

肝素酶与恶性肿瘤淋巴结转移的相关性评价

蔡恒毅^{1,2}, 郭贵海^{1△} (1. 南昌大学第一附属医院消化内科 330006; 2. 江西省九江县血吸虫防治站 332100)

【摘要】 目的 采用 Meta 分析方法系统评价肝素酶与恶性肿瘤淋巴结转移的关系。**方法** 通过电子检索与手工检索等途径全面收集有关肝素酶与恶性肿瘤淋巴结转移关系的符合纳入标准的文献,限于中文和英文,截止日期为 2009 年 10 月。在纳入的研究中包括:以研究肝素酶与恶性肿瘤淋巴结转移的关系;术前未进行化疗和放疗,均有病理诊断作为金标准对照;提供的数据完整,能得到四格表资料。所有数据使用 RevMan Manager 4.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 关于肝素酶与恶性肿瘤淋巴结转移关系的文献共检出 156 篇,其中符合纳入标准的共 38 篇,英文 3 篇,中文 35 篇。38 项研究经 Meta 分析显示,肝素酶检测对判断恶性肿瘤淋巴结转移的合并灵敏度为 76.0%,合并特异度为 58.8%;合并阳性预测值为 67.3%;合并阴性预测值为 68.7%;合并阳性似然比为 +LR=1.84;合并阴性似然比为 -LR=0.54;合并比值比(OR)为 6.26,95%可信区间 5.18~7.57。**结论** 肝素酶对判断恶性肿瘤淋巴结转移的敏感度较高,且有较高的阴性预测值,肝素酶的表达与恶性肿瘤淋巴结转移呈正相关。

【关键词】 肝素裂合酶; 肿瘤; 淋巴转移; Meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.01.022 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)01-0049-03

Systematic evaluation to relationship between heparanase and carcinoma lymph node metastasis CAI Heng-yi^{1,2}, GUO Gui-hai^{1△} (1. Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital, Nanchang University, Jiangxi 330006, China; 2. Jiujiang County Schistosomiasis Control Station, Jiujiang, Jiangxi 332100, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the relationship between heparanase and the cancer lymph node metastasis by means of a systematic evaluation. **Methods** By ways of electronic and manual searches, we collected comprehensively English and Chinese literatures about the relationship between heparanase and the cancer lymph node metastasis, which were published before October in 2009. The researches included the relationship between heparanase and the cancer lymph node metastasis, without preoperative chemotherapy and radiotherapy. All had the pathological diagnosis as gold standard, provided the data integrity and got fourfold table information. All data were performed Meta analysis with the software RevMan Manager 4.2. **Results** The number of the literature about the relationship between heparanase and the cancer metastasis was 156 in all. Among them, there were 38 papers conforming to the including criteria, 3 in English and 35 in Chinese. The Fourfold table data in 38 researches were performed Meta analysis by using the software RevMan Manager 4.2. The results showed that the pooled sensitivity (SEN): 76.0%; the pooled specificity (SPN): 58.8%; the positive predictive value (+PV): 67.3%; the negative predictive value (PV): 68.7%; the positive likelihood ratio (+LR): 1.84; the negative likelihood ratio (-LR): 0.54; the pooled odd ratio (OR): 6.26; the 95% confidence intervals (CI): (5.18, 7.57). **Conclusion** Heparanase is sensitive to determine lymph node metastasis of malignant tumors, and there is also a high negative predictive figure. Expression in lymph node metastasis and malignant tumors shows the positive interrelation.

【Key words】 heparin lyase; neoplasms; lymphatic metastasis; meta-analysis

在我国,恶性肿瘤的发病率呈逐年上升的趋势,而恶性肿瘤的早期诊断与治疗虽然最好,但是限于我国的医疗卫生水平、经济原因以及人们自我健康意识的限制,很多恶性肿瘤患者就诊时多已错过了早期治疗的时机,因而在治疗前能否较为准确地判断恶性肿瘤是否发生了转移十分重要。以往大多是在手术中根据术中所见以及冷冻病理切片来判断,增加了手术的不确定性以及手术的风险。所以若能在术前通过某些检查来确定患者肿瘤是否转移,则可以明显减轻患者精神上和经济上的负担。近些年有不少研究机构和学者已经开始关注肝素酶与肿瘤扩散之间的关系,并且进行了研究,得到一些结果。循证医学是近 10 年来在临床医学领域迅速发展起来的一门新兴临床学科,它的出现使得临床医学研究和临床实践发生了巨大变化,其思维模式和方法为收集临床治疗证据以及对证据的分析提供一种崭新的方法论。本文依据这些研究成果,从循证医学的角度对肝素酶的表达与恶性肿瘤淋巴结转移的关系进行了系

统评价,并根据肝素酶的生物学特性对肿瘤转移和扩散的预防以及肿瘤的临床治疗提供理论依据和指导。

1 资料与方法

1.1 资料收集 纳入时仅考虑原始文献的设计类型和发表语种,不考虑样本含量和检测指标,尽可能全面收集现有的文献。

1.2 纳入标准与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)研究肝素酶与恶性肿瘤转移关系的文献;(2)术前未进行化疗和放疗,均有病理诊断作为金标准对照;(3)提供的数据完整,能得到四格表资料。

1.2.2 排除标准 (1)仅研究肝素酶与肿瘤关系的文献;(2)无对照或数据不完整的文献,仅仅解释肝素酶的产生机制。

1.3 文献检索 本研究通过电子检索和手工检索获取原始文献。

1.3.1 电子检索 (1)光盘检索:中文生物医学文献数据库(2000~2009);(2)Internet 检索:PubMed、中国学术期刊全文

△ 通讯作者, E-mail: guoguihai@163.com.

数据库(CNKI, 2000~2009)、万方数据库(2000~2009)和维普数据库(2000~2009)。

1.3.2 手工检索 手工检索与肿瘤相关的中文杂志:《中华消化杂志》和《临床胃肠病学和肝脏病学》等。

1.3.3 追踪查询 从检出文献的参考文献中追踪查询。

1.4 检索策略 以关键词“heparanase”、“cancer metastasis”联合检索 PubMed 数据库,以中文关键词“肝素酶”分别与“肿瘤扩散”、“肿瘤转移”和“癌转移”联合检索中文生物医学文献数据库、万方数据库、维普数据库,手工检索相关文献。检索日期截止于 2009 年 10 月,语种限于中文和英文。

1.5 资料筛选、提取与评价过程

1.5.1 初筛 阅读所有检索到的文献题目与摘要,排除明显不符合纳入标准及重复的文献。

1.5.2 全文筛选 获取初筛后拟纳入文献的全文,逐篇阅读全文,根据纳入和排除标准最后确定纳入的文献。

1.5.3 文献质量评价 评价标准:(1)是否有病理诊断作为金标准;(2)是否与“金标准”进行了独立的对照;(3)是否采用盲法;(4)是否连续纳入研究对象;(5)是否提供可供计算灵敏度、特异度、似然比、预测值的数据。用简单评估法对纳入的文献进行质量分级评价:A 级为符合以上所有标准;B 级为以上质量评价标准中有(3)(4)中一条或两条未采用或不清楚,存在中度偏倚的可能性;C 级为缺乏评价标准中(1)合并或不合并其他评价标准的缺失,存在高度偏倚的可能性。

1.5.4 资料提取 对最后纳入的每篇文献数据进行收集整理并用四格表描述。

1.5.5 应用 RevMan Manager 4.2 软件对资料进行合并及异质性检验 检验统计量为 P 值, $P > 0.05$ 为异质性无统计学意义, $P \leq 0.05$ 为异质性有统计学意义。若数据异质性无统计学意义,则采用固定效应模型,反之采用随机效应模型,计算相对危险度(OR)值及 95% 可信区间、合并敏感度、合并特异度、合并阳性预测值、合并阴性预测值、合并阳性似然比、合并阴性似然比。

2 结 果

2.1 关于肝素酶与恶性肿瘤淋巴结转移关系的文献共检出 156 篇,通过阅读全文,其中符合纳入标准的共 38 篇,英文 3 篇,中文 35 篇。所纳入的 38 项研究均未说明是否采用盲法,都有病理诊断作为金标准对照,其中有 4 项研究的病例未说明是否为连续性病例,其余均为连续性病例,按文献评价标准均为 B 级,病例组总数 1 472 例,对照组总数 1 320 例。

从文献所研究的具体问题来看,有 11 篇文献探讨了肝素酶与胃癌淋巴结转移的关系,4 篇探讨了肝素酶与食管癌淋巴结转移的关系,4 篇探讨了肝素酶与大肠癌淋巴结转移的关系,3 篇探讨了肝素酶与肝癌淋巴结转移的关系,3 篇探讨了肝素酶与胰腺癌淋巴结转移的关系,3 篇探讨了肝素酶与宫颈癌淋巴结转移的关系,3 篇探讨了肝素酶与卵巢癌淋巴结转移的关系,3 篇探讨了肝素酶与乳腺癌淋巴结转移的关系,2 篇探讨了肝素酶与肺癌淋巴结转移的关系,另各有 1 篇探讨了肝素酶与喉鳞状细胞癌、肾细胞癌淋巴结转移的关系。对所纳入的文献进一步分析,其中有 18 篇文献单用免疫组化法检测肝素酶,有 9 篇文献单用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测肝素酶,有 6 篇文献单用原位杂交法检测肝素酶,3 篇文献采用免疫组化法联合原位杂交法检测肝素酶,2 篇文献采用免疫组化法联合 RT-PCR 检测肝素酶。关于肝素酶检测结果的判断只有 3 篇采用半定量表述,其余均为定性检测。有 6 篇文献描述肝素酶的表达与肿瘤的组织分化程度负相关,另有 6 篇文献则描述

肝素酶的表达与肿瘤的组织分化程度无关。

2.2 统计学分析结果

2.2.1 对 38 篇有关肝素酶与恶性肿瘤淋巴结转移研究结果进行合并,所纳入研究的异质性有统计学意义($P < 0.05$),合并 OR 值为 6.26,95% 可信区间为 5.18~7.57。经计算分析,合并灵敏度为 76.0%,合并特异度为 58.8%,合并阳性预测值为 67.3%,合并阴性预测值为 68.7%,合并阳性似然比为 $+LR = 1.84$,合并阴性似然比为 $-LR = 0.54$ 。

2.2.2 纳入分析的 38 篇文献特征 所纳入的研究均未说明是否采用了盲法,有 4 项研究的病例未说明是否为连续病例,其中文献[1-3]作者的研究显示,肝素酶的表达与恶性肿瘤淋巴结转移无关($P > 0.05$),其余研究均显示肝素酶的表达与恶性肿瘤淋巴结转移呈正相关。文献[4-5]的进一步研究显示肝素酶的表达与生存期呈负相关。另有文献研究显示,肝素酶的表达与组织分化程度相关^[3,6-10];而与组织分化程度无关^[11-15]。

结果表明,肝素酶对判断恶性肿瘤淋巴结转移的灵敏度较高,且有较高的阴性预测值,肝素酶的表达与恶性肿瘤淋巴结转移呈正相关。

3 讨 论

3.1 本研究特点 关于肝素酶与肿瘤淋巴结转移的关系探讨是近些年才开始的,既往少见类似的研究。本系统评价结果显示,肝素酶的表达与恶性肿瘤淋巴结转移的相关性灵敏度为 75.4%,肝素酶的高表达与恶性肿瘤淋巴结转移的发生密切相关(OR=6.3,95% 可信区间为 5.18~7.66)。大量基础研究结果也给予肝素酶与恶性肿瘤淋巴结转移之间联系的病理生理学依据:肝素酶能降解细胞外基质,通过降解基底膜和细胞外基质中的硫酸乙酰肝素蛋白多糖链,破坏限制肿瘤转移的屏障;并释放活性物质,促进肿瘤新生血管的生成,促进肿瘤细胞的转移。

本研究所纳入的 38 篇文献中有 25 篇是关于消化系统肿瘤与肝素酶的关系,其中 11 篇是关于胃癌与肝素酶的关系,这一方面可能是由于胃癌等消化系统肿瘤发病率高,引起人们的关注度高,但也不能排除在其他系统肿瘤的相关研究中出现了阴性结果而未报道的可能。

3.2 本研究的局限性 虽然本研究表明肝素酶的表达与恶性肿瘤淋巴结转移密切相关,且有充分的病理生理学依据证明这种联系。但由于所纳入文献的研究方法、质量等因素,这种联系并非绝对可靠。

首先,本研究分析的是肝素酶作为恶性肿瘤淋巴结转移的病因学研究,其最好的证据是对公认的来源于基于同质的随机对照研究进行的 Meta 分析;是前瞻性队列研究的相关 Meta 分析;是回顾性病例对照研究的相关 Meta 分析。但因原始文献设计类型的限制,本研究所纳入的均为病例对照研究。

其次,所纳入的文献对肝素酶的检测方法不一致,其中有 18 篇文献单用免疫组化法检测肝素酶,有 9 篇文献单用 RT-PCR 法检测肝素酶,有 6 篇文献单用原位杂交法检测肝素酶,3 篇文献采用免疫组化法联合原位杂交法检测肝素酶,2 篇文献采用免疫组化法联合 RT-PCR 检测肝素酶。关于肝素酶检测结果的判断只有 3 篇文献采用半定量表述,其余均为定性检测。检测方法的不同可能影响结果的判断。

最后,所纳入的研究均未说明是否采用了盲法,有 4 项研究的病例未说明是否为连续病例,致使本研究结果有潜在的偏倚可能;所纳入的 38 项研究年限跨度达 9 年,且均为独立研究,在此期间肝素酶的检测技术有了较大进步,其检测结果的灵敏度和特异度都有了较大提高,因此本研究可能存在系统误差。

3.3 展望 免疫组化和原位 PCR 等方法常因取材部位、取样大小、非特异性反应及人为因素等造成较大误差,且必须在手术中取材,致使肝素酶的检测在临床应用中受到限制。酶联免疫吸附试验定量检测血清肝素酶的方法只需抽取静脉血,其检测系统和操作方法较稳定,在准确性和稳定性上具备很大优势^[16]。酶联免疫吸附试验定量检测血清肝素酶方法的建立及应用将使肝素酶检测对恶性肿瘤淋巴结转移的诊断灵敏度和特异度进一步提高,其误差将会缩小,而且随着多中心联合研究的开展,其研究结果的可靠性也将有所提高。

参考文献

[1] Lu ZL, Zhang WM, Xiao G, et al. Study of expression of CD138 and heparinase in hepatocellular carcinoma by tissue microarray[J]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2006, 35(2):82-86.

[2] Kim AW, Xu X, Hollinger EF, et al. Human heparanase-1 gene expression in pancreatic adenocarcinoma[J]. J Gastrointest Surg, 2002, 6(2):167-172.

[3] 韦露薇,李力,张伟,等.乙酰肝素酶 mRNA 在卵巢上皮性肿瘤中的表达及其临床病理相关性研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2008, 9(3):196-198.

[4] 孙元水,叶再元,赵仲生,等.胃癌组织中肝素酶和血管生长因子-C 的表达及其临床意义[J]. 中华消化杂志, 2005, 25(7):413-416.

[5] 茹国庆,赵仲生,汤琪乐,等. Syndecan-1 和乙酰肝素酶 mRNA 表达与胃癌转移和预后的关系[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(15):1062-1064.

[6] 李云程,赖丹,殷泽登,等.肝细胞生长因子和乙酰肝素酶在喉鳞状细胞癌组织中的表达及其临床意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 23(3):97-101.

[7] 史良会,陈晓鹏,赵国海,等.胃癌组织中类肝素酶 mRNA 表达及与 VEGF-D 的关系[J]. 中国肿瘤临床, 2006, 33(13):731-733.

[8] 王顺祥,李建,吴晓慧,等. HPA 与 CXCR4 的表达及其与肝癌浸润转移的关系[J]. 肿瘤, 2007, 27(4):294-297.

[9] 郑晓东,毛大华. 乙酰肝素酶在乳腺癌浸润性导管癌中的表达及意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2009, 34(1):30-32.

[10] 刘真真,张恒伟,魏冰,等. 乙酰肝素酶在乳腺癌组织中的表达与肿瘤血管形成及预后的关系[J]. 癌症, 2004, 23(11):1342-1345.

[11] 陈岳明,张卫英,裘春宁,等. 肝素酶在胃正常组织、胃腺瘤和胃癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2005, 9(2):230-232.

[12] 蔡永国,房殿春,杨仕明,等. 肝素酶 mRNA 在胃癌组织中的表达及其与 c-met 表达的关系[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(12):974-978.

[13] 姚宏,赵玛丽,魏正俐,等. 肝素酶、碱性成纤维生长因子与大肠癌转移和预后的关系[J]. 中国药物与临床, 2005, 5(10):742-746.

[14] 于敏,李妹玉,于湛,等. 肝素酶和碱性成纤维细胞生长因子与非小细胞肺癌转移和预后的关系[J]. 中华病理学杂志, 2005, 34(1):36-41.

[15] 牛菊敏,修晓新,张淑兰. 乙酰肝素酶在子宫颈癌组织中的表达与肿瘤转移及血管形成的关系[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(15):2091-2093.

[16] 田曙光,虞立霞,李素波,等. 酶联免疫吸附试验定量检测血清肝素酶方法的建立及应用[J]. 生物技术通讯, 2009, 20(4):545-547.

(收稿日期:2010-08-10)

(上接第 48 页)

家 HPV 52、58 亚型感染更为常见。有资料显示,桂西地区最常见的 HPV 基因型依次为 16、58、11、18、31、6、33、59、56^[4]。本研究与文献[5-7]的报道有所不同,说明 HPV 亚型分布确实存在一定的地域差别。不同地区和人群 HPV 亚型感染的分布资料是宫颈上皮内瘤变和宫颈癌防治策略的基础。目前最为有效和安全的宫颈癌预防措施就是给还没有开始性生活的女性注射预防性 HPV 疫苗,它高效的免疫原性,能产生很高的抗体滴度,能减少持续性 HPV 感染和 HPV 相关的临床疾病,包括宫颈上皮内瘤变和浸润性宫颈癌。但目前上市的疫苗均为二价疫苗(16/18)或四价疫苗(16/18/6/11),并未涵盖在我国乃至亚洲感染率高居第 2、3 位的 HPV 52、58。因此,针对不同地区、不同亚型的疫苗研究,将是一个防治宫颈癌的重要方向。

3.3 两组多重感染率比较 宫颈细胞刷标本组多重感染率为 9.36%(25/267),宫颈环切标本组多重感染率为 1.86%(4/215),两组差异有统计学意义($\chi^2 = 11.86, P < 0.01$)。多重感染以同时感染两种不同亚型为多见,最多见到 1 例标本同时检测出 8 种亚型。与单个 HPV 亚型感染相比,多重感染增加了发生癌前病变的风险, Lee 等^[8]进一步研究了多重 HPV 感染与宫颈癌的关系,结果发现,单一 HPV 感染使宫颈癌的患病风险增加 19.9 倍,而多重 HPV 感染使该风险增加至 31.8 倍。因此,HPV 亚型多重感染不容忽视。

参考文献

[1] 阮燕萍,张文英. 宫颈癌患者术后医院感染相关因素探讨[J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(2):166-168.

[2] 李瑞珍,石菊芳,周庆芝,等. 应用基因芯片技术检测高危型人乳头瘤病毒在宫颈癌筛查中的评价[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(5):307-311.

[3] 靳琼,沈铿,李辉,等. 西藏自治区妇女宫颈人乳头瘤病毒感染现状调查及相关因素分析[J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(12):898-902.

[4] 常正义,吴惠珍,黄燕,等. 桂西地区 HPV 感染与宫颈病变关系探讨[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(22):3053-3056.

[5] 罗招凡,王惠英,彭永排,等. 快速导流杂交检测人乳头瘤病毒基因分型及其临床意义[J]. 中国热带医学, 2007, 7(9):1540-1541.

[6] 赵健,杨英捷,廖秦平. 导流杂交基因芯片技术在人乳头状瘤病毒感染分型检测中的临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(12):1148-1151.

[7] 刘桂淑,陈晓琼. 人乳头瘤病毒基因分型检测在宫颈癌筛查中的应用[J]. 湖南学院学报:医学版, 2008, 10(2):31-32.

[8] Lee SA, Kang D, Seo SS, et al. Multiple HPV infection in cervical cancer screened by HPV DNA chip[J]. Cancer Lett, 2003, 198(2):187-192.

(收稿日期:2010-08-08)