

# 自噬相关蛋白 Beclin-1 在胃癌患者中表达意义的 meta 分析



武冰洁<sup>1</sup>, 李晓丽<sup>2</sup>

1. 山西医科大学(太原 030000)

2. 山西医科大学第一医院消化内科(太原 030000)

**【摘要】** 目的 对自噬相关蛋白 Beclin-1 在胃癌组织中的表达及其与胃癌患者不同临床病理特征的相关性及其临床意义进行系统评价。方法 计算机检索 Cochrane Library、Springer Link、Web of Science、Embase、PubMed、中国知网、万方、维普等数据库建库至 2018 年 6 月 1 日前公开发表的关于胃肿瘤组织中 Beclin-1 蛋白表达及其意义的研究,由 2 名研究者独立筛选和评价文献,提取相关数据后运用 Review Manager 5.3 及 Stata 15.0 软件进行 meta 分析。结果 最终纳入 10 篇文献,共有胃癌患者 1 402 例。meta 分析结果显示,Beclin-1 蛋白表达阳性率在胃癌组织中明显低于非胃癌组织 [OR=0.30, 95% CI (0.13, 0.72), P=0.007], 其在胃癌 TNM 分期 III/IV 期和有远处转移患者的胃癌组织中均明显低于 I/II 期者 [OR=1.82, 95% CI (1.03, 3.20), P=0.04] 和无远处转移者 [OR=0.36, 95% CI (0.20, 0.63), P=0.000 4], 其在胃癌组织中的表达与胃癌患者的性别、年龄、肿瘤大小、有无淋巴结转移、是否侵及浆膜层及肿瘤分化程度均无关 (P>0.05); 对存在异质性较大者进一步进行亚组分析结果显示,Beclin-1 蛋白表达阳性率在有淋巴结转移、侵及浆膜层和低分化程度者的胃癌组织中均明显低于无淋巴结转移 [OR=0.35, 95% CI (0.22, 0.57), P<0.000 1]、未侵及浆膜层组织 [OR=0.56, 95% CI (0.33, 0.94), P=0.03] 和中/高分化程度者 [OR=0.29, 95% CI (0.20, 0.43), P<0.000 01]。结论 自噬相关蛋白 Beclin-1 在胃癌组织中低表达且与肿瘤分期和远处转移有关,提示其可能不仅是胃癌发生的重要原因,也可能对胃癌的进展起调控作用。

**【关键词】** 自噬; Beclin-1; 胃癌; meta 分析

## Significance of autophagy-related protein Beclin-1 expression in patients with gastric cancer: a meta-analysis

WU Bingjie<sup>1</sup>, LI Xiaoli<sup>2</sup>

1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, P. R. China

2. Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, P. R. China

Corresponding author: LI Xiaoli, Email: lxl329329@163.com

**【Abstract】 Objective** To systematically evaluate relationship between expression of autophagy-related protein Beclin-1 in gastric cancer and its clinicopathologic features and its clinical significances. **Methods** The researches on the expression and significance of Beclin-1 protein in the gastric tumor tissues published from the database establishment to June 1, 2018 in the Cochrane Library, Springer Link, Web of Science, Embase, PubMed, CNKI, Wanfang, VIP, and other databases were searched. Two researchers independently screened and evaluated the literatures, extracted the relevant data, and conducted the meta-analysis using the Review Manager 5.3 and Stata 15.0 software. **Results** Finally, 10 articles were included, and there were 1 402 patients with gastric cancer. The meta-analysis showed that the positive rate of Beclin1 protein expression in the gastric cancer tissues was significantly lower than that in the non-gastric cancer tissues [OR=0.30, 95% CI (0.13, 0.72), P=0.007], which in the patients with TNM stage III/IV and distant metastatic gastric cancer were significantly lower than those in the patients with stage I/II [OR=1.82, 95% CI (1.03, 3.20), P=0.04] and without distant metastasis [OR=0.36, 95% CI (0.20, 0.63), P=0.000 4], which were not associated with the gender, age, tumor size, lymph node metastasis, serosa invasion, and tumor differentiation degree of gastric cancer patients (P>0.05). For the

studies of existed heterogeneity, further the subgroup analysis showed that the positive expression rate of Beclin-1 protein in the gastric cancer tissues was significantly lower than that in the non-gastric cancer tissues [OR=0.19, 95% CI (0.13, 0.29),  $P<0.000\ 01$ ], which in the patients with lymph node metastasis, invasion of serosa, and poorly differentiated gastric cancer were significantly lower than those in the non-lymph node metastasis [OR=0.35, 95% CI (0.22, 0.57),  $P<0.000\ 1$ ], non-invasion of serosa [OR=0.56, 95% CI (0.33, 0.94),  $P=0.03$ ], and moderately/highly differentiated gastric cancer tissues [OR=0.29, 95% CI (0.20, 0.43),  $P<0.000\ 01$ ]. **Conclusions** Low expression of Beclin-1 in gastric cancer tissues is related to stage and distant metastasis of gastric cancer. It is suggested that it might not only be an important cause of gastric cancer, but also play a regulatory role in progress of gastric cancer.

**【Keywords】** autophagy; Beclin-1; gastric cancer; meta-analysis

胃癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 中国每年新发胃癌人数约为 42 万例, 死于该病的人数约为 29.8 万例<sup>[1]</sup>。近年来发现, 自噬是真核生物中的一种细胞自我降解的方式, 在细胞代谢、细胞内环境稳态等方面起重要作用<sup>[2]</sup>。作为一种细胞防御机制, 自噬具有高度保守的特点, 正常细胞中的自噬能够维持细胞生存、稳态及抵御敌害; 自噬水平的低表达或高表达使得自噬发生异常, 异常的自噬与胃癌、结肠癌、肝病等多种疾病关系密切<sup>[3-7]</sup>。有研究<sup>[8]</sup>表明, 自噬在肿瘤发生、发展的不同阶段或在不同肿瘤中可能发挥着抑制和促进的不同作用。自噬相关基因 (autophagy-related gene, Atg) 最初是在酵母菌中被发现的, 作为细胞自噬过程中具有重要调节作用的 Beclin-1 是 Atg6 在哺乳动物的同源基因, 被认为是一种抑癌基因, 其蛋白相对分子质量约为  $60\times 10^3$ <sup>[9]</sup>。目前关于 Beclin-1 表达及其与胃癌患者临床基本特征之间的关系仅限于小样本研究且结论存在差异。因此, 本研究通过对 Beclin 1 在胃癌患者中表达意义进行 meta 分析, 以期明确自噬在胃癌发生、发展中的作用并为胃癌的诊治及预后判断提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

**1.1.1 研究类型** 关于 Beclin-1 在胃癌组织中的表达及其与胃癌患者临床病理特征的相关性及其临床意义的研究。

**1.1.2 研究对象** 经病理医生确诊的胃癌患者, 具有完整的临床病理资料; 对照组为手术切缘标本的正常胃组织或非典型增生的胃黏膜组织或慢性胃炎组织。

**1.1.3 检测方法** 自噬相关蛋白 Beclin-1 采用免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 染色方法进行检测, 结果采用半定量法进行判定。

**1.1.4 结局指标** 据纳入文献数据计算比值比 (odds

ratio, OR) 与 95% 可信区间 (confidence interval, CI)。

**1.1.5 排除标准** 重复发表的文献; 研究数据信息少或描述不详者。

### 1.2 文献检索策略

通过计算机检索 Cochrane Library、Springer Link、Web of Science、Embase、PubMed、中国知网、万方、维普等数据库, 并在此基础上对所纳入文献提供的参考文献进行手工检索及文献追源, 检索建库至 2018 年 6 月 1 日前公开发表的原始文献。文种限于中、英文。在英文文献中的检索词为 Beclin-1、Beclin1、BECLIN1、gastric、stomach、neoplasm、carcinoma、cancer、tumour。在中文文献中的检索词为 Beclin1、Beclin-1、BECLIN1、胃癌、胃肿瘤。检索采取主题词和自由词相结合的方式。以 PubMed 为例, 其检索策略见框 1。

### 1.3 文献筛选和资料提取

**1.3.1 文献筛选** 最初由 2 位研究者检索并阅读文献的标题和摘要, 排除明显不符合纳入标准的文献, 对于难以辨别的文献, 阅读全文进行评判。若有分歧, 便通过讨论进行评判。

#### 框 1 PubMed 检索策略

```
#1 Beclin1
#2 Beclin-1
#3 BECLIN1
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 gastric
#6 stomach
#7 #5 OR #6
#8 neoplasm
#9 carcinoma
#10 cancer
#11 tumour
#12 #8 OR #9 OR #10 OR #11
#13 #4 AND #7 AND #12
```

**1.3.2 资料提取内容** 主要包括第一作者、发表年份、研究间期、研究方法及其阳性判断标准、各纳入文献的标本数及其研究的相关项目和纳入文献的质量评分。

**1.4 纳入研究的偏倚风险评价**

由 2 位研究者独立采用纽卡斯尔-渥太华量表 (New castle-Ottawa Scale, NOS) 对入选文献进行评分, NOS 评分共分 0~9 分, 其中 0~4 分为低质量文献, 5~9 分为高质量文献, 评分后核对评分结果, 对有异议者, 共同商讨决定。

**1.5 统计学方法**

运用 Review Manager 5.3 对入选文献进行 meta 分析, 森林图运用 OR 和 95% CI 作为合并统计量, 检验水准  $\alpha=0.05$ 。运用  $\chi^2$  检验对纳入研究的临床特征进行异质性检验, 若  $P \geq 0.1$ 、 $I^2 \leq 50\%$ , 则各纳入文献的异质性无统计学意义, 运用固定效应模型进行分析; 若  $P < 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$ , 则说明有异质性的存在, 运用随机效应模型进行分析。对明显的临床异质性采用敏感性分析或亚组分析等方法处理, 或只进行描述性分析。运用 Stata 15.0 进行 Egger 检验以评价发表偏倚, 计算  $t$  值和  $P$  值, 若  $P < 0.05$  认为存在发表偏倚。

**2 结果**

**2.1 文献检索结果及纳入文献基本信息**

初步检索获得文献 423 篇, 阅读题目、摘要及全文后剔除不符合标准的文献, 最终纳入 10 篇文献<sup>[10-19]</sup>, 包括中文和英文文献各 5 篇, 其中文献质量

评分  $\geq 5$  分者有 9 篇, 共有胃癌患者 1 402 例。文献筛选流程及结果见图 1, 纳入研究基本特征见表 1。

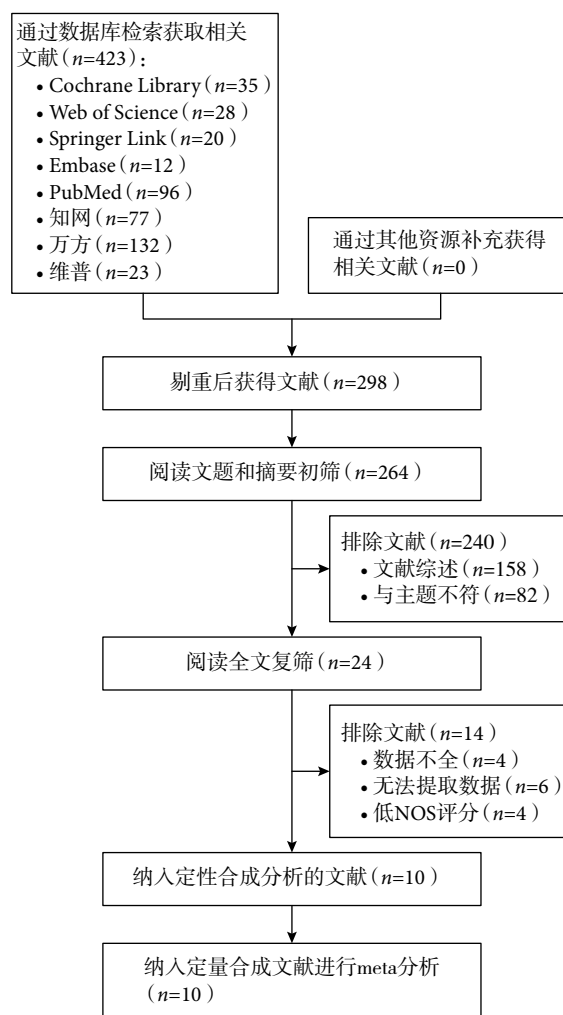


图 1 示文献筛选流程及结果

表 1 纳入文献的基本情况

第一作者	发表年份	病例(例)		研究间期	IHC 方法	蛋白表达阳性判断标准*	结局指标	质量评分(分)
		胃癌	非胃癌					
Chen 等 <sup>[10]</sup>	2012	155	60	2000.11-2005.12	EnVision 法	阳性细胞计数法	①②③⑤⑥⑨	6
Zhou 等 <sup>[11]</sup>	2012	153	-	2001.03-2006.02	SP 法	相乘法	⑤⑥	6
Yu 等 <sup>[12]</sup>	2013	565	586	未显示	SP 法	阳性细胞计数法	①③⑥⑦⑨	4
Wang 等 <sup>[13]</sup>	2017	60	60	2014.01-2016.02	SABC 法	相加法	①②③④⑤⑥⑦⑧	5
Huang 等 <sup>[14]</sup>	2018	121	120	2008.06-2010.06	SP 法	阳性细胞计数法	①③④⑤⑥⑦⑧	7
罗小月等 <sup>[15]</sup>	2016	61	61	2013.10-2014.10	SP 法	相乘法	①②③⑤⑥⑦⑧	7
李良庆等 <sup>[16]</sup>	2014	96	96	2006.04-2007.06	EnVision 法	相乘法	①②③④⑤⑥⑦⑧	5
袁文敏等 <sup>[17]</sup>	2016	78	30	2013.01-2015.01	SP 法	相乘法	①②③④⑤⑥⑧⑨	7
黄俊玲等 <sup>[18]</sup>	2016	120	120	2010-2013	SP 法	相乘法	①②③⑦⑧	5
宋华勇等 <sup>[19]</sup>	2017	146	146	2015.01-2016.03	SP 法	相加法	①②③⑤⑦	6

\*阳性细胞计数法: 按高倍视野中肿瘤细胞染色细胞的百分率计分; 相加法: 根据肿瘤细胞阳性细胞染色程度及染色细胞百分率进行计分, 两分值相加; 相乘法: 总评分值等于肿瘤细胞染色细胞的百分率计分乘以染色程度计分。① 胃癌与非胃癌组织; ② 年龄; ③ 性别; ④ 肿瘤大小 (以 5 cm 为界); ⑤ 分化程度 (低, 中/高); ⑥ TNM 分期 (I/II 期, III/IV 期); ⑦ 淋巴结转移; ⑧ 侵袭浆膜层; ⑨ 远处转移

**2.2 Beclin-1 在胃癌和非胃癌组织以及不同临床病理特征胃癌患者中的表达阳性率的 meta 分析结果**

结果见表 2 和图 2-10。Beclin-1 蛋白表达阳性率在胃癌组织中明显低于非胃癌组织 [OR=0.30, 95% CI (0.13, 0.72), P=0.007], 其在 TNM 分期 III/IV 期和有远处转移者的胃癌组织中均明显低于 I/II 期者 [OR=1.82, 95% CI (1.03, 3.20), P=0.04] 和无远处转移者 [OR=0.36, 95% CI (0.20, 0.63), P=0.000 4], 其在胃癌组织中的表达与胃癌患者的性别、年龄、肿瘤大小、有无淋巴结转移、是否侵及浆膜层及肿瘤分化程度均无关 (P>0.05)。

**2.3 敏感性和亚组分析结果**

**2.3.1 敏感性分析** 本研究中 Beclin-1 蛋白在胃癌与非胃癌组、有无淋巴结转移、有无侵及浆膜层胃癌患者中表达的异质性较大, 逐一剔除单项研究进行敏感性分析, 结果显示结论均保持不变。

**2.3.2 亚组分析** 对本研究中存在异质性者进一步

进行了亚组分析, 结果见表 3 和图 11-15。Beclin-1 蛋白表达阳性率在实验间期为 2 年的胃癌患者的胃癌组织中明显低于非胃癌组织 [OR=0.19, 95% CI (0.13, 0.29), P<0.000 01], 在病例数为 120 ~ 150 的有淋巴结转移的胃癌患者中明显低于无淋巴结转移者 [OR=0.35, 95% CI (0.22, 0.57), P<0.000 1], 在胃癌组织标本切片厚度为 4 ~ 5 μm 的研究中侵及浆膜层的胃癌患者组织中明显低于未侵及浆膜层者 [OR=0.56, 95% CI (0.33, 0.94), P=0.03], 对采用双盲判断阳性结果的低分化胃癌组织中明显低于中/高分化胃癌组织 [OR=0.29, 95% CI (0.20, 0.43), P<0.000 01], 在文献 NOS 质量评分>5 分的 III/IV 期胃癌患者中明显低于 I/II 期患者 [OR=2.35, 95%CI (1.60, 3.44), P<0.000 1]。

**2.4 发表偏倚分析**

Egger 检验结果提示, Beclin-1 蛋白表达阳性率在不同对象中比较均无发表偏倚, 结果见表 2。

表 2 meta 分析结果及发表偏倚分析结果

不同对象	纳入文献	病例数	异质性		模型	OR 值	95%CI	P 值	发表偏倚	
			I <sup>2</sup> 值	P 值					t 值	P 值
胃癌和非胃癌组织	9 篇 <sup>[10, 12-19]</sup>	1 402/1 279	95%	<0.000 01	随机	0.30	(0.13, 0.72)	0.007	-1.99	0.087
<60 岁和 ≥60 岁	7 篇 <sup>[10, 13, 15-19]</sup>	332/384	0	0.91	固定	1.03	(0.76, 1.40)	0.84	1.64	0.162
男性和女性	9 篇 <sup>[10, 12-19]</sup>	926/476	28%	0.20	固定	1.17	(0.93, 1.48)	0.18	-1.33	0.226
癌灶 <5 cm 和 ≥ 5 cm	4 篇 <sup>[13-14, 16-17]</sup>	190/150	0	0.46	固定	1.09	(0.70, 1.69)	0.71	0.71	0.552
有和无淋巴结转移	7 篇 <sup>[12-16, 18-19]</sup>	613/600	89%	<0.000 01	随机	0.69	(0.30, 1.59)	0.39	-1.15	0.304
有和无侵及浆膜层	6 篇 <sup>[13-18]</sup>	261/261	85%	<0.000 01	随机	0.92	(0.32, 2.63)	0.88	-0.13	0.904
低和中/高分化	8 篇 <sup>[10-11, 13-17, 19]</sup>	448/422	83%	<0.000 01	随机	0.59	(0.27, 1.29)	0.19	0.49	0.642
TNM 分期 I/II 和 III/IV	8 篇 <sup>[10-17]</sup>	620/658	76%	0.000 1	随机	1.82	(1.03, 3.20)	0.04	1.01	0.349
有和无远处转移	3 篇 <sup>[10, 12, 17]</sup>	80/688	0	0.98	固定	0.36	(0.20, 0.63)	0.000 4	-1.60	0.355

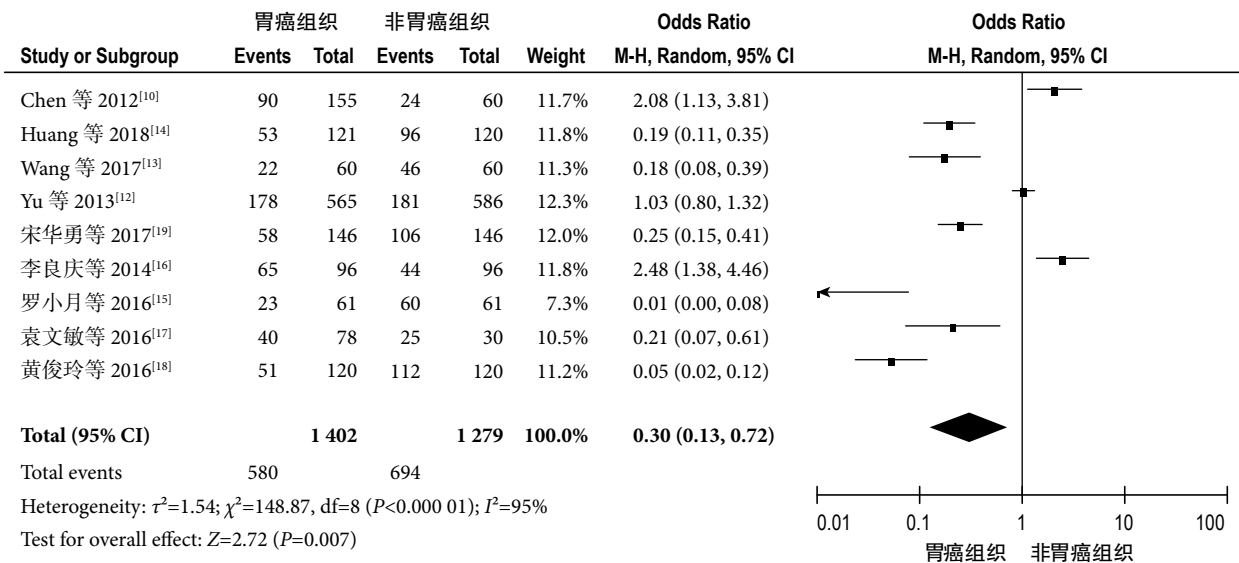


图 2 示在胃癌和非胃癌组织中 Beclin-1 蛋白表达阳性率比较的 meta 分析结果

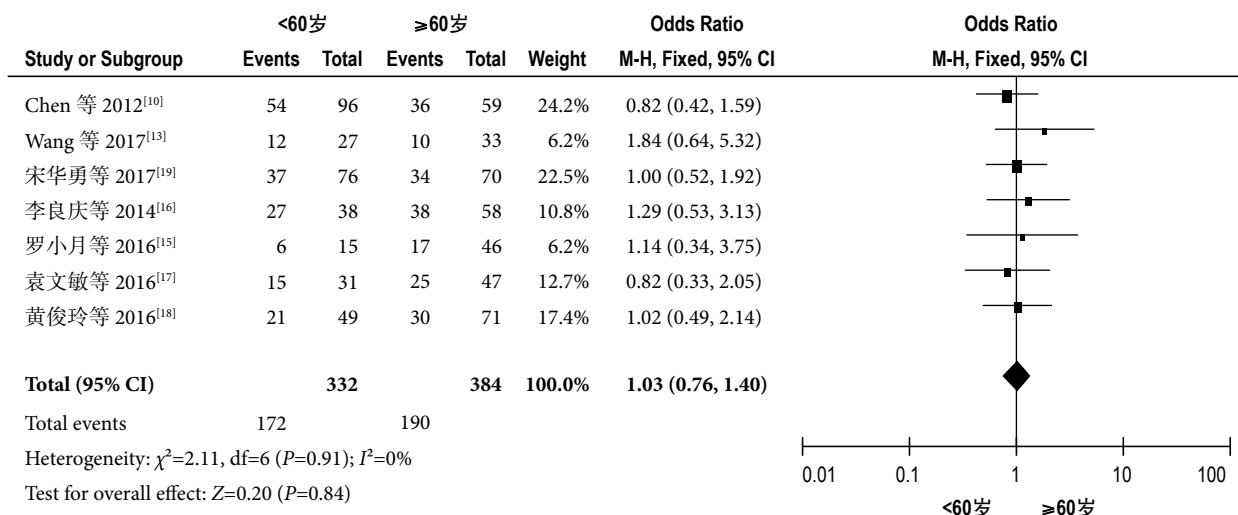


图 3 示在不同年龄胃癌患者的胃癌组织中 Beclin-1 蛋白表达阳性率比较的 meta 分析结果

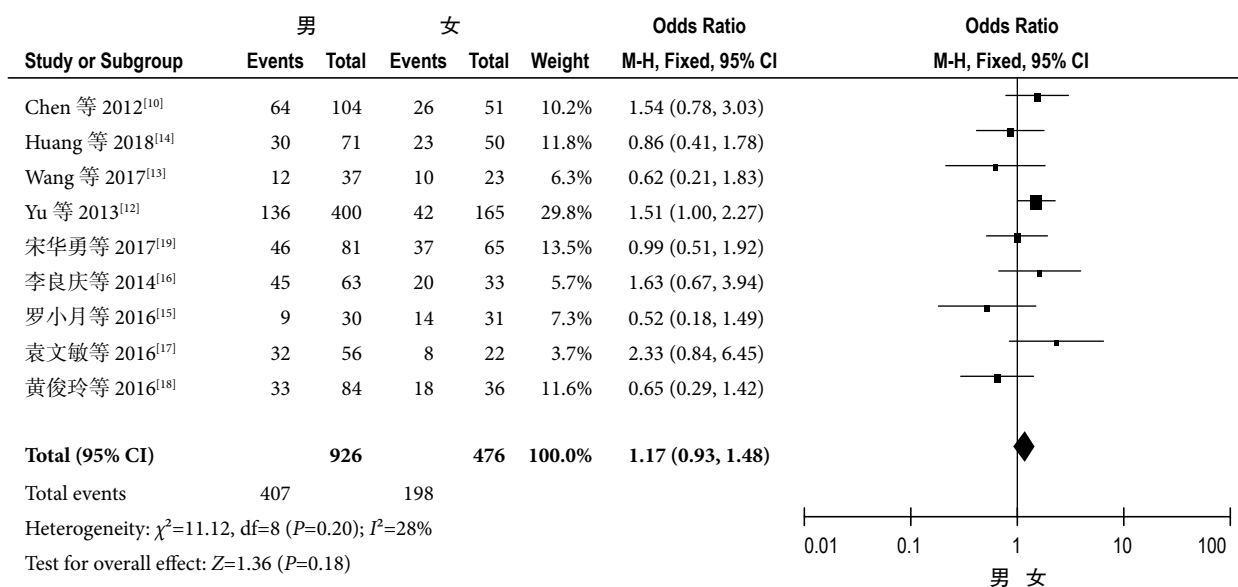


图 4 示在不同性别胃癌患者的胃癌组织中 Beclin-1 蛋白表达阳性率比较的 meta 分析结果

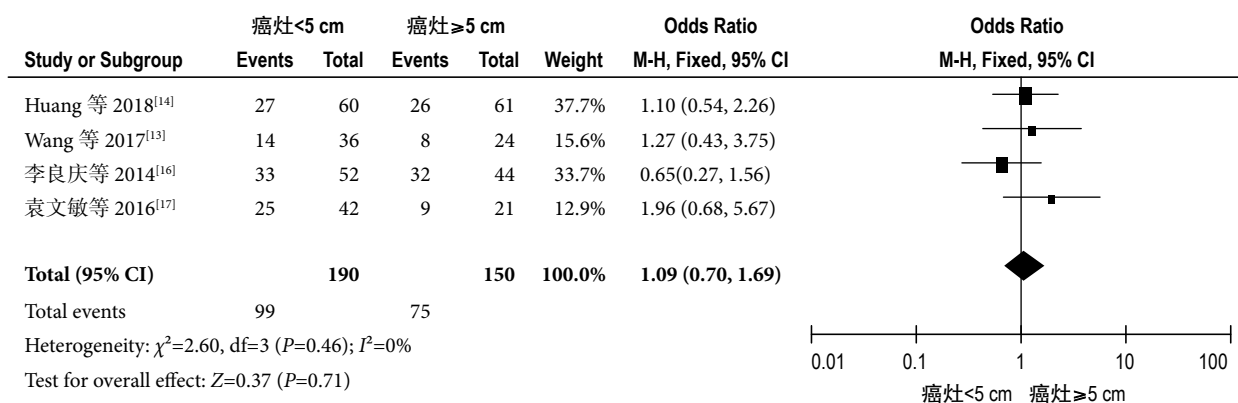


图 5 示在癌灶不同大小胃癌患者的胃癌组织中 Beclin-1 蛋白表达阳性率比较的 meta 分析结果

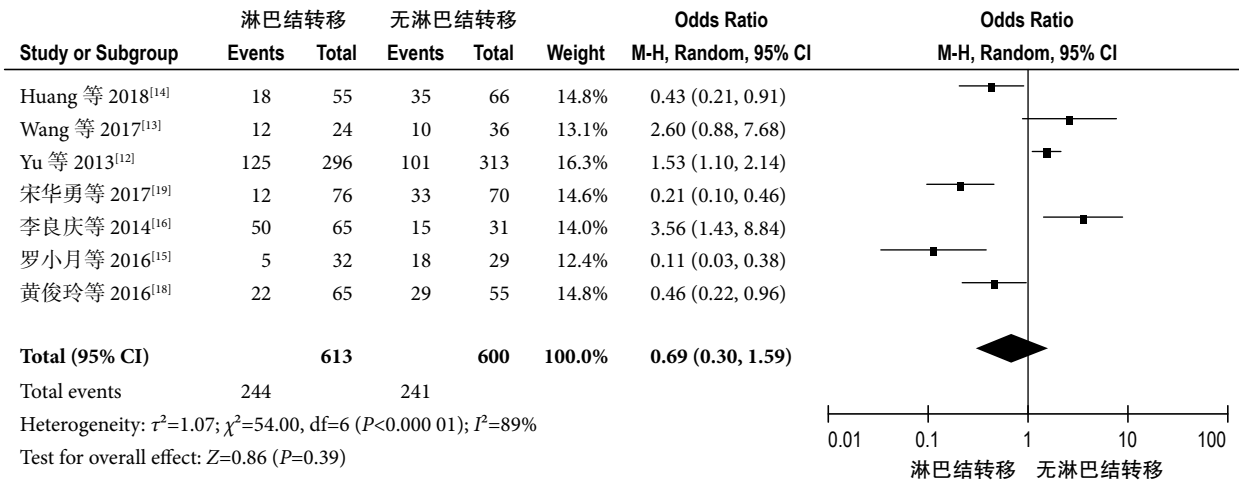


图 6 示在有和无淋巴结转移胃癌患者的胃癌组织中 Beclin-1 蛋白表达阳性率比较的 meta 分析结果

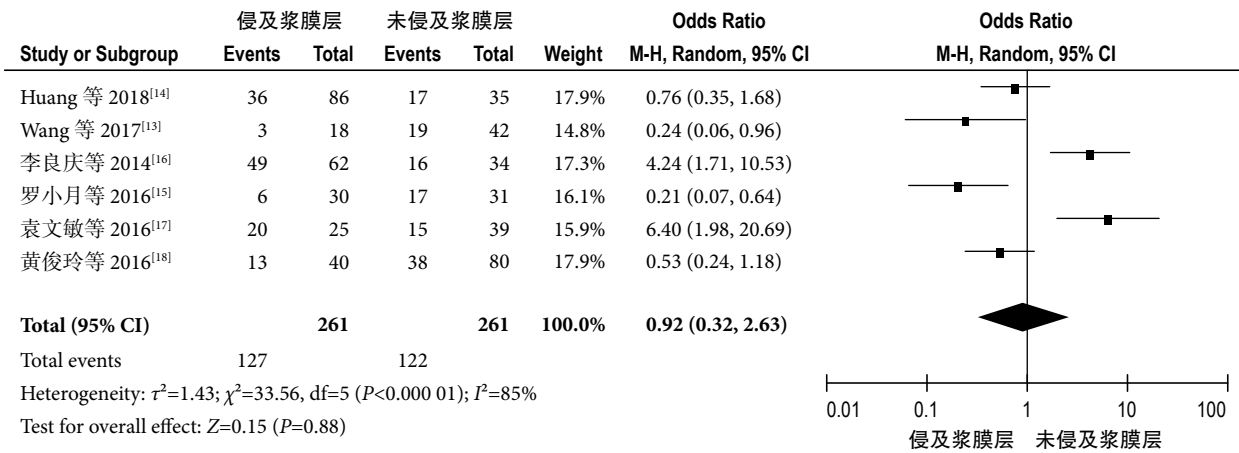


图 7 示在是否侵及浆膜胃癌患者的胃癌组织中 Beclin-1 蛋白表达阳性率比较的 meta 分析结果

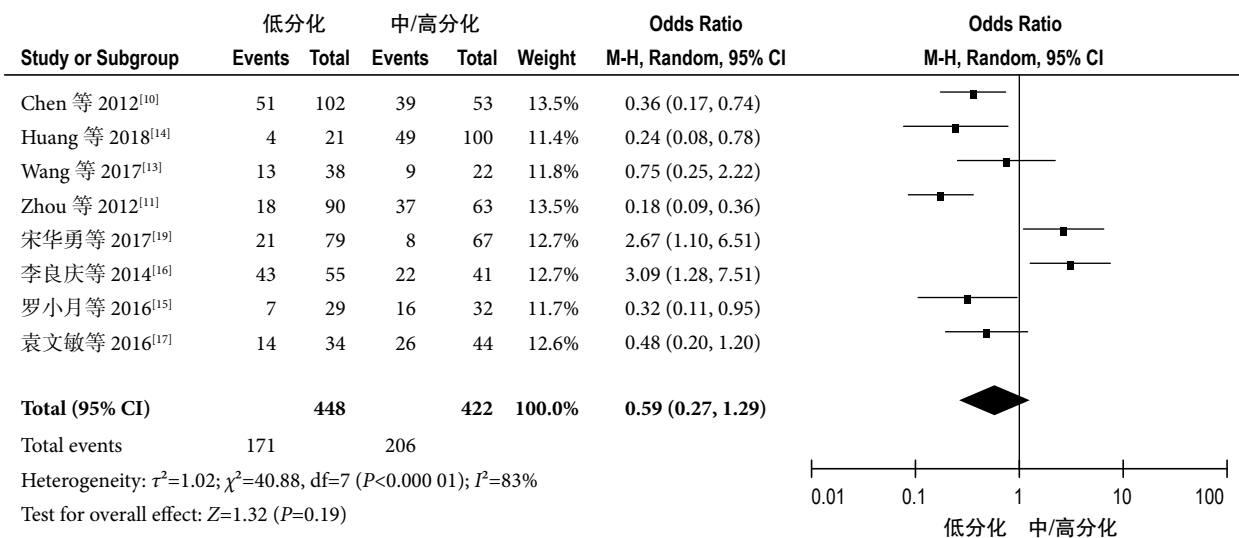


图 8 示在不同分化程度胃癌患者的胃癌组织中 Beclin-1 蛋白表达阳性率比较的 meta 分析结果

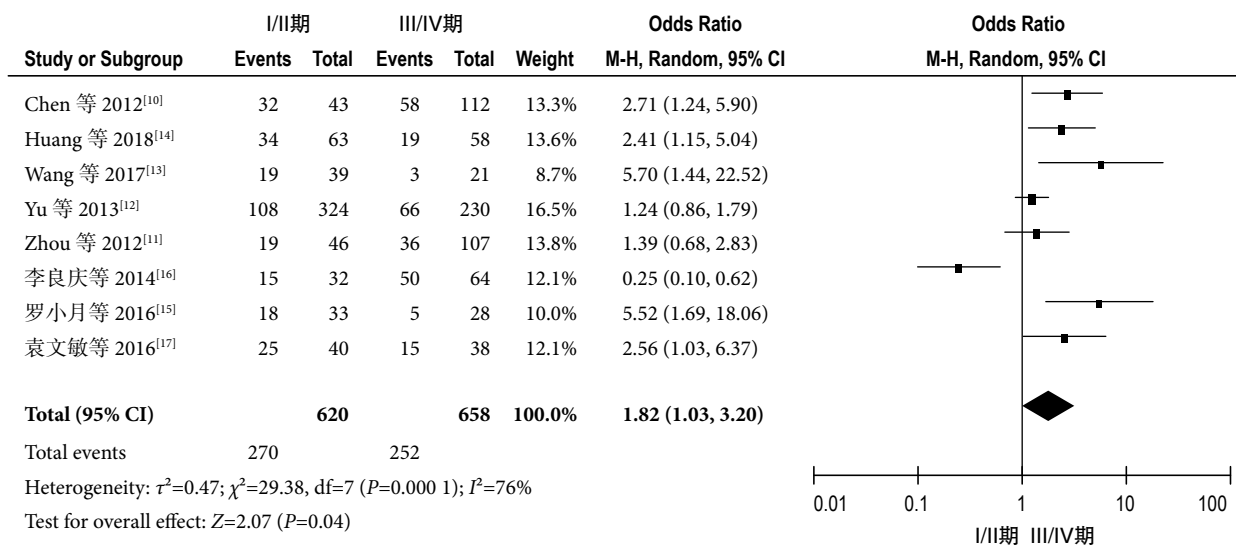


图 9 示在不同 TNM 分期胃癌患者的胃癌组织中 Beclin-1 蛋白表达阳性率比较的 meta 分析结果

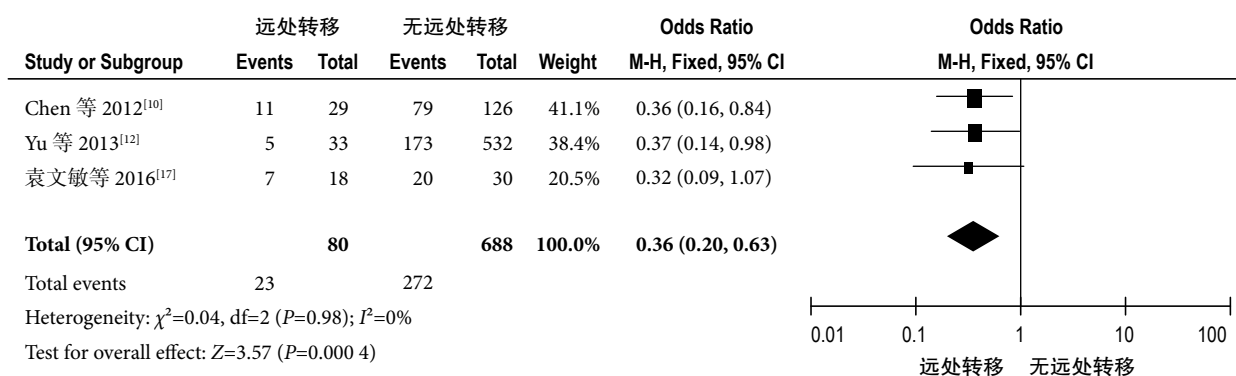
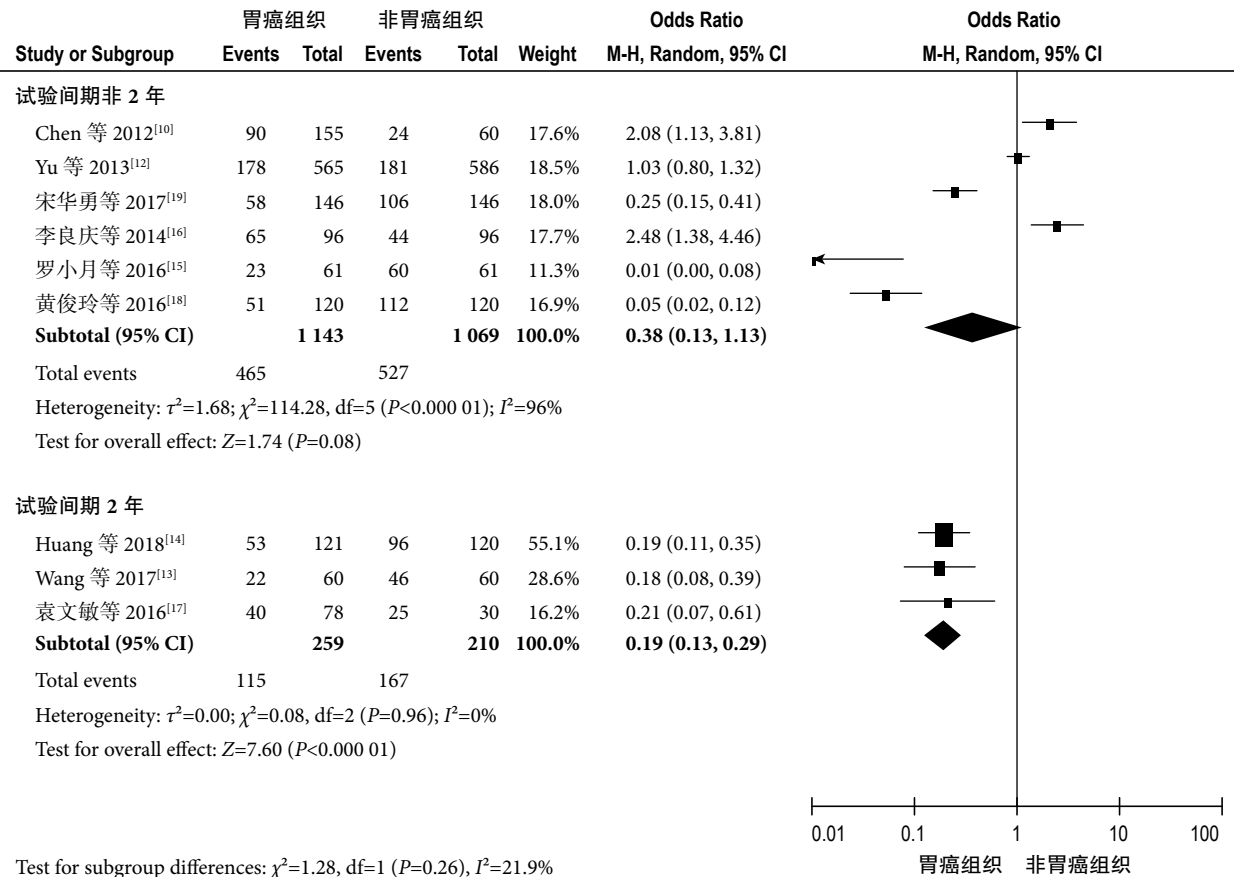


图 10 示在有或无远处转移胃癌患者的胃癌组织中 Beclin-1 蛋白表达阳性率比较的 meta 分析结果

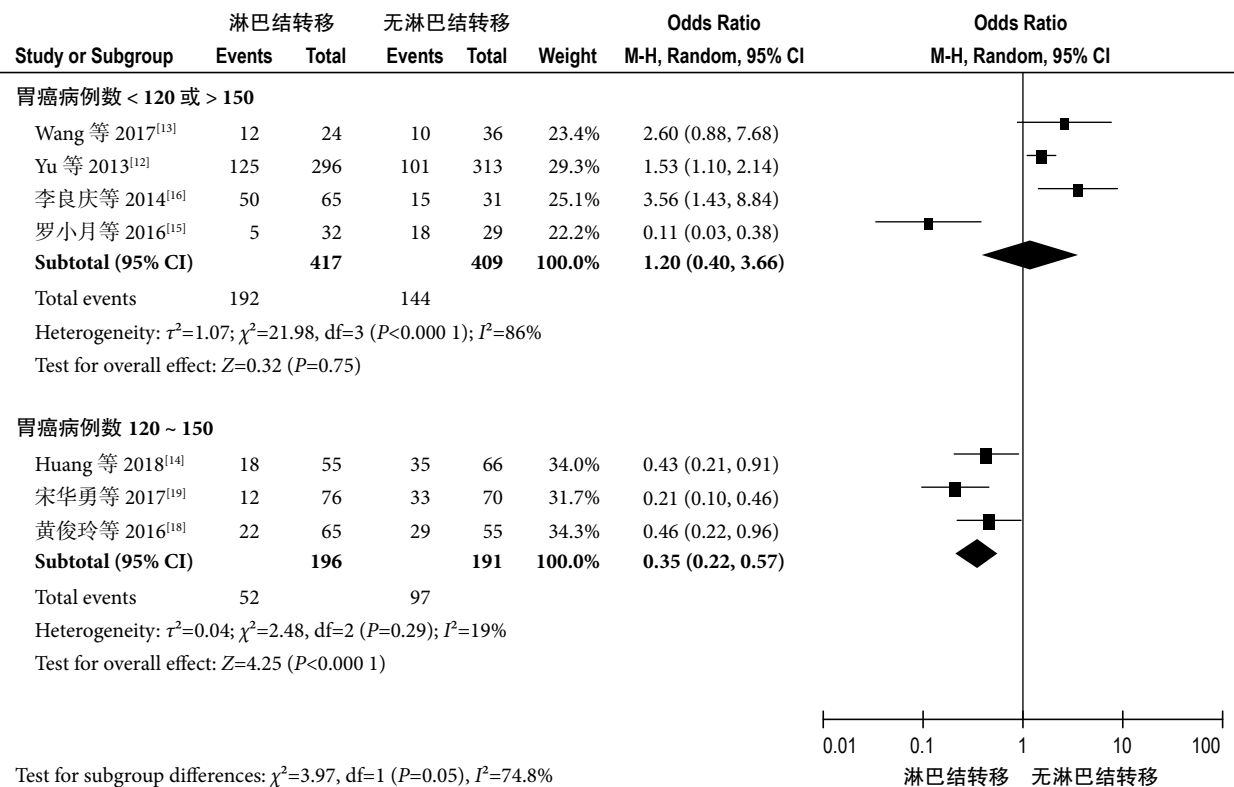
表 3 存在异质性的亚组分析结果

不同对象	纳入文献	病例数	异质性		模型	OR 值	95%CI	P 值
			$I^2$ 值	P 值				
胃癌和非胃癌组织								
实验间期 2 年	3 篇 <sup>[13-14, 17]</sup>	259/210	0	0.96	固定	0.19	(0.13, 0.29)	<0.000 01
实验间期非 2 年	6 篇 <sup>[10, 12, 15-16, 18-19]</sup>	1 143/1 069	96%	<0.000 01	随机	0.38	(0.13, 1.13)	0.08
有和无淋巴结转移								
病例数 120 ~ 150	3 篇 <sup>[14, 18-19]</sup>	196/191	19%	0.29	固定	0.35	(0.22, 0.57)	<0.000 1
病例数<120 或 150	4 篇 <sup>[12-13, 15-16]</sup>	417/409	86%	<0.000 1	随机	1.20	(0.40, 3.66)	0.75
有和无侵袭浆膜层								
标本切片厚度 4 ~ 5 $\mu\text{m}$	3 篇 <sup>[13-14, 18]</sup>	144/157	1%	0.36	固定	0.56	(0.33, 0.94)	0.03
标本切片厚度不祥	3 篇 <sup>[15-17]</sup>	117/104	91%	<0.000 1	随机	1.79	(0.23, 13.75)	0.58
低和中/高分化								
双盲判断阳性结果	5 篇 <sup>[10-11, 14-15, 17]</sup>	276/292	0	0.47	固定	0.29	(0.20, 0.43)	<0.000 01
非双盲判断阳性结果	3 篇 <sup>[13, 16, 19]</sup>	172/130	55%	0.11	随机	1.94	(0.85, 4.40)	0.11
TNM 分期 I / II 和 III / IV								
文献 NOS 评分>5 分	5 篇 <sup>[10-11, 14-15, 17]</sup>	225/343	6%	0.37	固定	2.35	(1.60, 3.44)	<0.000 1
文献 NOS 评分≤5 分	3 篇 <sup>[12-13, 16]</sup>	395/315	88%	0.000 3	随机	1.11	(0.28, 4.41)	0.88



Test for subgroup differences:  $\chi^2=1.28$ ,  $df=1$  ( $P=0.26$ ),  $I^2=21.9\%$

图 11 示在不同试验间期的胃癌组织和非胃癌组织中 Beclin-1 蛋白表达阳性率比较的 meta 分析结果



Test for subgroup differences:  $\chi^2=3.97$ ,  $df=1$  ( $P=0.05$ ),  $I^2=74.8\%$

图 12 示在不同病例数的有和无淋巴结转移胃癌组织中 Beclin-1 蛋白表达阳性率比较的 meta 分析结果



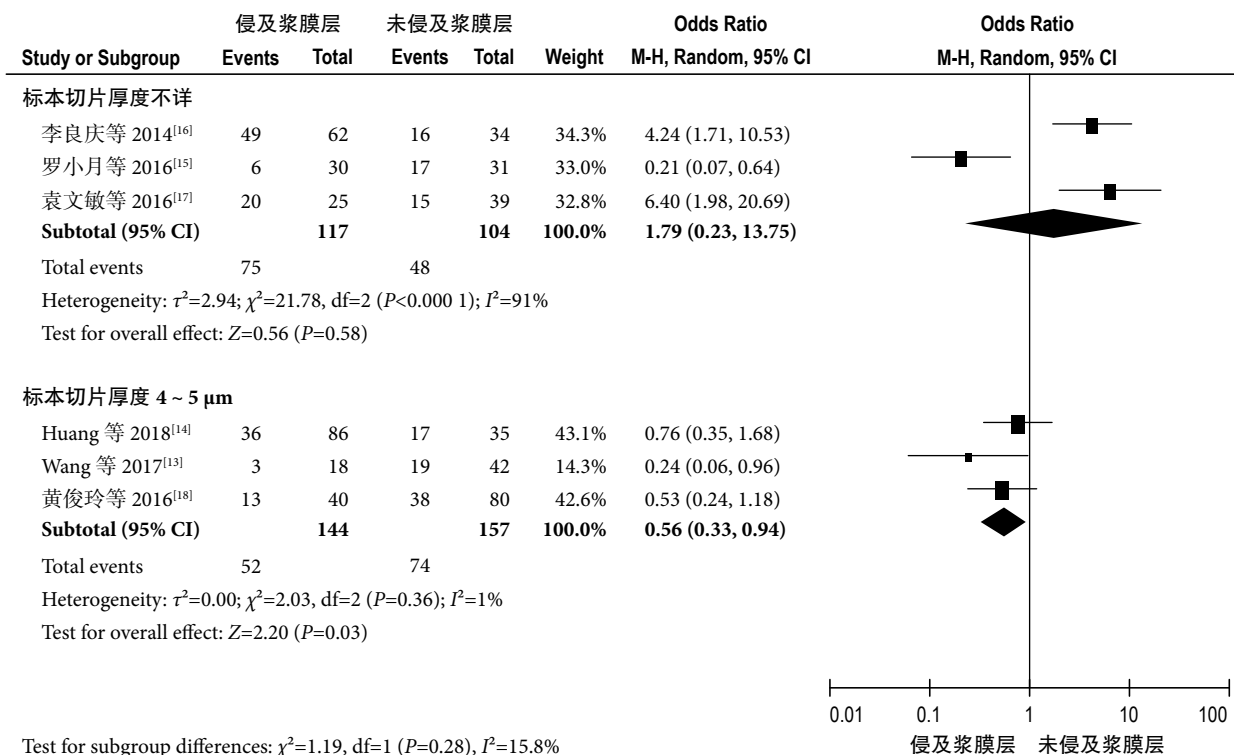


图 13 示在不同切片厚度的侵及和未侵及浆膜层胃癌组织中 Beclin-1 蛋白表达阳性率比较的 meta 分析结果

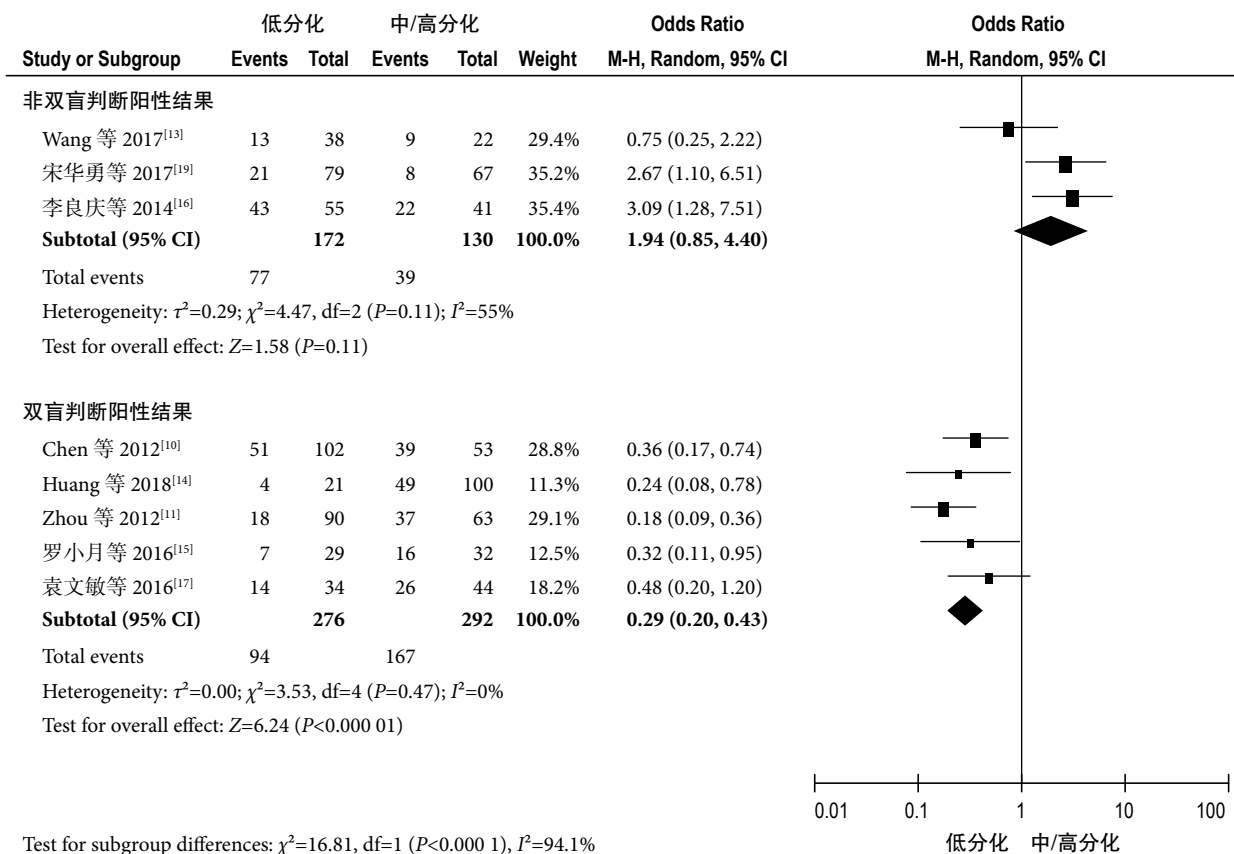


图 14 示在是否采用双盲判断阳性结果的低分化和中/高分化胃癌组织中 Beclin-1 蛋白表达阳性率比较的 meta 分析结果

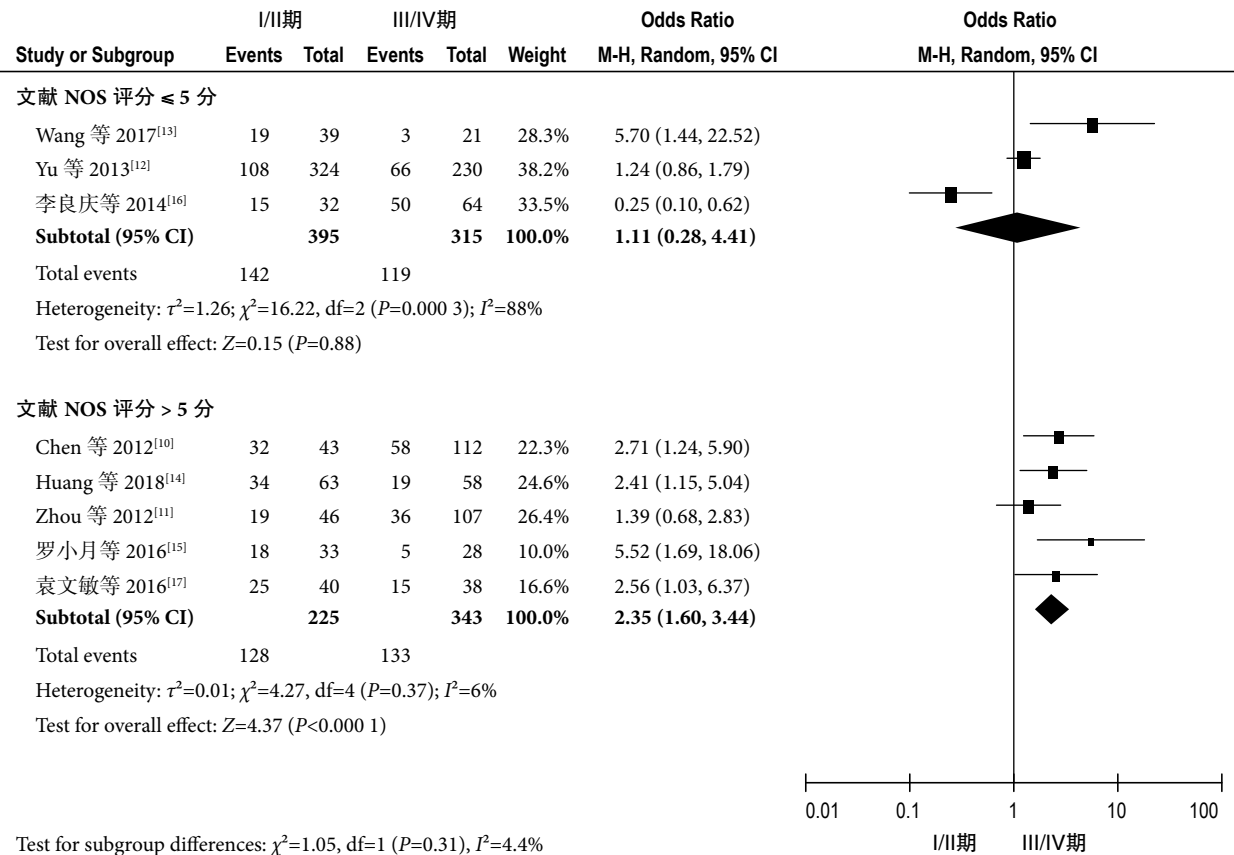


图 15 示在不同文献 NOS 评分的 III/IV 期和 I / II 期胃癌组织中 Beclin-1 蛋白表达阳性率比较的 meta 分析结果

### 3 讨论

自噬是细胞生理的重要调节过程，其在此过程中的异常会导致诸如胃癌等疾病的发生。抑癌基因 Beclin-1 在细胞自噬过程中起重要调节作用，它主要通过 Vps34 蛋白结合形成 III 型磷脂酰肌醇-3 磷酸激酶 (PI3K) 复合体参与自噬的起始过程并促进自噬泡的形成。目前研究<sup>[20]</sup>表明，自噬水平的变化在肿瘤的发生中发挥着抑制和促进的双重作用。

本 meta 分析对 Beclin-1 在胃癌组织中的表达及其与临床病理特征之间的相关性进行了系统评价，共纳入了 10 篇文献。在结果中未发现 Beclin-1 表达在胃癌患者的不同性别和不同年龄之间的差异，这与 Ahn 等<sup>[21]</sup>的研究结果一致；Beclin-1 与肿瘤大小之间亦无相关性，与 Xia 等<sup>[22]</sup>的一项荟萃分析结论同样一致。在关于肝癌<sup>[23]</sup>、结直肠癌<sup>[24]</sup>的 meta 分析中也未发现 Beclin-1 蛋白的表达与患者性别、年龄及肿瘤大小之间比较差异有统计学意义，因此推测，Beclin-1 蛋白的表达可能与消化道肿瘤患者性别、年龄及肿瘤大小无关，但目前该类研究仍较少，需要更多消化道肿瘤与 Beclin-1 蛋白之间关系的研究来论证。

本 meta 分析结果发现，胃癌组织中 Beclin-1 蛋白表达阳性率明显低于非胃癌组织，与霍小蕾等<sup>[25]</sup>的研究结论一致；另有实验研究<sup>[26]</sup>表明，稳定转染了 Beclin-1 的胃癌细胞出现了 G2 期的阻滞，而阴性和空白对照组细胞增殖速度要快于 Beclin-1 转染体，Beclin-1 过表达可以通过引起细胞周期 G2 期阻滞从而抑制胃癌 MKN28 细胞的增殖，结果提示，Beclin-1 低表达能够促进胃癌的发生。林哲洙等<sup>[27]</sup>在对 Beclin 1 基因在胃癌发生和演进中的分子作用机制中的研究发现，Beclin-1 的表达强度与淋巴结转移和胃癌分化程度有显著的相关性 ( $P<0.05$ )，但并未指出明确的相关关系。本研究经亚组分析后发现，在有淋巴结转移和低分化的胃癌组织中自噬相关蛋白 Beclin-1 蛋白表达阳性率要明显低于无淋巴结转移和中/高分化胃癌组织，进而进一步明确了 Beclin-1 的表达强度与淋巴结转移、胃癌分化程度之间具体的相关关系；另外还发现，当胃癌进展到侵及浆膜层时，其胃癌组织中 Beclin-1 蛋白表达阳性率明显低于未侵及浆膜层者；另外，胃癌患者 TNM 分期 III/IV 期者 Beclin-1 蛋白表达阳性率明显低于 I / II 期者，这意味着可通过检测胃癌患者的 Beclin-1 蛋白表达水平来估测胃癌的进展分期并制

定胃癌患者的治疗方案和预测预后。有远处转移患者的胃癌组织中 Beclin-1 蛋白表达阳性率是无远处转移者的 0.36 倍, Qin 等<sup>[28]</sup>的研究也提示自噬缺陷可促进胃癌转移; 另一项相关研究<sup>[27]</sup>也发现, Beclin-1 表达与胃癌远处转移呈负相关, 提示胃癌中抑癌基因 Beclin-1 表达可能发挥转移抑制作用, 所以也可根据 Beclin-1 表达水平的高低来预测胃癌患者是否进展到远处转移这种程度, 同样可对胃癌患者的治疗和预后提供帮助。

本研究的不足之处: 研究纳入病例主要为亚洲人, 研究对象单一; 缺乏未公开发表的文献; 抗体试剂非同一厂家; IHC 具体方法不同; 不同研究结果判定采用了不同评分标准, 运用比较笼统的高和低表达来分类分析; 少部分文献研究采用灰度值表示(灰度值是数值而非定性, 与其他定性研究无法融合), 使得该部分文献无法纳入。

总之, 从本 meta 分析结果看, 胃癌组织中 Beclin-1 蛋白表达阳性率明显低于非胃癌组织, 提示 Beclin-1 低表达可能与促进胃癌发生有关。低分化、侵及浆膜层、有淋巴结转移、有远处转移及 TNM 分期 III/IV 期患者的胃癌组织中 Beclin-1 蛋白表达阳性率分别明显低于中/高分化、未侵及浆膜层、无淋巴结转移、无远处转移及 TNM 分期 I/II 期患者, 提示可通过检测胃癌患者 Beclin-1 蛋白表达水平来估计胃癌进展程度, 并推测胃癌分期, 为胃癌患者治疗方案的选择与预测预后提供参考。鉴于本研究纳入的样本量不足、一部分研究项目异质性较大, 需更多的研究进一步验证。

#### 参考文献

- 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国胃癌流行病学现状. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(1): 52-58.
- Marinković M, Šprung M, Buljubašić M, et al. Autophagy modulation in cancer: current knowledge on action and therapy. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 8023821.
- 余招焱, 王润华, 张忠民, 等. 自噬及其在胃癌中的研究进展. *中国普外基础与临床杂志*, 2015, 22(1): 121-125.
- Sipos F, Székely H, Kis ID, et al. Relation of the IGF/IGF1R system to autophagy in colitis and colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(46): 8109-8119.
- Khambu B, Huda N, Chen X, et al. HMGB1 promotes ductular reaction and tumorigenesis in autophagy-deficient livers. *J Clin Invest*, 2018, 128(6): 2419-2435.
- Grootaert MOJ, Roth L, Schrijvers DM, et al. Defective autophagy in atherosclerosis: To die or to senesce? *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 7687083.
- Fang C, Gu L, Smerin D, et al. The interrelation between reactive oxygen species and autophagy in neurological disorders. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 8495160.
- 崔丹蕊, 刘波, 刘伟. 细胞自噬与肿瘤发生关系的研究进展. *中国科学: 生命科学*, 2015, 45(6): 593-603.
- 杜云广, 王书华. 细胞自噬及其与肿瘤发生关系的研究进展. *河北北方学院学报(自然科学版)*, 2018, 34(2): 49-55.
- Chen YB, Hou JH, Feng XY, et al. Decreased expression of Beclin 1 correlates with a metastatic phenotypic feature and adverse prognosis of gastric carcinomas. *J Surg Oncol*, 2012, 105(6): 542-547.
- Zhou WH, Tang F, Xu J, et al. Low expression of Beclin 1, associated with high Bcl-xL, predicts a malignant phenotype and poor prognosis of gastric cancer. *Autophagy*, 2012, 8(3): 389-400.
- Yu M, Gou WF, Zhao S, et al. Beclin 1 expression is an independent prognostic factor for gastric carcinomas. *Tumour Biol*, 2013, 34(2): 1071-1083.
- Wang Y, Xie J, Wang H, et al. Beclin-1 suppresses gastric cancer progression by promoting apoptosis and reducing cell migration. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 6857-6862.
- Huang X, Wang C, Sun J, et al. Clinical value of CagA, c-Met, PI3K and Beclin-1 expressed in gastric cancer and their association with prognosis. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 947-955.
- 罗小月, 严倩, 彭美玲, 等. Beclin 1 和 LC3 在胃癌组织中的表达水平和临床意义. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2016, 13(4): 4-7.
- 李良庆, 潘敦, 林振孟. 自噬相关基因 Beclin 1 和微管相关蛋白轻链 3 在胃癌组织中的表达及临床意义. *中华实验外科杂志*, 2014, 31(3): 508-510.
- 袁文敏, 林梅. 胃癌组织 Beclin-1 与 Bcl-2 的表达及其意义. 青岛大学, 2016.
- 黄俊玲, 钟腾猛, 黄赞松, 等. 自噬因子 Beclin 1 和 LC3 表达与胃癌临床病理特征的相关性研究. *实用癌症杂志*, 2016, 31(4): 530-532.
- 宋华勇, 马磊. 自噬相关基因 Beclin 1 和微管相关蛋白轻链 3 在胃癌组织中的表达及临床意义. *泰山医学院学报*, 2017, 38(7): 731-733.
- Yin Q, Feng W, Shen X, et al. Regulatory effects of lncRNAs and miRNAs on autophagy in malignant tumorigenesis. *Biosci Rep*, 2018, 38(5): pii: BSR20180516.
- Ahn CH, Jeong EG, Lee JW, et al. Expression of beclin-1, an autophagy-related protein, in gastric and colorectal cancers. *APMIS*, 2007, 115(12): 1344-1349.
- Xia P, Wang JJ, Zhao BB, et al. The role of beclin-1 expression in patients with gastric cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol*, 2013, 34(6): 3303-3307.
- Liang C, Li W, Ge H, et al. Role of Beclin1 expression in patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Oncol Targets Ther*, 2018, 11: 2387-2397.
- 高金雪, 吴清明, 刘丹. 大肠癌组织自噬相关蛋白 Beclin1 表达意义 Meta 分析. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(4): 273-277.
- 霍小蕾, 王金胜, 张毅强, 等. FoxO1 及自噬相关基因 Beclin1 和 MAPLC3 在胃癌组织的表达及意义. *西安交通大学学报(医学版)*, 2017, 38(5): 773-776.
- 郑华川, 申道福, 杨雪峰, 等. Beclin 1 表达在胃癌发生和演进中的临床病理意义及作用机制. *中国医科大学学报*, 2015, 44(12): 1061-1065.
- 林哲洙, 张红, 张磊, 等. Beclin1 基因在胃癌发生和演进中的分子作用机制. *中国老年学杂志*, 2015, (16): 4477-4479.
- Qin W, Li C, Zheng W, et al. Inhibition of autophagy promotes metastasis and glycolysis by inducing ROS in gastric cancer cells. *Oncotarget*, 2015, 6(37): 39839-39854.

收稿日期: 2018-11-17 修回日期: 2019-01-12

本文编辑: 李纓来/蒲素清