

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.032

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.032>

## *p53* 基因密码子 72 多态性与口腔癌易感性的荟萃分析

李岚, 马健波, 罗锦, 方静怡, 张睿, 朱正鹏

(湖北医药学院附属国药东风总医院病理科, 湖北 十堰 442008)

**[摘要]** 目的: 运用荟萃分析方法研究肿瘤抑制因子*p53*基因密码子72位点多态性与口腔癌易感性的发生风险。方法: 检索维普(VIP)、中国知网(CNKI)、万方、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Embase、Web of Science中有关*p53*基因密码子72位点多态性与口腔癌易感性关联研究的文献, 以比值比(odds ratio, OR)和95%CI为效应指标, 应用STATA 14软件和RevMan5进行荟萃分析, 并对发表偏倚及敏感性分析进行检验。结果: 纳入16个病例对照研究, 口腔癌病例组共计2 317例, 正常对照组共计2 933例。荟萃分析结果显示: 在总人群中, *p53*基因密码子72位点基因多态性与口腔癌风险之间没有显著关联(Pro vs Arg OR=1.03, 95%CI: 0.887~1.195; ArgPro + ProPro vs ArgArg OR=0.957, 95%CI: 0.847~1.081; ProPro vs ArgArg + ArgPro OR=1.082, 95%CI: 0.835~1.401; ProPro vs ArgArg OR=1.059, 95%CI: 0.783~1.433; ArgPro vs ArgArg OR=0.946, 95%CI: 0.831~1.076; ArgArg + ProPro vs ArgPro OR=0.943, 95%CI: 0.842~1.055)。针对种族和对照人群来源设计的亚组分析结果也显示*p53*基因密码子72多态性与口腔癌风险之间没有显著相关性。结论: *p53*基因密码子72位点多态性与口腔癌的易感性没有直接关联, *p53*基因多态性可能不是口腔癌易感性的独立影响因素。

**[关键词]** 口腔癌; *p53*基因密码子72; 多态性; 荟萃分析

## Relationship between *p53* codon 72 polymorphism and oral cancer susceptibility: A Meta-analysis

LI Lan, MA Jianbo, LUO Jin, FANG Jingyi, ZHANG Rui, ZHU Zhengpeng

(Department of Pathology, Sinopharm Dongfeng General Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan Hubei 442008, China)

**Abstract** **Objective:** To study the association between tumor suppressor *p53* codon 72 polymorphism and the susceptibility of oral cancer by Meta-analysis. **Methods:** We conducted a systematic electronic search of the literatures about *p53* codon 72 polymorphism and the susceptibility of oral cancer on VIP, CNKI, Wanfang, CBM, PubMed, Embase and Web of Science. Odds ratios (OR) with 95% confidence interval (95%CI) acted as the effect index to estimated Meta-analysis which performed by STATA14 and RevMan5 software, as well as the

收稿日期 (Date of reception): 2021-06-16

通信作者 (Corresponding author): 朱正鹏, Email: 634196487@qq.com

基金项目 (Foundation item): 湖北省卫生健康委科研项目 (WJ2021F053); 十堰市科学技术研究与开发项目计划 (2021K70)。This work was supported by the Scientific Research Project of Hubei Health Committee (WJ2021F053) and the Science and Technology Research and Development Project Plan of Shiyan (2021K70), China.

publication bias and sensitivity analysis were identified. **Results:** A total of 16 case-control studies with 2 317 oral cancer patients and 2 933 normal controls were included in the current Meta-analysis. The results demonstrated that the association between *p53* codon 72 polymorphism and oral cancer risk were not statistically significant (Pro vs Arg OR=1.03, 95%CI: 0.887–1.195; ArgPro + ProPro vs ArgArg OR=0.957, 95%CI: 0.847–1.081; ProPro vs ArgArg + ArgPro OR=1.082, 95%CI: 0.835–1.401; ProPro vs ArgArg OR=1.059, 95%CI: 0.783–1.433; ArgPro vs ArgArg OR=0.946, 95%CI: 0.831–1.076; ArgArg + ProPro vs ArgPro OR=0.943, 95%CI: 0.842–1.055). Subgroup analysis based on ethnicity and source of normal control population further identified the *p53* codon 72 polymorphism was not linked to oral cancer risk. **Conclusion:** The polymorphism of *p53* codon 72 polymorphism is not directly associated with the susceptibility of oral cancer, which maybe not an independent factor of the susceptibility of oral cancer.

**Keywords** oral cancer; *p53* codon 72; polymorphism; Meta-analysis

口腔癌是口腔颌面部最常见的肿瘤, 国际癌症研究机构的最新数据<sup>[1]</sup>显示: 口腔癌位居全球最常见癌症类型的第18位, 发病率占所有新发癌症的2%, 病死率为1.8%, 且在南亚和东南亚地区具有更高患病率。吸烟、摄入酒精<sup>[2]</sup>及人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染<sup>[3]</sup>被认为是口腔癌的危险因素, 然而其潜在的相关分子机制却仍不清楚, 现在越来越多的研究倾向于遗传因素。*p53*基因是研究最广泛的肿瘤抑制基因之一, 在细胞周期调控中起关键作用, *p53*突变聚集、功能丧失与肿瘤生长之间存在很强的相关性, 超过50%以上的癌症都存在*p53*突变聚集现象<sup>[4]</sup>。*p53*基因多态性最丰富的位点位于外显子4的密码子72位点, 编码精氨酸(arginine, Arg)和脯氨酸(proline, Pro)<sup>[5]</sup>2个等位基因。因此, 该位点出现了3种基因型, 即精氨酸纯合(ArgArg)、脯氨酸纯合(ProPro)及杂合子(ArgPro)。大量已发表的荟萃分析文章显示*p53*基因的多态性与乳腺癌<sup>[6]</sup>、宫颈癌<sup>[7]</sup>、鼻咽癌<sup>[8]</sup>、白血病<sup>[9]</sup>、结直肠癌<sup>[10]</sup>、恶性肿瘤<sup>[11]</sup>的易感性之间都存在一定的相关性, 亦有研究探讨*p53*基因72密码子多态性与口腔癌易感性的关系, 然而研究结论不尽相同。本研究采用荟萃分析的方法, 系统评价*p53*基因72密码子位点多态性与口腔癌易感性的相关性, 以提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略检索

中文数据库包括维普科技期刊全文数据库(VIP)、中国期刊网全文数据库(CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM),

英文数据库包括PubMed、Embase、Web of Science数据库。收集公开发表的关于*p53*基因多态性与口腔癌发生有关的文献资料, 检索中使用的中文关键词包括“口腔肿瘤”“口腔癌”“*p53*”“P53”“TP53”; 使用的英文主题词包括“Mouth Neoplasm”“*p53*”, 并查找其所有自由词一起进行文献检索搜集所有相关文献。

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准: 1)文献仅限于国内外公开发表的关于口腔癌与*p53*基因密码子72多态性相关的病例对照研究, 语种包括中文和英文; 2)口腔癌的诊断和基因型的检测方法明确, 且基因型完整; 3)文中报告数据完整, 或可正确推导出相关实验数据; 4)当多篇文献数据相同或者重叠时, 纳入数据量最大或最新发表的文献。

排除标准: 1)摘要、综述、系统评价等文献; 2)没有设置明确对照组的研究; 3)无法提取到数据的文献; 4)同批标本重复报道文献资料。

### 1.3 文献质量评价及遗传平衡检验

所纳入文献根据纽卡斯尔-渥太华量表<sup>[12]</sup>(Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale, NOS)进行质量评价, 分别从研究人群选择(selection)、组间可比性(comparability)、暴露因素(exposure)3个方面共8个条目给每个独立研究打星(☆), 满分为9颗星, 剔除<6颗星的研究。提取所纳入文献的数据后, 在病例-对照型遗传相关性研究中, 对对照组进行哈代温伯格定律<sup>[13]</sup>(Hardy Weinberg Equilibrium, HWE)检验, 明确样本是否来自同一孟德尔群体, 剔除掉 $P < 0.05$ 不符合HWE平衡定律的研究以减少病例-对照研究中出现的抽样偏倚。

## 1.4 统计学处理

使用STATA14和RevMan5软件进行数据分析,以纳入的总实验组和对照组为基线,计算p53第72位密码子3种基因型(ArgArg、ArgPro和ProPro)的总体分布情况。使用比值比(odds ratio, OR)和95%CI描述各个基因型的分布情况,评估p53基因多态性与口腔癌易感性的危险强度。纳入等位基因模型(Pro vs Arg)、显性模型(ArgPro + ProPro vs ArgArg)、隐性模型(ProPro vs ArgArg + ArgPro)、共显性模型(ProPro vs ArgArg, ArgPro vs ArgArg)、超显性模型(ArgArg + ProPro vs ArgPro)5种基因模型,并针对种族和对照人群来源设计进行亚组分析。同时采用固定效应和随机效应进行数据分析,采用Egger's 检验和Begg's漏斗图进行发表偏倚检测并绘制Begg's漏斗图检测是否存在发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

本研究共检索到文献1 109篇,排除重复文献50篇,排除综述、系统评价等文献8篇,并通过阅读题目和摘要剔除内容不符合文献1 023篇,初筛得到28篇文章,通读全文复筛后确定纳入研究22

篇,提取数据进行HWE平衡检验后剔除不符合该平衡定律研究6篇,最终纳入研究16篇<sup>[14-29]</sup>(图1)。

在纳入的16篇研究中,累计病例组2 317例,对照组2 933例,各研究的基本信息、质量评价及HWE平衡检验的P值见表1。

### 2.2 荟萃分析结果

#### 2.2.1 异质性检验

在等位基因模型中, $I^2=66\%>50\%$ , $P=0.7$ ,提示存在一定的异质性,因此采用随机效应合并效应量,Pro等位基因相对于Arg等位基因的合并OR值为1.03,95%CI为0.89~1.2(图2),差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

将上述纳入的16个研究对种族和对照来源进行亚组分析,亚洲人合并OR值为1.04,95%CI为0.87~1.25,非亚洲人合并OR值为0.98,95%CI为0.82~1.17(图3);医院来源对照的合并OR值为1.12,95%CI为0.94~1.34,社会来源对照合并OR值为0.93,95%CI为0.73~1.19(图4)。种族亚组分析的2个亚组间 $I^2=0\%$ , $P=0.65>0.05$ ;对照来源亚组分析的2个亚组间 $I^2=31.7\%$ , $P=0.23>0.05$ ,说明亚组间不存在异质性。提示p53基因密码子72位点Arg等位基因的突变不会增加口腔癌的发病风险,异质性可能并不来源于种族差异及对照组来源的不同。

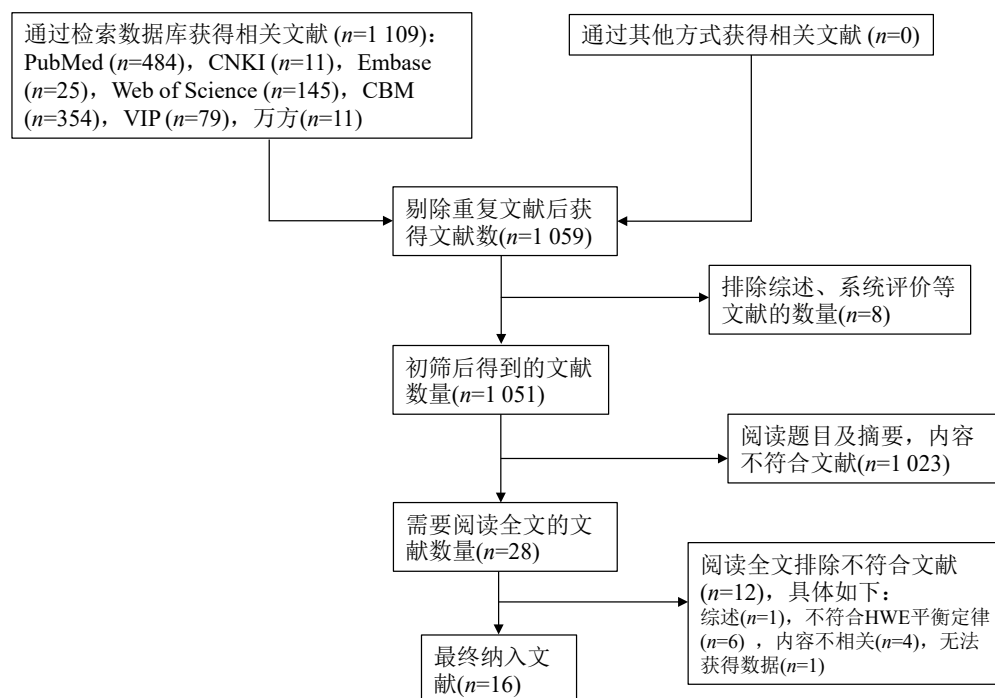


图1 文献检索流程图

Figure 1 Flow chart of literature retrieval

表1 纳入文献的基本特征和质量评价

Table 1 Basic characteristics and quality evaluation of included literatures

编号	纳入研究	地区	对照来源	检测方法	病例组/例			对照组/例			NOS 评分	H-W遗传平衡检验(P)
					ArgArg	ArgPro	ProPro	ArgArg	ArgPro	ProPro		
1	何保昌, 2014 <sup>[14]</sup>	亚洲	HP	PCR-RFLP	30	66	53	70	167	66	8	0.0744
2	Tandon, 2017 <sup>[15]</sup>	非亚洲	HP	PCR-RFLP	8	20	7	5	7	3	7	0.8471
3	Summersgill, 2000 <sup>[16]</sup>	非亚洲	HP	PCR-CTPP	107	76	19	185	118	30	8	0.0821
4	Sina, 2014 <sup>[17]</sup>	亚洲	HP	ARMS-PCR	20	25	10	40	48	12	7	0.6769
5	Nagpal, 2002 <sup>[19]</sup>	亚洲	PB	PCR	31	58	21	13	11	2	9	0.8759
6	Lin, 2008 <sup>[20]</sup>	亚洲	PB	PCR	96	155	46	72	152	56	9	0.1352
7	Kuroda, 2007 <sup>[21]</sup>	亚洲	PB	PCR-RFLP	41	44	15	109	117	45	9	0.1591
8	Katiyar, 2003 <sup>[22]</sup>	亚洲	HP	PCR	10	24	10	5	12	3	8	0.3428
9	Ihsan, 2011 <sup>[23]</sup>	亚洲	PB	PCR	30	63	23	63	143	72	9	0.6186
10	Chen, 2008 <sup>[24]</sup>	非亚洲	PB	PCR-RFLP	183	121	22	181	144	24	9	0.5182
11	Adduri, 2014 <sup>[25]</sup>	亚洲	HP	PCR	23	48	44	31	53	26	8	0.7185
12	Patel, 2013 <sup>[26]</sup>	亚洲	HP	PCR-RFLP	32	29	18	30	58	22	9	0.5281
13	Mitra, 2005 <sup>[27]</sup>	亚洲	HP	PCR	87	155	66	85	159	98	8	0.2031
14	Saini, 2010 <sup>[18]</sup>	亚洲	PB	PCR	22	40	37	28	39	23	9	0.2152
15	Rao, 2017 <sup>[28]</sup>	亚洲	HP	PCR	35	110	59	46	112	54	8	0.3975
16	Kitkumthorn, 2010 <sup>[29]</sup>	亚洲	PB	PCR-RFLP	35	40	3	27	47	20	9	0.9569

HP: 基于医院来源对照; PB: 基于社会来源正常对照。

HP: based on hospital source control; PB: based on social origin normal control.

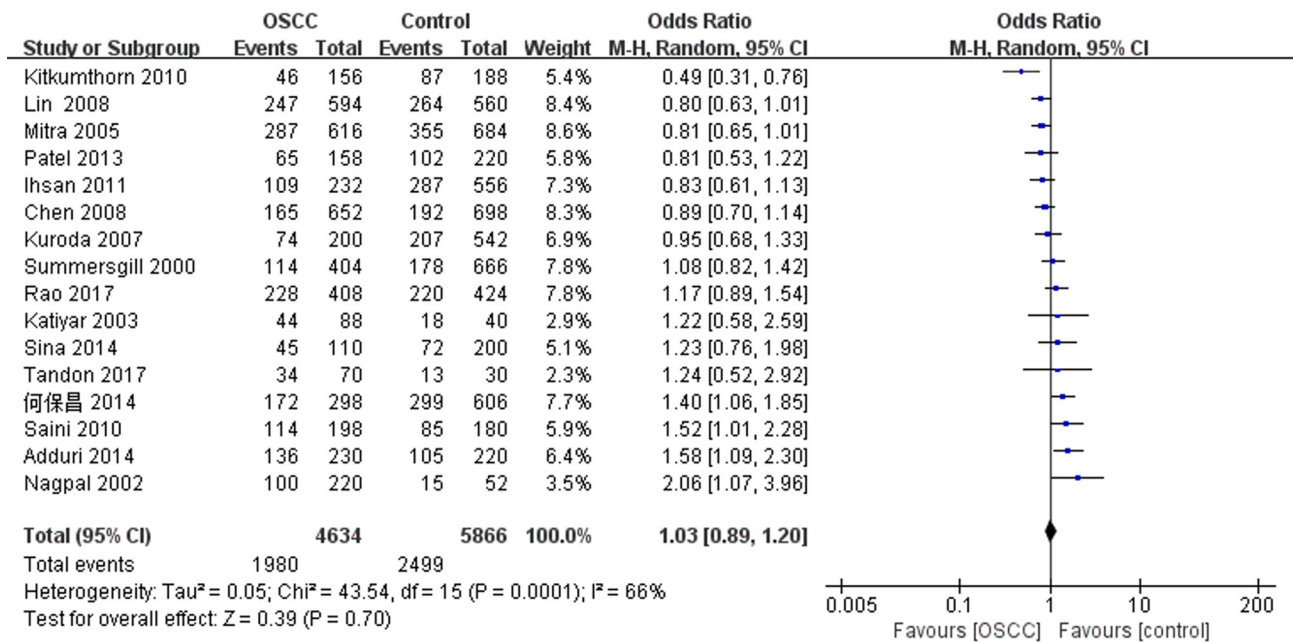


图2 Pro等位基因相对于Arg等位基因整体荟萃分析森林图

Figure 2 Meta-analysis forest map of Pro allele versus Arg allele



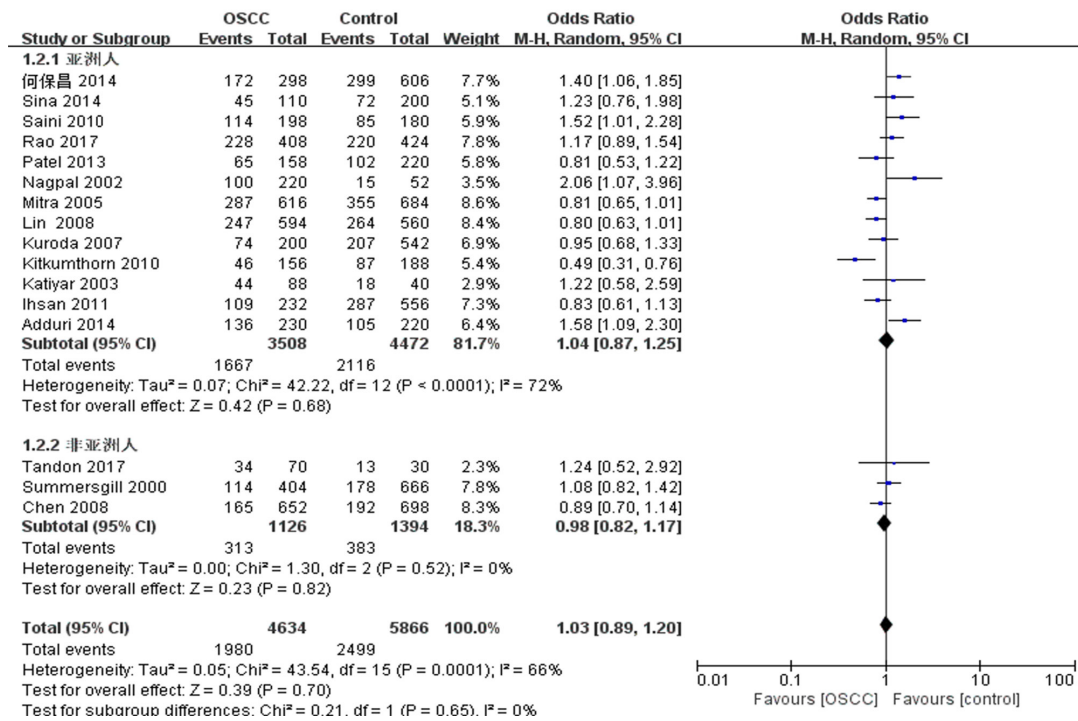


图3 Pro等位基因相对于Arg等位基因种族亚组分析森林图

Figure 3 Forest map of race subgroup analysis of Pro allele relative to Arg alleles

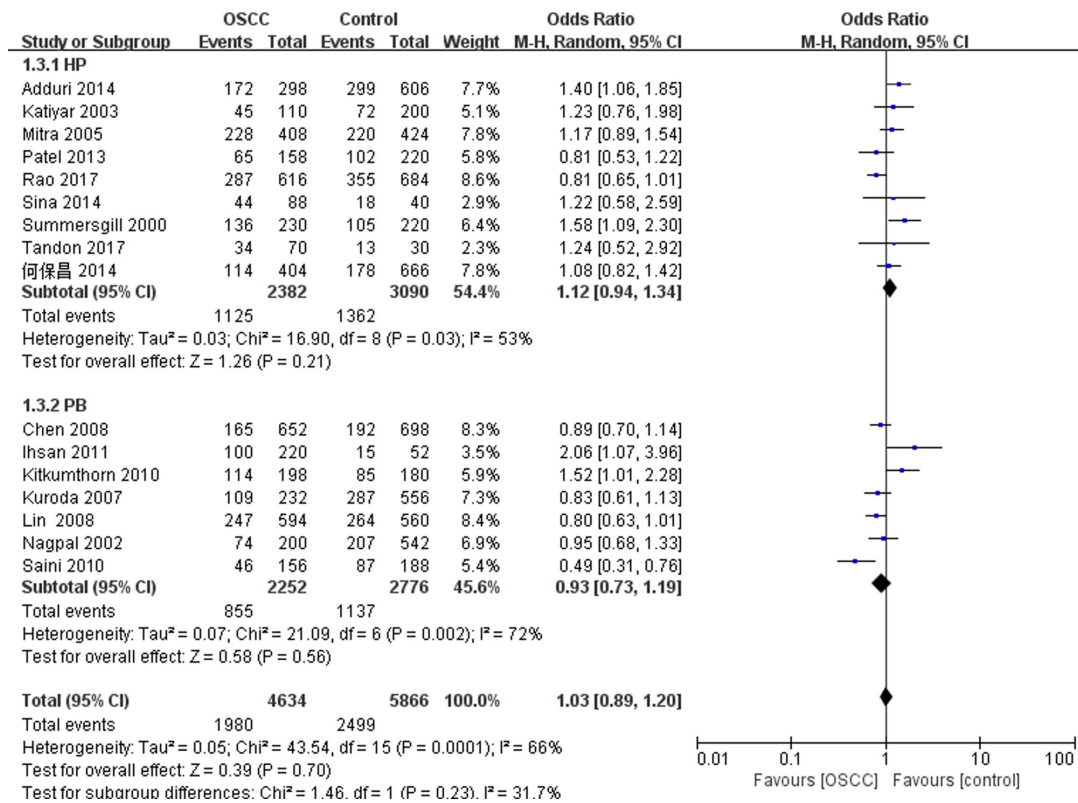


图4 Pro等位基因相对于Arg等位基因对照组来源亚组分析森林图

Figure 4 Forest map for source of control group of Pro allele relative to Arg allele

### 2.2.2 定量分析

应用STATA14软件对纳入的16篇研究中的5种基因模型进行荟萃分析(图2), 结果显示: 等位基因模型(Pro vs Arg) OR=1.03, 95%CI: 0.887~1.195; 显性模型(ArgPro + ProPro vs ArgArg) OR=0.957, 95%CI: 0.847~1.081; 隐性模型(ProPro vs ArgArg + ArgPro) OR=1.082, 95%CI: 0.835~1.401; 共显性模型(ProPro vs ArgArg) OR=1.059, 95%CI: 0.783~1.433; 共显性模型(ArgPro vs ArgArg) OR=0.946, 95%CI: 0.831~1.076; 超显性模型(ArgArg + ProPro vs ArgPro) OR=0.943, 95%CI: 0.842~1.055。提示p53基因密码子72位点多态性与口腔癌的易感性之间没有显著的相关性, 以种族和对照组来源做亚组分析, 得到的结果相似(表2)。

### 2.2.3 敏感性和发表偏移的评估

对等位基因以及各基因型间的分析同时运用固定效应和随机效应进行合并, 结果无明显差异。用RevMan5软件进行敏感性分析, 分别排除每一篇文章进行荟萃分析, 所有OR值变化不大, 结果稳定(表3)。

对各个基因模型应用STATA14软件采用Egger's 检验和Begg's漏斗图进行发表偏倚检测, 各模型的漏斗图都基本对称, 等位基因模型Pro vs Arg的Begg's漏斗图如图5所示。Egger's 检验(Pro vs Arg:  $P=0.216$ ; ArgPro + ProPro vs ArgArg:  $P=0.147$ ; ProPro vs ArgArg + ArgPro:  $P=0.712$ ; ProPro vs ArgArg:  $P=0.431$ ; ArgPro vs ArgArg:  $P=0.234$ ; ArgArg + ProPro vs ArgPro:  $P=0.988$ )结果显示:  $P>|t|$ 均大于0.05, 提示无明显发表偏倚(表2)。

表2 各遗传模型整体及亚组荟萃分析结果

Table 2 Meta-analysis results of the whole and subgroups of genetic models

基因模型	亚组	非均匀性检验		关联检验		运算模型	偏倚检验 (Egger)
		P	I <sup>2</sup> /%	OR (95%CI)	P		
等位基因模型(Pro vs Arg)	总计	<0.001	65.5	1.030 (0.887~1.195)	0.699	R	0.216
	HP	0.031	52.7	1.120 (0.940~1.335)	0.206	R	
	PB	0.002	71.6	0.932 (0.732~1.185)	0.564	R	
	亚洲	<0.001	71.6	1.040 (0.870~1.250)	0.678	R	
	非亚洲	0.523	0.0	0.980 (0.820~1.170)	0.817	R	
显性模型(ArgPro + ProPro vs ArgArg)	总计	0.050	40.0	0.957 (0.847~1.081)	0.480	F	0.147
	HP	0.315	14.2	1.053 (0.886~1.250)	0.560	R	
	PB	0.038	55.1	0.870 (0.732~1.033)	0.113	R	
	亚洲	0.028	47.7	0.955 (0.826~1.103)	0.530	R	
	非亚洲	0.356	3.1	0.957 (0.847~1.081)	0.743	F	
隐性模型(ProPro vs ArgArg + ArgPro)	总计	0.001	61.7	1.082 (0.835~1.401)	0.552	R	0.712
	HP	<0.001	69.3	1.097 (0.805~1.495)	0.558	R	
	PB	0.988	0.0	1.013 (0.672~1.525)	0.953	R	
	亚洲	0.016	57.3	1.271 (0.924~1.747)	0.140	R	
	非亚洲	0.013	62.6	0.866 (0.569~1.317)	0.501	R	
共显性模型(ProPro vs ArgArg)	总计	0.001	62.0	1.059 (0.783~1.433)	0.708	R	0.431
	HP	0.057	47.1	1.255 (0.894~1.763)	0.190	R	
	PB	0.003	70.3	0.839 (0.495~1.420)	0.512	R	
	亚洲	<0.001	69.3	1.066 (0.738~1.540)	0.734	R	
	非亚洲	0.839	0.0	1.018 (0.666~1.555)	0.936	R	

续表2

基因模型	亚组	非均匀性检验		关联检验		运算模型	偏倚检验 (Egger)
		P	I <sup>2</sup> /%	OR (95%CI)	P		
共显性模型(ArgPro vs ArgArg)	总计	0.450	0.1	0.946 (0.831~1.076)	0.400	F	0.234
	HP	0.497	0.0	1.006 (0.838~1.209)	0.947	F	
	PB	0.342	11.4	0.89 (0.742~1.068)	0.211	F	
	亚洲	0.379	6.7	0.942 (0.808~1.098)	0.444	F	
	非亚洲	0.343	6.6	0.956 (0.754~1.214)	0.713	F	
超显性模型(ArgArg + ProPro vs ArgPro)	总计	0.518	0.0	0.943 (0.842~1.055)	0.303	F	0.988
	HP	0.181	29.7	0.927 (0.794~1.082)	0.335	F	
	PB	0.854	0.0	0.961 (0.815~1.132)	0.633	F	
	亚洲	0.423	2.3	0.938 (0.824~1.067)	0.330	F	
	非亚洲	0.407	0.0	0.957 (0.76~1.206)	0.712	F	

R: 随机效应; F: 固定效应。

R: random effect; F: fixed effect.

表3 纳入研究的敏感性分析结果

Table 3 Sensitivity analysis results of included studies

纳入研究	异质性		总效应量	
	I <sup>2</sup> /%	P	OR	95%CI
何保昌, 2014 <sup>[14]</sup>	62	0.98	1.00	0.86~1.16
Tandon, 2017 <sup>[15]</sup>	68	0.74	1.03	0.88~1.19
Summersgill, 2000 <sup>[16]</sup>	68	0.74	1.03	0.87~1.21
Sina, 2014 <sup>[17]</sup>	67	0.8	1.02	0.87~1.19
Nagpal, 2002 <sup>[19]</sup>	64	0.96	1.00	0.87~1.16
Lin, 2008 <sup>[20]</sup>	65	0.51	1.05	0.90~1.23
Kuroda, 2007 <sup>[21]</sup>	68	0.65	1.04	0.88~1.22
Katiyar, 2003 <sup>[22]</sup>	68	0.75	1.03	0.88~1.19
Ihsan, 2011 <sup>[23]</sup>	67	0.56	1.05	0.90~1.23
Chen, 2008 <sup>[24]</sup>	67	0.59	1.05	0.89~1.23
Adduri, 2014 <sup>[25]</sup>	62	0.98	1.00	0.86~1.16
Patel, 2013 <sup>[26]</sup>	67	0.57	1.05	0.90~1.22
Mitra, 2005 <sup>[27]</sup>	65	0.51	1.05	0.90~1.23
Saini, 2010 <sup>[18]</sup>	64	0.96	1.00	0.86~1.17
Rao, 2017 <sup>[28]</sup>	67	0.81	1.02	0.87~1.20
Kitkumthorn, 2010 <sup>[29]</sup>	58	0.36	1.07	0.93~1.22

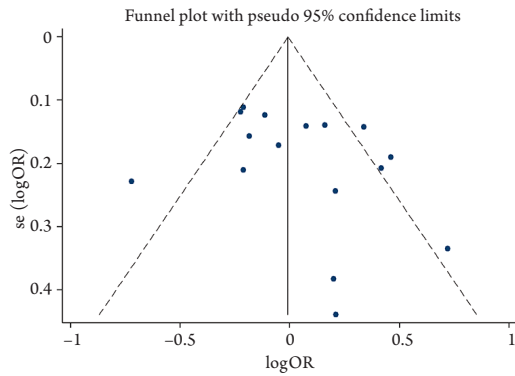


图5 Pro等位基因相对于Arg等位基因的Begg's线性回归模型漏斗图

Figure 5 Funnel plot of Begg's linear regression model of Pro allele relative to Arg allele

### 3 讨论

*p53*基因是最重要的抑癌基因之一, 定位于人类染色体17p13上, 在DNA损伤修复、细胞周期调控、细胞生长分化及细胞凋亡过程中发挥重要作用, 它的失活/突变是所有癌症中的常见形式<sup>[30]</sup>。其4号外显子的72号位点密码子具有CGT/CCT的单核苷酸多态性, 编码的氨基酸分别为脯氨酸(Pro)和精氨酸(Arg)<sup>[31]</sup>, 与肿瘤发生、发展关系最为密切的多态性就是该位点的精氨酸被脯氨酸取代, 这种突变可能导致肿瘤预后不良<sup>[32]</sup>。在对乳腺癌的研究<sup>[6]</sup>中, 发现携带至少1个Pro等位基因的个体比携带Arg等位基因的个体患乳腺癌的风险更高; 在对亚洲人群*p53*基因多态性与宫颈癌易感性的关联研究<sup>[7]</sup>中, ProPro基因型与ArgPro基因型会增加印度人群宫颈癌的风险, 但不影响中国、日本和韩国人群。Zhuo等<sup>[8]</sup>研究发现: *p53*基因的多态性是鼻咽癌的危险因素, Pro纯合子基因型可能显著增加鼻咽癌的风险, 而Arg纯合子基因型则会降低鼻咽癌的风险。Pro等位基因是食管癌的易感因素, Pro纯合子基因型使食管癌的患病风险显著增加<sup>[33]</sup>。这些荟萃分析都进一步证实了*p53*基因密码子Arg72Pro多态性是肿瘤发生发展的危险因素, 尤其是携带Pro等位基因的人群, 然而, 亦有研究<sup>[34]</sup>显示*p53*基因多态性与结直肠癌的发病率无直接关联。

吸烟、酒精摄入、HPV感染等是口腔癌的易感因素<sup>[2-3]</sup>, 随着分子病理及基因测序技术的进步与发展, 越来越多的研究聚焦基因多态性在肿瘤发生、发展过程中的作用, *p53*基因多态性也成为

了口腔癌危险因素研究的热点。多项研究<sup>[14,26,28-29]</sup>显示*p53*基因的多态性会增加口腔癌的易感性, 可能是口腔癌的危险因素之一, 而也有研究<sup>[15-16,18,20]</sup>认为*p53*基因密码子72位点的多态性与口腔癌的易感性之间没有显著关联性。尽管*p53*基因72密码子的多态性与口腔癌的易感性无关, 但ProPro纯合子基因型被认为是50岁以下人群患口腔癌及肿瘤定位的危险因素<sup>[17]</sup>。本研究纳入的16个研究经合并后, 6个模型的整体OR值分别为1.03、0.957、1.082、1.059、0.946、0.943, 提示*p53*基因密码子72位点的多态性与口腔癌的易感性无显著相关性; 且种族亚组分析及对照组来源亚组分析的结果提示亚洲与非亚洲、医院来源与社会来源在*p53*基因多态性与口腔癌易感性的关联性比较上亦没有显著差异, 结论与Tandon等<sup>[15-16,18,20]</sup>的研究一致, 也与之之前关于*p53*基因密码子72位点多态性与口腔癌易感性的关联性荟萃分析的文章<sup>[35]</sup>结论一致。但以往的研究只是纳入了国外的研究结果, 具有一定局限性, 且未排除不符合HWE检验的文献, 本研究囊括了国内外所有符合HWE检验的文献, 分析更加详尽、全面。

本研究中采用Egger's及Begg's检验方法对纳入研究的文献进行发表偏倚检验及敏感性分析, 在各种基因模型下P值均大于0.05, 均未发现明显的发表偏倚及数据偏差, 表明本研究结果可靠。但是本研究仍存在一定的局限性: 1) 研究样本量相对较少; 2) 仅关注了*p53*基因密码子72位点, 与之相关联的其他位点及其他基因多态性的研究未能深入; 3) 纳入研究组的个体吸烟、饮酒及HPV感染情况未能涉及, 局限了环境-基因交互作用因素与口腔癌易感性的研究。

综上所述, 本研究共纳入16项研究, 应用荟萃分析合并后并没有发现*p53*基因72密码子多态性与口腔癌的易感性之间存在显著相关性。但有必要进一步开展大规模、多中心、多种族的病例对照研究, 以期深入探讨潜基因-基因和基因-环境交互作用在口腔癌发生过程中与*p53*基因密码子72多态性之间的相互关系。

### 参考文献

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
2. Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer[J]. Oral Oncol, 2009,



- 45(4/5): 340-350.
- Goot-Heah K, Kwai-Lin T, Froemming GR, et al. Human papilloma virus 18 detection in oral squamous cell carcinoma and potentially malignant lesions using saliva samples[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(12): 6109-6113.
  - Kanapathipillai M. Treating p53 mutant aggregation-associated cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(6): 154.
  - Habyarimana T, Attaleb M, Mugenzi P, et al. Association of p53 codon 72 polymorphism with breast cancer in a Rwandese population[J]. *Pathobiology*, 2018, 85(3): 186-191.
  - Diakite B, Kassogue Y, Dolo G, et al. p.Arg72Pro polymorphism of P53 and breast cancer risk: a meta-analysis of case-control studies[J]. *BMC Med Genet*, 2020, 21(1): 206.
  - Zhou X, Gu Y, Zhang SL, et al. Association between p53 codon 72 polymorphism and cervical cancer risk among Asians: a HuGE review and meta-analysis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(10): 4909-4914.
  - Zhuo XL, Cai L, Xiang ZL, et al. TP53 codon 72 polymorphism contributes to nasopharyngeal cancer susceptibility: a meta-analysis[J]. *Arch Med Res*, 2009, 40(4): 299-305.
  - Drokow EK, Chen Y, Waqas Ahmed HA, et al. The relationship between leukemia and TP53 gene codon Arg72Pro polymorphism: analysis in a multi-ethnic population[J]. *Future Oncol*, 2020, 16(14): 923-937.
  - Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, et al. Genetic polymorphisms of TP53 (rs1042522) and MDM2 (rs2279744) and colorectal cancer risk: an updated meta-analysis based on 59 case-control studies[J]. *Gene*, 2020, 734: 144391.
  - Huang X, Wu F, Zhang Z, et al. Association between TP53 rs1042522 gene polymorphism and the risk of malignant bone tumors: a meta-analysis[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(3): BSR20181832.
  - Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
  - Royo JL. Hardy Weinberg equilibrium disturbances in case-control studies lead to non-conclusive results[J]. *Cell J*, 2021, 22(4): 572-574.
  - 何保昌, 陈法, 刘芳萍, 等. 福建地区口腔癌患者p53基因72密码子多态性与口腔癌易感性的研究[J]. *福建医科大学学报*, 2014, 48(6): 372-377.  
HE Baochang, CHEN Fa, LIU Fangping, et al. Study on codon 72 polymorphism of p53 gene and susceptibility to oral cancer in patients with oral cancer in Fujian[J]. *Journal of Fujian Medical University*, 2014, 48(6): 372-377.
  - Tandon N, Srivastava AN, Fatima N, et al. p53 Codon 72 gene polymorphism studies and p53 expression by immunohistochemistry in oral lesions as risk factor for malignancy[J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2017, 7(4): 243-246.
  - Summersgill KF, Smith EM, Kirchner HL, et al. p53 polymorphism, human papillomavirus infection in the oral cavity, and oral cancer[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2000, 90(3): 334-339.
  - Sina M, Pedram M, Ghojzadeh M, et al. P53 gene codon 72 polymorphism in patients with oral squamous cell carcinoma in the population of northern Iran[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2014, 19(6): e550-e555.
  - Saini R, Tang TH, Zain RB, et al. Significant association of high-risk human papillomavirus (HPV) but not of p53 polymorphisms with oral squamous cell carcinomas in Malaysia[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(2): 311-320.
  - Nagpal JK, Patnaik S, Das BR, et al. Prevalence of high-risk human papilloma virus types and its association with P53 codon 72 polymorphism in tobacco addicted oral squamous cell carcinoma (OSCC) patients of Eastern India[J]. *Int J Cancer*, 2002, 97(5): 649-653.
  - Lin YC, Huang HI, Wang LH, et al. Polymorphisms of COX-2 -765G>C and p53 codon 72 and risks of oral squamous cell carcinoma in a Taiwan population[J]. *Oral Oncol*, 2008, 44(8): 798-804.
  - Kuroda Y, Nakao H, Ikemura K, et al. Association between the TP53 codon72 polymorphism and oral cancer risk and prognosis[J]. *Oral Oncol*, 2007, 43(10): 1043-1048.
  - Katiyar S, Thelma BK, Murthy NS, et al. Polymorphism of the p53 codon 72 Arg/Pro and the risk of HPV type 16/18-associated cervical and oral cancer in India[J]. *Mol Cell Biochem*, 2003, 252(1-2): 117-124.
  - Ihsan R, Devi TR, Yadav DS, et al. Investigation on the role of p53 codon 72 polymorphism and interactions with tobacco, betel quid, and alcohol in susceptibility to cancers in a high-risk population from North East India[J]. *DNA Cell Biol*, 2011, 30(3): 163-171.
  - Chen X, Sturgis EM, El-Naggar AK, et al. Combined effects of the p53 codon 72 and p73 G4C14-to-A4T14 polymorphisms on the risk of HPV16-associated oral cancer in never-smokers[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(11): 2120-2125.
  - Adduri RS, Katamoni R, Pandilla R, et al. TP53 Pro72 allele is enriched in oral tongue cancer and frequently mutated in esophageal cancer in India[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114002.
  - Patel KR, Vajaria BN, Begum R, et al. Association between p53 gene variants and oral cancer susceptibility in population from Gujarat, West India[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(2): 1093-1100.
  - Mitra S, Sikdar N, Misra C, et al. Risk assessment of p53 genotypes and haplotypes in tobacco-associated leukoplakia and oral cancer patients from eastern India[J]. *Int J Cancer*, 2005, 117(5): 786-793.
  - Rao AKDM, Manikandan M, Arunkumar G, et al. Prevalence of p53

- codon 72, p73 G4C14-A4T14 and MDM2 T309G polymorphisms and its association with the risk of oral cancer in South Indians[J]. *Gene Rep*, 2017, 7: 106-112.
29. Kitkumthorn N, Yanatatsaneejit P, Rabalert J, et al. Association of P53 codon 72 polymorphism and ameloblastoma[J]. *Oral Dis*, 2010, 16(7): 631-635.
30. Li Z, Ni M, Li J, et al. Decision making of the p53 network: death by integration[J]. *J Theor Biol*, 2011, 271(1): 205-211.
31. Thomas M, Kalita A, Labrecque S, et al. Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(2): 1092-1100.
32. Katkoori VR, Jia X, Shanmugam C, et al. Prognostic significance of p53 codon 72 polymorphism differs with race in colorectal adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(7): 2406-2416.
33. 余倩, 李小林, 陆远强. p53 Arg72Pro基因多态性与食管癌相关性的Meta分析[J]. *实用肿瘤杂志*, 2020, 35(6): 534-541. YU Qian, LI Xiaolin, LU Yuanqiang. Meta analysis of the association between p53 Arg72Pro gene polymorphism and esophageal cancer[J]. *Journal of Practical Oncology*, 2020, 35(6): 534-541.
34. 辛大平, 郑佳佳. Meta分析p53基因第72位密码子多态性和结直肠癌的发病风险的关系[J]. *中国当代医药*, 2011, 18(1): 148-150. XIN Daping, ZHENG Jiajia. Meta analysis of the relationship between codon 72 polymorphism of p53 gene and the risk of colorectal cancer[J]. *China Modern Medicine*, 2011, 18(1): 148-150.
35. Lin YM, Shao J, Yin XH, et al. Meta-analysis results on the association between TP53 codon 72 polymorphism with the susceptibility to oral cancer[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1014.

**本文引用:** 李岚, 马健波, 罗锦, 方静怡, 张睿, 朱正鹏. p53基因密码子72多态性与口腔癌易感性的荟萃分析[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(7): 1727-1736. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.032

**Cite this article as:** LI Lan, MA Jianbo, LUO Jin, FANG Jingyi, ZHANG Rui, ZHU Zhengpeng. Relationship between p53 codon 72 polymorphism and oral cancer susceptibility: A Meta-analysis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(7): 1727-1736. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.032