

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.23.006

长链非编码 RNA 对肺结核的诊断效能 Meta 分析*

郑绪香,施绍瑞,汪顺伟,余 燕,杨学强,廖 婧,解学龙,聂 滨[△]

宜宾市第二人民医院检验科,四川宜宾 644000

摘要:目的 利用 Meta 分析系统评价长链非编码 RNA (lncRNA) 对肺结核的诊断价值。方法 检索 PubMed、Web of Science、Embase、The Cochrane Library、SinoMed、中国知网、万方、维普数据库,搜索已发表关于 lncRNA 用于肺结核诊断方面的研究。检索时间为建库到 2021 年 1 月,严格按照纳入、排除标准,选取符合要求的文献进行数据提取,使用诊断试验质量评价工具(QUADAS)-2 对筛选文献进行质量评价。运用 Stata15.0 进行 Meta 分析,使用双变量混合效应模型对灵敏度、特异度等指标进行合并分析。活动性肺结核组根据标本类型、病例组样本量大小、发表年限等进行亚组分析。结果 共纳入 12 篇文献,其中中文 8 篇,英文 4 篇,累计 1 145 例患者和 1 585 例对照者。其中活动性肺结核 7 篇(共计 16 个比较组),Meta 分析结果显示,合并灵敏度为 0.75(95%CI:0.67~0.82)、特异度为 0.87(95%CI:0.80~0.91)、集成受试者工作特征(SROC)曲线下面积(AUC)为 0.88(95%CI:0.85~0.91)。亚组分析显示,病例组样本量的大小及 RNA 提取方法可能是异质性来源。肺结核组(未分类)分析共 6 篇(共计 7 个比较组),SROC 曲线下面积(AUC)为 0.80(95%CI:0.76~0.83)。漏斗图显示,活动性肺结核组可能存在发表偏移($P<0.1$),而肺结核组没有发表偏移($P>0.1$)。结论 lncRNA 在诊断活动性肺结核或肺结核组有较高的灵敏度和特异度,并且其操作简便,具有较好的临床诊断价值。

关键词:长链非编码 RNA; 结核分枝杆菌; 肺结核; Meta 分析; 诊断价值

中图法分类号:R521

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)23-3189-06

Diagnostic value of long non-coding RNA in pulmonary tuberculosis: a Meta-analysis*

ZHENG Xuxiang, SHI Shaorui, WANG Shunwei, YU Yan, YANG Xueqiang,

LIAO Jing, XIE Xuelong, NIE Bin[△]

Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital
of Yibin, Yibin, Sichuan 644000, China

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of long non-coding RNA (lncRNA) in pulmonary tuberculosis by Meta-analysis. **Methods** PubMed, Web of Science, Embase, The Cochrane Library, SinoMed, CNKI, Wanfang and VIP databases were searched for published studies on the use of lncRNA in the diagnosis of pulmonary tuberculosis, and the retrieval time was from the establishment of the database to January 2021. In strict accordance with the inclusion and exclusion criteria, literatures meeting the requirements were selected for data extraction, and the quality of the selected literatures was evaluated by Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies(QUADAS)-2. Stata15.0 was used for Meta-analysis, and bivariate mixed effect model was used for pooled analysis of sensitivity, specificity and other indicators. Subgroup analysis was performed in active pulmonary tuberculosis group according to specimen type, sample size of case group and publication year, etc. **Results** A total of 12 literatures were selected, including 8 literatures in Chinese and 4 literatures in English. A total of 1 145 patients and 1 585 controls were enrolled. Among them, there were 7 cases of active tuberculosis (a total of 16 comparison groups). Meta-analysis results showed that the combination sensitivity was 0.75(95%CI:0.67-0.82), specificity was 0.87(95%CI:0.80-0.91), and AUC of SROC curve was 0.88(95%CI:0.85-0.91). Subgroup analysis suggested that sample size and RNA extraction method might be the source of heterogeneity. The tuberculosis group (unclassified) was analyzed in 6 cases of pulmonary tuberculosis (a total of 7 comparison groups), and the AUC of SROC curve was 0.80(95%CI:0.76-0.83). Funnel plots showed a possible publication offset in the active pulmonary tuberculosis group ($P<0.1$), but

* 基金项目:四川省科技厅课题(2020YFS0555);四川省医学会课题(S19002)。

作者简介:郑绪香,女,技师,主要从事分子诊断研究。 [△] 通信作者, E-mail: nb1995703@126.com。

not in the pulmonary tuberculosis group ($P > 0.1$). **Conclusion** lncRNA has high sensitivity and specificity in the diagnosis of active pulmonary tuberculosis or pulmonary tuberculosis group, and its simple operation has good clinical diagnostic value.

Key words: long non-coding RNA; Mycobacterium tuberculosis; tuberculosis; Meta-analysis; diagnostic value

结核病是由结核分枝杆菌引起的以呼吸道感染为主的重大慢性传染性疾病,分为肺内结核和肺外结核,肺结核根据痰涂片是否能检出结核分枝杆菌,分为活动性肺结核和非活动性肺结核。据世界卫生组织(WHO)统计数据报告,在全球范围内,结核病是导致死亡的十大原因之一,也是传染病致死的主要原因。2019 年全球新发结核病患者约 996 万,其中我国 2019 年新发结核病患者约为 83.3 万,结核病发病率约为 58/10 万(2018 年约为 61/10 万)^[1]。结核病确诊依赖病原学诊断,培养是病原学诊断的金标准,但该方法由于培养时间长,通常为 5~8 周,以至于很难及时诊断及治疗^[2]。因此,探索一种高灵敏度、高特异度,且可广泛使用的诊断及标志物具有重要临床意义。

长链非编码 RNA(lncRNA)是一类不编码蛋白质、长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA,占非编码 RNA 的 80%~90%,并广泛参与机体内几乎所有的生理、病理过程,能够在表观遗传、基因的转录和转录后,以及基因翻译等多个层面上发挥调控作用^[3],并参与机体相关免疫调控^[4]。有研究显示,lncRNA 可稳定存在机体外周血中,其表达水平可用于疾病的早期诊断和预后评价,其中循环 lncRNA 与结核病的发生、发展有密切联系,可作为诊断结核病的潜在生物标志物^[5-6]。但目前对 lncRNA 诊断的准确性尚无统一结论。因此,本文采用 Meta 分析方法系统评价 lncRNA 对结核病的诊断效能。

1 资料与方法

1.1 资料来源 检索 PubMed、Web of Science、Embase、SinoMed、The Cochrane Library、中国知网、万方、维普数据库,搜索关于 lncRNA 在肺结核研究中的相关文献,检索时间从建库至 2021 年 1 月。中文检索词包括:肺结核、结核、结核病、结核分支杆菌、长链非编码 RNA、长链非编码 rna 等。英文检索词包括:tuberculosis、Tuberculoses、Kochs Disease、Mycobacterium tuberculosis Infection、Long Noncoding RNA、lncRNA、Long ncRNA 等。

1.2 文献纳入及排除标准 纳入标准:(1)公开发表的有关 lncRNA 方法诊断肺结核的准确性的横断面研究、队列研究、随机对照试验等,不限定研究类型,发表时间为建库至 2021 年 1 月,语言为英文和中文;(2)研究对象为临床确诊的肺结核患者;(3)标本来源为外周血或血清;(5)文献明确阐明是研究循环 lncRNA 与结核病诊断的关系,并能完整提取四格表

数据,包括真阳性、假阳性、真阴性、假阴性。排除标准:(1)重复发表文献;(2)研究对象为细胞系基础研究或动物实验等;(3)标本来源为组织或其他体液的 lncRNA;(4)综述、病例报告、会议记录、评论性文献等;(5)无法获取全文、缺乏原始数据或其他关键信息。

1.3 文献筛选和资料提取 由 2 名研究人员通过阅读文献摘要、文献全文,根据纳入和排除标准,确定纳入研究文献,然后进行数据提取。如有异议,通过讨论或与第 3 位研究者讨论共同确定。根据文献研究,需要提取内容包括:第一作者、发表年限、国家、标本类型、研究人群、病例组及对照组数量、lncRNA 类型、灵敏度、特异度、受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)。

1.4 文献质量评价 纳入研究文献后,使用 Revman5.0 诊断试验质量评价工具(QUADAS)-2^[7]进行质量评价,包括病例选择、待评价诊断试验、金标准试验、研究流程和进展情况 4 个项目。偏移风险评价中对每项研究中的问题判断为“是、否或不清楚”;“是”表示偏倚风险低,“否”表示偏倚风险高,“不清楚”表示信息不足^[8]。对文献临床适用性采用“低风险、高风险、不清楚”进行评价。

1.5 统计学处理 通过 Meta-disc 软件计算纳入研究之间的 Spearman 相关系数(r),判断是否存在阈值效应, $P > 0.05$ 说明不存在阈值效应。若无阈值效应则通过对诊断数据的进行合并分析,判断其诊断价值;若存在阈值效应,仅通过绘制集成 ROC(SROC)曲线并计算 AUC 来判断诊断价值。使用 Stata15.0 进行统计学分析,采用双变量混合效应模型^[9](“midas”程序包)对灵敏度、特异度等进行合并统计分析。所有结果均以合并值和 95%CI 表示。通过 Q 检验结合 I^2 判断统计学异质性大小,当 $P < 0.05$ 或 $I^2 \leq 50\%$,说明纳入研究间异质性较小;当 $P > 0.05$ 或 $I^2 > 50\%$,说明纳入研究间异质性较显著,需进一步分析异质性来源^[10]。可根据标本类型、病例组样本量大小、发表年限等进行 Meta 回归和亚组分析,当 $P < 0.05$ 证明是导致异质性来源。使用 Stata15.0 制作 Deeks 漏斗图评价文献发表偏移,当 $P > 0.1$ 表示无发表偏移, $P < 0.1$ 提示存在发表偏移。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果 初筛共纳入 329 篇,最终纳入 12 篇文献^[11-22]。其中包括 4 篇英文文献,8 篇中文文献。

2.2 纳入研究的基本特征及质量学评价 本研究共计纳入 12 篇文献累计 1 145 例患者和 1 585 例对照者。文献发表年限为 2017—2020 年,其中关于活动性肺结核研究为 7 篇^[11,13-15,20-22](共计有活动性肺结核 16 个比较组);6 篇为肺结核研究组^[12,15-19](共计 7 个比较组),患者为符合肺结核诊断标准患者,未标明进一步结核感染分类。纳入文献基本特征见表 1。利

用 QUADAS-2 对文献进行质量评价,由于研究中文献均采用病例-对照研究,因此导致病例选择均为“高风险”,但仍属于研究范畴。在活动性肺结核及肺结核未分类组中的诊断标准各异,未设定阈值,所以在待评价诊断试验中多数为“不清楚”。在诊断标准,研究流程及进展情况中多数为“低风险”。临床适用性方面,两组纳入文献在均为“低风险”较多。

表 1 纳入研究基本特征

作者	年份	标本类型	研究人群	病例组 (n)	对照组 (n)	lncRNA	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC
陈敏等-1 ^[11]	2020	PBMC	ATB	15	22	lncRNA-NEAT1-1	93.33	95.45	0.969 7
陈敏等-2 ^[11]	2020	PBMC	ATB	15	22	lncRNA-NEAT1-2	93.33	90.91	0.978 5
胡玉婷-4 ^[12]	2019	血浆	MDR-TB	35	35	UC_212-/NR_131237/NR_110750	22.73	100.00	0.694
罗杰-1 ^[13]	2018	PBMC	ATB	35	35	lnc-FAM110B-10	62.86	80.00	0.715 1
罗杰-2 ^[13]	2018	PBMC	ATB	35	35	lnc-GUCY2C-1	53.13	87.1	0.716 2
罗杰-3 ^[13]	2018	PBMC	ATB	35	35	NEAT1	68.97	76.92	0.734 1
罗杰-4 ^[13]	2018	PBMC	ATB	35	35	MALAT1	42.42	96.77	0.677 4
杨晓帆-1 ^[14]	2017	PBMC	ATB	32	31	ENST00000360485	83.87	71.88	0.798 4
杨晓帆-2 ^[14]	2017	PBMC	ATB	32	31	MIR3495HG_V1	90.00	81.25	0.925
杨晓帆-3 ^[14]	2017	PBMC	ATB	32	31	MIR3495HG_V2	89.66	90.63	0.956
赵继利等-1 ^[15]	2017	血浆	LTBI	20	20	lncRNA-1	75	65	0.7
赵继利等-3 ^[15]	2017	血浆	LTBI	20	20	lncRNA-2	55	85	0.702
赵继利等-4 ^[15]	2017	血浆	ATB	20	20	lncRNA-2	55	95	0.762
罗清 ^[22]	2017	血清	ATB	56	40	MALAT1	73.2	85.0	0.821
SUN 等 ^[16]	2020	血清	PTB	64	68	NEAT1	75	75	0.779
HU 等 ^[17]	2020	PBMC	PTB	238	299	ENST00000497872	85	55	0.81
CHEN 等 ^[18]	2017	血浆	PTB	52	52	n333737	79.2	75.0	0.845
						n335265			
						NR_038221			
						NR_003142			
						ENST00000570366			
SUN 等 ^[19]	2020	血清	PTB	84	88	ENST00000422183	64.29	79.55	0.765
						lncRNA_MEG3			
						lnc-PAPSS2-2			
						NONHSAT078957.2			
						NONHSAT067134.2			
宋佳佳等-1 ^[21]	2018	外周血	ATB	445	826	NONHSAT101518.2	58.3	62.2	0.619
房雅伦-1 ^[20]	2020	血浆	ATB	69	69	NONHSAT148822.1	85.7	82.6	0.899 4
房雅伦-2 ^[20]	2020	血浆	ATB	69	69		76.9	92.8	0.872 5
房雅伦-3 ^[20]	2020	血浆	ATB	69	69		81.2	98.5	0.950 2
房雅伦-4 ^[20]	2020	血浆	ATB	69	69		73.9	66.7	0.708

注:ATB 为活动性肺结核;PTB 为肺结核;MDR-TB 为耐多药肺结核;LTBI 为潜伏性肺结核;PBMC 为外周血单个核细胞;宋佳佳等、房雅伦研究中灵敏度及特异度结果根据文献中病例数及 ROC 曲线,通过 Photoshop CS6 软件提取^[23]。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 lncRNA 诊断肺结核的准确性及灵敏度分析

lncRNA 合并诊断活动性肺结核中,Spearman 相关系数 $r=-0.087(P=0.749>0.05)$,结果显示活动性肺结核组无阈值效应。采用双变量混合效应模型

进行合并计算,结果显示 lncRNA 合并诊断灵敏度为 $0.75(95\%CI:0.67\sim0.82)$,特异度为 $0.87(95\%CI:0.80\sim0.91)$,阳性似然比为 $5.61(95\%CI:3.62\sim8.70)$,阴性似然比为 $0.28(95\%CI:0.21\sim0.39)$,见表 2。SROC 曲线 AUC 为 $0.88(95\%CI:0.85\sim$

0.91)。仅诊断为肺结核组中, Spearman 相关系数 $r=0.918(P=0.004<0.05)$, 表明肺结核(未分类)存在阈值效应, lncRNA 诊断结果使用 SROC 曲线的 AUC 表示, AUC 为 0.80(95%CI: 0.76~0.83)。将

肺结核组(未分类)与活动性肺结核组结果使用 Stata15.0 进行灵敏度分析, 剔除可能导致异质性文献后, 重新进行 Meta 分析, 结果显示灵敏度和特异度均未见明显变化, 表明本研究结果较稳定, 结果可信度高。

表 2 lncRNA 合并诊断活动性肺结核灵敏度、特异度及似然比

作者	年份	灵敏度(95%CI)	特异度(95%CI)	阳性似然比(95%CI)	阴性似然比(95%CI)
房雅伦-4	2020	0.74(0.62~0.84)	0.67(0.54~0.78)	2.22(1.54~3.18)	0.39(0.25~0.60)
房雅伦-3	2020	0.81(0.70~0.90)	0.99(0.92~1.00)	56.00(7.98~393.22)	0.19(0.12~0.31)
房雅伦-2	2020	0.77(0.65~0.86)	0.93(0.84~0.98)	10.60(4.51~24.90)	0.25(0.16~0.39)
房雅伦-1	2020	0.86(0.75~0.93)	0.83(0.72~0.91)	4.92(2.91~8.30)	0.18(0.10~0.31)
宋佳佳等-1	2018	0.58(0.53~0.63)	0.62(0.59~0.66)	1.54(1.37~1.73)	0.67(0.59~0.76)
罗清	2017	0.73(0.60~0.84)	0.85(0.70~0.94)	4.88(2.30~10.38)	0.32(0.20~0.50)
赵继利等-4	2017	0.55(0.32~0.77)	0.95(0.75~1.00)	11.00(1.56~77.40)	0.47(0.29~0.78)
杨晓帆-3	2017	0.91(0.75~0.98)	0.90(0.74~0.98)	9.36(3.18~27.61)	0.10(0.04~0.31)
杨晓帆-2	2017	0.91(0.75~0.98)	0.81(0.63~0.93)	4.68(2.26~9.69)	0.12(0.04~0.35)
杨晓帆-1	2017	0.84(0.67~0.95)	0.71(0.52~0.86)	2.91(1.64~5.14)	0.22(0.10~0.51)
罗杰-4	2018	0.43(0.26~0.61)	0.97(0.85~1.00)	15.00(2.09~107.48)	0.59(0.44~0.79)
罗杰-3	2018	0.69(0.51~0.83)	0.77(0.60~0.90)	3.00(1.57~5.74)	0.41(0.24~0.69)
罗杰-2	2018	0.54(0.37~0.71)	0.86(0.70~0.95)	3.80(1.60~9.04)	0.53(0.36~0.78)
罗杰-1	2018	0.63(0.45~0.79)	0.80(0.63~0.92)	3.14(1.55~6.39)	0.46(0.29~0.74)
陈敏等-2	2020	0.93(0.68~1.00)	0.91(0.71~0.99)	10.27(2.72~38.75)	0.07(0.01~0.49)
陈敏等-1	2020	0.93(0.68~1.00)	0.95(0.77~1.00)	20.53(3.01~140.01)	0.07(0.04~0.46)
合并值		0.75(0.67~0.82)	0.87(0.80~0.91)	5.61(3.62~8.70)	0.28(0.21~0.39)
I^2		90.05(86.29~93.81)	94.87(93.28~96.46)	94.54(94.54~97.01)	94.43(92.66~96.20)
Q		150.70	292.23	354.73	269.12
df		15.00	15.00	15.00	15.00
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.3.2 Meta 回归分析及亚组分析 活动性肺结核组 I^2 检验结果显示: 灵敏度、特异度中 I^2 检验结果分别为 90.54%、94.87%(均>50%), Q 检验结果显示 $P<0.05$, 因此活动性肺结核组异质性较大, 需进一步探讨其非阈值效应的异质性来源。对标本类型、病例组样本量大小、发表年限及标本类型进行 Meta 回归分析, 通过单变量 Meta 回归分析结果显示, 纳入异质性可能来源于病例组纳入样本量大小、标本类型、

RNA 提取方法($P<0.05$); 亚组分析结果显示, 小样本量组的 AUC 高于大样本量组, RNA 提取方法亦可能是造成异质性的原因, 对文献结果有一定的影响。见表 3。

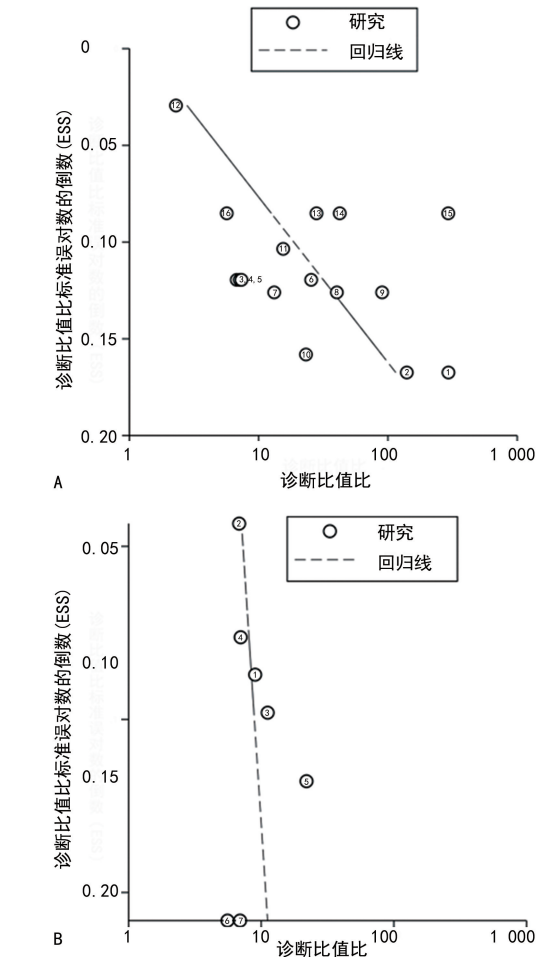
2.3.3 发表偏移 使用 Stata15.0 制作 Deeks 漏斗图, 结果显示活动性肺结核组存在发表偏移($P<0.1$), 而未分类肺结核组不存在发表偏移($P>0.1$)。见图 1。

表 3 lncRNA 诊断活动性肺结核亚组分析

项目	灵敏度 (95%CI)	特异度 (95%CI)	阳性似然比 (95%CI)	阴性似然比 (95%CI)	诊断比值比 (95%CI)	AUC (95%CI)
病例数						
≥40	0.75(0.66~0.82)	0.85(0.71~0.93)	5.0(2.3~11.2)	0.30(0.20~0.44)	17(5~54)	0.84(0.80~0.87)
<40	0.76(0.62~0.86)	0.87(0.80~0.91)	5.7(3.7~8.7)	0.28(0.17~0.45)	21(10~43)	0.90(0.87~0.92)
标本来源						
PBMC	0.78(0.64~0.88)	0.86(0.79~0.91)	5.5(3.6~8.4)	0.25(0.15~0.44)	22(10~49)	0.89(0.86~0.92)
其他	0.74(0.66~0.80)	0.86(0.73~0.94)	5.4(2.5~11.8)	0.31(0.22~0.43)	18(6~51)	0.83(0.80~0.86)

续表 3 lncRNA 诊断活动性肺结核亚组分析

项目	灵敏度 (95%CI)	特异度 (95%CI)	阳性似然比 (95%CI)	阴性似然比 (95%CI)	诊断比值比 (95%CI)	AUC (95%CI)
RNA 提取方法						
Trizol	0.76(0.64~0.85)	0.84(0.76~0.90)	4.8(3.0~7.5)	0.29(0.18~0.46)	17(7~38)	0.88(0.84~0.90)
其他	0.76(0.66~0.83)	0.86(0.71~0.94)	5.5(2.5~12.0)	0.28(0.20~0.40)	19(8~49)	0.85(0.82~0.88)



注:A 为活动性肺结核组发表偏移,研究点 1~16 分别为陈敏等-1^[11]、陈敏等-2^[11]、罗杰-1^[13]、罗杰-2^[13]、罗杰-3^[13]、罗杰-4^[13]、杨晓帆-1^[14]、杨晓帆-2^[14]、杨晓帆-3^[14]、赵继利-4^[15]、罗清^[22]、宋佳佳等-1^[21]、房雅伦-1^[20]、房雅伦-2^[20]、房雅伦-3^[20]、房雅伦-4^[20]的研究;B 为肺结核组发表偏移,1~7 分别为 SUN 等^[16]、HU 等^[17]、CHEN 等^[18]、SUN 等^[19]、胡玉婷-4^[12]、赵继利-1^[15]、赵继利-3^[15]的研究。

图 1 lncRNA 诊断活动性肺结核及肺结核组发表偏移

3 讨 论

目前结核病筛查及诊断的方法有涂片染色、培养、结核菌素试验(TST)、T 细胞酶联免疫斑点法(T-SPOT)、 γ 干扰素释放试验(IGRA)等。在活动性肺结核阶段,痰涂片及痰培养能较好发现病原菌,但阳性率均较低^[24],且该阶段患者已属结核病的中晚期。这些常用方法在早期诊断中作用甚微。结核的早发现、早诊断、早治疗有利于降低患者感染率、病死率。因此寻找一种操作简洁,灵敏度、特异度高的快速检测方法及标志物显得尤为重要。

lncRNA 占有非编码 RNA 的 80%,其特点之一是其细胞水平低于编码蛋白质的 RNA,且具有较

高的组织特异性^[25]。欧叶青等^[26]发现,lncRNA 在潜伏性结核感染患者血浆中有 1 485 个 lncRNA 差异表达,其中上调 819 个,下调 666 个。而罗杰等^[13]研究表明,lnc-FAM110B、lnc-GUCY2C-1、NEAT1、MAL-AT1 4 个标志物联合应用区分健康对照组和活动性肺结核组的 AUC 达 0.87。lncRNA 在活动性肺结核、潜伏性肺结核及耐多药肺结核中均有差异表达,并有较高诊断价值,然而目前尚无统一标准。

本文回顾目前发表的关于 lncRNA 在肺结核方面的临床研究,探讨 lncRNA 在活动性肺结核及肺结核未分类患者中的诊断价值。通过 Spearman 相关系数判断在活动性肺结核组中不存在阈值效应($P>0.05$),使用 Stata15.0 合并灵敏度等结果显示,lncRNA 在活动性肺结核中有较高的灵敏度和特异度,合并阳性似然比为 5.61(95%CI:3.62~8.70),说明活动性肺结核患者检出阳性结果是非患者的 5.61 倍。合并阴性似然比为 0.28(95%CI:0.21~0.39),说明活动性肺结核患者阴性结果是非结核患者的 0.28 倍。SROC 曲线的 AUC 为 0.88(95%CI:0.85~0.91),该结果显示 lncRNA 对于活动性肺结核诊断具有较好的诊断价值。 I^2 检验结果显示,在活动性肺结核组纳入的文献中有较高的异质性,进行回归和亚组分析后,亚组分析结果显示异质性来源为标本量大小及 lncRNA 提取方法,Meta 分析结果显示当病例数 <40 时,诊断价值更高,因此在未来研究中,应提高病例组人数,并且根据研究要求选择合适的 RNA 提取方法,避免过低或过高的估计 lncRNA 在活动性肺结核中的诊断价值。Meta 分析结果显示,因诊断为肺结核组中 Spearman 系数结果显示存在阈值效应($P<0.05$),通过 SROC 曲线计算 AUC 为 0.80(95%CI:0.76~0.83),结果显示 lncRNA 在肺结核未分类组中,具有较好的诊断价值。活动性肺结核组漏斗图提示具有一定的偏移性,分析原因可能有:(1)文献中大多为小样本研究;(2)文献异质性太大可能对发表偏移有一定的影响。肺结核组中不存在文献发表偏移。

本篇文献存在一定局限性:文献中主要检索了中文和英文文献,可能存在语言偏移;文献的研究地区均为中国地区,可能代表性不高;在筛选出的文献中,均为病例-对照研究,未能遵循盲法试验,可能对文献质量评价以及对研究结果造成偏移。

综上所述,lncRNA 用于活动性肺结核及肺结核患者的诊断具有较好诊断价值,且 lncRNA 在活动性

肺结核中有较高的灵敏度和特异度,但其临床价值仍需大量的高质量研究来验证。

参考文献

[1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2020[R]. Geneva:WHO,2020.

[2] 董思佳,王鑫.结核分枝杆菌检测技术研究进展[J].中国热带医学,2020,20(4):320-324.

[3] 王婷梅,曲丽娜,李莹辉. LncRNA 的结构、功能及其与疾病的关系[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2015,31(7):659-666.

[4] FU Y R,XU X Q,XUE J F,et al. Deregulated lncRNAs in B cells from patients with active tuberculosis[J]. PLoS One,2017,12(1):e0170712.

[5] 林剑文,王辉,师志云,等. 长链非编码 RNA 在结核病发病过程中的作用[J]. 医学综述,2021,27(5):862-867.

[6] 赵宇. 活动期结核病患者外周血单个核细胞(PBMC)中长链非编码 RNA(lncRNA)和 mRNA 表达谱的初步研究[D]. 长春:吉林大学,2020.

[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.

[8] 曲艳吉,杨智荣,孙凤,等. 偏倚风险评估系列:(六)诊断试验[J]. 中华流行病学杂志,2018,39(4):524-531.

[9] 黄元升,杨智荣,詹思延. 简单合并模型与双变量模型在诊断试验 Meta 分析中的使用现状调查[J]. 北京大学学报(医学版),2015,47(3):483-488.

[10] 吴艳玲. 循环微小 RNA 在活动性结核病中的诊断价值[D]. 重庆:重庆医科大学,2020.

[11] 陈敏,余韵,张燕,等. 长链非编码 RNA NEAT1、IL-6 和 TNF- α 在结核感染中的表达水平及诊断价值研究[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(17):2061-2065.

[12] 胡玉婷. 耐多药肺结核病及其中医证候潜在生物学标志物的筛选与鉴定[D]. 广州:华南理工大学,2019.

[13] 罗杰. 细胞因子及长链非编码 RNA 在结核菌不同感染状态中的诊断价值[D]. 重庆:中国人民解放军陆军军医大学,2018.

[14] 杨晓帆. 结核分枝杆菌感染巨噬细胞 lncRNA 和 mRNA 表达谱的初步研究[D]. 广州:南方医科大学,2017.

[15] 赵继利,刘微,曹帅丽,等. lncRNA 在结核病患者外周血

的差异性表达[J]. 中国病原生物学杂志,2017,12(4):328-334.

[16] SUN Q,SHEN X,MA J,et al. LncRNA NEAT1 participates in inflammatory response in macrophages infected by mycobacterium tuberculosis through targeted regulation of miR-377-3p [J]. Microb Pathog, 2021, 150: 104674.

[17] HU X,LIAO S,BAI H,et al. Long noncoding RNA and predictive model to improve diagnosis of clinically diagnosed pulmonary tuberculosis[J]. J Clin Microbiol,2020, 58(7):e01973-19.

[18] CHEN Z L,WEI L L,SHI L Y,et al. Screening and identification of lncRNAs as potential biomarkers for pulmonary tuberculosis[J]. Sci Rep,2017,7(1):16751.

[19] SUN W,LOU H,CAO J,et al. LncRNA MEG3 control Mycobacterium Tuberculosis infection via controlled MiR-145-5p expression and modulation of macrophages proliferation[J]. Microb Pathog,2020,149:104550.

[20] 房雅伦. 活动性肺结核中长链非编码 RNA 差异性表达分析及初步验证[D]. 济南:山东大学,2020.

[21] 宋佳佳,白梦鸽,刘堂喻亨,等. 活动性肺结核患者外周血中长链非编码 RNA lnc-PAPSS2-2 的表达及其诊断价值的探究[J]. 华西医学,2018,33(8):953-957.

[22] 罗清,姚芳苒,彭亦平,等. 血清长链非编码 RNA 肺腺癌转移相关转录本 1 在肺结核中的诊断价值[J]. 中华传染病杂志,2017,35(11):684-687.

[23] 刘海宁,吴昊,张宁萍,等. 诊断准确性试验 Meta 分析四格表数据的提取方法[J]. 中国循证医学杂志,2018,18(9):995-1000.

[24] 王杰. 结核分枝杆菌分子检测与痰涂片查结核分枝杆菌阳性率比较[J/CD]. 临床检验杂志(电子版),2019,8(1):131.

[25] MARQUES A C,PONTING C P. Catalogues of mammalian long noncoding RNAs: modest conservation and incompleteness[J]. Genome Biol,2009,10(11):R124.

[26] 欧青叶,顾大勇,周俭中,等. 潜伏性结核菌感染者血浆长链非编码 RNA 表达谱差异分析[J]. 中华检验医学杂志,2016,39(11):857-863.

(收稿日期:2022-03-28

修回日期:2022-09-15)

(上接第 3188 页)

bead array[J]. J Immunol Methods,2011,372(1/2):71-77.

[16] RABENSTEIN J,LUAN F,CHAU V,et al. The enhanced sensitivity cytometric bead array to detect cytokines present in low concentrations[J]. Cytokine,2010, 52(12):96-97.

[17] 张莹,王志国,孙丹丹,等. 加巴喷丁对骨癌痛模型大鼠的镇痛作用及机制研究[J]. 中国生化药物杂志,2014(3):8-11.

[18] BOUTSIKOU E,DOMVRI K,HARDAVELLA G,et al.

Tumour necrosis factor,interferon-gamma and interleukins as predictive markers of antiprogrammed cell-death protein-1 treatment in advanced non-small cell lung cancer:a pragmatic approach in clinical practice[J]. Ther Adv Med Oncol,2018,10:1758835918768238.

[19] SHABRISH S,KELKAR M,CHAVAN N,et al. Natural killer cell degranulation defect:a cause for impaired NK-cell cytotoxicity and hyperinflammation in fanconi anemia patients[J]. Front Immunol,2019,10:490.

(收稿日期:2021-11-22

修回日期:2022-09-15)