DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20220409

·论　　著·

血液miRNA作为子宫内膜异位症诊断生物标志物的Meta分析

刘畅[1]，李文倩[1]，魏欣妍[1]，单红英[1,2]*

（1. 石河子大学医学院第一附属医院，新疆 石河子 832000；
2. 北京大学第三医院生殖医学中心辅助生殖重点实验室，北京 100191）

【摘要】目的 通过Meta分析评价血液miRNA对子宫内膜异位症的诊断价值，确定血液miRNA作为区分子宫内膜异位症无创性诊断生物标志物。**方法** 检索中英文数据库从建库至2022年9月关于血液miRNA诊断子宫内膜异位症的相关文献，提取文献数据，采用Stata14.0软件和RevMan 5.4用于数据分析和质量评估。**结果** 共纳入了24篇相关文献，血液miRNA作为诊断子宫内膜异位症的总灵敏度为0.86，特异性为0.84，阳性似然比为5.3，阴性似然比为0.17，诊断优势比（Diagnostic odds Rotio，DOR）为31，曲线下面积（Area Under the Curve，AUC）为0.91，进行元回归及亚组分析，血清、亚洲和非洲人群、异位内膜表达上调的miRNA诊断EMs的准确价值较高。**结论** 血液miRNA可以作为子宫内膜异位症诊断生物标志物，血清中表达上调的miRNA在亚洲和非洲人群中诊断子宫内膜异位症（Endometriosis，EMs）的诊断价值较高。

【关键词】子宫内膜异位症；miRNA；Meta分析；生物标志物；无创诊断方式

中图分类号：R711.71　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2022）04-0065-14

A Meta-analysis of blood miRNA as a diagnostic biomarker for endometriosis

Liu Chang[1], Li Wenqian[1], Wei Xinyan[1], Shan Hongying[1,2]*

(1. The First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832000, Xinjiang, China;
2. Key laboratory of Assisted Reproducion, The Reproductive Medicine Center,
Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

【Abstract】Objective The value of blood miRNA for the diagnosis of endometriosis was evaluated by Meta-analysis, for which it was identified as a non-invasive diagnostic biomarker to distinguish endometriosis. **Methods** English and Chinese language databases were searched for relevant literature on blood miRNAs for the diagnosis of endometriosis reported up until September 2022. The appropriate data was derived from the literature and analyzed and assessed using Stata14.0 and RevMan5.4. **Results** A total of 24 relevant papers were included. As a diagnostic tool for endometriosis, blood miRNA has an overall sensitivity of 0.86, specificity of 0.84, positive likelihood ratio of 5.3, negative likelihood ratio of 0.17, diagnostic odds ratio (DOR) of 31, and area under the curve (AUC) of 0.91. The research featured meta-regression and subgroup analysis, and the upregulation of expression by miRNA in blood serum, Asian and African populations had a higher accuracy value for diagnosing endometriosis. **Conclusion** Blood miRNAs can thus be used as diagnostic biomarkers for endometriosis, with the miRNAs upregulation in serum expression having a higher diagnostic value for diagnosing endometriosis in Asian

收稿日期：2022-10-31；**修回日期**：2022-11-20

基金项目：石河子大学校级科研项目（ZZZC202062A）

通信作者：单红英（1980-），女，新疆石河子人，副主任医师，主要从事生殖医学方面的研究。E-mail：hongyingshan@bjmu.edu.cn

and African populations.

【Keywords】Endometriosis; miRNA; Meta-analysis; Biomarkers; Noninvasive diagnostic method

0 前言

子宫内膜异位症（Endometriosis，EMs）是一种常见的妇科良性疾病，主要是指子宫内膜组织在子宫腔以外的部位生长[1]，包括卵巢、输卵管、腹腔等。EMs最常见的临床症状包括慢性盆腔痛、深部性交痛及不孕[2]，影响了大约10%育龄期妇女[3]，部分EMs患者早期无明显临床症状，因此，EMs的真正患病率尚不能确定。EMs缺乏早期诊断方法，经阴道超声（Transvaginal Sonography，TVS）诊断因操作者的不同，结果差异较大；MRI等影像学检查可以识别EMs的深部病灶，但并不能很好诊断出早期浅表病灶[4]；血清CA125是广泛应用于EMs诊断中的无创标志物，其作为单一血清诊断标志物时敏感度较高，但特异度仅有57%。因此，其并不适用于EMs的早期诊断[5]。腹腔镜手术是确诊EMs的唯一金标准，但腹腔镜作为一种有创的诊断方法，存在创伤大、费用高以及风险较大等缺点，并导致诊断时间延长，可能4–11年不等，其中65%的患者更可能存在误诊[6]。EMs发病与诊断之间的延迟导致慢性疼痛持续时间长且加重，并增加不孕症发生概率，甚至导致二次手术[7]，严重影响患者的身体及心理健康。因此，急需一种无创生物标志物，提高早期EMs诊断的特异度及敏感度，可以对EMs患者进行早期诊断，早期治疗，改善其生活质量及相关预后。

液体活检是一种非侵入诊断方法，主要通过检测血液、尿液等体液中的肿瘤来源的蛋白质、核酸和外泌体等循环生物标志物，从而实现疾病的早期诊断，其具有非侵入性、准确性高、易取样等优点[8]。研究表明，miRNA在EMs患者中存在差异性表达，主要在血液、唾液以及子宫内膜等相应靶组织中[9, 10]。miRNA具有高度保守性，不易突变的特征[11]，且表达较稳定，基本不受年龄、体重指数（Body Mass Index，BMI）等影响。许多研究已经证明了血液miRNAs作为EMs生物标志物的潜力，EMs血液中miRNA主要包括血清miRNA和血浆miRNA，其具有易获得、损伤小、检测方便的优点[7]。因此，血液中miRNA可能成为早期诊断EMs的液体活检工具。本研究全面检索血液miRNA对EMs的诊断价值文献，并对其进行荟萃分析，探索血液miRNA作为EMs无创生物学标志物的诊断效能，为EMs患者早期诊断、早期治疗提供依据，改善其预后及生活质量。

1 方法

1.1 文献检索

全面检索中文数据库中国知网（CNKI）、万方数据、中国生物医学（CBM）维普资讯及英文数据库PubMed、Cochrane library、Embase数据库，检索时间自建库至2022年9月，中文检索主题词为“子宫内膜异位症”、“血清miRNA”、“血浆miRNA”以及“血液miRNA”，英文检索主题词和MeSH术语以“Endometriosis”以及“miRNA”，PubMed检索公式：PuMed: ((((((((((((((((((((((((microRNA[Title/Abstract]) OR (MicroRNA[Title/Abstract])) OR (miRNAs[Title/Abstract])) OR (Micro RNA[Title/Abstract])) OR (RNA, Micro[Title/Abstract])) OR (miRNA[Title/Abstract])) OR (Primary MicroRNA[Title/Abstract])) OR (MicroRNA, Primary[Title/Abstract])) OR (Primary miRNA[Title/Abstract])) OR (miRNA, Primary[Title/Abstract])) OR (pri-miRNA[Title/Abstract])) OR (pri miRNA[Title/Abstract])) OR (RNA, Small Temporal[Title/Abstract]))) OR (Temporal RNA, Small[Title/Abstract])) OR (stRNA [Title/Abstract])) OR (Small Temporal RNA[Title/Abstract])) OR (pre-miRNA[Title/Abstract])) OR (pre miRNA[Title/Abstract])) OR ("MicroRNAs"[Mesh]))) OR (miR[Title/Abstract])) OR (mir[Title/Abstract])) AND (("Endometriosis"[Mesh]) OR (((Endometrioses [Title/Abstract]) OR (Endometrioma[Title/Abstract])) OR (Endometriomas[Title/Abstract])))("microrna"[Title/Abstract]OR"microrna"[Title/Abstract] OR "miRNAs" [Title/Abstract] OR "micro rna"[Title/Abstract] OR "rna micro"[Title/Abstract] OR "miRNA"[Title/Abstract] OR "primary microrna"[Title/Abstract] OR "microrna primary"[Title/Abstract] OR "primary mirna"[Title/Abstract] OR "mirna primary"[Title/Abstract] OR "pri-miRNA"[Title/Abstract] OR "pri-miRNA"[Title/Abstract] OR (("RNA"[MeSH Terms] OR "RNA"[All Fields]) AND "small temporal"[Title/Abstract]) OR

(("Temporal"[All Fields] OR "temporally"[All Fields] OR "temporals"[All Fields]) AND "rna small"[Title/Abstract]) OR "stRNA"[Title/Abstract] OR "small temporal rna"[Title/Abstract] OR "pre-miRNA"[Title/Abstract] OR "pre-miRNA"[Title/Abstract] OR "MicroRNAs"[MeSH Terms] OR "miR"[Title/Abstract] OR "miR"[Title/Abstract]) AND ("Endometriosis"[MeSH Terms] OR ("Endometrioses"[Title/Abstract] OR "Endometrioma"[Title/Abstract]OR"Endometriomas"[Title/Abstract]))。

CBM检索公式：(("血液miRNA"[常用字段:智能] OR "血液miR-"[常用字段:智能]) OR (("血浆miR-"[常用字段:智能] OR "血清miR-"[常用字段:智能]) OR (血浆miRNA) OR (血清miRNA))) AND ((子宫内异症) OR (内异症) OR ("子宫内膜异位症"[不加权:扩展]))

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准

（1）研究对象：腹腔镜术后诊断为子宫内膜异位症患者。（2）干预措施：通过微阵列或（和）RT-PCR实验检测EMs患者血液中miRNA的表达，包括血清及血浆。（3）可直接或间接获得相关诊断数据。

1.2.2 排除标准

（1）有关血液miRNAs在其他妇科恶性肿瘤表达。（2）无腹腔镜病理诊断。（3）动物实验以及体外细胞实验等基础实验。（4）重复文献、综述、会议摘要、未公开发表以及无法获取全文数据的文献。

1.3 文献筛选

由两位研究者独立按照纳入与排除标准进行筛选文献和资料提取，并将提取资料进行交叉核对，如有争议由第3位研究者进行协商。提取资料主要包括作者、发表年份、样本量、miRNA、敏感度（Sensitivity，Se）、特异度（Specificity，Sp）、曲线下面积（AUC）、真阳性（TP）、假阳性（FP）、真阴性（TN）以及假阴性（FN）。

1.4 质量评价

用诊断实验准确性质量评价工具-2（Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2，QUADAS-2）对病例的选择、待评价实验、病例流程与进展情况进行偏倚风险与临床适用性的评估。

1.5 统计学方法

使用Stata14.0和RevMan5.4软件进行数据分析和质量评估，根据敏感度、特异度、样本量以及子宫内膜异位症患病率计算综合敏感度、特异度、阳性似然比（Positive Likelihood Ratio，LR+）、阴性似然比（Negative Likelihood Ratio，LR-）以及诊断性试验比值比（Diagnostic Odds Ratio，DOR），绘制综合受试者工作曲线（Summary Receiver Operating Characteristic，SROC）评估曲线下面积（AUC），使用Spearman秩检验研究之间是否存在阈值效应，$P > 0.05$，说明不存在阈值效应引起的异质性；非阈值效应产生异质性由Cochran-Q值和I^2检验值评估，$I^2 \geq 50\%$认为异质性显著。$P < 0.1$或者$I^2 \geq 50\%$认为异质性显著。

2 结果

2.1 文献检索结果

对数据库进行初步检索，共检索相关中文文献89篇，英文文献963篇，通过检索参考文献、灰色文献发现1篇，进行初步筛选后得到文献535篇，阅读标题、摘要后剔除研究内容不吻合498篇，阅读全文后排除13篇文献，最终参与Meta分析的文献共有24篇。检索流程图如图1。

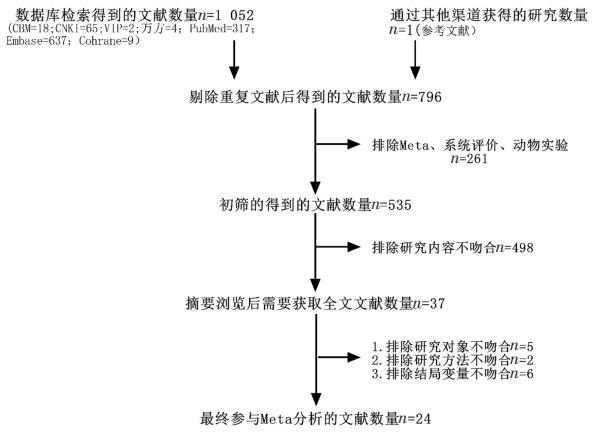


图1 文献检索流程图

2.2 纳入文献基本特征

共纳入24篇相关研究文献，子宫内膜异位症患者1 292名，非子宫内膜异位症患者1 013名。文献基本特征如表1，13篇文献关于血清miRNA，11篇文献关于血浆miRNA。纳入文献中共46个miRNA在EMs中表达进行了差异性分析，其中13个miRNA（miR-200c、miR-199b-3p、miR-122、miR-199a、miR-125-3p、miR-140-5p、miR-125b、miR-150、miR-342、miR-451a、miR-122-5p、miR-199-5p、miR-125b-5p）在EMs中表达上调，33个miRNA（miR-455、miR-17-5p、miR-

表1　24篇纳入研究的文献基本特征

第一作者/年份	国家	实验组n	对照组n	血液样品	ARSM分期				miRNA	表达	Se%	Sp%	AUC	95%*CI*	截断值	TP	FP	FN	TN
					Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ											
张璇，等. 2022[12]	China	73	75	血清	29	16	15	13	miR-455	下调	83.56	78.67	0.879		0.790	61	16	12	59
Lin, et al. 2022[13]	China	80	80	血清	32		48		miR-17-5p	下调	91.30	85.00	0.865		0.890	73	12	7	68
									miR-424-5p	下调	88.80	61.20	0.737		0.915	71	31	9	49
									miR-17-5p+miR-424-5p		93.80	88.70	0.939		2.205	75	9	5	71
He, et al. 2022[14]	China	23	20	血清	13		10		miR-148a	下调	76.80	91.70	0.910	0.860~0.960		18	2	5	18
Misir, et al. 2021[15]	Turkey	71	65	血清	48		23		miR-34a-5p	下调	78.95	49.12	0.686		7.080	56	33	15	32
									miR-200c	上调	100.00	100.00	1.000		14.390	71	0	0	65
Zafari, et al. 2021[16]	Iran	25	25	血浆			15	10	miR-199b-3p	上调	96.00	80.00	0.843			24	5	1	20
									miR-224-5	下调	84.00	80.00	0.914			21	5	4	20
									let-7d-3p	下调	80.00	56.00	0.696			20	11	5	14
									miR-199b-3p+miR-224-5		92.00	100.00	0.990			23	0	2	25
									miR-199b-3p+let-7d-3p		92.00	80.00	0.901			23	5	2	20
									miR-224-5+let-7d-3p		72.00	100.00	0.914			18	0	7	25
									miR-199b-3p+miR-224-5+let-7d-3p		96.00	100.00	0.992			24	0	1	25
王悦菲,等. 2020[17]	China	80	70	血清	16	19	32	13	miR-122	上调	96.60	94.40	0.730		3.440	77	4	3	66
									miR-199a	上调	100.00	100.00	1.000		2.800	80	0	0	70
曹作增, 等. 2020[18]	China	60	50	血浆					miR-125-3p	上调	86.70	78.00	0.862	0.792~0.931	4.335	52	11	8	39
									miR-140-5p	上调	71.70	72.00	0.759	0.671~0.847	7.665	43	14	17	36
王礼贤, 等. 2020[19]	China	50	50	血浆					miR-188-5p	下调	77.60	83.50	0.875	0.746~0.933	0.025	39	8	11	42
									miR-4741	下调	84.50	91.20	0.907	0.824~0.961	0.056	42	4	8	46

续表

第一作者/年份	国家	实验组n	对照组n	血液样品	ARSM分期				miRNA	表达	Se%	Sp%	AUC	95%*CI*	截断值	TP	FP	FN	TN
					Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ											
Moustafa, et al. 2020[20]	USA	41	59	血清	11	7	15	8	miR-188-5p+miR-4741		87.10	93.80	0.916	0.835~0.963	0.047	44	3	6	47
									miR-125b	上调	56.10	78.00	0.730	0.630~0.830	0.084	23	13	18	46
									miR-150	上调	20.00	94.70	0.680	0.570~0.780	0.440	8	3	33	56
									miR-342	上调	90.00	91.20	0.920	0.860~0.990	0.085	37	5	4	54
									miR-451a	上调	90.00	72.90	0.840	0.760~0.920	0.350	37	16	4	43
									miR-3613	下调	92.70	61.00	0.760	0.660~0.850	0.014	38	23	3	36
									let-7b	下调	82.50	67.80	0.780	0.690~0.870	0.012	34	19	7	40
									miR-199a-3p	下调	84.00	60.71	0.694		2.790	21	11	4	17
									miR-143-3p	下调	44.00	100.00	0.714		0.210	11	0	14	28
									miR-340-5p	下调	88.00	53.57	0.691		0.240	22	13	3	15
									let-7b-5p	下调	60.00	71.43	0.676		2.740	15	8	10	20
									miR-21-5p	下调	100.00	35.71	0.743		25.280	25	18	0	10
									miR-17-5p	下调	84.00	85.71	0.811		0.350	21	4	4	24
									miR-20a-5p	下调	76.00	78.57	0.795		8.490	19	6	6	22
									miR-103a-3p	下调	72.00	75.00	0.719		2.310	18	7	7	21
Papari, et al. 2020[21]	Iran	25	28	血浆					miR-199a-3p+miR-143-3p+miR-340-5p+let-7b-5p+miR-21-5p+miR-17-5p+miR-20a-5p+miR-103a-3p		92.00	85.71	0.949		0.490	23	4	2	24
									miR-17-5p+miR-20a-5p+miR-199a-3p+miR-143-3p + let-7b-5p		96.00	78.57	0.929		0.380	24	6	1	22

续表

第一作者/年份	国家	实验组n	对照组n	血液样品	ARSM分期 Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	miRNA	表达	Se%	Sp%	AUC	95%*CI*	截断值	TP	FP	FN	TN
Razi, et al. 2020[22]	Iran	25	25	血浆			25		miR-185-5p	下调	81.20	90.00	0.919	0.808~1.029	0.375	20	3	5	23
袁琳, 等. 2019[23]	China	90	70	血清	38		52		miR-122-5p	上调	94.70	90.50	0.908	0.842~0.974	3.180	85	7	5	63
									miR-199-5p	上调	92.10	88.60	0.899	0.829~0.970	2.170	83	8	7	62
Vanhie, et al. 2019[24]	Belgium	82	38	血浆	41		41		let-7d-5p+ miR-21-5p +miR-28-5p		85.00	49.00	0.730	0.640~0.830	0.556	70	19	12	19
									miR-125b-5p+miR-28-5p+ miR-29a-3p		80.00	62.00	0.770	0.670~0.870	0.476	66	14	16	24
									miR-21-5p+miR-28-5p+ miR-30a-5p		63.00	89.00	0.810	0.720~0.900	0.625	52	4	30	34
Nisenblat, et al. 2019[25]	Australia	51	27	血浆	36		15		miR-141	下调	100.00	80.00	0.923	0.862~0.983		51	5	0	22
									miR-145	下调	86.00	55.00	0.856	0.770~0.942		44	12	7	15
									miR-923	下调	85.00	55.00	0.766	0.647~0.885		43	12	8	15
									miR-145+miR-923		92.00	95.00	0.959	0.917~1.000		47	1	4	26
									miR-145+miR-923+ miR-141		92.00	95.00	0.958	0.915~1.000		47	1	4	26
		80	39	血浆	56		24		miR-139-3p	下调	70.00	57.00	0.619	0.498~0.739		56	17	24	22
									miR-155	下调	67.00	60.00	0.674	0.562~0.786		54	16	26	23
									miR-574-3p	下调	73.00	53.00	0.626	0.513~0.738		58	18	22	21
									miR-139-3p+miR-155+miR- 574-3p		83.00	51.00	0.705	0.601~0.808		66	19	14	20
Maged, et al. 2018[26]	Egypt	45	35	血清	9	11	19	6	miR-122	上调	95.60	91.40	0.963		3.240	43	3	2	32
									miR-199a	上调	100.00	100.00	1.000		2.300	45	0	0	35
Pateisky, et al. 2018[27]	Austria	36	28	血浆	15		21		miR-154-5p	下调	67.00	68.00	0.720	0.587~0.851		24	9	12	19

续表

第一作者/年份	国家	实验组n	对照组n	血液样品	ARSM分期				miRNA	表达	Se%	Sp%	AUC	95%*CI*	截断值	TP	FP	FN	TN
					Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ											
Nothnick, et al 2017[28]	USA	41	40	血清	12		29		miR-451a	上调	85.37	84.62	0.860	0.778~0.942		35	6	6	34
汪雁君,等. 2016[29]	China	40	20	血清	8		32		miR-199a-3p	下调	70.00	85.00	0.738	0.506~0.969		28	3	12	17
									miR-17-5p	下调	80.00	65.00	0.780	0.609~0.951		32	7	8	13
Vanhie, et al. 2016[30]	Belgium	82	38	血浆	41		41		Let-7b-5p+Let-7d-5p+miR-106a-5p+miR-98-5p+miR29b-3p+miR-92a- 3p		86.00	92.00	0.920			71	3	11	35
									miR-29b-3p+mir-101-3p+miR-92a-3p+miR-107+miR-148a-3p+miR-23a-3p		79.00	88.00	0.890			65	5	17	33
Cosar, et al. 2016[31]	USA	24	24	血清			24		miR-125b-5p	上调	100.00	96.00	0.974	0.000~1.000	0.069	24	1	0	23
Rekker, et al. 2015[32]	Estonia	61	35	血浆	33		28		miR-200a	下调	90.60	62.50	0.750	0.620~0.860		55	13	6	22
									miR-200b	下调	90.60	45.80	0.670	0.530~0.790		55	19	6	16
									miR-141	下调	71.90	70.80	0.710	0.570~0.820		44	10	17	25
									miR-200a+miR-200b+miR-141		84.40	66.70	0.760	0.630~0.870		51	12	10	23
Cho, et al. 2015[33]	USA	24	24	血清			11	13	let-7d	下调	83.30	100.00	0.694	0.543~0.844	0.823	20	0	4	24

续表

第一作者/年份	国家	实验组n	对照组n	血液样品	ARSM分期				miRNA	表达	Se%	Sp%	AUC	95%*CI*	截断值	TP	FP	FN	TN
					Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ											
Jia, et al. 2013[34]	China	23	23	血浆			10	13	miR-17-5p	下调	70.00	70.00	0.740	0.580~0.900	0.906	16	7	7	16
									miR-20a	下调	60.00	90.00	0.790	0.650~0.930	0.688	14	2	9	21
									miR-22	下调	90.00	80.00	0.850	0.710~0.980	0.565	21	5	2	18
									miR-145	下调	70.00	96.00	0.883	0.814~0.953		42	1	18	24
									miR-199a	上调	78.33	76.00	0.825	0.732~0.919		47	6	13	19
									miR-122	上调	80.00	76.00	0.835	0.750~0.921		48	6	12	19
									miR-542-3p	下调	79.66	92.00	0.854	0.773~0.935		48	2	12	23
									miR-141	下调	71.69	96.00	0.849	0.770~0.929		43	1	17	24
									miR-9	下调	68.33	96.00	0.828	0.740~0.916		41	1	19	24
Wang, et al. 2013[35]	China	60	25	血清	17	5	14	24	miR-199a+miR-122+miR-145+miR-542-3p		93.22	96.00	0.994	0.984~1.000	0.495	56	1	4	24
									miR-199a +miR-542-3p		96.61	88.00	0.974	0.939~1.000	0.870	58	3	2	22
									miR-199a+miR-122		80.00	80.00	0.855	0.774~0.935		48	5	12	20

424-5p、miR-148a、miR-34a-5p、miR-224-5、let-7d-3p、miR-188-5p、miR-4741、miR-3613、let-7b、miR-199a-3p、miR-143-3p、miR-340-5p、let-7b-5p、miR-21-5p、miR-20a-5p、miR-103a-3p、miR-185-5p、miR-141、miR-145、miR-923、miR-139-3p、miR-155、miR-574-3p、miR-154-5p、miR-200a、miR-200b、let-7d、miR-20a、miR-22、miR-542-3p、miR-9）在EMs中表达下调。纳入文献中7个miRNA（miR-141、miR-17-5p、miR-122、miR-199a、miR-145、miR-199a-3p、miR-451a）诊断价值在多篇文献中进行了描述，9篇文献对20个miRNA联合诊断模型进行了描述，因此，纳入文献中共有78个相关变量参与Meta分析。



图2 24篇纳入研究的文献质量评价

2.3 纳入研究质量评价结果

使用RevMan5.4软件根据QUADAS-2量表将纳入研究的24篇文献进行质量评价（见图2）。结果显示所纳入文献总体质量在中高等，在偏倚风险中主要存在病例流程偏倚风险，即纳入文献有部分未能明确指出抽血时间与金标准的判断时间间隔是否合适，在临床适用性方面，所纳入文献质量较高。

2.4 统计分析结果

异质性检验：图3A提示大部分数据位于中心区域，但总的离散度较明显，提示异质性较大，异质性结果分析敏感度I^2=85.00（95%*CI*：82.17~87.84），*P* = 0.00和I^2 = 84.52（95%*CI*：81.57~87.47），*P* = 0.00，总的异质性I^2 = 99（95%*CI*：98~99），*P* = 0.00。阈值效应引起的异质性相关系数为0.26（*P* = 0.07），差异无统计学意义。因此，存在非阈值效应引起的差异性，可采用随机效应模型。

采用随机效应模型得到合并敏感性和特异性分别为0.86（95%*CI*：0.83~0.88）和0.84（95%*CI*：0.80~0.87），如图4。LR+和LR-的总体结果分别为5.3（95%*CI*：4.1~6.7）和0.17（95%*CI*：0.14~0.21），DOR为31（95%*CI*：21~46）。总的受试者工作特征SROC也显示了AUC为0.91（95%*CI*：0.89~0.94）（见图3B）。

Fagan的列线图和似然比图也可用于评价miRNA的临床效用，根据Fagan列线（见图3D），检验前概率为20%，检验后阳性概率为57%，PLR为5，检验后阴性概率为4%，NLR为0.17。似然比图中PLR > 10和NLR < 0.1是诊断准确性高的指标，如图3C，LR+和LR-的总结点在右下象限，但在所有miRNA数据中，位于左上象限的miRNA（miR-200c、miR-199b-3p+miR-224-5+let-7d-3p、miR-122、miR-199a、miR-145+miR-923+miR-141、miR-125b-5p、miR-199a+miR-122+miR-145+miR-542-3p）诊断价值较高。

2.5 元回归分析和亚组分析

血液miRNA诊断性Meta分析中异质性较大，进行元回归、亚组检验分析异质性的来源。使用元

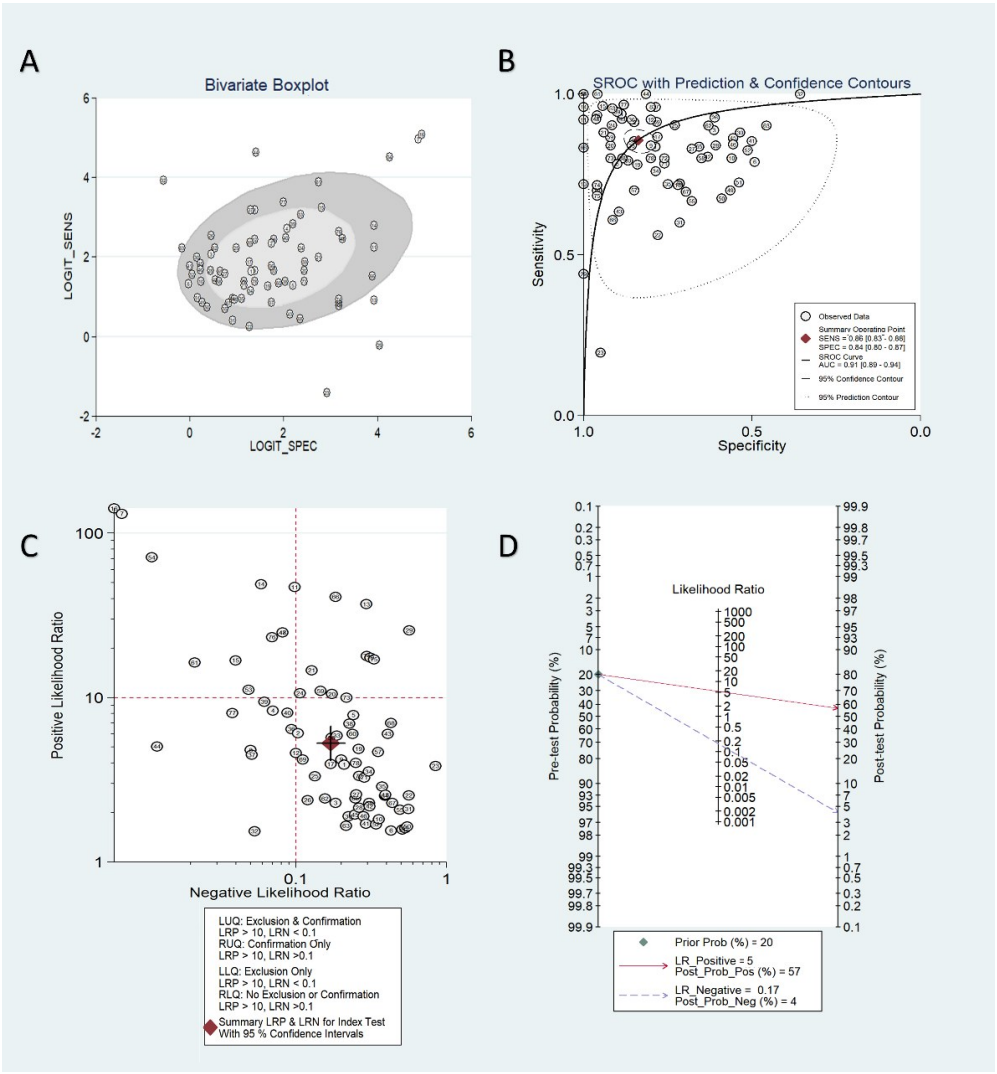


图3 （A）双变量箱线图；（B）血液miRNA在子宫内膜异位症诊断中SROC曲线；（C）似然比图；（D）Fagan列线图

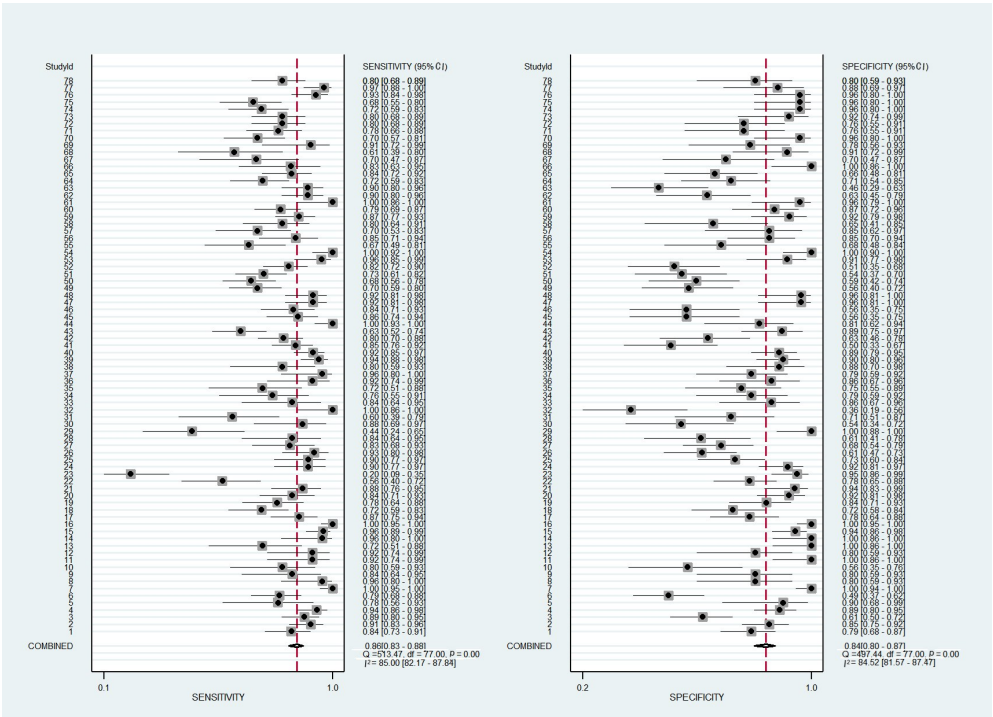


图4 血液miRNA在子宫内膜异位症中诊断合并敏感性及特异性的Meta分析

回归方法评估血液样本、单一或联合miRNA、种族、EMs分期以及miRNA在异位子宫内膜中表达对异质性的影响（见图5）。结果显示，敏感度异质性受到血液样本、单一或联合miRNA、种族、EMs分期以及miRNA在异位子宫内膜中表达的影响，特异度异质性受到单一或联合miRNA、种族以及miRNA在异位子宫内膜中表达的影响（见表2）。

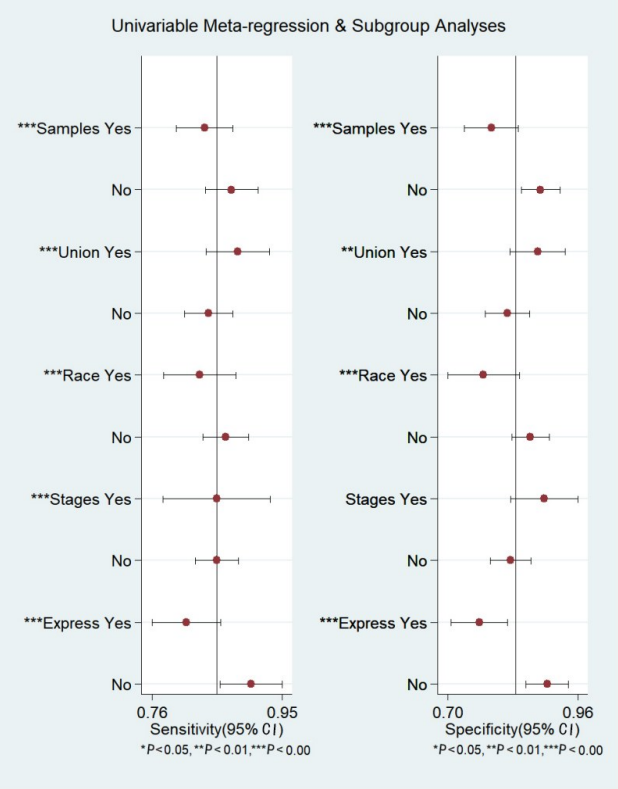


图5 元回归分析异质性影响

元回归结果表明，血液样本、种族以及miRNA在EMs中的表达是导致异质性的原因。因此对其进行亚组分析（见表3），评估不同分组血液样本（血清或血浆）、种族（亚非洲或欧美洲）以及miRNA在异位子宫内膜中表达（上调或下调）的诊断价值。结果显示，血清miRNA比血浆诊断效能高，亚洲和非洲人群诊断准确性高于欧洲和美洲人群，异位内膜中表达上调的miRNA较下调的诊断效能有所提高。

2.6 偏倚分析

使用Stata14.0绘制漏斗图检验发表偏倚（见图6），图形基本对称（$P = 0.25$），发表偏倚不显著。

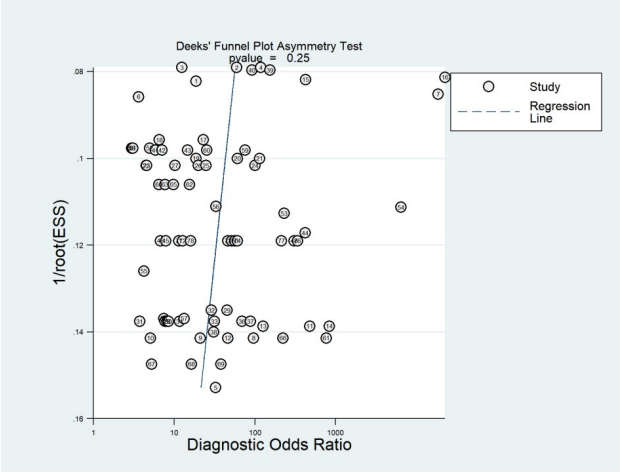


图6 漏斗图

2.7 miR-17-5p的诊断价值

选择重复出现4次及以上的miRNA进行统计分析，确定其对EMs诊断效能。只有miR-17-5p符合

表2 元回归的结果

分组	Category	Se（95%*CI*）	*P*值	Sp（95%*CI*）	*P*值	LRTChi2	*P*值	I^2	I^2 lo	I^2 hi
血液样本	Yes	0.84（0.80~0.88）	0.00	0.79（0.73~0.84）	0.00	8.90	0.01	78	51	100
	No	0.88（0.84~0.92）	–	0.89（0.85~0.93）	–	–	–	–	–	–
单一或联合miRNA	Yes	0.89（0.84~0.93）	0.00	0.88（0.83~0.94）	0.01	3.63	0.16	45	0	100
	No	0.84（0.81~0.88）	–	0.82（0.77~0.86）	–	–	–	–	–	–
种族	Yes	0.83（0.78~0.88）	0.00	0.77（0.70~0.84）	0.00	6.47	0.04	69	31	100
	No	0.87（0.84~0.90）	–	0.87（0.83~0.91）	–	–	–	–	–	–
EMs分期	Yes	0.86（0.78~0.93）	0.00	0.90（0.83~0.96）	0.09	2.27	0.32	12	0	100
	No	0.86（0.83~0.89）	–	0.83（0.78~0.87）	–	–	–	–	–	–
miRNA表达	Yes	0.81（0.76~0.86）	0.00	0.76（0.70~0.82）	0.00	240.53	0.00	99	99	100
	No	0.91（0.8~0.95）	–	0.90（0.86~0.94）	–	–	–	–	–	–

表3 不同分组血液miRNA诊断价值的亚组分析

分组	Se（95%*CI*）	Sp（95%*CI*）	LR+（95%*CI*）	LR−（95%*CI*）	DOR（95%*CI*）	*P*值	I^2	AUC
血清	0.89（0.83~0.93）	0.89（0.84~0.93）	8.1（5.3~12.3）	0.13（0.08~0.20）	63（30~135）	0.000	98	0.95
血浆	0.83（0.80~0.86）	0.79（0.73~0.83）	3.9（3.0~5.0）	0.21（0.17~0.26）	18（12~27）	0.000	97	0.88
亚洲和非洲	0.87（0.83~0.90）	0.87（0.82~0.90）	6.6（4.8~9.0）	0.15（0.11~0.20）	44（26~73）	0.000	97	0.93
欧洲和美洲	0.83（0.77~0.88）	0.77（0.69~0.83）	3.6（2.6~4.9）	0.22（0.16~0.30）	16（9~28）	0.000	98	0.87
miRNA表达上调	0.94（0.84~0.98）	0.91（0.84~0.95）	10.2（5.6~18.5）	0.07（0.03~0.20）	145（32~654）	0.000	96	0.97
miRNA表达下调	0.80（0.77~0.84）	0.76（0.70~0.82）	3.4（2.7~4.3）	0.26（0.22~0.30）	13（10~18）	0.000	98	0.85

要求，其敏感度为0.84，特异度为0.78（LR+ 3.8，LR− 0.21，DOR为18，AUC为0.88，$I^2 = 0$）。

3 讨论

子宫内膜异位症是一种慢性炎症性疾病，导致育龄期女性长期慢性下腹痛、痛经、深部性交痛、月经异常及不孕等症状[36]，临床症状缺乏特异性，尤其在疾病进展的早期阶段，部分患者可没有任何临床症状，导致疾病隐匿期诊断率不高。EMs现有诊断方式血清CA125诊断特异性低，大多用于监测疾病进展及术后随访，阴道超声仅对卵巢型EMs诊断价值较高，MRI更适于晚期及深部浸润性EMs，腹腔镜检查其创伤性较大，主要是用于诊断和治疗[37]，使得EMs早期诊断率低、诊断时间延长，误诊率较高，严重影响患者身心健康。因此需要一种早期无创性诊断方式提高EMs诊断率。

近年来，体液活检作为一种非侵入诊断方式，较传统腹腔镜活检更加方便、安全。miRNA作为一种稳定表达的生物学标志物，在多种疾病中诊断价值较高，包括胶质瘤[38]、胃癌[39]、肺癌[40]以及乳腺癌[41]等，目前miRNA也已证实可作为多种妇科疾病作为新型生物标志物，如宫颈癌[42]、子宫内膜癌[43]等。既往研究表明，EMs患者中血液miRNA存在差异性表达，包括血清miRNA及血浆miRNA，血液miRNA可作为EMs体液活检的一种工具，用于EMs的早期诊断，但相关研究样本量较小，结果存在争议。因此，我们通过对多个小样本血液miRNA进行系统的回顾和分析，更加全面搜索相关文献，以评估血液miRNAs对EMs的诊断效能。

本研究对符合纳入标准的相关文献进行Meta分析后发现，血液miRNA作为EMs新型诊断生物标志物，其敏感度为0.86，与血清CA125相近，但特异度为0.84远高于血清CA125，综合诊断价值较高，降低了EMs的误诊率，提高了其早期诊断率。血液miRNA在不同类型EMs均存在差异性表达，相比于阴超及MRI诊断更加全面。似然比是评价诊断价值的一个综合性指标，血液miRNA的验后概率较验前概率明显升高，提示血液miRNA用于诊断EMs临床效用增加，证明血液miRNA可更加准确全面区分EMs患者与正常女性。

本研究结果提示，血液miRNA存在非阈值效应引起的异质性。采用元回归及亚组分析来评价研究异质性来源，元回归结果表明血液样本、种族以及miRNA在EMs中的表达与异质性有关。对异质性来源相关因素进行亚组分析结果显示血清中表达上调的miRNA在亚洲和非洲人群中诊断EMs的准确性更高。

虽然许多研究表明EMs患者血液miRNA存在差异性表达，但并没有指出最合适的miRNA作为其诊断生物标志物。一些miRNA虽然在多个研究中证实其诊断效能，如miR-17-5p，但并没有在所有研究中证实，需要进一步筛选出一种诊断效能最高的血液miRNA。本研究提示血清中表达上调的miRNA诊断价值更高，可以为未来筛选提供方向。而且现有研究大多基于EMs的疾病发生发展机制的研究，缺乏大规模独立人群实验证实其临床适用

性，因此，未来需要确定一种表达上调的血清miRNA，并进行大规模不同人群、不同环境独立人群的前瞻性随机对照研究，用于子宫内膜异位症的早期诊断。

本研究局限性：（1）有部分文献原始数据无法获得，存在一定的发表偏倚。（2）仅纳入了主要在中国以及美国开展的研究，对于其它国家，不同种族人群的研究未进一步验证。（3）不同miRNA可能在EMs中具有不同生物学特性，这可能造成缺乏某一特定的miRNA或者确定联合miRNA的诊断价值的研究。

参 考 文 献

[1] PEIRIS A N, CHALJUB E, MEDLOCK D. Endometriosis [J]. JAMA, 2018, 320(24): 2608.

[2] KVASKOFF M, MAHAMAT-SALEH Y, FARLAND L V, et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2021, 27(2): 393-420.

[3] SHAFRIR A L, FARLAND L V, SHAH D K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 51: 1-15.

[4] HUDSON Q J, PERRICOS A, WENZL R, et al. Challenges in uncovering non-invasive biomarkers of endometriosis[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2020, 245 (5): 437-447.

[5] COUTINHO L M, FERREIRA M C, ROCHA A L L, et al. New biomarkers in endometriosis[J]. Adv Clin Chem, 2019, 89: 59-77.

[6] TAYLOR H S, KOTLYAR A M, FLORES V A. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations[J]. Lancet, 2021, 397 (10276): 839-852.

[7] ZAFARI N, BAHRAMY A, MAJIDI Z M, et al. MicroRNAs as novel diagnostic biomarkers in endometriosis patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2022, 22(4): 479-495.

[8] DE RUBIS G, RAJEEV KRISHNAN S, BEBAWY M. Liquid biopsies in cancer diagnosis, monitoring, and prognosis[J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2019, 40(3): 172-186.

[9] BENDIFALLAH S, SUISSES S, PUCHAR A, et al. Salivary microRNA signature for diagnosis of endometriosis[J]. J Clin Med, 2022, 11(3): 612.

[10] ZHAO Y, XU Z H, ZHOU J Z, et al. miR-141 inhibits proliferation, migration and invasion in human hepatocellular carcinoma cells by directly downregulating TGFβR1[J]. Oncology Reports, 2019, 42(5): 1656-1666.

[11] CHEN H, XU Z Y, LIU D L. Small non-coding RNA and colorectal cancer[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2019, 23(5): 3050-3057.

[12] 张璇, 赵爱琴, 邹丹, 等. 子宫内膜异位症患者血清miR-455和FABP4表达水平及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(4): 49-52, 158.

[13] LIN C L, ZENG S L, LI M J. miR-424-5p combined with miR-17-5p has high diagnostic efficacy for endometriosis[J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2022.

[14] HE S, LI J, MA D, et al. MicroRNA-148a targets ADAMTS5 to inhibit proliferation of endometriosis cells [J]. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 2022, 35(1): 335-341.

[15] MISIR S, HEPOKUR C, OKSASOGLU B, et al. Circulating serum miR-200c and miR-34a-5p as diagnostic biomarkers for endometriosis[J]. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction, 2021, 50(4): 102092.

[16] ZAFARI N, TARAFDARI A M, IZADI P, et al. A panel of plasma miRNAs 199b-3p, 244-5p, and let-7d-3p as non-invasive diagnostic biomarkers for endometriosis[J]. Reproductive Sciences, 2021, 28: 991-999.

[17] 王悦菲, 蔡蓉, 何琳, 等. 血清miR-122和miR-199a对子宫内膜异位症的诊断价值分析[J]. 贵州医药, 2020, 44(5): 678-681.

[18] 曹作增, 王梅, 沈晓萍. 子宫内膜异位症患者血浆miR-125a-3p、miR-140-5p的水平变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(12): 1487-1490.

[19] 王礼贤, 胡月阳. 血浆外泌体源性miRNA-188-5p与miRNA-4741在子宫内膜异位症中诊断价值[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(7): 1126-1129.

[20] MOUSTAFA S, BURN M, MAMILLAPALLI R, et al. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2020, 223(4): 557, e1-557, e11.

[21] PAPARI E, NORUZINIA M, KASHANI L, et al. Identification of candidate microRNA markers of endometriosis with the use of next-generation sequencing and quantitative real-time polymerase chain reaction[J]. Fertil and Steril, 2020, 113(6): 1232-1241.

[22] RAZI M H, EFTEKHAR M, GHASEMI N, et al.

Expression levels of circulatory MiR-185-5p, vascular endothelial growth factor, and platelet-derived growth factor target genes in endometriosis[J]. Int J Reprod Biomed, 2020, 18(5): 347-358.

[23] 袁琳, 张建洁, 陈雪, 等. MicroRNA-122-5p与MicroRNA-199a-5p在EMS患者血清的表达及临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(7): 48-52.

[24] VANHIE A, PETERSE D, BECKERS A, et al. Plasma miRNAs as biomarkers for endometriosis[J]. Human Reproduction (Oxford, England), 2019, 34(9): 1650-1660.

[25] NISENBLAT V, SHARKRY D J, WANG Z, et al. Plasma miRNAs display limited potential as diagnostic tools for endometriosis[J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2019, 104(6): 1999-2022.

[26] MAGED A M, DEEB W S, ELAMIR A, et al. Diagnostic accuracy of serum miR-122 and miR-199a in women with endometriosis[J]. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2018, 141(1): 14-19.

[27] PATEISKY P, PILS D, SZABO L, et al. hsa-miRNA-154-5p expression in plasma of endometriosis patients is a potential diagnostic marker for the disease[J]. Reproductive Biomedicine Online, 2018, 37(4): 449-466.

[28] NOTHNICK W B, FALCONE T, JOSHI N, et al. Serum MIR-451a levels are significantly elevated in women with endometriosis and recapitulated in baboons (papio anubis) with experimentally-induced disease[J]. Reproductive Sciences, 2017, 24(8): 1195-1202.

[29] 汪雁君,王化丽,王均荣,等. miR-199a-5p和miR-17-5p在子宫内膜异位症患者血清中的表达及意义研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(19): 4053-4056.

[30] VANHIE A, EL-AALAMAT Y, O D, et al. A non-invasive test for endometriosis based on a panel of plasma micrornas[J]. Fertil and Steril, 2016, 106: e267.

[31] COSAR E, MAMILLAPALLI R, ERSOY G S, et al. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis[J]. Fertil Steril, 2016, 106(2): 402-409.

[32] REKKER K, SAARE M, ROOST A M, et al. Circulating miR-200-family micro-RNAs have altered plasma levels in patients with endometriosis and vary with blood collection time[J]. Fertil and Steril, 2015, 104(4): 938-946, e2.

[33] CHO S, MUTLU L, GRECHUKHINA O, et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers for endometriosis[J]. Fertil Steril, 2015, 103(5): 1252-1260.

[34] JIA S Z, YANG Y, LANG J, et al. Plasma miR-17-5p, miR-20a and miR-22 are down-regulated in women with endometriosis[J]. Human Reproduction, 2013, 28(2): 322-330.

[35] WANG W T, ZHAO Y N, HAN B W, et al. Circulating microRNAs identified in a genome-wide serum microRNA expression analysis as noninvasive biomarkers for endometriosis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(1): 281-289.

[36] CHAPRON C, MARCELLIN L, BORGHESE B, et al. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(11): 666-682.

[37] ROLLA E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. F1000Res, 2019, 8: F1000.

[38] ZHOU Q, LIU J, QUAN J, et al. MicroRNAs as potential biomarkers for the diagnosis of glioma: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Science, 2018, 109(9): 2651-2659.

[39] LI Z, LIU Z M, XU B H. A meta-analysis of the effect of microRNA-34a on the progression and prognosis of gastric cancer[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2018, 22(23): 8281-8287.

[40] SHAO C C, YANG F M, QIN Z Q, et al. The value of miR-155 as a biomarker for the diagnosis and prognosis of lung cancer: a systematic review with meta-analysis [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 1103.

[41] LV P, ZHANG Z Z, HOU L, et al. Meta-analysis of the clinicopathological significance of miRNA-145 in breast cancer[J]. Biosci Rep, 2020, 40(9): BSR20193974.

[42] JUAN C, HUA Q, RUPING Z, et al. miRNA-489 as a biomarker in diagnosis and treatment of cervical cancer [J]. Bratislavske lekarske Listy, 2018, 119(5): 278.

[43] WANG Q, XU K, TONG Y, et al. Novel miRNA markers for the diagnosis and prognosis of endometrial cancer[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(8): 4533-4546.