

p53 codon 72 基因多态性与中国女性乳腺癌发生风险关系的系统评价与 Meta 分析



徐文斌^{1, 2, 3, 4}, 龚乘丙^{1, 2, 3, 5}, 李尧^{1, 2, 3}, 钟广鑫^{1, 2, 3}, 沈翔^{1, 2, 3},
徐斌^{1, 2}, 蒋文龙^{1, 2}, 刘江波^{1, 2}

1. 河南科技大学第一附属医院甲状腺乳腺肿瘤外科 (河南洛阳 471000)
2. 河南科技大学医学部临床医学院 (河南洛阳 471000)
3. 河南科技大学医学部基础医学院 (河南洛阳 471000)
4. 厦门大学附属第一医院 (福建厦门 361000)
5. 南京大学医学院附属鼓楼医院 (南京 210008)

【摘要】目的 探讨 *p53* codon 72 基因多态性与中国女性乳腺癌发生风险的关系。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据库, 收集有关 *p53* codon 72 基因多态性与乳腺癌发生风险的相关研究, 检索时限为建库至 2021 年 3 月 31 日。采用 Stata 16.0、RevMan 5.4 软件进行系统评价和 Meta 分析。**结果** 共纳入 13 项研究, 包括 5 411 例乳腺癌患者和 5 758 例医院非癌患者或社区健康人群。Meta 分析结果显示, 纯合子模型 [PP vs. RR: OR=1.16, 95%CI (0.93, 1.46), $P=0.200$]、隐性模型 [PP vs. RR+PR: OR=1.09, 95%CI (0.91, 1.32), $P=0.340$] 及显性模型 [PP+PR vs. RR: OR=1.13, 95%CI (0.97, 1.30), $P=0.120$] 显示 *p53* codon 72 基因多态性与中国女性乳腺癌发生风险无关, 而杂合子模型 [PR vs. RR: OR=1.15, 95%CI (1.05, 1.26), $P=0.002$] 则显示有关。亚组分析进一步发现, 样本量较大的研究更易得出 *p53* codon 72 基因多态性与中国女性乳腺癌发生风险相关的结论。此外, 在杂合子模型中, 对照组为社区健康人群或基因型频率符合 Hardy-Weinberg 平衡时, 也易于得出类似结论。漏斗图和 Egger's 检验均提示无发表偏倚。敏感性分析显示, 除显性模型外, 其余模型分析均显示单个研究不改变 Meta 分析结果。**结论** 杂合子模型分析显示 *p53* codon 72 基因多态性可能与中国女性乳腺癌发生风险有关, 未来需纳入更多高质量、大样本研究进行验证。

【关键词】 *p53*; 基因多态性; 乳腺癌; 发生风险; Meta 分析

Association of *p53* codon 72 polymorphism and breast cancer risk in Chinese women: a systematic review and Meta-analysis

Wen-Bin XU^{1,2,3,4}, Cheng-Bing GONG^{1,2,3,5}, Yao LI^{1,2,3}, Guang-Xin ZHONG^{1,2,3}, Xiang SHEN^{1,2,3},
Bin XU^{1,2}, Wen-Long JIANG^{1,2}, Jiang-Bo LIU^{1,2}

1. Department of Thyroid and Breast Ontological Surgery, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, Henan Province, China

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202110001

基金项目: 河南省医学科技攻关计划 (201504009); 河南科技大学 2019 年度大学生研究训练计划 (2019340, 2019343)

通信作者: 刘江波, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: jiangboliuxing@163.com

2. Department of Clinical Medicine, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, Henan Province, China

3. School of Basic Medical Sciences, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, Henan Province, China

4. The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361000, Fujian Province, China

5. Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Jiang-Bo LIU, Email: jiangboliuxing@163.com

【Abstract】Objective To explore the relationship between *p53* codon 72 gene polymorphism and the risk of breast cancer in Chinese women. **Methods** Relevant literature published in PubMed, Embase, Web of Science, CNKI and WanFang Database was searched systematically from inception to March 31, 2021. Two reviewers independently screened the literature, extracted data, and evaluated the risk of bias in the included studies. The systematic review and meta-analysis were performed using Review Manager version 5.4 and Stata version 16.0. **Results** A total of 13 studies were included in this meta-analysis, including 5,411 breast cancer patients and 5,758 non-tumor or healthy subjects. Total meta-analysis results showed that the homozygous model [PP vs. RR: OR=1.16, 95%CI(0.93, 1.46), $P=0.200$], the recessive model [PP vs. RR+PR: OR=1.09, 95%CI(0.91, 1.32), $P=0.340$] and the dominant model [PP+PR vs. RR: OR=1.13, 95%CI(0.97, 1.30), $P=0.120$] suggested that codon 72 gene polymorphism may not be associated with the risk of breast cancer in Chinese women; but the heterozygous analysis model [PR vs. RR: OR=1.15, 95%CI(1.05, 1.26), $P=0.002$] suggests that polymorphism may be associated with the risk of breast cancer in Chinese women. Subgroup analysis further found that studies with larger sample sizes made it easier to conclude that the *p53* codon 72 gene polymorphism was related to the risk of breast cancer in Chinese women. In addition, in the heterozygous model, when the control group represented a healthy community or the genotype frequency met the Hardy-Weinberg balance, it was easy to draw similar conclusions that the *p53* codon 72 gene polymorphism was related to the risk of breast cancer in Chinese women. Both the funnel plot and Egger's test showed no publication bias. Sensitivity analysis showed that, except for the dominant model, all other model analyses suggested that a single study did not change the results of the meta-analysis. **Conclusion** Heterozygous model analysis suggests that *p53* codon 72 gene polymorphisms may be associated with the risk of breast cancer in Chinese women. In the future, more high-quality and large sample studies are needed for verification.

【Keywords】 *p53*; Gene polymorphism; Breast cancer; Cancer risk; Meta-analysis

乳腺癌是全球女性最常见的肿瘤之一。美国乳腺癌发病率占女性癌症的 30%，位居女性恶性肿瘤之首^[1]。据我国国家癌症中心统计，2020 年中国女性乳腺癌新发病例数为 416 371 例，居女性癌症新发病例数首位^[2]。乳腺癌多呈散发性发病，部分为遗传性发病，其发病机制尚不完全清楚^[3]。多种基因改变产生异常基因产物或产物功

能发生改变，均可导致乳腺癌发生，因此寻找乳腺癌易感基因至关重要^[4]。

抑癌基因 *p53* 是人类癌症中最常见的突变基因之一，乳腺癌病例中 *p53* 突变率达 25%~30%^[5]。*p53* 突变后，修复损伤 DNA 和诱导凋亡等抑癌功能丧失，进而产生促癌作用^[6]。因此，*p53* 基因突变等状态改变可能与乳腺癌发生风险有关^[7]。

已有研究探讨了 *p53* 基因多个位点的多态性与乳腺癌发生风险的关系，但尚无明确结论^[8-11]。*p53* 基因第 4 号外显子第 72 密码子 (codon 72) 是 *p53* 基因多态性与癌症发生风险研究的热点，研究表明 *p53* 表达差异多与 codon 72 多态性有关，而这种表达差异可能与肿瘤发生有关^[12]。现有研究对携带 codon 72 基因多态性与女性乳腺癌发生风险关系的结论尚未达成共识^[13-14]。多项系统评价证据显示 *p53* codon 72 基因多态性与乳腺癌发生风险存在相关性^[15-16]，但部分针对中国女性的研究则显示 *p53* codon 72 基因多态性与中国女性乳腺癌发生风险尚不明确。目前，尚无针对 *p53* codon 72 基因多态性与中国女性乳腺癌罹患风险关系的系统证据，因此本研究系统检索了国内外已发表的相关研究，对 *p53* codon 72 基因多态性与中国女性乳腺癌发生风险之间的关系进行系统评价和 Meta 分析，以期获得 *p53* codon 72 基因多态性与中国女性乳腺癌发生风险的最佳证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准：①研究对象为确诊的中国女性乳腺癌病例，对照组为社区健康人群或医院的非癌患者；②提供了乳腺癌患者和对照组人群的 *p53* codon 72 基因多态性数据；③研究设计类型为病例对照研究或队列研究；④提供了可计算出效应量比值比 (odds ratio, OR) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 的数据；⑤发表在国内外期刊的英文或中文原始研究。

排除标准：①非英文或中文文献；②未经过同行评议或无法获得完整遗传信息的研究，如病例系列、会议报告、信函、综述等；③数据重复或明显错误的研究。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、中国知网和万方数据库，收集 *p53* codon 72 基因多态性与乳腺癌发生风险的相关研究，检索时限为建库至 2021 年 3 月 31 日。中文检索词包括 *p53*、多态性和乳腺癌；英文检索词包括 *p53*、*TP53*、polymorphism 和 breast cancer。并对已发表的相关综述、Meta 分析、原始文献手工检索追溯相关文献。以 PubMed 为例，具体检索策略见框 1。

```
#1 breast cancer[Title/Abstract] OR breast cancer[Mesh]
#2 TP53[Title/Abstract] OR p53[Title/Abstract] OR tumor suppressor protein p53 / genetics*[Mesh]
#3 China OR Chinese
#4 polymorphism[Title/Abstract] OR polymorphism OR single nucleotide[Mesh]
#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. PubMed search strategy

1.3 文献筛选、资料提取与纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者根据纳入与排除标准独立筛选文献与提取资料，并进行交叉核对，若遇分歧则通过讨论或与第 3 名研究者协商解决。提取内容包括第一作者、发表年份、基因位点、样本量、病例组和对照组基因型分布等。2 名研究者采用纽卡斯尔-渥太华量表 (NOS) 评价纳入研究的偏倚风险，并交叉核对结果。

1.4 统计学分析

采用 RevMan 5.4 进行 Meta 分析，Stata 16.0 进行 Egger's 检验。使用拟合优度卡方检验评估纳入文献的对照组基因型频率是否符合哈迪-温伯格平衡 (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)， $P > 0.05$ 时，符合 HWE，表示样本具有群体代表性。计算纳入研究的合并 OR 值和 95%CI，评估 PR 和 PP 基因型与野生型 RR 纯合子的乳腺癌发生风险。通过 χ^2 检验和 I^2 进行异质性评价，若 $P > 0.1$ ， $I^2 < 50\%$ ，表示研究间异质性较小，采用固定效应模型进行合并分析，反之采用随机效应模型。采用亚组分析探讨潜在的异质性来源。通过逐一去除纳入的研究，观察剔除某研究后合并效应量的变化行敏感性分析。应用漏斗图和 Egger's 检验^[17] 评价纳入研究的偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 2 602 篇，通过逐层筛选，最终纳入 13 项研究，其中英文 9 篇^[18-26]、中文 4 篇^[27-30]。文献筛选过程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征及偏倚风险结果

13 项研究共包括 5 411 例乳腺癌患者和 5 758 例医院非癌患者或社区健康人群，其中 1

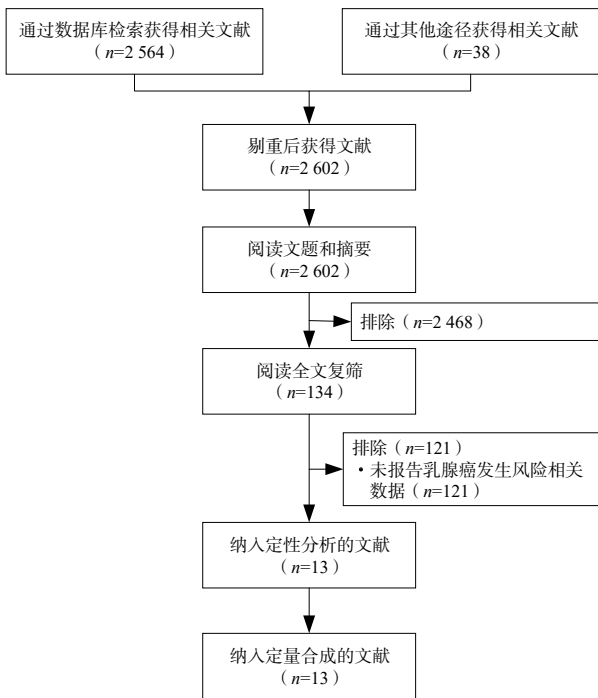


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of study selection

项研究对照组来自医院^[19], 其余均来自社区健康人群^[18, 20-30]。除 2 项研究外^[19, 28], 其余研究对照组基因型分布均符合 HEW。纳入研究的基本特征和偏倚风险评价结果见表 1。

2.3 Meta分析

Meta 分析结果显示, 纯合子模型 [PP vs. RR:

OR=1.16, 95%CI (0.93, 1.46), $P=0.200$]、隐性模型 [PP vs. RR+PR: OR=1.09, 95%CI (0.91, 1.32), $P=0.340$]、显性模型 [PP+PR vs. RR: OR=1.13, 95%CI (0.97, 1.30), $P=0.120$]均未显示 codon 72 基因多态性与中国女性乳腺癌发生风险相关, 但杂合子模型 [PR vs. RR: OR=1.15, 95%CI (1.05, 1.26), $P=0.002$]提示 $p53$ codon 72 基因多态性可能与中国女性乳腺癌发生风险有关(图 2)。

2.4 亚组分析

对照组来源方面, 12 项研究对照组为社区健康人群, 1 项对照组为医院非癌患者, 亚组分析显示, 当对照组为社区健康人群时, 杂合子模型 [PR vs. RR: OR=1.16, 95%CI (1.05, 1.27), $P=0.002$]显示 $p53$ codon 72 基因多态性与乳腺癌发生风险有关。样本量方面, 11 项研究样本量 ≥ 100 , 2 项研究 < 100 , 亚组分析显示, 样本量 ≥ 100 的研究, 杂合子模型 [PR vs. RR: OR=1.16, 95%CI (1.06, 1.27), $P=0.001$] 和显性模型 [PP+PR vs. RR: OR=1.17, 95%CI (1.02, 1.35), $P=0.020$]显示 $p53$ codon 72 基因多态性与乳腺癌发生风险相关。HWE 方面, 11 项研究符合 HWE, 2 项不符合 HWE, 亚组分析显示, 当对照组基因型频率符合 HWE, 仅杂合子模型 [PR vs. RR: OR=1.16, 95%CI (1.06, 1.27), $P=0.002$] 显示 $p53$ codon 72 基因多态性与乳腺癌发生风险有关, 详见表 2。

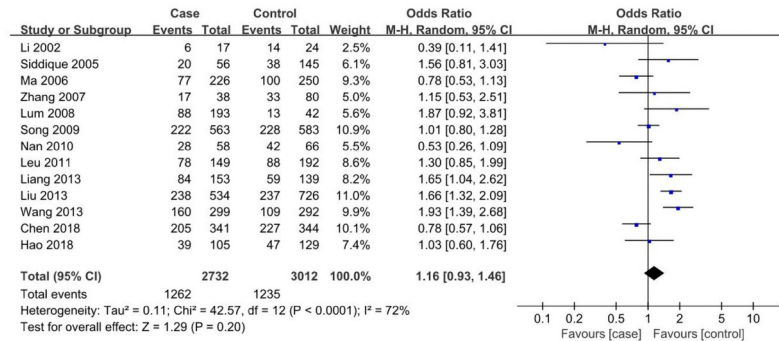
表1 纳入研究的基本特征

Table 1. Basic characteristics of included studies

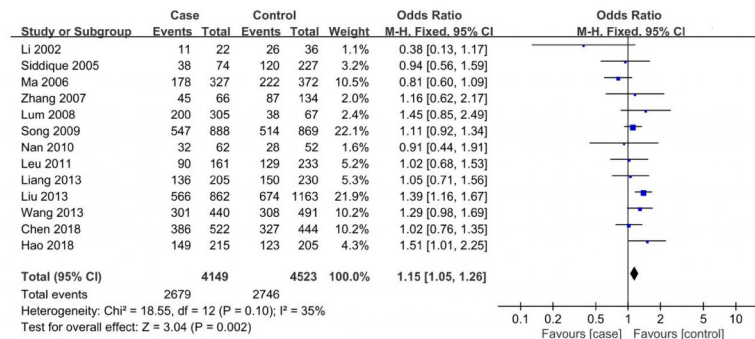
纳入研究	样本量 (病例组/对照组)	省份	对照组 来源	病例组			对照组			NOS评分 (分)	HWE
				PP	PR	RR	PP	PR	RR		
Li 2002 ^[21]	28/50	北京	社区	6	11	11	14	26	10	8	0.74
Siddique 2005 ^[24]	94/265	未报告	社区	20	38	36	38	120	107	8	0.64
Ma 2006 ^[23]	404/472	江苏	社区	77	178	149	100	222	150	9	0.29
张薇 2007 ^[30]	83/167	浙江	社区	17	45	21	33	87	47	7	0.52
Lum 2008 ^[25]	393/80	上海	社区	88	200	105	13	38	29	8	0.93
Song 2009 ^[26]	1 110/1 097	天津	社区	222	547	341	228	514	355	9	0.10
南今娘 2010 ^[28]	90/94	吉林	社区	28	32	30	42	28	24	8	0.00
Leu 2011 ^[19]	239/321	台湾	医院	78	90	71	88	129	104	8	0.00
梁寒梅 2013 ^[27]	289/289	黑龙江	社区	84	136	69	59	150	80	8	0.46
Liu 2013 ^[20]	1 100/1 400	山东、江苏	社区	238	566	296	237	674	489	9	0.85
王梅丽 2013 ^[29]	600/600	浙江	社区	160	301	139	109	308	183	9	0.30
Chen 2018 ^[22]	727/671	湖南、四川	社区	205	386	136	227	327	117	7	0.97
Hao 2018 ^[18]	254/252	江苏	社区	39	149	66	47	123	82	8	0.94

注: R: 精氨酸 (Arg); P: 脯氨酸 (Pro); NOS: 纽卡斯尔-渥太华质量评估量表 (Newcastle-Ottawa Scale); HWE: 哈迪-温伯格平衡 (Hardy-Weinberg equilibrium); 社区: 社区健康人群; 医院: 医院非癌患者

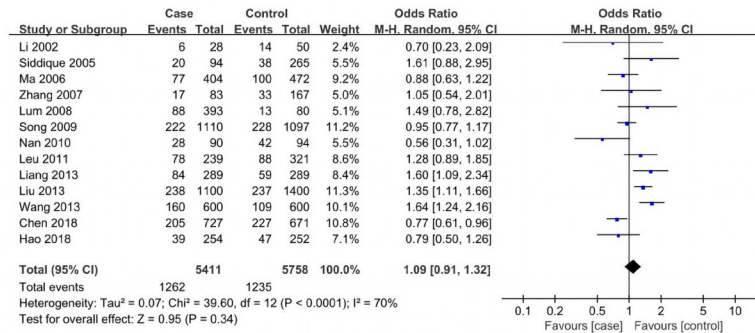
A Outcome: PP vs. RR



B Outcome: PR vs. RR



C Outcome: PP vs. RR+PR



D Outcome: PP+PR vs. RR

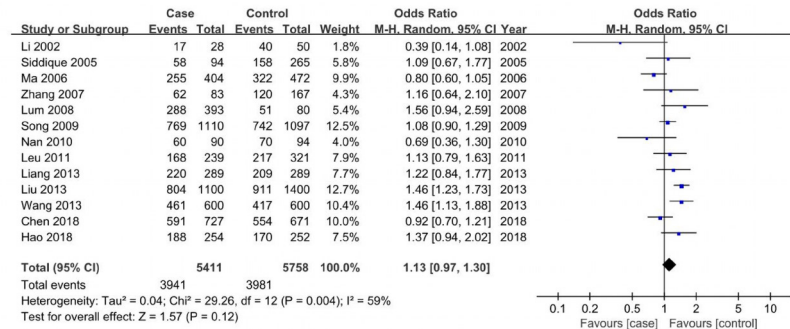


图2 p53 codon 72基因多态性与中国女性乳腺癌发生风险森林图

Figure 2. Forest plot of p53 codon 72 gene polymorphism and breast cancer risk in Chinese women

注：A：纯合子模型（PP vs. RR）；B：杂合子模型（PR vs. RR）；C：隐性模型（PP vs. RR+PR）；D：显性模型（PP+PR vs. RR）

表2 亚组分析
Table2. Subgroup analysis

亚组分类	纳入研究数量	样本量 (病例组/对照组)	异质性		效应量	
			I ² 值 (%)	P值	OR (95%CI)	P值
纯合子模型 (PP vs. RR)						
对照来源						0.620
医院非癌病人	1 ^[19]	239/321	-	-	1.30 (0.85, 1.99)	0.230
社区健康人群	12 ^[18, 20-30]	5 172/5 437	74	<0.001	1.15 (0.90, 1.47)	0.280
样本量						0.006
≥100	11 ^[18-20, 22-27, 29-30]	5 293/5 614	71	<0.001	1.25 (1.00, 1.56)	0.050
<100	2 ^[21, 28]	118/144	0	0.680	0.49 (0.26, 0.93)	0.030
HWE						0.480
P≥0.05	11 ^[18, 20-27, 29-30]	5 082/5 343	73	0.001	1.21 (0.94, 1.54)	0.130
P<0.05	2 ^[19, 28]	329/415	72	0.040	0.87 (0.37, 2.08)	0.760
杂合子模型 (PR vs. RR)						
对照来源						0.560
医院非癌病人	1 ^[19]	239/321	-	-	1.02 (0.68, 1.53)	0.920
社区健康人群	12 ^[18, 20-30]	5 172/5 437	40	0.080	1.16 (1.05, 1.27)	0.002
样本量						0.110
≥100	11 ^[18-20, 22-27, 29-30]	5 293/5 614	31	0.160	1.16 (1.06, 1.27)	0.001
<100	2 ^[21, 28]	118/144	38	0.200	0.70 (0.38, 1.29)	0.260
HWE						0.420
P≥0.05	11 ^[18, 20-27, 29-30]	5 082/5 343	44	0.060	1.16 (1.06, 1.27)	0.002
P<0.05	2 ^[19, 28]	329/415	0	0.800	1.00 (0.70, 1.42)	0.980
隐性模型 (PP vs. RR+PR)						
对照来源						0.410
医院非癌病人	1 ^[19]	239/321	-	-	1.28 (0.89, 1.85)	0.180
社区健康人群	12 ^[18, 20-30]	5 172/5 437	72	<0.001	1.08 (0.88, 1.32)	0.460
样本量						0.020
≥100	11 ^[18-20, 22-27, 29-30]	5 293/5 614	71	<0.001	1.15 (0.95, 1.39)	0.140
<100	2 ^[21, 28]	118/144	0	0.720	0.59 (0.35, 1.00)	0.050
HWE						0.560
P≥0.05	11 ^[18, 20-27, 29-30]	5 082/5 343	71	<0.001	1.12 (0.92, 1.37)	0.250
P<0.05	2 ^[19, 28]	329/415	81	0.020	0.88 (0.39, 1.98)	0.750
显性模型 (PP+PR vs. RR)						
对照来源						0.960
医院非癌病人	1 ^[19]	239/321	-	-	1.13 (0.79, 1.63)	0.500
社区健康人群	12 ^[18, 20-30]	5 172/5 437	62	0.002	1.12 (0.96, 1.32)	0.160
样本量						0.010
≥100	11 ^[18-20, 22-27, 29-30]	5 293/5 614	55	0.020	1.17 (1.02, 1.35)	0.020
<100	2 ^[21, 28]	118/144	0	0.350	0.58 (0.34, 1.01)	0.050
HWE						0.450
P≥0.05	11 ^[18, 20-27, 29-30]	5 082/5 343	62	0.003	1.15 (0.98, 1.35)	0.090
P<0.05	2 ^[19, 28]	329/415	45	0.180	0.95 (0.59, 1.52)	0.820

注: HWE指哈迪-温伯格平衡 (Hardy-Weinberg equilibrium)

2.5 敏感性分析与发表偏倚

分别剔除每项研究行敏感性分析,结果显示隐性模型、纯合子模型 Meta 分析结果不受单个研究的影响。但在显性模型中,剔除 Ma^[23]的研究后合并效应量为 1.18[95%CI (1.02, 1.35), $I^2=49%$],反映显性模型 Meta 分析的结果可能受

到 Ma^[23]的研究影响。

漏斗图(图 3)与 Egger's 检验(显性模型: $P=0.211$;隐性模型: $P=0.914$;纯合子模型: $P=0.504$;杂合子模型: $P=0.165$)均未显示 Meta 分析存在发表偏倚。

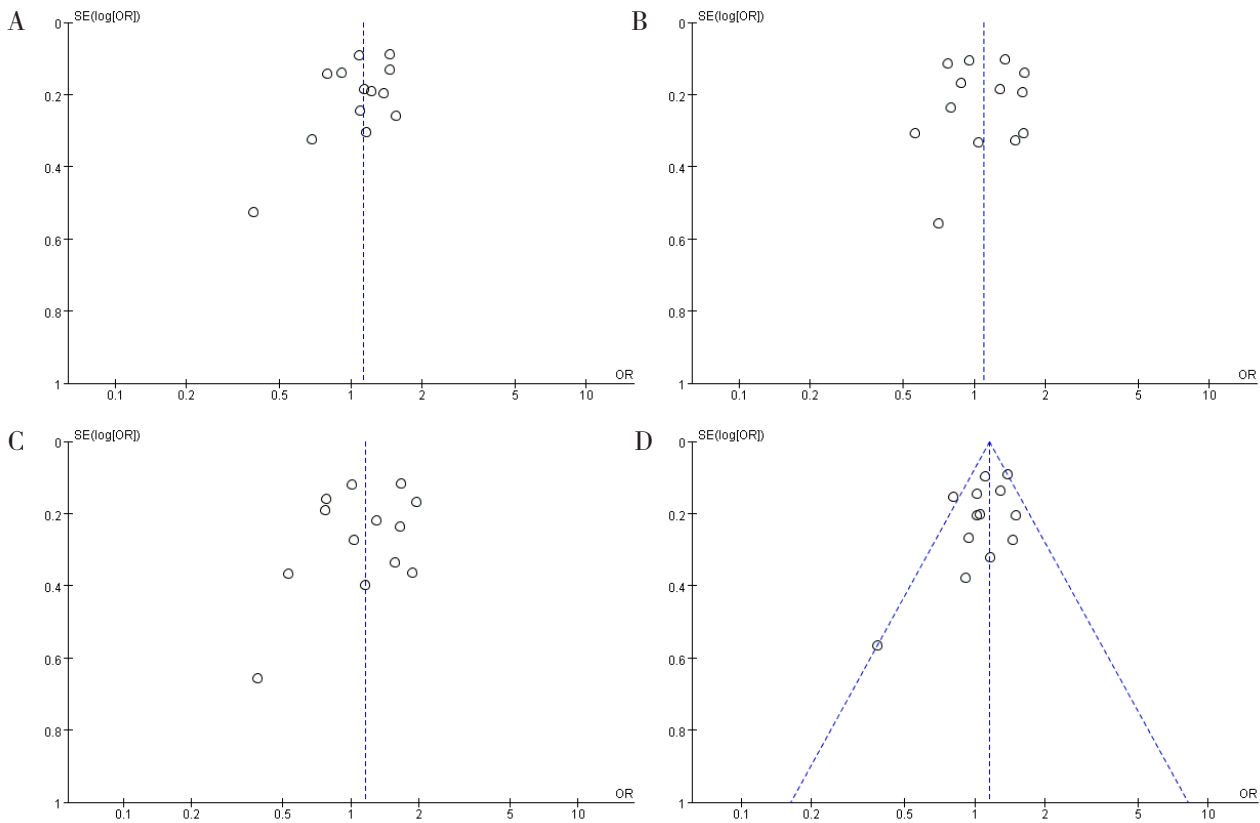


图3 各模型漏斗图

Figure 3. Funnel plot of each model

注: A: 显性模型 (PP+PR vs. RR); B: 隐性模型 (PP vs. RR+PR); C: 纯合子模型 (PP vs. RR); D: 杂合子模型 (PR vs. RR)

3 讨论

p53 作为重要的抑癌基因,在癌症的发生与进展中发挥着重要作用,其遗传变异已在多种癌症的病因学中得到了广泛和深入研究^[31-33]。剑桥大学乳腺癌协会联盟(Breast Cancer Association Consortium)对 *p53* codon 72 和乳腺癌发生风险进行了汇总分析,涉及 8 743 例乳腺癌患者和 10 618 例健康对照人群,结果显示 *p53* codon 72 与乳腺癌的发生风险并无关联^[34],但该证据是否适用于中国人群乳腺癌风险评估尚不明确。本研究 Meta 分析结果显示, *p53* codon 72 杂合子基因多态性与中国女性乳腺癌的发生风险存在显著相关;亚组分析进一步发现,样本量较大的研究更

易得出 *p53* codon 72 基因多态性与中国女性乳腺癌发生风险相关的结论。此外,在杂合子模型中,对照组为社区健康人群或对照组基因型频率符合 HWE 平衡时,也易于得出 *p53* codon 72 基因多态性与中国女性乳腺癌发生风险相关的结论。

codon 72 参与鸟嘌呤到胞嘧啶的转换,即 CGC(编码 Arg 残基)到 CCC(编码 Pro 残基)^[35-36]。多态性的差异导致了编码蛋白质的不同,从而产生了结构与功能的差异^[37]。研究表明, *p53* codon 72 编码的氨基酸位于一段富含脯氨酸的结构域,该结构域对转录激活尤其重要,此外富含脯氨酸的结构域还参与了体内 *p53* 依赖性肿瘤的抑制^[38]。由于 PUMA、PERP 与 AIP1 的转录升高,它们是细胞凋亡和转录调控的靶点,且 *p53* codon 72 Pro

与 iASPP 的亲合力更高, 诱导凋亡的能力降低, 所以与 codon 72 上的 Pro 残基 (P) 相比, 带有 Arg 残基 (R) 的基因产物则具有更高的凋亡活性^[39], 因此 *p53-p72* 变体可以提高转录激活能力, 促进细胞增殖^[42]。基于 *p53* 的生化特性, 推断带有 Pro 残基的基因型 (PP、PR) 可能会增加患癌的风险。

另外, 杂合子模型提示 *p53* codon 72 基因多态性与中国女性乳腺癌发生风险有关, PR 基因型乳腺癌发生风险比野生纯合子基因型 RR 增加 1.15 倍。根据 *p53* 有修复 DNA 损伤、诱导凋亡的作用, 认为 *p53* 基因多态性可能与乳腺癌发生风险有关。与野生纯合子 RR 相比, 变异纯合子基因型 PP 未发现与中国女性乳腺癌发生风险存在相关性, 在显性模型与隐性模型中亦得出相似结论, 可能与纳入种群、样本量的大小有关。Zhang 等研究显示在欧洲与非洲人群中发现 *p53* codon 72 基因多态性与乳腺癌发生风险有关, 但在亚洲人群中未发现^[45]。同时聂伟伟等研究显示带有 Arg 残基的基因型比带有 Pro 残基的基因型更易增加乳腺癌的发生风险, 由此判断基因-基因、基因-环境可能存在相互作用, 从而导致不同人群基因发生的作用不同^[40]。

本研究存在一定局限性。首先, 由于基因-基因、基因-环境之间的相互作用可能会影响乳腺癌的发生风险, 而本研究难以评估基因型多态性与乳腺癌发生心理、环境等潜在因素的相互作用, 仅可预估同等乳腺癌发生风险条件下异常基因型的风险倍数。其次, 本研究仅纳入了中英文研究, 可能会存在语言偏倚。未来需纳入更多高质量、大样本的国内外研究。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30. DOI: [10.3322/caac.21590](https://doi.org/10.3322/caac.21590).
- 2 Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791. DOI: [10.1097/CM9.0000000000001474](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001474).
- 3 龚珂, 肖钧方, 刘香婷, 等. 乳腺癌易感基因相关研究现状 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(23): 4184-4190. [Gong K, Xiao JF, Liu XT, et al. Research status of breast cancer susceptibility genes[J]. Journal of Modern Oncology, 2020, 28(23): 4184-4190.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-4992.2020.23.035](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2020.23.035).
- 4 Hainaut P, Plymoth A. Targeting the hallmarks of cancer: towards a rational approach to next-generation cancer therapy[J]. Curr Opin Oncol, 2013, 25(1): 50-51. DOI: [10.1097/CCO.0b013e32835b651e](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32835b651e).
- 5 Silwal-Pandit L, Vollan HK, Chin SF, et al. TP53 mutation spectrum in breast cancer is subtype specific and has distinct prognostic relevance[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(13): 3569-3580. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-13-2943](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2943).
- 6 Brosh R, Rotter V. When mutants gain new powers: news from the mutant p53 field[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(10): 701-713. DOI: [10.1038/nrc2693](https://doi.org/10.1038/nrc2693).
- 7 Silwal-Pandit L, Langerød A, Børresen-Dale AL. TP53 Mutations in breast and ovarian cancer[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2017, 7(1): a026252. DOI: [10.1101/cshperspect.a026252](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026252).
- 8 Bisof V, Salihović MP, Narancić NS, et al. TP53 gene polymorphisms and breast cancer in Croatian women: a pilot study[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2010, 31(5): 539-544. DOI: [10.1016/j.earlhumdev.2009.12.002](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.12.002).
- 9 Cavallone L, Arcand SL, Maugard C, et al. Haplotype analysis of TP53 polymorphisms, Arg72Pro and Ins16, in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers of French Canadian descent[J]. BMC Cancer, 2008, 8: 96. DOI: [10.1186/1471-2407-8-96](https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-96).
- 10 Costa S, Pinto D, Pereira D, et al. Importance of TP53 codon 72 and intron 3 duplication 16bp polymorphisms in prediction of susceptibility on breast cancer[J]. BMC Cancer, 2008, 8: 32. DOI: [10.1186/1471-2407-8-32](https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-32).
- 11 De Vecchi G, Verderio P, Pizzamiglio S, et al. The p53 Arg72Pro and Ins16bp polymorphisms and their haplotypes are not associated with breast cancer risk in BRCA-mutation negative familial cases[J]. Cancer Detect Prev, 2008, 32(2): 140-143. DOI: [10.1016/j.cdp.2008.06.003](https://doi.org/10.1016/j.cdp.2008.06.003).
- 12 Pim D, Banks L. p53 polymorphic variants at codon 72 exert different effects on cell cycle progression[J]. Int J Cancer, 2004, 108(2): 196-199. DOI: [10.1002/ijc.11548](https://doi.org/10.1002/ijc.11548).
- 13 Saadatian Z, Ghahesouran J, Ghojzadeh M, et al. Association of rs1219648 in FGFR2 and rs1042522 in TP53 with premenopausal breast cancer in an Iranian Azeri

- population[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(18): 7955–7958. DOI: [10.7314/apjcp.2014.15.18.7955](https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.18.7955).
- 14 Syeed N, Sameer AS, Abdullah S, et al. A case-control study of TP53 R72P polymorphism in the breast cancer patients of ethnic Kashmiri population[J]. *World J Oncol*, 2010, 1(6): 236–241. DOI: [10.4021/wjon261w](https://doi.org/10.4021/wjon261w).
- 15 Zhang Z, Wang M, Wu D, et al. P53 codon 72 polymorphism contributes to breast cancer risk: a meta-analysis based on 39 case-control studies[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 120(2): 509–517. DOI: [10.1007/s10549-009-0480-4](https://doi.org/10.1007/s10549-009-0480-4).
- 16 Gonçalves ML, Borja SM, Cordeiro JA, et al. Association of the TP53 codon 72 polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis[J]. *Springerplus*, 2014, 3: 749. DOI: [10.1186/2193-1801-3-749](https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-749).
- 17 Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. *BMJ*, 1997, 315(7109): 629–634. DOI: [10.1136/bmj.315.7109.629](https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629).
- 18 Hao WM, Xu X, Shi HF, et al. No association of TP53 codon 72 and intron 3 16-bp duplication polymorphisms with breast cancer risk in Chinese Han women: new evidence from a population-based case-control investigation[J]. *Eur J Med Res*, 2018, 23(1): 47. DOI: [10.1186/s40001-018-0345-6](https://doi.org/10.1186/s40001-018-0345-6).
- 19 Leu JD, Wang CY, Tsai HY, et al. Involvement of p53 R72P polymorphism in the association of MDM2-SNP309 with breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(6): 1755–1763. DOI: [10.3892/or.2011.1254](https://doi.org/10.3892/or.2011.1254).
- 20 Liu JB, Tang XH, Li M, et al. Functional MDM4 rs4245739 genetic variant, alone and in combination with P53 Arg72Pro polymorphism, contributes to breast cancer susceptibility[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 140(1): 151–157. DOI: [10.1007/s10549-013-2615-x](https://doi.org/10.1007/s10549-013-2615-x).
- 21 Li T, Lu ZM, Guo M, et al. p53 codon 72 polymorphism (C/G) and the risk of human papillomavirus-associated carcinomas in China[J]. *Cancer*, 2002, 95(12): 2571–2576. DOI: [10.1002/encr.11008](https://doi.org/10.1002/encr.11008).
- 22 Chen FY, Wang H, Li H, et al. Association of single-nucleotide polymorphisms in monoubiquitinated FANCD2-DNA damage repair pathway genes with breast cancer in the Chinese population[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 17: 1533033818819841. DOI: [10.1177/1533033818819841](https://doi.org/10.1177/1533033818819841).
- 23 Ma H, Hu Z, Zhai X, et al. Joint effects of single nucleotide polymorphisms in P53BP1 and p53 on breast cancer risk in a Chinese population[J]. *Carcinogenesis*, 2006, 27(4): 766–771. DOI: [10.1093/carcin/bgi295](https://doi.org/10.1093/carcin/bgi295).
- 24 Siddique MM, Balram C, Fiszer-Maliszewska L, et al. Evidence for selective expression of the p53 codon 72 polymorphs: implications in cancer development[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(9): 2245–2252. DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-05-0153](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0153).
- 25 Lum SS, Chua HW, Li H, et al. MDM2 SNP309 G allele increases risk but the T allele is associated with earlier onset age of sporadic breast cancers in the Chinese population[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(4): 754–761. DOI: [10.1093/carcin/bgn024](https://doi.org/10.1093/carcin/bgn024).
- 26 Song F, Zheng H, Liu B, et al. An miR-502-binding site single-nucleotide polymorphism in the 3'-untranslated region of the SET8 gene is associated with early age of breast cancer onset[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(19): 6292–6300. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-09-0826](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0826).
- 27 梁寒梅, 刘建萍, 王金霞. p53 codon 72 多态性与乳腺癌风险性的关系 [J]. 世界最新医学信息文摘 (连续型电子期刊), 2013, (3): 20–21. [Liang HM, Liu JP, Wang JX. Genetic polymorphisms of p53codon 72 and the risk of breast cancer[J]. *World Latest Medicine Information*, 2013, (3): 20–21.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-3141.2013.03.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-3141.2013.03.012).
- 28 南今娘, 陈春杰, 胡续光, 等. p53 codon 72 多态性与延边地区乳腺癌发生的相关性 [J]. 延边大学医学学报, 2010, 33(4): 243–246. [Nan JN, Chen CJ, Hu XG, et al. Study on correlation between p53 codon 72 polymorphism and breast cancer in Yanbian area[J]. *Journal of Medical Science Yanbian University*, 2010, 33(4): 243–246.] DOI: [10.16068/j.1000-1824.2010.04.023](https://doi.org/10.16068/j.1000-1824.2010.04.023).
- 29 王梅丽, 徐云霞, 钱健, 等. 鼠双微体 -2 基因多态及 P53 基因多态与乳腺癌易感性的关联研究 [J]. 中华预防医学杂志, 2013, 47(2): 124–128. [Wang ML, Xu YX, Qian J, et al. Association of murine double minute 2 and P53 polymorphisms with breast cancer susceptibility[J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2013, 47(2): 124–128.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2013.02.007](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2013.02.007).
- 30 张薇, 金明娟, 陈坤, 等. p53 基因多态及单体型分布与乳腺癌危险性的关联研究 [J]. 浙江大学学报 (医学版), 2007, 36(6): 561–566. [Zhang W, Jin MJ, Chen K. Association of p53 polymorphisms and its haplotypes

- with susceptibility of breast cancer[J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences), 2007, 36(6): 561–566. DOI: [10.1631/jzus.B1000196](https://doi.org/10.1631/jzus.B1000196).
- 31 Hrstka R, Coates PJ, Vojtesek B. Polymorphisms in p53 and the p53 pathway: roles in cancer susceptibility and response to treatment[J]. J Cell Mol Med, 2009, 13(3): 440–453. DOI: [10.1111/j.1582-4934.2008.00634.x](https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00634.x).
- 32 Pietsch EC, Humbey O, Murphy ME. Polymorphisms in the p53 pathway[J]. Oncogene, 2006, 25(11): 1602–1611. DOI: [10.1038/sj.onc.1209367](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209367).
- 33 Whibley C, Pharoah PD, Hollstein M. p53 polymorphisms: cancer implications[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(2): 95–107. DOI: [10.1038/nrc2584](https://doi.org/10.1038/nrc2584).
- 34 Breast Cancer Association Consortium. Commonly studied single-nucleotide polymorphisms and breast cancer: results from the Breast Cancer Association Consortium[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(19): 1382–1396. DOI: [10.1093/jnci/djj374](https://doi.org/10.1093/jnci/djj374).
- 35 Dastjerdi MN, Mansoor S, Mohajeri MR, et al. Evidence for an association of TP53 codon 72 polymorphism with sporadic colorectal cancer risk in Isfahan[J]. J Res Med Sci, 2008, 13(6): 317–323.
- 36 Sreeja L, Syamala V, Raveendran PB, et al. p53 Arg72Pro polymorphism predicts survival outcome in lung cancer patients in Indian population[J]. Cancer Invest, 2008, 26(1): 41–46. DOI: [10.1080/07357900701638459](https://doi.org/10.1080/07357900701638459).
- 37 Dumont P, Leu JI, Della Pietra AC 3rd, et al. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential[J]. Nat Genet, 2003, 33(3): 357–365. DOI: [10.1038/ng1093](https://doi.org/10.1038/ng1093).
- 38 Walker KK, Levine AJ. Identification of a novel p53 functional domain that is necessary for efficient growth suppression[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, 93(26): 15335–15340. DOI: [10.1073/pnas.93.26.15335](https://doi.org/10.1073/pnas.93.26.15335).
- 39 Grochola LF, Zeron-Medina J, Mériaux S, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the p53 signaling pathway[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2010, 2(5): a001032. DOI: [10.1101/cshperspect.a001032](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001032).
- 40 聂伟伟, 管晓翔, 陈龙邦. p53 codon 72 多态性在乳腺癌发生发展中的作用 [J]. 癌症进展, 2011, 9(3): 295–297, 270. [Nie WW, Guan XX, Chen LB. The role of p53 codon 72 polymorphism in the occurrence and development of breast cancer[J]. Oncology Progress, 2011, 9(3): 295–297, 270.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-1535.2011.03.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-1535.2011.03.016).

收稿日期: 2021 年 10 月 01 日 修回日期: 2021 年 10 月 31 日
本文编辑: 桂裕亮 黄 笛

引用本文: 徐文斌, 龚乘丙, 李尧, 等. p53 codon 72 基因多态性与中国女性乳腺癌发生风险关系的系统评价与 Meta 分析 [J]. 医学新知, 2022, 32(1): 23–32. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202110001](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202110001)
Xu WB, Gong CB, Li Y, et al. Association of p53 codon 72 polymorphism and breast cancer risk in Chinese women: a systematic review and Meta-analysis[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2022, 32(1): 23–32. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202110001](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202110001)