

· 综述与 Meta 分析 ·

## 循环长链非编码 RNA-MALAT-1 检测在肺癌诊断中的综合效能评价

王秀珍<sup>1</sup>, 王丹<sup>2</sup>, 姜熙<sup>1</sup>, 韩春生<sup>3</sup>

<sup>1</sup>郑州市第一人民医院检验科, 河南 郑州 450004; <sup>2</sup>郑州大学第一附属医院骨科, 河南 郑州 450052; <sup>3</sup>郑州市第一人民医院肿瘤科, 河南 郑州 450004

**[摘要]** 目的: 系统性评价循环长链非编码 RNA(lncRNA)MALAT-1 在肺癌综合诊断中的价值。方法: 检索 PubMed、EMbase、EBSCO、CNKI、万方等数据库收集相关文献, 提取资料及评价纳入研究的文献质量; 通过双变量 Meta 分析模型合并诊断效应量, 绘制综合受试者工作特征(SROC)曲线; 采用敏感性分析、Meta 回归分析探讨异质性来源, 并通过 Deeks' 漏斗图评估发表偏倚。利用 Z 检验比较组间合并曲线下面积(AUC)的差异。结果: 共纳入符合标准的研究 5 项, 含 433 例肺癌患者和 384 例对照者。循环 MALAT-1 诊断肺癌的合并灵敏度为 0.71(95%CI:0.67~0.74), 特异度为 0.82(95%CI:0.79~0.84), AUC 为 0.89。基于病理类型的亚组分析显示, MALAT-1 检测非小细胞肺癌(NSCLC)整体合并的 AUC 为 0.91, 且在肺鳞癌中的诊断效能优于腺癌(AUC:0.93 vs. 0.84; Z=1.97, P < 0.05); 基于血清的 MALAT-1 检测综合诊断效能高于血浆(AUC:0.94 vs. 0.88; Z=8.96, P < 0.01); 按人群分析显示, MALAT-1 在黄种和白种人群中的效能无显著差异(AUC:0.89 vs. 0.82; Z=1.11, P > 0.05)。Deeks' 漏斗图分析提示研究间不存在发表偏倚(P=0.865)。结论: MALAT-1 在肺癌中具有较高的综合诊断效能, 可作为 NSCLC 尤其是肺鳞癌诊断较好的辅助指标之一。

**[关键词]** lncRNA; MALAT-1; 肺癌; 诊断; Meta 分析

**[中图分类号]** R734.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2019)04-619-06

**doi:**10.7655/NYDXBNS20190431

## The overall diagnostic efficacy of circulating long-noncoding RNA-MALAT-1 in lung cancer

Wang Xiuzhen<sup>1</sup>, Wang Dan<sup>2</sup>, Jiang Xi<sup>1</sup>, Han Chunsheng<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory, The Medical Group of Zhengzhou First People's Hospital, Zhengzhou 450004;

<sup>2</sup>Department of Osteology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052; <sup>3</sup>Department of Oncology, The Medical Group of Zhengzhou First People's Hospital, Zhengzhou 450004, China

**[Abstract]** **Objective:** This meta-analysis sought to assess the overall diagnostic efficacy of long-noncoding RNA (lncRNA)MALAT-1 in lung cancer. **Methods:** Relevant studies were searched and obtained through the online PubMed, EMbase, EBSCO, CNKI, and Wanfang databases. Data were extracted and study quality of the included studies was assessed. The pooled effect sizes were synthesized and the summary receiver operator characteristic (SROC) curve was plotted using a bivariate meta-analysis model. Sensitivity analysis and meta-regression test were undertaken to identify the potential causes of study heterogeneity. Publication bias was judged by Deeks' funnel plot asymmetry test. The Z test was used to analyze the difference among pooled AUC values. **Results:** Five studies comprised of 433 lung cancer patients and 384 paired controls were included. The SROC displayed that the pooled sensitivity, specificity, and area under curve (AUC) of MALAT-1 testing for diagnosing lung cancer were 0.71(95% CI:0.67-0.74), 0.82(95% CI:0.79-0.84), and 0.89, respectively. Stratified analyses based on pathological type showed that MALAT-1 testing yielded an AUC of 0.91 in identifying non-small-cell lung cancer(NSCLC), and the AUC was 0.93 in confirming lung squamous cell carcinoma, which was better than that in lung adenocarcinoma (AUC=0.84; Z=1.97, P < 0.05); moreover, serum-based MALAT-1 testing achieved an efficacy better than plasma-based analysis(AUC:0.94 vs. 0.88; Z=8.96, P < 0.01). Study based on ethnicity showed that MALAT-1 harbored an AUC of 0.89 in Asian-based analysis, which was equal to that in Caucasian-based analysis(AUC=0.82; Z=1.11, P > 0.05). Deeks' funnel plot asymmetry test manifested no clear publication bias among studies(P=0.865). **Conclusion:** Circulating MALAT-1 testing reveals promising diagnostic efficacy in identification of lung cancer and therefore might be popularized as auxiliary biomarkers

for NSCLC, especially for lung squamous cell carcinoma detection.

[Key words] lncRNA; MALAT-1; lung cancer; diagnosis; meta-analysis

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(04): 619-624]

2016年中国癌症统计显示,肺癌在国内男性中发病率和死亡率均居所有肿瘤首位,在女性中发病率居第2位,死亡率居第1位<sup>[1]</sup>。早期诊断是提高肺癌患者预后的重要手段之一,但临床仍缺少敏感特异的标志物。哺乳动物转移相关肺腺癌转录因子1 (metastasis associated in lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT-1)属于长链非编码RNA(long-non-coding RNA, lncRNA)家族。近年研究显示, MALAT-1在肺癌的临床诊断中具有潜在的应用价值,提示其可作为肺癌诊断的指标之一<sup>[2-6]</sup>。尽管如此,由于单项研究样本量小等局限性,研究结果间存在较大差异, MALAT-1在临床中的应用价值还未得到广泛关注。本研究拟通过综合定量的Meta分析,系统性评价循环MALAT-1在肺癌中的综合诊断效能,为后期进一步研究MALAT-1及开发新型肿瘤标志物提供循证医学参考。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

本项Meta分析按“系统评价和荟萃分析优先报告的条目”(PRISMA声明, 2009版)规范报告<sup>[7]</sup>。系统性检索PubMed、EMbase、EBSCO、CNKI、万方和维普数据库中的相关中英文文献,时限为各数据库建库至2017年10月。主要检索词包括:“肺癌/小细胞肺癌/非小细胞肺癌/肺肿瘤/lung carcinoma/lung cancer/lung tumor/lung neoplasm/malignant neoplasm of lung/non-small cell lung cancer/NSCLC/small cell lung cancer/SCLC”、“转移相关肺腺癌转录因子1/metastasis associated in lung adenocarcinoma transcript 1/MALAT 1/MALAT-1/lncRNA MALAT 1/lncRNA MALAT-1”、“诊断/灵敏度/特异度/AUC/ROC/曲线下面积/sensitivity/specificity/diagnosis/AUC/area under curve”等。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 研究的纳入与排除

纳入标准:①研究内容关于循环(血清、血浆或全血)MALAT-1在肺癌中诊断的应用或评价;②研究需提供足够的诊断指标满足资料提取和统计分析;③研究中对照组的类型明确,为健康体检者或肺部良性疾病。排除标准:①研究的对照组类型界

定不明确或对照例数未知;②提取的数据不能满足生成2×2四格表;③基础性或动物实验研究、临床预后相关研究、Meta分析、综述、读者来信、会议摘要等。

#### 1.2.2 数据提取和文献质量评价

资料提取由2位作者按纳入标准独立完成。提取内容主要包括:论文作者、发表日期、研究人群、病例数、对照例数及类型、样本类型、检测方法、灵敏度、特异度、曲线下面积(AUC)、Cut-off值等。2位作者通过“诊断性研究的质量表(QUADAS) II”评价纳入研究的质量<sup>[8]</sup>,该评价体系共含有7个条目,每个条目可评价为“低风险(1分)”,“高风险(0分)”或“不明确(0分)”。资料提取和文献质量评价中存在的分歧或不一致意见通过共同讨论解决。

#### 1.3 统计学方法

通过Meta-disc14.0软件进行统计量的合并,包括灵敏度、特异度、诊断的优势比、阳性似然比、阴性似然比、综合受试者工作特征(SROC)曲线及AUC。通过Meta-disc 14.0中的Spearman相关数评价阈值效应引起的异质性, $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义;通过Cochran' Q检验和I<sup>2</sup>检验评估非阈值效应,显著差异设定为 $P \leq 0.01$ 或 $I^2 > 50\%$ <sup>[9]</sup>。研究间存在显著异质性时,选用随机效应模型合并统计量。通过STATA12.0软件进行敏感性分析和Meta回归分析,探讨研究间异质性产生的因素<sup>[10]</sup>。采用Deek's漏斗图检验评估论文发表偏移,亚组分析中,利用Z检验比较组间合并AUC的差异, $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果和研究特征

如图1所示,通过系统性检索在线数据库,排除重复文献后共得到406篇文章。根据纳入和排除标准,最终纳入5篇文献(含有20个独立组间研究)<sup>[2-6]</sup>。纳入的5项研究发表于2015—2017年,共包括433例肺癌患者,384例对照者,均以病理学检查为金标准;样本类型包括血清<sup>[2,4]</sup>、血浆<sup>[3,6]</sup>和全血<sup>[5]</sup>;循环MALAT-1在肺癌患者中的表达水平高于健康对照者或非癌对照者,所有研究MALAT-1的检测方法均为逆转录荧光定量PCR(RT-qPCR),内参照基

因包括 GAPDH<sup>[3-6]</sup>、 $\beta$ -actin<sup>[2]</sup>、HPRT1<sup>[6]</sup>和 RPLP0<sup>[6]</sup>。

## 2.2 质量评价和异质性分析

通过 QUADAS II 量表对纳入 5 项研究的质量进行评价,结果如图 2 和表 1 所示:所有 5 篇文献存在的偏移及风险整体较低,各项研究累计评估分值均高于 4 分,提示纳入研究的质量较可靠。异质性检验结果显示,整体合并效应量的 Spearman 相关系数  $P < 0.001$ ,提示研究存在由阈值效应引起的异质性。同时, Cochran'  $Q$  和  $I^2$  检验显示,整体合并效应量的  $P < 0.001$ ,  $I^2 = 58.7\%$ ,提示研究存在非阈值效应引起的异质性。亚组分析结果的异质性分析见表 2,研究间的异质性主要来源于阈值效应。

## 2.3 合并诊断效能

循环 MALAT-1 表达水平检测(高 vs. 低)区分肺癌和健康对照/非肿瘤对照的灵敏度为 0.71(95%CI: 0.67~0.74),特异度为 0.82(95%CI: 0.79~0.84),对应 SROC 的 AUC 为 0.89(图 3);同时,合并的阳性似然比为 5.70(95%CI: 3.55~9.15),阴性似然比为 0.39(95%CI: 0.32~0.48),诊断的优势比为 21.57(95%

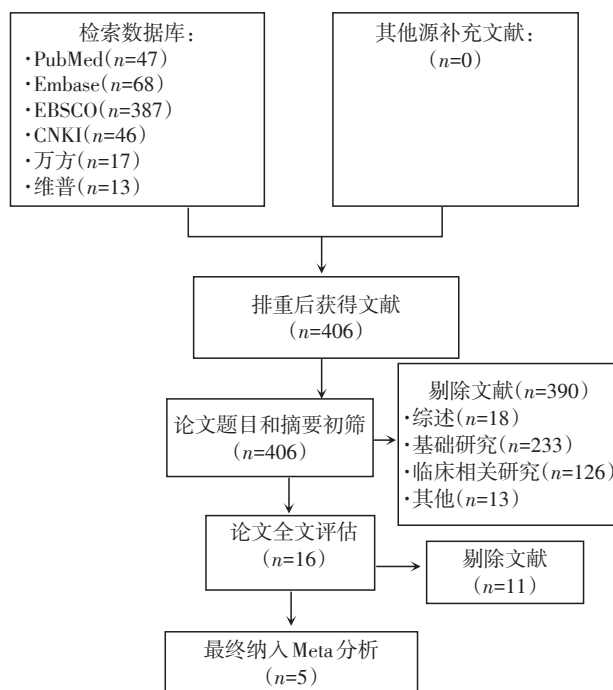


图 1 文献的纳入和排除流程

Figure 1 Flow diagram of study selection and exclusion

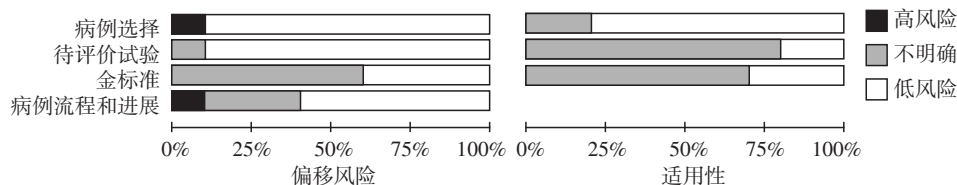


图 2 纳入文献的 QUADAS II 质量评价

Figure 2 Study quality assessed by the QUADAS II checklist

CI: 12.53~37.15)。

## 2.4 亚组分析

因研究整体的异质性较大,故进一步进行亚组分析。表 2 中结果显示, MALAT-1 在 NSCLC 中整体合并的 AUC 为 0.91,其中,在肺鳞癌中的诊断 AUC 优于腺癌(0.93 vs. 0.84;  $Z = 1.97$ ,  $P < 0.05$ );此外,基于血清的 MALAT-1 检测合并的灵敏度为 0.94(95%CI: 0.90~0.97),阴性似然比为 0.12(95%CI: 0.05~0.29),诊断的优势比为 39.24(95%CI: 6.82~225.72), AUC=0.94, AUC 优于血浆( $Z = 8.96$ ,  $P < 0.01$ );按种族人群的 Meta 分析显示,循环 MALAT-1 在黄种人群肺癌中诊断的 AUC 值高于白种人群(0.89 vs. 0.82),但  $Z$  检验分析显示二者 AUC 无显著性差异( $Z = 1.11$ ,  $P > 0.05$ )。

## 2.5 灵敏度分析和 Meta 回归分析

图 4 灵敏度分析显示,所有纳入研究分布均在允许限范围内,提示研究间的同质性较好,结果较

稳定可靠。Meta 回归分析进一步对标本类型、病例数和对照者数、参考基因、Cut-off 值设定、研究质量等因素进行分析,结果发现上述因素中,研究间不同的参考基因( $P = 0.009$ )和 Cut-off 值设定( $P = 0.015$ )可能是研究间异质性产生的重要因素(表 3)。

## 2.6 发表偏倚

Deeks' 漏斗图分析的斜率对应  $P$  值为 0.865,且研究呈对称分布,其说明研究间不存在发表偏倚(图 5)。

## 3 讨论

肺癌目前已经成为全球第一的“癌症杀手”,其发病率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。研究显示,早期接受手术切除治疗的肺癌患者较晚期患者可获得更好的预后<sup>[11]</sup>。早期诊断对肺癌的治疗至关重要,但临床仍缺少高灵敏度和特异度的诊断指标。需要发展新的早期诊断方法,以提高肺癌患者的生存率。

表1 纳入文献的资料特征

Table 1 Main features of the included studies for lncRNA-MALAT1 in diagnosing lung cancer

参考文献	发表日期	国家	样本例数		病理分型	对照组来源	TP	FP	FN	TN	Cut-off 值	QUADAS II 得分
			病例组	对照组								
石婷等 <sup>[2]</sup>	2016	中国	60	92	NSCLC	非癌对照	53	5	8	87	0.62	4
Guo等 <sup>[5]</sup>	2015	中国	88	100	肺癌	健康对照	72	22	29	43	10.344	5
Weber等 <sup>[6]</sup>	2015	德国	45	25	NSCLC	非癌对照	21	0	24	25	最大约登指数	6
							25	1	20	24	NSCLC: -0.41	
							25	2	20	23	肺腺癌: -1.44	
							25	1	20	24	肺鳞癌: -0.41	
							8	0	13	25		
			21	25	腺癌	10	1	11	24			
						10	2	11	23			
						17	9	4	16			
						13	0	11	25			
						15	1	9	24			
24	25	鳞癌	15	2	9	23						
			15	1	9	24						
			15	1	9	24						
			15	2	9	23						
			15	1	9	24						
文智能等 <sup>[3]</sup>	2016	中国	84	60	肺癌(总)	健康对照	49	11	35	49	0.03	5
			24	60	小细胞肺癌	23	4	1	56			
			34	60	腺癌	26	10	8	50			
			26	60	鳞癌	24	11	2	49			
Peng等 <sup>[4]</sup>	2016	中国	36	36	NSCLC	健康对照	32	17	4	19	1.096	5
			120	71	NSCLC	119	46	1	25	2.084		

TP: 真阳性数; FP: 假阳性数; FN: 假阴性数; TN: 真阴性数; MALAT1: 转移相关肺腺癌转录因子1; QUADAS: 诊断性研究的质量表; NSCLC: 非小细胞肺癌。

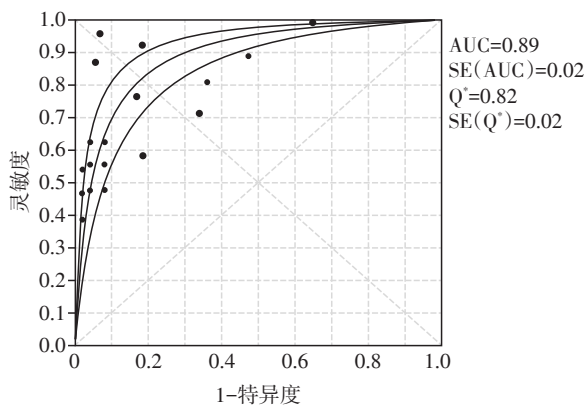


图3 循环lncRNA-MALAT-1用于肺癌诊断的SROC曲线及合并AUC

Figure 3 The SROC curve and AUC of circulating lncRNA-MALAT-1 in confirming lung cancer

lncRNA 属于非编码 RNA 家族的主要类型之一。近年来,多项研究发现异常表达的 lncRNA-MALAT-1 分子可作为肺癌诊断的潜在指标之一<sup>[2-6]</sup>。目前已有多项关于 MALAT-1 在肿瘤预后中的 Meta 分析研究,证实了其在监测多种恶性肿瘤中预后的

重要价值<sup>[13-15]</sup>。然而,目前尚缺乏 MALAT-1 在肿瘤诊断中的循证医学证据。本研究对循环血中 MALAT-1 在肺癌中的综合诊断效能进行了系统性荟萃分析评价,结果显示循环 MALAT-1 在诊断肺癌与非癌对照的特异度可达 0.82,诊断的 AUC 达 0.89,表明循环 MALAT-1 检测对肺癌具有较高的诊断价值,尤其在特异度方面是一个很好的阴性排除实验指标。此外,诊断的比值比(OR,即真阳性与假阳性之比)也是评价检验效能的一项重要指标,在取值 > 1 时,其值越大说明该诊断试验的判别效果较好<sup>[12]</sup>。本研究中,整体合并的 DOR 数值较大(21.57),提示循环 MALAT-1 检测对肺癌整体的诊断效能较高。另外,合并的阳性似然比提示肺癌患者 MALAT-1 表达阳性的概率约为对照组的 6 倍,进一步体现了循环 MALAT-1 分析在肺癌诊断中的潜在应用价值。综上所述,本研究提示循环 MALAT-1 也可作为肺癌诊断的重要辅助标志物之一。

本研究通过亚组分析结果发现, MALAT-1 在 NSCLC 中合并的 AUC 高于 0.90,尤其在肺鳞癌中诊

表2 循环MALAT-1用于肺癌诊断的亚组分析结果

Table 2 Subgroup study of lncRNA-MALAT for lung cancer detection

分析类型	灵敏度(95%CI)	特异度(95%CI)	阳性似然比(95%CI)	阴性似然比(95%CI)	诊断优势比(95%CI)	AUC	Spearman 相关系数/P值	Chi <sup>2</sup> (P值) I <sup>2</sup> (%)
病理分型								
肺鳞癌	0.67(0.58~0.75)	0.91(0.85~0.95)	7.52(3.90~14.50)	0.38(0.28~0.53)	36.99(15.41~88.76)	0.93	0.918/0.028	0.921/0.0
肺腺癌	0.60(0.51~0.69)	0.86(0.80~0.91)	4.35(3.24~8.45)	0.49(0.36~0.67)	13.31(6.72~26.36)	0.84	0.975/0.005	0.837/0.0
NSCLC	0.76(0.71~0.80)	0.76(0.71~0.81)	5.97(2.23~15.99)	0.32(0.20~0.53)	31.20(13.32~73.08)	0.91	0.898/0.006	0.113/41.7
样本类型								
血浆	0.61(0.56~0.65)	0.90(0.87~0.92)	6.42(4.27~9.65)	0.46(0.39~0.54)	19.68(11.95~32.41)	0.88	0.661/0.005	0.166/25.6
血清	0.94(0.90~0.97)	0.66(0.59~0.72)	3.25(1.17~9.05)	0.12(0.05~0.29)	39.24(6.82~225.72)	0.94	1.000/0.001	0.011/77.9
人群								
黄种人	0.82(0.78~0.85)	0.75(0.71~0.79)	3.88(2.23~6.73)	0.20(0.11~0.37)	23.93(9.04~63.33)	0.90	0.180/0.670	<0.001/82.3
白种人	0.55(0.50~0.60)	0.93(0.90~0.96)	9.00(4.45~18.19)	0.49(0.44~0.55)	19.23(10.92~33.88)	0.82	0.621/0.031	0.936/0.0

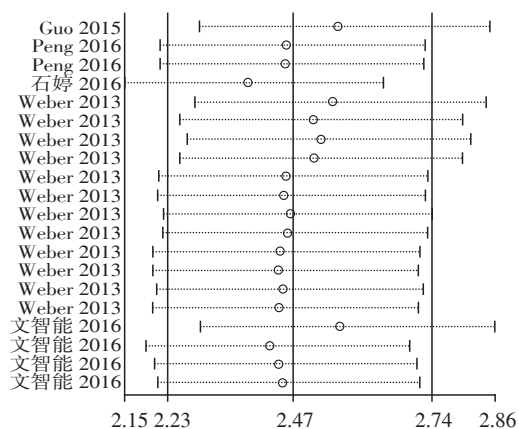


图4 循环lncRNA-MALAT-1用于肺癌诊断的敏感性分析结果

Figure 4 Outlier detection analysis of the overall pooled studies for circulating lncRNA - MALAT - 1 in confirming lung cancer

表3 单因素Meta回归分析探讨引起异质性的因素  
Table 3 Potential sources of study heterogeneity assessed by univariate meta-regression

变量	标准误(S.E.)	P值	合并比值比	95% CI
样本类型	1.101	0.919	1.12	0.10~12.08
病例组例数	0.999	0.106	0.18	0.02~1.50
对照组例数	0.917	0.916	1.10	0.16~7.58
参考基因	0.342	0.009	2.74	1.33~5.63
研究人群	2.383	0.638	3.14	0.02~521.18
Cut-off值设定	0.413	0.015	0.53	0.22~1.28
研究质量	0.561	0.323	1.77	0.54~5.75

断的AUC达到0.93,整体诊断效能优于腺癌,表明循环MALAT-1检测可作为NSCLC尤其是肺鳞癌诊断的较好指标。另外,我们通过分析不同的样本类

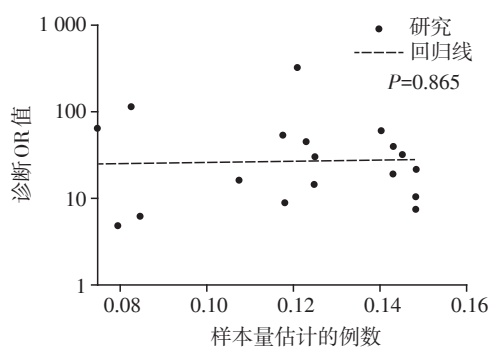


图5 Deeks'漏斗图检验评估研究间的发表偏倚

Figure 5 Publication bias assessed by Deeks' funnel plot asymmetry test

型发现,以血清为检测基质的整体诊断效能高于血浆,这提示血清可作为MALAT-1检测的较合适的样本类型。然而,采用血浆检测的特异度明显高于血清,但采用血清检测的灵敏度远高于血浆,可见在检测的灵敏度和特异度方面二者各有优劣。已有循证医学数据证实,肿瘤中lncRNA水平及诊断效能存在一定的检测基质和种族人群差异,进一步支持了本研究的结论<sup>[10,16]</sup>。例如,Cui等<sup>[10]</sup>的Meta分析研究显示,基于血浆的lncRNA表达谱诊断价值明显优于组织。此外,本研究基于不同人群的亚组分析结果显示,MALAT-1在黄种人群肺癌中诊断的AUC高于白种人群,与Yang等<sup>[16]</sup>关于lncRNA表达谱在NSCLC中的研究结果一致。尽管如此,因亚组分析纳入的研究样本量较少,该结论有待于进一步被更大样本的研究证实。

异质性的产生是Meta分析过程中的主要问题之一,其来源主要包括阈值效应和非阈值效应<sup>[17]</sup>。因Meta分析过程中不同的研究由于样本含量不同,

样本内的各观察单位可能存在差异;另外,即使研究间干预措施和其他情况相同,研究对象来自总体的情况以及偏倚的控制等方面也会存在差异<sup>[18]</sup>。因此异质性评价是Meta分析过程中的重要环节。在诊断实验中,阈值效应是引起研究间异质性的主要因素,其可由设置的不同界值或Cut-off值引起<sup>[17]</sup>。本研究中Spearman相关系数分析显示,整体合并统计量及亚组分析中产生的异质性主要来源于阈值效应。本研究纳入的5项研究中用于检测MALAT-1的Cut-off值均不相同,推测可能是导致异质性产生的主要原因之一。除阈值效应因素之外,非阈值效应包括人群、实验条件、实验标准等也是引起研究间异质性的主要因素<sup>[17]</sup>。本研究纳入的研究人群不同(包含白种人和黄种人,且伴随疾病情况未知),研究间实验条件等也存在差异。本研究通过单因素Meta回归分析进一步证实了不同Cut-off值设定、不同参考基因均是引起研究异质性的主要因素。另一方面,Cochran'Q和I<sup>2</sup>检验显示本研究整体合并的效应量及大部分亚组分析中不存在由非阈值引起的异质性,同时敏感性分析未检测到离群研究,提示研究间结果的同质性较好,研究结论整体相对稳定可靠。

总之,本研究提示循环MALAT-1的表达检测对肺癌的诊断有很高的应用价值,可作为肺癌尤其是肺鳞癌临床诊断的较好辅助指标。然而,本研究仍存在诸多不足之处,包括纳入样本例数较少及研究的异质性较大等,在一定程度上降低了研究结论的准确性。后期有必要对循环MALAT-1在肺癌诊断中的应用作更大样本的研究。

[参考文献]

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132
- [2] 石 婷,高 戈,曹颖丽,等. 非小细胞肺癌患者血清中MALAT1表达水平及其临床意义[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(2): 114-117
- [3] 文智能,李 霞. 血浆长链非编码RNA转移相关肺腺癌转录因子1对肺癌临床诊断价值[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(12): 2154-2158
- [4] Peng H, Wang J, Li J, et al. A circulating non-coding RNA panel as an early detection predictor of non-small cell lung cancer[J]. Life Sci, 2016, 151: 235-242
- [5] Guo F, Yu F, Wang J, et al. Expression of MALAT1 in the peripheral whole blood of patients with lung cancer [J]. Biomed Rep, 2015, 3(3): 309-312
- [6] Weber DG, Johnen G, Casjens S, et al. Evaluation of long noncoding RNA MALAT1 as a candidate blood-based biomarker for the diagnosis of non-small cell lung cancer [J]. BMC Res Notes, 2013, 6: 518
- [7] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement [J]. J Clin Epidemiol, 2009, 62(10): 1006-1012
- [8] 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
- [9] Cao FF, Yu S, Jiang ZY, et al. Diagnostic accuracy of Golgi protein 73 in primary hepatic carcinoma using ELISA: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Lab, 2014, 60(4): 587-597
- [10] Cui Z, Chen Y, Xiao Z, et al. Long noncoding RNAs as auxiliary biomarkers for gastric cancer screening: A pooled analysis of individual studies [J]. Oncotarget, 2016, 7(18): 25791-25800
- [11] Van Schil PE, Berzenji L, Yogeswaran SK, et al. Surgical management of stage III A non-small cell lung cancer [J]. Front Oncol, 2017, 7: 249
- [12] Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, et al. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance [J]. J Clin Epidemiol, 2003, 56: 1129-1135
- [13] Wang Y, Xue D, Li Y, et al. The long noncoding RNA MALAT-1 is a novel biomarker in various cancers: a meta-analysis based on the GEO database and literature [J]. J Cancer, 2016, 7(8): 991-1001
- [14] Tang R, Jiang M, Liang L, et al. Long noncoding RNA MALAT-1 can predict poor prognosis: a meta-analysis [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 302-309
- [15] Zhu L, Liu J, Ma S, et al. Long noncoding RNA MALAT-1 can predict metastasis and a poor prognosis: a meta-analysis [J]. Pathol Oncol Res, 2015, 21(4): 1259-1264
- [16] 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
- [17] 张天嵩, 钟文昭. Meta-DiSc 软件在诊断试验Meta分析中的应用 [J]. 循证医学, 2008, 8(2): 97-100, 108
- [18] 魏丽娟, 董惠娟. Meta分析中异质性的识别与处理 [J]. 第二军医大学学报, 2006, 27(4): 449-450

[收稿日期] 2017-11-22