

引用本文:杨明,魏琦,易琨,等.老年原发性肝癌病人血清微小RNA-200a、微小RNA-221表达与介入术后感染的相关性分析[J].安徽医药,2023,27(2):345-349.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.02.030.

◇临床医学◇



老年原发性肝癌病人血清微小RNA-200a、微小RNA-221表达与介入术后感染的相关性分析

杨明,魏琦,易琨,张征,左伟

作者单位:武汉市汉口医院肝胆胃肠外科,湖北 武汉 430014

摘要: **目的** 探究老年原发性肝癌病人血清微小RNA(miR)-200a、miR-221表达与介入术后感染的相关性。**方法** 选取2017年5月至2020年4月武汉市汉口医院45例老年原发性肝癌介入术后感染病人作为观察组,另自同期住院的老年原发性肝癌介入术后未出现感染病人中通过SPSS 21.0统计软件采取随机数字表法抽取45例作为对照组。比较两组临床资料、血清miR-200a、miR-221表达,分析老年原发性肝癌病人介入术后感染影响因素及血清miR-200a、miR-221表达与影响因素的关系,绘制受试者操作曲线(ROC曲线),评价血清miR-200a、miR-221表达对老年原发性肝癌病人介入术后感染的预测价值,并绘制卡普兰-迈耶曲线(KM),对比不同血清miR-200a、miR-221表达病人死亡情况。**结果** 观察组腹水、白蛋白<30 g/L、异位栓塞、部分脾脏栓塞比例高于对照组($P<0.05$);术后,观察组血清miR-200a表达(2.84 ± 0.74)低于对照组(4.69 ± 1.14),miR-221表达(12.37 ± 3.02)高于对照组(9.05 ± 2.43)($P<0.05$);logistic回归分析,结果显示腹水、白蛋白<30 g/L、异位栓塞、部分脾脏栓塞、术后血清miR-200a、miR-221表达均为老年原发性肝癌病人介入术后感染影响因素($P<0.05$);老年原发性肝癌介入术后感染病人术后血清miR-200a表达与腹水、异位栓塞、部分脾脏栓塞呈负相关关系,与白蛋白呈正相关关系($P<0.05$);术后血清miR-221表达与腹水、异位栓塞、部分脾脏栓塞呈正相关关系,与白蛋白呈负相关关系($P<0.05$);绘制ROC曲线,评价血清miR-200a、miR-221表达对老年原发性肝癌病人介入术后感染的预测价值,发现,二者联合预测AUC最大,预测效能良好;以ROC曲线中截断值为界,将原发性肝癌病人分为血清miR-200a、miR-221高表达与低表达组,miR-200a高表达组术后3个月病死率低于低表达组,miR-221高表达组病死率高于低表达组($P<0.05$)。**结论** 老年原发性肝癌介入术后感染病人血清miR-200a表达明显下调,miR-221显著上调,临床检测其水平,可早期诊断感染,合理制定治疗方案,有助于改善预后。

关键词: 肝肿瘤; 微小RNA-200a; 微小RNA-221; 介入术; 感染

Correlation analysis of serum miR-200a and miR-221 expression with postinterventional infection in elderly patients with primary liver cancer

YANG Ming, WEI Qi, YI Kun, ZHANG Zheng, ZUO Wei

Author Affiliation: Department of Hepatobiliary Gastrointestinal Surgery, Hankou Hospital, Wuhan, Hubei 430014, China

Abstract: **Objective** To explore the correlation between serum microRNA (miR)-200a and miR-221 expression and postinterventional infection in elderly patients with primary liver cancer. **Methods** A total of 45 cases of elderly patients with postinterventional infection of primary liver cancer in Hankou Hospital from May 2017 to April 2020 were selected as the observation group and another 45 cases were selected as the control group from the elderly patients with no infection after interventional primary liver cancer hospitalized during the same period by the random number table method through SPSS 21.0 statistical software. The clinical data, serum miR-200a and miR-221 expression levels of the two groups were compared, the factors influencing postinterventional infection in elderly patients with primary liver cancer and the relationship between serum miR-200a and miR-221 expression levels and the influencing factors were analyzed, the subject operating curve (ROC curve) was plotted, the predictive value of serum miR-200a and miR-221 expression levels on postinterventional infection in elderly patients with primary liver cancer was evaluated, and the Kaplan-Meier curve (KM) was plotted to compare the death of patients with different serum miR-200a and miR-221 expression levels. **Results** The proportions of ascites, albumin <30 g/L, ectopic embolism, and partial splenic embolism in the observation group were higher than that in the control group ($P<0.05$); after the operation, serum miR-200a expression in the observation group (2.84 ± 0.74) was lower than that in the control group (4.69 ± 1.14), and the expression of miR-221 (12.37 ± 3.02) was higher than that in the control group (9.05 ± 2.43) ($P<0.05$); logistic regression analysis showed that ascites, albumin <30 g/L, ectopic embolism, partial splenic embolism, postoperative serum miR-200a and miR-221 expressions were all influential factors for postinterventional infection in elderly patients with primary liver cancer ($P<0.05$); postoperative serum miR-200a expression was negatively correlated with ascites, ectopic embolism, and partial splenic em-

bolism and positively correlated with albumin in elderly patients with postinterventional infection in primary hepatocellular carcinoma ($P < 0.05$); postoperative serum miR-221 expression was positively correlated with ascites, ectopic embolism, and partial splenic embolism, and negatively correlated with albumin ($P < 0.05$); ROC curve were plotted to evaluate the predictive value of serum miR-200a and miR-221 expression for postinterventional infection in elderly patients with primary hepatocellular carcinoma, and it was found that the combination of the two had the greatest predictive AUC and good predictive efficacy. Using the cutoff value in the ROC curve as the boundary, patients with primary liver cancer were divided into serum miR-200a and miR-221 high expression and low expression groups. The 3-month postoperative morbidity and mortality rates in the miR-200a high expression group were lower than those in the low expression group, and the morbidity and mortality rates in the miR-221 high expression group were higher than those in the low expression group ($P < 0.05$). **Conclusions** Serum miR-200a expression was significantly downregulated and miR-221 was significantly upregulated in elderly patients with postinterventional infection in primary liver cancer. Clinical detection of its level can lead to early diagnosis of infection, rationalize treatment plans and help improve prognosis.

Key words: Liver neoplasms; MiR-200a; MiR-221; Interventional surgery; Infection

原发性肝癌为我国常见恶性肿瘤,起病隐匿,进展迅速,多数病人就诊时已为中晚期,错失最佳手术时机,经肝动脉栓塞化疗(transarterial chemoembolization, TACE)介入术为现阶段无法进行手术治疗肝癌病人首选治疗方法^[1-4]。据调查显示,与TACE介入术相关短暂细菌感染发生率达4%,肝脓肿发生率约1.4%,而TACE介入术后肝脓肿形成未及时采取适当治疗,病死率为13.4%~50.0%^[5]。因此,探讨原发性肝癌病人介入术后感染相关危险因素,寻找介入术后感染诊断标志物尤为重要。近年来,微小RNA(microRNA, miRNA)作为一类具有多重生物学效应的内源性非编码单链小分子RNA逐渐出现在研究者视野^[6-7]。研究发现,miR-200a、miR-221在肝癌病人血液中处于异常表达状态,通过上调或下调其表达可抑制肝癌发生发展,推测二者极大可能参与了肝癌发生^[8-9],但关于其与老年原发性肝癌病人介入术后感染的相关性研究较为鲜见。本研究选取45例老年原发性肝癌介入术后感染病人作为研究对象,并设置病例对照,以探索老年原发性肝癌病人血清miR-200a、miR-221表达与介入术后感染的相关性,旨在为临床诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年5月至2020年4月武汉市汉口医院45例老年原发性肝癌介入术后感染病人作为观察组,另自同期住院的老年原发性肝癌介入术后未出现感染病人中通过SPSS 21.0统计软件采取随机数字表法抽取45例作为对照组。纳入标准:(1)所有肝癌病人诊断标准依据《原发性肝癌诊疗规范(2011年)》^[10],感染定义:介入术后,病人在血液、痰液、腹腔积液或肝脏穿刺液中检测到细菌感染,或出现发热、白细胞升高等炎症反应的临床表现;(2)肝功能Child-Pugh A、B级,无远处转移;(3)未预防性使用抗生素;(4)未合并严重心、肾、肺

功能不全等介入禁忌证;排除标准:(1)转移性肝癌者;(2)既往胃肠道、胆道手术史者。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集病人三类可能与介入术后感染相关的潜在危险因素,包括一般资料(年龄、性别)、术前检查结果[乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、腹水、血红蛋白、白蛋白、血小板、凝血酶原时间、胆红素、谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、术中资料(肿瘤血供、异位栓塞、部分脾脏栓塞)]。

1.2.2 血清miR-200a、miR-221表达 空腹状态下,抽取外周静脉血5 mL,3 000 r/min高速离心处理10 min,离心半径为15 cm,采用血液RNA提取试剂盒分离获取RNA,采用miRNA cDNA第一链合成试剂盒将RNA中的miRNA反转录为对应cDNA,采用miRNA荧光定量聚合酶链式反应检测试剂盒配置反应体系,按照说明书设定反应程序对miR-200a、miR-221和U6进行扩增反应,自动生成扩增曲线后,以U6为内参基因,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算miR-200a、miR-221相对表达量。

1.3 统计学方法 采用统计学软件SPSS 21.0处理数据,计量资料采取Bartlett方差齐性检验与夏皮罗-威尔克正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用例(%)表示、 χ^2 检验;采用logistic多因素回归模型分析老年原发性肝癌病人介入术后感染影响因素;采用Spearman相关性分析血清miR-200a、miR-221表达与影响因素的关系;绘制受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)得到曲线下面积(areas under the curve, AUC),检验血清miR-200a、miR-221表达对老年原发性肝癌病人介入术后感染的预测价值;绘制卡普兰-迈耶曲线(Kaplan-Meier, KM),对比不同血清

miR-200a、miR-221 表达病人生存情况。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 观察组腹水、白蛋白 <30 g/L、异位栓塞、部分脾脏栓塞比例高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 老年原发性肝癌介入术后感染及未感染组临床资料对比

资料	观察组 (n=45)	对照组 (n=45)	$\chi^2(t)$ 值	P值
性别(男/女)/例	30/15	33/12	0.48	0.490
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	68.41 $\pm$ 3.25	67.37 $\pm$ 3.12	(1.55)	0.125
肿瘤体积/例(%)				
<50%	11(24.44)	14(31.11)	0.50	0.480
$\geq 50\%$	34(75.56)	31(68.89)		
HBsAg/例(%)				
阳性	38(84.44)	39(86.67)	0.09	0.764
阴性	7(15.56)	6(13.33)		
腹水/例(%)				
阳性	30(66.67)	8(17.78)	22.05	<0.001
阴性	15(33.33)	37(82.22)		
白蛋白/例(%)				
<30 g/L	27(60.00)	15(33.33)	6.43	0.011
≥ 30 g/L	18(40.00)	30(66.67)		
血红蛋白/ (g/L, $\bar{x} \pm s$)	125.63 $\pm$ 16.37	131.26 $\pm$ 20.87	(1.42)	0.158
血小板计数/ ($\times 10^9$ /L, $\bar{x} \pm s$)	119.12 $\pm$ 70.83	122.74 $\pm$ 80.69	(0.23)	0.822
凝血酶原时间/ (s, $\bar{x} \pm s$)	13.75 $\pm$ 1.56	13.92 $\pm$ 1.86	(0.47)	0.640
胆红素/ (μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	21.45 $\pm$ 9.23	25.31 $\pm$ 10.67	(1.84)	0.070
ALT/(U/L, $\bar{x} \pm s$)	83.82 $\pm$ 17.41	88.41 $\pm$ 20.11	(1.16)	0.250
AST/(U/L, $\bar{x} \pm s$)	70.41 $\pm$ 12.08	68.29 $\pm$ 15.41	(0.73)	0.470
门静脉高压/ 例(%)				
阳性	32(71.11)	28(62.22)	0.80	0.371
阴性	13(28.89)	17(37.78)		
肿瘤血供情况/ 例(%)				
丰富	40(88.89)	38(84.44)	0.39	0.535
乏血供	5(11.11)	7(15.56)		
异位栓塞/例(%)				
阳性	31(68.89)	5(11.11)	31.30	<0.001
阴性	14(31.11)	40(88.89)		
部分脾脏栓塞/ 例(%)				
阳性	26(57.78)	4(8.89)	24.20	<0.001
阴性	19(42.22)	41(91.11)		

注: HBsAg 为乙型肝炎表面抗原, ALT 为谷氨酸氨基转移酶, AST 为天冬氨酸氨基转移酶。

2.2 两组血清 miR-200a、miR-221 表达 两组术前血清 miR-200a、miR-221 表达相比, 差异无统计学意义($P>0.05$), 术后, 观察组血清 miR-200a 表达低于对照组, miR-221 表达高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 老年原发性肝癌介入术后感染及未感染组血清 miR-200a、miR-221 表达对比/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	miR-200a		miR-221	
		术前	术后	术前	术后
对照组	45	4.54 $\pm$ 1.09	4.69 $\pm$ 1.14	9.24 $\pm$ 2.31	9.05 $\pm$ 2.43
观察组	45	4.62 $\pm$ 1.13	2.84 $\pm$ 0.74	9.65 $\pm$ 2.08	12.37 $\pm$ 3.02
t 值		0.34	9.13	0.89	5.75
P 值		0.733	<0.001	0.379	<0.001

2.3 老年原发性肝癌病人介入术后感染影响因素分析 以老年原发性肝癌病人术后是否发生感染为因变量(赋值: 否=0, 是=1), 将表1, 2中筛查出的 $P<0.05$ 的因素作为自变量, 进行 logistic 回归分析, 结果显示腹水、白蛋白 <30 g/L、异位栓塞、部分脾脏栓塞、术后血清 miR-200a、miR-221 表达均为老年原发性肝癌病人介入术后感染影响因素($P<0.05$)。见表3。

表3 老年原发性肝癌病人介入术后感染影响因素分析

因素	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
腹水	1.55	0.32	22.74	<0.05	4.69	(3.15, 6.99)
白蛋白 <30 g/L	-0.92	0.32	8.44	<0.05	0.40	(0.30, 0.53)
异位栓塞	1.60	0.31	26.39	<0.05	4.94	(3.46, 7.06)
部分脾脏栓塞	1.74	0.32	29.93	<0.05	5.70	(3.98, 8.15)
术后 miR-200a	-1.00	0.31	10.06	<0.05	0.37	(0.27, 0.50)
术后 miR-221	1.75	0.32	30.13	<0.05	5.76	(4.11, 8.07)

注: 赋值情况为腹水、异位栓塞、部分脾脏栓塞: 阴性=0, 阳性=1; 白蛋白: <30 g/L=1, ≥ 30 g/L=2; 术后血清 miR-200a、miR-221 表达: 以平均数为界, $<$ 平均数=1, $\geq$ 平均数=2。

2.4 血清 miR-200a、miR-221 表达与影响因素的关系 老年原发性肝癌介入术后感染病人术后血清 miR-200a 表达与腹水、异位栓塞、部分脾脏栓塞呈负相关关系, 与白蛋白呈正相关关系($P<0.05$); 术后血清 miR-221 表达与腹水、异位栓塞、部分脾脏栓塞呈正相关关系, 与白蛋白呈负相关关系($P<0.05$)。见表4。

2.5 血清 miR-200a、miR-221 表达对老年原发性肝癌病人介入术后感染的预测价值 绘制 ROC 曲线, 评价血清 miR-200a、miR-221 表达对老年原发性肝癌病人介入术后感染的预测价值, 发现, 二者联合预测 AUC 最大, 预测效能良好。见表5。

2.6 生存曲线 以 ROC 曲线中截断值为界, 将原发

表4 血清 miR-200a、miR-221 表达与影响因素的关系

影响因素	术后 miR-200a		术后 miR-221	
	r 值	P 值	r 值	P 值
腹水	-0.59	<0.001	0.59	<0.001
白蛋白	0.63	<0.001	-0.60	<0.001
异位栓塞	-0.60	<0.001	0.64	<0.001
部分脾脏栓塞	-0.64	<0.001	0.65	<0.001

性肝癌病人分为血清 miR-200a、miR-221 高表达与低表达组,miR-200a 高表达组 3 个月病死率低于低表达组,miR-221 高表达组 3 个月病死率高于低表达组,差异有统计学意义($\chi^2=4.27,4.13,P<0.05$)。

3 讨论

目前,TACE 介入术已被公认为中晚期原发性肝癌首选治疗方法,随着该方法在各级医院普及应用,其感染相关并发症逐渐出现,受到临床高度重视^[11-13]。老年原发性 TACE 介入术后感染发生多由综合因素引起,这种感染可能与栓塞后引起的宿主自身变化有关,如菌群移位、胃肠屏障改变、自身免疫力下降等^[14]。本研究 logistic 回归分析显示,腹水、白蛋白、异位栓塞及同时行部分脾脏栓塞均为介入术后感染影响因素。腹水作为细菌生长良好的培养基,介入术后肝脏肿瘤坏死刺激腹膜炎性渗出,易引起腹腔感染。血清白蛋白作为反映机体一般营养状况及肝脏储备功能的重要指标,其水平下降,可致使抗体合成的各种酶减少,酶活性下降,机体免疫功能减退,感染风险增加。异位栓塞为肝癌介入术后主要严重并发症之一,主要是因栓塞肿瘤肝外动脉血供导致,尤其是多次 TACE 后,肝外供血动脉成为肝癌主要血供,可引起组织坏死,诱发感染。介入术中同时行部分脾脏栓塞后,脾脏组织坏死、炎性水肿、大量渗出血刺激腹膜、膈肌,极易导致膈下脓肿及脾脏脓肿形成。因此,对于出现上述情况的病人,临床需加以重视。

近年来,大量研究表明,细胞内非编码的 miRNA 调节基因表达,影响细胞信号转导通路,促进细胞增殖、凋亡等生物学过程^[15-16]。miRNA 可结合靶基因 3' 端非编码区相应靶点,改变靶基因 mRNA 生物稳定性,诱导 mRNA 降解或抑制靶基因 mRNA 翻译过程,参与肿瘤、炎症及免疫反应等多种生理病理过程^[17-18]。原发性肝癌发生发展过程中,伴有 miRNA 表达异常,包括上调或下调,调节不同生物

学效应^[19-20]。miR-200 家族分为 miR-200a 与 miR-200b 两个亚家族,其中 miR-200a 亚家族包括 miR-200a 与 miR-141,定位于染色体 1p36,为肿瘤细胞上皮间质转变主要调节因子^[21]。miR-200a 表达缺失或下调后,下游靶基因 Rho 激酶(ROCK)2 表达上调,Rho/ROCK 信号传导通路的活化可促进肌蛋白收缩,黏着斑转换及应力纤维形成,从而促进肿瘤细胞的转移^[22]。以往研究证实,原发性肝癌病人 miR-200a 表达明显下调^[23],充分说明 miR-200a 参与原发性肝癌发生、发展。本研究中,观察组术后 miR-200a 较术前明显下降,且低于对照组术后,提示原发性肝癌病人介入术后 miR-200a 继续下调与感染有关。炎症反应为介入术后感染的重要发病机制,有研究指出,miR-200a 参与机体炎症反应,可降低血管内皮细胞炎症反应^[24]。另有研究指出,miR-200a 可通过抑制黏附分子表达,增加黏附抑制分子表达,进而抑制炎症反应^[25]。因此,本研究推测,老年原发性肝癌病人介入术后发生感染,炎症反应剧烈,miR-200a 表达明显下调。

在癌症相关 miRNA 研究中发现,miR-221 在肝癌、胃癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤细胞中表达明显上调,呈现出一种“通用”癌基因特性^[26]。miR-221 位于 X 染色体 p11.3 约 1 kb 区域内,是通过碱基互补配对原则与靶 mRNA 结合,进而在转录后引起靶 mRNA 降解或抑制其翻译成蛋白质,其作用机制可能是通过对 Bmf、p27、DDIT4 多种基因的调控来调节细胞周期及分化,抑制细胞凋亡,从而参与调控肿瘤形成^[27]。原发性肝癌病人 miR-221 表达明显上调,且研究表明其上调与病人临床病理特征及总体生存率有关^[28],充分说明 miR-221 与原发性肝癌病人发生、发展及预后有关。本研究中观察组术后 miR-221 较术前明显升高,且高于对照组术后,提示原发性肝癌病人介入术后 miR-200a 继续升高与感染有关。TLR-4/NF- κ B 作为机体内调节炎症反应的关键途径,有研究证实,miR-221 可靶向影响该通路激活,进而通过其变化来激活炎症反应,靶向影响炎症细胞因子释放^[29],故推测原发性肝癌介入术后感染与 miR-221 靶向激活炎症反应有关。此外,本研究中,术后血清 miR-200a、miR-221 表达与老年原发性肝癌病人介入术后感染影响因素腹水、白蛋白、异位栓塞及同时行部分脾脏栓塞有关,提示血

表5 血清 miR-200a、miR-221 表达对老年原发性肝癌病人介入术后感染的预测价值

指标	曲线下面积	95%CI	Z 值	P 值	截断值	灵敏度/%	特异度/%
术后 miR-200a	0.83	(0.73,0.90)	7.48	<0.001	≤3.38	73.33	80.00
术后 miR-221	0.84	(0.75,0.91)	8.06	<0.001	>11.8	66.67	93.33
联合预测	0.89	(0.81,0.95)	11.63	<0.001		80.00	84.44

清 miR-200a、miR-221 表达参与介入术后感染发生、发展。基于此,本研究绘制 ROC 曲线,评价血清 miR-200a、miR-221 表达对老年原发性肝癌病人介入术后感染的预测价值,发现术后血清 miR-200a、miR-221 表达联合预测介入术后感染,预测效能良好,且以 ROC 曲线中截断值为界,将原发性肝癌病人分为血清 miR-200a、miR-221 高表达与低表达组,miR-200a 高表达组 3 个月病死率低于低表达组,miR-221 高表达组 3 个月病死率高于低表达组,推测术后血清 miR-200a、miR-221 表达可预测病人预后,但本研究样本量较小,还需临床多中心、多渠道取样,作进一步证实。

综上所述,老年原发性肝癌介入术后感染病人血清 miR-200a 表达明显下调,miR-221 显著上调,临床检测其水平,可早期诊断感染,合理制定治疗方案,有助于改善预后。

参考文献

- [1] MEJIA JC, PASKO J. Primary liver cancers: intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma [J]. Surg Clin North Am, 2020, 100(3):535-549.
- [2] 王凯,高帅.原发性肝癌的分子诊断标记物研究进展[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(1):1-5,38.
- [3] 许立国,冯广森,林亚超.微球联合碘油栓塞介入对肝癌大鼠肝细胞增殖和凋亡的影响[J].中华生物医学工程杂志,2019,25(1):42-46.
- [4] ALQADI MM, KHAN S, KORD A, et al. Hypersensitivity reaction after transarterial chemoembolization [J]. Semin Intervent Radiol, 2020, 37(4):426-429.
- [5] WOO S, CHUNG JW, HUR S, et al. Liver abscess after transarterial chemoembolization in patients with bilioenteric anastomosis: frequency and risk factors [J]. AJR Am J Roentgenol, 2013, 200(6):1370-1377.
- [6] 蒋伟,李涛,王静静,等. MicroRNA-34a 调控 c-Met 表达对肝癌细胞的增殖及迁移和侵袭的影响[J].医学研究生学报,2020,33(2):139-143.
- [7] 赵西太,聂青和,龙振昼,等.循环 microRNA 对原发性肝癌诊断价值的初步研究[J].胃肠病学和肝病杂志,2019,28(2):129-136.
- [8] 邓志成. MicroRNA-221 在肝细胞癌中作用及其机制研究[D].苏州:苏州大学,2019.
- [9] 张明. MiR-34c、MiR-21、MiR-16、MiR-10b、MiR-200a、MiR-148b、MiR-Let-7i 在原发性肝癌组织和癌旁组织间的差异表达及与血清肿瘤标志物水平的相关性研究[D].西安:第四军医大学,2010.
- [10] 国家卫生部.原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J].临床肿瘤学杂志,2011,16(10):929-946.
- [11] MARASCO G, COLECCHIA A, SILVA G, et al. Non-invasive tests for the prediction of primary hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(24):3326-3343.
- [12] 解长伟,胡超银,曹凯,等.原发性肝癌 TACE 术后感染性并发症的危险因素分析[J].中国当代医药,2015,22(35):72-75.
- [13] SIMON TG, CHAN AT. Lifestyle and environmental approaches for the primary prevention of hepatocellular carcinoma [J]. Clin Liver Dis, 2020, 24(4):549-576.
- [14] 赵传林,于震,李伟,等.原发性肝癌介入化疗患者医院感染的特点与预防研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(23):5406-5408.
- [15] ANDRASINA T, JURACEK J, ZAVADIL J, et al. Thermal ablation and transarterial chemoembolization are characterized by changing dynamics of circulating microRNAs [J]. J Vasc Interv Radiol, 2021, 32(3):403-411.
- [16] 李伟,姚忠强,柳仲秋,等.三维适形放疗对经导管动脉灌注化疗栓塞术肝癌患者 miR-122a、miR-221 的影响及疗效研究[J].中国医刊,2019,54(9):1032-1035.
- [17] QIN L, ZHAN Z, WEI C, et al. Hsa-circRNA-G004213 promotes cisplatin sensitivity by regulating miR-513b-5p/PRPF39 in liver cancer [J]. Mol Med Rep, 2021, 23(6):421.
- [18] 李丽敏,秦雪. miR-223 在原发性肝癌患者血清中的表达及临床意义[J].广西医科大学学报,2019,36(5):808-811.
- [19] 袁冲,赵征,廖子君,等.血清 miR-122 和 miR-570 联合检测对原发性肝癌的临床诊断价值[J].现代肿瘤医学,2021,29(2):267-270.
- [20] WEI XY, ZHAO L, REN RZ, et al. MiR-125b loss activated HIF1 α /pAKT loop, leading to transarterial chemoembolization resistance in hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2021, 73(4):1381-1398.
- [21] 赵云腾.鼻咽癌中 miR-200a/CD47 表达失衡的机制和意义[D].广州:南方医科大学,2020.
- [22] 王亚飞,张振军,杜雪菲,等. miR-200a 对非小细胞肺癌迁移,侵袭的调控作用及机制研究[J].川北医学院学报,2020,35(1):19-22.
- [23] 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.
- [24] 舒晓梅.内异症不孕患者子宫内膜组织中 mir-29 c、mir-200 a、mir-145 表达量及下游分子的评估[J].海南医学院学报,2017,23(19):2686-2689.
- [25] 蒋子平. MiR-200a/KEAP1/NRF2 抗氧化信号通路对糖尿病动脉内皮的作用及机制研究[D].长春:吉林大学,2019.
- [26] 姜琳娜,魏娉. Slug, IMP3 和 miR-221 在食管胃交界腺癌的表达及其与 E-cadherin 的关系[J].胃肠病学和肝病杂志,2020,29(11):1256-1260.
- [27] 张海雄,彭亮,冯伟清.原发性肝细胞癌组织 miR-221 表达变化及其对肿瘤侵袭和转移的影响[J].山东医药,2019,59(19):14-17,34.
- [28] 赵甜甜,赵雯秋.原发性肝癌患者血清 miR-221 检测的临床意义[J].检验医学与临床,2018,15(23):3546-3548,3552.
- [29] 张伟,张旭力.急性脑梗死患者血清 miR-221 表达的变化及其靶向炎症反应激活的临床研究[J].中国医学创新,2019,16(27):135-138.

(收稿日期:2021-06-24,修回日期:2021-08-05)