

# 错配修复基因缺陷对卵巢癌预后影响的系统评价

李杰<sup>1</sup>, 赵卫东<sup>1,2</sup>, 王慧妍<sup>2</sup>, 李宝珠<sup>3</sup>, 吴潇<sup>1</sup>, 任萍萍<sup>1</sup>, 赵旭旭<sup>1</sup>

(1. 安徽医科大学附属省立医院、安徽省立医院妇产科, 合肥 230001; 2. 安徽省肿瘤医院妇科; 3. 安徽医科大学流行病学与卫生统计学系)

**[摘要]** **目的** 系统评价错配修复(MMR)基因缺陷与卵巢癌预后的关系。**方法** 检索从建库至 2017 年 6 月 15 日 PubMed、EMBASE、Cochrane、中国学术期刊全文数据库、维普和万方数据库收录的关于错配修复(MMR)基因缺陷与卵巢癌患者预后相关性关系的文献,筛选出符合纳入标准的文献进行循证评价,主要评价指标包括总生存期(OS)和无病生存期(DFS),应用风险比(hazard ratio, HR)和 95% CI 来评价结局指标,采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 8 篇文献,3966 例患者,研究间异质性较大。其中一篇文献显示 MMR 基因缺陷与卵巢癌预后具有显著相关性( $HR=0.41, P=0.007$ ),合并分析显示 MMR 与卵巢癌患者 OS 间无统计学意义(3 篇研究,  $HR=0.84, 95\% CI 0.60 \sim 1.19, P=0.33$ )。**结论** MMR 基因缺陷与卵巢癌预后之间尚未发现显著相关性,可能是由于缺乏足够的相关研究,有待于未来更多高质量的大样本试验进一步研究。

**[关键词]** 卵巢肿瘤; DNA 错配修复; 微卫星不稳定性; 预后; 评价研究

中图分类号: R737.31 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.06.013

**A systematic review of the effects of mismatch repair gene defects on the prognosis of ovarian cancer** Li Jie\*, Zhao Weidong, Wang Huiyan, Li Baozhu, Wu Xiao, Ren Pingping, Zhao Xuxu (\* Department of Obstetrics and Gynecology, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Zhao Weidong, Email: victorzhao@163.com

**[Abstract]** **Objective** To evaluate systematically the relationship between the deficiency in mismatch repair (MMR) genes and prognosis among women with ovarian cancer. **Methods** Studies of the relationship between mismatch repair (MMR) gene defects and prognosis of ovarian cancer patients were retrieved from PubMed, EMBASE, Cochrane, CNKI, VIP and Wanfang Database from their building time to June 15, 2017. Literature that meets inclusion criteria were filtrated for evidence-based evaluation, where the main evaluation indexes included overall survival (OS) and disease-free survival (DFS), while hazard ratio (HR) and 95% CI were used to evaluate the outcome index and Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** 3966 patients were included in 8 literatures, and heterogeneity between the studies was significant. One of the literatures showed a significant correlation between MMR gene defects and ovarian cancer prognosis ( $HR=0.41, P=0.007$ ), and the combined analysis showed no statistically significance between MMR and OS in patients with ovarian cancer (3 studies,  $HR: 0.84, 95\% CI: 0.60 - 1.19, P=0.33$ ). **Conclusion** There is no definitive evidence of a significant association between mismatch repair (MMR) gene defects and prognosis of ovarian cancer, which may due to the lack of sufficient relevant researches, and needs to be further studied in the future with higher quality and lager-scale sample trial.

**[Keywords]** Ovarian neoplasms; DNA mismatch repair; Microsatellite instability; Prognosis; Evaluation studies

卵巢癌是常见的妇科恶性肿瘤,其发病率位于妇科恶性肿瘤的第 3 位,致死率居首位<sup>[1-2]</sup>。据统计,中国 2015 年卵巢癌的新发病例数为 5.21 万,死亡病例数为 2.25 万<sup>[3]</sup>。75% 的卵巢癌患者发现时

已为晚期,因此发掘能用于判断预后的卵巢癌分子标志物是一个研究热点。

近年研究表明卵巢癌中存在着错配修复(MMR)基因突变<sup>[4]</sup>,错配修复基因缺陷可能是卵巢

基金项目:安徽省科技厅资助项目(16040804010)

作者简介:李杰,硕士研究生,Email: doc\_jl@126.com

通信作者:赵卫东,主任医师,硕士生导师,Email: victorzhao@163.com

癌发生的重要机制之一<sup>[5]</sup>。DNA 错配修复系统是进化上高度保守的生化通路,涉及多种蛋白质,在 DNA 复制、遗传重组或受到化学或物理损伤时起到识别和修复不匹配碱基的作用<sup>[6]</sup>。据报道,存在 MMR 基因缺陷的结直肠癌患者往往有着更长的总生存期(OS)<sup>[7-8]</sup>,最新研究发现免疫检查点抑制剂 PD-1 单抗可应用于存在 MMR 基因缺陷的结直肠癌等实体肿瘤中<sup>[9]</sup>,其在卵巢癌中的应用前景值得进一步探究。

由于卵巢癌 MMR 基因缺陷与临床预后之间的关系仍不清楚,本研究系统评价 MMR 基因作为卵巢癌预后因素的研究现状,旨在较全面认识 MMR 基因缺陷对卵巢癌预后的影响,为后续此类卵巢癌预后和用药提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 文献检索 以“ovarian cancer”“DNA mismatch repair”“Base Pair Mismatch”“MutS DNA Mismatch-Binding Protein”“prognosis or prognostic”“survival”等为检索词独立检索 PubMed、EMBASE 和 Cochrane 数据库上公开发表的有关 MMR 基因缺陷与宫颈癌预后相关性研究的英文文献,以“卵巢癌”“错配修复基因”“碱基错配修复”“预后”“生存”等为关键词联合检索中国学术期刊全文数据库(CBM)、维普(VIP)和万方数据库,检索文献时限均从建库至 2017 年 6 月 15 日,并追溯纳入文献的参考文献。

1.2 文献纳入与排除标准 ①病理学明确诊断为卵巢癌的患者;②文献中明确指出 MMR 基因定性或定量检测的方法,或检测 MMR 基因相关蛋白表达产物;③涉及 MMR 基因表达与 OS、无瘤生存期(DFS)或无进展生存率(PFS),且能直接或间接提取 HR 值和 95% CI 的研究;④原文可获得。排除标准:①单案例报告、评论、社论、综述和与主题不相关文章;②重复发表的文献;③原文无法提取相应数据的研究;④无预后指标(OS,DFS 或 PFS)的文献。

1.3 文献质量评价 由两名研究者根据 Newcastle-Ottawa Scale(NOS)评价量表对纳入研究独立进行质量评价,采用星级系统的半量化原则,满分为 9 分,≥7 分为高质量研究<sup>[10]</sup>。如有分歧,请第三位研究者重新评价。

1.4 数据提取 对符合条件的文献,由两名研究者独立提取以下内容:第一作者,出版年份,国家,纳入排除标准,研究设计与方法,临床病理因素分布,淋巴结转移,治疗干预,随访时间和完整性,分析策略

(包括是否进行多因素分析)和 MMR 缺失与预后之间的关联,风险比(HR)及其 95% 可信区间(95% CI)。

1.5 统计学处理 主要比较 MMR 基因缺陷与患者预后的关系。少数研究报告了 HR 与 95% 可信区间(95% CI),若 HR 大于 1,则与不良预后相关。Meta 分析用来探讨 MMR 基因缺陷与 OS、PFS 或 DFS 之间的关联(只有能直接或间接提取 HR 及其 95% CI 的文献才进行 Meta 分析)。对于原文件未直接给出 HR 及 95% CI 而仅仅给出 Kaplan-Meier 生存曲线的,按照 Parmar<sup>[11]</sup>提出的方法获取所需数据;数据采用 RevMan5.3 软件进行分析。研究间异质性使用 Cochran Q 和  $I^2$  统计评估。若各研究间不存在异质性,采用一般倒方差法和固定效应模型进行 Meta 分析,相反则采用随机效应模型进行 Meta 分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。当异质性较大时进行敏感性分析,每次剔除一篇研究重新进行 Meta 分析并比较结果。发表偏倚采用 Egger's 检验进行评估。

## 2 结果

2.1 纳入文献的基本情况 共检索到 604 篇相关文献,排除重复文献,通过阅读题目和摘要,严格按照纳入与排除标准初步筛选后,58 篇查找全文,6 篇为林奇综合征相关,44 篇缺少所需的预后指标而被排除,最后纳入 8 篇文献<sup>[12-19]</sup>评估卵巢癌 MMR 基因与临床结局的关系。

采用 Newcastle-Ottawa Scale(NOS)评价标准对 8 篇文献进行评价,其中 NOS 评分均 ≥8 分。8 篇文献共包括 3966 例卵巢癌患者,均为回顾性系列病例分析且均进行了多因素分析,随访时间足够(见表 1)。纳入文献中有 5 篇是采用免疫组织化学方法检测 MMR 基因表达情况,2 篇采用基因测序方法,1 篇采用微卫星检测方法。本研究所纳文献中,评价 MMR 蛋白表达或微卫星不稳定性(MSI)的平均患者数为 163 例(范围:32 ~ 428 例)。纳入文献的基本情况见表 1。

2.2 卵巢癌 MMR 蛋白表达与预后 5 篇文献研究卵巢癌 MMR 蛋白表达与临床预后之间的关联(见表 1)。其中 1 篇研究评估了 MMR 系统的 4 个蛋白(MLH1、MSH2、MSH6、PMS2)<sup>[12]</sup>;另外 4 篇研究分别评估 hMSH6<sup>[13]</sup>,hMLH1 和 hMSH2<sup>[14]</sup>,hMLH1<sup>[15]</sup>以及 hMSH2<sup>[16]</sup>蛋白表达。MMR 蛋白表达均以半定量方法检测。其中:Stewart 等<sup>[12]</sup>报道了在

表 1 纳入文献的基本情况

| 作者(发表年)         | 患者国籍     | 患者数(例) | 分期(%)                       | 组织类型(%)                                       | 治疗方式 |
|-----------------|----------|--------|-----------------------------|-----------------------------------------------|------|
| Stewart(2017)   | 澳大利亚     | 32     | Ⅲ-Ⅳ(100)                    | 卵巢透明细胞癌(100)                                  | 手术   |
| Zhai(2008)      | 美国       | 310    | I-Ⅱ(18)、Ⅲ-Ⅳ(82)             | 浆液性腺癌(72)、子宫内膜样腺癌(11)、透明细胞癌(5)、黏液腺癌(2)、其他(10) | 手术   |
| Magnowska(2008) | 波兰       | 61     | I-Ⅱ(21)、Ⅲ(79)               | 浆液性腺癌(51)、其他(49)                              | 手术   |
| Scartozzi(2003) | 意大利      | 34     | Ⅲ-Ⅳ(100)                    | 浆液性腺癌(44)、子宫内膜样腺癌(21)、透明细胞癌(6)、黏液腺癌(6)、其他(23) | 手术   |
| Geisler(2000)   | 美国       | 102    | I-Ⅱ(23)、Ⅲ-Ⅳ(77)             | 未知                                            | 手术   |
| Segev(2015)     | 美国       | 418    | NM                          | NM                                            | NM   |
| Norquist(2016)  | 美国       | 1915   | I-Ⅱ(3)、Ⅲ-Ⅳ(97) <sup>a</sup> | 浆液性癌(82)、黏液腺癌(10)、子宫内膜样癌(4)、透明细胞癌(3)、其他(1)    | NM   |
| Mann(2008)      | 英国、丹麦、美国 | 1495   | Ⅲ-Ⅳ(79)、未知(21)              | 浆液性癌(47)、子宫内膜样癌(16)、黏液腺癌(11)、透明细胞癌(8)、其他(18)  | 手术   |

| 作者(发表年)         | MMR 检测方法                     | MMR 检测结果                                                     | 随访时间(月) | 观察指标    | 生存分析                                                                                                                                                                           | 研究评分 |
|-----------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Stewart(2017)   | 免疫组织化学检测 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 | MSH2/MSH6 染色缺失(2)、MLH1 和 PMS2 正常                             | 160     | OS      | 多变量分析                                                                                                                                                                          | 8    |
| Zhai(2008)      | 免疫组织化学检测 hMSH6               | hMSH6                                                        | 120     | OS      | 多变量分析<br><i>HR</i> = 0.99, <i>CI</i> : 0.61 ~ 1.61, <i>P</i> = 0.083                                                                                                           | 8    |
| Magnowska(2008) | 免疫组织化学检测 hMLH1、hMSH2         | hMLH1、hMSH2                                                  | 80      | OS, PFS | 多变量分析<br><i>HR</i> = 1.12, <i>CI</i> : 0.45 ~ 2.80, <i>P</i> = 0.551                                                                                                           | 9    |
| Scartozzi(2003) | 免疫组织化学检测 hMLH1               | hMLH1(-)(19)                                                 | 60      | OS      | 多变量分析<br><i>HR</i> = 0.41, <i>CI</i> : 0.15 ~ 1.10, <i>P</i> = 0.007                                                                                                           | 9    |
| Geisler(2000)   | 免疫组织化学检测 hMSH2               | hMSH2                                                        | 120     | OS      | 多变量分析                                                                                                                                                                          | 8    |
| Segev(2015)     | 微卫星不稳定性分析                    | MSI-high(127)                                                | NM      | NM      | 多变量分析(年龄、分级、分期和组织学)                                                                                                                                                            | 7    |
| Norquist(2016)  | 靶向捕获二代测序                     | MLH1(1)、MSH6(3)、PMS2(4)                                      | 60      | OS, PFS | 多变量分析                                                                                                                                                                          | 8    |
| Mann(2008)      | 实时荧光定量 PCR                   | PMS2 rs2228006(1473)、MLH1 rs1799977(414)、MSH3 rs6151662(689) | 60/120  | OS      | <i>HR</i> = 0.84, <i>CI</i> : 0.71 ~ 0.99, <i>P</i> = 0.04、 <i>HR</i> = 1.3, <i>CI</i> : 1.05 ~ 1.6, <i>P</i> = 0.02、 <i>HR</i> = 1.4, <i>CI</i> : 1.03 ~ 1.9, <i>P</i> = 0.04 | 9    |

注:NM 为原文未提及,<sup>a</sup> 为 3 例未分期

32 例Ⅲ—Ⅳ期卵巢透明细胞癌患者中有两名 MSH2 和 MSH6 表达缺失,OS 分别为 160 和 124 个月,而未缺失患者中位生存期为 11.8 个月,MMR 缺陷患者 OS 显著提高。Zhai 等<sup>[13]</sup>分析了 322 例患者的 hMSH6 蛋白表达情况,结果发现 11% 患者存在 hMSH6 蛋白表达缺失,从生存曲线来看,表达缺失患者 OS 更长,然而差异无统计学意义;多因素分析同时发现 hMSH6 蛋白表达缺失与患者肿瘤分期、分级、年龄和癌症家族史均无明显相关性。Magnowska 等<sup>[14]</sup>研究了 45 例铂类敏感和 16 例铂类耐药患者,发现 hMLH1 和 hMSH2 免疫组织化学染色缺失分别占 11% 和 20%,表达无明显差异,蛋白表达和 OS 与 PFS 之间也无显著相关性。Scartozzi 等<sup>[15]</sup>的研究发

现在 38 例Ⅲ-Ⅳ期卵巢癌患者中,有 19 例 MLH1 表达缺失患者(中位生存期 55 个月)和 15 例 MLH1 正常表达患者(中位生存期 12 个月),hMLH1 表达缺失患者的预后更好(*P* = 0.014)。Geisler 等<sup>[16]</sup>研究了 102 名上皮性卵巢癌患者 hMSH2 蛋白表达情况,Cox 回归分析显示,hMSH2 染色(*P* = 0.016)、肿瘤细胞减灭术(*P* = 0.006)和 FIGO 分期(*P* = 0.0005)是卵巢癌患者生存的独立预测因素。

2.3 卵巢癌 MMR 蛋白表达 Meta 分析结果 检测蛋白表达的研究中有三篇文章能直接或间接获得各组间总生存期的风险比(*HR*)及其 95% 可信区间(95% *CI*)<sup>[13-15]</sup>。各研究间异质性较小(*P* = 0.32, *I*<sup>2</sup> = 12%),因此采用固定效应模型进行分析,绘制

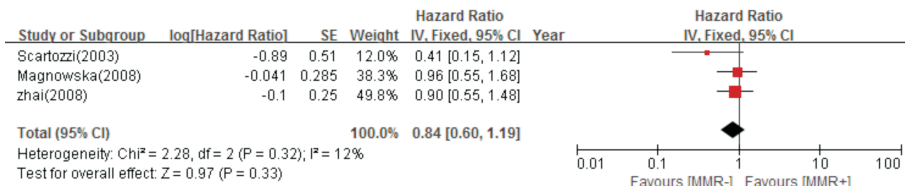


图 1 MMR 基因突变情况与卵巢癌 OS 的 Meta 分析森林图

森林图(图 1), 合并( $HR: 0.84, 95\% CI: 0.60 \sim 1.19, P=0.33$ )得出 MMR 缺陷与 OS 之间无统计学意义(漏斗图显示各点基本对称, 文献发表偏倚可以忽略)。研究未报道卵巢癌中 MMR 与 PFS 关系的  $HR$  值, 因此没有对这个结果进行汇总。

**2.4 卵巢癌 MMR 基因检测结果及预后** 纳入研究中有 2 篇文献采用了基因测序的方式检测 MMR 基因突变状况与患者预后的关系, Norquist 等<sup>[18]</sup>对来自 3 个临床中心的 1915 名卵巢癌患者进行基因检测, 共发现 8 名(0.4%)患者存在 MMR 基因突变(4PMS2、3MSH6、1MLH1), 88% 发生在 PMS2 或 MSH6 基因上, 与卵巢癌预后未表现出明显相关性。Mann 等<sup>[19]</sup>研究了来自 3 个国家共 1495 名卵巢癌患者, MMR 相关的 7 个基因(MLH1、MSH2、MSH6、MLH3、MSH3、PMS1 和 PMS2)的 44 个突变体与侵袭性卵巢癌预后的关系。结果发现基因型 PMS2(rs2228006)( $HR=0.84, 95\% CI: 0.71 \sim 0.99, P=0.04$ )、MLH1(rs1799911)( $HR=1.3, 95\% CI: 1.05 \sim 1.60, P=0.02$ )和 MSH3(rs6151662)( $HR=1.4, 95\% CI: 1.03 \sim 1.9, P=0.04$ )与卵巢癌生存期存在明显相关性, 然而排除诊断年龄、疾病分期和分级等因素影响, 合并分析后发现基因型与预后无明显相关性。

**2.5 卵巢癌 MSI 分析与预后** 微卫星, 也被称为短串联重复序列(STR)和简单重复序列(SSR), 指在基因组中分布的、长度在一至六个碱基对的 DNA 重复序列, 任何一个 MMR 基因突变都会导致 MSI, 其特点是加速积累的单核苷酸突变和微卫星序列的长度改变。纳入文献中 Segev 等<sup>[17]</sup>的研究评估了 MSI 的存在与卵巢癌的临床结局之间的关系, 其中有 127 名(19.7%)患者为 MSI 高度不稳定, 相关性分析尚未发现卵巢癌中 MSI 状态与生存差异有关。

**2.6 发表偏倚分析** 发表偏倚以 Egger's 检验进行评估, 结果显示  $P<0.05$ , 提示纳入研究存在发表偏倚的可能, 因纳入文献数量较少( $n=8$ ), 故不进行漏斗图分析发表偏倚。

### 3 讨论

MMR 系统是一种链特异性 DNA 修复机制, 在维持基因组稳定性中起重要作用, 可识别和纠正 DNA 复制过程中的错误<sup>[20]</sup>以及基因重组过程中或由 DNA 氧化损伤产生的碱基错配<sup>[21]</sup>。MMR 基因由于突变或甲基化会发生微卫星不稳定(MSI), 导致 DNA 复制过程中经常出现小的缺失或插入突变<sup>[22]</sup>, 含有单核苷酸和双核苷酸重复序列(MSI)的 DNA 序列特别容易产生插入或缺失突变, 可作为检测 MMR 缺陷的标记。MMR 基因的有害突变或甲基化通常导致 MMR 蛋白表达缺失, 因此, MMR 蛋白的免疫组织化学(IHC)染色是检测 MMR 缺陷的另一种方法。散发性 MMR 缺陷癌中 MLH1 启动子的甲基化也会导致 MLH1 蛋白表达缺失。所以目前主要采用 MSI 检测、MMR 蛋白免疫组织化学染色和 MLH1 甲基化分析的方法检测 MMR 基因缺陷情况。

到目前为止超过 7 种 MMR 基因已被确定, 大多数 MMR 基因缺陷癌症中表现为 MLH1 和 MSH2 基因突变。与结肠癌中 MLH1 和 MSH2 基因突变占主导不同, Norquist 等<sup>[18]</sup>的研究发现卵巢癌患者 MMR 相关基因突变好发于 PMS2 或 MSH6 基因。结直肠癌中 MMR 基因缺陷的大量研究, 为检测遗传性非息肉性结直肠癌(又称林奇综合征, HNPCC)提供了临床指南, 证实了这类肿瘤独特的临床和病理特征, 并进一步揭示了其分子发病机制<sup>[23]</sup>。然而, 在卵巢癌中 MMR 基因缺陷的研究尚不充足。

本研究首次系统评价错配修复(MMR)缺陷与卵巢癌预后的相关性, 纳入研究评分均大于 7 分, 质量高, 但研究间异质性较大。卵巢癌 MMR 蛋白表达与预后: 3 篇研究汇总分析显示 MMR 缺陷与总体生存期(OS)无统计学意义(3 篇研究,  $HR=0.84, 95\% CI: 0.60 \sim 1.19, P=0.33$ )。与 Popat 等<sup>[7]</sup>发现在结直肠癌中 MMR 系统缺陷提示更好预后的情况相似, 本研究中检测 MMR 相关蛋白表达的 5 篇研究中有 3 篇研究明确提出 MSH 基因缺陷是卵巢

癌预后的独立预测因素,且其中两个研究表明 MSH2、MSH6 和 hMLH1 染色缺失患者对应更长的 OS。Scartozzi 等<sup>[15]</sup>的研究提示 MMR 基因缺陷对应更长的总体生存期 ( $HR = 0.41, P = 0.007$ )。Zhai 等<sup>[13]</sup>的研究提示 MSH6 缺陷与卵巢癌预后无相关性 ( $HR = 0.99, P = 0.083$ ),却与组织类型有关。可能原因:第一,两者研究的组织类型差异较大。Scartozzi 等<sup>[15]</sup>研究的分子为 hMLH1,所选研究对象均为 FIGO 分期 III—IV 期以铂类为基础化疗的卵巢癌患者,15/34 (44%) 为浆液性卵巢癌,7/34 (21%) 为子宫内膜样癌,2/34 (6%) 为透明细胞癌,2/34 (6%) 为浆液性癌。Zhai 等<sup>[13]</sup>研究了 310 例卵巢癌患者 MSH6 表达与肿瘤分级、疾病分期、家族史、预后、年龄和组织分型的相关性,最后发现 MSH6 染色缺失只与组织分型有关,且多集中于透明细胞癌 (43.7%)、黏液腺癌 (33.3%) 和子宫内膜样卵巢癌 (11.7%)。第二,Scartozzi 等<sup>[15]</sup>的研究可能会纳入具有遗传易患性的病例。这实际上是一个混杂因素,因为怀疑为林奇综合征家族史的患者亚群相对会有更好的临床结局。基因检测和 MSI 检测由于技术较新、文献较少,目前尚无足够研究纳入进行 Meta 分析。从本研究纳入的文献来看,卵巢癌 MMR 基因检测研究样本量大,MMR 突变检出率却较低,未发现其与预后有显著相关性。

目前卵巢癌治疗的金标准是肿瘤细胞减灭术和铂类联合紫杉醇化疗<sup>[24]</sup>。已有相关研究表明卵巢癌细胞中 MLH1 启动子的甲基化在导致顺铂耐药过程中起着重要的作用<sup>[25]</sup>,且在非浆液性卵巢癌中更常见,这提示以后研究传统或新型抗癌药物对 MMR 缺失卵巢癌敏感性的影响应该重点集中于特定的免疫组织亚型中。近年来,免疫抑制点抑制剂在治疗癌症方面的应用显著增加,MSI 是许多癌症中常见的突变驱动因子,作为一个可引发强烈免疫反应的新抗原,MSI 可作为预测免疫检查点抑制反应的生物标志物<sup>[26]</sup>。

综上所述,基于现有的文献以及本文的数据,MMR 基因缺陷和卵巢癌临床结局之间的相关性尚无一致的结论。未来在卵巢癌的治疗相关研究中,MMR 基因缺陷可能发挥潜在的预测作用,并为免疫治疗提供可靠的靶点<sup>[9,26]</sup>。由于本研究纳入文献数较少,研究间异质性明显,这一结论目前尚不明确,因此仍需进行大规模的随机临床试验进一步研究,以期获得更加确切和充分的证据。

## 参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] 刘康生, 陈娟, 孙二虎, 等. 血清人附睾上皮分泌蛋白 4、CA125 和卵巢恶性肿瘤风险模型在卵巢癌疾病中的诊断价值[J]. 中国临床保健杂志, 2016, 19(1): 58-60.
- [3] CHEN W, ZHENG R, BAAD P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [4] TOSS A, TOMASELLO C, RAZZABONI E, et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes[J]. Biomed Res Int, 2015, 201(5): 341-352.
- [5] MURPHY M A, WENTZENSEN N. Frequency of mismatch repair deficiency in ovarian cancer: A systematic review[J]. Int J Cancer, 2011, 129(8): 1914-1922.
- [6] SUSAN R. Deficient mismatch repair: Read all about it (Review)[J]. Int J Oncol, 2015, 47(4): 1189-1202.
- [7] POPAT S, HUBNER R, HOULSTON R S. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(3): 609-618.
- [8] SINICROPE F A, FOSTER N R, THIBODEAU S N, et al. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy[J]. J NATL CANCER I, 2011, 103(11): 863-875.
- [9] COLLE R, COHEN R, COCHEREAU D, et al. Immunotherapy and patients treated for cancer with microsatellite instability[J]. Bull Cancer, 2017, 104(1): 42-51.
- [10] LEFEBVRE C, GLANVILLE J, WIELAND L S, et al. Methodological developments in searching for studies for systematic reviews: past, present and future? [J]. Systematic reviews, 2013, 2(1): 78.
- [11] PARMAR M K B, TORRI V, STEWART L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints [J]. Stat Med, 1998, 17(24): 2815-2834.
- [12] STEWART C J, BOWTELL D D, DOHERTY D A, et al. Long-term survival of patients with mismatch repair protein-deficient, high-stage ovarian clear cell carcinoma [J]. Histopathology, 2016, 70(2): 309-313.
- [13] ZHAI Q J, ROSEN D G, LU K, et al. Loss of DNA mismatch repair protein hMSH6 in ovarian cancer is histotype-specific[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2008, 1(6): 502-509.
- [14] MAGNOWSKA M, SUROWIAK P, NOWAK-MARKWITZ E, et al. Analysis of hMLH1 and hMSH2 expression in

- cisplatin-treated ovarian cancer patients[J]. Ginekol Pol, 2008,79(12):826-834.
- [15] SCARTOZZI M, DE N M, GALIZIA E, et al. Loss of hMLH1 expression correlates with improved survival in stage III-IV ovarian cancer patients[J]. Eur J Cancer, 2003, 39(8):1144-1149.
- [16] GEISLER J P, GEISLER H E, MILLER GA, et al. Immunohistochemical staining of the mismatch repair gene, hMSH2, and survival in patients with ovarian carcinoma[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2000, 21(3):237-240.
- [17] SEGEV Y, ZHANG S, AKBARI M R, et al. Survival in women with ovarian cancer with and without microsatellite instability[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2014, 36(6):681-684.
- [18] NORQUIST B M, HARRELL M I, BRADY M F, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(4):482-490.
- [19] MANN A, HOGDALL E, RAMUS S J, et al. Mismatch repair gene polymorphisms and survival in invasive ovarian cancer patients[J]. Eur J Cancer, 2008, 44(15):2259-2265.
- [20] LI G M. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair[J]. Cell Res, 2008, 18(1):85-98.
- [21] MACPHERSON P, BARONE F, MAGA G, et al. 8-oxoguanine incorporation into DNA repeats in vitro and mismatch recognition by MutSα[J]. Nucleic Acids Res, 2005, 33(16):5094-5105.
- [22] DE L C A. Microsatellite instability[J]. Cytogenet Cell Genet, 2003, 349(3):209-210.
- [23] XIAO X, MELTON D W, GOURLEY C. Mismatch repair deficiency in ovarian cancer——molecular characteristics and clinical implications[J]. Gynecol Oncol, 2014, 132(2):506-512.
- [24] LALWANI N, PRASAD S R, VIKRAM R, et al. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment[J]. Radiographics, 2011, 31(3):625-646.
- [25] ZELLER C, DAI W, STEELE N L, et al. Candidate DNA methylation drivers of acquired cisplatin resistance in ovarian cancer identified by methylome and expression profiling[J]. Oncogene, 2012, 31(42):4567-4576.
- [26] NABOUSH A, ROMAN C A, SHAPIRA I. Immune checkpoint inhibitors in malignancies with mismatch repair deficiency: a review of the state of the current knowledge[J]. J Invest Med, 2017, 65(4):754-758.

(收稿日期:2018-02-08)

## · 临床研究 ·

## 2 型糖尿病住院患者握力水平及相关因素分析

葛智文, 洪忠新, 张立红, 毕研霞, 李伟, 王楠, 屈卫华

(首都医科大学附属北京友谊医院营养科, 北京 100050)

**[摘要]** **目的** 探讨 2 型糖尿病患者握力水平及其相关因素。**方法** 选取 166 例 2 型糖尿病患者作为糖尿病组;选取同时期住院的 510 例非 2 型糖尿病, 但有肥胖、血脂异常、高血压等代谢综合征危险指征的疾病患者作为非糖尿病组对照。入院后 48 h 内收集身高、体质量、体质指数、腰围、臀围、总蛋白、清蛋白、肌酐、尿素氮、血压、血糖、胰岛素、握力等指标, 并计算胰岛素抵抗指数、营养风险指数等。**结果** 无论男性还是女性, 在糖尿病组与非糖尿病组的年龄、体质指数、腰围、臀围、有无吸烟或饮酒、是否合并肥胖、血脂异常、高血压等疾病等方面均差异无统计学意义的情况下, 糖尿病组患者的握力低于非糖尿病组, 胰岛素抵抗的比例高于非糖尿病组( $P < 0.05$ )。相关分析结果显示无论男性还是女性, 糖尿病患者的握力与其体质指数、腰围、清蛋白、总蛋白、肌酐、营养风险指数呈正相关( $P < 0.05$ ), 与年龄、糖尿病病程、糖尿病并发症数量、其他代谢性疾病数量、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、胰岛素抵抗指数呈负相关( $P < 0.05$ )。多元线性回归分析结果显示, 年龄、性别、体质指数、糖尿病病程长短、糖尿病并发症数量、合并其他代谢性疾病数量、清蛋白、总蛋白、肌酐可能影响糖尿病患者的握力( $P < 0.05$ )。**结论** 糖尿病患者的握力下降, 其与糖尿病病程、并发症、相关代谢性疾病及机体蛋白质储备情况有关。

**[关键词]** 糖尿病, 2 型; 手部肌力; 诊断技术和方法; 营养状况**中图分类号:** R587.1 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.06.014