肿瘤相关研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001024

OCT4表达与非小细胞肺癌临床病理特征关系的 Meta 分析

侯　露，葛晓晴，张　进，乔孟晗，杨鲲鹏
（郑州大学第二附属医院胸外科，郑州　450014）

【摘　要】**目的**：旨在使用 Meta 分析方法系统评价八聚体结合转录因子 4（octamer-binding transcription factor 4，OCT4）表达与非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）临床病理特征的关系。**方法**：电子检索 PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、中国学术期刊全文数据库、维普中文科技核心全文数据库以及万方数据库，检索时间从建库至 2016 年 3 月，查找涉及OCT4表达与 NSCLC 临床病理特征相关的病例对照研究。参照 Cochrane 协作网推荐的方法进行筛选及提取数据并评价纳入研究的质量，运用 Revman 5.2 软件及 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。**结果**：共纳入 10 个研究，905 例患者。OCT4 阳性组 471 例，OCT4 阴性组 434 例。Meta 分析结果显示，OCT4 阳性表达与肺腺癌（*OR*=1.75，95%*CI*=1.22~2.53，*P*=0.003）、低分化癌（*OR*=2.93，95%*CI*=1.25~6.84，*P*=0.010）、中分化癌（*OR*=1.81，95%*CI*=1.12~2.94，*P*=0.020）、T3/T4 期肿瘤（*OR*=1.95，95%*CI*=1.10~3.45，*P*=0.020）、术后生存期短（鳞癌：*MD*=-4.49，95%*CI*=-7.73~-1.55，*P*=0.003；腺癌：*MD*=-8.52，95%*CI*=-9.82~-7.23，*P*=0.000）及总体生存率低下（*HR*=1.99，95%*CI*=1.52~2.60）关系较为密切，差异均具有统计学意义。**结论**：OCT4 阳性表达与肺腺癌、NSCLC 恶性特征以及预后不良密切相关，可以为肺癌靶向治疗提供可靠的科学依据。

【关键词】非小细胞肺癌；八聚体结合转录因子 4；Meta 分析
【中图分类号】R655.3；R734.2　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2016-04-19

Association of OCT4 positive expression with clinic-pathological characteristics in non-small cell lung cancer: a Meta-analysis

Hou Lu, Ge Xiaoqing, Zhang Jin, Qiao Menghan, Yang Kunpeng
(*Department of Thoracic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University*)

【Abstract】***Objective***: To evaluate the association of octamer-binding transcription factor 4 (OCT4) positive expressions with clinic-pathological characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) by using meta-analysis. ***Methods***: Case-control studies published until March 2016 involving the correlation between OCT4 and clinic-pathological features of NSCLC were electronically searched in PubMed, Embase, CNKI, VIP and Wanfang database. Two reviewers independently screened the articles, extracted the data and evaluated the quality of the selected articles based on the recommendation of Cochrane collaboration. And Meta-analysis was performed by using Revman 5.2 and Stata 12.0 software. ***Results***: Ten articles containing 796 cases among which there were 471 cases in OCT4 positive group and 434 cases in OCT negative group were included. Meta results showed that positive expressions of OCT4 had close correlations with adenocarcinoma (*OR*=1.75, 95%*CI*=1.22 to 2.53, *P*=0.003), poor differentiation (*OR*=2.93, 95%*CI*=1.25~6.84, *P*=0.010), moderate differentiation (*OR*=1.81, 95%*CI*=1.12 to 2.94, *P*=0.020), T3/T4 stage of primary tumor (*OR*=1.95, 95%*CI*=1.10 to 3.45, *P*=0.020) and short postoperative lifetime (squamous cell carcinoma: *MD*=-4.49, 95%*CI*=-7.73 to -1.55, *P*=0.003; adenocarcinoma: *MD*=-8.52, 95%*CI*=-9.82 to -7.23, *P*=0.000), and low overall survival rate (*HR*=1.99, 95%*CI*=1.52 to 2.60), all differences were statistically significant. ***Conclusion***: Positive expressions of OCT4 may be associated with adenocarcinoma, malignant features of NSCLC and poor prognosis, which can provide reliable scientific evidence for targeted therapy.

【Key words】non-small cell lung cancer; octamer-binding transcription factor 4; Meta analysis

作者介绍：侯　露，Email：hl835875751@163.com，
研究方向：肺癌的发病机制及诊疗研究。
通信作者：杨鲲鹏，Email：kpy7015@126.com。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20160928.1654.004.html
（2016-09-28）

肺癌是恶性肿瘤中致死率最高的肿瘤[1]，其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer，NSCLC)占全部肺癌的 80%，尽管目前 NSCLC 的治疗方法取得了突破性的进展，但疗效仍较差[2]。为了提高患者的生存率，越来越多的研究者探讨用 NSCLC 特异性标志物来阐明肿瘤发生发展的机制，为提供靶向治疗提供科学依据。

八聚体结合转录因子 4(octamer-binding transcription factor 4，OCT4)是 POU 领域转录因子家族的重要成员，是干细胞自我更新、增殖分化和致瘤性的主要调控基因[3-4]。大量研究表明，乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、肺癌、食管癌、肝癌等癌细胞中高表达 OCT4[5-7]，其过表达可以增加肿瘤的恶性潜质，反之可以抑制肿瘤生长，因此 OCT4 对维持癌细胞的存活具有重要意义[8]。有文献指出，OCT4 不对称性表达可以作为肺腺癌及支气管肺泡癌治疗干预靶点[9]，因此，本研究旨在通过 Meta 分析系统地评价 OCT4 与 NSCLC 临床病理特征的关系以及其对患者预后的影响。

1 材料和方法

1.1 纳入及排除标准

1.1.1 研究类型 设计良好的病例对照研究，主要研究 OCT4 与 NSCLC 临床病理特征关联性的相关文献；文献的语言限定为英文或者中文；排除综述、报告、动物及细胞实验、仅发表摘要以及重复发表的文献。

1.1.2 研究对象 经外科根治性手术切除的 NSCLC(肺腺癌、肺鳞癌、大细胞肺癌)患者；均具有明确的病理诊断；所有患者术前均未进行放疗或化疗；均按国际抗癌联盟标准[10]或者 2004 年版 WHO 制定的肺癌分类标准进行病理分型及分期。研究对象的年龄、性别、种族、国家不作限制。

1.1.3 暴露因素 经免疫组化染色法等方法检测 OCT4 表达者作为 OCT 阳性组，检测 OCT4 未表达者作为 OCT 阴性组。

1.1.4 结局指标 凡具有 OCT4 表达与 NSCLC 临床病理特征指标(组织分化程度、原发肿瘤局部浸润、淋巴结受累情况、国际肺癌分期、预后)的研究均被纳入。

1.2 资源检索

电子检索 PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技核心全文数据库(CQVIP)以及万方数据库(CECDB)。检索时间从建库至 2016 年 3 月。参考 Cochrane 协作网推荐的检索策略，主要检索词有“肺肿瘤”“肺癌”“OCT4”“octamer-binding transcription factor 4” “octamer transcription factor 3” “pulmonary neoplasms”“lung cancer”“lung neoplasms”，采用主题词和自由词相结合的方式。并追踪纳入文献的参考文献。

1.3 文献筛选与资料提取

使用 EndNote 文献管理软件，根据纳入排除标准阅读题目和摘要，排除明确不符合纳入标准的文献；对初步筛选的文献进一步查阅全文，最终确定纳入文献，若有分歧经过讨论决定或请第三方协助裁定。依据 Cochrane 系统评价手册的推荐[11]，制作 Excel 提取表提取以下主要内容：①一般资料：标题、作者姓名、发表时间、国家、种族；②纳入文献的基本情况：纳入标准、研究对象性别、年龄、NSCLC 组织学分型；③效应指标。对于资料不全的文献，通过邮件与作者联系进行补充。文献筛选和资料提取均由 2 名研究员独立进行。

1.4 文献质量评价

参考 Cochrane 系统评价手册推荐的病例对照研究评价标准，即纽卡斯-渥太华量表(Newcastle-Ottawa quality scale，NOS)评价纳入文献的质量。具体有 3 项：①人群选择(selection)：包括对于所选择的病例描述是否充分；病例是否具有代表性；对照组的选择方法；对照的描述是否充分(各 1 分)。②可比性(comparability)：即以病例组和对照组的设计或分析为基础的可比性(2 分)。③暴露(exposure)：包括暴露的确定方法；是否用相同的方法确定对照和病例组的暴露；无反应率的相关问题(各 1 分)。满分共计 9 分。

1.5 统计学方法

统计学分析分两部分：①生存率分析：采用 Stata12.0 进行统计学分析，效应指标为风险比(HR)及其 95%可信区间；若所得合并 HR<1，则 OCT4 阳性表达与 NSCLC 预后关系良好，反之则提示与 NSCLC 预后不佳相关。②分析 OCT4 与 NSCLC病理特征的关系：采用 Cochrane 协作网提供的 Rev Man5.0 软件进行统计学分析。对于连续性变量采用标准化均数差(*SMD*)及其 95%可信区间作为效应量，对于二分类变量则采用比数比(*OR*)以及 95%可信区间作为效应量，检验标准 α=0.05。

应用卡方统计量对纳入文献进行异质性检验，若无统计学异质性(P>0.1，I^2<50%)，则采用固定效应模型；若存在异质性(P<0.1，I^2>50%)，则采用随机效应模型进行 Meta 分析，分析异质性来源，必要时亚组分析。采用敏感性分析检验结果的稳定性。以漏斗图检测是否存在发表偏倚。

2 结 果

2.1 文献基本情况及文献质量评价

初步检索 608 篇文献，其中 PubMed 数据库 135 篇，Embase 282 篇，CBM 38 篇，CNKI 122 篇，维普 15 篇，万方 16 篇；去除 52 篇重复研究后，根据纳入标准，查看标题和摘要进行初筛排除 521 篇研究，主要的排除标准包括动物或细胞实验、综述、报告等；得到 35 篇需要查看全文的研究，其中 5 篇文献

未查及全文，通过阅读全文进行二次筛选，3 篇文献重复发表，6 篇文献未能获取完整数据，11 篇与纳入标准不符合，最终纳入 10 篇文献[12-21]。文献检索及筛选流程如图 1 所示。本研究共 905 例患者，其中 OCT4 阳性组 471 例，OCT4 阴性组 434 例。纳入的 10 篇文献中，研究质量均在 5 分以上，提示本 Meta 分析纳入研究质量较好。纳入研究的基线特征及质量评价见表 1。

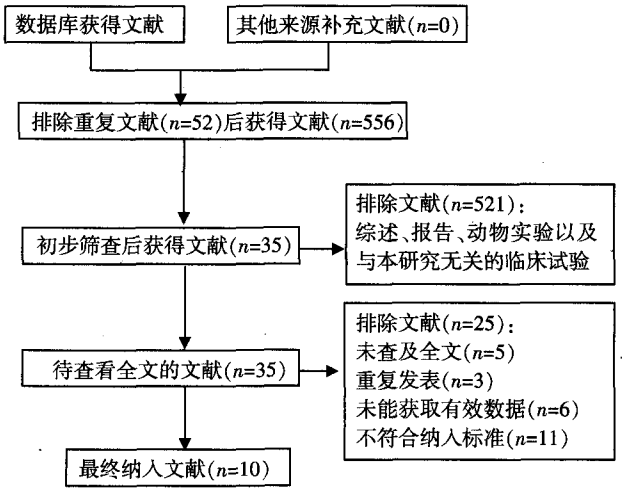


图 1 文献筛选流程图

Fig.1 Process of literature screening and results

2.2 OCT4 与 NSCLC 病理特征关系的 Meta 分析结果

2.2.1 OCT4 与癌组织分期的关系 纳入文献中共有 5 篇[12-15,18]涉及 OCT4 与 NSCLC 国际肺癌分期的关系，OCT4 阳性组 270例，OCT4 阴性组 187 例。根据肺癌国际分期将癌组织分为Ⅰ/Ⅱ期组和Ⅲ/Ⅳ期组。如图 2 所示，各研究间存在异质性（P=0.020，I^2=64%），故选择随机效应模型；Meta 分析结果提示，NSCLC 癌组织Ⅰ/Ⅱ期和Ⅲ/Ⅳ期 OCT4 表达无统计学差异（OR=0.62，95%CI=0.27~1.41，P=0.260），即 OCT4 阳性表达与癌组织分期不具有相关性。

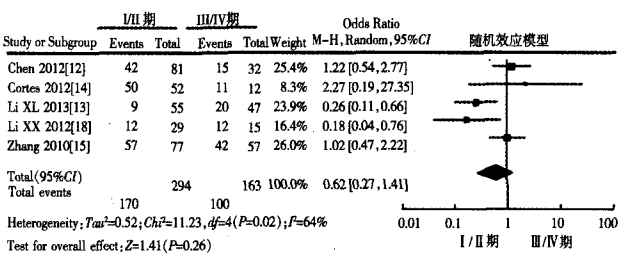


图 2 OCT4 与 NSCLC 的肺癌国际分期关系的 Meta 分析

Fig.2 Meta-analysis results of the association of OCT4 with grade of UICC in NSCLC

2.2.2 OCT4 与 NSCLC 组织学分型的关系 纳入文献中共有 6 篇[12-13,16,18,20-21]报道了 OCT4 与癌组织分型的关系。OCT4 阳性组 219 例，OCT4 阴性组 316 例。根据癌组织分型将 NSCLC 患者分为 3 组：鳞癌组、腺癌组和大细胞癌组。异质性检验显示各研究结果间无异质性，采用固定模型进行 Meta 分析。结果显示，腺癌组OCT4 表达高于鳞癌组，差异具有统计学意义（OR=1.75，95%CI=1.22~2.53，P=0.003）；而腺癌组与大细胞癌组相比 OCT4表达无统计学差异（OR=0.45，95%CI=0.06~3.28，P=0.430），且鳞癌组与大细胞癌组相比差异也无统计学意义（OR=0.18，95%CI=0.03~1.21，P=0.080）。

2.2.3 OCT4 与癌组织分化程度之间的关系 纳入文献中共有 7 篇[12-14,18-19,20-21]提供了 OCT4 与癌组织分化程度关系的数据。OCT4 阳性组 304 例，OCT4 阴性组 219 例。根据癌组织分化程度的不同将 NSCLC 患者分为高分化组、中分化组、低分化组。如图 3 所示，异质性检验显示高、低分化组各研究间存在异质性，进行敏感性分析，结果显示在剔除 zhang[15]的研究后，异质性明显降低；高、中分化组不存在异质性。Meta 分析结果显示，低分化组 OCT4 表达高于中分化组（OR=2.93，95%CI=1.25~6.84，P=0.010）和高分化组（OR=14.94，95%CI=5.31~42.04，P=0.000），且差异均具有统计学意义；中分化组OCT4 表达高于高分化组，差异有统计学意义（OR=1.81，95%CI=1.12~2.94，P=0.020）。

表 1 纳入文献的基本特征

Tab.1 Characteristics of included literature

纳入研究	种族	病例（样本）	特征（性别）	年龄（岁）	研究对象（n）	检测技术	临床病理	质量评分
Chen 2012[12]	亚洲	57/56	40/42	35~78	52 例鳞癌	免疫组化	①②	8
Li XL 2013[13]	亚洲	29/73	17/42	未提及	42例鳞癌	免疫组化	①③	6
Cortes 2012[14]	高加索	61/3	32/2	34~86	64例腺癌	PCR	②③	5
Zhang 2010[15]	亚洲	99/35	50/19	22~81	134腺癌	免疫荧光	①③	7
Rodriguez 2014[16]	高加索	51/115	未提及	40~86	90例鳞癌	免疫组化	①⑥	5
Kirita 2013[17]	亚洲	54/53	未提及	41~86	107例腺癌	免疫组化	⑤	6
Li XX 2012[18]	亚洲	24/20	17/15	37~78	23例腺癌	免疫组化	①②	7
Li LI 2016[19]	亚洲	38/27	未提及	26~78	65例非小细胞肺癌	酶联免疫法	②	6
董翠梅 2013[20]	亚洲	37/23	26/16	68[a]	43例鳞癌	免疫组化	①②	6
倪静怡 2012[21]	亚洲	21/29	12/15	35~70	29例鳞癌	免疫组化	①②	7

注：a 表示中位年龄；①组织学分类；②癌组织分化程度；③肺癌国际分期；④原发肿瘤（T）；⑤累及淋巴结(N)；⑥术后生存期；⑦生存率分析

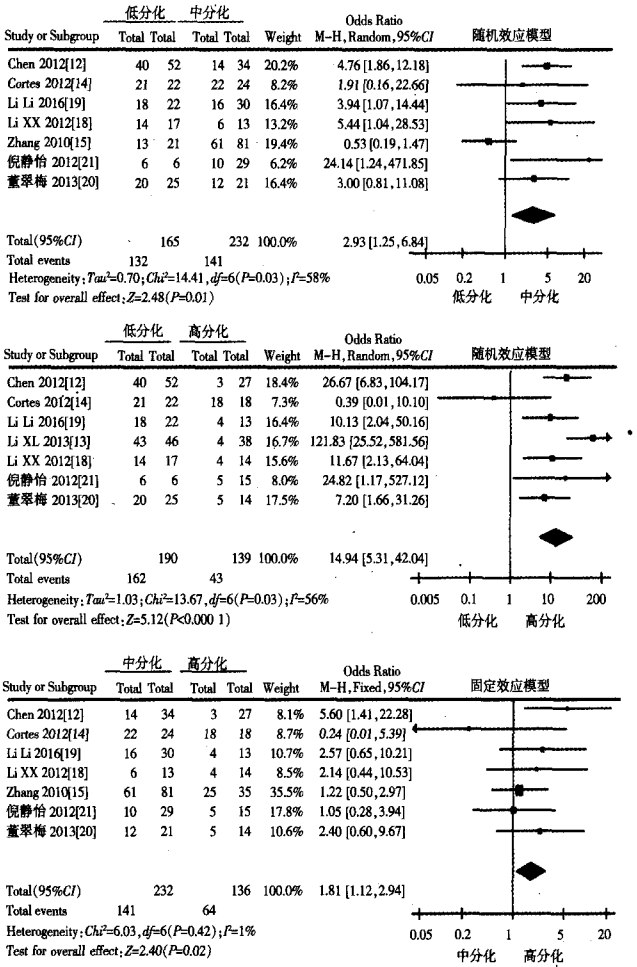


图 3 OCT4 与 NSCLC 组织分化程度关系的 Meta 分析

Fig.3 Meta-analysis results of the association of OCT4 with histological differentiation in NSCLC

2.2.4 OCT4 与原发肿瘤大小及浸润程度的关系 纳入文献中共有 3 篇[12,20-21]呈现了 OCT4 与原发肿瘤大小及浸润程度的相关数据。OCT4 阳性组 115 例，OCT4 阴性组 108 例。将 NSCLC 患者分为 T1/T2 组和 T3/T4 组。2 组各研究结果间不存在异质性（P=0.190，I^2=40%），故均采用固定效应模型。如图 4 所示，Meta 分析结果提示在 T3/T4 组 OCT4 表达高于 T1/T2 组（OR=1.95，95%CI=1.10~3.45，P=0.020），差异具有统计学意义。

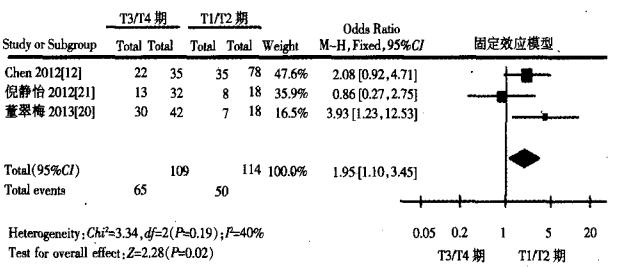
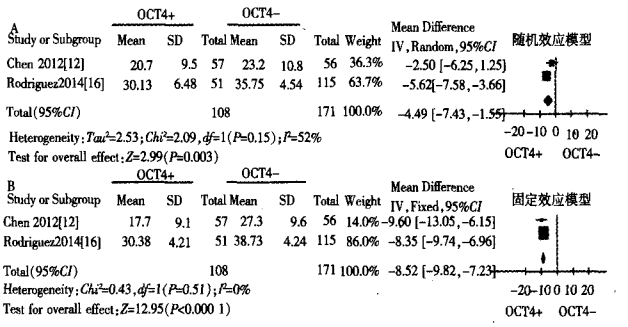


图 4 OCT4 与 NSCLC 原发肿瘤大小及浸润程度(TNM-T)关系的 Meta 分析

Fig.4 Meta-analysis results of the association of OCT4 with local advance of primary tumor in NSCLC

2.3 OCT4 与 NSCLC 预后关系的 Meta 分析结果

2.3.1 OCT4 与 NSCLC 术后生存期的关系 纳入文献中共有 2 篇[12,16]涉及 OCT4 与 NSCLC 术后生存期的关系。OCT4 阳性组 108 例，OCT4 阴性组 171 例。根据组织学分型分为鳞癌组和腺癌组。如图 5 所示，鳞癌组各研究结果间存在异质性（P=0.150，I^2=52%），故采用随机效应模型；腺癌组不存在异质性（P=0.510，I^2=0%）。Meta 分析结果显示，OCT4 阳性表达可以降低患者术后生存期（鳞癌：MD=-4.49，95%CI=-7.73~-1.55，P=0.003；腺癌：MD=-8.52，95%CI=-9.82~-7.23，P=0,000）。



A：鳞癌；B：腺癌

图 5 OCT4 与 NSCLC 术后生存期关系的 Meta 分析

Fig.5 Meta-analysis results of the association of OCT4 with postoperative lifetime in NSCLC

2.3.2 OCT4 与 NSCLC 生存率的关系 纳入文献中共有 4 篇[12-13,15,18]涉及 OCT4 与 NSCLC 总体生存率(OS)的关系，其中 3 篇[1,15,18]OS 未根据 NSCLC 不同组织学类型进行分组，且仅有 1 篇[14]涉及 OCT4 与 NSCLC 无病生存率(DFS)的关系；故本研究仅分析了 OCT 与 NSCLC 总体生存率的相关性。如图 6 所示，异质性检验提示各研究间不存在异质性（P=0.174，I^2=37.1%），采用固定效应模型；Meta 分析结果显示：纳入文献合并 HR 为 1.99，95%CI=1.52~2.60；说明 OCT4 阳性表达与 NSCLC 预后不佳具有统计学相关性。

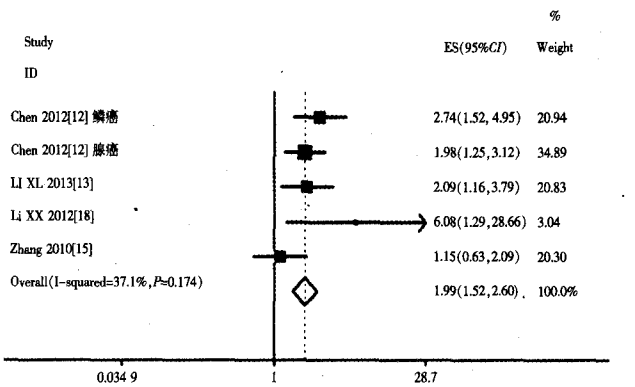


图 6 OCT4 与 NSCLC 总体生存率关系的 Meta 分析

Fig.6 Meta-analysis results of the association of OCT4 with overall survival (OS) in NSCLC

2.4 发表偏倚及敏感性分析

以纳入文献的效应量（OR 或 MD）为横坐标，以效应量

的标准误(log[*OR*]或 log[*MD*])为纵坐标绘制漏斗图进行发表性偏倚的检测。如图 7 所示，漏斗图基本对称，表明纳入研究代表性较好，尚不存在发表偏倚，纳入文献符合本研究的要求。在讨论 OCT4 与癌组织分化程度之间的关系中，高、低分化组各研究间存在异质性，进行敏感性分析，结果显示在剔除 Zhang[15]的研究后，异质性明显降低；其余指标中，对纳入文献依次剔除后作合并分析，敏感性分析显示异质性检验及 Meta 分析数据变化不大，说明纳入文献的结果稳定性较佳。

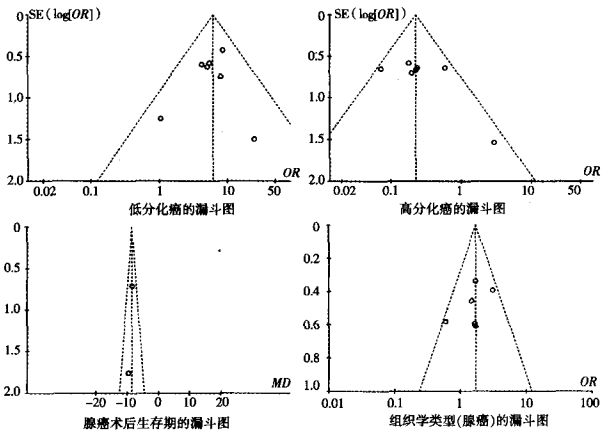


图 7 OCT4 与 NSCLC 临床病理关系的 Meta 分析漏斗图

Fig.7 Funnel plot of Meta analysis of the correlation between OCT4 and clinic-pathological characteristics in NSCLC

3 讨 论

文献报道部分肿瘤干细胞具有逃逸放化疗能力，是肿瘤转移及术后复发的最主要原因[22]，因此，识别肿瘤干细胞对肿瘤的早期发现、诊断及其预后判断有重要意义。转录因子 OCT4 被公认为是干细胞的标志物，有研究表明 OCT4 可特异性表达于肿瘤干细胞中[23]。本文通过对已发表的相关文献进行Meta 分析，明确 OCT4 与肺癌的临床特征关系，从而为肺癌的靶向治疗提供科学依据。

本研究 Meta 分析结果显示：在 NSCLC 癌组织国际肺癌分期中，NSCLC 癌组织Ⅰ/Ⅱ期组和Ⅲ/Ⅳ期 OCT4 表达无统计学差异，表明 OCT4 阳性表达与肺癌国际分期无相关性。在组织学分型中，肺腺癌患者表达 OCT4，差异具有统计学意义（*OR*=1.75，95% *CI*=1.22~2.53，*P*=0.003），说明 OCT4 表达与肺腺癌的发生具有相关性。Karoubi 等[24]研究也表明 OCT4 阳性表达与肺腺癌的发生、进展及转归有密切关系。在癌组织分化程度及术后生存期方面，本研究表明，中、低分化癌阳性表达 OCT4，且 OCT4 阳性表达可以降低患者术后生存期，差异具有统计学意义（鳞癌：*MD*=-4.49，95% *CI*=-7.73~-1.55，*P*=0.003；腺癌：*MD*=-8.52，95% *CI*=-9.82~-7.23，*P*=0.000），即 OCT4 阳性表达提示中、低分化癌，其预后不良，且 OCT4 阳性表达是 NSCLC 预后的危险因素（*HR*=1.99，95% *CI*=1.52~2.60）。有研究同样表明 OCT4 阳性表达程度与肺癌的分化程度和术后生存期呈负相关[25]，支持了本研究的结果。在 NSCLC 原发肿瘤大小及浸润程度方面，Meta 分析结果提示 OCT4 在 T3/T4 期肿瘤中阳性表达（*OR*=1.95，95% *CI*=1.10~3.45，*P*=0.020），说明 OCT4 阳性表达提示原发肿瘤体积及浸润程度均较大。

本研究的局限性：首先，考虑到种族、地域、年龄等因素可能对结果有影响，但由于纳入文献数量较少，因此未进行亚组分析。其次，纳入文献中大多数样本含量不大，对结果的真实性及稳定性有一定影响，虽然敏感性分析显示对本研究结局指标影响不大，但 OCT4 与 NSCLC 临床病理特征的关系需要依据更大样本含量的试验来验证。最后，纳入文献均未提及术后治疗方案，因此无法得出 OCT4 阳性表达与治疗方案敏感性的关系。

综上所述，本研究表明 OCT4 阳性表达提示 NSCLC 癌组织低分化、组织学类型为腺癌、肿瘤体积及浸润程度较大，以及 NSCLC 预后不良。因此，OCT4 与 NSCLC 临床病理特征具有相关性，可作为肺癌预后的判断指标之一，为肺癌的靶向治疗提供强有力的科学依据。由于纳入文献的数目较少以及结局指标的异质性，其结果的可靠性需要大样本含量的临床试验来进一步验证。

参 考 文 献

[1] Ozols RF, Herbst RS, Colson YL, et al. Clinical cancer advances 2006: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening--a report from the American Society of Clinical Oncology[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(1): 146-162.

[2] D'Addario G, Felip E. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2009, 20(S4): 68-70.

[3] Burdon T, Smith A, Savatier P. Signalling, cell cycle and pluripo-

tency in embryonic stem cells[J]. Trends Cell Biol,2002,12(9):432-438.

[4] Niwa H,Miyazaki J,Smith AG. Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation,dedifferentiation or self-renewal of ES cells[J]. Nat Genet,2000,24(4):372-376.

[5] Liu CG,Lu Y,Wang BB,et al. Clinical implications of stem cell gene Oct-4 expression in breast cancer[J]. Ann Surg,2011,253(6):1165-1171.

[6] Huang P,Qiu J,Li B,et al. Role of Sox2 and Oct4 in predicting survival of hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy[J]. Clin Biochem,2011,44(8-9):582-589.

[7] Ge N,Lin HX,Xiao XS,et al. Prognostic significance of Oct4 and Sox2 expression in hypopharyngeal squamous cell carcinoma[J]. J Transl Med,2010,8:94.

[8] Hu J,Qin K,Zhang Y,et al. Downregulation of transcription factor Oct4 induces an epithelial-to-mesenchymal transition via enhancement of Ca^{2+} influx in breast cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun,2011,411(4):786-791.

[9] Karoubi G,Gugger M,Schmid R,et al. OCT4 expression in human non-small cell lung cancer:implications for therapeutic intervention[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg,2009,8(4):393-397.

[10] Sinn HP,Helmchen B,Wittekind CH. TNM classification of breast cancer:changes and comments on the 7th edition. Pathologe,2010,31(5):361-366.

[11] Julian PT Higgins,Jonathan J Deeks. Chapter 7:Selecting studies and collecting data//Higgins JPT,Green S.Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0[EB/OL]. Chichester:John Wiley & Sons Ltd,2011,7:1-7:28(updated March 2011)[2016-04-19]. http://training.cochrane.org/handbook.

[12] Chen Z,Wang T,Cai L,et al. Clinicopathological significance of non-small cell lung cancer with high prevalence of Oct-4 tumor cells [J]. J Exp Clin Cancer Res,2012,31:10.

[13] Li XL,Jia LL,Shi MM,et al. Downregulation of KPNA2 in non-small-cell lung cancer is associated with Oct4 expression[J]. J Transl Med,2013,11:232.

[14] Cortes-Dericks L,Galetta D,Spaggiari L,et al. High expression of octamer-binding transcription factor 4A,prominin-1 and aldehyde dehydrogenase strongly indicates involvement in the initiation of lung adenocarcinoma resulting in shorter disease-free intervals[J]. Eur J Cardiothorac Surg,2012,41(6):e173-e181.

[15] Zhang XY,Dong QG,Huang JS,et al. The expression of stem cell-related indicators as a prognostic factor in human lung adenocarcinoma[J]. J Surg Oncol,2010,102(7):856-862.

[16] Rodriguez E,Chen L,Ao MH,et al. Expression of transcript factors SALL4 and OCT4 in a subset of non-small cell lung carcinomas (NSCLC)[J]. Transl Respir Med,2014,2(1):10.

[17] Kirita K,Ishii G,Matsuwaki R,et al. Identification of biological properties of intralymphatic tumor related to the development of lymph node metastasis in lung adenocarcinoma[J]. PLoS One,2013,8(12):e83537.

[18] Li X,Wang J,Xu Z,et al. Expression of Sox2 and Oct4 and their clinical significance in human non-small-cell lung cancer[J]. Int J Mol Sci,2012,13(6):7663-7675.

[19] Li LI,LÜ Y,Zhang Y,et al. Expression and clinical significance of Oct-4 and E-cad in non-small-cell lung cancer[J]. Oncol Lett,2016,11(1):234-236.

[20] 董翠梅,涂江江. 非小细胞肺癌组织中 OCT4 和 miRNA-155 的表达及其与临床病理特征的关系[J]. 肿瘤防治研究,2013,40(8):776-780.

[21] 倪静怡,杨 磊. 基因 OCT4、CD133 在非小细胞肺癌组织中的表达及临床意义[J]. 实用临床医药杂志,2012,16(19):19-22.

[22] Kung HN,Weng TY,Liu YL,et al. Sulindac compounds facilitate the cytotoxicity of beta-lapachone by up-regulation of NAD(P)H quinone oxidoreductase in human lung cancer cells[J]. PLoS One,2014,9(2):e88122.

[23] Bhartiya D. Are mesenchymal cells indeed pluripotent stem cells or just stromal cells? OCT-4 and VSELs biology has led to better understanding[J]. Stem Cells Int,2013,2013:547501.

[24] Karoubi G,Cortes-Dericks L,Gugger M,et al. Atypical expression and distribution of embryonic stem cell marker,OCT4,in human lung adenocarcinoma[J]. J Surg Oncol,2010,102(6):689-698.

[25] Chen SF,Lin YS,Jao SW,et al. Pulmonary adenocarcinoma in malignant pleural effusion enriches cancer stem cell properties during metastatic cascade. PLoS One,2013,8(5):e54659.

（责任编辑：张辉洁）