

# miRNA-210对早期肺癌诊断价值的Meta分析

刘岩<sup>1</sup>, 杨雁鸿<sup>2\*</sup>, 赵子舒<sup>2</sup>, 王真真<sup>2</sup>, 周文文<sup>2</sup>, 王小玉<sup>2</sup>

<sup>1</sup>承德医学院, 河北 承德

<sup>2</sup>秦皇岛市第一医院肿瘤内科, 河北 秦皇岛

收稿日期: 2022年6月19日; 录用日期: 2022年7月11日; 发布日期: 2022年7月21日

## 摘要

目的: 探究循环血液中miRNA-210对早期肺癌的诊断价值。方法: 通过检索PubMed、Embase、中国知网、万方、谷歌学术等数据库, 搜集2010年1月1日至2021年1月1日公开发表的相关文献, 限制语种为英语或者汉语。严格按照事先制定的纳入排除标准, 并使用QUADAS-2量表对文献进行质量评估。纳入文献累计样本量916例, 其中实验组560例, 良性对照组356例。用STATA (version 15.1)软件对纳入文献诊断的效应量进行合并, 计算出合并的敏感性(SEN)、特异性(SPE)、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR)、诊断优势比(DOR)和ROC曲线下面积(AUC)进行综合分析, 以评估miRNA-210在肺癌诊断中的准确性。此外, 还进行了亚组分析, 以区分研究之间的异质性的潜在来源。绘制Deek's漏斗图评估是否存在发表偏移。最后绘制Fagan's列线图评估其临床应用价值。结果: 对于miRNA-210在早期肺癌中的诊断分析, 合并SEN和SPE分别为0.70 (95% CI: 61~77%)和0.78 (95% CI: 72~84%)。PLR和NLR分别为3.24 (95% CI: 2.57~4.08)和0.38 (95% CI: 0.30~0.49)。同时, 合并DOR为8.42 (95% CI: 6.03~11.77), SROC下面积(AUC)为0.81 (95% CI: 0.78~0.85), 表明miRNA-210在肺癌检测中具有显著价值。结论: 以上指标均表明循环血液中miRNA-210对早期肺癌有显著诊断价值, 可以作为肺癌筛查的潜在生物标志物。

## 关键词

早期肺癌, miRNA-210, 诊断, 生物标志物, Meta分析

# Meta Analysis of the Value of miRNA-210 in the Diagnosis of Early Lung Cancer

Yan Liu<sup>1</sup>, Yanhong Yang<sup>2\*</sup>, Zishu Zhao<sup>2</sup>, Zhenzhen Wang<sup>2</sup>, Wenwen Zhou<sup>2</sup>, Xiaoyu Wang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Chengde Medical University, Chengde Hebei

<sup>2</sup>Department of Oncology, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao Hebei

Received: Jun. 19<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jul. 11<sup>th</sup>, 2022; published: Jul. 21<sup>st</sup>, 2022

\*通讯作者。

文章引用: 刘岩, 杨雁鸿, 赵子舒, 王真真, 周文文, 王小玉. miRNA-210对早期肺癌诊断价值的Meta分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(7): 6770-6780. DOI: 10.12677/acm.2022.127977

## Abstract

**Objective:** To explore the diagnostic value of miRNA-210 in circulating blood for early stage of lung cancer. **Methods:** PubMed, Embase, CNKI, Wanfang and Google academic databases were searched to collect relevant literatures published from January 1, 2010 to January 1, 2021 in English or Chinese. According to the inclusion and exclusion criteria, QUADAS-2 was used to evaluate the quality of the literature. A total of 916 cases were included, including 560 cases in the experimental group and 356 cases in the benign control group. The combined sensitivity (SEN), specificity (SPE), positive likelihood ratio (PLR), negative likelihood ratio (NLR), diagnostic odds ratio (DOR) and area under ROC curve (AUC) were calculated by STATA (version 15.1) software to evaluate the accuracy of miRNA-210 in the diagnosis of early stage of lung cancer. In addition, subgroup analysis was performed to identify potential sources of heterogeneity between studies. Draw a funnel chart to evaluate whether there is publication bias. Finally, Fagan's nomogram was drawn to evaluate its clinical application value. **Results:** For the diagnostic analysis of miRNA-210 in early stage of lung cancer, the combined SEN and SPE were 0.70 (95% CI: 61~77%) and 0.78 (95% CI: 72~84%) respectively. PLR and NLR were 3.24 (95% CI: 2.57~4.08) and 0.38 (95% CI: 0.30~0.49), respectively. Meanwhile, the combined DOR was 8.42 (95% CI: 6.03~11.77), and the area under SROC (AUC) was 0.81 (95% CI: 0.78~0.85), indicating that miRNA-210 has significant value in the detection of early stage of lung cancer. **Conclusion:** The above indicators indicate that miRNA-210 in circulating blood has significant diagnostic value for early stage of lung cancer, and can be used as a potential biomarker for lung cancer screening.

## Keywords

Early Stage of Lung Cancer, miRNA-210, Diagnosis, Biomarker, Meta Analysis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

在全国范围内,无论是男性还是女性,癌症都是威胁人类生命的第二大疾病。肺癌更是以远超乳腺癌、结直肠癌及前列腺癌的总和成为男性  $\geq 50$  岁和女性  $\geq 60$  岁人群死于癌症的主要原因[1]。我国肺癌患者每年新确诊人数约为 60 万[2]。早期有效筛查工具的缺乏对肺癌患者临床预后结局有着重要影响[3]。因此,越来越多的研究人员致力于寻找有用的非侵入性生物标志物,用于癌症筛查,特别是在早期阶段[4][5]。AFP (alpha-fetoprotein)被广泛应用于肝细胞癌的筛查、监测其发展和预后。然而,并不是所有的生物标志物都像 AFP 一样同时具备高的敏感性和特异性。因此,有必要确定一种综合的生物标志物,用于肺癌早期筛查,为癌症治疗提供指导。大量研究表明, microRNAs (miRNAs)是新兴的潜在的癌症检测的生物标志物[6][7][8]。MiRNAs 是一种小的非编码 rna,通过与靶信使 RNA (miRNAs)的 3'-非翻译区 (3'-UTR)结合,在转录后通过促进 miRNA 降解或减少翻译来调控基因表达[9]。此外,miRNA 易于从人体体液(血清、血浆等)中分离,且具有良好的稳定性和无侵袭性等优点[10]。因此,miRNAs 可能成为癌症早期诊断有前景的生物标志物。值得注意的是,miRNA 作为一种参与多种癌症的调控致癌基因被广泛研究:例如 F-B, Sun, Lin 等研究发现 miRNA-210 基因通过上调 E2F3 的表达促进细胞增殖,从而促进胰腺癌的进展[11]。Zhang C, Tian W 等人研究发现 PRL-3 通过对 NF- $\kappa$ B-HIF-1、 $\alpha$ -miRNA-210 轴的调节促进细胞迁移和侵袭[12]。高水平的 PRL-3 和 miRNA-210 与胃癌的总生存期(OS)不良有关[13]。研究发

现近年来, 多项研究表明 miRNA-210 的异常表达与肺癌的诊断有关。因此, 本研究在前人研究的基础上进行综合 Meta 分析, 阐述 miRNA-210 在早期肺癌诊断中的价值。

## 2. 对象与方法

### 2.1. 搜索策略

计算机检索 PubMed、Embase、中国知网、万方、谷歌学术等数据库, 检索 2010 年 1 月 1 日至 2021 年 1 月 1 日符合条件的原始文献。中文数据库以“早期肺癌”、“miRNA-210”、“诊断”为检索词, 英文数据库以“early stage of lung cancer”、“miR-210”、“diagnosis”为检索词, 此外, 我们还对原始文章的参考书目进行筛选, 并从相关评论中手动搜索其他文献。

### 2.2. 纳入和排除标准

纳入标准: 1) 实验组为病理证实为肺癌早期患者, 且未行放化疗治疗; 2) 检测 miRNA-210 在血浆、血清或其他人体体液中的表达; 3) 可用真阳性(TP)、假阳性(FP)、假阴性(FN)、真阴性(TN)数据或明确样本量结合敏感性(SEN)、特异性(SPE)计算诊断分析的 ROC 曲线下面积(AUC)。排除标准: 1) 系统评价、综述、整合分析、会议报告等; 2) 无病例对照的研究; 3) 非英语或汉语出版物; 4) 同一样本数据不同机构重复发表。

### 2.3. 数据提取

提取的数据包括以下信息: 第一作者姓名、国家、出版年份、研究人口的种族; 患者和对照人数; 试验类型; SEN、SPE、TP、FP、FN、TN 诊断结果; 两位研究者独立评估相关研究, 如有任何差异都通过另一研究人员参与决定。

### 2.4. 文献质量评价

质量评估遵循诊断准确性研究 2 (QUADAS-2) [14]质量评估指南进行。该工具包括 4 个领域来评估风险和偏差的适用性, 并细化为 14 个具体问题。

### 2.5. 数据分析

在诊断准确性研究中, 我们汇总了纳入研究中的 SEN、SPE、PLR、NLR 和相应的 95% CI, 初步评估了循环 miRNA-210 在早期肺癌中的诊断价值。根据原始数据绘制受试者工作特征总结曲线(summary receiver operating characteristic, SROC), 并计算 SROC 曲线下面积(area under The SROC curve, AUC), 综合判断 miRNA-210 的诊断准确性, 同时考虑 SEN 和 SPE 之间的权衡。为了评估各研究的异质性, 我们使用基于  $\chi^2$  的 q 统计量和  $I^2$  统计量。 $I^2$  square 值通常在 0 (未观察到的异质性)到 100% (最大异质性)的范围内波动。P 值 < 0.05 或  $I^2 > 50%$  认为有统计学意义[15]。如果这些研究被证明是同质的, 则使用固定效应模型进行进一步分析。如果没有, 则使用随机效应模型[16]。随后进行亚组和元回归分析, 以寻找异质性的潜在来源。最后, 通过 Deeks' 漏斗图评估所有纳入诊断准确性研究的发表偏倚(P < 0.5) [17]。以上统计分析均采用 STATA (version 15.1) [18]统计软件进行。

## 3. 结果

### 3.1. 文献搜索结果

通过对上述数据库的系统检索, 初步发现了 118 条 miRNA-210 在肺癌中的相关记录。然后, 根据前面描述的纳入和排除标准, 删除 9 个重复。在快速浏览标题和摘要后, 有 85 篇文章被删除。因此, 剩下

的 26 篇文章都被单独下载以获取有效信息。在仔细阅读全文后, 由于缺乏可用的诊断相关数据, 16 项研究被删除。最终, 该 Meta 分析包括了 10 篇文章, 涵盖 11 个队列研究[19]-[28]。文献检索流程见图 1。

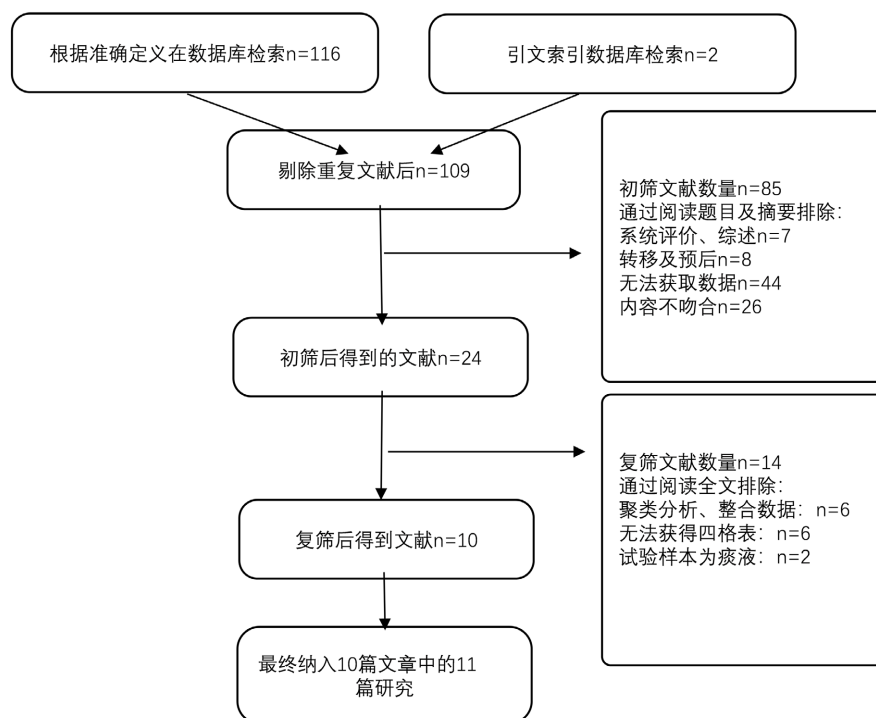


Figure 1. Flow chart of literature screening  
图 1. 文献筛选流程图

### 3.2. 研究特点及质量评价

在 11 项符合诊断分析条件的研究中, 560 例和 356 例对照被确定见表 1。在这 11 项研究中, 8 个来

Table 1. Basic features of the included literature

表 1. 纳入文献基本特征

author	year	country	ethnicity	case	control	assay type	sen (%)	spn (%)	tp	fp	fn	tn	sample
Wangyu Zhu	2016	中国	亚洲	112/40	40	TaqMan	33.9	100	38	0	74	40	血清
Qixin Leng	2018	美国	欧洲	64/33	33	ddPCR	50.09	72.73	32	9	32	24	血浆
Zhi-Hong Li	2013	中国	亚洲	60/30	30	SYBR	78.7	74	47	8	13	22	血清
Chang Liu (1)	2020	美国	欧洲	32/15	15	SYBR	78.1	64.3	25	5	7	10	血清
Chang Liu (2)	2020	美国	欧洲	32/15	15	tCLN	68.8	66.7	22	5	10	10	外泌体
Xin Wang	2016	中国	亚洲	59/59	59	RT-PCR	74.6	74.6	44	15	15	44	血浆
Ke-Xing Xi	2018	中国	亚洲	42/15	15	SYBR	71.3	76.2	30	4	12	11	血浆
Weronika Zofia S'witli	2019	波兰	欧洲	14/29	29	RT-PCR	86	79	12	6	2	23	血清
夏贤斌	2017	中国	亚洲	58/46	46	SYBR	75.9	80.4	44	9	14	37	血浆
赵宝祥	2019	中国	亚洲	60/30	30	SYBR	75.9	80.41	46	6	14	24	血清
王鑫	2017	中国	亚洲	59/59	59	SYBR	74.6	74.6	44	15	15	44	血浆

自亚洲人, 3 来自白种人。所有纳入研究均采用 tCLN、SYBR 试剂、Tagman 试剂或者 qRT-PCR 通过检测 miRNA-210 的表达。QUADAS-2 质量评估结果见图 2。大多数研究符合 QUADAS-2 的标准, 说明入选研究适合于定量综合。

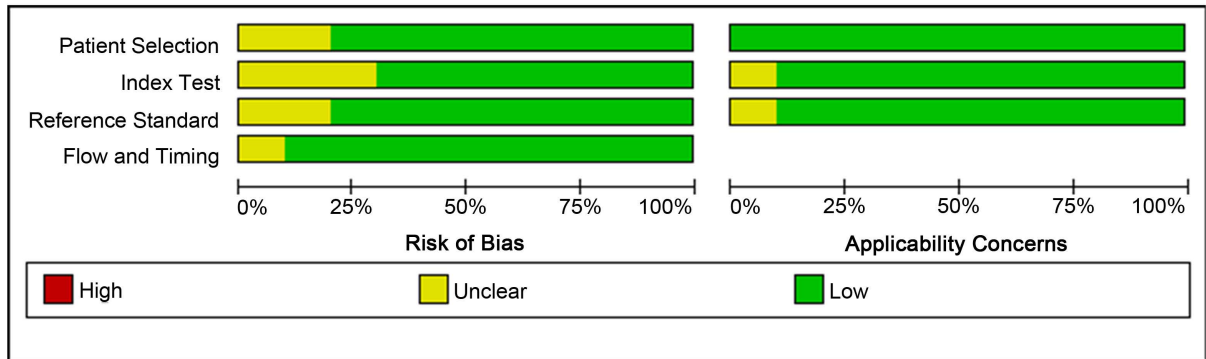
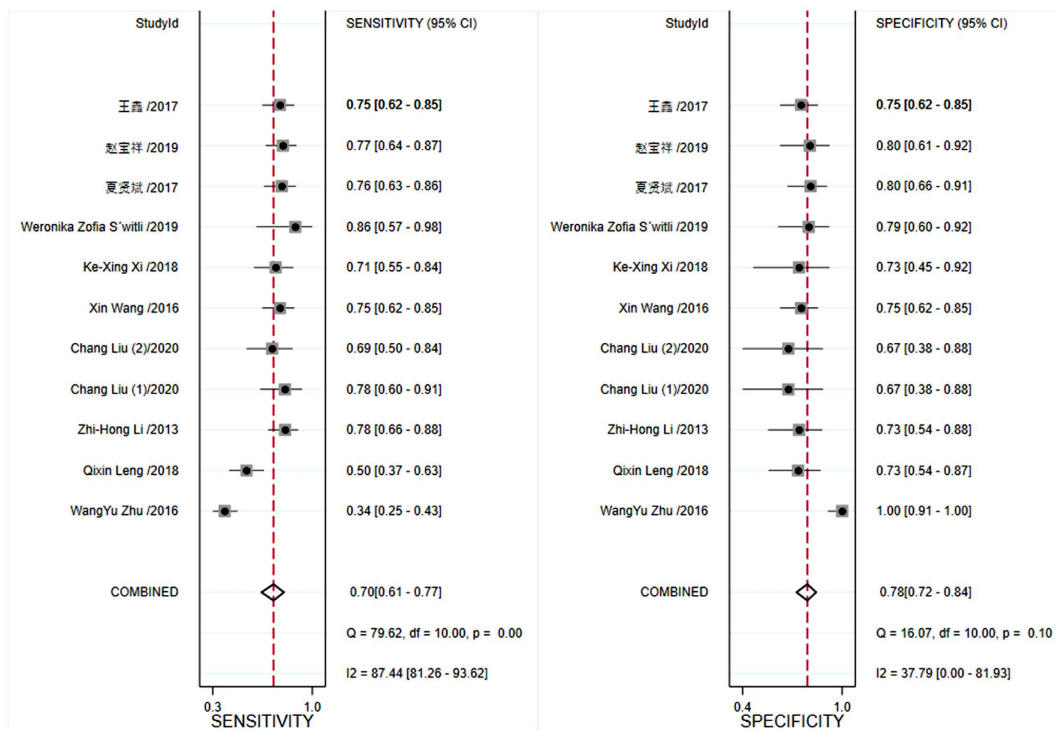


Figure 2. Risk assessment of included literatures  
图 2. 纳入文献风险评价

### 3.3. Meta 分析结果

#### 3.3.1. miRNA-210 在早期肺癌中的综合诊断价值

森林样地结果: 混合 SEN 和 SPE 分别如为 70% (95% CI: 61~77%)和 78% (95% CI: 72~84%), PLR 和 NLR 分别为 3.24 (95% CI: 2.57~4.08)和 0.38 (95% CI: 0.30~0.49)见图 3。同时, 合并 DOR 为 8.42 (95% CI: 6.03~11.77)见图 4。SROC 下面积(AUC)为 0.81 (95% CI: 0.78~0.85)见图 5。以上数据均表明 miRNA-210 在早期肺癌中具有较高的诊断价值。



(a)

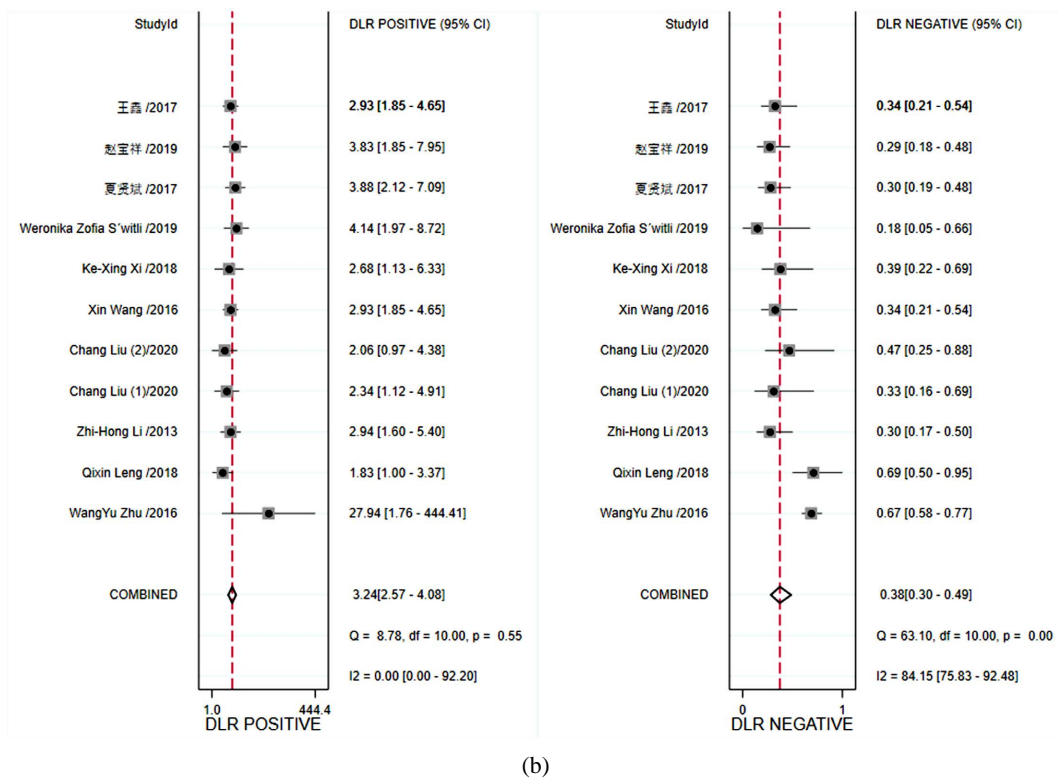


Figure 3. (a) Forest map of diagnostic sensitivity (left of SEN) and specificity (right of SPE); (b) Positive likelihood ratio (PLR left) negative likelihood ratio (NLR right) forest plot  
 图 3. (a) 诊断灵敏度(SEN 左), 特异度(SPE 右)森林图; (b) 诊断阳性似然比(PLR 左), 阴性似然比(NLR 右)森林图

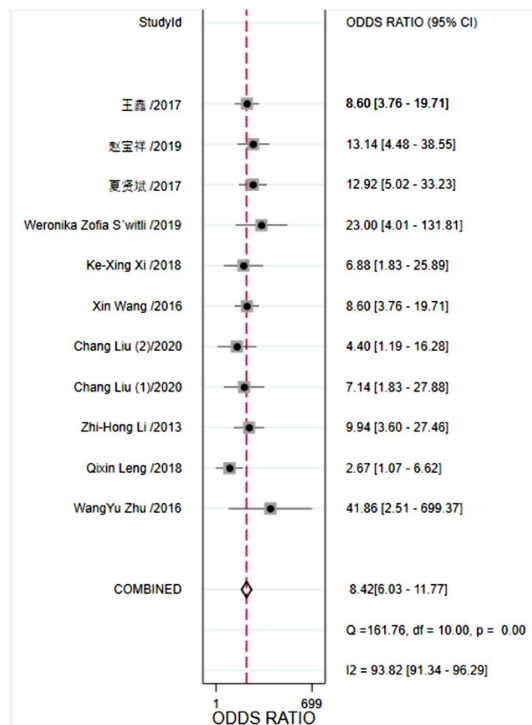


Figure 4. Diagnostic odds ratio (DOR)  
 图 4. 诊断优势比(DOR)

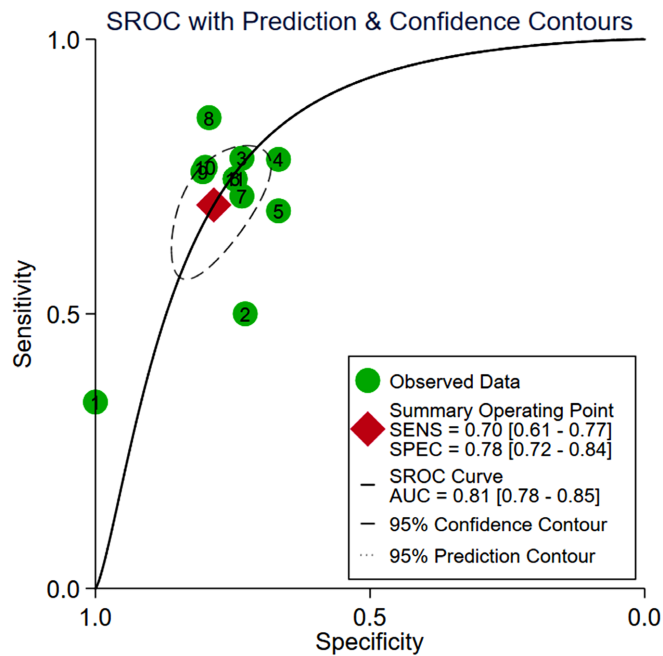


Figure 5. Diagnostic SROC curve  
图 5. 诊断 SROC 曲线图

### 3.3.2. 亚组分析

为了区分研究之间异质性的潜在来源，基于分析类型进行亚组分析。该亚组分析的合并结果：SYBR qPCR 方法的研究也显示了相似的结果：SEN 为 76% (95% CI: 0.71~0.80%)，SPE 为 76% (95% CI: 69~81%)，PLR 为 3.14 (95% CI: 2.44~4.07)，NLR 为 0.32 (95% CI: 0.26~0.39) 见图 6。总体 DOR 为 9.91 (95% CI: 6.52~15.06)。AUC 为 0.83 (95% CI: 0.79~0.86)。这表明在分析类型上无明显异质性。

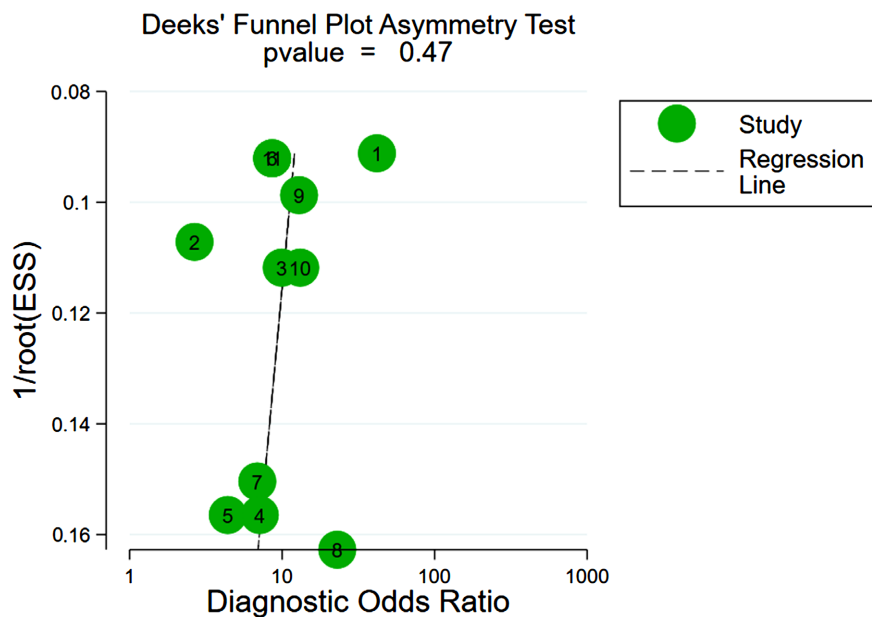


Figure 6. The diagnosis of Deek's funnel  
图 6. 诊断的 Deek's 漏斗图

### 3.4. 发表偏倚

入选诊断性研究的潜在发表偏倚采用 Deeks's 漏斗图检验见图 6。P 值在 0.05 以上为 0.47，表明纳入的研究均无明显的发表偏倚。

### 3.5. 临床效用评价

使用 Fagan's 列线图进行临床效用评价，结果提示应用循环血液中 miRNA-210 诊断肺癌具有一定临床意义见图 7。

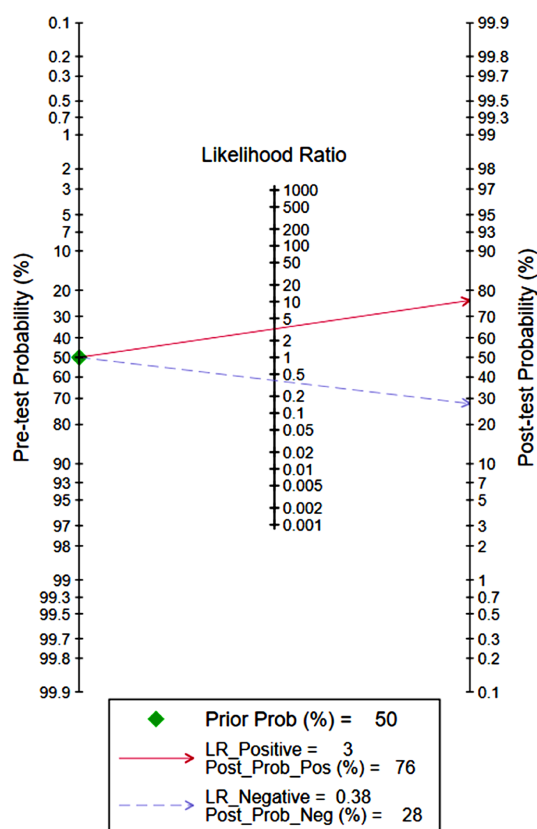


Figure 7. Fagan's nomogram of diagnosis

图 7. 诊断的 Fagan's 列线图

## 4. 讨论

肺癌作为一种高发病率的恶性肿瘤，近几十年来受到了广泛的关注和大量的研究。随着影像学检查、放射治疗、化疗以及外科手术技术的发展大大改善了肺癌患者的预后。肺组织是实质脏器，不能像胃肠道、子宫等脏器一样能方便多次实施镜下观察以及组织活检，仅仅依靠现有的诊断学方法肺癌的早期检出率仍不理想，然而，早期诊断和靶向治疗是提高肺癌患者生存最有效的途径。因此，大量研究人员致力于寻找合适的无创生物标志物来预测肺癌的诊断，为早期肺癌的临床治疗提供指导。miRNAs 作为癌症中各种生物过程的重要调控因子，被认为是人类癌症的完美的非侵袭性生物标志物[29] [30]。多项研究表明，miRNA-210 表达上调与肺癌发病呈正相关，提示 miRNA-210 在肺癌中起调控致癌基因的作用，这些结果表明，miRNA-210 具有成为肺癌理想的生物标志物的潜力：例如 H Cui 等发现金属蛋白酶的抑制剂-1 通过肺腺癌细胞中 CD63/PI3K/AKT/hif-1 依赖通路诱导肺腺癌细胞及其外泌体中的



miRNA-210 促肿瘤性增加[31]。Sheng Ju 等的另一项研究发现, miR-210 的过度表达导致 ATG7、LC3-II/LC3-I 和 Beclin-1 的表达显著降低, 在肺癌细胞自噬中发挥了重要作用[32]。除了以上研究关注 miRNA-210 在肺癌细胞中的调控分子机制外, 越来越多的队列研究报道了不同个体中 miRNA-210 水平与肺癌诊断的相关性, 以确定 miRNA-210 是否作为理想的生物标志物。然而, 这些结果并没有得到证实。因此, 这项 Meta 分析似乎有必要确定 miRNA-210 对早期肺癌的诊断价值。在诊断 Meta 分析中, miRNA-210 总的 DOR 95% CI 为 8.42 (95% CI: 6.03~11.77)。此外, AUC 及其 95% CI 为 0.81 (95% CI: 0.78~0.85), 表明 miRNA-210 在早期肺癌中具有较高的诊断价值。分析类型的亚组分析显示, 基于 SYBR 的研究的 DOR 为 9.91 (95% CI: 6.52~15.06)。及 AUC 为 0.83 (95% CI: 0.79~0.86), 这表明在分析类型上无明显异质性。目前, 一些肿瘤生物标志物已被临床应用于早期肺癌的检测, 如 CA-125、CEA、CYFRA21-1、NSE 等。然而, 这些现有生物标志物的灵敏度和特异性有限, 限制了其诊断准确性。从纳入的 11 篇文章中可以看出, miRNA-210 在肺癌患者的循环血液中可以稳定检测到, 且与对照组相比有显著差异, 这说明 miRNA-210 可以作为检测肺癌的血清生物标志物。早期肺癌的临床检测通常不仅需要单一的 miRNA, 还需要多种 miRNA 的组合。因此, miRNA-210 用于早期肺癌的诊断还需与传统的生物标志物结合, 从而提高诊断的准确性。最终, 本 Meta 分析仍然存在以下几个局限性: 1) 种族因素不够全面, 人口过于单一。例如, 诊断性 Meta 分析主要针对亚洲人和白种人, 因此, 在后续的研究中, 更多的研究者应该关注种族因素的影响。2) 未发表的研究可能会有负面的结果, 但我们不能将其包含在内, 这可能会导致数据的可信度不足。3) 我们只收录英文和中文的文章, 不收录其他语言的文章。4) 样本量仍然比较小, 只有 11 项研究, 这可能会影响我们研究结果的可靠性。因此, 需要更多设计完善的研究, 基于更大的样本和足够的数据来验证循环血液中 miRNA-210 在肺癌的诊断价值。5) 如果没有足够的数据进行 TNM 分期、组织学类型、平均年龄、性别等协变量的校正, 我们的 Meta 分析无法进行校正估计。因此, 在接下来的几年里, 我们可能会对肺癌诊断进行更多高质量的研究, 以获得更准确的结果。总之, 我们的 Meta 分析结果表明循环血液中 miRNA-210 有望成为早期肺癌诊断的一种新型生物标志物。这个发现为未来非侵入性肺癌诊断方法的进一步发展提供了重要证据。更完善的设计、更全面的数据支持及更大规模的相关研究将有助于阐明 miRNA-210 在早期肺癌诊断中的价值。

## 参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. and Jemal, A. (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [2] Chen, W., Zheng, R., Zhang, S., Zou, X., Zhao, P. and He, J. (2013) Lung Cancer Incidence and Mortality in China, 2009. *Thoracic Cancer*, **4**, 102-108. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12025>
- [3] Heng, W.S., Gosens, R. and Kruyt, F.A.E. (2019) Lung Cancer Stem Cells: Origin, Features, Maintenance Mechanisms and Therapeutic Targeting. *Biochemical Pharmacology*, **160**, 121-133. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.12.010>
- [4] Tsukamoto, M., Iinuma, H., Yagi, T., Matsuda, K. and Hashiguchi, Y. (2017) Circulating Exosomal MicroRNA-21 as a Biomarker in Each Tumor Stage of Colorectal Cancer. *Oncology*, **92**, 360-370. <https://doi.org/10.1159/000463387>
- [5] Mäbert, K., Cojoc, M., Peitzsch, C., Kurth, I., Souchelnyskiy, S. and Dubrovskaya, A. (2014) Cancer Biomarker Discovery: Current Status and Future Perspectives. *International Journal of Radiation Biology*, **90**, 659-677. <https://doi.org/10.3109/09553002.2014.892229>
- [6] Shao, C., Yang, F., Qin, Z., Jing, X., Shu, Y. and Shen, H. (2019) The Value of miR-155 as a Biomarker for the Diagnosis and Prognosis of Lung Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 1103. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6297-6>
- [7] Yang, G., Lu, Z., Meng, F., Wan, Y., Zhang, L., Xu, Q., et al. (2022) Circulating miR-141 as a Potential Biomarker for Diagnosis, Prognosis and Therapeutic Targets in Gallbladder Cancer. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 10072. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13430-8>
- [8] 楚治良, 常宏宇, 龚慧, 赵光. microRNA 生物标志物在结直肠癌诊疗中的应用[J]. 结直肠肛门外科, 2022, 28(1): 30-33.

- [9] Mohr, A.M. and Mott, J.L. (2015) Overview of MicroRNA Biology. *Seminars in Liver Disease*, **35**, 3-11. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1397344>
- [10] Armand-Labit, V. and Pradines, A. (2017) Circulating Cell-Free MicroRNAs as Clinical Cancer Biomarkers. *Biomolecular Concepts*, **8**, 61-81. <https://doi.org/10.1515/bmc-2017-0002>
- [11] Sun, F.B., Lin, Y., Li, S.J., Gao, J., Han, B. and Zhang, C.S. (2018) MiR-210 Knockdown Promotes the Development of Pancreatic Cancer via Upregulating E2F3 Expression. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 8640-8648. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201812\\_16628](https://doi.org/10.26355/eurrev_201812_16628)
- [12] Zhang, C., Tian, W., Meng, L., Qu, L. and Shou, C. (2016) PRL-3 Promotes Gastric Cancer Migration and Invasion through a NF- $\kappa$ B-HIF-1 $\alpha$ -miR-210 Axis. *Journal of Molecular Medicine*, **94**, 401-415. <https://doi.org/10.1007/s00109-015-1350-7>
- [13] Reitsma, J.B., Moons, K.G., Bossuyt, P.M. and Linnet, K. (2012) Systematic Reviews of Studies Quantifying the Accuracy of Diagnostic Tests and Markers. *Clinical Chemistry*, **58**, 1534-1545. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.182568>
- [14] Whiting, P.F., Rutjes, A.W., Westwood, M.E., Mallett, S., Deeks, J.J., Reitsma, J.B., *et al.* (2011) QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Annals of Internal Medicine*, **155**, 529-536. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
- [15] Raponi, M., Dossey, L., Jatkoa, T., Wu, X., Chen, G., Fan, H., *et al.* (2009) MicroRNA Classifiers for Predicting Prognosis of Squamous Cell Lung Cancer. *Cancer Research*, **69**, 5776-5783. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0587>
- [16] Higgins, J.P. and Thompson, S.G. (2002) Quantifying Heterogeneity in a Meta-Analysis. *Statistics in Medicine*, **21**, 1539-1558. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>
- [17] Deeks, J.J., Macaskill, P. and Irwig, L. (2005) The Performance of Tests of Publication Bias and Other Sample Size Effects in Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Was Assessed. *Journal of Clinical Epidemiology*, **58**, 882-893. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.01.016>
- [18] Zamora, J., Abraira, V., Muriel, A., Khan, K. and Coomarasamy, A. (2006) Meta-DiSc: A Software for Meta-Analysis of Test Accuracy Data. *BMC Medical Research Methodology*, **6**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-6-31>
- [19] Liu, C., Kannisto, E., Yu, G., Yan, Y., Reid, M.E., Patnaik, S.K., *et al.* (2020) Non-invasive Detection of Exosomal MicroRNAs via Tethered Cationic Lipoplex Nanoparticles (tCLN) Biochip for Lung Cancer Early Detection. *Frontiers in Genetics*, **11**, Article No. 258. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00258>
- [20] Xi, K.X., Zhang, X.W., Yu, X.Y., Wang, W.D., Xi, K.X., Chen, Y.Q., *et al.* (2018) The Role of Plasma miRNAs in the Diagnosis of Pulmonary Nodules. *Journal of Thoracic Disease*, **10**, 4032-41. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.06.106>
- [21] Leng, Q., Lin, Y., Zhan, M. and Jiang, F. (2018) An Integromic Signature for Lung Cancer Early Detection. *Oncotarget*, **9**, 24684-24692. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25227>
- [22] Wang, X., Zhi, X., Zhang, Y., An, G. and Feng, G. (2016) Role of Plasma MicroRNAs in the Early Diagnosis of Non-Small-Cell Lung Cancers: A Case-Control Study. *Journal of Thoracic Disease*, **8**, 1645-1652. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.06.21>
- [23] Świtlik, W.Z., Karbownik, M.S., Suwalski, M., Kozak, J., Szemraj, J., *et al.* (2019) Serum miR-210-3p as a Potential Noninvasive Biomarker of Lung Adenocarcinoma: A Preliminary Study. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, **23**, 353-358. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2018.0275>
- [24] Li, Z.H., Zhang, H., Yang, Z.G., Wen, G.Q., Cui, Y.B. and Shao, G.G. (2013) Prognostic Significance of Serum MicroRNA-210 Levels in Nonsmall-Cell Lung Cancer. *Journal of International Medical Research*, **41**, 1437-1444. <https://doi.org/10.1177/0300060513497560>
- [25] 王鑫, 张毅, 胡牧, 姚舒洋, 李小雪, 支修益. 血浆微RNA对早期非小细胞肺癌诊断价值的临床研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2017, 29(7): 442-446+452.
- [26] 夏贤斌. 肺癌患者血浆 miRNA-20a 和 miRNA-210 表达的诊断意义[硕士学位论文]. 镇江: 江苏大学; 2017.
- [27] 赵宝祥, 李华, 张亚君, 王雪辉. 血清癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶、microRNA-20a 和 microRNA-210 联合检测对早期小细胞肺癌的诊断价值[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(5): 452-454.
- [28] Zhu, W., Zhou, K., Zha, Y., Chen, D., He, J., Ma, H., *et al.* (2016) Diagnostic Value of Serum miR-182, miR-183, miR-210, and miR-126 Levels in Patients with Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *PLOS ONE*, **11**, Article ID: e0153046. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153046>
- [29] Wang, J., Yan, F., Zhao, Q., Zhan, F., Wang, R., Wang, L., *et al.* (2017) Circulating Exosomal miR-125a-3p as a Novel Biomarker for Early-Stage Colon Cancer. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 4150. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04386-1>

- [30] Świtlik, W., Karbownik, M.S., Suwalski, M., Kozak, J. and Szemraj, J. (2018) miR-30a-5p Together with miR-210-3p as a Promising Biomarker for Non-Small Cell Lung Cancer: A Preliminary Study. *Cancer Biomarkers*, **21**, 479-488. <https://doi.org/10.3233/CBM-170767>
- [31] Cui, H., Seubert, B., Stahl, E., Dietz, H., Reuning, U., Moreno-Leon, L., *et al.* (2015) Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 Induces a Pro-Tumorigenic Increase of miR-210 in Lung Adenocarcinoma Cells and Their Exosomes. *Oncogene*, **34**, 3640-3650. <https://doi.org/10.1038/onc.2014.300>
- [32] Ju, S., Liang, Z., Li, C., Ding, C., Xu, C., Song, X., *et al.* (2019) The Effect and Mechanism of miR-210 in Down-Regulating the Autophagy of Lung Cancer Cells. *Pathology - Research and Practice*, **215**, 453-458. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.12.018>