



[DOI] 10.3969/j.issn.1005-6483.2020.01.026

<http://www.lcwzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.2020.01.026>

Journal of Clinical Surgery, 2020, 28(1): 87-90

· 论著 ·

组蛋白去乙酰化酶 9 表达与恶性肿瘤预后相关性的 Meta 分析

付洋 孔垂泽

[摘要] **目的** 分析组蛋白去乙酰化酶 9(HDAC9) 表达水平与恶性肿瘤预后的相关性。**方法** 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、中国期刊全文数据库和万方数据库, 搜集 HDAC9 表达对恶性肿瘤预后相关性的病例对照研究, 检索时限均为建库至 2019 年 3 月。筛选文献并提取数据, 使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 8 篇病例对照研究, Meta 分析结果显示, HDAC9 高表达与性别 (OR = 0.87, 95% CI = 0.22 ~ 3.40, $P = 0.84$)、TNM 分期 (OR = 0.55, 95% CI = 0.20 ~ 1.52, $P = 0.25$)、无进展生存期 (HR = 1.10, 95% CI = 0.97 ~ 1.26, $P = 0.14$) 无关, 但与淋巴结转移 (OR = 2.25, 95% CI = 1.18 ~ 4.29, $P = 0.01$), 总生存期 (HR = 2.51, 95% CI = 1.11 ~ 5.66, $P = 0.03$) 和无事件生存期 (HR = 10.61, 95% CI = 1.26 ~ 86.90, $P = 0.03$) 显著相关。**结论** HDAC9 的高表达是恶性肿瘤病人不良预后的危险因素。

[关键词] 组蛋白去乙酰化酶 9; 肿瘤; 预后; Meta 分析

The prognostic value of HDAC9 expression in malignant tumor: a Meta analysis FU Yang, KONG Chuize. (Department of Urology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the prognostic value of histone deacetylase 9 (HDAC9) expression in malignant tumor. **Methods** Databases including PubMed, EMbase, The Cochrane Library, CNKI and WanFang Data were searched to collect case-control studies about the prognostic value of HDAC9 expression in malignant tumor from inception to Jan 2019. Literatures were screened and data was extracted. Then meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results** Finally, a total of 8 case-control studies were included. The results of meta-analysis showed that the high expression of HDAC9 was not associated with gender (OR = 0.87, 95% CI = 0.22 ~ 3.40, $P = 0.84$), TNM staging (OR = 0.55, 95% CI = 0.20 ~ 1.52, $P = 0.25$) and progression-free survival (HR = 1.10, 95% CI = 0.97 ~ 1.26, $P = 0.14$). But the high expression of HDAC9 was significantly associated with lymph node metastasis (OR = 2.25, 95% CI = 1.18 ~ 4.29, $P = 0.01$), overall survival (HR = 2.51, 95% CI = 1.11 ~ 5.66, $P = 0.03$) and event-free survival (HR = 10.61, 95% CI = 1.26 ~ 86.90, $P = 0.03$). **Conclusion** HDAC9 high expression is a risk factor for poor prognosis in cancer patients and may be used as a predictive maker for poor prognosis in malignant tumor.

[Key words] histone deacetylase 9 (HDAC9); tumor; prognosis; Meta-analysis

组蛋白去乙酰化酶 9 (histone deacetylase 9, HDAC9) 属于组蛋白去乙酰化酶家族 II a 亚型, 穿梭于细胞核和细胞质之间, 是重要的表观遗传调节因子。在体内, HDAC9 通过去除组蛋白或非组蛋白结构中的乙酰基, 使其转录活性降低, 同时 HDAC9 的 N 末端可结合多种转录因子, 形成大分子蛋白质复合物调节细胞功能^[1-3]。有研究证实, HDAC9 异常与肿瘤的发生发展有密切关系, 但在不同的肿瘤中 HDAC9 的表达

和功能可能相反, 从而造成不同的预后结局。本研究利用 Meta 分析对国内外的研究成果进行汇总, 评估 HDAC9 的表达与恶性肿瘤预后之间的相关性。

材料与方法

一、文献来源与检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、中国期刊全文数据库和万方数据库, 搜集 HDAC9 与恶性肿瘤以及预后相关所有公开发表的病例对照研究, 并以文献回溯法为辅助, 检索年限均为建库至

2019 年 3 月。英文检索词为: histone deacetylase 9、HDAC9、neoplasm、tumor、cancer 和 carcinoma; 中文检索词包括组蛋白去乙酰化酶 9、肿瘤和癌症。

二、纳入标准

公开发表的 HDAC9 与恶性肿瘤之间相关性的病例对照研究; 通过聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 或免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 检测 HDAC9 的表达量, 并将研究对象分为高表达组与低表达组; 具有 HDAC9 表达和预后生存结果之间的分析。

三、排除标准

文章为综述、病例报告或会议摘要; 与恶性肿瘤无关的 HDAC9 研究; 动物模型或细胞的研究; 全文无法获取。

四、数据提取

两位研究人员独立提取符合纳入标准文献中的数据, 包括以下信息: 第一作者姓名, 出版年份, 临界值, 国家, 样本量, 结局, 随访时间, 肿瘤类别和检测方法。如果没有提供 HDAC9 表达的分组临界值, 样本中 HDAC9 表达的平均值被认为是分组临界值。此外, 如果文中无法直接提取结局指标的风险比 (hazard ratio, HR), 可通过 Kaplan - Meier 曲线利用 Engauge Digitizer 4.1 提取数据^[4]。

五、文献质量评价

利用 NOS (Newcastle-Ottawa Scale) 量表进行文献质量评价 (http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)

六、统计学方法

使用 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析。汇集 HR、OR 与相应的 95% 可信区间用来评估 HDAC9 表达与恶性肿瘤预后的相关性。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验 (检验水准 $\alpha = 0.1$), 同时结合 I^2 定量判断异质性的 大小。研究之间异质性显

著采用随机效应模型, 否则采用固定效应模型。如纳入文献数目 ≥ 10 篇, 采用漏斗图、Egger 检验等进行发表偏倚检测, 如纳入文献数目 < 10 篇, 不进行发表偏倚检测。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 文献基本情况: 检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、中国期刊全文数据库和万方数据库共获得 2824 篇文献, 剔除重复文献 19 篇, 通过对文献题目及摘要进行筛选, 排除 2780 篇文献。在剩余 25 篇文献中, 其中 16 篇因满足排除标准被排除, 1 篇因最终的效应量无法合并被排除, 8 篇文献被纳入 Meta 分析^[5-12]。纳入文献信息见表 1。

2. HDAC9 表达与恶性肿瘤病人性别相关性的 Meta 分析: 对 HDAC9 表达与恶性肿瘤病人性别相关性进行分析, 异质性检验 $I^2 = 55\%$, 应用随机效应模型, 结果表明男病人中 HDAC9 表达与女病人中 HDAC9 表达差异无统计学意义 (OR 0.87, 95% CI 0.22 ~ 3.40, $P = 0.84$)。

3. HDAC9 表达与恶性肿瘤病人淋巴结转移相关性的 Meta 分析: 对 HDAC9 表达与恶性肿瘤病人淋巴结转移相关性进行分析, 异质性检验 $I^2 = 0\%$, 应用固定效应模型, 结果表明, 淋巴结转移病人中 HDAC9 表达高于未转移病人 (OR 2.25, 95% CI 1.18 ~ 4.29, $P = 0.01$)。

4. HDAC9 表达与恶性肿瘤病人 TNM 分期相关性的 Meta 分析: 对 HDAC9 表达与恶性肿瘤病人 TNM 分期相关性进行分析, 异质性检验 $I^2 = 66\%$, 应用随机效应模型, 结果表明, TNM 分期 I + II 期病人中 HDAC9 表达与 III + IV 期病人中 HDAC9 表达差异无统计学意义 (OR 0.55, 95% CI 0.20 ~ 1.52, $P = 0.25$)。

5. HDAC9 表达与恶性肿瘤病人总生存期 (overall survival, OS) 相关性的 Meta 分析: HDAC9 表达与恶性肿瘤病人总生存期相关性进行分析见图 1, 异质性检

表 1 纳入文献主要特征及结果

作者	年	临界值	国家	样本量	结局	随访时间	肿瘤	检测方法	评分
Zhou	2018	中位值	中国	1656	OS, PFS	250 个月	卵巢癌	PCR	8
Huang	2018	均值	中国	118	OS	60 个月	乳腺癌	qRT-PCR	8
Vega	2018	3.62	西班牙	118	OS, EFS	4.8 年 (中位值)	BCP-ALL	RT-PCR	8
Rastogi	2016	中位值	印度	60	mOS	50 个月	口腔鳞癌	qRT-PCR	7
Zhang	2016	均值	中国	43	OS, PFS	60 个月	视网膜母细胞瘤	qRT-PCR, IHC	7
Yang	2015	均值	中国	284	PFS	126 个月	胶质母细胞瘤	qRT-PCR	6
Milde	2010	1.3	俄罗斯	37	OS	100 个月	髓母细胞瘤	qRT-PCR	8
Moreno	2010	中位值	巴西	94	EFS	80 个月	ALL	qRT-PCR	8

注: BCP-ALL = 急性 B 前体淋巴细胞白血病; ALL = 急性淋巴细胞白血病; RT-PCR = 反转录 PCR; qRT-PCR = 实时荧光定量 PCR; OS = 总生存期; PFS = 无进展生存期; EFS = 无事件生存期; mOS = 中位总生存期

验 $I^2 = 78\%$,应用随机效应模型,结果表明,具有低 HDAC9 表达的恶性肿瘤病人比高 HDAC9 表达的病人具有更好的总生存期(HR 2.51,95% CI 1.11 ~ 5.66, $P = 0.03$)。

6、HDAC9 表达与恶性肿瘤病人无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 相关性的 Meta 分析:对 HDAC9 表达与恶性肿瘤病人 PFS 相关性进行分析见图 2。异质性检验 $I^2 = 0\%$,应用固定效应模型,结果表明,HDAC9 表达与恶性肿瘤病人 PFS 之间差异无统计学意义(HR 1.10,95% CI 0.97 ~ 1.26, $P = 0.14$)。

7. HDAC9 表达与恶性肿瘤病人无事件生存期 (event-free survival, EFS) 相关性的 Meta 分析:对 HDAC9 表达与恶性肿瘤病人 EFS 相关性进行分析,异质性检验 $I^2 = 63\%$,应用随机效应模型,结果表明,具有低 HDAC9 表达的恶性肿瘤病人比高 HDAC9 表达的病人具有更好的 EFS(HR 10.61,95% CI 1.26 ~ 86.90, $P = 0.03$)。

8. 敏感性分析及发表偏倚:将各个研究逐步剔除进行敏感性分析,在 HDAC9 表达与恶性肿瘤病人性别相关性的 Meta 分析中,剔除 Rastogi 等^[12] 的研究后,异质性明显降低($P = 0.61, I^2 = 0\%$),采用固定效

应模型合并后差异无统计学意义(OR 0.49,95% CI 0.19 ~ 1.28, $P = 0.15$);在 HDAC9 表达与恶性肿瘤病人 OS 相关性的 Meta 分析中,剔除 Zhou 等^[5] 的研究后,异质性明显降低($P = 0.40, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型合并后结果仍有统计学意义(HR 3.23,95% CI 1.92 ~ 5.42, $P < 0.01$);在 HDAC9 表达与恶性肿瘤病人 TNM 分期相关性的 Meta 分析中,剔除 Rastogi 等^[12] 的研究后,异质性明显降低($P = 0.61, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型合并后差异由无统计学意义变为有统计学意义(OR 0.33,95% CI 0.17 ~ 0.64, $P < 0.01$),说明该研究结果不稳定,需要未来更多的研究结果进行合并。其余研究 Meta 分析结果未发生改变。

因本研究纳入文献数目 < 10 篇,不进行发表偏倚检测。

讨 论

HDAC9 位于染色体 7p21,包括 26 个外显子,在体内参与调节炎症反应、细胞凋亡和血管生成等功能^[13]。Zhao 等^[14] 研究发现,骨肉瘤中高表达的 HDAC9 通过抑制 p53 活性促进肿瘤细胞的增殖和侵

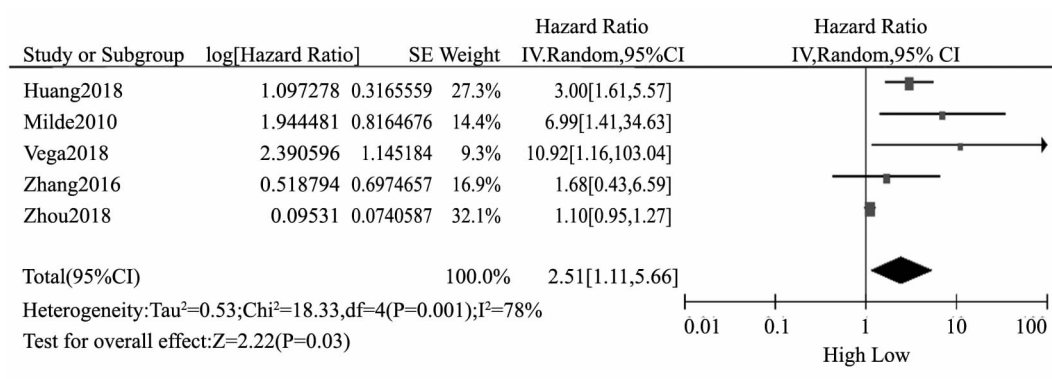


图 1 HDAC9 表达与恶性肿瘤病人总生存期比较的 Meta 分析

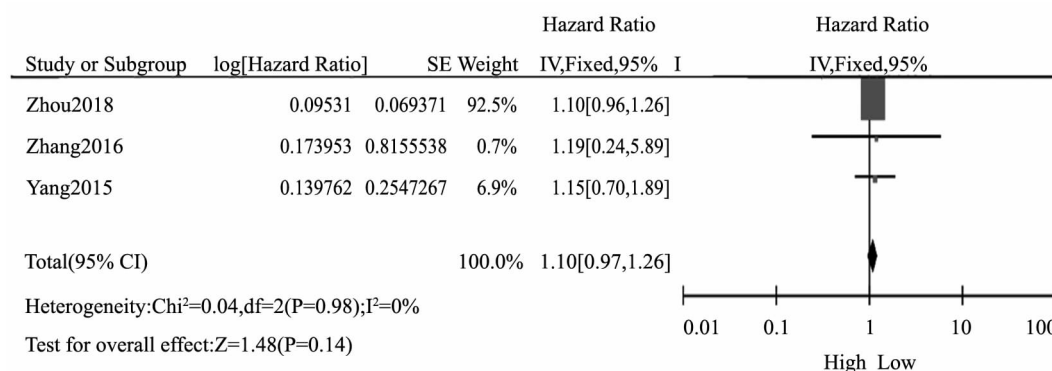


图 2 HDAC9 与恶性肿瘤病人无进展生存期比较的 Meta 分析

袭能力。Rastogi 等^[12]研究证实,过度表达的 HDAC9 通过作用于肌肉增强因子 2D(myocyteenhancer factor, MEF2D)产生抑制凋亡作用导致口腔鳞癌的发生。然而,Okudela 等^[15]研究提示,HDAC9 的表达在肺腺癌中显著下降并抑制细胞增殖,具体机制尚不清楚。基于上述研究结果,推测 HDAC9 在恶性肿瘤病人中可能存在潜在的预后价值。HDAC9 作为肿瘤标志物的作用尚需进一步研究。

本研究利用 Meta 分析研究了 HDAC9 在恶性肿瘤病人预后评估中的价值,发现 HDAC9 高表达与病人性别和 TNM 分期均无关,与淋巴结转移相关。HDAC9 低表达病人比高 HDAC9 表达病人具有更好的 OS 与 EFS,但是 HDAC9 表达与恶性肿瘤病人 PFS 之间不具有统计学差异。因此,临床医生应该对 HDAC9 高表达的恶性肿瘤病人提高重视。

本研究存在以下局限性:(1)纳入研究较少,且未纳入灰色文献,存在一定发表偏倚;(2)恶性肿瘤的种类和数量较少;(3)HDAC9 高表达与低表达临界标准各不相同;(5)部分文献数据由软件提取,精确性降低;(6)纳入研究间异质性较大,异质性来源可能包括国家、种族不同;肿瘤类型不同以及 HDAC9 表达临界值标准不同。

综上所述,HDAC9 的高表达是恶性肿瘤病人不良预后的危险因素,可作恶性肿瘤预后不良的预测因子。

参考文献

[1] T silimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Moris D, et al. Histone deacetylase inhibitors in hepatocellular carcinoma: A therapeutic perspective[J]. Surg Oncol,2018,27(4):611-618.
 [2] Rosik L, Niegisch G, Fischer U, et al. Limited efficacy of specific HDAC6 inhibition in urothelial cancer cells[J]. Cancer Biology & Therapy,2014,15(6):742-757.
 [3] Di Giorgio E, Brancolini C. Regulation of class IIa HDAC activities: it

is not only matter of subcellular localization[J]. Epigenomics,2016,8(2):251-269.
 [4] Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis [J]. Trials, 2007,8(1):16.
 [5] Zhou L, Xu X, Liu H, et al. Prognosis Analysis of Histone Deacetylases mRNA Expression in Ovarian Cancer Patients [J]. J Cancer,2018,9(23):4547-4555.
 [6] Zhang Y, Wu D, Xia F, et al. Downregulation of HDAC9 inhibits cell proliferation and tumor formation by inducing cell cycle arrest in retinoblastoma[J]. Biochem Biophys Res Commun,2016,473(2):600-606.
 [7] Yang R, Wu Y, Wang M, et al. HDAC9 promotes glioblastoma growth via TAZ-mediated EGFR pathway activation [J]. Oncotarget,2015,6(10):7644-7656.
 [8] Milde T, Oehme I, Korshunov A, et al. HDAC5 and HDAC9 in medulloblastoma: novel markers for risk stratification and role in tumor cell growth[J]. Clin Cancer Res,2010,16(12):3240-3252.
 [9] Huang Y, Jian W, Zhao J, et al. Overexpression of HDAC9 is associated with poor prognosis and tumor progression of breast cancer in Chinese females [J]. Onco Targets Ther,2018,11:2177-2184.
 [10] Vega-Garcia N, Malatesta R, Estella C, et al. Paediatric patients with acute leukaemia and KMT2A(MLL) rearrangement show a distinctive expression pattern of histone deacetylases [J]. Br J Haematol,2018,182(4):542-553.
 [11] Moreno DA, Scrideli CA, Cortez MA, et al. Differential expression of HDAC3, HDAC7 and HDAC9 is associated with prognosis and survival in childhood acute lymphoblastic leukaemia [J]. Br J Haematol, 2010,150(6):665-673.
 [12] Rastogi B, Raut SK, Panda NK, et al. Overexpression of HDAC9 promotes oral squamous cell carcinoma growth, regulates cell cycle progression, and inhibits apoptosis [J]. Mol Cell Biochem,2016,415(1-2):183-196.
 [13] Ferronato S, Mombello A, Posenato I, et al. Expression of Circulating miR-17-92 Cluster and HDAC9 Gene in Atherosclerotic Patients with Unstable and Stable Carotid Plaques [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2017,21(6):402-405.
 [14] Zhao YX, Wang YS, Cai QQ, et al. Up-regulation of HDAC9 promotes cell proliferation through suppressing p53 transcription in osteosarcoma [J]. Int J Clin Exp Med,2015,8(7):11818-11823.
 [15] Okudela K, Mitsui H, Suzuki T, et al. Expression of HDAC9 in lung cancer-potential role in lung carcinogenesis [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014,7(1):213-220.

(收稿日期:2019-03-31)

(本文编辑:杨泽平)