

中国人群中血清 TK1 与乳腺疾病相关性的 Meta 分析

孙晨宇, 王本忠, 裴静, 许骏, 张一聪

摘要 目的 运用 Meta 分析方法评价中国人群中血清胸腺激酶 1 (TK1) 与乳腺疾病的相关性。方法 通过计算机检索中国知网 (CNKI)、万方、维普、PubMed 数据库, 结合文献追溯和采用公共搜索引擎 (www.baidu.com; scholar.google.com) 网上检索, 收集所有关于中国人群中血清 TK1 与乳腺疾病的相关性的研究。以血清 TK1 与乳腺疾病的相关性的相对危险度 (RR) 值及标化均数差 (SMD) 值为效应指标, 各资料间进行一致性检验, 以确定采用固定或随机效应模型进行合并分析。发表偏倚通过漏斗图和 Egger's 线性回归检验进行评估。统计分析应用 RevMan5.1 软件进行, Egger's 线性回归检验选用 STATA 10.0 软件计算。结果 共入选相关文章 15 篇, Meta 分析显示血清 TK1 在乳腺癌患者与乳腺良性疾病患者及健康人群之间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 血清 TK1 在淋巴结转移及无转移组间以及不同分期间差异无统计学意义。结论 血清 TK1 水平对乳腺癌及乳腺良性疾病鉴别有一定的参考价值; 而对预测及评估乳腺癌患者中是否存在淋巴结转移以及评估乳腺癌分期的参考价值较低。

关键词 胸腺激酶 1; 乳腺疾病; 乳腺癌; Meta 分析; TK1

中图分类号 R 604

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)06-0820-07

文献^[1]报道, 我国乳腺癌的发病率居女性恶性肿瘤发病率的第 2 位, 此外, 各种良性乳腺疾病的发病率也不断上升。胸腺激酶 (thymidine kinase, TK) 是 DNA 补救合成途径的限速酶, 在 ATP 存在时可催化脱氧胸腺嘧啶转化为单磷酸胸腺嘧啶, TK1 作为 TK 的一种亚型, 存在于细胞的胞浆中^[2]。同时, TK1 的活性呈现了细胞周期性变化, 与肿瘤细胞增殖密切相关^[3]。研究^[4-5]表明 TK1 在乳腺癌中有较高表达, 与肿瘤的分级及预后等相关, 有文献^[6-7]报道, 人体内血清 TK1 的水平可以准确测定肿瘤细胞的异常增殖情况。由于已开展的有关血清 TK1 水平与乳腺疾病相关性的临床研究样本量有限、质

量良莠不齐, 影响临床医师决策。该研究按预先制订的纳入和排除标准全面系统地检索和评价血清 TK1 水平与乳腺疾病相关性研究文献, 采用 Meta 分析方法评价中国人群中血清 TK1 与乳腺疾病之间的关系, 为其临床推广应用和进一步开展大规模临床研究提供依据。

1 材料与方法

1.1 资料来源 通过计算机网上检索中国知网 (CNKI)、万方、维普、PubMed 数据库, 并结合文献追溯、搜索引擎 (www.baidu.com; scholar.google.com) 网上检索, 收集 2013 年 7 月 1 日前国内外发表的关于中国大陆汉族人群 TK1 与乳腺疾病相关性的文献资料。

1.2 文献纳入标准 ① 2013 年 7 月 1 日以前上述数据库收录的以论文形式发表的设对照组的临床试验研究, 且不受语种限制; ② 研究对象包含乳腺癌或乳腺良性疾病的患者; ③ 研究对象为中国大陆汉族患者; ④ 剔除数据不完整的研究, 对于重复发表或资料雷同的研究只保留其中质量最好的; ⑤ 实验结果中必须有明确的阳性率或 TK1 水平数值, 或表格中原始数据能通过计算获得上述统计指标值。

1.3 文献筛选及资料提取

1.3.1 一次筛选 首先通过阅读文献标题和摘要进行初筛, 并从排除的文献中随机抽取 10% 进行全文阅读以检查一致率, 结果一致性达 100%。

1.3.2 二次筛选 通过阅读全文进行二次筛选, 最终根据入选标准决定是否纳入文献, 由两名研究者独立完成以上筛选, 意见不同者通过讨论达成一致。

1.3.3 资料提取 文献提取信息包括: 文章名称, 刊登杂志, 作者, 发表年限, 研究地点、人群、样本大小, 设计类型及结果等。

1.4 统计学处理 采用 Cochrane 协作网所提供的 RevMan 5.1 统计软件^[8], 首先对所纳入文献进行异质性检验, 根据异质性检验结果选择固定效应模型或随机效应模型求其相对危险度 (RR) 或标化均数差 (SMD) 合并值及 95% CI, 最后给出 Meta 分析结果。同时进行敏感性分析, 并采用漏斗图以及通

2014-03-20 接收

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院乳腺甲状腺外科, 合肥 230022

作者简介: 孙晨宇, 男, 硕士研究生;

王本忠, 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: wangbenzhong2459@126.com

过 STATA 10.0 软件计算 Egger's 线性回归检验来评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献基本情况 根据相关文献数据库检索规范 PubMed 采用 [(TK1 or Thymidine Kinase 1) and (Breast Disease or Breast Cancer or Breast Carcinoma or Malignant Breast Tumor or Breast Neoplasm)] 作为检索式,中文数据库采用 [(TK1 or Thymidine Kinase 1 or 胸苷激酶 1) and (乳腺疾病 or 乳腺癌 or Breast Disease or Breast Cancer)]检索式,共检索出 58 篇相关文献,检索 scholar. google. com 及 www. baidu. com 未发现新的论文。经一次筛选排除后,纳入 35 篇文章;经二次筛选,19 篇因与所研究主题无关或不符合纳入标准而剔除,1 篇因资料雷同而剔除,最终共纳入 15 篇文章^[9-23],见表 1、图 1,文献均标注为对照研究。

2.2 Meta 分析

2.2.1 乳腺癌患者与乳腺良性疾病患者 TK1 相关性分析 有关血清 TK1 水平的研究,1 篇文章因乳腺癌组血清 TK1 均数(\bar{x})与标准差(SD)原始数据可能有误(原文献血清 TK1 \bar{x} = 6.00, SD = 17.00)而未纳入^[20],2 篇因乳腺癌组无合计数据而排除^[13,15],1 篇因未合计不同良性病变的结果而排除^[23],最终纳入文献 5 篇^[9,16,19,21-22]。纳入分析的乳腺良性疾病组和乳腺癌组的研究例数分别为 216 例和 243 例。异质性检验组间差异无统计学意义($\chi^2 = 3.22, P = 0.52$),可认为纳入的 5 个独立研究

表 1 纳入研究的原始文献基本情况

文献序号	第一作者及发表年限	组别			评价指标		淋巴结转移	
		健康对照组	乳腺良性疾病组	乳腺癌组	TK1 阳性率	TK1 数值	否	是
9	李艳 2000	11	14	14		√		√
10	袁子育 2010	14	0	48		√	√	
11	关弘 2011	42	0	72		√	√	
12	伍启康 2011	19	0	42	√		√	
13	黄惠 2011	30	30	100		√		√
14	吴迎 2012	0	84	58	√		√	
15	黄志恒 2012	10	20	70				
16	陶晓军 2012	48	52	69	√	√	√	
17	刘道同 2012	30	0	60	√		√	
18	陈曲波 2012	20	0	30		√	√	
19	李斌 2012	35	40	90		√		√
20	肖庆 2012	26	26	36		√		√
21	陈飞宇 2012	20	20	40		√	√	
22	单治 2013	50	90	30		√	√	
23	高文 2013	50	107	72		√	√	

具有同质性,故采用固定效应模型进行效应量的合并,见表 2。结果显示,在 0.05 检验水准,两组比较差异有统计学意义[SMD = -1.40, 95% CI (-1.62 ~ -1.19), P < 0.000 01],乳腺良性疾病组血清 TK1 水平低于乳腺癌组。

有关血清 TK1 阳性率对比的研究,纳入文献 2 篇^[14,16],健康对照组和乳腺癌组的研究例数分别为 136 例和 127 例。异质性检验组间差异有统计学意义($\chi^2 = 4.14, P = 0.04$),故采用随机效应模型进行效应量的合并,见表 3。结果显示,在 0.05 检验水准,两组差异有统计学意义[RR = 0.20, 95% CI (0.07 ~ 0.53), P = 0.001],乳腺良性疾病组血清

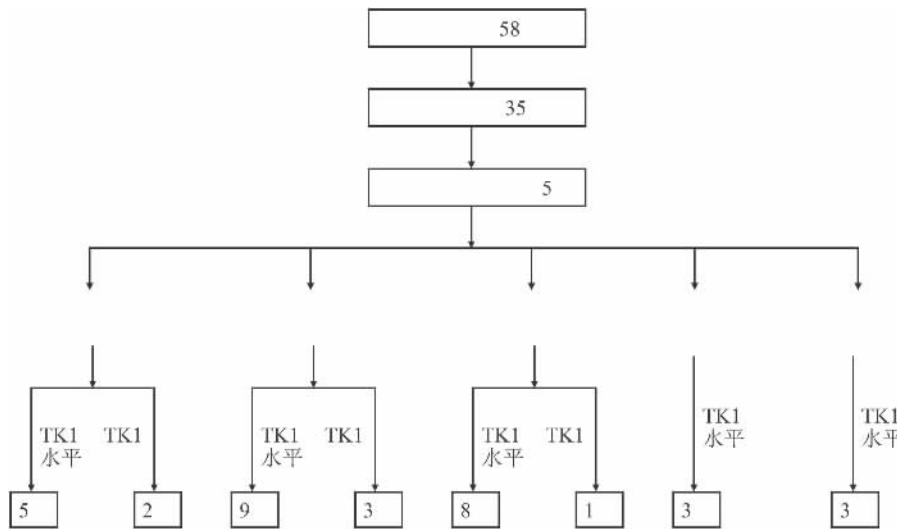


图 1 文献纳入流程图

表2 乳腺癌患者与乳腺良性疾病患者血清 TK1 水平相关性 Meta 分析

作者	乳腺良性疾病组 TK1 水平			乳腺癌组 TK1 水平			权重(%)	SMD(95% CI)
	n	\bar{x}	SD	n	\bar{x}	SD		
单治 2013	90	1.29	0.43	30	2.15	0.97	23.2	-1.40(-1.85 ~ -0.95)
李斌 2012	40	0.96	0.61	90	2.68	1.52	28.7	-1.30(-1.71 ~ -0.90)
李艳 2000	14	3.70	3.90	14	39.30	33.90	6.6	-1.43(-2.28 ~ -0.59)
陈飞宇 2012	20	1.50	1.02	40	17.98	10.20	11.3	-1.94(-2.59 ~ -1.29)
陶晓军 2012	52	0.89	0.43	69	2.96	2.08	30.1	-1.29(-1.68 ~ -0.89)
合并后结果	216			243			100.0	-1.40(-1.62 ~ -1.19)

异质性检验: $\chi^2 = 3.22, P = 0.52; I^2 = 0\%$ 总效应显著性检验: $Z = 12.65, P < 0.000 01$

表3 乳腺癌患者与乳腺良性疾病患者血清 TK1 阳性率比较的 Meta 分析

作者	乳腺良性疾病组		乳腺癌组		权重 (%)	RR(95% CI)
	n	阳性数	n	阳性数		
吴迎 2012	84	6	58	36	45.7	0.12(0.05 ~ 0.26)
陶晓军 2012	52	11	69	47	54.3	0.31(0.18 ~ 0.54)
合并后结果	136	17	127	83	100.0	0.20(0.07 ~ 0.53)

异质性检验: $\chi^2 = 4.14, P = 0.04; I^2 = 76\%$ 总效应显著性检验: $Z = 3.24, P = 0.001$

TK1 阳性率低于乳腺癌组。

2.2.2 乳腺癌患者与健康人群 TK1 相关性分析

有关血清 TK1 水平的研究, 1 篇文献因乳腺癌组血清 TK1(\bar{x}) 与标准差(SD)原始数据可能有误(原文献血清 TK1 $\bar{x} = 6.00, SD = 17.00$)而未纳入^[20] 2 篇因乳腺癌组无合计数据而排除^[13, 15], 最终纳入分析的纳入文献 9 篇^[9-11, 16, 18-19, 21-23]。健康对照组和乳腺癌组的研究例数分别为 290 和 448 例。异质性检验组间差异有统计学意义($\chi^2 = 50.39, P < 0.000 01$) 故采用随机效应模型进行效应量的合并, 见表 4。结果显示在 0.05 检验水准, 两组比较差异有统计学意义[SMD = -1.43, 95% CI(-1.88 ~ -0.99) $P < 0.000 01$], 健康对照组血清 TK1 水平低于乳腺癌组。

表4 乳腺癌患者与健康对照组血清 TK1 水平相关性 Meta 分析

作者	健康对照组 TK1 水平			乳腺癌组 TK1 水平			权重(%)	SMD(95% CI)
	n	\bar{x}	SD	n	\bar{x}	SD		
关弘 2011	42	0.69	0.19	72	2.17	2.05	12.3	-0.90(-1.30 ~ -0.50)
单治 2013	50	0.82	0.09	30	2.15	0.97	11.1	-2.21(-2.78 ~ -1.64)
李斌 2012	35	0.51	0.30	90	2.68	1.52	12.0	-1.66(-2.10 ~ -1.21)
李艳 2000	11	1.40	0.50	14	39.30	33.90	8.7	-1.44(-2.34 ~ -0.54)
袁子育 2010	14	0.70	0.20	48	2.14	2.08	10.8	-0.77(-1.38 ~ -0.16)
陈曲波 2012	20	0.46	0.25	30	3.57	2.40	10.5	-1.64(-2.29 ~ -0.98)
陈飞宇 2012	20	0.88	0.45	40	17.98	10.20	10.5	-2.02(-2.67 ~ -1.36)
陶晓军 2012	48	0.72	0.32	52	0.89	0.43	12.3	-0.44(-0.84 ~ -0.05)
高文 2013	50	1.23	0.66	72	10.28	5.96	12.0	-1.95(-2.39 ~ -1.51)
合并后结果	290			448			100.0	-1.43(-1.88 ~ -0.99)

异质性检验: $\chi^2 = 50.93, P < 0.000 01; I^2 = 84\%$ 总效应显著性检验: $Z = 6.35, P < 0.000 01$

有关血清 TK1 阳性率对比的研究, 纳入文献 3 篇^[12, 16-17] 乳腺良性疾病组和乳腺癌组的研究例数分别为 209 例和 191 例。异质性检验组间差异有统计学意义($\chi^2 = 8.34, P = 0.02$) 故采用随机效应模型进行效应量的合并, 见表 5。结果显示, 在 0.05 检验水准, 两组差异有统计学意义[RR = 0.09, 95% CI(0.02 ~ 0.45) $P = 0.003$], 健康对照组血清 TK1 阳性率低于乳腺癌组。

2.2.3 健康人群与乳腺良性疾病患者 TK1 相关性分析

有关血清 TK1 水平的研究, 1 篇研究因未合计不同良性病变的结果而排除^[23], 最终纳入文献 8 篇^[9, 13, 15-16, 19-22]。健康对照组和乳腺良性疾病组的研究例数分别为 230 例和 292 例。异质性检验组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 16.79, P = 0.02$) 故采用随机效应模型进行效应量的合并, 见表 6。结果显示, 在 0.05 检验水准, 两组差异有统计学意义[SMD = -0.93, 95% CI(-1.23 ~ -0.63) $P < 0.000 01$] 健康对照组血清 TK1 水平低于乳腺良性疾病组。因有关血清 TK1 阳性率对比的研究仅有 1 篇研究纳入^[16] 故未进行进一步分析。

2.2.4 乳腺癌患者淋巴结转移情况及分期情况与 TK1 相关性分析

有关乳腺癌患者淋巴结转移情况

表5 乳腺癌患者与健康对照组血清 TK1 阳性率比较 Meta 分析

作者	健康对照组		乳腺癌组		权重 (%)	RR(95% CI)
	n	阳性数	n	阳性数		
伍启康 2011	131	19	62	42	45.7	0.21(0.14~0.34)
刘道同 2012	30	2	60	45	35.1	0.09(0.02~0.34)
陶晓军 2012	48	0	69	47	19.2	0.02(0.00~0.24)
合并后结果	209	21	191	134	100.0	0.09(0.02~0.45)

异质性检验: $\chi^2 = 8.34$ $P = 0.02$; $I^2 = 76\%$ 总效应显著性检验: $Z = 2.95$ $P = 0.003$

与血清 TK1 水平相关性的研究, 1 篇文献因研究术后转移情况而未纳入^[9], 1 篇因评估阳性率而排除^[17], 最终共纳入文献 3 篇^[13, 19-20]。无转移组和有转移组的研究例数分别为 140 例和 186 例。异质性检验组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 145.86$, $P < 0.000 01$) 故采用随机效应模型进行效应量的合并, 见表 7。结果显示, 在 0.05 检验水准, 两组比较差异无统计学意义 [SMD = -0.03, 95% CI (-2.44 ~ 2.39) $P = 0.98$]。

有关乳腺癌患者分期(I 期与 II ~ IV 期)与血清 TK1 水平相关性的研究 2 篇文献因仅有亚组情况数据而未纳入^[13, 19], 2 篇因分组为 I ~ II 期及 III ~ IV 期而排除^[16-17], 最终共纳入文献 3 篇^[10-11, 18]。I 期组和 II ~ IV 组的研究例数分别为 82 和 68 例。异质性检验组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 22.92$, $P < 0.000 1$) 故采用随机效应模型进行效应量的合并, 见表 8。结果显示, 在 0.05 检验水准, 两组比较差异无统计学意义 [SMD = 0.20, 95% CI (-0.97 ~ 1.38) $P = 0.73$]。

2.3 敏感性分析 乳腺癌患者与乳腺良性疾病患者血清 TK1 水平相关性分析中, 纳入因乳腺癌组 \bar{x} 与 SD 原始数据可能有误而被排除的文献^[20]后, 最终结果仍显示两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。乳腺癌患者与乳腺良性疾病患者血清 TK1 阳性率对比的分析中, 因纳入研究数量较少, 故未进行敏感性分析。

乳腺癌患者与健康对照组血清 TK1 水平相关

表6 乳腺良性疾病患者与健康对照组血清 TK1 水平相关性 Meta 分析

作者	健康对照组 TK1 水平			乳腺良性病组 TK1 水平			权重 (%)	SMD(95% CI)
	n	\bar{x}	SD	n	\bar{x}	SD		
单治 2013	50	0.82	0.09	90	1.29	0.43	16.5	-1.34(-1.72 ~ -0.96)
李斌 2012	35	0.51	0.30	40	0.96	0.61	14.4	-0.91(-1.39 ~ -0.43)
李艳 2000	11	1.40	0.50	14	3.70	3.90	8.4	-0.75(-1.58 ~ 0.07)
肖庆 2012	26	2.86	1.33	26	4.08	1.73	12.5	-0.78(-1.34 ~ -0.21)
陈飞宇 2012	20	0.88	0.45	20	1.50	1.05	11.1	-0.75(-1.40 ~ -0.11)
陶晓军 2012	48	0.72	0.32	52	0.89	0.43	16.2	-0.44(-0.84 ~ -0.05)
黄志恒 2012	10	0.66	0.554	20	1.438	1.27	8.9	-0.69(-1.48 ~ 0.09)
黄惠 2011	30	0.30	0.08	30	0.45	0.10	12.1	-1.63(-2.22 ~ -1.05)
合并后结果	230			292			100.0	-0.93(-1.23 ~ -0.63)

异质性检验: $\chi^2 = 16.79$ $P = 0.02$; $I^2 = 58\%$ 总效应显著性检验: $Z = 6.05$ $P < 0.000 01$

表7 乳腺癌患者淋巴结转移情况与血清 TK1 水平相关性 Meta 分析

作者	无转移组 TK1 水平			有转移组 TK1 水平			权重 (%)	SMD(95% CI)
	n	\bar{x}	SD	n	\bar{x}	SD		
李斌 2012	59	2.45	1.01	31	4.06	1.32	33.4	-1.42(-1.90 ~ -0.93)
肖庆 2012	22	7.06	2.13	114	3.48	1.16	33.2	2.62(2.07 ~ 3.18)
黄惠 2011	59	2.25	0.98	41	3.66	1.25	33.4	-1.27(-1.71 ~ -0.84)
合并后结果	140			186			100.0	-0.03(-2.44 ~ 2.39)

异质性检验: $\chi^2 = 145.86$ $P < 0.000 01$; $I^2 = 99\%$ 总效应显著性检验: $Z = 0.02$ $P = 0.98$

表8 乳腺癌患者分期情况与血清 TK1 水平相关性 Meta 分析

作者	I 期乳腺癌组 TK1 水平			II ~ IV 期组 TK1 水平			权重 (%)	SMD(95% CI)
	n	\bar{x}	SD	n	\bar{x}	SD		
关弘 2011	40	1.54	1.03	32	3.39	2.93	34.5	-0.87(-1.36 ~ -0.39)
袁子育 2010	26	3.34	2.99	22	1.56	1.05	33.6	0.76(0.17 ~ 1.35)
陈曲波 2012	16	3.52	2.82	14	1.71	1.24	31.9	0.79(0.04 ~ 1.54)
合并后结果	82			68			100.0	0.20(-0.97 ~ 1.38)

异质性检验: $\chi^2 = 22.92$ $P < 0.000 1$; $I^2 = 91\%$ 总效应显著性检验: $Z = 0.34$ $P = 0.73$

性分析中,纳入因乳腺癌组 \bar{x} 与 SD 原始数据可能有误而被排除的文献^[20]后,或分别排除权重最高^[11,16]及最低^[9]的文献,最终结果仍显示两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。乳腺癌患者与健康对照组血清 TK1 阳性率对比的分析中,将权重最低且健康对照组中阳性率为 0 的研究^[16]排除后,两组比较差异仍有统计学意义。

乳腺良性疾病患者与健康对照组血清 TK1 水平相关性分析中,分别排除权重最高^[22]及最低且与其他研究结果不一致^[9]的文献,两组比较差异仍有统计学意义。

乳腺癌患者淋巴结转移情况及不同分期与血清 TK1 水平相关性分析因纳入研究数量较少,故未进行敏感性分析。

2.4 发表偏倚的评估 作为一种观察性研究,Meta 分析在各步骤中均可能产生一定偏倚,发表偏倚是其中较为常见的。本研究通过漏斗图法及 Egger's 线性回归检验评估发表偏倚:① 乳腺癌患者与乳腺良性疾病患者血清 TK1 水平相关性分析显示漏斗图对称性较好,且 Egger's 线性回归检验提示 $P = 0.846$,故存在发表偏倚可能性较小;而其血清 TK1 阳性率对比的纳入研究过少,故未进行分析。② 乳腺癌患者与健康对照组血清 TK1 水平相关性分析的漏斗图对称性较差,且 Egger's 线性回归检验提示 $P = 0.015$,提示可能存在发表偏倚。乳腺癌患者与健康对照组血清 TK1 阳性率对比的漏斗图对称性较差,可能存在发表偏倚;因其纳入研究较少,故未进行 Egger's 线性回归检验分析。③ 乳腺良性疾病患者与健康对照组血清 TK1 水平相关性分析的漏斗图对称性较差,Egger's 线性回归检验提示 $P = 0.008$,提示可能存在发表偏倚。④ 乳腺癌患者淋巴结转移情况及不同分期与血清 TK1 水平相关性分析纳入的研究较少,故未进行漏斗图及 Egger's 线性回归检验分析。

3 讨论

乳腺疾病是目前女性较为多见的一大类疾病,其中乳腺癌是较为常见且发病率日渐上升的恶性肿瘤之一。TK 是嘧啶代谢循环中的关键酶之一,能够催化脱氧胸苷转化为脱氧-1-磷酸胸苷酸,提供 DNA 合成所需的原料,是评估细胞增殖活性的重要指标^[24]。有研究^[25-26]表明,TK1 检测适用于临床肿瘤的治疗效果监测和预后评估,以及对健康人群发生恶性肿瘤风险的早期预测和筛查。

Meta 分析是通过多个不同研究的数据的合成以便重新进行更大样本的分析^[27-28],但是由于 Meta 分析本身属于观察性研究,故其结果可能会受到偏倚、混杂等因素的影响^[29]。对于重复发表收录或资料雷同的研究,本研究只保留其中质量最好的,并且严格按照文献纳入及排除标准,剔除数据不完整以及设计不合格的研究,因此无明显选择偏倚。同时,本研究也有一定的局限性:① 乳腺癌的具体病理分型及分级分期的原始研究数据较少,这样就可能存在一定的偏倚,导致本研究的结果受到一定程度的影响。② 因不同研究对于测量 TK1 水平的实验方法、仪器等可能不完全一致,研究结论的普遍性也会受到一定程度的影响。③ 在有关发表偏倚的评估方面,因漏斗图评估发表偏倚属于定性研究,其结论受研究者的主观影响较大^[30],且漏斗图原则上需要 5 个研究以上才能进行^[31],故本文部分分析未采用漏斗图评估发表偏倚。由于 Egger's 线性回归检验^[32]属于定量分析,因此本研究还采用了 Egger's 线性回归检验评价发表偏倚的影响,以弥补漏斗图的不足。

本研究通过 Meta 分析对纳入文献进行了综合定量评价,Meta 分析结果提示:血清 TK1 在乳腺癌患者与乳腺良性疾病患者及健康人群之间均存在差异,其水平具有一定的鉴别意义;而对评估乳腺癌患者中是否存在淋巴结转移以及判断分期的参考价值较低。此外,本研究显示,有关血清 TK1 水平与乳腺疾病关系的临床研究的方法学质量仍有待提高,应当进一步开展大样本的高质量研究以进一步了解其与乳腺疾病的关系及临床应用价值,本研究建议相关方面的研究应重点关注以下几点:① 详细报告各组研究对象的纳入标准,同时保证良好的组间可比性以减少选择偏倚;② 详细报告所采用的实验室检查手段,以便比较因不同实验室仪器、试剂等客观因素导致的差异;③ 进一步评估不同亚组差异,如不同类型乳腺癌、不同分级分期乳腺癌、不同类型乳腺良性疾病;④ 重视临床试验阴性结果的报告,以减少发表偏倚。

参考文献

- [1] 安晓静,刘冲,石群立. 细胞质胸苷激酶在乳腺癌组织中的表达意义[J]. 诊断学理论与实践, 2009, 8(5): 543-4.
- [2] Chen Y L, Eriksson S, Chang Z F, et al. Regulation and functional contribution of thymidine kinase 1 in repair of DNA damage [J]. J Biol Chem, 2010, 285(35): 27327-35.
- [3] Jeong M H, Jin Y H, Kang E Y, et al. The modulation of radiolo-

- gy-induced cell death by genistein in K562 cells: Activation of thymidine kinase 1 [J]. *Cell Res*, 2004, 14(4): 295–302.
- [4] Nisman B, Allweis T, Kaduri L, et al. Serum thymidine kinase 1 activity in breast cancer [J]. *Cancer Biomark*, 2010, 7: 65–72.
- [5] Chen Y, Ying M, Chen Y, et al. Serum thymidine kinase 1 correlates to clinical stages and clinical reactions and monitors the outcome of therapy of 1 247 cancer patients in routine clinical settings [J]. *Int J Clin Oncol*, 2010, 15(4): 359–68.
- [6] 吴怡春, 徐笑红, 张毅敏, 等. 血清 TK1 水平变化在恶性肿瘤诊疗转归过程的检测作用 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2008, 18(6): 1122–3, 1144.
- [7] Sherley J L, Kelly T J. Regulation of human thymidine kinase during the cell cycle [J]. *J Biol Chem*, 1988, 263(17): 8350–8.
- [8] The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [EB/OL]. <http://handbook.cochrane.org/>. 2011, 3.
- [9] 李艳, 张平安, 邹力, 等. 免疫印迹法测定乳腺肿瘤患者胸苷激酶 [J]. *中华检验医学杂志*, 2000, 23(6): 334–6.
- [10] 袁子育, 刘晓安, 凌立君, 等. 血清胸苷激酶 1 对乳腺癌辅助诊断及术后化疗效果评估的意义 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2010, 30(7): 1002–4.
- [11] 关弘. 胸苷激酶 1 检测对乳腺癌辅助诊断及化疗效果评估的意义 [J]. *海南医学院学报*, 2011, 17(6): 728–30.
- [12] 伍启康, 雷兰芳, 黄燕婷, 等. 血清胸苷激酶 1 水平的变化在乳腺癌诊断和治疗的应用价值 [J]. *国际医药卫生导报*, 2011, 17(20): 2546–8.
- [13] 黄惠, 罗燕玲. 血清胸苷激酶 1 水平在乳腺癌术后疗效评估中的作用 [J]. *检验医学*, 2011, 26(2): 79–81.
- [14] 吴迎, 周庆华, 王天翔, 等. 血清胸苷激酶 1 (TK1) 在乳腺疾病中的表达 [J]. *求医问药*, 2012, 10(6): 296–8.
- [15] 黄志恒. 胸苷激酶 1 (TK1) 在乳腺癌中的临床意义的研究 [D]. 山东大学, 2012: 37.
- [16] 陶晓军, 陈规明, 冯晓鸿, 等. 血清 TK1、TPS、CA15-3 联合检测在乳腺诊断中的临床价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(16): 1943–4, 1946.
- [17] 刘道同. 乳腺浸润性导管癌血清胸苷激酶 1 表达及其临床病理特征的关系 [J]. *中国基层医药*, 2012, 19(21): 3226–7.
- [18] 陈曲波, 黎翠翠, 赵蓉, 等. 血清胸苷激酶 1 在乳腺癌诊治中的应用 [J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(5): 728–30.
- [19] 李斌, 曹剑霞, 成红霞. 血清 TK1 含量在乳腺癌患者中的变化及临床意义 [J]. *放射免疫学杂志*, 2012, 25(5): 587–8.
- [20] 肖庆, 韦庆文, 蓝宇萍. VEGF 与 TK1 的检测对乳腺癌的诊断价值 [J]. *淮海医药*, 2012, 30(5): 392–3.
- [21] 陈飞宇, 唐利立. S-TK1 在乳腺癌患者中检测的意义及其与预后的关系 [J]. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(6): 637–41.
- [22] 单治, 孙肖伟. 乳腺癌患者血清 TK1 含量变化的临床分析 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2013, 13(1): 265–6.
- [23] 高文, 聂青松, 王永斌. 乳腺癌患者血清细胞质胸苷激酶检测的临床意义 [J]. *放射免疫学杂志*, 2013, 26(1): 88–9.
- [24] Zhang F, Li H, Pendleton A R, et al. Thymidine kinase 1 immunoassay: a potential marker for breast cancer [J]. *Cancer Detect Prev*, 2001, 25: 8–15.
- [25] Underwood J C E. *General and systematic pathology with student consult online access(paperback)* [M]. 4th ed. London: Churchill Livingstone, 2004: 410–32.
- [26] Kawanishi S, Hiraku Y, Pinlaor S, et al. Oxidative and nitrate DNA damage in animals and patients with inflammatory diseases in relation to inflammation-related carcinogenesis [J]. *Biol Chem*, 2006, 381(4): 365–72.
- [27] Borenstein M, Rothstein H. *Comprehensive meta-analysis: a computer program for research synthesis* [M]. New Jersey: Biostat, 1999: 1–297.
- [28] Light R J. Accumulating evidence from independent studies: what we can win and what we can lose [J]. *Stat Med*, 1987, 6(3): 221–8.
- [29] 孙晨宇, 刘从云, 周秦. 尼美舒利治疗汉族人群类风湿关节炎的疗效和不良反应的 Meta 分析 [J]. *临床合理用药*, 2009, 2(7): 20–3.
- [30] Villar J, Piaggio G, Carroli G, et al. Factors affecting the comparability of meta-analyses and largest trials results in perinatology [J]. *J Clin Epidemiol*, 1997, 50(9): 997–1002.
- [31] 刘续宝, 王素萍. *临床流行病学与循证医学* [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 104.
- [32] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. *Br Med J*, 1997, 315(7109): 629–34.

The correlation of TK1 and breast disease among Chinese: a Meta-analysis

Sun Chenyu, Wang Benzhong, Pei Jing, et al

(Dept of Breast and Thyroid Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To evaluate the correlation of TK1 and breast disease among Chinese by Meta-analysis. **Methods** Related studies were collected by retrieving literatures in PubMed, CNKI, Vip and Wanfang Databases. In addition, searching related literatures on the internet (www.baidu.com and scholar.google.com) and tracing back literatures were also carried out. The correlation was evaluated by Risk Ratio (RR) and Standard Mean Difference (SMD). Fixed or random effect models were selected to analyze the data, based on the heterogeneity tested by chi-square test. Publication bias was assessed by funnel plot and Egger's test afterwards. Egger's tests were conducted with STATA 10.0 software. Other statistical analyses were conducted with Review Manager 5.1.

非创伤性股骨头坏死组织中 Ezrin 表达的相关性研究

罗正亮 李旭 尚希福

摘要 目的 探讨非创伤性股骨头坏死局部组织中 Ezrin 表达的变化及其临床意义。方法 采用免疫组化法和逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 对 38 例非创伤性股骨头坏死 (实验组) 和 16 例股骨颈骨折 (对照组) 组织中 Ezrin 的表达情况进行检测。结果 实验组中 Ezrin mRNA 表达水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。同时非创伤性股骨头坏死中 Ezrin 表达水平与性别、年龄、体重指数 (BMI)、职业及病因无关, 但与疾病分期有关。结论 Ezrin 可能参与非创伤性股骨头坏死的发病过程, 并可能起着重要调控作用。

关键词 非创伤性股骨头坏死; Ezrin; 相关性

中图分类号 R 681.22

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)06-0826-04

非创伤性股骨头坏死主要发生于 30~50 岁的成年人, 其男女发病率比约为 2.4:1, 是一种慢性的、致残性的疾病, 并最终导致关节塌陷、继发性关节炎, 常需要采用全髋关节置换术治疗^[1]。目前公认的发病因素主要包括: 激素、酒精以及某些特发性因素^[2], 然而对于其发病机制现主要集中在血管内皮细胞活性、骨髓间质干细胞分化能力方面的研究^[3-4]。Ezrin 蛋白是 ERM (ezrin/radixin/moesin) 蛋白家族成员之一, 是膜细胞骨架连接蛋白, 其分子长度为 585 个氨基酸, 相对分子质量约为 81 ku^[5]。

2014-02-17 接收

基金项目: 安徽省教育厅自然科学基金 (编号: KJ2013A160); 安徽省自然科学基金 (编号: 11040606Q10)

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院骨二科, 合肥 230001

作者简介: 罗正亮, 男, 硕士研究生;

尚希福, 男, 博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者,

E-mail: shangxifu@163.com

目前研究^[6-7]表明 Ezrin 蛋白在维持细胞极性、细胞活性、信号传导以及增殖、分化和凋亡以及血管生成等方面发挥重要的调控作用。尚未有相关文献报道在非创伤性股骨头坏死中 Ezrin 是否有特异性改变, 该研究旨在初步探讨非创伤性股骨头坏死局部组织中 Ezrin 表达的变化及其临床意义, 为非创伤性股骨头坏死的分子调控机制研究提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2011 年 10 月~2012 年 12 月在安徽医科大学附属省立医院骨科行全髋关节置换术切取的股骨头标本 54 例。结合影像学、临床症状诊断明确的非创伤性股骨头坏死 38 例作为实验组, 其中男 24 例, 女 14 例, 年龄 29~67 岁, 平均 51 岁; 按 Ficat 分期分为 III 期 11 例, IV 期 27 例; 服用激素者 20 例, 酗酒者 11 例, 原因不明者 7 例。诊断明确的新鲜股骨颈骨折 16 例作为对照组, 并排除心血管及免疫系统疾患, 无服用激素史以及烟酒嗜好患者。股骨头经冠状面对半切开后, 于坏死区与健存区之间的移行区取材, 一部分置于含 RNA 保存液的冻存管中, 然后迅速转入 -80 °C 冰箱中冻存备用, 另外一部分经 4% 中性福尔马林溶液固定, 13% 乙二酸四乙酸二钠脱钙后做成石蜡块备用。两组患者的一般临床特征对比差异无统计学意义。

1.2 主要试剂 鼠抗人 Ezrin 单克隆抗体 (美国 Sigma 公司); 山羊抗鼠 IgG-HRP、SP 免疫组化试剂盒、DAB 染色试剂盒 (北京中山金桥生物科技有限公司); 逆转录-聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 试剂盒 (日本

Results 15 studies were selected. Meta-analysis showed that the statistical differences of serum TK1 level between and breast cancer, benign breast disease and healthy people were significant, while it was insignificant between the group of lymph node metastasis and non-metastasis group, as well as the different stages. **Conclusion** Serum TK1 is useful for evaluating breast cancer and benign breast disease, whereas it might not be useful to predict the lymph node metastasis and different stage of breast cancer. However, we assume that not all studies were collected and the collected ones are of low methodological quality. Thus, high quality research with large samples and multi-centers are needed to further the knowledge of the application of TK1 to the breast disease.

Key words thymidine kinase 1; breast disease; breast cancer; Meta-analysis; TK1