

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.025

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.025>

Rac1蛋白表达与胃癌及其浸润转移关系的荟萃分析

徐石张¹, 陈希², 傅小一³, 谢敏娟³

(1. 宜春学院附属医院肾内科, 江西 宜春 336000; 2. 南昌大学第二附属医院急诊科, 南昌 330006;
3. 宜春学院病理教研室, 江西 宜春 336000)

[摘要] 目的: 系统评价Rac1蛋白表达与胃癌及其浸润转移的相关性。方法: 检索PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Google Scholar, Science Citation Index, 中国期刊全文数据库, 万方数据库, 中国生物医学文献数据库和中国科技期刊数据库, 依照纳入与排除标准, 获取关于Rac1蛋白表达与胃癌关系的相关研究, 并提取对应实验数据, 采用Review Manager 5.1软件, 分别对正常组与胃癌组、无淋巴结转移组与淋巴结转移组、TNM I, II期与III, IV期中组织Rac1蛋白表达率的差异行Meta分析。结果: 共有7篇文献纳入此次荟萃分析, 包含896例, 其中胃癌组520例, 正常对照组376例。总体效应表明胃癌组织中Rac1蛋白表达率明显高于正常胃组织(OR = 11.27; 95%CI 5.03~25.29; $P < 0.01$); 存在淋巴结转移的胃癌组织中Rac1蛋白表达率明显高于无淋巴结转移组(OR = 10.99; 95%CI 6.35~19.00; $P < 0.01$); I, II期胃癌标本组中Rac1蛋白表达率低于III, IV期胃癌标本组(OR = 0.29; 95%CI 0.17~0.51; $P < 0.01$)。结论: Rac1蛋白表达与胃癌的发生发展、浸润转移、预后等生物学行为存在相关性。

[关键词] Rac1; 胃癌; 关系; 荟萃分析

Relationship between expression of Rac I with gastric cancer, tumor invasion and metastasis: a meta-analysis

XU Shizhang¹, CHEN Xi², FU Xiaoyi³, XIE Minjuan³

(1. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Yichun University, Yichun Jiangxi 336000; 2. Department of Emergency, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006; 3. Department of Pathology, Yichun University, Yichun Jiangxi 336000, China)

Abstract **Objective:** To assess the relation of ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (Rac1) with gastric cancer, tumor invasion and metastasis. **Methods:** We searched from the database of PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Google Scholar, Science Citation Index, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Data, China Biology Medicine, China Science and Technology Journal and according to the selection criteria, elimination criteria obtain literatures. The extractive data was performed statistical analysis with Review Manager 5.1. **Results:** Seven literatures including 896 cases (520 gastric cancer and 376 normal) were identified to perform the Meta-

收稿日期 (Date of reception): 2017-06-23

通信作者 (Corresponding author): 谢敏娟, Email: 1059139963@qq.com

基金项目 (Foundation item): 国家级大学生创新创业训练计划项目 (201510417002)。This work was supported by National Students' Platform for Innovation and Entrepreneurship Training Program, China (201510417002).

analysis. In group of cases, the frequency of Rac1 in gastric cancer (OR=11.27; 95%CI 5.03–25.29; $P<0.01$) was significantly higher than controls. The expression of Rac1 protein in gastric cancer with lymph node metastasis was significantly higher than that of other groups (OR=10.99; 95%CI 6.35–19.00; $P<0.01$). The expression rate of Rac1 protein with stage I and II gastric cancer was lower than the others (OR=0.29; 95%CI 0.17–0.51; $P<0.01$).

Conclusion: There was a correlation of the expression of Rac1 with gastric cancer, tumor invasion and metastasis.

Keywords ras-related C3 botulinum toxin substrate 1; gastric cancer; relation; Meta-analysis

胃癌是消化道常见恶性肿瘤之一,近年来随着早期活检诊治、胃癌根治术和新辅助放化疗技术的发展,其预后有所改善,但其病死率仍居恶性肿瘤病死率的前列。探讨胃癌侵袭与转移机制的相关研究,具有较可观的社会意义和市场前景^[1]。

Rac1蛋白是RhoGTP酶家族的Rac亚家族中一员,也称作小G蛋白,具有GTP酶活性,在多种细胞反应中具有关键作用,如参与调控细胞极性、吞噬作用、囊泡的转运、调节肌动蛋白骨架的形成等过程,并且在细胞增殖、基因转录与细胞迁移中起重要作用^[2]。多项研究^[3-4]证实Rac1蛋白表达与胃癌的侵袭及转移有关,且在胃癌细胞中表达的异常增高,但其中的相关性及分子机制尚未明确,所以开展Rac1蛋白与胃癌侵袭和转移机制的研究具有可行性及必要性,也将是后续研究的重点方向。本文在已发表的相关文献基础上,采用荟萃分析的方法,系统性探讨Rac1蛋白表达与胃癌及其浸润转移的关系。

1 资料与方法

1.1 文献检索

两位研究员分别通过采用主题词、关键词、标题词等方法,检索PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Google Scholar, Science Citation Index, 中国期刊全文数据库, 万方数据库, 中国生物医学文献数据及中国科技期刊数据库等数据库。检索词汇包含Rac1, Rac1 protein, gastric cancer, Rac1蛋白, 胃癌。检索时间限制为数据库建立至2016年3月。同时回溯检索相关文献的参考文献。

1.2 文献筛选

纳入标准: 1)关于Rac1蛋白与胃癌关系的病例对照研究; 2)标本采集的病例已确诊胃癌; 3)采用免疫组织化学检测Rac1蛋白,并有相应阴性对

照; 4)文献中完整提供Rac1蛋白表达数、胃癌标本数等相关数据。

排除标准: 1)不符合纳入标准中的任意一条; 2)重复发表、重复数据的文献。

依照纳入与排除标准,两位研究员先独立阅读文题和摘要,排除明显不相关的文献,对可能符合纳入标准的文献阅读全文。设计合适的表格,两名研究员分别从纳入文献中提取相关资料,其中包含:第一作者、发表时间、Rac1蛋白表达数、胃癌标本数、胃癌旁正常组织标本数、淋巴结转移标本数、淋巴结未转移标本数等。以上工作由两位研究员独立完成,如遇分歧由第3名研究员讨论决定。

1.3 统计学处理

利用RevMan公司官方网站提供的Review Manager 5.1软件,对纳入的研究进行荟萃分析。分类变量采用相对危险度(odds ratio, OR)合并总体效应,连续性变量采用加权均数差(WMD)合并总体效应。每个合并研究效应量均做异质性检验,如Q值统计量、 I^2 统计量,若 $P<0.10$ 说明存在异质性,则采用随机效应模型,反之采用固定效应模型。发表偏倚检验采用漏斗图。总体结果以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献资料

依照检索策略对各个数据库进行文献检索,最初获得共156项研究文献,两位独立研究员阅读研究摘要后,排除124篇无关文献,获得剩余32篇文献的全文,通过对照纳入标准和排除标准进行筛选,同时排除重复研究,最终剩余纳入本次研究的7篇文献[3,5-10]。此7篇文献的发表时间为2005至2015年,总共包含研究对象896例,实验组520例,对照组376例(表1)。

表1 纳入文献的基本资料

Table 1 Basic data of the included literatures

第一作者	年份	胃癌标本组		癌旁正常标本组		淋巴结转移组		无淋巴结转移组	
		Rac1阳性数	标本数	Rac1阳性数	标本数	Rac1阳性数	标本数	Rac1阳性数	标本数
Ji ^[3]	2015	67	92	0	92	59	69	8	23
吴况明 ^[5]	2010	45	60	5	20	36	43	3	17
张淑平 ^[6]	2010	73	100	32	61	45	48	28	52
朱金明 ^[7]	2005	43	60	11	60	29	34	14	26
林允信 ^[8]	2010	68	95	4	30	12	20	0	10
贺华勇 ^[9]	2010	49	65	16	65	24	26	25	39
闫光志 ^[10]	2013	38	48	9	48	36	41	2	7

2.2 Rac1 蛋白表达与胃癌的关系

以7篇文献的数据为基础, 对胃癌组织与正常胃组织中Rac1蛋白表达率进行荟萃分析(图1), 因结果存在明显异质性($P < 0.01$, $I^2 = 77%$), 荟萃分析采用随机效应模型, 总体效应显示胃癌组织中Rac1蛋白表达率明显高于正常胃组织($OR = 11.27$; $95\%CI 5.03 \sim 25.29$; $P < 0.01$), 表明胃组织中Rac1蛋白表达有增加组织癌变的可能。

2.3 Rac1 蛋白表达与胃癌浸润转移的关系

对各项研究中胃癌标本组进一步分析, 将其分为无淋巴结转移组与淋巴结转移组, 并对两组中组织Rac1蛋白表达率进行荟萃分析(图2), 结果表明存在淋巴结转移的组织中Rac1蛋白表达

率明显高于无淋巴结转移组($OR = 10.99$; $95\%CI 6.35 \sim 19.00$; $P < 0.01$), 且总体效应同质性良好, 无明显异质性($P = 0.70$, $I^2 = 0\%$), 可说明Rac1蛋白表达与胃癌浸润转移之间存在联系, 并能增加胃癌浸润转移的风险。

2.4 Rac1 蛋白表达与胃癌 TNM 分期的关系

其中4项研究涉及胃癌国际TNM分期, 以I, II期胃癌标本组与III, IV期胃癌标本组为研究对象, 对两组中Rac1蛋白表达率进行荟萃分析(图3), 结果显示I, II期胃癌标本组中Rac1蛋白表达率低于III, IV期胃癌标本组($OR = 0.29$; $95\%CI 0.17 \sim 0.51$; $P < 0.01$), 且总体效应不存在异质性($P = 0.52$, $I^2 = 0\%$)。

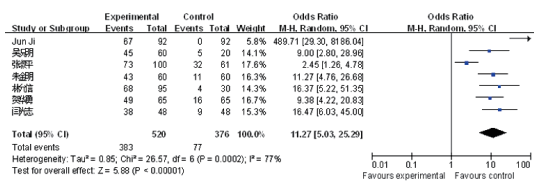


图1 Rac1蛋白与胃癌关系的荟萃分析和漏斗图
Figure 1 Meta-analysis and funnel plot of the relationship of Rac1 protein with gastric cancer

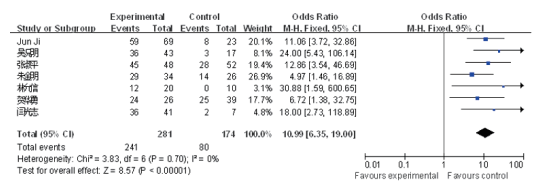


图2 Rac1蛋白与胃癌浸润转移关系的荟萃分析和漏斗图
Figure 2 Meta-analysis and funnel plot of the relationship of Rac1 protein with gastric cancer invasion and metastasis

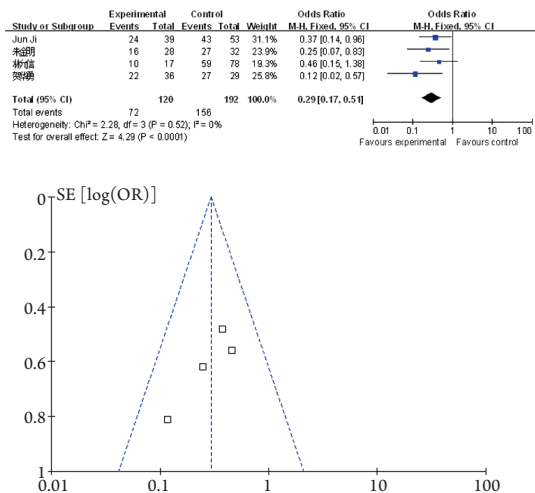


图3 Rac1蛋白表达与胃癌TNM分期关系的荟萃分析和漏斗图

Figure 3 Meta-analysis and funnel plot of the relationship of Rac1 protein with TNM staging of gastric cancer

3 讨论

肿瘤细胞是一种永生细胞，肿瘤的发生不仅与细胞的异常增殖和分化有关，也与细胞异常凋亡有关^[11]。Rac1蛋白在正常组织中低表达或不表达，在乳腺癌、大肠癌等多种肿瘤中高表达^[12-13]，且其表达程度与肿瘤的分化程度、分期、转移等病理特征密切相关^[14-16]。Rac1蛋白可以通过增加细胞内超氧化物阴离子而抑制肿瘤细胞凋亡的发生，并且抑制Rac1蛋白的表达可影响胃癌细胞的生长增殖速度^[17-18]。此外，血管对肿瘤的生长至关重要，为其提供营养物质，而活化的Rac1能提高VEGF所介导的血管生成^[18]。在此次荟萃分析中，总体效应显示520例胃癌标本约有73.7%组织标本存在Rac1蛋白高表达，表达率明显高于正常胃组织，提示Rac1蛋白的表达与胃组织细胞癌变的可能存在密切联系，这结果与先前的研究结果相符合。然而，目前各项研究均属小样本实验，组织标本数较少，导致此次荟萃结果存在明显异质性($P < 0.05$, $I^2 = 77%$)，其结果仍需要进一步探讨，结论也需谨慎表述，将来需要更大规模、多中心的研究来证实。

胃癌的转移途径包含直接播散、血行转移与淋巴结转移，其中淋巴结转移约占胃癌转移的70%，也是影响胃癌患者预后的一个重要因素^[19]。Rac1蛋白能够调节细胞运动，在胃癌组织浸润转移过程中起促进作用：加强细胞表面整合素家族在细胞头部募集，将调节信号传递到肌动蛋白细

胞骨架，诱导肌动蛋白微丝在质膜上聚集，产生片状伪足及膜多极化^[20-21]；活化其下游的凝溶胶蛋白，从而破坏肌动蛋白细胞骨架，影响细胞的运动及侵袭力^[21-22]；通过影响下游的血小板源性生长因子信号途径及cAMP依赖性途径，增加癌细胞的侵袭转移^[20-23]。此次研究中，将胃癌标本组分为无淋巴结转移组与淋巴结转移组，通过荟萃分析发现淋巴结转移的组织中Rac1蛋白表达率明显高于无淋巴结转移组，且结果未见明显异质性($P = 0.70$, $I^2 = 0%$)，可说明Rac1蛋白表达与胃癌浸润转移之间存在密切联系，并能增加胃癌浸润转移的风险。

近年来Rac1蛋白与胃癌的研究已取得了很大的进展，而本次研究通过对相关文献进行荟萃分析，结果证实Rac1蛋白的生物学活性与胃癌的发生发展、浸润转移、预后等生物学行为密切相关，同时为学者将来探讨胃癌的发病机制和治疗措施提供新思路。

参考文献

- Espinel J, Pinedo E, Ojeda V, et al. Treatment modalities for early gastric cancer[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2015, 7(12): 1062-1069.
- Sylow L, Møller LL, Kleinert M, et al. Rac1—a novel regulator of contraction stimulated glucose uptake in skeletal muscle[J]. *Exp Physiol*, 2014, 99(12): 1574-1580.
- Ji J, Feng X, Shi M, et al. Rac1 is correlated with aggressiveness and a potential therapeutic target for gastric cancer[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(3):1343-1353.
- Zheng Z, Liu B, Wu X. RhoGDI2 up-regulates P-glycoprotein expression via Rac1 in gastric cancer cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2015, 15: 41.
- 吴况明, 蒋良友. Rac1和Pak1在胃癌中的表达及意义[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2010, 30(6): 469-472.
WU Kuangming, JIANG Liangyou. Expression and significance of Rac1 and Pak1 in gastric cancer[J]. *Journal of International Pathology and Clinical Medicine*, 2010, 30(6): 469-472.
- 张淑平, 代嘉莉, 徐州. Rac1和MMP-2在胃癌组织中的表达及其与胃癌浸润转移的关系[J]. *四川医学*, 2010, 31(9): 1232-1234.
ZHANG Shuping, DAI Jiali, XU Zhou. Expression of Rac1 and MMP-2 in gastric cancer and effects on tumor invasion and metastasis[J]. *Sichuan Medical Journal*, 2010, 31(9): 1232-1234.
- 朱金明, 余佩武, 赵永亮. Tiam1和Rac1表达与胃癌病理生物学行为的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 14(3): 168-172.
ZHU Jinming, YU Peiwu, ZHAO Yongliang. Relationship between the expression of Tiam1, Rac1 and the pathobiological behavior of gastric

- cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2005, 14(3): 168-172.
8. 林允信, 聂书伟, 李陕区, 等. 胃癌组织Rac1表达与临床病理特征的相关性[J]. 武警医学院学报, 2010, 19(8): 597-601.
LIN Yunxin, NIE Shuwei, LI Shanqu, et al. Relationship between expression of Rac1 and clinical pathological characteristics in gastric cancer[J]. Acta Academiae Medicinae CPAF, 2010, 19(8): 597-601.
 9. 贺华勇, 朱小勇, 乔士兴, 等. Survivin和Rac1蛋白在胃癌中的表达及其临床意义[J]. 广东医学, 2010, 31(10): 1304-1305.
HE Huayong, ZHU Xiaoyong, QIAO Shixing, et al. Expression of Survivin and Rac1 protein in gastric carcinoma and clinical significance[J]. Guangdong Medical Journal, 2010, 31(10): 1304-1305.
 10. 闫光志, 艾郁葱, 刘力华. 小G蛋白Rac1活化与进展期胃癌的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(21): 5296-5298.
YAN Guangzhi, AI Yucong, LIU Lihua. Association of the Rac1 activation with advanced gastric cancer[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2013, 33(21): 5296-5298.
 11. Shahrokni A, Wu AJ, Carter J, et al. Long-term toxicity of cancer treatment in older patients[J]. Clin Geriatr Med, 2016, 32(1): 63-80
 12. Wang Y, Chen Y, Wu M, et al. Type II cyclic guanosine monophosphate-dependent protein kinase inhibits Rac1 activation in gastric cancer cells[J]. Oncol Lett, 2015, 10(1): 502-508.
 13. Li TF, Qin SH, Ruan XZ, et al. p120-catenin participates in the progress of gastric cancer through regulating the Rac1 and Pak1 signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2015, 34(5): 2357-2364.
 14. Malliri A, Collard JG. Role of Rho-family proteins in cell adhesion and cancer[J]. Curr Opin Cell Biol, 2003, 15(5): 583-589.
 15. Minard ME, Kim LS, Price JE, et al. The role of the guanine nucleotide exchange factor tiam1 in cellular migration, invasion, adhesion and tumor progression[J]. Breast Cancer Res Treat, 2004, 84(1): 21-32.
 16. Fritz G, Brchetti C, Bahlmann F, et al. Rho GTPases in human breast tumours: expression and mutation analyses and correlation with clinical parameters[J]. Br J Cancer, 2002, 87(6): 635-644.
 17. Hein AL, Post CM, Sheinin YM, et al. RAC1 GTPase promotes the survival of breast cancer cells in response to hyper-fractionated radiation treatment[J]. Oncogene, 2016, 35(49): 6319-6329.
 18. Bid HK, Roberts RD, Manchanda PK, et al. Rac1: an emerging therapeutic option for targeting cancer angiogenesis and metastasis[J]. Mol Cancer Ther, 2013, 12(10): 1925-1934.
 19. Ghosn M, Tabchi S, Kourie HR, et al. Metastatic gastric cancer treatment: Second line and beyond[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(11): 3069-3077.
 20. Lee KH, Kim SW, Kim JR. Reactive oxygen species regulate urokinase plasminogen activator expression and cell invasion via mitogen-activated protein kinase pathways after treatment with hepatocyte growth factor in stomach cancer cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2009, 28: 73.
 21. Walch A, Seidl S, Hermannstädter C, et al. Combined analysis of Rac1, IQGAP1, Tiam1 and E-cadherin expression in gastric cancer[J]. Mod Pathol, 2008, 21(5): 544-552.
 22. Kim MH, Park JS, Chang HJ, et al. Lysophosphatidic acid promotes cell invasion by up-regulating the urokinase-type plasminogen activator receptor in human gastric cancer cells[J]. J Cell Biochem, 2008, 104(3): 1102-1112.
 23. Raftopoulos M, Hall A. Cell migration: Rho GTPases lead the way[J]. Dev Biol, 2004, 265(1): 23-32.

本文引用: 徐石张, 陈希, 傅小一, 谢敏娟. Rac1蛋白表达与胃癌及其浸润转移关系的荟萃分析[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(9): 1916-1920. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.025

Cite this article as: XU Shizhang, CHEN Xi, FU Xiaoyi, XIE Minjuan. Relationship between expression of Rac1 with gastric cancer, tumor invasion and metastasis: a meta-analysis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(9): 1916-1920. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.025