

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.06.032

CyclinD1 在口腔鳞状细胞癌中表达及其意义的 Meta 分析*

董红, 张小燕, 施优灵

(湖北医药学院附属十堰东风口腔医院, 湖北十堰 442000)

摘要:目的 探讨细胞周期蛋白 D1(CyclinD1)在口腔鳞状细胞癌(OSCC)组织中的表达及其与临床病理指标之间的关系。方法 计算机检索 Cochrane Library、Embase、PubMed、CNKI、VIP、万方、CBM 等数据库,按照纳入与排除标准选择研究文献,应用 Meta 分析 RevMan5.0.1 软件对各研究原始数据进行统计分析,计算合并 OR 值及 95%CI。结果 最终进入 Meta 分析的文献共有 31 篇,其中 OSCC 组 1 604 例,对照组 864 例(包括正常口腔黏膜对照 452 例和癌前病变对照 412 例);Meta 分析结果:合并 OR 值为 11.92,95%CI 为 6.71~21.18;CyclinD1 与 OSCC 分化程度、淋巴结转移、临床分期呈正相关($P<0.05$),而与年龄及性别无相关性($P>0.05$)。结论 CyclinD1 的过表达与 OSCC 的发生、发展密切相关,检测 CyclinD1 有助于 OSCC 的早期诊断、治疗和判断预后。

关键词:肿瘤,鳞状细胞;细胞周期蛋白 D1;免疫组织化学;Meta 分析

中图分类号:R780.2

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)06-0807-03

Meta-analysis of expression and clinical significance of cyclinD1 in oral squamous cell carcinoma*

Dong Hong, Zhang Xiaoyan, Shi Youling

(The Affiliated Shiyan Dongfeng Stomatological Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract: Objective To investigate the expressions and significance of cyclinD1 in oral squamous cell carcinoma (OSCC). **Methods** The published studies were searched in the Cochrane Library, Embase, PubMed, CNKI, VIP, Wanfang and CBM databases, the quality of the included studies was assessed, Revman5.0.1 software was adopted to test for heterogeneity of the selected research literature and analyze the correlation of cyclinD1 and OSCC by calculating OR and 95%CI. **Results** A total of 31 case-control studies were included in the study, the case group (OSCC group) was 1 604 cases and the control group was 864 cases (including normal oral mucosa tissue 452 cases and precancerous lesions 412 cases). The Meta analysis of results showed that the expression of CyclinD1 in oral squamous cell carcinoma was significantly higher than normal tissue [OR (95%CI) at 11.92 (6.71—21.18)]. CyclinD1 was related to differentiated degree, lymph node metastasis and clinical stage of OSCC positively ($P<0.05$), but was not related to age and gender ($P>0.05$). **Conclusion** According to the current relevant research, the over expression of cyclinD1 is closely related to occurrence and development of OSCC, which might be valuable for the early diagnosis, treatment, and prognosis of OSCC.

Key words: neoplasms, squamous cell; cyclinD1; immunohistochemistry; Meta analysis

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是口腔颌面部最常见的恶性肿瘤,但目前对其发病机制及其影响因素仍不十分了解。细胞周期蛋白 D1(CyclinD1)是细胞周期相关的核蛋白家族的新成员,是 G₁ 期细胞增殖信号的关键蛋白,参与细胞周期的调控;当 CyclinD1 表达失控时,将引起细胞增殖周期失调,促进细胞的快速生长,在诱导肿瘤形成过程中起重要作用。研究表明,CyclinD1 在正常组织中表达量很少甚至不表达,而在乳腺癌、胃癌等许多恶性肿瘤中存在过度表达;但其在 OSCC 中的表达及其与临床病理特征之间的关系,国内外研究结果并不一致。本研究在全面收集已公开发表的相关文献基础上,采用 Meta 分析对 CyclinD1 在 OSCC 组织中表达及意义的研究结果进行系统评价,以期对 OSCC 的诊断、预后和治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 通过 Cochrane 图书馆、Pubmed、Embase、CNKI、维普、万方、CBM 等数据库检索建库至 2013 年 1 月正式发表的文献,收集国内外发表的关于 CyclinD1 与 OSCC 相

关性的病例对照研究,并进行文献追溯及手工检索相关杂志、会议论文集、学位论文汇编等。检索词:英文数据库:“OSCC OR oral squamous cell carcinoma”AND “CyclinD1”。中文数据库:OSCC, CyclinD1 或细胞周期蛋白 D1。语种限制为英文或中文。纳入标准:(1)公开发表的文献;(2)病例组为经病理确诊的 OSCC 组织标本,对照组为非 OSCC 的口腔黏膜组织标本(包括正常口腔黏膜或口腔扁平苔藓或白斑的癌前病变组织);(3)检测方法为免疫组化法;(4)提供病例组和对照组的例数,阳性率等具体数据。排除标准:(1)无对照组;(2)检测方法为非免疫组化法;(3)无法提取数据的文献,(4)重复或雷同的文献。

1.2 方法 所有入选文献及数据均由第一、第二作者独立分析和提取。通过独立阅读文题、摘要,排除明显不符合纳入标准的文献后,对可能符合纳入标准的文献进一步阅读全文,以确定是否真正符合纳入标准,并交叉核对;若遇有争议,由 2 人商讨核对后决定。

1.3 统计学处理 采用 RevMan5.0.1 分析软件对数据进行

* 基金项目:湖北省十堰市 2013 年度指导性科技计划项目(201320)。 作者简介:董红(1966—),副教授,硕士,主要从事口腔黏膜癌前病变和口腔鳞癌的病因学研究。

统计学处理。统计分析包括各研究的权重、95%CI 和各研究结果的异质性检验等。根据异质性检验选用相应的合并方法:若各研究结果间不存在异质性($P>0.05$),则采用固定效应模型进行数据合并;若各研究结果间存在异质性($P<0.05$),则采用随机效应模型进行数据分析。

2 结果

2.1 纳入文献的基本特征 共检索到 270 篇相关文献,根据文献纳入和排除标准,阅读标题和文摘后排除 217 篇无关研究;提取 53 篇全文,阅读后,又排除 6 篇重复或雷同、9 篇无对照、3 篇非免疫组化法、2 篇综述、2 篇无法提取阳性数据的研究,最终纳入 Meta 分析的文献为 31 篇^[1-31]。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 全部纳入文献的 Meta 分析 纳入资料 1 604 例 OSCC 组织中 CyclinD1 阳性表达数为 969 例,合并对照组 864 例(口腔正常黏膜组织 452 例与癌前病变组织 412 例)中阳性表达为 158 例(相对应分别为 28 例、130 例);异质性检验 $P<0.05$, $I^2=74\%$,各研究间存在异质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果:OR(95%CI)为 11.92(6.71~21.18),显示 CyclinD1 蛋白在两组中表达差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1。

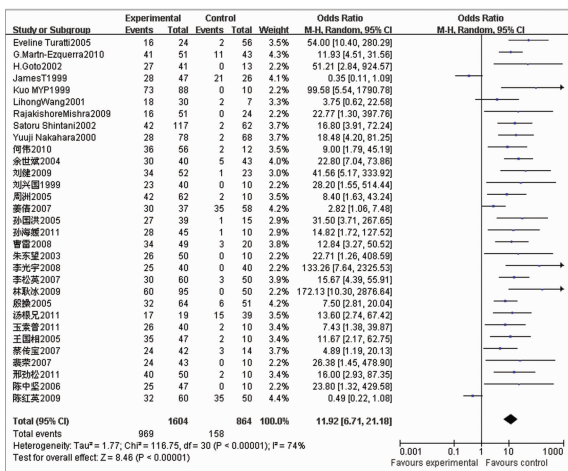


图 1 CyclinD1 在 OSCC 组织中表达的 Meta 分析森林图

2.2.2 分层分析 根据对照组不同进行分层分析,以正常口腔黏膜组织为对照组,异质性检验($P>0.05$, $I^2=0$),采用固定效应模型,其结果显示:OR(95%CI)为 20.64(14.16~30.10);以口腔黏膜癌前病变组织为对照组,异质性检验($P<0.05$, $I^2=84\%$),采用随机效应模型,OR(95%CI)为 5.15(2.05~12.98),两组检验统计量差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2.3 CyclinD1 的表达与 OSCC 临床病理特征之间的关系

CyclinD1 表达与 OSCC 的组织分化、淋巴结转移、临床分期之间差异有统计学意义($P<0.05$),而与性别、年龄之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

OSCC 是口腔颌面部常见的恶性肿瘤,近年来随着现代细胞分子生物学理论和技术的发展,从分子水平上阐明 OSCC 的发生、发展、转移和转归,提高 OSCC 的早期诊断及治疗水平已成为研究热点。CyclinD1 是 G₁ 期细胞周期素,在正常细胞细胞周期 G₀ 期开始合成,其水平在 G₁ 中期达高峰,S 期开始降解,在其后的周期中维持低水平,其含量受到生长因子等因素的调控,呈周期性变化。CyclinD1 已被确定为原癌基因,其过

度表达可导致细胞周期调控异常,进而发生肿瘤。近年来研究认为,恶性肿瘤与细胞周期调控失常有着密切联系,因此,有关 CyclinD1 表达与 OSCC 关系的研究备受关注,且越来越多的资料显示,CyclinD1 表达与 OSCC 及其临床病理特征间存在关联性。

本研究显示,OSCC 组织中 CyclinD1 阳性表达是对照组的 11.92 倍,CyclinD1 高表达差异有统计学意义($P<0.05$),这一结果与目前多个关于 CyclinD1 在 OSCC 中表达的研究结果相一致。如邢劲松等^[29]应用免疫组化法检测了 50 例 OSCC 患者与 10 例正常黏膜组织中 CyclinD1 蛋白的表达水平,结果显示,CyclinD1 在 OSCC 中的阳性表达率 80.0%,明显高于在正常口腔黏膜组织中的表达率 20.0%,差异有统计学意义($P<0.05$)。殷操等^[10]采用免疫组织化学 SP 法检测了 64 例 OSCC、39 例口腔癌前病变、12 例正常口腔黏膜中 CyclinD1 蛋白表达的情况,结果 CyclinD1 在 OSCC 组中的表达也明显高于正常组和癌前病变组($P<0.01$)。目前研究显示,CyclinD1 高表达与 OSCC 之间呈正相关,提示 CyclinD1 蛋白的异常表达与 OSCC 的发生有密切的关系。

Carlos de Vicente 等^[32]的研究发现,CyclinD1 过表达与 OSCC 淋巴结区域转移呈正相关($P<0.05$),而 Fortin 等^[33]的研究却未发现 OSCC 淋巴结转移状态与 CyclinD1 表达之间的关联性,因此,有关 CyclinD1 表达与 OSCC 淋巴结转移状态的关联性,目前尚存在争议。本研究显示,OSCC 淋巴结转移组中 CyclinD1 表达是非淋巴结转移组的 5.16 倍(95%CI: 3.36~7.93),提示 CyclinD1 高表达与 OSCC 患者的淋巴结转移呈正相关。本研究可见,CyclinD1 表达在 OSCC 高中分化组与低分化组间的差异有统计学意义($P<0.05$),说明 CyclinD1 的表达与 OSCC 组织分化程度相关联;但这一结果与姜倩等^[19]报道不尽相同。在临床分期方面,多数研究认为 CyclinD1 在不同临床分期表达水平不同,但孙海媛等^[31]、陈中坚等^[15]报道了 OSCC 不同分期中 CyclinD1 表达没有差别,本文研究结果可见,CyclinD1 在 OSCC 临床 I~II 期与临床 III~IV 期之间的表达(OR=0.32,95%CI: 0.17~0.59),差异有统计学意义($P<0.05$)。

综上所述,现有证据表明,CyclinD1 高表达与 OSCC 及其组织分化、淋巴结转移、临床分期等临床病理特征之间呈正相关,提示 CyclinD1 在 OSCC 的发生、发展过程中起重要作用,这对于 OSCC 的早期诊断和治疗及预后判断具有重要意义。但本次 Meta 分析仅涉及单因素研究,未考虑到 CyclinD1 与其他因素的交互作用,且所列入的 31 项研究均为免疫组织化学法,在一定程度上会产生偏倚,影响到 Meta 分析的结果。所以,针对 CyclinD1 的表达与 OSCC 的关系还需累积大样本病例展开前瞻性的深入研究,以期得到更科学可靠的结论。

参考文献:

- [1] Kuo MY, Lin CY, Hahn LJ, et al. Expression of CyclinD1 is correlated with poor prognosis in patients with areca quid chewing-related oral squamous cell carcinoma in Taiwan[J]. J Oral Pathol Med, 1999, 28: 165-169.
- [2] James T, Castle DD, Cardinali M, et al. p53 and cyclin D1 staining patterns of malignant and premalignant oral lesions in age-dependent populations[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1999, 88(3): 326-332.

- [3] 刘兴国,耿建华,王玉峰,等. CyclinD1、P53 在口腔鳞癌中的表达及意义[J]. 中国民政医学杂志, 1999, 11(4): 222-224.
- [4] Nakahara Y, Shintani S, Mihara M, et al. Alteration of Rb, P16INK4A and CyclinD1 in the tumorigenesis of oral squamous cell carcinomas[J]. *Cancer Letters*, 2000, 160: 3-8.
- [5] Wang L, Liu T, Nishioka M, et al. Activation of ERK1/2 and cyclinD1 expression in oral tongue squamous cell carcinomas: relationship between clinicopathological appearances and cell proliferation[J]. *Oral Oncology*, 2006, 42(6): 625-631.
- [6] Shintani S, Mihara M, Nakahara Y, et al. Expression of cell cycle control proteins in normal epithelium, premalignant and malignant lesions of oral cavity[J]. *Oral Oncology*, 2002, 38(3): 235-243.
- [7] Goto H, Kawano K, Kobayashi I, et al. Expression of CyclinD1 and GSK-3 β and their predictive value of prognosis in squamous cell carcinomas of the tongue[J]. *Oral Oncology*, 2002, 38(6): 549-556.
- [8] 朱东望,张春生,李世芬,等. 细胞周期蛋白 CyclinD1、CDK4 在口腔鳞状细胞癌中的表达及其意义[J]. 现代口腔医学杂志, 2003, 17(2): 112-115.
- [9] 余世斌,李金荣. 蛋白激酶 C 在口腔癌形成过程中的作用和分子机制研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2004.
- [10] 殷操,沈丽佳,谢思明,等. 口腔癌及癌前病变中 FHIT-CyclinD1/CDK4 表达的相关性研究[J]. 第一军医大学学报, 2005, 25(7): 812-814.
- [11] 孙国洪,王岩,陈卫民,等. 舌鳞状细胞癌中 Cyclin D1 和 CDK4 的表达及意义[J]. 临床口腔医学杂志, 2005, 21(8): 471-473.
- [12] 周洲,周健. 口腔鳞癌中 CyclinD1, VEGF, Bcl-2 的表达及其相互关系的研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2005.
- [13] 王国相,魏奉才. 细胞周期调控基因 CyclinD1_p21 蛋白在口腔鳞状细胞癌组织中的表达及其临床意义[D]. 济南: 山东大学, 2005.
- [14] Turatti E, de costa Neves A, de Magalhaes MH, et al. Assessment of C-Jun, c-Fos and CyclinD1 in premalignant and malignant oral lesions[J]. *J Oral Sci*, 2005, 47(2): 71-76.
- [15] 陈中坚,邢树忠,江宏兵,等. 口腔鳞癌中 p16/CDK4/CyclinD1/pRb 通路的表达及其意义[J]. 口腔医学, 2006, 26(2): 137-139.
- [16] 蔡传宝,陶学金,朱声荣,等. TGF- β 1, Smad4 和 CyclinD1 在口腔鳞癌中的表达和意义[J]. 口腔医学研究, 2007, 23(1): 14-16.
- [17] 裴荣,何国庆,徐晋,等. Cyclin D1 在口腔鳞癌中的表达及临床意义[J]. 实用肿瘤学杂志, 2007, 21(1): 16-18.
- [18] 李松英,戴杰,胡济安. 磷酸化 JAK 和磷酸化 ERK 及 CyclinD1 蛋白表达与舌鳞状细胞癌的关系[J]. 浙江大学学报: 医学版, 2007, 36(4): 396-400.
- [19] 姜倩,石爱梅. 人口腔白斑及鳞状细胞癌中 NF-KB/p65、cyclinD1 及 CD105 表达的研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2007.
- [20] 李光宇,毛雄辉,孙冀. Cyclin D1 和中期因子在口腔鳞状细胞癌中表达的实验研究[J]. 口腔颌面外科杂志, 2008, 18(6): 390-393.
- [21] 曹雷,王莉红,刘婷娇,等. p16 和细胞周期蛋白 D1 蛋白在口腔鳞癌中的表达及其意义[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(14): 2373-2375.
- [22] 陈红英,谢思明. 抑癌基因 PTEN 与 CyclinD1/CDK4 在口腔鳞癌中的表达及其相关性分析[J]. 中国临床新医学, 2009, 2(7): 700-705.
- [23] Mishra R, Das BR. CyclinD1 expression and its possible regulation in chewing tobacco mediated oral squamous cell carcinoma progression[J]. *Arch Oral Biol*, 2009, 54: 917-923.
- [24] 刘健,葛自力,惠建华,等. 细胞周期素 D1 在口腔鳞癌组织中的表达及其意义[J]. 苏州大学学报: 医学版, 2009, 29(2): 328-329.
- [25] 林耿冰,贾静,林李嵩,等. 口腔鳞癌中 survivin、CyclinD1 和 p53 基因的表达及其相关性[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2009, 25(12): 1194-1195, 1198.
- [26] Martin-Ezquerria G, Salgado R, Toll A, et al. Multiple Genetic copy number alterations in oral squamous cell carcinoma: study of MYC, TP53, CCND1, EGFR and ERBB2 status in primary and metastatic tumours[J]. *Brit Asso Derm*, 2010, 163(5): 1028-1035.
- [27] 何伟,陈卫民,廖建宏. 口腔鳞癌组织中细胞周期蛋白 D1 和 P27 蛋白的表达[J]. 华北煤炭医学院学报, 2010, 12(2): 141-143.
- [28] 汤根兄,吴国英,李静. Stat3 和 CyclinD1 在口腔黏膜癌前病变和口腔鳞癌中的表达[J]. 口腔医学研究, 2011, 27(1): 40-43.
- [29] 邢劲松,史培荣,陈显久,等. 细胞周期素 D1 在口腔鳞状细胞癌组织中的表达及意义[J]. 华西口腔医学杂志, 2011, 29(3): 299-301, 305.
- [30] 比力克孜·玉素甫,卞辉,田刚. MMP-2 和 CyclinD1 在口腔鳞癌中表达的研究[J]. 右江医学, 2011, 39(2): 137.
- [31] 孙海媛,白宇宏,吴文慧. Survivin 和细胞周期素 D1 在舌鳞状细胞癌中的表达及相互关系研究[J]. 河北医药, 2011, 33(4): 485-487.
- [32] Carlos de Vicente J, Herrero-Zapatero A, Fresno MF, et al. Expression of CyclinD1 and Ki67 in squamous cell carcinoma of the oral cavity: clinicopathological and prognostic significance[J]. *Oral Oncol*, 2002, 38(3): 301-308.
- [33] Fortin A, Guerry M, Guerry R, et al. Chromosome 11q13 gene amplifications in oral and oropharyngeal carcinomas: no correlation with subclinical lymph node invasion and disease recurrence[J]. *Clin Can Res*, 1997, 3(9): 1609-1614.