

SIRT1 与胃癌临床病理特征相关性的 Meta 分析

吴彬江*, 张玉领, 李雪甫, 陈培

江苏护理职业学院, 江苏 淮安 223005

【摘要】 目的 探讨 SIRT1 与胃癌临床病理特征的相关性, 为胃癌早期诊断和预后评估提供依据。方法 在 Pubmed、Embase、CNKI 和万方数据库中在线检索关于 SIRT1 表达与胃癌相关性的研究文献, 检索截止日期至 2021 年 7 月。中文检索关键词为“SIRT1、信息调节因子 1、胃癌、临床病理特征”等, 英文检索关键词为“SIRT1、Sirtuin1、gastric carcinoma、gastric cancer、clinicopathological variables”。初筛共检索文献 454 篇, 去除重复文献 153 篇后剩余 301 篇, 去除会议论文、综述、病例报道和动物研究 281 篇后剩余 20 篇。通过阅读全文, 最终纳入 Meta 分析 14 篇文献。主要分析探讨 SIRT1 在胃癌和正常对照组织中的表达情况以及 SIRT1 表达与胃癌临床病理特征如分化程度、浸润深度等相关性。采用 STATA 16.0 软件进行数据分析, 通过统计量 I^2 和相应的 P 为依据判断个研究间的异质性, 采用 OR 及其 95%CI 和 Z 检验对合并效应变量进行分析。采用 Beggs 漏斗图及其对应的 t 检验进行发表偏倚评价。结果 根据纳入和排除标准, 共纳入 12 篇文献, 包括胃癌黏膜组织 2228 例, 癌旁或正常对照胃黏膜组织 550 例。与癌旁或正常对照组相比, SIRT1 在胃癌组织中显著高表达 ($OR=6.84, 95\%CI: 3.92\sim 11.93$), $P<0.05$ 。SIRT1 表达与胃癌分型 ($OR=1.88, 95\%CI: 1.08\sim 3.29$)、浸润深度 ($OR=0.44, 95\%CI: 0.24\sim 0.80$)、临床分期 ($OR=0.51, 95\%CI: 0.33\sim 0.79$)、淋巴结转移 ($OR=0.37, 95\%CI: 0.29\sim 0.49$) 以及患者年龄 ($OR=0.74, 95\%CI: 0.61\sim 0.90$) 显著相关, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 而与分化程度、肿瘤直径和患者性别未发现相关性 ($P>0.05$)。结论 SIRT1 在胃癌组织中表达显著增加, 同时肿瘤呈肠型、浸润深度 (T_3+T_4)、临床分期 (III+IV) 和伴随淋巴结转移的胃癌组织中 SIRT1 表达显著增加。SIRT1 可能作为新的潜在肿瘤预测因子, 对胃癌的早期诊断和预后判断等具有一定的指导意义。

【关键词】 SIRT1; 胃癌; 早期诊断; Meta 分析

Relationship between SIRT1 and clinicopathological characteristics of gastric cancer: a Meta-analysis

Wu Binjiang*, Zhang Yuling, Li Xuefu, Chen Pei

Jiangsu College of Nursing, Huai'an 223005, Jiangsu, China

*Corresponding author: Wu Binjiang, E-mail: bjwu@njmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the relationship between SIRT1 and clinicopathological features of gastric cancer, so as to provide basis for early diagnosis and prognosis evaluation of gastric cancer. **Method** Published studies about SIRT1 expression and gastric cancer were searched in PubMed, EMBASE, CNKI and Wan Fang databases by two independent researchers from the establishment of the database to June 2021. The Chinese search keywords are "SIRT1, information regulatory factor 1, gastric cancer, clinicopathological features", and the English search keywords are "SIRT1, sirtuin1, genetic carcinoma, genetic cancer, clinicopathological variables". A total of 454 studies were searched in the preliminary screening. After removing 153 duplicate studies, 301 remained, and after removing 281 conference papers, reviews, case reports and animal experimental studies, 20 remained. After reading the full text, 14 studies were finally included in our Meta-analysis. The expression of SIRT1 in gastric cancer and normal control tissues and the relationship between SIRT1 expression and clinicopathological characteristics of gastric cancer, such as differentiation and depth of invasion were analyzed. After study selection and data extraction, the Meta-analysis was conducted using STATA16.0 software. Odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI) was used to estimate the pooled

* 通信作者: 吴彬江, E-mail: bjwu@njmu.edu.cn

effect. Egger's test and Begg's funnel were used to assess publication bias. Two-tailed $P \leq 0.05$ was regarded as statistically significant. **Result** According to the inclusion and exclusion criteria, 12 studies were enrolled, including 2228 cases of gastric cancer and 550 adjacent tumor tissue or normal controls. Results of the meta-analysis indicated that the SIRT1 expression was significantly higher in esophageal carcinoma than that in cancer adjacent tissue or normal control ($OR=6.84, 95\% CI: 3.92-11.93$), $P < 0.05$. The relationship between SIRT1 and clinicopathological characteristics of gastric cancer showed that SIRT1 expression in gastric cancer patients with classification (Intestinal vs. Diffuse) ($OR=1.88, 95\% CI: 1.08-3.29$), infiltration (T_1+T_2) vs. (T_3+T_4) ($OR=0.44, 95\% CI: 0.24-0.80$), TNM stage (I + II) vs. (III + IV) ($OR=0.51, 95\% CI: 0.33-0.79$), lymph node metastasis negative vs. positive ($OR=0.37, 95\% CI: 0.29-0.49$) and age (<60) vs. (≥ 60) ($OR=0.74, 95\% CI: 0.61-0.90$), $P < 0.05$. No significant difference of SIRT1 expression was observed in differentiation, tumor size and gender of patients with gastric cancer ($P > 0.05$). **Conclusion** SIRT1 overexpressed in gastric cancer, and the expression of SIRT1 was closely related to the invasion and metastasis of gastric cancer. It might be a potential biomarker to identify the progress of gastric cancer.

【Key words】 SIRT1; Gastric cancer; Early diagnosis; Meta-analysis

胃癌是消化系统常见的高侵袭性恶性肿瘤之一,2020年全球范围内胃癌新发病例超过100万,位居第五,死亡病例约76.9万例,位居第四^[1]。据统计,我国每年有35万例胃癌死亡病例,多为晚期远处转移所致^[2],具有高发病率和高死亡率的特点。胃癌的发生发展是多细胞、多步骤、多因素在多层次上持续作用的病理过程,既包括年龄、性别等不可控制的因素,也包括幽门螺杆菌感染、吸烟、高硝酸盐和亚硝酸盐饮食等可控因素^[3]。尽管手术切除、化疗等治疗手段在早期胃癌患者中治疗效果取得显著改善,然而,约60%的胃癌患者在手术时已经发生局部进展和转移性疾病,手术切除治疗效果相对较差,术后5年生存率仍处于较低水平。进展期胃癌患者预后仍未得到显著改善,术后5年生存率仍处于较低水平^[4]。由于人口老龄化的发展,未来胃癌的发病率及死亡率仍将有着较高的基数^[5],因此寻找胃癌早期诊断和治疗的靶点是目前研究的重点。SIRT1是一种组蛋白去乙酰化酶,是细胞自我保护的重要组成部分^[6]。SIRT1通过去乙酰化方式调控包括P53、FOXO、E2F1在内的组蛋白及非组蛋白靶点,在氧化应激、DNA损伤修复及细胞凋亡等生物学过程中发挥作用^[7-8],参与糖尿病、心血管疾病和肿瘤等多种慢性疾病的发病。

有研究发现,SIRT1表达与胃癌发生发展密切相关,但作用机制尚未完全阐明,而且关于SIRT1在胃癌中的表达及其与胃癌临床病理特征相关性的不同临床对照研究结果间存在较大差异^[9-13]。由于已发表的独立研究样本量偏小且结果

不一致,根据单一临床随机对照研究得出的结论是不完全可靠的。因此,本研究利用Meta分析的方法,通过综合效应整合,评估SIRT1表达与胃癌临床病理特征之间的相关性,为胃癌的早期诊断、进展评价及预后评估提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 在Pubmed、Embase、CNKI、万方数据库中检索关于SIRT1与胃癌相关性的已发表文献资料,检索截止日期至2021年7月。中文检索关键词为“SIRT1”“信息调节因子1”“胃癌”“临床病理特征”等,英文检索关键词为“SIRT1”“Sirtuin1”“gastric carcinoma”“gastric cancer”“clinicopathological variables”,根据不同数据库特征分别进行主题词检索、关键词检索等综合检索。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①研究对象为胃癌患者和对照人群,对SIRT1的表达情况进行检测,提供明确的检测方法;②明确提供SIRT1在胃癌组织中高表达与低表达的界定标准;③能够获得在胃癌组织不同分化程度、浸润深度、临床分期等病理特征中SIRT1表达情况;④同一研究团队在不同杂志发表文章的重复数据,选择样本量最大或最新发表的文献。

排除标准:①综述、病例报道或Meta分析等研究文献;②细胞或动物实验为研究结果的文献;③信息不完整或数据有严重矛盾的文献;④重复发表的文献。

1.3 数据提取及质量评价 2位研究者分别按照纳入与排除标准筛选文献资料,独立完成数据提

取及文献质量评价。对于数据提取及文献质量评价中遇到的分歧,2位研究者共同讨论,必要时邀请第3位研究者共同参与研讨并达成一致,得出统一结果。利用纽卡斯尔-渥太华质量评估量表(Newcastle Ottawa scale, NOS)对纳入研究的文献资料进行质量评价,评分 ≥ 6 分为质量较高的文献资料。

1.4 统计学方法 采用 STATA 16.0 软件进行数据的统计分析。根据统计量 I^2 和相应的 P 为依据判断各研究间的异质性,当 $I^2 \geq 50\%$, $P \leq 0.05$ 时,表明各研究间存在显著异质性,采用随机效应模型进行统计量整合;当 $I^2 < 50\%$, $P > 0.05$ 时,表明各研究间不存在显著异质性,采用固定效应模型进行统计量整合。合并效应量采用 OR 及其 $95\%CI$ 表示,用 Z 检验及其对应的 P 值分析 OR 值的统计学意义。采用 Egger 检验和 Beggs 漏斗图对纳入文献资料进行发表偏倚评价。

2 结果

2.1 文献检索 根据文献检索策略共检索文献 454 篇,去除重复文献 153 篇后剩余 301 篇,去除会议论文、综述、病例报道和动物研究 281 篇后剩余 20 篇。通过阅读全文,最终 14 篇文献纳入 Meta 分析,其中探讨了 SIRT1 在胃癌和正常对照组织中表达情况的共 10 篇;探讨了 SIRT1 表达与胃癌临床病理特征相关性研究的共 12 篇。详见图 1。

2.2 纳入研究基本特征 根据纳入与排除标准,本研究共纳入文献 14 篇,包括 2228 例胃癌黏膜组织,550 例癌旁或正常对照胃黏膜组织。胃癌临床病理特征主要包括肿瘤分型、分化程度、浸润深度、TNM 分期、淋巴结转移远处转移、肿瘤直径以及年龄和性别。纳入文献的 NOS 评分最低分为 6 分,最高分为 8 分。SIRT1 检测方法均为免疫组织化学法,样本均为胃黏膜组织。纳入研究基本特征详见表 1。

2.3 SIRT1 在胃癌和癌旁或正常对照组织中表达差异性分析 共 10 项研究报告了 SIRT1 在胃癌组织和癌旁或正常对照胃组织中的表达情况,包括胃癌 1008 例,SIRT1 表达阳性 670 例,阳性率 66.47%;癌旁或正常对照组织 550 例,阳性 131 例,阳性率 23.82%。纳入的研究结果存在一定异质性($I^2=72.0\%$, $P < 0.05$),故采用随机效应模型进行综合效应变量整合,异质性主要来源于文献 2

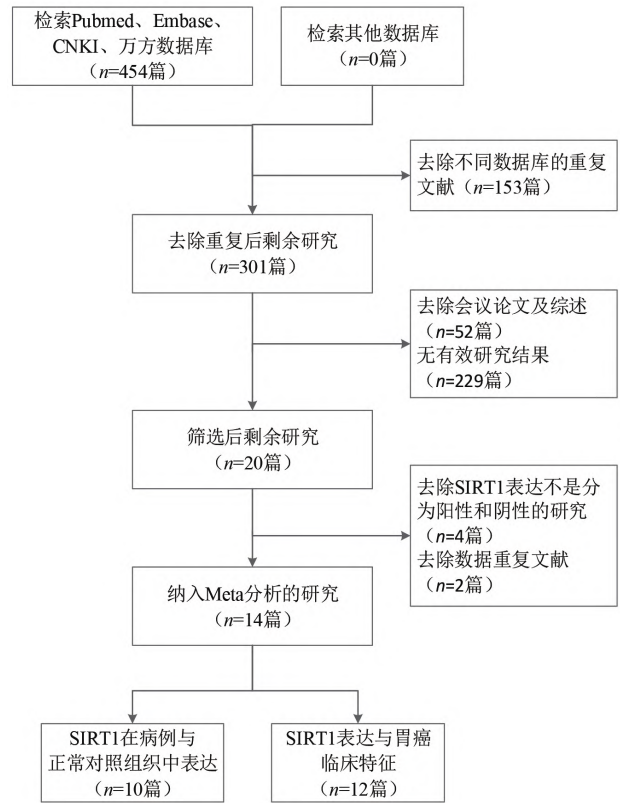


图 1 文献检索流程图

表 1 纳入研究基本特征

作者	时间 (年)	样本量(例)		病理特征指标	文献质量(分)
		病例组	对照组		
李明辉等 ^[9]	2018	42	42	①②④⑥⑦⑧	7
张新元等 ^[10]	2018	15	15	-	7
梁群英等 ^[11]	2018	74	20	①②③④⑥⑦	8
孔琼琼等 ^[12]	2020	143	143	①②④⑥⑦	8
谢慧君等 ^[13]	2014	110	-	③⑥⑦⑧	6
赵静雅等 ^[14]	2020	120	120	①②③④⑤⑥⑦	8
刘效锋等 ^[15]	2019	87	42	-	7
张静等 ^[16]	2016	106	106	①②③④⑤⑦⑧	8
安晓静等 ^[17]	2015	101	-	③⑦⑧	6
Kang YR 等 ^[18]	2012	452	-	①②④⑤⑥⑦⑧	7
Feng AN 等 ^[19]	2011	176	32	①②③④⑤⑥⑦	8
Cha EJ 等 ^[20]	2009	177	10	①②④⑤⑥⑦⑧	8
Nogychi A 等 ^[21]	2014	557	-	①②④⑤⑥⑦	7
樊林等 ^[22]	2013	68	20	①②③④⑤⑥⑦	8

注:①为年龄;②为性别;③为肿瘤直径;④为分化程度;⑤为浸润深度;⑥为 TNM 分期;⑦为淋巴结转移;⑧为分型。

和文献 4。通过综合效应分析,结果显示:SIRT1 在胃癌组织中表达显著高于癌旁或正常对照胃组织 ($OR=6.84, 95\%CI: 3.92\sim 11.93$), 差异有统计学意义 ($Z=6.77, P < 0.05$) (图 2)。Egger 检验结果显示, 纳入的文献无发表偏倚 ($t=-0.73, P=0.49$) (Begg 漏

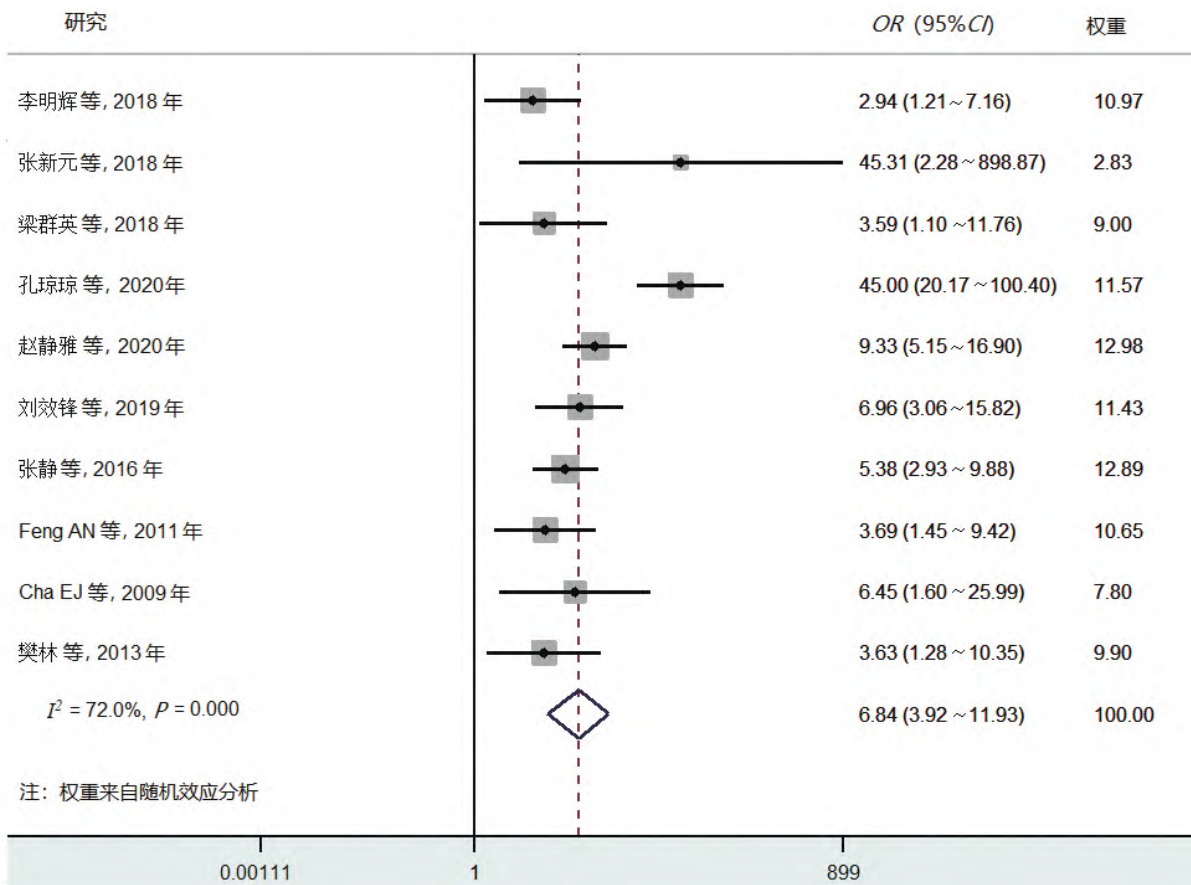


图2 SIRT1在胃癌和癌旁或正常对照组织中表达差异性 Meta分析森林图

斗图见图9A)。本研究结果与TCGA数据库中(<http://gepia2.cancer-pku.cn>)对408例胃癌和211例正常对照人群SIRT1表达情况结果一致,胃癌人群SIRT1表达高于正常对照人群(图3)。

2.4 SIRT1在高分化与低分化胃癌组织中的表达差异性分析 共10项研究报道了SIRT1在高分化(高分化与中分化合并)和低分化胃癌组织中的表达情况,包括高分化950例,SIRT1表达阳性617例,阳性率64.95%;低分化793例,SIRT1表达阳性494例,阳性率62.30%。纳入的研究结果存在一定异质性($I^2=68.3\%, P<0.05$),故采用随机效应模型进行综合效应变量整合。通过综合效应分析,未发现SIRT1在中高分化与低分化胃癌组织中的表达有显著性差异($OR=1.07, 95\%CI: 0.71\sim 1.62$),差异有统计学意义($Z=0.33, P=0.74$) (图4)。Egger检验结果显示,纳入的文献无发表偏倚($t=1.37, P=0.21$) (Begg漏斗图见图9B)。

2.5 SIRT1在不同分型胃癌组织中的表达差异性分析 共6项研究报道了SIRT1在肠型和弥漫型胃癌组织中的表达情况,包括肠型504例,SIRT1

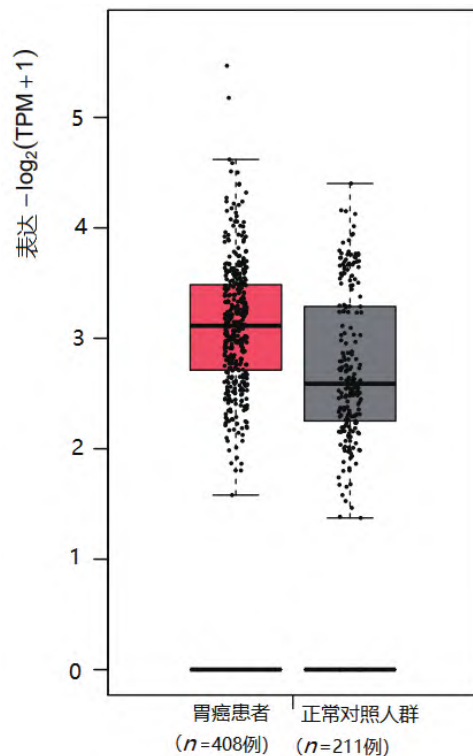


图3 TCGA数据库中SIRT1在胃癌与正常对照人群中的表达情况

表达阳性 324 例,阳性率 64.29%;弥漫型 459 例, SIRT1 表达阳性 268 例,阳性率 58.39%。异质性检验结果显示,纳入的研究结果存在较大异质性($P=88.8\%$, $P<0.05$),异质性主要来源于文献 5(谢慧君),排除该文献后异质性显著降低($P=61.5\%$, $P=0.03$),故在综合效应分析时未纳入文献 5。采用随机效应模型进行综合效应变量整合,结果显示,

SIRT1 在肠型胃癌组织中表达显著高于弥漫型($OR=1.88$, $95\%CI:1.08\sim3.29$),差异有统计学意义($Z=2.22$, $P=0.03$)(图 5)。Egger 检验结果显示,纳入的文献无发表偏倚($t=-0.91$, $P=0.42$)(Begg 漏斗图见图 9C)。

2.6 浸润深度 共 7 项研究报道了 SIRT1 在不同浸润深度胃癌组织中的表达情况,包括 T₁+T₂ 期

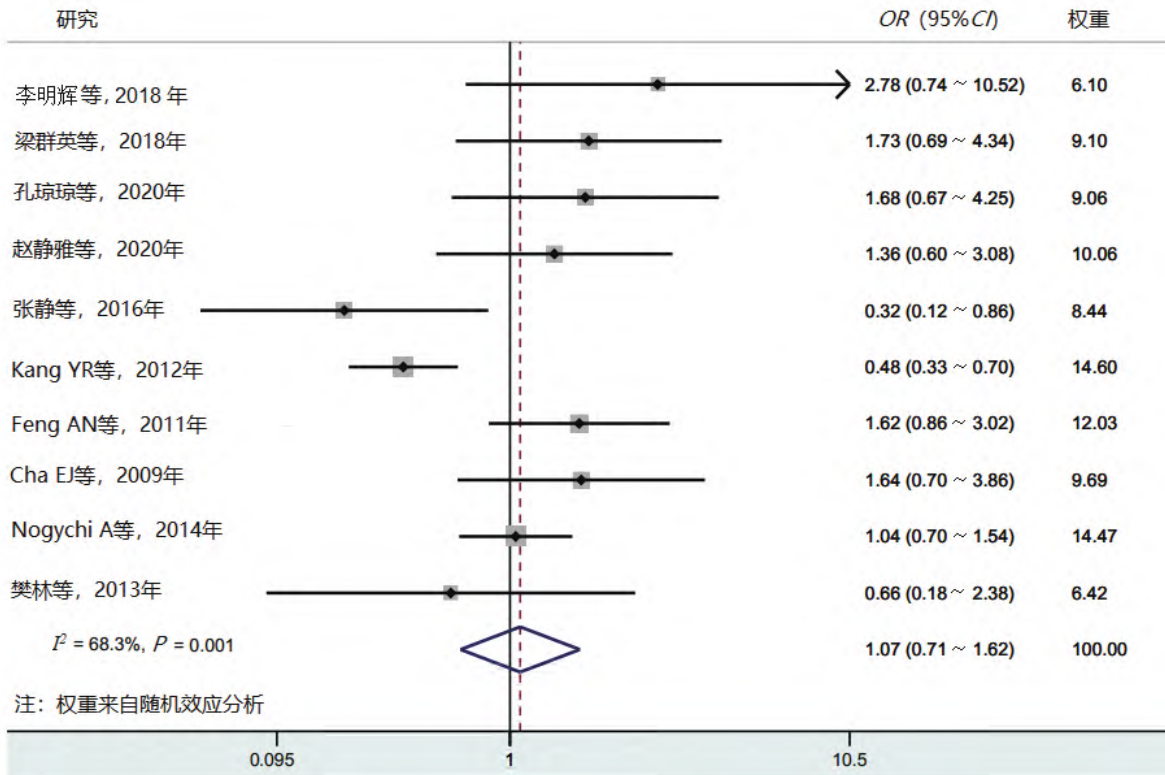


图 4 SIRT1 表达与胃癌分化程度相关性 Meta 分析森林图

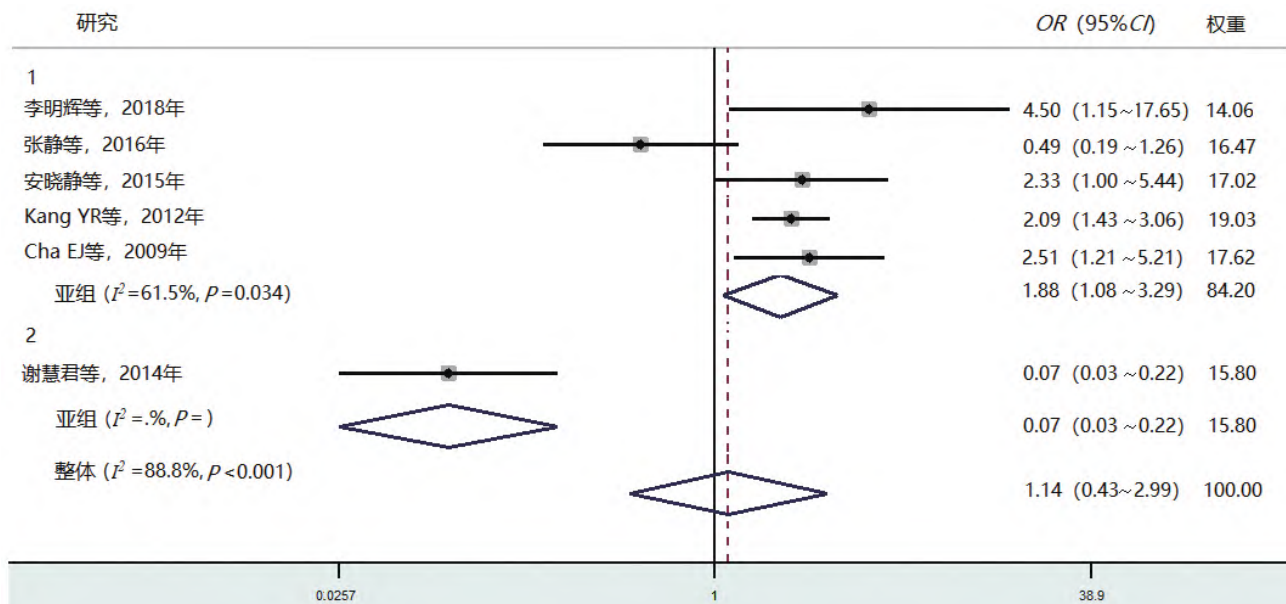


图 5 SIRT1 表达与胃癌临床分型相关性 Meta 分析森林图

757例,SIRT1表达阳性471例,阳性率62.22%; T_3+T_4 期899例,SIRT1表达阳性553例,阳性率61.51%。异质性检验结果显示,纳入的研究结果存在较大异质性($I^2=91.6\%$, $P<0.05$),异质性主要来源于文献10(Kang YR),排除该文献后异质性显著降低($I^2=69.2\%$, $P=0.01$),故在综合效应分析时未纳入文献5。采用随机效应模型进行综合效应变量整合,结果显示,SIRT1在浸润深度(T_1+T_2)期胃癌组织中表达显著低于(T_3+T_4)期($OR=0.44$, $95\%CI:0.24\sim0.80$),差异有统计学意义($Z=2.70$, $P=0.01$)(图6)。Egger检验结果显示,纳入的文献无发表偏倚($t=-1.52$, $P=0.19$)(Begg漏斗图见图9D)。

2.7 临床分期 共10项研究报道了SIRT1表达与胃癌临床分期的相关性,包括临床分期I+II期1036例,SIRT1表达阳性623例,阳性率60.14%;临床分期III+IV期949例,SIRT1表达阳性413例,阳性率43.52%。异质性检验结果显示,纳入的研究结果存在较大异质性($I^2=88.8\%$, $P<0.05$),异质性主要来源于文献10(Kang YR),排除该文献后异质性显著降低($I^2=63.7\%$, $P=0.01$)。采用随机效应模型进行综合效应变量整合,结果显示,

SIRT1在临床分期I+II期·胃癌组织中表达显著低于临床分期III+IV期($OR=0.51$, $95\%CI:0.33\sim0.79$),差异有统计学意义($Z=3.04$, $P=0.002$)(图7)。Egger检验结果显示,纳入的文献无发表偏倚($t=-1.55$, $P=0.16$)(Begg漏斗图见图9E)。

2.8 淋巴结转移 共12项研究报道了SIRT1表达与胃癌淋巴结转移的相关性,包括不伴淋巴结转移1285例,SIRT1表达阳性755例,阳性率58.75%;伴淋巴结转移839例,SIRT1表达阳性551例,阳性率65.67%。异质性检验结果显示,纳入的研究结果存在较大异质性($I^2=81.8\%$, $P<0.05$),异质性主要来源于文献10(Kang YR),排除该文献后异质性显著降低($I^2=31.7\%$, $P=0.15$)。采用固定效应模型进行综合效应变量整合,结果显示,SIRT1在不伴淋巴结转移胃癌组织中表达显著低于伴淋巴结转移($OR=0.37$, $95\%CI:0.29\sim0.49$),差异有统计学意义($Z=7.22$, $P<0.05$)(图8)。Egger检验结果显示,纳入的文献存在一定发表偏倚($t=-3.90$, $P=0.003$)(Begg漏斗图见图9F)。

2.9 其他 共8项研究报道了SIRT1与肿瘤直径的相关性,异质性检验结果显示,纳入的研究结果间存在一定异质性($I^2=54.9\%$, $P=0.15$),故采用随

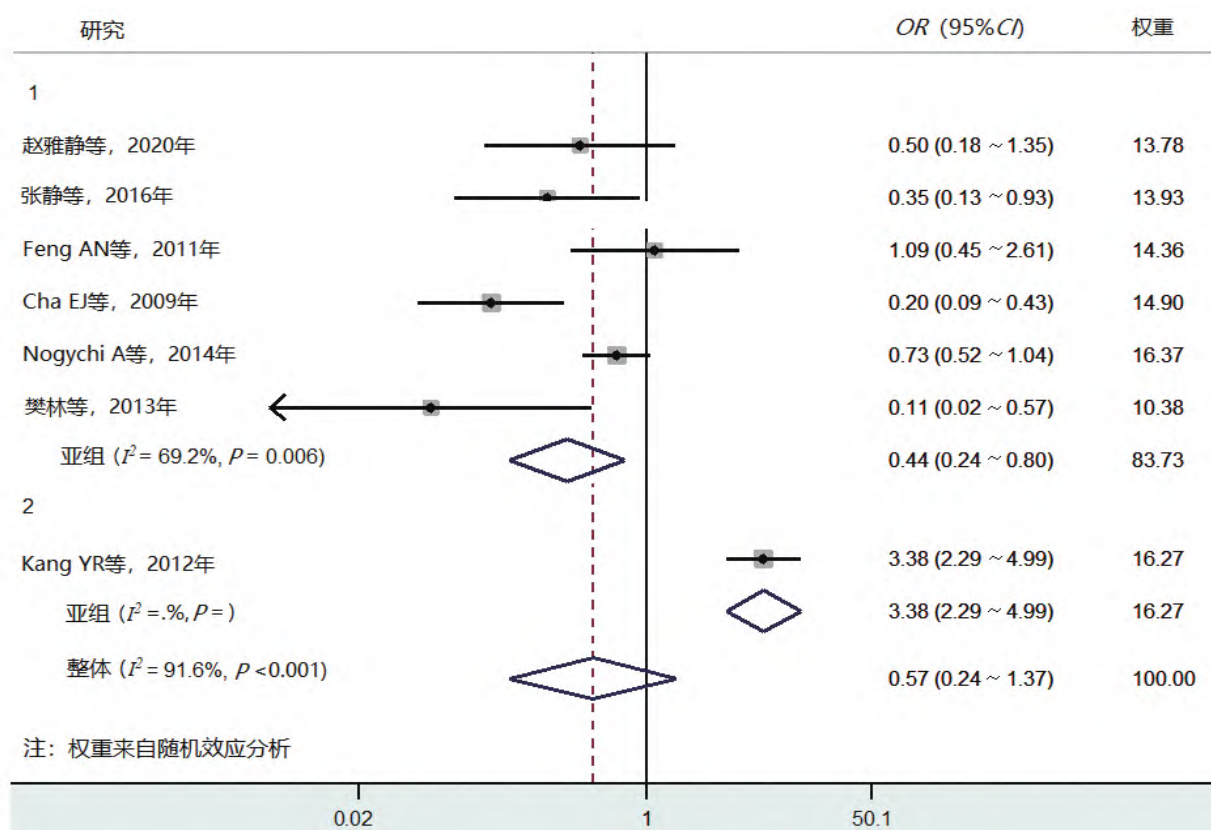


图6 SIRT1表达与胃癌浸润深度相关性 Meta 分析森林图

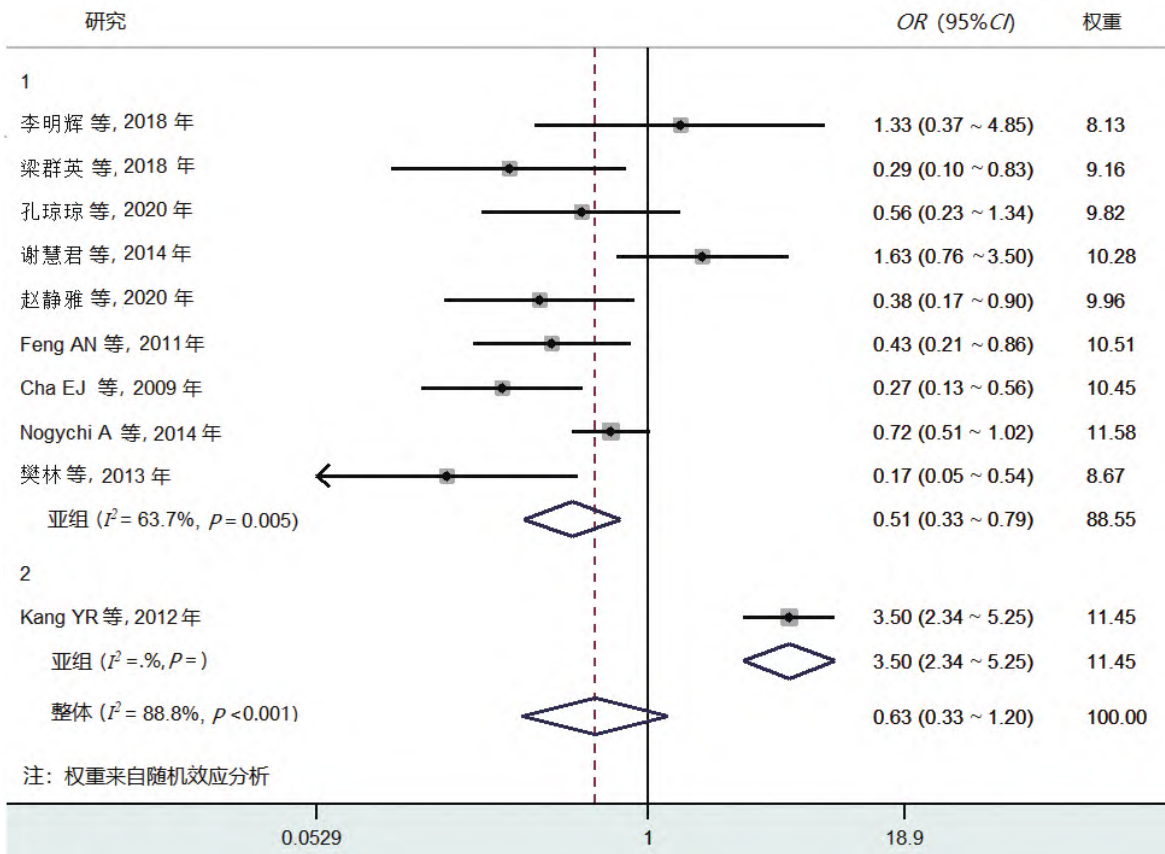


图7 SIRT1表达与胃癌临床分期相关性 Meta 分析森林图

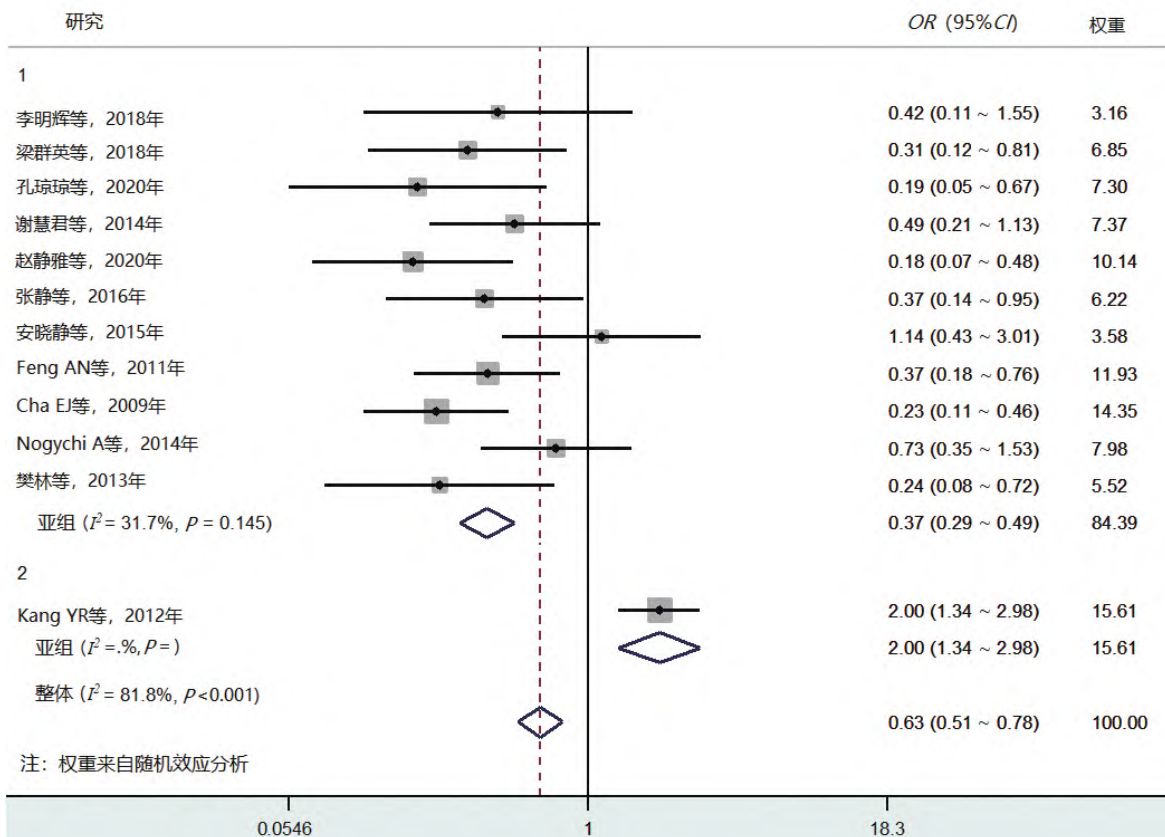


图8 SIRT1表达与胃癌淋巴结转移相关性 Meta 分析森林图

机效应模型进行综合效应变量整合。结果显示, SIRT1 在肿瘤直径 <5 cm 和 ≥ 5 cm 胃癌组织中表达无明显差异($OR=0.66, 95\%CI:0.41\sim 1.05$), 差异无统计学意义($Z=1.75, P=0.08$)。

3 讨论

Sirtuins (SIRT)s 蛋白质家族共有 (SIRT1~7) 7 种不同的亚型, 主要通过蛋白质乙酰化调节多个基因的表达。SIRT1 蛋白能使 p53 脱乙酰基, 阻断 p53 依赖的转录和凋亡过程, 促进肿瘤发生。SIRT1 蛋白能够通过阻断细胞衰老和细胞凋亡, 以及促进细胞的生长、血管生成及免疫逃逸, 在肿瘤的发生、进展和化疗耐药中发挥关键作用^[23-24]。有研究发现 SIRT1 与胃癌分化程度、浸润深度、TNM 分期及淋巴结转移等病理特征存在相关性, 但由于独立的病例对照试验样本量的限制, 各研究结果间存在较大的差异。因此本研究通过 Meta 分析的方法, 对纳入研究结果进行综合效应分析, 探讨

SIRT1 与胃癌发生、发展中的作用, 为胃癌的早期诊断、预后判定等提供依据。

本研究通过综合效应分析发现, 与癌旁和正常对照胃黏膜组织相比, SIRT1 在胃癌组织中高表达, 本研究结果与 TCGA 数据库中对 408 例胃癌和 211 例正常对照人群胃黏膜组织 SIRT1 表达检测结果一致。SIRT1 在肠型胃癌组织中表达显著高于弥漫型 ($OR=1.88, 95\%CI:1.08\sim 3.29$), 在浸润深度 T₁+T₂ 期胃癌组织中表达显著低于 T₃+T₄ 期 ($OR=0.44, 95\%CI:0.24\sim 0.80$), 在临床分期 I + II 期胃癌组织中表达显著低于临床分期 III + IV 期 ($OR=0.51, 95\%CI:0.33\sim 0.79$), 在不伴淋巴结转移胃癌组织中表达显著低于伴淋巴结转移 ($OR=0.37, 95\%CI:0.29\sim 0.49$), 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。结果说明 SIRT1 与胃癌临床病理特征密切相关, SIRT1 高表达预示着胃癌浸润、侵袭和转移能力增强, 是中晚期胃癌和预后不良的重要标志。

本研究结果表明, SIRT1 的表达与胃癌发生、

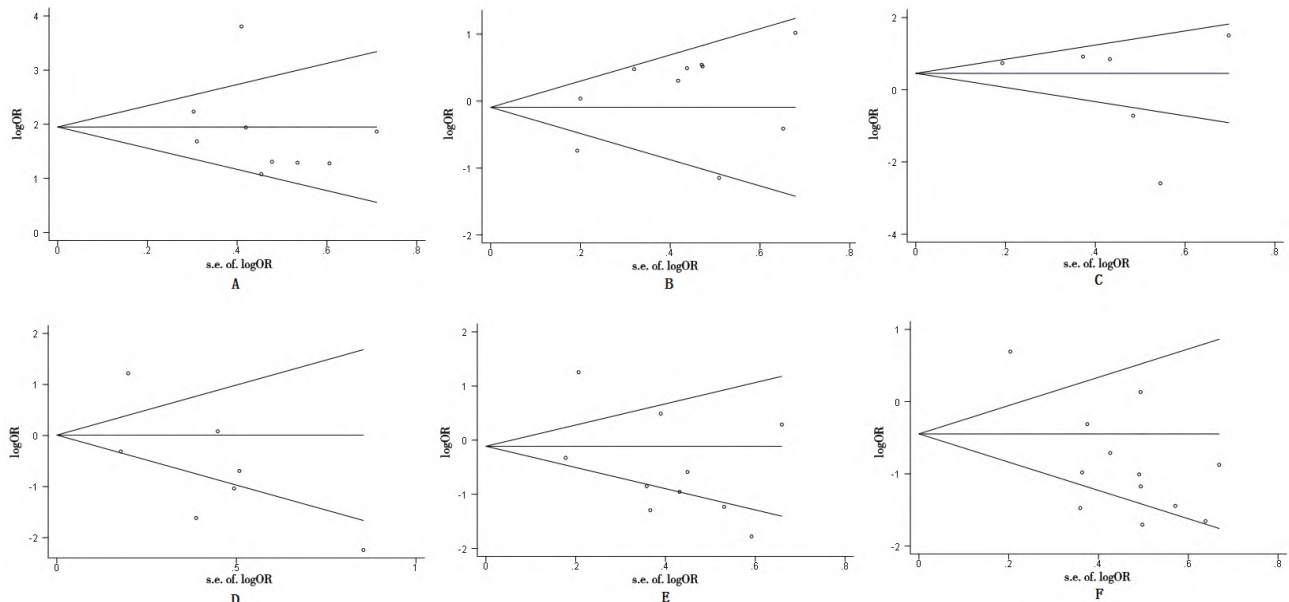


图9 发表偏倚评价 Begg 漏斗图

注: A, SIRT1 在胃癌与正常对照组织中的表达差异性比较; B, SIRT1 在不同分化程度胃癌组织中的表达差异性比较; C, SIRT1 在不同分型胃癌组织中的表达差异性比较; D, SIRT6 在不同浸润深度胃癌组织中的表达差异性比较; E, SIRT1 在不同临床分期胃癌组织中的表达差异性比较; F, SIRT6 在不同淋巴结转移胃癌组织中的表达差异性比较。

表2 SIRT1 在不同年龄、性别和肿瘤直径胃癌患者中表达情况

项目	例数(例)	SIRT1 表达差异			异质性		发表偏倚	
		OR 值(95%CI)	Z 值	P 值	I ² 值(%)	P 值	t 值	P 值
性别	10	1.12(0.91~1.37)	1.09	0.28	0.0	0.99	0.16	0.87
年龄	10	0.74(0.61~0.90)	3.02	<0.05	27.5	0.19	0.30	0.77
肿瘤直径	8	0.66(0.41~1.05)	1.75	0.08	54.9	0.03	0.65	0.54

发展密切相关,SIRT1的表达可能是识别胃癌进展的潜在生物标志物。目前,SIRT1与胃癌发生发展的机制尚不清楚,研究结果显示SIRT1可能通过以下途径影响肿瘤的发生发展:①DNA损伤修复。SIRT1可以与来自主要DNA修复机制和DDR途径的不同蛋白质相互作用,将它们招募到DNA损伤部位,或通过脱乙酰化激活参与DNA修复的蛋白质。这些过程有助于细胞在没有受损DNA的情况下存活,但也容易出错,导致突变和异常表观遗传标记^[25]。②影响肿瘤代谢。SIRT1的活性通常与体内平衡和代谢相结合。Chen等^[26]报道SIRT1通过调节葡萄糖摄取促进GLUT1表达和膀胱癌进展。Simmons等^[27]发现,当细胞遇到营养应激时,SIRT1影响提供替代能量来源(如脂肪酸氧化和糖异生)的途径,因此可导致各种病理生理环境中脂质代谢的改变。③影响细胞增殖、转移和凋亡。Zhang等^[28]发现,SIRT1通过激活STAT3/MMP-13信号,作为一种肿瘤抑制因子促进胃癌进展,抑制胃癌的增殖和转移。Garten等^[29]报道,SIRT1的过度表达显著降低了索拉非尼诱导的细胞凋亡,这可能是肝癌患者对索拉非尼治疗耐药的潜在机制。在已发表的研究中还观察到影响细胞自噬^[30]和炎症反应^[31]等。

由于各种条件的限制,本研究结果也存在一定的局限性。①由于已发表相关研究结果的局限性,本研究所纳入的研究对象主要是中国人群,对于其他种族的人群而言,分析结果可能存在差异。②由于纳入研究数量和质量的局限性,纳入研究的数量和部分已发表研究的样本量相对偏少。③由于不同研究间SIRT1阳性或阴性表达的判断标准可能不同,纳入的研究具有一定的异质性。④由于纳入的研究均为病例-对照研究,因此难以确定SIRT1与食管癌发生的因果关系。

综上所述,SIRT1在胃癌中高表达,而且SIRT1表达增加与胃癌恶性程度增加,侵袭性增强等呈正相关。但由于胃癌的发生、发展等过程复杂,涉及多种因素和多种基因的变化,SIRT1在胃癌中的调控机制及具体功能还有待于进一步的研究加以证实。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA

Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.

[2] SHEN L, LI J, XU J, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study) [J]. Gastric Cancer, 2015, 18(1): 168-176.

[3] JOSHI SS, BADGWELL BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 264-279.

[4] WASHINGTON K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(12): 3077-3079.

[5] SMYTH EC, NILSSON M, GRABSCH HI, et al. Gastric cancer [J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-648.

[6] QIU G, LI X, CHE X, et al. SIRT1 is a regulator of autophagy: Implications in gastric cancer progression and treatment [J]. FEBS Lett, 2015, 589(16):2034-42.

[7] WU Y, MENG X, HUANG C, et al. Emerging role of silent information regulator 1 (SIRT1) in hepatocellular carcinoma: a potential therapeutic target [J]. Tumour Biol, 2015, 36(6): 4063-4074.

[8] ROTH M, CHEN WY. Sorting out functions of sirtuins in cancer [J]. Oncogene, 2014, 33(13): 1609-1620.

[9] 李明辉,董永杰,赵静雅,等.SIRT-1及E-cadherin在胃癌组织中表达的相关研究 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2018,25(1):42-47.

[10] 张新元,隋淑凤,张惠清,等.SIRT1蛋白在胃癌中的表达及其与P-gp、Top-II α 关系的研究 [J]. 中国现代普通外科进展, 2018,21(4):257-261,266.

[11] 梁群英,秦珍珠,王丹.SIRT1蛋白在胃癌组织的表达及其临床病理意义 [J]. 临床医学工程, 2018,25(10):1299-1300.

[12] 孔琼琼,钱立勇.MLH1、PD-L1、HSF1、SIRT1在胃癌中的表达及临床意义 [J]. 中国老年学杂志, 2020,40(23):4973-4975.

[13] 谢慧君,袁明明,王伟伟,等.胃癌组织中SIRT1、 β -catenin的表达水平及价值 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2014,19(4): 264-266.

[14] 赵静雅,李明辉,田云霄,等.胃癌组织中SIRT-1、VEGF的表达及临床意义 [J]. 局解手术学杂志, 2020,29(1):13-16.

[15] 刘效锋.Fibulin-5和SIRT1蛋白表达与胃癌预后的关系 [J]. 中国现代普通外科进展, 2019,22(9):738-740.

[16] 张静,冯颖,王芳.胃癌组织中SIRT1、Noxa的表达及其临床意义 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2016,32(9):1019-1023.

[17] 安晓静,金昌洙,曹璋.SIRT1、 β -catenin在胃癌组织中的表达及临床意义 [J]. 滨州医学院学报, 2013,36(2):94-96.

[18] KANG Y, JUNG WY, LEE H, et al. Expression of SIRT1 and DBC1 in Gastric Adenocarcinoma [J]. Korean J Pathol, 2012, 46(6): 523-531.

[19] FENG AN, ZHANG LH, FAN XS, et al. Expression of SIRT1 in gastric cardiac cancer and its clinicopathologic significance [J].

- Int J Surg Pathol, 2011, 19(6): 743-750.
- [20] CHA EJ, NOH SJ, KWON KS, et al. Expression of DBC1 and SIRT1 is associated with poor prognosis of gastric carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(13): 4453-4459.
- [21] NOGUCHI A, KIKUCHI K, ZHENG H, et al. SIRT1 expression is associated with a poor prognosis, whereas DBC1 is associated with favorable outcomes in gastric cancer [J]. Cancer Med, 2014, 3(6): 1553-1561.
- [22] 樊林,陈锐,赵伟,等.Sirt1、P53及P-gp在胃癌中的表达及其临床意义[J].西安交通大学学报(医学版),2013,34(05):642-646.
- [23] LIU T, LIU PY, MARSHALL GM. The critical role of the class III histone deacetylase SIRT1 in cancer[J]. Cancer Res, 2009, 69(5): 1702-1705.
- [24] FANG Y, NICHOLL MB. Sirtuin 1 in malignant transformation: friend or foe? [J]. Cancer Lett, 2011, 306(1): 10-14.
- [25] ALVES -FERNANDES DK, JASIULIONIS MG. The Role of SIRT1 on DNA Damage Response and Epigenetic Alterations in Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3153.
- [26] CHEN J, CAO L, LI Z, et al. SIRT1 promotes GLUT1 expression and bladder cancer progression via regulation of glucose uptake[J]. Hum Cell, 2019, 32(2): 193-201.
- [27] SIMMONS GE JR, PRUITT WM, PRUITT K. Diverse roles of SIRT1 in cancer biology and lipid metabolism [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(1): 950-965.
- [28] ZHANG S, YANG Y, HUANG S, et al. SIRT1 inhibits gastric cancer proliferation and metastasis via STAT3/MMP-13 signaling[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(9): 15395-15406.
- [29] GARTEN A, GROHMANN T, KLUCKOVA K, et al. Sorafenib-Induced Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma Is Reversed by SIRT1[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(16): 4048.
- [30] XU C, WANG L, FOZOUNI P, et al. SIRT1 is downregulated by autophagy in senescence and ageing [J]. Nat Cell Biol, 2020, 22(10): 1170-1179.
- [31] YANG H, BI Y, XUE L, et al. Multifaceted Modulation of SIRT1 in Cancer and Inflammation [J]. Crit Rev Oncog, 2015, 20(1-2): 49-64.

·读者·作者·编者·

本刊对参考文献撰写的最新要求

针对多数作者来稿中参考文献书写不规范的情况,本刊在此将文稿书写要求刊登出来,烦请各位作者注意。本刊文稿引用参考文献时,必须与其原文核对无误,请按采用顺序编码著录,依照其在正文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。未发表的观察资料一般不作为参考文献,确定需要引用时,可将其在正文相应处注明。2次文献不适宜作为参考文献。尽量避免引用摘要作为参考文献。文献作者在3位以内者,姓名均予以列出;3位以上者,只列出前3位,后加“等”“et al”(西文)、“他”(日文)、“и.т.д.”(俄文);作者姓名一律姓氏在前,名字在后。外国人名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;日文汉字请按规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”“and”等连词。文献类型和电子文献载体标志代码参照GB 3469《文献类型与文献载体代码》,题名后标注文献类型标志,电子文献必须标注著录项目。外文期刊名称用缩写,以美国国立医学图书馆编辑的Index Medicus格式为准。每条参考文献必须著录完整的起止页码。