



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.010
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.010
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(9):1210-1219.

· 临床研究 ·

lncRNA NEAT1 与消化系统恶性肿瘤预后及临床病理特征关系的 Meta 分析

乐奇^{1,2}, 吕坤^{1,2}, 朱俊亚^{1,2}, 姜雷², 姚南², 王军²

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院 普通外科, 甘肃 兰州 730000)

摘要

背景与目的: 长链非编码 RNA 核富集转录本 1 (lncRNA NEAT1) 在多种实体肿瘤中表达失调并与不良预后密切相关, 但其与消化系统恶性肿瘤患者预后之间关系仍不明确。因此, 本研究通过系统评价及 Meta 分析探讨 lncRNA NEAT1 对消化系统恶性肿瘤患者预后的影响及其与临床病理特征之间的关系。

方法: 在线检索 PubMed、Web of Science、Cochrane Library、中国知网和万方数据库, 检索时间均从建库至 2021 年 10 月 18 日, 收集公开发表的关于 lncRNA NEAT1 表达与消化系统恶性肿瘤患者预后或临床病理特征之间关系的队列研究, 由 2 名研究者根据纳入和排除标准对文献进行筛选并提取相关数据, 采用 Stata 12.0 软件进行统计学分析。

结果: 最终共纳入 20 项研究, 2 031 例消化系统恶性肿瘤患者。纳入研究的 NOS 评分均在 6~9 分之间, 其中 16 项研究报道了总体生存率 (OS), 5 项研究报道了无病生存率 (DFS), 19 项研究报道了临床病理学特征。Meta 分析结果显示: NEAT1 高表达的消化系统恶性肿瘤患者 OS ($HR=1.66$, $95\% CI=1.41\sim 1.97$, $P<0.001$) 和 DFS ($HR=2.0$, $95\% CI=1.51\sim 2.65$, $P<0.001$) 均低于 NEAT1 低表达或不表达患者。根据生存分析方法、NEAT1 表达截取值、样本量和随访时间进行亚组分析结果显示, NEAT1 高表达患者的 OS 均明显降低 (均 $P<0.05$)。此外, 临床病理特征分析结果显示: 较高水平的 NEAT1 患者的肿瘤直径更大 ($OR=2.20$, $95\% CI=1.73\sim 2.79$, $P<0.001$)、临床分期更晚 ($OR=3.10$, $95\% CI=1.95\sim 4.92$, $P<0.001$)、淋巴结转移 ($OR=1.94$, $95\% CI=1.30\sim 2.90$, $P=0.001$) 及远处转移的风险更高 ($OR=2.58$, $95\% CI=1.88\sim 3.54$, $P<0.001$), 其与患者年龄、性别、肿瘤分化程度及脉管浸润之间无明显关系 (均 $P>0.05$)。

结论: lncRNA NEAT1 高表达是消化系统恶性肿瘤的不利预后因素, 且与不良临床病理特征密切相关, 有望作为消化系统恶性肿瘤病情监测及预后判断的重要参考指标。

关键词

消化系统肿瘤; RNA, 长链非编码; 预后; Meta 分析

中图分类号: R735

Meta-analysis of the association of lncRNA NEAT1 with prognosis and clinicopathologic features of digestive system malignant tumors

LE Qi^{1,2}, LU Kun^{1,2}, ZHU Junya^{1,2}, JIANG Lei², YAO Nan², WANG Jun²

(1. The First Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of General Surgery, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

基金项目: 甘肃省科学技术厅基金资助项目 (2019JRRA366); 兰州大学第一医院院内基金资助项目 (ldyyyn2018-57)。

收稿日期: 2021-11-11; **修订日期:** 2022-02-10。

作者简介: 乐奇, 兰州大学第一临床医学院硕士研究生, 主要从事消化系统肿瘤方面的研究。

通信作者: 王军, Email: wangjunpro@163.com

Abstract

Background and Aims: Long non-coding RNA nuclear-enriched transcript 1 (lncRNA NEAT1) is dysregulated in a variety of solid tumors and closely related to poor prognosis, but its relationship with the prognosis of patients with digestive system malignancies is still not clear. Therefore, this study was conducted to investigate the effect of lncRNA NEAT1 on the prognosis of patients with malignant tumors of the digestive system and its relationship with clinicopathologic features by systematic review and Meta-analysis.

Methods: The published cohort studies on the relationship between lncRNA NEAT1 expression and the prognosis or clinicopathologic characteristics of patients with digestive system malignancies were collected by searching the PubMed, Web of Science, Cochrane Library, China Knowledge Infrastructure and Wanfang databases. The search period was from the inception of the databases to 18th October 2021. Literature screening was performed by two investigators according to the inclusion and exclusion criteria, and the relevant data were extracted. Stata 12.0 software was used for statistical analysis.

Results: A total of 20 studies involving 2 031 patients with malignant tumors of the digestive system were finally included. The NOS scores of the included studies ranged from 6 to 9, of which 16 studies reported overall survival (OS), 5 studies reported disease-free survival (DFS), and 19 studies reported clinicopathologic features. Meta-analysis revealed that the OS ($HR=1.66$, 95% $CI=1.41-1.97$, $P<0.001$) and DFS ($HR=2.0$, 95% $CI=1.51-2.65$, $P<0.001$) of patients with digestive system malignancies and with higher NEAT1 expression were lower than those of patients with lower or no NEAT1 expression. The results of subgroup analysis according to survival analysis methods, NEAT1 expression cut-off values, number of samples, and follow-up time showed that the OS of patients with high NEAT1 expression were all significantly decreased (all $P<0.05$). In addition, the results of clinicopathologic characteristics analysis revealed that patients with higher levels of NEAT1 had a high risk of large tumor diameter ($OR=2.20$, 95% $CI=1.73-2.79$, $P<0.001$), advanced clinical stage ($OR=3.10$, 95% $CI=1.95-4.92$, $P<0.001$), lymph node metastasis ($OR=1.94$, 95% $CI=1.30-2.90$, $P=0.001$) and distant metastasis ($OR=2.58$, 95% $CI=1.88-3.54$, $P<0.001$), but it was irrelevant to the age, sex, tumor differentiation and vascular invasion of patients (all $P>0.05$).

Conclusion: The high expression of lncRNA RNA NEAT1 is an adverse prognostic factor for malignant tumors of the digestive system, and is also closely associated with unfavorable clinicopathologic features, which may be used as an important reference index for monitoring the condition and prognosis of malignant tumors of the digestive system.

Key words

Digestive System Neoplasms; RNA, Long Noncoding; Prognosis; Meta-Analysis

CLC number: R735

近年来, 在各类癌症中, 消化系统恶性肿瘤发病人群逐渐年轻化, 患病例数和病死例数连年攀升, 这已然成为严重威胁着人类的健康生存的重要疾病^[1-2]。据统计, 2020年全球消化系统恶性肿瘤新增病例超过500万, 新增死亡例数约占肿瘤相关死亡的36.5%, 其中结直肠癌、肝癌、胃癌的病死率位居前5位^[3]。由于消化系统恶性肿瘤是一类分子和表型高度异质的疾病, 早期症状不明显且缺少可靠的生物标志物, 大部分患者

发现时已进展至晚期阶段, 甚至发生远隔器官转移^[4]。然而, 尽管包括手术、放化疗、靶向治疗及免疫治疗在内的恶性肿瘤治疗模式研究取得了很大进展, 但治疗晚期癌症的方法仍有一定的局限性, 最终导致患者预后差、病死率不断上升^[5]。因此, 识别潜在有效的肿瘤标志物以协助肿瘤的早期诊断、治疗和评估预后至关重要。

长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 长度超过200 nt, 具有类似mRNA的结

构, 但无蛋白质编码功能^[6]。lncRNA被认为是生物学过程的重要调控因子, 参与调节转录程序、表观遗传修饰、介导蛋白和RNA稳定性、翻译和翻译后修饰等重要生理过程^[7]。随着RNA测序技术和转录组分析技术的发展和进步, 大量研究^[8-9]发现lncRNA也参与癌症的异常调控。核富集转录本1 (nuclear paraspeckle assembly transcript 1, NEAT1) 是由Hutchinson等^[10]于2007年发现的一种新型lncRNA, 由3 729个核苷酸组成, 位于肿瘤综合征多发性内分泌腺瘤的11号染色体基因座上, 其与PSP1、p54nrb和SFPQ等蛋白结合, 共同维系核旁斑的形态和功能。lncRNA NEAT1主要在卵巢、前列腺、结肠、胰腺等组织中表达^[11], 主要参与黄体 and 乳腺发育、表观遗传调控、应激反应及免疫应答等生理过程^[12-13]。近年来, 大量研究^[14-15]发现NEAT1在多种实体肿瘤中表达失调, 并参与肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭、转移和化疗耐药, 与肿瘤患者不良预后有关。显然, NEAT1可能是癌症重要的潜在生物标志物及临床治疗靶点。然而, 在消化系统恶性肿瘤中NEAT1表达水平与预后及临床病理特征的关系仍不明确, 且部分研究结果相互矛盾。如Li等^[16]发现NEAT1高表达是结直肠癌预后的不良因素, Yu等^[17]和Zhang等^[18]通过多变量分析结直肠癌中NEAT1表达与预后的关系, 但结果提示无统计学意义。同样, 对于临床病理学特征如淋巴结转移、肿瘤分化程度与NEAT1表达之间的相关性也存在争议^[16,19-20]。因此, 本文将通过Meta分析研究两者之间的相关性, 旨在探讨NEAT1能否作为消化道恶性肿瘤早期诊断、监测病情进展及预后判断的生物标志物。

1 资料与方法

1.1 检索策略

在PubMed、Web of Science、Cochrane Library、中国知网和万方等数据库全面检索已发表的文献, 检索时间为自建库起至2021年10月18日。采用主题词与自由词相结合的方式, 英文检索词包括: lncRNA、Cancer、Tumor、Neoplasm、Carcinoma、Esophageal、Stomach、Gastric、Pancreatic、Hepatoma、Liver、Gallbladder、Cholangiocellular、Colon、Rectal、Colorectal、Gastrointestinal、NEAT1、Nuclear Paraspeckle Assembly transcript 1; 中文检索

词包括: 长链非编码RNA、lncRNA、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、胆囊癌、胆管癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、核富集转录本1、NEAT1。主动检索所选文章的参考文献。利用Endnote X9软件对相关文献进行分组管理。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: (1) 研究类型: 队列研究; (2) 研究对象: 经病理学明确诊断为消化系统恶性肿瘤, 纳入文献均不受语种限制; (3) 探讨lncRNA NEAT1与消化系统恶性肿瘤预后或临床病理特征之间关系的研究; (4) 文中给出风险比 (hazard ratio, *HR*) 及其95%置信区间 (confidence interval, *CI*), 或可通过充足的信息计算获得; (5) lncRNA NEAT1的表达水平区分高低表达。排除标准: (1) 体外实验或动物实验研究; (2) 非原始研究, 如综述、Meta分析及会议摘要; (3) 重复发表的研究; (4) 无数据或数据不足的研究。

1.3 数据提取

由2名作者对纳入文献独立提取数据, 并进行交叉核验, 第3名作者与前2名作者共同讨论有争议的研究。需提取信息主要包括: 第一作者、出版年份、国家、肿瘤类型、标本类型、检测方法、样本量、NEAT1高表达率、截取值、结局指标、随访时间以及临床病理特征 (包括年龄、性别、肿瘤分化程度、肿瘤直径、临床分期、脉管侵犯、淋巴结转移及远处转移)。预后结局指标效应量 (*HR* 和 95% *CI*) 可从文中直接提取或间接运用Engauge Digitizer 12.1软件从生存曲线上计算获得。临床病理特征的效应量比值比 (odds ratio, *OR*) 直接通过文献所给高低表达例数计算提取。

1.4 文献质量评价

由2名作者根据纽卡斯尔-渥太华量表 (the Newcastle-Ottawa scale, NOS) 对纳入的文献进行独立评价。评价内容主要包括研究对象选择、组间可比性和暴露因素测量。最高评分为9分, ≥ 6 分可视为高质量研究。若有分歧时, 再次进行组内讨论确定。

1.5 统计学处理

采用*HR*及95%*CI*来评价NEAT1对消化系统恶性肿瘤患者预后的影响, 评估指标为总体生存率 (overall survival, OS) 和无病生存率 (disease-free survival, DFS) 合并*OR*和95%*CI*用于评估NEAT1表达与临床病理特征之间的关系。纳入研

究的异质性通过 Cochran *Q* 检验完成, 统计量 *I*² 的大小评价异质性的高低。当 *I*²>50% 时, 提示各研究间存在高度异质性, 此时采用随机效应模型; 反之, 采用固定效应模型。Begg 检验用于检测有无发表偏倚。所有统计学分析过程均通过 Stata 12.0 软件完成, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果

经初步检索共获得文献 361 篇。通过图 1 中文献检索流程过程共排除 341 篇文献, 最终纳入 20 篇文献。

2.2 纳入文献的基本情况

最终共 20 篇文献^[16-35]有充足的数据进行 Meta 分析, 共 2 031 例经病理学明确诊断为消化系统恶性肿瘤患者, 涉及食管癌、胃癌、肝细胞癌、胰腺癌和结直肠癌 5 种肿瘤类型, 纳入文献的发表时间为 2015—2021 年, 各研究的样本量从 33 例到 239 例不等, 检测方法均为 qRT-PCR。共有 16 项研究^[16-22, 24-31, 34]评估了 NEAT1 高低表达与 OS 之

的关系, 有 5 项研究^[16, 18, 22, 25, 31]探索了 NEAT1 高低表达与 DFS 之间的关系, 有 19 项^[16-33, 35]提供了临床病理参数信息。各研究 NOS 评分均 ≥ 6 分, 纳入文献具体基本特征见表 1。

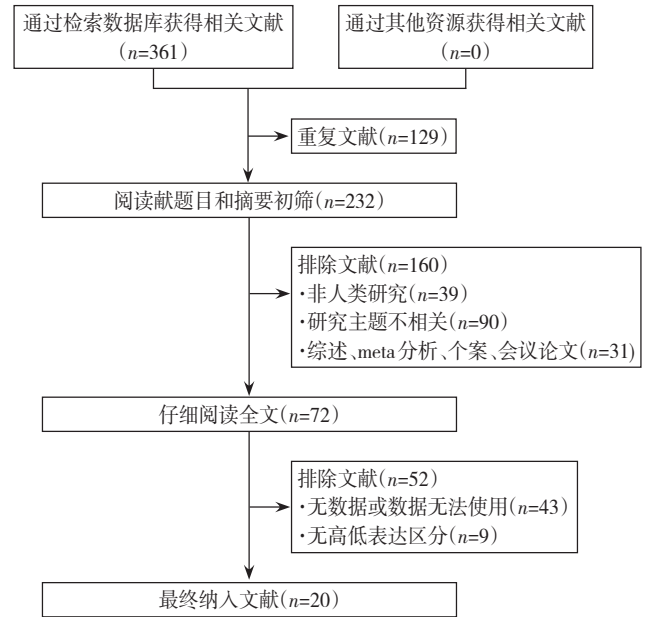


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Literature screening process

表1 纳入文献的基本特征

Table 1 The general characteristics of included studies

作者(年代)	国家	肿瘤类型	标本	样本量 (n)	高表达 比值	截取值	结局指标	生存分析	HR(95% CI)	随访 (月)	NOS 评分
Chen, 等 ^[19] 2015	中国	食管癌	组织	96	56.25%	约登指数	OS、临床病理特征	多因素分析	1.92(1.40~6.49)	80	9
Li, 等 ^[16] 2015	中国	结直肠癌	组织	239	46.03%	肿瘤样本/正常样本 ≥ 2	OS、DFS、临床病理特征	多因素分析	1.70(1.18~2.45) 1.80(1.27~2.55)	60	8
Fu, 等 ^[21] 2016	中国	胃癌	组织	140	50.00%	中位值	OS、临床病理特征	多因素分析	1.61(1.03~2.53)	96	9
Huang, 等 ^[20] 2017	中国	胰腺癌	组织	86	72.09%	未提及	OS、临床病理特征	单因素分析	1.34(1.03~1.74)	60	8
Peng, 等 ^[22] 2017	中国	结直肠癌	组织	56	55.36%	未提及	OS、DFS、临床病理特征	单因素分析	1.45(1.18~4.61) 1.86(1.24~10.16)	60	7
Wang, 等 ^[23] 2017	中国	肝细胞癌	组织	62	51.61%	未提及	临床病理特征	未提及	未提及	未提及	6
Luo, 等 ^[24] 2019	中国	胰腺癌	组织	43	51.16%	中位值	OS、临床病理特征	多因素分析	2.68(1.09~6.61)	36	7
Zhang, 等 ^[18] 2018	中国	结直肠癌	组织	71	50.70%	平均值	OS、DFS、临床病理特征	多因素分析	0.31(0.03~3.03) 4.46(0.99~21.89)	96	9
Luo, 等 ^[25] 2019	中国	结直肠癌	组织	100	50.00%	中位值	OS、DFS、临床病理特征	多因素分析	1.91(1.07~3.39) 2.05(1.11~3.78)	80	9
Yu, 等 ^[17] 2019	中国	结直肠癌	组织	392	15.31%	ROC曲线	OS、临床病理特征	多因素分析	1.21(0.97~1.50)	166.67	8
郭辉, 等 ^[26] 2019	中国	肝细胞癌	组织	78	52.56%	中位值	OS、临床病理特征	多因素分析	2.66(1.73~5.00)	60	9
严华, 等 ^[27] 2019	中国	胃癌	组织	125	68.80%	中位值	OS、临床病理特征	多因素分析	2.19(1.78~2.69)	40	8
Feng, 等 ^[28] 2020	中国	胰腺癌	组织	60	50.00%	中位值	OS、临床病理特征	单因素分析	2.38(1.42~3.98)	80	9
Guo, 等 ^[29] 2020	中国	结直肠癌	组织	70	54.29%	中位值	OS、临床病理特征	单因素分析	1.24(1.07~1.41)	60	9
Wang, 等 ^[30] 2020	中国	结直肠癌	血液	135	50.37%	中位值	OS、临床病理特征	多因素分析	2.73(1.20~5.86)	60	9
张敬伟, 等 ^[31] 2020	中国	胃癌	组织	78	50.00%	中位值	OS、DFS、临床病理特征	多因素分析	5.06(1.65~15.55) 5.22(1.40~19.65)	100	9

表 1 纳入文献的基本特征 (续)

Table 1 The general characteristics of included studies (continued)

作者(年代)	国家	肿瘤类型	标本	样本量 (n)	高表达 比值	截取值	结局指标	生存分析	HR(95% CI)	随访 (月)	NOS 评分
Jiang, 等 ^[32] 2020	中国	胃癌	组织	41	58.54%	未提及	临床病理特征	未提及	未提及	未提及	6
Ma, 等 ^[33] 2020	中国	胃癌	组织	62	80.65%	肿瘤样本/正常样本≥2	临床病理特征	未提及	未提及	未提及	7
Zhang, 等 ^[34] 2021	中国	胃癌	组织	33	54.55%	中位值	OS	单因素分析	1.21(1.06~1.38)	60	7
Xu, 等 ^[35] 2021	中国	胃癌	组织	64	79.69%	未提及	临床病理特征	未提及	未提及	未提及	6

2.3 Meta分析结果

2.3.1 消化系统恶性肿瘤中 NEAT1 表达与预后的关系

16 项研究^[16-22, 24-31, 34]用于分析 NEAT1 表达与 OS 的关系。异质性分析提示各研究间存在高度异质性 ($I^2=71.0\%$, $P<0.001$), 故选用随机效应模型进行定量分析。Meta 分析结果提示 (图 2A), 在消化系统肿瘤中 NEAT1 高表达患者的 OS 低于 NEAT1 低或不表达患者 ($HR=1.66$, $95\% CI=1.41\sim 1.97$), 差异具有统计学意义 ($P<0.001$)。5 项研究^[16, 18, 22, 25, 31]探讨了 NEAT1 高低表达与 DFS 的关系, 异质性分析提示各研究间异质性较低 ($I^2=0\%$, $P=0.488$), 故选择固定效应模型进行分析。

其结果表明 (图 2B), NEAT1 高表达与消化系统肿瘤患者的 DFS 降低 ($HR=2.0$, $95\% CI=1.51\sim 2.65$, $P<0.001$)。通过亚组分析来探究本研究的异质性, 存在的异质性来源可能是随访时间、样本量、截取值及生存分析方法等因素。亚组分析结果表明 (表 2), 不同的生存分析方法 (单因素或多因素分析) 及 NEAT1 高低表达截取值 (中位值或其他)、样本量的多少 (样本量 ≥ 60 例或样本量 < 60 例) 和随访时间的长短 (随访时间 ≥ 60 个月或随访时间 < 60 个月) 进行分类合并分析的结果均显示, NEAT1 高表达与 OS 降低有关 ($P<0.05$)。

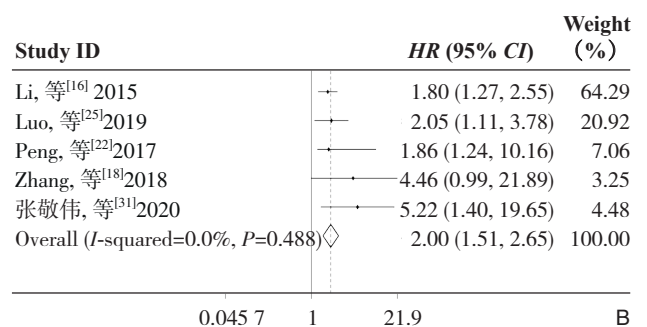
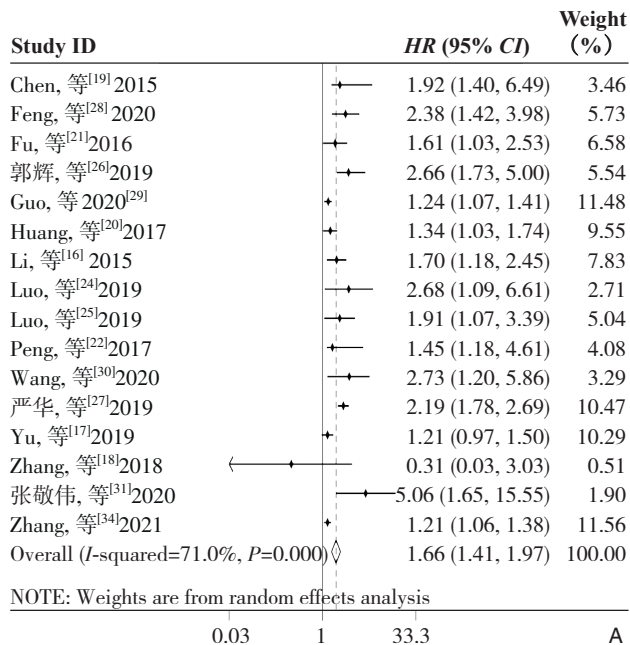


图 2 NEAT1 表达水平与消化系统恶性肿瘤患者预后关系的森林图 A: OS; B: DFS

Figure 2 Forest plots of the association between NEAT1 expression and prognosis of patients with digestive system neoplasms A: OS; B: DFS

表2 亚组分析结果
Table 2 The results of subgroup analysis

亚组	研究数量(项)	患者例数	HR(95% CI)	P	效应模型	异质性	
						I ²	P
生存分析							
多因素分析	11 ^[16-19,21,24-27,30-31]	1 726	1.92(1.51~2.44)	<0.001	随机	61.4	0.004
单因素分析	5 ^[20,22,28-29,34]	305	1.26(1.16~1.38)	<0.001	固定	39.7	0.157
样本量(n)							
≥60	13 ^[16-21,25-31]	1 899	1.74(1.43~2.12)	<0.001	随机	71.7	<0.000 1
<60	3 ^[22,24,34]	132	1.24(1.09~1.41)	0.001	固定	36.4	0.208
随访时间(月)							
≥60	14 ^[16-22,25-26,28-31,34]	1 836	1.53(1.32~1.78)	<0.001	随机	56.9	0.004
<60	2 ^[24,27]	168	2.12(1.81~2.71)	<0.001	固定	0.0	0.669
截取值							
中位值	10 ^[21,24-31,34]	1 233	1.44(1.33~1.56)	<0.001	随机	80.5	<0.000 1
其他	6 ^[16-20,22]	798	1.34(1.16~1.56)	<0.001	固定	0.0	0.427

2.3.2 消化系统恶性肿瘤中NEAT1表达与临床病理特征的关系 19篇文献^[16-33,35]提供了有效的临床病理特征信息,并进行定量分析。统计结果显示:NEAT1表达水平与年龄、性别、肿瘤分化程度及脉管浸润无关(均P>0.05);NEAT1高表达与淋巴结转移和远处转移、肿瘤直径及临床分期明显有关(均P<0.05)。通过合并OR可知,NEAT1高表达

预示着更大的肿瘤直径(OR=2.20,95%CI=1.73~2.79,P<0.001)、更差的临床分期(OR=3.10,95%CI=1.95~4.92,P<0.001)、淋巴结转移(OR=1.94,95%CI=1.30~2.90,P=0.001)及远处转移(OR=2.58,95%CI=1.88~3.54,P<0.001)的可能性更大(表3)。

表3 消化系统恶性肿瘤NEAT1表达水平与临床病理特征的关系

Table 3 The relationship between the expression level of NEAT1 and clinicopathologic features in digestive system neoplasms

特征	研究数量(项)	患者例数	OR(95% CI)	P	效应模型	异质性	
						I ²	P
年龄(年老/年轻)	19 ^[16-33,35]	1 998	0.94(0.77~1.13)	0.491	固定	0.0	0.580
性别(男/女)	18 ^[16-26,28-33,35]	1 873	1.00(0.82~1.22)	0.967	固定	0.0	0.695
分化程度(低/高+中)	12 ^[16,18-19,21,23-24,27-31,33]	1 191	1.25(0.85~1.84)	0.262	随机	54.3	0.013
肿瘤直径(大/小)	14 ^[16,19-20,22-30,33,35]	1 276	2.20(1.73~2.79)	<0.001	固定	23.7	0.197
临床分期(III+IV/I+II)	16 ^[16-21,23-25,27-33]	1 812	3.10(1.95~4.92)	<0.001	随机	74.3	<0.001
脉管侵犯(有/无)	4 ^[18,23,28,31]	271	2.3(0.49~11.21)	0.285	随机	87.2	<0.001
淋巴结转移(有/无)	16 ^[16-22,24-25,27-33]	1 794	1.94(1.30~2.90)	0.001	随机	68.9	<0.001
远处转移(有/无)	11 ^[16,18-19,21-22,25,28-31,33]	1 107	2.58(1.88~3.54)	<0.001	固定	0.0	0.455

2.4 敏感度分析及发表偏倚评估

通过Stata软件对结局指标OS结果进行敏感度分析,结果显示,逐篇去除单项研究后合并的统计效应量无明显改变,提示本研究结果稳定性良好(图3A)。Begg漏斗图用于评估纳入文献的发表偏倚,结果提示存在发表偏倚(图3B)。我们通过

剪补法对漏斗图进行修补(图3C),修补后的结果仍具有统计学意义(P<0.001),其HR=1.57,95%CI=1.34~1.85,这说明本研究结果可信。此外,还评估了DFS结果的发表偏倚,发现漏斗图基本对称,提示无明显发表偏倚(图3D)。

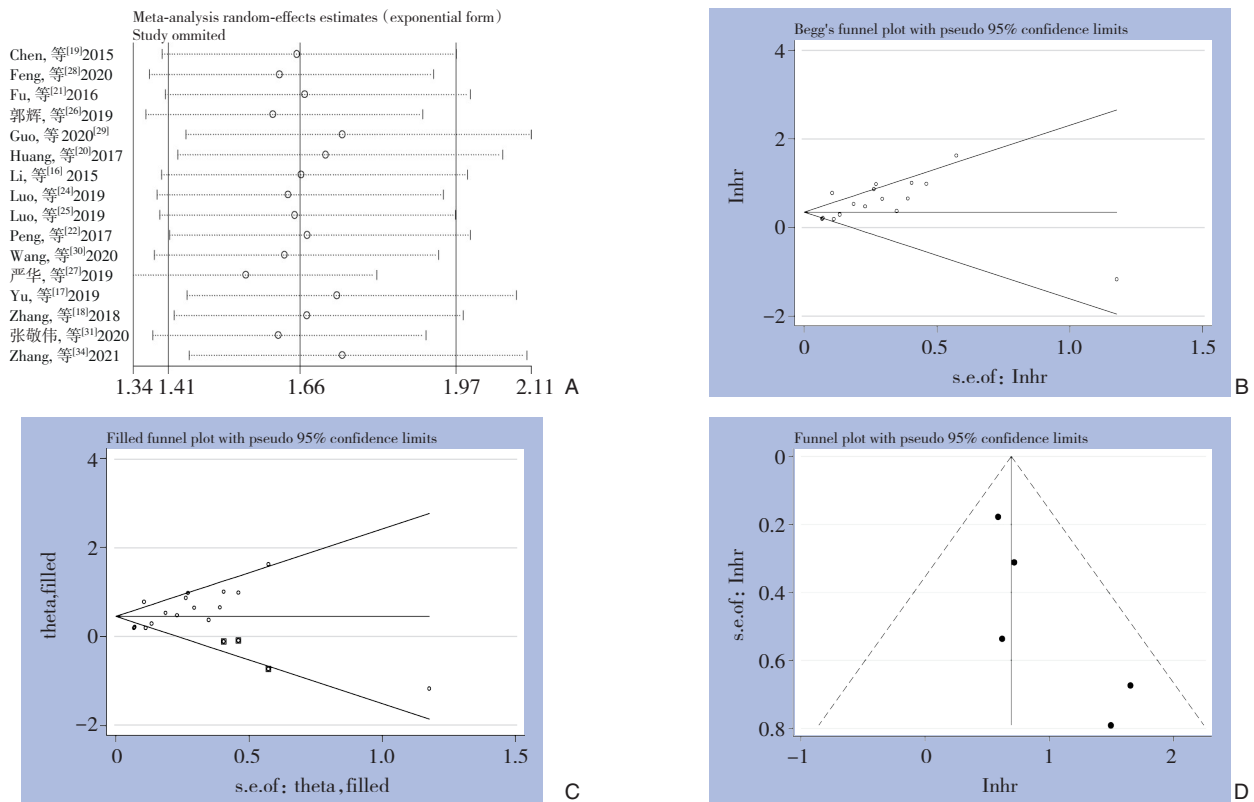


图3 敏感性分析及发表偏倚评估 A: OS的敏感性分析; B: OS的Begg漏斗图; C: OS的修补图; D: DFS的漏斗图
Figure 3 Sensitivity analysis and assessment of publication bias A: Sensitivity analysis of OS; B: Begg funnel plot of OS; C: Filled funnel plot of OS; D: Funnel plot of DFS

3 讨论

越来越多的研究^[36-37]表明lncRNA参与肿瘤相关的各种生物学过程,如抗肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤增殖、诱导血管生成、逃避肿瘤抑制等。显然,lncRNA已经成为细胞生理活动和疾病病理过程调控的重要角色。NEAT1是lncRNA中最常见的促癌基因之一,其表达异常可促使肿瘤细胞的干细胞特性,有利于肿瘤细胞的增殖和转移^[37]。此前,已有研究^[38]分析了NEAT1与消化道肿瘤患者预后关系,然而该研究存在较多局限性。具体表现在:第一,检索范围不全面,未检索国内数据库发表的相关研究,郭辉等^[26]、严华等^[27]和张敬伟等^[31]发表的文章并未纳入;其次,未纳入Zhang等^[18]在2018年和Jiang等^[32]及Ma等^[33]在2020年发表的英文原始研究,并且检索时间只到2020年,而近几年关于NEAT1与消化道肿瘤患者预后关系出现新的原始研究。本Meta分析进一步改进研究设计和检索策略,全面纳入高质量的相关原始研究,以提高结论的真实性与可靠性。

本Meta分析共纳入20篇队列研究,包括2 031例患者,探究了NEAT1在消化系统恶性肿瘤预后中的作用。Meta分析结果表明:NEAT1高表达与消化系统恶性肿瘤患者OS和DFS降低显著相关。近年来,越来越多研究发现NEAT1参与多种癌症相关通路,进一步深入探讨NEAT1在肿瘤发生、发展过程中的作用,其中与Akt、Wnt及p53信号通路作用最为密切^[12,39]。在结直肠癌中,NEAT1通过与DDX5结合,激活Wnt/ β -catenin信号通路,并以DDX5介导的方式实现其致癌功能^[18]。此外,在胃癌中NEAT1还可以通过调节miR-1249和AKT1的表达,继而激活PI3K/Akt/mTOR信号通路,促进肿瘤细胞的增殖与转移^[40]。通常,NEAT1在多种肿瘤中表达失调并作为一种竞争性内源性RNA,下调其下游miRNA水平,导致miRNA对致癌靶基因的抑制作用降低,最终促进了癌变^[11]。如NEAT1在体内通过调节miR-302a-3p/RELA信号轴促进胰腺癌进展,NEAT1作为miR-302a-3p的竞争性内源性RNA,负调节miR-302a-3p表达水平,导致靶基因RELA表达上调,从而促进胰腺癌增殖和

迁移^[24]。还有研究表明, NEAT1能够抑制肿瘤细胞对化疗药物的敏感度。如NEAT1通过负调节miR-335表达,降低对cMet-Akt通路的抑制作用,并激活该通路来引起肝癌细胞对索拉菲尼产生耐药性^[41]。吉西他滨和顺铂是胆管细胞癌的一线化疗药物, Parasramka等^[42]发现BAP1可以上调胆管细胞癌中NEAT1的表达,而NEAT1也可反馈调节BAP1的表达,两者共同介导降低胆管细胞癌对吉西他滨的敏感度。这些研究结果均表明, NEAT1可能是消化系统恶性肿瘤的不良预后的指标,这与本研究的结果一致。

本Meta分析的部分结果存在统计异质性,根据生存分析方法、NEAT1高低表达截取值、样本量和随访时间进行亚组分析,结果显示NEAT1高表达均与降低的OS相关。然而,本研究未能探究所有的异质性,在样本量 ≥ 60 例、随访时间 ≥ 60 个月、多因素分析和NEAT1中位表达截取值分组中仍存在较高的异质性。本研究通过Begg检验发现OS结果存在发表偏倚。我们进一步采用剪补法对漏斗图进行修补,修补后的结果仍具有统计学意义,说明OS的结果可信。究其原因,从修补图中发现部分阴性结果未发表,可能导致了发表偏倚。

肿瘤直径、分化程度、淋巴结转移节点数和远处转移是决定肿瘤分期及评估患者预后的重要参考指标。随后,本研究进一步评估了NEAT1表达与消化系统恶性肿瘤患者临床病理特征的相关性。结果表明NEAT1高表达与肿瘤直径、临床分期淋巴结转移及远处转移显著相关,提示NEAT1高表达与消化系统恶性肿瘤患者不良预后密切相关。而年龄、性别、肿瘤分化程度及脉管浸润与NEAT1表达无明显相关性。其中,因各纳入文献中的年龄和肿瘤直径的大小分界不统一,本研究设定年老/年轻、肿瘤直径大/小作为分组标准,而无明确具体数值分界,这可能影响结果的准确性。

本Meta分析也存在一定的不足之处。第一,本研究部分结果存在一些统计异质性;第二,纳入文献的研究地区均为中国,NEAT1对其他国家消化系统肿瘤患者的预后价值有待考证;第三,部分原始研究没有直接给出预后指标数据,而是从生存曲线提取获得,这些数据可能造成统计学偏差;第四,NEAT1表达水平没有明确的截取值;第五,纳入文献样本质量的局限性可能会对研究结果产生一定影响。

综上所述, NEAT1高表达与消化系统恶性肿瘤患者的不良预后及部分临床病理参数显著相关,对消化道肿瘤病情监测及预后判断有重要的临床价值。未来仍需纳入更高质量、更大样本的研究予以进一步验证。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

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] Wu C, Li M, Meng H, et al. Analysis of status and countermeasures of cancer incidence and mortality in China[J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(5):640-647. doi: 10.1007/s11427-018-9461-5.
- [3] 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. doi: 10.3322/caac.21660.
- [4] Digkila A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(8):2403-2414. doi: 10.3748/wjg.v22.i8.2403.
- [5] 陈世发, 赵礼金. 肝癌发生发展机制的研究进展及其治疗现状[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(7):910-923. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.016.
Chen SF, Zhao LJ. Research progress on mechanisms for occurrence of liver cancer and its treatment status[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(7):910-923. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.016.
- [6] Kung JT, Colognori D, Lee JT. Long noncoding RNAs: past, present, and future[J]. *Genetics*, 2013, 193(3): 651-669. doi: 10.1534/genetics.112.146704.
- [7] Clemson CM, McNeil JA, Willard HF, et al. XIST RNA paints the inactive X chromosome at interphase: evidence for a novel RNA involved in nuclear/chromosome structure[J]. *J Cell Biol*, 132(3): 259-275. doi: 10.1083/jcb.132.3.259.
- [8] Ji P, Diederichs S, Wang W, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2003, 22(39):8031-8041. doi: 10.1038/sj.onc.1206928.
- [9] Prensner JR, Iyer MK, Balbin OA, et al. Transcriptome sequencing across a prostate cancer cohort identifies PCAT-1, an unannotated lincRNA implicated in disease progression[J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(8):742-749. doi: 10.1038/nbt.1914.

- [10] Hutchinson JN, Ensminger AW, Clemson CM, et al. A screen for nuclear transcripts identifies two linked noncoding RNAs associated with SC35 splicing domains[J]. *BMC Genomics*, 2007, 8:39. doi: [10.1186/1471-2164-8-39](https://doi.org/10.1186/1471-2164-8-39).
- [11] Klec C, Prinz F, Pichler M. Involvement of the long noncoding RNA NEAT1 in carcinogenesis[J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(1):46-60. doi: [10.1002/1878-0261.12404](https://doi.org/10.1002/1878-0261.12404).
- [12] Lo PK, Wolfson B, Zhou Q. Cellular, physiological and pathological aspects of the long non-coding RNA NEAT1[J]. *Front Biol (Beijing)*, 2016, 11(6): 413-426. doi: [10.1007/s11515-016-1433-z](https://doi.org/10.1007/s11515-016-1433-z).
- [13] Yu X, Li Z, Zheng H, et al. NEAT1: A novel cancer-related long non-coding RNA[J]. *Cell Prolif*, 2017, 50(2):e12329. doi: [10.1111/cpr.12329](https://doi.org/10.1111/cpr.12329).
- [14] Sun SJ, Lin Q, Ma JX, et al. Long non-coding RNA NEAT1 acts as oncogene in NSCLC by regulating the Wnt signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(3):504-510.
- [15] Xiong W, Huang CK, Deng HH, et al. Oncogenic non-coding RNA NEAT1 promotes the prostate cancer cell growth through the SRC3/IGF1R/AKT pathway[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 94: 125-132. doi: [10.1016/j.biocel.2017.12.005](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2017.12.005).
- [16] Li Y, Li Y, Chen W, et al. NEAT expression is associated with tumor recurrence and unfavorable prognosis in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 27641-27650. doi: [10.18632/oncotarget.4737](https://doi.org/10.18632/oncotarget.4737).
- [17] Yu HM, Wang C, Yuan Z, et al. LncRNA NEAT1 promotes the tumorigenesis of colorectal cancer by sponging miR-193a-3p[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(1):e12526. doi: [10.1111/cpr.12526](https://doi.org/10.1111/cpr.12526).
- [18] Zhang M, Weng W, Zhang Q, et al. The lncRNA NEAT1 activates Wnt/beta-catenin signaling and promotes colorectal cancer progression via interacting with DDX5[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):113. doi: [10.1186/s13045-018-0656-7](https://doi.org/10.1186/s13045-018-0656-7).
- [19] Chen X, Kong J, Ma Z, et al. Up regulation of the long non-coding RNA NEAT1 promotes esophageal squamous cell carcinoma cell progression and correlates with poor prognosis[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(9):2808-2815.
- [20] Huang B, Liu C, Wu Q, et al. Long non-coding RNA NEAT1 facilitates pancreatic cancer progression through negative modulation of miR-506-3p[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(4):828-834. doi: [10.1016/j.bbrc.2016.11.120](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.11.120).
- [21] Fu JW, Kong Y, Sun X. Long noncoding RNA NEAT1 is an unfavorable prognostic factor and regulates migration and invasion in gastric cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(7):1571-1579. doi: [10.1007/s00432-016-2152-1](https://doi.org/10.1007/s00432-016-2152-1).
- [22] Peng W, Wang Z, Fan H. LncRNA NEAT1 Impacts Cell Proliferation and Apoptosis of Colorectal Cancer via Regulation of Akt Signaling[J]. *Pathol Oncol Res*, 2017, 23(3): 651-656. doi: [10.1007/s12253-016-0172-4](https://doi.org/10.1007/s12253-016-0172-4).
- [23] Wang Z, Zou Q, Song M, et al. NEAT1 promotes cell proliferation and invasion in hepatocellular carcinoma by negative regulating miR-613 expression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94:612-618. doi: [10.1016/j.biopha.2017.07.111](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.111).
- [24] Luo Z, Yi ZJ, Ou ZL, et al. RELA/NEAT1/miR-302a-3p/RELA feedback loop modulates pancreatic ductal adenocarcinoma cell proliferation and migration[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4):3583-3597. doi: [10.1002/jcp.27039](https://doi.org/10.1002/jcp.27039).
- [25] Luo Y, Chen J, Lv Q, et al. Long non-coding RNA NEAT1 promotes colorectal cancer progression by competitively binding miR-34a with SIRT1 and enhancing the Wnt/beta-catenin signaling pathway[J]. *Cancer Letters*, 2019, 440-441:11-22. doi: [10.1016/j.canlet.2018.10.002](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.10.002).
- [26] 郭辉, 杨彦平, 鱼永宾, 等. 长链非编码RNANEAT1在肝癌组织中的表达及与临床预后的关系[J]. *河北医药*, 2019, 41(10):1482-1485.
- Guo H, Yan YP, Yu YB, et al. Expression of long-chain non-coding RNA NEAT1 in tissues of hepatocellular carcinoma and its relationship with clinical prognosis[J]. *Hebei Medical Journal*, 2019, 41(10): 1482-1485. doi: [10.3969/j.issn.1002-7386.2019.10.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-7386.2019.10.009).
- [27] 严华, 王萍, 郭美. LncRNA NEAT1在胃癌中的表达水平与临床病理参数和预后的关系[J]. *热带医学杂志*, 2019, 19(9):1099-1103. doi: [10.3969/j.issn.1672-3619.2019.09.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3619.2019.09.009).
- Yan H, Wang P, Guo M. The expression of LncRNA NEAT1 in gastric cancer tissues and its relationships with clinicopathological parameters and prognosis[J]. *Journal of Tropical Medicine*, 2019, 19(9):1099-1103. doi: [10.3969/j.issn.1672-3619.2019.09.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3619.2019.09.009).
- [28] Feng Y, Gao L, Cui G, et al. LncRNA NEAT1 facilitates pancreatic cancer growth and metastasis through stabilizing ELF3 mRNA[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(1):237-248.
- [29] Guo T, Liu DF, Peng SH, et al. ALKBH5 promotes colon cancer progression by decreasing methylation of the lncRNA NEAT1[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(8):4542-4549.
- [30] Wang Y, Zhang D, Zhang C, et al. The Diagnostic and Prognostic Value of Serum lncRNA NEAT1 in Colorectal Cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:10985-10992. doi: [10.2147/CMAR.S269978](https://doi.org/10.2147/CMAR.S269978).
- [31] 张敬伟, 于秀娟, 原芸姿, 等. NEAT1在胃癌中的表达及与胃癌患者临床病理学参数相关性分析[J]. *滨州医学院学报*, 2020, 43(3): 178-181. doi: [10.19739/j.cnki.issn1001-9510.2020.03.005](https://doi.org/10.19739/j.cnki.issn1001-9510.2020.03.005).
- Zhang JW, Yu XJ, Yuan YZ, et al. NEAT1 expression in gastric cancer and its correlation with clinicopathological parameters of patients with gastric cancer[J]. *Journal of Binzhou Medical University*, 2020, 43(3): 178-181. doi: [10.19739/j.cnki.issn1001-9510.2020.03.005](https://doi.org/10.19739/j.cnki.issn1001-9510.2020.03.005).

- 9510.2020.03.005.
- [32] Jiang Y, Jin S, Tan S, et al. Long noncoding RNA NEAT1 regulates radio-sensitivity via microRNA-27b-3p in gastric cancer[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20(1):581. doi: 10.1186/s12935-020-01655-4.
- [33] Ma P, Pan Y, Yang F, et al. KLF5-Modulated lncRNA NEAT1 Contributes to Tumorigenesis by Acting as a Scaffold for BRG1 to Silence GADD45A in Gastric Cancer[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 22:382-395. doi: 10.1016/j.omtn.2020.09.003.
- [34] Zhang Y, Chang L, Wu Q, et al. Long non-coding RNA NEAT1 increases the aggressiveness of gastric cancer by regulating the microRNA-142-5p/JAG1 axis[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(2):862. doi: 10.3892/etm.2021.10294.
- [35] Xu Y, Li Y, Qiu Y, et al. LncRNA NEAT1 Promotes Gastric Cancer Progression Through miR-17-5p/TGFbetaR2 Axis Up-Regulated Angiogenesis[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 705697. doi: 10.3389/fcell.2021.705697.
- [36] Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view[J]. RNA Biol, 2012, 9(6):703-719. doi: 10.4161/rna.20481.
- [37] 郑晋, 苏婷婷, 李永盛, 等. 非编码RNA在胃癌中的作用机制研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(4):471-481. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.04.012.
- Zheng J, Su TT, Li YS, et al. Roles of noncoding RNAs in gastric cancer: recent advances[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(4):471-481. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.04.012.
- [38] Guo L, Tang Y, Wang YK, et al. Prognostic Value of lncRNA NEAT1 as a New Biomarker in Digestive System Tumors: a Systematic Study and Meta-analysis[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2021, 21(1):91-99. doi: 10.1080/14737159.2021.1874921.
- [39] Ghafouri-Fard S, Taheri M. Nuclear Enriched Abundant Transcript 1 (NEAT1): A long non-coding RNA with diverse functions in tumorigenesis[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 111: 51-59. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.070.
- [40] Wu D, Li H, Wang J, et al. LncRNA NEAT1 promotes gastric cancer progression via miR-1294/AKT1 axis[J]. Open Med (Wars), 2020, 15(1):1028-1038. doi: 10.1515/med-2020-0218.
- [41] Chen S, Xia X. Long noncoding RNA NEAT1 suppresses sorafenib sensitivity of hepatocellular carcinoma cells via regulating miR-335-c-Met[J]. J Cell Physiol, 2019, 234: 14999-15009. doi: 10.1002/jcp.27567.
- [42] Parasramka M, Yan Ik, Wang X, et al. BAP1 dependent expression of long non-coding RNA NEAT-1 contributes to sensitivity to gemcitabine in cholangiocarcinoma[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 22. doi: 10.1186/s12943-017-0587-x.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 乐奇, 吕坤, 朱俊亚, 等. lncRNA NEAT1与消化系统恶性肿瘤预后及临床病理特征关系的Meta分析[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(9): 1210-1219. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.010

Cite this article as: Le Q, Lu K, Zhu JY, et al. Meta-analysis of the association of lncRNA NEAT1 with prognosis and clinicopathologic features of digestive system malignant tumors[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(9):1210-1219. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.010

本刊2022年下半年各期重点内容安排

本刊2022年下半年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

第7期 肝脏外科临床与实验研究

第10期 胃肠外科临床与实验研究

第8期 胆道外科临床与实验研究

第11期 乳腺、甲状腺外科临床与实验研究

第9期 胰腺外科临床与实验研究

第12期 血管外科临床与实验研究

中国普通外科杂志编辑部