

survivin 在涎腺腺样囊性癌组织中表达及 意义的 Meta 分析*

余杨杨¹ 张敏² 农晓琳¹

[摘要] 目的:系统评价 survivin 的表达与涎腺腺样囊性癌(SACC)的临床病理特征之间的相关性。方法:计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、web of science、OVID、Springerlink、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学数据库(CBM)、万方、重庆维普等数据库。根据各研究间的异质性,采用固定或随机效应模型合并比值比(ORs)和相应的 95%可信区间(CIs),分析 survivin 表达与 SACC 的关联。结果:共纳入 10 个病例对照研究,包括 367 例 SACC 患者及 124 例正常对照。Meta 分析结果显示:survivin 在 SACC 组织中高表达(OR=38.26,95% CI:17.37~84.29, $P<0.01$),还与病理分型(OR=0.3,95% CI:0.17~0.55, $P<0.01$)、临床分期(OR=0.23,95% CI:0.13~0.42, $P<0.01$)以及淋巴结转移(OR=3.7,95% CI:1.82~7.56, $P<0.01$)有关,差异有统计学意义。结论:survivin 的表达可能与 SACC 临床病理特征相关,但受纳入文献数量及质量的影响,尚需累积大样本高质量的研究来进一步证实。

[关键词] 涎腺腺样囊性癌; survivin; Meta 分析

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.12.008

[中图分类号] R739.8 [文献标志码] A

The expression and clinical significance of survivin in salivary gland adenoid cystic carcinoma: a Meta analysis

SHE Yangyang¹ ZHANG Min² NONG Xiaolin¹

(¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Stomatology, Guangxi Medical University, Nanning, 530021, China; ²Department of Prosthodontics, College of Stomatology, Peking University)

Corresponding author: NONG Xiaolin, E-mail: xnong@gxmu.edu.cn

Abstract Objective: This Meta-analysis was performed to explore the association between survivin expression and clinical pathological features of salivary gland adenoid cystic carcinoma (SACC). **Method:** Literature was searched in some databases such as PubMed, Embase, Cochrane Library, web of science, OVID, Springerlink, CNKI, CBM, Wanfang and CQVIP. The pooled odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs) were estimated to determine the correlation between survivin expression and SACC using a fixed or random effects model according to heterogeneity. **Result:** A total of ten studies with 367 SACC patients and 124 normal control subjects were included in this Meta-analysis. The results showed that survivin was overexpressed in SACC tissues (OR = 38.26, 95% CI: 17.37 - 84.29, $P < 0.01$). It also revealed significant correlations between survivin expression and pathological types (OR = 0.3, 95% CI: 0.17 - 0.55, $P < 0.01$), advanced tumor clinical stages (OR = 0.23, 95% CI: 0.13 - 0.42, $P < 0.01$) and lymph node metastasis (OR = 3.7, 95% CI: 1.82 - 7.56, $P < 0.01$). **Conclusion:** The current study demonstrated that survivin expression may be associated with the clinical pathological features of SACC. However, due to the influence of the quantity and quality of the included literature, additional high quality of studies with larger sample sizes are needed to confirm our findings.

Key words salivary gland adenoid cystic carcinoma; survivin; Meta analysis

涎腺腺样囊性癌(salivary gland adenoid cystic carcinoma, SACC)是一种恶性上皮腺型肿瘤^[1],约占头颈部恶性肿瘤的 1%^[2],其在小唾液腺和大唾液腺恶性肿瘤中的发病率分别位居首位和第二

位^[3]。SACC 具有病程发展缓慢、神经浸润、血管生成丰富、局部复发率和远处转移率高等特点^[1,4]。常用的治疗方法有手术切除或手术辅助术后放疗,由于其对放疗不敏感,使得术后肿瘤控制极为困难^[5]。大部分患者死于 SACC 诊断后的 5~20 年,10 年生存率 < 70%^[6]。目前对细胞侵袭性生长的分子机制仍不清楚。传统预后标志如肿瘤大小、临床分期和淋巴结转移对 SACC 的早期诊断不一定精确,而目前可靠的肿瘤生物标志物很缺乏。抗凋亡是肿瘤细胞的重要特征,可使肿瘤细胞

* 基金项目:国家自然科学基金项目(No:81360404);广西自然科学基金面上项目(No:2013GXNSFAA019231);广西研究生教育创新计划项目(No:201010598RY10);广西高等教育本科教学改革工程立项项目(No:2016JGA161)
¹ 广西医科大学口腔医学院口腔颌面外科(南宁,530021)
² 北京大学口腔医学院修复科
通信作者:农晓琳, E-mail: xnong@gxmu.edu.cn

免于生理性应激死亡。survivin 含有 142 个氨基酸残基,是凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis proteins)家族中作用最强的成员,能抵消促使细胞凋亡的各种递质。由此可见 survivin 是一个很有前途的肿瘤标志物^[7]。本研究通过 Meta 分析评价 survivin 在 SACC 组织与正常涎腺组织中表达的差异性,以及分析 survivin 在不同病理分型、不同临床分期、是否存在淋巴结转移的 SACC 组织中表达的差异性,为 SACC 的临床诊断、治疗、预后及预防提供可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

由 2 位研究者独立检索 Cochrane Library、PubMed、Embase、web of science、OVID、Springerlink、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学数据库(CBM)、万方、重庆维普等数据库,并手工检索相关未公开发表文献,限定文献发表时间为建库至 2017 年 3 月,限定语种为中文或英文。中文检索词为:涎腺腺样囊性癌,涎腺肿瘤, survivin, BIRC5。英文检索词为: salivary gland adenoid cystic carcinoma, salivary gland tumor, salivary gland carcinoma, survivin, BIRC5。

1.2 资料选择

纳入标准:①临床及病理确诊为 SACC 者;② survivin 的表达通过免疫组织化学方法检测;③研究类型:病例对照研究;④ survivin 阳性表达标准一致,采用 survivin 表达量来评价 survivin 与 SACC 的关系;⑤对于重复发表或病例资料雷同的研究只保留其中质量最好的。

排除标准:①无关的文献;②文献类型为病例报告、综述、会议摘要和评论等;③非免疫组织化学方法检测的;④动物研究或体外实验;⑤病例资料不完整或重复的文献;⑥无法获取全文的。

1.3 文献收集和提取

由 2 位研究者独立使用标准化方法从符合条件的文献中提取相关数据。所需资料为第一作者、发表年份、性别、年龄、病例数、临床病理特征等。如果产生分歧则通过讨论达成共识。

1.4 质量评价

纳入研究的文献均为病例对照研究,采用 Cochrane 协作网推荐的 The New castle Ottawa Scale(NOS)量表进行质量评分。满分为 9 分,总评分 ≥ 5 分的文献可纳入本研究。

1.5 统计学方法

采用 Stata11.0 软件对资料进行 Meta 分析。资料为计数资料。首先对资料进行异质性检验,若异质性检验 $P > 0.1$ 或 $I^2 \leq 50\%$,可认为各个研究间异质性较低,采用固定效应模型计算合并效应

值;反之采用随机效应模型。Meta 分析结果以森林图呈现。运用漏斗图分析潜在的发表偏倚,若漏斗图基本对称则说明不存在发表偏倚。如果存在发表偏倚则采用剪补法(trim and fill method)分析偏倚对结果的影响。其基本方法:①除去引起漏斗图中不对称的小样本研究;②用修剪后的对称部分估计漏斗图的中心值;③然后沿中心两侧添补被剪切的和估计缺失的研究。通过转换效应模型,以及依次排除其中一个研究计算合并 OR 值及 95% CI,进行敏感性分析以评价结果的稳定性。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索得到 387 篇文献,经过筛选最终纳入 10 篇文献,所有文献均为病例对照研究,包括 367 例 SACC 患者和 124 例正常对照。文献检索流程及结果详见图 1。

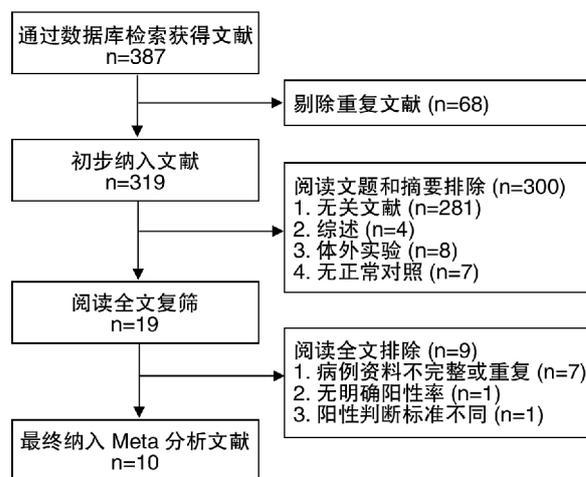


图 1 文献筛选流程图及结果

2.2 纳入文献的基本特征及质量评分

纳入文献的基本特征及质量评分见表 1。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 SACC 与正常涎腺组织中 survivin 的表达 共有 10 篇文献^[8-17]纳入研究,10 篇文献的 367 例 SACC 患者中 survivin 阳性表达 256 例,124 例正常涎腺组织中 survivin 阳性表达 3 例。异质性分析结果表明各研究间异质性低($I^2 = 0\% < 50\%$, $P = 0.788$),故采用固定效应模型进行分析。合并 OR 为 38.26,其 95% CI 为 17.37 ~ 84.29, $P < 0.01$,可见 survivin 在 SACC 组织及正常涎腺组织中的表达差异有统计学意义,结果见图 2。

2.3.2 survivin 在不同病理分型 SACC 组织中的表达 共纳入 8 篇文献^[8,9,11-12,14-17],其中 SACC 筛/管状型和实体型为 187 例和 109 例。因各研究间异质性较低($I^2 = 31.9\%$, $P = 0.173$),故采用固定效应模型进行分析,结果显示 survivin 在筛/管

表 1 纳入文献的基本特征及质量评分

| 作者 | 发表年份 | 男/女 | 年龄/岁 | SACC | | 正常对照 | | 质量评分 |
|-------|------|-------|-------|-------------|-----|-------------|-----|------|
| | | | | survivin(+) | 总例数 | survivin(+) | 总例数 | |
| 肖胤,等 | 2007 | 16/22 | 19~75 | 26 | 38 | 0 | 8 | 6 |
| 冯建国 | 2008 | 17/13 | 27~67 | 21 | 30 | 0 | 10 | 5 |
| 李海峰 | 2009 | 17/13 | 15~66 | 26 | 30 | 0 | 20 | 5 |
| 王言,等 | 2010 | 18/24 | 33~70 | 29 | 42 | 0 | 6 | 5 |
| 刘敏,等 | 2010 | 16/22 | 38~76 | 27 | 38 | 1 | 10 | 5 |
| 史建洁,等 | 2011 | 22/20 | 19~59 | 25 | 42 | 0 | 22 | 5 |
| 李腾宇,等 | 2013 | 11/21 | 38~71 | 21 | 31 | 0 | 8 | 5 |
| 王雪峰 | 2014 | 15/21 | 29~72 | 24 | 36 | 0 | 10 | 5 |
| 闫大勇 | 2015 | 22/24 | 20~70 | 34 | 46 | 0 | 20 | 6 |
| 刘通 | 2016 | — | 30~78 | 23 | 34 | 2 | 10 | 7 |

状型 SACC 中的表达率低于实体型 SACC, 差异有统计学意义 ($OR = 0.3, 95\% CI$ 为 $0.17 \sim 0.55, P < 0.01$)。见图 3。

用固定效应模型进行分析, 结果显示 survivin 在临床 I、II 期 SACC 组的表达率低于临床 III、IV 期, 差异有统计学意义 ($OR = 0.23, 95\% CI$ 为 $0.13 \sim 0.42, P < 0.01$)。见图 4。

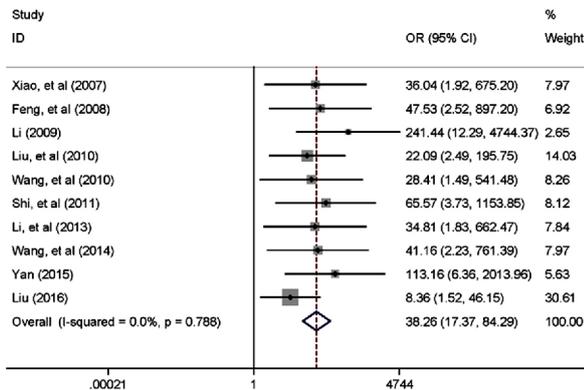


图 2 survivin 在 SACC 与正常涎腺组织中表达的 Meta 分析森林图

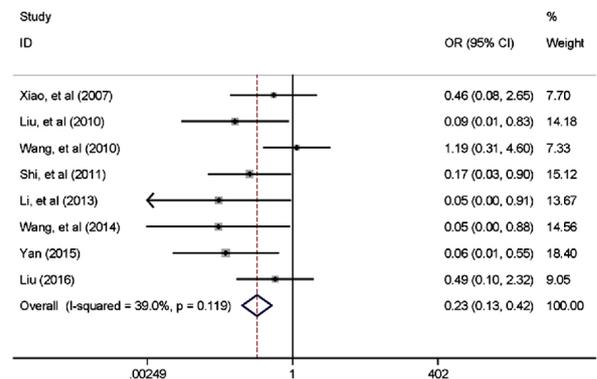


图 4 survivin 在不同临床分期 SACC 组织中表达的 Meta 分析森林图

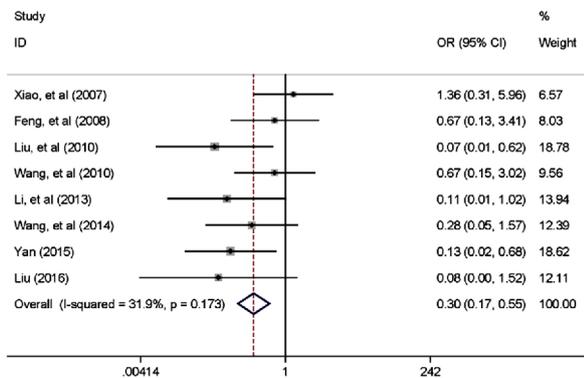


图 3 survivin 在不同病理分型 SACC 组织中表达的 Meta 分析森林图

2.3.3 survivin 在不同临床分期 SACC 组织中的表达 共纳入 8 篇文献^[8,11-17], 其中临床分期为 I、II 期与 III、IV 期者分别为 195 例、120 例。因各研究间异质性较低 ($I^2 = 39\% < 50\%, P = 0.119$), 故采

2.3.4 survivin 在有无淋巴结转移 SACC 组织中的表达 共纳入 7 篇文献^[8,11,12,14-17], 其中有淋巴结转移与无淋巴结转移者分别为 72 例、185 例。因各研究间异质性较低 ($I^2 = 0\% < 50\%, P = 0.774$), 故采用固定效应模型进行分析, 结果显示有淋巴结转移者 survivin 的表达高于无淋巴结转移者, 差异有统计学意义 ($OR = 3.7, 95\% CI$ 为 $1.82 \sim 7.56, P < 0.01$)。见图 5。

2.4 发表偏倚分析

漏斗图两侧不对称, 提示有发表偏倚。使用剪补法识别和校正由发表偏倚引起的漏斗图不对称, 经剪补后的漏斗图基本对称, 提示无发表偏倚, 而且合并效应值变化不大。说明发表性偏倚对结果的影响不大, 结果比较稳健。

2.5 敏感性分析

采用随机效应模型对纳入的 10 项研究进行

survivin 在 SACC 组织中表达的分析,合并 OR 为 32.32,其 95% CI 为 14.24~73.37, $P < 0.01$,与原分析结果 ($OR = 38.26, 95\% CI$ 为 17.37~84.29, $P < 0.01$) 接近。依次排除其中一个研究后对其余研究进行合并,发现研究结果与原结果接近。另外,采用同样的方法对 survivin 在不同病理分型、临床分期、有无淋巴结转移的 SACC 组织中的表达进行分析,发现类似结果,说明本次的研究结果具有一定的稳定性和可靠性。

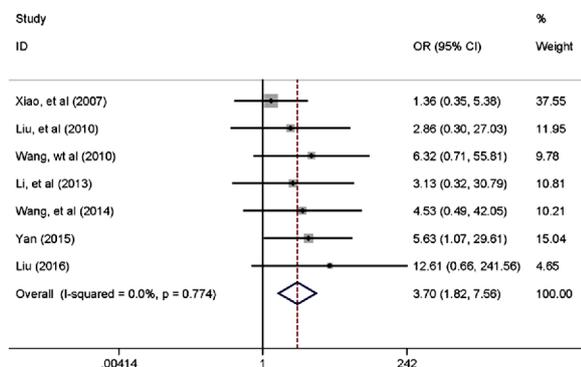


图 5 survivin 在有淋巴结转移 SACC 组织中的 Meta 分析森林图

3 讨论

survivin 基因位于人 17q25 染色体,其编码的 survivin 蛋白是凋亡抑制蛋白家族成员,包含一个保守的凋亡抑制域 (baculoviral inhibitor of apoptosis repeat-containing 5)。survivin 与许多肿瘤的细胞存活和细胞周期调控密切相关^[18],其表达上调是肿瘤发生的重要生物分子学基础,在多种恶性肿瘤如肺癌^[19]、胰腺导管腺癌^[20]、肾细胞癌等^[21]组织中表达上调。但 survivin 在正常成人组织中不表达,它可以再表达在转化细胞系和 34%~100% 的人类癌细胞中^[22]。survivin 的多种功能可以促进肿瘤的生长和发展。在肿瘤发生过程中, survivin 通过抑制半胱天冬酶 (Caspase3 和 Caspase7) 来抑制细胞凋亡^[7]。survivin 可介导有丝分裂,促进细胞分裂^[23];且参与血管生成^[24],这可以解释 survivin 的表达与淋巴结转移的正相关关系。而以上的这些作用正是 survivin 成为肿瘤潜在标记物的生物学基础。

本研究通过 Meta 分析方法,对以往多个采用免疫组织化学法检测 SACC 组织和正常组织中 survivin 表达的文献进行合并分析,初步探讨 survivin 在 SACC 发生发展中的作用。结果显示 survivin 在 SACC 组织中的阳性表达率高于正常对照组 ($OR = 38.26, 95\% CI: 17.37 \sim 84.29, P < 0.01$)。另外, survivin 在筛/管状型 SACC 组织中的表达率低于实体型 SACC 组织 ($OR = 0.3, 95\%$

$CI: 0.17 \sim 0.55, P < 0.01$);在临床 I、II 期 SACC 组织中的表达率低于 III、IV 期 SACC 组织 ($OR = 0.23, 95\% CI: 0.13 \sim 0.42, P < 0.01$);在有淋巴结转移的 SACC 组织中的表达率高于无淋巴结转移的 SACC 组织 ($OR = 3.7, 95\% CI: 1.82 \sim 7.56, P < 0.01$)。虽然漏斗图提示有发表偏倚,但是使用剪补法后漏斗图基本对称,而且合并效应值变化不大,说明发表偏倚对结果影响不大。为进一步检验结论的稳定性,本研究对资料进行了敏感性分析,表明研究结果是比较稳定和可靠的。另外, Ko 等^[25] 研究发现 survivin 在头颈部 ACC 中的表达高达 83.8%; Wang 等^[26] 也通过免疫组织化学方法发现 survivin 在 74 例 SACC 组织中的表达率高于 25 例正常对照组。这些研究结果也在一定程度上支持了本研究结果。因此, survivin 与 SACC 的发生发展可能相关, survivin 可作为一个肿瘤诊断和预后标志物。进一步探讨与肿瘤的关系不仅可以更好地揭示肿瘤发生的分子机制,还可以应用 survivin 抑制剂来防治肿瘤,提高患者的生存率。如果可以采用 survivin 作为抗癌治疗的生物靶点,使机体产生针对 survivin 基因阳性肿瘤细胞的抗原特异性免疫反应,从而有效杀死肿瘤细胞而对正常组织细胞无影响无疑是一种非常理想的治疗方法。Wang 等^[27] 研究发现 survivin 抑制剂 YM155 在体外和体内可诱导 SACC 细胞死亡和细胞自噬,从而抑制 SACC 的发生。总之, survivin 高表达可能在 SACC 的发生、发展、转移及预后中起着重要作用,这对于 SACC 的早期诊断、治疗、预后及预防具有重要的临床参考价值。

但是本研究存在一些局限,如:①本 Meta 分析纳入文献仅限于中文或英语,必然排除了潜在的其他语言的相关研究;②发表阳性结果的倾向也可能引入一些偏倚;③仅涉及 survivin 单因素的研究,未考虑与其他因素交互作用的影响;④样本量较小,且纳入的部分文献质量不高;⑤不同研究免疫组织化学抗体的差异可能对结果产生影响;⑥所纳入文章均为回顾性研究,在理想情况下,前瞻性研究会得出更稳健的结论。上述诸多因素都在一定程度上影响 Meta 分析结果的科学性和可靠性。

综上所述,根据现有证据初步表明 survivin 表达可能与 SACC 临床病理特征存在相关性,在肿瘤的发生、发展、转移中起一定的作用,可作为潜在的肿瘤诊断标志物及治疗靶点。但由于本研究的局限性,尚需累积高质量大样本的病例展开前瞻性的深入研究。

参考文献

[1] VEKONY H, YLSTRA B, WILTING S M, et al. DNA copy number gains at loci of growth factors and their receptors in salivary gland adenoid cystic carcinoma.

- noma[J]. *Clin Cancer Res*, 2007,13:3133-3139.
- [2] LAURIE S A, HO A L, FURY M G, et al. Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12:815-824.
- [3] COCA-PELAZ A, RODRIGO J P, BRADLEY P J, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck—An update[J]. *Oral Oncol*, 2015, 51:652-661.
- [4] PERSSON M, ANDRÉN Y, MARK J, et al. Recurrent fusion of MYB and NFIB transcription factor genes in carcinomas of the breast and head and neck[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2009, 106:18740-18744.
- [5] RETTIG E M, TALBOT C C Jr, SAUSEN M, et al. Whole-genome sequencing of salivary gland adenoid cystic carcinoma[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2016, 9:265-274.
- [6] LLOYD S, YU J B, WILSON L D, et al. Determinants and patterns of survival in adenoid cystic carcinoma of the head and neck, including an analysis of adjuvant radiation therapy[J]. *Am J Clin Oncol*, 2011, 34:76-81.
- [7] LLADSER A, SANHUEZA C, KIESSLING R, et al. Is survivin the potential Achilles' heel of cancer[J]? *Adv Cancer Res*, 2011, 111:1-37.
- [8] 肖胤, 杨军, 肖林, 等. Survivin 基因在人涎腺腺样囊性癌中的表达[J]. *临床口腔医学杂志*, 2007, 23(4): 209-211.
- [9] 冯建国. Survivin 和 bFGF 在人涎腺腺样囊性癌组织中的表达及意义[D]. 山西医科大学, 2008.
- [10] 李海峰. COX-2 及 survivin 在涎腺腺样囊性癌中的表达研究[J]. *中国误诊学杂志*, 2009, 9(12):2817-2818.
- [11] 王言, 张斌, 于涛, 等. 涎腺腺样囊性癌组织中 survivin, livin 的表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2010, 50(42):44-45.
- [12] 刘敏, 李萍, 兰显国, 等. Survivin 和 VEGF 在涎腺腺样囊性癌中的表达及临床意义[J]. *重庆医学*, 2010, 39(10):1231-1232.
- [13] 史建洁, 李大海, 王阳阳. 涎腺腺样囊性癌组织中 survivin, COX-2 的表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2011, 51(50):100-101.
- [14] 李腾宇, 石娜, 王旭霞, 等. Survivin 及 COX-2 在涎腺腺样囊性癌中的表达研究[J]. *口腔医学研究*, 2013, 29(4):363-366.
- [15] 王雪峰. Survivin 及 P53 在唾液腺腺样囊性癌中表达的研究[D]. 佳木斯大学, 2014.
- [16] 闫大勇. Survivin 基因在涎腺腺样囊性癌中的表达意义[J]. *中国实用医刊*, 2015, 42(12):31-32.
- [17] 刘通. SOX2 和 Survivin 在涎腺腺样囊性癌中的表达及意义[D]. 西南医科大学, 2016.
- [18] ALTIERI D C. Targeting survivin in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2013, 332:225-228.
- [19] LIANG D, HU X, JIN Y, et al. Survivin protein expression is involved in the progression of non-small cell lung cancer in Asians: a meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16:276-276.
- [20] JAMIESON N B, CARTER C R, MCKAY C J, et al. Tissue biomarkers for prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17:3316-3331.
- [21] PU Z, WANG Q, XIE H, et al. Clinical pathological and prognostic significance of survivin expression in renal cell carcinoma: a meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8:19825-19833.
- [22] YAMAMOTO T, TANIGAWA N. The role of survivin as a new target of diagnosis and treatment in human cancer[J]. *Med Electron Microsc*, 2001, 34: 207-212.
- [23] ALTIERI D C. New wirings in the survivin networks[J]. *Oncogene*, 2008, 27:6276-6284.
- [24] FERNÁNDEZ J G, RODRÍGUEZ D A, VALENZUELA M, et al. Survivin expression promotes VEGF-induced tumor angiogenesis via PI3K/Akt enhanced β -catenin/Tcf-Lef dependent transcription[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13:209-209.
- [25] KO Y H, ROH S Y, WON H S, et al. Prognostic significance of nuclear survivin expression in resected adenoid cystic carcinoma of the head and neck[J]. *Head Neck Oncol*, 2010, 2:30-30.
- [26] WANG Y F, MA S R, WANG W M, et al. Inhibition of survivin reduces HIF-1 α , TGF- β 1 and TFE3 in salivary adenoid cystic carcinoma[J]. *PLoS One*, 2014, 9:e114051.
- [27] WANG Y F, ZHANG W, HE K F, et al. Induction of autophagy-dependent cell death by the survivin suppressant YM155 in salivary adenoid cystic carcinoma[J]. *Apoptosis*, 2014, 19:748-748.

(收稿日期:2017-03-17)