技术与方法 文章编号:0253-3626(2009)07-0934-04

结直肠肿瘤中缺氧诱导因子 -1α 表达的 Meta 分析

李尚坤,傅仲学,李明洋
(重庆医科大学附属第一医院普外科,重庆 400042)

【摘 要】目的:研究缺氧诱导因子 -1α(Hypoxia-inducible factor 1 alpha,HIF-1α)在人结直肠肿瘤进程中的表达。方法:检索中国生物医学文献数据库、MEDLINE 和 EMBASE 数据库等。收集所有相关的病例对照试验,应用 RevMan4.2 软件对符合条件的所有研究结果进行 Meta 分析。结果:符合纳入标准的共 11 篇文献。结直肠癌组与腺瘤组、结直肠癌与正常组异质性检验 $P<0.05$,选用随机效应模型;腺瘤组与正常组异质性检验 $P>0.05$,选用固定效应模型。HIF-1α 的表达结直肠癌组与腺瘤组相比无统计学差异(OR 2.20;95% CI 0.98,4.97;$P>0.05$),腺瘤组相对正常组增高(OR 8.60;95% CI 3.60,20.56;$P<0.05$),结直肠癌相对正常组增高(OR 19.29;95% CI 6.19,60.09;$P<0.05$)。结论:HIF-1α 的表达存在于整个结直肠肿瘤癌变的全过程,其在人结直肠腺瘤、结直肠癌中的表达相对正常组织中的表达增高,具有统计学差异;在人结直肠腺瘤与结直肠癌中的表达不具有统计学差异。

【关键词】结直肠肿瘤;缺氧诱导因子 -1α;Meta 分析
【中国图书分类法分类号】R735.3 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-12-18

Expression of hypoxia inducible factor-1 α in colorectal tumor: a meta-analysis of case-control trials

LI Shang-kun, et al
(*Department of Surgery, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical Universty*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the studies about expression of HIF-1 α in colorectal tumor with meta-analysis. *Methods*: Search was conducted on the following electronic databases: Chinese Bio-medicine Database, Medline, Embase to identify all the relevant case-control trials. Statistical analysis was performed with RevMan4.2 to investigate heterogeneity. The studies were combined and the publication bias was evaluated. *Results*: Totally 11 studies were recruited. Compared with normal tissue, colorectal cancer and colorectal adenoma showed a significantly higher expression of hif-1 α ($P<0.05$), the pooled OR and 95%CI were 19.29[6.19, 60.09]and 8.60[3.60, 20.56] respectively. Compared with colorectal adenoma, colorectal cancer showed no significantly higher expression of hif-1 α ($P>0.05$), the pooled OR and 95% CI was 2.20 [0.98, 4.97]. *Conclusion*: The expression of HIF-1 α exists in the whole process of colorectal carcinoma. There is a significantly higher expression of hif-1 α in colorectal cancer and colorectal adenoma than that in non-neoplasm colorectal mucosa, and no difference is found between colorectal cancer and colorectal adenoma.

【Key words】Colorectal tumor; Hypoxia-inducible factor 1 alpha; Meta-analysis

缺氧诱导因子-1α (Hypoxia-inducible factor 1 alpha,HIF-1α)是近年发现的一种转录因子,在缺氧条件下广泛存在于哺乳动物和人体内,对肿瘤细胞能量代谢、血管生成、肿瘤转移等方面有重要影响。它包括 HIF-1α 和 HIF-1β 两种亚型,其中 HIF-1α 在 HIF-1 活性方面起主要作用,被认为是 HIF-1 的功能亚单位,且其对氧的依赖性较强,在低糖或缺氧状态改善后,会迅速降解。研究发现,HIF-1 在大多数实体瘤中表达,但目前具体针对结直肠肿瘤的研究较少,且多为小样本。Meta 分析可以对具有相同研究目的多个独立研究结果进行定量合并和综合评价,以弥补单个研究的不足,它是一种更高逻辑形式的研究[1]。本文对国内外近年来有关 HIF-1α 表达与结直肠肿瘤关系的 11 个研究结果进行了 Meta 分析,为进一步的实验研究提供依据。

作者介绍:李尚坤(1982-),男,硕士,
研究方向:胃肠肿瘤的基础与临床研究。
通讯作者:傅仲学,男,教授,E-mail: fzx990521@yahoo.com.cn。
基金项目:重庆医科大学重点课题资助(编号:XBZD200706)。

1 材料与方法

1.1 资料来源

国内文献检索中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、维普科技期刊全文数据库、中国期刊网全文数据库(CNKI)、中国学位论文全文数据库(万方),并辅与文献追溯和手工检索等方法,收集国内 1992 年至今公开发表的期刊论文。国外文献检索 Medline 数据库、Ovid-Lww 全文电子期刊及其它途径索取全文,收集 1992 年至今公开发表有关文献资料。

1.2 文献资料入选标准

(1)1992 至今间国内外发表的独立病例对照研究,语种及地区不限;(2)各文献研究方法相似,文中报告数据完整,有病例组和对照组的观察病例数、阳性率等指标;(3)各文献需有综合的统计指标:比值比(OR 值);(4)各文献研究对象需为人结直肠肿瘤。

1.3 纳入文献质量评价

由 2 名评价员按照上述标准对文献进行分别评价,有歧议者讨论解决,或交由第三方仲裁。进入本次 Meta 分析的相关文献均为病例对照研究,结直肠癌、腺瘤病例组病理诊断明确,正常组均为健康人群或为正常癌旁组织。

1.4 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的软件 RevMan4.2 进行统计分析。对研究间无异质性存在者采用固定效应模型进行 Meta 分析,对研究间存在异质性者采用随机效应模型并尽可能找出异质性的来源。采用优势比(Odds ratio,OR)及其 95%置信区间(Confidence intervals,CI)作为效应量表示结果。

2 结 果

2.1 纳入本研究的文献的基本情况

共检索到相关文献 42 篇,最后符合标准纳入本研究的文献有 11 篇[2-12],其中英文文献 4 篇,中文文献 7 篇,其基本情况见表 1。

2.2 文献中 HIF-1α 的表达情况

各文献中,HIF-1α 在人正常组织、腺瘤组织及癌组织中的表达不尽相同。具体情况见表 2。

2.3 异质性分析及模型的选择

Meta 分析的异质性主要由两部分组成,一是原始文献质量的异质性。异质性的另一个重要来源是纳入分析的各研究结果的一致性或趋向性,用检验统计量 Q 表示,它符合 ν=K-1 的 χ^2 分布,同质性较好者,可用固定效应模型(Fix model)进行分析;反之,可采用随机效应模型(Random model)分析。

2.4 Meta 分析结果

HIF-1α 的表达结直肠癌组与腺瘤组相比无统计学差异(OR 2.20;95% CI 0.98,4.97;P>0.05),腺瘤组相对正常组增高(OR 8.60;95% CI 3.60,20.56;P<0.05),结直肠癌相对正常组增高(OR 19.29;95% CI 6.19,60.09;P<0.05)。其中,结直肠癌组与腺瘤组、结直肠癌组与正常组的异质性检验 P<0.05, 选用随机效用模型;腺瘤组与正常组异质性检验 P>0.05,选用固定效用模型(见图 1~3)。

2.5 发表偏倚评估

漏斗图显示除结直肠癌组与腺瘤组的研究分

表 1 纳入分析的原始文献

编号	作者	年份	文献题目	发表杂志
1	周玉玲	2005	大肠腺癌组织中的 Glut1 和 HIF-1α 蛋白表达及其与癌细胞增殖的相关性	癌症
2	樊利芳	2004	缺氧诱导因子 -1α 在结直肠腺癌中的表达及意义	中华病理学杂志
3	JIANGCq	2004	Expression levels and significance of hypoxia inducible factor-1 alpha and vascular endothelial growth factor in human colorectal adenocarcinoma	Chinese Medical Journal
4	宋炯	2005	HIF-1α 在直肠癌中的表达和血管生成的关系	肿瘤
5	赵国琴	2007	大肠腺瘤、大肠癌序列过程中 AKT2、HIF-1α 的表达及其临床意义	卫生职业教育
6	程胜平	2007	大肠腺瘤及癌组织中缺氧诱导因子— 1α 的表达及临床意义	浙江临床医学
7	赵菲	2007	缺氧诱导因子— 1 在结肠肿瘤中的表达及意义	中华消化外科杂志
8	任学群	2004	结直肠腺瘤及癌组织中缺氧诱导因子 -1α 的表达	郑州大学学报
9	Jian-XianYu	2006	Expression of NOS and HIF-1α in human colorectal carcinoma and implication in tumor angiogenesis	World J Gastroenterol
10	Daniela F	2007	Up-regulation and stabilization of HIF-1α in colorectal carcinomas	Surgical Oncology
11	Astrid E.Gre	2003	*Presence of HIF-1 and related genes in normal mucosa,adenomas and* carcinomas of the colorectum	Virchows Arch

表 2 各组中 HIF-1α 表达情况

编号	结直肠癌组			腺瘤组			正常组		
	观察例数	阳性例数	阳性率(%)	观察例数	阳性例数	阳性率(%)	观察例数	阳性例数	阳性率(%)
1	60	44	73.3	0	0	0.0	20	0	0.0
2	62	27	43.5	18	7	38.9	0	0	0.0
3	62	42	67.8	18	7	38.9	0	0	0.0
4	88	58	65.9	0	0	0.0	12	2	16.7
5	50	32	64.0	17	10	58.8	24	8	33.3
6	50	32	64.0	26	8	30.7	13	0	0.0
7	30	22	73.3	10	1	10.0	30	0	0.0
8	61	40	65.6	13	2	15.4	27	0	0.0
9	78	54	69.2	0	0	0.0	78	34	43.5
10	74	57	77.0	0	0	0.0	8	0	0.0
11	23	18	78.3	61	53	86.7	11	1	9.1

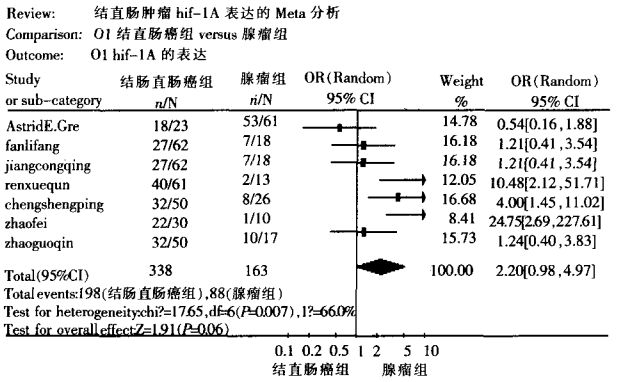


图 1 结直肠癌与结直肠腺瘤中 HIF-1α 的表达的 Meta 分析

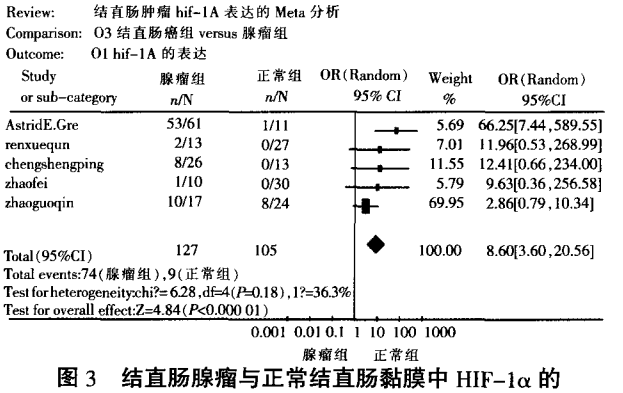


图 3 结直肠腺瘤与正常结直肠黏膜中 HIF-1α 的表达的 Meta 分析

布较为对称外,其他两个研究文献分布不对称,可能存在发表偏倚。其中目前国内外针对 HIF-1α 在结直肠腺瘤与正常组织中表达的报告较少,可能影响该组分析结果。

3 讨 论

HIF-1 首先是在 1992 年 Semenza 等人作为被

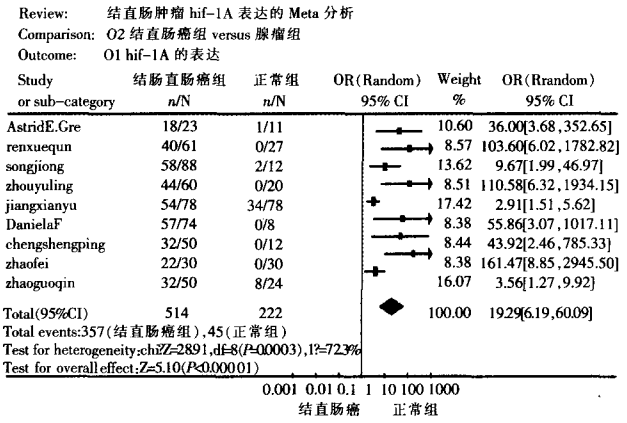


图 2 结直肠癌与正常结直肠粘膜中 HIF-1α 的表达的 Meta 分析

缺氧诱导,连接在促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)基因缺氧反应元件(Hypoxia response element, HRE)上的一个核因子被发现的[13]。随后进一步发现在一系列缺血、缺氧的病理生理过程中,尤其是在肿瘤中,HIF-1 也同样广泛存在。Zhong 等[14]分析了 179 例肿瘤标本中 HIF-1α 的表达,发现 19 种类型肿瘤中有 13 种 HIF-1α 呈不同程度的表达。提出了实质性肿瘤存在两个特征,即大量新生血管形成和糖酵解活性增强,这样肿瘤细胞能够适应缺氧微环境,并促进肿瘤的浸润和转移,而 HIF-1α 可能在这一过程中发挥了关键作用。这在对人类其他恶性疾病,如肺、肾、膀胱、前列腺胃、结直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、垂体腺瘤、头颈部肿瘤等多种肿瘤及局部和远处转移灶的研究中均得到证实。但相对缺乏大规模的临床试验研究,尤其在关于结直肠肿瘤方面。HIF-1α 在结直肠腺瘤与恶性肿瘤中的表达尚存在争议:究竟 HIF-1α 的表达存在于整个肿瘤癌变的全过程,还是仅仅是结直肠癌的一个晚期事

件。

Meta 分析是现代科学研究中一种新的研究手段和方法,与单一研究相比,可提高统计检验的效能,评价各研究结果不一致或矛盾,定量评估效应大小。Meta 分析在医学领域内的决策评价方面具有独特的作用。本研究通过对 1996~2008 年期间公开发表的 HIF-1α 在结直肠肿瘤方面相关文献的筛选,合并了国内外 11 篇文献,共 638 例结直肠癌病人、163 例结直肠腺瘤病人及 238 例正常对照。分析结果表明 HIF-1α 在结直肠腺瘤及癌组织中均有表达,但不存在统计学差异($P>0.05$),且二者相对于正常结直肠粘膜组织其 HIF-1α 的表达均增高,存在统计学差异($P<0.05$)。由此可见,HIF-1α 的表达存在于整个结直肠肿瘤癌变的全过程,且很可能在肿瘤的发生、发展中发挥重要作用。但其中有关 HIF-1α 在结直肠腺瘤与正常结直肠粘膜中的表达对比的报告较少,且可能存在发表偏倚,有待于进一步研究、分析。

综合分析也表明 HIF-1α 有可能成为作为肿瘤诊断及预后判断的标志之一;并为其后以针对 HIF-1α 为诊疗手段的实验研究提供了较强的理论依据,值得进一步研究。另外随着近年来 RNA 干扰等新技术的迅速发展,如王春毅等于 2006 年设计成功了肿瘤特异增殖型腺病毒穿梭质粒载体,为肿瘤的基因治疗提供了一种对肿瘤细胞有特异靶向性的高效载体的穿梭质粒[15]等等,为针对 HIF-1α 进行基因治疗提供了治疗手段,也进一步提高了本分析的实践意义。

参 考 文 献

[1] 但汉雷,白 杨,张亚历,等.Meta 分析方法及其医学科研价值与评价[J].中华医学科研管理杂志,2003,1(3):12-15.

[2] 周玉玲,邓长生.大肠腺癌组织中的 Glut1 和 HIF-1α 蛋白表达及其与癌细胞增殖的相关性[J].癌症,2005,24(6):685-689.

[3] 樊利芳,刁路明,江从庆,等.缺氧诱导因子 -1α 在结直肠腺癌中的表达及意义[J].中华病理学杂志,2004,3(6):242-246.

[4] Jiang C Q, Liu Z S, Qian Q ,et al. Expression levels and significance of hypoxia inducible factor-1 alpha and vascular endothelial growth factor in human colorectal adenocarcinoma[J]. Chinese Medical Journal, 2004, 117 (10) :1541-1546.

[5] 宋 炯,傅仲学,李明星.HIF-1α 在直肠癌中的表达和血管生成的关系[J]. 肿瘤,2005,6(11):604-608.

[6] 赵国琴,阿登古丽,马 兰,等.大肠腺瘤、大肠癌序列过程中 AKT2、HIF-1α 的表达及其临床意义[J].卫生职业教育,2007,21(11):138-140.

[7] 程胜平,刘南植.大肠腺瘤及癌组织中缺氧诱导因子 -1α 的表达及临床意义[J]. 浙江临床医学.2007,1(1):82-83.

[8] 赵 菲,蔡慧云,安 平,等.缺氧诱导因子—1 在结肠肿瘤中的表达及意义[J].中华消化外科杂志,2007,2(6):125-128.

[9] 任学群,索智敏,傅侃达,等.结直肠腺瘤及癌组织中缺氧诱导因子 -1α 的表达[J].郑州大学学报,2004,39(4):648-651.

[10] Yu J X, Cui L, Zhang Q Y, et, al.Expression of NOS and HIF-1a in human colorectal carcinoma and implication in tumor angiogenesis [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(29): 4660-4664.

[11] Daniela F, Nora S, Ileana C, et, al. Up- regulation and stabilization of HIF-1a in colorectal carcinomas[J]. Surgical Oncology, 2007, 12(16): S25-S27.

[12] Astrid E G, Pien M, Delis-van D, et al.Presence of HIF-1 and related genes in normal mucosa, adenomas and carcinomas of the colorectum [J]. Virchows Arch, 2003, 452(5): 535-544.

[13] Scmenza G L, Wang G L. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation[J]. Mol Cell Biol, 1992, 12 (12): 5447-5454.

[14] Zhong H, De-M arzo A M, Laughner E, et al.Over expression of hypoxia-inducible factor 1alpha in common human cancers and their metastases[J].Cancer Res, 1999, 22(11):5830-5835.

[15] 王春毅,傅仲学.肿瘤特异增殖型腺病毒穿梭质粒 pAd-del E1b55kD 的构建[J]. 重庆医科大学学报,2006,31(3):314-317.

(责任编辑:冉明会)

本刊欢迎各类基金课题论文

《重庆医科大学学报》为了更好的开展国内外学术交流,促进医药卫生事业的发展,现鼓励广大作者将基金课题(包括国家自然科学基金、国家各部委以及各省、市、自治区级的各种基金)论文投递我刊发表。编辑部将根据情况适当给予优先发表。基金项目需写明基金名称及编号,否则无效。

热忱欢迎广大作者踊跃投稿!