

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.20.022

文章编号: 1005-8982 (2018) 20-0108-09

乳腺癌组织中 Cx43 表达水平及其 临床意义的 Meta 分析

周霖¹, 张钰萍², 何丽³, 尤倩¹, 彭飞¹, 吴意¹

(1. 湖南师范大学附属第一医院, 湖南 长沙 410005; 2. 湖南省郴州市中医医院 检验科, 湖南 郴州 423000; 3. 湖南师范大学医学院, 湖南 长沙 410013)

摘要: 目的 Cx43 被发现与多种恶性肿瘤相关, 但在评估乳腺癌预后及临床病理意义上的价值尚存在争议, 该研究通过采集国内外有关文献并对 Cx43 和乳腺癌的关系进行系统评价。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、循证医学数据库、中国知网及万方数据库, 并加以文献追溯的手段收集整理大量乳腺癌组织中 Cx43 表达及其临床病理特征相关的患者进行对照研究, 检索时限从建库至 2017 年 4 月。根据纳入与排除准则对文献制定挑选并采用纽卡斯尔渥太华量表对文献进行质量评价, 采用 Review Manager 5.3 软件对数据进行 Meta 分析。**结果** 该研究共纳入 14 篇文献对照研究, 其中乳腺癌组织标本有 632 例, 正常乳腺组织标本有 240 例, 乳腺增生组织标本有 167 例。Meta 分析结果显示: ① Cx43 在乳腺癌组织的阳性表达率低于正常乳腺组织 ($P < 0.05$); ② Cx43 在乳腺癌组织中阳性表达率低于乳腺增生组织 ($P < 0.05$); ③ 乳腺癌 TNM III、IV 期中 Cx43 的阳性表达率低于 TNM I、II 期 ($P < 0.05$); ④ Cx43 在乳腺癌组织学分级 III 级中的阳性表达率低于组织学分级 I、II 级 ($P < 0.05$); ⑤ Cx43 在有淋巴结转移的乳腺癌组织中的阳性表达率与无淋巴结转移无差异 ($P > 0.05$)。**结论** 目前研究证明, Cx43 与乳腺癌的各项临床特征有密切联系, 参与了乳腺癌的进展。

关键词: 乳腺癌; Cx43; 病例对照; 系统评价; Meta 分析

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

Meta-analysis of Cx43 expression and clinical significance in breast cancer tissues

Lin Zhou¹, Yu-ping Zhang², Li He³, Qian You¹, Fei Peng¹, Yi Wu¹

(1. The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410005, China; 2. Chenzhou Municipal Hospital of TCM, Chenzhou, Hunan 423000, China; 3. Medical School of Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410013, China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the relationship between Cx43 and breast cancer by collecting relevant literature at home and abroad. **Methods** Through computer retrieval of PubMed, Embase, Web of Science, DynaMed, CNKI, and WANFANG Data six databases, together with the means of literature tracing, Cx43 expression in a large number of breast cancer tissues and the clinicopathological characteristics of the patients were collected for the case-control study. The search period was from the building of the databases to April 2017. The literature was selected according to the inclusion and exclusion criteria and the NOS scale was used to evaluate the quality of the literature, and the data were then analyzed using Review Manager 5.3 software. **Results** A total of 14 case-control studies were included in the study. There were 632 cases of breast cancer specimens, 240 cases of normal breast

收稿日期: 2017-12-14

[通信作者] 吴意, E-mail: wuyi19701210@sina.com

tissue specimens and 167 cases of mammary hyperplasia tissues. Meta-analysis showed that the positive expression rate of Cx43 in the breast cancer tissues was significantly lower than that in the normal breast tissue and the breast hyperplasia tissues ($P < 0.05$), the positive rate of Cx43 expression in the breast cancers of TNM stage III and IV was significantly lower than that in the breast cancers of TNM stage I and II ($P < 0.05$), the positive expression rate of Cx43 in the histological grade III of breast cancers was significantly lower than that in the histological grade I and II ($P < 0.05$), and the positive expression rate of Cx43 in the breast cancers with lymph node metastasis was not significantly different from that in the breast cancers without lymph node metastasis ($P > 0.05$). **Conclusions** Current studies have shown that Cx43 expression is closely associated with the clinical characteristics of breast cancers, but because of the small number of cases, more high-quality studies are needed to confirm that.

Keywords: breast cancer; Cx43; case-control study; system evaluation; Meta-analysis

近年来, 国内乳腺癌 (breast cancer, BC) 发病率呈逐年上升趋势, 居于女性恶性肿瘤之首, 发病率最高的是经济发达的沿海城市^[1-2]。近几年有学者研究称细胞缝隙连接蛋白 43 (connexin 43, Cx43) 在人类多种肿瘤的产生、生长及预后中发挥不可缺少的作用^[4]。国内外都有相关研究报道 Cx43 表达和乳腺癌的临床病理特征存在着某种关联, 但得到的结论却不全然相同^[5-8]。本研究通过 Meta 分析为乳腺癌的防治奠定循证医学证据, 从而探索开辟出一条新的道路。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

检索 PubMed、Embase、Web of Science、循证医学数据库、中国知网及万方数据库公开发表的文章, 截止时间为 2017 年 4 月, 加以文献追溯、手工检索等方法查找 Cx43 表达与乳腺癌相关的文献, 检索语种限定为中文和英文, 中文检索关键词为乳腺癌和缝隙连接蛋白 43, 英文检索关键词为 breast cancer、BC、breast carcinoma、mammary cancer、connexin43 及 Cx43。纳入标准: ①研究对象为人类的对照研究; ②在国内外公开发表, 提供原始数据的 Cx43 表达与乳腺癌病理特征关系相关的对照研究分析; ③所有患者有完整的临床病理资料; ④ Cx43 检测方法为免疫组织化学染色法, 且评分标准一致等; ⑤各参考文献研究方法与研究问题相似。排除标准: ①没有提供原始数据的综述; ②未设立对照组; ③ Cx43 检测方法为非免疫组织化学染色法及阳性判断标准不一致者; ④反复发表、资料相近及质量较粗糙等没法使用的文件资料; ⑤未提及临床病理因素, 也无预后结果, 如整体生存率、5 年存活率等。

1.2 质量评价

参照纽卡斯尔渥太华量表 (newcastle-ottawa scale, NOS) 设立质量评价体系, 对归入研究进行质量衡量。衡量内容主要包括以下 3 个基点: 病例选择性、基线可比性及暴露原因, 共 8 个条目, 每个条目给分为 1 ~ 2 分, 每篇研究评价得分为 0 ~ 9 分。如果总分 ≥ 6 分, 则认为研究文献内容较好, 若总分 < 6 分, 则该文献不归入研究。见表 1。

1.3 文献筛选及数据提取

根据检索策略进行文献检索, 先通过阅读标题和摘要进行文献初筛, 然后阅读全文, 依照纳入与排除标准进行筛选。最后有 14 篇文献被纳入, 其中一共有 1 039 例研究样本量, 应抽取的关键点主要包含: 编号、文题、第一作者姓名、出版时间、所在地、检测样本总数、研究方法、乳腺癌及其 TNM 分期、组织学分级、淋巴结转移及 Cx43 表达相关预后指标 (如 5 年存活率和整体生存率等)。纳入文献免疫组织化学阳性依据: 细胞染色 $\geq 10\%$ 的标本为阳性者。

1.4 文献筛选结果

应用上述文献检索方法, 共计检索到 90 篇文献。通过阅读标题及摘要排除掉 50 篇 (包括动物实验文献、非乳腺癌研究、非生物分子类研究、综述文献及重复性文献等), 再对剩下的文献通过全文分析, 删除掉 12 篇文献, 对二次纳入的 28 篇文献进行仔细阅读, 排除掉 Cx43 分子研究法和免疫组织化学法对阳性结果评分标准不一致的文献 14 篇, 最终纳入研究的文献为 14 篇, 其中 > 10 篇文献以亚洲人种为主^[13-15, 19]。见表 2。

1.5 纳入研究的特征及质量评价结果

最终纳入的 14 篇文献均以免疫组织化学法作

表 1 NOS 质量评价表

条目	评价标准
研究人群选择	
患者确定是否恰当（1 分）	①恰当，有独立的确定方法或人员；②恰当，如基于档案记录或自我报告；③未描述
患者的代表性（1 分）	①连续或有代表性；②有潜在选择偏倚或未描述
对照组的选择（1 分）	①与患者同一人群作为对照组；②与患者同一人群的住院人员作为对照组；③未描述
对照组的确定（1 分）	①无目标疾病史（端点）；②未描述来源
组间可比性	
设计和统计分析时考虑患者和对照可比性（2 分）	①研究控制了最重要的混杂因素 ②研究控制了任何其他的混杂因素
暴露因素的测量	
暴露因素的确定（1 分）	①固定的档案记录；②采用结构式访谈且不知访谈者是患者或对照；③采用未实施盲法的访谈（即知道患者或对照的情况）；④未描述
无应答率（1 分）	①患者和对照组无应答率相同；②描述了无应答者情况；③患者和对照组无应答率不同且未描述
采用相同的方法确定患者和对照组暴露因素（1 分）	①是；②否

表 2 纳入文献特征

作者	发表年份	乳腺癌组织 Cx43 表达（+/-）	正常乳腺组织 Cx43 表达（+/-）	乳腺增生组织 Cx43 表达（+/-）
冯洁等 ^[8]	2012 年	32/48	76/4	0/0
LAIRD 等 ^[9]	1999 年	1/30	14/0	0/0
张光谋等 ^[11]	2002 年	23/43	0/0	32/3
WEI 等 ^[13]	2016 年	21/29	8/2	0/0
高一菁等 ^[14]	2012 年	19/22	17/0	42/0
高一菁 ^[15]	2013 年	40/49	17/0	42/0
王晓杰等 ^[16]	2010 年	33/37	10/0	0/0
张立英等 ^[17]	2012 年	45/67	26/4	0/0
涂永久等 ^[19]	2014 年	22/26	42/6	30/18
周莉 ^[21]	2003 年	43/68	12/2	0/0

为 Cx43 的研究方法，此外，每篇纳入的文献的 NOS 评分 ≥ 7 分，说明纳入的文献质量均较高。见表 3。

1.6 统计学方法

数据分析采用 Review Manager 5.3 统计软件，计算出相关评价指标优势比（odds ratio, OR），95% 置信区间（confidential interval, CI）成为效应量显示成果。临床异质性：按照纳入与排除标准及文献质量评分量表筛除掉低质量文献，减少临床异质性。统计学异质性：首先对纳入的原始文献进行 Q 检验， I^2 检验来评估纳入研究间的异质性，根据异质性检验结果（ P 值， I^2 值）选择固定效应模型或随机效应模型求得效

应合并值。若 $P > 0.05$ ， $I^2 < 50\%$ ，能够作为多个单独研究间不存在异质性，则选用固定效应模型来分析。若 $P < 0.05$ ， $I^2 > 50\%$ ，阐明了多个研究之间拥有异质性，需从研究对象特点，预防手段的变化情况等角度分析异质性存在的缘由，必要时需采用敏感性分析或亚组分析等异质性处理方案诠释，经处理后如果没有异质性，再拟用固定效应模型。若是未挖掘出异质性源头，就拟用随机效应模型。如果通过分析发现异质性来源，需要对纳入排除标准及文献质量再次做出评估，并进行敏感性分析，随意剔除单个文献，重新进行 Meta 分析，观测合并指标变化与否则来检验分析结果的平稳性，

表 3 纳入文献质量评价结果

文献	选择得分	可比性得分	暴露因素得分	总得分
冯洁等 [8]	4	1	3	8
LAIRD 等 [9]	3	2	2	7
KANCZUGA-KODA 等 [10]	4	1	3	8
张光谋等 [11]	2	2	3	7
WEI 等 [13]	3	2	2	7
高一菁等 [14]	3	2	2	7
高一菁 [15]	2	2	3	7
王晓杰等 [16]	3	2	2	7
张立英等 [17]	3	1	3	7
ZHOU 等 [18]	3	2	3	8
涂永久等 [19]	4	1	3	8
张光谋等 [20]	4	2	1	7
周莉 [21]	4	1	3	8
FU 等 [24]	3	2	3	8

若异质性显著存在, 则放弃 Meta 分析, 若解决了异质性来源, 则拟用相对应的模型进行分析。最终分析结果通过绘制森林图来评价效应量, 通过漏斗图检测发表偏倚是否存在。

2 结果

2.1 乳腺癌与正常乳腺组织 Cx43 阳性表达率的比较

9 个原始研究进行了 Cx43 在乳腺癌组织与正常乳腺组织阳性表达率的比较, 其中乳腺癌组有 632 例, 正常乳腺组织组有 240 例^[8-9, 13-19]。通过异质性检验, 提示两研究结果间无异质性 ($\chi^2=11.050$, $P=0.200$, $I^2=28\%$), 故采用固定效应模型 [$\hat{OR}=0.06$ (95%CI: 0.04, 0.10)]。乳腺癌 Cx43 阳性表达率为 40.51% (256/632), 正常乳腺组织阳性表达率为 92.50% (222/240), 差异有统计学意义 ($\chi^2=10.910$, $P=0.000$), 乳腺癌组织中 Cx43 阳性表达率低于正常乳腺组织。Cx43 阳性表达率在乳腺癌组织和乳腺正常组织的比较研究中存在一定的发表偏倚。见图 1、2。

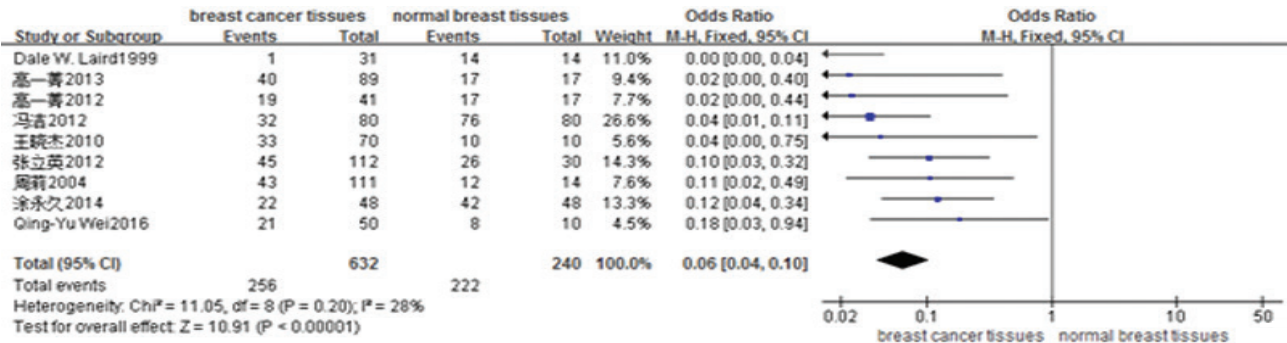


图 1 乳腺癌与正常乳腺组织 Cx43 阳性表达率比较森林图

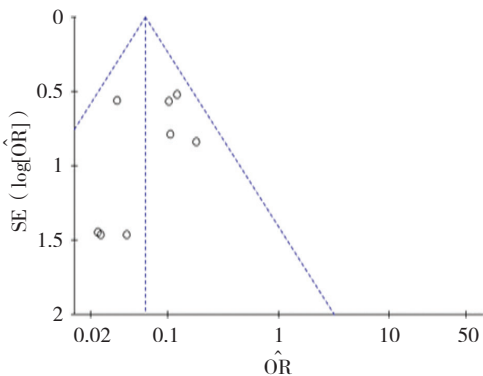


图 2 乳腺癌与乳腺正常组织 Cx43 阳性表达比较的漏斗图

2.2 乳腺癌与乳腺增生组织 Cx43 阳性表达率比较

4 篇文献归入探讨 Cx43 在乳腺癌与乳腺增生组织阳性表达率的研究对比, 乳腺癌组被归入 244 例,

乳腺组织增生组被归入 167 例^[11, 14-15, 19]。两组通过进行异质性检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=21.070$, $P=0.000$, $I^2=86\%$), 故选用随机效应模型 [$\hat{OR}=0.05$ (95%CI: 0.01, 0.45)]。乳腺癌中 Cx43 阳性表达率为 42.62% (104/244), 乳腺增生组织 Cx43 阳性表达率为 87.43% (146/167), 差异有统计学意义 ($\chi^2=2.680$, $P=0.007$), 乳腺癌组织 Cx43 阳性表达率低于乳腺增生组织。漏斗图基本呈不对称分布, 展示出 Cx43 阳性表达率在乳腺癌和乳腺增生组织的比较研究中存在发表偏倚。见图 3、4。

2.3 乳腺癌组织 TNM Ⅲ、Ⅳ期与 TNM Ⅰ、Ⅱ期的 Cx43 阳性表达率比较

4 篇研究纳入 Cx43 在乳腺癌组织 TNM Ⅲ、Ⅳ期与 TNM Ⅰ、Ⅱ期表达阳性表达率的比较, 其中乳腺

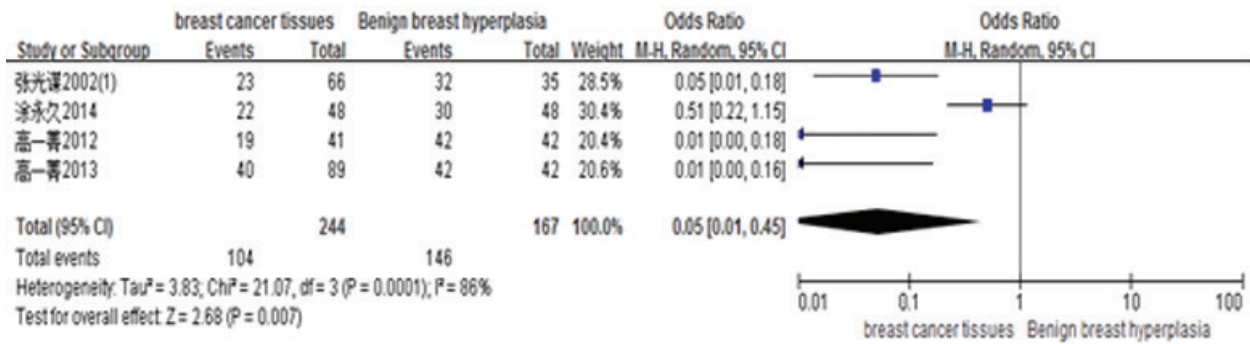


图 3 乳腺癌与乳腺增生组织 Cx43 阳性表达率比较森林图

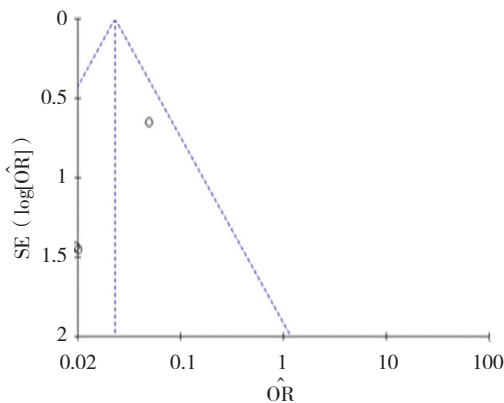


图 4 乳腺癌与乳腺增生组织 Cx43 阳性表达比较的漏斗图

癌组织 TNM Ⅲ、Ⅳ期 91 例, 乳腺癌组织 TNM Ⅰ、Ⅱ期组有 217 例^[11, 15, 17, 19]。通过进行异质性检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.020$, $P = 0.570$, $I^2 = 0\%$), 故选用固定效应模型 [$\hat{OR} = 0.29$ (95%CI : 0.16, 0.53)]。乳腺癌 TNM Ⅲ、Ⅳ期 Cx43 阳性表达率为 25.27% (23/91), TNM Ⅰ、Ⅱ期 Cx43 阳性表达率为 47.93% (104/217), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.080$, $P = 0.000$), Cx43 在乳腺癌组织 TNM Ⅲ、Ⅳ期中的阳性表达率低于乳腺癌组织 TNM Ⅰ、Ⅱ期。漏斗图基本呈对称分布, 展示出 Cx43 阳性表达率在乳腺癌不同 TNM 分期的比较研究中存在较小的发表偏倚。见图 5、6。

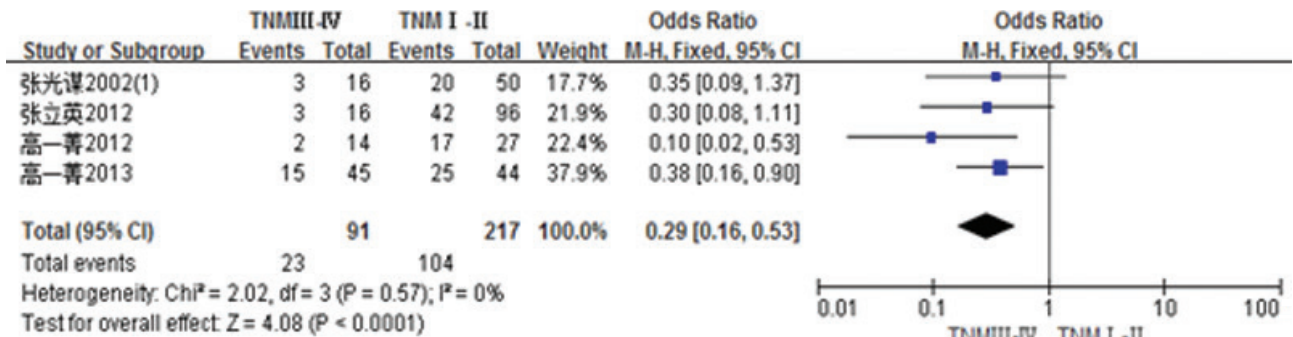


图 5 乳腺癌组织 TNM Ⅲ、Ⅳ期与 TNM Ⅰ、Ⅱ期 Cx43 阳性表达率比较森林图

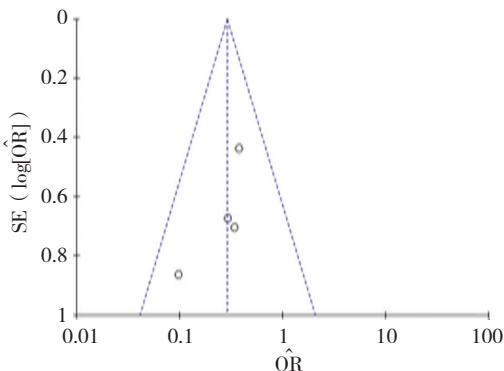


图 6 乳腺癌 TNM Ⅲ、Ⅳ期与 TNM Ⅰ、Ⅱ期 Cx43 阳性表达率比较的漏斗图

2.4 乳腺癌组织学分级 Ⅲ级与 Ⅰ、Ⅱ级的 Cx43 阳性表达率比较

乳腺癌组织学分级主要从腺管多少、细胞核异质性及核分裂情况 3 个方面评价。一直以来, 乳腺癌分化程度和其预后情况备受医学界关注。乳腺癌恶性程度与组织学分级成正比, 与分化程度呈反比。总共有 7 篇文献被归入 Cx43 在乳腺癌组织学分级 Ⅲ级与 Ⅰ、Ⅱ级中阳性表达率的对比研究, 其中乳腺癌组织学分级 Ⅲ级标本有 267 例, 乳腺癌组织学分级 Ⅰ、Ⅱ级标本有 356 例^[11, 15, 17-19, 20, 24]。通过进行异质性检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 15.300$, $P = 0.020$, $I^2 = 61\%$), 故选用随机效应模

型 [$\hat{OR}=2.50$ (95%CI : 1.30, 4.78)]。Cx43 在乳腺癌组织学分级Ⅲ级中的阳性表达率为 35.58% (95/267), 在乳腺癌组织学分级Ⅰ、Ⅱ级中的阳性表达率为 49.10% (174/356), 两者比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=2.750$,

$P=0.006$), Cx43 在乳腺癌组织学分级Ⅲ级中的阳性表达率低于组织学分级Ⅰ、Ⅱ级。漏斗图基本呈不对称分布, 展示出 Cx43 阳性表达率在乳腺癌组不同组织学分级的比较研究中存在一定的发表偏倚。见图 7、8。

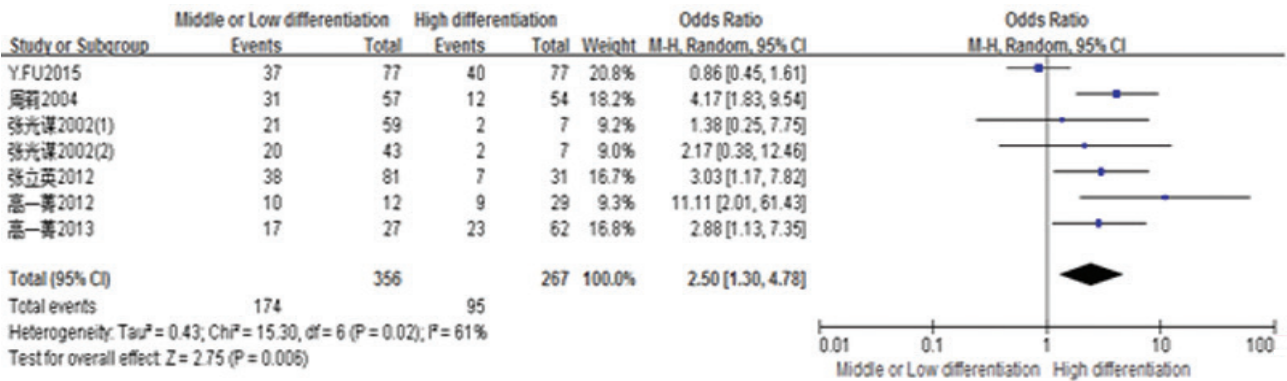


图 7 乳腺癌组织学分级Ⅲ级与Ⅰ、Ⅱ级 Cx43 阳性表达率比较森林图

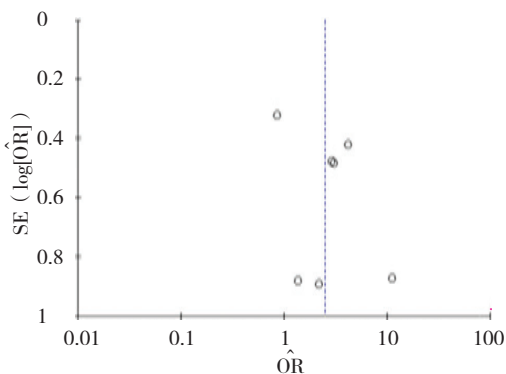


图 8 乳腺癌组织学Ⅲ级与Ⅰ、Ⅱ级 Cx43 阳性表达率比较的漏斗图

2.5 乳腺癌组织中有无淋巴结转移的 Cx43 阳性表达率比较

8 篇文献纳入研究比较 Cx43 在乳腺癌组织中

有无淋巴结转移的阳性表达率, 其中乳腺癌组织有淋巴结转移组有 351 例, 乳腺癌组织无淋巴结转移组有 311 例 [10-11, 14-15, 17, 19-20, 24]。通过进行异质性检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=68.650$, $P=0.000$, $I^2=90\%$), 故选用随机效应模型 [$\hat{OR}=0.81$ (95%CI : 0.26, 2.52)]。Cx43 在乳腺癌组织有淋巴结转移中阳性表达率为 44.73% (157/351), 在乳腺癌组织无淋巴结转移中阳性表达率为 46.30% (144/311), 差异无统计学意义 ($P>0.05$), Cx43 在乳腺癌组织有淋巴结转移中的阳性表达率没有意义。漏斗图呈不对称分布, 展示出 Cx43 阳性表达率在乳腺癌组织中有无淋巴结转移的比较研究中存在某个范围上的发表偏倚, 或许会造成对局部试验成果的准确性及稳定性产生某种程度上的影响。见图 9、10。

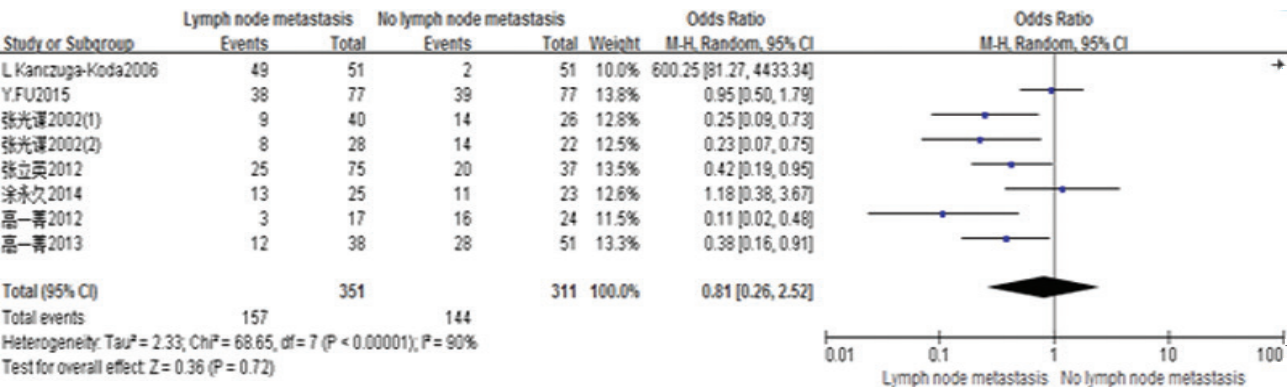


图 9 乳腺癌组织中有无淋巴结转移 Cx43 阳性表达率比较森林图

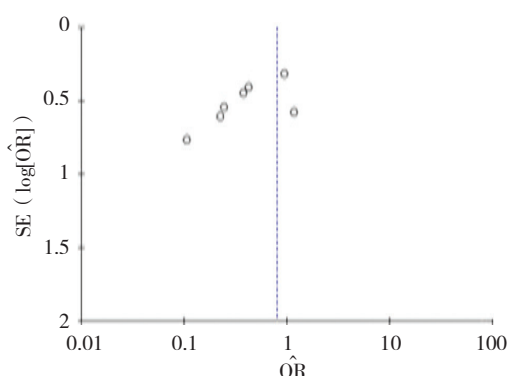


图 10 乳腺癌中有无淋巴结转移的 Cx43 阳性表达率比较的漏斗图

3 讨论

肿瘤的生长由多因素多环节参与,是一个漫长的变化过程,由癌基因和抑癌基因调控着的细胞增殖与凋亡相互作用的成果,它们之间的动态平衡保持着人体内环境的稳态和人体构造组分的正常生长、发育。一般来讲,在正常情况下,乳腺组织中的细胞生长增殖与细胞凋亡(即细胞程序化死亡)在有条不紊、相应均衡地发展,进而维持乳腺组织正常孕育、发育及分化,保持腺体正常的形态和功能^[25]。当在外因与内因相互作用下机体失衡便会引起肿瘤的发生。就现在而言,女性恶性肿瘤的头号杀手变成了乳腺癌,是胁迫女性生命健康的重要疾病之一,到现在为止,乳腺癌发病率仍呈现出增高的走势,大概占全部癌症的 15%^[26]。

每一个机体和组织都存在着不一样的连接蛋白亚型,可以演变成具备差别功能的连接子。连接子的重要组分是间隙连接蛋白,它的六聚体能够构成 1 个连接子^[27]。2 个连接子演化成 1 个间隙链接(细胞间通道),通过介入细胞间物质交换的代谢偶联和电信号传导的电偶联,能够让细胞间发生物质、能量及信息互换,并管控着细胞的新陈代谢、细胞的增殖、分化和内环境的安稳秩序等生理历程^[28]。肿瘤表型和联接通道蛋白表达减少及细胞间隙联通受损有很大关联^[29]。有研究者提出,Cx43 在肝癌、肺癌及前列腺癌中均减少,在人类乳腺上皮细胞及乳腺癌组织中也都有产生,并在上皮细胞分化,癌变历程中发挥关键作用^[30]。Cx43 可通过开启子甲基化、C 末端氨酸残基磷酸化等渠道产生下调来抑制乳腺肿瘤细胞的增殖、弱化肿瘤的侵袭力,且有不少研究表明 Cx43 表达与一些预后

因子如肿块大小、淋巴结转移及组织学分级等临床病理特征相关^[23, 30]。但所得的结论都颇有争议,该分子的发现及研究价值为越来越多的研究者所探讨,有望能够为乳腺癌的治疗及预后提供可靠指标,为乳腺癌患者带来福音。但是目前,国内外仍没有相关文献研究报道 Cx43 能否成为乳腺癌预后的独立因素来评价乳腺癌患者的病情。因此本文决定收集整理大批量文献资料,用于数据整合汇总,采用 Meta 分析定量统计,为 Cx43 分子对乳腺癌发生发展及预后有无重大的研讨意义提供循证医学根据。

从现有的许多研究可见,乳腺癌组织中 Cx43 表达程度可能与 Cx43 检测方法有关,但大量数据研究结果都显示 Cx43 在乳腺癌组织中低表达。在乳腺癌产生生长的所有过程中都串联着 Cx43 低表达或不表达,却在正常乳腺组织和乳腺增生组织中高表达,与本文 Meta 分析结果相符^[31]。在乳腺癌组织中,Cx43 表达减弱或缺失,机体对细胞的监管和管控能力就会削弱,使得细胞间通信交流异常,导致肿瘤细胞过度克隆增殖。Cx43 产生减少只是表达梯度的降低,并不是遗传因子的畸变或缺失,在正常乳腺组织和乳腺良性增生组织中 Cx43 高表达,有利于细胞间通信链接的拼装,巩固细胞之间的信号交换,使得细胞间的生长彼此被抑止,从而维持细胞的正常形态和功能^[31]。此外,有很多研究涉及到 Cx43 表达与淋巴结转移情况、远端转移情况、肿块大小、肿瘤分期、组织学分级及病理分期等很多预后因子的干系,希望通过这些探索研究确定 Cx43 能否成为乳腺癌有意义的预后因子。张光谋、张立英及高一菁等在研究中均表明乳腺癌组织中 Cx43 表达与 TNM 分期密切相关,TNM III、IV 期表达阳性率低于 TNM I、II 期^[11, 14-15, 17]。TNM 一般来讲肿瘤分期与肿瘤进展情况、恶劣程度成正相关,初期肿瘤比后期肿瘤预后效果相对要好。本文 Meta 分析结果显示,Cx43 在乳腺癌不同 TNM 分期中表达有差异,说明 Cx43 表达下调表现在乳腺细胞癌变的全过程,Cx43 表达水平越低可能提示乳腺肿瘤恶性程度越高。在具有相同临床分期的乳腺癌中,组织学分级越高,患者的 5 年存活率越低,Cx43 在乳腺癌不同组织学分级中的表达可能衍变为 1 个险要成分,但各项研究结果却不尽相同。ZHOU、张光谋及高一菁等^[11, 14-15, 18, 20]研究发现 Cx43 表达与组织学分级密切相关,随着乳腺癌组织学分级增高而不断减弱。而 FU 等^[24]认为 Cx43 表达在不同

组织学分级没有差别。本文 Meta 分析研究结果显示, Cx43 在乳腺癌组织中组织学分级Ⅲ级表达阳性表达率低于组织学分级Ⅰ、Ⅱ级, 提示 Cx43 在乳腺癌的发生、发展及细胞分化中发挥着重要的作用, 肿瘤分化能力越差提示恶性程度越高, Cx43 表达就越低。淋巴结转移是指脱落肿瘤细胞到达汇流区淋巴结, 并以此围绕成长出相同癌细胞的表象形式, 它是最为常见的肿瘤转移方式。乳腺癌淋巴结转移与许多种因素息息相关, Cx43 表达下调有没有提示乳腺癌有淋巴结转移, 研究所得结论尚且存在着差异, KANCZUGA-KODA 等^[10]以为 Cx43 表达与乳腺癌有无淋巴结转移密切相关, 甚至在乳腺癌有淋巴结转移组织中高表达, 张光谋、张立英及高一菁等^[11, 14-15, 17, 20]则以为 Cx43 在乳腺癌有淋巴结转移组织中低表达。而 FU、涂永久等研究却认为 Cx43 表达与乳腺癌有无淋巴结转移无差异。本文 Meta 分析结果显示, Cx43 在乳腺癌组织中有没有淋巴结转移情况下阳性表达率没有关系。出现这种结果差异的原因可能是 Cx43 检测方法虽为免疫组织化学法, 但是所使用的抗体试剂厂家不同, 如 KANCZUGA-KODA 使用的是多克隆山羊 Cx43 抗体 (1 : 200 稀释; 上海圣克鲁斯生物技术有限公司), 高一菁利用的是兔抗人 Cx43 多克隆抗体 (ZA-0444, 即用型, 北京中杉金桥生物技术公司)。张光谋研究使用的是 SP 免疫组织化学法 (生物素检测系统), 高一菁用的是 Elivision 免疫组织化学法 (非生物素检测系统), 均对结果产生一定的影响^[10-11, 14-15]。

本研究的不足之处: 纳入研究的文献总体来说数量较少, 数据收集存在一定的局限性, 可能会影响 Meta 分析结果的可信度。本文缺少灰色文献, 在分析过程中不可避免的存在各种偏倚, 最常见的就是发表偏倚和语言偏倚。一般地, 由于研究结果的目标性太强导致不可能包含全部相关研究, 那么, 那些预防操作和结果显著悬殊的研究 (即阳性结果) 就很容易被发布, 而那些阴性结果的研究通常会被忽视。当存在发表偏倚时, 需要用漏斗图检测识别, 当文献样本量少时, 数据分散分布在漏斗图底部, 研究精确度低。所以, 一般纳入研究文献要求 ≥ 10 篇, 才有研究意义。其次, 还存在语言偏倚, 本文所检索文献没有除去英文和中文以外的文献, 这也会对研究文献的综合性和科学性产生影响。

当两组研究间有着异质性时, 可以采用用随机效应模型处理数据, 但当异质性 $>75\%$ 时, 一般情况下不建议进行文献合并, 需要先进行亚组分析或者回归

剖析解决异质性。再者, Meta 分析本身有一些方法学缺陷都会对结果产生一定的影响, 基于上述几点原因, 本文 Meta 分析结果只能作为估测结论, 尚且有待用大规模的、前瞻性的研究辅以证实。故有待于设计更严谨科学的高质量研究方案, 来进一步落实 Cx43 分子表达与乳腺癌的关联, 用更严明的依据来阐明乳腺癌防治的分子机制。

综上所述, 可见 Cx43 低表达可以增强乳腺肿瘤的增殖、侵袭能力, 降低组织分化能力说明 Cx43 在乳腺癌发生发展过程中扮演着重要角色, 可以作为乳腺癌治疗及预后的参考指标之一, 为临床上乳腺癌治疗及预后评估提供更多依据, 并具有成为乳腺癌药物靶点治疗的潜能。

参 考 文 献:

- [1] PARK S Y, LEE H E, LI H, et al. Heterogeneity for stem cell-related markers according to tumor subtype and histologic stage in breast cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2010, 16(3): 876-887.
- [2] FAN L, STRASSER-WEIPPL K, LI J J, et al. Breast cancer in China[J]. *The Lancet Oncology*, 2014, 15(7): e279-e289.
- [3] YEO B, TURNER N C, JONES A. An update on the medical management of breast cancer[J]. *Bmj*, 2014, 348: g3608.
- [4] 王君, 卞修武, 余时沧. 间隙连接蛋白 43 羧基端在恶性肿瘤中的作用及机制 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2015, 3: 11.
- [5] 罗海清, 官成浓, 余忠华, 等. Cx43 和 Fas 在胃癌组织中的表达 [J]. *山东医药*, 2011, 51(44): 83-85.
- [6] GUO L I, WANG J, WU C, et al. Expression of Cx43 in human lung adenocarcinoma and its significance[J]. *Cancer Research and Clinic*, 2013 (5): 303-305.
- [7] POYET C, BUSER L, ROUDNICKY F, et al. Connexin 43 expression predicts poor progression-free survival in patients with non-muscle invasive urothelial bladder cancer[J]. *Journal of Clinical Pathology*, 2015, 68(10): 819-824.
- [8] 冯洁, 周风华, 李文通, 等. 连接蛋白 43 与 Snail 在乳腺癌组织中的表达及意义 [J]. *潍坊医学院学报*, 2012, 34(3): 161-163.
- [9] LAIRD D W, FISTOURIS P, BATIST G, et al. Deficiency of connexin43 gap junctions is an independent marker for breast tumors[J]. *Cancer Research*, 1999, 59(16): 4104-4110.
- [10] KANCZUGA-KODA L, SULKOWSKI S, LENCZEWSKI A, et al. Increased expression of connexins 26 and 43 in lymph node metastases of breast cancer[J]. *Journal of Clinical Pathology*, 2006, 59(4): 429-433.
- [11] 张光谋, 徐振平, 张志谦, 等. 间隙连接蛋白 Cx43 在乳腺癌组织中表达的研究 [J]. *实用癌症杂志*, 2002, 17(6): 594-596.
- [12] KAŃCZUGA-KODA L, SULKOWSKA M, KODA M, et al. Expression of connexin 43 in breast cancer in comparison with mammary dysplasia and the normal mammary gland[J]. *Folia Morphologica*, 2003, 62(4): 439-442.
- [13] WEI Q Y, DAI Y, HUA S H, et al. Correlation analysis between

- the protein expression of AKAP95, cyclin E, and Cx43 in breast cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2016, 9(1): 216-222.
- [14] 高一菁, 陈战, 李锐, 等. 连接蛋白 43 和上皮细胞钙黏蛋白在乳腺浸润性导管癌组织中表达的意义[J]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2012, 6(3):279-286.
- [15] 高一菁. 乳腺浸润性导管癌组织中 Cx43 与 E-cad 表达的意义及相关性研究[D]. 南昌: 南昌大学医学院, 2013: 86-90.
- [16] 王晓杰, 张式暖, 李文通, 等. Cx26 和 Cx43 在乳腺癌中的表达及与上皮间质转化的关系[J]. *现代中西医结合杂志*, 2010, 19(13): 1577-1579.
- [17] 张立英, 周风华, 李文通, 等. 连接蛋白 43, Vimentin 联合检测与乳腺癌转移关系的研究[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(24): 4099-4101.
- [18] ZHOU L, WANG X, WANG Y. Expression of CX43, CX26 in breast carcinoma and their prognosis significance[J]. *Carcinogenesis, Teratogenesis and Mutagenesis*, 2005, 17(5): 291-293.
- [19] 涂永久, 高一菁, 陈战, 等. 乳腺浸润性导管癌连接蛋白 43 和上皮性钙黏蛋白相关性研究[J]. *局解手术学杂志*, 2014, 23(6): 586-588.
- [20] 张光谋, 徐振平, 张志谦, 等. 乳腺癌中间隙连接蛋白 Cx43 和 Cx26 表达的意义[J]. *实用肿瘤杂志*, 2002, 17(3): 170-172.
- [21] 周莉. 乳腺癌 Cx43, Cx26, VEGF-C, ER, PR 的表达及其预后研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013: 29-32.
- [22] 李晓帆. 胃癌, 乳腺癌组织纤维连接蛋白的表达与转移的相关性研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2008: 32-38.
- [23] 刘桂云, 于辉. Cx43 基因启动子甲基化下调乳腺癌 Cx43 的表达[J]. *中国高等医学教育*, 2011(7): 122-123.
- [24] FU Y, SHAO Z M, HE Q Z, et al. Hsa-miR-206 represses the proliferation and invasion of breast cancer cells by targeting Cx43[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(11): 2091-2104.
- [25] 王向阳, 李启忠. Survivin 在前列腺癌中的表达及其与 bcl-2 蛋白表达的关系[J]. *河南医学研究*, 2005, 14(2): 119-121.
- [26] 邹虹, 梁正根, 周玉英, 等. 乳腺癌保乳手术的研究新进展[J]. *广西医科大学学报*, 2015, 32(5): 851-854.
- [27] STAUFFER K A, KUMAR N M, GILULA N B, et al. Isolation and purification of gap junction channels[J]. *The Journal of Cell Biology*, 1991, 115(1): 141-150.
- [28] 邹承浩, 朱世泽. 间隙连接蛋白 43 的研究新进展[J]. *福建医科大学学报*, 2006, 40(4): 409-411.
- [29] MEHTA P P, HOTZ-WAGENBLATT A, ROSE B, et al. Incorporation of the gene for a cell-cell channel protein into transformed cells leads to normalization of growth[J]. *The Journal of membrane biology*, 1991, 124(3): 207-225.
- [30] 严剑, 洪涛. 缝隙连接蛋白 Cx43 磷酸化的研究进展[J]. *医学综述*, 2013, 19(19): 3463-3466.
- [31] 王晓琳, 吕世军. 连接蛋白 43 在乳腺癌组织及癌前病变组织中的表达意义[J]. *肿瘤基础与临床*, 2010, 23(4): 292-295.

(李科 编辑)