

人脑胶质瘤中 miR221 的表达与预后关系的 Meta 分析

张志勇 张晋霞 李 林 付爱军 杨 峰

摘 要 目的 采用 Meta 方法对人脑胶质瘤中 miR221 的表达与预后的关系进行分析。**方法** 分别采用“人脑胶质瘤”、“miR221”、“预后”、“miR221” and “glioma” or “glioblastoma” and “prognosis”作为中文检索词和英文检索对 2000 年 1 月~2016 年 12 月间中国知网数据库(CNKI)、万方数据库、超星数据库、维普数据库等中文数据库、Web of Science、PubMed 等英文数据库进行检索。按照文献纳入和排除标准筛选入选文献,对文献质量进行评价,提取文献中相关数据资料,使用 RevMan 5.2.3 对纳入文献进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 5 篇符合的研究,共计 442 例人脑胶质瘤患者,对纳入研究的基本特征和治疗进行统计分析,显示具有较高质量,胶质瘤中 miR221 的表达与患者的总生存期呈负相关性($HR = 1.15, 95\% CI: 0.97 \sim 1.69, P = 0.005$)。**结论** miR-221 的表达量与患者预后生存期呈负相关性,miR-221 的表达量可以独立作为胶质瘤患者的预后因素。

关键词 脑胶质瘤 miR221 预后 Meta 分析

中图分类号 R739.41

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.10.021

Meta Analysis of the Relationship between the Expression of miR221 and Prognosis in Human Gliomas. Zhang Zhiyong, Zhang Jinxia, Li Lin, et al. Department of Neurosurgery, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Hebei 063000, China

Abstract Objective To evaluated the relationship between the expression of miR221 and the prognosis of human glioma by Meta method. **Methods** Were searched for Chinese words and English from January 2000 to December 2016 using "human glioma", "miR221", "prognosis", "miR221" and "glioma" or "glioblastoma" and "prognosis" (CNKI), Wanfang database, superstar database, VIP database and other Chinese databases, Web of Science, PubMed and other English databases for retrieval. The literatures were selected according to the inclusion and exclusion criteria, and the quality of the literature was evaluated. Meta-analysis of the included articles was performed using RevMan 5.2.3. **Results** A total of 442 patients with gliomas were included in the 5 eligible studies. Statistical analysis of the underlying characteristics and treatment of the included studies revealed a high quality of expression of miR221 in gliomas and overall patient survival Negative correlation ($HR = 1.15, 95\% CI: 0.97 \sim 1.69, P = 0.005$). **Conclusion** The expression of miR-221 was negatively correlated with the prognosis of patients. The expression of miR-221 could be independent prognostic factors in glioma patients.

Key words Glioma; MiR221; Prognosis; Meta analysis

人脑胶质瘤是一种临床上常见的颅内肿瘤,并且恶性胶质瘤患者在确诊后平均存活时间不足 1 年^[1]。尽管近些年手术治疗、放化疗、靶向治疗及生物治疗均不断在发展,但是脑胶质瘤患者的预后情况并无明显的改善,所以早期发现该病以及改进治疗方式、优化预后评价情况等均会给患者及其家属带来新的生存希望,并具有重要的临床意义^[2]。本研究对人脑胶质瘤中 miR221 表达水平与预后的关系进行 Meta 分析,系统的评价 miR221 在人脑胶质瘤患者预后评价中的价值,现报道如下。

材料与方法

1. 文献检索:使用计算机以“人脑胶质瘤”、

“miR221”、“预后”为中文检索词对中国知网数据库(CNKI)、万方数据库、超星数据库、维普数据库等中文数据库进行中文检索。以“miR221” and “glioma” or “glioblastoma” and “prognosis”为检索词对 Web of science、PubMed 进行英文检索。检索纳入文献发表的时间为 2000 年 1 月~2016 年 12 月。

2. 纳入标准:2000 年 1 月~2016 年 12 月发表的文献;文献为 miR221 表达与人脑胶质瘤预后相关内容;可以获得全文内容及数据。

3. 排除标准:早于 2000 年发表的相关研究;无法获得全文及临床数据;非人脑胶质瘤的研究;

4. 数据提取:采用标准化数据提取符合纳入标准研究的相关数据,包括研究例数、检测方法,计算单因素及多因素 Logistic 回归模型相关研究的 OR 和 95% CI。

5. 质量评价:2 名研究人员分别使用 QUADAS2 评价标准对本研究纳入的相关文献进行质量评价,过程单独完成,如遇分歧,通过讨论达成一致或咨询第 3 方相关专家后决定。

6. 统计学方法:使用 RevMan 5.2.3 软件 Meta 对纳入文献进行分析处理。结果使用相对优势比进行统计。合并 HR 和 95% CI,若研究中 HR 的 95% CI > 1,则表明脑胶质瘤中 miR211 的高水平表达为脑

胶质瘤患者预后不佳的表现因素;相反,如 HR 的 95% CI < 1,则认为脑胶质瘤中 miR221 的高水平表达与脑胶质瘤患者预后良好呈负相关性。

结 果

1. 检索结果:对相关中文及英文数据库进行初步检索后,总计显示 146 篇相关文献,按照纳入和排除标准对初步检索的文献进行筛选,共计获得符合文献 5 篇,入选文献的基本情况如表 1。

表 1 miR221 的表达与脑胶质瘤患者预后关系纳入文献基本情况

研究者	年份(年)	国家	来源	例数(n)	方法	标本
戚贵军 ^[3]	2012	中国	天津医科大学硕士论文	60	RT-PCR& 原位杂交	肿瘤组织
Zhang 等 ^[4]	2010	中国	Molecular Cancer	193	Northern blot	肿瘤组织
Yang 等 ^[5]	2015	中国	Tumour Biol	79	RT-PCR	肿瘤组织
Zhang 等 ^[6]	2016	中国	Mol Neurobiol	50	RT-PCR	组织
李利博 ^[7]	2014	中国	中南大学硕士论文	60	RT-PCR	血液

2. 纳入研究的基本特征及质量评价:本研究共纳入 5 个符合的相关研究,总计 442 例人脑胶质瘤研究对象,纳入研究的详细预后评估基本特征见表 2。使用 QUADAS2 评价标准对纳入的研究进行质量评价,显示纳入的研究均满足 QUADAS2 中的 4 项要素,显示纳入的研究均具有较高的质量。

表 2 miR211 对脑胶质瘤患者预后评估研究基本特征

研究者	分析	HR	95% CI
戚贵军 ^[3]	多因素 COX 回归	1.954	1.152 ~ 3.428
Zhang 等 ^[4]	多因素 COX 回归	1.636	1.057 ~ 2.516
Yang 等 ^[5]	多因素 COX 回归	1.743	1.214 ~ 2.958
Zhang 等 ^[6]	多因素 COX 回归	1.769	1.137 ~ 2.319
李利博 ^[7]	多因素 COX 回归	1.284	1.032 ~ 3.125

3. 纳入研究的敏感度及特异性情况:对纳入研究的敏感性和特异度进行分析,结果显示,敏感度最高为戚贵军的 90.00%,最低为 Zhang 等的 64.70%,特异性最高为李利博的 81.00%,最低为戚贵军和 Zhang 等的 70.00%,详细结果见表 3。

表 3 纳入文献数据偏倚评价结果

研究者	敏感度(%)	特异性(%)
戚贵军 ^[3]	90.00	70.00
Zhang 等 ^[4]	64.70	76.05
Yang 等 ^[5]	72.09	70.30
Zhang 等 ^[6]	80.00	70.00
李利博 ^[7]	86.00	81.00

4. miRNA 的表达与脑胶质瘤预后的关系:对纳入的 5 篇先关研究中 miR221 的表达与人脑胶质瘤预后的关系进行分析,结果显示,各研究间具有较为明显的异质性(异质性检验: $P = 0.037$, $I^2 = 65.72\%$),故应用随机效应模型对结果进行分析,结果显示,胶质瘤中 miR221 的表达与患者的总生存期呈现一定的负相关关系(HR = 1.15, 95% CI: 0.97 ~ 1.69, $P = 0.005$),详细结果见表 4。

表 4 miR221 的表达与人脑胶质瘤患者预后情况的森林图

研究者	HR(95% CI)	纳入研究的权重(%)
戚贵军 ^[3]	1.21(1.06 ~ 1.44)	13.57
Zhang 等 ^[4]	1.06(0.96 ~ 1.33)	43.67
Yang 等 ^[5]	1.66(1.36 ~ 2.07)	17.87
Zhang 等 ^[6]	0.94(0.89 ~ 1.51)	11.31
李利博等 ^[7]	1.09(0.96 ~ 1.74)	13.57

讨 论

脑胶质瘤是一种临床上最常见的脑部原发性肿瘤,大多数患者在确诊后已经处于晚期,即使给予手术治疗、放化疗、靶向治疗及生物治疗等治疗,患者 5 年内的生存率也低于 3%,所以对脑胶质瘤患者预后的评价及预测显得非常重要^[8,9]。

有研究人员统计,到目前为止机体内有约 30 种 miRNAs 与脑胶质瘤患者肿瘤的浸润、增殖、凋亡及复发呈现相关性^[10,11]。很多研究人员认为脑胶质瘤、胃癌、乳腺癌、结肠癌等恶性肿瘤中 miR221 的高表达与恶性肿瘤的发生具有密切的相关性^[12,13]。并

且,有多项研究显示,miR221 在人脑胶质瘤中呈现高表达^[14]。有研究也显示,miR221 可以在脑胶质瘤患者的血液中被检测到,笔者推测可能是因为脑胶质瘤快速增长时,肿瘤细胞增殖和溶解不断交替,将其中高表达的 miR221 释放入血有关^[7]。赵鹏等^[15]采用荧光定量 PCR 方法对不同病理级别胶质瘤标本中的 miR - 221 和 miR - 222 表达水平进行检测,显示 miR - 221/222 的高表达与胶质瘤的发生和发作呈现相关性。另有研究人员表示检测循环 miR - 221/222 的表达量可以将脑胶质瘤患者于正常健康者区分开,并且循环 miR - 221/222 高表达的脑胶质瘤患者预后明显差于循环 miR - 221/222 低表达的患者^[16]。

有研究对胶质瘤患者 miR - 221/222 的表达量与预后进行单因素和多因素及 Kaplan - Meier 分析显示,miR - 221/222 表达量较高的脑胶质瘤患者中位生存期与 miR - 221/222 表达量较低的患者相比较明显缩短^[6]。本研究中纳入的 5 篇研究均显示 miR - 221 的表达量与脑胶质瘤患者的生存时间呈负相关,总结了 miR - 221 的表达与脑胶质瘤预后评价的相关研究,均认为 miR - 221 的表达量与患者预后生存期呈负相关性,所以笔者认为 miR - 221 的表达量可以独立作为胶质瘤患者的预后因素,并且有研究人员认为可以将 miR - 221 作为新的脑胶质瘤的治疗靶点,为提高预后评价质量及患者生存质量提高新的评价指标,为提高脑胶质瘤的治疗效果提供基础性数据,为脑胶质瘤患者选择最适合的治疗方案及临床决策提供重要的依据,提高脑胶质瘤患者的预后状况。

参考文献

- 1 Wu L, Li G, Feng D, *et al.* Micro RNA - 21 expression is associated with overall survival in patients with glioma [J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8;200 - 204
- 2 Aiken RD, Byrne RW. Primary brain tumors: introduction [J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(4):437
- 3 戚贵军. miRNA - 221 和 miRNA - 222 与胶质瘤病理分级及预后

的关系研究[D].天津:天津医科大学,2012

- 4 Zhang CZ, Zhang JX, Zhang AL, *et al.* MIR - 221 and miR - 222 target PUMA to induce cell survival in glioblastoma [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9;229
- 5 Yang F, Wang W, Zhou C, *et al.* MiR - 221/222 promote human glioma cell invasion and angiogenesis by targeting TIMP2 [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(5):3763 - 3773
- 6 Zhang R, Pang B, Xin T, *et al.* Plasma miR - 221/222 Family as Novel Descriptive and Prognostic Biomarkers for Glioma [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(3):1452 - 1460
- 7 李利博. miRNA - 21、miRNA - 221、miRNA - 222 在胶质瘤病人血液中的表达及其意义[D].长沙:中南大学,2014
- 8 Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, *et al.* Epidemiology of gliomas [J]. *Cancer Treat Res*, 2015, 163:1 - 14
- 9 Barbano R, Palumbo O, Pasculli B, *et al.* A mi RNA signature for defining aggressive phenotype and prognosis in gliomas [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e108950
- 10 Qu S, Guan J, Liu Y. Identification of microRNAs as novel biomarkers for glioma detection: a meta - analysis based on 11 articles [J]. *J Neurol Sci*, 2015, 348 (1 - 2): 181 - 187
- 11 Karsy M, Arslan E, Moy F. Current progress on understanding micro RNAs in glioblastoma multiforme [J]. *Genes Cancer*, 2012, 3(1): 3 - 15
- 12 Ciafre SA, Galardi S, Mangiola A, *et al.* Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma [J]. *Biochem biophys Res Commun*, 2005, 334 (4): 1351 - 1358
- 13 Yaman Agaoglu F, Kovancilar M, Dizdar Y, *et al.* Investigation of miR - 21, miR - 141 and miR - 221 in blood circulation of patients with prostate cancer [J]. *Tumour Biol*, 2011, 32:583 - 588
- 14 Xie Q, Yan Y, Huang Z, *et al.* MicroRNA - 221 targeting PI3 - K/Akt signaling axis induces cell proliferation and BCNU resistance in human glioblastoma [J]. *Neuropathology*, 2014, 30: 10
- 15 赵鹏,陆小明,傅震. 人脑胶质瘤中 miR221 和 p27 的表达及临床意义 [J]. *江苏医药*, 2009, (11): 1249 - 1251
- 16 Zhang J, Han L, Ge Y, *et al.* miR - 221/222 promote malignant progression of glioma through activation of the Akt pathway [J]. *Int J Oncol*. 2010, 36(4): 913 - 920

(收稿日期:2017 - 01 - 19)

(修回日期:2017 - 02 - 21)

(上接第 80 页)

- 12 Bonnet F, Ducluzeau P, Gastaldelli A, *et al.* Liver enzymes are associated with hepatic insulin resistance, insulin secretion, and glucagon concentration in healthy men and women [J]. *Diabetes*, 2011, 60 (6):1660 - 1667
- 13 Hyun HJ, Shim JJ, Kim JW, *et al.* The Prevalence of elevated alanine transaminase and its possible causes in the general Korean population [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(6):534 - 539
- 14 程艳冬,胡云,刘勇,等. 2 型糖尿病患者乙型肝炎病毒感染率分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2009, 9(13):2517 - 2519
- 15 Francesco NF. Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steato-

sis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases [J]. *J Hepatol*, 2014, 61 (S1):S69 - S78

- 16 程艳冬,胡云,陈炜,等. 2 型糖尿病患者丙型肝炎病毒感染率 [J]. *江苏医药*, 2009, 35(12):1389 - 1391
- 17 程艳冬,黄红玉,陈珊珊,等. 2 型糖尿病患者戊型肝炎病毒感染状况调查 [J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(4):36 - 40
- 18 Nguyen QM, Srinivasan SR, Xu JH, *et al.* Elevated liver function enzymes are related to the development of prediabetes and type 2 diabetes in younger adults: the Bogalusa Heart Study [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(12):2603 - 2607 (收稿日期:2017 - 01 - 16)
- (修回日期:2017 - 02 - 23)