

β-catenin 过表达可预测胶质瘤的疾病进展与不良预后： 一项 Meta 分析

卞潇涵¹ 张小兵² 冯初狄¹ 董昌明²

1 绍兴文理学院医学院, 浙江省绍兴市, 312000;

2 绍兴市人民医院, 浙江省绍兴市, 312000; 绍兴文理学院附属第一医院, 浙江省绍兴市, 312000;

摘要: 背景: β-连环蛋白 (β-catenin) 在多种人类恶性肿瘤中呈高表达状态, 但其与胶质瘤患者预后的关系尚存争议。方法: 我们全面检索 Medline (PubMed)、Embase 及 Web of Science 数据库中已发表的文献, 通过系统性 meta 分析探讨 β-catenin 表达在胶质瘤中的预后价值。计算总生存期 (OS) 的合并风险比 (HR) 及 95% 置信区间 (CI), 用以分析 β-catenin 表达水平与胶质瘤患者预后之间的关联。结果: 本研究最终纳入了 8 项研究, 共计分析了 871 例患者的数据。分析结果显示, β-catenin 过表达与胶质瘤患者的不良预后显著相关 (总生存期: HR=1.67, 95% CI: 1.28 - 2.18; Z = 3.81; P < 0.0001)。进一步按不同病理类型进行亚组分析发现, β-catenin 过表达与胶质母细胞瘤患者不良预后显著相关 (总生存期: HR=1.85, 95% CI: 1.28 - 2.66; Z = 3.31; P = 0.001)。结论: β-catenin 过表达与胶质瘤患者总生存期死亡风险的显著增加相关, 或可作为潜在预后标志物以指导临床管理。

关键词: β-catenin; 预后价值; 胶质瘤; Meta 分析

DOI: 10.69979/3029-2808.25.09.012

引言

胶质瘤是中枢神经系统中最常见的肿瘤类型, 约占脑肿瘤的 30%, 在恶性脑肿瘤中占比高达 80%^[1]。尽管神经影像学、诊断技术及治疗手段显著进步, 但高级别胶质瘤患者的预后依然严峻。这类原发性脑肿瘤起源于神经胶质干细胞或祖细胞, 传统上按组织学分为星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、室管膜瘤, 并依照世界卫生组织 WHO 标准按恶性程度分为 I 至 IV 级^[2]。随着基因组学等领域的突破, 肿瘤相关分子标志物成为靶向治疗研发的焦点。

经典 Wnt 信号通路调控广泛的生物学过程, 在细胞命运决定、胚胎发生及成人组织稳态中起重要作用^[3]。该通路的调控依赖细胞核内的转录激活因子 β-catenin: 通路未被激活时, 细胞质中的 β-catenin 通过降解复合物维持在低水平; 反之, 降解复合物被降解, β-catenin 在细胞内积累并入核, 激活 CyclinD1、c-Myc 等靶基因。因此, 细胞核中 β-catenin 的浓度是 Wnt 信号通路激活的标志^[4]。人们期望细胞核中的 β-catenin 能成为与胶质瘤疾病进展及不良预后相关的有效生物标志物^[5]。然而, β-catenin 表达与患者生存期之间的相关性差异显著且结果不一致。因此, 有必要对 β-c

atenin 与胶质瘤的相关数据进行分析, 以明确其预后意义并得出可靠结论。

本研究通过 Meta 分析探究 β-catenin 表达与胶质瘤预后的关系, 发现细胞核内 β-catenin 过表达 (而非细胞质) 与疾病进展及不良预后相关。这提示术后检测 β-catenin 表达, 有助于优化治疗策略、识别高风险患者并制定更完善的随访计划。

1 资料与方法

1.1 检索策略与纳入标准

我们针对相关研究进行了系统检索, 检索范围包括 Medline (PubMed)、Embase 和 Web of Science 数据库。检索使用的主题词及其所有可能的组合包括: “β-catenin”、“Wnt 信号通路”、“Axin 信号复合体”、“胶质瘤”、“胶质母细胞瘤”和“预后”。同时, 利用所有纳入研究的参考文献列表来识别额外的相关信息, 并调查这些参考文献列表以寻找相关的研究文章。

符合以下纳入标准的研究被纳入分析: 1) 研究设计: 病例对照研究或队列研究; 2) 研究人群: 经组织学或病理学确诊的成年胶质瘤患者; 3) 结局指标: 提供了关于 β-catenin 基因型频率的充足信息, 以及 β-

catenin 与患者生存期关联的可获得数据。

1.2 数据提取与质量评估

数据提取工作由两位独立作者 (XHB 和 XBZ) 完成, 他们从选定的研究中提取了以下信息: 第一作者姓名、发表年份、样本量、患者特征、研究设计和总生存期 (OS)。所有录入的数据由另一位作者 (CMD) 进行了核查, 他们之间的分歧通过讨论和达成共识来解决。研究质量由两位研究者 (XHB 和 CDF) 根据纽卡斯尔-渥太华量表 (NOS) [6] 独立进行评估。

1.3 统计学分析

本 Meta 分析中的所有统计检验均使用 STATA 15.0 软件 (Stata Coporation, College Station, Texas, USA) 进行。合并分析中关注的终点指标是总生存期 (OS)。我们基于从本次 Meta 分析所纳入的研究中提取的数据, 研究了 β -catenin 与胶质瘤患者预后的关联。采用风险比 (HR) 及其 95% 置信区间 (CI) 来评估时间-事件变量。然而, 有四项研究 [7-10] 未提供 HR 或 95% CI。此时, 我们从放大的 Kaplan-Meier 生存曲线中提取生存数据, 该曲线通过数字化程序 (Engauge Digitizer) 读取。将从中提取的数据输入到一个免费提供的计算电子表格中, 从而获得 HR 和 95% CI 的估计值 [11]。

研究间的统计学异质性采用 Q 统计检验进行评估, P 值 < 0.10 被认为具有统计学意义。当 P 值 > 0.10 时,

研究采用固定效应模型; 否则, 则采用随机效应模型。采用 Egger's 检验来检查潜在的发表偏倚风险。当 P 值 < 0.05 时, 认为存在发表偏倚。所有分析中, P 值 < 0.05 被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究描述

根据标题, 我们初步筛选出可能符合纳入标准的 292 项研究。在仔细审阅了这些研究的摘要与全文后, 最终纳入了 10 项研究用于本次 Meta 分析 [5, 12-20]。本 Meta 分析所纳入的文献发表时间跨度为 2010 年至 2016 年, 共有 871 例胶质瘤患者被纳入研究, 旨在探究 β -catenin 表达水平与病理特征以及无病生存期 (DFS)/总生存期 (OS) 之间的关联。所有研究均采用免疫组化法检测 β -catenin 表达, 但所使用的一抗来源各异。

2.2 文献质量评估

我们根据 NOS 对纳入 Meta 分析的 10 项合格研究进行了质量评估。NOS 评估了八个方法学项目, 这些项目被分为三个维度: 选择、可比性和结局。除了与可比性相关的一项 (该项可得分 2 分) 外, 其他每一项的最高得分为 1 分。质量评分范围为 0 分 (最低) 至 9 分 (最高), 得分 6 分或以上的研究被评为高质量研究。在方法学评估中, 8 项纳入的研究获得了 6 分或以上的分数, 表明它们是高质量的研究 (表 1)。

表 1. 纳入 Meta 分析的各项研究特征

First author	Year	Patient(P ositive/T otal)	Country	Definition of beta-catenin postive	tumor type	Follow up time	HR	Quality score	HR(95%CI)		
Shilpa S. Patil	2016	57/112	India	moderate/strong expression	glioblastoma	46m	OS	6	1.74	1.07	2.84
Ce Liu	2010	16/96	China	$\geq 10\%$ staining	glioma	42m	OS	7	2.11	1.30	5.02
Sun A Kim	2013	33/66	Korea	none	glioma	50m	OS	7	1.40	0.80	2.40
Chao Wang	2013	30/88	China	score ≥ 4	glioma	2-83m	OS	7	5.34	1.32	21.61
Liang Chang	2015	82/113	China	score ≥ 3	glioblastoma	20m	OS	7	2.74	1.51	4.95
Li-Ying Zhang	2010	37/63	China	$\geq 25\%$ staining	astrocytoma	50m	OS	7	0.91	0.41	2.01
Li Jun Zhi	2012	22/50	China	$\geq 10\%$ staining	medulloblastoma	92-110m	OS	6	0.75	0.29	1.91
Rebecca Schüle	2012	51/283	Germany	>50% staining	Glioma	121m	OS	7	1.43	1.01	2.02

2.3 β -catenin 表达对胶质瘤总生存期的影响

Meta 分析纳入了 8 项研究, 评估了 β -catenin 阳性表达与总生存期 (OS) 之间的关联。合并后的风险比 (HR) 为 1.67 (95% CI: 1.28 - 2.18; Z = 3.81; P < 0.0001) (图 1a), 研究间存在异质性 ($I^2 = 30.3\%$,

P = 0.186)。有 3 项研究评估了 β -catenin 阳性表达在胶质母细胞瘤中的关联; 合并后的 HR 为 1.85 (95% CI: 1.28 - 2.66; Z = 3.31; P = 0.001) (图 1b), 研究间存在异质性 ($I^2 = 26.4\%$, P = 0.257)。这些结果表明, β -catenin 过表达与胶质瘤的不良预后显著

相关,并且 β -catenin 过表达是胶质瘤的一个独立预后因素。为了解释总生存期 (OS) 中的异质性,我们根据 β -catenin 阳性的定义进行了亚组分析。结果表明,当 β -catenin 阳性的定义采用百分比时,未检测到异质性 ($I^2 = 4.2\%$, $P = 0.37$) (HR 1.43, 95% CI: 1.06 - 1.91, $Z = 2.37$, $P = 0.018$) (图 2), 这表明评估标准的差异导致了结果中的异质性。

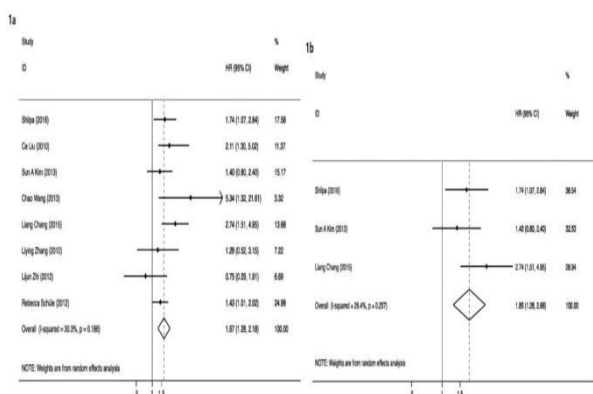


图 1 β -catenin 表达与总生存期 (OS) 关联性的风险比 (HR) 森林图。1a. $HR > 1$ 表明 β -catenin 表达增加组生存更差, 且与胶质瘤患者的不良预后显著相关。1b. 合并 HR 提示 β -catenin 阳性表达与胶质母细胞瘤相关。

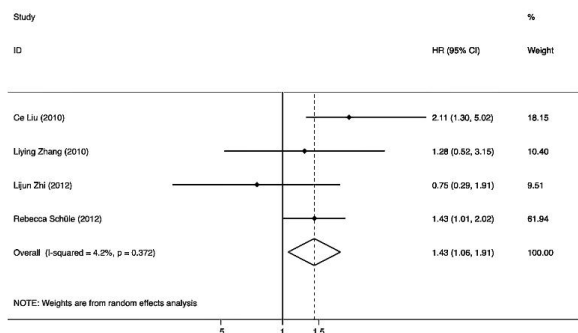


图 2. 在 β -catenin 阳性定义为百分比的研究中, β -catenin 表达与总生存期 (OS) 关联性的风险比 (HR) 森林图。

2.4 发表偏倚

我们对总生存期 (OS) 及所有亚组分析进行了发表偏倚分析。Egger's 检验的 P 值均大于 0.05, 这意味着这些研究不存在发表偏倚 (图 3)。此外, 根据敏感性分析的结果, 在逐一剔除每项研究后, 合并比值比^[21, 22]的统计学意义并未改变 (图 4)。

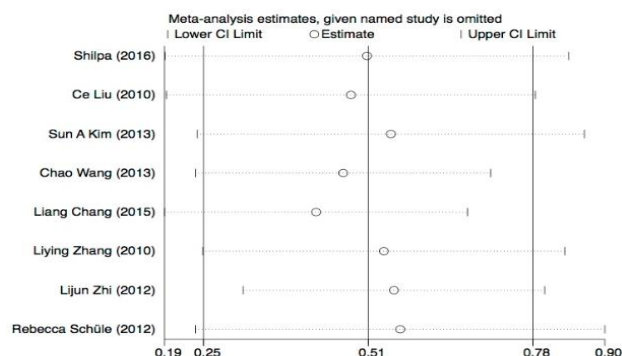


图 3. Begg 漏斗图显示, Meta 分析中关于 β -catenin 表达与总生存期 (OS) 关联性的研究不存在发表偏倚。

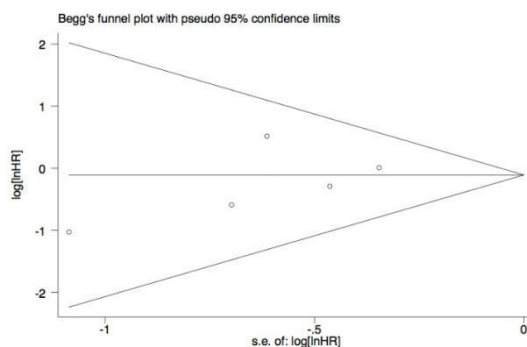


图 4. β -catenin 表达与总生存期 (OS) 关联性的敏感性分析森林图。

3 讨论

Wnt 信号通路及其关键组分, 包括 β -catenin、Axin、APC 和糖原合成酶激酶 (Glycogen Synthase Kinase, GSK) -3 β [21], 不仅对胚胎发育至关重要, 在肿瘤进展中也起着关键作用。 β -catenin 基因定位于 3p2.1 染色体上, 最初被确认为 Wnt 通路的一员。在细胞中, β -catenin 主要存在三种表达形式: 膜定位、细胞质定位和核定位。其中, β -catenin-TCF/LEF 复合物是 Wnt 信号通路的核心。一旦 β -catenin 在细胞核内与 TCF/LEF 结合, 即可激活 Wnt 信号通路 [14]。在正常的胶质细胞中, β -catenin 的表达定位于细胞膜, 此时 Wnt 通路处于非激活状态。然而, 在肿瘤细胞中, β -catenin 则呈现出其他表达模式。 β -catenin 的细胞质定位和核定位可被视为其异常表达的指标 [22], 这进而导致 β -catenin 在细胞质中积聚并向细胞核转位, 最终触发 Wnt 信号通路的激活。此外, β -catenin 能与 I 型钙粘蛋白的细胞质结构域紧密结合, 并通过连接钙粘蛋白和肌动蛋白细胞骨架, 在细胞间粘附中发挥关键作用。由此推论, 当 β -catenin 在胞质和核内过度表达时, 可能会改变其粘附功能, 进而影响肿瘤的发生。

本 Meta 分析旨在检验 β -catenin 表达与胶质瘤患者预后之间的关联,并评估 β -catenin 在临床病理特征中的作用。我们综合了 8 项研究的结果,共涉及 871 名胶质瘤患者,结果显示 β -catenin 过表达与更高的死亡风险显著相关,包括总生存期 (OS)。此外,敏感性分析的结果表明,该关联并未受到任何单一研究的影响。值得注意的是,高 β -catenin 表达与高级别胶质瘤密切相关^[13, 17]。另外,研究还发现,在胶质母细胞瘤中, β -catenin 的表达水平也与患者的性别和肿瘤切除程度相关^[19]。然而,本 Meta 分析也表明, β -catenin 表达与胶质瘤预后的关联可能因病理类型而异。除髓母细胞瘤外,所有类型的胶质瘤均显示 β -catenin 表达与总生存期 (OS) 呈正相关^[12, 20]。

在本项 Meta 分析中,纳入的 8 项研究存在显著异质性,可能影响结果的可靠性。经探究,各研究间评估标准的差异是导致异质性的主要原因。因此采用了随机效应模型,但未能完全定位异质性来源。为进一步验证,按评估标准进行分层分析后发现:采用相同标准的研究间无显著异质性 ($I^2 = 4.2\%$, $P = 0.37$),提示评估标准的不一致性是导致整体异质性的关键因素之一。本研究 Meta 分析虽有稳健性,但仍存在局限性:一,仅纳入英、中文文献,可能存在选择偏倚;二,各研究间免疫组化方法差异可能导致异质性,但因原始数据有限,未能进行亚组分析验证;三,从数据计算或从生存曲线外推得出的部分风险比 (HR),其可靠性可能低于直接方差分析结果。

4 结论

在本研究中,我们证实 β -catenin 过表达与胶质瘤疾病进展及不良预后显著相关。然而,为更精确地阐明 β -catenin 过表达的预后价值,仍需开展更大规模、设计严谨的前瞻性研究。

参考文献

- [1]Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin, 2020. 70(1): p. 7-30.
- [2]Mazor, T., et al., DNA Methylation and Somatic Mutations Converge on the Cell Cycle and Define Similar Evolutionary Histories in Brain Tumors. Cancer Cell, 2015. 28(3): p. 307-317.
- [3]Nusse, R. and H. Clevers, Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. Cell, 2017. 169(6): p. 985-999.
- [4]Anastas, J.N. and R.T. Moon, WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer. Nat Rev Cancer, 2013. 13(1): p. 11-26.
- [5]Shi, Z., et al., Nuclear translocation of β -catenin is essential for glioma cell survival. J Neuroimmune Pharmacol, 2012. 7(4): p. 892-903.
- [6]Stang, A., Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analysis. Eur J Epidemiol, 2010. 25(9): p. 603-5.
- [7]Liu, H.W., et al., The Disruption of the β -Catenin/TCF-1/STAT3 Signaling Axis by 4-Acetylanthroquinone B Inhibits the Tumorigenesis and Cancer Stem-Cell-Like Properties of Glioblastoma Cells, In Vitro and In Vivo. Cancers (Basel), 2018. 10(12).
- [8]Wu, W., et al., The expressions of Wnt/ β -catenin pathway-related components in brainstem gliomas. Can J Neurol Sci, 2013. 40(3): p. 355-60.
- [9]Yang, W., et al., Nuclear PKM2 regulates β -catenin transactivation upon EGFR activation. Nature, 2011. 480(7375): p. 118-22.
- [10]Ellison, D.W., et al., Definition of disease-risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathologic, and molecular variables. J Clin Oncol, 2011. 29(11): p. 1400-7.
- [11]Tierney, J.F., et al., Practical methods for incorporating summary time-to-event data in meta-analysis. Trials, 2007. 8: p. 16.
- [12]Li, J.Z., et al., [Clinicopathologic significance of β -catenin protein and loss of heterozygosity on 10q in medulloblastoma]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2012. 41(12): p. 823-7.
- [13]Liu, C., et al., Wnt/beta-Catenin pathway in human glioma: expression pattern and clinic

- al/prognostic correlations. Clin Exp Med, 2011. 11(2): p. 105-12.
- [14]Zhang, L.Y., et al., Reduced beta-catenin expression is associated with good prognosis in Astrocytoma. Pathol Oncol Res, 2010. 16(2): p. 253-7.
- [15]Kim, S.A., et al., Promoter methylation of WNT inhibitory factor-1 and expression pattern of WNT/ β -catenin pathway in human astrocytoma: pathologic and prognostic correlations. Mod Pathol, 2013. 26(5): p. 626-39.
- [16]Schüle, R., et al., Potential canonical wnt pathway activation in high-grade astrocytomas. ScientificWorldJournal, 2012. 2012: p. 697313.
- [17]Wang, C., et al., The positive correlation between DJ-1 and β -catenin expression shows prognostic value for patients with glioma. Neuropathology, 2013. 33(6): p. 628-36.
- [18]Patil, S.S., et al., Insulin-like growth factor binding protein-2 regulates β -catenin signaling pathway in glioma cells and contributes to poor patient prognosis. Neuro Oncol, 2016. 18(11): p. 1487-1497.
- [19]Chang, L., et al., Expression and prognostic value of SFRP1 and β -catenin in patients with glioblastoma. Oncol Lett, 2016. 11(1): p. 69-74.
- [20]Ellison, D.W., et al., beta-Catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee. J Clin Oncol, 2005. 23(31): p. 7951-7.
- [21]Ikeda, S., et al., Axin, a negative regulator of the Wnt signaling pathway, forms a complex with GSK-3 β and beta-catenin and promotes GSK-3 β -dependent phosphorylation of beta-catenin. Embo j, 1998. 17(5): p. 1371-84.
- [22]Behrens, J., et al., Functional interaction of beta-catenin with the transcription factor LEF-1. Nature, 1996. 382(6592): p. 638-42.

通讯作者: 张小兵