

• 论 著 •

miRNA-21 对食管癌诊断价值的 Meta 分析^{*}

支美苓,晏世荣,鲍依稀[△]

(重庆医科大学附属第二医院检验科,重庆 400010)

摘要:目的 评估微小 RNA-21(miRNA-21)对食管癌的诊断价值。方法 针对有关 miRNA-21 诊断食管癌的文献,进行数据库检索、手工查询。采用 QUADAS-2 软件对纳入的文献进行质量评价,采用 Meta-DiSc 软件对数据进行分析,并选择相应的效应模型计算汇总灵敏度、特异性、阳性似然比、阴性似然比、诊断优势比。结果 筛选获得 4 篇符合纳入及排除标准的文献,共涉及食管癌患者 202 例,健康者 124 例。miRNA-21 诊断食管癌的汇总灵敏度、特异度分别为 0.85、0.65,综合受试者工作特征曲线下面积为 0.817 4。结论 miRNA-21 作为诊断食管癌新指标,可用于食管癌的筛查及辅助诊断。

关键词:食管癌; 微小 RNA-21; 诊断**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2015.21.001**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2015)21-3077-04

Meta-analysis on value of miRNA-21 in diagnosing esophageal cancer^{*}

Zhi Meiling, Yan Shirong, Bao Yixi[△]

(Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To evaluate the performance of microRNA-21(miRNA-21) for the diagnosis of esophageal cancer. **Methods** Published literatures, investigating the diagnostic performance of miRNA-21 in esophageal cancer, were screened. QUADAS-2 software was used to evaluate the quality of related literatures. All analysis about relevant data was accomplished by using Meta-DiSc statistical software. The sensitivity, specificity, positive likelihood rate, negative likelihood rate and diagnostic odds ratio were pooled, using corresponding effects models. **Results** Four studies met the inclusion criteria, accumulating 202 esophageal cancer patients and 124 healthy controls. The summary estimates for miRNA-21 in the diagnosis of esophageal cancer were with diagnostic sensitivity of 0.85 and specificity of 0.65. The area under summary receiver operating characteristic curve was 0.817 4. **Conclusion**

miRNA-21 might be a novel biomarker for the diagnosis of esophageal cancer, and could be used for screening and auxiliary diagnosis of esophageal cancer.

Key words:esophageal cancer; microRNA-21; diagnosis

食管癌是常见消化道恶性肿瘤,随着医疗水平的提高,其病死率有所下降,但下降幅度并不明显。早期诊治对降低食管癌患者病死率十分重要。多项研究表明微小 RNA-21(miRNA-21)与食管癌的发生、发展密切相关^[1-3]。本研究对近期发表的关于 miRNA-21 对食管癌的诊断价值的随机对照试验文献进行了 Meta 分析,旨在为 miRNA-21 诊断食管癌提供循证依据。

1 材料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:(1)研究组中的患者对象为病理学检查确诊的食管癌患者;(2)对照组人群是无任何恶性肿瘤病史的成年人,可不排除合并良性消化道疾病者;(3)食管癌患者于治疗前采集外周血标本;(4)研究组和对照组受试对象例数均超过 40 例。(5)诊断性能评价指标必须包含灵敏度、特异度。排除标准:(1)综述、社论、个案报道、会议摘要等非实验研究型文献;(2)研究标本对象为病理组织;(3)动物实验;(4)重复发表。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 网络检索 Embase、PubMed、Cochrane Library、Google Scholar、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据

库等,截止时间为 2014 年 12 月。检索词包括“esophageal”、“microRNA-21”、“食管癌”、“微小 RNA21”、“cancer”、“diagnosis”、“serum”、“salivary”、“plasma”、“食管癌”、“诊断”等。

1.2.2 资料提取 根据纳入及排除标准,由 2 名评价者独立筛选文献,通过数据库检索、联系作者等方式获取文献全文。2 名评价者各自独立进行文献质量评价、提取数据后,互相交叉核对,确保数据的提取质量。资料提取主要内容包括:发表年份、发表国家、标本类型、患者及对照组人群例数、肿瘤分期、cut-off 值及四格表数据。

1.2.3 文献质量评价 采用 QUADAS-2 软件,从 4 个方面对文献进行质量评价,偏倚风险分别 3 类,即高、不清楚和低。由 2 人独立进行文献质量评价,意见不一致时通过与相关专家讨论解决。

1.3 统计学处理 采用 Meta-DiSc 软件进行 Meta 分析。用 I^2 统计量进行各研究间的异质性检验,低于 25% 判为异质性较小,25%~50% 判为中度异质性,大于 50% 判为高度异质性。若各研究间不存在异质性,采用固定效应模型进行效应量的合并,反之则采用随机效应模型进行合并。绘制综合受试者工作特征曲线(SROC 曲线),计算曲线下面积(AUC)及 Q 指

^{*} 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81274144、81473388)。

作者简介:支美苓,女,在读研究生,主要从事肿瘤标志物研究。

[△] 通讯作者,E-mail:yixiba@163.com。

数。以 $P < 0.05$ 为比较差异和分析参数有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献检索结果 最初检出文献 134 篇, 按相关标准筛选后, 最终纳入文献 4 篇^[4-7]。文献筛选流程见图 1。4 篇文献共纳入食管癌患者 202 例, 健康者 124 例。纳入文献基本特征见表 1。

2.2 质量评价结果 采用 QUADAS-2 软件对纳入的 4 篇文献进行质量评价, 结果见图 2(见《国际检验医学杂志》网站“论文附件”)。

2.3 Meta 分析结果 诊断阈值检测结果为 Spearman 相关系数 0.400($P = 0.600$), 表明各研究结果间不存在阈值效应。Q 检验提示入选研究间不存在除外阈值效应的其他异质性来源($\chi^2 = 2.11, P = 0.550, I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析中的效应量的合并。汇总灵敏度为 0.85, 95% 置信区间(95%CI): 0.79~0.89, 见图 3; 特异度为 0.65(95%CI: 0.55~0.73), 见图 4; 阳性似然比(PLR)为 2.31(95%CI: 1.81~2.96), 见图 5; 阴性似然比(NLR)为 0.26(95%CI: 0.19~0.37), 见图 6; 诊断优势比(DOR)为 9.12(95%CI:

5.51~15.10), 见图 7; SROC 曲线 AUC 为 0.8174, 见图 8。

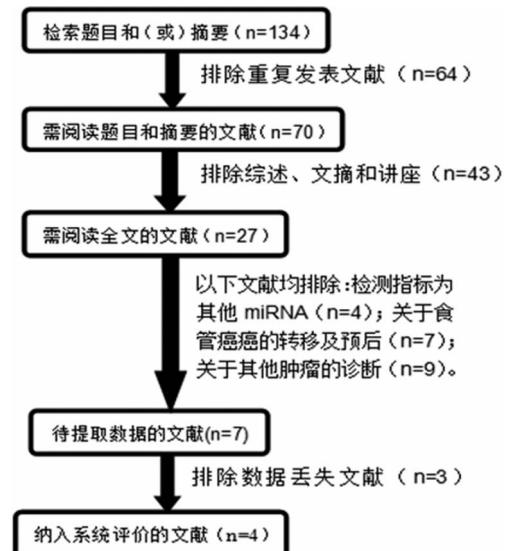


图 1 文献筛选流程

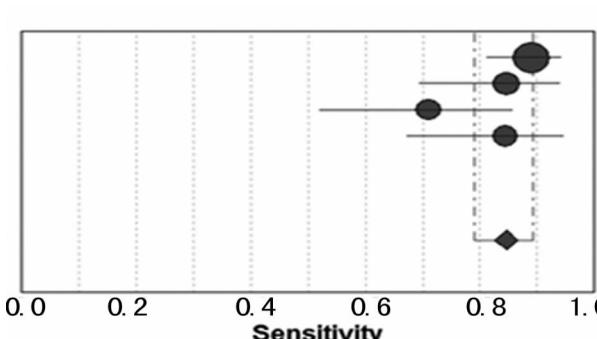


图 3 miRNA-21 诊断食管癌的灵敏度森林图

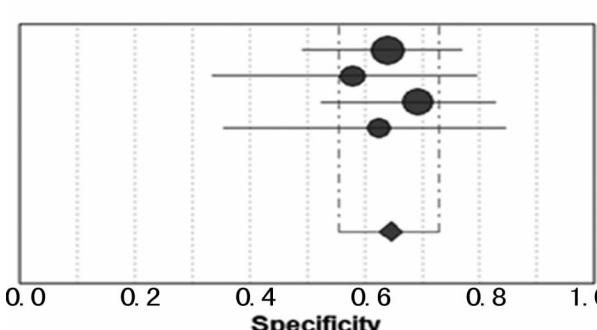


图 4 miRNA-21 诊断食管癌的特异度森林图

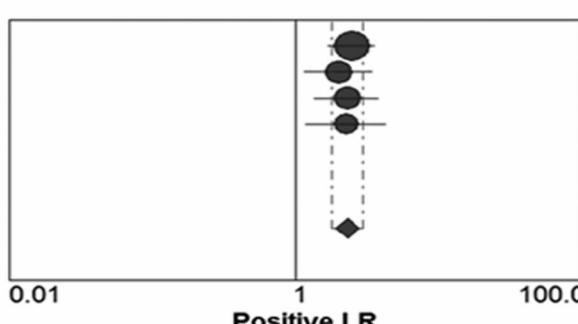


图 5 miRNA-21 诊断食管癌的 PLR 森林图

Sensitivity (95% CI)		
叶敏华等	2014年	0.89 (0.81 - 0.94)
Zijun Xie 等	2013年	0.85 (0.69 - 0.94)
Bing Wang 等	2012年	0.71 (0.52 - 0.86)
Gang Chen 等	2012年	0.84 (0.67 - 0.95)

Pooled Sensitivity = 0.85 (0.79 to 0.89)
Chi-square = 5.30; df = 3 ($p = 0.1508$)
Inconsistency (I^2 -square) = 43.4 %

Specificity (95% CI)		
叶敏华等	2014年	0.64 (0.49 - 0.77)
Zijun Xie 等	2013年	0.58 (0.33 - 0.80)
Bing Wang 等	2012年	0.69 (0.52 - 0.83)
Gang Chen 等	2012年	0.63 (0.35 - 0.85)

Pooled Specificity = 0.65 (0.55 to 0.73)
Chi-square = 0.78; df = 3 ($p = 0.8551$)
Inconsistency (I^2 -square) = 0.0 %

Positive LR (95% CI)		
叶敏华等	2014年	2.47 (1.70 - 3.60)
Zijun Xie 等	2013年	2.01 (1.17 - 3.46)
Bing Wang 等	2012年	2.31 (1.37 - 3.89)
Gang Chen 等	2012年	2.25 (1.17 - 4.31)

Fixed Effects Model
Pooled Positive LR = 2.31 (1.81 to 2.96)
Cochran-Q = 0.38; df = 3 ($p = 0.9435$)
Inconsistency (I^2 -square) = 0.0 %

表 1 纳入文献的基本特征

发表时间(年)	发表国家	标本类型	患者例数/对照组例数(n/n)	真阳性(n)	假阳性(n)	假阴性(n)	真阴性(n)
2014	中国	唾液	100/50	89	18	11	32
2013	美国	唾液	39/19	33	8	6	11
2012	德国	血液	31/39	22	12	9	27
2012	泰国	唾液	32/16	27	6	5	10



图 6 miRNA-21 诊断食管癌的 NLR 森林图

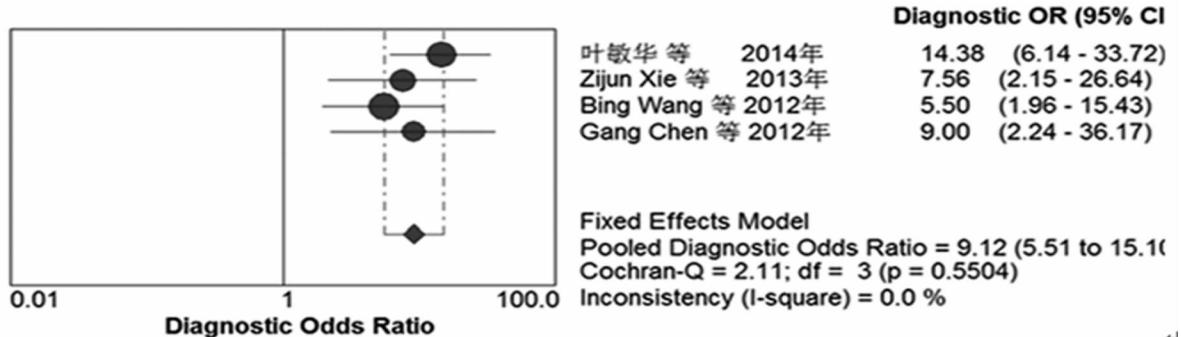


图 7 miRNA-21 诊断食管癌的 DOR 森林图

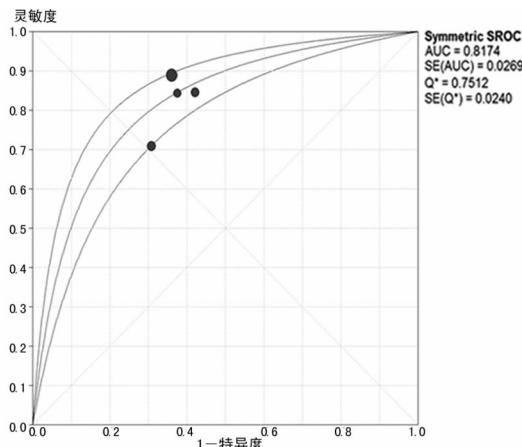


图 8 miRNA-21 诊断食管癌的 SROC 曲线

3 讨 论

微小 RNA(miRNAs)广泛存在于真核生物中,是一类内源性表达的非编码单链小分子 RNA,由 19~25 个核苷酸组成。miRNAs 不编码蛋白,但可通过与靶基因序列的特异性相互作用,在转录后或翻译水平调节相关基因的表达,在肿瘤发生、发展及转移等过程中具有重要作用^[8]。与传统血清学标志物相比,miRNAs 在诊断食管癌方面具有较多优势。首先,miRNAs 具有高度稳定的特点。有研究表明,miRNAs 在血清中的表达极为稳定,即便予以反复冻融、极端 pH 处理及 RNA 酶处理后,其完整性几乎不会发生改变^[9]。其次,miRNAs 的

表达具有一定的组织特异性,并且随细胞分化程度的不同而有所差异^[10-11]。第三,miRNAs 广泛存在于人体多种体液中,检测较为方便。

本研究结果显示,作为食管癌的诊断性指标,miRNA-21 的汇总灵敏度为 0.85(95%CI:0.79~0.89),特异度为 0.65(95%CI:0.55~0.73),说明较某些肿瘤标志物具有更高的诊断灵敏度及特异度。DOR 是结合灵敏度和特异度综合分析诊断性试验准确度的指标^[12-18]。DOR 取值范围为 0 至无穷大,DOR 值越大,诊断精确性越好;DOR 为 1.0 时,提示诊断性试验不能区分疾病与健康状态。在本研究中,DOR 值为 9.12(95%CI:5.51~15.10),说明 miRNA-21 对食管癌具有一定诊断价值。SROC 曲线 AUC 是另一个评估诊断性试验总体精确性的指标,取值范围为 0~1;SROC 曲线 AUC 为 0.5 时,提示诊断性试验毫无意义。本研究中,SROC 曲线 AUC 为 0.8174,表明 miRNA-21 可用于食管癌的诊断。相对于 DOR 与 AUC 而言,PLR、NLR 的意义更为明确。本研究中,PLR 为 2.31(95%CI:1.81~2.96),提示食管癌患者 miRNA-21 阳性率为未患食管癌人群的近 3 倍;NLR 为 0.26(95%CI:0.19~0.37),提示可能 26% 的未患食管癌人群 miRNA-21 表现为阳性。总之,miRNA-21 可作为诊断食管癌的肿瘤标志物,协助提高食管癌的早期诊断率。

本系统评价存在一些局限性。首先,因 miRNA-21 对食管癌的诊断价值研究始于近几年,相关研究报道较少,导致可纳

入的文献数量较少。其次,本研究纳入的文献限定为中、英文文献,有可能因国家及地域限制,引起相关文献的缺失,造成部分文献无法纳入本研究。

综上所述,miRNA-21 作为潜在的食管癌筛查及辅助诊断指标,具有非侵入性检测、标本稳定及操作方便等优点,未来可进行较大规模的研究,为其在临床中的应用提供更为强大的理论依据。

参考文献

- [1] Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, et al. Detection of elevated levels of tumour associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Br J Haematol, 2008, 141(4): 672-675.
- [2] Cai EH, Gao YX, Wei ZZ, et al. Serum miR-21 expression in human esophageal squamous cell carcinomas[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(4): 1563-1567.
- [3] Komatsu S, Ichikawa D, Takeshita H, et al. Circulating microRNAs in plasma of patients with oesophageal squamous cell carcinoma[J]. Br J Cancer, 2011, 105(1): 104-111.
- [4] 叶敏华,叶鹏辉,张伟珠,等.唾液与血浆微小 RNA-21 对早期 EC 的诊断价值[J].南方医科大学学报,2014,24(6):885-889.
- [5] Xie Z, Chen G, Zhang X, et al. Salivary microRNAs as promising biomarkers for detection of esophageal cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e57502.
- [6] Wang B, Zhang Q. The expression and clinical significance of circulating microRNA-21 in serum of five solid tumors[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138(10): 1659-1666.
- [7] Xie ZJ, Chen G, Zhang XC, et al. Saliva supernatant miR-21: a novel potential biomarker for esophageal cancer detection[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(12): 6145-6149.
- [8] Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay[J]. Nat Rev Genet, 2010, 11(9): 597-610.
- [9] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(30): 10513-10518.
- [10] Hanson EK, Lubenow H, Ballantyne J, et al. Identification of forensically relevant body fluids using a panel of differentially expressed microRNAs[J]. Anal Biochem, 2009, 387(2): 303-314.
- [11] Etheridge A, Lee I, Hood L, et al. Extracellular microRNA: a new source of biomarkers[J]. Mutat Res, 2011, 717(1/2): 85-90.
- [12] Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, et al. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance[J]. J Clin Epidemiol, 2003, 56(11): 1129-1135.
- [13] 吴磊,查云飞,陈文,等.超声造影诊断肾囊性病变价值的 Meta 分析[J].中国临床医学影像杂志,2013,24(11):780-783.
- [14] 陈建林,黄锦洲,陈展泽. TnI 与 TnT 在急性心肌梗死中诊断价值比较[J].现代诊断与治疗,2013,24(11):2529-2529.
- [15] 廖雯斐,王红玲,李婷,等.聚合酶链反应和酶联免疫法对艰难梭菌感染诊断意义的 Meta 分析[J].武汉大学学报:医学版,2013, 34(6): 956-959.
- [16] 陈超,黄勇,成远,等. MOC-31 在鉴别良恶性浆膜腔积液中诊断价值的 Meta 分析[J]. 临床肿瘤学杂志,2013, 18(7): 603-607.
- [17] 刘泓键,刘朝东,魏文涛,等. 血清胱抑素 C 对 2 型糖尿病肾病诊断价值的 meta 分析[J]. 中国现代医学杂志,2013, 23(27): 40-46.
- [18] 蒙延海,常谦,王水云,等.术前 B 型利钠肽水平预测冠状动脉旁路移植术后新发心房颤动准确性的系统评价[J].中国胸心血管外科临床杂志,2013, 13(4): 381-386.

(收稿日期:2015-06-08)

专家共议维生素 D 产前筛查,全面关注母婴健康

日前在“维生素 D 妇幼专家沙龙”上,北京积水潭医院妇产科张岩教授和郑州市妇幼保健医院妇产科张富青教授基于当前中国人群 Vit D 缺乏现状,就妊娠期妇女 Vit D 筛查及其对母婴健康的重要意义展开了讨论。

Vit D 缺乏一直被认为是糖耐受不良的重要风险因素,孕妇缺乏 Vit D 会对自身骨代谢系统产生不良影响。妊娠期腰椎骨密度较孕前降低 1.53%,骨吸收增加导致负钙平衡,致使骨丢失。Vit D 水平维持在正常范围内,即血清 25(OH)D 浓度为 20~35 ng/mL,钙吸收率可提高 65%,母体孕期补充 Vit D 可帮助提高新生儿腰椎骨密度,减少低出生体重儿发生率。

国外研究证实,妊娠期妇女 Vit D 缺乏还将导致新生儿延迟性低血钙,增加子代早年 I 型糖尿病等,甚至一定程度加大儿童语言障碍发生风险。张岩教授和张富青教授共同指出:“为确保母婴健康,产前 Vit D 筛查亟需加强普及。”国际上,美国妇产科医师学会、澳大利亚和新西兰骨与矿物学会、加拿大儿科协会、美国内分泌协会等众多权威指南均推荐,将 Vit D 检测用于 Vit D 缺乏高风险孕妇或所有孕妇筛查。

2008 年中华医学会儿科学分会《维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议》指出,如有条件,孕妇妊娠后 3 个月应检测血液 Vit D 浓度。此外,建议按照儿童保健体检要求进行儿童 Vit D 检测。目前国内无官方 Vit D 判读指南,较主流的判读标准推荐孕妇血清(25-OH)D \geqslant 20 ng/mL;在夏季末应 \geqslant 30 ng/mL,才能在冬季和春季维持血清(25-OH)D \geqslant 20 ng/mL。

准确度、精密度和灵敏度是 Vit D 检测手段的重要评估标准。检验医学溯源联合委员会将液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)认定为 Vit D 检测“金标准”,但不适用于临床大批量标本,目前临床多用免疫化学发光方法。

罗氏诊断 Elecsys® 总维生素 D 检测采用电化学发光免疫分析法(ECLIA),是已进行 LC-MS/MS 标准化的检测方法,与 LC-MS/MS 检测结果一致性高,可追溯至美国国家标准与技术研究院(NIST)标准参考材料,只需一管血,27 分钟就能提供检测结果,为临床医生提供快速可靠的检测结果,适合常规临床实验室。