

分子流行病学

研究与系统评价

Meta分析

王行环 郭 毅 主审
曾宪涛 任学群 主编



中国协和医科大学出版社

分子流行病学研究与系统 评价/Meta 分析

王行环 郭 毅 主审

曾宪涛 任学群 主编



中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

分子流行病学研究与系统评价/Meta 分析 / 曾宪涛, 任学群主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2018. 6

ISBN 978-7-5679-1072-0

I. ①分… II. ①曾… ②任… III. ①分子流行病学-研究-统计分析-应用软件 ②分子流行病学-系统评价-统计分析-应用软件 IV. ①R181.3-39

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 104537 号

分子流行病学研究与系统评价/Meta 分析

主 编: 曾宪涛 任学群
责任编辑: 田 奇

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260431)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京玺诚印务有限公司

开 本: 787×1092 1/16 开
印 张: 30.25
字 数: 550 千字
版 次: 2018 年 6 月第 1 版
印 次: 2018 年 6 月第 1 次印刷
定 价: 78.00 元

ISBN 978-7-5679-1072-0

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

分子流行病学研究与系统评价/Meta 分析

主 审 王行环 郭 毅
主 编 曾宪涛 任学群
副主编 耿培亮 张永刚 翁 鸿 李一荣

编 委 (按姓氏首字母排序)

曹 越 武汉大学中南医院
陈 硕 中国人民解放军总医院
范仲凯 锦州医科大学附属第三医院
方 程 武汉大学中南医院
耿培亮 武汉大学循证与转化医学中心
黄 笛 武汉大学中南医院
靳英辉 武汉大学中南医院
李一荣 武汉大学中南医院
李柄辉 河南大学淮河医院
李伟光 北京师范大学
刘小平 武汉大学中南医院
毛 智 中国人民解放军总医院
孟详喻 武汉大学中南医院
仇成凤 怀化市第一人民医院
任学群 河南大学淮河医院
谭力铭 怀化市第一人民医院
王朝阳 河南大学淮河医院
翁 鸿 武汉大学中南医院
熊 晶 武汉大学中南医院
谢文忠 开封市中心医院
杨智华 新乡医学院第一附属医院
曾宪涛 武汉大学中南医院
张永刚 四川大学华西医院

主 编 简 介

曾宪涛，男，湖北竹溪人，副主任医师、副教授、硕士生导师。现任武汉大学循证与转化医学中心副主任，武汉大学中南医院循证与转化医学中心副主任，武汉大学第二临床学院循证医学与临床流行病学教研室副主任，中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会副主任委员兼秘书长、青年委员会主任委员，中华预防医学会循证预防医学专业委员会常务委员、循证医学方法学组组长，中国标准化协会中医药标准化分会常务理事，中国医师协会循证医学专业委员会委员，中国研究型医院学会儿科学专业委员会常务委员兼副秘书长，中国研究型医院学会泌尿外科学专业委员会副秘书长，中国中医药信息研究会临床研究分会常务理事，中国康复技术转化及发展促进会精准医学与肿瘤康复专业委员会委员；《中国循证心血管医学杂志》常务编委，《中国循证医学杂志》《湖北医药学院学报》《现代泌尿外科杂志》《中国医学伦理学杂志》等期刊编委；*BMJ*、*Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 等近 20 本 SCI 期刊审稿专家，中华实用儿科临床杂志、中南大学学报医学版、药物流行病学杂志、武警医学等审稿专家。主持及参与国家重大专项课题及自然科学基金项目十余项，主编专著 4 部，副主编专著 3 部，参编专著 3 部。在 *Intensive Care Medicine*、*Oral Oncology* 等发表论文近 300 篇；参与获湖北省科技进步二等奖 1 项、十堰市科技进步三等奖 1 项。

任学群，男，河南正阳人，博士，主任医师，教授，博士生导师。现任河南大学医学院党委常务副书记，河南大学淮河医院党委书记，河南大学循证医学中心主任，中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会副主任委员，中国研究型医院学会微创外科学专业委员会委员，河南省抗癌协会常务理事，河南省抗癌协会胃癌专业委员会副主任委员，河南省预防医学会循证预防医学专业委员会副主任委员，河南省医学会普外专业委员会常务委员及胃肠外科学组副组长，河南省中西医结合学会循证医学专业委员会副主任委员，《中国内镜杂志》、《河南外科学杂志》常务编委，《腹腔镜外科杂志》《河南大学学报（医学版）》编委。长期从事消化道肿瘤及微创外科基础与临床研究，先后主持完成省部级以上科研项目 14 项。发表论文近百篇，出版著作 3 部。

前言

精准医学 (precision medicine) 自 2015 年由美国时任总统贝拉克·侯赛因·奥巴马提出以来,在国内外得到了广泛的讨论与推动。我国科技部从 2016 年的“十三五”国家重大科技专项中开始支持精准医疗专项项目,涵盖新一代临床用生命组学技术的研发,大规模人群队列研究,精准医学大数据的资源整合、存储、利用与共享平台建设,疾病防治方案的精准化研究和精准医疗集成应用示范体系建设这 5 大板块。当前精准医学尚无一致认可的定义,各个国家、学术机构及学者对其定义及内涵的阐释均有所差异。但一般认为狭义的精准医学是指以基因组学为基础,以精确寻找疾病的病因和治疗靶点为目的的医学研究。广义的则是指整合当前的基础研究、诊断学技术及循证医学知识,并结合病人生活环境和临床数据,对病人进行科学循证的健康咨询、健康教育以及对复杂疾病的科学管理;其特点为利用先进的医学知识和技术,识别出某一特殊类型患者(亚组人群),并精准判断其使用某种诊治手段的获益/风险效益比,从而实现精准的疾病分类和诊断,制定个性化的预防治疗方案。可以看出,无论何种定义及阐释,基因组学都是开展精准医学实践的重要基础之一。

有人说 20 世纪是分子生物学发生发展的世纪、21 世纪是生命科学的世纪。这均得益于日益发展的分子生物学理论及相关技术,而分子生物学不断应用于流行病学就形成了一门新的分支学科——分子流行病学 (molecular epidemiology)。分子流行病学是传统流行病学与分子生物学交汇融合而形成的新兴学科,其是采用先进的实验技术测定生物学标志,同时结合流行病学现场研究方法,从分子水平上阐述疾病的病因及相关影响因素,并提出相应防治措施的科学。一般认为,分子流行病学的研究范围为遗传因素与疾病病因、疾病危险因子致病机制的研究、疾病易感性的测定、疾病流行规律的研究和疾病防治措施的研究;而开展这一些的前提是需首先选择合适的生物标志 (biomarker)。基因诊断和基因分型是常用的方法之一,这也在某种程度上也就产生了遗传关联性研究 (genetic association study)。

近些年来,关于分子流行病学特别是遗传流行病学的研究进展迅速,这也是能够实施精准医学的重要前提工作基础。而如何将这些研究转化为可信的证据,进而获得实际意义就显得尤为重要。可以说,这类证据是促进人类基因组计划取得真正进展并最终在医疗和公共卫生实践中进行信息整合的关键。为了更好地进行证据的合成与转化,研究者们针对相关研究设计的特点开发了系列的报告规范,以确保能够报告必要的条目,从而利于使用者进行评价

及转化。系统评价与 Meta 分析作为证据合成的重要方法，自在生物医学领域使用以来就受到了研究者们高度的重视与欢迎，相关方法也在不断地进行更新和优化，在某种程度上成了当下研究者们需要掌握的一种重要方法。

正是基于这样的背景，我们组织编写了本书。本书以分子流行病学研究为主线，整合简要介绍了分子流行病学的相关知识、一些常用的数据库、原始研究的报告规范及方法学质量评价工具、开展系统评价与 Meta 分析的方法、系统评价与 Meta 分析的报告规范、注册平台、并结合实例进行了剖析，还介绍了 Stata、R、RevMan 和 Comprehensive Meta-Analysis 软件的使用，特别侧重介绍了遗传关联性研究及其系统评价/Meta 分析的相关知识。为了使读者能够更好地进行参考，我们还将建立专门的网站（<http://www.zengxiantao.com/me/>）提供下载本书所涉及的相关实例数据，便于读者使用。此外，有关 R 软件的更多内容推荐参阅曾宪涛和张超主编、由军事医科学出版社 2015 年出版的《R 与 Meta 分析》；有关 STATA 软件的更多内容推荐参阅曾宪涛和任学群主编、由中国协和医科大学出版社 2017 年出版的《应用 STATA 做 Meta 分析》；有关报告规范的更多内容推荐由孙凤主编、北京大学医学出版社 2015 年出版的《医学研究报告规范解读》。

通过本书的编写，我们也发现当前需要进行研究的问题。如对分子流行病学研究的方法学质量评价，尚无相关的工具；对这类研究系统评价与 Meta 分析报告，尚无专用的报告规范。但考虑到分子流行病学和遗传流行病学研究都是在经典的流行病学研究基础上发展出来的，因此可以根据各自的特点结合研究主题对已有的方法学质量评价工具进行修订后使用，故我们还是介绍了当前公认的应用度高的一些方法学质量评价工具。再者，基于同样的考虑，我们介绍了当前被推荐的一些系统评价与 Meta 分析报告规范。尽管如此，我们建议感兴趣的读者们能够开展相关研究进行工具和规范的研发。第三，需要说明的是，尽管全基因组关联性研究（Genome-wide association studies, GWAS）的 Meta 分析是我们都想去做，但考虑到最关键的数据无法获取，故本书只分析介绍了一个实例，未对相关软件进行介绍。当前能够执行 GWAS 的 Meta 分析的软件很多，如 Genome-wide complex trait analysis (GCTA) 软件、Genome-Wide Association Meta-Analysis (GWAMA) 软件、METAL 软件等，且能够执行 Meta 分析的编程软件是 SAS 和 R 也是可能执行 GWAS 数据的 Meta 分析的，感兴趣的读者可自行研究，也欢迎加入我们后续的编写工作。第四，尽管本书介绍了一些分子流行病学研究的相关数据库，但这类数据库是层出不穷的，随着时间进展有被淘汰的、亦有新出现的，因此建议读者根据使用时的具体情况进行参考。同时，介绍这些数据库也可以为感兴趣的读者研制类似的数据库提供借鉴，我们认为任何感兴趣的读者均可根据个人爱好和专业构建相关的数据库。

本书顺利付梓首先要衷心感谢中国协和医科大学出版社相关领导及编辑老师的大力支持

持、特别是田奇编辑做了大量的工作，同时要感谢本书的全体编写人员及审阅专家，正是两大团队付出的辛勤劳动使本书能够在保证质量的同时快速的与读者见面。再者，俗话说“巧妇难为无米之炊”，故我们要真诚的感谢本书编写过程中参阅系列专著及论文的作者们，正是有了这些作者们前期的心血结晶，本书才能够有内容可写、写的内容可用，并向这些研究者们致以最崇高的敬意。第三，本书的出版继续得到了王行环教授、郭毅教授、魏万林教授、杜亮社长、田国祥主任等一批专家的悉心指导，以及滕凤阳女士和桂裕亮先生在编写及校对过程中的联络工作，本书的出版还得到了国家重点研发计划“数字诊疗装备研发”课题“循证评价研究”（编号：2016YFC0106302）基金的支持。在此，谨向他们表达最诚挚的谢意！

人事有代谢，往来成古今！因此，本书的内容将会随着新知识、新方法的出现而发生内容滞后的现象，特别是随着新的方法和工具的出现而使得本书介绍的内容被淘汰。再者，尽管每位编者都尽了自己最大的努力，但囿于编者的水平及凡事不可能尽善尽美，总会有不足之处存在。故本书将会择期进行再版或修订。我们在一如既往的希望读者能够体谅的同时，真诚期待读者能够继续给出宝贵的意见与建议，便于我们再版时修订完善。您的意见可通过本书的专用网页<http://www.zengxiantao.com/me/>进行留言反馈给我们。

最后，期望本书能对您有所帮助！

曾宪涛 任学群

于珞珈山东麓

2018年1月26日

目 录

第一章 分子流行病学研究相关知识	1
第一节 分子流行病学的研究内容	3
第二节 分子流行病学的生物学标志	4
第三节 单核苷酸多态性	6
第四节 分子流行病学的研究设计	9
第五节 常用的技术方法	10
第六节 哈迪温伯格平衡	11
第二章 分子流行病学研究相关数据库介绍	17
第一节 PDGene 数据库	19
第二节 ImMunoGeneTics 数据库	21
第三节 Immuno Polymorphism 数据库	23
第四节 Human Gene Mutation 数据库	28
第五节 HuGE Navigator 数据库	30
第六节 PrognScan 数据库	33
第七节 PROGeneV2 数据库	38
第三章 分子流行病学研究报告规范	43
第一节 加强观察性流行病学研究报告质量规范	45
第二节 加强遗传学关联研究报告规范	49
第三节 肿瘤标志物预后研究报告规范	52
第四节 加强遗传风险预测研究规范	54
第五节 加强免疫基因组学研究的报告规范	57
第六节 加强传染性疾病的分子流行病学报告规范	59
第四章 分子流行病学研究方法学质量评价工具	65
第一节 方法学质量评价工具现状	67
第二节 随机试验的方法学质量评价工具	67
第三节 非随机试验的方法学质量评价工具	70

第四节	分析性研究的方法学质量评价工具	72
第五节	病例系列的方法学质量评价工具	74
第六节	诊断准确性试验方法学质量评价工具	76
第五章	分子流行病学研究系统评价/Meta 分析方法	79
第一节	系统评价/Meta 分析的内涵	81
第二节	系统评价/Meta 分析的制作步骤	84
第三节	Meta 分析的效应量与模型	90
第四节	Meta 分析的图形解读	92
第五节	基因表达基因芯片数据的 Meta 分析	94
第六章	遗传关联性研究的 Meta 分析方法	107
第一节	Meta 分析的分类及制作要点	109
第二节	Meta 分析中对 HWE 的处理	110
第三节	Meta 分析的异质性来源	110
第四节	Meta 分析的多重检验校正方法	114
第五节	Meta 分析基因模型的选择	118
第七章	分子流行病学研究系统评价/Meta 分析报告规范	127
第一节	报告规范的产生背景	129
第二节	系统评价与 Meta 分析优先报告条目	130
第三节	观察性研究 Meta 分析报告规范	132
第四节	人类基因组流行病学网络指南	134
第五节	PLoS One 遗传关联性研究 Meta 分析的清单	139
第六节	Sagoo 等的标准	140
第八章	分子流行病学研究文献检索方法	143
第一节	检索常用方法和途径	145
第二节	资源类型及检索策略设计	147
第三节	PubMed 数据库及实际操作举例	150
第四节	Embase 数据库及实际操作举例	158
第五节	SCI 数据库及实际操作举例	164
第六节	全文获取方案及注意事项	167
第九章	分子流行病学研究系统评价/Meta 分析选题	173
第一节	选题的基本要素	175
第二节	检索注册平台选题	176

第三节 选题实例剖析.....	183
第十章 PROSPERO 注册平台及示例	197
第一节 注册特点及范围.....	199
第二节 研究方案的组成及注册实例展示.....	202
第三节 注册平台的检索.....	221
第十一章 病因性研究系统评价/Meta 分析案例剖析	227
第一节 单核苷酸多态性与疾病易感性/严重程度	229
第二节 甲基化与疾病易感性/严重程度	238
第三节 基因多态性与药物功效.....	244
第四节 多重检验校正之假阳性结果报告率法.....	264
第五节 方法学研究.....	282
第六节 全基因组关联研究.....	293
第七节 基因芯片研究.....	332
第八节 基因多态性与疾病的诊断.....	338
第十二章 应用 Stata 软件实现 Meta 分析	347
第一节 Stata 软件操作简介	349
第二节 Stata 软件实现 Meta 分析的方法	353
第三节 数据准备及实现分析.....	360
第十三章 应用 R 软件实现 Meta 分析	375
第一节 程序包安装、加载及卸载.....	377
第二节 数据集创建、读取与图形参数设定.....	382
第三节 应用 meta 程序包实现	389
第四节 应用 metafor 程序包实现	400
第五节 应用 rmeta 程序包实现	418
第六节 应用 MetaOmics 程序包	426
第十四章 应用非编程软件实现 Meta 分析	433
第一节 应用 RevMan 5.3 软件实现	435
第二节 应用 Comprehensive Meta-Analysis 软件实现	451

第一章

分子流行病学研究相关知识

第一节 分子流行病学的研究内容

一、分子流行病学的内涵

流行病学是调查人群中疾病和健康分布，探索影响因素，并由此制定预防措施的一门学科。其在疾病预防、治疗及危险因素研究方面起着重要作用。随着生物学技术尤其是分子生物学技术的发展，其已经渗透到医学领域的各个方面。分子生物学不断应用于流行病学，并由此形成了一门新的分支学科——分子流行病学（molecular epidemiology）。分子流行病学是传统流行病学与分子生物学交汇融合而形成的新兴学科。

血清流行病学是流行病学的一个重要分支，它是通过研究血清中各种成分的出现和分布，进而阐明人群中疾病和健康的分布及影响因素，同时采用血清学方法来评价预防控制效果。与此不同的是，分子流行病学是采用先进的实验技术测定生物学标志，同时结合流行病学现场研究方法，从分子水平上阐述疾病的病因及相关影响因素，并提出相应防治措施的科学。可从以下几个方面去理解：

1. 分子流行病学是传统流行病学与分子生物学技术间的一门交叉学科。

2. 其主要研究对象是生物学标志。

3. 与传统流行病学不同的是，其还研究暴露因子在疾病发生过程中的作用，进而测量易感性标志，提出预防措施。

二、分子流行病学的应用范围

（一）分子流行病学在传染病上的应用

分子流行病学不仅从分子水平对病原微生物进行分类，还分析病原微生物的遗传结构、遗传关系以及病原体分布规律。此外，分子流行病学还用于机体易感性研究。其最突出优势是可快速、准确发现传染源并查清楚传播途径，这有利于预防、治疗策略的制定，防止传染病的流行。

（二）分子流行病学在非传染病上的应用

分子流行病学主要从分子水平阐述非传染病的病因和发病机制等。其用于肿瘤研究的方法主要通过三种标志物的检测：暴露标志（如黄曲霉素、亚硝胺等）、效应标志（如 p53 基因的异常表达等）和易感性标志（如多态性、表观遗传等）。目前国内肿瘤研究多采用分子流行病学进行肿瘤相关基因的研究。同时，分子流行病学在遗传及代谢性疾病上也被广泛用于研究相关有害基因及遗传规律、筛检高危病人和优生优育等。

三、分子流行病学的研究范围

(一) 疾病病因的探讨

疾病的发生与环境因素和遗传因素都紧密相关。以遗传因素为主的疾病通常与基因相关，而很多以环境因素为主的疾病，也要从基因方面去探索其发生，因为环境因素可通过引起机体基因突变或异常表达来造成疾病的发生。由此看来，分子流行病学在这方面的研究上起着非常重要的作用。

(二) 疾病危险因子致病机制的研究

分子流行病学在研究环境与机体内的致病因子的同时，还研究导致疾病发生的危险因素，分析危险因素从暴露开始至疾病发生过程的每个环节。

(三) 疾病易感性的测定

机体对疾病存在一定的感受性，称之为易感性。随着分子生物学与免疫学的发展，相关研究发现，机体对很多疾病都存在易感性，且其往往与机体的特定基因型、序列或表达产物有关。

(四) 疾病流行规律的研究

这方面研究最多的是传染病。在传染源、传播途径、传播范围的探索方面，分子流行病学可以发挥无与伦比的作用。

(五) 疾病防治措施的研究

由于分子流行病学对确定传染源、传播途径和传播范围方面更加迅速、准确，所以其对传染性疾病控制更有针对性。同时，分子流行病学不仅研究疾病相关危险因素，还研究其在疾病发生中的作用过程，这为制定非传染性疾病的预防措施提供了科学的基础。

四、分子流行病学研究的前提

开展分子流行病学研究，首先需选择合适的生物标志（biomarker）。在生物标志物的使用过程中，需确定标志物在暴露到疾病这一过程中所处的位置，因此，分子流行病学研究设计中不仅要知晓生物标志物种类，还要选择适宜的生物标志物，这是开展分子流行病学研究的基本前提。

第二节 分子流行病学的生物学标志

一、生物学标志的选择

适宜的生物学标志应具备以下三个良好特性：

1. 关联性 生物学标志与暴露和疾病之间存在统计学方面联系。
2. 敏感性 选定的生物学标志能够正确的将实际暴露或患病的人划定为暴露或疾病的

人，并能够计算其所占百分比。

3. 特异性 选定的生物学标志能够正确的将实际没有暴露或疾病的人划定为未暴露或未患病的人，并计算百分比。适宜的生物学标志，其变异性越小越好。在实际情况下，一些变异不可避免，但由于变异性与敏感性和特异性有关联，因此在多个可供选择的生物学标志中，应该选择敏感性和特异性高，与暴露和疾病关联紧密的标志物。总的来说，生物学标志应具备以下特性：分子特性、时相特性、个体内变异、个体间变异、群体间变异和储存变异。分子流行病学研究多采用分子生物标志，如核酸、蛋白质、抗体、脂类等。

二、生物材料的选择

检测生物学标志，需要采集生物材料。选择的生物学材料首先能够检测出要测量的生物学标志，且生物学标志含量要与暴露水平或疾病程度存在统计学方面的关联。其次，选择的生物学材料要容易获得，即易获得性。此外，适宜的实验环境也是进行生物学标志检测需要考虑的重要问题。

三、生物标志的种类

生物标志是可以测量的、能代表生物结构和功能的大分子物质，包括细胞的、生物化学的、免疫的或分子的改变。总体上分为三类：暴露标志（exposure biomarker）、效应标志（effect biomarker）和易感性标志（susceptibility biomarker）。

（一）暴露标志

暴露标志是与疾病或健康状态有关的暴露因素的生物标志。根据内外进入机体前后状态可分为外暴露标志和内暴露标志；根据与 DNA 相互作用与否，又可分为基因毒性致癌物暴露标志物和非基因毒性致癌暴露标志物。

1. 外暴露标志 主要指暴露因素进入机体之前的标志，如微生物、毒素、粉尘、烟雾、化学致癌物等。

2. 内暴露标志 是指暴露因素进入机体之后的标志。对于传染性疾病，内暴露标志包括感染状况、抗原抗体检测和病原体基因监测；对于慢性非传染性疾病，内暴露标志包括内暴露剂量和生物效应剂量。

3. 基因毒性致癌物暴露标志物 常见的致癌物修饰 DNA 碱基的 DNA 加合物包括顺铂加合物、黄曲霉毒素鸟苷加合和 8-羟基脱氧鸟苷和多环芳烃来源加合物。DNA 加合物不仅可以用来作为分子暴露标志物，也可作为效应标志物，用来评价致癌物的基因毒性。目前，血清蛋白和血红蛋白已被广泛用于暴露标志物研究。

4. 非基因毒性致癌暴露标志物 非基因毒性致癌物一般不直接结合到 DNA 分子上就可发挥作用，其主要通过细胞毒性和促进有丝分裂的方式导致癌症的发生。这类物质包括雌激素、环孢毒素和己烯雌酚等。

(二) 效应标志

效应标志是机体暴露后能反映生化、生理或其他方面的变化的物质。对于传染病而言，效应标志是酶学、免疫指标和病原体基因方面的变化；对于慢性非传染性疾病，效应标志主要是癌基因激活、点突变和染色体异常。

- 1. 染色体损伤致突变物可导致染色体和染色单体畸变。染色体畸变易导致环形染色体、无着丝粒染色体片段和双着丝粒染色体的出现。染色单体畸变则包括染色体内交换、外交换和断裂。Sorsa 等的研究表明染色体畸变率似乎与癌症的发生风险存在联系。
- 2. 姐妹染色体交换与染色体畸变相比，其在评价致癌突变物方面更敏感、快速和简单。
- 3. 微核无着丝粒染色体片段聚集或整个染色体在复制后期的移动期间被滞留易导致微核的出现，因此微核存在被认为有染色体畸变发生。
- 4. 非整倍体是指机体细胞内的染色体数目是典型单倍体的多倍数。在发生癌症的机体内常发现非整倍体。
- 5. 癌基因激活和抑癌基因失活都可导致癌细胞无法控制的繁殖。P53 是最常见的抑癌基因。

(三) 易感性标志

易感性标志是反映机体对疾病发生、发展敏感程度的指标。通常选择易感基因和免疫学指标作为易感测定标志。癌症易感性与以下几种因素相关。

- 1. 代谢差异 一般情况下，致癌物都需要通过代谢进行激活，进而发生作用。研究发现，代谢激活能力强的机体患癌症的风险较高。
- 2. DNA 修复 由于 DNA 修复泛白的遗传缺陷，光敏性皮炎机体接触紫外线暴露后患皮肤癌的风险性增加。
- 3. 异常的原癌基因或肿瘤抑制基因表达。癌症的发生与遗传易感性或与肿瘤细胞增殖分化相关的抑制基因的遗传突变有关。

这里重点介绍与易感性有关的两个概念：遗传多态性标志物——单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 和表观遗传。表观遗传是指 DNA 序列未发生变化，但基因表达却发生了可遗传的改变。目前研究最充分的表观遗传是 DNA 甲基化。SNP 是遗传关联研究使用最为广泛的检测指标，也是数量最多的，故下述单独列出介绍。

第三节 单核苷酸多态性

一、单核苷酸多态性的内涵

基因多态性是指在一个生物群体中，同时或经常存在两种或多种不连续的变异型或基因