

肝癌组织中 COX-2 蛋白表达及其与临床病理关系的 Meta 分析

于 洋,张翠萍,王淑霞,连慧芬
(青岛大学附属医院,山东 青岛 266000)

摘 要:[目的] 通过 Meta 分析评价环氧化酶-2(COX-2)在肝癌中的表达及其与临床病理特征间的关系,以期寻找肝癌早期诊断、化学预防及治疗的新型分子靶点。[方法] 通过检索 CNKI、万方、Cochrane 图书馆、PubMed 等数据库,搜集从建库至 2016 年 10 月国内外公开发表的有关 COX-2 在肝癌中表达的病例对照研究,纳入采用免疫组化法检测 COX-2 蛋白,并将染色范围及染色强度相结合评估其表达水平,且 NOS 评分量表 ≥ 5 分的高质量研究。应用 RevMan5.3 进行系统评价及异质性分析,计算合并 OR 及 95%CI,对存在异质性的研究进行亚组分析以探讨其来源,应用 Stata12.0 绘制漏斗图及 Egger 回归方程评估有无发表偏倚。[结果] 共有 21 篇文献纳入本次系统评价,Meta 分析结果显示:COX-2 在肝癌组中的表达高于正常组 (OR=15.69,95%CI:9.73~25.32, $P<0.00001$),COX-2 在癌旁组中的表达高于正常组 (OR=9.47,95%CI:4.70~19.10, $P<0.00001$),COX-2 在高分化肝癌组的表达高于中-低分化组 (OR=1.97,95%CI:1.43~2.72, $P<0.0001$),差异均具有统计学意义。在 COX-2 与性别、肿瘤大小、TNM 分期等其他 9 项肝癌临床病理特征关系的比较中,各组间差异并无统计学意义。[结论] COX-2 在肝癌中表达增高,且主要在肝癌发生的早期阶段而非进展阶段发挥作用,COX-2 有望成为肝癌早期诊断、化学预防及治疗的新型分子靶点。

关键词:环氧化酶-2;肝癌;临床病理学;分化程度;Meta 分析

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2017)11-0915-10

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2017.11.A014

COX-2 Protein Expression and Its Relation to Clinicopathological Features of Hepatocellular Carcinoma: A Meta Analysis

YU Yang,ZHANG Cui-ping,WANG Shu-xia,et al.

(The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

Abstract: [Purpose] To evaluate the expression of COX-2 protein in hepatocellular carcinoma (HCC) and its relation to clinicopathologic features by Meta-analysis. [Methods] The published case-control studies about COX-2 expression in HCC were retrieved by searching CNKI, Wanfang, Cochrane library and PubMed database before October 2016. Studies were considered to be high quality if the NOS-scale score was 5 or more, including the researches by using immunohistochemical method to determine COX-2 and those by synthesizing staining range and staining intensity to evaluating expression level. Statistical heterogeneity evaluation and systematic review was performed by Revman 5.3, merged odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) were calculated, subgroup analysis was performed to investigate the sources of heterogeneity. Publication bias was investigated through funnel plots and Egger's regression model by Stata 12.0. [Results] A total of twenty-one studies were enrolled for systematic valuation. The expression level of COX-2 in HCC tissues was significantly higher than that in normal tissues (OR=15.69, 95%CI:9.73~25.32, $P<0.00001$); significant differences were tested between cancer adjacent tissues and normal tissues (OR=9.47, 95%CI:4.70~19.10, $P<0.00001$). The expression level of COX-2 in well differential HCC was higher than that in moderate-poor differentiation group (OR=1.97, 95%CI:1.43~2.72, $P<0.0001$); but no significant differences were found in different gender, tumor sizes, tumor stages and other clinicopathologic features. [Conclusion] There is over-expression of COX-2 in HCC, COX-2 may play a role in the early stage of hepatocarcinogenesis, but not advanced stage. The results indicate that COX-2 might be used as a new molecular target for early diagnosis, chemoprevention and treatment of HCC.

Key words: cyclooxygenase-2; hepatocellular carcinoma; clinicopathology; differentiation degree; Meta-analysis

收稿日期:2017-02-08;修回日期:2017-03-22

通讯作者:张翠萍, E-mail: rose201001@126.com

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一,2012年全球肝癌新发病例数78.3万,死亡数74.6万,分别位居全球恶性肿瘤第5位及第3位^[1]。我国是乙肝大国,肝癌严重危害着我国人民的生命健康,陈万青等^[2]报道,2012年中国肝癌发病数达36.6万,死亡数32.1万,分别占全球47%与43%,其发病率在我国高居第3,而死亡率仅次于肺癌位居第2。肝癌起病隐匿,早期没有临床症状或症状不明显,常常为患者所忽视,一旦发现则进展迅速,大多数患者确诊时已达晚期,失去了最佳治疗时机。手术切除是目前肝癌的首选治疗方法^[3],但El-Serag等^[4]报道美国肝癌根治性切除率不到1%(肝移植除外),另有报道,肝癌根治性切除术后5年转移复发率高达61.5%^[5]。肝癌早期发现困难,手术切除率低,术后复发率高,总体预后差,因此探寻肝癌早期诊断、预防及治疗的新途径具有重要意义。

环氧合酶(cyclooxygenase, COX)又称前列腺素过氧化物合成酶,是催化花生四烯酸合成内源性前列腺素的关键酶。环氧合酶有两种同工酶:COX-1为结构型,参与血小板聚集、胃黏膜血流调节等多种正常生理功能;而COX-2为诱导型,在细胞因子、内毒素、致癌物质等刺激下产生,参与机体各种病理生理过程^[6]。近年来研究发现:COX-2在人类多种恶性肿瘤及其癌前病变中呈现过度表达,提示COX-2可能在恶性肿瘤的癌变及演进过程中发挥重要作用。现阶段,国内外大多数研究结论支持COX-2在肝癌组织中呈现高表达,但关于COX-2表达与肝癌发生、发展的关系仍存在一定争议。Koga^[7]、Bae等^[8]研究发现COX-2在肝癌中的表达水平与组织分化程度有关:COX-2在高分化肝癌中的表达水平明显高于中分化及低分化组,提示COX-2在肝癌形成的早期阶段发挥作用。然而,Sung等^[9]则发现COX-2蛋白的表达在高分化与低分化肝癌中并无明显差异,这与Morinaga等^[10]在mRNA水平的研究结论一致。另外,Tang等^[11]研究发现COX-2在多发结节、微卫星灶、静脉侵犯及Ⅲ、Ⅳ期肝癌组织中呈高表达,故认为,COX-2与肝癌的进展及恶性行为有关。由于各项研究中COX-2检测方法或是免疫组化结果评价标准不尽相同,可能对结论产生一定的影响,故本研究通过纳入应用免疫组化法检测COX-2表达,并

将染色范围及染色强度两者相结合进行评估的高质量研究,运用Meta分析的方法对资料进行合并分析,以期探寻肝癌早期诊断、化学预防及治疗的新型分子靶点,为临床实践提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过计算机检索CNKI、万方、Cochrane图书馆、PubMed等数据库,收集国内外公开发表过的有关COX-2在肝癌中表达的病例对照研究。文献检索时间均从建库至2016年10月。中文检索词为环氧合酶-2、环氧合酶-2、肝癌、表达、临床病理特征、分化等,英文检索词为Cyclooxygenase-2、COX-2、hepatocellular carcinoma、HCC、liver cancer、cirrhosis、chronic hepatitis、expression、clinicopathological feature、differentiation等。采用主题词、关键词相结合并辅以文献追溯的方法进行检索,共检出相关文献446篇。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准

①国内外公开发表过的关于COX-2蛋白在肝癌组织中表达的病例对照研究;②免疫组化法检测COX-2蛋白,并将细胞染色范围以及染色强度相结合,计算免疫组化总得分评估其表达水平;③研究对象来源于手术切除并经病理证实的HCC组织,正常肝组织来源于肝血管瘤和(或)肝外伤切除组织;④纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)≥5分;⑤可获取全文,原始数据提供阳性表达率或免疫组化总得分,采用 t 检验或 χ^2 检验进行分析;⑥文献语种:英文或中文。

1.2.2 排除标准

①研究目的或研究设计方案不符合本次Meta分析要求;②采用逆转录PCR法、Western-blot、免疫组化图像分析法、流式细胞学检测方法检测COX-2的研究;③未提供明确的免疫组化评分方法,或仅以阳性细胞染色范围或染色强度其中之一作为判断标准;④NOS评分量表<5分者;⑤无法获取全文或研究数据不完整;⑥重复文献、综述类文献、会议文章、动物实验。

1.2.3 文献筛选、资料提取及质量评价

由两名评价员根据纳入与排除标准独立进行文

献筛选及相关资料的提取,并交叉核对。采用 NOS 评分量表对各项研究的方法学质量从以下方面进行评估:①病例的定义及诊断是否恰当;②病例的代表性;③对照无相关疾病及是否为社区对照;④是否对重要的混杂因素进行了校正;⑤暴露的确定及是否采用盲法;⑥病例和对照的调查方法是否相同;⑦无应答率。总分共 10 分(其中第 3、4、5 项为 2 分),评分 ≥ 5 分为高质量文献。上述过程如遇分歧则通过讨论或咨询第三方协助解决。

1.3 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 统计软件进行定量合并:二分类资料计算比值比(odds ratio, OR)及 95% 可信区间(confidence interval, CI)作为效应量;定量资料则计算加权平均差(weighted mean difference, WMD)。采用 χ^2 检验对各研究进行异质性检验,以 I^2 评价异质性的程度,检验水准 $\alpha=0.10$;若 $I^2 \leq 50\%$, $\alpha \geq 0.10$,则各研究间同质性较好,采用固定效应模型进行 Meta 分析;若 $I^2 > 50\%$, $\alpha < 0.10$,则各研究间异质性较高,对可能导致异质性的因素进行亚组分析探讨其潜在来源,若仍无法找到异质性来源,则采用随机效应模型计算。剔除小样本研究及比较不同效应模型下的合并 OR 值,进行敏感性分析以期降低研究间的异质性。应用 Stata 12.0 软件绘制漏斗图,并通过 Egger's test 检验漏斗图的对称性(若 $P \geq 0.05$,则视为不存在发表偏倚)。当各独立研究间存在发表偏倚时,应用剪补法进行修正,若前后结论一致,则说明发表偏倚对研究结论影响较小。

2 结果

2.1 研究资料基本情况

共检索出相关文献 446 篇,按照纳入与排除标准进行筛选,最终共有 21 篇文献^[12-32]入选本次 Meta 分析,共包括肝癌 1385 例。文献筛选流程见图 1 (Figure 1),纳入研究的基本信息及质量评分见表 1 (Table 1)。

2.2 COX-2 在肝癌和正常肝组织中表达的比较

共纳入 12 篇相关文献,各研究间不存在异质性($P=0.43$, $I^2=1\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。肝癌组 COX-2 阳性表达率 71.7%(505/704),正常组织为 12.5%(22/176),合并效应量 OR=15.69 (95% CI: 9.73~25.32, $P<0.00001$),COX-2 在肝癌组织中表达显著增高,差异有统计学意义(Figure 2)。

2.3 COX-2 在癌旁组织和正常组织中表达的比较

共纳入 8 篇相关文献,各研究间不存在异质性($P=0.24$, $I^2=23\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。癌旁组 COX-2 阳性表达率 46.5%(121/260),正常组为 7.9%(9/114),合并效应量 OR=9.47 (95% CI: 4.70~19.10, $P<0.00001$),COX-2 在癌旁组织中的表达显著高于正常组织,差异有统计学意义(Figure 3)。

2.4 COX-2 在不同分化程度的肝癌组织中表达的比较

共纳入 15 项研究,各研究间不存在异质性($P=0.23$, $I^2=20\%$),采用固定效应模型进行分析,将 Edmondson 病理分级中的 I、II 级视为高分化,III、IV

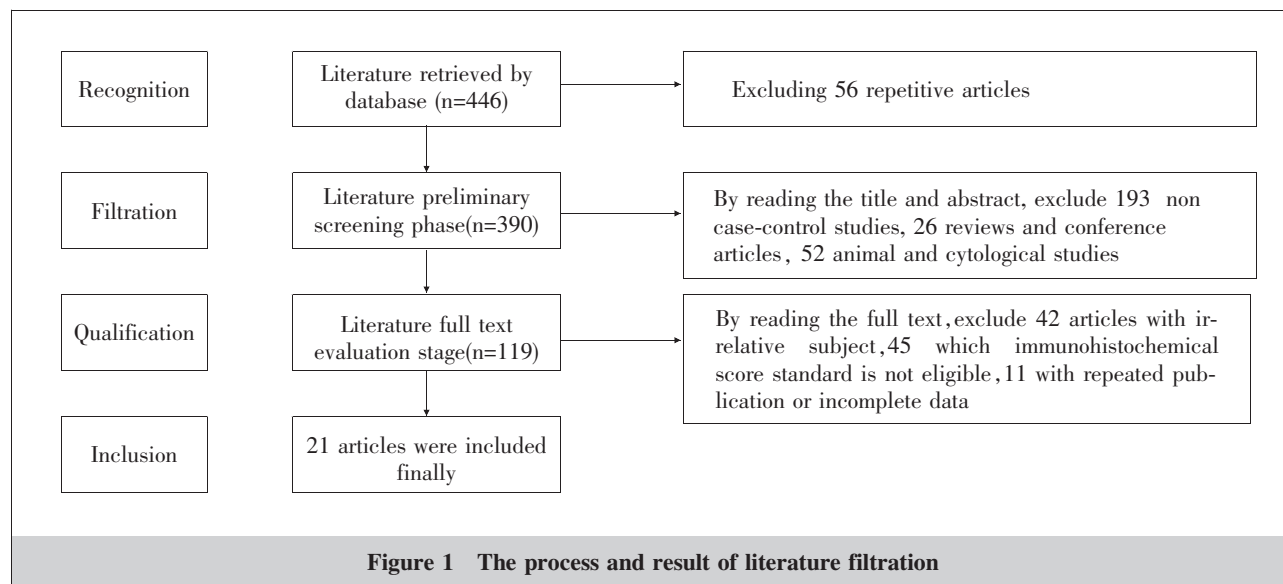


Table 1 Basic characteristics of 21 included studies in Meta analysis

No.	Study	Year	Journal	NOS score	Number	Time range	Blind	Pathology grade
1	Zuo ZH ^[12]	2004	Dissertation	6	38	2002.1~2004.1	ND	Japanese Liver Cancer Group
2	Qi YL ^[13]	2007	Chinese Journal of Immunology	6	30	2004~2006	ND	Edmondson
3	Liang X ^[14]	2010	World Chinese Journal of Digestology	6	59	2007.3~2010.4	ND	Edmondson
4	Zhao Y ^[15]	2007	Dissertation	7	64	2007.1~2009.5	Double blind	ND
5	Zhang QP ^[16]	2013	Dissertation	7	58	2006.6~2009.6	Double blind	ND
6	Cheng BH ^[17]	2009	Dissertation	6	45	2008.9~2008.12	ND	ND
7	Guo J ^[18]	2006	Dissertation	6	105	1998.12~2000.12	ND	Edmondson
8	Cheng AS ^[19]	2004	Modern Pathology	5	23	ND	ND	Japanese Liver Cancer Group
9	Yang Y ^[20]	2011	Medical Oncology	6	63	2000.7~2003.7	ND	Edmondson
10	Zhang H ^[21]	2006	Dissertation	6	80	2002.6~2005.3	ND	Japanese Liver Cancer Group
11	Yu HC ^[22]	2008	Dissertation	7	52	2003.3~2004.9	Double blind	Japanese Liver Cancer Group
12	Liu DT ^[23]	2012	Dissertation	7	50	2006.1~2010.9	Double blind	Edmondson
13	Zhong LZ ^[24]	2007	Dissertation	6	68	1988~1997	ND	Edmondson
14	Qiu DK ^[25]	2001	Chinese Journal of Digestion	5	27	ND	ND	Japanese Liver Cancer Group
15	Zhao XL ^[26]	2008	Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology	6	145	1990.1~2000.12	ND	Edmondson
16	Kwon SH ^[27]	2012	Clinical & Molecular Hepatology	6	35	2003.10~2009.10	ND	ND
17	Rahman MA ^[28]	2001	Clinical Cancer Research	6	100	1989~1997	ND	ND
18	Elbassiouny AE ^[29]	2007	Medscape General Medicine	6	125	ND	ND	ND
19	Lu BH ^[30]	2015	Dissertation	6	57	2013.1~2014.4	ND	WHO group standard
20	Yang HJ ^[31]	2016	World Journal of Gastroenterology	7	116	2008.5~2011.5	ND	Edmondson
21	Peng L ^[32]	2005	Cancer Research on Prevention and Treatment	5	45	ND	ND	Japanese Liver Cancer Group

级视为中—低分化,Meta 分析结果显示:COX-2 在高分化肝癌中的表达高于中—低分化,差异具有统计学意义 (OR=1.97,95%CI:1.43~2.72, $P<0.0001$)(Figure 4)。

左朝晖^[12]、邱德凯^[25]、赵秀兰^[26]、Kwon^[27]计算免疫组化总得分后应用 t 检验进行分析,对以上研究进行定量资料的 Meta 分析:各研究间存在统计学异质性 ($P<0.00001$, $I^2=96\%$),采用随机效应模型分析示:COX-2 在高分化肝癌组中的表达高于低分化组,差异有统计学意义 (Mean Difference=1.66,95%CI:0.35~2.96, $P=0.01$)(Figure 5)。

以免疫组化总积分计算方式(范围+强度或范围×强度)为标准进行亚组分析:以 COX-2 免疫组化染色范围+染色强度计算总积分的 3 项研究(左朝晖^[12]、邱德凯^[25]、Kwon^[27]) 间不存在统计学异质性(异质性检验示: $P=0.94$, $I^2=0\%$),进行合并比较:Mean Difference = 2.18,95%CI=1.75~2.61, $P<0.00001$,差异具有显著统计学意义。亚组间差异的检验示: $P<0.00001$, $I^2=97.0\%$,表明各研究间的异质性来源于免疫组化总积分计算方式的不同(Figure 6)。

2.5 COX-2 表达与肝癌患者其他临床病理特征间关系的 Meta 分析

对 COX-2 与性别、肿瘤大小、TNM 分期、有无肝硬化、血管侵犯等 9 项临床病理特征间关系的 Meta 分析结果显示,各组间的差异均无统计学意义(Table 2)。

2.6 敏感性分析

在各组研究中分别剔除小样本量研究,结果显示所得到的合并 OR 值与剔除前结果极为接近,说明本次研究结果可靠;在无明显异

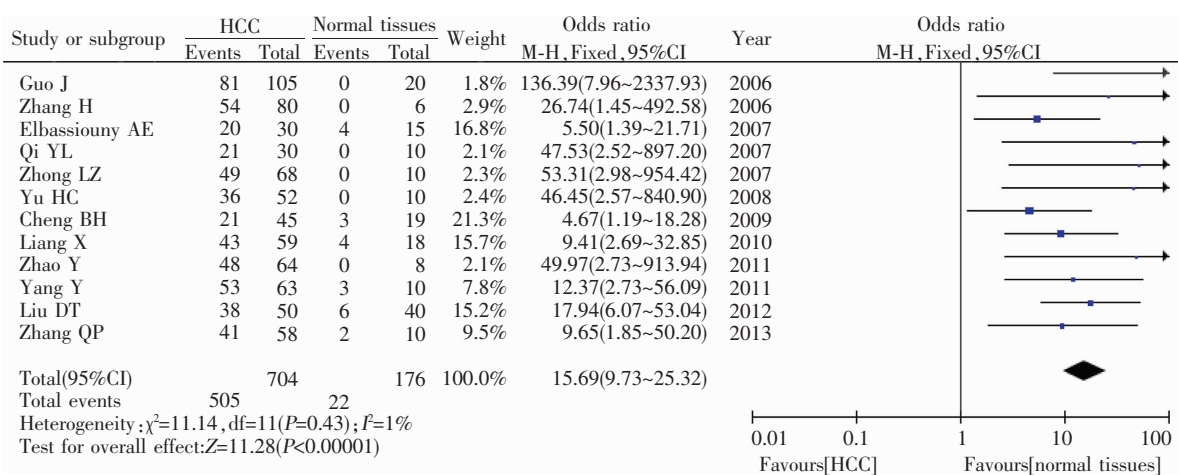


Figure 2 Forest plot of COX-2 expression in HCC and normal tissues

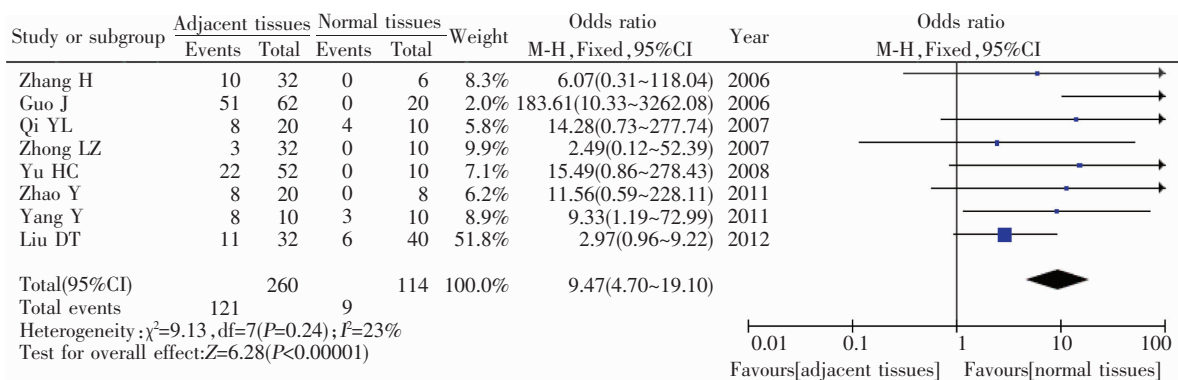


Figure 3 Forest plot of COX-2 expression in adjacent non-cancerous tissues and normal tissues

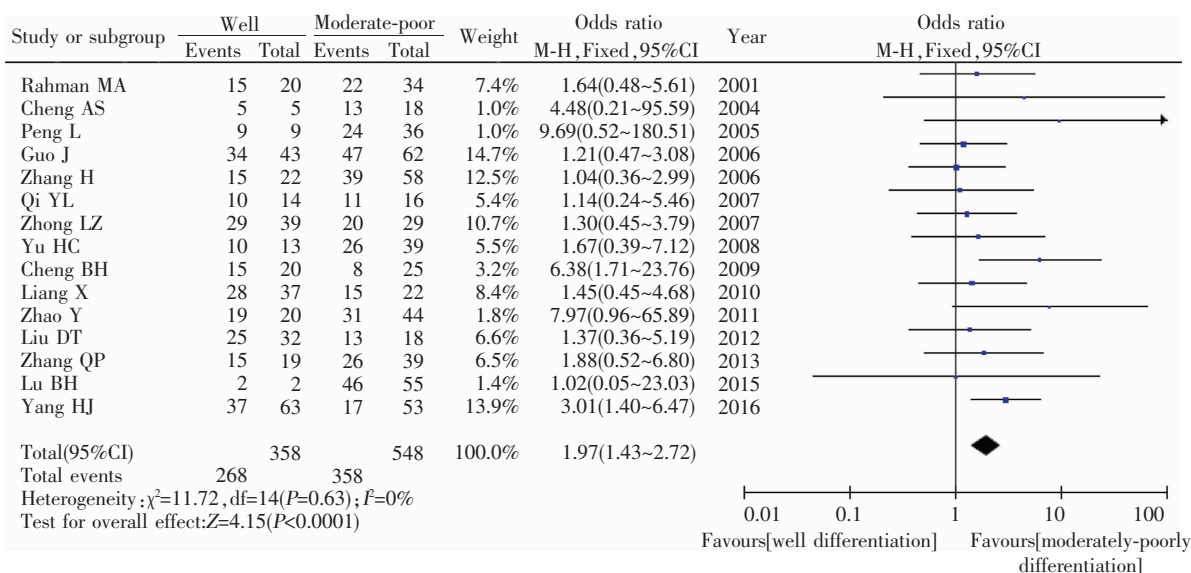


Figure 4 Forest plot of COX-2 expression in well and moderately-poorly differentiated HCC

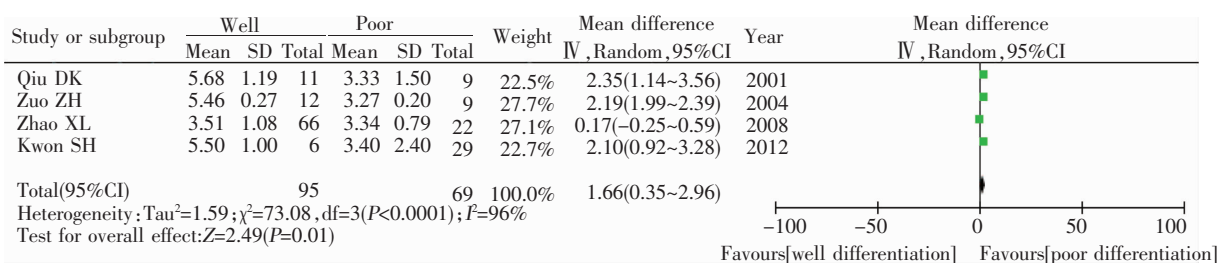


Figure 5 Forest plot of COX-2 expression in well and poorly differentiated HCC with quantitative data

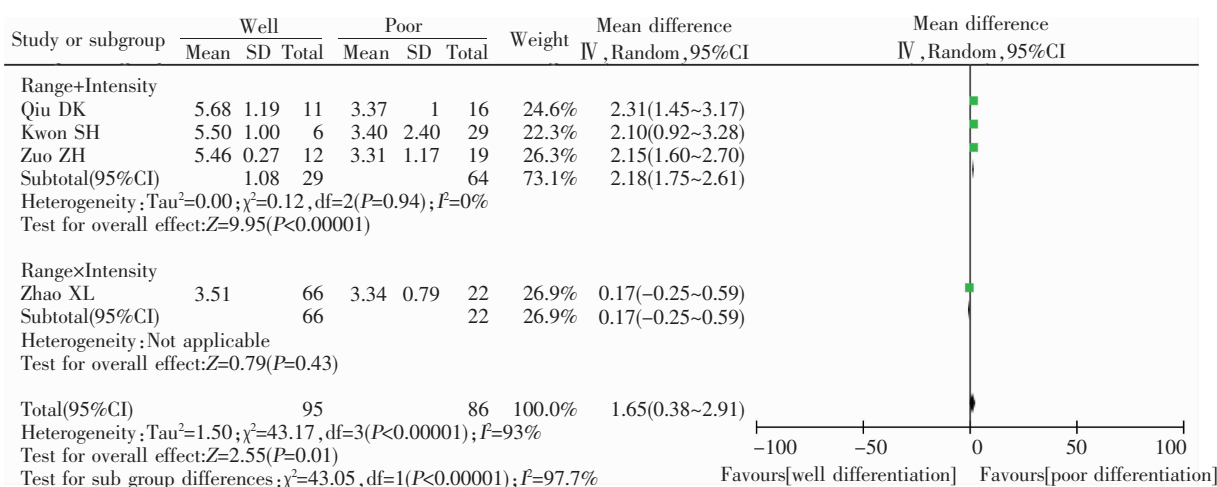


Figure 6 Subgroup analysis of COX-2 expression in well and poorly differentiated HCC

质的研究组中, 分别采用固定效应模型和随机效应模型估计其合并 OR 值, 两者结果非常接近, 说明本次研究结果可靠。

2.7 发表偏倚

在关于 COX-2 在肝癌及正常组织中表达比较的 Meta 分析中, 共纳入 12 项研究, 应用 Stata12.0 软件绘制漏斗图显示左下角缺失 (Figure 7), Egger 直线回归法检验漏斗图对称性, 支持存在发表偏倚

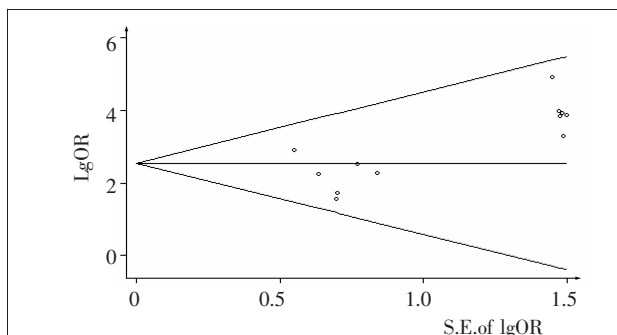


Figure 7 Funeral plot of COX-2 expression in HCC and normal tissues

($t=3.13$, $P=0.011$)。进一步使用剪补法修正: 增加 4 项小样本研究后, 合并效应量 $OR=10.314$ (95%CI: 6.456~16.478, $P=0.000$), 两组差异仍具有统计学意义, 表明发表偏倚对本组 Meta 分析结果影响较小。其余研究组间 Egger's 检验 P 值均 >0.05 , 表明不存在发表偏倚。

3 讨论

作为催化花生四烯酸转化为前列腺素的关键酶, COX-2 不仅在炎症反应中发挥重要作用, 近年来大量研究表明^[33], COX-2 在结直肠腺瘤及腺癌、胃黏膜不典型增生及胃癌、胰腺癌、食管癌等人类多种癌前病变及恶性肿瘤中均呈现过度表达, 流行病学研究则发现非甾体类抗炎药的应用可以减少家族性腺瘤性息肉病患者息肉的数量和体积, 降低结直肠癌、乳腺癌和肺癌的发病率^[34]。现阶段的研究发现 COX-2 在肿瘤发生发展中的作用可能有以下几点^[35]: ①刺激

Table 2 Meta analysis of the relationship between COX-2 and the clinical pathological features of HCC

Clinicopathological features	Study number	Proportion	Heterogeneity test	Effect model	OR	95% CI	P	Statistical significance
Gender	6	Male 325 Female 82	$P=0.94, I^2=0\%$	Fix	0.92	0.52~1.63	0.77	No
Tumor diameter	8	>5cm 289 <5cm 183	$P=0.24, I^2=24\%$	Fix	1.05	0.68~1.61	0.83	No
Cirrhosis	5	Yes 242 No 108	$P=0.63, I^2=0\%$	Fix	0.95	0.55~1.62	0.84	No
Vascular invasion	7	Yes 184 No 273	$P<0.0001, I^2=81\%$	Random	1.32	0.36~4.82	0.68	No
TNM stage	6	I、II 243 III、IV 166	$P=0.0001, I^2=80\%$	Random	1.06	0.29~3.85	0.93	No
HBsAg	5	(+)270 (-)77	$P=0.95, I^2=0\%$	Fix	1.43	0.79~2.57	0.23	No
AFP	4	>400 μ g/L 129 <400 μ g/L 126	$P=0.84, I^2=0\%$	Fix	1.68	0.89~3.17	0.11	No
Capsule	6	Yes 199 No 199	$P=0.70, I^2=0\%$	Fix	0.68	0.43~1.07	0.10	No
Tumor number	5	Multiple 104 Single 241	$P=0.08, I^2=52\%$	Random	1.38	0.59~3.23	0.45	No

肿瘤细胞增殖,抑制凋亡;②影响肿瘤的血管生成;③参与免疫抑制;④促进肿瘤侵袭转移;⑤参与多药耐药形成。特异性 COX-2 抑制剂的抗肿瘤效应已经在细胞学水平得到广泛验证:Cheng 等^[36]在肝癌细胞学水平发现,COX-2 特异性抑制剂 NS-398 以剂量依赖性方式抑制肝癌细胞增殖;Hu 等^[37]则发现在 COX-2 表达阳性的 HepG2 细胞,NS-398 可以通过降低 PGE2 水平来抑制其增殖。Kern 等^[38]在动物实验中也证实特异性 COX-2 抑制剂可以抑制肝癌生长。美国 FDA 已批准 400mg bid 的塞来昔布(celecoxib)用于治疗家族性腺瘤性息肉病(FAP),但因罗非昔布(rofecoxib)潜在的心血管危险性,目前特异性 COX-2 抑制剂尚未能进入临床抗癌药物研究,关于塞来昔布及其它不同结构的新型选择性 COX-2 抑制剂,尚需组织进一步的研究证实其安全性。目前,关于 COX-2 表达与肝癌发生、演进的关系,仍存在一定分歧,本研究遵循 Cochrane 系统评价原则,运用 Meta 分析的方法对临床资料进行定量合并,比较 COX-2 表达与肝癌及其临床病理特征间的相关性,以期临床工作提供循证学证据。

Meta 分析结果显示:COX-2 在肝癌中的表达水平明显高于正常组织,差异具有统计学意义,提示 COX-2 的过表达增加了肝癌的发病风险。另外,COX-2 在癌旁组织中的表达亦明显高于正常组织,

差异具有统计学意义,COX-2 在癌旁组织中呈现过表达,提示 COX-2 可能参与了癌基因的激活及恶性转化的过程,在癌前疾病向肝癌转化的早期阶段发挥作用,因此 COX-2 可作为肝癌高危人群的早期筛查及诊断的肿瘤标志。Giannitrapani 等^[39]研究发现 COX-2 在非酒精性脂肪性肝炎、慢性肝炎、肝硬化中的表达显著增高,Cheng 等^[40]则发现在慢性肝炎组织中 COX-2 的表达随肝纤维化程度的加重而增高,支持本研究的结论,但目前我国对 COX-2 在慢性肝病组织中的表达研究较少,这是需要进一步探讨的课题。在关于 COX-2 与肝癌分化程度比较的研究中,结果显示:高分化肝癌组织中 COX-2 的表达水平高于中-低分化组,差异具有统计学意义,关于 COX-2 在高分化肝癌组织中呈现高表达的原因可能有以下几点:①COX-2 表达受门静脉内各种因子调节,高分化肝癌主要由门静脉供血,而低分化肝癌主要由动脉供血,故呈相对低表达;②Koga 等^[41]研究发现靠近肝细胞的肝闰管细胞中 COX-2 表达阳性,而胆管上皮细胞中 COX-2 呈阴性,提示 COX-2 参与了肝细胞分化,COX-2 低表达代表着细胞表型偏离肝细胞;③有研究证实^[42],高分化肝癌中的转化生长因子 α (TGF- α)以及表皮生长因子受体(EGFR)表达增加,COX-2 受该系统激活呈现高表达,而在低分化肝癌中上述两种分子呈低表达,故 COX-2 表达水

平相应下降。Sugihara 等^[43]发现在同一瘤体中往往同时存在两种或以上不同分化程度的组织,随着恶性肿瘤的进展,低分化肝癌逐渐增大并取代高分化部分,因此,本研究结论表明:不同于结直肠癌,COX-2 主要在肝癌发生、发展的早期阶段而非进展期发挥作用,COX-2 有望成为肝癌早期诊断、化学预防及治疗的新型分子靶点应用于临床。

本研究的局限性:首先,所纳入研究的方法学质量普遍偏低:仅 4 篇文章的 NOS 量表评分达到 7 分,大多数研究均未提及在对照组的选择上是否控制了混杂因素。仅赵媛^[17]、张庆普^[18]、于宏川^[24]、刘东涛^[25]提及在肝癌组织病理分级或免疫组化染色评价过程中采用盲法。由于纳入研究的方法学质量普遍偏低,使得本研究结论的论证强度受到一定限制。其次,本次 Meta 分析所纳入研究均将免疫组化染色范围及染色强度相结合进行评价,在阳性细胞范围评分及结局判断指标上非常接近,但各研究间免疫组化总得分计算标准仍存在微小差异,无统一标准,故未能全部进行亚组分析,可能对本次系统评价的结果产生影响。第三,纳入文献有限,未纳入非中-英文文献,研究结果显示 COX-2 表达与患者性别、肿瘤大小、有无肝硬化、TNM 分期等肝癌临床病理特征间无显著性差异,可能与纳入文献数量较少有关。总之,尚需组织更多大规模、多中心、设计更为科学严谨的临床研究来进一步论证,为临床工作提供有力可靠的循证医学证据。

参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87.
- [2] Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2012[J]. 2016, 24(1): 1-8. [陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2016, 24(1): 1-8.]
- [3] Zuo CH. Selection of therapeutic methods for primary liver cancer [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2002, 11(9): 557-559. [左朝晖. 原发性肝癌治疗方法的选择[J]. 中国普通外科杂志, 2002, 11(9): 557-559.]
- [4] El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma[J]. Clin Liver Dis, 2001, 5(1): 87-107.
- [5] Tang ZY, Ye SL, Liu YK, et al. A decade's studies on metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res Clin Oncol, 2004, 130(4): 187-196.
- [6] Smith WL, Garavito RM, Dewitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthase (cyclooxygenase)-1 and -2[J]. J Biol Chem, 1996, 271(52): 33157-33160.
- [7] Koga H, Sakisaka S, Ohishi M, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in human hepatocellular carcinoma: relevance to tumor dedifferentiation [J]. Hepatology, 1999, 29(3): 688-696.
- [8] Bae SH, Jung ES, Park YM, et al. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in hepatocellular carcinoma and growth inhibition of hepatoma cell lines by a COX-2 inhibitor, NS-398[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(5): 1410-1418.
- [9] Sung YK, Hwang SY, Kim JO, et al. The correlation between cyclooxygenase-2 expression and hepatocellular carcinogenesis[J]. Mol Cell, 2004, 17(1): 35-38.
- [10] Morinaga S, Yamamoto Y, Noguchi Y, et al. Cyclooxygenase-2 mRNA is up-regulated in cirrhotic or chronic hepatitis liver adjacent to hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2002, 17(10): 1110-1116.
- [11] Tang TC, Poon RT, Lau CP, et al. Tumor cyclooxygenase-2 levels correlate with tumor invasiveness in human hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(13): 1896-1902.
- [12] Zuo ZH. Cyclooxygenase-2 expression in hepatocellular carcinoma and its regulation to tumor angiogenesis [D]. Changsha: Xiangya School of Medicine, Central South University, 2004. [左朝晖. 环氧合酶-2 在肝细胞癌中的表达及其对肿瘤血管生成的调节[D]. 长沙: 中南大学湘雅医学院, 2004.]
- [13] Qi YL, Fang YQ, Duan XM, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in primary hepatocellular carcinoma and its relationship with clinical pathological features [J]. Chinese Journal of Immunology, 2007, 23(11): 989-992. [齐亚灵, 方艳秋, 段秀梅, 等. 环氧合酶-2 在原发性肝细胞癌中的表达及其与 HCC 临床病理特征之间的关系 [J]. 中国免疫学杂志, 2007, 23(11): 989-992.]
- [14] Liang X, Hu YN, He SX, et al. Significance of COX-2 and C/EBP β expression in hepatocellular carcinoma[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2010, (28): 3040-3044. [梁熹, 胡雅楠, 和水祥, 等. COX-2 与 C/EBP β 在人肝细胞肝癌中的表达及其临床意义 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, (28): 3040-3044.]
- [15] Zhao Y. Expression of COX-2 and E-cadherin in hepatocellular carcinoma and its clinical significance [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2007. [赵媛. COX-2 及 E-cadherin 在原发性肝细胞癌中的表达及临床意义[D]. 郑州: 郑州大学, 2007.]

- [16] Zhang QP. Expression of cyclooxygenase-2,vascular endothelial growthfactor-C and CD44v6 in Hepatocellular carcinoma tissue [D]. Zhengzhou:Zhengzhou University, 2013. [张庆普. 肝细胞肝癌中 COX-2、VEGF-C 及 CD44v6 的表达与淋巴结转移及预后的关系 [D]. 郑州: 郑州大学,2013.]
- [17] Cheng BH. Expression of COX-2 and MMP-14 proteins in humanhepatocellular carcinoma and their relationship[D]. Wuhan:Huazhong University of Science and Technology, 2009. [程恒博. COX-2 和 MMP-14 蛋白在肝癌组织中的表达及关系[D].武汉:华中科技大学,2009.]
- [18] Guo J. Expression and signifiance of COX-2,Ki-67,survivin in hepatocellular carcinoma[D].Tianjin:Medical University of Tianjin,2006. [郭婧. COX-2,Ki-67,survivin 在肝细胞肝癌中的表达及其意义 [D]. 天津: 天津医科大学,2006.]
- [19] Cheng AS,Chan HL,Leung WK,et al. Expression of HBx and COX-2 in chronic hepatitis B cirrhosis and hepatocellular carcinoma implication of HBx in upregulation of COX-2[J]. Modern Pathol,2004,17:1169-1179.
- [20] Yang Y,Zhu J,Gou H,et al. Clinical significance of Cox-2,Survivin and Bcl-2 expression in hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. Med Oncol,2011,28(3):796-803.
- [21] Zhang H. COX-2,VEGF expression and relationship to angiogenesis in human hepatocellular cacrinoma [D]. Fuzhou:Medical University of Fujian,2006. [张宏. COX-2,VEGF 在原发性肝细胞癌中的表达及其和血管生成的关系[D]. 福州:福建医科大学,2006.]
- [22] Yu HC. COX-2 research in the relation that expression and angiogenesis in human hepatocellular carcinoma and their clinical significance [D]. Nanning:Guangxi Medical University,2009. [于宏川. COX-2 在人肝细胞癌中的表达与血管生成的关系及其临床意义的研究[D]. 南宁:广西医科大学,2009.]
- [23] Liu DT. Aflatoxin B1-DNA adduct,COX-2 and p53 protein's expression and significance in hepatocellular carcinoma[D].Nanning:Guangxi Medical University,2012. [刘东涛. 原发性肝细胞癌中黄曲霉素 B1-DNA 加合物水平及环氧合酶 2、p53 蛋白的表达及意义[D]. 南宁:广西医科大学,2012.]
- [24] Zhong LZ. Expression of VEGF,COX-2 and PTEN protein and its correlation with prognosis in hepatocellular carcinoma[D].Guangzhou:Jinan University,2007. [钟隆柱. 肝细胞肝癌中 VEGF,COX-2 和 PTEN 蛋白的联合表达与预后的相关研究[D].广州:暨南大学,2007.]
- [25] Qiu DK, Ma X, Peng YS, et al. Significance of cyclooxygenase-2 expression in human primary hepatocellular carcinoma and adjacent nontumorous tissues [J]. Chinese Journal of Digestion,2001,21(3):142-144. [邱德凯,马雄,彭延申,等. 原发性肝细胞癌及癌旁组织中环氧合酶 2 的表达及其意义[J]. 中华消化杂志,2001,21(3):142-144.]
- [26] Zhao XL,Qie S,Zhao XM,et al. Role of HBVx and COX-2 in pathogenesis of hepatocellular carcinoma [J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology,2008,24(3):284-286. [赵秀兰,郅硕,赵学铭,等. 肝细胞肝癌发病过程中 HBVx 及 COX-2 的作用 [J]. 临床与实验病理学杂志,2008,24(3):284-286.]
- [27] Kwon SH,Jeong SW,Jang JY,et al. Cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in chronic hepatitis,cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. Clin Mol Hepatol, 2012,18(3):287-294.
- [28] Rahman MA,Dhar DK,Yamaguchi E,et al. Coexpression of inducible Nitric Oxide synthase and COX-2 in hepatocellular carcinoma and surrounding liver:possible involvement of COX-2 in the angiogenesis of hepatitis C virus-positive cases[J]. Clin Cancer Res,2001,7(5):1325-32.
- [29] Elbassiouny AE,Zoheiry MM,Nosseir MM,et al. Expression of cyclooxygenase-2 and transforming growth factor-beta1 in HCV-induced chronic liver disease and hepatocellular carcinoma[J]. Medscape General Med,2007,9(3):45.
- [30] Lu BH. Relationship and significance of CD88 and COX-2 expressed in human hepatocellular carcinoma [D]. Xinxian:Xinxiang Medical University,2007. [录保红. CD88 和 COX-2 在肝细胞肝癌中表达的相关性及其意义[D]. 新乡:新乡医学院,2007.]
- [31] Yang HJ,Jiang JH,Yang YT,et al. Cyclooxygenase-2 expression is associated with initiation of hepatocellular carcinoma,while prostaglandin receptor-1 expression predicts survival[J]. World J Gastroenterol,2016,22(39):8798.
- [32] Peng L,Zuo LF,Wang XL,et al. Cyclooxygenase-2 expression in human hepatocellular carcinoma and its relationship with angiogenesis [J]. Cancer Research on Prevention and Treatment,2005,32(4):199-201. [彭利,左连富,王晓玲,等. 环氧合酶-2 在肝细胞癌中的表达及其对肿瘤血管生成的影响[J]. 肿瘤防治研究,2005,32(4):199-201.]
- [33] Rigas B,Kashfi K. Cancer prevention:a new era beyond cyclooxygenase-2[J]. J Pharmacol Exp Ther,2005,314(1):1-8.
- [34] Clveesr H. Colon cancer—understanding how NSAIDs work [J]. N Engl Med,2006,354(7):761-763.
- [35] Fang ZD,Li JS. The progress of the relationship between cyclooxygenase-2 and liver cancer[J]. Medical Recapitulate,

- 2006,12(9):519-521. [方征东,李建生. 环氧合酶-2 与肝癌关系的研究进展[J]. 医学综述,2006,12(9):519-521.]
- [36] Cheng AS,Chan HL,Leung WK,et al. Specific COX-2 inhibitor,NS-398,suppresses cellular proliferation and induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells [J]. Int J Oncol,2003,23(1):113-119.
- [37] Hu KQ,Yu CH,Mineyama Y,et al. Inhibited proliferation of cyclooxygenase-2 expressing human hepatoma cells by NS-398,a selective COX-2 inhibitor [J]. Int J Oncol,2003,22(4):757-763.
- [38] Kern MA,Schöneweiss MM,Sahi D,et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors suppress the growth of human hepatocellular carcinoma implants in nude mice[J]. Carcinogenesis,2004,25(7):1193-1199.
- [39] Giannitrapani L,Ingrao S,Soresi M,et al. Cyclooxygenase-2 expression in chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma [J]. Ann New York Acad Sci,2009,1155(1):293-299.
- [40] Cheng J,Imanishi H,Iijima H,et al. Expression of cyclooxygenase 2 and cytosolic phospholipase A (2) in the liver tissue of patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis[J]. Hepatol Res,2002,23(3):185-195.
- [41] Koga H,Sakisaka T,Tanaka M,et al. Expression of cyclooxygenase-2 in human hepatocellular carcinoma;relevance to tumor dedifferentiation [J]. Hepatology,1999,29(3):688-696.
- [42] Morimitsu Y,Hsia CC,Kojiro M,et al. Nodules of less-differentiated tumor within or adjacent to hepatocellular carcinoma;relative expression of transforming growth factor- α and its receptor in the different areas of tumor [J]. Hum Pathol,1995,26:1126-1132.
- [43] Sugihara S,Nakashima O,Kojiro M,et al. The morphologic transition in hepatocellular carcinoma.A comparison of the individual histologic features disclosed by ultrasound-guided fine-needle biopsy with those of autopsy [J]. Cancer,1992,70(6):1488-1492.

凡临床试验都应在中国临床试验注册中心注册

全球临床试验注册制度由世界各国政府共同决定由 WHO 领导建立。临床试验注册具有伦理和科学的双重意义,目的是为了尊重和珍惜所有试验参与者的贡献,他们的贡献用于改善全社会的医疗保健,因此,任何临床试验都与公众利益相关。公开临床试验的信息,并将其置于公众监督之下是试验研究者的义务和道德责任。临床试验注册不仅能确保追溯每个临床试验的结果,公开在研试验或试验结果信息还有助于减少不必要的重复研究。

中国临床试验注册中心(Chinese Clinical Trial Register,ChiCTR)为国家卫生计生委(原卫生部)下属的国家临床试验注册中心,是世界卫生组织国际临床试验注册协作网一级注册机构(World Health Organization International Clinical Trial Registration Platform Primary Register,WHO ICTRP Primary Register),由中国循证医学中心和四川大学华西医院等于 2005 年 7 月 25 日正式成立并运行。

ChiCTR 的宗旨是联合中国和全球的临床医师、临床流行病学家、统计学家、流行病学家和医疗卫生管理者,严格科学地管理中国临床试验信息,提高其质量,为广大医务工作者、医疗卫生服务消费者和政府卫生政策制定者提供可靠的临床证据,让医疗卫生资源更好地服务于中国人民和全人类的健康事业。

所有在人体实施的试验均属于临床试验,都应该先注册后实施。凡已注册临床试验都会被授予 WHO ICTRP 全球统一的唯一注册号。

我国众多医学期刊已和中国临床试验注册中心共同建立了临床试验报告发表机制,正在分步实施优先发表、直到只发表具有全球性唯一的注册号的临床试验报告。

ChiCTR 接受中国地区及全球的临床试验注册申请,还接受获得 WHO ICTRP 认证的二级注册机构输送的注册资料,并向 WHO ICTRP 中央数据库输送注册信息供全球检索。除注册临床试验外,ChiCTR 以中国循证医学中心、循证医学教育部网上合作研究中心、中国 Cochrane 中心、英国 Cochrane 中心、四川大学华西医院国际临床流行病学网华西资源与培训中心为人才和技术支持平台,负责指导临床试验设计、中心随机、论文写作、教育培训,推动提高我国临床试验的质量。

通过 ChiCTR 检索入口网址 www.chictr.org,公众可方便地查询已注册临床试验信息,并与 WHO 全球检索入口链接,可方便地查询全球已注册临床试验。