

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2018 年 7 月 8 日      第 26 卷      第 19 期      (Volume 26 Number 19)**



**19/2018**

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



### 述评

- 1149 胃癌微创外科诊治热点与问题

邵欣欣, 田艳涛

- 1156 肝功能障碍相关凝血病的监测与应对

宋景春

### 临床研究

- 1161 雌激素受体基因多态性与肝细胞癌易感性的Meta分析

冉晓娟, 杨京

- 1169 中国妇女妊娠期肝异常的常见病因及对妊娠结局的影响Meta分析

宋影, 李三强, 张勇勇, 王善龙, 宋晓改, 朱文枫, 张溢熨, 孙海宽, 李明

- 1176 急性胰腺炎血浆纤维蛋白相关标志物的动态变化及临床意义

雷静静, 周力, 熊灿, 刘琦, 邓宛航

- 1186 集中护理模式在改善结直肠癌术后治疗依从性和生活质量效果分析

丁亚利

### 临床实践

- 1193 腹腔镜保留幽门及迷走神经的胃切除术与远端胃切除治疗早期胃中部癌的短期疗效评估

夏翔, 徐佳, 赵刚, 郁丰荣

- 1199 不同麻醉和镇痛方法对老年患者开腹手术后胃肠功能恢复的影响

束庆华, 傅朝霞

- 1205 直肠神经内分泌肿瘤35例临床病理特征分析

董洁, 屠江锋, 陈有为

### 病例报告

- 1212 肾上腺转移瘤<sup>125</sup>I放射性粒子植入术后并发透壁性胃溃疡1例报道及文献复习

董俊成, 孙燕滨, 姜开通

## 消 息

- 1155 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
1198 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1204 《世界华人消化杂志》正文要求  
1211 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
1218 《世界华人消化杂志》修回稿须知

## 封面故事

金博, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 解放军第三〇九医院消化内科. 曾在  
美国国立卫生研究院从事博士后研究2年余, 在日本富山大学医学部从事肝脏病研究1  
年. 擅长肝脏疾病及免疫相关消化道疾病的诊治, 主要从事肝脏纤维化及消化道疾病的  
免疫研究. 担任国家自然科学基金同行评议专家, 国家卫生健康委员会公益性行业科研  
专项评审专家, 北京市科委生物医药和医疗卫生领域专家库成员, 北京市自然科学基金  
会评专家, 国家科技专家库入库专家, 北京市医疗事故鉴定专家. 担任国内外30余种专  
业杂志的编委及10种SCI杂志的审稿人. 主持国家自然科学基金等课题5项, 发表论文50  
余篇.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规  
范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-07-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属  
第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大  
学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解  
放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨  
医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十  
人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大  
学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民  
解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山  
西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福  
建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南  
通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科  
大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/  
editorialboard.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路

62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质  
量的同行评议, 开放获取和在线出版  
的学术刊物. 本刊被美国《化学文  
摘(Chemical Abstracts, CA)》、荷兰  
《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/  
Excerpta Medica, EM)》、俄罗斯  
《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》  
数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通  
了在线办公系统([https://www.  
baishideng.com](https://www.baishideng.com)), 所有办公流程  
一律可以在线进行, 包括投稿、审  
稿、编辑、审读, 以及作者、读者  
和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编  
辑部和本刊编委会的观点, 除非特  
别声明. 本刊如有印装质量问题, 请  
向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group  
Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 26 Number 19 July 8, 2018

### EDITORIAL

- 1149 Hot issues in minimally invasive surgery for gastric cancer  
*Shao XX, Tian YT*
- 1156 Monitoring and treatment of liver dysfunction-associated coagulopathy  
*Song JC*

### CLINICAL RESEARCH

- 1161 Association between estrogen receptor gene polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma: A meta-analysis  
*Ran XJ, Yang J*
- 1169 Common causes of liver abnormalities during pregnancy in Chinese women and their impact on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis  
*Song Y, Li SQ, Zhang YY, Wang SL, Song XG, Zhu WF, Zhang YJ, Sun HK, Li M*
- 1176 Clinical utility of fibrin-related biomarkers in human acute pancreatitis  
*Lei JJ, Zhou L, Xiong C, Liu Q, Deng WH*
- 1186 Effect of centralized nursing on compliance and quality of life in patients after radical operation for colorectal cancer  
*Ding YL*

### CLINICAL PRACTICE

- 1193 Perioperative outcomes of laparoscopy-assisted pylorus and vagus nerve-preserving gastrectomy and distal gastrectomy for middle-third early gastric cancer  
*Xia X, Xu J, Zhao G, Yu FR*
- 1199 Effect of different anesthesia and analgesic methods on recovery of gastrointestinal function in elderly patients after open surgery  
*Shu QH, Fu ZX*
- 1205 Clinical and pathological characteristics of 35 cases of rectal neuroendocrine neoplasms  
*Dong J, Tu JF, Chen YW*

### CASE REPORT

- 1212 Permeable gastric ulcer caused by radioactive <sup>125</sup>I seed implantation for adrenal metastasis: A case report and literatures review  
*Dong JC, Sun YB, Jiang KT*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 26 Number 19 July 8, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Bo Jin, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 309<sup>th</sup> Hospital of Chinese People's Liberation Army, No. 17 Heishanhu Road, Haidian District, Beijing 100091, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** July 8, 2018

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892  
Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue  
RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.



# 雌激素受体基因多态性与肝细胞癌易感性的Meta分析

冉晓娟, 杨京

冉晓娟, 杨京, 贵州医科大学附属医院感染科 贵州省贵阳市 550004

冉晓娟, 硕士研究生, 主要从事肝病方面的研究.

作者贡献分布: 此论文由冉晓娟设计、数据分析及撰写; 杨京立题、设计、审校和修改.

通讯作者: 杨京, 教授, 主任医师, 550004, 贵州省贵阳市云岩区贵医街28号, 贵州医科大学附属医院感染科. yangjing-107@126.com  
电话: 0851-86774044

收稿日期: 2018-04-21

修回日期: 2018-05-24

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-07-08

## Association between estrogen receptor gene polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma: A meta-analysis

Xiao-Juan Ran, Jing Yang

Xiao-Juan Ran, Jing Yang, Department of Hepatology, Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Correspondence to: Jing Yang, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, Hospital of Guizhou Medical University, 28 Guiyi Street, Yunyan District, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. yangjing-107@126.com

Received: 2018-04-21

Revised: 2018-05-24

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-07-08

## Abstract

### AIM

To systematically evaluate the association between estrogen receptor (ER) gene polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma (HCC).

## METHODS

Cochrane systematic evaluation was adopted for the analysis. Articles in Conchrane Library, PubMed, EMBASE, WanFang, VIP and CNKI were searched. Meta-analysis was performed to detect whether there were differences between the HCC group and the control group about the distribution of genotypes of the ER gene. The heterogeneity was analyzed using the  $I^2$  test, and the results of the meta-analysis were performed with Review Manager 5.3 and presented with odds ratio and 95%CI.

## RESULTS

Seven studies including 2343 subjects were included in the analysis. Meta-analysis demonstrated that there was an association between ER $\alpha$  Pvu II and rs2077647 gene polymorphisms (T, TT and CC) and HCC, but the results had significant heterogeneity. Sensitivity analysis showed less heterogeneity ( $P > 0.05$ ). There was a significant association between ER $\alpha$  XbaI (A, AA and GG) and ER $\beta$  AluI (G and GG) gene polymorphisms and HCC. However, no association was found between the other gene (ER $\alpha$ rs1801132 and ER $\beta$  RsaI) polymorphisms and HCC ( $P = 0.59$ ,  $P = 0.15$ ).

## CONCLUSION

The gene polymorphisms of ER $\alpha$  Pvu II, XbaI, rs2077647 and ER $\beta$  AluI are significantly associated with susceptibility to HCC.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Estrogen receptors; Genetic polymorphism; Meta-analysis

Ran XJ, Yang J. Association between estrogen receptor gene polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(19): 1161-1168  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1161.htm>

## 摘要

### 目的

系统评价雌激素受体(estrogen receptor, ER)基因多态性与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的关系。

### 方法

采用Cochrane系统评价方法, 检索Conchrane Library、PubMed、EMBASE及万方、维普、知网等数据库, 筛选相关文献数据后, 综合评价ER各基因型在HCC组与对照组中是否有差异。采用 $I^2$ 对异质性进行定量分析, 计数资料采用比值比(OR)及95%可信区间(95%CI)表示, 应用Review Manager5.3软件包进行统计分析。

### 结果

共纳入7篇文献, 累计样本量2343例; Meta分析结果表明, 携带ER $\alpha$ 的Pvu II及rs2077647基因多态性的三种基因型(T, TT, CC)与HCC有关, 但各研究间存在明显异质性( $P < 0.05$ ), 进行敏感性分析后, 异质性明显减小( $P > 0.05$ )。携带ER $\alpha$  XbaI基因多态性的三种基因型(A, AA, GG)及ER $\beta$  AluI的两种基因型(G, GG)与HCC有关。ER $\beta$  AluI的隐性模型AA与HCC无关( $P < 0.05$ )。另两个位点(ER $\alpha$ rs1801132, ER $\beta$  RsaI)基因多态性与HCC的相关性无统计学意义( $P$ 值分别为0.59及0.15)。

### 结论

ER $\alpha$ 的Pvu II、XbaI、rs2077647及ER $\beta$ 的AluI位点基因多态性与HCC相关, ER $\alpha$ rs1801132和ER $\beta$  RsaI基因多态性与HCC无关。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞癌; 雌激素受体; 基因多态性; Meta分析

**核心提要:** 有研究提示雌激素基因多态性与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)有关, 但尚未开展大样本多中心研究, 本研究通过合并既往分析得出结论: 雌激素受体 $\alpha$ Pvu II、XbaI、rs2077647及 $\beta$ AluI位点基因多态性与HCC相关联。未来有望将基因检查用于筛选易感人群, 降低HCC的社会和经济负担。

冉晓娟, 杨京. 雌激素受体基因多态性与肝细胞癌易感性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2018; 26(19): 1161-1168 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1161.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i19.1161>

## 0 引言

据全国第三次死因回顾抽样调查报告, 我国癌症的死亡率在城市和农村分别居于首位和第二位; 而肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是第二常见的癌症死亡原因。近年来的研究显示ER基因多态性与HCC有关, 但这些研究由于基因研究位点、样本量、地域、研究条件、种族等不同, 导致结论差异, 故本研究对相关研究进行定量分析, 进一步探讨人群ER基因多态性与HCC的关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 以“Receptors, Estrogen”, “Hepatocellular Carcinoma”, “gene”及“雌激素受体”、“肝细胞癌”、“基因”等为自由词及主题词分别检索自建库至2017-05 Cochrane Library, PubMed, EMBASE等引文数据库及万方、维普、知网等中文数据库, 同时辅以文献追溯。

纳入标准: (1)公开发表的关于ER基因多态性与HCC关系的中英文文献; (2)研究类型为病例-对照研究; (3)文献中数据完整, 能直/间接提供基因型频数, 且对照组基因型分布符合Hardy. Weinberg(HWE)遗传平衡定律; (4)采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法测定基因多态性。

排除标准: (1)单纯病例研究、个案报道、综述; (2)细胞、动物实验等非人类研究; (3)无明确的病例诊断标准; (4)重复发表、质量差及信息不全的文献。

**1.2 方法** 由两位研究者独立进行文献筛选和资料提取, 资料提取内容包括作者、发表年份、国家、种族、样本量及各基因型分布情况等, 并交叉核对纳入研究的结果。对有分歧而难以确定的研究, 则通过讨论或由第3位研究者决定。

**统计学处理** 对各研究的基因型分布进行HWE检验。应用Review Manager5.3软件包进行统计分析。采用 $\chi^2$ 检验进行异质性检验,  $I^2 < 50\%$ 则纳入研究间的异质性可以接受; 若各文献同质( $P > 0.05$ ), 则用固定效应模型评价各指标的效应量, 反之则用随机效应模型评价, 合并效应的统计结果用 $Z$ 值表示; 效应量采用OR及其95%CI, 检验水平为 $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。分别采用等位基因模型、显性模型和隐性模型进行基因多态性分析; 同时绘制漏斗型图对发表偏倚进行检测。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果** 初步检索共获得文献513篇, 其中英文405篇, 中文108篇, 阅读文献摘要后得到100篇, 通

表 1 纳入文献基本情况

作者	发表年份	种族/地域	样本量 (HCC/对照)	HCC (基因型及频数分布)						对照组 (基因型及频数分布)					
				Pvu II			XbaI			Pvu II			XbaI		
				CC	TC	TT	AA	AG	GG	CC	TC	TT	AA	AG	GG
Andrej等 <sup>[10]</sup>	2010	高加索人	12/114	4	6	2	4	6	2	48	48	18	48	57	9
Liu等 <sup>[11]</sup>	2014	广西	107/105	19	54	34	56	46	5	10	38	57	63	35	7
Zhai等 <sup>[12]</sup>	2006	广西	244/237	53	117	74	149	77	18	30	116	91	153	73	9
张伟等 <sup>[13]</sup>	2009	西南地区	100/100	12	40	48	39	53	8	20	58	22	64	31	5
				rs1801132			rs2077648			rs1801132			rs2077648		
				CC	CG	GG	TT	TC	CC	CC	CG	GG	TT	TC	CC
Andrej等 <sup>[10]</sup>	2010	高加索人	12/114	7	5	0	4	7	1	63	46	5	48	57	9
Zhai等 <sup>[12]</sup>	2006	广西	240/231	58	128	54	74	127	37	48	132	51	102	109	22
周宁等 <sup>[14]</sup>	2015	甘肃	106/98				33	48	25				11	41	46
				RsaI			AluI			RsaI			AluI		
				GG	GA	AA	GG	GA	AA	GG	GA	AA	GG	GA	AA
张伟等 <sup>[15]</sup>	2009	西南地区	100/100	40	50	10	65	29	6	21	56	23	80	18	2
苑晓燕等 <sup>[16]</sup>	2007	广西	404/478	124	207	73	332	80	5	151	235	92	407	68	3

某些文献内基因型样本数目不同是因为部分个体的分型失败. HCC: 肝细胞癌.

表 2 Meta分析结果

基因位点	暴露基因型	异质性		OR值	95%CI	P值
		I <sup>2</sup> 值 (%)	P值			
ERα Pvu II	T	0.89	<0.00001	0.01	0.16-0.14	0.88
	TT	0.89	<0.00001	0.97	0.38-2.49	0.95
	CC	0.68	0.03	1.18	0.59-2.36	0.63
ERα XbaI	A	0.35	0.2	-0.06	0.10--0.02	0.002
	AA	0.51	0.11	0.67	0.52-0.87	0.003
	GG	0	0.49	1.53	0.89-2.63	0.12
ERα rs2077647	T	0.93	<0.00001	1.12	0.43-2.92	0.82
	TT	89	0.00001	1.13	0.31-4.08	0.85
	CC	87	0.0005	0.84	0.22-3.11	0.79
ERβ AluI	G	20	0.26	0.63	0.48-0.83	0.001
	GG	6	0.3	0.62	0.46-0.85	0.002
	AA	0	0.66	2.41	0.83-7.02	0.11
ERα Pvu II <sup>1</sup>	T	44	0.17	0.1	-0.15-0.05	0.0001
	TT	40	0.19	0.6	0.44-0.81	0.0009
	CC	17	0.3	1.75	1.18-2.59	0.005
ERα rs2077647 <sup>2</sup>	T	0	0.67	0.68	0.53-0.88	0.003
	TT	0	0.8	0.59	0.41-0.84	0.004
	CC	0	0.65	1.71	1.00-2.94	0.05

<sup>1</sup>去掉张伟等人的研究后的结果; <sup>2</sup>去掉周宁的研究后的结果.

过阅读全文后得出15篇符合条件的文献, 涉及的ER基因位点有13个, 排除基因位点样本量少及文献较少的研究后, 最终得出7篇符合的文献, 涉及了ERα Pvu II (rs2234693)、XbaI(rs9340799)、rs2077647(T29C)、rs1801132(C136474G)及Erβ RsaI(rs1256049)

(G1082A)、AluI (rs4986938)(A1730G)、(TA)<sub>n</sub>等7个位点. 纳入文献的对照组基因型分布均符合HWE遗传平衡, 路线图见图1, 纳入文献信息见表1.

## 2.2 Meta分析

### 2.2.1 ERα Pvu II 基因多态性与HCC易感性: 4篇文献



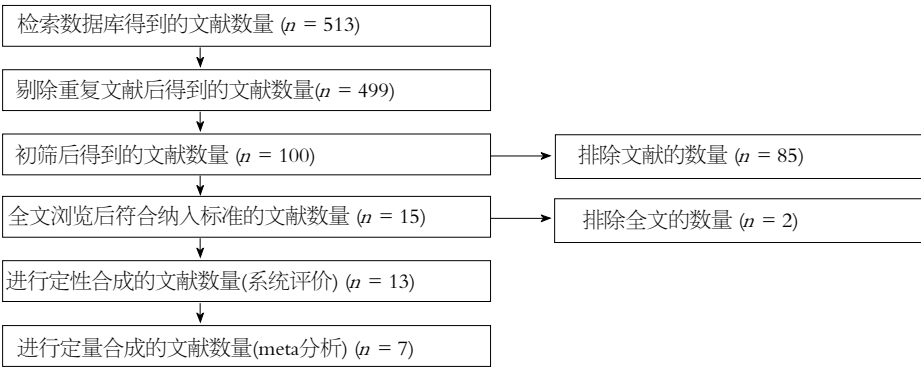
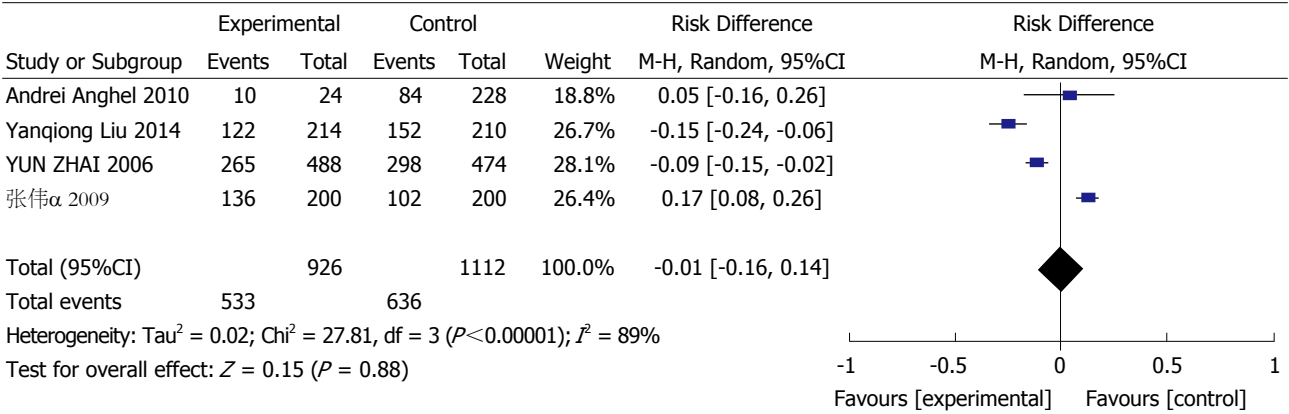
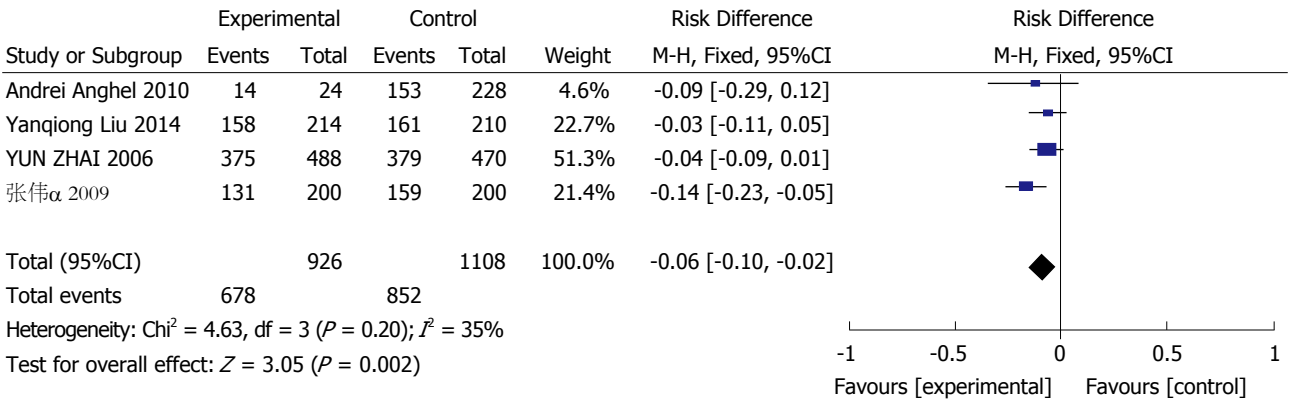


图 1 路线图.

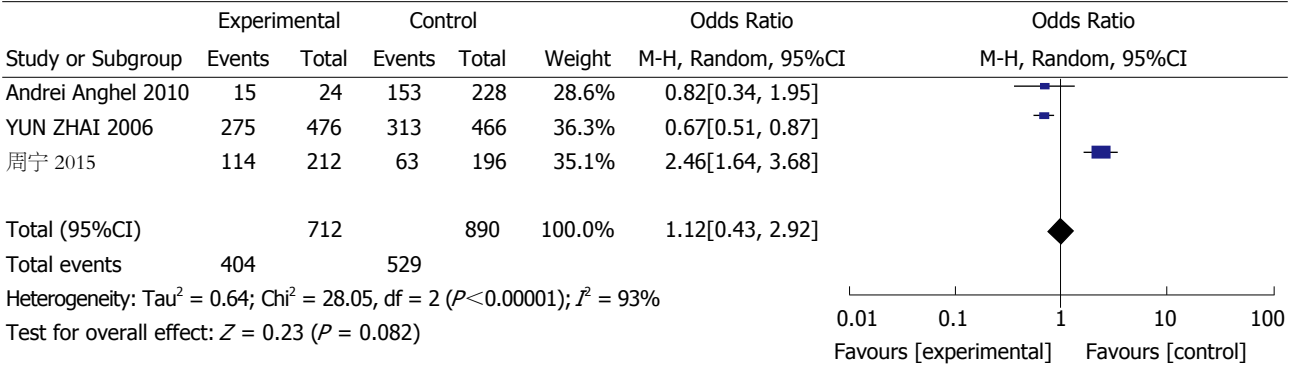
A



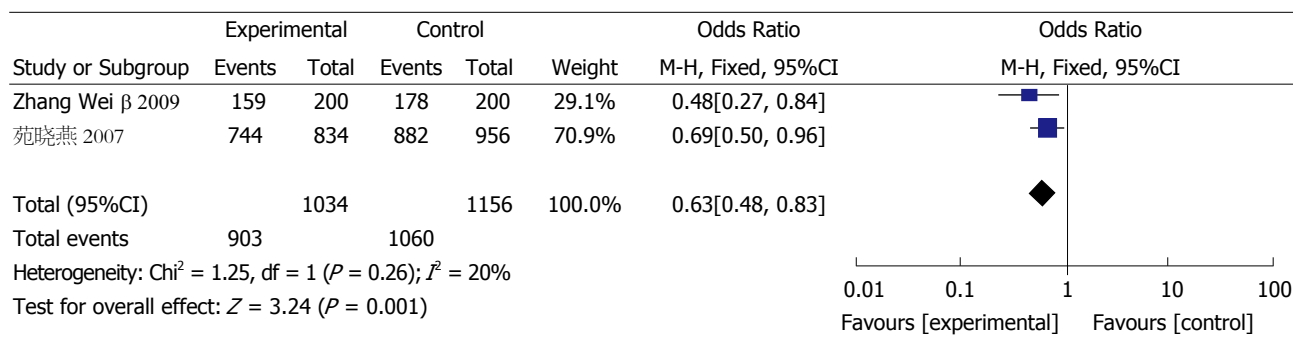
B



C



## D



## E

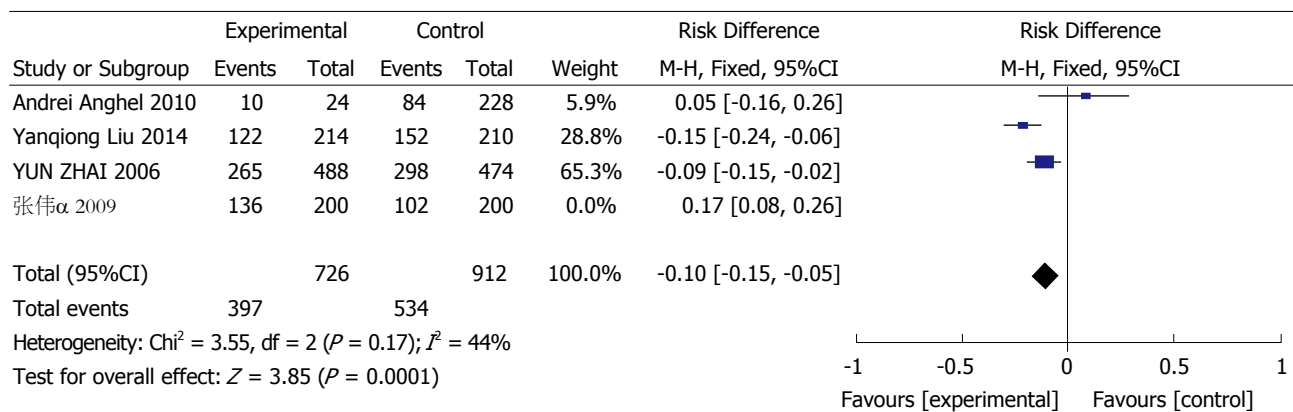


图 2 基因多态性与肝细胞癌的关系. A: ERαPvu II位点(T vs C模型); B: ERα XbaI位点(A vs G模型); C: ERα rs2077647位点 (T vs C模型); D: ERβ AluI位点(A vs G模型); E: ERαPvu II T位点(去掉张伟的研究后).

报道了HCC患者和对照人群ERα Pvu II基因型C和T频数分布,通过PubMed查出该位点最小等位基因(minor allele frequency, MAF)为C(表2). 分别以等位基因模型T、显性模型TT和隐性模型CC进行基因多态性分析:以ERα Pvu II基因型T和TT为暴露因素,基因型C和TC+CC为非暴露因素,各研究间存在明显异质性,采用随机效应模型进行分析,携带ERα Pvu II基因型T和TT的人群HCC发生风险率低于携带基因型C和TC+CC的人群,差异无统计学意义.以ERα Pvu II基因型CC为暴露因素,基因型TC+TT为非暴露因素,各研究间存在明显异质性,采用随机效应模型进行分析,携带ERα Pvu II基因型CC的人群HCC发生风险率高于携带基因型TC+TT的人群,差异无统计学意义(图2A).

2.2.2 ERα XbaI基因多态性与HCC风险:4篇文献报道该位点基因型A和G频数分布情况,MAF为G. 分别以等位基因模型A、显性模型AA和隐性模型GG进行基因多态性分析:分别以ERα XbaI基因型A和AA为暴露因素,基因型G和AG+GG为非暴露因素,各研究间同质性较好,采用固定效应模型进行分析,携带ERα XbaI基因型A和AA的人群HCC发生风险率低于携带基因型G和AG+GG的人群,差异有统计学意义.以ERα XbaI基因型GG为暴露因素,基因型AA+AG为非暴露

因素,各研究间表现为同质性,采用固定效应模型进行分析,携带ERα XbaI基因型GG的人群HCC发生风险率高于携带基因型AA+AG的人群,差异无统计学意义(图2B).

2.2.3 ERα rs2077647 (T29C)基因多态性与HCC发生风险:3篇文献报道了HCC患者和对照人群ERα rs2077647基因型T和C频数分布情况,通过PubMed查出该位点MAF为C. 分别以等位基因模型T、显性模型TT和隐性模型CC进行基因多态性分析:以ERα rs2077647基因型T为暴露因素,基因型C为非暴露因素,各研究间存在重度异质性,采用随机效应模型进行分析,携带ERα rs2077647基因型T的人群HCC发生风险率低于携带基因型C的人群,差异无统计学意义.以ERα rs2077647基因型TT为暴露因素,基因型TC+CC为非暴露因素,各研究间存在明显异质性,采用随机效应模型进行分析,携带ERα rs2077647基因型TT的人群HCC发生风险率低于携带基因型TC+CC的人群,差异无统计学意义.以ERα rs2077647基因型CC为暴露因素,基因型TC+TT为非暴露因素,各研究间存在明显异质性,采用随机效应模型进行分析,携带ERα rs2077647基因型CC的人群HCC发生风险率高于携带基因型TC+TT的人群,差异无统计学意义(图2C).

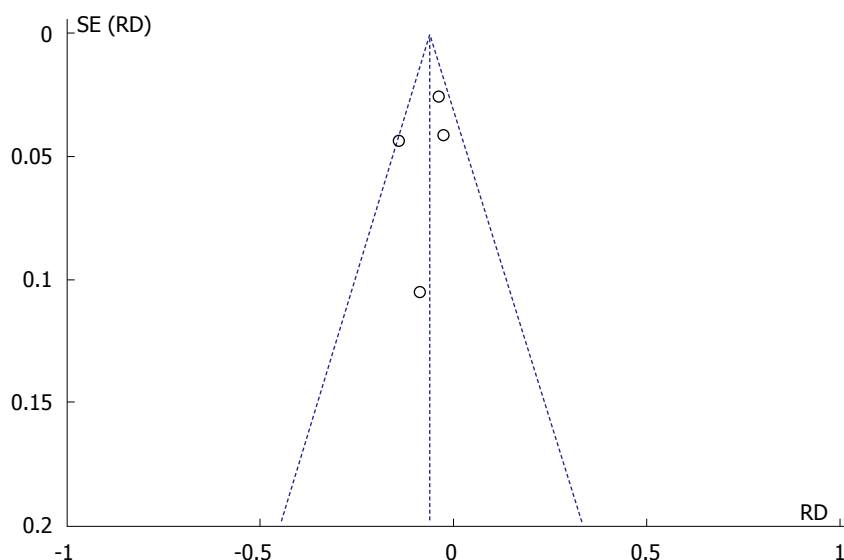


图 3 ER $\alpha$  XbaI AA基因型与肝细胞癌易感性漏斗图. RD: 率差; SE: 标准误差.

2.2.4 ER $\beta$  AluI基因多态性与HCC发生风险: 2篇文献研究该位点基因型A和G频数分布情况, 以等位基因模型A、显性模型GG和隐性模型AA进行基因多态性分析: 分别以ER $\beta$  AluI基因型G和GG为暴露因素, 基因型A和AA+AG为非暴露因素, 各研究间同质性较好, 采用固定效应模型进行分析, 携带ER $\beta$  AluI基因型G和GG的人群HCC发生风险率低于携带基因型A和AA+AG的人群, 差异有统计学意义. 以ER $\beta$  AluI基因型AA为暴露因素, 基因型AG+GG为非暴露因素, 各研究间存在同质性, 采用固定效应模型进行分析, 携带ER $\beta$  AluI基因型AA的人群HCC发生风险率高于携带基因型AG+GG的人群, 差异无统计学意义(图2D).

2.2.5 ER $\alpha$  rs1801132与ER $\beta$  RsaI基因多态性与HCC发生风险的关系: 分别有2篇文献报道了HCC患者和对照人群该基因型(G与C、G与A)的频数分布情况, 分别以其等位基因模型进行基因多态性分析, 结果显示:  $P$ 值分别为0.59及0.15, 差异无统计学意义.

2.3 发表偏倚分析及异质性的处理: 纳入本Meta分析的各研究对照组数据均符合HWE平衡, 说明群体基因遗传平衡, 样本具代表性, 但进行漏斗图分析的结果显示漏斗图对称性欠佳, 考虑纳入分析的研究文献存在发表偏倚的可能性较大(图3). 分别对以上异质性较大的结果进行敏感性分析提示: ER $\alpha$  Pvu II基因多态性与HCC风险的关系: 去掉张伟的研究后, 各模型分析结果提示异质性减小, 差异有统计学意义(图2E). ER $\alpha$  rs2077647基因: 去掉周宁等人的研究后, 分别以等位基因模型、显性模型和隐性模型进行分析, 表现为同质性, 差异有统计学意义.

### 3 讨论

HCC的发生是多种因素相互作用的结果, 包括遗传、环境、性别、种族、饮食等, 但其发生机制目前尚不完全清楚. 有人发现ER促进HCC的发生<sup>[1,2]</sup>, 且有研究提出肝癌中ER基因表达增高<sup>[3]</sup>, 亦有人<sup>[4]</sup>认为ER基因单核苷酸多态性可能导致基因在转录、翻译水平失调, 引起ER表达、功能的异常. Meta分析的目的旨在通过合并同类研究, 增加统计效率以得到更客观、可靠的结果, 以期临床提供最新循证依据. 本次Meta分析结果提示.

ER $\alpha$  Pvu II、ER $\alpha$  XbaI和ER $\alpha$  rs2077647三个位点突变后的等位基因和隐性基因模型增加了HCC患病风险, 这些位点涉及了高加索人及中国的西南及华南地区人群, 但ER $\alpha$  Pvu II及ER $\alpha$  rs2077647的结果但存在一定的异质性, 对其进行敏感性分析, 去掉张伟等人关于西南地区的研究及周宁关于甘肃人群的研究后表现为较好的同质性, 导致异质性的原因可能是张伟等人的研究中男女构成比例与其他研究不同及周宁的研究中样本量过少等因素有关. 而其他研究未见明显异质性, 由此说明这些位点对HCC的影响在不同种族间无明显差异. 对于ER $\beta$  AluI基因位点, 仅国内部分研究涉及, 但仍表现出与HCC相关性, 该结果的原因可能是以上基因多态性的发生导致了ER转录表达水平和功能差异, 从而直接影响到雌激素的最终生理效应, 进而对HCC的发生、发展和预后产生影响. 且有文献报道, Pvu II多态性位点所在的区域为bMyb转录因子潜在的结合位点, C等位型比T等位型提高ER $\alpha$ 的表达水平<sup>[5]</sup>, 也有研究发现Pvu II多态性位点与转录因子AP4和Myb结合位点一致, 其

## 文章亮点

## 实验背景

世界范围而言, 每年约有60万-70万人死于肝癌。由于肝癌早期临床表现不典型, 70%以上的肝癌患者在初诊时即为中晚期, 难以接受根治性手术或局部治疗。不仅严重影响了公众的健康, 亦给我国社会经济的发展带来了极大的负担。故早发现、早诊断、早治疗尤为重要。而遗传学的发展可帮助我们发现新的、潜在的诊断方法和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的治疗靶点。

## 实验动机

有人发现HCC发生是多重因素相互作用的结果, 包括遗传、环境、性别、种族及饮食等。但其具体发生机制当前尚不完全清楚, 研究提示雌激素在HCC的发生、发展过程中起了重要作用。而雌激素发挥生理效应需结合ER, ER的功能又受到相关基因的调控, 基因表达又被基因多态性影响, 故有人推断ER基因多态性会对HCC的发生、发展和预后产生影响。

## 实验目标

Meta分析(meta analysis)亦称荟萃分析, 是系统综述中的一种, 用于比较和综合针对同一科学问题研究结果的统计学方法。既往已有Meta分析提示ER基因多态性与多种恶性肿瘤相关。随着遗传学的发展, 已有大量关于ER基因多态性与HCC相关性的研究, 但这些研究由于基因研究位点、样本量、地域、研究条件、种族等不同, 导致结论有所差异。而Meta分析恰恰能避免单个研究样本量小、结果变异大的不足, 通过合并分析既往研究, 使结果更加客观可靠。基于此, 故本研究对相关研究进行定量合并分析, 进一步探讨人群ER基因多态性与HCC的关联。

## 实验方法

通过检索ConchraneLibrary, PubMed, EMBASE、万方、维普、知网等中英文数据库, 采用自由词及主题词联合检索的方式, 尽量涵盖国际权威研究。通过严格掌控纳入及排除标准, 提高了Meta分析的质量。

## 实验结果

既往已有研究提示ER基因多态性与HCC相关, 但尚未得出较明确的结论, 本次研究通过合并既往分析, 增加了样本量后结果提示: ER $\alpha$ Pvu II、ER $\alpha$ XbaI、

多态性可影响Myb诱导的转录活性来影响ER $\alpha$ 基因的表达<sup>[5,6]</sup>。本meta分析未发现ER $\alpha$ rs1801132及ER  $\beta$ Rsa I多态性与HCC相关, 但曾有研究证明ER  $\beta$ Rsa I多态性与第8号外显子前方剪切受体多态性形成完全连锁不平衡, 可影响此外显子的剪切, 导致其表达的蛋白与野生型具有不同特性<sup>[7]</sup>, 最终增加了HCC的易感性, 而本结果提示差异无统计学意义, 可能因为样本量太少、涉及种族人群少等因素导致。有研究得出ER $\alpha$ 基因启动子区的(TA)重复序列可影响基因转录, 因在其下游约220 bp处有一类固醇反应元件<sup>[8,9]</sup>, 但对于该位点, Zhai等<sup>[12]</sup>人以(TA)重复数目18为界, 分为高重复数目型(H等位型)和低重复数目型(L等位型), 结果得出携带H等位型个体发生HCC的易感性增加; 而张伟等<sup>[13,15]</sup>人将重复次数以14为界,  $\leq 14$ 为SS型,  $>14$ 为LL型, 发现实验组SS型构成比大于对照组, 故关于(TA)重复序列基因多态性无法行meta分析。由此可见, 以上多个基因位点突变后均增加了患HCC的风险。与1997年Collins等<sup>[9]</sup>人提出的假说: “常见疾病, 常见变异”相符合, 该假说认为常见疾病的易感性是因人群中某些位点特别是在基因的编码区或调控区的常见变异引起的, 变异使不同个体对不同疾病有着不同的易感性和临床特征。而本研究未发现ER $\alpha$ rs1801132及ER $\beta$ Rsa I与HCC明显的相关性。

本Meta分析存在的局限性: (1)漏斗图欠对称, 因此存在发表偏倚, 可能是本研究收集的资料均为既往在正式刊物上发表的文献, 而阴性结果难以发表, 此亦是荟萃分析的缺陷所在, 难以避免; (2)虽本研究语言仅为中英文, 未纳入其他语言撰写的研究, 可能存在语言偏倚, 但作者已检索国外多个权威数据库, 尽量涵盖国际权威研究; (3)异质性是影响研究结果可靠性的主要因素, 作者通过敏感性分析和亚组分析寻找异质性, 结果发现, 剔除相关研究后研究结果间异质性消失, 提示上述研究可能为引起异质性的原因; (4)鉴于纳入研究较少及相关数据的限制, 无法对年龄、性别、地域及HBV感染等因素进行细致的亚组分析。

总之, 本Meta分析提示ER $\alpha$ Pvu II、XbaI、rs2077647及Er $\beta$  AluI位点基因多态性与HCC显示关联。但鉴于本研究的上述局限性, 而HCC可能存在多种基因交错的调控机制, 且不同种族之间ER的等位基因存在多样性, Meta分析结果下结论时还应慎重, 未来仍需要开展更多大样本、多中心、多基因、包含转录水平和环境因素检测的研究来进一步明确ER基因多态性与HCC的关系, 以期用于筛选易感人群, 降低HCC的社会和经济负担。



ER $\alpha$ rs2077647及ER $\beta$  AluI位点基因多态性与HCC相关, ER $\alpha$ rs1801132和ER $\beta$  RsaI基因多态性与HCC未发现关联. 为今后关于HCC病因学研究提供了更清晰的思路.

## 实验结论

ER $\alpha$ Pvu II的T等位基因、ER $\alpha$  XbaI的A等位基因、ER $\alpha$  rs2077647的T等位基因及ER $\beta$  AluI的G等位基因为HCC的保护性因素. ER $\alpha$ rs1801132和ER $\beta$  RsaI位点基因多态性与HCC未发现关联.

## 展望前景

鉴于HCC可能存在多种基因交错的调控机制, 且不同种族之间ER的等位基因存在多样性, 未来仍需要开展更多大样本、多中心、多基因、包含转录水平和环境因素检测的研究来进一步明确ER基因多态性与HCC的关系. 以期在未来用于筛选易感人群, 减轻HCC的社会和经济负担.

## 4 参考文献

- 1 Bigsby RM, Caperell-Grant A. The role for estrogen receptor- $\alpha$  and prolactin receptor in sex-dependent DEN-induced liver tumorigenesis. *Carcinogenesis* 2011; 32: 1162-1166 [PMID: 21606321 DOI: 10.1093/carcin/bgr094]
- 2 Jiang P, Cao J, Bai WH. Lentivirus-Mediated siRNA Targeting ER- $\alpha$  Inhibits Tumorigenesis and Induces Apoptosis in Hepatocarcinoma Cells. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 490681 [PMID: 26413526 DOI: 10.1155/2015/490681]
- 3 Ahmed HH, Shousha WG, Shalby AB, El-Mezayen HA, Ismaiel NN, Mahmoud NS. Implications of Sex Hormone Receptor Gene Expression in the Predominance of Hepatocellular Carcinoma in Males: Role of Natural Products. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 4949-4954 [PMID: 26163620 DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.12.4949]
- 4 Nilsson M, Naessén S, Dahlman I, Lindén Hirschberg A, Gustafsson JA, Dahlman-Wright K. Association of estrogen receptor beta gene polymorphisms with bulimic disease in women. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 28-34 [PMID: 14699439 DOI: 10.1038/sj.mp.4001402]
- 5 Herrington DM, Howard TD, Brosnihan KB, McDonnell DP, Li X, Hawkins GA, Reboussin DM, Xu J, Zheng SL, Meyers

- DA, Bleecker ER. Common estrogen receptor polymorphism augments effects of hormone replacement therapy on E-selectin but not C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1879-1882 [PMID: 11997270 DOI: 10.1161/01]
- 6 Lee YJ, Shin KS, Kang SW, Lee CK, Yoo B, Cha HS, Koh EM, Yoon SJ, Lee J. Association of the oestrogen receptor alpha gene polymorphisms with disease onset in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1244-1249 [PMID: 15361380 DOI: 10.1136/ard.2003.012583]
- 7 Peng B, Lu B, Leygue E, Murphy LC. Putative functional characteristics of human estrogen receptor-beta isoforms. *J Mol Endocrinol* 2003; 30: 13-29 [PMID: 12580758 DOI: 10.1677/jme.0.0300013]
- 8 Cohn CS, Sullivan JA, Kiefer T, Hill SM. Identification of an enhancer element in the estrogen receptor upstream region: implications for regulation of ER transcription in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 158: 25-36 [PMID: 10630402 DOI: 10.1016/S0303-7207(99)00187-2]
- 9 Collins FS, Guyer MS, Charkravarti A. Variations on a theme: cataloging human DNA sequence variation. *Science* 1997; 278: 1580-1581 [PMID: 9411782 DOI: 10.1126/science.278.5343.1580]
- 10 Anghel A, Narita D, Seclaman E, Popovici E, Anghel M, Tamas L. Estrogen receptor alpha polymorphisms and the risk of malignancies. *Pathol Oncol Res* 2010; 16: 485-496 [PMID: 20383761 DOI: 10.1007/s12253-010-9263-9]
- 11 Liu Y, Liu Y, Huang X, Sui J, Mo C, Wang J, Peng Q, Deng Y, Huang L, Li S, Qin X. Association of PvuII and XbaI polymorphisms in estrogen receptor alpha gene with the risk of hepatitis B virus infection in the Guangxi Zhuang population. *Infect Genet Evol* 2014; 27: 69-76 [PMID: 25014269 DOI: 10.1016/j.meegid.2014.07.002]
- 12 Zhai Y, Zhou G, Deng G, Xie W, Dong X, Zhang X, Yu L, Yang H, Yuan X, Zhang H, Zhi L, Yao Z, Shen Y, Qiang B, He F. Estrogen receptor alpha polymorphisms associated with susceptibility to hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus carriers. *Gastroenterology* 2006; 130: 2001-2009 [PMID: 16762623 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.030]
- 13 张伟, 时德, 杜成友, 罗放. 雌激素受体 $\alpha$ 基因Pvu II、Xba I、STR多态性与原发性肝癌的关系. *华西医学* 2009; 1: 70-73
- 14 周宁, 张月荣, 魏世芳, 李象霖, 吴丽阳. 雌激素受体 $\alpha$ -29位基因多态性与HBV相关原发性肝癌易感性的关系. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 240-243
- 15 张伟, 时德, 杜成友, 罗放. 雌激素受体 $\beta$ 基因RsaI和AluI多态性与原发性肝癌的关系. *中华肝胆病杂志* 2009; 17: 99-101
- 16 苑晓燕. 基于候选基因的肝癌遗传关联研究及CD82启动子区SNPs的功能研究. 第三军医大学 2007

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

