



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.015  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.015  
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(5):692-695.

· 乳腺肿瘤专题研究 ·

## 缺氧诱导因子 1 $\alpha$ 对男性乳腺肿瘤诊断价值的 Meta 分析

严峻锋, 沈海鹏, 张韵, 金涛波, 管鸣

(温州医科大学附属诸暨医院 肿瘤外科, 浙江 诸暨 311800)

### 摘要

**目的:** 通过 Meta 分析系统评价缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 的表达检测在男性乳腺肿瘤患者中的诊断价值。

**方法:** 检索国内外数据库, 收集关于 HIF-1 $\alpha$  与男性乳腺肿瘤关系的病例对照研究, 检索时间为 2006 年 2 月—2014 年 6 月。用 RevMan 5.1 软件对均符合条件的研究结果进行 Meta 分析。

**结果:** 共纳入 6 个病例对照研究, 包括病例组 475 例男性患者和对照组 256 例女性患者。Meta 结果显示, 男性乳腺肿瘤患者 HIF-1 $\alpha$  阳性率明显高于女性乳腺肿瘤患者 ( $OR=1.29$ , 95%  $CI=0.93\sim 1.79$ ); 异质性检验显示各研究间无明显统计学异质性 ( $\chi^2=7.61$ ,  $P=0.18$ ,  $I^2=34\%$ ); 合并效应结果显示差异无统计学意义 ( $Z=1.54$ ,  $P>0.05$ ); 发表偏倚分析显示 Meta 分析结果可靠。

**结论:** HIF-1 $\alpha$  表达水平检测对早期男性乳腺肿瘤中具有一定的诊断价值, 可作为参考指标之一, 由于纳入研究质量与例数有限, 上述结论尚需更多高质量、大样本的研究验证。

### 关键词

乳腺肿瘤, 男性; 缺氧诱导因子 1,  $\alpha$  亚基; Meta 分析  
中图分类号: R737.9

## Meta-analysis of diagnostic value of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ detection for male breast cancer

YAN Junfeng, SHEN Haipeng, ZHANG Yun, JIN Taobo, GUAN Ming

(Department of Oncological Surgery, the Affiliated Zhuji Hospital, Wenzhou Medical University, Zhuji, Zhejiang 311800, China)

### Abstract

**Objective:** To systematically evaluate the diagnostic value of detection of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) expression in male breast cancer patients through Meta-analysis.

**Methods:** The case-control studies concerning relationship between HIF-1 $\alpha$  and male breast cancer were collected by searching the national and international databases, and the time period of search ranged from February 2006 to June 2014. Meta-analysis was performed on the results of the eligible studies by RevMan 5.1 software.

**Results:** A total of 6 studies were selected, involving 475 male patients in case group and 256 female patients in control group. Results of Meta-analysis showed that the positive rate of HIF-1 $\alpha$  expression in male breast cancer patients was significant higher than that in female patients with breast cancer ( $OR=1.29$ , 95%  $CI=0.93\sim 1.79$ ); results of heterogeneity tests showed no statistical heterogeneity among the studies ( $\chi^2=7.61$ ,  $P=0.18$ ,  $I^2=34\%$ ); pooled result showed that the difference had no statistical significance ( $Z=1.54$ ,  $P>0.05$ ); publication bias analysis

收稿日期: 2015-03-20; 修订日期: 2015-04-21。

作者简介: 严峻锋, 温州医科大学附属诸暨医院主治医师, 主要从事乳腺肿瘤基础及临床方面的研究。

通信作者: 管鸣, Email: guanming1962@sina.com

demonstrated the authenticity of this Meta-analysis.

**Conclusion:** Detection of HIF-1 $\alpha$  expression level has certain diagnostic value for early breast cancer in male patients, and it can be used as one of the reference indexes. However, the above conclusion still needs verification by high-quality and large-scale studies due to the limitation in quality and sample size of the included studies.

**Key words** Breast Neoplasms, Male; Hypoxia-Inducible Factor 1,  $\alpha$  Subunit; Meta-Analysis

**CLC number:** R737.9

乳腺肿瘤成为严重危害人类健康的恶性肿瘤之一, 相比较女性, 乳腺肿瘤在男性中发病率低, 约为(0.85~1.30)/100 000<sup>[1]</sup>, 且多见于老年男性, 发病平均年龄在59.6岁<sup>[2]</sup>。我国男性乳腺肿瘤占有所有男性恶性肿瘤的0.1%, 占全部乳腺肿瘤的不足1%<sup>[3]</sup>。缺氧诱导因子1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )是存在于肿瘤细胞中重要的转录因子, 在肿瘤细胞能量代谢、新生淋巴管形成、促进肿瘤侵袭和转移等方面起重要作用<sup>[4]</sup>。由于男性乳腺癌发病率低, 进行大样本实验性研究有一定困难, 因此, 本研究对HIF-1 $\alpha$ 的水平与男性乳腺肿瘤的关系进行Meta分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

在如下数据库检索所需文献: 荷兰医学文摘(EMBASE)、美国全科医学文献数据库(Medline)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方医学网(Wanfangdata), 并且手工检索相关杂志、会议论文、专著、毕业论文, 收集国内外2006年2月—2014年6月公开发表的关于HIF-1 $\alpha$ 与乳腺肿瘤发病关系的相关文献。

### 1.2 检索策略

中英文检索词包括: 乳腺肿瘤/breast neoplasms、缺氧诱导因子1 $\alpha$ /HIF-1 $\alpha$ 、男性/male、乳腺浸润性导管癌/breast invasive ductal carcinoma。并从相关文章的参考文献中查找可能符合纳入标准的文献。

### 1.3 研究对象

乳腺浸润性导管癌患者, 病例组织学分级参照《2012年第4版WHO乳腺肿瘤分类》<sup>[5]</sup>。

### 1.4 纳入与排除标准

纳入标准如下: (1) 中文或英文文献; (2) 前瞻性或回顾性研究; (3) 研究因素包括HIF-1 $\alpha$ 与乳腺

浸润性导管癌发生的关系; (4) 对研究文献所入选的病例均排除原发性高血压、心脏病、糖尿病、肾病、贫血等以及近期急慢性感染; (5) 各文献直接或间接提供了综合统计指标OR。排除标准: (1) 文摘、综述、述评或个案报告类文献; (2) 原始数据不全; (3) 提供数据前后不一致; (4) 研究对象和研究主题不符。

### 1.5 纳入文献质量评价

由1名提取数据, 2名评价者独立评价, 若评价不一致者, 经讨论决定。质量评价按以下标准对所有纳入文献进行质量评价: (1) 研究对象诊断标准是否明确, 病例及对照是否具有可比性; (2) 试验设计是否科学严谨; (3) 样本量是否充分; (4) 处理因素及方法是否准确; (5) 数据处理是否正确。以上每项为1分, 对所有文献评价后剔除<3分的文献。

### 1.6 统计学处理

采用Cochrane协作网提供的Review manager 5.1专用软件进行统计分析。用 $\chi^2$ 和 $I^2$ 进行异质性分析,  $P$ 值和 $I^2$ 评估异质性大小: 若 $P>0.05$ ,  $I^2\leq 50\%$ , 则认为无明显统计学异质性; 若 $P<0.05$ ,  $I^2>50\%$ , 认为研究间的异质性较大。有明显统计学异质性的研究结果采用随机效应模型进行合并分析; 反之采用固定效应模型分析<sup>[6]</sup>。以病例组和对照组优势比(odds ratio, OR)为效应指标, 计算合并OR及95%可信区间(CI)。发表偏倚的识别采用漏斗图(funnel plots)分析。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献一般情况

通过数据库的检索, 依据本研究的纳入排除标准, 共检索出文献78篇, 符合纳入标准6篇, 包括病例组475例男性患者和对照组256例女性患者(表1)。

表 1 纳入研究基本信息

Table 1 The basic information of the included studies

研究	病例组 HIF-1 $\alpha$ 阳性例数 / 总例数	对照组 HIF-1 $\alpha$ 阳性例数 / 总例数	质量评价 (分)
Kafshdooz, 等 <sup>[7]</sup>	10/30	5/21	4
Al-Salam, 等 <sup>[8]</sup>	56/91	28/37	3
Samarajeewa, 等 <sup>[9]</sup>	72/110	23/42	4
Shareef, 等 <sup>[10]</sup>	35/85	14/41	4
Surazynski, 等 <sup>[11]</sup>	10/67	8/47	3
van der Groep, 等 <sup>[12]</sup>	56/92	29/68	3

## 2.2 Meta 分析结果

### 2.2.1 HIF-1 $\alpha$ 在病例组与对照组的表达情况

男性乳腺癌患者组的 HIF-1 $\alpha$  阳性率明显高于女性乳腺癌患者组 (OR=1.29, 95% CI=0.93-

1.79), 其中 Al-Salam 等<sup>[8]</sup> 临床资料所占权重最大, 为 24.3% (图 1)。

2.2.2 异质性与合并效应检验 异质性检验结果:  $\chi^2=7.61$ , 自由度为 5,  $P=0.18$ ,  $I^2=34%$ , 本研究具有同质性, 采用固定效应模型分析。总体效应检验:  $Z=1.54$ ,  $P>0.05$ , 差异无统计学意义 (图 1)。因此, HIF-1 $\alpha$  的高表达在男性乳腺癌患者中具有更高的诊断价值。

2.2.3 发表偏倚 Meta 分析结果的漏斗图基本对称 (图 2), 文献对应的效应值基本位于漏斗图 95% CI 内, 由于样本量较小, 所以效应值分布在中部, 表明发表性偏倚的影响较小, 结论的可靠性较高, 还需要更多大样本研究来验证。

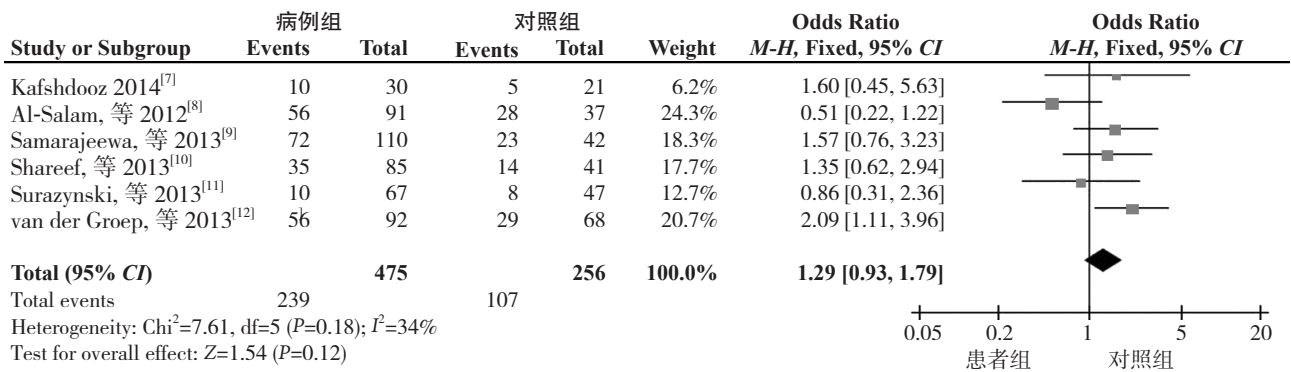


图 1 男性乳腺癌患者与女性乳腺癌患者 HIF-1 $\alpha$  阳性表达率比较

Figure 1 Comparison of the positive expression rate of HIF-1 $\alpha$  between male and female breast cancer patients

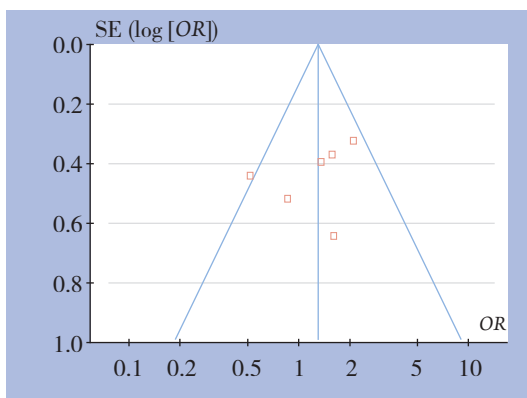


图 2 Meta 分析漏斗图

Figure 2 Funnel plot for the Meta-analysis

## 3 讨论

男性乳腺癌是一种少见恶性肿瘤, 危险因素有乳腺癌家族史、乳腺癌易感基因 (BRCA1 和 BRCA2) 突变等因素、导致雌雄激素代谢紊乱的内分泌疾病、某些职业和环境因素等<sup>[13]</sup>。男性乳

腺癌临床表现是多为单侧发病, 乳晕周围无痛性包块, 并伴乳头凹陷、溢血等<sup>[14]</sup>, 乳头溢液少见<sup>[15]</sup>, CT扫描表现是不规则包块, 呈毛刺状、边缘不光滑<sup>[16]</sup>, B超下浸润性乳腺癌的典型临床表现是实性包块<sup>[17]</sup>, 需进一步的活检证实病理性质。由于原因尚不明确, 其病理特性与女性乳腺癌相同, 以浸润性导管癌为主<sup>[18]</sup>, 检出率极低, 且患者、医生极易忽略早期症状, 导致确诊延误。

HIF-1 广泛存在于哺乳动物内的一种缺氧应答反应调控因子, 是由  $\alpha$  和  $\beta$  2 个亚基组成的异源二聚体<sup>[19]</sup>, 其中 HIF-1 $\alpha$  是唯一的氧调节亚基<sup>[20]</sup>, 可以调节葡萄糖转运因子、VEGF 和红细胞生成素的表达, 在肿瘤的生长、转移、增殖及凋亡中起到关键作用<sup>[21]</sup>。本研究发现 HIF-1 $\alpha$  在男性乳腺癌中表达明显高于女性乳腺癌 (OR=1.29, 95% CI=0.93~1.79), 说明 HIF-1 $\alpha$  在检测乳腺癌时, 男性患者的阳性率要高于女性患者, 更适用于早期检测男性乳腺癌患者。

大多数男性乳腺癌患者适用 CT 扫描、B 超

检查及病理检查,病理检查作为确诊金标准。Siddiqui等<sup>[22]</sup>对614例男性乳腺肿瘤患者进行穿刺细胞学检查,敏感性为74%,特异性88.3%,诊断准确率较高。CT扫描检测对于发现的肿块大小及边缘可以分辨清楚,但还需进行活检才能确诊。近年来,使用ELISA方法和Western blot技术检测HIF-1 $\alpha$ ,特异性和敏感性均较高。因此,在临床诊断男性乳腺肿瘤患者时,可以通过检测患者体内HIF-1 $\alpha$ 的含量水平,并且结合CT扫描、B超检查及病理检查,为临床早期诊断男性乳腺肿瘤提供有力依据。

本研究尽可能全面收集有关研究文献,制定严格的纳入与排除标准,以减少选择偏倚等对研究的可靠性和真实性的影响。但仍存在以下不足:(1)目前国内关于男性乳腺癌的报道都是小样本、回顾性分析研究<sup>[23]</sup>,本研究仅收集到国外公开发表的文献,不能排除发表偏倚对本研究的影响。(2)由于本研究纳入文献较少,也可能影响到本研究结果的可靠性,所以需要进行更大样本量、试验的设计更加严谨的研究来进一步证明HIF-1 $\alpha$ 在男性乳腺肿瘤的预后能力、病理分型、组织分化级别及淋巴转移程度中发挥的作用。

#### 参考文献

- [1] Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA, et al. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer?[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 83(1):77-86.
- [2] 刘洁琼,周恩相,康安定. 男性乳腺癌:附17例报告[J]. *中国普通外科杂志*, 2007, 16(11):1088-1090.
- [3] 王斌,连镇,熊健,等. 102例男性乳腺癌临床特征及预后分析[J]. *中华普通外科杂志*, 2015, 30(1):23-26.
- [4] 俸瑞发,柏璐,郑默然,等. 乳腺癌组织HIF-1 $\alpha$ 、Ki67及VEGF表达的临床意义[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2013, 7(2):93-97.
- [5] 刘标,周晓军. 解读2012年WHO乳腺肿瘤分类[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2012, 28(11):1185-1186.
- [6] The cochrane methods group on systematic review of screening and diagnostic tests: recommended methods[DB]. Available from: <http://www.cochrane.org/docs/sadtdocl.htm>
- [7] Kafshdooz L, Tabrizi AD, Mohaddes SM, et al. The polymorphism of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  gene in endometrial cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(23):10393-10396.
- [8] Al-Salam S, Balalaa N, Faour I, et al. HIF-1 $\alpha$ , VEGF and WT-1 are protagonists in bilateral primary angiosarcoma of breast: a case report and review of literature[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012, 5(3):247-253.
- [9] Samarajeewa NU, Yang F, Docanto MM, et al. HIF-1 $\alpha$  stimulates aromatase expression driven by prostaglandin E2 in breast adipose stroma[J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15(2):R30.
- [10] Shareef MM, Udayakumar TS, Sinha VK, et al. Interaction of HIF-1 $\alpha$  and Notch3 is required for the expression of carbonic anhydrase 9 in breast carcinoma cells[J]. *Genes cancer*, 2013, 4(11/12):513-523.
- [11] Surazynski A, Milyk W, Prokop I, et al. The effect of estrogen on prolidase-dependent regulation of HIF-1 $\alpha$  expression in breast cancer cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 379(1/2):29-36.
- [12] van der Groep P, van Diest PJ, Smolders YH, et al. HIF-1 $\alpha$  overexpression in ductal carcinoma in situ of the breast in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers[J]. *PLoS one*, 2013, 8(2):e56055. doi: 10.1371/journal.pone.0056055.
- [13] 于泽平,顾军. 男性乳腺癌的诊断和治疗[J]. *医学研究生学报*, 2009, 22(7):729-731.
- [14] 王墨飞,涂巍,尹逊国,等. 男性乳癌38例临床分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2008, 17(5):429-432.
- [15] Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137(8):678-687.
- [16] Evans GF, Anthony T, Turnage RH, et al. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease[J]. *Am J Surg*, 2001, 181(2):96-100.
- [17] 邱云峰,杜其威,杨维良. 男性乳腺癌13例临床分析[J]. *中华普通外科学文献:电子版*, 2014, 8(1):43-45.
- [18] 王长松,李红,高春芳,等. 男性乳腺癌的临床病理特征分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2009, 18(11):1205-1207.
- [19] 龙方懿,印国兵,刘智敏,等. HIF-1 $\alpha$ 、MT、Slug和E-cadherin在人乳腺癌中的表达及其意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2012, 28(6):502-506.
- [20] 安杰,刘伟,刘爽,等. HIF-1 $\alpha$ 及肿瘤相关巨噬细胞在乳腺癌组织中的表达及其意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(11):1572-1575.
- [21] 赵婷婷,苗智峰,刘省宇,等. HIF-1 $\alpha$ 的表达与乳腺癌临床病理特征及预后的研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(4):850-854.
- [22] Siddiqui MT, Zakowski MF, Ashfaq R, et al. Breast masses in males: multi-institutional experience on fine-needle aspiration[J]. *Diagn Cytopathol*, 2002, 26(2):87-91.
- [23] 周菲菲,夏良平,王曦,等. 影响男性乳腺癌预后的多因素分析—单中心72例临床资料总结[J]. *癌症*, 2010, 29(2):196-201.

(本文编辑 宋涛)

**本文引用格式:** 严峻锋,沈海鹏,张韵,等. 缺氧诱导因子1 $\alpha$ 对男性乳腺肿瘤诊断价值的Meta分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(5):692-695. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.015

**Cite this article as:** YAN JF, SHEN HP, ZHANG Y, et al. Meta-analysis of diagnostic value of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  detection for male breast cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(5):692-695. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.015