

# 血浆纤维蛋白表达水平与肾细胞癌风险相关性的 Meta 分析



胥芸芸<sup>1</sup>, 翟振兴<sup>2</sup>, 李桂香<sup>1</sup>

1. 兰州大学第二医院伽马刀治疗科(兰州 730030)  
2. 兰州大学第二医院泌尿外科研究所(兰州 730030)

**【摘要】** 目的 系统评价血浆纤维蛋白原表达水平与肾细胞癌患者临床病理特点及预后的相关性。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library (2016 年 5 期)、CNKI、CBM 和 WanFang Data 数据库, 搜集血浆纤维蛋白原表达水平与肾癌风险相关性的队列研究, 检索时限均为建库至 2016 年 5 月。由 2 名研究员独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 使用 RevMan 5.3 软件对数据进行 Meta 分析。结果 共纳入 7 个队列研究, 共 3 744 例患者。Meta 分析结果显示: 血浆纤维蛋白原低表达组的肾细胞癌患者在总生存率 [HR=2.13, 95%CI (1.74, 2.61),  $P<0.000\ 01$ ]、肿瘤特异性生存率 [HR=3.12, 95%CI (2.19, 4.44),  $P<0.000\ 01$ ] 方面均显著高于高表达组。亚组分析结果显示, 血浆纤维蛋白原的表达水平在 TNM 临床分期 III ~ IV 期明显高于 I ~ II 期 [OR=0.27, 95%CI (0.13, 0.55),  $P=0.000\ 3$ ], 在 Fuhrman 病理分级 G3+G4 期明显高于 G1+G2 期 [OR=0.49, 95%CI (0.40, 0.59),  $P<0.000\ 01$ ], 且差异均有统计学意义; 但表达水平在性别上无差异 [OR=0.85, 95%CI (0.69, 1.05),  $P=0.14$ ]。结论 现有证据表明, 血浆纤维蛋白原的表达水平与肾细胞癌患者临床病理和预后具有明显相关性。受纳入研究数量和质量的限制, 以上结论仍需进一步开展更多高质量的研究加以验证。

**【关键词】** 血浆纤维蛋白原; 肾细胞癌; Meta 分析; 队列研究

## Correlation between plasma fibrinogen level and renal cell carcinoma risk: a meta-analysis

XU Yunyun<sup>1</sup>, ZHAI Zhenxing<sup>2</sup>, LI Guixiang<sup>1</sup>

1. Department of Gamma Knife Treatment, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, 730030, P.R.China  
2. Institute of Urology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, 730030, P.R.China  
Corresponding author: LI Guixiang, Email: lgx.doctor007@163.com

**【Abstract】** **Objective** To systematically review the prognostic and clinicopathological value of plasma fibrinogen in renal cell carcinoma (RCC). **Methods** An electronic search of the PubMed, EMbase, The Cochrane Library (Issue 5, 2016), CNKI, CBM and WanFang Data databases were searched to collect cohort studies about the prognostic value of plasma fibrinogen in RCC from inception to May 2016. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Then meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 3 744 patients with RCC from 7 cohort studies were included. The results of meta-analysis showed that the lower plasma fibrinogen expression group was superior to the higher expression group in overall survival (HR=2.13, 95%CI 1.74 to 2.61,  $P<0.000\ 001$ ) and cancer-specific survival (HR=3.12, 95%CI 2.19 to 4.44,  $P<0.000\ 001$ ). Subgroup analysis showed that plasma fibrinogen expression was higher in stage III to IV than stage I to II (OR=0.27, 95%CI 0.13 to 0.55,  $P=0.000\ 3$ ) and was higher in Fuhrman grading G3+G4 than grading G1+G2 (OR=0.49, 95%CI 0.40 to 0.59,  $P<0.000\ 01$ ). However, the level of plasma fibrinogen was not found to be associated with gender (OR=0.85, 95%CI 0.69 to 1.05,  $P=0.14$ ). **Conclusion** Current evidence shows plasma fibrinogen expression is associated with the prognostic and clinicopathological value of RCC. Due to limited quantity and quality of included studies, the above conclusions are still needed to verify by more high quality studies.

DOI: 10.7507/1672-2531.201606076

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81402122)

通信作者: 李桂香, Email: lgx.doctor007@163.com

【Key words】 Plasma fibrinogen; Renal cell carcinoma; Meta-analysis; Cohort study

肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 又称肾癌, 是泌尿系肿瘤中最常见的恶性肿瘤之一, 占成人恶性肿瘤的 3%<sup>[1,2]</sup>。大约 25%~30% 的肾癌患者在初次诊断时已经发生了转移, 转移性肾癌患者的五年生存率仅为 10%<sup>[3,4]</sup>。肾癌对放化疗、免疫治疗不敏感, 晚期转移性肾癌患者难以进行手术治疗, 如何有效治疗肾癌一直是困扰临床医生的难题。所以进一步探索肾癌发生、发展的生物学机制, 寻找一些新的生物标志物对于肾癌的诊断和治疗意义重大。

血浆纤维蛋白原是一种急性期反应蛋白, 是凝血过程中的重要蛋白。血浆纤维蛋白原受到机体感染和炎症反应影响, 并与细胞的粘附、增殖、运动及血液凝固密切相关<sup>[5]</sup>。现有证据显示多种恶性肿瘤中普遍存在较高水平的血浆纤维蛋白原, 且伴随着肿瘤的临床分期越高, 血浆纤维蛋白原的表达水平越高<sup>[6-9]</sup>。近年来也有众多学者研究了血浆纤维蛋白原表达对肾细胞癌预后的影响。但其研究结果一直存在分歧。为此, 本研究对已发表的相关研究进行了系统评价, 以期进一步明确血浆纤维蛋白原表达水平与肾细胞癌的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

**1.1.1 研究类型** 国内外发表的血浆纤维蛋白原的表达水平与肾细胞癌患者临床病理及预后相关的队列研究。

**1.1.2 研究对象** 病理确诊为肾细胞癌的患者, 且具有完整的确诊资料。

**1.1.3 暴露因素** 血浆纤维蛋白原水平为暴露因素, 结果判读根据原始文献的临界值进行区分。

**1.1.4 结局指标** 血浆纤维蛋白原的表达水平; 肾细胞癌总生存率 (overall survival, OS); 肿瘤特异性生存率 (cancer-specific survival, CSS)。

**1.1.5 排除标准** ① 病例诊断不明确及未能提供病例及正常对照来源; ② 来源于同一人群的不同研究报告; ③ 重复的报告、质量较差或存在数据雷同等无法利用的文献; ④ 无法提取原始数据的文献。

### 1.2 检索策略

计算机检索 The Cochrane Library (2016 年 5 期)、PubMed、EMbase、CNKI、CBM 和 WanFang Data 数据库, 搜集血浆纤维蛋白原表达与肾癌相关

的队列研究, 检索时限均为建库至 2016 年 5 月。此外, 追溯纳入研究的参考文献, 以补充获取相关文献。检索采用主题词与自由词相结合的方式, 英文检索词包括: plasma fibrinogen、renal cell cancer、clinical、pathological、prognosis 等。中文检索词包括: 血浆纤维蛋白原、纤维蛋白原、肾癌、肾细胞癌、临床分期、病理分级、预后等。以 PubMed 为例, 其具体检索方法见框 1。

### 1.3 文献筛选、资料提取与偏倚风险评价

由 2 名研究员独立地进行文献筛选、资料提取并交叉核对, 若遇分歧, 则讨论解决或征得第 3 位研究员的意见后再确定是否纳入。资料提取的主要内容包括: ① 纳入研究的基本信息: 第一作者、发表年份、来源地; ② 纳入对象的基本特征: 年龄、例数、随访时间等; ③ 偏倚风险评价的关键因素; ④ 结局指标和结果测量数据。采用 NOS 量表对纳入研究的偏倚风险进行评价。

### 1.4 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行数据分析。本研究以 OR 和 HR 为效应指标, 同时给出其点估计值及 95%CI。纳入研究间的异质性采用  $\chi^2$  检验 (检验水准为  $\alpha=0.1$ ), 并结合  $I^2$  定量判断异质性的程度。若各研究结果间不存在统计学异质性, 则使用固定效

框 1 PubMed 检索策略

```
#1 renal cancer
#2 renal cell cancer
#3 kidney cancer
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 renal neoplasm
#6 kidney neoplasm
#7 #6 OR #5
#8 renal carcinoma
#9 carcinoma of kidney
#10 #8 OR #9
#11 renal clear cell carcinoma
#12 clear cell carcinoma of kidney
#13 #11 OR #12
#14 #4 AND #7 AND #10 AND #13
#15 plasma fibrinogen
#16 fibrinogen
#17 #14 AND (#15 OR #16)
```

应模型进行 Meta 分析；若各研究结果间存在统计学异质性，则进一步分析异质性的来源，并在排除明显临床异质性的因素后，采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析的检验标准设为  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检共获得相关文献 51 篇，经过逐层筛选后，最终纳入 7 个队列研究<sup>[10-16]</sup>。其中 3 个研究<sup>[14-16]</sup>报道血浆纤维蛋白原与肾癌临床病理特点之间的关系。6 个研究<sup>[10-14, 16]</sup>提供了 OS 数据，4 个研究<sup>[11, 12, 15, 16]</sup>提供了 CSS 数据。文献筛选的流程及结果详见图 1。

### 2.2 纳入研究的基本特征和偏倚风险评价

纳入研究的基本特征详见表 1，偏倚风险的评价结果详见表 2。

### 2.3 Meta 分析结果

**2.3.1 OS** 6 个研究<sup>[10-14, 16]</sup>报道了血浆纤维蛋白原表达水平对肾癌患者 OS 的影响，包括 3 143 例肾癌患者。固定效应模型 Meta 分析的结果提示，血浆纤维蛋白原低表达组的 OS 明显高于高表达组 [HR=2.13, 95%CI (1.74, 2.61),  $P<0.000 01$ ] (图 2)。

**2.3.2 CSS** 4 个研究<sup>[11, 12, 15, 16]</sup>报道了血浆纤维蛋白

原表达水平对 CSS 的影响，包括 3 234 例肾癌患者。固定效应模型 Meta 分析结果显示，血浆纤维蛋白原低表达组的 CSS 明显高于高表达组 [HR=3.12, 95%CI (2.19, 4.44),  $P<0.000 01$ ] (图 3)。

**2.3.3 临床病理特征** 共 3 个研究<sup>[14-16]</sup>报告了肾癌不同临床分期、不同病理分级和不同性别的血浆纤维蛋白原表达水平。Meta 分析结果显示，临床 I ~ II 期的血浆纤维蛋白原表达水平明显低于临床 III ~ IV 期 [OR=0.27, 95%CI (0.13, 0.55),  $P=0.000 3$ ] (图 4)，肾癌 G1+G2 期血浆纤维蛋白原表达水平明显低于 G3+G4 期，差异均有统计学意义 [OR=0.49, 95%CI (0.40, 0.59),  $P<0.000 01$ ] (图 5)，但血浆纤维蛋白原表达水平在性别上无差异 [OR=0.85, 95%CI (0.69, 1.05),  $P=0.14$ ] (图 6)。

## 3 讨论

肿瘤的形成是由肿瘤的生长因子和宿主因素共同作用的结果。全身性炎症反应作为一个重要的宿主因子，是肿瘤形成的一个重要的危险因素<sup>[5,17,18]</sup>。已有研究表明高血浆纤维蛋白原水平能增加全身的炎症反应，进而促进肿瘤的进展。但实际情况尚未可知，因此，本研究通过系统评价的方式探讨血

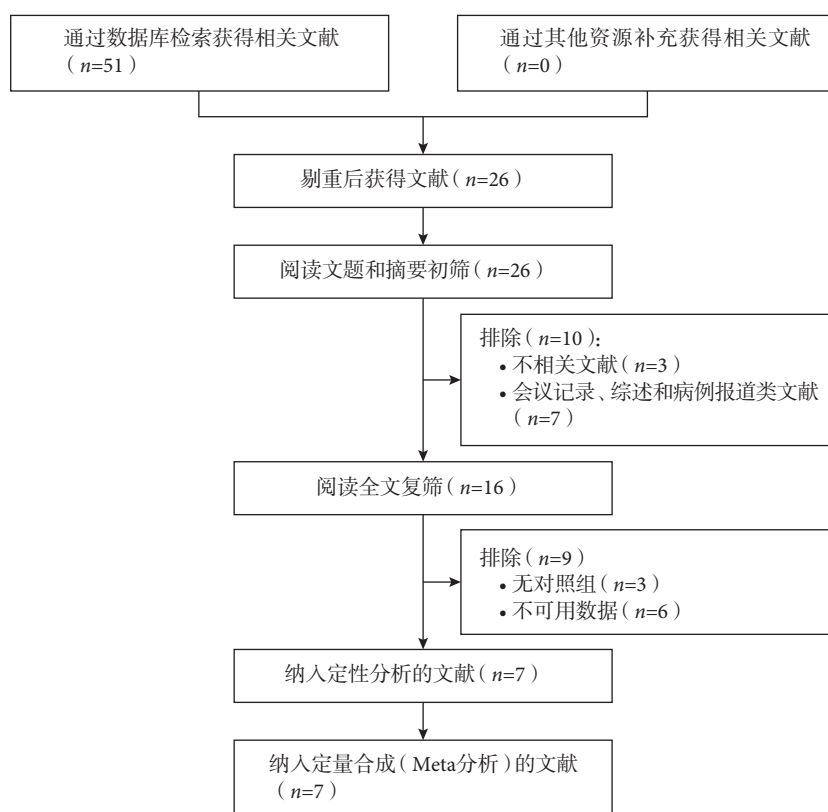


图 1 文献筛选流程及结果 \*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=25)、EMbase (n=6)、The Cochrane Library (n=0)、CBM (n=8)、CNKI (n=8)、WanFang Data (n=4)

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家	例数	男/女 (例)	截距指标 (mg/dl)	TNM 临床分期 ( I ~ II / III ~ IV )	Fuhrman 病理分级 (G1+G2/G3+G4)	中位随访 时间(月)	结局指标
Du 2013 <sup>[10]</sup>	中国	286	185/101	400	-	-	56	OS
Pichler 2013 <sup>[11]</sup>	澳大利亚	994	599/395	466	-	-	48.1 <sup>#</sup>	OS、CSS
Erdem 2014 <sup>[12]</sup>	土耳其	128	91/37	343	-	-	36.5	OS、CSS
Niedworok 2015 <sup>[13]</sup>	德国	98	61/37	281	-	-	36 <sup>#</sup>	OS
Sasaki 2015 <sup>[14]</sup>	日本	126	84/42	399	98/7	91/14	30.8	OS
Obata 2016 <sup>[15]</sup>	日本	601	467/134	420	538/63	514/87	74	CSS
Lee 2016 <sup>[16]</sup>	韩国	1 511	1 077/434	328	1 305/206	825/686	36	OS、CSS

-: 未报道; OS: 总生存率; CSS: 肿瘤特异性生存率; #: 平均随访时间。

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	总分(分)
Du 2013 <sup>[10]</sup>	1	1	0	1	2	1	1	1	8
Pichler 2013 <sup>[11]</sup>	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Erdem 2014 <sup>[12]</sup>	1	1	1	1	2	1	1	0	8
Niedworok 2015 <sup>[13]</sup>	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Sasaki 2015 <sup>[14]</sup>	1	1	1	1	0	1	1	1	9
Obata 2016 <sup>[15]</sup>	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Lee 2016 <sup>[16]</sup>	1	1	0	1	2	1	1	1	8

① 暴露队列具有代表性; ② 非暴露队列与暴露队列来自同一人群; ③ 暴露的确定具有可靠的记录; ④ 研究开始前没有研究对象发生结局事件(死亡); ⑤ 研究匹配了暴露组和非暴露组年龄因素; 研究控制了其他重要的混杂因素; ⑥ 结局事件的评估是独立、盲法; ⑦ 随访时间是否充分(例如>5年); ⑧ 随访的完整性。

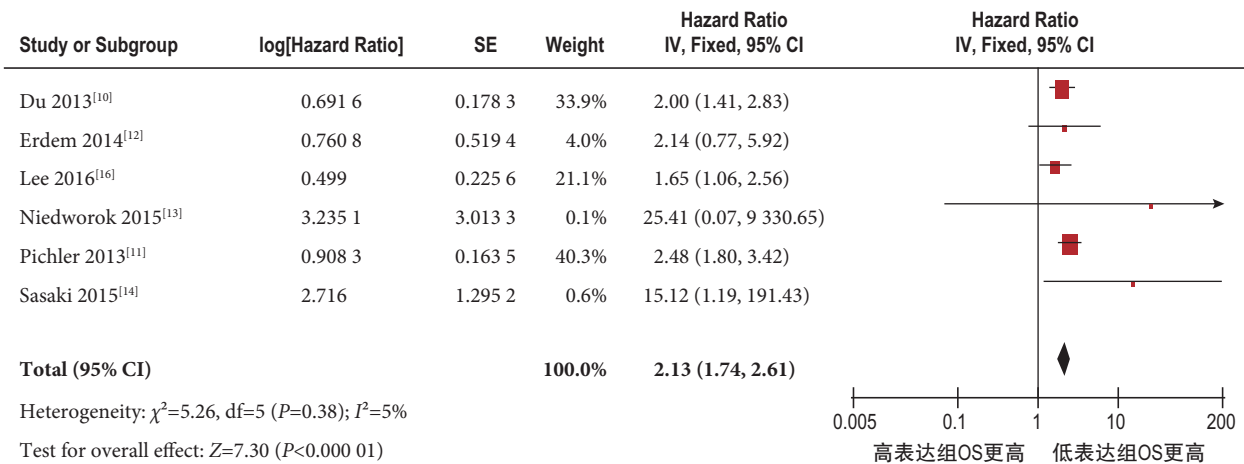


图 2 血浆纤维蛋白原表达水平与肾细胞癌 OS 关系的 Meta 分析

浆纤维蛋白原水平与肾癌预后及临床病理特征之间的关系,为以后肾癌的诊断及治疗提供更多客观的依据。

本研究共纳入 7 个队列研究,共 3 744 例患者。Meta 分析结果显示: ① 在肾癌中,伴随着血浆纤维蛋白原水平的增高,肾癌患者的总生存时间和肿瘤特异性生存时间明显缩短,提示不良预后。② 伴随着血浆纤维蛋白原水平的增高,肾癌患者的临床分期和病理分级明显提高,提示恶性程度增

高。③ 血浆纤维蛋白原水平与肾癌患者的性别无明显关系。这些结果预示了血浆纤维蛋白原水平可能是肾癌预后不良的指标。

纤维蛋白原可通过肿瘤细胞本身进而内源性合成<sup>[19]</sup>。它作为一种细胞外基质成分,可通过与血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子 2(FGF-2)和血小板衍生生长因子(PDGF)的结合进而调节癌细胞的生长<sup>[20-22]</sup>。同时纤维蛋白原也可以结合生长因子促进细胞粘附、增殖和转移,进而

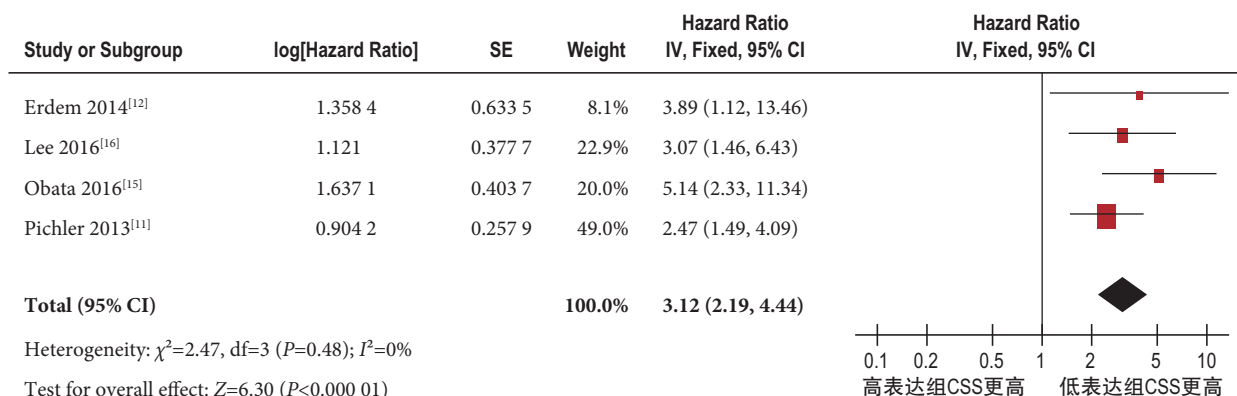


图3 血浆纤维蛋白原表达水平与肾细胞癌 CSS 关系的 Meta 分析

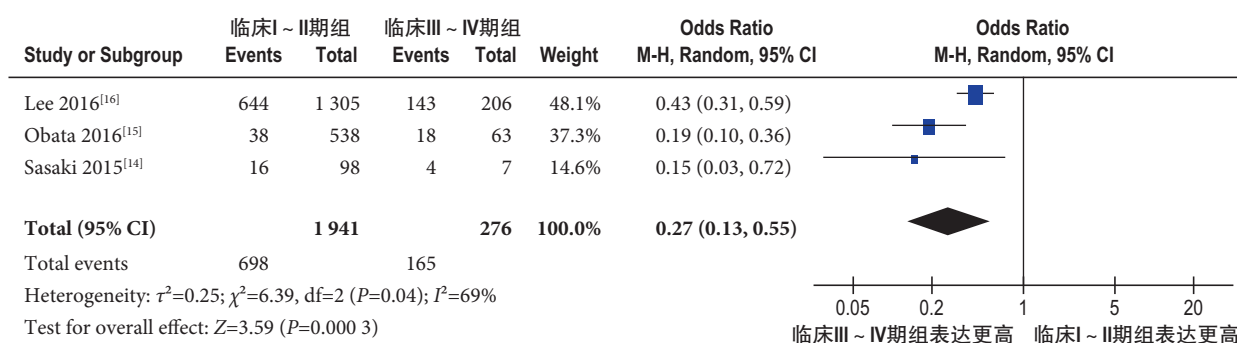


图4 肾细胞癌不同临床分期血浆纤维蛋白原表达比较的 Meta 分析

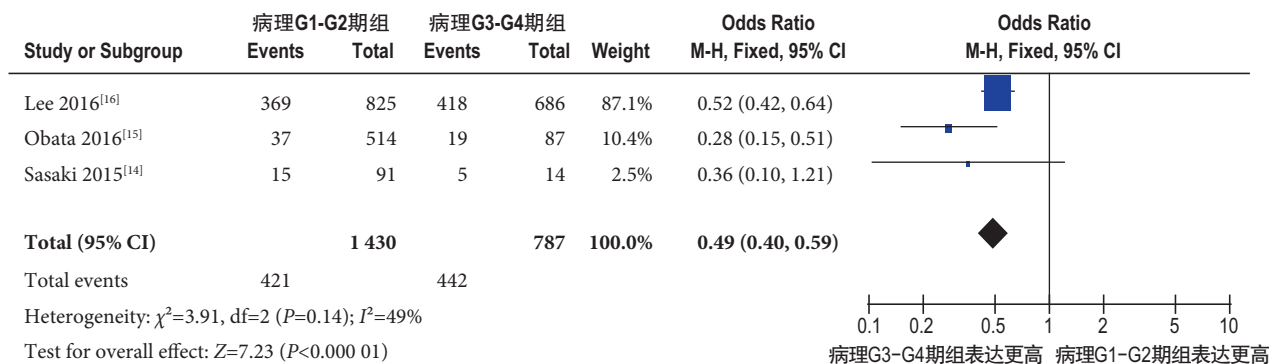


图5 肾细胞癌不同病理分级血浆纤维蛋白原表达比较的 Meta 分析

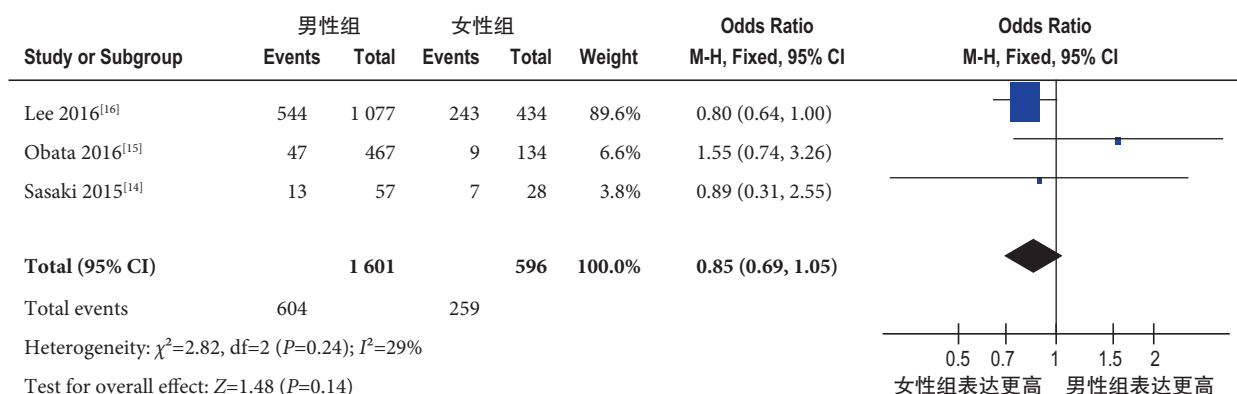


图6 肾细胞癌男性组与女性组血浆纤维蛋白原表达比较的 Meta 分析

促进肿瘤新生血管生成和肿瘤细胞的生长。纤维蛋白原促进血小板粘附到肿瘤细胞,血小板反过来也可引起更多的纤维蛋白原通过形成凝血酶凝集到周围肿瘤细胞的表面。两者相互促进,保护肿瘤细胞的自然杀伤细胞毒作用<sup>[23]</sup>。此外,通过使用细胞系模型研究发现,高度聚集的纤维蛋白可上调波形蛋白的表达,同时使上皮钙依赖蛋白表达下调,进而促进上皮细胞向间质细胞转化的发生,使癌细胞的侵袭和转移能力增强<sup>[24]</sup>。因此,肾细胞癌作为一种富含血管的恶性肿瘤,可能与高表达的血浆纤维蛋白原水平密切相关<sup>[11, 25, 26]</sup>。

本研究的局限性:①纳入的研究样本量较小,且纳入文献多为英文文献,这可能会影响本Meta分析结果的精确度和可靠性;②纳入研究的血浆纤维蛋白原的测定方法、结果的判读均存在一定差异,难以确保检测结果的同一性。另外,血浆纤维蛋白原截断值制定也不尽相同,也可能对Meta分析结果造成影响。

综上所述,血浆纤维蛋白原高表达提示RCC恶性程度更高的临床病理级别和不良预后,但与患者的性别无关。血浆纤维蛋白原的水平对于评估RCC患者的生存有一定的参考意义。受纳入研究样本数量和质量的限制,以上结论仍需进一步开展更多高质量研究加以验证。

#### 参考文献

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- 田跃军, 郭琦, 陈朝晖, 等. 缺氧诱导因子-1 $\alpha$  蛋白表达与肾细胞癌风险相关性的 Meta 分析. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(9): 1035-1041.
- Custodio S, Joaquim A, Peixoto V, *et al.* Metastatic renal cell carcinoma: the importance of immunohistochemistry in differential diagnosis. *Case Rep Oncol*, 2012, 5(1): 30-34.
- Eisengart LJ, MacVicar GR, Yang XJ. Predictors of response to targeted therapy in renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*, 2012, 136(5): 490-495.
- Palumbo JS, Degen JL. Mechanisms coupling the hemostatic system to colitis-associated cancer. *Thromb Res*, 2010, 125(Suppl 2): S39-43.
- Mei Y, Zhao S, Lu X, *et al.* Clinical and Prognostic Significance of Preoperative Plasma Fibrinogen Levels in Patients with Operable Breast Cancer. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146233.
- Tropan KT, Melchardt T, Wenzl K, *et al.* The clinical significance of fibrinogen plasma levels in patients with diffuse large B cell lymphoma. *J Clin Pathol*, 2016, 69(4): 326-330.
- Zhu LR, Li J, Chen P, *et al.* Clinical significance of plasma fibrinogen and D-dimer in predicting the chemotherapy efficacy and prognosis for small cell lung cancer patients. *Clin Transl Oncol*, 2016, 18(2): 178-188.
- Zhang D, Zhou X, Bao W, *et al.* Plasma fibrinogen levels are correlated with postoperative distant metastasis and prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 2015, 6(35): 38410-38420.
- Du J, Zheng JH, Chen XS, *et al.* High preoperative plasma fibrinogen is an independent predictor of distant metastasis and poor prognosis in renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*, 2013, 18(3): 517-523.
- Pichler M, Hutterer GC, Stojakovic T, *et al.* High plasma fibrinogen level represents an independent negative prognostic factor regarding cancer-specific, metastasis-free, as well as overall survival in a European cohort of non-metastatic renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer*, 2013, 109(5): 1123-1129.
- Erdem S, Amasyali AS, Aytac O, *et al.* Increased preoperative levels of plasma fibrinogen and D dimer in patients with renal cell carcinoma is associated with poor survival and adverse tumor characteristics. *Urol Oncol*, 2014, 32(7): 1031-1040.
- Niedworok C, Dorrenhaus B, Vom Dorp F, *et al.* Renal cell carcinoma and tumour thrombus in the inferior vena cava: clinical outcome of 98 consecutive patients and the prognostic value of preoperative parameters. *World J Urol*, 2015, 33(10): 1541-1552.
- Sasaki T, Onishi T. Pretherapeutic Plasma Fibrinogen Level is an Independent Survival Predictor in Renal Cell Carcinoma. *Oncol Res Treat*, 2015, 38(7-8): 374-378.
- Obata J, Tanaka N, Mizuno R, *et al.* Plasma fibrinogen level: An independent prognostic factor for disease-free survival and cancer-specific survival in patients with localized renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2016, 118(4): 598-603.
- Lee H, Lee SE, Byun SS, *et al.* Preoperative Plasma Fibrinogen Level as a Significant Prognostic Factor in Patients With Localized Renal Cell Carcinoma After Surgical Treatment. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(4): e2626.
- Lip GY, Chin BS, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol*, 2002, 3(1): 27-34.
- Son HJ, Park JW, Chang HJ, *et al.* Preoperative plasma hyperfibrinogenemia is predictive of poor prognosis in patients with nonmetastatic colon cancer. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(9): 2908-2913.
- Simpson-Haidaris PJ, Rybarczyk B. Tumors and fibrinogen. The role of fibrinogen as an extracellular matrix protein. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 936: 406-425.
- Sahni A, Francis CW. Vascular endothelial growth factor binds to fibrinogen and fibrin and stimulates endothelial cell proliferation. *Blood*, 2000, 96(12): 3772-3778.
- Sahni A, Simpson-Haidaris PJ, Sahni SK, *et al.* Fibrinogen synthesized by cancer cells augments the proliferative effect of fibroblast growth factor-2 (FGF-2). *J Thromb Haemost*, 2008, 6(1): 176-183.
- Witsch E, Sela M, Yarden Y. Roles for growth factors in cancer progression. *Physiology (Bethesda)*, 2010, 25(2): 85-101.
- Zheng S, Shen J, Jiao Y, *et al.* Platelets and fibrinogen facilitate each other in protecting tumor cells from natural killer cytotoxicity. *Cancer Sci*, 2009, 100(5): 859-865.
- Shu YJ, Weng H, Bao RF, *et al.* Clinical and prognostic significance

- of preoperative plasma hyperfibrinogenemia in gallbladder cancer patients following surgical resection: a retrospective and in vitro study. *BMC Cancer*, 2014, 566(14): 1-12.
- 25 Tsimafeyu IV, Demidov LV, Madzhuga AV, *et al.* Hypercoagulability as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 2009, 30(28): 1-8.
- 26 王燕, 赵玉玲, 曾红春, 等. 超声造影对肾脏恶性肿瘤诊断价值的 Meta 分析. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(10): 1206-1209.

收稿日期: 2016-06-21 修回日期: 2017-02-17  
本文编辑: 樊斯斯、张永刚