



# 有关口腔鳞状细胞癌生物标志物系统综述和 Meta 分析文献的质量评估

Quality Assessment of Systematic Reviews and Meta-analyses on Biomarkers in Oral Squamous Cell Carcinoma

Eik Schiegnitz, Peer W.Kämmerer, Bilal Al-Nawas

原载 Oral Health Prev Dent.2017; 15(1):13-21. (英文)

李杰译 张珊珊 郑树国 审

## 摘要

**目的:** 评估有关口腔鳞状细胞癌 (Oral Squamous Cell Carcinoma, OSCC) 生物标志物系统综述和 Meta 分析文献的方法学质量。**材料与方法:** 系统检索从 1990 年 1 月至 2014 年 3 月所发表的有关 OSCC 系统综述和 Meta 分析文献。从全文中提取出这些系统综述所报道的方法学相关方面的数据。采用 AMSTAR 量表和 Glenny 量表对纳入系统综述和 meta 分析文献的方法学质量进行评估。**结果:** 检索电子数据库共得到 1098 篇摘要, 经过筛选, 共纳入 7 篇文献进行质量评估。所有系统综述 AMSTAR 量表的平均得分为  $4.6 \pm 1.9$  (2-7 分, 总分为 11 分), Glenny 量表的平均得分为  $7.1 \pm 1.6$  (5-9 分, 总分为 14 分)。采用 Spearman 相关分析得到的结果表明, AMSTAR 量表得分和 Glenny 量表得分高度正相关 ( $r_s=0.757$ ;  $p=0.049$ )。影响因子大于 2.5 的文献采用的方法质量更高, 且具有统计学意义 (AMSTAR:  $p=0.031$ ; Glenny:  $p=0.046$ )。此外 2007 年后发表的系统综述 AMSTAR 量表和 Glenny 量表得分更高, 但不具有统计学意义 (AMSTAR:  $p=0.076$ ; Glenny:  $p=0.232$ )。**结论:** OSCC 生物标志物相关系统综述和 meta 分析文献在方法学、结构方面具有明显的差异性, 这增加了偏倚风险, 使得文献得出的结论无效。诸如 AMSTAR 或 Glenny 之类的量表或许可提高系统综述的质量和一致性, 从而增加其临床有效性和相关应用实践。

译者单位 北京大学口腔医学院·口腔医院 预防保健科

北京市海淀区中关村南大街 22 号 100081

## 1 引言

近年来,大多数恶性肿瘤的诊断和治疗都有所改善。但是,尽管现在具备包括CT, MRI和正电子发射断层扫描在内的先进的临床诊断系统,口腔鳞状细胞癌(Oral Squamous Cell Carcinoma, OSCC)的生存率和预后并没有得到更好的改善。因此,鉴别敏感的诊断和预后相关的生物标志物至关重要,这些生物标志物可帮助临床医生做出正确诊断,从而识别高危人群并制定恰当的治疗方案。迄今为止,与OSCC诊断和预后相关的各种蛋白被认为是肿瘤标志物,如:肿瘤抑制因子p53,细胞凋亡抑制因子GDF15,细胞黏附分子CD44和细胞增殖标志物ki-67。

由于有关OSCC生物标志物的文献数量众多,所以研究者们撰写了大量有关它们的系统综述(systematic review, SR)。根据Cochrane手册,SR关注某一具体的研究问题并包含识别、筛选和批判性评估相关研究的明确方法。因此,就某一临床问题而言,其收集、评估纳入研究的数据,是总结当前证据的有效方法。SR并非必须对结果进行整合(Meta分析亦是如此),尤其是在结果存在异质性的情况下。因此,SR并不总是通过Meta分析合并数据。在医学研究中,存在各种形式的偏倚,SR最好具有识别偏倚的功能,如果有可能,最好具有使偏倚最小化的方法。因此,SR应该遵循与第一手研究类似的研究设计基本原则,如:明确关键问题,确定纳入和排除标准,制定检索策略,应用纳入和排除标准,提取相关数据,制作证据表和解释证据。高质量的方法学是合理解释和应用综述结论的先决条件。方法学质量高,SR才有可能得到无偏倚的结果。

SR是一种相对较新的形式,近年来每年发表的SR数量呈爆炸性增长。有些专家认为SR是临床医师可利用的最高形式的证据,这或许是其快速发展的原因。与所有科学文献一样,SR的质量差异很大。SR方法学质量等级不足可能被误用并得出有偏见或误导性的结论,这可能对临床决策产生负面影响。

因此,批判性评估SR质量十分重要。目前,已研发出许多工具用于评估SR质量。Shea等研发出一种评估多个系统综述的工具(AMSTAR)以评估SR方法学质量,这项工具包括11个条目。AMSTAR量表产生一个累计得分,满足的条目(‘是’)越多,方法学质量越高,最高分11分

表明方法学的质量最高。由于AMSTAR具有良好的可靠性和聚合效度,加拿大药物技术和健康技术机构将其看作评估SR方法学质量最好的工具。另一个质量评估的工具是Glenny等研发的量表(以下简称Glenny量表),它旨在评估有关口腔,牙齿和颅面部疾病干预措施效果的SR的质量。Glenny量表包含14个条目,这些条目已被证实会影响SR的质量。根据对这14个条目的回答,Glenny量表会对综述总体的科学质量进行分级。

据我们所知,OSCC生物标志物与临床密切相关,但对有关的系统综述和Meta分析文献的质量评估至今未见报道。对SR进行批判性质量评估有助于了解其优缺点并发现需要改进的方面。因此,本研究的目的是评估所有已发表的与OSCC生物标志物相关的SR的方法和质,并研究随着时间推移该主题相关的SR质量可能发生的变化。

## 2 材料和方法

### 2.1 文献检索

全面检索电子数据库——MEDLINE、COCHRANE图书馆、汤森路透Web of Knowledge和SciVerse/Scopus,检索从1990年1月至2014年3月发表的有关OSCC生物标志物的系统综述和Meta分析文献。此外,我们对美国牙科协会循证口腔医学中心书目、相关综述参考文献列表和其他的出版物也进行了系统的筛查。最后,对筛选出的杂志和综述文献又进行了手动检索。

### 2.2 检索主题词和纳入标准

检索策略包括以下关键词:‘oral cancer’, ‘oral squamous cell carcinoma’, ‘marker’, ‘biomarker’, ‘prognostic factor’, ‘parameter’, ‘review’, ‘meta-analysis’。根据下述的纳入标准筛选文献:

- (1) 系统综述和meta分析文献
- (2) 主题为生物标志物
- (3) 有关口腔鳞状细胞癌
- (4) 以英语或德语发表

排除了研究OSCC不同生物标志物多态性、头颈鳞状细胞癌生物标志物的系统综述和Meta分析文献及叙述性综述文献排除。

### 2.3 文献筛选

图1显示了文献检索和筛选流程。由两名作者

(ES和PK)根据纳入标准独立筛选检索得到的摘要。对于符合纳入标准的摘要,进一步对其全文进行深度评估。如有分歧通过讨论解决。使用Cohen的kappa检验确定两名审稿人的一致性水平。Fleiss认为,当kappa值>0.75时,表明一致性为优,0.4~0.75之间为良,如kappa值<0.4,则表明一致性很差。

### 2.4 质量评估 (AMSTAR 量表和 Glenny 量表)

使用了两种质量评估工具对系统综述和 meta 分析文献进行质量评估。一种是评估多个系统综述 (AMSTAR) 量表,另一个是 Glenny 等研发的量表。AMSTAR 是一种包含 11 个条目的评估工具,其针对特定的关键标准,如:检索策略、纳入排除标准和纳入研究的方法学质量。AMSTAR 量表是评估 SR 方法学质量有效且可靠的测量方法。为进一步提高本研究的质量,使用包含 14 个条目的 Glenny 量表对筛选的 SR 进行进一步的评估。每个条目的回答选项有:1=是、2=否、3=不清楚、4=未采用。使用两种量表对文献进行审阅和打分,如果两名审稿人对于分数存在分歧,则通过讨论解决。采用 Spearman 等级相关分析检验两种量表之间的相关性。采用 Mann-Whitney U 检验对每篇综述的影响因子 (2012, ISI Web of Knowledge)、发表日期和生物标志物的种类 (分子与唾液) 进行评估,评估各项对 AMSTAR 和 Glenny 量表得分的影响。

## 3 结果

### 3.1 文献检索结果

全面检索各个数据库 (n=1089) 并额外进行手工检索 (n=9) 共得到 1098 篇摘要 (图 1)。1098 篇摘要中有 36 篇具有潜在相关性,我们进一步获得这些研究的全文进行阅读。由于研究 OSCC 不同生物标志物多态性或分析头颈鳞状细胞癌血清生物

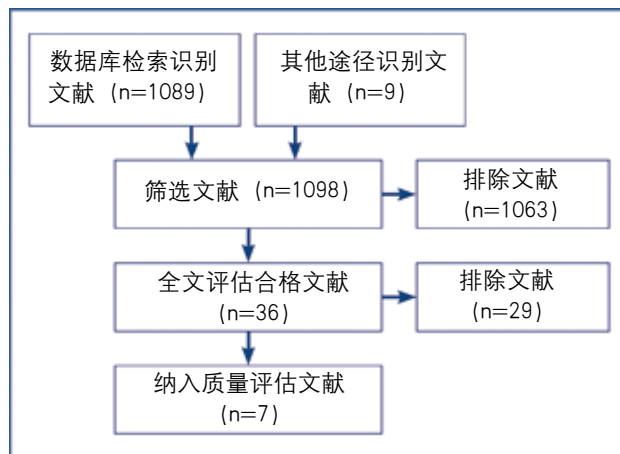


图 1 文献检索结果流程图

标志物,排除 22 篇系统综述和 Meta 分析文献 (表 1)。在余下的文献中,有 8 篇是与 OSCC 生物标志物相关的描述性综述而不是系统性综述,因而被排除。最终,共纳入 7 篇与 OSCC 生物标志物相关的系统综述和 meta 分析文献进行解释和质量评估。对于 AMSTAR 量表,衡量审稿人一致性的 Kappa 值为 0.811, Glenny 量表中 Kappa 值为 0.816。

### 3.2 系统综述和 Meta 分析的临床相关性

所有纳入文献研究的均是 OSCC 分子标志物。缺少研究唾液或血清标志物的 SR。表 2 总结了纳入系统综述和 meta 分析文献的特征,包括:评估结果、纳入研究数量、所研究的生物标志物的名字和主要结论。研究结论存在一个共识,即研究肿瘤标志物具有十分重要的临床意义。一些肿瘤标志物与 OSCC 的临床结局密切相关,特别是血管内皮生长因子 (VEGF)、p53、上皮生长因子受体 (EGFR)、基质金属蛋白酶 (MMPs)、E-cadherin、内皮素、cyclin D1,已有文献证实它们在预测 OSCC 存活方面具有极大的潜力,是未来研发更有效的预后体

表 1 排除的文献和排除的原因

原因	文献
关于 OSCC 生物标志物多态性的系统综述和 Meta 分析文献	Cui 等, Jia 等, Chen 等, Zhang 等, Mitra 等, Liu, Hu 等, Zhao 等, Zhang 等, Zhang 等, Mandal 等, Wang 等, Li 等, Zhou 等, Zhou 等, Zhou 等, Zhou 等, Varela-Lema 等
关于 OSCC 生物标志物的叙述性综述文献	Brinkmann 和 Wong, Pitiyage 等, Wu 等, Hoffmann 等, Shah 等, Mishra, Prasad 和 McCullough, Cheng 等
关于 HNSCC 血清标志物的系统综述文献	Lee 等, Kaskas 等, Langer, Ferreira 等

表2 纳入系统综述和Meta分析文献特征总结

研究	目的 (研究问题)	检索关键词	纳入文献数量	期刊 (影响因素 2012)	数据库	与预后相关的生物标志物	与预后无关的生物标志物
Schliephake	旨在回顾目前肿瘤标志物在OSCC治疗预后价值方面的知识	Squamous cell carcinoma, oral cancer, tumour markers, cell cycle, proliferation, apoptosis, growth factors, adhesion molecules, angiogenesis	196	International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery(1.521)	MEDLINE, CANCERLIT, DIMDI	c-erbB1-4, cyclins, PCNA, Ki67/MIB, AgNOR, bcl2/BAG-1, pRb, CDK Inhib, p53, Bax, Fas/ Fasl, Zeta-chain, S100, VEGF, VEGF-R, integrines/catherins	Skp2, HSP27/70, telomerase, NOS- II, PD-
Massano 等	探讨可能对OSCC预后产生影响的因素, 并最终指导患者选择更积极的治疗方法	Oral, cancer, prognosis	未注明	Oral Surgery Medicine Pathology Radiology(1.495)	MEDLINE	EGFR, cyclin D1, cyclin A, p53, p16, p21WAF1/CIP1, p27kip1, p34cdc2, Ki-67/MIB1, E- and P-cadherins, catenin, CD44	c-myc, Rb
Tandon 等	总结现有证据研究p53突变或上调是否是患有喉、口腔鳞状细胞癌患者的预后相关因素	P53, tumour suppressor protein, p53, palatal neoplasm, cancer, carcinoma, oral cavity, mouth, tongue	41	International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery(1.521)	未注明	P53	
Oliveira 和 Ribeiro-Silva	对研究基于免疫组化蛋白质的生物标志物在预测OSCC结局中的作用相关的文献进行综述	Oral cancer, OSCC, prognostic biomarker, molecular biomarker, prognostic factor, survival	未注明	Tumor Biology(2.518)	MEDLINE	EGFR, cyclin D1, Ki-67, Akt1, p53, p63, p21, p27, Bcl-2, oRb, surviving, HIF-1alpha, CA IX, GLUT-1, EPOR, VEGF, CD105, Ephs, MMPs, CD44, cadherins, catenins, versican	PCNA

续表

研究	目的 (研究问题)	检索关键词	纳入文献数量	期刊 (影响因素 2012)	数据库	与预后相关的生物标志物	与预后无关的生物标志物
Zhao 等	多项实验研究 VEGF 蛋白过表达与口腔癌患者之间的临床结局之间的关系, 但实验结果不一致	Oral, mouth, cancer, carcinoma, tumour, neoplasm, VEGF, vascular, endothelial growth factor, prognosis	17	Tumor Biology (2.518)	Pub Med, Embase, 中国知网, Cochrane	VEGF	
Lou 等	旨在研究 E-cadherin 表达水平与 OSCC 预后的关系	E-cadherin, oral cancer, oral squamous cell carcinoma, OSCC, prognosis	9	Tumor Biology (2.518)	Pub Med, Embase, 中国生物医学文献数据库, 中国知网, 万方	E-cadherin	
Zhao 等	对研究 cyclin D1 过表达与 OSCC 相关的相关文献进行 meta 分析, 以确定二者的相关程度	Oral, mouth, cancer, carcinoma, neoplasm, tumour, cyclin D1, CCND1, prognosis, prognostic, marker, survival, clinicopathological	15	PLoS One(3.73)	Pub Med, Embase, Institute of Scientific Information Web of Science	Cyclin D1	

系和抗癌疗法比较有前景的靶点。

### 3.3 纳入系统综述的质量评估

表3展示了使用AMSTAR量表进行质量评估的结果。纳入的7项研究中,满足5个及以上AMSTAR量表条目的研究有4项。其余的3项研究满足4个及以下AMSTAR量表条目。所有系统综述AMSTAR量表得分的平均值为 $4.6 \pm 1.9$  (共11分)。表4展示了使用Glenny量表进行质量评估的结果。纳入的7项研究中,满足8个及以上Glenny量表条目的研究有3项,说明研究质量较高。所有系统综述Glenny量表得分的平均值为 $7.1 \pm 1.6$  (共14分)。采用Spearman相关分析确定AMSTAR量表得分和Glenny量表得分之间的关系,结果表明二者得分高度相关( $r=0.757$ ),具有统计学意义( $p=0.049$ )。此外我们还研究了SR特征对方法学质量的影响,结果表明影响因子大于2.5的期刊文献方法学质量更高,且具有统计学意义(AMSTAR:  $p=0.031$ ; Glenny:  $p=0.046$ )。并且2007年后发表的系统综述AMSTAR量表和Glenny量表得分更高,但不具有统计学意义(AMSTAR:  $p=0.076$ ; Glenny:  $p=0.232$ )。

## 4 讨论

这是第一篇全面回顾有关OSCC生物标志物系统综述和Meta分析的文献。对循证医学实践的日益重视向临床医师提出了新的挑战,尤其是在临床医师寻找确凿证据进行临床决策的时候。对于临床医生来说,SR是一种有效的工具,因为它先通过系统识别关于某主题的所有可用证据,然后对其进行评估,最后将所有可用数据整合为基于证据的结论来消除偏倚。尽管系统性策略和方法学普遍应用于SR,但彼此之间差异明显,这使得对某个临床问题得出具有一致性的结论变得具有挑战性,甚至是不可能。因此,我们采用AMSTAR量表和Glenny量表对所有已发表的有关OSCC生物标志物的系统综述和Meta分析进行质量评估。

结果表明,近年来有关OSCC生物标志物的SR数量逐渐增加。因为SR被视为改进指南的重要证据来源,所以随着相关SR数量的增加,临床决策的基础应该得到改善。然而,本研究发现OSCC生物标志物相关SR之间方法学和结构差异十分明显,这增加了偏倚风险,从而使得出无效的结论。质量评估关注未来SR需要改进的方面,AMSTAR量表中‘前期设计方案’这一条目提示在开展系统

表3 AMSTAR量表和符合量表各条目的研究数目(百分比)

条目编号	AMSTAR 量表条目	符合‘是’的研究数量(%)	符合‘否’的研究数量(%)	符合‘不确定’的研究数量(%)	符合‘不相关’的研究数量(%)
1	是否提供了前期设计方案?	7 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2	纳入研究的选择和数据提取是否具有可重复性?	4 (57)	3 (43)	0 (0)	0 (0)
3	是否实施广泛全面的检索?	7 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4	发表情况是否已考虑在纳入标准中,如灰色文献?	1 (14)	6 (86)	0 (0)	0 (0)
5	是否提供了纳入和排除的研究文献清单	0 (0)	7 (100)	0 (0)	0 (0)
6	是否描述纳入研究的特征	4 (57)	3 (43)	0 (0)	0 (0)
7	是否评价和报道纳入研究的科学性	0 (0)	7 (100)	0 (0)	0 (0)
8	纳入研究的科学性是否恰当地运用在结论的推导上?	0 (0)	7 (100)	0 (0)	0 (0)
9	合成纳入研究方法是否恰当?	0 (0)	7 (100)	0 (0)	0 (0)
10	是否评估了发表偏倚的可能性?	4 (57)	3 (43)	0 (0)	0 (0)
11	是否说明相关利益冲突?	4 (57)	3 (43)	0 (0)	0 (0)

表4 Glenny 量表和符合量表各条目的研究数目 (百分比)

条目编号	Glenny 量表条目	符合‘是’的研究数量 (%)	符合‘否’的研究数量 (%)	符合‘不确定’的研究数量 (%)	符合‘不相关’的研究数量 (%)
A	审稿人是否提出了一个研究问题?	7 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
B	作者是否检索了合适的文献?	7 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
C	你认为作者是否检索了所有相关的研究?	7 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
D	是否检索了已发表和未发表的文献?	1 (14)	6 (86)	0 (0)	0 (0)
E	是否考虑了所有语言种类?	0 (0)	7 (100)	0 (0)	0 (0)
F	是否进行了手工检索?	3 (43)	4 (57)	0 (0)	0 (0)
G	是否说明纳入标准是由至少两名审稿人制定的?	5 (71)	2 (29)	0 (0)	0 (0)
H	审稿人是否评估了纳入研究的质量?	1 (14)	6 (86)	0 (0)	0 (0)
I	如果审稿人评估了纳入研究的质量, 分析时是否将其考虑在内?	0 (0)	7 (100)	0 (0)	0 (0)
J	是否说明质量评估是由至少两名审稿人实施的?	1 (14)	6 (86)	0 (0)	0 (0)
L	如果合并了结果, 这样做是否合理?	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (100)
M	结果展示是否清晰?	7 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
N	是否评估了异质性以及探讨差异存在的原因?	4 (57)	3 (43)	0 (0)	0 (0)
O	系统综述结论解释是否合理?	7 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

综述前需先确定好研究问题和纳入标准。Glenny 量表中的条目 A 关注的是同一个方面。所有纳入的 SR 这两个条目的得分均较好, 表明这些系统综述采用了结构化的方法。

撰写系统综述是为了对当前的研究证据进行广泛全面、无偏倚的总结。为达到这一目的, 文献检索必须透明且全面。最好能检索所有已发表和未发表的文献, 并且不考虑语言的限制。尽管有明确的证据表明完全基于英语语言研究的 meta 分析文献会产生偏倚, 但本研究所纳入的文献均不符合 Glennly 量表的条目 E (是否考虑了所有语言种类?)。例如, Manzoli 等发表的有关健康儿童使用流感疫苗的 Meta 分析文献表明, 如果排除苏联方面的相关研究, 对疫苗疗效的估计会得出一个明显不同的结论。AMSTAR 量表的条目 4, “发表情况是否已考虑在纳入标准中, 如灰色文献?”, 关注作者是否检索了各种发表状态的文献, 但仅有 14% 的纳入研究符合这一要求。因此在大部分 SR

中, 作者并没有尝试找出相关主题的所有潜在文献。Turner 等发表的研究表明包含未发表数据的系统综述会高估治疗方法的疗效。此外, 纳入的 SR 均没有列出纳入排除文献的清单, 这使得重复这些 SR 的步骤十分困难。大部分纳入的 SR 存在的另一个明显的不足是缺少对纳入的研究进行质量评估 (AMSTAR 量表条目 7 和 8, Glennly 量表 D、I 和 J)。对纳入的研究进行质量评估对于保证 SR 质量十分重要, Cochrane 干预措施系统综述员手册建议对纳入研究的质量进行评估。手册还认为 SR 讨论部分应对其结果的内部有效性做一个总体的评判。因此缺少对纳入研究的质量评估提示着存在发表偏倚风险, 并会降低研究结果的有效性。

利益冲突声明应对潜在的资助来源进行描述, SR 和纳入研究均应明确承认它们的存在, 但是仅有 57% 纳入的 SR 说明了这一点 (AMSTAR 量表条目 11)。这意味着研究质量存在明显的不足, 因为由制药公司资助的相关研究更容易发表一些有利

于该公司的结论。此外,本研究发现发表在影响因子大于2.5的期刊上的SR比发表在影响因子小于2.5的期刊上的SR的AMSTAR量表和Glenny量表得分更高,且差异具有统计学意义。评估有关流感疫苗疗效SR的方法学质量也得到了类似的结果。2007年后发表的SR比之前发表的SR AMSTAR量表和Glenny量表得分更高,但差异不具有统计学意义。由于AMSTAR量表相关文献发表于2007年,所以2007年被视作转折年。因此,越来越多的质量评估工具有助于提升SR的质量。

由于AMSTAR量表和Glenny量表强大的表面效度及其公布的结构效度评估的可用性,所以本研究选用这两种量表。这两种量表的有效性得到了充分的验证,有多项研究采用了这两种量表。然而这两种量表也存在一定的缺陷。例如,AMSTAR量表并未对SR质量进行定量评估。而且本研究作者发现,在对某些条目进行评分时很难明确‘否’和‘不确定’的界限。我们认为,由于两种量表的标准都不符合,并且两种回答对评估结果和量表得分的影响是一样的。因此,为使评估更加标准化和更具一致性,对于这种模棱两可的情况,我们选择回答‘否’。

纳入的系统综述和Meta分析文献识别出许多与OSCC发生、发展和预后相关的生物标志物。这种多样性表明了口腔癌发生过程的复杂性,口腔癌的发生是一个多阶段的过程,在这个过程中多个调控系统发生紊乱。VEGF、p53、E-cadherin、cyclin D1多次被报道是与OSCC预后相关的生物标志物。Zhao等对包括1207名患者的17项研究进行了Meta分析,研究免疫组织化学检测出VEGF过表达与OSCC患者存活率之间的联系,结

果表明VEGF过表达提示OSCC患者预后较差。Lou等进行的Meta分析结果表明E-cadherin表达减少的患者较E-cadherin表达正常或偏高的患者存活率较差。而Tandon等进行的Meta分析结果表明p53过表达或突变预示着OSCC患者存活率较差。进一步的Meta分析结果表明cyclin D1过表达与亚洲人群OSCC患者临床病理结果不良和存活率差相关。然而,口腔癌的预后涉及多个因素,任何一个单一指标都不能准确可靠的预测口腔癌患者的结局。由于癌症发生发展机制涉及多个因素多个阶段,因此,多标志物策略或许是可行的。

## 5 结论

本研究发现已发表的有关OSCC生物标志物的SR在结构框架和方法学方面有待改善。纳入的文献没有一篇可完全符合两种量表的标准。因此,临床医生应意识到科学证据在质量上存在差异,并熟悉诸如AMSTAR和Glenny批判性量表的应用。同行评审期刊采用这些量表对SR文献进行评估,有助于向医学研究人员提供高质量的科学文献。本研究识别出一些可增进未来SR有效性和临床应用的关键条目。文献检索策略需更加广泛全面——不限制文献的发表语种和发表状态、并以表格形式列出纳入排除文献清单,这是SR发表的基本要求。此外,SR还应采用专门的工具如:GRADE系统对相关研究进行质量评估。这有助于未来的系统综述和meta分析文献更好的识别出能预测OSCC患者存活率的生物标志物,并将其作为更有效更有前景的抗癌疗法靶点。

## 参考文献 略