

血清 IGF-1、IGFBP-3 水平和大肠癌关系的 Meta 分析

段琼红 王志刚 朱桂宝 卢祖洵 施侣元 聂绍发

【摘要】 目的 综合评价血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)水平和大肠癌的关系。**方法** 利用 Meta 分析法对 6 篇关于血清 IGF-1、IGFBP-3 水平与大肠癌关系的研究文献进行定量综合分析。**结果** 对于 IGF-1, 合并 $OR = 1.56$ (95% $CI: 1.14 \sim 2.13$); 按实验方法不同分层, 间接酶联免疫吸附试验(ELISA)合并 $OR = 1.92$ (95% $CI: 1.26 \sim 2.93$), IRMA 法合并 $OR = 1.23$ (95% $CI: 0.78 \sim 1.94$); 对于 IGFBP-3, 合并 $OR = 0.78$ (95% $CI: 0.43 \sim 1.44$); 按实验方法不同分层, ELISA 法合并 $OR = 0.46$ (95% $CI: 0.29 \sim 0.74$), 免疫放射测定法(IRMA)合并 $OR = 1.44$ (95% $CI: 0.93 \sim 2.23$)。**结论** 血清 IGF-1 高水平为大肠癌的独立危险因素, IGFBP-3 与大肠癌的关联不具有统计学意义; IGFBP-3 与大肠癌关系的各研究之间异质性是由实验方法不同而引起, 但该结论尚需大样本并同时进行两种方法的测量证实。

【关键词】 肿瘤, 结肠直肠; 胰岛素样生长因子; 胰岛素样生长因子结合蛋白; Meta 分析

Study on the relations between serum insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein-3 and colorectal cancer: a meta-analysis DUAN Qiong-hong, WANG Zhi-gang, ZHU Gui-bao, LU Zu-xun, SHI Lv-yuan, NIE Shao-fa. The Department of Epidemiology, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China
Corresponding author: NIE Shao-fa

【Abstract】 Objective To evaluate the relationship between circulating levels of insulin-like growth factor-1(IGF-1), IGF-binding protein-3(IGFBP-3) and colorectal cancer. **Methods** A meta-analysis of 6 epidemiological studies on insulin-like growth factors and risk of colorectal cancer were performed. **Results** The pooled odds ratio(OR) of IGF-1 and IGFBP-3 were 1.56(95% $CI: 1.14-2.13$) and 0.78(95% $CI: 0.43-1.44$) respectively. According to the results from different measurements (enzyme-linked immunoabsorbent assay and immunoradiometric assay), the pooled OR were 1.92 and 1.23 for IGF-1, 0.46 and 1.44 for IGFBP-3 respectively. **Conclusion** High serum levels of IGF-1 were independent risk factors of colorectal cancer but the OR of IGFBP-3 was not statistically significant. The heterogeneity between studies on IGFBP-3 and colorectal cancer was caused by different measurements used, but there was still a need to conduct simultaneous large size study under 2 different measurements for further conclusion.

【Key words】 Colorectal cancer; Insulin-like growth factors; Insulin-like growth factor binding protein; Meta-analysis

在大肠癌的病因中, 饮食及相关因素如体力活动和肥胖起着重要作用, 最近的研究发现, 饮食及相关因素通过体内的生长激素(GH)-胰岛素样生长因子(IGFs)轴对肿瘤的发生起作用^[1,2]。IGF-1、IGF-2为构成GH-IGF轴的主要生长因子多肽, 胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)为其主要的结

合蛋白, IGFBP-3 结合了 90% ~ 96% 的 IGF-1 和 IGF-2。到目前为止, 已经有越来越多的研究证实血清 IGF-1 水平升高、IGFBP-3 水平降低是大肠癌发病的危险因子, 但是也有部分研究得出相反结论, 为了更进一步确定 IGFs 与大肠癌发病的关系, 我们对到目前为止发表的关于 IGFs 与大肠癌关系的流行病学文献进行 Meta 分析, 综合分析血清 IGF-1、IGFBP-3 水平对大肠癌发病的作用, 并计算合并比值比(OR), 以期获得关于血清 IGF-1、IGFBP-3 水平和大肠癌关系的可靠证据。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30371239)

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院流行病学教研室

通讯作者: 聂绍发

资料与方法

1. 文献收集: 利用 MEDLINE 计算机检索、文献追溯等途径收集国内外 1970-2004 年期间公开发表的关于血清 IGF-1、IGFBP-3 与大肠癌关系的研究文献, 采用主题词、关键词及著者相结合的方法进行检索。检索语种包括中文和英文。

2. 文献资料选入标准: ①1970-2004 年发表的关于血清 IGF-1、IGFBP-3 与大肠癌关系的流行病学研究文献; ②各文献须直接或间接提供综合的统计指标: OR 值或危险度 (RR) 值; ③各文献研究假设及研究方法相似; ④对样本大小有明确规定; ⑤对于样本人群相同且文献多于 1 篇的情况, 选择详细报道的 1 篇文献作为研究对象。

3. 质量控制: 对重复报告、质量差、报道信息少、实验室样本选择特殊等无法利用的文献予以删除。

4. 统计学分析: 阅读文献, 按 Meta 分析的要求整理数据, 对不同数据类型, 全部转化为 OR 值及其 95% CI 形式。采用 OR 值 Q 检验法, 对研究文献进行一致性检验, 若各研究之间的 OR 齐性, 选用 M-H 法, 反之选用随机模型 D-L 法进行合并^[3]。

结 果

1. 共检索到 9 篇符合要求的文献, 其中有 2 篇文献在不同的杂志上重复发表, 其主要研究结果完全相同, 剔除其中 1 篇短篇报道文献, 保留另 1 篇详细报道的文献后, 共有 7 篇文献入选^[4-10]。全部文献分别发表在 6 种杂志上, 累积病例 959 例, 累积对照 1955 例。7 篇均为病例对照研究, 其中 6 篇为前瞻性研究 (巢式病例对照研究), 1 篇为回顾性研究^[8]。剔除回顾性研究后, 入选文献为 6 篇 (表 1)。血清 IGF-1 水平测量采用放射免疫法 (radioimmunoassay, RIA)、免疫放射法 (immunoradiometric assay, IRMA)、酶联免疫吸附试验 (ELISA); IGFBP-3 水平测量采用 IRMA、ELISA。

2. 研究文献的原始 OR 值及其 95% CI 见表 2

(表中 OR 值为 IGFs 最高水平相对于最低水平组的 OR 值)。由表 2 可见, 6 篇研究文献中, IGF-1 的 OR 值均 >1.00; 对于 IGFBP-3, 文献 [4, 5] 和 [7] 的 OR 值 >1.00, 文献 [6]、[8, 9] 的 OR 值 <1.00。

表 1 有关 IGF-1、IGFBP-3 与大肠癌发病关系的文献的基本情况

文献序号	年份	病例数	对照例数	测量方法		匹配变量
				IGF-1	IGFBP-3	
[4]	2001	135	661	IRA	IRMA	居住地、年龄、采样月份
[5]	2002	168	336	IRMA	IRMA	性别、子队列、年龄、采样日期、节食时间
[6]	1999	193	318	ELISA	ELISA	年龄、是否吸烟
[7]	2000	102	200	IRMA	IRMA	年龄、绝经年龄、血样采集时间
[8]	2000	79	158	ELISA	ELISA	年龄、血样采集月份、有无节食
[9]	2003	282	282	ELISA	ELISA	年龄

表 2 原始文献的 OR 值

文献序号	IGF-1 OR 值(95% CI)	IGFBP-3 OR 值(95% CI)
[4]	1.18(0.55~2.53)	1.78(0.86~3.70)
[5]	1.27(0.62~2.63)	1.32(0.66~2.67)
[6]	2.51(1.15~5.46)	0.28(0.12~0.66)
[7]	1.23(0.47~3.22)	1.23(0.51~2.95)
[8]	2.18(0.94~5.08)	0.28(0.10~0.83)
[9]	1.50(0.80~2.80)	0.80(0.40~1.60)

3. 各文献资料的合并 OR 值见表 3。①对于 IGF-1, $Q = 3.11, P > 0.05$, 异质性检验无统计学意义, 可认为各研究间的效应量是同质的, 其合并 OR 值为 1.56 (95% CI: 1.14~2.13)。按实验方法的不同 (ELISA 和 IRMA) 进行了分层分析, 采取 ELISA 方法的研究, 其 $Q = 1.13, P > 0.05$, 合并 OR 值为 1.92 (95% CI: 1.26~2.93); 采取 IRMA 的研究其 $Q = 0.02, P > 0.05$, 合并 OR 值为 1.23 (95% CI: 0.78~1.94)。②对于 IGFBP-3, $Q = 17.29, P < 0.05$, 认为研究间存在异质性。合并 OR = 0.78, 95% CI: 0.43~1.44。对 IGFBP-3 按实验方法的不同 (ELISA 和 IRMA) 进行了分层分析, 采取 ELISA 方法的研究, 其 $Q = 4.66, P > 0.05$, 合并 OR 值为 0.46 (95% CI: 0.29~0.74); 采取 IRMA 的研究其 $Q = 0.51, P > 0.05$, 合并 OR 值为 1.44 (95% CI: 0.93~2.23)。

表 3 合并结果及敏感性分析结果

实验方法	IGF-1			IGFBP-3		
	OR 值(95% CI)	Q 值	P 值	OR 值(95% CI)	Q 值	P 值
合并	1.56(1.14~2.13)	3.11	>0.05	0.78(0.43~1.44)	17.29	<0.05
合并(ELISA)	1.92(1.26~2.93)	1.13	>0.05	0.46(0.29~0.74)	4.66	>0.05
合并(IRMA)	1.23(0.78~1.94)	0.02	>0.05	1.44(0.93~2.23)	0.51	>0.05

讨 论

IGFs 最早被认为是与前列腺癌联系最强的危险因素^[11]。目前有研究发现,IGFs 与大肠癌也具有较强烈的关联,但各研究之间结论不统一,我们就 IGF-1、IGFBP-3 与大肠癌相关性的研究进行综合分析。

1. 敏感性分析:敏感性分析是评价在一定假设条件下,所获结果稳定性的方法,其目的是发现影响 Meta 分析结果的主要因素,解决不同研究结果的矛盾,发现产生不同结论的原因。分层分析是敏感性分析最常用的方法。我们根据实验方法的不同进行了分层分析。

2. 偏倚:Meta 分析中偏倚主要有发表偏倚和查询偏倚。为降低发表偏倚,本研究通过多种途径(包括微机检索、手工检索和文献追溯)尽可能全面收集有关文献。对于重复发表的文献,一律剔除其中的短篇文献,使重复发表偏倚得以控制。选择偏倚、信息偏倚、混杂偏倚均可存在于病例对照研究中,如果原始的文献存在此种偏倚,Meta 分析是不可能消除这种偏倚的。前瞻性的病例对照研究即巢式病例对照研究可以有效地减少选择偏倚、信息偏倚;匹配是减少混杂偏倚的一个重要手段,本文纳入的大多数文献对年龄、性别、取血样日期进行了匹配。

3. IGF-1:由于 IGFBP-3 为其主要的结合蛋白,IGFBP-3 水平可以影响 IGF-1 和 大 肠 癌 的 关 系,因此我们采用的是经过 IGFBP-3 调整的 OR 值。综合各个研究结果,IGF-1 水平增高是大肠癌发病的危险因子,但其 OR 值不高($OR = 1.56, 95\% CI: 1.14 \sim 2.13$),提示其为弱相关。各研究之间具有同质性,但是由于 IGFBP-3 水平可以影响 IGF-1 和 大 肠 癌 的 关 系,而 IGFBP-3 水平可能与实验方法有关,因此对 IGF-1 亦进行了分层分析,结果显示用 ELISA 法测量的 IGFBP-3 值调整的 IGF-1 之合并 OR 值大于 IRMA 法。

4. IGFBP-3:有关 IGFBP-3 与 大 肠 癌 关 系 的 各 个 研究之间具有明显的异质性。按照实验方法的不同分层后发现,无论是 IRMA 还是 ELISA,各层内部具有很好的同质性。IRMA 层的合并 $OR > 1$,而 ELISA 层的合并 $OR < 1$ 。Kaaks 等^[12]假设各研究结果不同是因为 IRMA、ELISA 法的特异度不同而引起的,在上述报道中,采用 ELISA 法重新测量了 IGFBP-3,得到的 OR 值较 IRMA 法有所降低,但未

逆转 OR 值,部分证实了该假设。本次 Meta 分析结果发现:ELISA 层的合并 OR 值小于 IRMA 层,初步证实了 Kaaks 等的假设,即:有关 IGFBP-3 与 大 肠 癌 关 系 的 各 研 究 之 间 的 异 质 性 是 由 实 验 方 法 不 同 而 引 起 的,但 该 结 论 尚 需 要 大 样 本 且 同 时 用 两 种 方 法 进 行 测 量 的 研 究 来 进 一 步 证 实。

5. 本研究的意义:明确血清 IGF-1、IGFBP-3 水平和大肠癌的关系,对于大肠癌的预防(如高危人群识别和化学预防等)、早期诊断及临床治疗(如治疗方案选择及疗效判断)具有重要意义。

参 考 文 献

- 1 Bustin SA, Jenkins PJ. The growth hormone-insulin-like growth factor-1 axis and colorectal cancer. *Trends Mol Med*, 2001, 7: 447-454.
- 2 Ma J, Giovannucci E, Pollak M, et al. Milk intake, circulating levels of insulin-like growth factor-1, and risk of colorectal cancer in men. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93: 1330-1336.
- 3 王家良,刘鸣,主编.循证医学.北京:人民卫生出版社,2001. 177-188.
- 4 Probst-Hensch NM, Yuan JM, Stanczyk FZ, et al. IGF-1, IGF-2 and IGFBP-3 in prediagnostic serum; association with colorectal cancer in a cohort of Chinese men in Shanghai. *Br J Cancer*, 2001, 85: 1695-1699.
- 5 Palmqvist R, Hallmans G, Rinaldi S, et al. Plasma insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein-3, and risk of colorectal cancer: a prospective study in northern Sweden. *Gut*, 2002, 50: 642-646.
- 6 Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91: 620-625.
- 7 Kaaks R, Toniolo P, Akhmedkhanov A, et al. Serum C-peptide, insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF-binding proteins, and colorectal cancer risk in women. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92: 1592-1600.
- 8 Manousos O, Souglakos J, Bosetti C, et al. IGF-1 and IGF-2 in relation to colorectal cancer. *Int J Cancer*, 1999, 83: 15-17.
- 9 Giovannucci E, Pollak MN, Platz EA, et al. A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000, 9: 345-349.
- 10 Nomura AM, Stemmermann GN, Lee J, et al. Serum insulin-like growth factor-1 and subsequent risk of colorectal cancer among Japanese-American men. *Am J Epidemiol*, 2003, 158: 424-431.
- 11 Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Plasma insulin-like growth factor-1 and prostate cancer risk: a prospective study. *Science*, 1998, 279: 563-566.
- 12 Kaaks R, Rinaldi S, Lukanova A, et al. A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, 10: 1103-1104.

(收稿日期:2004-05-26)

(本文编辑:张林东)