

# 环状 RNA 在胃癌诊断及预后中作用的 meta 分析

刘云,张曼玲,彭洪骄,时昭红<sup>△</sup>

(湖北中医药大学,武汉 430065)

**[摘要]** **目的** 通过 meta 分析探讨环状 RNA(circRNA)对胃癌诊断及预后判断的价值。**方法** 检索 PubMed,Embase 和 Web of science(WOS)等数据库,搜索有关 circRNA 与胃癌预后及诊断的研究,检索时限均为建库至 2019 年 6 月。由 3 名研究者独立筛选文献,提取临床病理特征、诊断效能、总生存期(OS)等相关数据,并评价纳入研究的偏移风险,采用 Stata14.0 进行 meta 分析。**结果** 共纳入 35 篇文献,其中 21 篇文献进行临床病理特征分析,19 篇文献进行预后分析,21 篇文献进行诊断分析。Meta 分析结果显示,高表达促癌 circRNA 与更差的临床病理特征(分化程度:OR=1.34,95%CI:1.16~1.55;TNM 分期:OR=1.65,95%CI:1.41~1.92;淋巴结转移:OR=1.45,95%CI:1.27~1.65;肿瘤大小:OR=1.31,95%CI:1.21~1.53)及更差的 OS 相关(HR=2.18,95%CI:1.74~2.71),高表达抑癌 circRNA 与较好的临床病理特征(分化程度:OR=0.75,95%CI:0.65~0.87;TNM 分期:OR=0.69,95%CI:0.59~0.81;淋巴结转移:OR=0.77,95%CI:0.68~0.87;肿瘤大小:OR=0.78,95%CI:0.65~0.94)及较好的 OS 相关(HR=0.37,95%CI:0.29~0.48);汇总后的灵敏度为 0.72(95%CI:0.67~0.77),特异度为 0.76(95%CI:0.68~0.82),汇总受试者工作特征(SROC)曲线下面积(AUC)为 0.80(95%CI:0.76~0.83)。**结论** circRNA 对胃癌患者预后判断及诊断效能均有一定价值,但仍需要更多高质量的临床研究进一步证实。

**[关键词]** 胃肿瘤;环状 RNAs;早期诊断;预后;meta 分析

**[中图法分类号]** R735.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2020)14-2396-08

## Prognostic and diagnostic significance of circRNAs expression in gastric cancer patients: a meta-analysis

LIU Yun, ZHANG Manling, PENG Hongjiao, SHI Zhaohong<sup>△</sup>

(Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430065, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the value of circular RNA (circRNA) in the diagnosis and prognosis of gastric cancer through meta analysis. **Methods** Retrieved from PubMed, EMbase and Web of Science (WOS), all eligible studies about the association between circRNA and prognosis or diagnosis in gastric cancer published from the time of establishment of database to April 2019 were included. Three researchers independently screened the included studies, extracted clinical pathological characteristics, diagnostic efficacy, overall survival (OS) and other relevant data, and evaluated the risk of deviation of the included studies. The Stata14.0 software was used for meta-analysis. **Results** A total of 35 relevant studies were eligible, including 21 on clinicopathological features, 19 on prognosis, and 21 on diagnosis. The meta-analysis results showed that high expression of oncogenic circRNA was correlated with worse clinicopathological characteristics (degree of differentiation: OR=1.34, 95%CI: 1.16-1.55; TNM staging: OR=1.65, 95%CI: 1.41-1.92; lymph node metastasis: OR=1.45, 95%CI: 1.27-1.65; tumor size: OR=1.31, 95%CI: 1.21-1.53) and worse OS (HR=2.18, 95%CI: 1.74-2.71), and high expression of antineoplastic circRNA was correlated with better clinicopathological characteristics (degree of differentiation: OR=0.75, 95%CI: 0.65-0.87; TNM staging: OR=0.69, 95%CI: 0.59-0.81; lymph node metastasis: OR=0.77, 95%CI: 0.68-0.87; tumor size: OR=0.78, 95%CI: 0.65-0.94) and better OS (HR=0.37, 95%CI: 0.29-0.48). The aggregated sensitivity was 0.72 (95%CI: 0.67-0.77), the specificity was 0.76 (95%CI: 0.68-0.82), and the area under the summary receiver operating characteristic (SROC) curve (AUC) was 0.80 (95%CI: 0.76-0.83). **Conclusion** The circRNA has a certain value in the prognostic judgment and diagnostic efficacy of gastric cancer patients, but it still needs more high-quality clinical researches for further verification.

**[Key words]** stomach neoplasms; circular RNAs; early diagnosis; prognosis; meta-analysis

胃癌是世界上严重的恶性肿瘤之一,在所有癌症中其发病率及病死率分别为第 5 和第 3 位<sup>[1]</sup>。但是,胃癌发病率和病死率在世界范围内存在差异<sup>[2]</sup>。所有胃癌病例中有一半以上发生在东亚、欧洲中部和东部、中南美洲,尤其是在日本和中国有着较高的发病率。胃癌起病隐匿,发现胃癌时通常已进入晚期,早期诊断及手术根治性切除可能性低,术后 5 年生存率多不足 25%<sup>[3]</sup>。尽管现在临床上糖类抗原 199 (CA199)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 724(CA724)等肿瘤标志物已被广泛使用,但其特异度及灵敏度均不理想,且无法为预后做出指导<sup>[4]</sup>。因此,亟须一种新的分子生物标记物用于更好地诊断胃癌及判断预后。随着近几年环状 RNA(circRNA)的研究不断增加,许多研究揭示 circRNA 在胃癌诊断及判断预后方面的具有较好的应用前景。circRNA 是一类特殊的内源性非编码 RNA,主要通过外显子的套索环化方式或内含子的配对环化方式形成<sup>[5]</sup>。近年来,随着高通量测序技术和实验技术的发展和完善,circRNA 在人、动物、植物细胞中的研究不断深入<sup>[6]</sup>。许多研究表明,circRNA 可以作为微 RNA(miRNA)的分子海绵,起到调控基因表达,调控增殖、迁移、侵袭等多种生物学过程的作用。另有研究发现,circRNAs 在多种类型的癌细胞系、肿瘤组织和患者血清标本中表达失调,并与临床病理结果相关,提示 circRNAs 可能是肿瘤进展中的生物标志物<sup>[7]</sup>。因此,circRNA 可能成为胃癌新的生物标志物。鉴于缺乏对 circRNA 在胃癌运用中的系统评价,本研究进行了系统回顾和荟萃分析以评估 circRNA 与胃癌诊断及预后的联系,旨在阐明 circRNA 作为诊断胃癌生物标志物及判断预后的可能性,为临床决策提供帮助。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

对 PubMed、EMbase、Web of Science 数据库进行检索,检索时间为建库至 2019 年 6 月。检索策略采用主题词与自由词相结合的方式,英文数据库检索式:“circRNA”或“circular RNA”且“Stomach Neoplasm”或“Gastric Neoplasm”或“Gastric Cancer”或“Stomach Cancer”或“GC”。

### 1.2 纳入与排除标准

#### 1.2.1 文献纳入标准

(1)有关 circRNA 表达的病例对照研究或队列研究;(2)患者被确诊为胃癌;(3)文献内容包括 circRNA 的表达、基础临床病理参数、预后参数及诊断参数等。

#### 1.2.2 文献排除标准

(1)与胃癌或 circRNA 无关;(2)数据重复发表;(3)动物实验、会议摘要、病例报道及综述;(4)无可提取数据;(5)非英语文献。

### 1.3 数据提取

3 名评阅人评估所有录入文献,并独立对数据进行分析。此外,第 4 名评阅人在出现数据矛盾时解决

分歧。数据提取内容:(1)纳入研究的基本特征,包括第一作者、发表年份、发表国家、研究人群来源、circRNA 名称、病例数、检测方法;(2)从文中直接提取或运用 Engauge Digitizer 4.1 软件从生存曲线上获取所需数据,通过计算获得总生存期(OS)的危险比(HR),用于预后分析;(3)在诊断分析中,收集灵敏度、特异度和受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC);(4)临床病理资料,包括年龄、性别、肿瘤大小、TNM 分期、分化、淋巴转移等。

### 1.4 质量评价

文献质量评价根据纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)进行评估,如评分大于或等于 7 分研究被认为是高质量文献。本研究符合系统审查和 meta 分析声明(PRISMA)的首选报告项目。

### 1.5 统计学处理

所有统计分析均使用 Stata14.0 统计软件进行。合并优势比(OR)和 95% 置信区间(95% CI)用于评估临床病理特征,以及灵敏度、特异度,HR 用于评估 OS。使用  $\chi^2$  和  $I^2$  统计量评估研究之间的异质性。如果  $I^2 < 50\%$ ,则认为不存在显著的异质性。当存在显著的异质性时,采用随机效应模型,否则使用固定效应模型。在本研究中,采用随机效应模型量化合并的灵敏度、特异度、诊断优势比(DOR)、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR)和 AUC,并计算相应的 95% CI。进一步进行敏感性分析,以检测结果的稳定性和潜在的异质性来源。采用漏斗图、Deeks' 图检测发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索流程及结果

文献检索过程见图 1。共检索相关文献 314 篇,通过阅读全文与摘要,依据本研究的纳入和排除标准,最终筛选出 35 篇文献<sup>[8-42]</sup>进行 meta 分析,其中 19 篇文献可用于预后 meta 分析,21 篇文献用于诊断 meta 分析,21 篇文献用于临床病理特征 meta 分析,共纳入 1 660 例研究对象。

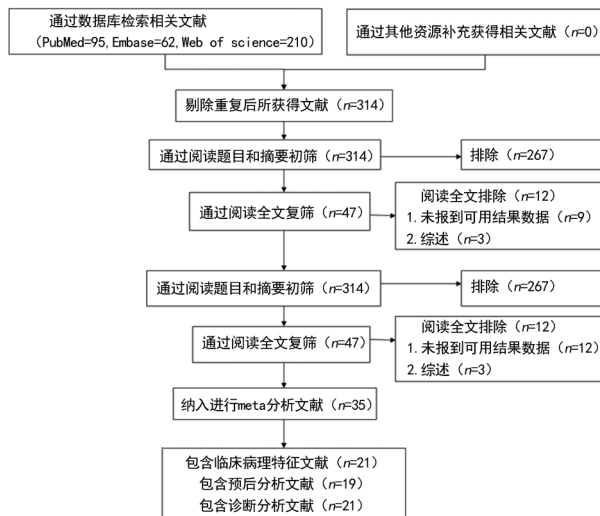


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入文献的质量评价

采用 NOS 评分标准评价纳入文献的方法学质量, NOS 评分结果见表 1。

表 1 纳入研究质量评价结果

纳入研究	选择	可比性	结果	得分(分)
LI 等 <sup>[8]</sup>	★★★★	★	★★★★	8
SHAO 等 <sup>[9]</sup>	★★★★	★	★★	7
HUANG 等 <sup>[10]</sup>	★★★★	★	★★★★	8
SUN 等 <sup>[11]</sup>	★★★★	★	★★	7
TANG 等 <sup>[12]</sup>	★★★★	★	★★	7
RONG 等 <sup>[13]</sup>	★★★★	★	★★	7
LU 等 <sup>[14]</sup>	★★★★	★	★★★★	8
ZHAO 等 <sup>[15]</sup>	★★★★	★	★★	7
SHAO 等 <sup>[16]</sup>	★★★★	★	★★★★	8
SUN 等 <sup>[17]</sup>	★★★★	★	★★	7
LU 等 <sup>[18]</sup>	★★★★	★	★★★★	8
LI 等 <sup>[19]</sup>	★★★★	★	★★	7
TIAN 等 <sup>[20]</sup>	★★★★	★	★★	7
CHEN 等 <sup>[21]</sup>	★★★★	★	★★	7
SHAO 等 <sup>[22]</sup>	★★★★	★	★★	7
XIE 等 <sup>[23]</sup>	★★★★	★	★★★★	8

续表 1 纳入研究质量评价结果

纳入研究	选择	可比性	结果	得分(分)
ZHANG 等 <sup>[24]</sup>	★★★★	★	★★	7
LIU 等 <sup>[25]</sup>	★★★★	★	★★★★	8
HE 等 <sup>[26]</sup>	★★★★	★	★★	7
LI 等 <sup>[27]</sup>	★★★★	★	★★	7
XUE 等 <sup>[28]</sup>	★★★★	★	★★★★	8
ZHANG 等 <sup>[29]</sup>	★★★★	★	★★	7
DING 等 <sup>[30]</sup>	★★★★	★	★★★★	8
ZHANG 等 <sup>[31]</sup>	★★★	—	★★★★	7
WU 等 <sup>[32]</sup>	★★★★	—	★★★★	7
LI 等 <sup>[33]</sup>	★★★★	★	★★★★	8
PAN 等 <sup>[34]</sup>	★★★★	★	★★	7
LI 等 <sup>[35]</sup>	★★★★	—	★★★★	7
LIU 等 <sup>[36]</sup>	★★★★	★	★★	7
ZHANG 等 <sup>[37]</sup>	★★★★	★	★★★★	8
WANG 等 <sup>[38]</sup>	★★★★	★	★★	7
RONG 等 <sup>[39]</sup>	★★★★	★	★★	7
SUN 等 <sup>[40]</sup>	★★★★	★	★★	7
WEI 等 <sup>[41]</sup>	★★★★	★	★★	7
LI 等 <sup>[42]</sup>	★★★★	★	★★★★	8

—: 此项无数据。

表 2 纳入预后 meta 分析文献主要临床资料

纳入研究	时间	circRNA 类型	circRNA 表达(n)		OS			检测方法	作用	提取方法
			高	低	HR	LL	UL			
XUE 等 <sup>[28]</sup>	2019	circ_0081143	15	15	2.54	0.92	7.04	qRT-PCR	促癌	软件
ZHANG 等 <sup>[29]</sup>	2019	circ_NRIP1	40	40	1.85	1.02	3.33	qRT-PCR	促癌	软件
DING 等 <sup>[30]</sup>	2019	circ_DONSON	68	74	1.5	0.77	2.91	qRT-PCR	促癌	软件
ZHANG 等 <sup>[31]</sup>	2019	circ_DLST	13	58	4.354	1.997	9.492	qRT-PCR	促癌	文献
WU 等 <sup>[32]</sup>	2019	circ_DCAF6	33	29	2.061	1.059	4.015	qRT-PCR	促癌	文献
LI 等 <sup>[33]</sup>	2019	circ_ERBB2	29	29	1.96	0.67	5.88	qRT-PCR	促癌	软件
PAN 等 <sup>[34]</sup>	2017	circ_ciRS-7	50	52	2.11	1.03	5.06	qRT-PCR	促癌	软件
PAN(1)等 <sup>[34]</sup>	2017	circ_ciRS-7	83	71	2.63	1.93	8.01	qRT-PCR	促癌	软件
LI 等 <sup>[35]</sup>	2018	circ_RBMS3	35	34	1.84	0.9	3.78	qRT-PCR	促癌	软件
LIU 等 <sup>[25]</sup>	2018	circ_0009910	66	63	2.346	1.673	3.775	qRT-PCR	促癌	文献
ZHANG 等 <sup>[37]</sup>	2019	circ_0067997	21	27	1.92	0.55	6.63	qRT-PCR	促癌	软件
ZHANG 等 <sup>[24]</sup>	2017	circ_100269	33	79	0.63	0.30	1.33	qRT-PCR	抑癌	软件
SUN 等 <sup>[17]</sup>	2018	circ_PVRL3	15	47	0.44	0.20	0.96	qRT-PCR	抑癌	文献
TANG 等 <sup>[12]</sup>	2018	circ_KIAA1244	NA	NA	0.36	0.15	0.87	qRT-PCR	抑癌	文献
LIU 等 <sup>[25]</sup>	2018	circ_YAP1	43	37	0.49	0.24	0.98	qRT-PCR	抑癌	文献
RONG 等 <sup>[13]</sup>	2019	circ_PSMC3	15	91	0.48	0.09	2.44	qRT-PCR	抑癌	软件
HE 等 <sup>[26]</sup>	2019	circ_LMTK2	56	55	0.25	0.14	0.43	qRT-PCR	抑癌	软件
LU 等 <sup>[14]</sup>	2018	circ_0000467	32	19	0.37	0.21	0.70	qRT-PCR	抑癌	文献
LI 等 <sup>[19]</sup>	2017	circ_0001017	NA	NA	0.286	0.105	0.781	qRT-PCR	抑癌	文献
LI(1)等 <sup>[19]</sup>	2017	circ_0061276	NA	NA	0.27	0.083	0.88	qRT-PCR	抑癌	文献
LI 等 <sup>[27]</sup>	2019	circ_SMARCA5	30	30	0.38	0.15	0.95	qRT-PCR	抑癌	文献

表 3 纳入诊断 meta 分析文献主要临床资料

纳入研究	时间	circRNA 类型	样本量(n)		组织来源	检测方法	作用	诊断效能		
			实验组	对照组				灵敏度	特异度	AUC
WANG 等 <sup>[33]</sup>	2019	circ_EIF4G3	64	64	组织	qRT-PCR	促癌	0.61	0.81	0.72
LI 等 <sup>[8]</sup>	2017	circ_00001649	76	76	组织	qRT-PCR	抑癌	0.71	0.82	0.83
SHAO 等 <sup>[9]</sup>	2017	circ_0014717	96	96	组织	qRT-PCR	抑癌	0.59	0.81	0.70
HUANG 等 <sup>[10]</sup>	2017	circ_0000745	20	20	血浆	qRT-PCR	抑癌	0.86	0.45	0.68
RONG 等 <sup>[13]</sup>	2018	circ_0066444	106	106	组织	qRT-PCR	促癌	0.71	0.69	0.73
SUN 等 <sup>[40]</sup>	2018	circ_PVRL3	62	62	组织	qRT-PCR	抑癌	0.90	0.56	0.76
TANG 等 <sup>[12]</sup>	2018	circ_KIAA1244	62	25	血浆	qRT-PCR	抑癌	0.77	0.68	0.75
SUN 等 <sup>[11]</sup>	2018	circ_SFMBT2	36	36	组织	qRT-PCR	促癌	0.81	0.64	0.76
RONG 等 <sup>[13]</sup>	2019	circ_PSMC3	106	21	血浆	qRT-PCR	抑癌	0.86	0.95	0.93
WEI 等 <sup>[4]</sup>	2019	circ_102958	30	30	组织	qRT-PCR	促癌	0.61	0.86	0.74
LU 等 <sup>[14]</sup>	2018	circ_0000467	51	51	组织	qRT-PCR	抑癌	0.71	0.68	0.79
ZHAO 等 <sup>[15]</sup>	2017	circ_0000181	115	115	组织	qRT-PCR	抑癌	0.85	0.54	0.76
ZHAO(1)等 <sup>[15]</sup>	2017	circ_0000181	102	105	血浆	qRT-PCR	抑癌	0.21	0.99	0.58
SHAO 等 <sup>[16]</sup>	2017	circ_0001895	96	96	组织	qRT-PCR	抑癌	0.68	0.86	0.79
SUN 等 <sup>[17]</sup>	2017	circ_0000520	56	56	组织	qRT-PCR	抑癌	0.54	0.86	0.61
SUN(1)等 <sup>[17]</sup>	2017	circ_0000520	45	17	血浆	qRT-PCR	抑癌	0.83	0.84	0.90
LU 等 <sup>[18]</sup>	2017	circ_0006633	96	96	组织	qRT-PCR	抑癌	0.60	0.81	0.74
LI 等 <sup>[19]</sup>	2017	circ_0001017	121	121	组织	qRT-PCR	抑癌	0.70	0.96	0.73
LI(1)等 <sup>[19]</sup>	2017	circ_0001017	121	121	血浆	qRT-PCR	抑癌	0.76	0.62	0.85
LI(2)等 <sup>[19]</sup>	2017	circ_0061276	121	121	组织	qRT-PCR	抑癌	0.64	0.77	0.85
LI(3)等 <sup>[19]</sup>	2017	circ_0061276	121	121	血浆	qRT-PCR	抑癌	0.68	0.90	0.78
TIAN 等 <sup>[20]</sup>	2017	circ_0003159	108	108	组织	qRT-PCR	抑癌	0.85	0.57	0.75
CHEN 等 <sup>[21]</sup>	2017	circ_0000190	104	104	组织	qRT-PCR	抑癌	0.72	0.68	0.75
LI 等 <sup>[42]</sup>	2015	circ_002059	101	101	组织	qRT-PCR	促癌	0.81	0.62	0.73
SHAO 等 <sup>[22]</sup>	2017	circ_0000705	96	96	组织	qRT-PCR	抑癌	0.65	0.70	0.72
XIE 等 <sup>[23]</sup>	2017	circ_0074362	127	127	组织	qRT-PCR	抑癌	0.84	0.36	0.63

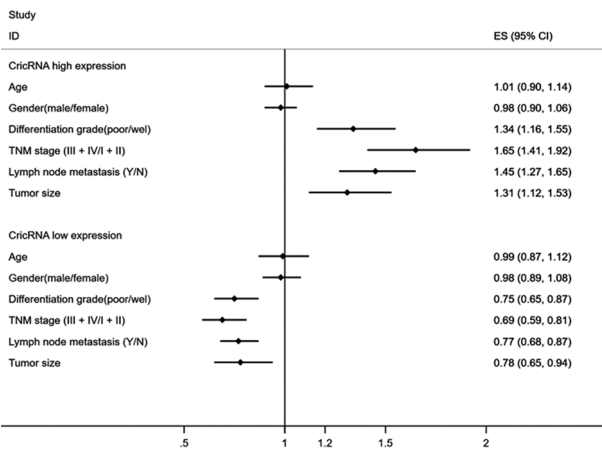


图 2 circRNA 与胃癌临床特征相关性的 meta 分析结果

### 2.3 临床特征

研究的基线特征见表 2、3。35 篇纳入文献中包括 38 个 circRNA，所有研究均在中国进行。出版时间为 2015—2019 年。研究样本量 20~154 例。实时

荧光定量 PCR(qRT-PCR)被用来测量 circRNA 表达水平。

### 2.4 临床病理参数 meta 分析

circRNA 与胃癌患者临床特征的关系见图 2。高表达促癌 circRNA 与更差的临床病理特征相关(分化程度:OR = 1.34, 95% CI: 1.16~1.55; TNM 分期: OR = 1.65, 95% CI: 1.41~1.92; 淋巴结转移: OR = 1.45, 95% CI: 1.27~1.65; 肿瘤大小: OR = 1.31, 95% CI: 1.12~1.53)。抑癌 circRNA 表达与较好临床病理特征相关(分化程度:OR = 0.75, 95% CI: 0.65~0.87; TNM 分期: OR = 0.69, 95% CI: 0.59~0.81; 淋巴结转移: OR = 0.77, 95% CI: 0.68~0.87; 肿瘤大小: OR = 0.78, 95% CI: 0.65~0.94)。而 circRNAs 表达与年龄、性别无明显相关性。

### 2.5 预后 meta 分析

高表达促癌 circRNA 与较差的 OS 明显相关(HR = 2.18, 95% CI: 1.74~2.71, P < 0.001); 抑癌

表 4 circRNA 诊断 Meta 亚组分析

亚组	<i>n</i> (circRNA)	灵敏度 [ <i>M</i> (95% <i>CI</i> )]	<i>I</i> <sup>2</sup> (%)	特异度 [ <i>M</i> (95% <i>CI</i> )]	<i>I</i> <sup>2</sup> (%)	PLR [ <i>M</i> (95% <i>CI</i> )]	<i>I</i> <sup>2</sup> (%)	NLR [ <i>M</i> (95% <i>CI</i> )]	<i>I</i> <sup>2</sup> (%)	AUC[ <i>M</i> (95% <i>CI</i> )]
样本来源										
血清	7	0.67 (0.63~0.71)	95.3	0.81 (0.77~0.85)	93	3.75 (1.99~7.06)	85.8	0.33 (0.17~0.63)	96.1	0.85 (0.78~0.92)
组织	19	0.72 (0.70~0.74)	79.1	0.71 (0.68~0.73)	90.8	2.64 (2.16~3.22)	84	0.41 (0.37~0.45)	41.6	0.79 (0.76~0.82)
表达水平										
上调(促癌)	5	0.72 (0.67~0.77)	65.8	0.70 (0.65~0.75)	67.2	2.35 (1.98~2.80)	0	0.41 (0.34~0.49)	0	0.78 (0.74~0.81)
下调(抑癌)	21	0.71 (0.68~0.73)	94	0.73 (0.71~0.75)	93	2.86 (2.27~3.62)	87.2	0.37 (0.30~0.47)	90.6	0.81 (0.77~0.84)

circRNA 的高表达与较好的 OS 相关(*HR* = 0.37, 95%*CI*: 0.29~0.48, *P* < 0.001), 由于无显著异质性 (*I*<sup>2</sup> = 0), 均采用固定效应模型进行计算, 见图 3。

2.6 诊断效能 meta 分析

汇总后, 灵敏度为 0.72 (95%*CI*: 0.67~0.77, *I*<sup>2</sup> = 88.97%), 特异度为 0.76 (95%*CI*: 0.68~0.82, *I*<sup>2</sup> = 91.13%); PLR 为 3.01 (95%*CI*: 2.37~3.83, *I*<sup>2</sup> = 80.91%), NLR 为 0.36 (95%*CI*: 0.32~0.42, *I*<sup>2</sup> = 89.76%); AUC 为 0.80 (95%*CI*: 0.76~0.83); 大部分 circRNA 集中于坐标轴的右上象限, 表示 circRNA 对胃癌有着较好确诊能力, 见图 4。各项汇总数据均存在明显异质性, 进一步用亚组分析来分析异质性来源, 见表 4。

发表偏倚 (*P* = 0.55), 见图 5B。

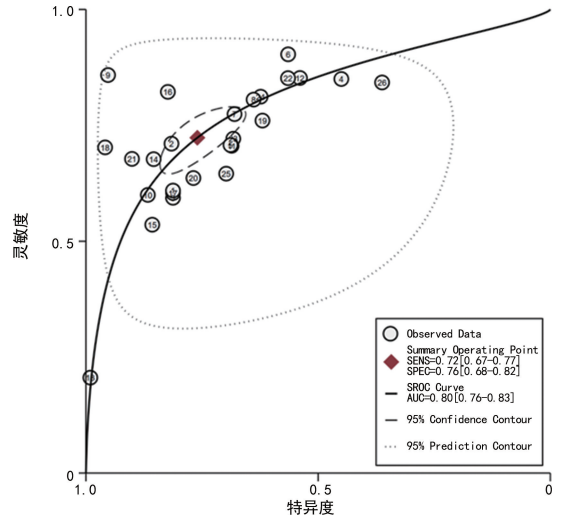
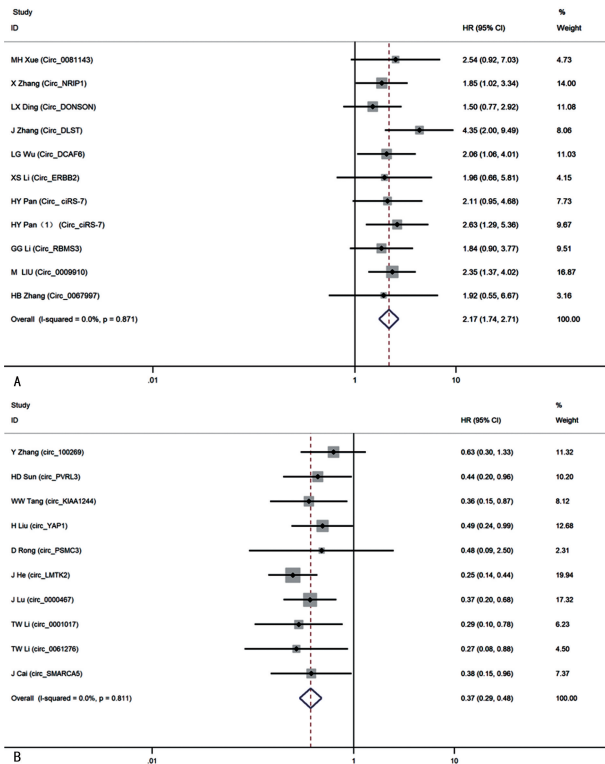


图 4 似然比散点图

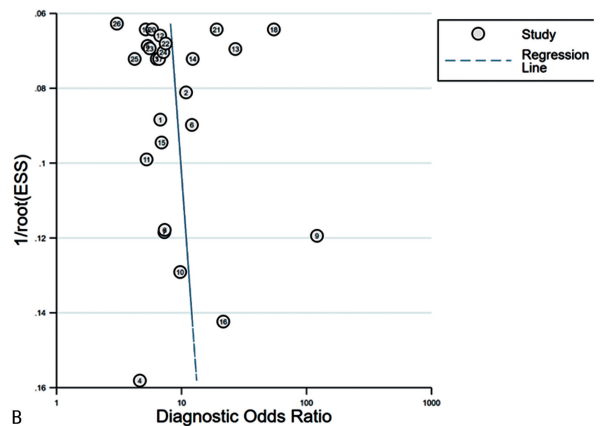
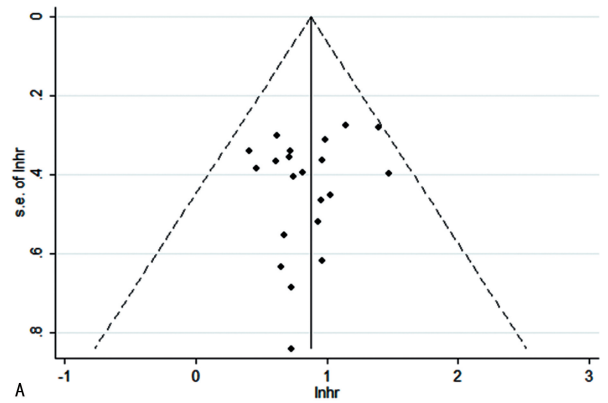


A: 胃癌患者高表达 circRNA; B: 胃癌患者低表达 circRNA。

图 3 不同 circRNA 表达水平胃癌患者 OS 森林图

2.7 发表偏倚分析

对 OS 绘制漏斗图评价发表偏倚, 其结果显示集中趋势明显, 不存在发表偏倚, 见图 5A。采用 Deeks' 漏斗图对诊断分析各项研究进行不对称检验, 未发现



A: 预后分析文献; B 诊断分析文献。

图 5 发表偏倚漏斗图

### 3 讨 论

近年来 circRNA 在癌症中的重要作用得到了广泛的认可。从 2012 年至今,大量研究报道了 circRNA 的起源、结构和生物学功能,以及其在细胞增殖、转移和肿瘤复发中的作用。同时,circRNAs 作为生物标志物的研究在胃癌中也明显增加。然而,目前用于系统评价高表达 circRNA 与胃癌各临床病理参数相关性的 meta 分析较少。本研究发现,circRNA 与胃癌的临床病理、预后和诊断效能存在明显关系。本研究纳入 35 篇符合条件的文献,涉及 38 种 circRNA。

circRNA 的结构中具有 miRNA 结合位点,通过大量结合 miRNA 来抑制 miRNA 对下游靶基因的调控作用。在肿瘤疾病中,circRNA 主要通过作为 miRNA 分子海绵发挥其间接调控作用,因此,具有改变肿瘤发生、生长、转移等作用。本研究评估肿瘤 circRNA 作为胃癌生物预后标志物的意义。在临床病理特征上,circRNA 表达的改变与临床病理特征相关,如肿瘤分化、TMN 分期、淋巴结转移及肿瘤大小。在预后价值方面,高表达的促癌 circRNA 或低表达的抑癌 circRNA 与 OS 呈负相关,结果证实 circRNA 可做为胃癌的新型预测因子。

本研究还探讨了低表达 circRNA 作为胃癌诊断生物标志物的作用,结果显示,circRNA 的诊断灵敏度为 0.72,特异度为 0.76,AUC 为 0.80,具有较理想的诊断效能,且大多数 circRNA 可成为确诊胃癌的标志物,如 circ\_PSMC3,其灵敏度、特异度、AUC 分别为 0.86、0.95、0.93,其临床意义需要在更多的试验中进一步完善。LI 等<sup>[19]</sup>研究提示,circRNA 的联合诊断效能明显高于单个 circRNA,如 circ\_0001017 与 circ\_0061276 联合后灵敏度、特异度、AUC 分别为 0.94、0.96、0.95,但由于目前 circRNA 联合诊断试验较少,无法进行 meta 分析。

本研究尚存在局限性:(1)由于 circRNA 为一种较新的非编码 RNA,因此纳入的研究数量有限;此外,由于无多个不同试验验证同一种 circRNA,因此获得的数据有限,尤其是诊断 meta 分析,存在明显异质性,这可能与 circRNA 检测方法、样本量大小、病理程度不一有关。因此,需要更详细的数据进行亚组分析,以解释异质性来源。(2)纳入的研究均为队列研究及病例对照研究,文献证据等级存在一定的局限性;(3)本研究仅纳入英文文献,不能排除发表偏倚。

综上所述,本研究从 meta 分析角度揭示了低表达 circRNA 与胃癌患者临床病理特征和预后价值间存在重要关系。此外,低表达 circRNA 可作为一种有效的辅助诊断胃癌的生物标志物,但其诊断效能还有待进一步研究。虽然,循证医学证据对临床实践有着

重要的指导意义,但受限于纳入研究的数量和质量,本研究的结论仍需高质量的临床试验证实。

### 参考文献

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2):87-108.
- [2] 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):E359-386.
- [3] NICCOLAI E, TADDEI A, PRISCO D, et al. Gastric cancer and the epoch of immunotherapy approaches [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(19):5778-5793.
- [4] LIU X, CAI H, WANG Y. Prognostic significance of tumour markers in Chinese patients with gastric cancer [J]. *ANZ J Surg*, 2014, 84(6):448-453.
- [5] JECK W R, SORRENTINO J A, WANG K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats [J]. *RNA*, 2013, 19(2):141-157.
- [6] RYBAK-WOLF A, STOTTMEISTER C, GLAZA R P, et al. Circular RNAs in the mammalian brain are highly abundant, conserved, and dynamically expressed [J]. *Mol Cell*, 2015, 58(5):870-885.
- [7] MENG X, LI X, ZHANG P, et al. Circular RNA: an emerging key player in RNA world [J]. *Brief Bioinform*, 2017, 18(4):547-557.
- [8] LI W H, SONG Y C, ZHANG H, et al. Decreased expression of Hsa\_circ\_00001649 in gastric cancer and its clinical significance [J]. *Dis Markers*, 2017(2017):4587698.
- [9] SHAO Y, LI J, LU R, et al. Global circular RNA expression profile of human gastric cancer and its clinical significance [J]. *Cancer Med*, 2017, 6(6):1173-1180.
- [10] HUANG M, HE Y R, LIANG L C, et al. Circular RNA hsa-circ-0000745 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(34):6330-6338.
- [11] SUN H D, XU Z P, SUN Z Q, et al. Down-regulation of circPVRL3 promotes the proliferation and migration of gastric cancer cells [J].

- Sci Rep, 2018, 8(1):10111.
- [12] TANG W, FU K, SUN H, et al. CircRNA microarray profiling identifies a novel circulating biomarker for detection of gastric cancer[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1):137.
- [13] RONG D, LU C, ZHANG B, et al. CircPSMC3 suppresses the proliferation and metastasis of gastric cancer by acting as a competitive endogenous RNA through sponging miR-296-5p[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1):25.
- [14] LU J, ZHANG P Y, XIE J W, et al. Hsa\_circ\_0000467 promotes cancer progression and serves as a diagnostic and prognostic biomarker for gastric cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(3):e22726.
- [15] ZHAO Q, CHEN S, LI T, et al. Clinical values of circular RNA 0000181 in the screening of gastric cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(4):e22333.
- [16] SHAO Y, CHEN L, LU R, et al. Decreased expression of hsa\_circ\_0001895 in human gastric cancer and its clinical significances[J]. Tumour Biol, 2017, 39(4):1010428317699125.
- [17] SUN H, TANG W, RONG D, et al. Hsa\_circ\_0000520, a potential new circular RNA biomarker, is involved in gastric carcinoma[J]. Cancer Biomark, 2018, 21(2):299-306.
- [18] LU R, SHAO Y, YE G, et al. Low expression of hsa\_circ\_0006633 in human gastric cancer and its clinical significances[J]. Tumour Biol, 2017, 39(6):1010428317704175.
- [19] LI T, SHAO Y, FU L, et al. Plasma circular RNA profiling of patients with gastric cancer and their droplet digital RT-PCR detection[J]. J Mol Med (Berl), 2018, 96(1):85-96.
- [20] TIAN M, CHEN R, LI T, et al. Reduced expression of circRNA hsa\_circ\_0003159 in gastric cancer and its clinical significance[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(3):e22281.
- [21] CHEN S, LI T, ZHAO Q, et al. Using circular RNA hsa\_circ\_0000190 as a new biomarker in the diagnosis of gastric cancer[J]. Clin Chim Acta, 2017, 466:167-171.
- [22] SHAO Y F, YANG Y B, LU R D, et al. Identification of tissue-specific circRNA hsa\_circ\_0000705 as an indicator for human gastric cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2017, 10(3):3151-3156.
- [23] XIE Y, SHAO Y, SUN W, et al. Downregulated expression of hsa\_circ\_0074362 in gastric cancer and its potential diagnostic values[J]. Biomark Med, 2018, 12(1):11-20.
- [24] ZHANG Y, LIU H, LI W, et al. CircRNA\_100269 is downregulated in gastric cancer and suppresses tumor cell growth by targeting miR-630[J]. Aging (Albany NY), 2017, 9(6):1585-1594.
- [25] LIU H, LIU Y, BIAN Z, et al. Correction to: Circular RNA YAP1 inhibits the proliferation and invasion of gastric cancer cells by regulating the miR-367-5p/p27 Kip1 axis[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1):117.
- [26] HE J, CHEN J, MA B, et al. CircLMTK2 acts as a novel tumor suppressor in gastric cancer[J]. Biosci Rep, 2019, 39(5)BSR20190363.
- [27] LI Q Y, TANG H N, HU F F, et al. Circular RNA SMARCA5 inhibits gastric cancer progression through targeting the miR-346/FBXL2 axis[J]. Rsc Advances, 2019, 9(32):18277-18284.
- [28] XUE M H, LI G Y, FANG X J, et al. hsa\_circ\_0081143 promotes cisplatin resistance in gastric cancer by targeting miR-646/CDK6 pathway[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19:25.
- [29] ZHANG X, WANG S, WANG H X, et al. Circular RNA circNRIP1 acts as a microRNA-149-5p sponge to promote gastric cancer progression via the AKT1/mTOR pathway[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1):20.
- [30] DING L, ZHAO Y, DANG S, et al. Circular RNA circ-DONSON facilitates gastric cancer growth and invasion via NURF complex dependent activation of transcription factor SOX4[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1):45.
- [31] ZHANG J, HOU L D, LIANG R, et al. CircDLST promotes the tumorigenesis and metastasis of gastric cancer by sponging miR-502-5p and activating the NRAS/MEK1/ERK1/2 signaling[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1):80.
- [32] WU L, LIU D, YANG Y. Enhanced expression of circular RNA circ-DCAF6 predicts adverse prognosis and promotes cell progression via sponging miR-1231 and miR-1256 in gastric cancer[J]. Exp Mol Pathol, 2019, 110:104273.

- [33] LI X S, HE M, GUO J J, et al. Upregulation of circular RNA circ-ERBB2 predicts unfavorable prognosis and facilitates the progression of gastric cancer via miR-503/CACUL1 and miR-637/MMP-19 signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 511(4):926-930.
- [34] PAN H, LI T, JIANG Y, et al. Overexpression of circular RNA ciRS-7 abrogates the tumor suppressive effect of miR-7 on gastric cancer via PTEN/PI3K/AKT signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1):440-446.
- [35] LI G Y, XUE M H, YANG F, et al. CircRBMS3 promotes gastric cancer tumorigenesis by regulating miR-153-SNAI1 axis [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3):3020-3028.
- [36] LIU M, LIU K D, ZHANG L, et al. Circ\_0009910 regulates growth and metastasis and is associated with poor prognosis in gastric cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(23):8248-8256.
- [37] ZHANG H, WANG X, HUANG H, et al. Hsa\_circ\_0067997 promotes the progression of gastric cancer by inhibition of miR-515-5p and activation of X chromosome-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1):308-318.
- [38] WANG Q, WANG T, HU Y, et al. Circ-EIF4G3 promotes the development of gastric cancer by sponging miR-335 [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(9):152507.
- [39] RONG D, DONG C, FU K, et al. Upregulation of circ\_0066444 promotes the proliferation, invasion, and migration of gastric cancer cells [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:2753-2761.
- [40] SUN H, XI P, SUN Z, et al. Circ-SFMBT2 promotes the proliferation of gastric cancer cells through sponging miR-182-5p to enhance CREB1 expression [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:5725-5734.
- [41] WEI J, WEI W, XU H, et al. Circular RNA hsa\_circRNA\_102958 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer [J]. *Cancer Biomark*, 2019, 27(2):139-145.
- [42] LI P F, CHEN S C, CHEN H L, et al. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 444:132-136.

(收稿日期:2020-01-18 修回日期:2020-04-10)

(上接第 2395 页)

- [21] FRISCH N B, NAHM N J, KHALIL J G, et al. Short versus long cephalomedullary nails for pertrochanteric hip fracture [J]. *Orthopedics*, 2017, 40(2):83-88.
- [22] KOKOROGHIANNIS C, AKTSELIS I, DELIGEORGIS A, et al. Evolving concepts of stability and intramedullary fixation of intertrochanteric fractures — a review [J]. *Injury*, 2012, 43(6):686-693.
- [23] KLEWENO C, MORGAN J, REDSHAW J, et al. Short versus long cephalomedullary nails for the treatment of intertrochanteric hip fractures in patients older than 65 years [J]. *J Orthop Trauma*, 2014, 28(7):391-397.
- [24] MATRE K, HAVELIN L I, GJERTSEN J E, et al. Sliding hip screw versus IM nail in reverse oblique trochanteric and subtrochanteric fractures. A study of 2 716 patients in the Norwegian Hip Fracture Register [J]. *Injury*, 2013, 44(6):735-742.
- [25] PARMAR D S, PORECHA M M, CHUDASAMA S L. Long proximal femoral nails versus short proximal femoral nails for the management of proximal femoral fractures: a retrospective study of 124 patients [J]. *Eur J Orthop Surg TR*, 2011, 21:159-164.
- [26] IRGIT K, RICHARD R D, BEEBE M J, et al. Reverse oblique and transverse intertrochanteric femoral fractures treated with the long cephalomedullary nail [J]. *J Orthop Trauma*, 2015, 29(9):e299-304.
- [27] 林健. 股骨转子周围骨折治疗的新趋势与新技术 [J]. *国际骨科学杂志*, 2015, 36(4):246-250.
- [28] HORWITZ D S, TAWARI A, SUK M. Nail length in the management of intertrochanteric fracture of the femur [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2016, 24(6):e50-58.

(收稿日期:2019-12-23 修回日期:2020-03-10)