

环状 RNA 用于肝细胞癌诊断的 Meta 分析

田忠昌 褚志杰 杨天保 刘伟峰 杨延辉 孙君军

摘要 **目的** 系统性评价环状 RNA (circular RNA, circRNA) 在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 诊断中的综合效能。**方法** 检索 PubMed、EMBASE、知网 (CNKI) 等在线数据库纳入相关文献;采用诊断试验质量评价 QUADAS-2 工具评估文献质量;通过 Meta-DiSc 1.4 软件合并诊断效应指标,并进行亚组分析和敏感度分析探讨研究异质性。**结果** 共纳入符合标准的文献 10 篇,包含 858 例 HCC 患者和 885 例非癌对照。circRNA 用于诊断 HCC 和非肿瘤对照的合并敏感度为 78% (95% CI: 76% ~ 80%), 特异性为 78% (95% CI: 75% ~ 80%), 相应曲线下面积 (AUC) 为 0.877。亚组分析结果显示,血清来源的 circRNA 用于 HCC 的检测效能 (AUC = 0.929) 优于组织 (AUC = 0.859) 和血浆 (AUC = 0.724);circRNA 在区分 HCC 和健康对照时效能最高 (AUC = 0.929), 而区分 HCC 和肝炎/肝硬化时效能较低 (AUC = 0.730);上调的 circRNA 表达谱综合诊断效能高于下调的 circRNA (AUC: 0.863 vs 0.836);circRNA 表达检测用于 HCC 诊断的效能在亚洲人群中高于非洲人群 (AUC: 0.929 vs 0.854);此外,基于不同参考基因的 circRNA 分析也具有较大的效能差异。**结论** circRNA 表达检测有望作为 HCC 较好的辅助诊断指标,值得临床推广。

关键词 circRNA 肝细胞癌 诊断 Meta 分析

中图分类号 R735.7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.10.034

Meta-analysis of the Diagnostic Efficacy of Circular RNAs in Hepatocellular Carcinoma. Tian Zhongchang, Chu Zhijie, Yang Tianbao, et al. Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Henan 471003, China

Abstract **Objective** To evaluate the overall diagnostic efficacy of circular RNA (circRNA) in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The online databases included PubMed, EMBASE, CNKI, WANFANG and WEIPU were reviewed, wherein studies assessed the diagnostic performance of circRNA(s) in HCC were included. Study quality was judged in line with the QUADAS-2 checklist. Statistical analyses were conducted using Meta-Disc 1.4. Study heterogeneity was assessed by sub-group study and influence analysis. **Results** A total of 10 eligible studies were enrolled, containing 858 HCC patients and 885 paired non-cancerous controls. circRNA signature yielded a pooled sensitivity of 78% (95% CI: 76% - 80%), specificity of 78% (95% CI: 75% - 80%), and area under the curve (AUC) of 0.877 in identifying HCC from non-cancerous controls. Subgroup analysis showed that serum-based circRNA testing achieved an AUC of 0.929 better than tissue- (AUC = 0.859) and plasma-based analyses (AUC = 0.724). circRNA testing yielded the highest AUC of 0.929 in discriminating HCC from healthy individuals, but a low AUC of 0.730 in detecting chronic hepatitis and liver cirrhosis; up-regulated circRNA signature showed a larger AUC than down-regulated circRNA profiling (AUC: 0.863 vs 0.836); circRNA signature harbored higher efficacy in Asians than that in Africans (AUC: 0.929 vs 0.854). Additionally, distinct diagnostic efficacy was also observed in the analyses based on different reference genes. **Conclusion** The results indicated that circRNA may be developed as additional biomarker(s) for HCC detection.

Key words CircRNA; Hepatocellular carcinoma; Diagnosis; Meta-analysis

肝癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一,病死率位居所有肿瘤的第 2 位^[1]。国内最新癌症统计显示,肝癌在男性中的发生率居第 3 位、病死率居第 2 位^[2]。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是

肝癌最常见的病理类型,占肝癌发病人群的 80% 以上。早期诊治仍然是提高 HCC 患者生存预后的重要途径。然而,因临床中缺乏肝癌早期诊断的标志物,大部分 HCC 患者确诊时已处于中晚期,预后极差^[3]。因此,临床中亟待开发新型的肿瘤标志物用于 HCC 的早期诊断。环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是一类来源于内含子和 (或) 外显子,通过反向剪接产生、序列保守、具有稳定结构的特殊 RNA^[4,5]。近年来越来越多的研究证实, circRNA 在 HCC 的发生、进

基金项目:河南科技大学创新基金资助项目 (4032-13350049)

作者单位:471000 洛阳,河南科技大学临床医学院、河南科技大学第一附属医院肝胆外科

通讯作者:孙君军,电子邮箱:t18848960618@163.com

展中发挥重要的生物学功能,提示这些 circRNA 分子有望成为 HCC 早期诊断的新型肿瘤标志物^[6-14]。本研究拟通过定量的 Meta 分析,系统性评价 circRNA 对 HCC 的综合诊断效能。

资料与方法

1. 资料检索策略:检索 PubMed、EMBASE、知网 (CNKI)、万方、维普等在线期刊数据库,检索时间为建库至 2018 年 12 月的中英文文献。检索主题词为“肝癌”、“肝细胞癌”、“环状 RNA”、“环形 RNA”、“诊断”、“circRNA”、“circular RNA”、“hepatocellular carcinoma”、“hepatocellular cancer”、“liver cancer”、“diagnosis”等,以单个或组合形式进行检索。

2. 纳入与排除标准:①关于 circRNA 和 HCC 的相关研究,研究对象为 I ~ IV 期的肝细胞癌初诊患者,需经病理确诊;②研究对病例、对照组的类型界定明确,包括具体例数,且病例数不低于 20 例;③研究的数据可用于直接或间接构建 2 × 2 诊断四格表。排除标准:①提供的数据不能构建 2 × 2 诊断四格表,且联系作者获取原始数据失败;②评价后的低质量文献;③非临床诊断研究,如基础研究、综述、病例报告、信件、评论、会议摘要、重复发表的论文等。

3. 数据提取:两位作者独立提取文献数据资料,包括论文标题、第一作者姓名、发表年份、研究人群、对照组和病例组样本例数、样本类型、circRNA 类型、Cut-off 值、内参基因类型、检测方法。提取的数据进行相互核对,不一致之处经讨论解决。

4. 文献质量评价:采用 QUADAS-2 量表工具评价纳入文献质量^[15]。分别从“病例选择”、“待评价试验”、“金标准”和“病例流程和进展”等方面进行评价。根据每部分纳入的相关性问题,对应偏倚风险等级判定为“低(评分 1 分)”,“高(评分 0 分)”或“不确定(评分 0 分)”。

5. 统计学方法:通过 Meta-Disc 1.4、Stata 12.0 软件对数据进行分析。合并的诊断相关统计量包括敏感度、特异性、阳性似然比 (PLR)、阴性似然比 (NLR)、诊断比值比 (DOR)、曲线下面积 (AUC) 曲线及对应的 95% CI。采用 Spearman 相关系数评估阈值效应引起的异质性,同时经 Cochran'Q 和 I^2 检验评价非阈值效应来源的异质性大小, $P < 0.05$ 或 $I^2 > 50\%$ 提示研究间有显著异质性。研究间存在显著异质性的原因,采用随机效应模型合并统计量,否则采用固定效应模型。通过亚组分析和敏感度分析引起异质性的原因。通过 Deek's 定量漏斗图评估发表间偏倚,以

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 文献纳入:文献的纳入与排除流程如图 1 所示,根据检索策略剔除重复文献后,共检索得到相关文献 237 篇。通过阅读标题和摘要排除 205 篇,剩余 32 篇文献进行全文评估,进一步剔除不符合文献 22 篇(包括综述 5 篇,预后相关文献 10 篇及其他非诊断相关文献 7 篇),最终纳入关于 circRNA 与 HCC 的诊断性文献共 10 篇。

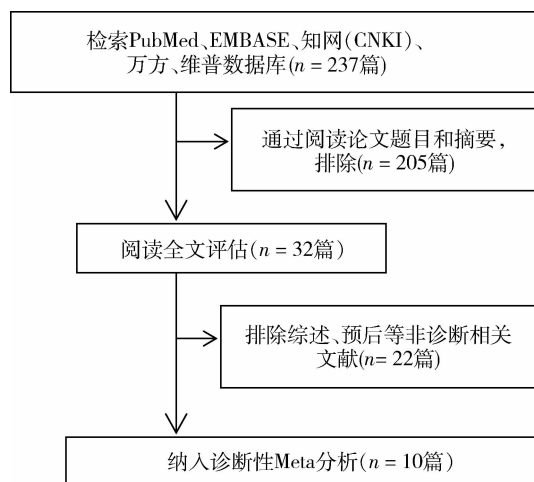


图 1 文献的纳入与排除流程图

2. 纳入文献资料特点和质量评估:纳入文献的特征如表 1 所示。本研究共纳入 HCC 病例 858 例,非癌对照组 885 例,包含慢性肝炎/肝硬化 164 例,健康对照 88 例,匹配癌旁对照 412 例。所有 HCC 患者均经过组织病理学检查确诊。所有 circRNA 分子均经 qRT-PCR 方法检测,以 GAPDH 或 β -actin 为参照基因。HCC 中表达上调的 circRNA 包括 hsa_circ_0091582、hsa_circ_0128298、hsa_circ_000224、hsa_circ_0005075、hsa_circ_16245-1 和 hsa_circ_0091579 等,表达下调的包括 hsa_circ_0003570、hsa_circ_0004018、hsa_circ_001565、hsa_circ_000520、Hsa_circ_0001649、circZKSCAN1 和 hsa_circ_0001445 等。采用 QUADAS-2 条目对纳入文献进行质量评估,纳入的 10 篇文献评分均 ≥ 4 分,提示纳入研究的质量相对较高。纳入研究的偏移比例分布情况详见图 2。

3. 异质性分析:分别通过 Spearman 相关系数、Cochran-Q 值和 I^2 检验评估研究间异质性。整体合并效应量结果显示,Spearman 相关系数 = -0.084, $P = 0.741$,表明研究间不存在阈值效应来源的异质性;Cochran'Q = 81.24, $P = 0.000$, $I^2 = 79.1\%$ 。

表 1 纳入诊断文献的资料特征

作者	年份	国家	HCC 例数	对照 例数	样本 来源	对照组类型	circRNA 类型	circRNA 表达水平	检测方法	Cut off 值	参考基因	QUADAS 评分
Chen D ^[15]	2018	中国	30	30	组织	癌旁组织	hsa_circ_0091582	上调	qRT-PCR	未知	GAPDH	5
Chen D ^[15]	2018	中国	30	30	组织	癌旁组织	hsa_circ_0128298	上调	qRT-PCR	未知	GAPDH	5
Chen D ^[15]	2018	中国	48	48	组织	癌旁组织	hsa_circ_0128298	上调	qRT-PCR	未知	GAPDH	5
Fu L ^[14]	2017	中国	107	107	组织	肝炎、肝硬化	hsa_circ_0003570	下调	qRT-PCR	12.24	GAPDH	5
Fu L ^[7]	2017	中国	102	129	组织	癌旁组织、肝炎	hsa_circ_0004018	下调	qRT-PCR	0.531	GAPDH	5
Li Y ^[6]	2017	中国	80	80	组织	非癌组织	CircRNA 组合	上调、下调	qRT-PCR	未知	未知	4
Li Y ^[6]	2017	中国	20	20	组织	非癌组织	CircRNA 组合	上调、下调	qRT-PCR	未知	未知	4
Matboli M ^[13]	2018	埃及	68	36	血清	健康人	hsa_circ_001565	下调	qRT-PCR	未知	β-actin	5
Matboli M ^[13]	2018	埃及	68	36	血清	健康人	hsa_circ_000224	上调	qRT-PCR	未知	β-actin	5
Matboli M ^[13]	2018	埃及	68	36	血清	健康人	hsa_circ_000520	下调	qRT-PCR	未知	β-actin	5
Qin M ^[8]	2016	中国	89	89	组织	癌旁组织	Hsa_circ_0001649	下调	qRT-PCR	0.00079	β-actin	6
Shang X ^[9]	2016	中国	30	30	组织	癌旁组织	hsa_circ_0005075	上调	qRT-PCR	0.000586	GAPDH	6
Yao Z ^[11]	2017	中国	102	102	组织	癌旁组织	circZKSCAN1	下调	qRT-PCR	未知	GAPDH	4
Zhang X ^[10]	2018	中国	104	52	血浆	健康人	hsa_circ_0001445	下调	qRT-PCR	未知	GAPDH	5
Zhang X ^[10]	2018	中国	104	57	血浆	肝硬化、肝炎	hsa_circ_0001445	下调	qRT-PCR	未知	GAPDH	5
Zhang C ^[12]	2018	中国	30	30	组织	癌旁组织	hsa_circ_16245-1	上调	qRT-PCR	0.47	GAPDH	5
Zhang C ^[12]	2018	中国	30	30	组织	癌旁组织	hsa_circ_0091579	上调	qRT-PCR	0.37	GAPDH	5
Zhang C ^[12]	2018	中国	75	75	组织	癌旁组织	hsa_circ_0091579	上调	qRT-PCR	未知	GAPDH	5

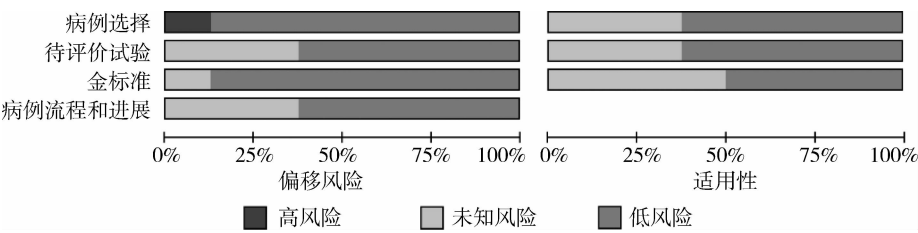


图 2 QUADAS-2 评价纳入文献的偏移分布

4. 诊断性能: 如图 3 所示, circRNA 用于诊断 HCC 的合并敏感度、特异性、PLR、NLR 和 DOR 分别为 78% (95% CI: 76% ~ 80%)、78% (95% CI: 75% ~ 80%)、3.60 (95% CI: 2.73 ~ 4.75)、0.24 (95% CI: 0.17 ~ 0.34) 和 17.29 (95% CI: 10.28 ~ 29.07), 受试者工作特征曲线 (SROC) 曲线下面积 (AUC) 为 0.877。

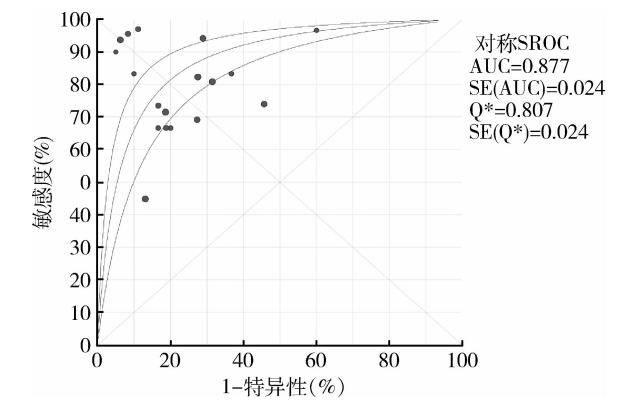


图 3 合并的受试者工作特征曲线 (SROC)

5. 亚组分析: 本研究将不同标本类型、对照类型、circRNA 表达状态、内参基因类型和研究人群分别做亚组分析。表 2 结果显示, 以血清为检测基质的 circRNA 检测诊断 HCC 的效能优于血浆和组织 (敏感度: 89% vs 79% vs 74%; 特异性: 88% vs 65% vs 79%; AUC: 0.929 vs 0.724 vs 0.859); circRNA 在区分 HCC 和健康对照时效能最高 (AUC = 0.929), 其次为区分 HCC 和癌旁对照 (AUC = 0.824), circRNA 用于区分 HCC 和肝炎/肝硬化时效能最低 (AUC = 0.730)。基于 circRNA 表达状态结果显示, 表达上调的 circRNA 表达谱诊断 HCC 的能力高于下调的表达谱 (AUC: 0.863 vs 0.836); 在人群分析中, circRNA 诊断 HCC 在非洲人群中的合并 AUC 为 0.929, 敏感度为 89%, 特异性为 88%, 明显高于亚洲人群。此外, 基于 GAPDH 为内参照的 circRNA 诊断 HCC 的效能高于 β-actin (AUC: 0.859 vs 0.762)。

表 2 cirRNA 用于 HCC 诊断时基于不同变量的亚组分析结果

项目	AUC	敏感度(95% CI)	特异性(95% CI)	PLR(95% CI)	NLR(95% CI)	DOR(95% CI)
样本类型						
组织	0.859	74% (71% ~ 77%)	79% (76% ~ 82%)	3.43 (2.54 ~ 4.62)	0.29 (0.21 ~ 0.41)	13.19 (8.10 ~ 21.45)
血清	0.929	89% (84% ~ 93%)	88% (80% ~ 93%)	6.03 (3.84 ~ 12.51)	0.08 (0.01 ~ 0.57)	87.35 (10.31 ~ 739.85)
血浆	0.724	79% (74% ~ 84%)	65% (57% ~ 73%)	2.33 (1.47 ~ 3.70)	0.28 (0.12 ~ 0.63)	8.93 (2.37 ~ 33.64)
对照类型						
健康人 vs HCC	0.929	91% (87% ~ 94%)	83% (76% ~ 88%)	5.46 (2.97 ~ 10.04)	0.09 (0.02 ~ 0.31)	66.54 (17.19 ~ 257.66)
肝炎/肝硬化 vs HCC	0.730	63% (57% ~ 68%)	75% (69% ~ 81%)	2.33 (1.44 ~ 3.75)	0.52 (0.40 ~ 0.69)	4.70 (3.12 ~ 7.08)
癌旁对照 vs HCC	0.824	77% (73% ~ 81%)	72% (68% ~ 76%)	2.74 (2.11 ~ 3.55)	0.33 (0.26 ~ 0.41)	9.83 (7.14 ~ 13.53)
cirRNA 表达状态						
上调的 cirRNA 表达谱	0.863	78% (73% ~ 82%)	76% (70% ~ 81%)	3.37 (2.10 ~ 5.40)	0.28 (0.19 ~ 0.43)	14.56 (6.97 ~ 30.41)
下调的 cirRNA 表达谱	0.836	75% (72% ~ 78%)	76% (72% ~ 79%)	3.05 (2.35 ~ 3.96)	0.29 (0.19 ~ 0.43)	11.44 (6.51 ~ 20.08)
内参基因类型						
GAPDH	0.859	76% (73% ~ 78%)	78% (74% ~ 80%)	3.30 (2.44 ~ 4.47)	0.28 (0.20 ~ 0.39)	13.64 (7.94 ~ 23.42)
β-actin	0.762	67% (62% ~ 71%)	73% (68% ~ 78%)	2.36 (1.71 ~ 3.27)	0.45 (0.31 ~ 0.65)	5.61 (3.71 ~ 8.48)
研究人群						
亚洲人	0.854	76% (73% ~ 79%)	77% (74% ~ 79%)	3.19 (2.44 ~ 4.18)	0.28 (0.20 ~ 0.39)	13.01 (7.97 ~ 21.24)
欧洲人	0.929	89% (84% ~ 93%)	88% (80% ~ 93%)	6.03 (3.84 ~ 12.51)	0.08 (0.01 ~ 0.57)	87.35 (10.31 ~ 739.85)

6. 敏感度分析:未检测到研究间存在超过上限或下限的离群数据,提示研究间的同质性较高,合并结果较可靠(图4)。

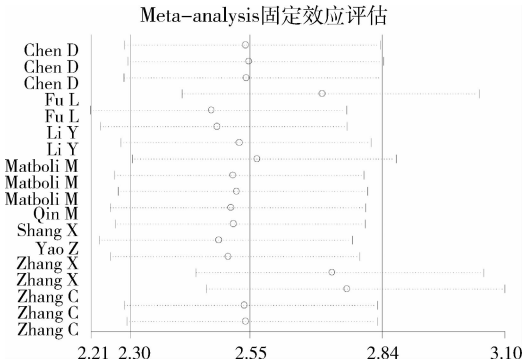


图 4 敏感度分析显示研究间的同质性

7. 发表偏倚:本研究经 Deek's 定量漏斗图评估纳入文献的潜在发表偏倚, $P=0.286$,说明研究间不存在发表偏倚(图5)。

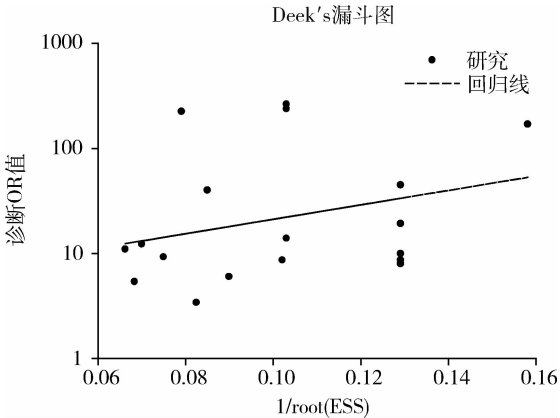


图 5 Deek's 定量漏斗图检测研究发表偏倚

讨 论

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 已成为引起死亡的最常见恶性消化系统肿瘤之一^[1]。我国是 HCC 的高发国家,且其发生率呈一定的上升趋势^[2]。HCC 具有发展迅速、转移快、预后差的特点,因此早期诊断治疗是提高患者预后的重要手段之一^[3]。近年来,一些研究证实环状 RNA (circular RNA, circRNA) 在 HCC 的诊断中具有潜在的应用价值,但因研究间的样本量、人群等差异,其诊断价值尚存争议。本研究系统性评估了 circRNA 对 HCC 的综合诊断效能,为 circRNA 更好地用于 HCC 临床诊断提供循证医学证据。

本研究对目前已经报道的 circRNA 分子进行 Meta 分析。共纳入诊断性研究共 10 篇,包含 HCC 病例 858 例,非癌对照组 885 例。通过系统性分析,对 HCC 中表达上调的 circRNA 包括 hsa_circ_0091582、hsa_circ_0128298、hsa_circ_000224、hsa_circ_0005075、hsa_circ_16245-1 和 hsa_circ_0091579 等,以及表达下调的 circRNA 分析包括 hsa_circ_0003570、hsa_circ_0004018、hsa_circ_001565、hsa_circ_000520、Hsa_circ_0001649、circZKSCAN1 和 hsa_circ_0001445 等进行统计量合并,得到总体 circRNA 表达谱的效应模型。结果显示, circRNA 用于诊断 HCC 的合并敏感度和特异性均为 78%,受试者工作特征曲线 (SROC) 曲线下面积 (AUC) 为 0.877,提示整体的诊断效能较高。此外,阳性似然比 PLR 为 3.60 提示 HCC 患者中 circRNA 表达异常改变的概率是对照组的 3.6 倍;阴性

似然比为 0.24,提示假阴性的概率较低。诊断的比值比 (DOR) 是评价一项诊断实验检验效能的重要指标之一,其值越大,提示诊断的诊断效能越高,当 DOR 的值 <1 时,提示一项检测的诊断效能很低^[16]。本研究获得的 DOR 为 17.29,提示整体的诊断效能很高。以上数据充分显示,异常表达的 circRNA 可很好应用于 HCC 诊断。

本研究进一步将不同标本类型、对照类型、circRNA 表达状态、内参基因类型和研究人群分别做亚组分析,也得到很多有意义的结果。以血清为检测基质的 circRNA 检测 AUC 可达 0.929,效能明显优于血浆和组织,提示血清可作为 circRNA 表达检测的很好的样本类型。目前已有证据证实不同样本类型来源的游离核酸对肿瘤诊断的差异^[17,18]。本研究另外发现 circRNA 在区分 HCC 和健康对照时效能最高 (AUC = 0.929),其次为区分 HCC 和癌旁对照 (AUC = 0.824),circRNA 用于区分 HCC 和肝炎/肝硬化时效能最低 (AUC = 0.730)。此外,笔者发现表达上调的 circRNA 表达谱诊断 HCC 的能力稍高于下调的表达谱 (AUC:0.863 vs 0.836)。在人群分析中,circRNA 诊断 HCC 在非洲人群中的诊断效能明显高于亚洲人群。此外,基于不同内参基因的亚组分析 GAPDH 较 β -actin 可能更利于诊断性的 circRNA 检测分析。

本项 Meta 分析仍存在一定局限性:(1)纳入分析的 10 项研究大部分来自中国,得到的结论可能存在一定的地域人群差异性,且纳入的非洲人群仅为埃及人群,缺乏一定代表性。(2)研究间存在一定的异质性,因此本结果不能完全准确反映 circRNA 在 HCC 中的综合诊断价值。(3)亚组分析尽管得到一些新的结论,但因分组后样本量减小,再次合并后可能导致有些偏移增大。因此,还有待于开展大样本、高质量的研究进一步证实。

参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):E359 - E386
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. *Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115 - 132
- 3 Miller KD, Siegel RL, Lin CC, *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4):271 - 289
- 4 Li Y, Zheng Q, Bao C, *et al.* Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis [J]. *Cell Res*, 2015, 25(8):981 - 984

- 5 Sheng JQ, Liu L, Wang MR, *et al.* Circular RNAs in digestive system cancer: potential biomarkers and therapeutic targets [J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(7):1142 - 1156
- 6 Li Y, Dong Y, Huang Z, *et al.* Computational identifying and characterizing circular RNAs and their associated genes in hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3):e0174436
- 7 Fu L, Yao T, Chen Q, *et al.* Screening differential circular RNA expression profiles reveals hsa_circ_0004018 is associated with hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35):58405 - 58416
- 8 Qin M, Liu G, Huo X, *et al.* Hsa_circ_0001649: a circular RNA and potential novel biomarker for hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Biomark*, 2016, 16(1):161 - 169
- 9 Shang X, Li G, Liu H, *et al.* Comprehensive circular RNA profiling reveals that hsa_circ_0005075, a new circular RNA biomarker, is involved in hepatocellular carcinoma development [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(22):e3811
- 10 Zhang X, Zhou H, Jing W, *et al.* The circular RNA hsa_circ_0001445 regulates the proliferation and migration of hepatocellular carcinoma and may serve as a diagnostic biomarker [J]. *Dis Markers*, 2018, 2018:3073467
- 11 Yao Z, Luo J, Hu K, *et al.* ZKSCAN1 gene and its related circular RNA (circZKSCAN1) both inhibit hepatocellular carcinoma cell growth, migration, and invasion but through different signaling pathways [J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(4):422 - 437
- 12 Zhang C, Zhang C, Lin J, *et al.* Circular RNA Hsa_Circ_0091579 serves as a diagnostic and prognostic marker for hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(1):290 - 300
- 13 Fu L, Wu S, Yao T, *et al.* Decreased expression of hsa_circ_0003570 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance [J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(2):Epub
- 14 Chen D, Zhang C, Lin J, *et al.* Screening differential circular RNA expression profiles reveal that hsa_circ_0128298 is a biomarker in the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:1275 - 1283
- 15 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, *et al.* QUADAS - 2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(8):529 - 536
- 16 Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, *et al.* The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance [J]. *J Clin Epidemiol*, 2003, 56(11):1129 - 1135
- 17 Yu G, Zhang W, Zhu L, *et al.* Upregulated long non - coding RNAs demonstrate promising efficacy for breast cancer detection; a Meta - analysis [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:1491 - 1499
- 18 Yang H, Han Y, Wu L, *et al.* Long non - coding RNA expression signature hallmarks promising efficacy in identification of human non - small cell lung cancer; a Meta - analysis study [J]. *Clin Lab*, 2017, 63(9):1447 - 1456

(收稿日期:2018 - 12 - 29)

(修回日期:2019 - 01 - 06)