

• 论 著 •

microRNA 对子宫内膜癌诊断价值的 Meta 分析*

李新阳,王朝坤,陈 静,刘志伟,王新帅[△]
河南科技大学第一附属医院肿瘤内科,河南洛阳 471003

摘 要:**目的** 利用 Meta 分析探讨微小核糖核酸(microRNA)在子宫内膜癌中的诊断价值。**方法** 采用计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、万方、知网、维普等数据库,收集有关 microRNA 诊断子宫内膜癌的文献。对文献进行筛选及质量评价、数据提取,使用诊断准确性研究的质量评价工具(QUADAS-2)评估文献质量。使用统计软件对灵敏度和特异度进行合并,分析诊断比值比(DOR)、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR),绘制综合受试者工作曲线(SROC)及计算曲线下面积(AUC),利用 Deeks' 漏斗图评估发表偏倚。**结果** 该研究共纳入 6 篇文献,其中子宫内膜癌患者 215 例,对照者 171 例。合并后的灵敏度为 0.78(95%CI: 0.74~0.82),特异度为 0.77(95%CI: 0.71~0.82)。该研究中 PLR 和 NLR 分别为 3.4(95%CI: 2.7~4.2)和 0.29(95%CI: 0.24~0.34),DOR 为 12.0(95%CI: 9.0~16.0),AUC 为 0.84(95%CI: 0.81~0.87)。Deeks' 漏斗图是对称的,说明不存在发表偏倚。**结论** microRNA 是一种有潜力的诊断子宫内膜癌的生物标志物,具有较高的诊断准确性。

关键词:微小核糖核酸; 子宫内膜癌; Meta 分析
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.02.007 **中图法分类号:**R737.33
文章编号:1673-4130(2021)02-0155-06 **文献标志码:**A

Diagnostic value of microRNA in endometrial cancer: a Meta analysis*
LI Xinyang, WANG Chaokun, CHEN Jing, LIU Zhiwei, WANG Xinshuai[△]
Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Henan University of
Science and Technology, Luoyang, Henan 471003, China

Abstract:**Objective** To use the Meta analysis to study the value of microRNA in the diagnosis of endometrial cancer (EC). **Methods** The literatures on microRNA for diagnosing EC were retrieved from the databases of PubMed, Cochrane Library, Embase, Chinese CNKI, Wan Fang, VIP, etc., by computer. The literature screening, quality evaluation and data extraction were performed. The literature quality was evaluated by using the QUADAS-2 tool. The statistic software was used to pool the sensitivity and specificity, analyze the diagnostic odds ratio (DOR), positive likelihood ratio (PLR), negative likelihood ratio (NLR), summary receiver characteristic (SROC) curves, and the area under curve (AUC) were analyzed. Finally, the publication bias of included studies was assessed by using the Deeks' funnel plot. **Results** Six articles were included, including 215 cases of EC and 171 controls. The pooled sensitivity was 0.78(95%CI: 0.74-0.82), and the specificity was 0.77(95%CI: 0.71-0.82). PLR and NLR were 3.4(95%CI: 2.7-4.2) and 0.29(95%CI: 0.24-0.34), respectively. The DOR was 12.0(95%CI: 9.0-16.0), with an area under the SROC curve of 0.84(95%CI: 0.81-0.87). The Deeks' funnel plot was symmetric, indicating that the publication bias did not exist. **Conclusion** microRNA is a potential biomarker for the diagnosis of EC, and has the high diagnostic accuracy.

Key words: microRNA; endometrial cancer; Meta analysis

子宫内膜癌是世界范围内常见的女性生殖道恶性肿瘤,多发生于绝经后女性,占我国妇科肿瘤的 20%~30%,仅次于宫颈癌。近期发布的数据显示,2018 年全球新发子宫内膜癌病例约 38.2 万例,新增死亡病例约 9.0 万例^[1-3]。子宫内膜癌是一种异质性肿瘤,患者的预后与肿瘤分级、分期等病理特征关系密切,早期精确、有效的诊断有助于改善患者的预后^[4]。目前,没有一种诊断子宫内膜癌的方法是完全令人满意的。探讨新的生物标志物用于早期诊断、预测预后、监测肿瘤复发必将使子宫内膜癌患者受益。

* 基金项目:河南省医学科技攻关项目(2018010019)。
作者简介:李新阳,男,医师,主要从事肿瘤化疗及生物免疫治疗研究。 [△] 通信作者, E-mail: xinshuaiw@163.com。
本文引用格式:李新阳,王朝坤,陈静,等. microRNA 对子宫内膜癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(2): 155-160.

微小核糖核酸(microRNA)在人体正常组织和癌组织中的表达有所差别,它和多种肿瘤的发生、发展及预后有关。

microRNA 是一种小的非编码 RNA(约含 22 个核苷酸),通过降解信使 RNA(mRNA)或抑制转录后的翻译过程来调控基因表达^[5-6]。microRNA 上的结合区域非常短,可以调节基因上多个位点的表达。一些 microRNA 能够影响某些疾病的发生、发展^[7-8]。大量研究表明,microRNA 通过靶向 mRNA 促进肿瘤生长、侵袭、血管生成和免疫逃逸等^[9-12]。microRNA 在血液和其他体液中稳定表达,提示它具有成为诊断临床疾病的生物标志物的潜力。近年的研究表明,microRNA 可能是诊断肿瘤的生物标志物^[13-15]。目前,已有多个研究报道了 microRNA 在食管癌、头颈癌、胃癌、卵巢癌等多种肿瘤中的潜在诊断价值^[16-19]。然而,其诊断子宫内膜癌的价值尚不明确。由于研究设计、标本类型和 microRNA 的不同,结果并不一致,不同的研究结论尚不完全一致。因此,本研究进行了本次 Meta 分析,以系统地评估 microRNA 对子宫内膜癌的诊断价值。

1 材料与方法

1.1 检索策略 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、万方、知网、维普等数据库,使用主题词和自由词搜索策略,收集 2019 年 12 月 25 日前发表的关于 microRNA 诊断子宫内膜癌的相关文献。中文检索词包括 microRNA、子宫内膜癌、诊断、灵敏度、特异度等。英文检索词包括 microRNA、endometrial cancer、diagnosis、sensitivity、specificity。以上检索词用逻辑连接词 or 或 and 连接。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 如果文献符合下列标准,则被认为是可纳入的:(1)研究是诊断性的,并使用了 microRNA;(2)确诊为肿瘤的患者通过病理学诊断为子宫内膜癌;(3)文中描述了灵敏度、特异度或有足够的数据计算灵敏度、特异度。

1.2.2 排除标准 (1)针对同一人群重复发表的文献;(2)不能直接或间接获取相应的数据;(3)文献为病例报告、综述、评论或信件。

1.3 文献质量评价 由两名研究者采用诊断准确性研究的质量评价工具(QUADAS-2)对纳入文献的质量进行评价。该工具主要由 4 个部分组成:病例的选择、待评价试验、金标准、病例流程和进展情况^[20]。如

果参与评价的两名研究者意见不一致,需进行讨论或由第 3 名人员进行评价。

1.4 资料提取 两名研究者独立进行数据提取,按照提前设计的数据提取样表提取相关数据,并交叉核对结果。如果意见不一致,需进行讨论或由第 3 名人员评价。提取内容主要包括:第一作者、发表时间、国家、种族、病例组及对照组标本数、microRNA 种类、标本来源、检测方法、真阳性(TP)、假阳性(FP)、假阴性(FN)、真阴性(TN)、曲线下面积(AUC)等。

1.5 统计学处理 使用 Stata14.0 软件(Stata Corporation, College Station, TX, USA)和 RevMan5.3 软件(Cochrane Collaboration, Oxford, UK)对提取的数据进行 Meta 分析,并计算灵敏度、特异度、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR)、诊断比值比(DOR)及其 95%CI,以评估总体的诊断准确性。采用综合受试者工作曲线(SROC 曲线)和 AUC 分析诊断效能。采用 χ^2 检验分析各研究(22 种 microRNA)间是否存在异质性。若各研究间无异质性($P>0.05$, $I^2<50\%$),采用固定效应模型进行分析;若各研究间有异质性($P<0.05$, $I^2>50\%$),则采用随机效应模型进行分析。对于异质性较高的文献,进行 Meta 回归分析以明确异质性的主要来源,对纳入的文献进行亚组分析,尽量减少异质性对结果的影响。采用 Deeks' 漏斗图评价纳入的文献是否存在发表偏倚。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献筛选流程及结果 最初的文献检索筛选出了 256 篇文献,其中通过软件剔除重复文献后得到 227 篇文献。阅读文献题目和摘要进行初步筛检,共检索出 33 篇文献,其中综述 8 篇,7 篇诊断标志物与 microRNA 无关,因此排除,得到 18 篇文献。阅读全文后 12 篇文献因无法获取相关数据被排除,最终得到 6 篇文献^[21-26]。

2.2 纳入文献的基本情况 & 质量评价 本研究纳入的文献发表在 2012—2016 年。这 6 篇文献中包括子宫内膜癌患者 215 例,对照者 171 例;3 篇文献的研究人群为中国人,1 篇为韩国人,其余 2 篇为波兰人。microRNA 表达水平的高低采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)或定量 PCR(qPCR)进行检测。这 6 篇文献共检测了 22 种 microRNA。纳入文献的基本特征见表 1。应用 QUADAS-2 对纳入文献质量进行评价,结果显示,所纳入文献的质量相对较高。见表 1。

表 1 纳入文献的主要特征

第一作者	发表时间 (年)	国家	病例组 (n)	对照组 (n)	microRNA 种类	标本 来源	检测 方法	TP (n)	TN (n)	SPE	SEN	AUC
JIANG Y ^[21]	2016	中国	20	20	miR-887-5p	血清	qRT-PCR	19	12	0.600	0.956	0.728
TORRES A ^[22]	2013	波兰	34	14	miR-200a	血浆	qPCR	23	13	0.930	0.670	0.851

续表 1 纳入文献的主要特征

第一作者	发表时间 (年)	国家	病例组 (n)	对照组 (n)	microRNA 种类	标本 来源	检测 方法	TP (n)	TN (n)	SPE	SEN	AUC
JIA W ^[23] WANG I ^[24]	2013 2014	中国	26 40	22 53	miR-141	血浆	qPCR	28	11	0.775	0.825	0.851
					miR-186/204/222/223	血清	qRT-PCR	24	19	0.875	0.917	0.927
					miR-15b	血浆	qPCR	30	37	0.697	0.742	0.768
TORRES A ^[25]	2012	波兰	73	31	miR-27a	血浆	qPCR	31	43	0.818	0.774	0.813
					miR-233	血浆	qPCR	26	43	0.818	0.645	0.768
					miR-99a	组织	qPCR	64	16	0.500	0.880	0.675
					miR-100	组织	qPCR	63	16	0.500	0.860	0.652
					miR-199b	组织	qPCR	59	22	0.710	0.810	0.706
					miR-99a/100/199b	组织	qPCR	44	28	0.890	0.600	0.774
					miR-99a	血浆	qPCR	26	11	0.790	0.760	0.810
					miR-100	血浆	qPCR	22	11	0.790	0.640	0.740
					miR-199b	血浆	qPCR	27	10	0.710	0.790	0.786
					miR-99a/199b	血浆	qPCR	30	13	0.930	0.880	0.903
LEE H ^[26]	2012	韩国	22	31	miR-21	组织	qRT-PCR	15	20	0.660	0.670	0.665
					miR-182	组织	qRT-PCR	14	28	0.910	0.640	0.855
					miR-183	组织	qRT-PCR	17	25	0.800	0.770	0.904
					miR-200a	组织	qRT-PCR	17	22	0.720	0.760	0.847
					miR-200c	组织	qRT-PCR	15	23	0.740	0.670	0.790
					miR-205	组织	qRT-PCR	19	24	0.770	0.860	0.779
					6 miRNAs	组织	qRT-PCR	20	29	0.940	0.910	0.961

注:SEN 为灵敏度;SPE 为特异度;6 miRNAs 为 miR-21、miR-182、miR-183、miR-200a、miR-200c、miR-205 联合检测。

2.3 microRNA 在子宫内膜癌中的诊断准确性 异质性检验结果显示,各研究结果间的灵敏度($I^2=55.67\%$, $P<0.01$)、特异度($I^2=58.78\%$, $P<0.01$)异质性较大,所以使用随机效应模型进行分析。分析结果显示,microRNA 诊断子宫内膜癌的灵敏度为 0.78(95%CI:0.74~0.82),特异度为 0.77(95%CI:0.71~0.82),见图 1。PLR 为 3.4(95%CI:2.7~4.2),NLR 为 0.29(95%CI:0.24~0.34);DOR 为 12.0(95%CI:9.0~16.0)。SROC 曲线见图 2,AUC 为 0.84(95%CI:0.81~0.87)。以上研究结果表明,microRNA 在子宫内膜癌的诊断中具有较高的准确性。Fagan 列线图结果显示,临床通过检测 microRNA 诊断子宫内膜癌,当检测结果为阳性时,受检者被诊断为子宫内膜癌的概率由 20%(验前概率)上升至 46%(验后概率),然而当检测结果为阴性时,受检者被诊断为子宫内膜癌的概率由 20%(验前概率)下降至 7%(验后概率),进一步表明 microRNA 可以提高子宫内膜癌的诊断率。

2.4 异质性检验和亚组分析 2.3 中异质性检验结果显示,各项研究间的灵敏度和特异度有异质性,Spearman 相关系数为 0.194($P=0.387$),说明本研究无阈值效应。为进一步分析异质性的来源,通过 Meta 回归分析及亚组分析查找。按照种族、检测方

法、标本来源、样本量大小、检测的 microRNA 个数进行分析。Meta 回归分析结果见表 2,检测的 microRNA 个数可能是本研究异质性的来源($P=0.014$),而种族、检测方法、标本来源、样本量大小与研究的异质性无关($P>0.05$)。各亚组分析结果显示,检测多个 microRNA 对诊断子宫内膜癌有更高的准确性,在灵敏度、特异度、PLR 和 DOR 方面均优于检测单个 microRNA。而种族、检测方法、标本来源、样本量大小对诊断子宫内膜癌的准确性均差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

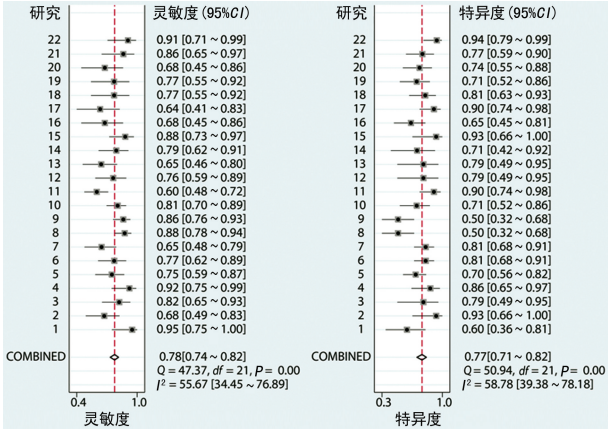


图 1 灵敏度和特异度的森林图

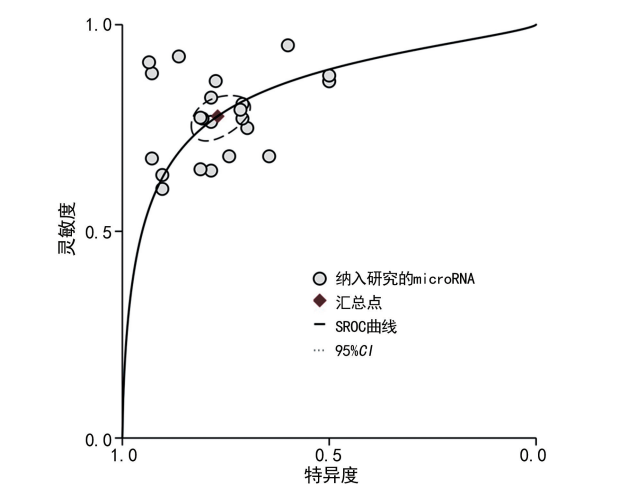


图 2 microRNA 在子宫内膜癌诊断中的 SROC 曲线

表 2 Meta 回归分析结果					
变量	回归系数	标准误	P	DOR	95%CI
种族	-0.279	0.7127	0.700	0.76	0.17~3.46
检测方法	0.696	1.2666	0.590	2.01	0.13~29.83
标本来源	0.661	0.5770	0.270	1.94	0.57~6.62
检测的 microRNA 个数	1.497	0.5391	0.014	4.47	1.42~14.10
样本量	0.027	0.7406	0.971	1.03	0.21~4.98

2.5 发表偏倚 应用 Deeks'漏斗图评估纳入文献是否存在发表偏倚,结果显示,各项研究基本对称地散落在回归直线两侧,表明不存在发表偏倚($P=0.053$)。见图 3。

表 3 各亚组分析结果						
变量	SEN(95%CI)	SPE(95%CI)	PLR(95%CI)	NLR(95%CI)	DOR(95%CI)	AUC(95%CI)
种族						
亚洲人	0.78(0.72~0.84)	0.78(0.73~0.83)	3.6(2.8~4.6)	0.28(0.21~0.37)	13.0(8.0~21.0)	0.85(0.82~0.88)
非亚洲人	0.78(0.71~0.83)	0.76(0.64~0.85)	3.3(2.2~4.8)	0.29(0.23~0.36)	11.0(7.0~18.0)	0.84(0.80~0.87)
检测方法						
qRT-PCR	0.81(0.72~0.87)	0.79(0.71~0.85)	3.8(2.7~5.4)	0.24(0.16~0.37)	16.0(8.0~31.0)	0.87(0.84~0.89)
qPCR	0.77(0.71~0.82)	0.76(0.46~0.63)	3.2(2.4~4.2)	0.30(0.25~0.37)	10.0(7.0~15.0)	0.83(0.79~0.86)
标本来源						
组织	0.78(0.71~0.83)	0.76(0.66~0.84)	3.2(2.3~4.4)	0.30(0.24~0.37)	11.0(7.0~16.0)	0.83(0.80~0.86)
血浆	0.78(0.72~0.84)	0.78(0.73~0.83)	3.6(2.8~4.5)	0.28(0.21~0.36)	13.0(9.0~19.0)	0.83(0.80~0.86)
检测的 microRNA 个数						
单个	0.77(0.73~0.81)	0.74(0.68~0.79)	2.9(2.4~3.6)	0.31(0.26~0.36)	10.0(7.0~13.0)	0.82(0.79~0.85)
多个	0.85(0.67~0.94)	0.91(0.83~0.95)	9.2(4.8~17.7)	0.17(0.07~0.39)	55.0(16.0~18.5)	0.91(0.89~0.94)
样本量						
<60	0.79(0.73~0.84)	0.80(0.74~0.85)	3.9(2.9~5.3)	0.26(0.20~0.35)	15.0(9.0~25.0)	0.86(0.83~0.89)
≥60	0.77(0.70~0.83)	0.73(0.62~0.82)	2.9(2.1~3.9)	0.31(0.25~0.39)	9.0(6.0~13.0)	0.82(0.78~0.85)
总体	0.78(0.74~0.82)	0.77(0.71~0.82)	3.4(2.7~4.2)	0.29(0.24~0.34)	12.0(9.0~16.0)	0.84(0.81~0.87)

注:SEN 为灵敏度;SPE 为特异度。

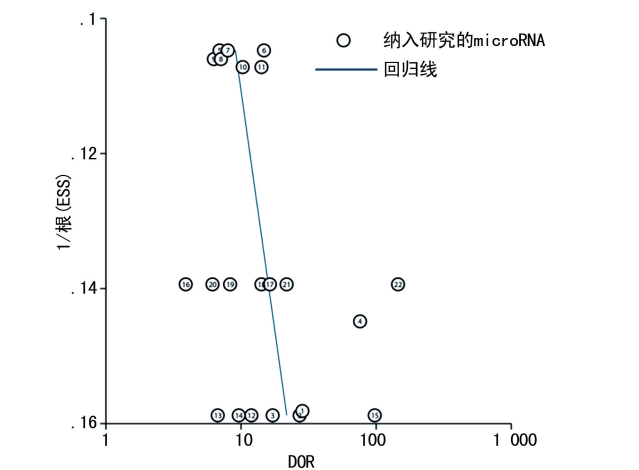


图 3 Deeks' 漏斗图

3 讨论 子宫内膜癌是最常见的女性生殖道实体肿瘤之一,由于女性生活方式、饮食习惯的改变,以及晚婚和避孕药物的使用等,导致子宫内膜癌的发病率逐年升高,使其成为妇科恶性肿瘤的主要致死因素之一^[27-28]。针对子宫内膜癌的侵入性诊断虽然准确性高,但可能会对身体造成一定伤害,影响受孕。而非侵入性诊断,如 MRI、彩超、血清肿瘤标志物等早期诊断子宫内膜癌的灵敏度和特异度不够理想。血清糖类抗原(CA)125 是临床上常用的非侵入性肿瘤生物标志物,但是其诊断子宫内膜癌的灵敏度和阳性预测值相对较低(灵敏度为 52.63%,cut off 值为 17.8 U/mL)^[29]。近些年来,越来越多的研究者发现 mi-

croRNA 在肿瘤发生、发展中有重要作用。大量的 microRNA 被证实存在于血液循环中,而且血液中的 microRNA 非常稳定,不易被外源性和内源性酶降解,反复冻融甚至室温放置 24 h,血液中的 microRNA 水平没有明显变化。它们在不同疾病包括急性心肌梗死、异位妊娠、风湿性疾病、肝硬化和各种类型的恶性肿瘤^[30-35]患者中表现出不同的特点。JIANG 等^[36]研究发现, microRNA 诊断原发性肝细胞癌的 AUC 为 0.92(95%CI:0.90~0.94),灵敏度和特异度分别为 0.84 和 0.87;LIU 等^[37]的 Meta 分析结果显示, microRNA 可作为亚洲人群胃癌的诊断指标。以上研究都提示 microRNA 是可用于疾病诊断的、可靠的非侵入性生物标志物。基于以上发现,本研究进行了这项 Meta 分析,以评估 microRNA 在子宫内膜癌中的诊断价值。

通过筛选,本研究对纳入的 6 篇文献进行 Meta 分析,结果显示, microRNA 诊断子宫内膜癌的灵敏度为 0.78,特异度为 0.77,灵敏度比 CA125 高,说明 microRNA 在子宫内膜癌的诊断中具有较高的诊断价值。PLR 为 3.4,提示子宫内膜癌患者 microRNA 检测阳性的概率比健康人群高 3.4 倍。NLR 为 0.29,提示检测结果为阴性的人群中,29%的受检者有可能患子宫内膜癌。DOR 值为 12.0,进一步表明 microRNA 具有较高的诊断子宫内膜癌的能力。AUC 为 0.84,表明其诊断效能较高。

异质性检验是 Meta 分析的重要内容之一,本研究异质性检验提示纳入的各研究间有异质性。阈值效应是异质性的来源,而本研究 Spearman 相关系数为 0.194($P=0.387$),提示研究的异质性不是由阈值效应产生的。为寻找异质性的潜在原因,进行 Meta 回归分析,结果显示检测的 microRNA 个数可能是本研究异质性的来源($P=0.014$)。亚组分析结果显示,检测多个 microRNA 对诊断子宫内膜癌具有更高的准确性,在灵敏度、特异性、PLR 和 DOR 方面均优于检测单个 microRNA。最后,发表偏倚结果显示 P 为 0.053,说明本研究结果是可靠的。

然而,本研究也有一定的局限性:(1)只检索了在中文或英文数据库中发表的文献,其他语言的文献未进行检索,这可能会导致语言发表偏倚。(2)本研究纳入分析的文献有限,有些研究样本量较少,可能一定程度影响了研究结果的可靠性。(3)纳入分析的各个研究间有一定的异质性,可能在一定程度上影响 Meta 分析的结果。

综上所述, microRNA 可作为诊断子宫内膜癌的新型生物标志物,但仍需要进行更多的研究来评估其在诊断子宫内膜癌中的价值。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1):19-28.
- [3] CHASE D, GOULDER A, ZENHAUSERN F, et al. The vaginal and gastrointestinal microbiomes in gynecologic cancers: a review of applications in etiology, symptoms and treatment[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 138(1):190-200.
- [4] MATSUO K, MACHIDA H, FRIMER M, et al. Prognosis of women with stage I endometrioid endometrial cancer and synchronous stage I endometrioid ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(3):558-564.
- [5] BARTEL D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2):281.
- [6] WINTER J, JUNG S, KELLER S, et al. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation[J]. *Nature Cell Biol*, 2009, 11(3):228-234.
- [7] BARTEL D P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions[J]. *Cell*, 2009, 136(2):215-233.
- [8] UHLMANN S, MANNSPERGER H, ZHANG J D, et al. Global microRNA level regulation of EGFR-driven cell-cycle protein network in breast cancer[J]. *Mol Syst Biol*, 2012, 8:570.
- [9] HAYES J, PERUZZI P P, LAWLER S. MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy[J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(8):460-469.
- [10] SHEN K, CAO Z, ZHU R, et al. The dual functional role of microRNA-18a (miR-18a) in cancer development[J]. *Clin Transl Med*, 2019, 8(1):32.
- [11] CAO D, DI M, LIANG J, et al. MicroRNA-183 in cancer progression[J]. *J Cancer*, 2020, 11(6):1315-1324.
- [12] MUNKER R, CALIN G A. MicroRNA profiling in cancer [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2011, 121(4):141-158.
- [13] MAVRIDIS K, STRAVODIMOS K, SCORILAS A. Down-regulation and prognostic performance of microRNA 224 expression in prostate cancer[J]. *Clin Chem*, 2013, 59(1):261-269.
- [14] CUI Y, XU H F, LIU M Y, et al. Mechanism of exosomal microRNA-224 in development of hepatocellular carcinoma and its diagnostic and prognostic value[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(15):1890-1898.
- [15] PENG Z, ZHU W, DAI J, et al. MicroRNA-200 as potential diagnostic markers for colorectal cancer: meta-analysis and experimental validation[J]. *Cell Mol Biol*, 2018, 64(6):77-85.
- [16] LIN Y, LIN Z, FANG Z, et al. Plasma microRNA-34a as a potential biomarker for early diagnosis of esophageal cancer[J]. *Clin Lab*, 2019, 65(11):334-345.

- [17] ZHANG M, ZHAO L J, LIANG W Q, et al. Identification of microRNAs as diagnostic biomarkers in screening of head and neck cancer: a Meta-analysis [J]. Genet Mol Res, 2015, 14(4): 16562-16576.
- [18] LIANG Q, ZHANG G, WANG J, et al. Diagnostic value of microRNA-18a for gastric cancer: a Meta-analysis [J]. Clin Lab, 2018, 64(1): 177-184.
- [19] WANG X, KONG D, WANG C, et al. Circulating microRNAs as novel potential diagnostic biomarkers for ovarian cancer: a systematic review and updated meta-analysis [J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 24.
- [20] 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.
- [21] JIANG Y, WANG N, YIN D, et al. Changes in the expression of serum miR-887-5p in patients with endometrial cancer [J]. Int J Gynecol Cancer, 2016, 26(6): 1143-1147.
- [22] TORRES A, TORRES K, PESCI A, et al. Diagnostic and prognostic significance of miRNA signatures in tissues and plasma of endometrioid endometrial carcinoma patients [J]. Int J Cancer, 2013, 132(7): 1633-1645.
- [23] JIA W, WU Y, ZHANG Q, et al. Identification of four serum microRNAs from a genome-wide serum microRNA expression profile as potential non-invasive biomarkers for endometrioid endometrial cancer [J]. Oncol Lett, 2013, 6(1): 261-267.
- [24] WANG L, CHEN Y J, XU K, et al. Circulating microRNAs as a fingerprint for endometrial endometrioid adenocarcinoma [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e110767.
- [25] TORRES A, TORRES K, PESCI A, et al. Deregulation of miR-100, miR-99a and miR-199b in tissues and plasma coexists with increased expression of mTOR kinase in endometrioid endometrial carcinoma [J]. BMC Cancer, 2012, 12: 369.
- [26] LEE H, CHOI H J, KANG C S, et al. Expression of miRNAs and PTEN in endometrial specimens ranging from histologically normal to hyperplasia and endometrial adenocarcinoma [J]. Mod Pathol, 2012, 25(11): 1508-1515.
- [27] AMANT F, MOERMAN P, NEVEN P, et al. Endometrial cancer [J]. Lancet (Lond), 2005, 366(9484): 491-505.
- [28] CRISTOFANO A D, ELLENSON L H. Endometrial carcinoma [J]. Annu Rev Pathol Mechn Dis, 2007, 2(1): 57-85.
- [29] NITHIN K U, SRIDHAR M G, SRILATHA K, et al. CA 125 is a better marker to differentiate endometrial cancer and abnormal uterine bleeding [J]. Afr Health Sci, 2018, 18(4): 972-978.
- [30] LI Q, WANG H, PENG H, et al. MicroRNAs: key players in bladder cancer [J]. Mol Diagn Ther, 2019, 23(5): 579-601.
- [31] IGAZ P. Circulating microRNAs in adrenal tumors [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2019, 26(3): 155-159.
- [32] CHEN Y J, ZHU J M, WU H, et al. Circulating microRNAs as a fingerprint for liver cirrhosis [J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66577.
- [33] DEVAUX Y, VAUSORT M, GORETTI E, et al. Use of circulating microRNAs to diagnose acute myocardial infarction [J]. Clin Chem, 2012, 58(3): 559-567.
- [34] ALEVIZOS I, ILLEI G G. MicroRNAs as biomarkers in rheumatic diseases [J]. Nature Rev Rheumatol, 2010, 6(7): 391-398.
- [35] ZHAO Z, ZHAO Q, WARRICK J, et al. Circulating microRNA miR-323-3p as a biomarker of ectopic pregnancy [J]. Clin Chem, 2012, 58(5): 896-905.
- [36] JIANG Y, HE J, LI Y, et al. The diagnostic value of MicroRNAs as a biomarker for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. Biomed Res Int 2019, 2019: 5179048.
- [37] LIU L, WANG S, CAO X, et al. Diagnostic value of circulating microRNAs for gastric cancer in Asian populations: a meta-analysis [J]. Tumour Biol, 2014, 35(12): 11995-2004.

(收稿日期: 2020-05-24 修回日期: 2020-08-30)

(上接第 154 页)

- LTANZADEH M, et al. The effect of intravenous magnesium sulfate versus intravenous sufentanil on the duration of analgesia and postoperative pain in patients with tibial fracture [J]. Anesth Pain Med, 2017, 7(2): e44035.
- [12] SOREZE Y, AUDUREAU E, DECOBERT F, et al. Reduced sufentanil doses are effective for postoperative analgesia after ductal closure in extremely premature infants: a 10 years retrospective cohort study [J]. Clin J Pain, 2017, 33(12): 1109-1116.
- [13] KIM K S, YEO N K, KIM S S, et al. Effect of fentanyl nasal packing treatment on patients with acute postoperative pain after nasal operation: a randomized double-blind controlled trial [J]. Randomized Controlled Trial, 2018, 127(5): 297-305.
- [14] 杨宇, 易庆军, 李秀泽, 等. 纳布啡超前镇痛联合罗哌卡因局部浸润对小儿术后切口疼痛、应激反应及免疫功能的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(19): 2690-2693.

(收稿日期: 2020-05-09 修回日期: 2020-08-17)