

RT-PCR 技术检测尿液中 survivin mRNA

对膀胱癌诊断价值的系统评价

夏 艳^{1,2}, 刘雅莉¹, 杨克虎¹, 陈 卫^{1,2}

The diagnostic value of urine-based survivin mRNA test using reverse transcription-polymerase chain reaction for bladder cancer: a systematic review

Yan Xia^{1,2}, Ya-Li Liu¹, Ke-Hu Yang¹, Wei Chen^{1,2}

[Abstract] **Background and Objective:** Survivin has gradually become an important target in diagnosis, prognosis prediction and treatment of tumor. There are many studies on urine-based survivin mRNA test using reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) as a noninvasive examination for bladder cancer. However, its clinical value remains controversial. This study was to evaluate the diagnostic value of urine survivin mRNA detection with RT-PCR for bladder cancer by a systematic review of related studies. **Methods:** With the search terms such as bladder neoplasm, survivin, RT-PCR, sensitivity, specificity and diagnosis, we systematically searched through PubMed, EMBASE, SCI, Cochrane Library, Chinese Biomedical Literature Database (CBM), Chinese Scientific Journal Full-Text Database (CSJD), China Journal Full-Text Database (CJFD), Chinese Medical Association (CMA) digital periodicals and Google Scholar totally from January 1997 to April 2009 for diagnostic trials with RT-PCR detection of urine survivin mRNA for bladder cancer. The Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS) items were used to evaluate the quality of the included studies. Meta-disc software was used to calculate outcome indicators. **Results:** Twenty-six studies, totally 2416 patients, were eligible. Meta-analysis showed that compared with pathologic examination, the summary values of sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and summary receiver operating characteristic curve (SROC) of urine-based survivin mRNA test using RT-PCR for bladder cancer were 88%, 94%, 14.56, 0.13 and 0.9736, respectively. Nested RT-PCR got the highest sensitivity, specificity and SROC and the values were 91%, 95% and 0.9805, respectively. The sensitivity and specificity of general RT-PCR were the second highest, which were 87% and 94%, respectively. The sensitivity of quantitative RT-PCR was 80% and the specificity was 93%. **Conclusions:** Comparing with pathologic examination, the sensitivity and specificity of urine-based survivin mRNA test using RT-PCR are relatively high. It can be used as an important adjunct method for cystoscope in early screening and postoperative monitoring of bladder cancer.

Key words: Bladder neoplasm, survivin mRNA, reverse transcription-polymerase chain reaction, diagnostic test, systematic review

1. 兰州大学循证医学中心,
甘肃 兰州 730000
2. 兰州大学基础医学院
生物化学与分子生物学研究所,
甘肃 兰州 730000

1. Evidence Based Medicine Center,
Lanzhou University,
Lanzhou, Gansu 730000,
P. R. China
2. Biochemistry and Molecular Biology
Institute, The Basic Medical College
of Lanzhou University,
Lanzhou, Gansu 730000,
P. R. China

通讯作者:陈卫

Correspondence to: Wei Chen

Tel.: 86. 013309316042

Email: chenw@lzu.edu.cn

收稿日期:2009-09-08

接受日期:2010-01-04

【摘要】背景与目的:Survivin 基因逐渐成为肿瘤诊断、判断预后和治疗的靶点。用 RT-PCR 技术检测尿液中 survivin mRNA 作为一种无创性手段用于膀胱癌的诊断,国内外相关研究较多,但其结果不一。本研究旨在应用系统评价方法

对相关文献进行客观评价,以评估 RT-PCR 技术检测尿液中 survivin mRNA 对膀胱癌的诊断价值。**方法:**以膀胱肿瘤、生存素、逆转录-聚合酶链反应、敏感度、特异度、诊断等为主要检索词检索 PubMed、EMBASE、SCI、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CJFD)、中文科技期刊数据库(CSJD)、中华医学会数字化期刊等数据库,并结合 Google Scholar 等搜索引擎全面搜集 1997 年到 2009 年 4 月关于 RT-PCR 检测尿液 survivin mRNA 诊断膀胱癌的研究。根据 QUADAS (quality assessment of diagnostic accuracy studies)质量评价标准评价纳入文献质量,用 Meta-Disc 软件对结果指标进行分析。**结果:**最终纳入 26 个研究,共 2 416 例。Meta 分析结果显示,RT-PCR 技术检测尿液中 survivin mRNA 诊断膀胱癌与病理检查相比准确度指标合并敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比及 SROC 曲线下面积分别为 88%、94%、14.56、0.13、0.9736;巢式 RT-PCR 技术检测的敏感度、特异度及 SROC 曲线下面积最高,分别为 91%、95%、0.9805;普通 RT-PCR 技术检测的敏感度和特异度次之,分别为 87% 和 94%;定量 RT-PCR 技术检测的敏感度为 80%,特异度为 93%。**结论:**与病理检查相比,RT-PCR 技术检测尿液中 survivin mRNA 诊断膀胱癌有较高的敏感度和特异度,可作为膀胱镜检查的主要辅助手段之一,用于膀胱癌的筛查及术后监测。

关键词:膀胱肿瘤; survivin mRNA; 逆转录-聚合酶链反应; RT-PCR; 诊断性试验; 系统评价

中图分类号:R737.14 **文献标识码:**B

文章编号:1000-467X(2010)04-0487-08

膀胱肿瘤是男性泌尿系统中最常见的肿瘤之一。WHO 2005 年统计结果显示,膀胱癌居我国男性常见肿瘤的第 8 位,其发病率和死亡率分别为 5/10 万人和 3/10 万人^[1]。据美国癌症协会估计,2008 年美国新发膀胱癌为 68 810 例,死亡 14 100 例^[2]。新发病例中,约 70% 的患者为表浅性膀胱癌,内镜下经尿道切除术疗效较好,但 50%~70% 的患者术后仍会复发,其中 10%~20% 的患者会进展为肌肉侵袭性膀胱癌^[3]。因此,对膀胱癌的早期诊断和术后监测有利于早期治疗、降低死亡率。目前,膀胱镜及病变处活检和尿液细胞学检查被认为是诊断膀胱癌的金标准。由于前者为侵入性操作,易导致尿路感染,患者较难接受;后者敏感度低(34%),尤其对早期的低度恶性膀胱癌的敏感度更低(12%)^[4-6],从而限制了膀胱癌的早期诊断和术后随访,因此寻找高敏感度和高特异度的非侵入性检测手段对膀胱癌的诊断和随访有重要意义。

随着分子生物学的飞速发展,尿液肿瘤分子标志物,如 NMP22、BTAstat、BTAtrak、cytokeratin 20 等

的检测成为许多学者研究的热点^[5]。Survivin 是由 Ambrosini 等^[7]于 1997 年首先发现的凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein, IAP)家族新成员,具有抑制细胞凋亡和调节细胞有丝分裂的双重功能。它广泛表达于人的胚胎组织和各种肿瘤组织,仅在少数正常成人组织中表达,survivin 基因已逐渐成为肿瘤诊断、判断预后和治疗的靶点。国内外关于逆转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)技术检测尿液中 survivin mRNA 对诊断膀胱癌的研究较多,但结果不一。本研究旨在应用系统评价方法对其相关文献进行客观评价,并计算合并敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比及 SROC 曲线下面积,以评估其诊断的准确性,以期 RT-PCR 技术检测尿液中 survivin mRNA 对膀胱癌诊断价值的评估提供客观依据。

1 材料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)研究类型:诊断性试验,可提取四格表数据,限于英文和中文文献;(2)研究对象:疑似为膀胱癌的患者,无年龄、性别、种族及病因限制;(3)诊断试验方法:RT-PCR 技术检测尿液中 survivin mRNA 与金标准(病理检查)比较;(4)测量指标:合并敏感度、合并特异度、合并阳性似然比、合并阴性似然比及 SROC 曲线下面积。

1.1.2 排除标准 动物实验排除。

1.2 文献检索

以“bladder neoplasm*, survivin, RT-PCR, sensitivity, specificity, diagnosis”等为主要检索词通过 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、SCI 检索;以“膀胱肿瘤、生存素、逆转录-聚合酶链反应、敏感度、特异度、诊断”等为主要检索词通过中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CJFD)、中文科技期刊数据库(CSJD)、中华医学会数字化期刊检索,时间均从 1997 年到 2009 年 4 月。检索策略参考 *The Bayes Library of Diagnostic Studies and Reviews*,采用主题词与自由词相结合的方式,所有检索策略通过多次预检索后确定。用 Google Scholar 等搜索引擎查找互联网上的相关文献,并追纳入文献的参考文献。

1.3 文献筛选和资料提取

由两位评价者独立按预先制定的纳入标准、排除标准筛选文献。首先阅读题目和摘要以排除明显不符合标准的研究;对可能的文献进一步阅读全文,

以确定其是否真正符合纳入标准;最后交叉核对,若不一致两人协商或与第三者讨论解决。提取的资料包括:作者、年代、国家、纳入样本数、参考标准、试验方法、是否采用盲法及结果指标(真阳性数、假阳性数、真阴性数、假阴性数)等。

1.4 质量评价

由两位评价者根据 QUADAS(quality assessment of diagnostic accuracy studies)条目^[8]对纳入研究质量进行独立评价,如遇分歧讨论解决。QUADAS 质量评价量表共 14 个条目,分别从变异(第 1、2 条)、偏倚(第 3~7、10~12、14 条)、报告质量(第 8、9、13 条)三方面对纳入的文献逐条按“是”、“否”、“不清楚”进行评价,并找出各种偏倚和变异产生的原因。

1.5 统计分析

采用 χ^2 检验进行异质性分析(RevMan5.0),用 P 值和 I^2 评估异质性,当 $P > 0.05$ 且 $I^2 < 50\%$ 时提示无统计学异质性。若存在异质性($P < 0.05$ 且 $I^2 \geq 50\%$),首先分析异质性来源,如因不同 RT-PCR 技术检测水平差异等因素造成,则考虑进行亚组分析。用 Meta-Disc 软件(Version 1.4)绘制 SROC 曲线,并计算诊断方法的合并敏感性、特异性、阳性似然比、阴性似然比。

2 结 果

2.1 文献检索结果

初步检出文献 207 篇,去除 67 篇重复文献后排除 114 篇,最终纳入 26 个研究^[9-34],共 2 416 例,其中病例组 1 428 例,对照组 988 例(图 1)。

2.2 纳入研究基本特征

7 个研究^[11-17]为英文报道。26 个研究中 22 个研究来自中国,4 个研究分别来自美国^[12]、埃及^[13]、德国^[16]、伊朗^[17]。4 个研究^[11,12,16,32]采用定量 RT-PCR(quantitative RT-PCR, QRT-PCR),11 个研究^[9,10,15,18,19,24-26,30,33,34]采用巢式 RT-PCR(nested RT-PCR),其余均为普通 RT-PCR(表 1)。

2.3 纳入研究质量评价

26 个研究均符合 QUADAS 标准中的 8 个条目,另外 6 个条目描述如下:22 个研究^[9-11,13,15,17-25,27-34]纳入已明确患有膀胱癌的患者;仅 1 个研究^[14]描述采用了盲法(盲 RT-PCR 操作者),2 个研究^[16,17]详细描述了研究对象的纳入标准和排除标准,4 个研究^[12,13,26,29]进行了部分描述,其余研究均未描述;21 个研究^[9,11,13,15,16,18-25,27-34]未报告对照组是否接受了金标准(病理检查)的检测;10 个研究^[9,17-20,22-24,27,31]

未告知 PCR 引物序列;所有研究均未详细描述膀胱镜和病理检查的具体操作方法(表 2)。

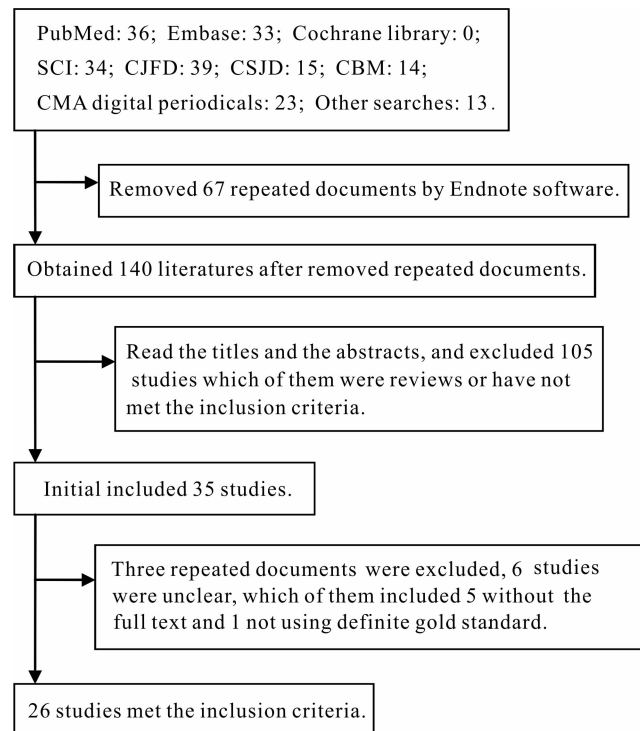


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 The flow chart of literature screen

2.4 Meta 分析结果

26 个研究间有统计学异质性($P < 0.0001$, $I^2 = 60\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示 $SEN_{\text{合并}}$ 为 0.88 (95% CI: 0.86 ~ 0.90),见图 2; $SPE_{\text{合并}}$ 为 0.94 (95% CI: 0.92 ~ 0.96),见图 3; $+LR_{\text{合并}}$ 为 14.56 (95% CI: 8.85 ~ 23.95); $-LR_{\text{合并}}$ 为 0.13 (95% CI: 0.09 ~ 0.18); SROC (AUC) = 0.9736,见图 4。存在异质性可能与不同 RT-PCR 技术的检测水平有关,按照不同 RT-PCR 技术进行亚组分析的结果显示:(1)巢式 RT-PCR 检测结果与金标准对比,11 个研究间未见统计学异质性($P = 0.19$, $I^2 = 27\%$),Meta 分析显示其 $SEN_{\text{合并}}$ 为 0.91 (95% CI: 0.89 ~ 0.93); $SPE_{\text{合并}}$ 为 0.95 (95% CI: 0.92 ~ 0.97); $+LR_{\text{合并}}$ 为 13.76 (95% CI: 9.14 ~ 20.71); $-LR_{\text{合并}}$ 为 0.10 (95% CI: 0.07 ~ 0.16); SROC (AUC) = 0.9805。(2)定量 RT-PCR 检测结果与金标准对比:4 个研究间存在统计学异质性($P = 0.0005$, $I^2 = 83\%$),Meta 分析显示其 $SEN_{\text{合并}}$ 为 0.80 (95% CI: 0.72 ~ 0.86); $SPE_{\text{合并}}$ 为 0.93 (95% CI: 0.89 ~ 0.96); $+LR_{\text{合并}}$ 为 9.88 (95% CI: 5.94 ~

16.44);-LR_{合并} 为 0.26 (95% CI: 0.15 ~ 0.46); (95% CI:0.84 ~ 0.89);SPE_{合并} 为 0.94 (95% CI:
SROC(AUC)=0.9616。(3)普通 RT-PCR 检测结果 0.91 ~ 0.96); + LR_{合并} 为 15.90 (95% CI:5.29 ~
与金标准对比:11 个研究间存在统计学异质性($P = 47.82$);-LR_{合并} 为 0.13 (95% CI: 0.08 ~ 0.23);
0.02, $I^2 = 54\%$), Meta 分析显示其 SEN_{合并} 为 0.87 SROC(AUC)=0.9596。

表 1 纳入分析的 26 个研究的基本特征

Table 1 The general characteristics of the 26 included studies

Reference	Country	Number of cases	Gold standard	Diagnosis method	Blind method	TP	FP	FN	TN
Kenney et al. 2007 ^[12]	America	118	Pathological examination	Quantitative RT-PCR	Unclear	19	7	5	87
Ziaee et al. 2006 ^[17]	Iran	38	Pathological examination	General RT-PCR	Unclear	18	9	2	9
Moussa et al. 2006 ^[13]	Egypt	167	Pathological examination	General RT-PCR	Unclear	79	4	5	79
Weikert et al. 2005 ^[16]	Germany	68	Pathological examination	Quantitative RT-PCR	Unclear	24	0	11	33
Hou et al. 2006 ^[11]	China	70	Pathological examination	Quantitative RT-PCR	Unclear	40	4	0	26
Wang et al. 2004 ^[15]	China	66	Pathological examination	Nested RT-PCR	Unclear	24	0	6	36
Pu et al. 2008 ^[14]	China	173	Pathological examination	General RT-PCR	Yes	104	2	11	56
Jiang et al. 2006 ^[21]	China	85	Pathological examination	General RT-PCR	Unclear	32	2	3	48
Wang et al. 2004 ^[28]	China	63	Pathological examination	General RT-PCR	Unclear	38	0	2	23
Li et al. 2008 ^[22]	China	90	Pathological examination	General RT-PCR	Unclear	47	6	13	24
Wang et al. 2007 ^[27]	China	110	Pathological examination	General RT-PCR	Unclear	76	1	4	29
Yuan et al. 2006 ^[33]	China	83	Pathological examination	Nested RT-PCR	Unclear	53	3	0	27
Zhang et al. 2005 ^[34]	China	120	Pathological examination	Nested RT-PCR	Unclear	59	3	11	47
Lu et al. 2007 ^[24]	China	86	Pathological examination	Nested RT-PCR	Unclear	54	1	2	29
Cao et al. 2004 ^[18]	China	96	Pathological examination	Nested RT-PCR	Unclear	51	1	5	39
Wang et al. 2006 ^[30]	China	64	Pathological examination	Nested RT-PCR	Unclear	47	1	1	15
Pu et al. 2003 ^[25]	China	51	Pathological examination	Nested RT-PCR	Unclear	31	1	0	19
Wu et al. 2007 ^[31]	China	128	Pathological examination	General RT-PCR	Unclear	51	1	17	59
Chen et al. 2006 ^[19]	China	48	Pathological examination	Nested RT-PCR	Unclear	32	1	0	15
Lin et al. 2007 ^[23]	China	78	Pathological examination	General RT-PCR	Unclear	45	1	3	29
Huang et al. 2007 ^[20]	China	67	Pathological examination	General RT-PCR	Unclear	41	0	8	18
Wang et al. 2005 ^[29]	China	52	Pathological examination	General RT-PCR	Unclear	22	0	18	12
Xu et al. 2005 ^[32]	China	79	Pathological examination	Quantitative RT-PCR	Unclear	28	2	12	37
Wan et al. 2008 ^[26]	China	123	Pathological examination	Nested RT-PCR	Unclear	60	4	12	47
Guo et al. 2006 ^[9]	China	111	Pathological examination	Nested RT-PCR	Unclear	40	4	8	59
He et al. 2006 ^[10]	China	182	Pathological examination	Nested RT-PCR	Unclear	141	0	11	30

TP, true positive; FP, false positive; FN, false negative; TN, true negative.

表 2 纳入研究质量评价

Table 2 The quality evaluation of various studies included in the systematic review

Reference	Quadas item													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Kenney et al. 2007 ^[12]	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Ziaee et al. 2006 ^[17]	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Moussa et al. 2006 ^[13]	No	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Weikert et al. 2005 ^[16]	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Hou et al. 2006 ^[11]	No	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Wang et al. 2004 ^[15]	No	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Pu et al. 2008 ^[14]	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Jiang et al. 2006 ^[21]	No	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Wang et al. 2004 ^[28]	No	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Li et al. 2008 ^[22]	No	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Wang et al. 2007 ^[27]	No	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Yuan et al. 2006 ^[33]	No	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Zhang et al. 2005 ^[34]	No	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Lu et al. 2007 ^[24]	No	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Cao et al. 2004 ^[18]	No	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Wang et al. 2006 ^[30]	No	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Pu et al. 2003 ^[25]	No	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Wu et al. 2007 ^[31]	No	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Chen et al. 2006 ^[19]	No	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Lin et al. 2007 ^[23]	No	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Huang et al. 2007 ^[20]	No	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Wang et al. 2005 ^[29]	No	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Xu et al. 2005 ^[32]	No	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Wan et al. 2008 ^[26]	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Guo et al. 2006 ^[9]	No	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
He et al. 2006 ^[10]	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes

3 讨 论

综合本系统评价分析结果:RT-PCR 技术检测 survivin mRNA 对诊断膀胱癌有较高的敏感度和特异度,其中以 Nested RT-PCR 最高,但 Nested RT-PCR技术难度相对较大,目前普通实验室开展较少;QRT-PCR 检测的敏感度和特异度相对较低,影响其结果的可能因素主要有:(1)作为判断结果的临界值设定较高($\geq 25\ 000$ 拷贝^[12]或 1×10^3 拷贝^[16]),可能减少真阳性数,从而对敏感度产生影响;(2)内参照基因设定不一,分别有 β -actin^[12]、ABL^[11]、胆色素原脱氨酶^[16]及甘油醛-3-磷酸脱氢

酶^[32]基因,因样本的排除和结果判断依赖内参照基因,使其可能对结果产生影响;(3)所设计的引物及探针序列对结果也会有较大的影响。QRT-PCR 检测所需实验仪器昂贵,引物设计要求高,在一定程度上制约了其广泛应用;普通 RT-PCR 的敏感度和特异度介于以上两者之间,且应用广泛,一般实验室即可开展。由于 3 种检测技术的结果准确性均受样本的储存处理时间、RNA 质量、诊断试剂和检测仪器来源及操作者水平等因素的影响,因此在规范操作流程和操作技术的基础上,RT-PCR 技术检测尿液 survivin mRNA 可作为膀胱镜检查的主要辅助手段之一,用于膀胱肿瘤筛查及术后监测。

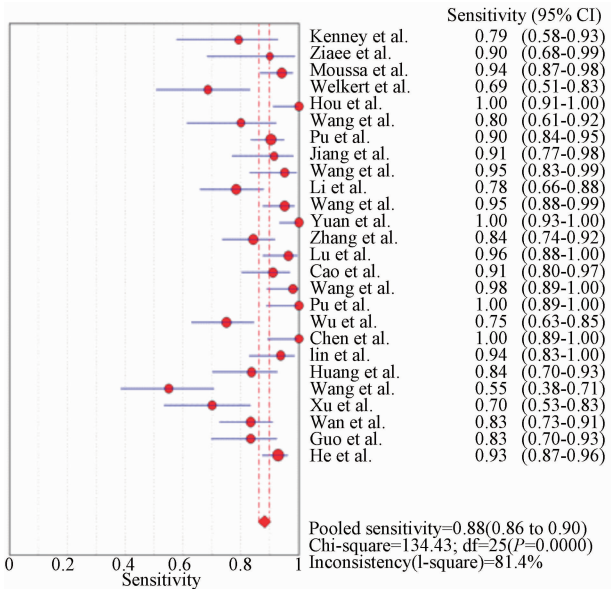


图2 RT-PCR 技术检测尿液中 survivin mRNA 诊断膀胱癌的敏感度 Meta 分析森林图

Figure 2 The meta-analysis forest map of sensitivity of urine-based survivin mRNA test using RT-PCR for bladder cancer

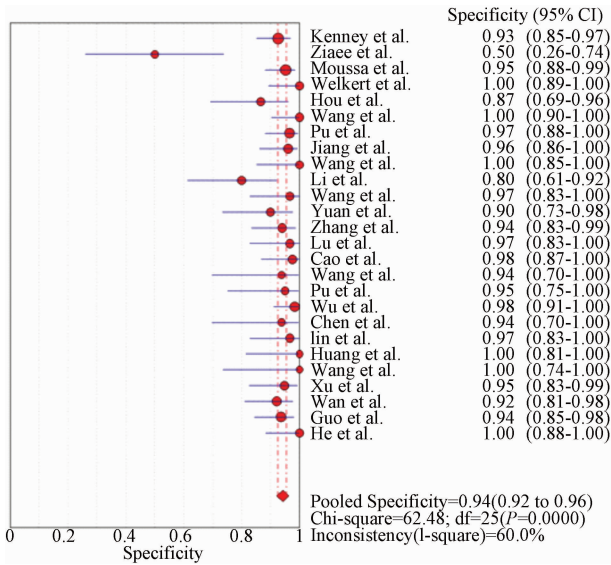


图3 RT-PCR 技术检测尿液中 survivin mRNA 诊断膀胱癌的特异度 Meta 分析森林图

Figure 3 The meta-analysis forest map of specificity of urine-based survivin mRNA test using RT-PCR for bladder cancer

本系统评价纳入的 26 个研究都是以目前世界公认的膀胱癌诊断的金标准(病理检查)为参考标准,所以发生疾病分类偏倚和合并偏倚的可能性小;所有文献金标准实验结果的判读都是在不知晓待评价实验结果的情况下进行的,发生金标准解读偏倚的

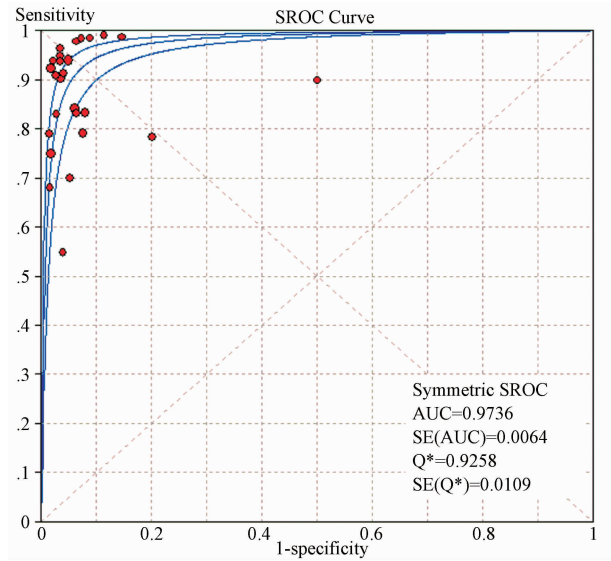


图4 总 RT-PCR 技术检测尿液 survivin mRNA 诊断膀胱癌的 SROC 曲线

Figure 4 The SROC curve of urine-based survivin mRNA test using RT-PCR for bladder cancer

可能性小;RT-PCR 特别是 QRT-PCR 结果判读受主观因素影响小,发生待评价实验解读偏倚的可能性也较小。同时由于研究间设计不尽相同,方法学质量存在一定差异:如样本数相对较少,且构成比不同,对敏感度和特异度有一定的影响;大部分研究不能确定非膀胱癌患者是否接受金标准核实,发生多重参照偏倚或部分证实偏倚的可能性较大;部分报道研究对象的选择和排除标准,发生疾病谱偏倚的可能性大;文献的报道质量较差,影响评价者对文献质量的真实评价。

为此,我们对今后诊断性研究提出以下建议:(1)尽可能采用规范设计的横断面研究,选取疑似病例作为研究对象;(2)实验前估计足够的样本量;(3)尽量使金标准实验和待评价实验同步进行,并对诊断过程及结果进行“盲法”评估,以减少评估偏倚;(4)尽量采用诊断性试验报告标准(STARD)^[35],提高诊断性试验的报告质量;(5)应详细描述研究对象的特征和纳入、排除标准,参考实验及诊断实验的具体操作步骤、条件、试剂等,以便重复实验结果并实际应用。

[参 考 文 献]

[1] The Impact of Cancer In Your Country-Data Tables. Available from <http://apps.who.int/infobase/report.aspx?rid=153&iso=CHN&generateResults=Generate+Report> [R]. 2009.4

- [2] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008 [J]. CA Cancer J Clin, 2008,58(2):71-96.
- [3] Rubben H, Lutzeyer W, Fischer N, et al. Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors [J]. J Urol, 1988,139(2):283-285.
- [4] Almallah YZ, Rennie CD, Stone J, et al. Urinary tract infection and patient satisfaction after flexible cystoscopy and urodynamic evaluation [J]. Urology, 2000,56(1):37-39.
- [5] Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses [J]. Urology, 2003,61(1):109-118.
- [6] van der Aa MN, Steyerberg EW, Sen EF, et al. Patients' perceived burden of cystoscopic and urinary surveillance of bladder cancer: a randomized comparison [J]. BJU Int, 2008,101(9):1106-1110.
- [7] Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma [J]. Nat Med, 1997,3(8):917-921.
- [8] Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, 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.
- [9] 郭启振. Survivin 在膀胱肿瘤早期诊断,预后判断以及细胞凋亡方面的作用 [D]. 中国医科大学, 2006.
- [10] 何文强. 膀胱移行细胞癌尿液和组织中 Survivin mRNA 及蛋白的表达及意义 [D]. 郑州大学, 2006.
- [11] Hou JQ, He J, Wen DG, et al. Survivin mRNA expression in urine as a biomarker for patients with transitional cell carcinoma of bladder [J]. Chin Med J, 2006,119(13):1118-1120.
- [12] Kenney DM, Geschwindt RD, Kary MR, et al. Detection of newly diagnosed bladder cancer, bladder cancer recurrence and bladder cancer in patients with hematuria using quantitative RT-PCR of urinary survivin [J]. Tumour Biol, 2007,28(2):57-62.
- [13] Moussa O, Abol-Enein H, Bissada NK, et al. Evaluation of survivin reverse transcriptase-polymerase chain reaction for noninvasive detection of bladder cancer [J]. J Urol, 2006,175(6):2312-2316.
- [14] Pu XY, Wang ZP, Chen YR, et al. The value of combined use of survivin, cytokeratin 20 and mucin 7 mRNA for bladder cancer detection in voided urine [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2008,134(6):659-665.
- [15] Wang H, Xi X, Kong X, et al. The expression and significance of survivin mRNA in urinary bladder carcinomas [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2004,130(8):487-490.
- [16] Weikert S, Christoph F, Schrader M, et al. Quantitative analysis of survivin mRNA expression in urine and tumor tissue of bladder cancer patients and its potential relevance for disease detection and prognosis [J]. Int J Cancer, 2005,116(1):100-104.
- [17] Ziaee SA, Moula SJ, Hosseini Moghaddam SM, et al. Diagnosis of bladder cancer by urine survivin, an inhibitor of apoptosis: a preliminary report [J]. Urol J, 2006,3(3):150-153.
- [18] 曹贵华, 吴小候, 张尧, 等. 膀胱癌患者尿脱落细胞存活素表达的临床意义 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2004,25(6):377-379.
- [19] 陈冠峰, 庞自力, 许景东. 膀胱移行细胞癌患者尿脱落细胞中生存素的检测及其意义 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2006,21(1):51-53.
- [20] 黄力, 陈立新, 张孝斌, 等. 膀胱移行细胞癌尿液脱落细胞中 survivin 的表达及意义 [J]. 实用医学杂志, 2007,23(24):3850-3852.
- [21] 姜果, 张建华, 姜荣建, 等. Survivin mRNA 水平及透明质酸含量测定在膀胱移行细胞癌诊断及预后判断中的临床意义 [J]. 四川医学, 2006,27(11):1162-1164.
- [22] 李艳. 尿 Cox-2 蛋白、Survivin mRNA 和脱落细胞学检查对膀胱移行细胞癌的诊断价值 [J]. 山东医药, 2008,48(19):112-114.
- [23] 林韵, 韩子华, 刘涛. 膀胱移行细胞癌尿 Survivin mRNA 检测的临床意义 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2007,17(1):21-22.
- [24] 卢志贤, 曹利民, 程华莉, 等. 尿脱落细胞中生存素基因表达与膀胱肿瘤的关系 [J]. 中国临床医学, 2007,14(2):216-217.
- [25] 蒲小勇, 陈一戎, 王志平, 等. 膀胱癌患者尿脱落细胞中 survivin 基因的检测 [J]. 中国临床康复, 2003,7(8):1276-1277.
- [26] 万江华, 靳风烁, 向德兵, 等. 细胞角质素 20 和存活素在膀胱癌诊断中的价值 [J]. 医学临床研究, 2008,25(3):428-431.
- [27] 汪官富, 罗利飞, 韩子华. 尿 survivin mRNA 诊断膀胱移行细胞癌的临床价值 [J]. 实用医学杂志, 2007,23(9):1410-1411.
- [28] 汪良, 曾甫清, 廖贵益, 等. 检测膀胱癌患者尿液脱落细胞中 Survivin 的表达及意义 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2004,19(8):489-490.
- [29] 王海平, 陈照彦, 孙世平, 等. 膀胱移行细胞癌中 Survivin 基因的检测及临床意义 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2005,20(12):759-761.
- [30] 王志华, 胡志全, 叶庆, 等. 膀胱癌患者尿脱落细胞中 Survivin 的检测及其临床应用 [J]. 中华实验外科

杂志, 2006,23(8):959-961.

[31] 吴佳学, 陈希莲, 邢薇. 膀胱癌患者生存素(Survivin)的表达及其临床研究 [J]. 医学检验与临床, 2007,18(6):62-65.

[32] 徐锋, 曹文俊, 吴华成, 等. 生存素检测在膀胱癌实验诊断中的意义 [J]. 诊断学理论与实践, 2005,4(3):206-208.

[33] 袁龙, 王剑松, 卢永伟, 等. 尿及癌组织中 Survivin 的表达对膀胱癌的早期诊断价值 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2006,11(4):203-206.

[34] 张卫星, 郑树, 郑涛. 尿脱落细胞中存活素和微小染色体支持蛋白 5 检测在膀胱癌诊断中的价值 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2005,26(4):233-236.

[35] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. The Standards for reporting of diagnostic accuracy group [J]. Croat Med J, 2003,44(5):639-650.

[编辑:张 菊]