

- [1] Ren P, Wang BC, Wang YZ, et al. Finite element analysis for blood accumulation in intracerebral hemorrhage [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(6): 4681~4686
- [2] Yang K, Feng Y, Mu J, et al. The presence of previous cerebral microbleeds has a negative effect on hypertensive intracerebral hemorrhage recovery [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 49.
- [3] Wang Y, Zhang S, Bao H, et al. MicroRNA-365 promotes lung carcinogenesis by downregulating the USP33/SLIT2/ROBO1 signalling pathway [J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 64.
- [4] Poon VY, Gu M, Ji F, et al. miR-27b shapes the presynaptic transcriptome and influences neurotransmission by silencing the polycomb group protein Bmi1 [J]. *BMC Genomics*, 2016, 17(1): 777.
- [5] Lu MC, Ji JA, Jiang ZY, et al. The Keap1-Nrf2-ARE pathway as a potential preventive and therapeutic target: an update [J]. *Med Res Rev*, 2016, 36(5): 924~963.
- [6] Huang Y, Huang L, Zhu G, et al. Downregulated microRNA-27b attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via activation of NF- κ B-related factor 2 and inhibition of nuclear factor κ B signaling pathway [J]. *Cell Physiol*, 2019, 234(5): 6023~6032.
- [7] Baker JR, Vuppasetty C, Colley T, et al. Oxidative stress dependent microRNA-34a activation via PI3K α reduces the expression of sirtuin-1 and sirtuin-6 in epithelial cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35871.
- [8] Liang S, Song Z, Wu Y, et al. MicroRNA-27b Modulates Inflammatory Response and Apoptosis during Mycobacterium tuberculosis Infection [J]. *Immunol*, 2018, 200(10): 3506~3518.
- [9] Llombart V, Dominguez C, Bustamante A, et al. Fluorescent molecular peroxidation products: a prognostic biomarker of early neurologic deterioration after thrombolysis [J]. *Stroke*, 2014, 45(2): 432~437.
- [10] Lu J, Liu F, Chen F, et al. Amlodipine and atorvastatin improve ventricular hypertrophy and diastolic function via inhibiting TNF- α , IL-1 β and NF- κ B inflammatory cytokine networks in elderly spontaneously hypertensive rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 330~339.

【文章编号】1006-6233(2020)01-0080-04

Gins 表达水平与肿瘤患者预后关系的 meta 分析

王世博¹, 柳晓金², 郑立恒³, 高艳军³

(1. 河北医科大学第二医院感染控制处, 河北 石家庄 050000

2. 河北省石家庄市第五医院感染科, 河北 石家庄 050041

3. 河北省胸科医院检验科, 河北 石家庄 050041)

【摘要】目的:应用 meta 分析评价 DNA 复制复合体(GINS)表达水平与肿瘤患者预后的关系。**方法:**检索万方医学网, 维普数据库, PubMed 数据库中关于 GINS 表达水平与肿瘤患者预后关系的相关文章, 检索时间截止到 2019 年 4 月 30 日, 采用 revman.5.3 软件进行 meta 分析。**结果:**纳入的 7 篇报道了 GINS 基因表达水平与总生存期(OS)的关系, 病例数为 854 例, 结果显示高表达 GINS 基因的肿瘤患者 OS 显著缩短(HR=2.11, 95%CI 为 1.43~3.10, P=0.0002); 纳入 3 篇报道了 GINS 基因表达水平与无病生存期(DFS)的关系, 病例数为 991 例, 结果显示高表达 GINS 基因的肿瘤患者 DFS 显著缩短(HR=1.60, 95%CI 为 1.38~1.86, P=0.00001)。**结论:**GINS 基因高表达与肿瘤患者的不良预后有一定的关系, 提示 GINS 可能成为肿瘤预后潜在靶标。

【关键词】 GINS; 肿瘤; meta 分析; 预后

【文献标识码】 A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2020.01.019

Meta-analysis of the Relationship between the Expression Level of GINS and the Prognosis of Tumor Patients

WANG Shibo, et al

(The Second Hospital of Hebei Medical University, Hebei Shijiazhuang 050000, China)

【基金项目】河北省医学科学研究重点课题计划项目, (编号:20150602)

【通讯作者】高艳军

【Abstract】Objective: To evaluate the relationship between GINS expression levels and the prognosis of tumor patients used by meta-analysis. **Methods:** The articles about the relationship between the expression level of GINS and the prognosis of cancer patients in Wanfang medical network, VIP database and PubMed database were retrieved. The retrieval time was up to April 30, 2019, and the meta-analysis was carried out with Revman 5.3 software. **Results:** 7 articles including 722 patients included in the study about the relationship between GINS gene expression levels and overall survival (OS), the results showed high GINS gene expression of tumor patients significantly shortened OS (HR = 2.11, 95% CI 1.43 ~ 3.10, P = 0.0002); 3 articles including 991 patients included in the study about the relationship between GINS gene expression levels and disease-free survival (DFS), the results showed high GINS gene expression of tumor patients significantly shortened DFS (HR = 1.60, 95% CI 1.38 ~ 1.86, P = 0.00001). **Conclusion:** The high expression of GINS gene has a certain relationship with the poor prognosis of tumor patients, suggesting that GINS may be a potential target for tumor prognosis.

【Key words】 GINS; Tumor; Meta-analysis; Prognosis

GINS 复合物是真核生物复制叉的重要组成部分,在复制解旋中发挥重要的作用^[1],其包括四个亚基,即 Psf1, Psf2, Psf3, Sld5,又分别被称为 GINS1, GINS2, GINS3, GINS4。GINS 在多种恶性肿瘤中高表达,并且与预后有一定的联系,利用 GINS 基因表达水平作为靶点预测肿瘤患者的发生,发展和预后有重要的意义^[2]。然而研究结果由于研究对象、研究方法、研究条件以及统计方法等多因素差异的影响而存在一定的差异,本文拟通过 meta 分析对 GINS 在恶性肿瘤预后中的整体风险进行评估,为后续临床研究提供依据。

1 材料与方法

1.1 文献检索:计算机检索万方医学网、PubMed、维普数据库中从建库至 2019 年 4 月 30 日公开发表的关于 GINS 与肿瘤预后相关性的中英文文献。检索词包括:GINS, cancer, prognosis, 检索策略:“GINS, cancer and prognosis”“GINS, cancer”“GINS, prognosis”。为避免文献遗漏,对相关参考文献进行扩展检索。

1.2 纳入与排除标准:纳入标准:①国内外公开发表的有关 GINS 表达水平与恶性肿瘤患者临床预后关系的研究文献;②经病理科医师确诊为恶性肿瘤患者手术组织标本;③生存结局指标采用总生存期(OS)或无病生存期(DFS)来衡量;④文中报道了风险比(HR)和 95%可信区间(CI),文中未报道的通过生存曲线间接计算出 HR 及 95%CI。⑤检测方法采用 qRT-PCR 或者免疫组化。排除标准:①文献综述、动物或细胞系研究;②文中未报道风险比(HR)及 95%置信区间(CI)和未报道生存曲线;③GINS 基因 meta 分析。若文献中报道了两个结局指标,作为独立研究分别进行数据提取。

1.3 数据提取、文献质量评估:数据提取工作由 2 名研究者独立完成,主要包括:第一作者姓名、发表年份、国家、随访时间、检测方法、肿瘤类型、样本量、观察指标、HR 及 95%CI、NOS 评分得分。运用 Newcastle-Ottawa Scale 量表对纳入文献进行质量评价。

1.4 统计学方法:采用 revman5.3 软件进行 meta 分析,效应指标选取 HR 及 95%CI,未提及 HR 及 95%CI 而提供生存曲线的文献,可通过图形数据提取软件 Engauge Digitizer 4.1 获取数据。并对资料进行异质性检验,各研究结果间异质性小采用固定效应模型($I^2 < 50\%$, $P \geq 0.05$),异质性大采用随机效应模型($I^2 > 50\%$, $P \leq 0.05$)。通过漏斗图评估发表偏倚。

2 结果

2.1 根据检索策略,初步检索获得相关文献 126 篇。阅读文章题目和摘要后,获得文献 12 篇。进一步阅读全文,最终纳入 8 篇文献,共 1639 例患者。文献检索流程如图 1,纳入文献的基本特点,见表 1。

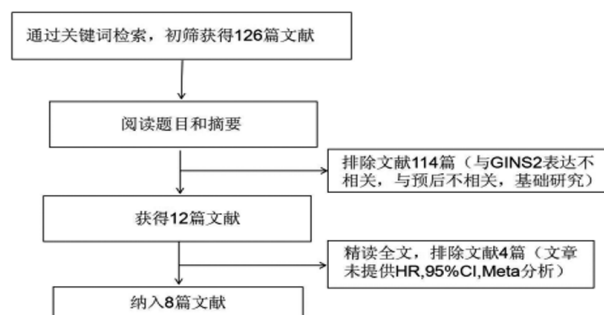


图 1 文献检索流程图

表 1 纳入文献基本特征

作者	发表年份	国家	随访时间 (月)	肿瘤类型	GENS	检测方法	样本量	观察指标	HR (95%CI)	HR 评估	ROS 评分
FEI OUYANG 等 ^[3]	2017	中国	60	宫颈癌	GENS2	qRT-PCR	155	OS	2.043(0.61~9.79)	生存曲线	6
XIAOLI SUN 等	2014	中国	41	结肠癌	PSF3	qRT-PCR	137	OS	1.35(1.1~1.64)	已报道	7
SHINYA 等	2015	日本	37	肺癌	PSF3	qRT-PCR	180	OS	1.76(1.01~3.22)	已报道	6
卫洪波等	2011	中国	69	结直肠癌	GENS	qRT-PCR	70	OS	3.116(1.197~8.109)	已报道	6
JONG KUN PARK 等	2018	日本	60	子宫内膜癌	PSF3	免疫组化	118	OS	3.16(0.38~26.5)	生存曲线	6
RYU KANZAKI 等 ^[4]	2016	日本	161	肺癌	PSF1	免疫组化	69	OS	2.43(1.27~4.6)	已报道	7
DAISUKE HOKKA 等	2013	日本	60	肺癌	PSF3	免疫组化	125	OS	5.22(1.77~15.3)	已报道	6
XIAOLI SUN 等	2014	中国	41	结肠癌	PSF3	qRT-PCR	137	DFS	1.66(1.36~2.02)	已报道	7
RYU KANZAKI 等	2016	日本	161	肺癌	PSF1	免疫组化	69	DFS	2.47(1.3~4.68)	已报道	7
HUNSUKE TAUCHI 等2016	2016	日本	68	肺癌	GENS	qRT-PCR	785	DFS	1.42(1.11~1.83)	生存曲线	7

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 纳入 8 篇文献,其中 7 篇报道了 GENS 基因表达水平与 OS 的关系,纳入病例数为 854 例,Meta 分析结果显示各研究结果之间无统计学异质性($P=0.07$, $I^2=49%$),故采用固定模型进行分析,结果显示高表达 GENS 基因的肿瘤患者 OS 显著缩短($HR=2.11$, $95%CI$ 为 $1.43\sim3.10$, $P=0.0002$),见图 2,由此可见高表达 GENS 基因与 OS 缩短相关。

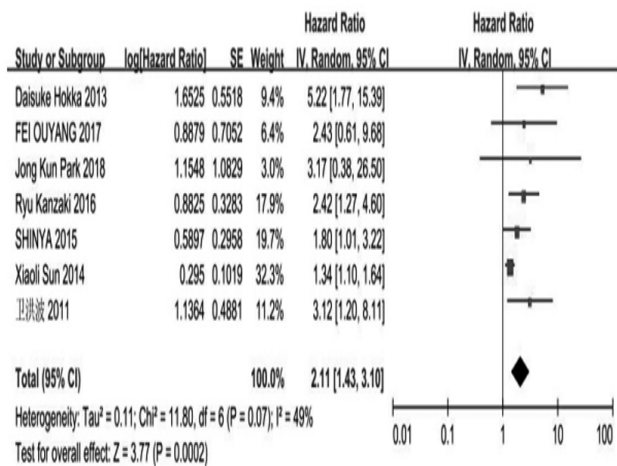


图 2 GENS 基因高表达与 OS 的关系的 meta 分析森林图

2.2.2 纳入 8 篇文献,其中 3 篇报道了 GENS 基因表达水平与 DFS 的关系,纳入的病例数为 991 例,Meta 分析结果显示各研究结果之间无统计学异质性($P=0.$

26 , $I^2=26%$),故采用固定模型进行分析,结果显示高表达 GENS 基因的肿瘤患者 DFS 显著缩短($HR=1.60$, $95%CI$ 为 $1.38\sim1.86$, $P<0.00001$),见图 3,由此可见高表达 GENS 基因与 DFS 缩短相关。

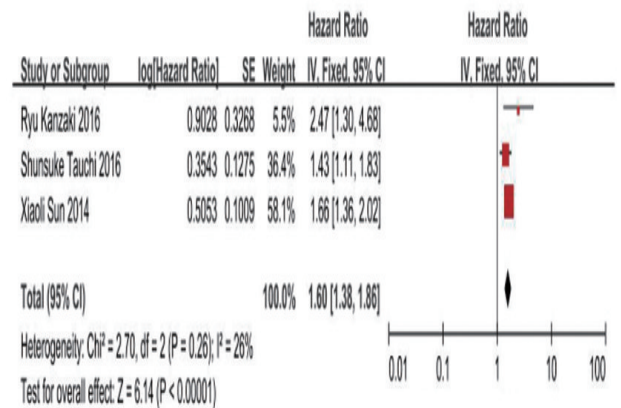


图 3 GENS 基因高表达与 DFS 的关系的 meta 分析森林图

2.3 发表偏倚 7 篇文献报道了 GENS 基因表达水平与 OS 的关系,漏斗图显示存在发表偏倚,见图 4;3 篇文献报道了 GENS 基因表达水平与 DFS 的关系,漏斗图显示存在发表偏倚,见图 5。

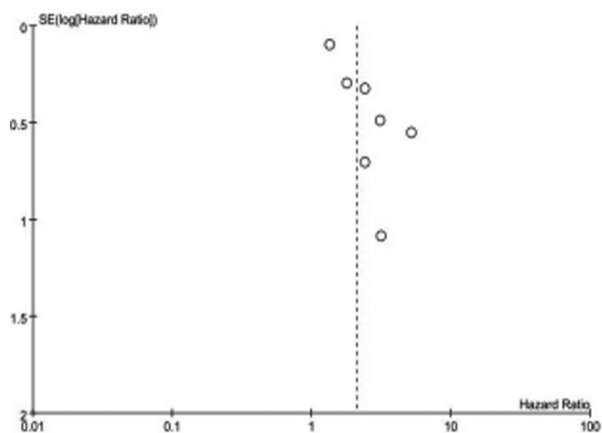


图 4 检验发表偏倚的漏斗图

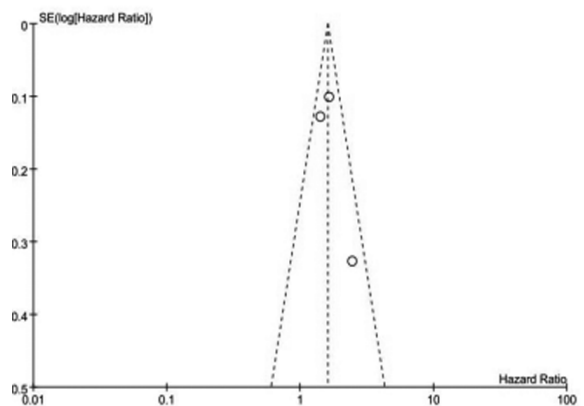


图 5 检验发表偏倚的漏斗图

3 讨论

GIN5 复合物是 DNA 复制过程起始和延长阶段的一个重要因素。文献报道 GIN5 在多种恶性肿瘤中高表达并且促进肿瘤细胞的增殖^[5]。本文研究发现 GIN5 表达水平与肿瘤患者预后指标 OS, DFS 相关各文献报告结果间无明显异质性 ($P=0.07, I^2=49%$; $P=0.26, I^2=26%$); 故本文两个结局指标均采用固定模型进行分析。研究结果显示高表达 GIN5 基因的肿瘤患者 OS, DFS 显著缩短, 可见 GIN5 基因高表达与肿瘤患者预后不良相关。针对发表偏倚可能的原因分析如下
① 纳入文献篇数较少, 样本量小。
② 阳性结果的研究更容易发表, 阴性结果由于投稿人缺乏投稿热情或者

审稿人缺乏兴趣而不容易发表, 由此会产生的对干预效果评价存在偏差。基于以上两点原因无法获取更详细的资料, 无法控制一些混杂因素, 对本次分析的 HR 值可能会产生一定的影响。

本文纳入各研究国家包括中国和日本, 主要是亚洲人群相关研究, 不包括欧美, 非洲国家等人群, 故本文研究结果不能反映全部人群 GIN5 基因相关疾病的预后变化情况, 势必对研究结果产生偏倚; 纳入本次研究的肿瘤包括肺癌 (70.7%), 结直肠癌 (12.6%), 宫颈癌及子宫内膜癌 (16.7%) 几种类型, 故不能反映全部肿瘤类型 GIN5 基因变化对预后的影响。此外, 本次研究结果受文献^[6]影响较大, 因其样本量较其他文献较多, 因此有必要纳入更多的文献才能解决这个问题产生的影响。我们将密切关注相关文献, 及时更新, 对 GIN5 表达水平与肿瘤患者预后关系得出更加科学, 可靠的结论。

综上所述, GIN5 表达水平与肿瘤患者预后相关, 即 GIN5 高表达与肿瘤患者不良预后有一定的联系, 随着 GIN5 相关研究不断深入, GIN5 有望成为肿瘤患者预后靶标, 为临床治疗提供新的思路。

【参考文献】

- [1] Douglas ME, Ali FA, Costa A, et al. The mechanism of eukaryotic CMG helicase activation [J]. Nature, 2018, 555 (7695): 265~268.
- [2] Joshi K, Shah VJ, Maddika S. GIN5 complex protein Sld5 recruits SIK1 to activate MCM helicase during DNA replication [J]. Cell Signal, 2016, 28 (12): 1852~1862.
- [3] Fei Ouyang, Junling Liu, Meng Xia, et al. GIN52 is a novel prognostic biomarker and promotes tumor progression in early-stage cervical cancer [J]. Oncol Rep, 2017, 37 (5): 2652~2662.
- [4] Kanzaki R, Naito H, Kise K, et al. PSF1 (Partner of SLD Five 1) is a prognostic biomarker in patients with non-small cell lung cancer treated with surgery following preoperative chemotherapy [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23 (12): 4093~4100.
- [5] Ting Yan, Wentong Liang, Enli Jiang, et al. GIN52 regulates cell proliferation and apoptosis in human epithelial ovarian cancer [J]. Oncol Lett, 2018, 16 (2): 2591~2598.
- [6] Tauchi S, Sakai Y, SFujimoto S, et al. Psf3 is a prognostic biomarker in lung adenocarcinoma: a larger trial using tissue microarrays of 864 consecutive resections [J]. Eur Cardiothorac Surg, 2016, 50 (4): 758~764.