

论著·临床研究

PCNA 表达与喉鳞状细胞癌相关性 Meta 分析^{*}浦洪波¹,戴炳译²,杜晓东^{2△}

(1. 江苏省原子医学研究所附属江原医院检验科,江苏无锡 214163;

2. 江南大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科,江苏无锡 214062)

摘要:目的 探讨增殖细胞核抗原(PCNA)在喉鳞状细胞癌(LSCC)中的表达及其与 LSCC 患者预后的关系。**方法** 用计算机检索 Pubmed、Embase、Web of science、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台和维普资讯中文期刊服务平台(VIP)等数据库中 PCNA 与 LSCC 发病相关的病例对照研究,采用 RevMan 5.3 软件进行数据分析。**结果** 最终纳入文献 16 篇,患者 700 例。在 LSCC 中 PCNA 的表达与肿瘤的发生、淋巴结转移、组织分化程度、LSCC TNM 分期显著相关[优势比(OR)=14.06、6.24、5.68、4.85,95%CI:7.70~25.67、3.65~10.68、3.84~8.39、3.24~7.26,P=0.01、0.01、0.000 01、0.01],与肿瘤部位无相关性(OR=0.67,95%CI:0.33~1.37,P=0.27)。**结论** PCNA 的表达与 LSCC 的发生、发展密切相关,可作为判断 LSCC 患者预后的指标。

关键词:增殖细胞核抗原; 癌,鳞状细胞; 喉肿瘤; Meta 分析**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.23.019 **中图法分类号:**R739.65**文章编号:**1673-4130(2018)23-2921-05**文献标识码:**A**Meta-analysis of the correlation between PCNA expression and laryngeal squamous cell carcinoma^{*}**PU Hongbo¹, DAI Bingyi², DU Xiaodong^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi, Jiangsu 214163, China; 2. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu 214062, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC) and its relationship with the prognosis of LSCC patients. **Methods** Published articles of case-control studies of PCNA and LSCC were selected from Pubmed, Web of science, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang, and VIP databases. RevMan5.3 statistical software was used for data analysis. **Results** 16 articles were included in the literature, and cumulative cases were 700 cases. Meta analysis showed that in laryngeal squamous cell carcinoma, PCNA expression was significantly correlated with tumorigenesis (OR=14.06, 95%CI:7.70~25.67, P=0.01), lymph node metastasis (OR=6.24, 95%CI:3.65~10.68, P=0.01), the degree of differentiation (OR=5.68, 95%CI:3.84~8.39, P=0.000 01), clinical stage (OR=4.85, 95%CI:3.24~7.26, P=0.01). It was not related to tumor site (OR=0.67, 95%CI 0.33~1.37, P=0.27). **Conclusion** The expression of PCNA is closely related to the occurrence and development of laryngeal squamous cell carcinoma, and can be used as a prognostic indicator for patients with laryngeal squamous cell carcinoma.

Key words: proliferating cell nuclear antigen; carcinoma, squamous cell; laryngeal neoplasms; meta-analysis

喉癌是头颈部最常见恶性肿瘤之一,大多数为鳞状细胞癌,且男女发病比例为 7:1。近 20 年来,有研究表明,喉癌发病与一些影响因素相关,如吸烟、酗酒、职业和环境等,但喉癌具体的发病机制仍存在争议,临床预后不佳。因此,希望找到特异度高的生物

标记物探讨和阐明喉癌的发病机制,从而改善喉癌患者的预后。1978 年,Myachi 等^[1]研究表明,增殖细胞核抗原(PCNA)对评估肿瘤恶性程度具有一定作用,对肿瘤的生物学行为及预后判断具有重要意义^[2]。本研究收集了 PCNA 与喉鳞状细胞癌(LSCC)

^{*} 基金项目:江苏省人力资源和社会保障厅“六大人才高峰”计划项目(2014-WSW-060);无锡市科技发展计划项目(CSE01N1222)。

作者简介:浦洪波,女,主管技师,主要从事临床检验方向的研究。△ 通信作者,E-mail:entdxd@sina.com。

本文引用格式:浦洪波,戴炳译,杜晓东. PCNA 表达与喉鳞状细胞癌相关性 Meta 分析[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(23):2921-2925.

相关的文献,采用Meta分析的方法对PCNA表达与LSCC发生、发展的关系进行了全面系统的评价,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 通过计算机检索1997—2017年Pubmed、Web of science、Embase、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台和维普资讯中文期刊服务平台(VIP)等数据库中PCNA与LSCC发病相关的研究文献,检索关键词为“喉鳞状细胞癌”、“增殖细胞核抗原”、“Laryngeal squamous cell carcinoma”、“proliferating cell nuclear antigen”等。

1.2 纳入标准 (1)研究对象为病例对照研究,且必须是经临床手术及术后病理检查确诊为LSCC的患者。(2)采用免疫组织化学方法检测PCNA;PCNA蛋白阳性标准分别为原发病灶组织中癌细胞具有明显的核棕黄色染色数目≥10%,细胞质内同时有少数阳性;手术切缘组织的黏膜基底细胞中PCNA特征染色细胞数≥5%。观察染色切片中10个具有代表性的高倍视野,细胞核内可见棕黄色为阳性细胞,其细胞阳性数≥10%定为阳性,细胞阳性数<10%或无着色者定为阴性^[3]。(3)多个期刊重复报道时选用最新且样本量最大的文献。(4)文献需提供详细的PCNA与临床病理特征关系的研究资料。

1.3 排除标准 (1)非论著文献,如综述等;(2)无对照组、检验方法非免疫组织化学的文献;(3)非中文或英文发表的文献;(4)文献质量差、重复报告、未提供原始数据的文献。

1.4 文献质量评价 本研究纳入的是病例对照文献,采用Newcastle-Ottawa Scale(NOS量表)^[4]评价文献质量。得分≥5分表示纳入文献质量较高,可被纳入Meta分析;得分<5分则表示纳入文献质量差,则给予剔除。

1.5 统计学处理 采用RevMan 5.3软件进行数据分析。采用优势比(OR)、95%CI评价PCNA和LSCC及其病理特征的关系。评估各研究有无异质性,采用 χ^2 检验及 I^2 统计量:若无异质性($P>0.05$)采用固定效应模型;若存在异质性($P<0.05$)则采用随机效应模型。对异质性来源进行敏感性分析,评价文献潜在的发表偏倚,采用倒漏斗图。

2 结 果

2.1 文献概括 通过数据库检索后最终纳入16篇文献^[5-20]。筛选流程见图1。纳入研究基本信息及质量评分见表1。

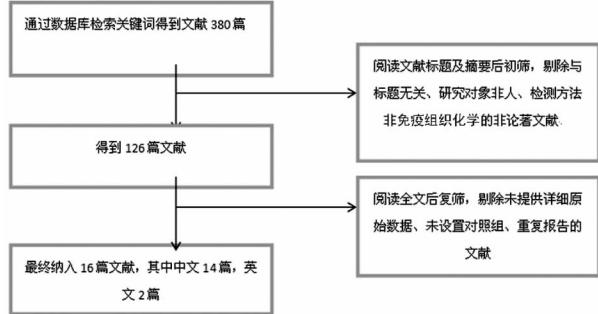


图1 文献筛选流程及结果

表1 纳入文献的基本特征及质量评价得分(*n*)

纳入研究	年份	病例特征	男	女	淋巴结转移	无淋巴结转移	I / II 期	III / IV 期	NOS 评分(分)
曹志伟等 ^[4]	1997	D	52	28	—	—	3	77	5
谌敏峰等 ^[5]	2009	A	63	2	—	—	25	40	5
GRZANKA 等 ^[6]	2000	B,D	15	0	7	8	6	9	6
金红军等 ^[7]	2008	A,B,C,D	46	4	27	23	23	27	7
李朝辉等 ^[8]	2012	A,B,C,D,E	33	12	21	24	27	18	8
李长青等 ^[9]	2004	A,B,C,D	—	—	24	36	28	32	7
李俊等 ^[10]	2005	A,B,C,D	60	5	14	46	25	40	7
李正贤等 ^[11]	2008	A	27	3	11	19	21	9	5
凌玲等 ^[12]	2000	A,B,C,D,E	—	—	12	16	11	20	8
潘丹等 ^[13]	2009	A,B,C,D,E	31	9	15	25	23	17	8
朴杰等 ^[14]	2006	A,B,C,D	45	5	10	40	30	20	7
SUN 等 ^[15]	2012	A,C	—	—	—	—	46	37	6
温晓霞等 ^[16]	2005	A,B,C,D	22	18	19	21	14	26	7
吴先光等 ^[17]	2005	A,C,D,E	51	14	29	36	44	21	7
杨长青等 ^[18]	2001	B,C,D	66	2	10	58	28	40	6
杨娜等 ^[19]	2006	A,B,C,D	61	15	17	59	45	31	7

注:A表示发生肿瘤(喉癌组织、正常组织);B表示淋巴结转移(有、无);C表示临床分期(III/IV、I/II);D表示组织分化程度(中低分化、高分化);E表示肿瘤部位(声门、声门上型);—表示无数据

2.2 文献异质性检验 对各研究进行异质性检验, 肿瘤发生与 PCNA 表达关系的研究存在异质性($P=0.02$), 故采用随机效应模型; 淋巴结转移、临床分期、组织分化程度、肿瘤部位与 PCNA 表达关系的研究无异质性($P=0.73, 0.37, 0.38, 0.28$), 故均采用固定效应模型。

2.3 LSCC 发生与 PCNA 表达的关系 700 例 LSCC 组患者中检出 PCNA 阳性 526 例, 294 例健康对照组研究对象中检出 PCNA 阳性 55 例。LSCC 组患者 PCNA 表达阳性率显著高于健康对照组, 差异有统计学意义($OR=14.06, 95\% CI: 7.70 \sim 25.67, Z=8.60, P=0.01$)。见图 2。

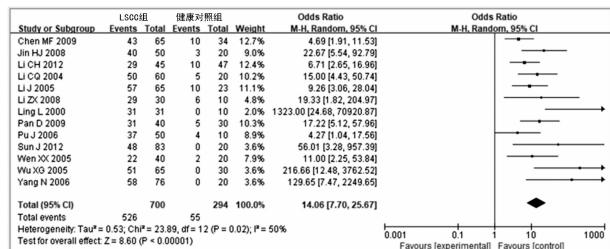


图 2 LSCC 组与健康对照组研究对象 PCNA 表达水平比较

2.4 有无淋巴结转移与 PCNA 表达的关系 176 例淋巴结转移组患者中检出 PCNA 阳性 155 例, 361 例无淋巴结转移组患者中检出 PCNA 阳性 205 例。淋巴结转移组患者 PCNA 表达阳性率显著高于无淋巴结转移组, 差异有统计学意义($OR=6.24, 95\% CI: 3.65 \sim 10.68, Z=6.68, P=0.01$)。见图 3。

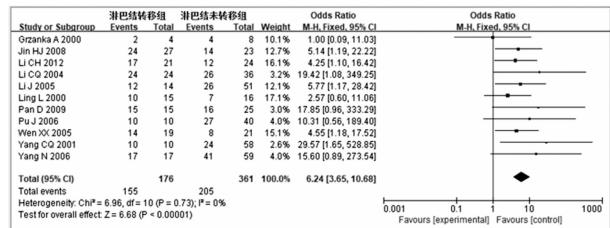


图 3 淋巴结转移组与无淋巴结转移组患者 PCNA 表达水平比较

2.5 临床分期与 PCNA 表达的关系 311 例 III/IV 期组患者中检出 PCNA 阳性 252 例, 317 例 I/II 期

组患者中检出 PCNA 阳性 174 例。III/IV 期组患者 PCNA 表达阳性率显著高于 I/II 期组, 差异有统计学意义($OR=4.85, 95\% CI: 3.24 \sim 7.26, Z=7.69, P=0.01$)。见图 4。

2.6 组织分化程度与 PCNA 表达的关系 397 例中低分化组患者中检出 PCNA 阳性 323 例, 286 例高分化组患者中检出 PCNA 阳性 142 例合并。合并效应量的检验结果, 中低分化组患者 PCNA 表达阳性率显著高于高分化组, 差异有统计学意义($OR=5.68, 95\% CI: 3.84 \sim 8.39, Z=8.72, P=0.00001$)。见图 5。

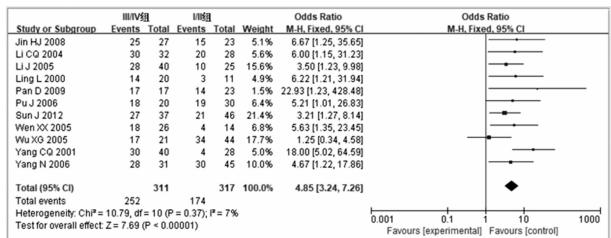


图 4 III/IV 期组与 I/II 期组患者 PCNA 表达水平比较

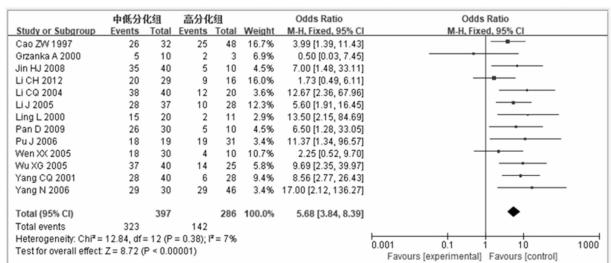


图 5 中低分化组与高分化组患者 PCNA 表达水平比较

2.7 肿瘤部位与 PCNA 表达的关系 109 例声门组患者中检出 PCNA 阳性 73 例, 65 例声门上型组患者中检出 PCNA 阳性 48 例。声门组患者 PCNA 表达阳性率与声门上型组比较, 差异无统计学意义($OR=0.67, 95\% CI: 0.33 \sim 1.37, Z=1.09, P=0.27$)。见图 6。

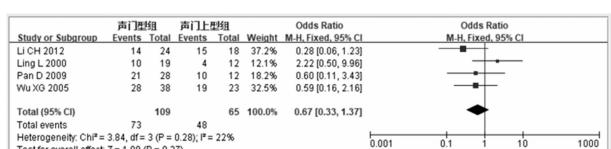
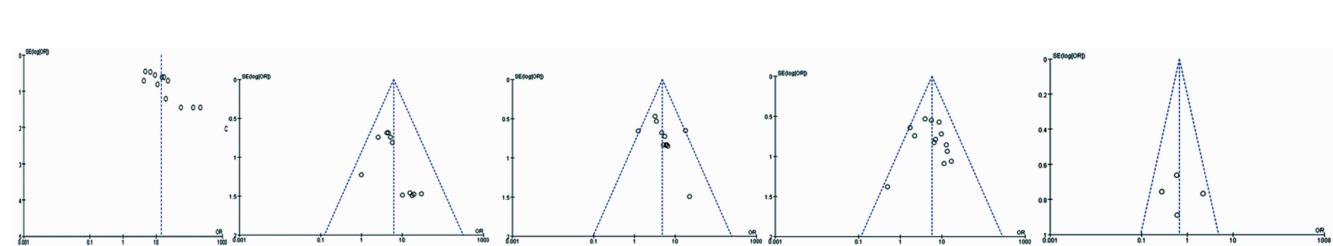


图 6 声门组与声门上型组患者 PCNA 表达水平比较



注: A 为喉癌组与健康对照组; B 为淋巴结转移组与无淋巴结转移组; C 为 III/IV 期组与 I/II 期组; D 为中低分化组与高分化组; E 为声门组与非声门组

图 7 PCNA 表达的倒漏斗图

2.8 敏感性分析 由于异质性分析, LSCC 组与健康对照组的 Meta 分析结果存在较大的异质性 ($I^2 = 50\%$), 所以需对其进行敏感性分析, 寻找异质性来源。故采用改变效应模型、去除比重最高及最低项 3 种方法对 LSCC 组与健康对照组的 Meta 分析结果重新进行敏感性分析后去除比重最低项后 Meta 分析结果发生改变 $P = 0.08$, 异质性显著减小, 故该项为异质性来源。

2.9 发表偏倚的评估 评估上述 Meta 分析纳入文献的潜在发表偏倚, 采用倒漏斗图, 见图 7。漏斗图两侧图形不完全对称, 说明入选文献存在潜在的发表偏倚, 可能是由于资料收集不全, 包括一些非中英文文献及部分阴性结果尚未公布所致。

3 讨 论

PCNA 是一种细胞周期调控蛋白, 可反映细胞的增殖活性, 其作用于 DNA 合成进程, 在 G1 期合成增加, 在 S 期达峰值^[21]。目前, 很多研究表明, PCNA 的表达与细胞增殖密切相关, 且细胞增殖活性能反映肿瘤恶变倾向, 当正常细胞转化为肿瘤细胞或转移过程中均有不同程度的 PCNA 表达^[22]。因此, PCNA 可作为反映肿瘤生物学活性及恶性程度的生物分子学指标, 测定 PCNA 阳性表达率可反映肿瘤细胞的功能活性和增殖状态。

在头颈肿瘤中, 越来越多的研究结果显示, PCNA 在 LSCC 中具有不同程度的表达, 可能在 LSCC 的发生、发展中具有重要作用^[23]。本研究采用 Meta 分析的方法进一步探讨了 PCNA 表达与 LSCC 的发生、发展及相关临床病理特征的关系, 共纳入 16 篇文献。Meta 分析结果显示, LSCC 组患者 PCNA 表达阳性率显著高于健康对照组, 差异有统计学意义 ($OR = 14.06, 95\% CI: 7.70 \sim 25.67$), 表明 LSCC 的发生与 PCNA 的表达密切相关。

LSCC 作为头颈部主要恶性肿瘤, 常伴淋巴结转移, 本研究结果显示, 淋巴结转移组患者 PCNA 表达阳性率显著高于无淋巴结转移组, 差异有统计学意义 ($OR = 6.24, 95\% CI: 3.65 \sim 10.68$), 表明 PCNA 的高表达与 LSCC 淋巴结转移相关。在过去的一些文献报道中, PCNA 的表达与 LSCC 的临床分期、组织分化程度的相关性并不完全相同, 而恶性肿瘤的临床分期及组织分化程度常是判断患者预后及选择治疗方案的关键指标。本研究对不同组织分化程度进行了对比研究, 结果显示, 中低分化组患者 PCNA 表达阳性率显著高于高分化组, 差异有统计学意义 ($OR = 5.68, 95\% CI: 3.84 \sim 8.39$); 而对不同临床分期的对比研究结果显示, Ⅲ/Ⅳ 期组患者 PCNA 表达阳性率显著高于Ⅰ/Ⅱ 期组, 差异有统计学意义 ($OR = 4.85$,

$95\% CI: 3.24 \sim 7.26$), 表明 PCNA 的高表达与 LSCC 的发展及预后密切相关。另外, 本研究结果显示, PCNA 的表达与 LSCC 发生的部位无相关性 ($OR = 0.67, 95\% CI: 0.33 \sim 1.37$)。对于存在较大异质性的 Meta 分析结论, 本研究通过敏感性分析寻找到了异质性来源, 本研究评估文献的发表偏倚是通过对倒漏斗图的分析来选择文献。从图中可看到图形的两侧并不对称, 说明存在潜在的发表偏倚, 可能是由于检索文献不全面、受语言的限制可能仍存在一部分非中英文及英文的文献所致。

本研究仍存在一定的局限性: (1) 对 PCNA 与 LSCC 关系的相关研究只检索了中文及英文的相关文献, 受语言的限制, 且纳入研究大部分为中文文献, 质量偏低; (2) 对一些可能造成偏倚的影响因素, 如吸烟、饮酒、地域差异、人种差异等所选文献并未进行相应研究, 故无法进行亚组分析而可能导致偏倚; (3) 实验室检测技术的规范性和检测方法的准确性对 PCNA 阳性检出影响较大, 尤其是以前较早的研究, 且部分健康对照组的组织来源为正常喉黏膜, 而大部分为瘤旁正常组织, 尽管未对 Meta 分析结论造成本质改变, 但由于其对照基线不一致, 也可能导致一定的偏倚。因此, 尚需进行更多、更加完善的高质量病例对照研究或更大规模的 Meta 分析进一步证实 PCNA 的表达与 LSCC 的发生及其临床病理特征的相关性, 从而为 LSCC 的治疗和对预后的干预提供更加可靠的循证医学证据。

4 结 论

LSCC 中 PCNA 的表达与肿瘤的发生、淋巴结转移、临床分期、组织分化程度等密切相关, 但与肿瘤发生部位无关。表明 PCNA 在 LSCC 的发病过程中发挥了重要作用, 且与肿瘤的恶性程度呈正相关, 可作为判断 LSCC 患者预后的指标。

参 考 文 献

- [1] MATHEWS M B, BERNSTEIN R M, FRANZA B R, et al. Identity of the proliferating cell nuclear antigen and cyclin[J]. Nature, 1984, 309(5966): 374-376.
- [2] 钱金方. 增殖细胞核抗原在常见肿瘤的研究进展[J]. 肿瘤基础与临床, 2008, 21(1): 86-89.
- [3] 孙玉满, 吴蒙, 刘宏侠, 等. 喉癌切缘组织中 p53 p21 及 PCNA 表达及其与肿瘤复发的关系[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(16): 1036-1040.
- [4] 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.
- [5] 曹志伟, 任重, 王琰. 增殖细胞核抗原与喉癌恶性度的关

- 系[J]. 中国医科大学学报, 1997, 26(6): 609-611.
- [6] 谌敏峰, 梁传余, 覃纲, 等. PCNA 和 COX-2 在喉鳞状细胞癌中的表达及意义[J]. 西部医学, 2009, 21(2): 188-191.
- [7] GRZANKA A, SUJKOWSKA R, JANIAK A, et al. Immunogold labelling of PCNA and Ki-67 antigen at the ultrastructural level in laryngeal squamous cell carcinoma and its correlation with lymph node metastasis and histological grade[J]. Acta Histochemica, 2000, 102(2): 139-149.
- [8] 金红军, 娄卫华, 张云汉. 喉鳞癌组织中 PTEN 和 PCNA 蛋白的表达及意义[J]. 山东医药, 2008, 48(15): 99-100.
- [9] 李朝辉. 喉鳞癌组织中 Survivin、PCNA 的表达及临床意义的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
- [10] 李长青, 文莲姬, 金春顺, 等. 人喉鳞状细胞癌中 PTEN、PCNA 的表达及临床意义[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2004, 10(1): 8-10.
- [11] 李俊, 江孝清, 周绪红. p73 和 PCNA 的表达与喉鳞状细胞癌的预后[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2005, 19(24): 1121-1124.
- [12] 李正贤, 刘庚勋, 刘阳云, 等. PCNA、Bcl-2 和 Bax 在喉癌组织中的表达及其意义[J]. 临床军医杂志, 2008, 36(6): 850-852.
- [13] 凌玲, 周敏好, 王辉萼. 喉癌 EGFR 和 PCNA 表达及 DNA 含量的研究[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2000, 14(3): 99-101.
- [14] 潘丹, 陈国荣. 喉鳞状细胞癌中 C-Met 基因和细胞核增殖抗原的表达及其临床意义[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(22): 3784-3786.
- [15] 朴杰. nm23-H_1 和 PCNA 在喉鳞状上皮癌中的表达及
- 其临床意义[D]. 延边: 延边大学, 2006.
- [16] SUN J, XIONG J, ZHEN Y, et al. P53 and PCNA is positively correlated with HPV infection in laryngeal epitheliopapillomatous lesions in patients with different ethnic backgrounds in Xinjiang[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(11): 5439-5444.
- [17] 温晓霞, 宋道亮, 季文樾. 喉鳞状细胞癌 p16 和增殖细胞核抗原表达[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2005, 12(6): 347-349.
- [18] 吴先光, 何淑华, 吴名耀, 等. 6 种基因蛋白在喉鳞状细胞癌中的表达及意义[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2005, 19(14): 648-651.
- [19] 杨长青, 徐文超, 姜鸿彦, 等. 68 例喉鳞癌中 PCNA 的检测及意义[J]. 中华临床医药杂志: 北京, 2001, 2(7): 34-35.
- [20] 杨娜, 孙克巍, 辛丁, 等. Survivin 基因和增殖细胞核抗原在喉鳞状细胞癌中的表达及相关性研究[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 12(5): 326-329.
- [21] 孙志敏, 李晓江. 增殖细胞核抗原在头颈部肿瘤中的应用进展[J]. 昆明医科大学学报, 2013, 34(8): 157-159.
- [22] 曾荣华. 喉癌手术切缘组织中 p53、p21、PCNA 及 COX-2 蛋白的表达与肿瘤局部复发的关系[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(5): 349-352.
- [23] ZHANG B H, LIU W, LI L, et al. KAI1/CD82 and MRP1/CD9 serve as markers of infiltration, metastasis, and prognosis in laryngeal squamous cell carcinomas[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(6): 3521-3526.

(收稿日期: 2018-06-11 修回日期: 2018-08-26)

(上接第 2920 页)

- [13] YAEGASHI Y, SHIRAKAWA K, SATO N, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis[J]. J Infect Chemother, 2005, 11(5): 234-238.
- [14] LIU B, CHEN Y X, YIN Q, et al. Diagnostic value and prognostic evaluation of presepsin for sepsis in an emergency department[J]. Crit Care, 2013, 17(5): R244.
- [15] 陈建时, 郭蕾, 潘利伟, 等. 肺部不同类型病原菌感染患者外周血 presepsin 水平变化及其预后价值[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2015, 8(3): 11-15.
- [16] QI Z J, YU H, ZHANG J, et al. Presepsin as a novel diagnostic biomarker for differentiating active pulmonary tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia

[J]. Clin Chim Acta, 2018, 478: 152-156.

- [17] Miyosawa Y, Akazawa Y, Kamiya M, et al. Presepsin as a predictor of positive blood culture in suspected neonatal sepsis[J]. Pediatr Int, 2018, 60(2): 157-161.
- [18] TANR BASARANOGLU S, KARADAG-ONCEL E, AYKAC K, et al. Presepsin: A new marker of catheter related blood stream infections in pediatric patients[J]. J Infect Chemother, 2018, 24(1): 25-30.
- [19] YU H, QI Z, HANG C, et al. Evaluating the value of dynamic procalcitonin and presepsin measurements for patients with severe sepsis[J]. Am J Emerg Med, 2017, 35(6): 835-841.

(收稿日期: 2018-05-22 修回日期: 2018-08-12)