

循环微小RNA-122诊断 肝细胞癌的Meta分析

屈振南¹, 林霖², 钟伟¹, 锜和强¹, 洪自强¹, 林晓强¹ (1.中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院 普通外科, 福建 漳州 363000; 2.中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院 消化内科, 福建 漳州 363000)

摘要: 目的 探讨循环微小RNA 122 (microRNA 122, miR-122) 的表达水平对肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的诊断价值。方法 以“miR-122、肝细胞癌、诊断”等为关键词检索PubMed、OVID、Embase、万方数据和知网等数据库, 收集2019年5月31日前公开发表的关于循环miR-122用于HCC诊断的相关文献, 按纳入标准筛选文献、提取资料并进行质量评价, 采用Metadisc 1.4和Stata 14.0软件对数据进行Meta分析, 通过绘制森林图及综合受试者工作特征 (summary receiver operating characteristic, SROC) 曲线等综合评价循环miR-122表达水平对HCC的诊断价值。结果 共纳入14篇文献, 累计病例1023例, 对照1149例。循环miR-122诊断HCC的合并敏感性为0.75, 合并特异性为0.75, 阳性似然比为3.11 (95%CI: 2.37~4.09), 阴性似然比为0.28 (95%CI: 0.22~0.37), 诊断比值比为12.87 (95%CI: 7.86~21.08), SROC曲线下面积为0.857。研究存在较高的异质性 ($P < 0.001$, $I^2 = 79\%$)。Deek's漏斗图显示不存在发表偏倚 ($Bias = 22.47$, $P = 0.14$), 敏感性分析显示Meta分析结果并未过分依赖于某个研究, 结论稳定。结论 循环miR-122表达水平对HCC的诊断具有一定价值。

关键词: 肝细胞癌; 诊断; 微小mRNA; Meta分析

Meta-analysis of value of circulating microRNA 122 on diagnosis of hepatocellular carcinoma

Qu Zhennan¹, Lin Lin², Zhong Wei¹, Qi Heqiang¹, Hong Ziqiang¹, Lin Xiaoqiang¹ (1.Department of General Surgery, the 909th Hospital of Chinese PLA Joint Logistic Support Force, Zhangzhou 363000, Fujian Province, China; 2.Department of Gastroenterology, the 909th Hospital of Chinese PLA Joint Logistic Support Force, Zhangzhou 363000, Fujian Province, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of circulating microRNA-122 (miR-122) on hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The databases of PubMed, OVID, Embase, WanFang Data and CNKI databases were searched by using miR-122, hepatocellular carcinoma, diagnosis and other key words. Articles concerning circulating miR-122 on the diagnosis of HCC published before May 31st, 2019 were collected. After screening for inclusion criteria, data extraction and quality assessment, Meta-analysis was performed by MetaDisc 1.4 and Stata 14.0 software. The diagnostic value of circulating miR-122 on HCC was comprehensively evaluated by drawing forest map and summary receiver operating characteristic (SROC) curve. **Results** A total of 14 articles were included, including 1023 cases with HCC and 1149 cases of control. The combined sensitivity and combined specificity of circulating miR-122 on the diagnosis of HCC were both 0.75, positive likelihood ratio was 3.11 (95%CI: 2.37~4.09), negative likelihood ratio was 0.28 (95%CI: 0.22~0.37), and the diagnostic odds ratio was 12.87 (95%CI: 7.86~21.08). The area under SROC curve was 0.857. There was a high heterogeneity in the study ($P < 0.001$, $I^2 = 79\%$). Deek's funnel plot showed no publication bias ($Bias = 22.47$, $P = 0.14$), sensitivity analysis showed that the results of Meta-analysis were not overly dependent on a certain study and the conclusion was reliable. **Conclusions** Circulating miR-122 has certain value on the diagnosis of HCC.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Diagnosis; MicroRNA; Meta-analysis

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2020.03.005

基金项目: 漳州市自然科学基金项目 (ZZ2018J11); 第909医院青年苗圃项目 (17Y006)

通讯作者: 林晓强 Email: 175yyptwk@sina.com

原发性肝癌是常见恶性肿瘤之一,其发生率和病死率分别居我国恶性肿瘤的第4位和第3位^[1]。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)早期症状不明显,病情发展迅速,再加上诊断的局限性,患者确诊时多处于中晚期,丧失手术机会,复发率高,预后差。目前,HCC的检测通常包括超声、电脑断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振(magnetic resonance, MRI)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)和肝组织活检等^[2]。肝组织活检是多种肝脏疾病诊断的“金标准”,但其为侵入性检查手段且可能有取样误差,具有一定局限性^[3]。而蛋白质类血清标志物筛查(AFP、AFP-L3)及影像学诊断是HCC诊断及判定术后复发转移或肿瘤负荷的主要检查手段,存在灵敏度不高、特异性不足或费用较高等问题,有时无法提供准确的诊断及预后信息^[4,5]。近年来,一些血清或组织生物标志物已被用于临床实践,如微小RNA(microRNA, miRNA)^[6]。miRNA是一类内源性RNA,通过降解靶mRNA或阻断其翻译,在调控基因表达及HCC的形成和发展过程中发挥重要作用^[7,8]。循环miR-122具有肝脏特异性,与HCC的发生发展密切相关,循环miR-122的异常表达可能作为HCC早期诊断的标志,但是研究结果并不一致^[9]。多项研究表明,循环miR-122在肝癌中表达下调^[10-12],但也有文献报道,循环miR-122在肝癌患者血清中的表达相对于正常对照组上调^[13,14]。Qi等^[15]研究表明,慢性HBV感染期间,循环miR-122显著升高,是早期肝脏病理的良好候选生物标志物,但对HCC并无特异性。因此,为进一步探索循环miR-122对HCC的诊断价值,本研究通过Meta分析系统评价循环miR-122对HCC的诊断性能,以期临床诊断和决策提供进一步的依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索PubMed、OVID、Excerpta Medica Database (EMBASE)、中国知网(CNKI)和万方数据库,检索时间为建库至2019年5月31日,以“微小RNA-122、肝细胞癌、诊断”等为中文关键词,以“miR-122、hepatocellular carcinoma、diagnosis”为英文关键词进行检索,系统收集相关文献。检索语言包括中文和英文。

1.2 文献纳入和排除标准 纳入标准:①关于循环miR-122检测对HCC诊断的随机对照试验或病例对照研究;②对照组包括肝脏良性疾患和(或)健康对照组;③所有HCC患者均经病理检查确诊;④循环miR-122用于HCC诊断的评价指标完

整,如真阳性(true positive, TP)、真阴性(true negative, TN)、假阳性(false positive, FP)和假阴性(false negative, FN)例数,或灵敏度、特异度,或受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线。排除标准:①无法提供有效诊断数据或数据不完整;②研究标本为病理组织等非血液材料;③非人类研究、非临床研究、综述、会议摘要或病例报告等;④有重复报告或重复数据的研究。

1.3 数据提取与文献质量评价 采用NOS(Newcastle Ottawa Scale)评价标准对纳入文献进行质量评价,该评分表包括3项8条,满分为9分。评分不一致的文献采取小组讨论方式重新评分或参考第三方意见。4~6分为中等质量文献,≥7分为高质量文献。由2名研究者独立对纳入的文献进行数据提取,并交叉核对。提取的内容包括:第一作者、出版年份、国家、检测方法、金标准、肿瘤类型、病例组样本量、对照组类型和样本量、TP、FP、TN、FN、灵敏度及特异度等。

1.4 统计学处理 采用STATA 14.0和Meta-Disc 1.4进行数据分析。采用Q检验和 I^2 值评估研究间的异质性,根据异质性分析的结果选择相应模型,计算循环miR-122的合并敏感度、特异度、似然比(likelihood ratio, LR)及95%CI,绘制综合受试者工作特征(summary receiver operating characteristic, SROC)曲线,以诊断比值比(diagnostic odd ratio, DOR)和曲线下面积(area under the curve, AUC)评价循环miR-122对HCC诊断的准确性,通过每次减少1篇文献的方法进行敏感性分析,评价结果的稳定性。以Deek's漏斗图分析纳入研究的发表偏倚。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献的一般资料 通过制定的检索方案共检索到367篇文献,剔除重复文献59篇,剩余308篇;通过阅读题目、摘要和全文,排除295篇,最终根据筛选标准共纳入14篇文献。病例组共计1023例,对照组共计1149例,纳入文献的一般资料见表1。

2.2 异质性分析 通过Meta-Disc计算敏感性对数与(1-特异度)对数的Spearman相关系数,结果表明不存在阈值效应引起的异质性($r = 0.023$, $P = 0.929$)。以DOR作为效应量分析循环miR-122的异质性,结果表明研究间存在非阈值效应引起的异质性(Cochran-Q = 76.07, $P < 0.001$, $I^2 = 79\%$),选用随机效应模型进行分析。

2.3 合并统计量分析 循环miR-122诊断HCC的合并敏

感性为0.75 (95%CI: 0.73~0.77), 合并特异度为0.75 (95%CI: 0.72~0.77) (图1)。循环miR-122诊断HCC的SROC曲线见如2, AUC为0.86, 循环miR-122诊断HCC的阳性似然比(positive likelihood ratio, PLR)为3.11 (95%CI: 2.37~4.09), 阴性似然比(negative likelihood ratio, NLR)为0.28 (95%CI: 0.22~0.37), DOR为12.87 (95%CI: 7.86~21.08)。

2.4 Meta回归和亚组分析 根据地区、对照来源、循环miR-122表达水平(上调/下调)进行Meta回归和亚组分析(表2), 结果表明所选因素均不能解释异质性来源, 地区为可能的异质性因素($P = 0.146$)。亚组分析结果见表3, 按照地区分为中国和埃及两组, 埃及亚组合并敏感性高于中国亚组(0.89 vs 0.73), 特异度稍差(0.68 vs 0.76),

AUC高于中国亚组(0.95 vs 0.84)。根据对照来源不同分为健康对照亚组和良性疾病亚组(包括肝硬化和肝炎), 良性疾病亚组特异度低于健康对照亚组(0.63 vs 0.78), 整体诊断准确性稍高于健康对照亚组(AUC: 0.88 vs 0.85)。根据循环miR-122相对表达水平分为上调亚组和下调亚组(与对照组比), 循环miR-122下调亚组的AUC高于上调亚组(0.90 vs 0.84)。

2.5 发表偏倚和敏感性分析 本Meta分析纳入文献数>10, 采用Deek's漏斗图进行发表偏倚检验(图3)。结果表明, 散点在漏斗两侧的分布基本对称, 提示无明显发表偏倚($Bias = 22.47$, $P = 0.14$)。以逐一剔除纳入研究的方法进行敏感性分析(图4)。结果表明, 剔除后的合并DOR与剔除前一致, 提示Meta分析汇总结果稳定性尚可。

表1 纳入文献的一般资料

第一作者	发表时间 (年)	国家	病例组	对照组	内源miRNA 对照	病例组/对照组 (例)	TP (例)	FP (例)	FN (例)	TN (例)	miR-122 表达	质量评分 (分)
赵文涛 ^[13]	2018	中国	HBV-HCC	健康人群	cel-miR-39	208 (114/94)	91	14	23	80	上调	8
			HCC	HBV+HCV	cel-miR-39	201 (114/87)	89	35	25	52	上调	
何佳 ^[10]	2018	中国	HCC	肝炎、肝硬化、 乳腺癌、肝癌	cel-miR-39	160 (60/100)	45	5	15	95	下调	6
An Y ^[14]	2018	中国	HCC	健康人群	let-7d/g/i	168 (84/84)	63	9	21	75	上调	9
张云 ^[16]	2017	中国	HCC	健康人群	U6 snRNA	161 (82/79)	67	14	15	65	上调	7
张楚红 ^[11]	2017	中国	HCC	健康人群	-	90 (45/45)	43	13	2	32	下调	7
Arm KS ^[12]	2017	埃及	HCV-HCC	CHC	RUN6B	80 (40/40)	35	1	5	39	下调	8
			HCV-HCC	健康人群	RUN6B	60 (40/20)	35	1	5	19	下调	
Ali HEA ^[17]	2017	埃及	HCC	健康人群	miR-16	111 (34/77)	31	35	3	42	下调	8
			HCC	健康人群	miR-16	59 (34/25)	34	2	0	23	下调	
			HCC	CHC	miR-16	86 (34/52)	28	8	6	44	下调	
Hung CH ^[18]	2016	中国	HBV-HCC	肝硬化	U6 snRNA	150 (120/30)	80	13	40	17	上调	9
许丽娜 ^[19]	2015	中国	HCC	健康人群	U6 snRNA	95 (45/50)	40	17	5	38	上调	9
El-Garem H ^[20]	2014	埃及	HCV-HCC	肝硬化	SNORD68	60 (30/30)	27	17	3	13	上调	8
Tan Y ^[21]	2014	中国	HBV-HCC	健康人群	miR-24	225 (135/90)	66	16	69	74	下调	7
Luo J ^[22]	2013	中国	HCC	健康人群	U6 snRNA	170 (85/85)	60	28	25	57	下调	9
Xu J ^[23]	2011	中国	HCC	健康人群	miR-181a/c	190 (101/89)	71	28	30	61	上调	8
Qi P ^[15]	2011	中国	HBV-HCC	健康人群	miR-16	72 (48/24)	39	4	9	20	上调	8
			HBV-HCC	HBV感染	miR-16	96 (48/48)	37	20	11	28	上调	

注: HBV-HCC 为乙型肝炎病毒相关肝细胞癌, HCV-HCC 为丙型肝炎病毒相关肝细胞癌, CHC 为慢性丙型肝炎

表2 miR-122 诊断 HCC Meta 回归分析的异质性来源

异质性来源	Coef	P值	RDOR (95%CI)
国家	1.755	0.1461	5.78 (0.49~68.31)
对照组来源	-0.396	0.5042	0.67 (0.19~2.38)
内源miRNA对照	0.380	0.5873	1.46 (0.33~6.53)
循环miR-122上调/下调	-0.193	0.5533	0.82 (0.41~1.65)

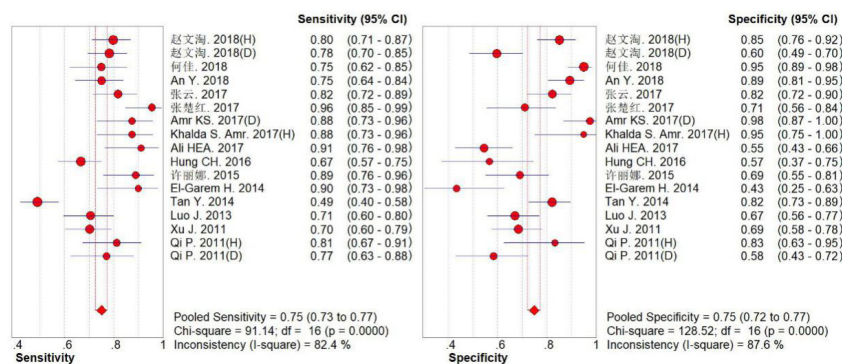


图1 循环 miR-122 诊断 HCC 的敏感性和特异度森林图

表3 循环 miR-122 诊断 HCC 的亚组分析

亚组	纳入研究数	敏感度 (95%CI)	特异度 (95%CI)	阳性似然比 (95%CI)	阴性似然比 (95%CI)	诊断比值比 (95%CI)	AUC
合并值	14	0.75 (0.73~0.77)	0.75 (0.72~0.77)	3.11 (2.37~4.09)	0.28 (0.22~0.37)	12.87 (7.86~21.08)	0.86
国家							
中国	11	0.73 (0.70~0.76)	0.76 (0.73~0.79)	3.14 (2.37~4.17)	0.32 (0.24~0.43)	10.86 (6.50~18.14)	0.84
埃及	3	0.89 (0.83~0.94)	0.68 (0.60~0.75)	4.01 (1.47~10.94)	0.15 (0.09~0.24)	33.95 (6.64~173.67)	0.95
对照组来源							
健康人群	10	0.74 (0.71~0.77)	0.78 (0.75~0.81)	3.59 (2.70~4.78)	0.27 (0.18~0.41)	14.74 (7.98~27.24)	0.85
良性疾患	7	0.78 (0.73~0.82)	0.69 (0.64~0.74)	2.59 (1.64~4.09)	0.28 (0.18~0.44)	11.91 (4.66~30.42)	0.88
循环miR-122							
上调	10	0.77 (0.74~0.80)	0.72 (0.69~0.76)	2.77 (2.02~3.81)	0.31 (0.24~0.40)	9.77 (5.70~16.74)	0.84
下调	7	0.72 (0.67~0.76)	0.78 (0.74~0.82)	4.24 (2.38~7.56)	0.23 (0.12~0.42)	24.24 (8.14~72.21)	0.90

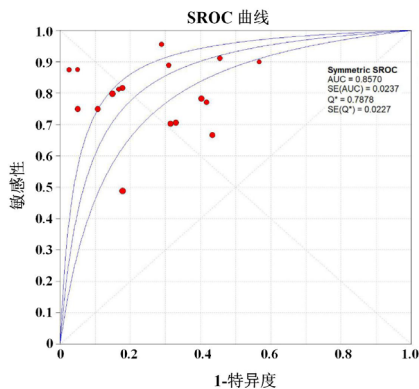


图2 循环 miR-122 诊断 HCC 的 SROC 曲线

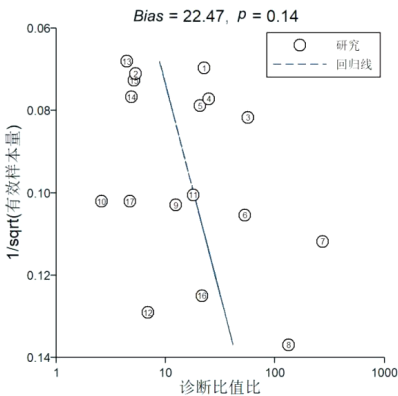


图3 纳入研究的发表偏倚分析

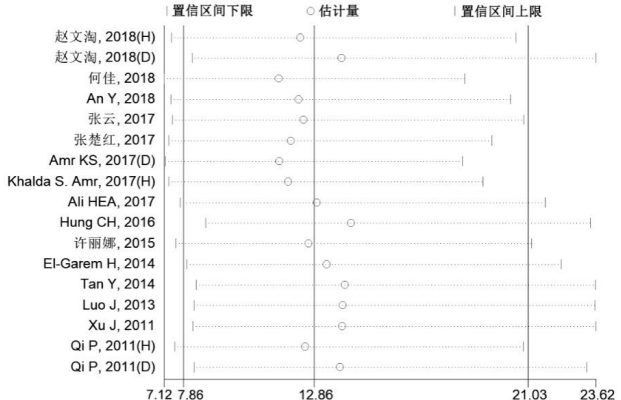


图4 纳入研究的敏感性分析

3 讨论

HCC属于临床常见的恶性肿瘤,发病率和病死率均较高。改进诊断方法,提高早期发现率有利于HCC的治疗和预后。虽然血清AFP长期以来被用作HCC筛查和监测的标志物,但其并非HCC的敏感或特异性诊断标志物,部分患者AFP始终为阴性,另外,AFP在某些慢性肝病(如肝硬化)中也会升高。美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)最新指南不再建议将AFP用于诊断评估^[24]。尽管已发现了多种HCC潜在生物标志物,但其主要检测晚期而非早期HCC^[9]。

循环miR-122是肝脏中表达最丰富的miRNA,占miRNA总量的50%,在肝脏发育、分化、稳态和功能中发挥核心作用,而在HCC中的表达通常下调^[25,26]。循环miR-122水平的降低与HCC的发生、不良预后和转移有关^[26]。多项研究表明,循环miR-122可能是HCC诊断的潜在指标^[27]。

本Meta分析共纳入14篇文献,包括HCC组1023例,对照组1149例。合并敏感性为0.75(0.73~0.77),合并特异度为0.75(0.72~0.77),提示循环miR-122对HCC的诊断具有潜在价值。DOR值为12.87,说明循环miR-122诊断HCC的机会是非HCC的12.87倍。SROC曲线下面积为0.857,说明血清循环miR-122对HCC具有较高的诊断价值。阳性似然比高提示诊断效能高,NLR小则可更好地排除诊断^[28,29]。本研究中阳性似然比为3.11,阴性似然比为0.28,提示循环miR-122能够较好地确诊和排除诊断。有研究表明,与单个miRNA相比,联合多个miRNA的诊断准确性显著提高,且与单独使用miRNA或AFP相比,二者联合使用的诊断准确性更高^[30]。

本研究通过Meta回归分析和亚组分析进行了异质性控制和解释,消除混杂因素造成的偏倚。结果表明,地区、对照组来源、内源miRNA对照和循环miR-122表达水平均不能解释异质性。亚组分析表明埃及地区研究具有较高的敏感性和较低的特异度,说明在这些研究中可能使用了不太严格的阳性阈值标准。按对照组来源不同分为健康对照亚组和良性疾病亚组,良性疾病亚组的敏感性较健康对照亚组高,说明循环miR-122会将一部分良性肝病诊断为HCC,这虽然降低了诊断的准确性,但可能在一定程度上提高了早期诊断的效果。另外,在本文纳入的14篇文献中,有8篇^[13-16,18-20,23]HCC患者血中miR-122是上调的,在另外6篇^[10-12,17,21,22]中是下调

的。原因可能是研究间样本存在异质性,HCC细胞释放循环miR-122进入血液中的量在不同患者中可能存在差异^[23]。

综上,循环miR-122表达水平对HCC的诊断具有一定参考价值。然而,本研究纳入的文献数目较少,多未采用盲法,存在测量偏倚。因此,未来更多基于循环miR-122的随机临床试验将有助于阐明其在HCC诊断中的应用前景。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] ATTWA M H, EL-ETREBY S A. Guide for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(12): 1632-1651.
- [3] 李静, 张欣欣. 液体活检在肝脏疾病诊疗中的研究进展[J]. *肝脏*, 2019, 24(9): 986-987.
- [4] BODZIN A S, BUSUTTI R W. Hepatocellular carcinoma: advances in diagnosis, management, and long term outcome[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(9): 1157-1167.
- [5] 刘小龙. 液体活检在肝癌早期诊断与预后判断中的临床价值[J]. *泸州医学院学报*, 2016, 39(5): 408-409.
- [6] FIORINO S, BACCHI-REGGIANI M L, VISANI M, et al. MicroRNAs as possible biomarkers for diagnosis and prognosis of hepatitis B- and C-related-hepatocellular-carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(15): 3907-3936.
- [7] WEN Y, HAN J, CHEN J, et al. Plasma miRNAs as early biomarkers for detecting hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(7): 1679-1690.
- [8] NEGRINI M, GRAMANTIERI L, SABBIONI S, et al. MicroRNA involvement in hepatocellular carcinoma[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2011, 11(6): 500-521.
- [9] JIN Y, WONG Y S, GOH B K P, et al. Circulating microRNAs as potential diagnostic and prognostic biomarkers in hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10464.
- [10] 何佳, 肖斌, 杭建峰, 等. 血清miR-122-5 p和miR-486-5p在肝癌诊断中的临床应用[J]. *中华检验医学杂志*, 2018, 41(1): 41-46.
- [11] 张楚红, 胡甜, 阳学风, 等. 循环microRNA-122a和microRNA-6086在肝癌诊断及预后中的作用[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2017, 14(2): 12-16.
- [12] AMR K S, ELMAWGOUD ATIA H A, ELAZEEM ELBNHAWY R A, et al. Early diagnostic evaluation of miR-122 and miR-224 as biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. *Genes Dis*, 2017, 4(4): 215-221.
- [13] 赵文涛, 韩留鑫, 夏加伟, 等. 血清miR-26a、miR-122、AFP联合检测对肝癌的诊断效能[J]. *山东医药*, 2018, 57(7): 73-75.
- [14] AN Y, GAO S, ZHAO W C, et al. Novel serum microRNAs panel on the diagnostic and prognostic implications of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(24): 2596-2604.
- [15] QI P, CHENG S Q, WANG H, et al. Serum microRNAs as biomarkers for hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *PloS one*, 2011, 6(12): e28486.
- [16] 张云, 庾敏, 刘胜武. 血清外泌体来源的miRNA-122对肝癌诊断的研究[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(9): 1260-1261, 1265.
- [17] ALI H E A, ABDEL HAMEED R, EFFAT H, et al. Circulating

- microRNAs panel as a diagnostic tool for discrimination of HCV-associated hepatocellular carcinoma[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol,2017,41(4):e51-e62.
- [18] HUNG C H, HU T H, LU S N, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for diagnosis of early hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B virus[J]. Int J Cancer,2016,138(3):714-720.
- [19] 许丽娜, 黄东风, 李峰, 等. 血清miRNA-122和miRNA-221在原发性肝癌患者的表达及其诊断价值[J]. 江苏医药,2015,41(11):1285-1288.
- [20] EL-GAREM H, AMMER A, SHEHAB H, et al. Circulating microRNA, miR-122 and miR-221 signature in Egyptian patients with chronic hepatitis C related hepatocellular carcinoma[J]. World J Hepatol,2014,6(11):818-824.
- [21] TAN Y, GE G, PAN T, et al. A serum microRNA panel as potential biomarkers for hepatocellular carcinoma related with hepatitis B virus[J]. PloS one,2014,9(9):e107986.
- [22] LUO J, CHEN M, HUANG H, et al. Circulating microRNA-122a as a diagnostic marker for hepatocellular carcinoma[J]. Onco Targets Ther,2013,6:577-583.
- [23] XU J, WU C, CHE X, et al. Circulating microRNAs, miR-21, miR-122, and miR-223, in patients with hepatocellular carcinoma or chronic hepatitis[J]. Mol Carcinog,2011,50(2):136-142.
- [24] BRUIX J, SHERMAN M, American Association For The Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hepatology,2011,53(3):1020-1022.
- [25] ANWAR S L, LEHMANN U. MicroRNAs: emerging novel clinical biomarkers for hepatocellular carcinomas[J]. J Clin Med,2015,4(8):1631-1650.
- [26] BANDIERA S, PFEFFER S, BAUMERT TF, et al. miR-122--a key factor and therapeutic target in liver disease[J]. J Hepatol,2015,62(2):448-457.
- [27] XU X, TAO Y, SHAN L, et al. The role of microRNAs in hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer,2018,9(19):3557-3569.
- [28] DAVIDSON M. The interpretation of diagnostic test: a primer for physiotherapists[J]. Aust J Physiother,2002,48(3):227-232.
- [29] GRIMES D A, SCHULZ K F. Refining clinical diagnosis with likelihood ratios[J]. Lancet,2005,365(9469):1500-1505.
- [30] TSUCHIYA N, SAWADA Y, ENDO I, et al. Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2015,21(37):10573-10583.

收稿日期: 2019-12-17

屈振南, 林霖, 钟伟, 等. 循环微小RNA-122诊断肝细胞癌的Meta分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020,12(3):23-28.

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊来稿有关著作权事项

《中国肝脏病杂志(电子版)》为国家卫生健康委员会主管、人民卫生出版社有限公司主办的国家级医学科技期刊。为了保护作者和杂志的合法权益,避免引起著作权纠纷,根据《中华人民共和国著作权法》和相关法规及人民卫生出版社有限公司相关规定,在本刊刊登文章的作者(著作权人)必须在文章刊登前签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》,否则不能采用。特此声明。

本刊《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》,请见 <http://zggbzz.j-ditan.com/Articles/Show.aspx?Mid=1012101108558051257&ID=2248> 下载专区栏目。

作者对来稿的真实性及科学性负责。依照《中华人民共和国著作权法》有关规定,本刊可对来稿做文字修改、删节。凡有涉及原意的修改,则提请作者考虑。修改稿逾期2个月不寄回者,视作自动撤稿。

来稿一经接受刊登,由作者亲笔签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》,专有使用权即归人民卫生出版社有限公司所有;人民卫生出版社有限公司有权以电子期刊等方式出版刊登该论文,未经人民卫生出版社有限公司同意,该论文的任何部分不得转载他处。

本刊编辑部