

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.03.028

文章编号: 1005-8982(2017)03-0127-09

## 骨桥蛋白表达与胃癌风险相关性的 Meta 分析

吴倩岚, 路三军, 魏娉, 桂红武, 杨学丽, 姜琳娜, 安欣, 尹峰  
(河北省邯郸市第一医院 病理科, 河北 邯郸 056000)

**摘要:目的** 系统评价胃癌(GC)组织中骨桥蛋白(OPN)表达与不同临床病理特征的关系。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library 等数据库,并手工检索相关研究。应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 入选 17 个研究,共 1 965 例患者。OPN 在 GC 表达率较对照组升高。有淋巴结转移、远处转移患者 OPN 阳性率高于无淋巴结转移、无远处转移患者。OPN 表达随 GC 的浸润深度、进展程度、分化程度、TNM 分期的升高而升高。**结论** OPN 可以作为 GC 临床诊断和评价生物学特性的重要参考指标。

**关键词:** 骨桥蛋白;胃肿瘤;系统评价;Meta 分析;病例对照研究

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

## Correlation between osteopontin protein expression and risk of gastric cancer: a Meta-analysis

Qian-lan Wu, San-jun Lu, Ping Wei, Hong-wu Gui, Xue-li Yang,  
Lin-na Jiang, Xin An, Feng Yin

(Department of Pathology, the First Hospital of Handan, Handan, Hebei 056000, China)

**Abstract: Objective** To systematically review the correlations between osteopontin (OPN) protein expression and different clinical pathological features of gastric cancer (GC). **Methods** The published studies were searched in the PubMed, Cochrane Library, CBM, etc. Relevant journals were also handsearched to identify all the relevant case-control studies. The quality of the included studies was assessed. The Cochrane Collaboration's software RevMan 5.30 was used to test the heterogeneity, overall effect and publication bias of the combined studies. **Results** A total of 17 studies including 1,965 patients were recruited. Compared with the non-cancerous gastric tissue group, OPN expression level was significantly higher in the GC. There was a significantly higher OPN expression rate in the lymph node positive group than in the lymph node negative group. OPN expression rate in the patients with distant metastasis was higher than that in the patients without distant metastasis. Furthermore, OPN expression increased with the increase in the invasive depth, progress degree, differentiation degree and TNM staging. **Conclusions** OPN can be served as an important reference index for early diagnosis of gastric cancer and evaluation of biological characteristics of GC.

**Keywords:** osteopontin; gastric cancer; systematic review; Meta-analysis; case-control study

胃癌(gastric cancer, GC)因高发病率、高死亡率,所以诊断指标和发现特异性靶向治疗的生物学因子显得尤为重要。骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)是一种多功能分泌型钙结合磷酸化糖蛋白,可由多种细胞分泌,如巨噬细胞, T 淋巴细胞, B 淋巴细胞及肿瘤细胞<sup>[1]</sup>。近年来 OPN 与肿瘤转移的关系日益引起

人们的关注,已被公认为肿瘤转移相关基因<sup>[2]</sup>。但由于文献样本量较小,各文献质量差异较大,导致 OPN 阳性表达与胃癌淋巴结转移、分化程度、TNM 分期等临床病理特征关系的分析结果并不一致<sup>[3-5]</sup>。本研究运用 Meta 分析方法,对国内外运用免疫组织化学法检测胃癌组织中 OPN 表达的病例对照研究

收稿日期: 2016-02-19

[通信作者] 路三军, Tel: 13730081601; E-mail: lusanjun211@163.com

进行综合定量分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

**1.1.1 研究类型** 研究 OPN 的表达与胃癌侵袭转移关系的独立病例对照研究。

**1.1.2 观察对象** 病例组为接受手术并经术后病检确诊的胃癌患者,对照组为术中切除或活检并经病检证实为非癌的胃黏膜组织。

**1.1.3 观察指标** 病例组和对照组患者胃组织中 OPN 的表达阳性例数。文献中必须有或可计算出优势比(odds ratio, OR) 值及 95% 可信区间(confidence interval, CI) 的数据。

### 1.2 排除标准

① 检测方法为非免疫组织化学法;② 无对照组;③ 未完整提供 OPN 在胃癌和非癌胃组织中表达的数据;④ 重复报道、质量差、报道信息太少和无法利用的文章;⑤ 综述、评论、会议摘要及病例报道类文章。

### 1.3 检索策略

计算机检索 PubMed、荷兰医学文摘数据库、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、维普数据库、中国期刊网全文数据库和万方数据库。检索时间均为建库至 2015 年 11 月 25 日。同时,手检纳入文献的参考文献。中文检索词为胃癌、胃肿瘤、骨桥蛋白、OPN,英文检索词为 stomach neoplasm、OPN、osteopontin,并同时结合自由词和各数据库的主题词进行检索。再通过手工方式筛查纳入文献的参考文献。

### 1.4 质量评价

根据文献质量评价量表 newcastle-ottawa scale, NOS) 文献质量评价标准,针对病例对照研究制定的 8 条标准评价纳入文献质量<sup>[6]</sup>。具体内容包括:研究对

象的选择、病例组和对照组的可比性、暴露因素的确定 3 方面进行评分,总分 9 分。由 2 位评价员按照上述标准独立进行,遇分歧者讨论解决或咨询第三者。

### 1.5 数据提取

由 2 位研究者独立阅读所获文献题目和摘要,在排除明显不符合纳入标准的实验后,阅读全文,以确定是否符合纳入标准。2 位研究者交叉核对纳入实验的结果,遇不同意见讨论解决。按照预先制定的资料提取表提取以下内容:研究者姓名、发表时间、病例组和对照组的数量、表达阳性数量等。如果是同一作者或单位的报道,则仅保留病例数最大,数据最全的文献。

### 1.6 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 统计软件进行 Meta 分析。衡量危险因素的指标为 OR 值及 95%CI 值,并对资料进行异质性检验及发表偏倚风险评估,各研究的异质性检验采用  $\chi^2$  检验。如  $P \geq 0.05, I^2 \leq 50%$ , 则各研究间统计学异质性较小,可采用固定效应模型分析;若  $P < 0.05, I^2 > 50%$ , 则认为研究间存在异质性,采用逐一排除研究的方法进行敏感性分析。有统计学异质性研究结果之间的合并分析采用随机效应模型。若异质性过大无法合并则放弃 Meta 分析,只做一般的统计描述。当纳入研究数目  $\geq 9$  时,采用漏斗图进行发表偏倚的分析<sup>[7]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果及纳入研究基本特征

初检文献 418 篇。排除重复文献后筛出 205 篇,通过阅读题目和摘要,初步纳入 63 篇,经过进一步阅读全文后,最后纳入 17 篇,所有纳入文献都以中文或英文发表。病例组 1 311 例,对照组 654 例。本文纳入研究均为病例对照研究,依据 MOOSE 声明<sup>[8]</sup> 绘制文献检索流程。见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

作者	年份	研究类型	免疫组织化学法	观察例数 (GC 组 / 对照组)	OPN 阳性例数 (GC 组 / 对照组)
马桂芳等 <sup>[9]</sup>	2012 年	case-control studies	SP	69/25	48/8
杨力等 <sup>[10]</sup>	2004 年	case-control studies	链霉素和素 - 生物素复合物	72/12	47/0
孙现军等 <sup>[11]</sup>	2004 年	case-control studies	SP	66/20	48/0
肖海鹏等 <sup>[12]</sup>	2012 年	case-control studies	SP	60/54	44/11
郝波等 <sup>[13]</sup>	2005 年	case-control studies	SP	46/12	37/0
张巧英等 <sup>[14]</sup>	2006 年	case-control studies	SP	99/25	60/0
徐娟等 <sup>[9]</sup>	2007 年	case-control studies	SP	80/20	64/2
赵治国等 <sup>[15]</sup>	2007 年	case-control studies	SP	67/20	47/3

续表 1

作者	年份	研究类型	免疫组织化学法	观察例数 (GC组/对照组)	OPN 阳性例数 (GC组/对照组)
史飞涛等 <sup>[16]</sup>	2007年	case-control studies	链霉亲和素 - 生物素复合物	64/20	47/0
王剑 <sup>[17]</sup>	2009年	case-control studies	SP	120/110	98/34
程津津 <sup>[18]</sup>	2011年	case-control studies	SP	40/20	30/2
唐红卫 <sup>[19]</sup>	2005年	case-control studies	链霉亲和素 - 生物素复合物	53/40	40/0
郝永延 <sup>[3]</sup>	2011年	case-control studies	链霉亲和素 - 生物素复合物	80/120	68/5
陈庆疆 <sup>[4]</sup>	2007年	case-control studies	SP	60/30	42/0
SONG 等 <sup>[20]</sup>	2008年	case-control studies	Ready- to- use two- steps	32/32	21/0
王燕东等 <sup>[21]</sup>	2014年	case-control studies	Ready- to- use two- steps	80/80	68/0
QIU 等 <sup>[22]</sup>	2014年	case-control studies	No mentioned	243/24	133/0

注:SP:链霉菌抗生物素蛋白 - 过氧化物酶连接法 streptavidin- peroxidase)

## 2.2 纳入研究质量评价

纳入的 17 个研究均为病例对照研究,其中 2 个研究的组间年龄、性别等因素具有可比性;13 个研究控制入选病例术前未行放化疗等治疗的重要混杂因素;5 个研究所有入选病例无其他严重内科疾病。根据 NOS 文献质量评分标准,纳入文献的分数为 4~8 分。见表 2。

## 2.3 Meta 分析结果

### 2.3.1 OPN 在胃癌和对照组中的表达水平分析

17 个纳入资料中,1 311 例胃癌患者中 OPN 阳性表达 729 例,对照组 654 例 OPN 阳性表达 67 例。对入

选研究的结果进行异质性检验,结果显示, $\chi^2=48.31$ ,  $df=16$   $P=0.000$ ); $I^2=67%$ ,研究间异质性较大。对纳入研究按照免疫组织化学法染色测定方法进行亚组分析。17 个研究中,16 个研究包括 3 种免疫组织化学法:SP 法、链霉亲和素 - 生物素复合物法、Envision 法。1 个研究未明确说明免疫组织化学法类型。① SP 法:9 个研究采用 SP 法。647 例胃癌患者中 OPN 阳性表达为 476 例,对照组 306 例 OPN 阳性表达 60 例。异质性检验结果显示, $\chi^2=13.33$ ,  $df=8$   $P=0.10$ ); $I^2=40%$ ,研究间异质性较小。采用固定效应模型合并数据。结果显示,两组间比较差异有统计学意义[OR=

表 2 NOS 质量评分表

作者	1	2	3	4	5	6	7	8	9	总分
马桂芳等 <sup>[9]</sup>	√	√		√			√	√		5
杨力等 <sup>[10]</sup>	√	√		√	√		√	√		6
孙现军等 <sup>[11]</sup>	√	√		√	√		√			5
肖海鹏等 <sup>[12]</sup>	√	√		√	√		√	√		6
郝波等 <sup>[13]</sup>	√	√		√			√	√		5
张巧英等 <sup>[14]</sup>	√	√		√	√		√			5
徐娟等 <sup>[9]</sup>	√	√		√	√		√	√		6
赵治国等 <sup>[15]</sup>	√	√		√	√					4
史飞涛等 <sup>[16]</sup>	√	√		√	√		√	√		6
王剑 <sup>[17]</sup>	√	√		√	√		√	√		6
程津津 <sup>[18]</sup>	√	√	√	√	√	√	√	√		8
唐红卫 <sup>[19]</sup>	√	√		√			√			4
郝永延 <sup>[3]</sup>	√	√	√	√	√	√	√	√		8
陈庆疆 <sup>[4]</sup>	√	√	√		√		√	√		6
SONG 等 <sup>[20]</sup>	√			√			√	√		4
王燕东等 <sup>[21]</sup>	√	√		√	√		√			5
QIU 等 <sup>[22]</sup>	√	√			√	√	√			5

14.36( 95%CI : 9.89, 20.85) ,  $P=0.000$ ], 表明 OPN 在胃癌中高表达 (见图 1)。<sup>①</sup> 链霉素和素 - 生物素复合物法: 4 个研究采用链霉素和素 - 生物素复合物法。269 例胃癌患者中 OPN 阳性表达为 202 例, 对照组 192 例 OPN 阳性表达 5 例。异质性检验结果显示,  $\chi^2=0.68, df=3 P=0.88$ ;  $I^2=0\%$ , 研究间不存在异质性。采用固定效应模型合并数据。结果显示, 两组间差异有统计学意义 [ $OR=120.11$  ( 95%CI : 44.63, 323.25) ,  $P=0.000$ ], 表明 OPN 在胃癌中高表达 (见图 2)。<sup>②</sup> Envision 二步法: 3 个研究采用 Envision 二步法。152 例胃癌患者中 OPN 阳性表达为 119 例, 对照组 132 例 OPN 阳性表达 2 例。异质性检验结果显示,  $\chi^2=5.06, df=2 P=0.08$ ;  $I^2=60\%$ , 研究间存在较大异质性。采用随机效应模型合并数据。结果显示, 组间差异有统计学意义 [ $OR=113.61$  ( 95%CI : 12.04, 1040) ,  $P=0.000$ ], 同样表明 OPN 在胃癌中高表达。见图 1。

**2.3.2 OPN 与胃癌年龄、性别的相关性分析** <sup>①</sup> 有 6 个研究分析 OPN 与胃癌年龄的关系。由于各研究分组年龄不同, 故行亚组分析。其中 2 个研究共含有患者年龄 >60 组 75 例, 年龄  $\leq 60$  组 56 例, 研究间有异质性 ( $P=0.41, I^2=55\%$ ), 故采用随机效应模式合并数据, 结果显示, 两组间 OPN 表达比较差异无统计学意义 [ $OR=0.99$  ( 95%CI : 0.30, 3.28) ,  $P=0.99$ ]

其中 2 个研究共含有患者年龄  $\geq 60$  组 95 例, 年龄 < 60 组 94 例, 各研究间无异质性 ( $P=0.59, I^2=0\%$ ), 故采用固定效应模式合并数据, 结果显示, 两组间 OPN 表达比较差异无统计学意义 [ $OR=1.18$  ( 95%CI : 0.61, 2.25) ,  $P=0.63$ ] (见图 1、3)。<sup>②</sup> 分析 OPN 与胃癌性别的关系。共纳入 6 个研究。其中, 男性组 450 例, 女性组 193 例, 各研究间无异质性 ( $P=0.90, I^2=0\%$ ), 采用固定效应模式分析, 结果显示, 组间 OPN 表达比较差异无统计学意义 [ $OR=1.18$  ( 95%CI : 0.81, 1.72) ,  $P=0.38$ ] (见图 4)。

**2.3.3 OPN 与胃癌淋巴结转移的相关性分析** 纳入文献中 13 个研究分析 OPN 与胃癌淋巴结转移的相关关系。738 例合并淋巴结转移的胃癌患者中有 565 例 OPN 表达阳性, 而 386 例不合并淋巴结转移者有 202 例 OPN 阳性表达。异质性检验结果显示,  $\chi^2=14.73, df=12 P=0.26$ ;  $I^2=19\%$ , 研究间异质性较小, 采用固定效应模型合并数据, 结果显示, 组间比较差异有统计学意义 [ $OR=3.30$  ( 95%CI : 2.49, 4.37) ,  $P=0.000$ ], 表明 OPN 在有淋巴结转移患者中表达高于无淋巴结转移患者。见图 5。

**2.3.4 OPN 与胃癌远处转移的相关性分析** 纳入研究中, 有 4 个研究探讨 OPN 与远处转移的相关性。145 例有远处转移胃癌患者中有 117 例 OPN 表达阳性, 而 161 例无远处转移胃癌患者中有 93 例

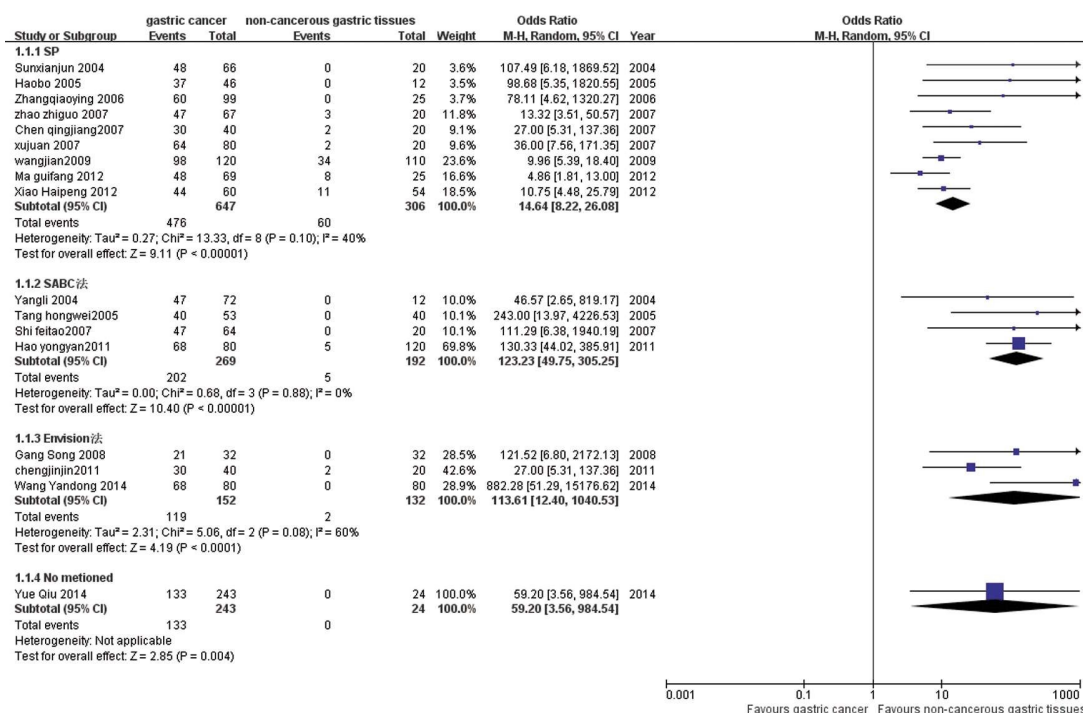


图 1 Envision 二步法检测的 OPN 在胃癌和对照组中的表达阳性率比较

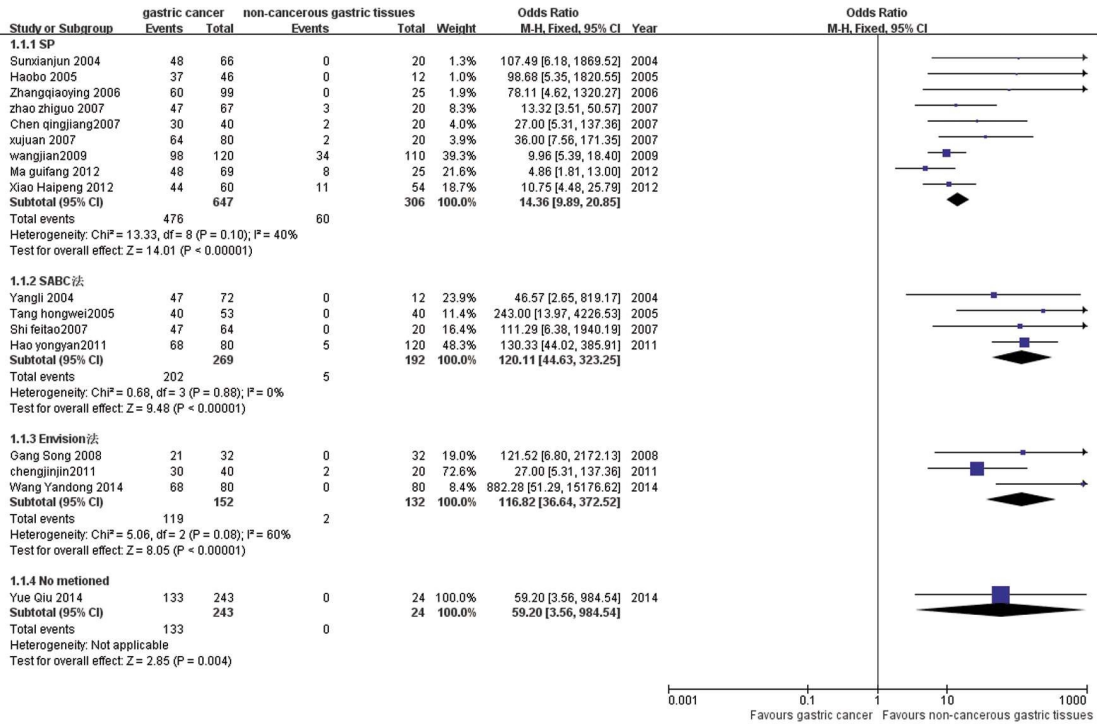


图 2 3 种检测方法的 OPN 在胃癌和对照组中的表达阳性率比较

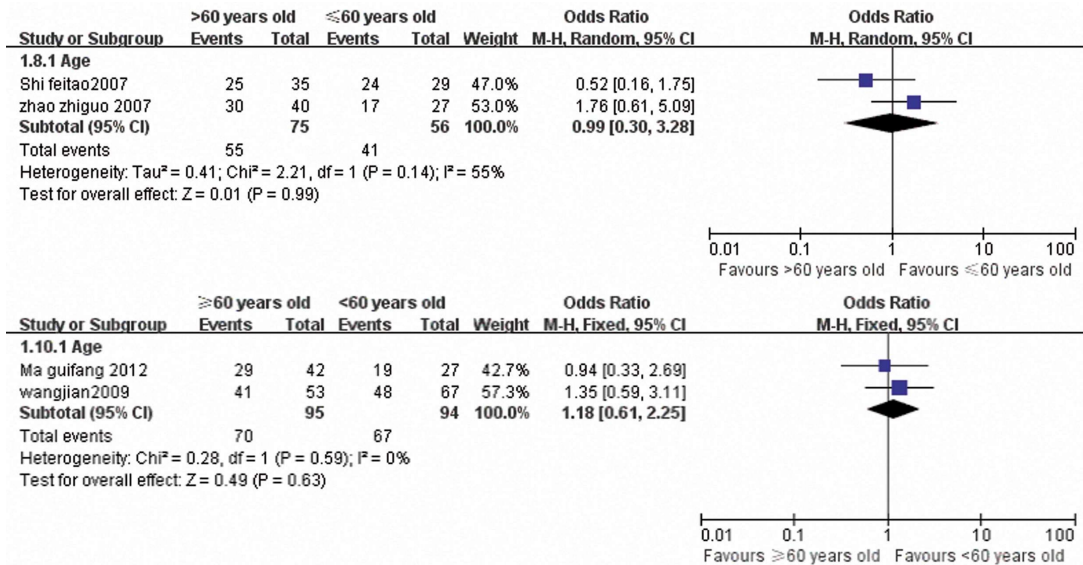


图 3 OPN 与胃癌患者年龄的相关性分析

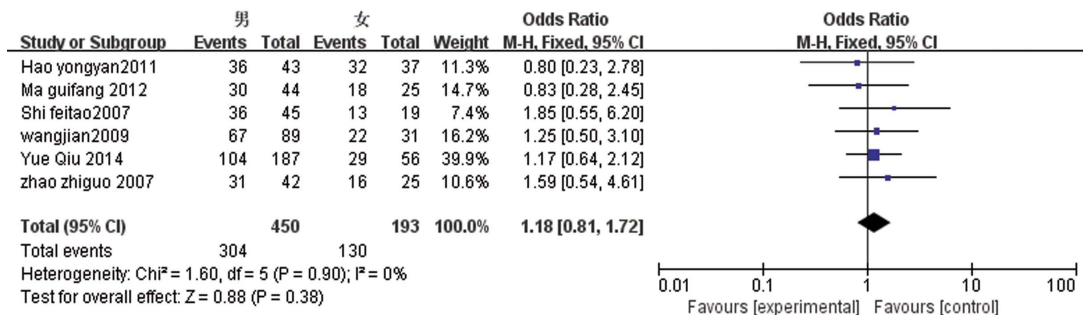


图 4 OPN 与胃癌患者性别的相关性分析

OPN 阳性表达。异质性检验结果显示,  $\chi^2=10.74$ ,  $df=3$   $P=0.01$  ;  $I^2=72\%$ , 研究间异质性较大。敏感性分析, 剔除 1 个研究后,  $\chi^2=0.07$ ,  $df=2$   $P=0.96$  ;  $I^2=0\%$ , 异质性消失, 采用固定效应模型合并数据后, 两者差异有统计学意义 [ $OR=4.62$  ( 95%CI : 2.25, 9.46)  $P=0.000$ ]。提示有远处转移患者 OPN 表达高于无远处转移患者。见图 6。

**2.3.5 OPN 与胃癌浸润深度的相关性分析** 7 个研究探讨 OPN 与胃癌浸润深度的关系。根据国际胃癌 2010 年指南<sup>[23]</sup>, T<sub>3</sub> 期: 肿瘤穿透浆膜下层结缔组织, 未侵犯脏层腹膜或邻近结构, T<sub>4</sub> 期: 肿瘤侵犯浆膜 (脏层腹膜) 或邻近组织结构。因此, 对其中 1 个研

究的 T<sub>1</sub>~T<sub>3</sub> 组数据合并为无浆膜侵犯组, T<sub>4</sub> 为有浆膜侵犯组。纳入有浆膜侵犯组 461 例, 无浆膜侵犯组 272 例, 异质性检验结果显示,  $P=0.22$ ,  $I^2=27\%$ , 研究间存在较小异质性。采用固定效应模型合并数据。结果显示, 组间差异有统计学意义 [ $OR=3.58$  ( 95%CI : 2.48, 5.17) ,  $P=0.000$ ] , 表明有浆膜侵犯胃癌 OPN 表达高于无浆膜侵犯患者。见图 7。

**2.3.6 OPN 与胃癌进展程度的相关性分析** 3 个研究探讨 OPN 与胃癌进展程度的关系。早期组 40 例, 进展期组 180 例, 异质性检验结果显示,  $P=0.57$ ,  $I^2=0\%$ , 研究间不存在异质性。采用固定效应模型合并数据。结果显示, 组间差异有统计学意义 [ $OR=4.93$ ,

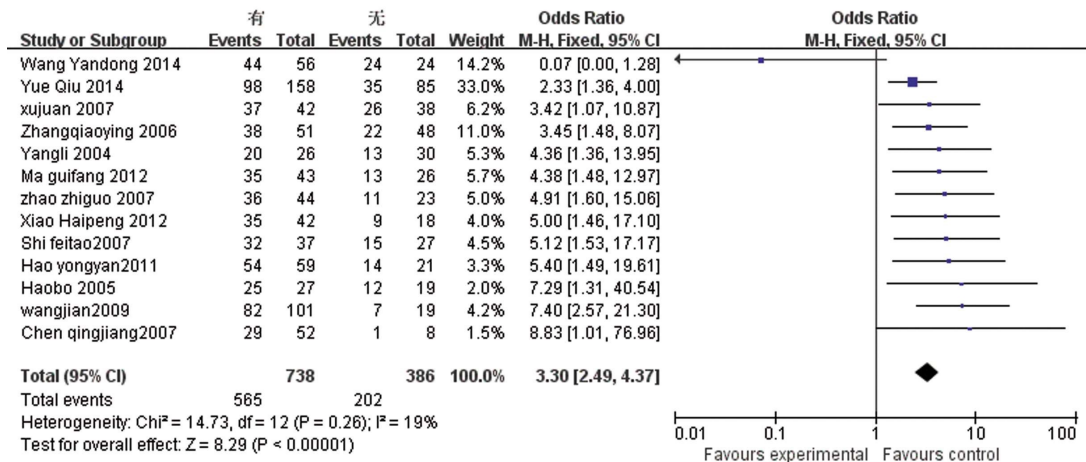


图 5 OPN 与胃癌淋巴结转移的相关性分析

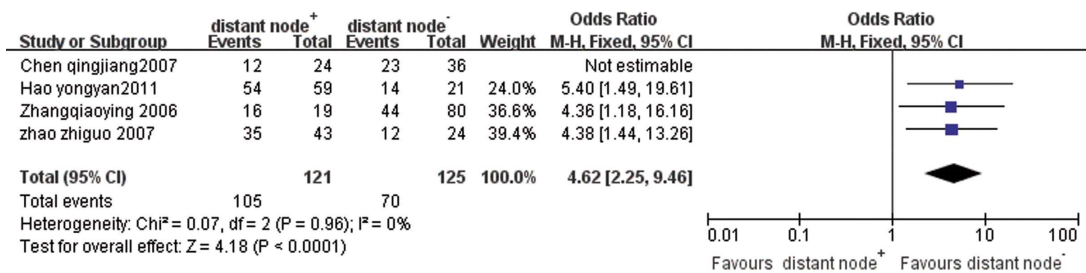


图 6 OPN 与胃癌远处转移的相关性分析

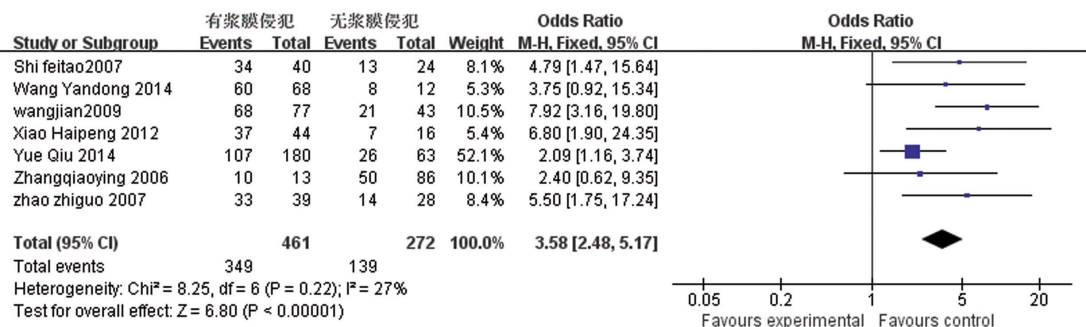


图 7 OPN 与胃癌浸润深度的相关性分析

(95%CI: 2.32, 10.48),  $P=0.000$ ], 表明进展期胃癌 OPN 表达阳性率高于早期胃癌。见图 8。

**2.3.7 OPN 与胃癌分化程度的相关性分析** 10 个研究探讨 OPN 与胃癌分化程度的关系。高中分化组 489 例, 低分化组 400 例, 异质性检验结果显示,  $P=0.27$ ,  $I^2=19%$ , 研究间异质性较小。采用固定效应模型合并数据。结果显示, 组间差异有统计学意义 [ $OR=1.73$  (95%CI: 1.27, 2.36),  $P=0.001$ ], 表明低分化胃癌 OPN 表达高于高中分化患者。见图 9。

**2.3.8 OPN 与胃癌 TNM 分期的相关性分析** 7 个研究探讨 OPN 与胃癌 TNM 分期的关系。I、II 期组 325 例, III、IV 期组 374 例, 异质性检验结果显示,  $P=0.29$ ,  $I^2=18%$ , 研究间异质性较小。采用固定效应模型合并数据。结果显示, 组间差异有统计学意义 [ $OR=$

$3.00$  (95%CI: 2.13, 4.22),  $P=0.000$ ], 表明 III、IV 期胃癌 OPN 表达高于 I、II 期胃癌。见图 10。

**2.3.9 文章发表偏倚及敏感性分析** 对研究 OPN 与胃癌淋巴结转移及分化程度相关性的文献进行发表偏倚的评价。以 OPN 表达阳性率为基准, 以  $OR$  值为横坐标, 以  $SE$  为纵坐标绘制漏斗图。结果显示, 漏斗图散点分布向顶部集中, 但左右不对称, 提示存在一定的发表偏倚或质量低下。其原因可能与纳入文献样本例数少, 结果评定过程中大多未实施盲法导致文献质量低, 灰色文献无法纳入有关, 故其分析结果仅供参考 (见图 11、12)。对探讨 SP 法测定 OPN 在胃癌和对照组中的表达水平及 OPN 与胃癌分化程度, TNM 分期相关性分析的 3 组文献进行敏感性分析, 逐一剔除文献后再合并  $OR$  值, 合并前后  $OR$  值及可信

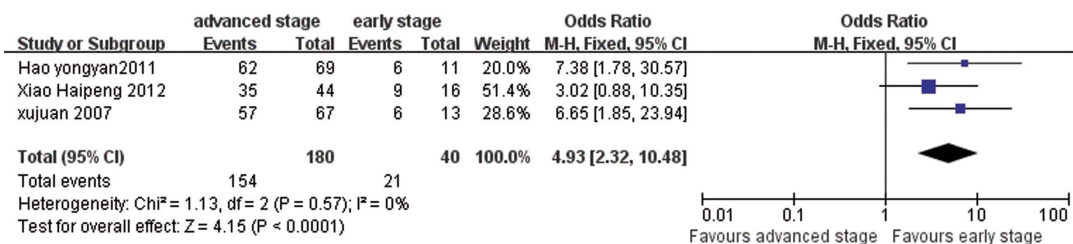


图 8 OPN 与胃癌进展程度的相关性分析

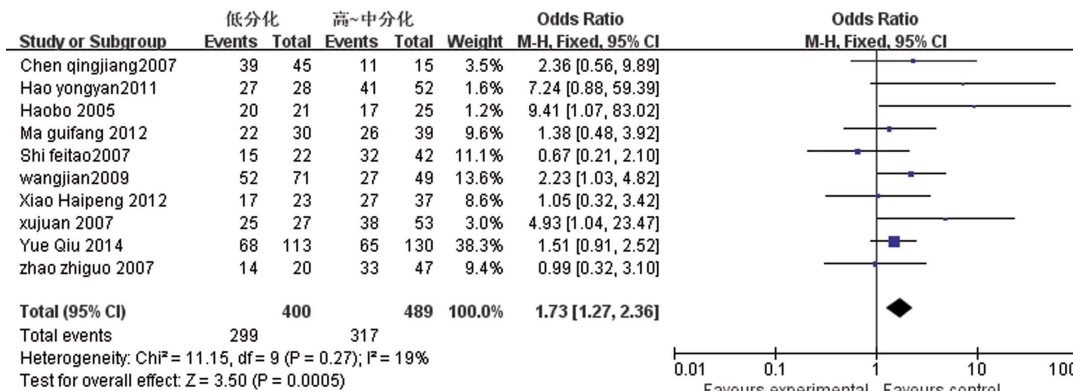


图 9 OPN 与胃癌分化程度的相关性分析

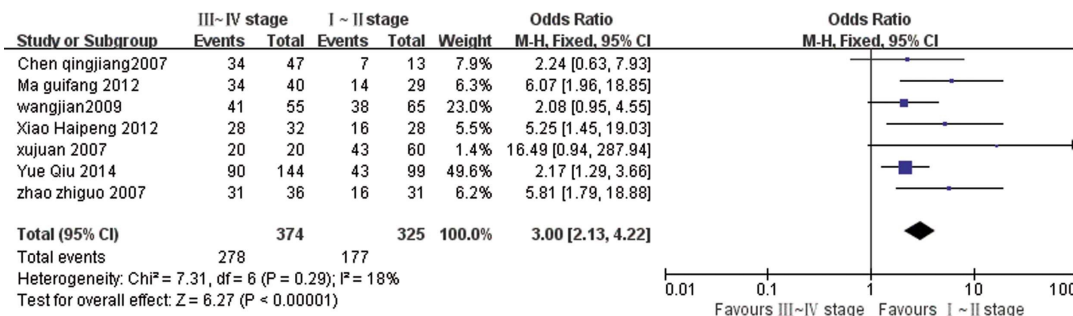


图 10 OPN 与胃癌 TNM 分期的相关性分析

区间未见明显改变,说明纳入文献稳定性较好。

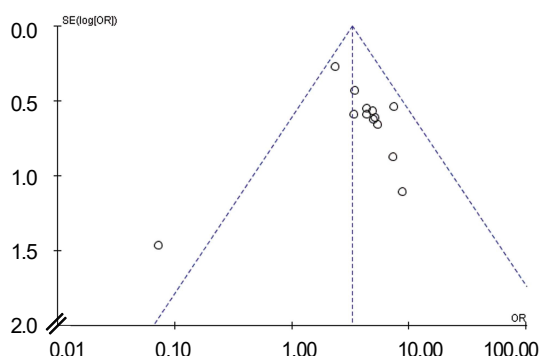


图 11 OPN 和胃癌淋巴结转移的漏斗图

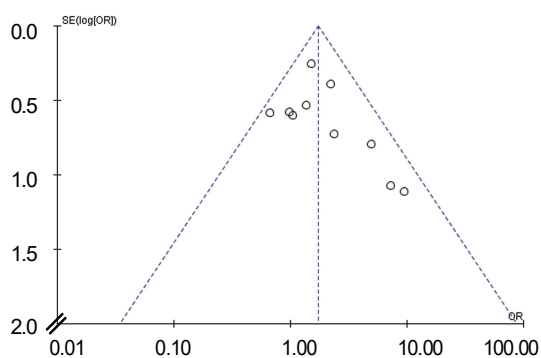


图 12 OPN 和胃癌分化程度的漏斗图

### 3 讨论

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,位居中国癌症死亡率第二位<sup>[24]</sup>。肿瘤切除及淋巴结清扫是公认的治疗胃癌的主要措施。但血管转移、腹腔种植及淋巴结转移等易导致肿瘤的复发。因此,寻找特异性的诊断指标继而研发特异性靶向治疗因子显得尤为关键。

OPN 于 1979 年 SENER 等<sup>[25]</sup>首次报道后,便日益受到肿瘤研究者们的关注,成为肿瘤浸润转移分子机制的研究热点。OPN 含有含凝血酶切割位点和精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 Arg-Gly-Asp, RGD) 残基,被凝血酶分解成 2 个大小相近的功能片段,包括 RGD 结构区在内的 N 端片段,可以和细胞外基质多种整合素受体结合,如  $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 1$ 、 $\alpha v\beta 5$  等,促进肿瘤细胞转移;此外,通过肝素桥接和氨基酸缩聚反应,C 端片段可分别与细胞黏附分子和 CD44v6 和 CD44v3 结合,参与肿瘤细胞免疫逃逸功能<sup>[26-27]</sup>,目前研究已证实,OPN 与多种恶性肿瘤的发生、发展、转移及预后相关,包括乳肝癌、胃癌、肺癌、宫颈癌等<sup>[28-29]</sup>。

本研究通过对国内 17 篇相关研究进行 Meta 分析,结果表明,OPN 在胃癌组织中的表达水平较非癌胃黏膜组织明显升高,说明 OPN 可能参与胃癌的发生过程。有淋巴结转移、远处转移患者的 OPN 阳性表达率高于无淋巴结转移,无远处转移患者,OPN 表达随胃癌的浸润深度、进展程度、分化程度及 TNM 分期的升高而升高,而与年龄、性别无关,由此说明 OPN 与胃癌的侵袭转移密切相关。总之,上述结果提示,OPN 可能作为胃癌的临床诊断和评价生物学特性的重要参考指标。

尽管本研究制定了严格的纳入、排除标准,但是尚存在以下不足:①虽然采用广泛的检索策略,但诸如增刊、会议论文及未发表文章等灰色文献无法获取,语种限制为中文及英文,因此不能排除潜在的发表偏倚,且漏斗图也表明存在一定的发表偏倚;②虽然纳入研究对照组均来自医院活检或手术切除的非癌胃组织,但各研究的对照组不完全一致,类型包括正常胃黏膜及慢性胃炎、胃溃疡、非典型增生等非癌胃疾病黏膜,且各原始研究表明 OPN 在不同的非癌胃组织中表达情况不一,因此可能导致选择偏倚;③纳入研究中仅 3 个研究提到评定免疫组织化学法染色结果时采用双盲法,其余均未提及盲法评定结果,且所有纳入研究均未提及其免疫组织化学法染色使用的试剂盒的灵敏性和特异性,因此可能导致测量偏倚;④纳入研究中仅 2 个研究提供预后方面的数据,但由于两者提供的现有数据不能合并,OPN 能否作为胃癌患者预后不良的重要生物学指标有待于进一步研究以提供更高质量的证据。

### 参 考 文 献:

- [1] OLDBERG A, FRANZEN A, HEINEGARD D. Cloning and sequence analysis of rat bone sialoprotein (osteopontin) cDNA reveals an Arg-Gly-Asp cell-binding sequence[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1986, 83(23): 8819-8823.
- [2] 商冠宁,赵岩,王玉名,等.骨桥蛋白与肿瘤侵袭转移关系的研究进展[J].现代肿瘤医学,2012,20(2): 419-422.
- [3] 郝永延.骨桥蛋白与胃癌发生发展及幽门螺杆菌感染的关系[J].中国实用医刊,2011,38(2): 9-10.
- [4] 陈庆疆.骨桥蛋白在胃癌患者外周血、病理组织中的表达及其临床意义[D].长沙:中南大学,2007.
- [5] 徐娟,高志安,李春宏.胃癌组织中 OPN 和 MMP-2 蛋白的表达及意义[J].辽宁医学院学报,2007,28(3): 44-46.
- [6] WELLS G, SHEA B, O'CONNELL D, et al. The newcastle-ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses[J]. BMC Public Health, 2014, 14: 290.



- [7] EGGER M, SMITH G D. Meta-analysis bias in location and selection of studies[J]. *BMJ*, 1998, 316(7124): 61-66.
- [8] STROUP D F, BERLIN J A, MORTON S C, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group[J]. *JAMA*, 2000, 283(15): 2008-2012.
- [9] 马桂芳, 蔡红星, 丁凤云, 等. 胃癌组织中 OPN、c-Met 蛋白的异常表达及其意义[J]. *重庆医学*, 2012, 41(36): 3823-3824.
- [10] 杨力, 张东涛, 郭新宁. 骨桥蛋白和核因子- $\kappa$ B 在侵袭转移性胃癌中的表达[J]. *中国肿瘤临床*, 2004, 31(16): 5-8.
- [11] 孙现军, 侯文红, 僧靖静, 等. 骨桥蛋白及诱导型一氧化氮合成酶在胃癌中的表达[J]. *河南肿瘤学杂志*, 2004, 17(1): 6-8.
- [12] 肖海鹏. 骨桥蛋白与瘦素在胃癌组织中的表达及意义[D]. 大理: 大理学院, 2012.
- [13] 郝波, 张国新, 张炜明, 等. 骨桥蛋白在人胃癌中的表达及其临床意义[J]. *中华消化内镜杂志*, 2005, 22(2): 111-112.
- [14] 张巧英, 姚根有, 傅燕萍, 等. 胃癌中骨桥蛋白与 OCT2 的表达及意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2006, 22(5): 563-567.
- [15] 赵治国, 周明镨, 秦胜利, 等. 胃癌组织中骨桥蛋白与尿激酶型纤溶酶原激活物的表达[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2007, 164(5): 906-908.
- [16] 史飞涛, 赵治国, 刘占举. 中期因子和骨桥蛋白在胃癌组织中表达及意义[J]. *河南科技大学学报(医学版)*, 2007, 82(1): 8-10.
- [17] 王剑. 骨桥蛋白和  $\beta$ -连环蛋白在胃癌中的表达及相关性研究[D]. 延安: 延安大学, 2009.
- [18] 程津津. 骨桥蛋白和 CD44v6 在胃癌血清和组织中的检测及其临床意义[D]. 武汉: 华中科技大学, 2011.
- [19] 唐红卫. OPN 在胃癌中的作用及其调节机制研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2005.
- [20] SONG G, OUYANG G, MAO Y, et al. Osteopontin promotes gastric cancer metastasis by augmenting cell survival and invasion through Akt-mediated HIF-1 $\alpha$  up-regulation and MMP9 activation[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2009, 13(8): 1706-1718.
- [21] 王燕东, 王忠泉, 张品南, 等. 骨桥蛋白与 CD44v6 蛋白在人胃腺癌组织中的表达及意义[J]. *中国乡村医药*, 2014, 21(10): 59-60.
- [22] QIU Y, HU Y, ZHANG Z Y, et al. Genetic association of osteopontin (OPN) and its receptor CD44 genes with susceptibility to Chinese gastric cancer patients[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(12): 2143-2156.
- [23] AJANI J A, BARTHEL J S, BEKAII-SAAB T. NCCN Clinical practice guidelines in oncology, gastric cancer, v. 2. 2010 [Z]. Washington: National Comprehensive Cancer Network, 2011.
- [24] PARKIN D M, BRAY F, FERLAY J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2005, 55(2): 74-108.
- [25] SENGER D R, WIRTH D F, HYNES R O. Transformed mammalian cells secrete specific proteins and phosphoproteins[J]. *Cell*, 1979, 16(4): 885.
- [26] WAI P Y, KUO P C. Osteopontin: regulation in tumor metastasis[J]. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2008, 27(1): 103-118.
- [27] CHAKRABORTY G, JAIN S, BEHERA R, et al. The multifaceted roles of osteopontin in cell signaling, tumor progression and angiogenesis[J]. *Current Molecular Medicine*, 2006, 6(8): 819-830.
- [28] 肖振州, 郑天荣. 骨桥蛋白在肿瘤侵袭转移中的作用[J]. *福建医药杂志*, 2006, 28(2): 120-122.
- [29] BERTINO G, ARDIRI A, MALAGUARNERA M, et al. Hepatocellular carcinoma serum markers[J]. *Semin Oncol*, 2012, 39(4): 410-433.

(童颖丹 编辑)