论著

文章编号:1000-5404(2011)03-0270-04

肿瘤相关抗原 p62 应用于肿瘤免疫诊断的 Meta 分析

李慎柯[1,2],柴玉荣[2],张春霞[3],鲁照明[3],王凯娟[3],代丽萍[3],张建营[3] (457001 河南 濮阳,河南省濮阳市油田总医院肿瘤科[1];450001 郑州,郑州大学基础医学院组织学与胚胎学教研室[2],河南省肿瘤流行病学重点实验室[3])

[摘要] **目的** 分析肿瘤相关抗原 p62 在免疫诊断中的作用和价值。**方法** 采用 Cochrane 系统评价方法,通过计算机检索中国学术期刊全文数据库、万方数据库、维普咨询网、中国生物医学文献数据库和 PubMed、Springer、Elsevier、EBSCO 外文数据库,并辅以手工检索,检索时间截止至2010年6月。获取 p62 用于肿瘤血清学免疫诊断的病例-对照研究共 18 篇文献,采用 Cochrane 协作网 Review Manager 4.2.8 软件进行 Meta 分析。**结果** 以 p62 能否应用于肿瘤的免疫诊断为题,共纳入 17 项研究,包括 6 种不同的肿瘤类型,含 1554 例肿瘤患者病例和 1461 例正常人对照,目的均是检测 p62 自身抗体在肿瘤患者和正常对照中出现的例数。统计得出总的效应统计量比值比(odds ratio,*OR*)及其 95% *CI* 为 10.74(7.25~15.90),差异具有统计学意义($P<0.01$)。**结论** Meta 分析结果表明肿瘤患者血清中抗 p62 自身抗体的检测在免疫诊断中具有实际应用价值。

[关键词] Meta 分析;肿瘤相关抗原;p62;肿瘤诊断

[中图法分类号] R195.1;R341;R730.4 **[文献标志码]** A

Application of tumor-associated antigen p62 in immunodiagnosis of carcinoma: A Meta-analysis

Li Shenke[1,2], Chai Yurong[2], Zhang Chunxia[3], Lu Zhaoming[3], Wang Kaijuan[3], Dai Liping[3], Zhang Jianying[3] ([1]Department of Oncology, General Hospital of Puyang Oil Field, Puyang, Henan Province, 457001; [2]Department of Histology and Embryology, College of Basic Medicine, Zhengzhou University, Henan Province, Zhengzhou, 450001; [3]Henan Provincial Key Laboratory of Tumor Epidemiology, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province, 450001, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the role of tumor-associated antigen p62 in immunodiagnosis of cancer. **Methods** Eighteen papers on case-control studies were searched from CNKI Full-text Database, China Medical Academic Conference Database, Wanfang Database, VIP Information Database, PubMed, Springer, Elsevier, and EBSCO plus manual search of related journals in Library of Zhengzhou University (till June 2010). A Meta-analysis of the data was performed using the Cochrane review manager software 4.2.8 (RevMan 4.2.8). **Results** The eligible 17 studies on the immunodiagnosis of cancer involving 6 different cancers with p62 included 1 554 cancer patients and 1 461 normal controls. Meta-analysis showed that the total odds ratio (*OR*) and 95% confidence interval (95% *CI*) were 10.74 (7.25 to 15.90, $P<0.01$). **Conclusion** Detection of anti-p62 in sera of tumor patients is of practical value in immunodiagnosis of carcinoma.

[Key words] Meta-analysis; tumor-associated antigen; p62; immunologic test

Supported by the Foundation from National Science Foundation of China (30972547). Corresponding author: Chai Yurong, E-mail: yrchai@126.com

恶性肿瘤患者血清中存在有各种类型的抗细胞自身抗原的抗体,这些与肿瘤发生相关的自身抗原被称为肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen,TAA)。p62 是相对分子质量约为 62×10^3 的 1 个肿瘤相关抗原[1]。它属于胰岛素样生长因子 2(insulin-like growth factor 2, IGF2) mRNA 结合蛋白(mRNA-binding protein,IMP)家族的一员,又称 IMP2/IGF2BP2[2]。p62 作为一种新的肿瘤相关抗原,已经通过酶联免疫检测在常见恶性肿瘤如食管癌[3]、肺癌[4]、肝癌[5]等患者血清中均发现有 p62 自身抗体存在,提示肿瘤患者血清中 p62 自身抗体的检测可以用于肿瘤的早期诊断。近年来有不少关于 p62 自身抗体应用肿瘤免疫检测的报道,为此本研究对国内外相关研究结果进行了 Meta 分析,以评价 p62 作为肿瘤临床早期诊断的价值和作用。

1 资料与方法

1.1 文献收集和筛选

使用中英文检索词检索国内外相关数据库。以"肿瘤相关

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(30872962)

[通信作者] 柴玉荣,E-mail:yrchai@126.com

抗原,p62”为检索词,通过计算机检索中文数据库:中国学术期刊全文数据库、万方数据库、维普咨询网、中国生物医学文献数据库等;使用“tumor-associated antigen,p62”检索PubMed、Springer、Elsevier、EBSCO等外文数据库。共检索到从2001-2009年公开发表的病例-对照相关文献18篇。

1.2 文献纳入标准和数据提取

纳入的文献要求是病例-对照研究结果;对样本量有明确规定。剔除数据不完整、质量差、重复报告、研究样本量小,以及数据描述不详、无法从研究中得出结果的文献。最后纳入本Meta分析能提取数据的文献共计13篇。

1.3 统计学分析

Meta分析采用Review Manager 4.2.8软件进行[6]。按Meta分析的要求整理输入数据,建立数据库。对研究资料进行齐性检验,如一致性较好,采用固定效应模型进行分析;否则,采用随机效应模型进行分析。软件分析得到总的*OR*值和95% *CI*,并进行敏感性分析。发表偏倚用Egger's test进行评价。Egger's test采用Stata 10.0软件分析。

2 结果

2.1 文献基本情况

根据所选检索词按上述纳入标准共检索到相关文献18篇。最后纳入本Meta分析的文献有13篇。有些文献涉及多种类型的肿瘤研究,故最后纳入的研究共计17项。分别涉及6种不同的肿瘤类型包括肝癌6项[5,7-11],肺癌3项[4,7,12],食管癌3项[7,13],前列腺癌2项[14-15],结直肠癌2项[7,16],乳腺癌1项[7]。纳入的正常人对照包括1461例,肿瘤患者病例有1554例(表1)。

2.2 p62用于肿瘤血清学免疫诊断的Meta分析

用Review Manager 4.2.8软件对17项研究分析之后,得到森林图(图1)。Meta分析得到合并*OR* = 10.74, 95% *CI*:7.25~15.90(*P* < 0.01)。纳入的6种不同的肿瘤类型,分别进行Meta分析,得到的Meta分析结果见表1。

表1 p62在不同肿瘤患者血清中自身抗体检出的Meta分析结果

肿瘤类型	研究项数	病例数	对照数	*P*值	*OR*(95% *CI*)
肝癌	6	507	441	<0.01	10.86 (5.49~21.51)
食管癌	3	219	248	<0.01	8.51(3.11~23.26)
肺癌	3	280	190	<0.01	11.78 (3.6~38.44)
前列腺癌	2	339	360	<0.01	12.28 (6.05~24.96)
结直肠癌	2	111	140	<0.01	10.88 (2.43~48.63)
乳腺癌	1	98	82	0.18	4.35 (0.50~38.05)
合计	17	1554	1461	<0.00001	10.74 (7.25~15.90)

2.3 齐性检验

纳入的17项研究中,通过齐性检验,χ^2为3.52,自由度为16,*P* = 1.00 > 0.05(图1),故各文献报道的研究结果之间不存在异质性,采用固定效应模型(Fix)分析,否则将采用随机效应模型(Random)进行分析。

2.4 采用“倒漏斗图”分析发表偏倚

采用Stata 10.0制作倒漏斗图(funnel plot),结果见图2。利用Begg's test和Egger's test对发表偏倚进行检验。Coef. = 0.039, 95% *CI* = -0.645~0.713, *P* = 0.945,说明没有发表偏倚。

2.5 敏感性分析

对研究资料分别采用固定效应模型和随机效应模型计算,其结果的一致性可在一定程度上反映其合并结果的可靠性。当采用随机效应模型进行分析时,Meta分析得到的合并*OR* = 10.26, 95% *CI*:6.93~15.17 (*P* < 0.01),结果非常接近,说明本研究的合并性分析结果稳定性较好。当对纳入的6种不同的肿瘤类型,分别进行Meta分析时,得到的合并*OR*和95% *CI*也相对比较接近,见表1(乳腺癌仅有一项研究的数据除外)。

研究者	病例组(n/N)	对照组(n/N)	权重	*OR*(95% *CI*)
Zhang等[7]	5/98	1/82	4.36	4.35[0.50,38.05]
杜芳等[13]	6/57	2/83	6.15	4.76[0.93,24.52]
杜芳等[13]	6/43	2/83	4.96	6.57[1.27,34.09]
任鹏飞等[11]	25/115	5/153	14.17	8.22[3.04,22.25]
Zhang等[7]	6/65	1/82	3.39	8.24[0.97,70.25]
刘卫红等[12]	15/98	1/50	4.73	8.86[1.13,69.12]
Shi等[14]	30/133	3/96	11.39	9.03[2.67,30.57]
Zhang等[7]	8/75	1/82	3.60	9.67[1.18,79.29]
闫平平等[4]	15/98	1/58	4.49	10.30[1.32,80.19]
代丽萍等[8]	17/58	1/33	3.80	13.27[1.68,105.05]
Zhang等[5]	20/142	1/82	4.60	13.28[1.75,100.89]
李志等[10]	20/67	1/33	3.97	13.62[1.74,106.62]
王鹏等[16]	9/46	1/58	3.00	13.86[1.69,114.02]
刘会娟等[9]	10/50	1/58	3.13	14.25[1.75,115.79]
Zhan等[15]	52/206	6/264	16.59	14.52[6.09,34.60]
Zhang等[7]	20/119	1/82	4.16	16.36[2.15,124.56]
Zhang等[7]	15/84	1/82	3.51	17.61[2.27,136.721]
总计	279/1554	30/1461	100.00	10.74[7.25,15.90]

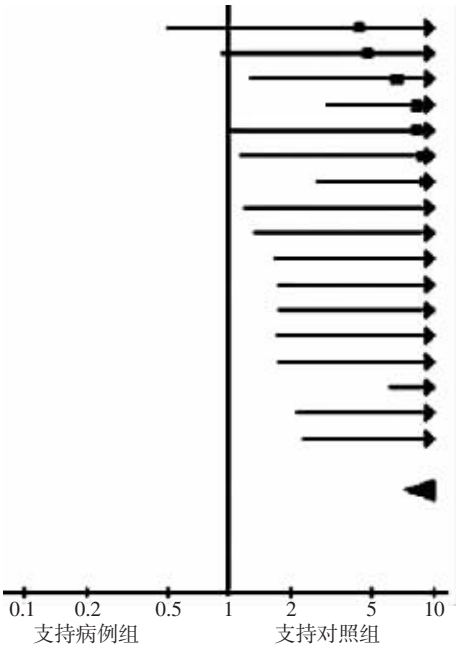


图1 p62用于肿瘤免疫诊断的Meta分析

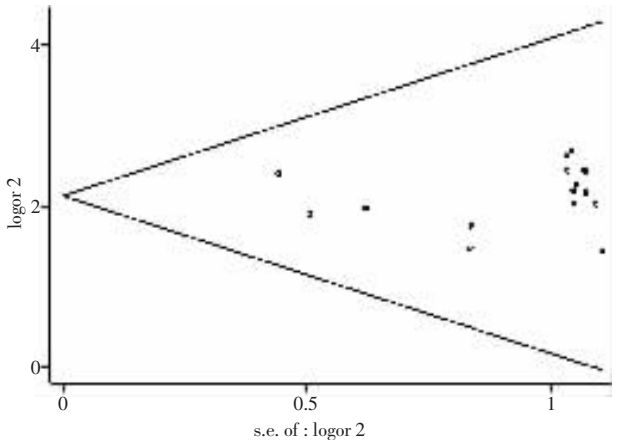


图2 95%可信区间的 Begg 's 检验倒漏斗图

3 讨论

肿瘤学免疫学研究表明,人体细胞内的一些蛋白或亚细胞组分会诱发自身抗体反应,这些细胞内蛋白和亚细胞成分构成了人体自身抗原系统。它们的异常调节或过度表达能够导致肿瘤的发生。肿瘤患者血清中的自身抗体正是针对这些细胞成分产生的。p62是一个新的肿瘤相关抗原,它是采用肝癌患者血清自身抗体筛选T24(人类膀胱癌细胞株)cDNA基因表达文库,得到的一个人类肿瘤相关基因[1]。研究表明,在肝炎和肝硬化患者的血清中检测不到p62的自身抗体,而只有在肝癌患者血清中才检测得到[17],这样就把自身免疫反应和细胞的恶性转化联系到了一起。p62又称IGF2BP2,是IGFⅡmRNA结合蛋白,属于胰岛素样生长因子系统中的一员。胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor,IGF)系统在细胞发育和肿瘤发生中起着极为重要的作用,该系统异常是糖尿病、肿瘤等多种疾病的病因之一。IGF系统包括胰岛素、胰岛素样生长因子Ⅰ(IGF-Ⅰ)、IGF-Ⅱ,受体IGFR和IGF结合蛋白(IGF binding proteins, GFBPs)等,其中IGFs的生理活性受IGFBPs的调节[18]。p62/IGF2BP2可能是通过调节IGF-ⅡmRNA的稳定性,来促进肿瘤细胞增生的[19]。

肿瘤相关抗原在肿瘤发生的早期即有异常表达从而刺激机体免疫系统产生自身抗体,使自身抗体可能具有诊断肿瘤的价值。p62自身抗体在多种肿瘤患者的血清中被检测到[7,20],这表明患者血清中肿瘤自身抗体的检测对诊断肿瘤有重要意义。为此本研究综合了近年来国内外关于p62自身抗体应用肿瘤免疫检测的相关研究,对其结果进行了Meta分析,以评价p62作为肿瘤临床早期诊断的价值和作用。

纳入本Meta分析的文献包括从2001年到2009年的研究报道,涉及多种类型肿瘤,包括肝癌,肺癌,食管癌,前列腺癌,结直肠癌和乳腺癌等6种肿瘤类型。以上研究均是病例-对照研究,纳入的正常人对照有1 461例,肿瘤患者有1 554例。Meta分析得到总的$OR=10.74$(95% CI:7.25~15.90),表明肿瘤患者血清中p62自身抗体的检出是正常对照血清的10.74倍。该结果说明p62作为肿瘤临床早期诊断标志具有统计学意义。Meta分析的齐性检验表明,各文献结果之间不存在异质性。通过Stata 10.0进行倒漏斗图分析,说明该研究不存在发表偏倚,研究结果可信。敏感性分析显示合并的OR值非常接近,说明本研究的合并性分析结果稳定性较好。

虽然本研究Meta分析结果稳定,但亦存在一定的局限性。由于p62作为肿瘤自身抗原是由Zhang等[1]首次发现报道的,本Meta分析纳入的相关研究也是与他相关的国内及国外实验室在近十年内通过连续研究报道的,这可能会产生一定的偏倚。另外如文献[21]也检测了p62自身抗体在血清中的变化,但因相关信息描述不够详细,无法输入关联指标而未被纳入本Meta分析。以上这些因素可能会给本研究结果产生一定的限制作用。

肿瘤的发生、发展是多因素、多效应、多阶段的过程,由不同的癌基因和抑癌基因调控。作为早期诊断,检测单一的肿瘤相关抗体,把其作为肿瘤早期诊断的标志可能远远不够,为此,将多种与肿瘤发生密切相关的抗原抗体系统结合起来,或者通过多肿瘤标志物,综合考虑和评价其在肿瘤发生和诊断中的意义,结果将更有效[22-23]。本Meta分析研究结果虽然从统计学角度认为p62能有效作为肿瘤临床早期诊断的标志,在将来的科研工作中非常有必要开展p62致癌机制的基础研究,以便更充分地评价其用于肿瘤免疫诊断的作用和价值。

参考文献:

[1] Zhang J Y, Chan E K, Peng X X, *et al*. A novel cytoplasmic protein with RNA-binding motifs is an autoantigen in human hepatocellular carcinoma[J]. J Exp Med, 1999, 189(7):1101-1110.

[2] Zhang J Y, Chan E K. Autoantibodies to IGF-II mRNA binding protein p62 and overexpression of p62 in human hepatocellular carcinoma[J]. Autoimmun Rev, 2002, 1(3):146-153.

[3] 刘保池, 王立东, 裴辉, 等. 食管癌肿瘤相关自身抗体检测[J]. 临床和实验医学杂志, 2007, 6(6):3-5.

[4] 闫平平, 王鹏, 刘会娟, 等. 联合检测多种肿瘤相关抗原抗体在肺癌早期诊断中的作用[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(24):2278-2280.

[5] Zhang J Y, Megliorino R, Peng X X, *et al*. Antibody detection using tumor-associated antigen mini-array in immunodiagnosing human hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2007, 46(1):107-114.

[6] 钟文昭,吴一龙,谷力加. Review Manager(RevMan)——临床医生

通向 Meta 分析的桥梁[J]. 循证医学,2003, 3(4):234-246.
[7] Zhang J Y, Chan E K, Peng X X, *et al*. Autoimmune responses to mRNA binding proteins p62 and Koc in diverse malignancies[J]. Clin Immunol, 2001, 100(2):149-156.
[8] 代丽萍, 王凯娟, 徐学琴, 等. 8种肿瘤相关抗原检测原发性肝癌的诊断价值评价[J]. 中国卫生检验杂志,2006, 16(10):1160-1162, 1188.
[9] 刘会娟, 王鹏, 闫平平, 等. 肿瘤相关抗原的抗体检测在原发性肝癌早期诊断中的价值[J]. 中国肿瘤临床,2008, 35(19):1112-1116.
[10] 李志, 刘卫红, 徐维家, 等. 抗肿瘤相关抗原P53、P62、C-myc和Koc抗体联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J] 检验医学, 2008, 23(3):286-289.
[11] 任鹏飞, 刘会娟, 闫平平, 等. 多种肿瘤相关抗原联合检测原发性肝癌的诊断价值评价[J]. 第四军医大学学报,2009, 30(19):1989-1992.
[12] 刘卫红, 李志, 王鹏, 等. 肿瘤相关抗原抗体联合检测在肺癌早期诊断中的价值评价[J]. 中国卫生检验杂志, 2006, 16(12):1412-1414.
[13] 杜芳, 王立东, 齐义军, 等. 食管和贲门癌及癌前病变患者血清中多个自身抗体的检测及其临床意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(17):1289-1292.
[14] Shi F D, Zhang J Y, Liu D, *et al*. Preferential humoral immune response in prostate cancer to cellular proteins p90 and p62 in a panel of tumor-associated antigens [J]. Prostate, 2005, 63(3):252-258.
[15] Zhang J Y, Casiano C A, Peng X X, *et al*. Enhancement of antibody detection in cancer using panel of recombinant tumor-associated antigens[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2003, 12 (2):136-143.
[16] 王鹏, 刘会娟, 闫平平, 等. 联合检测肿瘤相关抗原抗体在结直肠癌免疫诊断中价值的研究[J]. 肿瘤,2009, 29(8):761-764.
[17] Zhang J Y, Zhu W, Imai H, *et al*. De-novo humoral immune responses to cancer-associated autoantigens during transition from chronic liver disease to hepatocellular carcinoma[J]. Clin Exp Immunol, 2001, 125(1):3-9.
[18] Samani A A, Yakar S, LeRoith D, *et al*. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights[J]. Endocr Rev, 2007, 28(1):20-47.
[19] Lu M, Nakamura R M, Dent E D, *et al*. Aberrant expression of fetal RNA-binding protein p62 in liver cancer and liver cirrhosis[J]. Am J Pathol, 2001, 159(3):945-953.
[20] 钱洪流, 陈守慧, 彭宣宪. 胎儿性RNA结合蛋白p62在肝细胞癌中表达的意义[J]. 中华病理学杂志, 2003, 32(4):329-332.
[21] 刘保池, 王立东, 杜芳, 等. 肿瘤相关抗原与自身抗体检测对食管癌早期发现和高危人群预警的意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14(9):645-649.
[22] 仲召阳, 王东, 李增鹏, 等. 多肿瘤标志物蛋白质芯片检测对肿瘤诊断的临床意义[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(17):1658-1660.
[23] Zhang J Y, Looi K S, Tan E M. Identification of tumor-associated antigens as diagnostic and predictive biomarkers in cancer[J]. Methods Mol Biol, 2009, 520:1-10.

(收稿 2010-09-02 修回 2010-11-16)
(编辑 王小寒)

(上接269页)

症状及相关检查,诊断为:①窦性组织细胞增生症(SHML);②类风湿关节炎;③强直性脊柱炎。入院后予化疗药物及免疫抑制剂后,上述临床表现明显缓解,VAS评分20,DAS28(4)评分5.95。

2 讨论

窦性组织细胞增生伴巨大淋巴结肿大病是一类十分少见的疾病,由Rosai和Dofman于1961年首先报道,所以又称Rosai-Dorfman综合征[1]。SHML的发病原因不明,可能为机体对未知感染物质的反应或与免疫调节障碍有关,此病合并自身免疫性疾病的发病率高(10%),如自身免疫性溶血性贫血和各种风湿性疾病,肾小球肾炎,CD4/CD8比值降低,个别病例有家族性(同卵孪生和同胞兄弟发病)[2]。SHML可发生于任何年龄,但主要在20岁以前[3]。各种族男女均有发生。SHML的特征性表现是双侧颈部淋巴结肿大(占87%),质较硬、相互融合成巨块,其余淋巴结亦可受累,依次为腹股沟(26%),腋下(24%),纵隔(15%),此外约30%发生于淋巴结以外部位,可多器官系统受累,依次为皮肤、鼻腔、副鼻窦、软组织、眼睑、眼窝、骨、唾液腺及中枢神经系统,淋巴结肿大患者中也有43%并结外SHML[4]。肝脾肿大少见,多数患者发热为中等热度,波状热、间歇热或弛张热[5]。本病例为青少年男性,有典型淋巴结肿大,发热、不伴结外病变,病理及免疫组化提示CD68(+),S100(+),Bcl-2滤泡周细胞(+)。符合窦性组织细胞增生症的诊断,同时伴有全身多关节肿痛,腰骶部疼痛,多关节畸形,腰部活动受限,符合类风湿关节炎、强直性脊柱炎的诊断。目前国内尚少有关于窦性组织细胞增生性疾病合并自身免疫性疾病的报道。

本病例先予COP化疗方案(环磷酰胺+长春新碱+强的松)治疗7 d后,体温逐渐恢复正常,仍感全身关节肿痛,遂予强的松5 mg 1/d、甲氨喋呤、沙利度胺、硫酸羟氯喹、正清风痛宁治疗,随访1年余,目前病情稳定。

参考文献:

[1] Agarwal A, Pathak S, Gujral S. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy--a review of seven cases[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2006, 49(4):509-515.
[2] Ju J, Kwon Y S, Jo K J, *et al*. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a case report with pleural effusion and cervical lymphadenopathy[J]. J Korean Med Sci, 2009, 24(4):760-762.
[3] 刘金丽, 张思平, 赵政龙, 等. 窦组织细胞增生伴巨大淋巴结病[J]. 临床皮肤科杂志, 2010, 39(5):297-298.
[4] 郑波. 窦性组织细胞增生伴巨大淋巴结肿2例报告[J]. 海南医学院学报, 2002, 8(1):51-52,56.
[5] Lu D, Estalilla O C, Manning J T Jr, *et al*. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy and malignant lymphoma involving the same lymph node: a report of four cases and review of the literature[J]. Mod Pathol, 2000,13(4):414-419.

(收稿 2010-09-30 修回 2010-12-06)
(编辑 栾 嘉)