

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.09.011

Survivin 蛋白与非小细胞肺癌危险因素的系统评价

赵刚¹, 孙国贵², 王雅棣³, 路一芳⁴

Survivin Protein and Risk Factors in Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review

Zhao Gang¹, Sun Guogui², Wang Yadi³, Lu Yifang⁴

1. Department of Surgical Oncology, The Second Hospital of Tangshan, Tangshan 063000, China; 2. Department of Chemoradiotherapy, Tangshan People's Hospital; 3. Department of Radiotherapy, The Military General Hospital of Beijing, PLA; 4. Department of Endocrinology, Tangshan Worker's Hospital

Abstract: Objective To investigate survivin protein and risk factors in non-small cell lung cancer (NSCLC) through a systematic review. **Methods** The published studies were searched from the Cochrane Library (Issue 1, 2011), Pubmed and CNKI databases, and other relevant journals were also hand-searched to identify all the relevant case-control trials. Then the quality of the included trials was assessed and meta-analysis was performed by RevMan 4.2.10 software. **Results** A total of 31 studies were recruited. As for the positive rate of survivin expression, significant differences were discovered between NSCLC and normal lung tissues ($OR = 11.11, 95\%CI: 5.92 \sim 20.83, P < 0.05$). No significant difference was shown among gender ($OR = 1.10, 95\%CI: 0.87 \sim 1.40, P > 0.05$), age ($OR = 1.05, 95\%CI: 0.66 \sim 1.68, P > 0.05$), smoking history ($OR = 1.18, 95\%CI: 0.81 \sim 1.73, P > 0.05$), and histologic subtype ($OR = 1.24, 95\%CI: 0.90 \sim 1.73, P > 0.05$), respectively. There were significant differences between T3~4 and T1~2 ($OR = 2.20, 95\%CI: 1.65 \sim 2.93, P < 0.05$), clinic stages III~IV and clinic stages I~II ($OR = 2.79, 95\%CI: 1.23 \sim 6.35, P < 0.05$), lymph node metastasis and non-lymph node metastasis ($OR = 2.14, 95\%CI: 1.36 \sim 3.35, P < 0.05$), cell differentiation G3 and cell differentiation G1~G2 ($OR = 1.98, 95\%CI = 1.27 \sim 3.08, P < 0.05$). Moreover, the overall survival time was significantly shorter in patients with survivin expression (26.69%) than that in patients with absent survivin expression (62.20%) ($OR = 0.16, 95\%CI = 0.04 \sim 0.66, P < 0.05$). Survivin expression was positively correlated with p53 ($r = 0.400, P < 0.005$) and Bcl-2 ($r = 0.486, P < 0.005$). **Conclusion** Survivin expression increased malignant behaviors of NSCLC, and meanwhile substantial correlation is confirmed between survivin and both p53 and Bcl-2.

Key words: Non-small cell lung cancer; Survivin; p53; Bcl-2; Systematic review

摘要:目的 系统评价存活蛋白(Survivin)表达水平与非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)危险因素的关系。**方法** 计算机检索 Cochrane Library(2011 年第 1 期), PubMed、CNKI 等数据库,并辅以手工检索,按照纳入与排除标准选择病例对照试验。评价质量及提取资料后,采用 RevMan 4.2.10 软件对数据库进行系统评价。**结果** 共纳入 31 个研究,其中 2749 例 NSCLC 患者,778 例正常对照。Meta 分析结果显示:Survivin 在 NSCLC 组及正常对照组[比值比(odds ratio, OR) = 11.11, 95% 可信区间(confidence interval, CI) = 5.92~20.83] 的表达差异具有统计学意义($P < 0.05$)。临床病理结果显示:Survivin 在 T 分期 T3~T4 期与 T1~T2 期($OR = 2.20, 95\%CI: 1.65 \sim 2.93$)、临床分期 III~IV 期与 I~II 期($OR = 2.79, 95\%CI: 1.23 \sim 6.35$)、淋巴结转移组与非淋巴结转移组($OR = 2.14, 95\%CI: 1.36 \sim 3.35$)、低分化组与中高分化组($OR = 1.98, 95\%CI: 1.27 \sim 3.08$)间的表达差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。Survivin 在 NSCLC 男性组与女性组($OR = 1.10, 95\%CI: 0.87 \sim 1.40$)、年龄 < 60 岁组与 ≥ 60 岁组($OR = 1.05, 95\%CI: 0.66 \sim 1.68$)、吸烟组与非吸烟组($OR = 1.18, 95\%CI: 0.81 \sim 1.73$)、病理类型鳞癌组与腺癌组($OR = 1.24, 95\%CI: 0.90 \sim 1.73$)间的表达差异无统计学意义。进一步生存分析显示,Survivin 阳性表达的患者 5 年生存率为 26.69%, 而阴性表达者为 62.20% ($OR = 0.16, 95\%CI: 0.04 \sim 0.66, P < 0.05$)。Spearman 等级相关分析显示,Survivin 与 P53、Bcl-2 蛋白阳性率在 NSCLC 中表达具有相关性($r = 0.400, P < 0.005; r = 0.486, P < 0.005$)。**结论** Survivin 在 NSCLC 中高表达,增加了其恶性行为的发生危险、降低了 NSCLC 患者 5 年生存率,同时 Survivin 与 p53、Bcl-2 在 NSCLC 表达也有一定的相关性。

收稿日期:2012-01-29;修回日期:2012-03-01

作者单位:1. 063000 河北唐山,唐山市第二医院肿瘤外科;2. 唐山市人民医院放射科;3. 北京军区总医院放疗科;4. 唐山市工人医院内分泌科

作者简介:赵刚(1963-),男,本科,主任医师,主要从事恶性肿瘤外科治疗研究

关键词: 非小细胞肺癌; Survivin; p53; Bcl-2; 系统评价

中图分类号:R734.2 文献标识码:A

文章编号:1000-8578(2012)09-1087-11

0 引言

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是支气管肺癌的主要类型, 约占肺癌总病例数的 80%~85%^[1]。由于肺癌早期临床表现隐匿, 不易得到早期诊断和早期治疗, 因此寻找肺癌诊断的特异标志物和有效的治疗方法, 一直是肺癌研究的重点。存活蛋白 (Survivin) 是迄今发现的凋亡抑制蛋白家族 (inhibitor of apoptosis proteins, IAP) 中功能最强的凋亡抑制蛋白, 其主要功能是抑制 caspase 的激活, 负向调节细胞凋亡。目前研究显示, Survivin 在正常分化组织中几乎不表达, 而在肺癌等多种肿瘤组织中特异表达^[2], 因此检测发生率高、特异性强的 Survivin 异常基因及针对异常基因的靶向治疗策略有望成为肺癌诊断和治疗的新方法。但由于同类研究质量参差不齐, Survivin 在 NSCLC 的表达水平及与肿瘤临床分期、组织学分级、淋巴结转移等临床病理因素关系的研究结果不尽相同。因此, Survivin 能否成为肺癌诊断、判断预后及有效治疗的新方法尚待进一步探讨。本研究对国内外有关 Survivin 与 NSCLC 的病例对照实验进行了 Meta 分析, 旨在为基础研究或临床工作提供更可靠的证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1) 国内外公开发表并提供原始数据的 Survivin 表达与 NSCLC 及其临床病理关系的病例对照研究。(2) 研究对象: 病例组为按照 1997 年 UICC NSCLC 病理诊断标准诊断的患者, 均有完整临床病理资料, 取材前均未经放疗或化疗; 对照组为癌旁或良性疾病旁正常肺组织。(3) Survivin 免疫组织化学染色检测方法为链菌素亲生物素-过氧化物酶免疫组织化学方法 (streptavidin-peroxidase, SP 法)。Survivin 染色评分采用改良 Sini-crope 法。(4) 统计方法应用恰当, 数据质量可靠, 结果表达明确, 有或可计算出 OR 值及 95% CI; 对源于同一人群、数据使用一致的重复发表文献, 选择样本量最大的一篇文章作为研究文献。

1.1.2 排除标准 (1) Survivin 检测方法为免疫组织化学非 SP 法及阳性判断标准不一致者; (2) 重复报告或资料雷同、质量较差等无法利用的文献; (3) 综述、评论、会议摘要及病例报道类文章; (4) 原始文献研究对象不是人类; (5) 重复报道、数据描述不清的研究。

1.2 文献检索

以 Survivin, non-small cell lung cancer 为英文

检索关键词, 从 Cochrane Library、PubMed 等数据库检索相关文献; 同时以 Survivin、非小细胞肺癌等中文关键词检索清华同方、万方数据、中国生物医学文献数据库和中国学术期刊全文数据库。文献检索时间均从建库至 2011 年 7 月。

1.3 质量评价

参照病例对照研究评价指南, 对各独立研究从以下几个方面进行质量评估, 以考察各个研究是否存在偏倚及其影响程度: (1) 研究对象纳入标准及其基本构成特征是否明确; (2) 试验设计是否科学; (3) 处理因素及其方法是否准确; (4) 统计方法是否恰当; (5) 是否就本研究存在的偏倚进行了讨论。以上 5 项, 每满足一项为 1 分, 总分 ≥ 3 分者, 质量可靠。由两名评价员根据统一的质量标准进行评估, 提取文献资料, 而后交叉核对, 如遇分歧通过讨论解决或由第三位研究者协助解决。

1.4 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan4.2.10 统计软件进行 Meta 分析。计算比值比 (odds ratio, OR) 及 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 作为效应量表示结果。采用 χ^2 进行各研究间的异质性检验 (以 $\alpha = 0.05$ 为检验水平)。若各研究间不存在异质性, 采用固定效应模型进行分析, 反之则采用随机效应模型。剔除研究中小样本研究进行敏感度分析, 重新估计合并效应量, 并与排除前的合并效应量进行比较。Begg's test 绘制漏斗图, 并采用 STA-TA11.0 软件进行线性回归模型 (Egger's test, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义) 分析, 检验倒漏斗图的对称性, 从而识别文献是否存在发表性偏倚。

2 结果

2.1 检索结果及质量评价

初检出文献 238 篇, 通过阅读摘要, 排除重复、动物实验和综述等文献 153 篇。进一步阅读全文, 排除不符合纳入标准的文献 122 篇, 最终纳入 31 篇病例对照研究^[3-33], 见表 1, 其中 2 749 例 NSCLC 患者, 778 例正常对照, 纳入研究的基本特征见表 1。质量评价结果显示该 31 个研究的诊断标准明确、NSCLC 组样本量充足、结果数据明确。其中男性 1 116 例, 女性 463 例; 年龄 < 60 岁 487 例, ≥ 60 岁 437 例; 曾经吸烟者 311 例, 未吸烟者 219 例; 病理类型鳞癌中 911 例, 腺癌者 787 例; T 分期中 T1 + T2 者 526 例, T3 + T4 者 456 例; 临床分期 I + II 期 393 例, III + IV 期 300 者; 淋巴结转移中 N0 者 806 例, N+ 者 1020 例; 高中分化者 887 例, 低分化者 624 例。

表 1 纳入分析研究的基本特征

Table 1 Characteristics of published studies included in the meta-analysis

Author	Era	NSCLC group		Normal group		Quality evaluation					
		Case <i>n</i>	Survivin +	Case <i>n</i>	Survivin +	1	2	3	4	5	Total
Porebska I [3]	2010	74	39	—	—	1	1	1	1	0	4
Ren YJ [4]	2005	61	47	61	0	1	1	1	1	0	4
Zhou JM [5]	2005	43	34	13	2	1	1	1	1	0	4
Chen YQ [6]	2009	120	98	40	0	1	1	1	1	0	4
Han PH [7]	2009	48	87	84	3	1	1	1	1	0	4
He L [8]	2009	51	39	17	4	1	1	1	1	0	4
Yamashita S [9]	2009	47	28	—	—	1	1	1	1	0	4
Zhu ZH [10]	2007	213	193	—	—	1	1	1	1	0	4
Xue ZX [11]	2006	50	34	49	0	1	1	1	1	0	4
Yang DX [12]	2010	39	21	8	1	1	1	1	1	0	4
Wang JH [13]	2009	56	30	18	0	1	1	1	1	0	4
Zhang JR [14]	2010	60	56	19	0	1	1	1	1	0	4
Wang M [15]	2006	70	44	20	2	1	1	1	1	0	4
Wang L [16]	2005	96	67	31	5	1	1	1	1	0	4
Wang JH [17]	2005	88	54	29	4	1	1	1	1	0	4
Song N [18]	2007	88	83	5	0	1	1	1	1	0	4
Zheng SQ [19]	2005	100	63	5	0	1	1	1	1	0	4
Cong DG [20]	2003	76	46	30	0	1	1	1	1	0	4
Wang ZZ [21]	2010	52	34	18	0	1	1	1	1	0	4
Zhang XY [22]	2004	60	38	19	1	1	1	1	1	0	4
Li CH [23]	2008	91	46	91	21	1	1	1	1	0	4
Zhu CZ [24]	2010	60	23	15	0	1	1	1	1	0	4
Cong DG [25]	2005	76	46	30	0	1	1	1	1	0	4
Wang J [26]	2006	81	49	20	0	1	1	1	1	0	4
Wang ZZ [27]	2008	84	48	—	—	1	1	1	1	0	4
Jiang ND [28]	2010	48	26	48	2	1	1	1	1	0	4
Wang L [29]	2005	96	63	31	5	1	1	1	1	0	4
Li XC [30]	2006	64	45	26	3	1	1	1	1	0	4
Vischioni B [31]	2006	138	127	—	—	1	1	1	1	0	4
Akyürek N [32]	2006	78	50	—	—	1	1	1	1	0	4
Yoo J [33]	2007	219	6	—	—	1	1	1	1	0	4

Note: —: no control group

2.2 Survivin 表达分析结果

2.2.1 Survivin 在 NSCLC 与正常对照组中的表达

纳入的 11 篇文献 NSCLC 组与正常对照组中,

NSCLC 组 799 例,正常对照组 320 例。各研究间有统计学异质性($P = 0.003$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组 Survivin 表达差异

有统计学意义 ($OR = 11.11, 95\%CI: 5.92 \sim 20.83, P < 0.00001$), 见图 1。

2.2.2 Survivin 表达与 NSCLC 年龄、性别、吸烟及病理分型的关系 在性别组, 共纳入 20 篇文献, 其中 NSCLC 男性组 1 116 例, 女性组 463 例。各研究间无统计学异质性 ($P = 0.86$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组间 Survivin 表达差异无统计学意义 ($OR = 1.10, 95\%CI: 0.87 \sim 1.40, P = 0.43$), 见图 2。在年龄组, 共纳入 11 篇文献, 其中 NSCLC 年龄 < 60 组 487 例, 年龄 ≥ 60 岁组 437 例。各研究间有统计学异质性 ($P = 0.01$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组间 Survivin

表达差异无统计学意义 ($OR = 1.05, 95\%CI: 0.66 \sim 1.68, P = 0.84$), 见图 3。在吸烟状态组, 共纳入 7 篇文献, 其中 NSCLC 吸烟组 311 例, 未吸烟组 219 例。各研究间无统计学异质性 ($P = 0.95$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组间 Survivin 表达差异无统计学意义 ($OR = 1.18, 95\%CI: 0.81 \sim 1.73, P = 0.39$), 见图 4。在病理分型组, 共纳入 24 篇文献, 其中 NSCLC 鳞癌组 911 例, 腺癌组 787 例。各研究间有统计学异质性 ($P = 0.002$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组间 Survivin 表达差异无统计学意义 ($OR = 1.24, 95\%CI: 0.90 \sim 1.73, P = 0.19$), 见图 5。

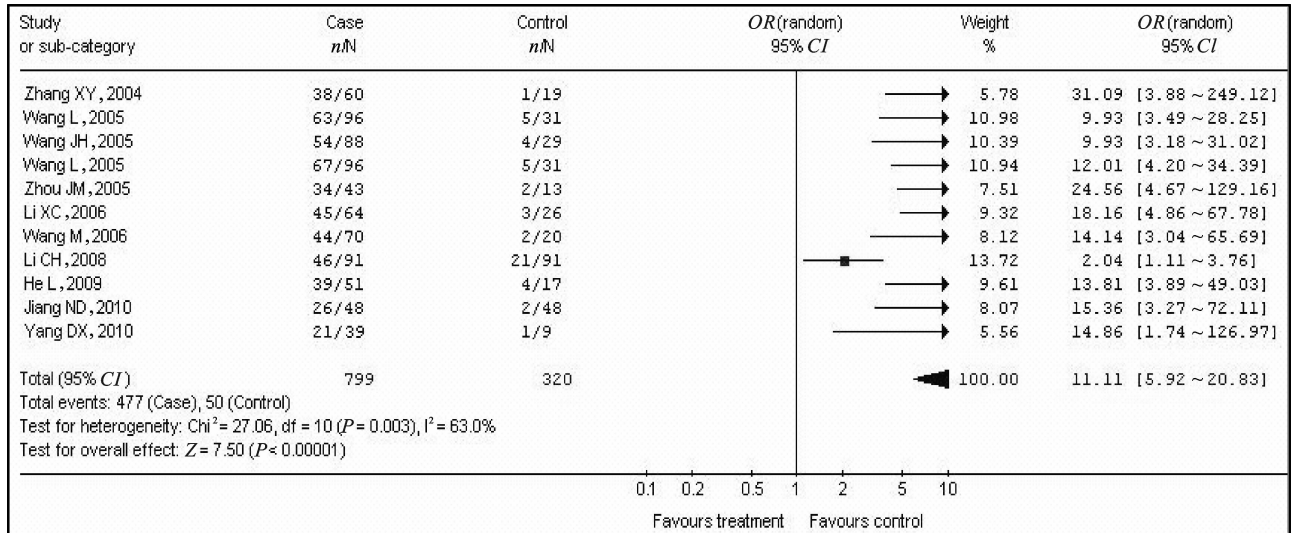


图 1 Survivin 表达与非小细胞肺癌关系

Figure 1 Forest plot about the association between Survivin and NSCLC

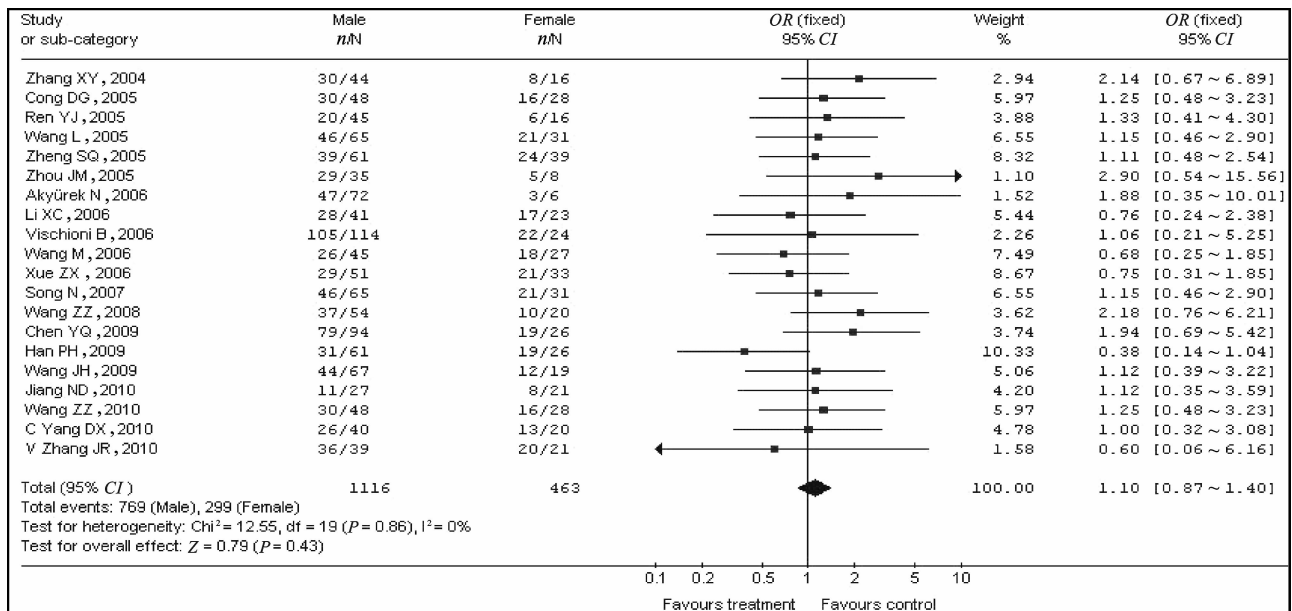


图 2 Survivin 表达与非小细胞肺癌性别关系

Figure 2 Forest plot about the association between Survivin and gender in NSCLC

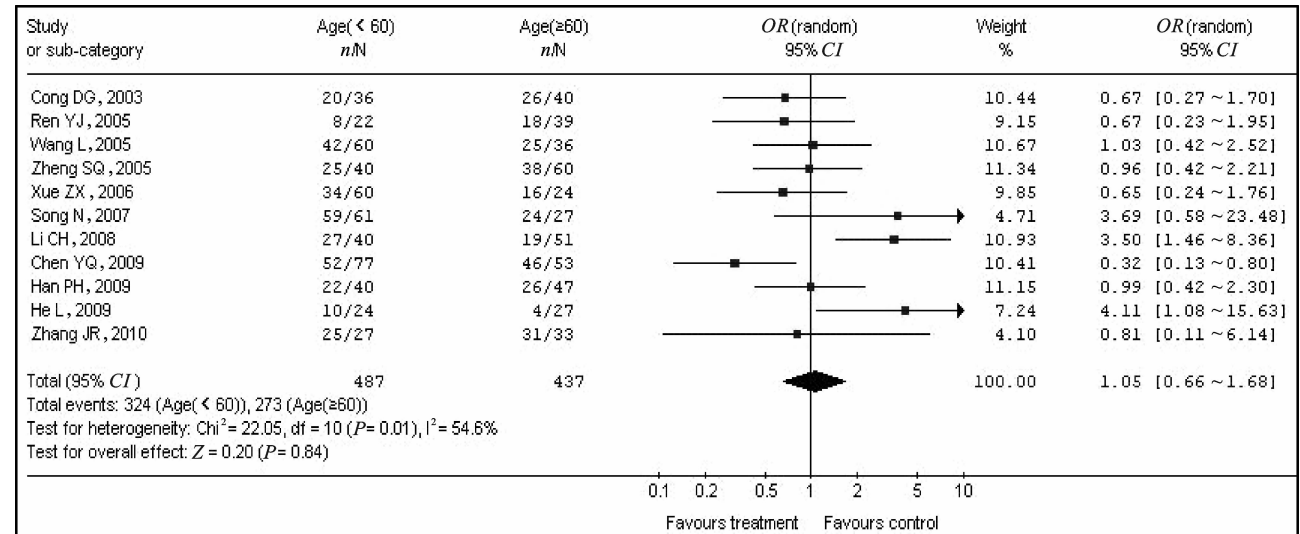


图 3 Survivin 表达与非小细胞肺癌年龄关系

Figure 3 Forest plot about the association between Survivin and age in NSCLC

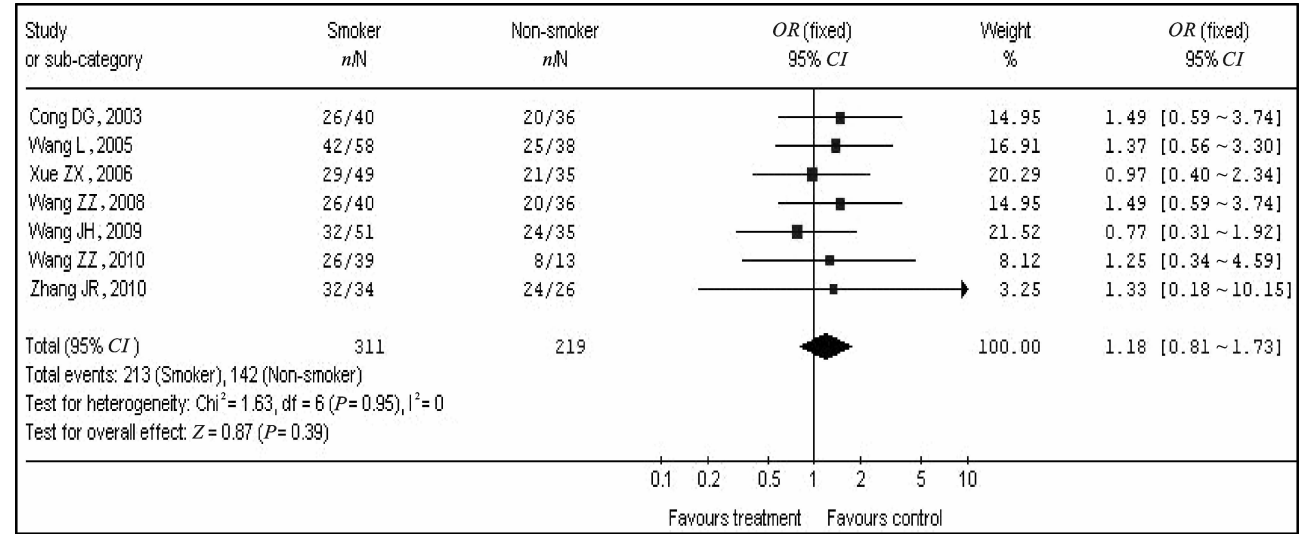


图 4 Survivin 表达与非小细胞肺癌吸烟状态关系

Figure 4 Forest plot about the association between Survivin and smoking history in NSCLC

2.2.3 Survivin 表达与 NSCLC T 分期、临床分期、淋巴结转移及分化程度的关系 在 T 分期组, 共纳入 13 篇文献, 其中 NSCLC T3 + T4 组 456 例, T1 + T2 组 526 例。各研究间无统计学异质性 ($P = 0.25$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组间 Survivin 表达差异有统计学意义 ($OR = 2.20$, $95\% CI: 1.65 \sim 2.93$, $P < 0.01$), 见图 6。在临床分期组, 共纳入 8 篇文献, 其中 NSCLC III + IV 组 300 例, I + II 组 393 例。各研究间有统计学异质性 ($P = 0.001$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组间 Survivin 表达差异有统计学意义 ($OR = 2.79$, $95\% CI: 1.23 \sim 6.35$, $P =$

0.01), 见图 7。在淋巴结转移组, 共纳入 24 篇文献, 其中 NSCLC 淋巴结转移组 1020 例, 无淋巴结转移组 806 例。各研究间有统计学异质性 ($P < 0.01$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组间 Survivin 表达差异有统计学意义 ($OR = 2.14$, $95\% CI = 1.36 \sim 3.35$, $P = 0.001$), 见图 8。在细胞分化程度组, 共纳入 20 篇文献, 其中 NSCLC 低分化组 624 例, 高中分化组 887 例。各研究间有统计学异质性 ($P < 0.01$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组间 Survivin 表达差异有统计学意义 ($OR = 1.98$, $95\% CI = 1.27 \sim 3.08$, $P = 0.002$), 见图 9。

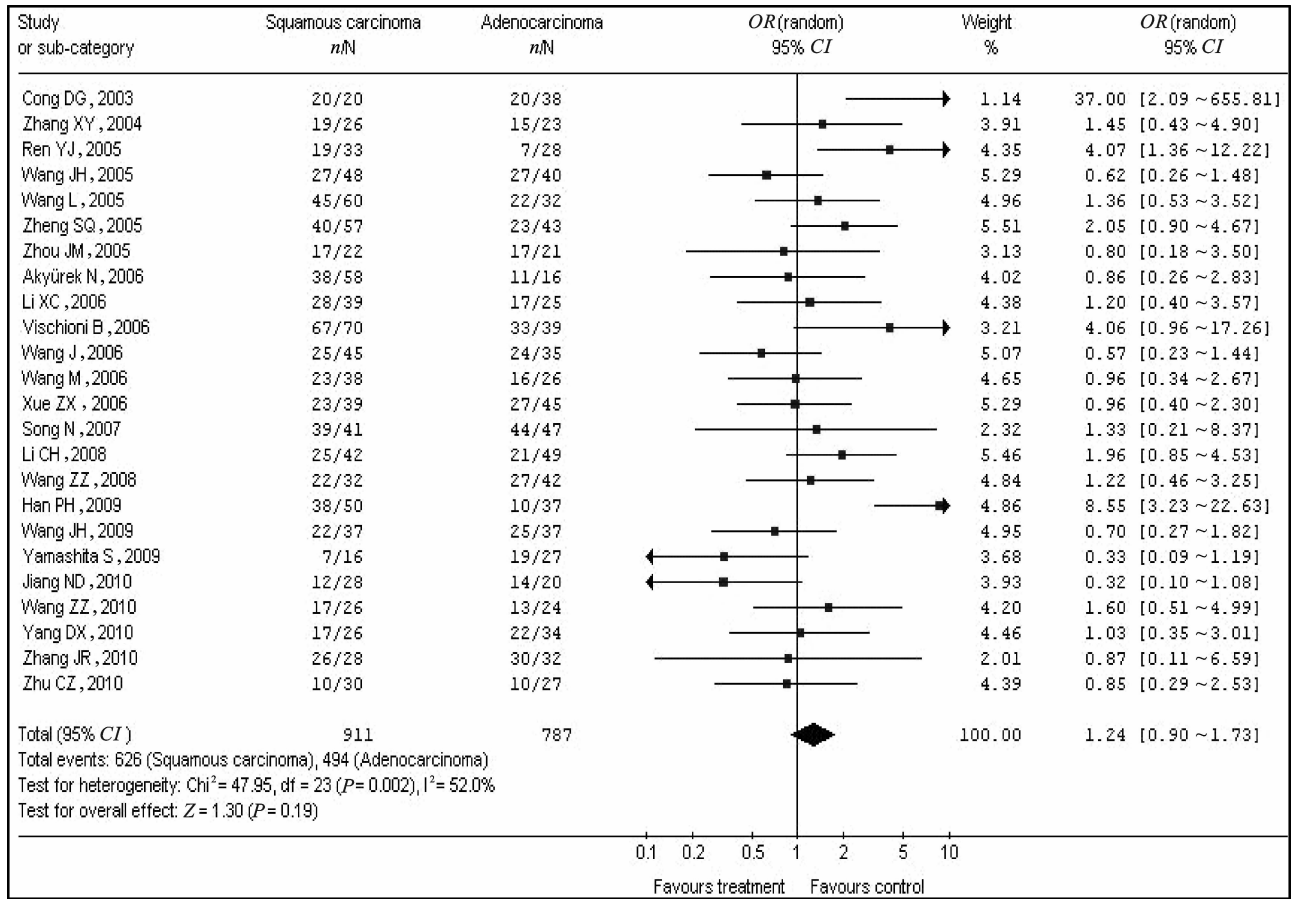


图 5 Survivin 表达与非小细胞肺癌病理类型关系

Figure 5 Forest plot about the association between Survivin and histologic subtypes in NSCLC

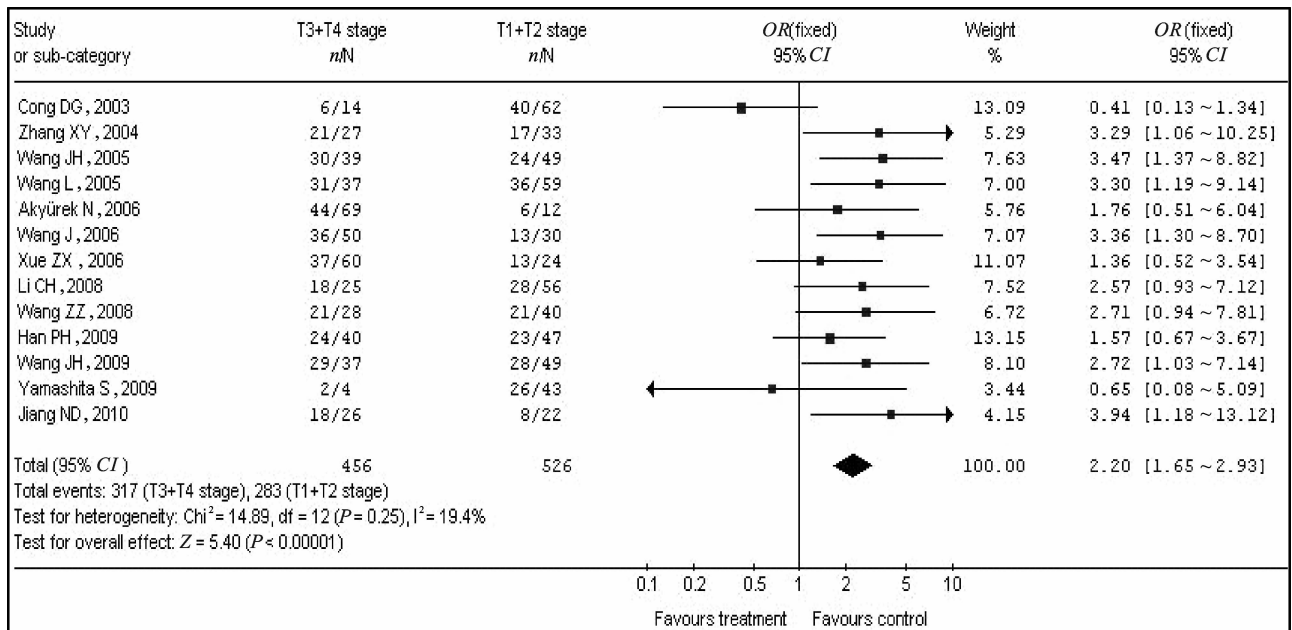


图 6 Survivin 表达与非小细胞肺癌 T 分期关系

Figure 6 Forest plot about the association between Survivin and T stages in NSCLC

2.2.4 Survivin 表达与 NSCLC 患者 5 年生存率的关系 纳入的 4 篇文献中, 251 例 Survivin 阳性表

达组中, NSCLC 患者 5 年生存率为 26.69% (67/251), 71 例 Survivin 阴性表达组中, NSCLC 患者 5

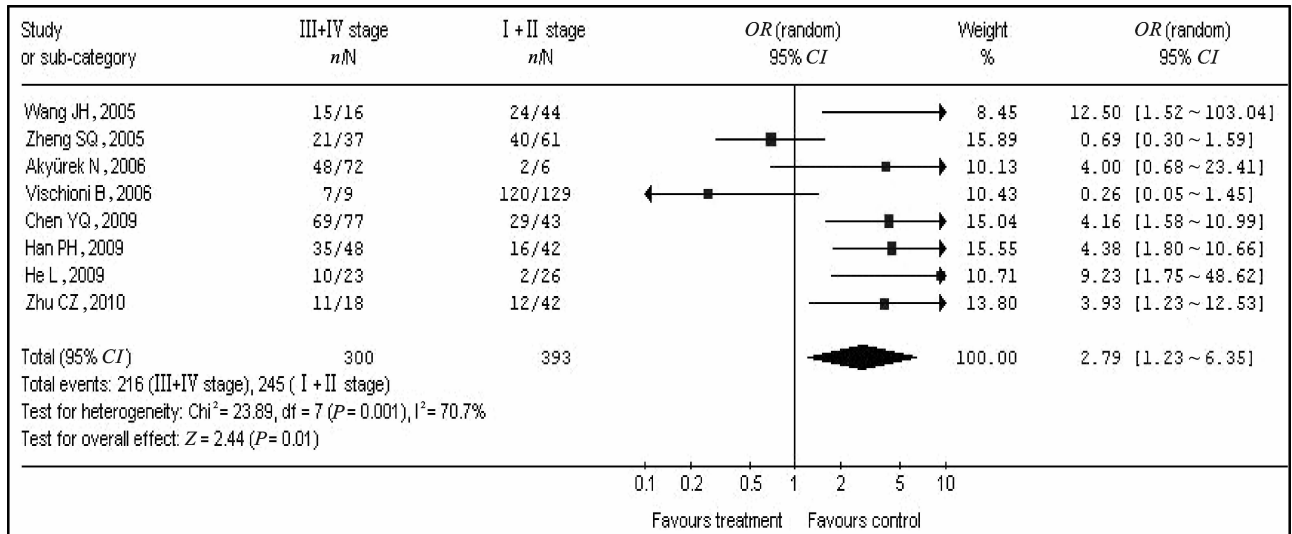


图 7 Survivin 表达与非小细胞肺癌临床分期关系

Figure 7 Forest plot about the association between Survivin and clinic stages in NSCLC

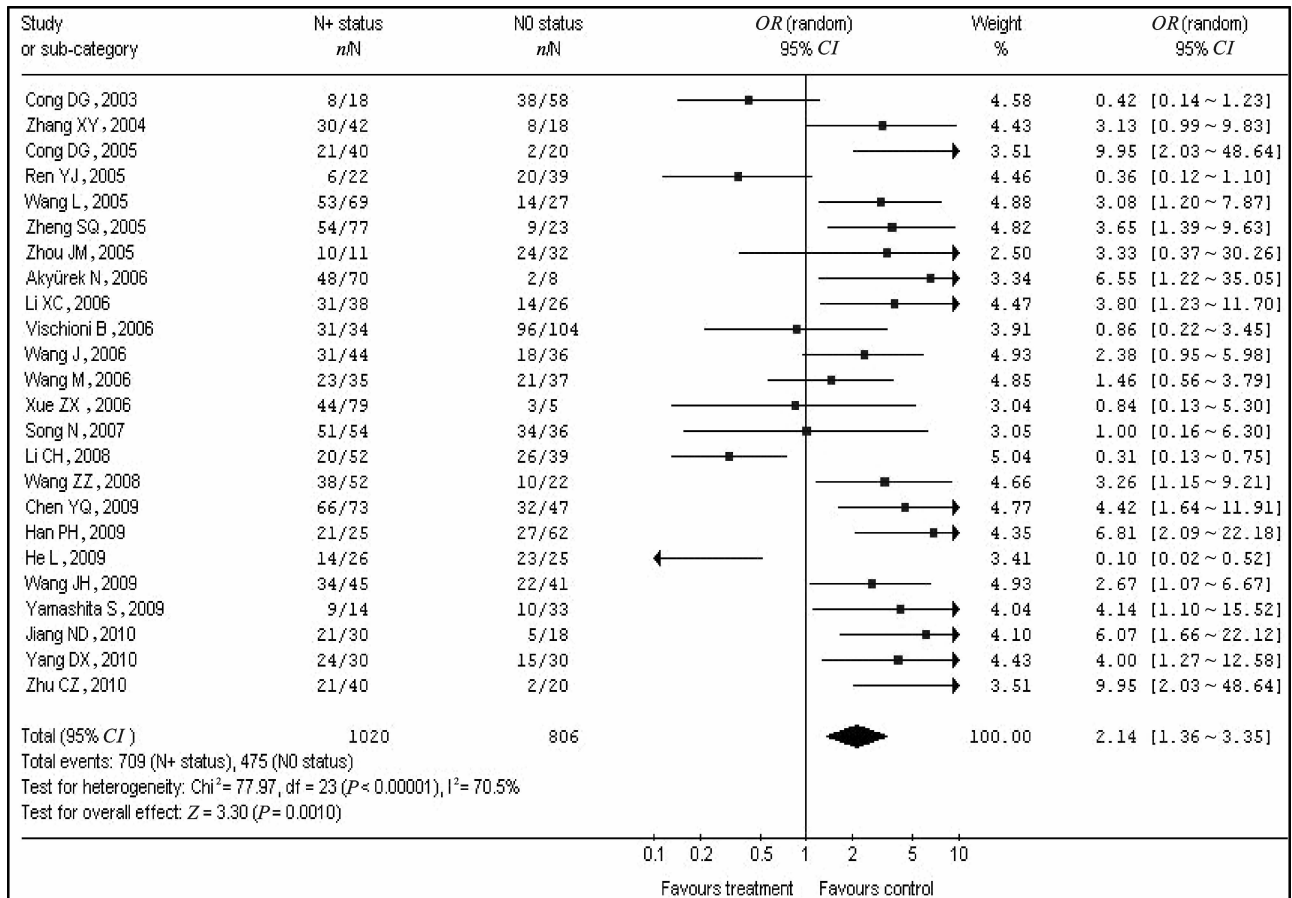


图 8 Survivin 表达与非小细胞肺癌淋巴结转移关系

Figure 8 Forest plot about the association between Survivin and lymph node status in NSCLC

年生存率为 66.20% (47/71)。Meta 结果显示, Survivin 阳性表达明显降低了 NSCLC 患者 5 年生存率 ($OR=0.16$, $95\%CI=0.04\sim0.66$, $P=0.01$), 见图 10。

2.2.5 Survivin 与 p53、Bcl-2 在 NSCLC 中的共表

达 在 207 例 Survivin 阳性表达病例中, 共有 p53 阳性共表达 (Survivin + /p53 +) 161 例 (77.78%, 161/207), 在 159 例 Survivin 阴性表达病例中, 共有 p53 阴性共表达 (Survivin - /p53 -) 98 例 (61.64%, 98/159)。

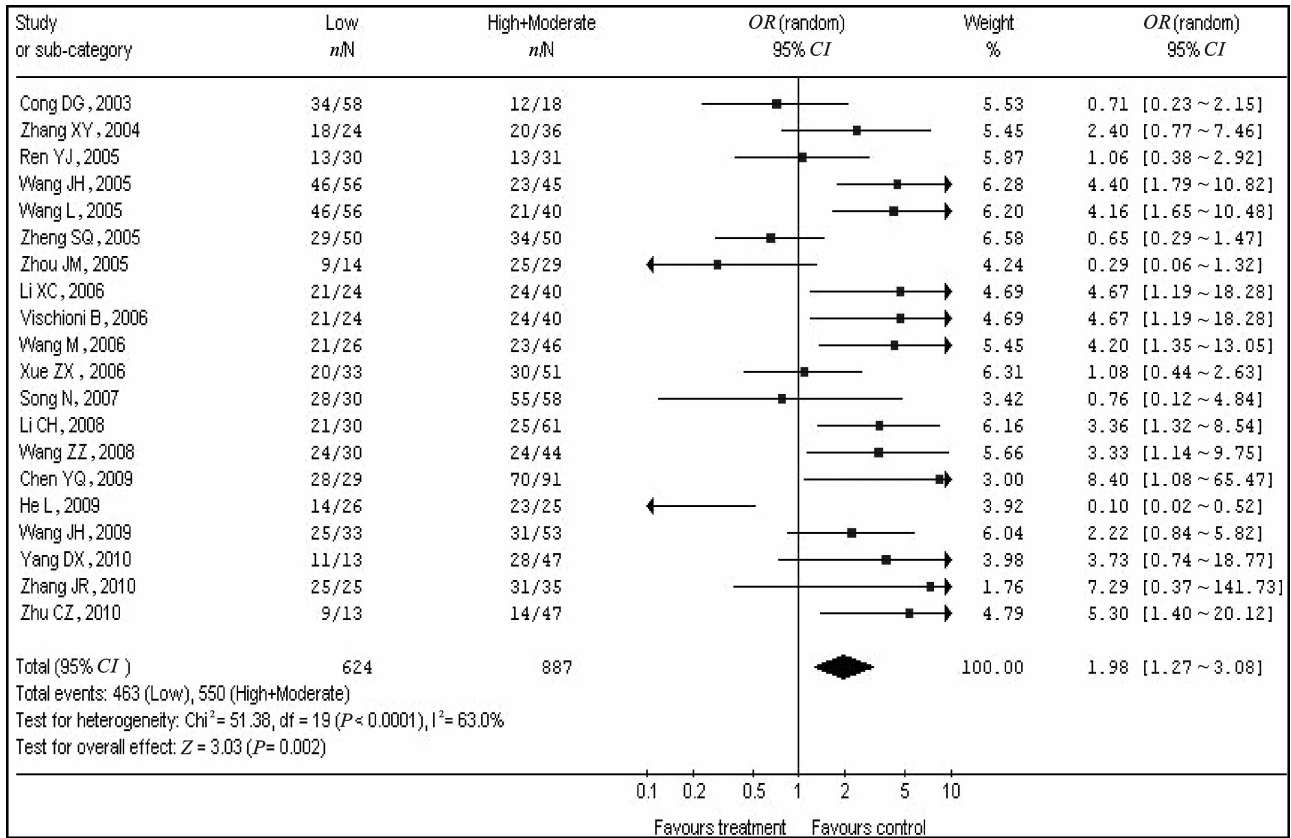


图 9 Survivin 表达与非小细胞肺癌分化程度关系

Figure 9 Forest plot about the association between Survivin and cell differentiation in NSCLC

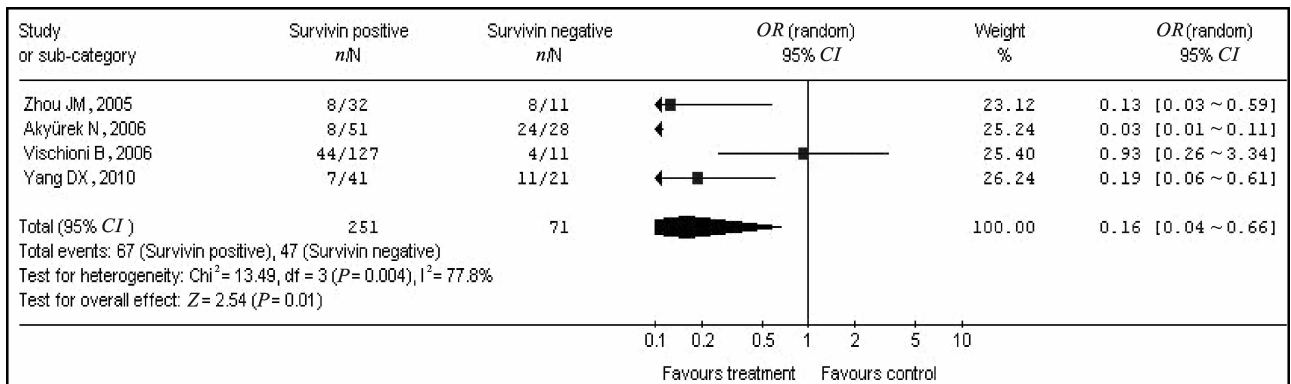


图 10 Survivin 表达与非小细胞肺癌患者 5 年生存率关系

Figure 10 Forest plot about the association between Survivin and overall survival time in NSCLC

在 128 例 Survivin 阳性表达病例中,共有 Bcl-2 阳性共表达 (Survivin + /p53 +) 92 例 (71.88%, 92/128), 在 89 例 Survivin 阴性病例中,共有 Bcl-2 阴性共表达 (Survivin - /p53 -) 69 例 (77.53%, 69/89)。Spearman 等级相关分析显示, Survivin 阳性率与 p53、Bcl-2 蛋白阳性率具有相关性 ($r = 0.400, P < 0.01; r = 0.486, P < 0.01$)。

2.3 敏感度分析

在 11 篇文献 NSCLC 组与正常对照组中剔除 2 篇^[8,28]小样本文献的研究后发现,得到合并 OR =

10.63, 95% CI: 5.13 ~ 22.28, $P < 0.01$, 与剔除前结果基本一致。在 13 篇 T 分期文献中剔除 3 篇^[9,20,28]小样本文献的研究后发现,得到合并 OR = 2.47, 95% CI: 1.81 ~ 3.38, $P < 0.01$, 与剔除前结果基本一致。在 8 篇临床分期文献中剔除 3 篇^[17,24,31]小样本文献的研究后发现,得到合并 OR = 3.08, 95% CI: 1.18 ~ 8.02, $P = 0.02$, 与剔除前结果基本一致。在 24 篇淋巴结转移状态文献中剔除 3 篇^[5,9,20]小样本文献的研究后发现,得到合并 OR = 2.23, 95% CI: 1.39 ~ 3.58, $P = 0.0009$, 与剔除前

结果基本一致。在 20 篇细胞分化程度文献中剔除 3 篇^[5,12,24]小样本文献的研究后发现,得到合并 $OR = 2.00, 95\% CI: 1.26 \sim 3.17, P = 0.003$,与剔除前结果基本一致。在 4 篇临床分期文献中剔除 1 篇^[34]小样本文献的研究后发现,得到合并 $OR = 0.30, 95\% CI: 0.15 \sim 0.62, P = 0.001$,与剔除前结果基本一致。以上分析结果表明,Meta 分析汇总后得到的结果稳定性较好。

2.4 发表偏倚分析

在 11 篇文献 NSCLC 组与正常对照组中,虽然 Egger's test 检验发现存在偏倚($P = 0.000$),然而经过剪补法修正后 Survivin 表达在 NSCLC 与对照组间差异仍有统计学意义($Z = 6.545, P = 0.000$),表明发表性偏倚未对结果产生实质性影响,消除发表性偏倚后其结果一致,见图 11。在 13 篇 T 分期、8 篇临床分期、24 篇淋巴结转移、20 篇分化程度的报道中,分别利用 Begg's test 绘制倒漏斗图发现,纳入的文献完整地出现在各自图上,并且以合并效应量 OR 值为中心散开分布,基本对称,呈倒置漏斗形,提示无明显发表性偏倚。进一步 Egger's test 分析显示无明显发表性偏倚($P = 0.243, P = 0.762, P = 0.670, P = 0.857, P = 0.835$)(图略)。

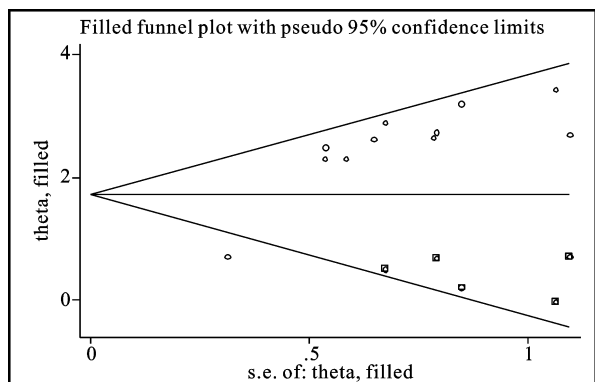


图 11 Survivin 表达与 NSCLC 关系

Figure 11 Funnel plot about the association between Survivin and NSCLC

3 讨论

细胞凋亡失控是肿瘤形成的机制之一,许多肿瘤都是由于细胞凋亡与增殖失衡造成的。该过程受凋亡促进因子 p53 和凋亡抑制因子 Survivin、Bcl-2 等的共同调节^[5]。Survivin 是 IAP 的新成员,定位于染色体 17q25,编码 142 个氨基酸蛋白,分子量为 16.5 kD,由 42 个氨基酸组成,含有一个 N 末端的杆状病毒凋亡抑制蛋白重复序列区。作为凋亡抑制蛋白,Survivin 可与细胞周期调控因子 CDK4 结合

后,导致 CDK2/ cyclin E 激活和 Rb 磷酸化,使细胞由 G₁ 期进入 S 期;还可使 p21WAF1/ CIP1 从与 CDK4 结合的复合物中释放出来,与线粒体前 caspase-3 相互作用,从而抑制 Fas 介导的细胞死亡,从而有利于细胞的异常增殖和恶性转化^[15]。正常情况下 Survivin 仅表达于胚胎及分化不成熟的组织中,而不表达于成人终末分化组织,病理情况下其表达于大多数恶性肿瘤,提示 Survivin 在肿瘤的发生中可能具有重要作用^[30]。近年研究显示,Survivin 在 NSCLC 中有不同程度的表达,在 NSCLC 的发生、发展和预后扮演重要角色,但 Survivin 在 NSCLC 的表达水平及与肿瘤临床分期、组织学分级、淋巴结转移等临床病理因素关系的研究结果不尽相同。因此需要进一步大样本研究结果,以明确 Survivin 与 NSCLC 之间的关系。

本 Meta 分析纳入系统评价的研究文献,其设计方案一致,病例组与对照组基线具有可比性,因此纳入的文献资料较可信、代表性较好。Meta 分析结果显示,OR 值在 NSCLC 组与正常对照组相比明显增加,表明 survivin 高表达增加了 NSCLC 的发病风险。进行 NSCLC 临床病理因素分层后发现,OR 及 95%CI 在 T 分期中 T₃+T₄ 期、临床分期中 III+II 期、淋巴结转移组及细胞分化中低分化者与其相应对照组相比明显增加,而与 NSCLC 患者的性别、年龄、吸烟状态及病理分型无关。同时,Survivin 作为一种预后因子,其抑制凋亡的分子效应已在多种肿瘤中进行了大量研究。Survivin 阳性表达结直肠癌和乳腺癌患者细胞凋亡指数降低,并且生存率低于阴性对照患者^[34]。进行 Survivin 预后分层发现,Survivin 阳性表达 NSCLC 患者的 5 年生存率明显低于阴性表达者。因此检测 Survivin 的表达可作为判定 NSCLC 恶性生物学行为的一个预后指标。同时肺癌亦是一种基因性疾病,癌基因的激活或抑癌基因的失活导致细胞异常增殖和凋亡障碍是肺癌发生发展的关键。p53 介导细胞周期顿挫或程序性死亡,其异常表达被认为是肺癌患者的分子标记,同时也是 NSCLC 患者的预后因子^[2];而 Bcl-2 可通过抑制细胞凋亡而使细胞异常增殖及凋亡障碍,其异常表达明显增加了肺癌的发病危险^[5,23]。经 Spearman 等级相关分析显示,Survivin 阳性率与 p53、Bcl-2 蛋白阳性率具有相关性。因此,在 NSCLC 中是否存在这样一种分子通路,即 p53 基因的表达异常造成 Survivin 及 Bcl-2 等相关 IAP 上调,抑制细胞凋亡瀑布,转而进入恶性转化和肿瘤进展? 这尚需基础实验进一步证实。

在 NSCLC 组与正常对照组及临床病理因素中剔除小样本研究后发现,剔除后的结果与剔前结果基本一致,增加了结果的可靠性。偏倚因素的存在可能会影响 Meta 分析结果的真实性,因此有必要对纳入 Meta 分析的文献存在的偏倚进行分析。通过倒漏斗图分析可知,纳入的研究分布基本对称并且完整,各研究点围绕合并效应量分布,呈倒漏斗形,并且 Egger's test 分析表明倒漏斗图是对称的,说明纳入的文献发表性偏倚较小,至少潜在的偏倚对最终结论无实质性影响,从而进一步增加结果的可靠性。然而,本研究采纳文献均为公开发表的文献,且文种限制在英文、中文文献,这些文献与未发表文献的结果及其存在的文种偏倚可能影响 Meta 分析的结果。

总之, Survivin 在 NSCLC 中高表达,增加了其恶性行为的发生危险、降低了 NSCLC 患者 5 年生存率,同时 Survivin 与 p53、Bcl-2 在 NSCLC 表达也有一定的相关性。然而这尚需要开展多中心、大样本、同质性的随机对照研究,以得到更加确切的结论。

参考文献:

[1] Wakelee H, Kemstine K, Vokes E, et al. Cooperative group research efforts in lung cancer 2008: focus on advanced-stage non-small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2008, 9(6): 346-51.

[2] Pennati M, Folini M, Zaffaroni N. Targeting survivin in cancer therapy [J]. Expert Ther Targets, 2008, 12(4): 463-76.

[3] Porebska I, Sobańska E, Kosacka M, et al. Apoptotic regulators; P53 and survivin expression in non-small cell lung cancer [J]. Cancer Genomics Proteomics, 2010, 7(6): 331-5.

[4] Ren YJ, Zhang QY. Expression of survivin and its clinical significance in non-small cell lung cancer[J]. Beijing Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban), 2005, 37(5): 504-7. [任颖佳, 张青云. survivin 在非小细胞肺癌中的表达[J]. 北京大学学报(医学版), 2005, 37(5): 504-7.]

[5] Zhou JM, Zhou JH, Deng ZH, et al. Expression of survivin and proliferating cell nuclear antigen in human non-small cell lung cancer[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban), 2005, 30(5): 544-8. [周建美, 周建华, 邓征浩, 等. 非小细胞肺癌 survivin 和增殖细胞核抗原表达的意义[J]. 中南大学学报(医学版), 2005, 30(5): 544-8.]

[6] Chen YQ, Zhao CL, Li W. Effect of hypoxia-inducible factor-1alpha on transcription of survivin in non-small cell lung cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2009, 28: 29.

[7] Han PH, Li XJ, Qing H, et al. Upregulation of survivin in non-small cell lung cancer and its clinicopathological correlation with p53 and Bcl-2[J]. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi, 2009, 25(8): 710-3. [韩丕华, 李晓军, 秦宏, 等. 非小细胞肺癌中 survivin 上调与 p53 和 Bcl-2 的临床病理相关性[J]. 细胞与

分子免疫学杂志, 2009, 25(8): 710-3.]

[8] He L, Hou M, Zhang J, et al. Subcellular localization of survivin in non-small cell lung cancer[J]. Ai Zheng, 2009, 28(9): 955-60. [何朗, 侯梅, 张杰, 等. 非小细胞肺癌中 survivin 亚细胞定位的相关性研究[J]. 癌症, 2009, 28(9): 955-60.]

[9] Yamashita S, Chujo M, Miyawaki M, et al. Combination of p53/AIP1 and survivin expression is a powerful prognostic marker in non-small cell lung cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2009, 28: 22.

[10] Zhu ZH, Yang H, Fu Jh, et al. Expression and prognostic value of survivin protein in early-stage non-small cell lung cancer[J]. Ai Zheng, 2007, 26(11): 1268-71. [朱志华, 扬弘, 傅剑华, 等. Survivin 蛋白在早期非小细胞肺癌中的表达及其与预后的关系[J]. 癌症, 2007, 26(11): 1268-71.]

[11] Xue ZX, Liu JX, He Q, et al. Study of the expression and the relationship of Cox-2 and Survivin on non-small cell lung cancer[J]. Lin Chuang Zhong Liu Xue Za Zhi, 2006, 11(10): 735-8. [薛宗锡, 刘健雄, 何桥, 等. Cox-2 和 Survivin 基因在非小细胞肺癌中的表达及相关性的研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(10): 735-8.]

[12] Yang DX, Li NE, Ma Y, et al. Expression of Elf-1 and survivin in non-small cell lung cancer and their relationship to intratumoral microvessel density[J]. Ai Zheng, 2010, 29(4): 434-41. [杨东霞, 李乃娥, 马云, 等. Elf21 和 survivin 在非小细胞肺癌组织中的表达及其与肿瘤微血管生成的相关性研究[J]. 癌症, 2010, 29(4): 434-41.]

[13] Wang JH, Zhang M, Chen LB, et al. Expression and correlation of Ezrin and survivin in non-small cell lung cancer[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2009, 36(11): 936-9. [王靖华, 张敏, 陈龙邦, 等. Ezrin 和 survivin 在非小细胞肺癌的表达及其相关性[J]. 肿瘤防治研究, 2009, 36(11): 936-9.]

[14] Zhang JR, Yin YM, Liu LK. Correlation of PTEN, PI3K and survivin expression in non-small cell lung cancer [J]. Lin Chuang Zhong Liu Xue Za Zhi, 2010, 15(9): 789-93. [张久荣, 殷咏梅, 刘连科. PTEN、PI3K、Surviv in 在非小细胞肺癌中的表达及相关性[J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(9): 789-93.]

[15] Wang M, Chen GY, Lin T. Expression and correlation of survivin and VEGF in NSCLC [J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2006, 33(1): 5-7. [王萌, 陈公琰, 蔺铁. Survivin、VEGF 在非小细胞肺癌中的表达及相关性研究[J]. 肿瘤防治研究, 2006, 33(1): 5-7.]

[16] Wang L, Li X, Li Y, et al. Microvessel density and expressions of survivin and vascular endothelial growth factor in non-small cell lung cancer and their correlations to clinicopathologic features[J]. Ai Zheng, 2005, 24(7): 823-6. [王玲, 李侠, 李玉, 等. Survivin、VEGF 的表达及微血管密度与非小细胞肺癌临床病理特征的关系[J]. 癌症, 2005, 24(7): 823-6.]

[17] Wang JH, Chen LB, Huang WB, et al. Expressions of survivin and caspase-3 in human non-small cell lung cancer and their relationship with cell apoptosis [J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2005, 8(5): 435-9. [王靖华, 陈龙邦, 黄文斌, 等. Survivin 和 caspase-3 在非小细胞肺癌中的表达及其与肿瘤细胞凋亡的关系[J]. 中国肺癌杂志, 2005, 8(5): 435-9.]

[18] Song N, Zhao ZL, Liu YP, et al. Prognostic value of survivin and cyclooxygenase-2 expression in non-small cell lung cancer; a tissue

- microarray analysis[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2007, 10(2): 133-7. [宋娜, 赵志龙, 刘云鹏, 等. Survivin 和 COX-2 在非小细胞肺癌中的表达及意义[J]. 中国肺癌杂志, 2007, 10(2): 133-7.]
- [19] Zheng SQ, Wang WY, Liu XM. Expression of Survivin and its relationship with clinicopathological features in the non-small cell lung carcinoma[J]. Shi Yong Ai Zheng Za Zhi, 2005, 20(4): 368-70. [郑素勤, 王文雅, 刘孝民. Survivin 在非小细胞肺癌组织中的表达及其与临床病理特征的关系[J]. 实用癌症杂志, 2005, 20(4): 368-70.]
- [20] Cong DG, Lan XG, Hu YX, et al. A novel antiapoptosis gene, survivin expression in non-small-cell lung cancer [J]. Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang, 2003, 30(6): 428-30. [丛德刚, 兰心刚, 胡永校, 等. 凋亡抑制基因 Survivin 在非小细胞肺癌中的表达[J]. 中国肿瘤临床, 2003, 30(6): 428-30.]
- [21] Wang ZZ, Quan PL, Xu H, et al. Expression of survivin in non-small cell lung cancer and its correlation with bcl-2[J]. Zhonghua Shi Yong Zhen Duan Yu Zhi Liao Za Zhi, 2010, 24(7): 647-51. [王珍珍, 全培良, 徐虹, 等. 凋亡相关基因 survivin 在非小细胞肺癌中表达及与 bcl-2 的相关性研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(7): 647-51.]
- [22] Zhang XY, Zhong LH, Hu K, et al. Expression of survivin and its correlation with P53 in non-small cell lung cancer[J]. Wuhan Da Xue Xue Bao(Yi Xue Ban), 2004, 25(3): 271-4. [张晓宇, 钟立厚, 胡克, 等. 生存素在非小细胞肺癌中的表达及与 P53 的关系[J]. 武汉大学学报(医学版), 2004, 25(3): 271-4.]
- [23] Li CH, Hu B, Wang XQ, et al. Expression and clinical significance of caspase-3, survivin and k-ras in non-small cell lung cancer[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2008, 11(1): 90-96. [李承慧, 胡冰, 王晓秋, 等. 非小细胞肺癌中 caspase-3, survivin 和 K-ras 的表达及意义[J]. 中国肺癌杂志, 2008, 11(1): 90-96.]
- [24] Zhu CZ, Li F, Li B, et al. Survivin and cox-2 expression in non-small cell lung cancer; Association with tumorigenesis and development of lung cancer[J]. Tianjin Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2010, 16(3): 433-6. [朱丛中, 李芳, 李贇, 等. 非小细胞肺癌中 Survivin 和 COX-2 的表达及与肺癌发生、发展的关系[J]. 天津医科大学学报, 2010, 16(3): 433-6.]
- [25] Cong DG, Wang SF. Expression of survivin gene and its relationship with expression of p53, bcl-2 Genes in non-small-cell lung cancer[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2005, 32(12): 758-60. [丛德刚, 王胜发. 非小细胞肺癌中 survivin 基因表达及其与 p53、bcl-2 基因表达的相互关系[J]. 肿瘤防治研究, 2005, 32(12): 758-60.]
- [26] Wang J, Yang JY, Shi M, et al. Expression of survivin protein and Its relationship with expression of p53 protein in non-small cell lung carcinoma[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2006, 33(5): 328-30. [王静, 杨继要, 石敏, 等. 非小细胞肺癌中 survivin 蛋白的表达及其与 p53 表达的关系[J]. 肿瘤防治研究, 2006, 33(5): 328-30.]
- [27] Wang ZZ, Wei YC, Shen Y, et al. The expression of survivin and caspase gene in non-small cell lung cancer and their relationship[J]. Qingdao Da Xue Yi Xue Yuan Xue Bao, 2008, 44(4): 319-21. [王滋宗, 魏煜程, 沈毅, 等. 非小细胞肺癌组织 Survivin 和 Caspase 基因表达及其关系[J]. 青岛大学医学院学报, 2008, 44(4): 319-21.]
- [28] Jiang ND, Zhang CH, Bu XK. Expressions of VEGF-A and Survivin and their clinical significance in tissues of non-small cell lung cancer[J]. Zhonghua Zhong Liu Fang Zhi Za Zhi, 2010, 17(9): 677-9. [姜乃德, 张崇红, 卜小琨. 非小细胞肺癌组织 VEGF-A 和 Survivin 表达临床意义的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(9): 677-9.]
- [29] Wang L, Li X, Zhang X, et al. Expressions of Survivin, microvessel density in non-small cell lung cancer and their correlation with prognosis[J]. Shandong Da Xue Xue Bao(Yi Xue Ban), 2005, 43(6): 516-9. [王玲, 李侠, 张霞, 等. 非小细胞肺癌组织中 Survivin、MVD 基因的表达及对预后的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2005, 43(6): 516-519.]
- [30] Li XC, Min JX, Jiang L, et al. Expression and relationship of survivin gene and p16 protein in non-small-cell lung cancer[J]. Di San Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2006, 28(22): 2289-92. [李学昌, 闵家新, 蒋力, 等. 非小细胞肺癌组织中 Survivin、p16 基因的表达及关系[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(22): 2289-92.]
- [31] Vischioni B, Oudejans JJ, Vos W, et al. Frequent overexpression of aurora B kinase, a novel drug target, in non-small cell lung carcinoma patients[J]. Mol Cancer Ther, 2006, 5(11): 2905-13.
- [32] Akyürek N, Memiş L, Ekinci O, et al. Survivin expression in pre-invasive lesions and non-small cell lung carcinoma[J]. Virchows Arch, 2006, 449(2): 164-70.
- [33] Yoo J, Jung JH, Lee MA, et al. Immunohistochemical analysis of non-small cell lung cancer; correlation with clinical parameters and prognosis[J]. J Korean Med Sci, 2007, 22(2): 318-25.
- [34] Faueni M, Pellegrini C, Marchetti A, et al. Survivin gene expression in early-stage non-small cell lung cancer [J]. J Pathol, 2003, 200(5): 620-6.

[编辑:周永红;校对:安 凤]