

• 论著——临床研究 •

循环中 microRNA 用于诊断鼻咽癌的 Meta 分析

张杰铭¹ 卢敏贞²

[摘要] **目的:**利用荟萃分析系统性评价循环 microRNA 对鼻咽癌的诊断价值。**方法:**检索国内外多个数据库,收集从各数据库建库之日起至 2018 年 7 月公开发表的关于 microRNA 用于鼻咽癌诊断的临床研究。根据排除和纳入标准进行文献的筛选、资料的提取和文献质量的评估,然后运用 Meta-disc 和 Stata 等软件对最终的纳入研究进行 Meta 分析。18 篇符合条件的文献被收集用于系统性回顾,其中 6 篇文章共 7 个独立的病例对照研究,累计 706 例鼻咽癌患者和 353 例对照者被纳入用于 Meta 分析。因各研究之间存在较明显的异质性,故选择运用随机效应模型进行评价分析。循环 microRNA 用于诊断鼻咽癌的合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比及其 95% 可信区间(95% CI)和曲线下面积分别为 0.78(0.75~0.81)、0.81(0.77~0.85)、5.71(2.49~13.11)、0.23(0.13~0.42)、30.88(7.91~120.59)、0.913 1,说明 microRNA 用于诊断鼻咽癌具有较高的诊断准确性和较大的临床实用性。亚组分析结果显示,样本来源、病例数、检测 miRNA 数目和对照组类型均是引起异质性的重要原因。**结论:**利用循环 microRNA 诊断鼻咽癌具有重要的潜在价值。

[关键词] 循环 microRNA;鼻咽肿瘤;荟萃分析

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.06.011

[中图分类号] R739.63 **[文献标志码]** A

Circulating MicroRNA in diagnosis of nasopharyngeal carcinoma: a Meta-analysis

ZHANG Jieming¹ LU Minzhen²

(¹The First Clinical Medical College of Southern Medical University, Guangzhou, 510282, China; ²The Second Clinical Medical College of Southern Medical University)

Corresponding author: LU Minzhen, E-mail: luminzhen000@i.smu.edu.cn

Abstract Objective: To evaluate the diagnostic value of circulating microRNAs in nasopharyngeal carcinoma by Meta-analysis. **Method:** A number of databases in Chinese and English were searched, and the clinical studies published from the day the databases were set up to July 2018 on detecting microRNAs as biomarkers in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma were collected. Literature selection, data extraction and literature quality evaluation were carried out according to the criteria of exclusion and inclusion. Then Meta-disc, Stata, and other softwares were used for the Meta-analysis. **Result:** Eighteen eligible articles were collected for systematic review, of which 7 independent case-control studies from 6 articles including 706 NPC patients and 353 controls were selected in the Meta-analysis. Since the obvious heterogeneity among the studies was observed, we conducted this Meta-analysis by the random effect model. The pool sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and area under curve of circulating microRNAs in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma were 0.78 (95%CI: 0.75-0.81), 0.81(95%CI: 0.77-0.85), 5.71(95%CI: 2.49-13.11), 0.23(95%CI: 0.13-0.42), 30.88(95%CI: 7.91-120.59) and 0.913 1, which illustrated the high diagnostic accuracy and significant clinical utility of microRNAs in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. Subgroup analysis showed that the source of samples, the number of cases, the amount of the detecting microRNAs and the type of control groups were the main reasons contributing to the significant heterogeneity. **Conclusion:** MicroRNAs as biomarkers in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma possess significant potential value.

Key words circulating microRNA; nasopharyngeal neoplasms; Meta-analysis

鼻咽癌是指发生于鼻咽腔顶后壁和侧壁的恶性肿瘤^[1],发病率较高,早期症状不典型易被误诊或漏诊,且现有检查手段各有利弊^[2],因此挖掘一

种潜在的无创、方便、价格低廉的血清学检测手段将为鼻咽癌的早期诊断带来极大的帮助。MicroRNAs 是一组由 20~24 个核苷酸组成的非编码 RNA 序列,主要通过结合目的基因的 3'非编码区(3'UTR),调控下游基因的表达^[3]。循环 microRNA 通过与 Argonaute 蛋白结合避免被 RNA 酶降解,使其较稳定地存在于循环血中,故其测量可重

¹南方医科大学第一临床医学院 2015 级临床医学五年制(广州,510282)

²南方医科大学第二临床医学院 2015 级临床医学五年制
通信作者:卢敏贞, E-mail: luminzhen000@i.smu.edu.cn

复性及灵敏度较高^[4]。然而,由于相关研究的数量有限,且纳入的各研究间在纳入人群、样本量、microRNA 谱及其检测方法等方面存在异质性,循环 microRNA 在临床的应用和普及受到了限制。本文旨在运用荟萃分析探讨循环 microRNA 对鼻咽癌诊断的潜在价值。

1 资料和方法

1.1 文献检索

检索 Pubmed、Embase、Cochrane Library (CDSR,CCTR,DARE)、Up to Date、ACP journal club、Sumserach、Ovid、Tripdatabase、Medline、CKNI、万方等数据库,收集从各数据库建库之日至 2018 年 7 月公开发表的有关循环 microRNA 用于诊断鼻咽癌的临床研究。分别使用自由词和主题词检查方法。检索词如下:“microRNA”或“miRNA”和“鼻咽癌”或“鼻咽肿瘤”和“循环”或“血清”或“血浆”。检索语言包括汉语和英语。

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准:①样本来源为循环 microRNA,包括血清 microRNA 或血浆 microRNA;②研究对象来源于临床确诊的鼻咽癌患者和排除鼻咽癌的正常对照组;③文献中提到 microRNA 在鼻咽癌患者中的表达并可提取到四格表数据。排除标准:①文献类型为 Meta 分析或者综述等;②重复文献;③样本来源为组织中或其他体液如尿液中的 microRNA;④每组病例数小于 10。

1.3 文献筛选、资料提取和质量评估

由 2 名工作人员独立按照预先制定的检索方式、纳入和排除标准筛选文献,再仔细阅读全文进行数据提取,根据 QUADAS-2 评分标准对纳入的文献进行质量评价,如意见不统一则加入第三方进行讨论解决^[5]。提取的数据包括文献来源信息(包括第一作者、发表年限、国家等)、实验原始信息(包括样本量、检测方法、灵敏度、特异度、真阳性、真阴性、假阳性和假阴性等)。

1.4 统计学处理

利用 Revman 对文献质量进行评价,利用 Meta-disc1.4 对所获取的数据进行 Meta 分析和异质性分析。异质性检验方法包括 Q 定性检验和 I^2 定量检验。倘若 $P > 0.05$ 或 $I^2 \leq 50\%$,说明纳入研究间异质性较小,可以采用固定效应模型;倘若 $P \leq 0.05$ 或 $I^2 > 50\%$,说明纳入研究间异质性较显著,则运用随机效应模型。通过计算所有纳入研究的灵敏度与特异度之间的 Spearman 相关系数,以确定纳入研究之间是否存在阈值效应。Spearman 相关分析显示 $P > 0.05$,说明不存在阈值效应引起的异质性。可以合并计算其灵敏度(Sensitivity)、特异度(Specificity)、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR)、诊断比值比(DOR),

并且绘制 ROC 曲线并计算其曲线下面积(AUC)。根据 AUC、PLR、DOR 等判断 microRNA 用于鼻咽癌诊断的价值。利用 Stata 12.0 软件作 Deek 漏斗图评估其是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

在数据库中初步检索得到 44 篇英文文献和 142 篇中文文献,共计 186 篇。通过查重剔除 7 篇文献,获得 179 篇文献。再通过阅读文献标题、关键词和摘要等初筛,剩余 31 篇相关文献。通过阅读全文,筛选获得 18 篇相关文献进行系统回顾^[6-23]。最后按照先前制定的排除和纳入标准,纳入 6 篇文献共计 7 个独立研究进行荟萃分析^[7-9,17,21-22]。文献筛选流程图见图 1。

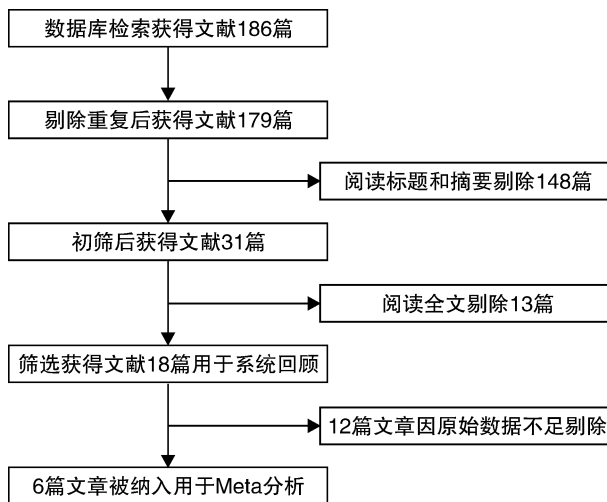


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究的基本特征和质量评估

本文共纳入 18 篇文献进行系统性回顾,其中 6 篇文献共 7 个独立研究,累计 706 例鼻咽癌患者和 353 例对照者被纳入用于 Meta 分析。纳入 Meta 分析文献的基本特征见表 1;其余共同纳入系统回顾的文献的基本特征见表 2。利用 QUADAS-2 所作出的文献质量评价结果见图 2 和图 3。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 异质性分析 通过 Meta-disc 计算各研究之间的异质性大小,结果显示:灵敏度 $I^2 = 91.4\%$,特异性 $I^2 = 89.9\%$,DOR $I^2 = 91.5\%$,提示各研究之间存在较大的异质性,选择运用随机效应模型。再通过计算灵敏度对数与(1-特异度)对数的 Spearman 相关系数判断其是否存在阈值效应,结果显示 $r = 0.571$ 、 $P = 0.180$,表明纳入文献之间不存在阈值效应引起的异质性。综上所述,本文所作荟萃分析存在由非阈值效应所引起的异质性。

表 1 纳入 Meta 分析文献的基本特征

第一作者	研究国家	病例组/ 对照组	病例组 年龄/岁	对照组 年龄/岁	对照组类 型	样本 来源	检测 microRNA 种类	TP	FP	FN	TN	检测方法
章凯 ^[22]	中国	60/60	60.12± 6.25	59.27± 11.92	健康人和 鼻咽炎	血清	miR-1182	39	4	21	56	NA
Zheng ^[17]	中国	82/50	46.53	42.21	健康人和 鼻咽炎	血浆	miR-548q miR-483-5p	55	16	27	34	Taqman
王路 ^[21]	中国	217/73	45.93± 11.78	40.08± 10.79	中耳炎和 鼻窦炎	血浆	miR-24	145	31	72	42	SYBR
Zeng ^[7]	中国	30/30	NA	NA	健康人	血清	miR-29c miR-223 miR-17 miR-20a	29	0	1	30	Taqman
Zeng ^[7]	中国	74/57	NA	NA	健康人	血清	miR-29c miR-223 miR-17 miR-20a	72	2	2	55	Taqman
Liu ^[9]	中国	217/73	45.93± 11.78	40.08± 10.79	鼻咽炎	血浆	miR-16 miR-21 miR-24 miR-155 miR-378	190	13	27	60	NA
Gourzones ^[8]	法国	26/10	NA	NA	非鼻咽癌 患者和健 康人	血浆	miR-BART17	20	1	6	9	NA

TP:真阳性;FP:假阳性;FN:假阴性;TN:真阴性;NA:资料不全,无法获取;miR: microRNA;Taqman:是一种检测寡核苷酸的荧光标记探针;SYBR:是一种直接与双链 DNA(dsDNA)结合的荧光结合染料。

表 2 纳入系统回顾其余文献的基本特征

第一作者	研究国家	病例组/对照组	标本来源	检测 microRNA 种类	对应 microRNA 变化情况	检测方法
阳海红 ^[10]	中国	80/80	血清	miR21 miR143 miR145	升高 降低 降低	NA
彭涛 ^[14]	中国	50/40	血清	miR-204	降低	NA
龚轩民 ^[13]	中国	34/34	血清	miR-125b	降低	NA
杜国波 ^[15]	中国	50/50	血清	miR-29c	降低	SYBR
张建武 ^[11]	中国	70/97	血清	miR-19b miR-29c	升高 升高	NA
李鹏 ^[23]	中国	54/72	血清	miR-lin28A miR-lin28B miR-let-7A	升高 升高 降低	SYBR
Zhang ^[6]	中国	89/46	血浆	miR-bart7 miR-bart13	升高 升高	NA
Wang ^[19]	中国	100/55	血浆	miR-483-5p miR-103 miR-29a let-7c	升高 升高 降低 降低	NA
Liang ^[12]	中国	74/27	血清	miR-663	升高	NA
Wang ^[20]	NA	NA	血浆	miR-497	降低	NA
Lu ^[18]	中国	150/84	血浆	miR-9	降低	NA
Chan ^[16]	中国	62/21	血清	ebv-miR-BART7	升高	NA

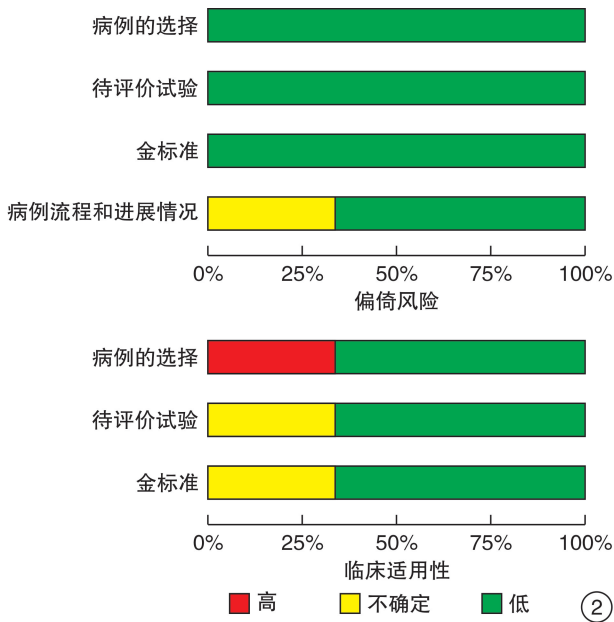


图 2 偏倚和临床适用性风险评价；

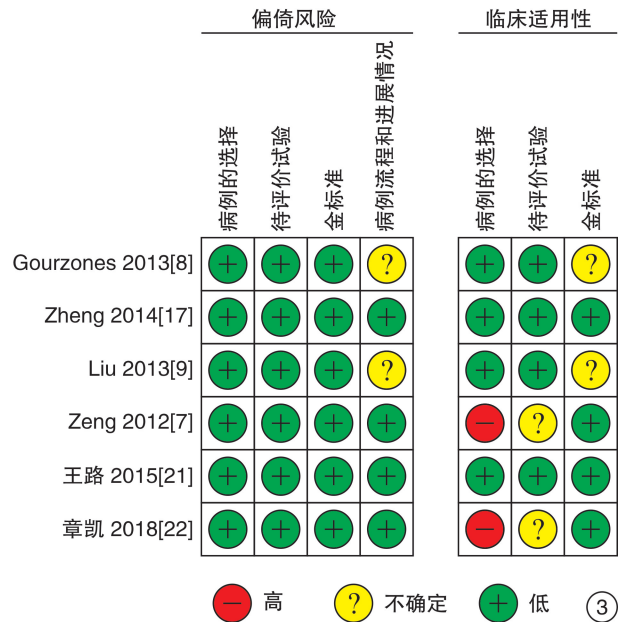


图 3 偏倚和适用性的风险评价概要

2.3.2 合并灵敏度和特异度的分析 因为各研究之间存在较大的异质性,本研究选用随机效应模型合并计算其灵敏度和特异度。合并灵敏度(95%CI)为 0.78(0.75~0.81),合并特异度(95%CI)为 0.81(0.77~0.85),见图 4。PLR(95%CI)为 5.71(2.49~13.11),NLR(95%CI)为 0.23(0.13~0.42),见图 5。DOR(95%CI)为 30.88(7.91~120.59),AUC 为 0.913 1,说明循环 microRNA 诊断鼻咽癌有较高的效能,结果见图 6 和图 7。

2.3.3 亚组分析 鉴于纳入文献<10 篇,利用 Meta 回归分析异质性将引起较大的误差,本研究通过亚组分析和敏感性分析试图解释由非阈值效

应引起的异质性。通过仔细阅读纳入文献并分析纳入研究间的异同,由可获得的数据,本文从研究国家、样本来源、病例数、检测 miRNA 数目、对照组类型 5 个方面追溯异质性的来源。鉴于仅有 Gourzones 一文出自法国,其余文献的研究国家均为中国,无法通过灵敏度和异质度等指标的变化来评价该研究的异质性,因此将采用敏感性分析进一步综合分析。其余亚组分析结果见表 3。结果表明:以血清为样本的研究其敏感性和特异性显著升高,相对应的漏诊率和误诊率明显下降,说明以血清为样本来源能保证更高的诊断准确性;但是,以血清为样本的研究其阴性似然比却显著升高,说明

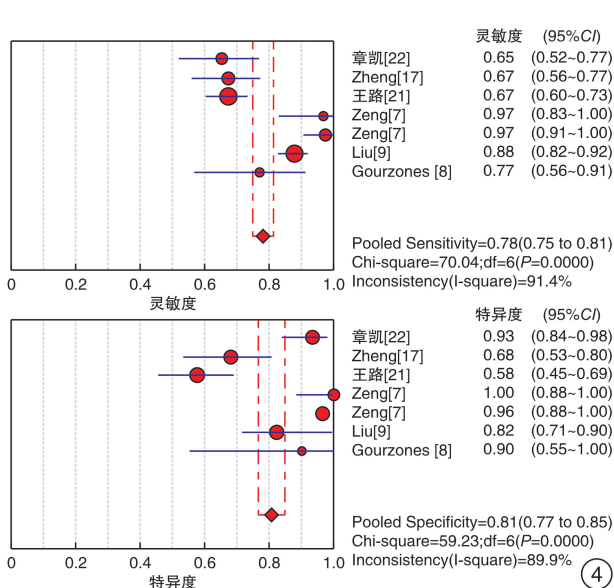


图 4 灵敏度和特异度；

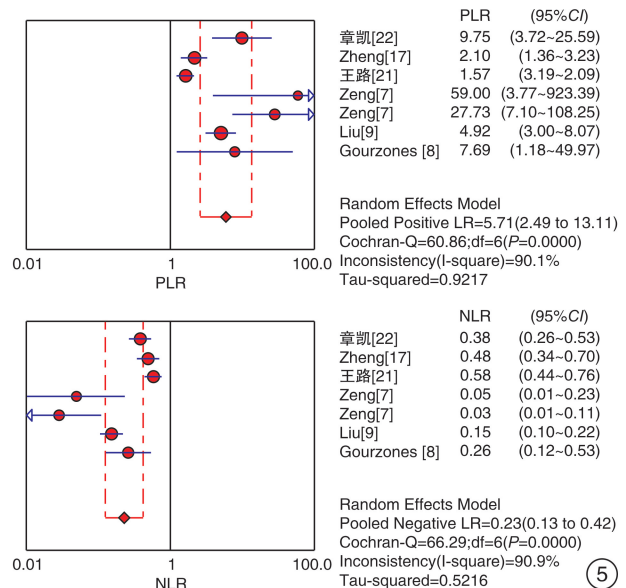


图 5 PLR 和 NLR

仅以样本来源解释异质性存在局限性。联合检测多种 microRNA 的研究较检测单一 microRNA 的灵敏度、特异度、阳性似然比、DOR 都显著升高,说明联合检测多种 microRNA 的方法能更好地区分健康人与患者。以健康人为对照组的研究其灵敏度、特异度、阳性似然比和 DOR 均较以非单一健康人为对照组的研究显著升高,说明对照组类型是引起纳入文献异质性的主要原因之一。此外,病例数 < 60 的研究其灵敏度、特异度、阳性似然比和 DOR 均较病例数 ≥ 60 的研究明显升高,说明病例数的大小与异质性的产生有关;然而,除了上述原因外,各研究之间的诊断标准、检测方法和试剂选择等也可能是造成异质性的主要原因。

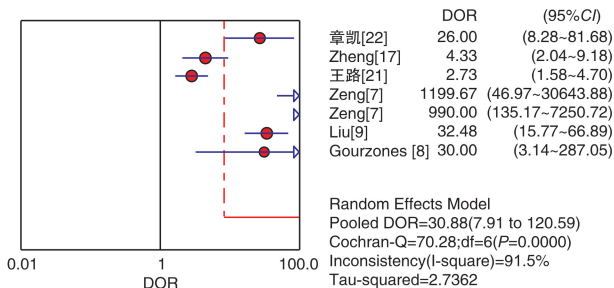


图 6 DOR

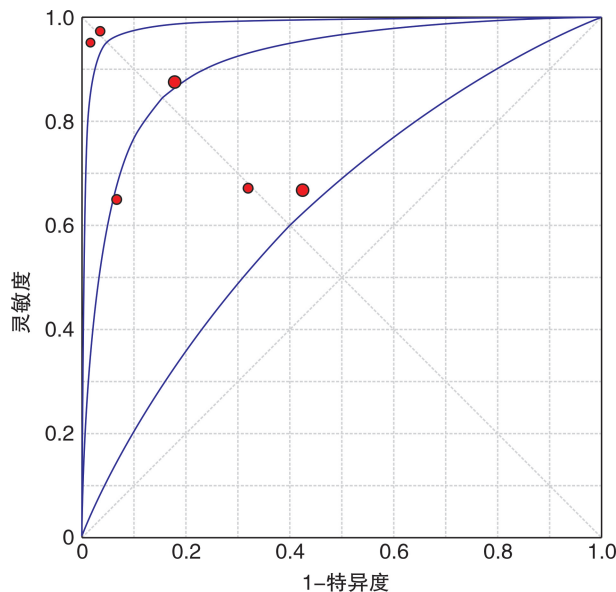


图 7 综合 ROC(SROC)曲线

2.4 敏感性分析

敏感性分析表明:剔除 Gourzones^[8]一文,并未引起 DOR 明显的变化;鉴于仅有 Gourzones 一文出自非中国地区,说明研究国家不是造成研究间

表 3 亚组分析

亚组	纳入研究数	灵敏度 (95%CI)	特异度 (95%CI)	PLR (95%CI)	NLR (95%CI)	DOR (95%CI)
总合并值	7	0.78 (0.75~0.81)	0.81 (0.77~0.85)	5.71 (2.49~13.11)	0.23 (0.13~0.42)	30.88 (7.91~120.59)
样本来源						
血清	3	0.85 (0.79~0.90)	0.96 (0.91~0.98)	17.40 (6.44~46.99)	0.99 (0.01~0.96)	255.90 (14.35~4 563.56)
血浆	4	0.76 (0.72~0.79)	0.70 (0.64~0.77)	2.75 (1.42~5.34)	0.33 (0.17~0.65)	9.07 (2.36~34.91)
检测 MiRNA 数量						
1	3	0.67 (0.62~0.73)	0.75 (0.67~0.82)	4.47 (0.91~21.98)	0.42 (0.27~0.63)	11.11 (1.73~71.32)
>1	4	0.86 (0.82~0.89)	0.85 (0.80~0.90)	7.62 (2.27~25.58)	0.12 (0.04~0.38)	78.25 (9.08~674.57)
对照组类型						
单一健康人	2	0.97 (0.92~0.99)	0.98 (0.92~1.00)	32.17 (9.49~109.0)	0.04 (0.01~0.10)	1043.52 (191.31~5 692.0)
非单一健康人	5	0.75 (0.71~0.78)	0.76 (0.70~0.80)	3.52 (1.75~7.09)	0.34 (0.20~0.56)	11.15 (3.40~36.58)
病例数						
≥60	5	0.77 (0.74~0.80)	0.79 (0.74~0.83)	4.56 (1.96~10.61)	0.26 (0.14~0.51)	20.35 (4.67~88.73)
<60	2	0.88 (0.76~0.95)	0.98 (0.87~1.00)	16.96 (2.13~135.45)	0.12 (0.02~1.02)	156.87 (4.29~5 740.80)

异质性的主要原因。分别剔除 Zeng^[7]、王路^[21] 和 Zheng 等^[17] 文献后, DOR 发生了较大的变化, 说明这 3 篇文献的诊断标准、检测方法等可能与其余的文献间存在较大的差异。敏感性分析结果见表 4。

表 4 敏感性分析结果

纳入 Meta 分析研究	DOR	95%CI
Gourzones ^[8]	31.35	7.16~137.21
Liu ^[9]	32.12	6.47~159.53
Zeng(a) ^[7]	21.27	5.50~82.25
Zeng(b) ^[7]	17.03	4.90~59.23
王路 ^[21]	50.27	11.73~215.53
Zheng ^[17]	49.34	9.00~270.61
章凯 ^[22]	33.02	6.93~157.32

2.5 发表偏倚分析

运用 Stata 所作 Deeks' 漏斗图分析见图 8。结果显示斜率系数 $P=0.39$, 提示纳入 Meta 分析的文献之间不存在明显的发表偏倚。

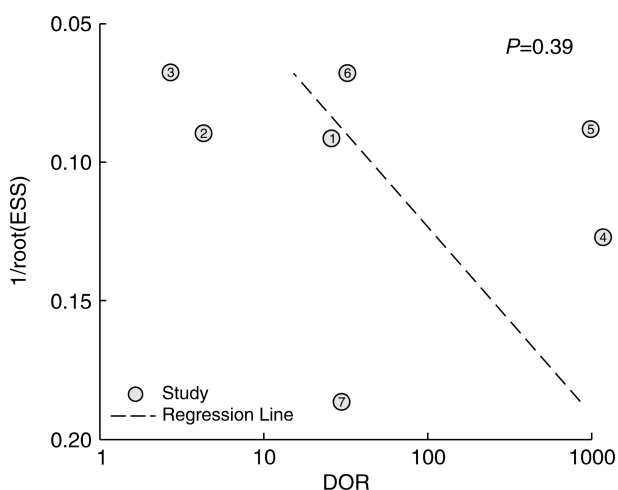


图 8 Deeks' 漏斗图

3 讨论

鼻咽癌的早期症状体征有鼻塞、耳鸣、听力下降、头痛、鼻出血、耳聋、面部麻木等, 因其缺乏特异性而易被临床漏诊或误诊。所以, 发掘一种高灵敏度和特异度的血清学肿瘤标志物将为鼻咽癌的诊断带来极大的帮助。作为一种稳定存在于外周循环血中的小分子 RNA, microRNA 近年来受到了较大的关注^[4]。microRNA 用于诊断各种恶性肿瘤和良性疾病(如心肌梗死)的临床研究也越来越多^[24-25], 特别是 microRNA-21 对于胃癌、肝癌等疾病的早期诊断价值备受关注^[26-27]。除此之外, 多种 microRNA 联合诊断各类肿瘤的荟萃分析亦开始引起学界的关注^[28]。然而, 鼻咽癌因其极强的区

域分布性和有限的临床研究尚未有相关的荟萃分析。本文系统地回顾了近年来 microRNA 用于鼻咽癌诊断的临床研究, 并利用荟萃分析的方法探讨 microRNA 对鼻咽癌的诊断价值。

本研究按照事先制定好的排除和纳入标准共计纳入 6 篇文献 7 个临床研究用于 Meta 分析。分析 Spearman 相关系数, 结果显示 $r=0.571$ 、 $P=0.180$, 说明纳入 Meta 分析的研究之间不存在阈值效应。由于纳入研究间具有较大的异质性, 故选用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示合并灵敏度(95%CI)为 0.78(0.75~0.81), 合并特异度(95%CI)为 0.81(0.77~0.85), AUC 为 0.913 1, 说明 microRNA 用于诊断鼻咽癌具有较高的价值。进一步分析发现其 PLR(95%CI)为 5.71(2.49~13.11), 说明运用 microRNA 诊断鼻咽癌的真阳性率是假阳性率的 5.71 倍; NLR(95%CI)为 0.23(0.13~0.42), 说明利用 microRNA 对鼻咽癌患者做出错误判断的机会是正确判断的 23%。一般认为, $PLR>10$ 或者 $NLR<0.1$ 基本可以作为确定或排除诊断。本文结果虽提示 microRNA 阳性结果不足以支持确诊、阴性时无法排除鼻咽癌的可能, 但考虑到目前 microRNA 用于诊断鼻咽癌的临床研究较少, 能纳入 Meta 分析的文献数量有限, 以及多方面异质性存在等因素, 不能否定 microRNA 用于鼻咽癌诊断的价值所在, 仍待进一步的大样本临床研究。而 SROC 和 DOR 是用来评价诊断表现的重要指标^[29-30]。AUC 越大, SROC 越是靠近左上角, 说明诊断准确性越高; DOR 越高, 诊断辨别力越高。本文结果显示 AUC 为 0.913 1, DOR(95%CI)为 30.88(7.91~120.59), 说明 microRNA 用于诊断鼻咽癌的诊断准确性和辨识力较高, 临床价值可观。

由于纳入研究间存在较大的异质性, 本研究从样本来源、病例数、检测 miRNA 数目、对照组类型 4 个方面进行了亚组分析, 结果表明以上 4 个方面均是引起显著异质性的因素。以血清为样本、单一健康人为对照组、联合检测多种 microRNAs 的小病例研究具有更高的诊断价值。通过敏感性分析发现, 研究国家不是本研究结果异质性的来源。除此之外, 各研究之间诊断标准、检测方法和试剂选择等都可能是造成异质性的潜在原因。

在纳入系统回顾的 18 篇文献中, 12 篇文献因数据不足而无法纳入 Meta 分析。然而, 这些文献对于 microRNA 诊断鼻咽癌也具有重要的研究意义。Zhang 等^[6] 早期研究发现鼻咽癌患者血浆中 microRNA-548q 和 microRNA-483-5p 显著升高。Liang 等^[12] 新近研究也发现鼻咽癌患者血清中 mi-

croRNA-663 较健康人明显升高,进一步研究发现循环中 microRNA-663 通过靶向作用于 CDKN2A 促进鼻咽癌细胞的增殖。杜国波等^[15]研究发现鼻咽癌患者血清中 miRNA-29c 高表达。与杜国波等研究结果相似,张建武等^[11]发现鼻咽癌患者血清中 microRNA-29c 和 microRNA-19b 较对照组显著升高。随着 microRNA 研究的深入,关于 microRNA 作用机制的研究越来越多。李鹏^[23]发现鼻咽癌患者血清中高表达的 microRNA-Lin28 和低表达的 microRNA-Let-7a 可能分别通过激活 Ras/P13K/PTEN/Akt 通路而调节鼻咽癌血管新生。除了用于对鼻咽癌的诊断,microRNA 还可用于癌症转移和预后。Lu 等^[18]研究发现鼻咽癌患者血清中低表达的 microRNA-9 与淋巴结转移和 TNM 分期密切相关,能够作为预测鼻咽癌转移的重要指标。除了循环中的 microRNA 受到越来越多的重视之外,局部癌组织中 microRNA 的表达亦受到重视。龚轩民等^[13]研究发现鼻咽癌患者血清中 microRNA-125 较健康人明显下降,癌组织中 microRNA-125b 的表达亦较癌旁组织显著下降且其表达情况与顺铂化疗敏感性呈负相关。以上研究都很好地说明了循环 microRNA 作为鼻咽癌诊断的血清学肿瘤标志物具有潜在的临床价值。

然而,本文所作的荟萃分析结果也存在以下的局限性:①目前临床研究有限;②纳入 Meta 分析的文献大多是病例对照研究,可能存在选择偏倚;③尽管从方法学上分析不存在明显的发表偏倚,但检索语言限定为汉语和英语,可能存在语言偏倚。但是,本文将对未来多个领域的研究带来积极的参考作用:①本文旨在探讨 microRNA 用于鼻咽癌诊断的价值,将促进更多临床研究的开展;②为进一步的生物信息学研究提供重要的参考价值;可以对 microRNA 调控的靶基因和蛋白进行生物信息学研究,可能进一步明确鼻咽癌的发病机制,找到潜在的治疗靶点。

综上所述,利用循环 microRNA 诊断鼻咽癌具有重要的潜在价值。期待未来更多的大样本临床研究,为 microRNA 对鼻咽癌的早期诊断和治疗预后提供更多的数据支持。

参考文献

[1] 冯坤.早期鼻咽癌患者临床诊治分析[J].按摩与康复医学,2012,3(27):93-93.
 [2] 张国华,马娅梅,邓明朝,等.三种不同检测方法在鼻咽癌诊断中的价值比较[J].广东医学,2010,31(20):2665-2666.
 [3] TAKAHASHI R U, MIYAZAKI H, OCHIYA T. The role of microRNAs in the regulation of cancer stem cells[J]. Front Genet, 2014, 4:295.

[4] ARROYO J D, CHEVILLET J R, KROH E M, et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108:5003-5008.
 [5] QU Y J, YANG Z R, SUN F, et al. [Risk on bias assessment: (6) A Revised Tool for the Quality Assessment on Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2)] [J]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2018, 39: 524-531.
 [6] ZHANG G, ZONG J, LIN S, et al. Circulating Epstein-Barr virus microRNAs miR-BART7 and miR-BART13 as biomarkers for nasopharyngeal carcinoma diagnosis and treatment [J]. Int J Cancer, 2015, 136: E301-E312.
 [7] ZENG X, XIANG J, WU M, et al. Circulating miR-17, miR-20a, miR-29c, and miR-223 combined as non-invasive biomarkers in nasopharyngeal carcinoma [J]. PLoS One, 2012, 7: e46367.
 [8] GOURZONES C, FERRAND F R, AMIEL C, et al. Consistent high concentration of the viral microRNA BART17 in plasma samples from nasopharyngeal carcinoma patients--evidence of non-exosomal transport [J]. Virol J, 2013, 10: 119.
 [9] LIU X, LUO H N, TIAN W D, et al. Diagnostic and prognostic value of plasma microRNA deregulation in nasopharyngeal carcinoma [J]. Cancer Biol Ther, 2013, 14: 1133-1142.
 [10] 阳海红,陈建设,吕小元. microRNA 在鼻咽癌中的表达及其临床意义 [J]. 中国医师杂志, 2015, 17(8): 1183-1186.
 [11] 张建武,郭爽,李一荣. miR-19b, miR-29c 及其靶基因表达在鼻咽癌发病中的作用 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2016, 45(4): 437-440.
 [12] LIANG S, ZHANG N, DENG Y, et al. miR-663 promotes NPC cell proliferation by directly targeting CDKN2A [J]. Mol Med Rep, 2017, 16: 4863-4870.
 [13] 龚轩民,孙永东. miRNA-125b 在鼻咽癌中的表达及与顺铂化疗敏感性研究 [J]. 重庆医学, 2016, 45(11): 1515-1518.
 [14] 彭涛,周绪红,胡敏吴,等. miRNA-204 在鼻咽癌中的表达及临床意义 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28(22): 1780-1782.
 [15] 杜国波,戴楠楠,谭榜宪,等. miRNA-29c 在鼻咽癌患者中的表达水平及其临床意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(14): 2202-2204.
 [16] CHAN J Y, GAO W, HO W K, et al. Overexpression of Epstein-Barr virus-encoded microRNA-BART7 in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma [J]. Anti-cancer Res, 2012, 32: 3201-3210.
 [17] ZHENG X H, CUI C, RUAN H L, et al. Plasma microRNA profiling in nasopharyngeal carcinoma patients reveals miR-548q and miR-483-5p as potential

- biomarkers[J]. *Chin J Cancer*, 2014, 33: 330-338.
- [18] LU J, XU X, LIU X, et al. Predictive value of miR-9 as a potential biomarker for nasopharyngeal carcinoma metastasis[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110: 392-398.
- [19] WANG H Y, YAN L X, SHAO Q, et al. Profiling plasma microRNA in nasopharyngeal carcinoma with deep sequencing[J]. *Clin Chem*, 2014, 60: 773-782.
- [20] WANG S, MO Y, MIDORIKAWA K, et al. The potent tumor suppressor miR-497 inhibits cancer phenotypes in nasopharyngeal carcinoma by targeting ANLN and HSPA4L[J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 35893-35907.
- [21] 王路, 余伯龙, 岑建华, 等. 鼻咽癌患者血浆 miR-24 异常表达的临床意义[J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35(5): 743-747.
- [22] 章凯, 王建洪, 罗小邹. 鼻咽癌易感 TERT 基因的多种靶 microRNA 在鼻咽癌患者血清中表达量变化及其临床诊断价值[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2018, 25(1): 13-16.
- [23] 李鹏. 微小 RNA Let-7/Lin28 调节环与鼻咽癌血管新生的关系研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(12): 44-48.
- [24] 张智勇, 郑伟, 常虎林, 等. miR-182 在胆囊癌中的表达及其对胆囊癌细胞增殖、侵袭能力的影响[J]. *陕西医学杂志*, 2017, 46(6): 689-691, 698.
- [25] 贾敏, 刘震, 罗义, 等. MiRNA-423-5p 与急性心肌梗死后心室重构的关系[J]. *中国心血管杂志*, 2016, 21(4): 273-277.
- [26] 许文, 费哲为, 高铭, 等. 血清 miRNA-21 在胃癌中的诊断价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(22): 3592-3595.
- [27] 郝清亚, 王以浪, 姚登福, 等. 肝癌患者血清 microRNA-21 水平变化[J]. *实用肝脏病杂志*, 2014, 17(1): 68-70.
- [28] 王贺龙, 宋传旺, 郭术俊. 尿 microRNAs 的检测对膀胱癌诊断价值的 Meta 分析[J]. *山西医科大学学报*, 2017, 48(5): 493-498.
- [29] 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: 1129-1135.
- [30] WALTER S D. Properties of the summary receiver operating characteristic (SROC) curve for diagnostic test data[J]. *Stat Med*, 2002, 21: 1237-1256.
- (收稿日期: 2018-09-18)

(上接第 516 页)

力损失风险)。最后一种选择是破坏性外科治疗, 包括迷路切除术(伴或不伴人工耳蜗植入), 或前庭神经切断术(当听力值得保留时)。

参考文献

- [1] [No authors listed]. Committee on hearing and equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995, 113: 181-185.
- [2] LOPEZ-ESCAMEZ J A, CAREY J, CHUNG W H, et al. Diagnostic criteria for Meniere's disease[J]. *J Vestib Res*, 2015, 25: 1-7.
- [3] VAN ESCH B F, VAN DER ZAAG-LOONEN H J, BRUINJES T D, et al. Interventions for Meniere's disease: protocol for an umbrella systematic review and a network meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2016, 6: e010269.
- [4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会. 梅尼埃病诊断和治疗指南(2017)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 52(3): 167-172.
- [5] HOLGERS K M, FINIZIA C. Health profile for patients with Ménière's disease[J]. *Noise Health*, 2001, 4: 71-80.
- [6] PATEL M, AGARWAL K, ARSHAD Q, et al. Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial[J]. *Lancet*, 2016, 388: 2753-2762.
- [7] SAJJADI H, PAPARELLA M M. Meniere's disease[J]. *Lancet*, 2008, 372: 406-414.
- [8] PULLENS B, GIARD J L, VERSCHUUR H P, et al. Surgery for Ménière's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 1: CD005395.
- [9] PULLENS B, VERSCHUUR H P, VAN BENTHEM P P. Surgery for Ménière's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2: CD005395.
- [10] LIM M Y, ZHANG M, YUEN H W, et al. Current evidence for endolymphatic sac surgery in the treatment of Ménière's disease: a systematic review[J]. *Singapore Med J*, 2015, 56: 593-598.
- [11] PHILIPS J S, WESTERBERG B. Intratympanic steroids for Ménière's disease or syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 7: CD008514.
- [12] PREZANT T R, AGAPIAN J V, BOHLMAN M C, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness[J]. *Nat Genet*, 1993, 4: 289-294.
- (收稿日期: 2019-01-02)