组	人群	异质性检验结果		分析模型	Meta 分析结果	
		I ² (%)	P(Q)		OR(95%)	P(Z)
AG vs. AA	亚洲	0	0.80	F	0.97	0.86
	总体	70	0.01	R	0.97	0.78
	欧洲	38	0.20	F	0.83	0.002
GG+AG vs. AA	亚洲	65	0.06	R	1.16	0.44
	总体	55	0.06	R	0.94	0.51
	欧洲	0	0.94	F	0.84	0.02
GG vs. AG+AA	亚洲	40	0.19	F	1.09	0.43
	总体	0	0.45	F	0.91	0.23
	欧洲	0	0.49	F	0.94	0.54
	亚洲	19	0.29	F	0.80	0.17

2.3 发表偏倚分析 漏斗图显示各点分布均匀基本对称,故不能认为存在明显发表偏倚。

3 讨论

miRNA 是一类微小的内生非编码 RNA,广泛存在于真核生物,在转录前水平上通过抑制翻译或降解转运 RNA(mRNA)来调节基因的表达^[14]。miRNA 作为基因表达体系的关键调节因素,能够影响许多生物进程,包括细胞分化、增值、凋亡以及肿瘤的发生^[15]。单核苷酸多态性(SNP)是最常见的人类基因组遗传变异。miRNA 的 SNP 能够通过影响 miRNA 表

达及改变其对 mRNA 选择潜在地影响各种生物进程^[16]。近年来,更有大量研究表明,miRNA 基因序列 SNP 与多种肿瘤的易感性有关^[17]。

miR-27a 是 miRNA 家族的一员,定位于 19 号染色体,miR-27a 高表达能和 ZBTB10 低表达共同参与增强 MCF-7 细胞雌激素受体 α 的表达^[18]。同时,miR-27a 还有负责调节乳腺癌 mda-mb-231 细胞的特异性蛋白质转录因子和 G2-M 检查点的作用^[19]。然而关于 miR-27a rs895819 位点多态性与乳腺癌易感性的关系尚未清楚。

本文的 Meta 分析结果与 Catucci 等^[9]的研究结果并不一致。Meta 分析结果表明在总体人群和亚洲人群中 miR-27a rs895819 位点多态性与乳腺癌易感性无关,然而在欧洲人群中研究发现在 G 和 A 等位基因比较、GG 和 AG 基因型比较及 AG+GG 和 AA 基因型的比较中,前者都有降低乳腺癌易感性的作用,OR 值分别为 0.89、0.82、0.83。

然而本研究尚存在一定的局限性:(1)纳入文章数较少,样本量较小,影响了研究结果的统计效力;(2)纳入的研究局限于中文和英文文献,可能由于纳入不全而增加发表偏倚。因此仍需要进行更多大样本、高质量的研究来增加结果的可靠性。

综上所述,本研究对 5 篇关于 miR-27a rs895819 位点多态性与乳腺癌易感性的文献进行了 Meta 分析,研究结果表明在总人群及亚洲人群中 miR-27a rs895819 基因型及等位基因与乳腺癌易感性均无关联,而在欧洲人群中该位点突变基因 G 有降低乳腺癌易感性的作用。因此 miR-27a rs895819 位点突变可能是肿瘤的一个重要分子标记物,仍有必要对 miR-27a rs895819 位点多态性进行深入研究。

参考文献

[1] Parkin DJ. Global cancer staffstics, 2002 [J]. *Cancer J Clin*, 2005, 55(2): 74-108.

[2] 左文述,徐忠法,刘奇. 现代乳腺肿瘤学[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 1996: 142-159.

[3] Dunning AM, Healey CS, Pharoah PD, et al. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1999, 8(10): 843-854.

[4] Shen J, Ambrosone CB, Dicioccio RA, et al. A functional polymorphism in the miR-146a gene and age of familial breast/ovarian cancer diagnosis[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(10): 1963-1966.

[5] Hoffman AE, Zheng T, Yi C, et al. microRNA miR-196a-2 and breast cancer: a genetic and epigenetic association study and functional analysis [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(14): 5970-5977.

[6] Gao LB, Bai P, Pan XM, et al. The association between two polymorphisms in pre-miRNAs and breast cancer risk: a Meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 125(2): 571-574.

[7] Possemato R, Marks KM, Shaul YD, et al. Functional genomics reveal that the serine synthesis pathway is essen-

tial in breast cancer [J]. *Nature*, 2011, 476 (7360): 346-350.

[8] Djuranovic S, Nahvi A, Green R. A parsimonious model for gene regulation by miRNAs [J]. *Science*, 2011, 331 (617): 550-553.

[9] Catucci I, Verderio P, Pizzamiglio S, et al. The SNP rs895819 in miR-27a is not associated with familial breast cancer risk in Italians [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 133(2): 805-807.

[10] Yang R, Schlehe B, Hemminki K, et al. A genetic variant in the pre-miR-27a oncogene is associated with a reduced familial breast cancer risk [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 121(3): 693-702.

[11] Zhang M, Jin M, Yu Y, et al. Associations of miRNA polymorphisms and female physiological characteristics with breast cancer risk in Chinese population [J]. *Eur J Cancer Care(Engl)*, 2012, 21(2): 274-280.

[12] Zhang N, Huo Q, Wang X, et al. A genetic variant in pre-miR-27a is associated with a reduced breast cancer risk in younger Chinese population [J]. *Gene*, 2013, 529(1): 125-130.

[13] 张萍. 小分子 RNA 及 ESR1 基因多态与三阴性乳腺癌易感性及预后的关联研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2011.

[14] Cai Y, Yu X, Hu S, et al. A brief review on the mechanisms of miRNA regulation [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2009, 7(4): 147-154.

[15] Pritchard CC, Cheng HH, Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations [J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(5): 358-369.

[16] Landi D, Moreno V, Guino E, et al. Polymorphisms affecting micro-RNA regulation and associated with the risk of dietary-related cancers: a review from the literature and new evidence for a functional role of rs17281995 (CD86) and rs1051690 (INSR), previously associated with colorectal cancer [J]. *Mutat Res*, 2011, 717(1/2): 109-115.

[17] Slaby O, Bienertova-Vasku J, Svoboda M, et al. Genetic polymorphisms and microRNAs: new direction in molecular epidemiology of solid cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(1): 8-21.

[18] Li X, Mertens-Talcott SU, Zhang S, et al. MicroRNA-27a indirectly regulates estrogen receptor {alpha} expression and hormone responsiveness in MCF-7 breast cancer cells [J]. *Endocrinology*, 2010, 151(6): 2462-2473.

[19] Mertens-Talcott SU, Chintharlapalli S, Li X, et al. The oncogenic microRNA-27a targets genes that regulate specificity protein transcription factors and the G2-M checkpoint in MDA-MB-231 breast cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67 (22): 11001-11011.