

## LncRNAs 表达水平与膀胱癌患者预后关系的 Meta 分析

夏悦昕,周世航<sup>#</sup>,梁晓华<sup>△</sup>  
(大连市血液中心,辽宁大连 116000)

**摘要:**目的 探讨长链非编码 RNA (LncRNA) 表达水平与膀胱癌患者预后的相关性。方法 检索 PubMed, Web of Science 和 China National Knowledge Infrastructure (CNKI) 数据库中关于 LncRNAs 表达水平与膀胱癌预后相关性的文献,提取相关数据后采用 STATA12.0 软件进行 Meta 分析。结果 纳入 7 篇文献,共计 722 例患者。Meta 分析结果显示:LncRNAs 高表达与膀胱癌患者总生存期较低存在相关性 ( $HR=2.23, 95\%CI:1.64\sim3.04, P<0.01$ )。结论 LncRNAs 高表达与膀胱癌的不良预后有一定的关系,有望成为潜在的判断膀胱癌预后的生物靶标。

**关键词:**长链非编码 RNA; 膀胱癌; 预后; Meta 分析

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.06.018

**中图法分类号:**R737.14

**文章编号:**1673-4130(2018)06-0696-04

**文献标识码:**A

The relationship between the expression of LncRNAs and the prognosis of  
bladder cancer patients: a Meta-analysis

XIA Yuexin, ZHOU Shihang<sup>#</sup>, LIANG Xiaohua<sup>△</sup>  
(Dalian Blood Center, Dalian, Liaoning 116000, China)

**Abstract:** **Objective** To systematically uncover the correlation between the expression level of long chain non coding RNA (LncRNA) and the prognosis of bladder cancer patients **Methods** Databases including PubMed, Web of Science, and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) were searched for relevant literatures about the the correlation between the expression level of LncRNAs and the prognosis of bladder cancer. After data were extracted, a Meta-analysis was performed using STATA12.0 software. **Results** A total of 7 eligible studies including 722 cases were acquired from the databases that met the inclusion criteria. The Meta analysis showed that high expression of LncRNAs is associated with a shorter life period in patients with bladder cancer ( $HR=2.23, 95\%CI:1.64-3.04, P<0.01$ ). **Conclusion** The high expression of LncRNAs has a certain relationship with the poor prognosis of bladder cancer and is expected to be a potential biological target for predicting the prognosis of bladder cancer.

**Key words:** long non-coding RNA; bladder cancer; prognosis; Meta-analysis

膀胱癌是泌尿系统发病率最高的恶性肿瘤之一,并且具有较高的复发率和进展率,预后不良,严重威胁着人类健康<sup>[1]</sup>。目前临床上较多采用的分级分期方法很难准确预测膀胱癌的预后。近年来,关于分子靶点用于膀胱癌的诊断和预后判断的文献相继被报道,利用靶点来预测膀胱癌的复发和进展具有重要的意义。在人类基因组中,编码蛋白质的 mRNA 序列仅占 2%,超过 95%的转录序列为非编码 RNA,这些非编码 RNA 参与了细胞的各项重要的生命活动,具有重要的生物学意义<sup>[2-3]</sup>。长链非编码 RNA (LncRNA) 序列长度大于 200 bp,参与调控基因的转录翻

译、表观遗传、细胞的分化等生命活动<sup>[4-5]</sup>。因此, LncRNA 的异常表达与肿瘤的发生、发展有着重要的联系<sup>[6-7]</sup>。越来越多的研究发现 LncRNA 表达水平对于膀胱癌具有明显的预后意义,然而由于样本量有限,单个研究结果的准确性和稳定性均不高。迄今为止,尚没有 Meta 分析对这些文章进行系统性评价。本文利用 Meta 分析来评估 LncRNA 在膀胱癌预后中的整体风险,为后续研究提供依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 文献检索** 本文严格参照 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis

**作者简介:**夏悦昕,女,技师,主要从事临床生物化学与检验研究。 <sup>#</sup> 共同第一作者。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: liangxiaohua1968@126.com。

**本文引用格式:**夏悦昕,周世航,梁晓华. LncRNAs 表达水平与膀胱癌患者预后关系的 Meta 分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(6): 696-698.

(PRISMA)<sup>[8]</sup> 准则进行。检索数据库分别为: PubMed, Web of Science 和 China National Knowledge Infrastructure (CNKI)。检索关键词及策略: (“RNA, Long Noncoding” “LncRNA” “long noncoding RNA”) AND (“Urinary Bladder Neoplasms” “Bladder Neoplasm” “Bladder Tumor” “Urinary Bladder Cancer” “Bladder Cancer”) AND (“Prognosis” “Prognostic” “recurrence”)。检索文献发表时间从建库到 2017 年 5 月。为避免相关文献的遗漏,同时对所获取文献和综述的参考文献做进一步检索。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)文章主要研究 LncRNA(s)的表达水平与膀胱癌预后的关系;(2)生存结果采用总生存期(OS)或无复发生存率(RFS)来衡量;(3)报道了风险比(HR)及其 95%可信区间(CI)或者可通过生存曲线间接计算出 HR 及 95%CI。

1.2.2 排除标准 (1)不能直接或间接获取 HR 及 95%CI;(2)综述、病例报告、会议文章;(3)样本量小于 30 例。

1.3 数据提取 数据提取由 2 名研究者独立进行,如遇分歧,通过协商解决。提取的数据包含:(1)发表信息,第一作者和发表年份;(2)病例信息,人群来源、样本量和随访时间;(3)LncRNA 信息,研究方法;(4)HR 及 95%CI。并且参照 Newcastle-Ottawa scale (NOS)方法对文献质量进行评价<sup>[9]</sup>。

1.4 统计学处理 采用 STATA12.0 软件进行 Meta 分析。若各研究间不存在统计学异质性( $I^2 \leq$

50%, $P>0.05$ ),采用固定效应模型进行 Meta 分析;若存在异质性( $I^2>50%$ , $P<0.05$ ),则采用随机效应模型进行分析。本文利用 HR 及 95%CI 来研究 LncRNAs 的表达水平和膀胱癌患者预后的关系。若  $HR>1$ ,95%CI 不包含 1,并且  $P<0.05$ ,表示预后不良,且差异具有统计学意义。发表偏倚通过 Begg 秩相关法和 Egger 回归法进行, $P<0.05$  表明差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献纳入结果 根据预先制定的研究策略,共检索到 7 篇相关文献<sup>[10-16]</sup>。检索流程见图 1,纳入文献的基本特点见表 1。

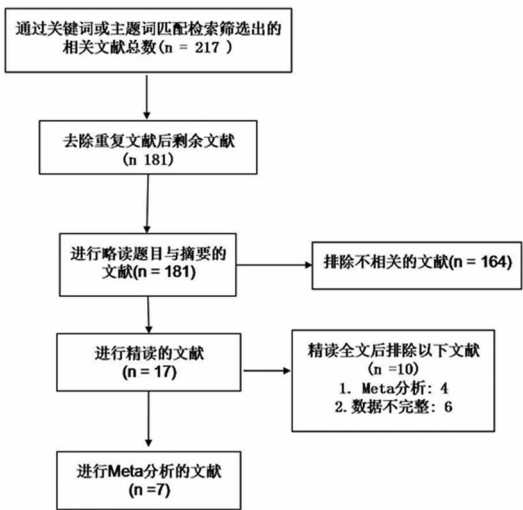


图 1 检索流程图

表 1 纳入文献的基本特点

作者	发表年份	LncRNAs	国家	随访时间(月)	检测方法	样本量	观察指标	HR(95%CI) 高/低	HR 评估	NOS 评分
ZHANG 等 <sup>[10]</sup>	2016	UNMIIBC	中国	69	qRT-PCR	75	RFS	2.362(1.504~4.837)	已报道	7
ILIEV 等 <sup>[11]</sup>	2016	TUG1	捷克	104	qRT-PCR	47	OS	2.54 (1.13~5.74)	已报道	7
DUAN 等 <sup>[12]</sup>	2016	MEG3	中国	76	qRT-PCR	59	RFS	2.222(1.013~4.878)	已报道	6
DUAN 等 <sup>[12]</sup>	2016	SNHG16	中国	76	qRT-PCR	59	RFS	0.613(0.286~1.312)	已报道	6
DUAN 等 <sup>[12]</sup>	2016	MALAT1	中国	76	qRT-PCR	59	RFS	1.631(0.756~3.521)	已报道	6
ZHAO 等 <sup>[13]</sup>	2015	SPRY4-IT1	中国	60	qRT-PCR	68	OS	3.716(2.084~6.719)	已报道	7
MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ 等 <sup>[14]</sup>	2015	HOTAIR	西班牙	69	qRT-PCR	64	OS	2.21(1.02~4.81)	生存曲线计算	6
CHEN 等 <sup>[15]</sup>	2015	n336928	中国	60	qRT-PCR	98	OS	2.377(1.007~5.610)	已报道	8
FAN 等 <sup>[16]</sup>	2014	Malat1	中国	30	qRT-PCR	95	OS	1.26(0.68~2.13)	已报道	7

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 LncRNAs 的表达水平与膀胱癌患者 OS 的关系 5 项研究报道了 LncRNAs 不同表达水平的 OS。各研究结果间无统计学异质性( $P = 0.142$ ,  $I^2 = 41.9%$ ),故采用固定效应模型进行分析。结果显示,与 LncRNAs 低表达患者相比,LncRNAs 高表达患者 OS 缩短( $HR = 2.23$ , 95%CI: 1.64 ~ 3.04,  $P<$

0.01),见图 2。因此,LncRNAs 高表达与膀胱癌患者的低 OS 相关。

2.2.2 LncRNAs 的表达水平与膀胱癌患者 RFS 的关系 2 篇研究报道了 LncRNAs 不同表达水平的 RFS。各研究结果间存在统计学异质性( $P = 0.037$ ,  $I^2 = 64.6%$ ),故采用随机效应模型。结果显示,LncRNAs 高表达患者的 RFS 与 LncRNAs 低表达患者

相比,差异无显著性( $HR=1.54,95\%CI:0.84\sim2.82,P=0.16$ ),见图 3。但由于纳入的研究数量较少,无法利用 Meta 回归、亚组分析和敏感性分析寻找异质性来源,因此 LncRNAs 高表达与膀胱癌患者的 RFS 不相关。

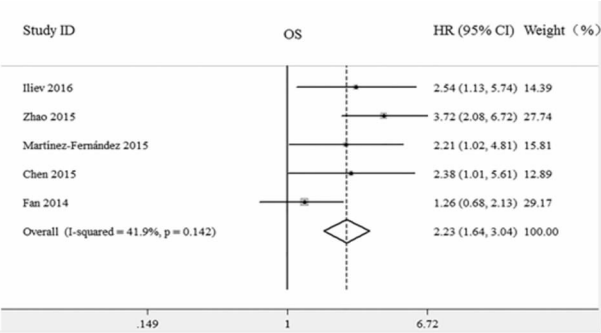


图 2 LncRNAs 表达与膀胱癌患者 OS 关系的森林图

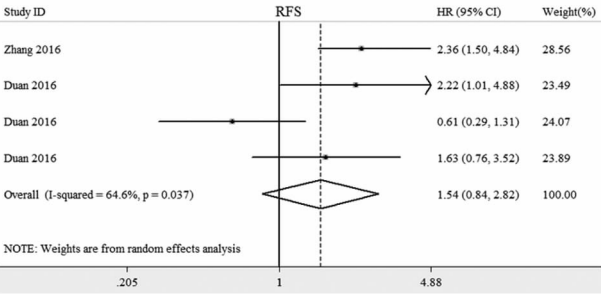
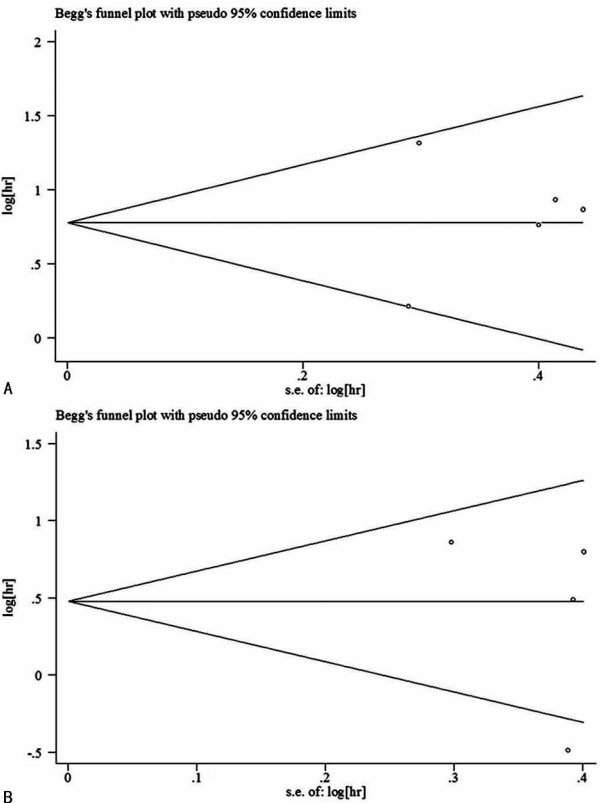


图 3 LncRNAs 表达与膀胱癌患者 RFS 关系的森林图

2.2.3 发表偏倚 Begg 秩相关法和 Egger 回归法均未发现明显发表偏倚,见图 4。



注:A 为 OS 的漏斗图;B 为 RFS 的漏斗图

图 4 检验发表偏倚的漏斗图

3 讨论

本 Meta 分析结果显示,与 LncRNAs 低表达膀胱癌患者相比,高表达患者总生存期明显缩短,并且各个究结果间无统计学异质性。因此,LncRNAs 的高表达是肿瘤预后的一个危险因素。本文同时探讨了 LncRNAs 的表达水平与膀胱癌患者 RFS 的关系,但由于存在较大异质性,并且由于纳入数量有限,无法利用 Meta 回归、亚组分析和敏感性分析寻找异质性来源。所以 LncRNAs 的表达水平与膀胱癌患者 RFS 的关系还需纳入更多的文章进一步探讨。

本研究虽然制定了严格的纳入和排除标准,但仍存在以下局限性:(1)大多数病例来自于中国人,所以本研究结果尚不能代表所有人群;(2)阴性结果一般较少发表,绝大多数研究报道阳性结果,因此,本研究的结果在一定程度上可能高估了 LncRNAs 对于预后的意义;(3)纳入的研究标本均来自于肿瘤组织,而不是血清样本,临床应用存在一定难度。

综上所述,膀胱癌患者 LncRNA 高表达与患者较低的生存率存在相关性,有望成为潜在的判断肿瘤预后的生物靶标。

参考文献

[1] AN Y,LI H,WANG K J,et al. Meta-analysis of the relationship between slow acetylation of N-acetyl transferase 2 and the risk of bladder cancer[J]. Genet Mol Res,2015, 14(4):16896-16904.

[2] FATICA A,BOZZONI I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development[J]. Nat Rev Genet,2014,15(1):7-21.

[3] QIU M,HU J,YIN R,et al. Long noncoding RNA: an emerging paradigm of cancer research[J]. Tumor Biol, 2013,34(2):613-620.

[4] WANG Y,ZHAO X,JU W,et al. Genome-wide differential expression of synaptic long noncoding RNAs in autism spectrum disorder[J]. Transl Psychiatry, 2015, 5: e660.

[5] HEZRONI H,KOPPSTEIN D,SCHWARTZ M G,et al. Principles of long noncoding RNA evolution derived from direct comparison of transcriptomes in 17 species[J]. Cell Rep,2015,11(7):1110-1122.

[6] SCHMITT A M,CHANG H Y. Gene regulation: Long RNAs wire up cancer growth[J]. Nature, 2013, 500 (7464):536-537.

[7] ZHUANG C,LI J,LIU Y,et al. Tetracycline-inducible shRNA targeting long non-coding RNA PVT1 inhibits cell growth and induces apoptosis in bladder cancer cells[J]. Oncotarget,2015,6(38):41194-41203.

[8] MOHER D,LIBERATI A,TETZLAFF J,et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMa statement[J]. BMJ, 2009, 62 (10): 1006-1012.

(下转第 702 页)

综上所述,脱敏治疗能抑制哮喘患儿急性发作时过度活化的固有免疫应答,降低固有免疫细胞 ILC2s 及细胞因子 IL-5、IL-13 水平,参与哮喘的免疫调节。本研究拓展了固有免疫系统在支气管哮喘中作用的认识,也丰富了脱敏疗法治疗过敏性哮喘作用机制的研究,为临床治疗提供了理论依据,有助于今后改进治疗方案并在临床中推广应用。

## 参考文献

- [1] 罗星星,陈展泽,许扬扬,等.血清 IgG4 和 IgE 在儿童过敏性哮喘和过敏性鼻炎中的应用[J].国际检验医学杂志,2017,38(4):442-443.
- [2] 张红,顾猛.过敏性哮喘患儿血浆 IFN- $\gamma$  与 IL-4 及粪便双歧杆菌检测及分析[J].国际检验医学杂志,2015,36(3):367-368.
- [3] SPITS H,ARTIS D,COLONNA M,et al. Innate lymphoid cells-a proposal for uniform nomenclature[J]. Nat Rev Immunol,2013,13(2):145-149.
- [4] 李超乾,徐永健,杨丹蕾,等.  $\gamma\delta$ T 细胞与哮喘特异性致敏原皮下脱敏疗法的研究[J].中华微生物学和免疫学杂志,2003,23(8):599-603.
- [5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J].中华儿科杂志,2009,24(1):20-22.
- [6] 陈再历.哮喘药物的应用技术[J].中国实用儿科杂志,2001,16(12):760-762.
- [7] 韦中盛. II 型固有淋巴细胞在哮喘发病机制及治疗中的研究进展[J].临床肺科杂志,2015,20(11):2104-2105.
- [8] 李付广,王芳,杨桂枝,等.儿童过敏性哮喘特异性免疫治疗过程中 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞的变化

[J].现代免疫学,2009,29(1):59-62.

- [9] 徐艳,何成诗.支气管哮喘的免疫治疗进展[J].实用临床医学,2011,12(3):121-124.
- [10] 袁琳洁,陈诗皓,安高,等. IL-33 诱导的小鼠过敏原非依赖性哮喘样模型肺组织免疫细胞及亚群的变化[J].首都医科大学学报,2016,37(5):561-567.
- [11] KAMIJO S,TAKEDA H,TOKURA T,et al. IL-33-mediated innate response and adaptive immune cells contribute to maximum responses of protease allergen-induced allergic airway inflammation[J]. J Immunol,2013,190(9):4489-4499.
- [12] 刘颖慧,蒋捍东.变应性鼻炎和哮喘患者血清 IL-5、IL-15 及 IL-18 的水平研究[J].国际免疫学杂志,2010,33(6):495-497.
- [13] 蒋群芳.儿童支气管哮喘血清 IL-4、IL-13 及 IgE 水平变化的意义[J].国际检验医学杂志,2013,34(11):1446-1447.
- [14] 卢继芳,刘振玲.孟鲁司特联合沙美特罗替卡松治疗儿童中度哮喘的疗效及对 IL-13 和 TNF- $\alpha$  水平的影响[J].临床和实验医学杂志,2014,13(8):647-650.
- [15] 朱艳.哮喘患者血浆 IL-13、LTB4、MMP-9、TIMP-1 变化及临床意义[J].放射免疫学杂志,2010,23(4):429-431.
- [16] DU W Y,CHEN C W,LIN F K,et al. IL-33 mediates the expressions of IL-5 and IL-13 in *Angiostrongylus cantonensis*-infected mice[J]. Exp Parasitol,2013,135(3):587-594.
- [17] 徐燕全,吴长有. IL-25 和 IL-33 促进 Th2 细胞分化的研究进展[J].国际免疫学杂志,2010,33(6):417-419.

(收稿日期:2017-06-02 修回日期:2017-09-02)

(上接第 698 页)

- [9] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol,2010,25(9):603-605.
- [10] ZHANG S M,ZHONG G Z,HE W,et al. LncRNA up-regulated in nonmuscle invasive bladder cancer facilitates tumor growth and acts as a negative prognostic factor of recurrence[J]. J Urol,2016,196(4):1270-1278.
- [11] ILIEV R,KLEINOVA R,JURACEK J,et al. Overexpression of long non-coding RNA TUG1 predicts poor prognosis and promotes cancer cell proliferation and migration in high-grade muscle-invasive bladder cancer[J]. Tumor Biol,2016,37(10):13385-13390.
- [12] DUAN W L,DU L T,JIANG X M,et al. Identification of a serum circulating lncRNA panel for the diagnosis and recurrence prediction of bladder cancer[J]. Oncotarget,2016,7:78850-78858.
- [13] ZHAO X L,ZHAO Z H,XU W C,et al. Increased ex-

pression of SPRY4-IT1 predicts poor prognosis and promotes tumor growth and metastasis in bladder cancer[J]. Int J Clin Exper Pathol,2015,8:1954-1960.

- [14] CHEN T,XIE W Q,XIE L G,et al. Expression of long noncoding RNA lncRNA-n336928 is correlated with tumor stage and grade and overall survival in bladder cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun,2015,468(4):666-670.
- [15] MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ M,FEVER A,DUEÑAS M,et al. Analysis of the polycomb-related lncRNAs HO-TAIR and ANRIL in bladder cancer[J]. Clin Epigenet,2015,7:109.
- [16] FAN Y,SHEN B,TAN M,et al. TGF-beta-induced up-regulation of malat1 promotes bladder cancer metastasis by associating with suz12[J]. Clin Cancer Res,2014,20:1531-1541.

(收稿日期:2017-09-28 修回日期:2017-11-18)