

诱导型一氧化氮合酶在鼻咽癌中表达及意义的 Meta 分析

栗子芳¹, 宾翔², 周永²

(1. 桂林医学院附属医院, 广西 桂林 541001;

2. 广西医科大学第一附属医院, 广西 南宁 530021)

摘要: [目的] 系统评价诱导型一氧化氮合酶(iNOS)在鼻咽癌(NPC)组织中的表达及其临床意义。[方法] 电子检索 Pubmed、Embase、Cochrane、CBM、CNKI、VIP 和万方数据库, 收集有关 iNOS 在鼻咽癌组织中的表达及其与临床特征关系的病例对照研究。用 Stata9.2 统计软件包进行 Meta 分析。[结果] 共纳入病例对照研究 8 篇, 合计研究对象 502 例。Meta 分析结果显示, iNOS 在鼻咽癌组织的表达高于正常鼻咽黏膜组织 (OR=27.42, 95%CI: 13.51~55.64); 在鼻咽癌组织中, 有淋巴结转移者的 iNOS 表达高于无淋巴结转移者 (OR=2.39, 95%CI: 1.33~4.30), 低 T 分期者的 iNOS 表达低于高 T 分期者 (OR=0.30, 95%CI: 0.14~0.64); 而在不同年龄及性别中 iNOS 的表达差异无统计学意义。[结论] iNOS 在鼻咽癌组织中呈高表达, 并与淋巴结转移和 T 分期关联密切, 提示其过度表达与鼻咽癌的发生、发展、浸润和转移密切相关。

关键词: 诱导型一氧化氮合酶; Meta 分析; 鼻咽肿瘤

中图分类号: R739.62 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)03-0166-05

Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase in Nasopharyngeal Carcinoma and Its Significance: A Meta-analysis

LI Zi-fang¹, BIN Xiang², ZHOU Yong²

(1. The Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in nasopharyngeal carcinoma (NPC) tissues and its clinical significance. [Methods] Case-control studies of the expression of iNOS in nasopharyngeal carcinoma tissues were searched from Pubmed, Embase, Cochrane, CBM, CNKI, VIP and WanFang databases. Meta-analysis was done using STATA 9.2. [Results] A total of 8 papers with 502 cases were included. Meta-analysis showed that as the positive rate of iNOS expression, significant difference was found between the NPC tissues and the control tissues (OR=27.42, 95%CI: 13.51~55.64). Higher expression was detected in NPC tissues with lymph node metastasis group than that in NPC tissues without lymph node metastasis group (OR=2.39, 95%CI: 1.33~4.30), while higher expression was detected in high T group than that in low T group (OR=0.30, 95%CI: 0.14~0.64), but no significance difference was found for age and sex. [Conclusion] NPC tissue has high iNOS expression, and it strongly relates to the lymph node metastasis and T staging. The over expression of iNOS may be relative to the carcinogenesis, progress, invasion and metastasis of NPC.

Subject words: inducible nitric oxide synthase; Meta-analysis; nasopharyngeal neoplasms

诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)是一氧化氮(nitric oxide, NO)合成的一种限速酶, 其合成的 NO 与肿瘤的关系密切, iNOS

在肿瘤组织中的表达受到高度关注。近年来, 有不少学者研究了 iNOS 在鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)组织中的表达及其与临床特征的关系。我们在收集国内外相关研究资料的基础上, 采用 Meta 分析方法对研究结果进行定量分析以期为进一步研究 iNOS 与 NPC 的关系提供有价值的循证医学参考。

通讯作者: 周永, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 学士; 广西医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 广西省南宁市双拥路 6 号 (530021); E-mail: zhouyy@163.com。

收稿日期: 2012-12-07; **修回日期:** 2013-01-19

1 资料与方法

1.1 文献检索

电子检索 Pubmed、Embase、Cochrane、CBM、CNKI、VIP 和万方数据库,检索文献起始时间均为从建库起至 2012 年 2 月。检索关键词为鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS);文献检索无语种限制;检索范围包括从参考文献中筛选。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

①研究类型:病例对照研究;②研究对象:病例组均为经病理证实的鼻咽癌组织,且未接受放、化疗等任何治疗,对照组为慢性炎症或正常鼻黏膜组织;③研究内容:有关 iNOS 在鼻咽癌中的表达及其与临床病理特征的关系;④检测方法:iNOS 检测采用免疫组织化学方法,以细胞中出现棕黄色颗粒作为阳性判断标准。

1.2.2 排除标准

①未设立对照组的研究;②未提供原始数据的研究;③iNOS 在非 NPC 的其他肿瘤中表达的研究;④重复报告或资料雷同中质量偏差的研究。

1.3 质量评价

参照 Newcastle-Ottawa Scale 的病例对照研究评分标准^[1]从以下三方面对纳入文献进行评分:①研究对象的选择;②可比性的评价;③暴露因素的检测。各项最高评分分别为 4 分、2 分和 3 分。评分越高,纳入研究的质量越好。

1.4 资料提取

先由两名研究者分别对纳入的文献提取相关数据和资料,意见不一时,由第三名研究者协助解决或请求专家意见。提取的资料包括作者、发表年限、研究来源、样本数、年龄、性别及鼻咽癌淋巴结转移、T 分期、临床分期等。

1.5 统计学处理

采用 Stata9.2 软件包,计算优势比(OR)及其 95%可信区间(95%CI)作为合并效应量。首先检验纳入文献的异质性,当实验结果不存在异质性时($P>0.1$, $I^2<50\%$),以固定效应模型分析;存在异质性时($P<0.1$, $I^2>50\%$),进行敏感性检验处理后再应用固定效应模型或随机效应模型进行分析;对于无法

进行 Meta 分析的资料,采用描述性分析。必要时,根据纳入实验的类型、方法进行亚组分析。应用 Begg and Egger test^[2,3]制作相应的漏斗图以评价发表偏倚,若漏斗图对称,则说明纳入文章不存在明显的发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果

共检索出文献 85 篇。先阅读文题与摘要进行初筛,继而阅读全文进行二次筛选,最后共纳入文献 8 篇^[4-11],其中英文文献 2 篇^[4,5],中文文献 6 篇(Figure 1)^[6-11]。

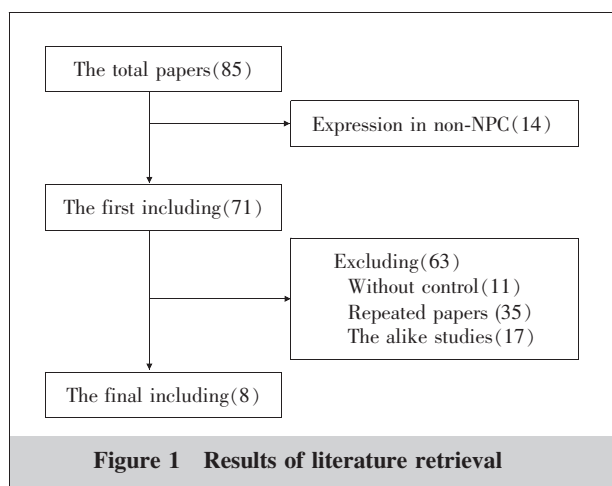


Figure 1 Results of literature retrieval

2.2 纳入文献特征

8 篇文献共纳入观察对象 502 例(肿瘤组 363 例,对照组 139 例)(Table 1)。平均年龄间隔为 44.7~58.6 岁,年龄范围 16~85 岁。根据 Newcastle-Ottawa Scale 的病例对照研究评分标准,纳入的研究质量尚较高。其中 5 篇文章描述了 iNOS 表达与有无淋巴结转移的关系,4 篇文章描述了 iNOS 表达与不同 T 分期的关系,仅 2 篇文章描述了 iNOS 与临床分期的关系。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 iNOS 在鼻咽癌组和正常对照组的表达差异

8 篇文献(合计 502 例)均报告了鼻咽癌组及正常对照组的 iNOS 表达情况。各研究间不存在异质性($P=0.535$, $I^2=0.0\%$),故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,iNOS 在鼻咽癌组表达明显高于对照组,差异有统计学意义(OR= 27.42,95%CI:13.51~55.64)(Figure 2)。

2.3.2 iNOS 在鼻咽癌有
无淋巴结转移组织中的表达
差异

5 篇文章^[5-7,10,11](合计
265 例)描述了 iNOS 表达与
有无淋巴结转移的关系。各研
究间不存在异质性($P=0.470$,
 $I^2=0.0\%$),故采用固定效应模
型。结果显示,有淋巴结转移
的 NPC 组织中 iNOS 表达高
于无淋巴结转移者,差异有统计学意义
($OR=2.39,95\%CI:1.33\sim4.30$)(Figure 3)。

2.3.3 iNOS 在鼻咽癌不同 T 分期中的表
达差异

纳入的 8 篇文章中,4 篇^[5-7,10](合计 220
例)描述了 iNOS 表达与鼻咽癌不同 T 分
期的关系。因各研究间存在异质性 ($P=$
 $0.041,I^2=63.7\%$),进行敏感性分析,结果
提示异质性来源于其中一文章^[5],将其剔
除,对余下 3 篇研究^[6,7,10](合计 147 例)进
行 Meta 分析。各研究间不存在异质性
($P=0.780,I^2=0.0\%$),采用固定效应模型
分析,结果提示,iNOS 在鼻咽癌高 T 分期
的表达高于低 T 分期 ($OR=0.30,95\%CI:$
 $0.14\sim0.64$)(Figure 4)。

2.3.4 iNOS 在鼻咽癌不同临床分期中的
表达差异

纳入的 8 篇文章中,仅 2 篇^[5,7]对比
了 iNOS 在鼻咽癌不同临床分期中的表
达,Segawa 等^[5]及易翔等^[7]的研究均认
为,iNOS 在不同临床分期的 NPC 组织中
阳性表达差异无统计学意义。

2.3.5 iNOS 在不同年龄及性别中的表达
差异

分析结果提示 iNOS 在不同年龄
($OR=1.01,95\%CI:0.59\sim1.70$)及性别
($OR=1.19,95\%CI:0.68\sim2.08$)中表达的差
异无统计学意义。

2.3.6 发表偏倚

对纳入的 8 个研究进行漏斗图分析
(Figure 5),结果显示发表偏倚较小(Begg
test, $P=0.133$; Egger test, $P=0.022$)。

Table 1 Baseline data and quality assessment

Including papers	Study source	Average age (years)	n	Quality assessment		
				Object selection	Comparability	Exposure factor
Huang(2011)	Guangxi	45.0(NA)	96	4	2	2
Segawa(2008)	Japan	56.2(19~85)	84	3	1	3
Liu(2010)	Hunan	47.5(16~78)	65	4	2	2
Yi(2009)	Guangxi	NA(21~75)	77	3	1	2
Huang(2009)	Guangxi	44.7(NA)	32	4	2	2
Li(2006)	Guangxi	48.0(36~64)	33	4	2	2
Liu(2007)	Hunan	46.8(17~79)	50	4	2	2
Wu(2011)	Sichuan	58.6(43~80)	65	3	1	1

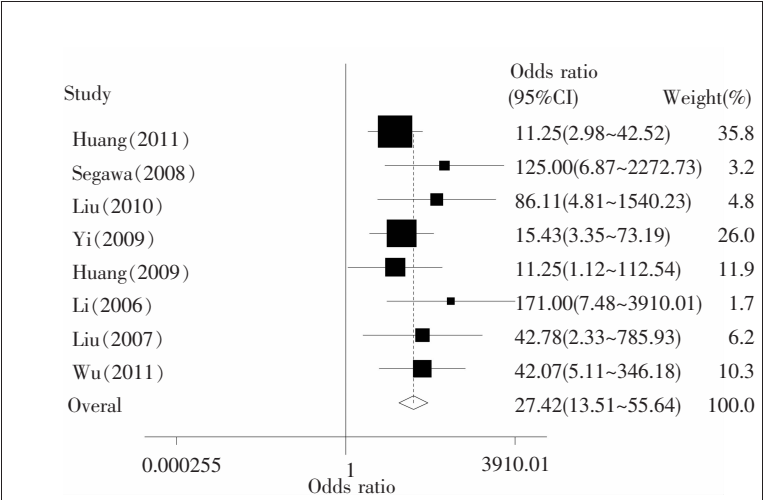


Figure 2 Odds ratio of the expression of iNOS in NPC group and control group

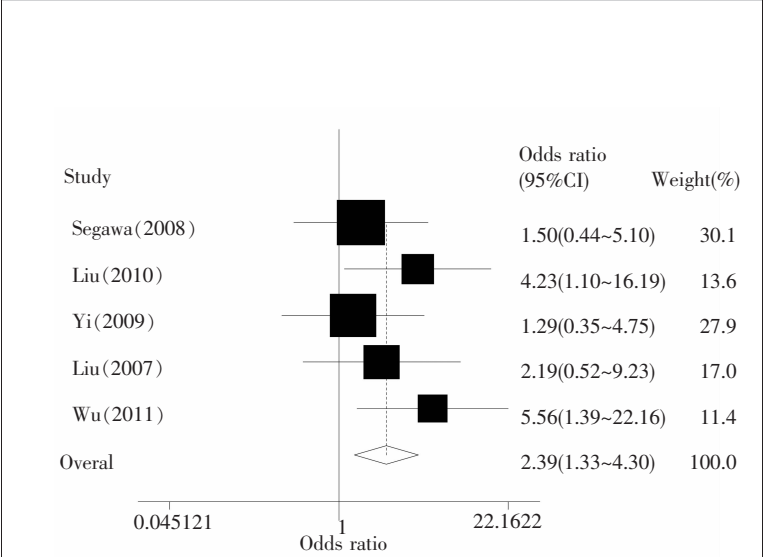


Figure 3 Odds ratio of the expression of iNOS in NPC group with or without lymph node metastasis

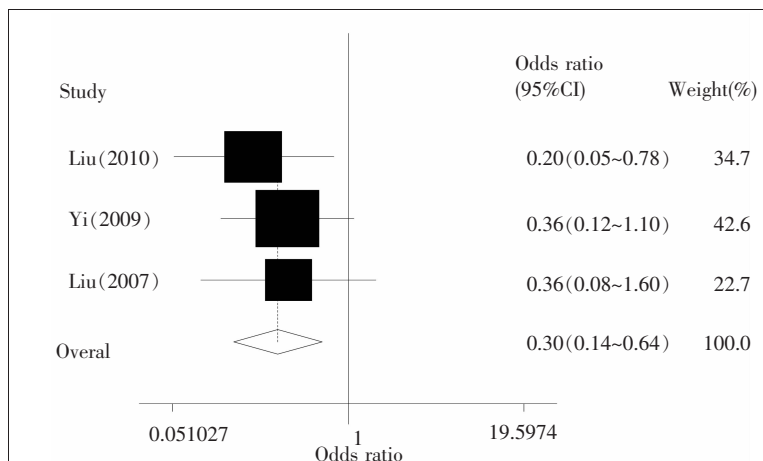


Figure 4 Odds ratio of expression of iNOS in different T group

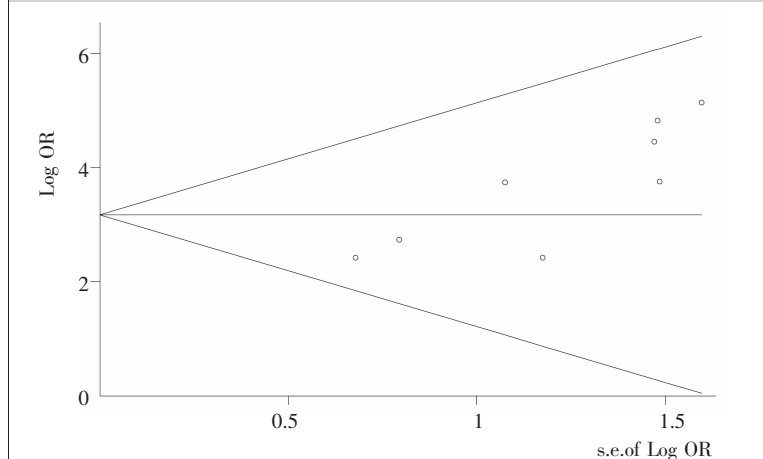


Figure 5 Assessment of risk bias

3 讨论

iNOS 是机体合成 NO 的一种限速酶,主要在病理情况下表达,从而引起 NO 合成增加。合适浓度的 NO 可促进肿瘤的发生、发展,而高浓度 NO 则可诱导肿瘤细胞凋亡。iNOS 诱导合成纳摩尔(nmol)水平的 NO,较正常生理条件下的 NO 浓度约高 1 000 倍,但却比引起细胞凋亡的活性低 1~2 个数量级,所以 iNOS 诱导生成的 NO 在肿瘤发生、发展过程中主要起促进作用^[12]。iNOS 表达的这些特点已经在胃癌^[13]、肝癌^[14]和肺癌^[15]等多种肿瘤的相关研究中得到证明。

近年来,一些学者研究认为 iNOS 也与鼻咽癌的发生发展密切相关。这些研究显示 iNOS 在鼻咽

癌组织的表达明显高于非鼻咽癌组织,但在涉及 iNOS 与鼻咽癌临床特征如淋巴结转移、临床分期等预后因素关系的研究中,观点尚不一致。Segawa 等^[5]及易翔等^[7]认为,iNOS 在不同 TNM 分期 NPC 组织中的表达无差异;而多数学者^[6,10,11]则认为 iNOS 的表达与淋巴结转移、T 分期等有关。本次 Meta 分析结果显示,iNOS 在鼻咽癌组织中的表达明显高于非鼻咽癌组织 (OR=27.42,95% CI:13.51~55.64);有淋巴结转移的 NPC 组织中 iNOS 表达高于无淋巴结转移者 (OR=2.39,95% CI:1.33~4.30);高 T 分期的 iNOS 表达高于低 T 分期 (OR=0.30,95% CI:0.14~0.64)。关于 iNOS 在鼻咽癌组织中细胞浆还是细胞核表达,不同研究结果不一^[4~11],其表达部位差别的原因及与 NPC 的发生、发展及浸润转移是否有关系,需要进一步的研究。本 Meta 分析结果表明鼻咽癌组织与非鼻咽癌组织中 iNOS 的表达有明显差异,其表达程度与有无淋巴结转移、不同 T 分期有明显关联。说明 iNOS 不但与胃癌、肝癌等多种肿瘤的发生、发展以及浸润转移相关,也在 NPC 的发生与临床进程起重要的作用。选择性的 iNOS 抑制剂可能对包括 NPC 在内的多种恶性

性肿瘤都有潜在治疗作用,有关这一方面的深入研究值得我们期待。

此外,越来越多的学者开始研究 iNOS 与其他因子在鼻咽癌中的联合表达及其相互间的关系。刘阳云等^[6]认为 iNOS 与 β -链接素、环氧合酶-2 协同参与了 NPC 的发生、发展、浸润及转移。易翔等^[7]的研究认为鼻咽癌中 iNOS 与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF) 的表达呈正相关,其有可能参与了 VEGF 的调节,而两者又共同促进了肿瘤的发生、发展。进一步研究这些因子及 iNOS 在 NPC 中的作用机制,可能对以后化疗靶点的选择具有重要意义。

iNOS 在 NPC 组织中呈高表达,其过度表达与 NPC 的发生、发展以及浸润转移密切相关;iNOS 对

NPC 的发生以及临床进程的影响还与其他因素的协同作用有关。由于现有研究的局限性,要充分证实 iNOS 的表达与 NPC 发生以及临床特征之间的关系,还需要进行设计更严谨、程序更规范的高质量研究,以期为该领域的进一步研究提供强大的循证医学证据。

参考文献:

- [1] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses [EB/OL]. http://www.ohrica/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm 2009. 2009-10-19.
- [2] Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias[J]. *Biometrics*, 1994, 50(4): 1088-1101.
- [3] Egger M, Smith GD, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. *BMJ*, 1997, 315(7109): 629-634.
- [4] Huang YJ, Zhang BB, Ma N, et al. Nitrate and oxidative DNA damage as potential survival biomarkers for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Medical Oncology*, 2011, 28(1): 377-384.
- [5] Segawa Y, Oda Y, Yamamoto H, et al. Overexpression of inducible nitric oxide synthase and accumulation of 8-OHdG in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Histopathology*, 2008, 52(2): 213-223.
- [6] Liu YY, Liu GX, Li ZX, et al. Expression and clinical significance of β -catenin, iNOS and cyclooxygenase-2 in nasopharyngeal carcinoma tissue[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2010, 15(4): 310-314. [刘阳云, 刘庚勋, 李正贤, 等. β -链素, 诱导型一氧化氮合酶与环氧合酶-2 在鼻咽癌中的表达及临床意义[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2010, 15(4): 310-314.]
- [7] Yi X, Tang AZ, Qin Y, et al. Expression and relationship of vascular endothelial growth factor and inducible nitric oxide synthase in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Medical Research*, 2009, 38(9): 50-52. [易翔, 唐安洲, 覃颖, 等. 血管内皮生长因子以及诱导型一氧化氮合酶在鼻咽癌中的表达及其关系[J]. *医学研究杂志*, 2009, 38(9): 50-52.]
- [8] Huang YJ, Ma N, Xuan C, et al. Detection of 8-nitroguanine and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, biomarkers of oxidative DNA damage in nasopharyngeal carcinoma tissue and its relationship with iNOS[J]. *Chinese Journal of Biochemistry Molecular Biology*, 2009, 25(4): 373-378. [黄元姣, 马宁, 玄超, 等. 鼻咽癌组织中氧化性 DNA 损伤标志物 8-硝基鸟嘌呤和 8-羟基脱氧鸟苷的检测及与 iNOS 的关系[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2009, 25(4): 373-378.]
- [9] Li ZF. The study of expression of nitric oxide synthase in nasal mucosa of patients with nasopharyngeal carcinoma before and after radiotherapy[D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2006. [栗子芳. 鼻咽癌及放射治疗与鼻黏膜一氧化氮合酶关系的研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2006.]
- [10] Liu YY, Zhao SP, Liu GX, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase in nasopharyngeal carcinoma (NPC) and its significance[J]. *China Oncology*, 2007, 17(2): 97-100. [刘阳云, 赵素萍, 刘庚勋, 等. 诱导型一氧化氮合酶在鼻咽癌中的表达及意义[J]. *中国癌症杂志*, 2007, 17(2): 97-100.]
- [11] Wu JB, Cao SH, Xie ZJ, et al. Expression and significance of cyclooxygenase 2 and inducible nitric oxide synthase in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Jilin Medical Journal*, 2011, 32(33): 6983-6984. [吴劲波, 曹世华, 谢真杰, 等. COX-2 和 iNOS 在鼻咽癌组织中的表达及其临床意义[J]. *吉林医学*, 2011, 32(33): 6983-6984.]
- [12] Murata M, Thanan R, Ma N, et al. Role of nitrate and oxidative DNA damage in inflammation-related carcinogenesis[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012. [Epub 2012 Jan 26].
- [13] Ichinoe M, Mikami T, Shiraishi H, et al. High micro vascular density is correlated with high VEGF iNOS and COX-2 expression in penetrating growth-type early gastric carcinomas[J]. *Histopathology*, 2004, 45(6): 612-618.
- [14] Calvisi DF, Ladu S, Hironaka K, et al. Vitamin E downmodulates iNOS and NADPH oxidase in c-Myc/TGF- α transgenic mouse model of liver cancer[J]. *J Hepatol*, 2004, 41(5): 815-822.
- [15] Ravichandran K, Tyagi A, Deep G, et al. Interleukin-1 β -induced iNOS expression in human lung carcinoma A549 cells: involvement of STAT and MAPK pathways[J]. *Indian J Exp Biol*, 2011, 49(11): 840-847.