

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.23.008

尿路上皮癌相关 1 基因在膀胱癌中诊断效能的 Meta 分析

朱 贺^{1,2}, 刘进伟^{1,2}, 许 沛^{1,2}

(1. 河南科技大学第一附属医院检验科, 洛阳 471003; 2 河南科技大学临床医学院, 洛阳 471003)

摘要:目的 评价长链非编码 RNA 尿路上皮癌相关 1(LncRNA-UCA1)在膀胱癌中的诊断价值。方法 检索中英文数据库收集相关文献,采用“诊断性研究的量表评价(QUADAS)”工具评估文献质量;通过随机/固定效应模型合并效应量;进行灵敏度检验和回归分析探讨异质性来源;采用 Deek's 漏斗图评估文章发表偏倚。结果 共纳入 6 篇文献,含 919 例膀胱癌和 418 例非癌/健康对照。LncRNA-UCA1 诊断膀胱癌的合并灵敏度为 0.83 (95%CI:0.73~0.89),特异度为 0.92 (95%CI:0.84~0.96),曲线下面积(AUC)为 0.94。亚组分析显示,基于尿液和组织的 LncRNA-UCA1 检测具有一定的诊断效能。基于人群的分析显示,LncRNA-UCA1 在非洲人群中 AUC 数值最高(0.97),亚洲人群次之(AUC=0.94),欧洲人群中 AUC 仅为 0.78。Deek's 漏斗图分析显示研究间不存在发表偏倚。结论 LncRNA-UCA1 在膀胱癌中具有较高的诊断效能,有望作为膀胱癌较好的诊断辅助指标之一。

关键词:尿路上皮癌相关 1 基因; 长链非编码 DAN; 诊断; Meta 分析

中图法分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)23-3508-04

Meta-analysis of overall diagnostic efficacy of urothelial carcinoma associated gene 1 in bladder carcinoma

ZHU He^{1,2}, LIU Jinwei^{1,2}, XU Pei^{1,2}

(1. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471003, China; 2. College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471003, China)

Abstract: Objective To systematically meta-analyze the overall diagnostic efficacy of long non-coding RNA urothelial carcinoma associated 1 (LncRNA-UCA1) in bladder carcinoma. **Methods** The online databases were searched for relevant articles. Study quality was assessed using QUADAS checklist. The overall diagnostic parameters were pooled using a random or fixed effects model. Influence analysis and meta-regression analysis were performed to further trace the sources of heterogeneity among studies. Publication bias was judged using Deek's funnel plot. **Results** A total of 6 studies comprising 919 patients and 418 paired controls were included. Our analysis showed that LncRNA-UCA1 testing achieved a pooled sensitivity of 0.83 (95% CI:0.73-0.89) and specificity of 0.92 (95% CI:0.84-0.96) in confirming bladder carcinoma, with an area under curve (AUC) of 0.94. Subgroup study revealed that both urine- and tissue-based LncRNA-UCA1 testing showed equal diagnostic efficacy. Moreover, the analysis based on ethnicity showed that LncRNA-UCA1 testing yielded the best AUC of 0.97 in African, and the second one was in Asian (AUC=0.94), whereas the European-based assay only had an AUC of 0.78. Deek's funnel plot analysis suggested that no significant publication bias existed among studies. **Conclusion** LncRNA-UCA1 reveals as an immense potential as a novel biomarker to help the diagnosis of bladder carcinoma.

Key words: urothelial carcinoma associated gene 1; long non-coding RNA; diagnosis; meta-analysis

膀胱癌是全球最常见的泌尿系统恶性肿瘤之一,发病率居国内男性恶性肿瘤的第 6 位^[1]。膀胱癌的发病具有空间的多中心性和时间上的反复发作等特征,多数初诊为非肌层浸润性膀胱癌的患者在接受手术及灌注治疗后仍具有很高的复发率^[2]。目前临床中膀胱癌的早期诊断仍缺乏高灵敏度和特异度的肿瘤标志物。长链非编码 RNAs(LncRNAs)是一类长度大于 200 bp 无蛋白编码功能的非编码 RNA,在基

因的激活、沉默、核内转运及染色质修饰中发挥重要作用^[3-4]。已有报道显示,一些膀胱癌相关的 LncRNA 分子可能在膀胱癌中发挥重要的生物学功能,可作为肿瘤诊断的潜在指标^[5]。尿路上皮癌相关 1 基因(UCA1)是一种在膀胱癌组织中高表达的 LncRNA 分子,其在膀胱癌诊断中的潜在应用价值已被越来越多研究报道^[6-11]。然而,单项的研究会因样本的不足而导致研究间结果差别较大。因此,本研究制

订了严格纳入与排除标准,通过 Meta 分析评估 LncRNA-UCA1 在膀胱癌中的综合诊断效能。

1 资料与方法

1.1 文献收集 系统性检索数据库包括 PubMed、Web of Science、EMBASE、知网、万方和维普等,获取已发表的中英文文献。主要中英文检索词包括:“膀胱癌”或“膀胱肿瘤”或“bladder cancer”或“bladder carcinoma”或“carcinoma of bladder”或“bladder tumor”,“尿路上皮癌相关 1 基因”或“UCA1”或“长链非编码 RNA”或“LncRNA”或“LncRNA-UCA1”,“诊断”或“灵敏度”或“特异度”或“曲线下面积”或“diagnosis”或“sensitivity”或“specificity”或“AUC”或“ROC”等。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)研究内容关于 LncRNA-UCA1 在膀胱癌诊断中的应用;(2)研究中样本例数及诊断指标满足资料提取;(3)研究中对照组类型为非肿瘤或健康对照。排除标准:(1)研究的对照组类型界定不明确或对照数量未知;(2)数据不能满足生成 2×2 四格表;(3)文章类型为临床预后相关研究、基础性研究、动物研究、综述、述评、会议摘要等。

1.3 数据资料提取和质量评价 所有纳入文献的资料提取由两位研究者分别独立完成,提取的主要数据为第一作者、发表时间、研究人群、病例数、对照例数、对照来源、样本类型、检测方法、内参照基因、CUT-OFF 值设定,以及灵敏度、特异度等相应诊断指标等。采用“诊断性研究的质量表(QUADAS)”纳入的文献进行质量评价^[12],分别由两位作者完成。QUADAS 评价工具共含 14 项条目,每项均含有“低风险”“高风险”“未知”3 个评价结论,对应评分分别为“1 分”“0 分”和“0 分”^[12]。资料提取和文献质量评价中存在的分歧或不一致意见均由两位研究者讨论后解决。

1.4 统计学处理 采用 Stata 12.0 和 MetaDiSc 1.4 软件进行数据统计分析,得到合并灵敏度、特异度、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR)、诊断的优势比(DOR)、合并的 ROC 曲线及 95%可信区间(CI)。通过 Cochran[′]-Q 检验和 I^2 检验评估非阈值效应, $P<$

0.01 或 $I^2>50\%$ 为差异有统计学意义。通过 MetaDiSc 1.4 软件的 Spearman 相关系数评估阈值效应, $P<0.05$ 提示研究间存在阈值效应引起的异质性。研究间若不存在异质性,采用固定效应模型合并统计量;存在异质性时通过随机效应模型合并统计量。通过灵敏度分析和 Meta 回归分析进一步探讨异质性来源。采用 Deek[′]s 漏斗图进行发表偏移检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果和研究资料特征 检索在线数据库共收集 281 篇无重复的文献,经认真阅读文献及摘要后,排除 213 篇。剩余 68 篇接受进一步的评估,其中 62 篇被排除。最终纳入 6 篇文献(含有 12 个独立组间研究)用于后续 Meta 分析^[6-11],见图 1。纳入文献的资料特征汇总见表 1。纳入的 6 项研究含 919 例膀胱癌患者和 418 例匹配对照者。所有膀胱癌患者均经过病理检查确诊。对照组类型包括健康对照和非癌对照。样本类型包括活检组织^[11]和尿液^[6-10],均于手术前获得,未接受任何治疗。纳入的研究人群包括欧洲人^[6],非洲人^[7-8]和亚洲人^[9-11]。所有 LncRNA-UCA1 检测均基于 RT-qPCR,内参基因包括磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)^[7-9],甘油醛-3-磷酸脱氢酶(G3PDH)^[10-11],以及 TATA 盒结合蛋白(TBP)^[6]。

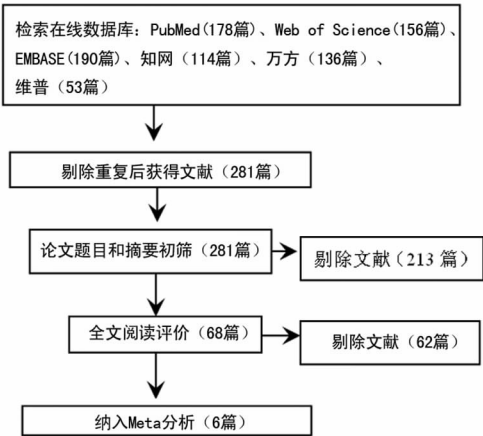


图 1 文献的纳入与排除流程

表 1 纳入文献的资料特征

研究	发表时间	国家	病例数 (n)	对照例数 (n)	对照组 类型	样本 来源	检测 方法	参考 基因	CUT-OFF 设定	QUADAS 评分(分)
MILOWICH 等 ^[6]	2015 年	比利时	161	65	无疾病对照	尿	RT-qPCR	TBP	未知	11
EISSA 等 ^[7]	2015 年	埃及	184	36	健康对照	尿	RT-qPCR	GAPDH	1.09	12
EISSA 等 ^[8]	2015 年	埃及	150	60	健康对照	尿	RT-qPCR	GAPDH	1.09	12
SRIVASTAVA 等 ^[9]	2014 年	印度	117	28	健康对照	尿	RT-qPCR	GAPDH	未知	10
张争等 ^[10]	2012 年	中国	180	144	健康与非膀胱癌对照	尿	RT-qPCR	G3PDH	未知	9
WANG 等 ^[11]	2006 年	中国	127	85	健康对照	组织	RT-qPCR	G3PDH	0	10

2.2 异质性检验 Spearman 相关分析显示,整体合并的效应量对应 $P=0.339$,提示研究间不存在由阈值效应引起的异质性。Cochran[']-Q 检验和 I^2 检验分析非阈值效应引起的异质性显示,整体合并效应量 Q 检验的 $Q=25.95, P<0.001, I^2=92.29\%$,提示研究存在的异质性较大。

2.3 合并诊断效能 LncRNA-UCA1 用于诊断膀胱癌的整体合并的灵敏度、特异度、PLR、NLR 和 DOR 分别为 0.83(95%CI:0.73~0.89)、0.92(95%CI:0.84~0.96)、10.16(95%CI:5.01~20.60)、0.19

(95%CI:0.11~0.30) 和 54.50(95%CI:18.72~158.61),合并的 SROC 曲线下面积(AUC)为0.94。

2.4 亚组分析 根据不同的标本类型、人研究群等临床病理特征进行亚组分析。结果显示,基于组织和尿液的来源的 LncRNA-UCA1 检测两者的 AUC 均为 0.94,其他诊断指标也相当。另外,基于人群的分析显示,LncRNA-UCA1 检测在非洲人群中的综合诊断效能最高(AUC=0.97,DOR=312.56),其次为亚洲人群(AUC=0.94,DOR=49.63),在欧洲人群中最低(AUC=0.78,DOR=6.45)。见表 2。

表 2 LncRNA-UCA1 用于膀胱癌诊断的亚组分析结果

标本来源	合并 AUC	合并灵敏度 (95%CI)	合并特异度 (95%CI)	合并 PLR (95%CI)	合并 NLR (95%CI)	合并 DOR (95%CI)
组织	0.94	0.81(0.76~0.86)	0.93(0.86~0.97)	10.52(5.27~21.00)	0.20(0.16~0.26)	52.62(22.46~123.24)
尿液	0.94	0.84(0.72~0.91)	0.91(0.82~0.96)	9.41(4.30~20.62)	0.18(0.10~0.33)	52.52(14.74~187.17)
种族/人群						
亚洲人	0.94	0.82(0.79~0.85)	0.92(0.88~0.94)	9.74(6.57~14.25)	0.20(0.16~0.23)	49.63(30.73~80.14)
欧洲人	0.78	0.71(0.66~0.76)	0.71(0.64~0.78)	2.46(1.96~3.09)	0.40(0.29~0.56)	6.45(4.28~9.70)
非洲人	0.97	0.90(0.68~0.98)	0.97(0.94~0.98)	30.75(13.82~68.43)	0.10(0.03~0.37)	312.56(58.52~1 669.51)

2.5 灵敏度分析和 Meta 回归分析 通过灵敏度分析探讨研究间是否同质,其结果显示文献[7]中的一项独立组间数据偏离固定效应评估模型的 95%CI,见图 2。故剔除该离群研究,重新合并效应量。结果显示,整体合并效应量的 I^2 由 92.29%下降至 90.21%。因此,初始纳入的离群研究可能是研究结果异质性的来源之一。Meta 回归分析分别基于研究人群(亚洲人 vs. 欧洲人 vs. 非洲人)、样本来源(尿液 vs. 组织)、对照类型(健康对照 vs. 非癌对照)、样本例数(样本≥100 例 vs. <100 例)、参考基因(GAPDH vs. G3PDH vs. TBP)及 QUADAS 得分(得分≥8 分 vs. 得分<8 分)等 6 个变量,结果显示不同的对照来源可能是引起研究间异质性的主要因素($P=0.035$)。

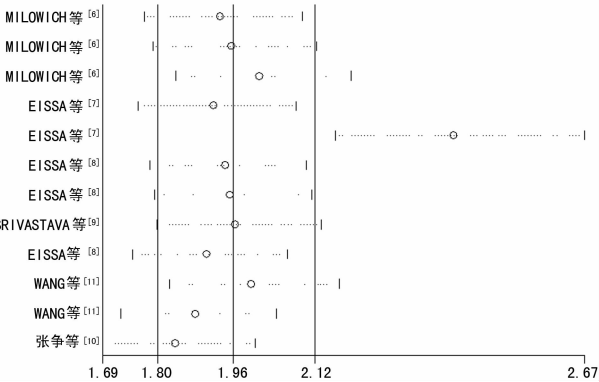


图 2 LncRNA-UCA1 用于膀胱癌诊断合并效应量的灵敏度分析

2.6 发表偏倚 整体合并量的 Deek[']s 漏斗图分析显示,其斜率对应 P 值为 0.368,提示研究不存在发

表偏倚。见图 3。

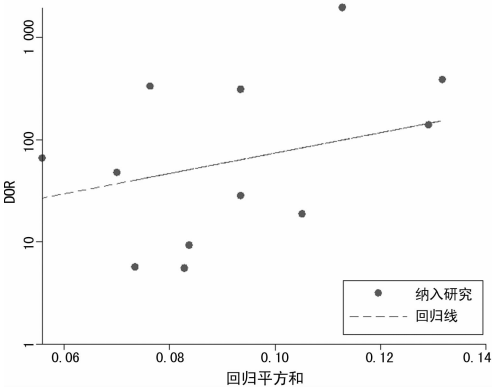


图 3 Deek[']s 漏斗图评估整体合并统计量的发表偏移

3 讨 论

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,目前临床中缺乏灵敏且特异的分子指标用于临床诊断。近年研究发现,一些膀胱癌相关的 LncRNA 分子可作为肿瘤诊断的潜在指标^[5-11]。本研究通过定量的 Meta 分析,系统性评价了 LncRNA-UCA1 在膀胱癌诊断中的综合效能,并进一步分析了引起研究间异质性的原因。

目前,与膀胱癌相关的 LncRNA 分子已被鉴定出来,包括 LncRNA-UCA1^[5-11,13]。本研究发现,LncRNA-UCA1 表达对膀胱癌具有较高的诊断价值,其诊断的灵敏度、特异度分别为 0.83 和 0.92,相应 AUC 为 0.94,提示,LncRNA-UCA1 可作为膀胱癌诊断,尤其是排除诊断的很好指标。另外,诊断的 PLR 为 10.16,这说明膀胱癌患者 LncRNA-UCA1 表达检

测阳性的概率约是非癌对照组的 10 倍。合并的 NLR 为 0.19,说明在 LncRNA 检测的阴性结果中,可能存在 19%的假阴性,可以很好地用于膀胱癌的排除诊断。另一方面,诊断的 DOR 为 54.5,提示该检测具有很高的综合诊断效能^[14]。因此,以上数据说明,LncRNA 可作为膀胱癌较好的诊断指标。

本研究根据纳入的资料特征进一步进行了亚组分析,发现基于组织和尿液来源的 LncRNA 检测两者的 AUC 均为 0.94,且合并其他诊断指标也相当,提示尿液或组织均可作为 LncRNA-UCA1 检测的样本来源。然而亚组分析后,样本的例数减少,因此该结论有待于后期更大样本的研究加以证实。此外,已证实肿瘤中 LncRNA 水平及诊断效能存在一定的种族人群差异^[15-16]。本研究基于不同人群的分析发现,LncRNA-UCA1 检测在非洲人群中的综合诊断效能最高,其次为亚洲人群,而在欧洲人群中最低。本研究结果进一步证实了 LncRNA 分子在不同人群中表达可能具有不同的临床意义。

本研究存在较高的异质性,分析其可能主要来源于非阈值效应^[17]。本研究纳入的文献中均采用 RT-qPCR 方法检测 LncRNA-UCA1 水平,但研究间的参考基因及 CUT-OFF 设定均不同。此外,纳入研究的所有膀胱癌患者的肿瘤分级、身体状况及是否存在伴发疾病等情况完全不同,这些都可能是研究异质性产生的重要因素^[17]。本研究通过敏感性分析发现文献[7]中的一项独立组间数据可能为离群研究,重新合并效应量显示 I^2 由 92.29%下降至 90.21%。因此,初始纳入的离群研究可能是研究结果异质性的重要来源之一。另外,Meta 回归分析分别对研究人群、样本来源、对照类型、样本例数、参考基因及 QUADAS 得分等变量进行分析,结果显示不同的对照来源可能是引起研究间异质性的主要因素。

综上所述,本研究证实 LncRNA-UCA1 的表达检测可作为膀胱癌诊断的分子指标。本研究仍存在纳入样本例数较少,研究间异质性大等诸多不足之处,因此本研究结果不能完全反映 LncRNA-UCA1 在膀胱癌诊断中的价值,有待后期研究进一步证实。

参考文献

- [1] CHEN W,ZHENG R,BAADE P D,et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 任虎,任明华,倪少滨. 膀胱癌早期诊断方法的进展[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(14): 4029-4031.
- [3] BROSANAN C A,VOINET O. The long and the short of noncoding RNAs[J]. Curr Opin Cell Biol, 2009, 21: 416-

- 425.
- [4] ZHANG D,XIONG M,XU C,et al. Long Noncoding RNAs:An Overview[J]. Methods Mol Biol, 2016, 1402: 287-295.
- [5] 何俊,丁明霞,王海峰,等. 膀胱癌中相关 LncRNA 研究进展[J]. 医学与哲学, 2017, 38(11): 57-60.
- [6] MILOWICH D,LE MERCIER M,DE NEVE N,et al. Diagnostic value of the UCA1 test for bladder cancer detection:a clinical study[J]. Springer Plus, 2015, 4: 349.
- [7] EISSA S,MATBOLI M,ESSAWY N O,et al. Rapid detection of urinary long non-coding RNA urothelial carcinoma associated one using a PCR-free nanoparticle-based assay[J]. Biomarkers, 2015, 20(3): 212-217.
- [8] EISSA S,MATBOLI M,ESSAWY N O,et al. Integrative functional genetic-epigenetic approach for selecting genes as urine biomarkers for bladder cancer diagnosis [J]. Tumour Biol, 2015, 36(12): 9545-9552.
- [9] SRIVASTAVA A K,SINGH P K,RATH S K,et al. Appraisal of diagnostic ability of UCA1 as a biomarker of carcinoma of the urinary bladder[J]. Tumour Biol, 2014, 35(11): 11435-11442.
- [10] 张争,郝瀚,张崔建,等. 新基因 UCA1 用于膀胱癌诊断的临床应用价值[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(6): 384-387.
- [11] WANG X S,ZHANG Z,WANG H C,et al. Rapid identification of UCA1 as a very sensitive and specific unique marker for human bladder carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(16): 4851-4858.
- [12] WHITING P,RUTJES A W,REITSMA J B,et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews[J]. BMC Med Res Methodol, 2003, 3: 25.
- [13] GUTSCHNER T, DIEDERICH S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view[J]. RNA Biol, 2012, 9(6): 703-719.
- [14] 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: 112911-112935.
- [15] YANG H,HAN Y,WU L,et al. Long non-coding rna expression signature hallmarks promising efficacy in identification of human non-small cell lung cancer: a meta-analysis study[J]. Clin Lab, 2017, 63(9): 1447-1456.
- [16] CHU M,YUAN W,WU S,et al. Quantitative assessment of polymorphisms in H19 lncRNA and cancer risk: a meta-analysis of 13 392 cases and 18 893 controls[J]. Oncotarget, 2016, 7(48): 78631-78639.
- [17] ZHANG T S,ZHONG W Z. Meta-Disc software in meta-analysis of diagnostic test[J]. J Evid-Based Med, 2008, 8(2): 97-108.

(收稿日期:2018-05-18 修回日期:2018-08-16)