



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.02.015
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.02.015
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(2):228-240.

· 临床研究 ·

肝脏激酶 B1 低表达与肿瘤患者不良预后关系再评价的 Meta 分析

廖东旭¹, 杨冲², 郑波¹, 杨雪婷³

(四川省医学科学院 / 四川省人民医院 1. 肝胆外一科 2. 器官移植中心 3. 急诊科, 四川 成都 610072)

摘要

背景与目的: 近年来, 越来越多的研究报道了肿瘤中低表达的肝脏激酶 B1 (LKB1) 与肿瘤患者不良预后的关系, 而且 LKB1 目前被认为是重要的抑癌基因。但是, 有极少研究报告了相反的结果, 有研究显示 LKB1 除了具有抑癌作用外, 还具有促癌的作用。在肝癌发病过程中, 癌细胞可能会通过激活 LKB1/AMPK 途径诱导基因突变, 例如 Ras 突变或 Skp2 过度表达, 从而诱导癌细胞生存。本研究通过 Meta 分析进一步明确 LKB1 低表达与肿瘤患者不良预后之间的关系。

方法: 通过相关检索词在 Pubmed、Embase 以及 Cochrane Library 数据库中检索文献, 按照规定的纳入和排除的标准筛选后, 对纳入的文献进行数据提取和质量评估, 用 Meta 分析的方法评价 LKB1 表达与肿瘤患者预后之间的关系, 用亚组分析确定异质性的来源, 用敏感性分析测定每个单项研究对整体的影响。

结果: 共有 23 项研究和 4 357 例患者被纳入本研究。所有纳入研究的 NOS 得分在 5~8 分之间, 中位数为 6.65 分。其中, 22 项研究报告了总体生存率 (OS), 结果显示, LKB1 低表达与癌症患者不良 OS 有关 (合并 HR=1.94, 95% CI=1.55~2.43, P<0.001); 12 项研究报告了无病生存率 (DFS) / 无进展生存率 (PFS) / 无复发生存率 (RFS), 结果显示, LKB1 低表达与癌症患者不良 DFS/RFS/PFS 有关 (合并 HR=1.53, 95% CI=1.08~2.17, P=0.017)。进一步亚组分析结果显示, 风险或保护因素是异质性的主要来源。最后, 敏感度分析的结果排除了每个单项研究对整体具有明显影响的可能性。

结论: 尽管有极少研究报告了 LKB1 在肿瘤患者中的促癌作用, LKB1 表达升高可能促进肿瘤发展, 但本研究证实了低表达的 LKB1 与多种类型肿瘤患者的不良预后密切相关。

关键词

肿瘤; 肝激酶 B1; 预后; Meta 分析

中图分类号: R739.9

Meta-analysis of reevaluation of relationship between low expression of liver kinase B1 and poor prognosis in cancer patients

LIAO Dongxu¹, YANG Chong², ZHENG Bo¹, YANG Xueting³

(1. The First Department of Hepatobiliary Surgery 2. Organ Transplantation Center, 3. Emergency Department, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

Abstract

Background and Aims: In recent years, an increasing number of researches have reported the relationship

收稿日期: 2019-12-20; 修订日期: 2020-01-22。

作者简介: 廖东旭, 四川省医学科学院 / 四川省人民医院住院医师, 主要从事肝胆胰脾方面的研究。

通信作者: 杨雪婷, Email: 329707435@qq.com

between the low expression of liver kinase B1 (LKB1) and the poor prognosis in cancer patients. However, a very few studies have reported opposite results, and some studies have shown that in addition to its anti-cancer effect, LKB1 also has a cancer-promoting effect. In the pathogenesis process of liver cancer, cancer cells may obtain genetic changes and induce cancer cell survival by activating the LKB1/AMPK pathway, such as Ras mutation or Skp2 overexpression. This study was conducted to further determine the relationship between low-expressing LKB1 and poor prognosis in cancer patients.

Methods: Literature searches were performed in Pubmed, Embase, and Cochrane Library databases by using relevant search terms. After literature screening according to the inclusion and exclusion criteria, data extraction and quality assessment were performed. The the relationship between LKB1 expression and prognosis of cancer patients were evaluated by Meta-analysis, the source of statistical heterogeneity was determined by subgroup analysis, and the influence of each individual study on the overall results was detected by sensitivity analysis.

Results: A total of 23 studies with 4 357 patients were finally. The NOS scores for all included studies ranged from 5 to 8, with a median score of 6.65. Among the studies, 22 reported the overall survival (OS), and the results showed that low LKB1 expression was associated with the unfavorable prognosis of the cancer patients (pooled $HR=1.94$, $95\% CI=1.55-2.43$, $P<0.001$); 12 studies reported the disease-free survival (DFS)/progression-free survival (PFS)/relapse-free survival (RFS), and the results showed that low LKB1 expression was associated with poor DFS/PFS/RFS of the cancer patients (pooled $HR=1.53$, $95\% CI=1.08-2.17$, $P=0.017$). The results of further subgroup analysis revealed that the risk or protective factors were the main source of heterogeneity. Finally, the results of the sensitivity analysis excluded the influence of each individual study on the overall results.

Conclusion: Although a very few studies have reported the pro-cancer effect of LKB1 in tumors, and the increased LKB1 expression may promote cancer development, this study confirms that low LKB1 expression is significantly associated with poor prognosis in patients with different types of cancers.

Key words

Neoplasms; Liver Kinase B1; Prognosis; Meta-analysis

CLC number: R739.9

近年来,肿瘤已成为全世界人类死亡的主要原因之一。据统计,2018年全球共有1 810万例新发癌症病例和960万例癌症死亡病例,其中肺癌最常被诊断出的癌症(占总病例的11.6%),也是导致癌症死亡的主要原因(占总癌症死亡人数的18.4%)^[1]。手术切除仍被认为是大多数早期癌症的主要疗法,而近几十年来,虽然诊断和治疗技术取得了令人鼓舞的进展,然而不幸的是,晚期癌症仍然预后不良。一些临床指标,如组织学分级、病理分型、淋巴结转移和其他临床病理指标,常被用来评估肿瘤的预后。但是,这些指标均不能视为独立的预测指标。因此,继续寻找新的标志物可能为肿瘤的预后预测提供帮助。

人类肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)或丝氨酸-苏氨酸激酶11(serine/threonine kinase 11, STK11)基因位于19号染色体上^[2]并在多种人体组织中广泛表达,其编码的LKB1蛋白是一种丝氨

酸/苏氨酸激酶,这种激酶可以调节多种细胞的生理和病理过程^[3]。LKB1可以直接促进AMPK以调节mTOR通路^[4]。LKB1的突变可以导致其失活进而影响癌症相关的代谢,分化^[5-7]以及细胞外基质重塑^[8],从而促进癌变,局部进展和转移^[9]。LKB1还能够对细胞极性和细胞完整性产生影响^[10]。细胞极性的破坏表明上皮-间质转化(EMT)和癌症进展^[11-12]。因此,LKB1目前被认为是许多癌症类型中的关键癌症抑制基因^[13]。最新一项研究表明盐诱导激酶(salt-inducible kinases, SIK)对于限制肿瘤发展至关重要,而LKB1和SIK缺陷型肿瘤之间的组织学和基因表达高度相似,这表明LKB1和SIK构成肿瘤抑制轴从而抑制肿瘤进展^[14-15]。另一项研究发现LKB1可以抑制调节性T细胞(Treg)和Th17细胞,进而调节树突状细胞的代谢,充当其关键信号枢纽,增强正常的免疫稳态和抗肿瘤能力^[16]。LKB1抑制肿瘤进展的机制极为

复杂,需要更进一步的研究。

LKB1的低表达与大多数肿瘤的预后不良有关,但也有少数肿瘤类型文章观点相互矛盾^[17-18]。在某些特定条件下,LKB1可能是癌症的起始因子^[10]。笔者在先前的Meta分析以及最近3年发表了几项新研究中发现了一些有争议的问题^[19],因此笔者进行了最新的Meta分析,以评估LKB1表达在癌症患者中的预后价值。

1 资料与方法

按照系统评价和Meta分析的最佳报告声明(PRISMA)的指导进行研究的系统评价和Meta分析^[20]。因为Meta分析收集了以前的研究结果并进行了分析,所以未申请伦理审批。

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1) 回顾性队列研究/病例对照研究;(2) 研究与LKB1表达和癌症预后的关系有关;(3) 通过免疫组织化学、蛋白质印迹、基因测序、分子分析等方法测定LKB1蛋白的表达水平或基因拷贝数;(4) 文献中包含足够有效的数据来评估生存结果,包括危险比(HR)、相对比(RR)或优势比(OR)以及相应的整体生存率(OS) 95%置信区间(CI),无病生存率(DFS)、无进展生存率(PFS)、无复发生存率(RFS)等;(5) 英文文献。

1.1.2 排除标准 (1) 重复性文章;(2) 阅读标题和摘要后无关的文章;(3) 会议摘要、评论、病例报告、信函、机制研究和动物模型研究;(4) 缺乏足够信息和数据的研究;(5) 同一研究中心或同一作者重复发表的文章。

1.2 检索策略

在PubMed、Embase和Cochrane Library数据库中对2018年12月1日前发表的相关文章进行了系统和全面的搜索。英文检索式包括:LKB1; STK11; Liver Kinase b1 (all fields); Neoplasia; Neoplasias; Neoplasm; Tumors; Tumor; Cancer; Cancers; Malignant Neoplasms; Malignant Neoplasm; Neoplasm; Malignant; Neoplasms; Malignant; Malignancy; Malignancies (all fields); Prognosis; Prognostic; Survival; Overall

Survival (all fields)。PubMed、Embase和Cochrane Library数据库由2名作者独立搜索。为了避免由于电子筛选方法而造成的遗漏,还对随附文献的参考文献进行了筛选。

1.3 资料提取及文献质量评价

根据上述纳入标准,由3位研究人员客观地提取和纯化符合条件的信息:第一作者;出版年份;地区;癌症类型;男/女;肿瘤分期;中位年龄(范围);结局变量的HR(95% CI);检测方式;HR来源;NOS评分;影响因素;研究类型;是否为多元分析。为避免不必要的偏差,上述所有数据都是由3位研究人员独立提取。

如果在某些文章中同时描述了单变量和多变量分析,则选择多变量分析以保证本研究的准确性。NOS(纽卡斯尔-渥太华质量评估量表)评分用于评估所选研究的质量^[21],如果一篇文章的得分为5分以上,则应将其包括在我们的研究中,且 ≥ 6 分属于高质量。研究质量评估由2名研究人员实施。

1.4 统计学处理

使用STATA/SE 12.0版本(Stata Corporation, College Station, TX, USA)软件来分析和计算统计数据。合并的HR和相应的95% CI用于描述LKB1表达的预后价值;统计异质性通过Cochran Q检验和 I^2 检验进行评估。该软件可用于计算 I^2 和P值,如果 $I^2 < 50\%$ 或 $P > 0.05$,则表明纳入研究中的异质性较低,应选择固定效应模型,否则,应该选择一个随机效应模型。异质性的来源可以通过亚组分析和根据相似变量的Meta回归来确定。执行敏感性分析以评估组合结果的稳健性和可靠性。由于在所研究的所有人群和亚组中,癌症的预后指标差异不大,HR、OR和RR之间的差异可以忽略不计,因此,OR和RR均被视为HR^[22]。使用Begg的漏斗图和Egger检验来评估潜在的发布偏见。当 $P < 0.05$ 时,表示有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究的过程及研究的特点

根据检索策略,在PubMed、Embase和Cochrane Library数据库中共检索到1 630条记录。删除491篇重复的文献后,通过筛选标题和摘要

将1 072篇无关的记录排除在外(图1)。查阅全文之后再次排除44条记录,包括缺乏必要的数据($n=23$)、会议摘要($n=10$)、审阅($n=3$)、病例报告($n=4$)或者非英语文献($n=4$)。最后,剩余23条记录被保留并纳入Meta分析中^[17-18, 23-43]。共有4 357例来自不同国家(中国,法国,美国和韩国)的病例被纳入了这项研究,以阐明LKB1表达水平与各种肿瘤患者预后之间的关系。这些病例包含了多种肿瘤患者,包括肝细胞癌、胃癌、胰腺神经内分泌肿瘤、皮肤恶性黑色素瘤、神经

胶质瘤,喉癌、非小细胞肺癌、胰腺导管腺癌、肺腺癌、肝内胆管癌、前列腺癌、结直肠癌或乳腺癌。在这项Meta分析中,22项研究报告了OS,12项研究报告了DFS/PFS/RFS。表1总结了与合格研究中纳入患者的主要临床病理特征。

2.2 质量评估

通过NOS评分法对纳入的23项研究进行了评估,其得分在5~8分之间,中位数为6.65分(表1)。根据NOS评分,得分为6分以上的文献属于高质量文献。因此,本Meta分析可被视为有效的方法。

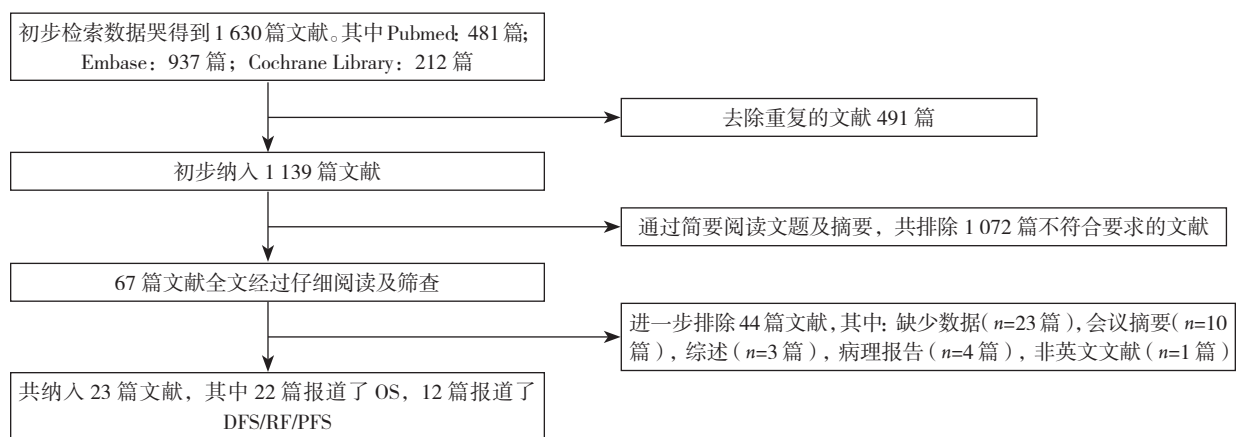


图1 文献纳入流程图

Figure 1 The literature screening process

表1 纳入研究的主要特征

Table 1 Main characteristics of the included studies

研究	发表时间	地区	肿瘤类型	男/女	肿瘤分期或分级(例数)
Wu, 等 ^[25]	2018	中国台湾	肝癌	77/16	I/II~III (35/58)
Hu, 等 ^[34]	2019	中国	胃癌	81/26	I~II/III~IV (42/65)
Li, 等 ^[23]	2018	中国	胰腺神经内分泌瘤	42/29	G ₁ /G ₂ /G ₃ (31/30/10)
Zhang, 等 ^[40]	2017	中国	皮肤恶性黑色素瘤	32/25	I~II/III~IV (39/18)
Huang, 等 ^[41]	2017	中国	胶质瘤	110/70	I/II/III/IV (15/55/85/25)
He, 等 ^[42]	2017	中国	喉癌	未报告	III/IV (98/110)
Pecuchet, 等 ^[28]	2017	法国	非鳞状非小细胞肺癌	327/163	I/II/III/IV (238/118/111/23)
Facchinetti, 等 ^[29]	2017	法国	非小细胞肺癌	190/112	I~II/IIIA/IIIB~IV (14/20/267)
Sun, 等 ^[35]	2016	中国	胃癌	121/34	I/II/III/IV (43/49/58/5)
Ma, 等 ^[36]	2016	中国	胃癌	71/38	I/II/III/IV (25/47/28/9)
Yang, 等 ^[24]	2015	中国	胰腺导管腺癌	117/88	I/II/III/IV (23/135/34/13)
Calles, 等 ^[30]	2015	美国	肺腺癌	39/87	未报告
Wang, 等 ^[26]	2015	中国	肝内胆管癌	214/112	I~II/III~IVA (173/153)
Lee, 等 ^[18]	2015	中国台湾	肝细胞癌	93/27	I/II/III~IV (44/39/37)
Lu, 等 ^[43]	2015	中国	前列腺癌	109/0	T ₁ ~T ₂ /T ₃ ~T ₄ (51/58)
He, 等 ^[38]	2014	中国台湾	大肠癌	未报告	未报告
Bouchekioua-Bouzaghrou, 等 ^[17]	2014	法国	乳腺癌	0/154	1/2/3 (31/70/53)
Tsai, 等 ^[31]	2014	中国台湾	肺腺癌	未报告	未报告
Jiang, 等 ^[32]	2014	中国	非小细胞肺癌	82/60	I~II/III~IV (107/35)
Zhao, 等 ^[33]	2014	美国	非小细胞肺癌	86/86	T ₁ ~T ₂ /T ₃ ~T ₄ (134/15)
Lee, 等 ^[39]	2014	韩国	大肠癌	431/341	I/II/III (139/318/315)
Huang, 等 ^[27]	2013	中国	肝细胞癌	57/13	I~II/III~IV (39/31)
Shen, 等 ^[37]	2002	中国	乳腺癌	0/116	1/2/3 (17/57/47)

表 1 纳入研究的主要特征 (续)

Table 1 Main characteristics of the included studies (continue)

研究	中位年龄 (岁)	HR (95% CI)		NOS 评分
		OS	DFS/RFS/PFS	
Wu, 等 ^[25]	未报告	4.260 (1.870~9.690)	2.050 (1.110~3.810)	7
Hu, 等 ^[34]	未报告	—	1.730 (1.053~2.849)	7
Li, 等 ^[23]	27.7~62.7	1.650 (0.300~8.920)	1.590 (0.290~8.550)	7
Zhang, 等 ^[40]	59.3	3.688 (1.124~12.100)	—	6
Huang, 等 ^[41]	50.8 (10~86)	3.022 (1.002~6.016)	—	7
He, 等 ^[42]	未报告	1.628 (1.060~2.500)	—	7
Pecuchet, 等 ^[28]	未报告	2.430 (1.420~3.880)	2.650 (1.110~5.600)	7
Facchinetti, 等 ^[29]	未报告	1.310 (0.800~2.140)	1.450 (0.920~2.300)	6
Sun, 等 ^[35]	未报告	4.431 (1.363~14.407)	—	6
Ma, 等 ^[36]	57 (31~84)	3.527 (1.491~10.630)	—	7
Yang, 等 ^[24]	未报告	1.845 (1.189~2.865)	—	7
Calles, 等 ^[30]	63.5 (30~84)	1.440 (0.920~2.280)	—	5
Wang, 等 ^[26]	未报告	1.824 (1.404~2.377)	1.782 (1.355~2.348)	8
Lee, 等 ^[18]	未报告	0.496 (0.245~1.047)	0.333 (0.193~0.564)	7
Lu, 等 ^[43]	未报告	3.981 (1.698~9.336)	—	7
He, 等 ^[38]	未报告	3.146 (1.876~5.276)	3.093 (1.843~5.191)	5
Boucheioua-Bouzaghrou, 等 ^[17]	57 (27~87)	0.403 (0.199~0.820)	0.549 (0.303~0.990)	7
Tsai, 等 ^[31]	未报告	1.868 (1.160~3.007)	—	7
Jiang, 等 ^[32]	58.2 (31~84)	2.128 (1.136~4.000)	—	7
Zhao, 等 ^[33]	66 (39~90)	19.040 (1.590~307.000)	—	7
Lee, 等 ^[39]	64 (21~89)	1.431 (1.020~2.009)	1.398 (1.034~1.890)	7
Huang, 等 ^[27]	57 (43~72)	2.179 (1.066~4.444)	2.737 (1.629~6.271)	6
Shen, 等 ^[37]	53.7 (32~77)	3.754 (1.899~10.750)	2.529 (1.383~5.933)	6

2.3 OS 和 DFS/PFS/RFS

在这项 Meta 分析中, 采用了生存结局变量作为预后指标, 即 OS、DFS、PFS、RFS; 由于 PFS 和 RFS 作为结局变量的研究数量有限, 将 DFS、RFS 和 PFS 结合在一起作为 DFS/RFS/PFS 来评估预后。鉴于 OS 观察到统计异质性 ($I^2=65.2\%$, $P<0.001$), 因此采取了随机效应模型的方法来计算总 HR。结果表明低表达的 LKB1

与肿瘤不良 OS 之间的明显有关 (合并 $HR=1.94$, $95\% CI=1.55\sim 2.43$, $P<0.001$)。对于 DFS/PFS/RFS 为结局变量的研究中心同样存在明显的异质性 ($I^2=81.3\%$, $P<0.001$), 因此也选择了随机效应模型, 结果显示, LKB1 低表达与不良 DFS/PFS/RFS 之间明显有关 ($HR=1.53$, $95\% CI=1.08\sim 2.17$, $P=0.017$) (图 2)。综上所述, 低表达的 LKB1 引起肿瘤患者的不良预后。

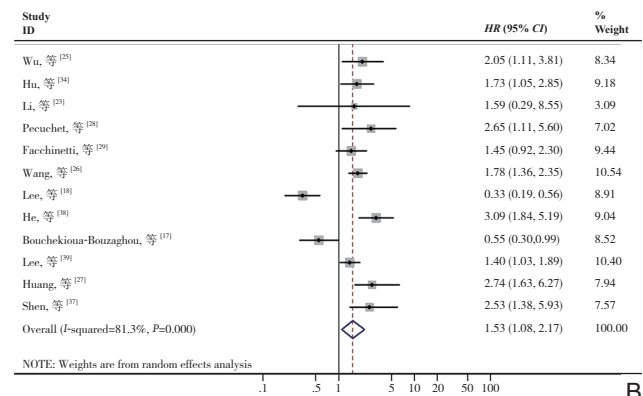
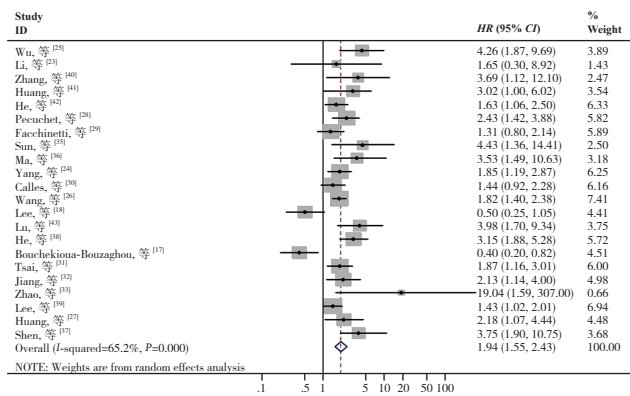


图 2 各种肿瘤中 LKB1 低表达的 HR 森林图

A: OS 的 HR; B: DFS/RFS/PFS 的 HR

Figure 2 Forest plots of HR for low LKB1 expression in various cancers

A: HR of OS; B: HR of DFS/RFS/PFS

2.4 亚组分析和 Meta 回归分析

由于所纳入的研究中明显存在统计学异质性, 因此进行了亚组分析寻找异质性的来源, 主要分析了以下几个混杂因素的影响: 癌症类型、NOS评分、研究类型和影响因素。由于报告不足和临界值变化, 未对其他特征进行分析以探讨异质性的来源。对于OS (图3), 肝癌 ($HR=1.65$, $95\% CI=0.48\sim 5.66$, $P=0.428$) 和乳腺癌 ($HR=1.21$, $95\% CI=0.14\sim 10.80$, $P=0.863$) 在LKB1低表达与不良预后之间没有显示出明确的关系。对于DFS/RFS/PFS (图4), NOS ≥ 7 ($HR=1.25$ 、 $95\% CI=0.55\sim 2.83$, $P=0.357$)、

免疫组化 ($HR=1.40$, $95\% CI=0.81\sim 2.40$, $P=0.226$)、RFS ($HR=1.28$, $95\% CI=0.32\sim 5.14$, $P=0.727$)、DFS ($HR=1.52$, $95\% CI=0.97\sim 2.38$, $P=0.066$)、肝癌 ($HR=1.22$, $95\% CI=0.31\sim 4.72$, $P=0.775$)、胰腺癌 ($HR=1.59$ 、 $95\% CI=0.29\sim 8.63$, $P=0.591$) 和乳腺癌 ($HR=1.16$, $95\% CI=0.26\sim 5.18$, $P=0.846$) 没有显示出具有统计学意义的关系。此外, 进一步进行了Meta回归分析以探究异质性的来源, 发现除了影响因素亚组外其余混杂因素可能不被视为异质性的来源 (OS: $P<0.001$, DFS/RFS/PFS: $P<0.001$) (表2-3)。

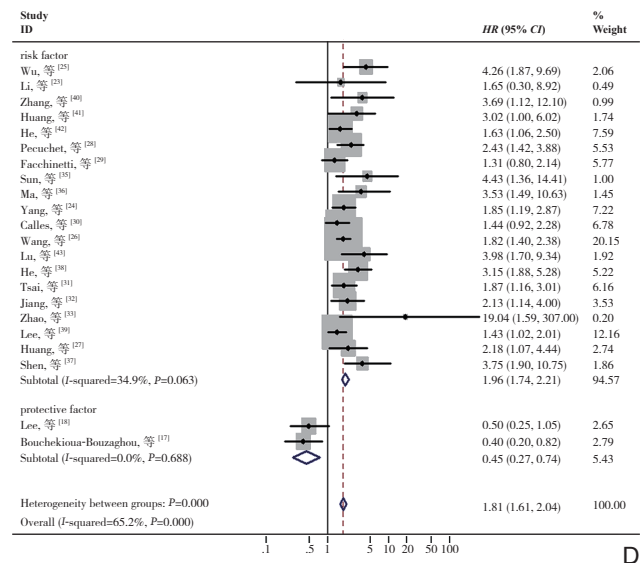
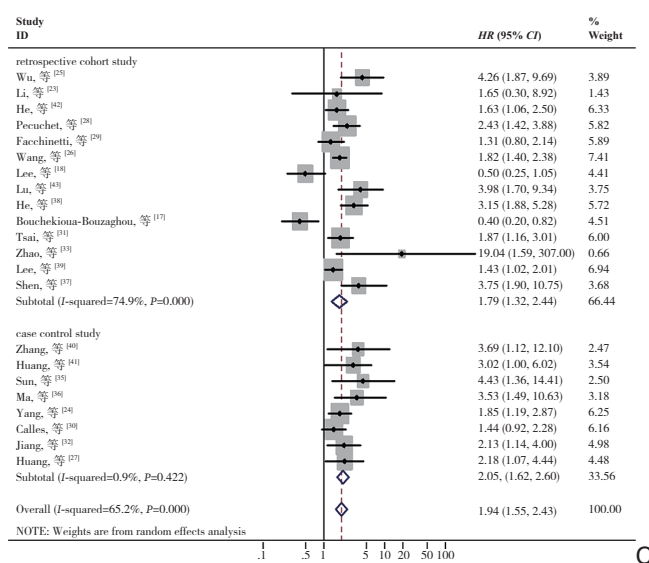
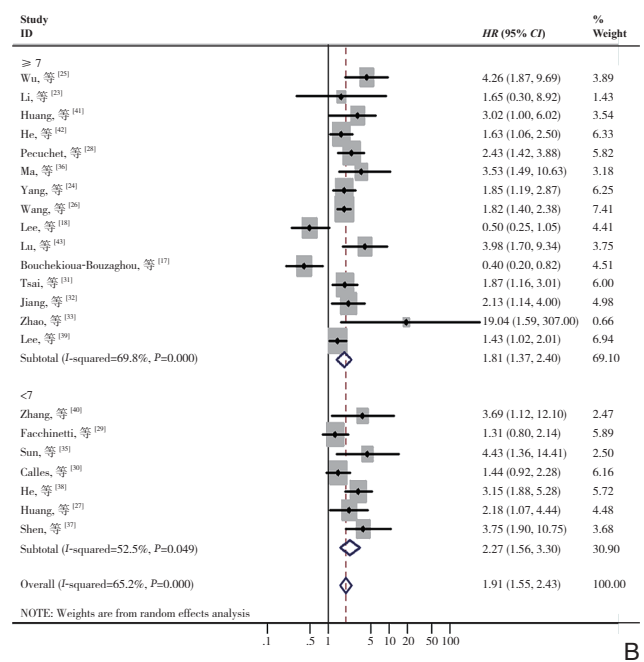
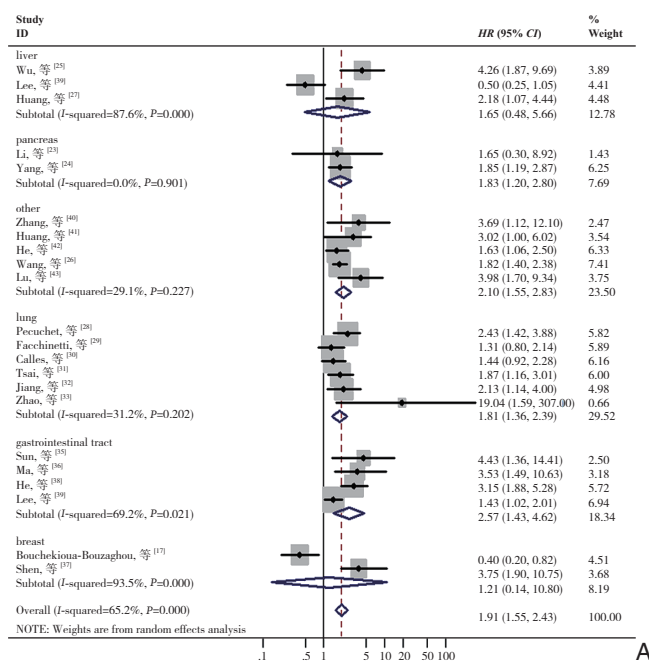


图 3 针对 OS 混杂因素不同亚组的森林图 A: 癌症类型; B: NOS 评分; C: 研究类型; D: 影响因素

Figure 3 Forest plots of subgroups analyses of OS for different confounding factors A: Cancer types; B: NOS scores; C: Study types; D: Influential factors

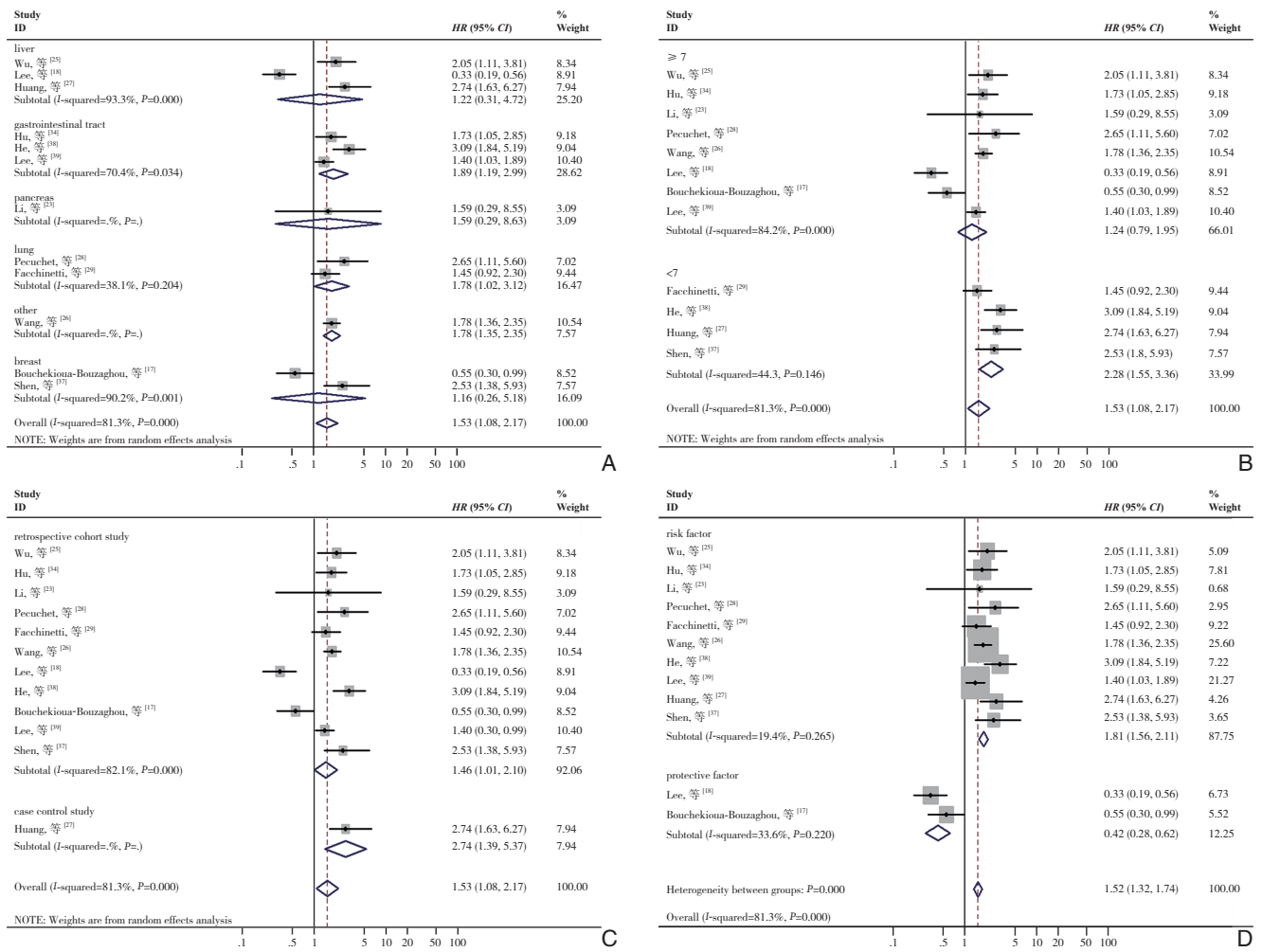


图 4 针对 DFS/RFS/PFS 混杂因素不同亚组的森林图 A: 癌症类型; B: NOS 评分; C: 研究类型; D: 影响因素
 Figure 4 Forest plots of subgroups analyses of OS for different confounding factors A: Cancer types; B: NOS scores; C: Study types; D: Influential factors

表 2 LKB1 表达水平的不同亚组分析的 OS

Table 2 Subgroups analysis of the OS of different LKB1 expression levels

项目	研究数量	病例数	随机效应模型		异质性		P _{亚组}	P
			合并 HR	95% CI	P	I ²		
肿瘤类型								
胰腺癌	2	276	1.83	1.20~2.80	0.901	0.0%	0.528	0.005
肝癌	3	283	1.65	0.48~5.66	<0.001	87.6%		0.428
肺癌	6	1 347	1.81	1.36~2.39	0.202	31.2%		<0.001
胃肠道癌	4	1 194	2.57	1.43~4.62	0.021	69.2%		0.002
乳腺癌	2	265	1.21	0.14~10.80	<0.001	93.5%		0.863
其他	5	880	2.10	1.55~2.83	0.227	29.1%	<0.001	
多元分析								
是	19	3 932	1.94	1.52~2.48	<0.001	68.2%	0.938	<0.001
否	3	313	2.01	1.02~3.95	0.158	45.8%		0.043
NOS 评分								
< 7	7	979	2.27	1.56~3.30	0.049	52.5%	0.407	<0.001
≥ 7	15	3 266	1.81	1.37~2.40	<0.001	69.8%		<0.001
检测方式								
免疫组化	17	2 398	1.93	1.48~2.53	<0.001	67.8%	0.829	<0.001
其他	5	1 847	1.99	1.28~3.10	0.034	61.7%		0.002

表2 LKB1 表达水平的不同亚组分析的 OS (续)

Table 2 Subgroups analysis of the OS of different LKB1 expression levels (continue)

项目	研究数量	病例数	随机效应模型		异质性		$P_{\text{亚组}}$	P
			合并 HR	95% CI	P	I^2		
HR 来源								
Cox	17	3 439	1.93	1.47~2.54	<0.001	70.1%	0.749	<0.001
非 Cox	5	806	1.97	1.33~2.93	0.149	40.9%		0.001
研究类型								
回顾性	14	3 201	1.79	1.32~2.44	<0.001	74.9%	0.350	<0.001
病例对照	8	1 044	2.05	1.62~2.60	0.422	0.9%		<0.001
影响因素								
风险因素	20	3 971	2.10	1.77~2.48	0.063	34.9%	<0.001	<0.001
保护因子	2	274	0.45	0.27~0.74	0.688	0.0%		0.002

表3 LKB1 表达水平的不同亚组分析的 DFS/RFS/PFS

Table 3 Subgroups analysis of DFS/RFS/PFS of different LKB1 expression levels

项目	研究数量	病例数	随机效应模型		异质性		$P_{\text{亚组}}$	P
			合并 HR	95% CI	P	I^2		
癌症类型								
胰腺癌	1	71	1.59	0.29~8.63	—	—	0.904	0.591
肝癌	3	283	1.22	0.31~4.72	<0.001	93.3%		0.775
肺癌	2	430	1.78	1.02~3.12	0.204	38.1%		0.043
胃肠道癌	3	1 037	1.89	1.19~2.99	0.034	70.4%		0.007
乳腺癌	2	265	1.16	0.26~5.18	0.001	90.2%		0.846
其他肿瘤	1	326	1.78	1.35~2.35	—	—		<0.001
多元分析								
是	10	2 230	1.47	1.01~2.14	<0.001	84.2%	0.550	0.047
否	2	182	2.35	1.20~4.59	0.621	0.0%		0.012
病例数								
<150	6	572	1.51	0.72~3.16	<0.001	86.1%	0.897	0.278
>150	6	1 840	1.57	1.08~2.29	0.001	77.0%		0.018
NOS 评分								
<7	4	641	2.28	1.55~3.36	0.146	44.3%	0.138	<0.001
>7	8	1 771	1.24	0.79~1.95	<0.001	84.2%		0.357
检测方式								
免疫组织化学	8	1 099	1.40	0.81~2.40	<0.001	87.2%	0.528	0.226
其他方式	4	1 133	1.64	1.23~2.19	0.268	23.8%		0.001
HR 来源								
Cox 回归	9	1 904	1.44	0.91~2.26	<0.001	85.3%	0.529	0.015
非 Cox 回归	3	508	1.85	1.44~2.39	0.667	0.0%		<0.001
研究类型								
回顾性队列	11	2 342	1.46	1.01~2.10	<0.001	82.1%	<0.417	0.043
病例对照	1	70	2.74	1.39~5.37	—	—		0.003
影响因素								
风险因素	10	2 138	1.87	1.56~2.23	0.265	19.4%	<0.001	<0.001
保护因子	2	274	0.42	0.26~0.69	0.220	33.6%		0.001

2.5 LKB1 表达水平在不同肿瘤类型的预后意义

为了评估LKB1表达水平在不同肿瘤类型的预后意义,进一步进行了亚组分析(图5)。对于胰腺癌,LKB1低表达与总生存率较差存在明显关系($HR=1.83$, $95\% CI=1.20\sim 2.80$, $P=0.005$),而对于DFS/RFS/PFS则无统计学意义($P=0.591$)。对于肝癌(OS: $P=0.428$; DFS/RFS/PFS,

$P=0.775$)和乳腺癌(OS: $P=0.863$; DFS/RFS/PFS, $P=0.846$),均无统计学意义。肺癌(OS: $HR=1.81$, $95\% CI=1.36\sim 2.39$, $P<0.001$; DFS/RFS/PFS, $HR=1.78$, $95\% CI=1.02\sim 3.12$, $P=0.043$)和胃肠道癌(OS: $HR=2.57$, $95\% CI=1.43\sim 4.62$, $P=0.002$; DFS/RFS/PFS, $HR=1.89$, $95\% CI=1.19\sim 2.99$, $P=0.007$)患者中LKB1的

低表达均导致预后变差。在本研究中，存在几种类型的癌症，因为其只有一项研究而被定义为其他癌症，包括皮肤恶性黑色素瘤（OS： $HR=3.69$ ， $95\% CI=1.12\sim 12.10$ ）、胶质瘤（OS： $HR=3.02$ ， $95\% CI=1.00\sim 6.02$ ）、喉癌（OS： $HR=1.63$ ， $95\% CI=1.06\sim 2.50$ ）、肝内胆管癌（OS： $HR=1.82$ ， $95\% CI=1.40\sim 2.38$ ；DFS/RFS/PFS： $HR=1.78$ ， $95\% CI=1.36\sim 2.35$ ）和前列腺

癌（OS： $HR=3.98$ ， $95\% CI=1.70\sim 9.34$ ）。结果表明，其他癌症的LKB1表达水平与患者的OS和DFS/RFS/PFS也密切关系（OS： $HR=2.10$ ， $95\% CI=1.55\sim 2.83$ ， $P<0.001$ ；DFS/RFS/PFS： $HR=1.78$ ， $95\% CI=1.35\sim 2.35$ ， $P<0.001$ ）。综上所述，LKB1的表达降低引起多种肿瘤患者较差的预后。

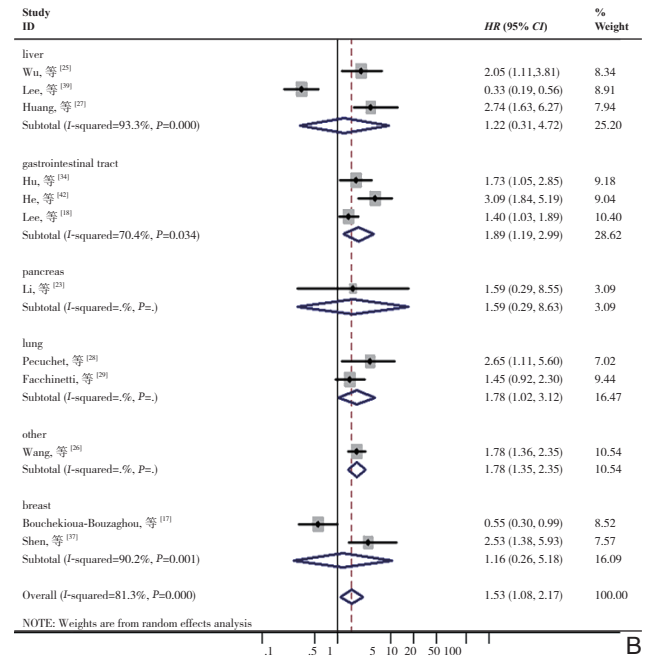
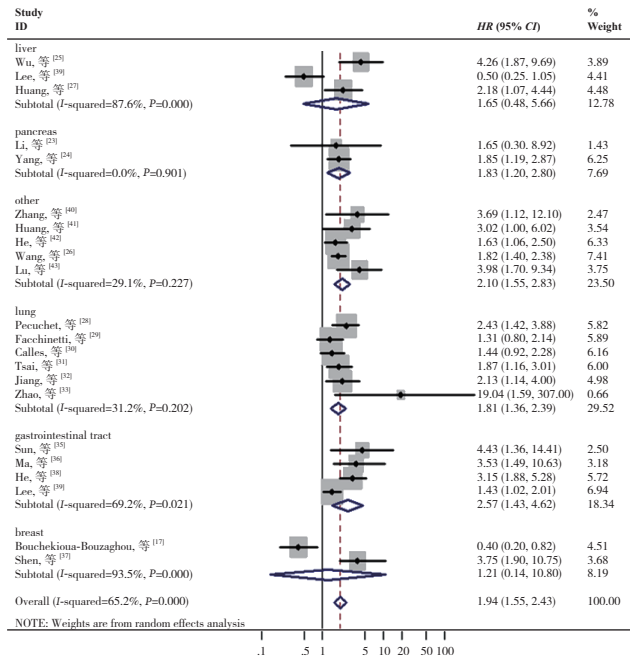


图 5 LKB1 表达水平与不同肿瘤类型的生存结果之间的关系分析 A: OS 分析; B: DFS/RFS/PFS 分析

Figure 5 Analysis of relationship between LKB1 expression levels and survival outcomes in different types cancers A: OS analysis; B: DFS/RFS/PFS analysis

2.6 发表偏倚和敏感度分析

发表偏倚是基于OS（图6A）和DFS/RFS/PFS（图6B）做出的漏斗图，结果显示没有明显的发表偏倚。敏感度分析用于评估每个研究对汇总结果的

影响。所有纳入的研究都被分别排除在外，没有一项研究对OS（图7A）和DFS/RFS/PFS（图7B）的合并HR产生明显影响。

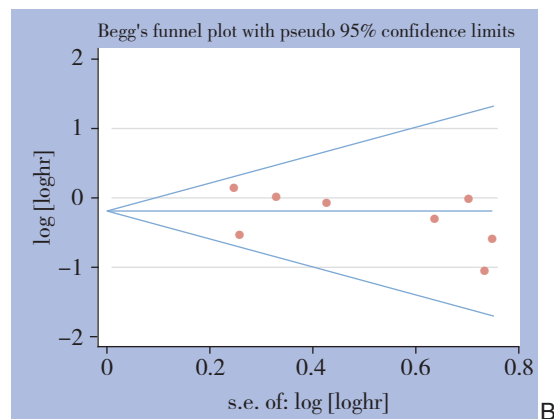
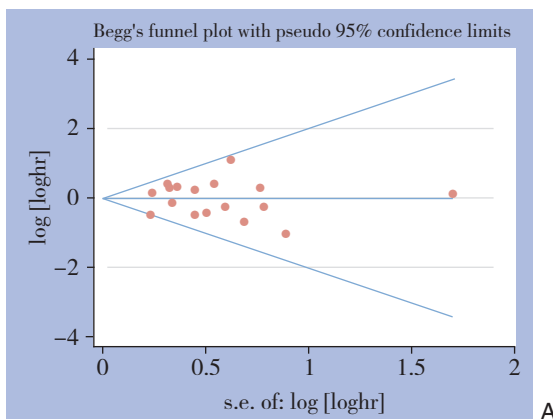


图 6 Begg 漏斗图 A: OS 分析; B: DFS/RFS/PFS 分析
Figure 6 Begg's funnel plots A: OS analysis; B: DFS/RFS/PFS analysis

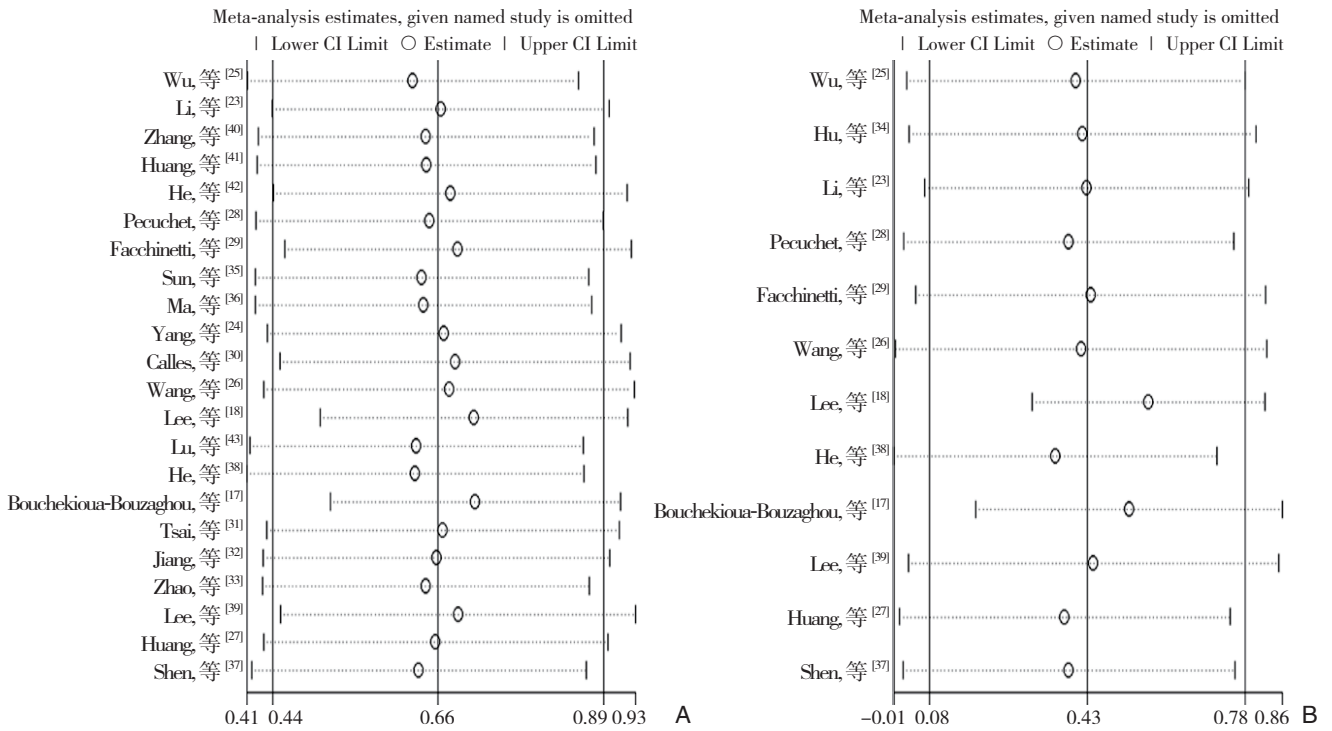


图 7 所有纳入 LKB1 表达的预后价值的敏感性分析 A: OS 分析; B: DFS/RFS/PFS 分析

Figure 7 Sensitivity analysis of the prognostic value of LKB1 expression in all included studies A: OS analysis; B: DFS/RFS/PFS analysis

2.7 LKB1 表达水平的生存分析

为了验证得到的结果, 基因表达谱分析交互式分析 (GEPIA) 也用于分析患者的生存情况。通过分析高 LKB1 表达组的 4 750 例患者和低 LKB1

表达组的 4 745 例的生存情况, 结果发现低 LKB1 表达导致了癌症患者的低生存率 (OS: $HR=1.14$, $P<0.001$; DFS/RFS/PFS: $HR=1.09$, $P=0.023$) (图 8)。这些数据进一步证实了本研究的准确性。

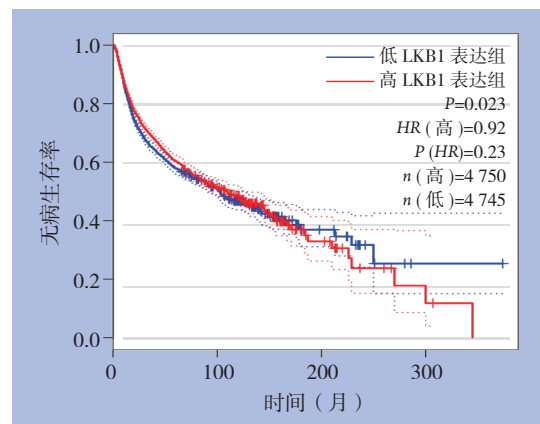
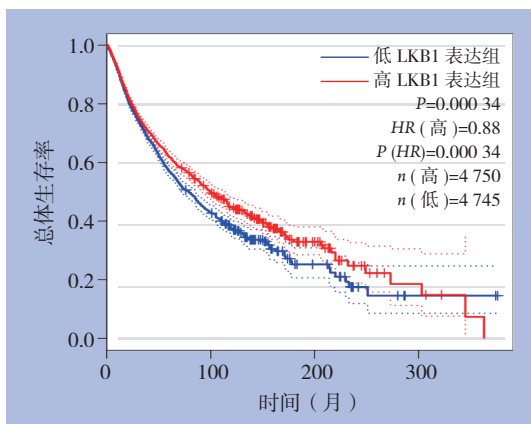


图 8 GEPIA 数据库显示的 LKB1 表达水平与生存率的关系

Figure 8 Relationship between LKB1 expression level and survival rate shown by GEPIA web tool

3 讨论

本 Meta 分析汇总了先前的研究结果并增加了近几年的新研究, 发现 LKB1 在多种肿瘤中表达降低并导致癌症患者预后变差。LKB1 抑制肿

瘤进展的机制极为复杂。LKB1-AMPK 信号通路的激活也可以抑制癌细胞的合成代谢、调节细胞能量状态、上皮极性和细胞增殖来阻止癌细胞的生长^[44-47], 随着 LKB1-AMPK 信号通路的激活, 结节性硬化复合物 2 (TSC2) 也被该通路激活,

TSC2通过抑制雷帕霉素(mTOR)及其复合物1(mTORC1)的哺乳动物靶点引起细胞自噬^[48-50]。由于缺氧是大多数癌症的重要特征^[51], LKB1可以调节和控制缺氧诱导因子1(HIF-1), 以在缺氧条件下阻断癌细胞的增殖。此外, LKB1也是p53依赖性细胞凋亡的介体^[52]并且可以通过激活JNK途径诱导细胞凋亡^[53]。

尽管已经对LKB1进行了Meta分析和系统评估, 但笔者在已发表的Meta分析中发现了一些问题。首先, 先前的Meta分析中纳入的文献只有14篇, 并且在2015年之前发表。而且通过使用更全面的检索策略, 发现了2015年之前发表的3篇文章具有误导性^[33, 39, 43], 这些文章报道了KRAS突变联合LKB1低表达以及LKB1突变与肿瘤患者不良预后的相关性, 明显纳入了混杂因素。并且2016年以来发布的几份新的研究可能会对以往的结论产生一定的影响, 因此有必要重新分析LKB1表达与生存之间的相关性。其次, 由于使用DFS/RFS/PFS作为结局变量的论文数量太少, 无法在已发表的Meta分析中得出LKB1与该预后指标之间的结论, 而我们的结果有望重新发现这一点。第三, 以往的Meta分析仅包括回顾性队列研究。而病例对照研究也包括在本Meta分析中, 并用于探索异质性的来源。第四, 异质性的来源存在问题, 应该根据相关变量将研究划分为亚组之后分析。

本研究结果表明, LKB1表达的下降与肿瘤患者的OS和DFS/RFS/PFS较差明显有关。然后通过进行亚组分析, 并根据癌症类型、NOS得分、研究类型和影响因素来讨论异质性的来源, 结果发现, 将所有纳入的文章根据风险或保护因素分为两个亚组时, 两部分的潜在异质性明显降低, 这意味着风险或保护性因素可以部分解释OS和DFS/RFS/PFS中的异质性来源。虽然其他伴随变量并未显示出异质性的降低, 在执行Meta回归后, 无论是OS还是DFS/RFS/PFS, 只有在影响因素 $P < 0.05$ 的亚组中, 才能进一步验证异质性来源的分析。本研究结果还表明, LKB1与预后结果之间的相关性在不同类型的肿瘤中发生了变化。在本研究无明显的出版偏倚, 结果可以被认为是稳定的。敏感性分析结果显示在所有纳入的研究被逐一地排除之后, 没有一个对OS和DFS/RFS/PFS的合并HR产生明显影响。考虑到这些方面, LKB1低表达可以导致较差的生存结局, LKB1表达水平可以被视为有价值的肿瘤预后独立预测因子和治疗靶标。

与先前的Meta分析一样, 有2篇文章^[17-18]显

示了相反的结果。在Lee等^[18]的研究中指出, 癌细胞的存活需要激活Ras/Skp2/LKB1信号通路, 即Skp2介导的LKB1多聚泛素化和复合物形成。而在Bouchekioua-Bouzaghoul的研究中指出, 细胞质中高水平的LKB1导致乳腺肿瘤细胞预后不良, 亚细胞定位可能是产生相反结果的主要原因^[17]。除此之外, 研究者^[54]还发现LKB1在肝癌细胞中下调可能引起其对5-氟尿嘧啶的耐药, 所以更需要进一步研究去说明LKB1在肿瘤中的复杂作用。

不过, 本研究同样存在局限性。首先, 纳入文献中统计异质性相对较大。异质性的来源可能多种多样, 包括患者的临床特征、LKB1的检测技术、样品的类型、纳入研究的方法等, 而风险或保护因素只是异质性来源的一部分。第二, 与癌症进展有关的因素很多, 但由于篇幅有限, 因此没有进行性别、年龄和其他类型的亚组分析。第三, 在大多数文献中, 利用免疫组织化学(IHC)检测LKB1蛋白的表达量, 但尚无确定降低IHC的适当临界值以及LKB1表达降低的标准。第四, 没有收集证据来证明LKB1表达与血液系统恶性肿瘤之间的关系。第五, 几篇文章仅提供了Kaplan-Meier曲线, 通过追踪点计算的HR和95% CI可能或多或少地存在偏差。最后, 由于本文中评估的是多种肿瘤类型中低表达的LKB1与患者不良预后之间的关系, 这也可能会导致结论的不准确性及摇摆性。

本研究证实了低表达的LKB1与多种类型肿瘤患者预后较差明显相关, LKB1有可能作为有价值的独立预测指标和治疗靶标, 具有较高的临床应用价值。同时, 本研究的结论需要更多后续的研究去证实。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- [2] Mehenni H, Gehrig C, Nezu J, et al. Loss of LKB1 kinase activity in Peutz-Jeghers syndrome, and evidence for allelic and locus heterogeneity[J]. Am J Hum Genet, 1998, 63(6):1641-1650. doi: 10.1086/302159.
- [3] Hemminki A, Tomlinson I, Markie D, et al. Localization of a susceptibility locus for Peutz-Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis[J]. Nat Genet, 1997, 15(1):87-90. doi: 10.1038/ng0197-87.
- [4] Alessi DR, Sakamoto K, Bayascas JR. LKB1-dependent signaling

- pathways[J]. *Annu Rev Biochem*, 2006,75:137–163. doi: 10.1146/annurev.biochem.75.103004.142702.
- [5] Liu Y, Marks K, Cowley GS, et al. Metabolic and functional genomic studies identify deoxythymidylate kinase as a target in LKB1-mutant lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(8):870–879. doi: 10.1158/2159–8290.CD-13–0015.
- [6] Ji H, Ramsey MR, Hayes DN, et al. LKB1 modulates lung cancer differentiation and metastasis[J]. *Nature*, 2007, 448(7155):807–810. doi: 10.1038/nature06030.
- [7] Faubert B, Vincent EE, Griss T, et al. Loss of the tumor suppressor LKB1 promotes metabolic reprogramming of cancer cells via HIF-1 α [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(7):2554–2559. doi: 10.1073/pnas.1312570111.
- [8] Gao Y, Xiao Q, Ma H, et al. LKB1 inhibits lung cancer progression through lysyl oxidase and extracellular matrix remodeling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(44):18892–18897. doi: 10.1073/pnas.1004952107.
- [9] Chan KT, Asokan SB, King SJ, et al. LKB1 loss in melanoma disrupts directional migration toward extracellular matrix cues[J]. *J Cell Biol*, 2014, 207(2):299–315. doi: 10.1083/jcb.201404067.
- [10] Gan RY, Li HB. Recent progress on liver kinase B1 (LKB1): expression, regulation, downstream signaling and cancer suppressive function[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(9):16698–16718. doi: 10.3390/ijms150916698.
- [11] Etienne-Manneville S. Polarity proteins in migration and invasion[J]. *Oncogene*, 2008, 27(55):6970–6980. doi:10.1038/onc.2008.347.
- [12] Martin-Belmonte F, Perez-Moreno M. Epithelial cell polarity, stem cells and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 12(1):23–38. doi: 10.1038/nrc3169.
- [13] Sanchez-Cespedes M. A role for LKB1 gene in human cancer beyond the Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Oncogene*, 2007, 26(57):7825–7832. doi: 10.1038/sj.onc.1210594.
- [14] Murray CW, Brady JJ, Tsai MK, et al. An LKB1-SIK Axis Suppresses Lung Tumor Growth and Controls Differentiation[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(11):1590–1605. doi: 10.1158/2159–8290.CD-18–1237.
- [15] Kuwako KI, Okano H. The LKB1-SIK Pathway Controls Dendrite Self-Avoidance in Purkinje Cells[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(11):2808–2818. doi: 10.1016/j.celrep.2018.08.029.
- [16] Wang Y, Du X, Wei J, et al. LKB1 orchestrates dendritic cell metabolic quiescence and anti-tumor immunity[J]. *Cell Res*, 2019, 29(5):391–405. doi: 10.1038/s41422–019–0157–4.
- [17] Bouchekioua-Bouzaghrou K, Poulard C, Rambaud J, et al. LKB1 when associated with methylatedER α is a marker of bad prognosis in breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(6):1307–1318. doi: 10.1002/ijc.28781.
- [18] Lee SW, Li CF, Jin G, et al. Skp2-dependent ubiquitination and activation of LKB1 is essential for cancer cell survival under energy stress[J]. *Mol Cell*, 2015, 57(6):1022–1033. doi: 10.1016/j.molcel.2015.01.015.
- [19] Xiao J, Zou Y, Chen X, et al. The Prognostic Value of Decreased LKB1 in Solid Tumors: A Meta-Analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0152674. doi: 10.1371/journal.pone.0152674.
- [20] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(4):W65–94. doi: 10.7326/0003–4819–151–4–200908180–00136.
- [21] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9):603–605. doi: 10.1007/s10654–010–9491-z.
- [22] Greenland S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature[J]. *Epidemiol Rev*, 1987, 9:1–30.
- [23] Li D, Zhou Y, Liu Y, et al. Decreased expression of LKB1 predicts poor prognosis in pancreatic neuroendocrine tumor patients undergoing curative resection[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:1259–1265. doi: 10.2147/OTT.S154168.
- [24] Yang JY, Jiang SH, Liu DJ, et al. Decreased LKB1 predicts poor prognosis in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:10575. doi: 10.1038/srep10575.
- [25] Wu CC, Wu DW, Lin YY, et al. Hepatitis B virus X protein represses LKB1 expression to promote tumor progression and poor postoperative outcome in hepatocellular carcinoma[J]. *Surgery*, 2018, 163(5):1040–1046. doi: 10.1016/j.surg.2017.11.030.
- [26] Wang J, Zhang K, Wang J, et al. Underexpression of LKB1 tumor suppressor is associated with enhanced Wnt signaling and malignant characteristics of human intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(22):18905–18920. doi: 10.18632/oncotarget.4305.
- [27] Huang YH, Chen ZK, Huang KT, et al. Decreased expression of LKB1 correlates with poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients undergoing hepatectomy[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(3):1985–1988. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.3.1985.
- [28] Pécuchet N, Laurent-Puig P, Mansuet-Lupo A, et al. Different prognostic impact of STK11 mutations in non-squamous non-small-cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14):23831–23840. doi: 10.18632/oncotarget.6379.
- [29] Facchinetti F, Bluthgen MV, Tergemina-Clain G, et al. LKB1/STK11 mutations in non-small cell lung cancer patients: Descriptive analysis and prognostic value[J]. *Lung Cancer*, 2017, 112:62–68. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.08.002.
- [30] Calles A, Sholl LM, Rodig SJ, et al. Immunohistochemical Loss of LKB1 Is a Biomarker for More Aggressive Biology in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2015,

- 21(12):2851–2860. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3112.
- [31] Tsai LH, Chen PM, Cheng YW, et al. LKB1 loss by alteration of the NKX2-1/p53 pathway promotes tumor malignancy and predicts poor survival and relapse in lung adenocarcinomas[J]. *Oncogene*, 2014, 33(29):3851–3860. doi: 10.1038/onc.2013.353.
- [32] Jiang L, Liang X, Liu M, et al. Reduced expression of liver kinase B1 and Beclin1 is associated with the poor survival of patients with non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(5):1931–1938. doi: 10.3892/or.2014.3432.
- [33] Zhao N, Wilkerson MD, Shah U, et al. Alterations of LKB1 and KRAS and risk of brain metastasis: comprehensive characterization by mutation analysis, copy number, and gene expression in non-small-cell lung carcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2014, 86(2):255–261. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.08.013.
- [34] Hu M, Zhao T, Liu J, et al. Decreased expression of LKB1 is associated with epithelial-mesenchymal transition and led to an unfavorable prognosis in gastric cancer[J]. *Hum Pathol*, 2019, 83:133–139. doi: 10.1016/j.humpath.2018.08.017.
- [35] Sun J, Ling B, Xu X, et al. Decreased Expression of Tumor-suppressor Gene LKB1 Correlates with Poor Prognosis in Human Gastric Cancer[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(3):869–875.
- [36] Ma LG, Bian SB, Cui JX, et al. LKB1 inhibits the proliferation of gastric cancer cells by suppressing the nuclear translocation of Yap and β -catenin[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(4):1039–1048. doi: 10.3892/ijmm.2016.2494.
- [37] Shen Z, Wen XF, Lan F, et al. The tumor suppressor gene LKB1 is associated with prognosis in human breast carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(7):2085–2090.
- [38] He TY, Tsai LH, Huang CC, et al. LKB1 loss at transcriptional level promotes tumor malignancy and poor patient outcomes in colorectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(Suppl 4):S703–710. doi: 10.1245/s10434-014-3824-1.
- [39] Lee SJ, Kang BW, Chae YS, et al. Genetic variations in STK11, PRKAA1, and TSC1 associated with prognosis for patients with colorectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(Suppl 4):S634–639. doi: 10.1245/s10434-014-3729-z.
- [40] Zhang W, Li X, Song G, et al. Prognostic significance of LKB1 promoter methylation in cutaneous malignant melanoma[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(2):2075–2080. doi: 10.3892/ol.2017.6431.
- [41] Huang J, Chen H, Wei Q, et al. Downregulation of LKB1 promotes tumor progression and predicts unfavorable prognosis in patients with glioma[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(3):1688–1694. doi: 10.3892/ol.2017.5631.
- [42] He SS, Chen Y, Wang HZ, et al. Loss of LKB1 Expression Decreases the Survival and Promotes Laryngeal Cancer Metastasis[J]. *J Cancer*, 2017, 8(17):3548–3554. doi: 10.7150/jca.20535.
- [43] Lu J, Sun P, Sun B, et al. Low LKB1 Expression Results in Unfavorable Prognosis in Prostate Cancer Patients[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21:3722–3727. doi: 10.12659/msm.894847.
- [44] Hardie DG, Alessi DR. LKB1 and AMPK and the cancer-metabolism link - ten years after[J]. *BMC Biol*, 2013, 11:36. doi: 10.1186/1741-7007-11-36.
- [45] Lee JH, Koh H, Kim M, et al. Energy-dependent regulation of cell structure by AMP-activated protein kinase[J]. *Nature*, 2007, 447(7147):1017–1020. doi: 10.1038/nature05828.
- [46] Forcet C, Billaud M. Dialogue between LKB1 and AMPK: a hot topic at the cellular pole[J]. *Sci STKE*, 2007, 2007(404):pe51. doi: 10.1126/stke.4042007pe51.
- [47] Ciccarese F, Zulato E, Indraccolo S. LKB1/AMPK Pathway and Drug Response in Cancer: A Therapeutic Perspective[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:8730816. doi: 10.1155/2019/8730816.
- [48] Shaw RJ. LKB1 and AMP-activated protein kinase control of mTOR signaling and growth[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2009, 196(1):65–80. doi: 10.1111/j.1748-1716.2009.01972.x.
- [49] Jia J, Abudu YP, Claude-Taupin A, et al. Galectins control MTOR and AMPK in response to lysosomal damage to induce autophagy[J]. *Autophagy*, 2019, 15(1):169–171. doi: 10.1080/15548627.2018.1505155.
- [50] Han Y, Feng H, Sun J, et al. Lkb1 deletion in periosteal mesenchymal progenitors induces osteogenic tumors through mTORC1 activation[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(5):1895–1909. doi: 10.1172/JCI124590.
- [51] Wilson WR and Hay MP. Targeting hypoxia in cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(6):393–410. doi: 10.1038/nrc3064.
- [52] Karuman P, Gozani O, Odze RD, et al. The Peutz-Jegher gene product LKB1 is a mediator of p53-dependent cell death[J]. *Mol Cell*, 2001, 7(6):1307–1319. doi: 10.1016/s1097-2765(01)00258-1.
- [53] Lee JH, Koh H, Kim M, et al. JNK pathway mediates apoptotic cell death induced by tumor suppressor LKB1 in *Drosophila*[J]. *Cell Death Differ*, 2006, 13(7):1110–1122. doi: 10.1038/sj.cdd.4401790.
- [54] 叶劲松. RSK2沉默对肝癌细胞化疗药物敏感性的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(12):1546–1549.
- Ye JS. RSK2 silencing enhances the sensitivity of hepatocellular carcinoma cells to chemotherapeutic agents[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2012, 21(12):1546–1549.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 廖东旭, 杨冲, 郑波, 等. 肝脏激酶B1低表达与肿瘤患者不良预后关系再评价的Meta分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(2):228–240. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.02.015

Cite this article as: Liao DX, Yang C, Zheng B, et al. Meta-analysis of reevaluation of relationship between low expression of liver kinase B1 and poor prognosis in cancer patients[J]. *Chin J Gen Surg*, 2020, 29(2):228–240. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.02.015