

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.04.012

· 临床研究 ·

miR-29 家族对恶性肿瘤诊断价值的 Meta 分析

王志鹏^a, 邓利红^b, 潘雄峰^a, 吴小丽^a, 刘爱忠^a (中南大学湘雅公共卫生学院 a. 流行病学与卫生统计学系; b. 劳动卫生与环境卫生学系, 湖南长沙 410078)

[摘要] **目的:** 准确评价微小 RNA-29(miRNA-29)对恶性肿瘤的诊断价值。**方法:** 检索 3 个英文数据库 PubMed、Embase 和 Web of Science 以及 2 个中文数据库中国知网(CNKI)和万方数据(Wanfang Data), 检索自各数据库建立时间起至 2018 年 9 月 15 日 miRNA-29 的文献资料, 检索词包括 miRNA-29(miR-29)、肿瘤、癌、血清、血浆、诊断、tumor、cancer、carcinoma、serum、plasma、diagnosis 等, 用诊断准确性研究的质量评价-2(QUADAS-2)工具对纳入文献进行质量控制, 用 Stata12.0 统计学软件计算合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比及诊断比值比, 采用 Meta 回归分析及亚组分析探究异质性来源。**结果:** 从 1 172 篇与肿瘤、miR-29 相关的文献中筛选出 20 篇文献, 其合并灵敏度为 0.76(95%CI: 0.68~0.83), 合并特异度为 0.83(95%CI: 0.74~0.89), 合并阳性似然比(PLR)为 4.5(95%CI: 2.70~7.40), 合并阴性似然比(NLR)为 0.28(95%CI: 0.20~0.41), 诊断优势比(DOR)为 16(95%CI: 7~35), 受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.86(95%CI: 0.83~0.89)。血浆标本的合并特异度显著高于血清标本($P<0.01$)。miR-29 对乳腺癌、胰腺癌诊断价值较高(DOR=101.52, 11.22), 对结直肠癌、非小细胞性肺癌诊断价值较低(DOR=5.05, 6.57); miR-29b 对恶性肿瘤诊断价值较高(DOR=60.91)。未发现显著性发表偏倚($P>0.05$)。**结论:** miR-29 对恶性肿瘤有良好的灵敏度与特异度, 具有潜在的诊断价值。

[关键词] 微小 RNA-29; 恶性肿瘤; 诊断; 肿瘤标志物; Meta 分析

[中图分类号] R392.1; R730.4 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385X(2019)04-0445-09

Diagnostic value of miR-29 family in cancers: a Meta-analysis

WANG Zhipeng^a, DENG Lihong^b, PAN Xiongfeng^a, WU Xiaoli^a, LIU Aizhong^a (a. Department of Epidemiology and Health Statistics; b. Department of Occupational Health and Environmental Health, Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha 410078, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To determine the potential diagnostic value of miRNA-29 (miR-29) for malignant tumor. **Methods:** A systematic search of literature regarding miR-29 was performed in three English databases (PubMed, Web of Science, and Embase) and two Chinese databases (Chinese National Knowledge Infrastructure [CNKI] and WanFang). The retrieval was ended until September 15, 2018. Search terms included miRNA-29 (miR-29), tumor, cancer, serum, plasma, diagnosis, etc. Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2) was carried out to evaluate the quality of the selected articles. STATA12.0 was used to calculate the combined sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (PLR), negative likelihood ratio (NLR) and diagnostic odds ratio (DOR). Subgroup analysis and Meta-regression analysis were carried out to explore the origin of heterogeneity. **Results:** Twenty eligible articles were selected from 1 172 literatures related to tumors and miR-29. The combined sensitivity was 0.76 (95%CI: 0.68-0.83), combined specificity was 0.83 (95%CI: 0.74-0.89), combined PLR was 4.5 (95%CI: 2.7-7.4), combined NLR was 0.28 (95%CI: 0.20-0.41), DOR was 16 (95%CI: 7-35), and the AUC was 0.86 (95%CI: 0.83-0.89). The combined specificity of plasma samples was higher than that of serum samples, and the difference was statistically significant ($P<0.01$). There was a higher diagnostic value of miR-29 for breast cancer and pancreatic cancer (DOR=101.52, 11.22), but lower diagnostic value for colorectal cancer and non-small cell lung cancer (DOR=5.05, 6.57); miR-29b showed a high diagnostic value for cancer (DOR=60.91). The publication bias was not obvious in this study ($P>0.05$). **Conclusion:** This systematic review and Meta-analysis suggests that miR-29 family is a potential biomarker in the diagnosis of cancers with great sensitivity and specificity.

[Key words] miRNA-29; malignant tumor; diagnosis; tumor marker; Meta-analysis

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(4): 445-453. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.04.012]

[作者简介] 王志鹏(1992-), 男, 硕士生, 主要从事临床流行病学研究, E-mail: 374249652@qq.com

[通信作者] 刘爱忠(LIU Aizhong, corresponding author), 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事灾害流行病学的研究, Email: lazroy@live.cn

恶性肿瘤已成为全球人类第2大死因,2008年全球大约新发1 270万例癌症病例和760万肿瘤死亡病例^[1]。组织病理学检测是诊断恶性肿瘤的金标准,然而其侵袭性、费用高等制约其成为广泛应用的癌症诊断方法^[2]。目前,有多种生物标志物如癌胚抗原(CEA)、癌抗原125(CA125)、癌抗原15-3(CA15-3)、甲胎蛋白(AFP)等已在肿瘤临床诊断中使用,但其灵敏度、特异度较低^[3-4]。因此,寻找诊断准确度高、创伤性小或无的生物标志物仍十分必要。微小RNA(microRNA, miRNA)通过连接靶基因的3'-UTR端并与其不完全结合而调节基因转录,从而调控蛋白表达^[5]。研究^[6]表明,抑癌基因及癌基因在肿瘤发生中受miRNA的调控。miR-29家族包括3个基因型:miR-29a、miR-29b和miR-29c。虽有研究评估了miR-29家族作为肿瘤生物标志物的诊断价值,但研究的结果差异较大,任何单一的研究都难以准确估计miR-29的诊断价值。因此本研究通过收集PubMed、Embase、Web of Science、中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)和万方数据(Wan-Fang Data)等数据库有关肿瘤和miR-29相关文献资料,对其灵敏度、特异度、受试者工作特征曲线下面积(area under curve, AUC)等数据进行Meta分析,旨在准确评价miR-29对恶性肿瘤的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 检索策略

检索3个英文数据库PubMed、Embase和Web of Science和2个中文数据库中国知网和万方数据,检索时间为自数据库建立时间起至2018年9月15日。中英文共用检索关键词为miRNA-29、miR-29、microRNA-29、miRNA-29a、miR-29a、microRNA-29a、miRNA-29b、miR-29b、microRNA-29b、miRNA-29c、miR-29c、microRNA-29c;英文检索词为cancer、tumor、carcinoma、neoplasm、diagnosis、sensitivity、specificity、ROC curve;中文检索词为癌、肿瘤、诊断、灵敏度、特异度、ROC曲线。另外,同时手工检索相关文献的参考文献确保检索全面。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)国内外发表的关于miR-29家族对于某种肿瘤诊断准确性的诊断实验;(2)从文献中获得或根据文献中数据可计算出miR-29家族单独诊断灵敏度、特异度、AUC等数据;(3)血液样本;(4)病例确诊须经病理学金标准确诊;(5)未经手术、放化疗的肿瘤患者;(6)每组病例数>10例。

排除标准:(1)非英文或中文文献;(2)综述、系统综述、会议摘要;(3)重复样本或同一研究的较小

样本。

1.3 数据提取

由2位研究人员单独进行数据提取,若出现数据纳入分歧,则由第3位研究人员进行协助处理。提取数据包括第1作者、发表年份、miRNA种类、肿瘤类型、病例组、对照组例数、肿瘤TNM分期、AUC、真阳性(true positive, TP)、假阳性(false positive, FP)、假阴性(false negative, FN)、真阴性(true negative, TN)。记录所有数据。

1.4 质量控制

采用诊断准确性研究的质量评价(Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2, QUADAS-2)工具对纳入文献进行质量控制^[7]。QUADAS-2为目前对诊断实验文献进行质量评价的常用工具,由4部分组成,即病例的选择、待评价试验、金标准、病例流程及进展情况。每个部分的标志性问题由“high”, “low”、“unclear”3个等级进行偏倚风险评定。

1.5 统计学处理

采用Stata12.0统计学软件计算合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比及诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)。计算Spearman相关系数确定研究是否存在阈值效应。若 $P>0.05$,则不存在阈值效应,可对研究效应量进行合并。以 I^2 估计研究间异质性大小,若 $I^2<50%$ 采用固定效应模型,反之采用随机效应模型。绘制累积受试者工作特征曲线(summary receiver operating characteristic curve, SROC),同时计算AUC以评价诊断实验价值。用Meta回归分析基因分型、肿瘤类型及qPCR种类。采用Deek's法对发表偏倚进行检测。用Meta-DiSc1.4对纳入研究进行亚组分析。采用RevMan5.3中QUADAS-2评价功能,对纳入文献进行质量评价。

2 结果

2.1 从检索1 172篇文献中筛选出20篇文献

通过检索策略共检索到相关文献1 172篇,其中Embase 219篇、PubMed 138篇、Web of Science 394篇、知网143篇、万方278篇。通过排除重复46篇及阅读题目初筛1 070篇,剩余56篇。经摘要阅读排除29篇、剩余27篇。阅读全文后最终纳入文献20篇,文献筛选过程及结果见图1。

2.2 纳入研究的基本特征

最终纳入的20项研究中,10篇研究miR-29a^[8-17]、5篇研究miR-29b^[18-22]、5篇研究miR-29c^[23-27]、6篇研究胃肠道肿瘤^[13, 15-17, 20-21]。共纳入样本3 662例,其中病例组1 826例、对照组1 826例。纳入研究的基本特征见表1。

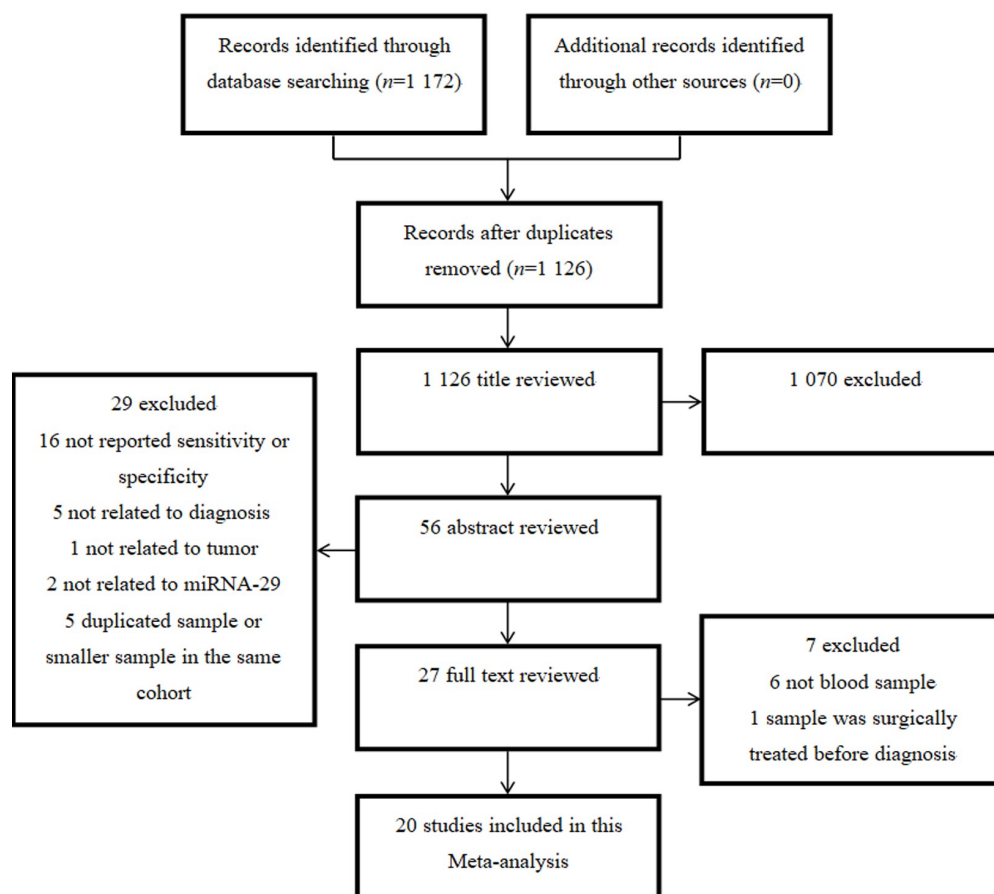


图1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Flowchart of study selection based on the inclusion and exclusion criteria

表1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 Characteristics of included studies

Reference	Year	Sample	qPCR method	miRNA type	Cancer type	Case/control	TNM stage	AUC(95%CI)	TP	FP	FN	TN
[18]	2018	Serum	TaqMan	miR-29b	EC	175/155	I A-IV	0.976	168	3	8	152
[8]	2017	Serum	SYBR Green	miR-29a	MM	40/20	NA	0.763	33	6	7	14
[9]	2017	Plasma	SYBR Green	miR-29a	HCC	30/30	NA	0.816	23	3	7	27
[23]	2017	Plasma	SYBR Green	miR-29c	NSCLC	56/20	I -IV	0.789	44	6	12	14
[10]	2016	Plasma	SYBR Green	miR-29a	CRC	19/15	NA	NA	16	4	3	11
[11]	2016	Plasma	SYBR Green	miR-29a	IA	165/220	NA	0.992	133	13	32	207
[19]	2016	Plasma	TaqMan	miR-29b	Glioma	240/240	I -IV	0.913	197	23	43	217
[20]	2016	Plasma	TaqMan	miR-29b	CRC	200/400	I -IV	0.743	123	110	77	290
[21]	2016	Serum	SYBR Green	miR-29b	CRC	55/55	I -IV	0.87	42	15	13	40
[12]	2015	Serum	SYBR Green	miR-29a	PC	16/15	NA	NA	13	5	3	10
[24]	2015	Serum	SYBR Green	miR-29c	BC	76/52	I -IIIA	0.724	52	17	24	35
[13]	2015	Serum	TaqMan	miR-29a	CRC	136/52	NA	0.741	87	40	49	12
[25]	2015	Serum	TaqMan	miR-29c	ESCC	50/50	I -IV	0.89	39	7	11	43
[22]	2015	Serum	SYBR Green	miR-29b-2	BC	80/30	NA	0.996	79	0	1	30
[14]	2015	Serum	TaqMan	miR-29a	CC	123/94	I -III	0.819	73	18	50	76
[26]	2014	Serum	TaqMan	miR-29c	NSCLC	70/48	I -IV	0.676	46	12	24	36
[15]	2013	Serum	SYBR Green	miR-29a	CRC	50/50	NA	0.816	36	8	14	42
[16]	2013	Plasma	TaqMan	miR-29a	CRC	80/144	I -IV	0.571	24	14	56	130
[27]	2012	Serum	SYBR Green	miR-29c	LBCL	75/77	I -IV	0.667	56	30	19	47
[17]	2010	Plasma	SYBR Green	miR-29a	CRC	100/59	I -IV	0.844	69	6	31	53

AUC: Area under the curve of a receiver operator curve; NA: Not available; TP: True positive; FP: False positive; TN: True negative; FN: False negative; BC: Breast cancer; CRC: Colorectal cancer; CC: Cervical cancer; EC: Endometrial cancer; HCC: Hepatocellular carcinoma; IA: Intracranial aneurysm; LBCL: large B cell lymphoma; MM: Multiple myeloma; NSCLC: Non-small cell lung cancer; PC: Pancreatic cancer

2.3 纳入研究总体质量较高

以QUADAS-2对纳入文章质量进行评价结果(图2A、B)显示,20个纳入研究均达到中高水平,但在患者选择(patient selection)和指数检验(index test)中存在偏倚较大。这是由于大部分研究并未采取随机化方式纳入样本。另一方面,纳入研究在进行金标准检测时均未使用盲法。

2.4 异质性检测及miR-29诊断准确性评价

本研究中合并灵敏度、特异度存在异质性($I^2=91.33\%$ 、 $I^2=93.72\%$),因此选用随机效应模型。阈值效应分析中Spearman相关系数为0.55, $P>0.05$,提示阈值效应不显著,可以对数据进行合并。合并灵敏度为0.76(95%CI:0.68~0.83),合并特异度为0.83(95%CI:0.74~0.89),合并阳性似然比(positive likelihood ratio, PLR)为4.5(95%CI:2.7~7.4),合并阴性似然比(negative likelihood ratio, NLR)为0.28(95%CI:0.20~0.41),诊断优势比(diagnostic odds ratio, DOR)为16(95%CI:7~35),AUC为0.86(95%CI:0.83~0.89)。miR-29诊断准确性森林图及SROC见图3、图4。

2.5 Meta回归分析

检测方法、样本数量、样本来源进入本研究回归模型。血浆标本的合并特异度高于血清标本,差异具有统计学意义($\chi^2=4.80, P<0.01$)。不同检测方法的合并灵敏度及特异度比较差异无统计学意义($\chi^2=2.67, P>0.05$);不同样本大小间的合并灵敏度及特异度比较差异无统计学意义($\chi^2=0.40, P>0.05$)。见表2。

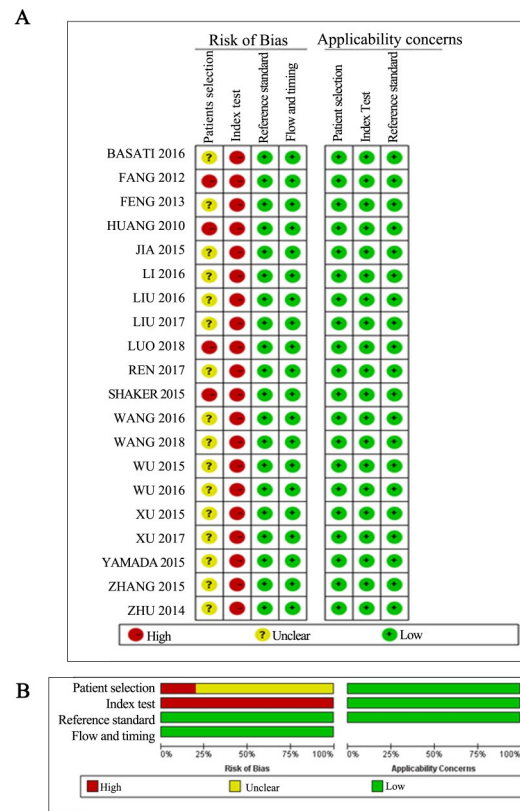


图2 经QUADAS-2进行质量评价的偏倚风险和适用性图
Fig.2 Summary of risk and applicability by QUADAS-2

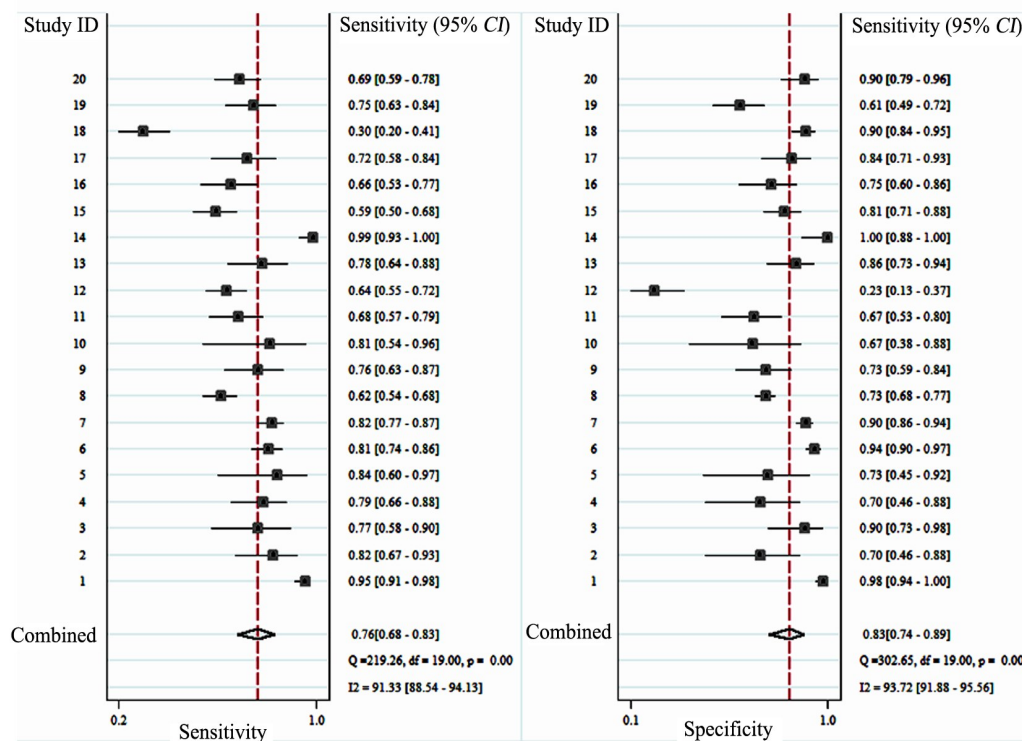


图3 miR-29诊断癌症灵敏度与特异度森林图
Fig.3 Forest plots of sensitivities and specificities of miR-29 in the diagnosis of cancer

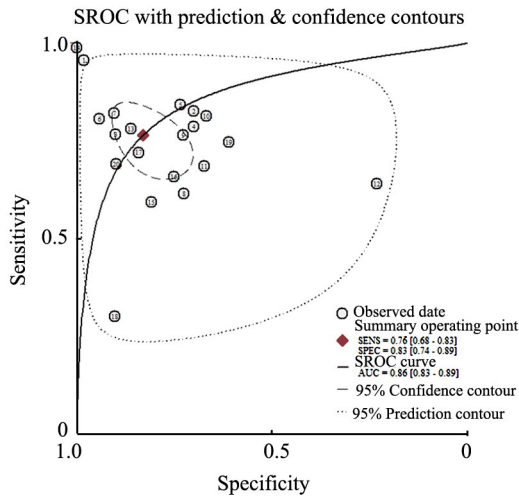


图 4 miR-29 诊断癌症的 SROC

Fig. 4 SROC for miR-29 in the diagnosis of cancer

2.6 亚组分析

以亚组分析 miR-29 对不同肿瘤类型及不同 miR-29 类型的诊断准确性结果(表 3)提示,miR-29 对乳腺

癌、胰腺癌的诊断价值较高(DOR=101.52、11.22),而对结直肠癌、非小细胞肺癌诊断价值较低(DOR=5.05、6.57)。在 miR-29 亚型中,miR-29b 对癌症的诊断价值较高(DOR=60.91)。

2.7 敏感性分析提示本研究稳定性较好

敏感性分析结果(图 5)显示,拟合优度和二元正态性表明选择随机效应双变量模型进行分析是合适的(图 5A、B)。影响分析发现,YAMADA 等^[13]、LUO 等^[16]、WANG 等^[18]、SHAKER 等^[22]的研究所占权重较大(图 5C)。异常值检测暗示,上述作者的研究可能是异质性的原因(图 5D)。除去这 4 个异常数据研究后,灵敏度从 0.76 下降到 0.73、特异度从 0.83 下降到 0.81、PLR 从 4.5 下降到 3.8、NLR 从 0.28 上升到 0.33、AUC 从 0.86 下降到 0.82、DOR 从 16 下降到 11。

2.8 发表偏倚

应用 Deek's 法检测发表偏倚结果(图 6)提示,未发现显著性发表偏倚($t=-0.55, P>0.05$)。

表 2 Meta 回归分析结果

Tab. 2 Results of Meta-regression analysis

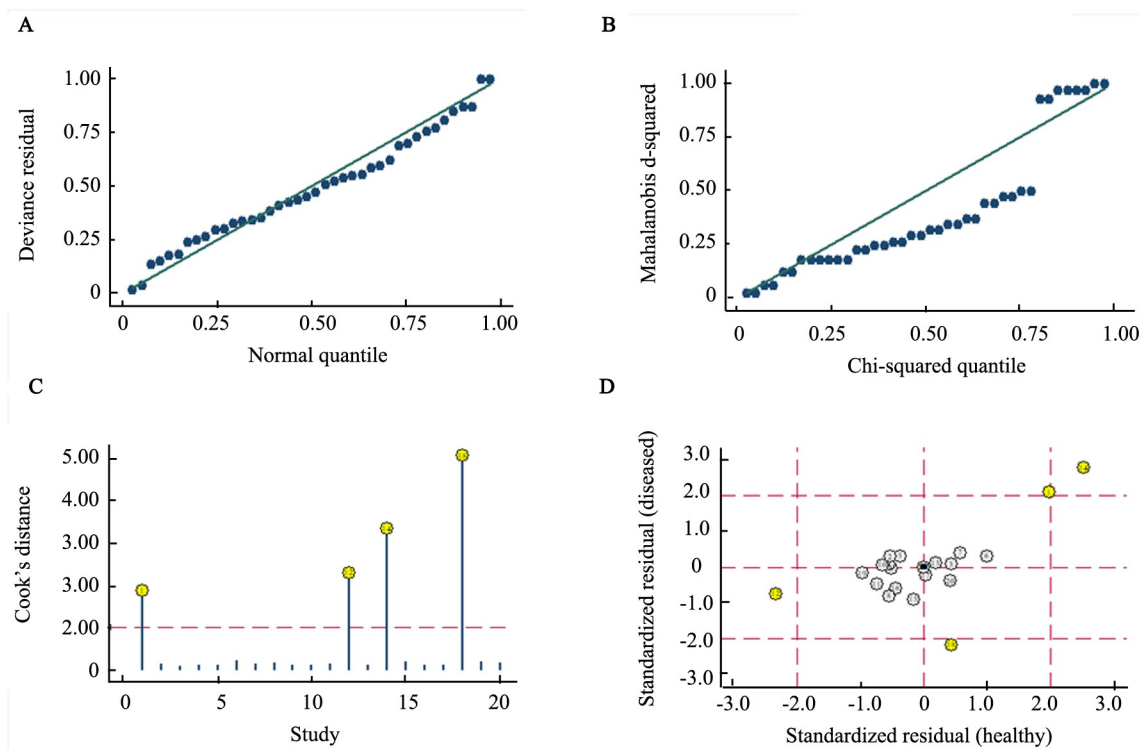
Parameter	Category	Number of study	Sensitivity(95%CI)	P	Specificity(95%CI)	P
Method of qPCR	Taqman	13	0.80(0.73-0.88)	0.58	0.84(0.75-0.93)	0.32
	SYBR Green	7	0.68(0.55-0.82)		0.81(0.68-0.95)	
Sample number	≥100	7	0.76(0.64-0.88)	0.10	0.85(0.75-0.96)	0.37
	<100	13	0.77(0.67-0.86)		0.81(0.71-0.91)	
Sample type	serum	12	0.80(0.71-0.88)	0.40	0.80(0.69-0.90)	0.02
	plasma	8	0.71(0.59-0.84)		0.85(0.78-0.96)	

表 3 亚组分析结果

Tab.3 Results of subgroup analysis

Group	N	Sensitivity (95%CI)	F(%)	Specificity(95%CI)	F(%)	PLR(95%CI)	F(%)	
Cancer type	CRC	6	0.61(0.57-0.78)	88.1	0.75(0.71-0.78)	94.8	2.69(1.37-5.27)	95.4
	PC	2	0.83(0.66-0.93)	0.0	0.70(0.51-0.85)	0.0	2.73(1.55-4.81)	0.0
	BC	2	0.84(0.77-0.89)	96.9	0.79(0.69-0.87)	94.4	10.04(0.06-1 725.5)	92.7
	NSCLC	2	0.71(0.63-0.79)	61.0	0.74(0.61-0.84)	0.0	2.63(1.74-3.97)	0.0
MiRNA type	miR-29a	10	0.67(0.63-0.70)	88.2	0.83(0.80-0.86)	93.1	3.69(1.57-8.71)	96.1
	miR-29b	5	0.81(0.78-0.84)	96.0	0.83(0.80-0.85)	95.6	8.22(2.63-25.73)	96.2
	miR-29c	5	0.73(0.67-0.77)	5.3	0.71(0.65-0.76)	62.0	2.52(1.83-3.47)	53.0
Group	N	NLR(95%CI)	F(%)	DOR(95%CI)	F(%)			
Cancer type	CRC	6	0.53(0.37-0.78)	90.1	5.05(2.06-12.46)	89.8		
	PC	2	0.25(0.12-0.53)	0.0	11.22(3.45-36.47)	0.0		
	BC	2	0.10(0.01-4.64)	95.5	101.52(0.10-10 4676.50)	94.3		
	NSCLC	2	0.40(0.27-0.58)	24.6	6.57(3.37-12.81)	0.0		
MiRNA type	miR-29a	10	0.39(0.26-0.60)	92.1	9.68(3.58-26.21)	91.2		
	miR-29b	5	0.15(0.06-0.37)	96.0	60.91(9.97-372.23)	96.4		
	miR-29c	5	0.40(0.32-0.49)	16.7	6.73(3.99-11.37)	45.5		

PLR: Positive likelihood ratio; NLR: Negative likelihood ratio; DOR: Diagnostic odds ratio; CRC: Colorectal cancer; PC: Pancreatic cancer; BC: Breast cancer; NSCLC: Non-small cell lung cancer



A: Goodness-of-Fit; B: Bivariate normality; C: Influence analysis; D: Outlier detection

图5 miR-29 诊断癌症的敏感性分析

Fig. 5 Sensitivity analysis of miR-29 in the diagnosis of cancer

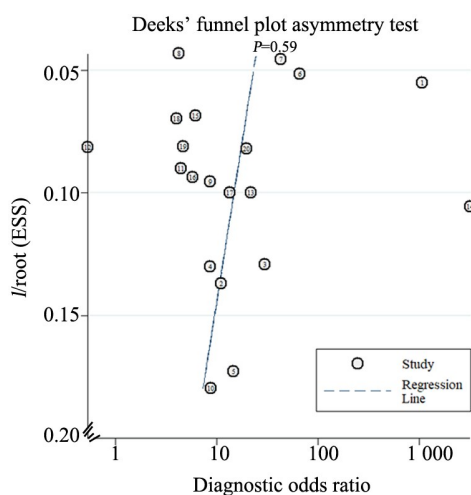


图6 评估潜在发表偏倚Deek's漏斗图

Fig. 6 Deek's funnel plots asymmetry test to explore publication bias

3 讨论

miRNA 是一类内源性、小分子非编码单链 RNA, 主要与靶基因的 3' UTR 互补位点结合, 通过降解 mRNA 或者抑制 mRNA 翻译等转录后机制调控基因的表达^[28], 属于表观遗传学调控机制的一种, 与细胞的增殖、分化、凋亡、迁移等密切相关^[29]。miRNA 在个体、组织中表达各异, 特异性的 miRNA 在发育中

具有多种重要功能, 其异常表达可能诱导肿瘤的发生。近年来研究^[30]发现, miRNA 广泛参与癌基因和抑癌基因的调控, 其表达异常与肿瘤的发生相关, 并且在肿瘤的发生发展中发挥重要作用。因此, 研究正常组织与肿瘤组织中 miRNA 的表达差异对于发现肿瘤新型生物标志物以及肿瘤的早期诊断和特异性治疗靶点具有重要意义。

miR-29 家族包括 miR-29a、miR-29b 和 miR-29c, 其作为一种抑癌基因, 在多数肿瘤组织中表达下调, 包括成胶质细胞瘤、鼻咽癌、非小细胞肺癌、食管癌、胃癌、肝癌、膀胱癌等^[31-37]。miR-29 可以通过下调癌基因和(或)上调抑癌基因, 抑制癌细胞的增殖和侵袭性, 诱导癌细胞凋亡从而发挥其抑癌作用。miR-29 对 DNA 甲基转移酶-3A/B(DNMT-3A/B)具有负调控作用, 可以通过与 DNMT-3A/B 的 3' UTR 互补结合, 降低抑癌基因的甲基化水平, 促进抑癌基因的重新表达^[38]。另外, miR-29 还可通过抑制 DNMT1 基因的转录激活因子 Sp1 的活性而间接降低基因甲基化水平^[39]。miR-29 通过抑制抗凋亡蛋白髓细胞白血病因子-1(myeloid cell leukemia-1, Mcl-1)的表达以促进肿瘤细胞的凋亡作用也是其重要抑癌机制之一^[40]。此外, miR-29 可以增加线粒体电压依赖性阴离子通道-1(voltage dependent anion channel, VDAC-1)和 VDAC-2 的通透性^[41]、直接抑制负调控因子 P85 α 和

CDC42 来增加 p53 的表达^[42]等方式诱导肿瘤细胞的凋亡。已有多篇文献^[43-44]报道, miR-29 与 DNA 结合抑制剂 1 (inhibitor of DNA binding 1, ID1) 的结合可以显著抑制肿瘤细胞的侵袭性。另有研究^[45]报道, 通过上调 miR-29 的表达可以抑制细胞周期蛋白 E 的表达, 诱导细胞发生 G1/G0 阻滞, 从而抑制肿瘤的生长。综上所述, miR-29 主要通过影响肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭性以及甲基化水平来发挥抑癌作用。

miR-29 家族诊断肿瘤合并灵敏度为 0.76 (95%CI: 0.68~0.83), 合并特异度为 0.83 (95%CI: 0.74~0.89), 提示 miR-29 诊断肿瘤具有良好的灵敏度与特异度。合并 PLR 为 4.5 (95%CI: 2.7~7.4) 提示诊断试验正确判断阳性的可能性为错判的 4.5 倍。合并 NLR 为 0.28 (95%CI: 0.20~0.41), 提示错判阴性的可能性为正确判断阴性的 0.28 倍, 反映该试验的诊断价值较高。DOR 为结合灵敏度与特异度反应诊断实验结果与疾病的联系, DOR 取值大提示诊断实验的识别能力更佳^[46]。本研究中 DOR 值为 16, 提示 miR-29 可作为肿瘤诊断的生物标志物。AUC 为评价诊断实验整体效能的指标, AUC \geq 0.97 提示具有极好的准确性, 0.93 \leq AUC $<$ 0.96 提示准确度非常好, 0.75 \leq AUC \leq 0.92 提示具有良好准确度, AUC $<$ 0.75 提示准确性不足^[47]。本研究中 AUC 为 0.86, 提示 miR-29 具有良好肿瘤诊断准确度。有研究^[48]认为, 以 miR-126 作为肿瘤诊断生物标志物时, 灵敏度、特异度、AUC 及 DOR 分别为 0.68、0.76、0.77、7, 其效应量均低于 miR-29, 提示 miR-29 对肿瘤的诊断价值更高。

本 Meta 分析合并效应量的异质性并非由阈值效应所导致 (Spearman 相关系数为 0.55, $P=0.31$)。因此采用 Meta 回归分析探究异质性来源及诊断价值差异。结果显示, 血浆标本的合并特异度高于血清标本 ($P=0.00$)。亚组分析中 miR-29 对乳腺癌、胰腺癌的诊断价值较高, 而对结直肠癌、非小细胞肺癌诊断价值较低。然而值得注意的是, 3 个亚组乳腺癌、胰腺癌及非小细胞肺癌的研究病例较少, 因此还需大样本量研究对此结果加以验证。在 miR-29 亚型中, miR-29b 对肿瘤的诊断价值较 miR-29a、miR-29c 高, 推荐在肿瘤诊断中应优先选择 miR-29b。

进行敏感性分析评价本研究稳定性, 尽管灵敏度、特异度、PLR、AUC、DOR 有所下降, NLR 有所上升; 合并效应量变化较小, 提示本研究结果稳定。

本研究存在一定局限性: (1) 计算合并效应量时, 各研究间的异质性较大, 且仅有 3 类因素进入 Meta 回归分析中, 亚组分析仅包含基因类型、肿瘤类型 2 个亚组, 这对异质性的来源的确认造成了限制。(2) 各项研究使用的诊断截断值及肿瘤的分期不同,

这可能为异质性的来源^[49-50]。另一方面, 部分研究文章并未报道采用的截断值及肿瘤分期, 因此截断值及肿瘤分期无法作为研究因素进入 Meta 回归方程。(3) 本研究中纳入的文献所选择的研究对象在人口学特征方面各有不同, 这可能导致诊断效能的指标发生变化从而提高异质性, 但由于无法从文献中获取完整的人口学资料, 因此无法判断其是否为异质性的来源。另外, 本研究纳入文献均采用病例对照的研究设计, 而非横断面设计。因此病例人群与对照人群并不来自于同一特定人群, 从而造成偏倚。(4) 本 Meta 分析纳入的研究并未包括所有肿瘤类型。另一方面、部分亚组中研究数量较少, 在评估 miR-29 对不同癌症的诊断价值中具有一定局限性。未来的研究应专注于 miR-29 家族对皮肤癌、膀胱癌、口腔癌等肿瘤的诊断价值进行研究, 以确定 miR-29 对不同癌症的诊断价值差异。

综上, 本研究结果证明 miR-29 家族对肿瘤具有潜在的诊断价值。由于较大的研究异质性以及不高的整体研究质量, 还需大样本量、前瞻性研究验证结果。miR-29 在未来可能成为癌症的诊断生物标志物。

[参 考 文 献]

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90. DOI: 10.3322/caac.20107.
- [2] WITTMANN J, JÄCK H M. Serum microRNAs as powerful cancer biomarkers[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1806(2): 200-207. DOI:10.1016/j.bbcan.2010.07.002.
- [3] HE C Z, ZHANG K H, LI Q, et al. Combined use of AFP, CEA, CA125 and CA19-9 improves the sensitivity for the diagnosis of gastric cancer[J/OL]. BMC Gastroenterol, 2013, 13: 87[2018-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3655895/>. DOI:10.1186/1471-230X-13-87.
- [4] BEKCI T T, SENOL T, MADEN E. The efficacy of serum carcinoembryonic antigen (CEA), cancer antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), carbohydrate antigen 15-3 (CA15-3), alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (hCG) levels in determining the malignancy of solitary pulmonary nodules[J]. J Int Med Res, 2009, 37(2): 438-445. DOI:10.1177/147323000903700219.
- [5] KROL J, LOEDIGE I, FILIPOWICZ W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay[J]. Nat Rev Genet, 2010, 11(9): 597-610. DOI:10.1038/nrg2843.
- [6] 夏海滨, 李星. miRNA 在肿瘤发生、诊断及治疗中的研究进展[J]. 陕西师范大学学报(自然科学版), 2013, 41(5): 63-67. DOI: 10.15983/j.cnki.jsnu.2013.05.006.
- [7] WHITING P F, RUTJES A W, WESTWOOD M E, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(8): 529-536. DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.

- [8] 徐艳妮, 肖翠容, 黄英丹, 等. 循环血清中 miRNA 作为多发性骨髓瘤诊断标志的研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(2): 471-475. DOI:10.7534/j.issn.1009-2137.2017.02.029.
- [9] 任雪维, 张吉才. 肝细胞肝癌患者血浆 miR-29a 水平的变化及其临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2): 33-35. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.02.009.
- [10] 吴阳, 黄李雅, 王佐正, 等. MicroRNA 在胰腺癌血浆中的表达及临床意义[J]. 宁夏医科大学学报, 2016, 38(6): 620-623. DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2016.06.004.
- [11] WANG W H, WANG Y H, ZHENG L L, et al. MicroRNA-29a: a potential biomarker in the development of intracranial aneurysm[J/OL]. J Neurol Sci, 2016, 364: 84-89[2018-10-22]. [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(16\)30140-X/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(16)30140-X/fulltext). DOI:10.1016/j.jns.2016.03.010.
- [12] 吴阳, 王佐正, 黄李雅. 血清 miRNAs 作为胰腺癌诊断肿瘤标志物的初步研究[J]. 宁夏医学杂志, 2015, 37(8): 675-677. DOI: 10.13621/j.1001-5949.2015.08.0675.
- [13] YAMADA A, HORIMATSU T, OKUGAWA Y, et al. Serum miR-21, miR-29a, and miR-125b are promising biomarkers for the early detection of colorectal neoplasia[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(18): 4234-4242. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-2793.
- [14] JIA W H, WU Y Z, ZHANG Q, et al. Expression profile of circulating microRNAs as a promising fingerprint for cervical cancer diagnosis and monitoring[J]. Mol Clin Oncol, 2015, 3(4): 851-858. DOI: 10.3892/mco.2015.560.
- [15] 奉林, 庞智, 沙莎, 等. 血清中 miR-29a 和 miR-92a 在结直肠癌诊断和预后判断中的价值[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2013, 20(12): 1313-1315. DOI:10.13455/j.cnki.cjcor.2013.12.022.
- [16] LUO X Y, STOCK C, BURWINKEL B, et al. Identification and evaluation of plasma microRNAs for early detection of colorectal cancer[J/OL]. PLoS One, 2013, 8(5): e62880[2018-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3653912/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0062880.
- [17] HUANG Z H, HUANG D, NI S J, et al. Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer[J]. Int J Cancer, 2010, 127(1): 118-126. DOI:10.1002/ijc.25007.
- [18] WANG H, WANG T T, LV X P. Expression and prognostic value of miRNA-29b in peripheral blood for endometrial cancer[J]. Future Oncol, 2018, 14(14): 1365-1376. DOI:10.2217/fon-2017-0594.
- [19] LIU Q, LIAO F, WU H, et al. Different expression of miR-29b and VEGFA in glioma[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2016, 44(8): 1927-1932. DOI:10.3109/21691401.2015.1111237.
- [20] LI L P, GUO Y, CHEN Y Z, et al. The diagnostic efficacy and biological effects of microRNA-29b for colon cancer[J]. Technol Cancer Res Treat, 2016, 15(6): 772-779. DOI:10.1177/1533034615604797.
- [21] BASATI G, RAZAVI A E, PAKZAD I, et al. Circulating levels of the miRNAs, miR-194, and miR-29b, as clinically useful biomarkers for colorectal cancer[J]. Tumour Biol, 2016, 37(2): 1781-1788. DOI:10.1007/s13277-015-3967-0.
- [22] SHAKER O, MAHER M, NASSAR Y, et al. Role of microRNAs-29b-2, -155, -197 and -205 as diagnostic biomarkers in serum of breast cancer females[J]. Gene, 2015, 560(1): 77-82. DOI:10.1016/j.gene.2015.01.062.
- [23] 刘鑫, 李坚, 夏贤斌, 等. 血浆 miRNA-21 和 miRNA-29c 水平对非小细胞肺癌的诊断意义[J]. 江苏大学学报(医学版), 2017, 27(2): 162-167. DOI:10.13312/j.issn.1671-7783.y170001.
- [24] ZHANG L, XU Y, JIN X Y, et al. A circulating miRNA signature as a diagnostic biomarker for non-invasive early detection of breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 154(2): 423-434. DOI: 10.1007/s10549-015-3591-0.
- [25] XU H, YAO Y F, MENG Y F, et al. Predictive value of serum miR-10b, miR-29c, and miR-205 as promising biomarkers in esophageal squamous cell carcinoma screening[J/OL]. Medicine(Baltimore), 2015, 94(44): e1558[2018-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4915863/>. DOI:10.1097/MD.0000000000001558.
- [26] ZHU W Y, HE J Y, CHEN D D, et al. Expression of miR-29c, miR-93, and miR-429 as potential biomarkers for detection of early stage non-small lung cancer[J/OL]. PLoS One, 2014, 9(2): e87780[2018-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3921142/>. DOI:10.1371/journal.pone.0087780.
- [27] FANG C, ZHU D X, DONG H J, et al. Serum microRNAs are promising novel biomarkers for diffuse large B cell lymphoma[J]. Ann Hematol, 2012, 91(4): 553-559. DOI: 10.1007/s00277-011-1350-9.
- [28] BARTEL D P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions[J/OL]. Cell, 2009, 136(2): 215-233[2018-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3794896/>. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
- [29] SHUKLA G C, SINGH J, BARIK S. MicroRNAs: processing, maturation, target recognition and regulatory functions[J/OL]. Mol Cell Pharmacol, 2011, 3(3): 83-92[2018-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3315687/>.
- [30] BARANWAL S, ALAHARI S K. MiRNA control of tumor cell invasion and metastasis[J/OL]. Int J Cancer, 2010, 126(6): 1283-1290[2018-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2950784/>. DOI: 10.1002/ijc.25014.
- [31] SHIN J, SHIM H G, HWANG T, et al. Restoration of miR-29b exerts anti-cancer effects on glioblastoma[J/OL]. Cancer Cell Int, 2017, 17: 104[2018-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5693545/>. DOI:10.1186/s12935-017-0476-9.
- [32] NIU M, GAO D, WEN Q Y, et al. MiR-29c regulates the expression of miR-34c and miR-449a by targeting DNA methyltransferase 3a and 3b in nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. BMC Cancer, 2016, 16: 218[2018-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4791796/>. DOI:10.1186/s12885-016-2253-x.
- [33] CHEN B F, WANG J D, WANG J L, et al. A regulatory circuitry comprising TP53, miR-29 family and SETDB1 in non-small cell lung cancer[J/OL]. Biosci Rep, 2018, 38(5): pii: BSR20180678[2018-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6137244/>. DOI: 10.1042/BSR20180678.
- [34] QI Y, LI X, ZHAO S. MiR-29b inhibits the progression of esophageal squamous cell carcinoma by targeting MMP-2[J]. Neoplasma, 2015, 62(3): 384-390. DOI:10.4149/neo_2015_046.
- [35] WANG D H, FAN Z S, LIU L F, et al. Hsa-miR-21 and Hsa-miR-29 in tissue as potential diagnostic and prognostic biomarkers for gastric cancer[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 37(4): 1454-1462. DOI: 10.1159/000438514.
- [36] DONG C W, WANG Y X, DU F T, et al. Low miR-29c expression is a prognostic marker in hepatocellular carcinoma[J]. Genet Mol Res, 2016, 15(3). DOI:10.4238/gmr.15037316.

- [37] FAN Y R, SONG X D, DU H F, et al. Down-regulation of miR-29c in human bladder cancer and the inhibition of proliferation in T24 cell via PI3K-AKT pathway[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(7): 65. DOI: 10.1007/s12032-014-0065-x.
- [38] TENG Y, ZUO X H, HOU M, et al. A double-negative feedback interaction between microRNA-29b and DNMT3A/3B contributes to ovarian cancer progression[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(6): 2341-2352. DOI:10.1159/000447926.
- [39] GARZON R, LIU S J, FABBRI M, et al. MicroRNA-29b induces global DNA hypomethylation and tumor suppressor gene reexpression in acute myeloid leukemia by targeting directly DNMT3A and 3B and indirectly DNMT1[J/OL]. *Blood*, 2009, 113(25): 6411-6418[2018-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2710934/>. DOI: 10.1182/blood-2008-07-170589.
- [40] MOTT J L, KOBAYASHI S, BRONK S F, et al. MiR-29 regulates Mcl-1 protein expression and apoptosis[J/OL]. *Oncogene*, 2007, 26(42): 6133-6140[2018-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2432524/>. DOI:10.1038/sj.onc.1210436.
- [41] BARGAJE R, GUPTA S, SARKESHIK A, et al. Identification of novel targets for miR-29a using miRNA proteomics[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43243[2018-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3428309/>. DOI:10.1371/journal.pone.0043243.
- [42] PARK S Y, LEE J H, HA M J, et al. MiR-29 miRNAs activate p53 by targeting p85 alpha and CDC42[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2009, 16(1): 23-29. DOI:10.1038/nsmb.1533.
- [43] TENG Y, ZHAO L, ZHANG Y, et al. Id-1, a protein repressed by miR-29b, facilitates the TGF β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in human ovarian cancer cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(3): 717-730. DOI:10.1159/000358647.
- [44] ROTHSCHILD S I, TSCHAN M P, FEDERZONI E A, et al. MicroRNA-29b is involved in the Src-IDI1 signaling pathway and is dysregulated in human lung adenocarcinoma[J]. *Oncogene*, 2012, 31(38): 4221-4232. DOI:10.1038/onc.2011.578.
- [45] DING D P, CHEN Z L, ZHAO X H, et al. MiR-29c induces cell cycle arrest in esophageal squamous cell carcinoma by modulating cyclin E expression[J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(7): 1025-1032. DOI: 10.1093/carcin/bgr078.
- [46] GLAS A S, LIJMER J G, PRINS M H, et al. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance[J]. *J Clin Epidemiol*, 2003, 56(11): 1129-1135.
- [47] WALTER S D. Properties of the summary receiver operating characteristic (SROC) curve for diagnostic test data[J]. *Stat Med*, 2002, 21(9): 1237-1256. DOI:10.1002/sim.1099.
- [48] YAN J, MA S, ZHANG Y, et al. Potential role of microRNA-126 in the diagnosis of cancers: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Medicine*, 2016, 95(35): e4644[2018-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5008569/>. DOI:10.1111/jgh.13540.
- [49] XU F, XU L, WANG M, et al. The accuracy of circulating microRNA-21 in the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Colorectal Dis*, 2015, 17(5): O100-O107. DOI:10.1111/codi.12917.
- [50] WANG F L, HOU J C, JIN W, et al. Increased circulating microRNA-155 as a potential biomarker for breast cancer screening: a meta-analysis[J/OL]. *Molecules*, 2014, 19(5): 6282-6293[2018-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6270988/>. DOI: 10.3390/molecules19056282.

[收稿日期] 2018-11-24

[修回日期] 2019-03-10

[本文编辑] 党瑞山