

microRNA 对乙型肝炎病毒相关肝癌 诊断价值的 Meta 分析

周小燕¹, 庞博¹, 张晏¹, 丁显平²

1. 彭州市中医医院, 四川 彭州 611930; 2. 四川大学生命科学院, 四川 成都 610040

摘要: 目的 用 Meta 分析的方法系统评价 microRNA 对乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 相关性肝癌的诊断价值。方法 计算机检索 PubMed、Web of Science、EMbase、the Cochrane Library、中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台 (WanFang Data)、维普数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM) 等数据库, 搜集关于 microRNA 对 HBV 相关性肝癌诊断价值的研究, 检索时限均为 2011 年 1 月 1 日—2022 年 6 月 31 日。共获得文献 789 篇, 由 2 名研究人员对文献进行筛选、提取资料并评估偏倚风险后, 应用 RevMan5.3 软件对灵敏度 (sensitivity, SEN)、特异性 (specificity, SPE)、阳性似然比 (positive likelihood ratio, PLR)、阴性似然比 (negative likelihood ratio, NLR)、诊断比值比 (diagnostic odd ratio, DOR) 以及曲线下面积 (area under curve, AUC) 等指标进行 Meta 分析。结果 共纳入 10 份文献, 涉及 14 个研究, 包括研究对象 1 390 例 (试验组 696 例和对照组 694 例)。Meta 合并结果显示, miRNA 对 HBV 相关性肝癌的诊断 SEN 合并为 0.87 (95%CI: 0.82~0.91), SPE 合并为 0.88 (95%CI: 0.83~0.92), PLR 合并为 7.50 (95%CI: 4.90~11.40), NLR 合并为 0.15 (95%CI: 0.10~0.21), DOR 合并为 51.00 (95%CI: 25.00~103.00), AUC 合并为 0.94 (95%CI: 0.91~0.96), Deek's 漏斗图检验结果提示未发现明显的发表偏倚 ($P=0.14>0.05$), 表明合并结果较为稳健。结论 microRNA 对 HBV 相关性肝癌有较高的诊断价值, 这一结论还需要更多高质量的研究加以验证。

关键词: 乙型肝炎病毒; 肝癌; microRNA; 诊断价值; Meta 分析

中图分类号: R512.6⁺2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2023)02-0222-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2023.02.024

作者简介: 周小燕 (1978-), 女, 本科, 主管技师, 主要从事分子生物检测相关研究工作。

通信作者: 庞博, E-mail: 545727519@qq.com。

- [2] 赵冬, 杨丽霞, 赵绮旋. 急性心梗流行病学特征及危险因素的分析[J]. 实用预防医学, 2022, 29(9): 1124-1126.
- [3] Hoole SP, Bambrough P. Recent advances in percutaneous coronary intervention[J]. Heart, 2020, 106(18): 1380-1386.
- [4] 常国栋, 陈英伟. 替格瑞洛在氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者 PCI 术后抗血小板治疗中的应用效果[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(4): 466-468.
- [5] 王静. 基于跨理论模型的协同护理对老年冠心病患者 PCI 术后心脏早期康复的影响[J]. 护士进修杂志, 2021, 36(12): 1138-1141.
- [6] Xu M, Yang X, Liu L, et al. Effect of the WeChat platform health management and refined continuous nursing model on life quality of patients with acute myocardial infarction after PCI[J]. J Healthc Eng, 2021, 2021(29): 1-7.
- [7] 寇红艳, 花霞, 宋玉蓉, 等. 基于互联网平台的延续护理在肠造口老年患者中的应用[J]. 川北医学院学报, 2017, 32(6): 944-947.
- [8] 宋英莉, 杜成, 杨贺, 等. 互联网延续性护理对结直肠癌化疗患者心理状况及不良反应的影响[J]. 中国实用护理杂志, 2021, 37(20): 1545-1550.
- [9] Koivunen M, Saranto K. Nursing professionals' experiences of the facilitators and barriers to the use of telehealth applications: a systematic review of qualitative evidence[J]. Jbi Libr Syst Rev, 2012, 10(57): 3894-3906.
- [10] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性心肌梗死合并心源性休克诊断和治疗中国专家共识 (2021)[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(3): 231-242.
- [11] Casamali F, Schuch FB, Scortegagna SA, et al. Accordance and reproducibility of the electronic version of the WHOQOL-BREF and WHOQOL-OLD questionnaires [J]. Exp Gerontol, 2019, 125 (110683): 1-10.
- [12] Yuan L, Yuan H, Feng Q, et al. Effect of continuous nursing on quality of life of hemodialysis patients: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2021, 100(12): 1-5.
- [13] 杜宜修, 吴芳琴, 卢晓英, 等. 多学科团队延续性护理模式在心房颤动患者中的应用研究[J]. 中华护理杂志, 2020, 55(7): 969-974.
- [14] Li J, Li QP, Yang BH. Participatory continuous nursing using the WeChat platform for patients with spinal cord injuries[J]. J Int Med Res, 2021, 49(5): 1-7.
- [15] 周小英, 刘子华, 陈兵阳. 急性心肌梗死 PCI 术后患者的 4C 延续性护理[J]. 护理学杂志, 2018, 33(18): 93-95.
- [16] 席小红, 沈霖, 丁小娟. 延续性护理联合心脏康复运动训练在行经皮冠状动脉介入治疗的急性心肌梗死并左心衰竭患者中的应用效果及其对心功能的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(9): 95-99.
- [17] Mieronkoski R, Azimi I, Rahmani AM, et al. The internet of things for basic nursing care—a scoping review[J]. Int J Nurs Stud, 2017, 69: 78-90.
- [18] Haase KR, Thomas RT, Gifford W, et al. Ways of knowing on the Internet: a qualitative review of cancer websites from a critical nursing perspective[J]. Nurs Inq, 2018, 22(e12230): 1-11.

收稿日期: 2022-04-15

目前,全球的乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 传播风险仍然是一个严峻的健康挑战。而我国因 HBV 感染导致的肝癌发病率及死亡率均位居全球前列,HBV 相关性肝癌一直是威胁国内民众健康的重要杀手^[1-2]。据统计,约 20% 的慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者有发展为肝细胞癌变的可能,且在感染 HBV 30 年后肝癌发病率将显著增高^[3-4]。目前,甲胎蛋白检测是 HBV 相关性肝癌筛查、诊断以及治疗后监测中最常用的血清检测指标。然而,其灵敏度、假阴性率和假阳性率远不能令人满意^[5-6]。因此,迫切需要一种具有更高诊断效能的筛查工具以优化 HBV 相关性肝癌患者的诊断和预后评估^[7]。

miRNA (microRNA) 是一种小型非编码 RNA,其主要功能是通过识别同源序列干扰转录翻译等过程,在生物体中发挥着调控基因表达的作用。近年来,miRNA 在阿尔兹海默症^[8]、急性脑梗死^[9]、非小细胞肺癌^[10-11] 以及酒精性脂肪肝^[12] 等多种疾病的诊断方面展现出了很好的预测能力。在 HBV 相关性肝癌患者的外周血中,miR-122、miR-22、miR-146a、miR-888-5p 等 miRNA 的表达水平与正常人群具有较大差异,显示出了较好的应用前景^[13]。尽管现有研究^[14-15] 表明,miRNA 在 HBV 相关性肝癌的诊断上具有较高的价值,但是不同研究之间的诊断差异较大。

因此,本研究借助 Meta 分析的方法,对现有文献进行了筛选和综合分析,旨在客观评估 miRNA 作为潜在生物学标志物在筛查 HBV 相关性肝癌个体中的能力,为肝癌患者的临床管理和早期筛查提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 文献为 HBV 相关性肝癌的诊断准确性研究。

1.1.2 研究对象 试验组为 HBV 相关性肝癌患者,对照组为 CHB 和 (或) HBV 相关肝脏良性疾病患者^[16],研究对象的性别、年龄和种族不限。

1.1.3 诊断方法 在诊断中使用血液进行 miRNA 的检测,检测方法为 qPCR 或 RT-PCR,结合病理或影像学检查确诊^[17]。

1.1.4 结局指标 ①可以提取或计算出真阳性 (true positive, TP)、假阳性 (false positive, FP)、假阴性 (false negative, FN) 和真阴性 (true negative, TN) 的数据用于构建 2×2 的四格列联表;②文献中已提供灵敏度 (sensitivity, SEN)、特异性 (specificity, SPE)、曲线下面积 (area under curve, AUC)、阳性似然比 (positive

likelihood ratio, PLR)、阴性似然比 (negative likelihood ratio, NLR) 以及诊断比值比 (diagnostic odd ratio, DOR) 等。

1.2 排除标准 ①临床病例报道、文献综述、基础实验研究或会议报告;②重复文献和数据不完整的文献;③研究样本量少于 20 例;④样本来源于肝组织、尿液、细胞系或动物。

1.3 文献检索策略 计算机系统检索 PubMed、Web of Science、EMbase、the Cochrane Library、中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台 (WanFang Data)、维普数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM) 等数据库,检索时限设定为 2011 年 1 月 1 日—2022 年 6 月 31 日。文献检索过程中采用主题词与自由词相结合的检索方式;中文检索词包括: microRNA、miRNA、微小 RNA、微 RNA、乙型肝炎病毒、乙肝、肝癌、诊断、灵敏度、敏感度、特异度、ROC 曲线等;英文检索词包括: microRNA、miRNA、hepatitis B virus、HBV、hepatocellular carcinoma、diagnosis、sensitivity、specificity 以及 ROC curve 等。为避免重复和遗漏,对检索得到的参考文献进行校对和引文追溯。

1.4 资料提取及质量评价 由 2 名研究人员独立对文献进行查重、筛选和交叉核对,如出现分歧,则通过集体讨论解决或交由第 3 位研究者协助判断。文献筛选时首先阅读文题,在排除不相关文献后,进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。如有需要,通过邮件联系原作者获取缺漏信息。提取资料主要包括:第一作者、发表年份、样本来源、诊断标准、研究类型、样本量、miRNA 类型以及四格表数据、SEN、SPE 以及 AUC 等数据。由 2 名研究者根据诊断性试验研究质量评估量表 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies, QUADAS-2)^[18],对所有纳入文献的偏倚风险和外部真实性进行评价。

1.5 统计学分析 使用 RevMan v5.3 对纳入文献中的数据进行 meta 分析,将文献研究中的 SEN、SPE、DOR 及其 95%CI 等计数资料作为评估指标,并生成合并的综合受试者工作特征 (summary receiver operating characteristic, SROC)。若 SROC 曲线的散点呈手臂和肩膀样分布,表明阈值效应存在,仅绘制 SROC 曲线进行汇总分析;若异质性是由非阈值效应引起的,则采用 Q 检验评估研究间异质性, $I^2 < 50\%$ 或 $P > 0.10$ 时认为结果无统计学异质性并采用固定效应模型;反之则选择随机效应模型进行拟合,如存在异质性则通过亚组分析和回归分析以探讨异质性的来源。最后,绘制 Deek's 漏斗图以检测潜在的发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 通过计算机初步检索共得到 789 篇文献,其中 PubMed 检索得到 121 篇、Web of Science 检索得到 201 篇、Embase 检索得到 78 篇、the Cochrane Library 检索得到 34 篇、CNKI 检索得到 103 篇、WanFang Data 检索得到 86 篇、VIP 检索得到 28 篇、CBM 检索得到 63 篇,经过引文追溯补充文献 75 篇。经过筛选,最终纳入 10 篇文献,共包括 14 个诊断明确性研究,文献检索和筛选流程见图 1。

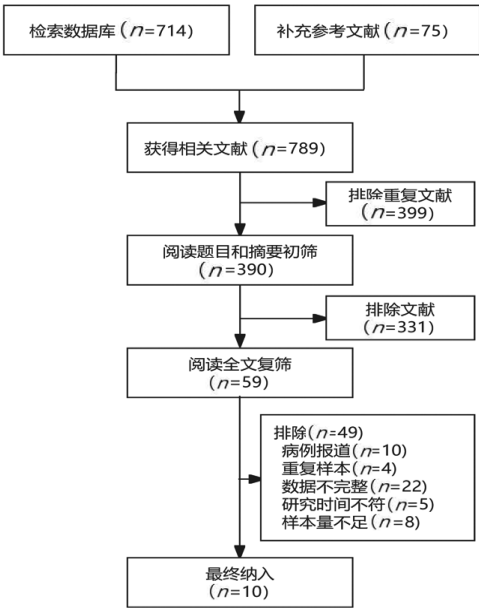


图 1 文献检索及筛选流程

2.2 文献特征分析 最终纳入 10 篇文献,研究涉及中国、印度、越南等国家,研究的发表时间为 2016—2022 年。共纳入研究对象 1 390 例,包括试验组 696 例和对照组 694 例。纳入文献的具体特征见表 1,纳入文献偏倚风险见表 2。

表 1 文献特征分析

文献	年份	地区	总例数(E/C)	来源	miRNA 类型	TP	FP	FN	TN
鲁大鹏 ^[19]	2022	安徽	75/32	血液	miR-7	61	3	14	29
吕金明 ^[20]	2020	山东	52/65	血液	miR-122	39	24	13	41
徐晓宏 ^[21]	2018	黑龙江	56/148	血液	miR-375	41	10	15	138
徐晓宏 ^[21]	2018	黑龙江	56/148	血液	miR-146a	42	11	14	137
陈珊珊 ^[22]	2016	湖北	64/56	血液	miR-205	48	8	16	48
管丽娜 ^[23]	2020	安徽	36/43	血液	miR-375, miR-146a, miR-21	33	5	3	38
李洪 ^{a[24]}	2021	海南	120/120	血液	miR-15b	114	6	6	114
李洪 ^{b[24]}	2021	海南	120/120	血液	miR-244	115	6	5	114
李洪 ^{c[24]}	2021	海南	120/120	血液	miR-501	113	8	7	112
殷焦 ^[25]	2019	湖北	90/90	血液	miR-200c	82	27	8	63
Ghosh ^{a[26]}	2020	印度	35/22	血液	miR-21	27	7	8	15
Ghosh ^{b[26]}	2020	印度	35/22	血液	miR-223	30	4	5	18
Quoc ^[27]	2018	越南	52/52	血液	miR-122	32	2	3	20
Li ^[28]	2020	山东	116/66	血液	miR-487b, miR-25b	46	5	6	47

注:E-实验组,C-对照组。

表 2 文献偏倚风险

文献	偏倚风险				适用性		
	a	b	c	d	e	f	g
鲁大鹏 ^[19]	UR	HR	UR	LR	HR	UR	UR
吕金明 ^[20]	HR	HR	UR	LR	UR	LR	UR
徐晓宏 ^[21]	UR	UR	LR	UR	HR	LR	UR
陈珊珊 ^[22]	LR	HR	UR	LR	LR	HR	UR
管丽娜 ^[23]	LR	HR	UR	UR	UR	HR	UR
李洪 ^[24]	UR	HR	UR	LR	LR	HR	UR
殷焦 ^[25]	UR	LR	HR	UR	UR	UR	UR
Ghosh ^{a[26]}	UR	HR	LR	UR	UR	HR	UR
Quoc ^[27]	LR	LR	HR	LR	LR	LR	UR
Li ^[28]	HR	UR	LR	UR	LR	HR	LR

注:LR-低风险,HR-高风险,UR-未定义风险;a-病例选择、b-待评价试验、c-诊断标准、d-病例流程和进展、e-病例选择、f-待评价试验、g-金标准。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 异质性检验 阈值效应分析结果见图 2,显示 SROC 曲线分布未呈现典型的“肩臂”分布,同时 Spearman 相关系数为-0.244($P>0.05$),提示异质性未由阈值效应引起。Cochran’s $Q=133.20, P<0.001$,提示纳入文献间存在显著的非阈值效应引起的异质性,采用随机效应模型进行合并。miRNA 对 HBV 相关性肝癌诊断的 SROC 曲线见图 2。

2.3.2 各效应量合并结果 采用 midas 命令^[29]进行 Meta 合并,14 项研究的合并结果显示,miRNA 对 HBV 相关性肝癌的诊断 SEN 合并为 0.87(95%CI:0.82~0.91),SPE 合并为 0.88(95%CI:0.83~0.92),PLR 合并为 7.50(95%CI:4.90~11.40),NLR 合并为 0.15(95%CI:0.10~0.21),DOR 合并为 51.00(95%CI:25.00~103.00),AUC 合并为 0.94(95%CI:0.91~0.96),SEN 和 SPE 合并结果的森林图见图 3。

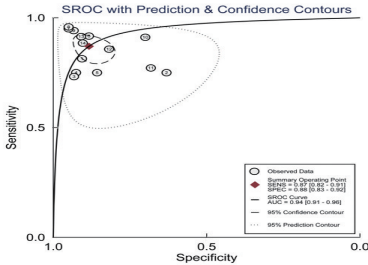


图 2 miRNA 对 HBV 相关性肝癌诊断的 SROC 曲线

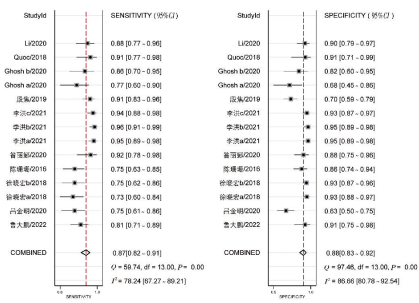


图 3 miRNA 诊断 HBV 相关性肝癌的 SEN 和 SPE 合并森林图

2.4 亚组分析结果 对发表国家、miRNA 类型以及样本量大小等因素进行亚组分析。结果显示：①miRNA对国内 HBV 相关性肝癌诊断的 SEN 高于国外($P<0.05$),而不同国家之间的 SPE 并未发现明显差别($P>0.05$);②使用单独/混合 miRNA 诊断 HBV 相关性肝癌在检验的 SEN 和 SPE 均未发现明显差别($P>0.05$);③相对于样本量较小的人群(<150 人),miRNA 在较大样本量(>150 人)的人群中具有更高的 SEN 和 SPE($P<0.05$),见表 3。

表 3 亚组分析结果

亚组	研究数	SEN	PSEN	SPE	PSPE
发表国家			0.01		0.06
国内	11	0.88(0.83~0.93)		0.88(0.83~0.94)	
国外	3	0.85(0.75~0.95)		0.88(0.79~0.97)	
miRNA 类型			0.05		0.22
单独	12	0.87(0.82~0.92)		0.87(0.82~0.93)	
混合	2	0.87(0.77~0.96)		0.92(0.84~0.99)	
样本量(例)			<0.01		0.02
≥ 150	7	0.90(0.84~0.95)		0.89(0.82~0.95)	
<150	7	0.85(0.79~0.91)		0.88(0.82~0.94)	

2.5 发表偏倚检测 通过 meta_pubbias (<https://cran.r-project.org/web/packages/PubBias/index.html>) 命令绘制 Deek's 漏斗图对发表偏倚情况进行检测,检验结果见图 4,显示 $P=0.14>0.05$ 。这提示未发现明显的发表偏倚。

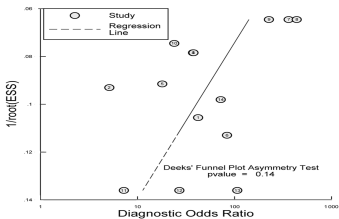


图 4 发表偏倚的 Deek's 漏斗图

3 讨论

目前,HBV 相关性肝癌患者的术后或肝移植后的 5 年无复发,生存率仍处于较低水平(约 32.5%^[30-31]),HBV 相关性肝癌的不良预后和高病死率在很大程度上归因于缺乏高敏感、高特异性、高效能的早期诊断方案^[32]。现有证据^[14-15]表明,基于 miRNA 的液体活检不仅具有筛查、预测早期 HBV 相关性肝癌的潜在效能,更能在微观水平上反映肿瘤患者的内在异质性,在肝癌患者的临床管理和疾病诊断中得到了重视和应用。

目前 miRNA 诊断 HBV 相关性肝癌的相关研究^[14-15]间结果差异较大,且目前尚缺乏对现有研究的系统评价。本次纳入 10 篇文献、共计 14 项研究的

Meta 分析结果显示,miRNA 诊断 HBV 相关性肝癌具有较好的 SEN、SPE 和 AUC,在 HBV 相关性肝癌患者的诊断中显示出较同类研究^[16] 更佳的诊断效能。同时,Meta 合并结果显示,miRNA 诊断 HBV 相关性肝癌的合并 DOR 高于 10,表明 miRNA 具有较高的 HBV 相关性肝癌诊断价值^[33]。亚组分析结果显示,miRNA 对国内 HBV 相关性肝癌诊断的 SEN 高于国外,同时相对于样本量较小的人群,miRNA 在较大样本量的人群中具有更高的 SEN 和 SPE,这一现象的出现可能与下列因素有关:①国内相关研究的诊断标准和评价体系较为一致,而印度、越南等地由于医疗资源、医疗政策、HBV 感染率、肝癌发生率等的差异,在 miRNA 对 HBV 相关性肝癌的诊断与评价中会引入多种因素引起的客观偏倚^[34];②随着样本量的增加,miRNA 对 HBV 相关性肝癌的诊断误差会逐渐降低,检测结果逐渐趋近于实际情况,调查结果的稳定性抵抗外界风险的能力显著提高。但是,本研究发现使用单独/混合 miRNA 诊断 HBV 相关性肝癌在检验的 SEN 和 SPE,均未发现差别,这与 Loureiro 等^[35]和王卫敏等^[36]的研究结果不一致,相关结论还需要进一步的研究加以确证。

本研究存在的局限性:①纳入研究多以确诊病例和医院的特定患者人群作为研究对象,可能存在人群的选择性偏倚;②不同地区的研究间存在较大的异质性,由于文献数量有限,难以对特定种类的 miRNA 诊断效能进行评价;③未能对肝癌患者的分期、淋巴结浸润、病程等因素进行单独的讨论。

综上所述,本研究通过 Meta 分析的方法,发现 miRNA 在 HBV 相关性肝癌的诊断中具有较高的灵敏度、特异度和准确率,适合作为 HBV 相关性肝癌早期诊断和筛查中有潜力的生物标志物。这一结论还需要更多数量、更高质量的研究加以验证。

参考文献

[1] 崔玉君,冯晓菲. 2010—2019 年鞍山市病毒性肝炎流行病学特征分析[J]. 实用预防医学, 2021,28(9):1136-1138.

[2] 沈敏,张竑,郑雅宁. 对乙肝病毒携带孕产妇实施信息-动机-行为技巧模型健康教育的效果[J]. 中国临床研究, 2021,34(4):568-572.

[3] 徐佰国,向慧玲,韩涛. 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗过程中发生肝癌的风险预测模型[J]. 临床肝胆病杂志, 2021,37(2):433-436.

[4] Li T,Yang Y,Zhou G,et al. Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: a review[J]. World J Gastroenterol, 2019,25(27):3527-3537.

[5] 张晓坤,司徒瑞儒. 甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体 3 比率、高尔基

- 体蛋白 73 联合检测在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 实用医学杂志, 2021,37(8):1068-1071.
- [6] Zhang C, Liu P, Zhang C. Hepatitis B virus X protein upregulates alpha-fetoprotein to promote hepatocellular carcinoma by targeting miR-1236 and miR-329[J]. J Cell Biochem, 2020,121(3):2489-2499.
- [7] 左林, 屈晓艳, 肖刚, 等. 256 层 CT 动态增强扫描联合血清甲胎蛋白异质体比率、高尔基体蛋白 73 对乙肝相关性肝细胞癌的诊断价值[J]. 延安大学学报, 2022,20(1):68-71.
- [8] 刘晶, 王雪黎, 韩旭. miRNA 对阿尔茨海默病诊断价值的 meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2022,22(5):537-543.
- [9] 冯艳, 祁亚伟, 袁丽品. 急性脑梗死患者外周血微小 RNA 的表达水平变化及其与炎症因子水平的相关性研究[J]. 卒中与神经疾病, 2022,29(3):236-239.
- [10] 王博, 张涛. miRNA-146b-5p 靶向调节 LAD-1 对非小细胞肺癌增殖和凋亡的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2022,7(16):8-12.
- [11] Jin X, Chen Y, Chen H, et al. Evaluation of tumor-derived exosomal miRNA as potential diagnostic biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer using next-generation sequencing[J]. Clin Cancer Res, 2017,23(17):5311-5319.
- [12] 谢菁, 周曼, 侯以林, 等. 巨细胞病毒感染对非酒精性脂肪性肝病血清 miRNA-9 和 miRNA-122a 水平及肝损伤的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2022,32(11):1678-1682.
- [13] Wong C, Tsang FH, Ng IO. Non-coding RNAs in hepatocellular carcinoma: molecular functions and pathological implications[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018,15(3):137-151.
- [14] 叶青, 赵敏, 冉紫晶, 等. miRNA-122 在慢性乙型肝炎患者循环血清中的水平表达及与病情程度的相关性分析[J]. 四川医学, 2021,42(6):585-590.
- [15] 王颖智, 刘华, 王文涓, 等. CHB 患者血清 miRNA-122 和 miRNA-155 检测的价值[J]. 检验医学, 2019,34(8):691-695.
- [16] 陈泰安, 杨发才, 何理, 等. 循环肿瘤 DNA 在乙肝病毒性肝细胞癌中诊断价值的 meta 分析[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2022,29(6):783-794.
- [17] 国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020,40(2):121-138.
- [18] 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.
- [19] 鲁大鹏, 王保龙. 血清 miRNAs 作为潜在肝癌诊断标志物的临床价值研究[J]. 临床输血与检验, 2022,24(3):343-348.
- [20] 吕金明, 李燕, 苏凤君. miRNA-122 联合肿瘤标志物在慢性乙型肝炎病毒感染肝硬化及早期肝癌诊断中的价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2020,30(19):2922-2926.
- [21] 徐晓宏, 高守宝, 王玥, 等. miRNA 表达与免疫细胞因子相关性在原发性肝癌早期诊断和预后中的作用[J]. 中国免疫学杂志, 2018,34(1):104-108.
- [22] 陈珊珊, 陈浩, 高珊珊, 等. 血浆 miR-205 在乙肝病毒相关肝脏疾病中的表达及其作为乙肝病毒所致肝细胞癌诊断标志物的价值[J]. 武汉大学学报(医学版), 2016,37(3):445-450.
- [23] 胥丽娜, 孙峰, 张永娟, 等. miR-375、miR-146a 及 miR-21 在慢性乙型病毒性肝炎、肝硬化及肝癌患者中表达及其对肝癌的诊断意义[J]. 中国老年学杂志, 2020,40(14):2972-2975.
- [24] 李洪, 冯雪晶, 秦维, 等. 血清外泌体 miR-15b、miR-224、miR-501 检测对乙型肝炎相关早期肝细胞癌的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021,42(17):2058-2061.
- [25] 殷焦, 陈庆, 李正平, 等. 老年原发性肝癌患者血清 miRNA-200c 水平及其与临床病理特征和预后的关系[J]. 中国老年学杂志, 2019,39(19):4697-4700.
- [26] Ghosh S, Bhowmik S, Majumdar S, et al. The exosome encapsulated microRNAs as circulating diagnostic marker for hepatocellular carcinoma with low alpha-fetoprotein[J]. Int J Cancer, 2020,147(10):2934-2947.
- [27] Quoc NB, Phuong N, Ngan TK, et al. Expression of plasma hsa-miR122 in HBV-related hepatocellular carcinoma (HCC) in vietnamese patients[J]. Microna, 2018,7(2):92-99.
- [28] Li X, Guo Y, Wang X, et al. Clinical significance of serum miR-487b in HBV-related hepatocellular carcinoma and its potential mechanism[J]. Infect Dis, 2021,53(7):546-554.
- [29] Falsiroli ML, Rafanelli M, Turolla A. Manual therapy and quality of life in people with headache: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Curr Pain Headache Rep, 2019,23(10):78.
- [30] 朱笑生, 刘文超. 原发性肝癌全球流行情况和危险因素的新进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018,26(14):2297-2301.
- [31] 袁琳. HBV 相关性肝癌术后肿瘤复发预测模型的建立及评估[D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [32] Cai J, Chen L, Zhang Z, et al. Genome-wide mapping of 5-hydroxymethylcytosines in circulating cell-free DNA as a non-invasive approach for early detection of hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2019,68(12):2195-2205.
- [33] Llamas-Álvarez AM, Tenza-Lozano EM, Latour-Pérez J. Diaphragm and lung ultrasound to predict weaning outcome: systematic review and meta-analysis[J]. Chest, 2017,152(6):1140-1150.
- [34] van den Berg F, Limani SW, Mnyandu N, et al. Advances with RNAi-based therapy for hepatitis B virus infection[J]. Viruses, 2020,12(8):851.
- [35] Loureiro D, Tout I, Narguet S, et al. miRNAs as potential biomarkers for viral hepatitis B and C[J]. Viruses, 2020,12(12):1440.
- [36] 王卫敏, 李长安, 郑辉, 等. HBV 相关肝脏纤维化患者血清 miRNA 差异表达谱的建立及分析[J]. 临床检验杂志, 2021,39(12):892-896.