

引用本文:崔明新,刘晓刚,程大铭,等.血清微RNA-429、肿瘤坏死因子受体相关因子6与肝癌肝动脉化疗栓塞术灵敏度相关性及槐耳颗粒干预作用研究[J].安徽医药,2023,27(6):1144-1149.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.06.019.



◇临床医学◇

血清微RNA-429、肿瘤坏死因子受体相关因子6与肝癌肝动脉化疗栓塞术灵敏度相关性及槐耳颗粒干预作用研究

崔明新,刘晓刚,程大铭,于敬坤,曲凤智

作者单位:唐山市工人医院肝胆外二科,河北 唐山 063000

通信作者:刘晓刚,男,主任医师,研究方向为肝胆胰疾病诊治,临床与基础研究,Email:deyleesh@21cn.com

基金项目:2021年度河北省中医药科研计划项目(2021413)

摘要: **目的** 探讨血清微RNA-429(miR-429)、肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6)与肝癌肝动脉化疗栓塞术(TACE)灵敏度相关性及槐耳颗粒干预作用。**方法** 选取2016年1月至2021年1月唐山市工人医院收治的80例肝癌病人,采用电脑随机数字表法按照随机、平行、对照原则分为对照组和观察组,各40例。两组均给予TACE治疗,对照组术后1 d起口服甲磺酸索拉非尼片,观察组在对照组基础上,于术前1个月及术后3 d开始口服槐耳颗粒,术后3个月评估疗效,比较两组治疗前、术后1个月、术后3个月血清miR-429、TRAF6蛋白表达,应用Spearman分析治疗前后血清miR-429、TRAF6蛋白变化与灵敏度关系,并比较不同灵敏度病人治疗前血清miR-429、TRAF6蛋白变化,采用受试者操作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析血清miR-429、TRAF6蛋白治疗前后变化预测治疗灵敏度的价值,Pearson分析血清miR-429与TRAF6蛋白关系。**结果** 观察组总有效率为95.00%,高于对照组80.00%,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组术后1个月、术后3个月血清miR-429(0.42 ± 0.11 、 0.51 ± 0.13)高于对照组(0.33 ± 0.09 、 0.34 ± 0.10)、TRAF6蛋白(2.49 ± 0.65 、 2.02 ± 0.57)低于对照组(3.30 ± 0.76 、 3.18 ± 0.69)($P<0.05$);观察组血清miR-429、TRAF6蛋白术后1个月与治疗前差值、术后3个月与治疗前差值大于对照组($P<0.05$);血清miR-429、TRAF6蛋白术后1个月与治疗前差值、术后3个月与治疗前差值和灵敏度呈正相关($P<0.05$);血清miR-429、TRAF6蛋白术后1个月与治疗前差值、术后3个月与治疗前差值:敏感>一般>较差($P<0.05$);血清miR-429、TRAF6蛋白术后1个月与治疗前差值预测敏感的AUC分别为0.78、0.74;治疗前血清miR-429与TRAF6蛋白呈负相关($P<0.05$)。**结论** 血清miR-429、TRAF6与肝癌TACE灵敏度相关,槐耳颗粒可提高miR-429表达,降低TRAF6蛋白,增强肝癌TACE灵敏度,提高疗效。

关键词: 肝肿瘤; 化学栓塞,治疗性; 肝动脉; 微RNA-429; 肿瘤坏死因子受体相关因子6; 灵敏度; 槐耳颗粒

Study on the correlation between serum miR-429, TRAF6 and TACE sensitivity of liver cancer and the intervention effect of *Huaier* granules

CUI Mingxin, LIU Xiaogang, CHENG Daming, YU Jingkun, QU Fengzhi

Author Affiliation: The Second Department of Hepatobiliary Surgery, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between serum microRNA-429 (miR-429), tumor necrosis factor receptor-related factor 6 (TRAF6) and hepatocarcinoma hepatic artery chemoembolization (TACE) sensitivity and the intervention effect of *Huaier* granules. **Methods** A total of 80 patients with liver cancer who were admitted to Tangshan Workers' Hospital from January 2016 to January 2021 were selected and divided into control group and observation group according to the principles of randomization, parallelism and control by computer random number table method, with 40 cases in each group. Both groups were given TACE treatment. The control group was given sorafenib tosylate tablets orally 1 day after operation. On the basis of the control group, the observation group was given *Huaier* granules orally 1 month before operation and 3 days after operation. The curative effect was evaluated after 3 months, and the serum miR-429 and TRAF6 protein expressions were compared between the two groups before treatment, 1 month and 3 months after surgery. Spearman was used to analyze the relationship between serum miR-429 and TRAF6 protein changes and sensitivity, and the changes of serum miR-429 and TRAF6 proteins before treatment in patients with different sensitivities were compared. Receiver operating characteristic curve (ROC) and area under ROC (AUC) were used to analyze the changes of serum miR-429 and TRAF6 proteins before and after treatment to predict treatment sensitivity. The correlation between serum miR-429 and TRAF6 protein was analyzed by Pearson analysis. **Results** The total effective rate in the observation group was 95.00%, which was higher than 80.00% in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum miR-429 in the observation group at 1 and

3 months after surgery (0.42 ± 0.11 , 0.51 ± 0.13) was higher than that in the control group (0.33 ± 0.09 , 0.34 ± 0.10), while TRAF6 protein (2.49 ± 0.65 , 2.02 ± 0.57) was lower than that in the control group (3.30 ± 0.76 , 3.18 ± 0.69) ($P < 0.05$); the difference in serum miR-429 and TRAF6 protein levels between the observation group and the control group at 1 month after surgery and before treatment, and at 3 months after surgery and before treatment, was greater than that of the control group ($P < 0.05$); the difference in serum miR-429 and TRAF6 protein levels between 1 month after surgery and before treatment, and between 3 months after surgery and before treatment were positively correlated with sensitivity ($P < 0.05$); serum miR-429 and TRAF6 proteins at 1 month after surgery compared to before treatment, and 3 months after surgery compared to before treatment: sensitive>general>poor ($P < 0.05$); the sensitive AUC for predicting the difference between serum miR-429 and TRAF6 proteins at 1 month after surgery and before treatment were 0.78 and 0.74, respectively; serum miR-429 before treatment was negatively correlated with TRAF6 protein ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum miR-429 and TRAF6 are related to the TACE sensitivity of liver cancer. *Huaier* granule can increase the expression of miR-429, reduce the TRAF6 protein, enhance the TACE sensitivity of liver cancer, and improve the therapeutic effect.

Key words: Liver neoplasms; Chemoembolization, therapeutic; Hepatic artery; Micro RNA-429; Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6; Sensitivity; *Huaier* granules

肝动脉化疗栓塞术(TACE)是不能行根治手术肝癌病人的一种重要疗法,但受肝硬化程度、肝功能状态、肿瘤负荷等因素影响,并非所有病人均能达到理想效果,因此早期预测肝癌TACE灵敏度,采取一定措施增加灵敏度较差病人治疗反应性,对促进缓解意义重大^[1]。微RNA-429(miR-429)与被证实肝癌、胃癌等多种肿瘤有关^[2]。根据既往报道,miR-429能通过靶向钙感受器/信号转导及转录活化因子3通路,增强卵巢癌、胰腺癌等肿瘤细胞增殖和化疗耐药性^[3-4]。肿瘤坏死因子受体相关因子6 (TRAF6)是TOLL样受体4下游物质,在肝癌细胞体外实验中,沉默TRAF6可拮抗核因子 κ B信号传导,减轻化疗抗性^[5]。可见miR-429、TRAF6均与化疗灵敏度有关。槐耳颗粒是肝癌等肿瘤不宜手术者与化疗者辅助用药,具有扶正固本、活血消癥作用,应用于乳腺癌病人,可降低其化疗耐药^[6]。基于以上背景,本研究尝试探讨血清miR-429、TRAF6与肝癌TACE灵敏度相关性,槐耳颗粒干预作用,旨在为临床早期预测肝癌TACE灵敏度、治疗肝癌及深入认识其不同治疗反应性机制等提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2021年1月唐山市工人医院收治的80例肝癌病人作为研究对象进行前瞻性研究。纳入标准:①符合肝癌诊断标准^[7],临床分期难以手术治疗或因身体原因不能、不愿手术治疗者;②年龄范围18~80岁;③入组前未接受过外科手术或化疗、免疫治疗、靶向治疗等相关抗癌治疗;④巴塞罗那分期(BCLC)分期为A期、B期或C期,但门脉主干癌栓的BCLC分期C期病人不入选;⑤Child-Pugh分级为A级或B级;⑥美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状态评分 ≤ 2 分;⑦预计生存期 ≥ 12 周;⑧中医辨证为正气虚弱、瘀血阻滞型,症见神疲乏力、少气懒言、脘腹疼痛或胀闷、纳谷少

馨、大便干结或溏泄,脉涩,舌质紫暗或有瘀斑。排除标准:①心、肾功能严重不全者;②伴血液系统疾病者;③有相关药物过敏史者;④过敏体质者;⑤无法进行正常沟通交流者。剔除标准:①符合纳入标准,入选后退出的;②受试者依从性差,未按规定诊疗进行者。

采用电脑随机数字表法,按照随机、平行、对照原则分为对照组和观察组,各40例。其中观察组女18例,男22例;年龄范围35~76岁,年龄(54.25 ± 9.57)岁;体质指数范围19~26 kg/m²,体质指数(23.76 ± 1.05)kg/m²;BCLC分期A期5例,B期14例,C期21例;Child-Pugh分级为A级17例,B级23例;ECOG评分0分8例,1分21例,2分11例;对照组女21例,男19例;年龄范围34~75岁,年龄(52.98 ± 9.33)岁;体质指数范围19~26 kg/m²,体质指数(23.90 ± 0.97)kg/m²;BCLC分期A期7例,B期15例,C期18例;Child-Pugh分级为A级20例,B级20例;ECOG评分0分10例,1分24例,2分6例。两组性别($\chi^2=0.45$, $P=0.502$)、年龄($t=0.60$, $P=0.550$)、体质指数($t=0.62$, $P=0.537$)、BCLC分期($\chi^2=0.60$, $P=0.741$)、Child-Pugh分级($\chi^2=0.45$, $P=0.501$)、ECOG评分($\chi^2=1.89$, $P=0.388$)均衡可比。本研究获唐山市工人医院伦理委员会审核通过[批号2016-(019)],病人充分知晓,自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组均给予TACE治疗。对照组术后1 d起口服甲苯磺酸索拉非尼片(石药集团欧意药业有限公司,批号H20213311,批次20151026),每次0.4 g,2次/日,空腹吞服。观察组在对照组基础上,于术前1个月及术后3 d开始口服槐耳颗粒(启东盖天力药业有限公司,批号Z20000109,批次20160104),每次20 g,3次/日。术后3个月评估疗效。

1.2.2 疗效与治疗灵敏度评估 参考改良实体瘤疗效评价标准 1.1^[8],将疗效分为完全缓解(所有靶病灶消失)、部分缓解(以基线直径总和为参照,靶病灶直径总和降低 $\geq 30\%$)、稳定(以研究中直径总和最小值为参照,缩小程度与部分缓解不符合,增大程度不符合疾病进展)、进展(以研究中直径总和最小值为参照,靶病变直径总和增加 $\geq 20\%$,直径总和绝对增长 $\geq 5\text{ mm}$ 或出现 ≥ 1 处新病灶),在治疗前后分别行CT扫描,按照以上标准对疗效进行评价,总有效率取完全缓解、部分缓解、稳定之和;治疗灵敏度评估:完全缓解=敏感,部分缓解=一般,稳定和进展=较差。

1.2.3 血清 miR-429、TRAF6 蛋白检测 于治疗前、术后 1 个月、术后 3 个月,分别采集空腹外周静脉血 5 mL, 12 000 *g* 离心 10 min,分离血清,采用实时荧光聚合酶链反应法检测血清 miR-429 水平;采用蛋白质印迹法检测 TRAF6 蛋白表达。

1.3 观察指标 (1)比较两组总有效率。(2)比较两组血清 miR-429、TRAF6 蛋白。(3)治疗前后血清 miR-429、TRAF6 蛋白变化与灵敏度关系。(4)不同灵敏度病人治疗前后血清 miR-429、TRAF6 蛋白变化比较。(5)血清 miR-429、TRAF6 蛋白术后 1 个月与治疗前差值预测敏感的价值。(6)分析治疗前血清 miR-429 与 TRAF6 蛋白关系。

1.4 统计学方法 数据采用 SPSS 24.0 分析,计数资料用例(%)表示, χ^2 检验;计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较以单因素方差分析,两两比较以 LSD-*t* 检验,组间比较行独立样本 *t* 检验,组内比较行配对 *t* 检验;不同时间点、组别交互作用下血清 miR-429、TRAF6 蛋白,采用重复测量资料的方差分析;应用 Spearman 分析治疗前后血清 miR-429、TRAF6 蛋白变化与灵敏度关系,采用受试者操作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析血清 miR-429、TRAF6 蛋白治疗前后变化预测治疗敏感的价格

值,Pearson 分析血清 miR-429 与 TRAF6 蛋白关系。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 观察组总有效率为 95.00%,高于对照组 80.00%(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 肝癌 80 例疗效比较/例(%)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
对照组	40	1(2.50)	22(55.00)	9(22.50)	8(20.00)	32(80.00)
观察组	40	5(12.50)	26(65.00)	7(17.50)	2(5.00)	38(95.00) ^①

注:①与对照组比较, $\chi^2=4.11, P=0.043$ 。

2.2 两组血清 miR-429、TRAF6 蛋白比较 术后 1 个月、术后 3 个月两组血清 miR-429 较治疗前升高,TRAF6 蛋白较治疗前降低(*P*<0.05);且观察组血清 miR-429 高于对照组,TRAF6 蛋白低于对照组(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 治疗前后血清 miR-429、TRAF6 蛋白变化与灵敏度关系 观察组血清 miR-429、TRAF6 蛋白术后 1 个月与治疗前差值、术后 3 个月与治疗前差值大于对照组(*P*<0.05),见表 3;分析血清 miR-429、TRAF6 蛋白变化与灵敏度关系,结果显示,血清 miR-429(*r*=0.78、0.76,均 *P*<0.001)、TRAF6 蛋白(*r*=0.74、0.72,均 *P*<0.001)术后 1 个月与治疗前差值、术后 3 个月与治疗前差值与灵敏度呈正相关,见图 1(完全缓解=3,部分缓解=2,稳定和进展=1)。

2.4 不同灵敏度病人治疗前后血清 miR-429、TRAF6 蛋白变化比较 血清 miR-429、TRAF6 蛋白术后 1 个月与治疗前差值、术后 3 个月与治疗前差值:敏感>一般>较差,两两比较均差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 4。

2.5 血清 miR-429、TRAF6 蛋白术后 1 个月与治疗前差值预测敏感的 ROC 以敏感者血清 miR-429、TRAF6 蛋白术后 1 个月与治疗前差值作为阳性样本,以一般+较差者血清 miR-429、TRAF6 蛋白术后 1 个月与治疗前差值作为阴性样本,绘制 ROC 显示,血清 miR-429 术后 1 个月与治疗前差值预测敏感的 AUC 及其 95%CI 为 0.78 (0.51, 1.00) (*P*=

表 2 肝癌 80 例血清 miR-429、TRAF6 蛋白比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	miR-429			TRAF6 蛋白(TRAF6/ β -actin)		
		治疗前	术后 1 个月	术后 3 个月	治疗前	术后 1 个月	术后 3 个月
对照组	40	0.28 $\pm$ 0.08	0.33 $\pm$ 0.09	0.34 $\pm$ 0.10	3.73 $\pm$ 0.94	3.30 $\pm$ 0.76	3.18 $\pm$ 0.69
观察组	40	0.27 $\pm$ 0.09	0.42 $\pm$ 0.11	0.51 $\pm$ 0.13	3.81 $\pm$ 0.89	2.49 $\pm$ 0.65	2.02 $\pm$ 0.57
整体分析(HF 系数)		0.862			0.737		
组间 <i>F</i> , <i>P</i> 值		16.35, <0.001			27.32, <0.001		
时间 <i>F</i> , <i>P</i> 值		18.06, <0.001			34.53, <0.001		
交互 <i>F</i> , <i>P</i> 值		22.46, <0.001			33.68, <0.001		

注:miR-429 为微 RNA-429,TRAF6 为肿瘤坏死因子受体相关因子 6, β -actin 为 β 肌动蛋白。

0.023), TRAF6蛋白术后1个月与治疗前差值预测敏感的AUC及其95%CI为0.74(0.50,0.98)($P=0.044$), 见图2。

2.6 治疗前血清 miR-429 与 TRAF6 蛋白关系 治疗前血清 miR-429 与 TRAF6 蛋白呈负相关($r=-$

$-0.70, P<0.001$), 见图3。

3 讨论

近年来肝癌中西医结合微创诊疗模式被提出, 其立足于中医辨证施治疗的整体治疗优势和肿瘤微创介入局部治疗特点, 使 BCLC A 期达到与开放

表3 肝癌80例治疗前后血清 miR-429、TRAF6 蛋白变化比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	miR-429 差值		TRAF6 蛋白差值 (TRAF6/ β -actin)	
		术后1个月与治疗前差值	术后3个月与治疗前差值	术后1个月与治疗前差值	术后3个月与治疗前差值
对照组	40	0.05 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.02	0.43 $\pm$ 0.11	0.55 $\pm$ 0.12
观察组	40	0.15 $\pm$ 0.05	0.24 $\pm$ 0.08	1.32 $\pm$ 0.49	1.79 $\pm$ 0.61
t 值		12.40	13.80	11.21	12.62
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: miR-429 为微 RNA-429, TRAF6 为肿瘤坏死因子受体相关因子6, β -actin 为 β 肌动蛋白, 差值均指绝对值。

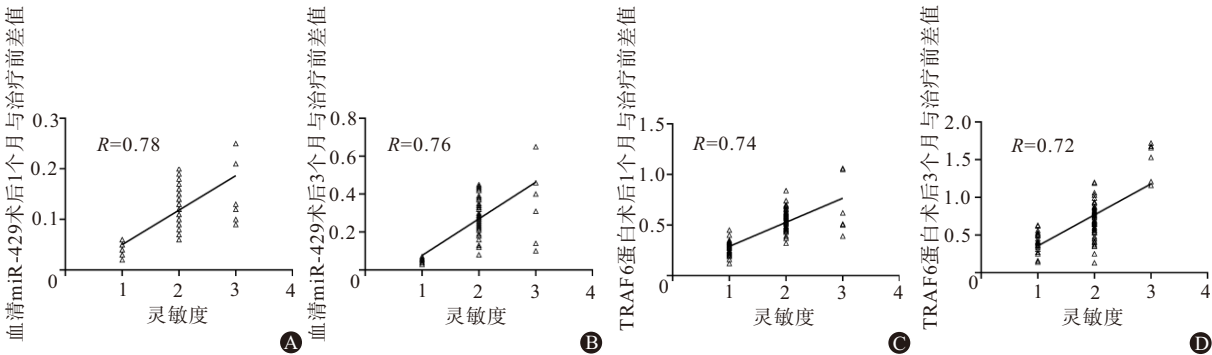


图1 肝癌80例血清微RNA-429(miR-429)肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6)蛋白术后与术前差值变化与灵敏度关系: A 为血清 miR-429 术后1个月; B 为血清 miR-429 术后3个月; C 为 TRAF6 蛋白术后1个月; D 为 TRAF6 蛋白术后3个月

表4 肝癌80例不同灵敏度病人血清 miR-429、TRAF6 蛋白变化比较/ $\bar{x} \pm s$

类别	例数	miR-429 差值		TRAF6 蛋白差值 (TRAF6/ β -actin)	
		术后1个月与治疗前差值	术后3个月与治疗前差值	术后1个月与治疗前差值	术后3个月与治疗前差值
敏感	6	0.24 $\pm$ 0.06	0.46 $\pm$ 0.20	0.97 $\pm$ 0.22	1.56 $\pm$ 0.70
一般	48	0.13 $\pm$ 0.03 ^①	0.29 $\pm$ 0.08 ^①	0.51 $\pm$ 0.13 ^①	0.74 $\pm$ 0.24 ^①
较差	26	0.04 $\pm$ 0.01 ^{①②}	0.05 $\pm$ 0.01 ^{①②}	0.25 $\pm$ 0.08 ^{①②}	0.46 $\pm$ 0.15 ^{①②}
F 值		151.99	101.77	90.99	40.41
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: miR-429 为微 RNA-429, TRAF6 为肿瘤坏死因子受体相关因子6, β -actin 为 β 肌动蛋白。

①与敏感比较, $P<0.05$ 。②与一般比较, $P<0.05$

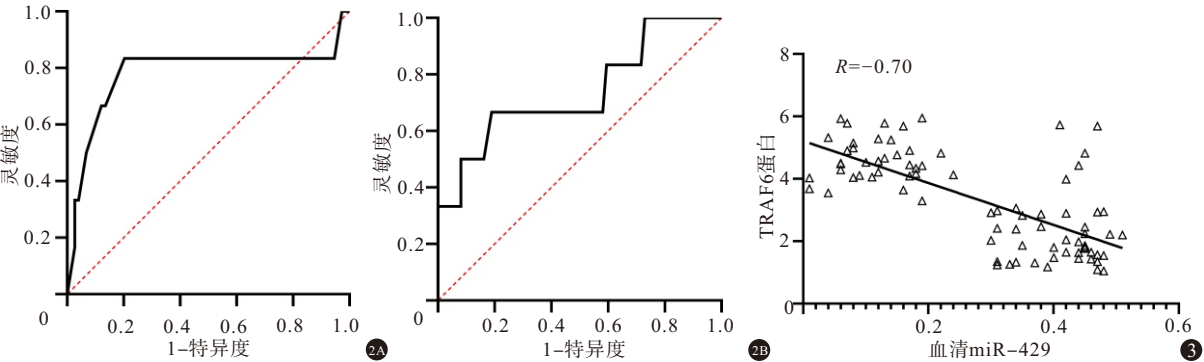


图2 肝癌80例血清微RNA-429(miR-429)、肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6)蛋白术后1个月与治疗前差值预测敏感的ROC曲线: 2A 为血清 miR-429; 2B 为 TRAF6 蛋白 图3 肝癌80例血清微RNA-429(miR-429)与肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6)蛋白关系

性手术相同的根治性效果,使以往开放性手术不能治疗的BCLC B/C期肝癌亦获得满意效果,将肝癌治疗带入人文诊疗新模式^[9]。但中医药种类繁多,选取何种药物能获得预期效果值得探讨。

中医学认为,正气虚弱,邪气乘袭,蕴结于肝,气滞血瘀,形成痞块,乃至肝癌,因此宜治以扶正固本,活血消癥。本研究对肝癌病人应用具有扶正固本,活血消癥功效的槐耳颗粒,结果显示,观察组总有效率高于对照组,提示槐耳颗粒能增强肝癌TACE疗效,增加病人获益。王海瑞、刘兆玉^[10]研究发现,在TACE基础上联合槐耳颗粒,可提高TACE疗效,延长中位肿瘤进展时间,本研究观点与之一致。槐耳颗粒富含生物碱、蛋白质、多糖蛋白等成分,可抑制肿瘤活性,提高免疫力,抑制肝炎病毒,并能改善肝区疼痛、腹胀、乏力等症状,可见槐耳颗粒不仅对肝癌细胞具有直接抑制作用,还能通过抑制肝炎病毒复制、增强体质等途径,间接发挥抗肿瘤功效。中医扶正祛邪提升机体免疫功能,重塑不宜癌细胞生长的微环境,抑制影像学不可见的微小肿瘤,将中医药微环境调理与肝癌TACE相结合作为特色,充分发挥TACE局部治疗与中医药整体治疗优势,所以能增加治疗灵敏度,提高疗效。

miR-429是微小RNA家族成员之一,敲低miR-429可抑制肝癌细胞的侵袭性,使用模拟物上调miR-429表达可加重肝癌进展,提示miR-429与肝癌恶性生物学行为有关,呈现出促癌因子作用^[11-12]。本研究显示,血清miR-429术后1个月与治疗前差值、术后3个月与治疗前差值与灵敏度呈正相关,治疗后升高幅度越大者,治疗灵敏度越高,有助于预测病人治疗灵敏度。且两组术后1个月、术后3个月血清miR-429较治疗前升高,且观察组血清miR-429高于对照组,提示槐耳颗粒能提高miR-429表达,有助于改善肝癌TACE灵敏度。结合资料^[13]分析,miR-429过表达能通过靶向双特异性磷酸酶4抑制JNK信号通路来提高癌细胞对化疗的灵敏度。也有观点^[14]认为,miR-429过表达是通过抑制肿瘤细胞增殖、迁移发挥抑癌作用,从而提高治疗反应性的。

TRAF6可调控免疫反应、细胞增殖、凋亡等^[15]。本研究显示,不同治疗灵敏度病人TRAF6蛋白表达不同,治疗后降低幅度越大者,治疗灵敏度越高,提示TRAF6蛋白与肝癌TACE灵敏度有关。且两组术后1个月、术后3个月TRAF6蛋白较治疗前降低,观察组低于对照组,提示槐耳颗粒可降低TRAF6蛋白水平,有助于增加病人治疗灵敏度。谢正元等^[16]研究发现,槐耳颗粒能抑制肝癌细胞增殖,促进肝癌细胞凋亡,减少并逆转肝癌细胞对阿霉素的耐药性,提高治疗灵敏度,本研究观点与之相似。治疗

前较高的TRAF6可通过细胞外信号调节激酶通路,抑制肝癌细胞凋亡,增加TACE治疗的抗性,降低病人治疗灵敏度,治疗后TRAF6下调则能促进肝癌细胞凋亡,并能阻止核因子- κ B信号通路传导,抑制肝癌细胞转移,从而改善治疗灵敏度^[17-18]。

同时本研究还发现,血清miR-429、TRAF6蛋白术后1个月与治疗前差值预测敏感的AUC分别为0.78、0.74,提示两者可作为早期预测肝癌TACE灵敏度的标志物,为临床精准干预提供客观参考依据。此外治疗前血清miR-429与TRAF6蛋白呈负相关,表明血清miR-429与TRAF6蛋白有关,呈现出负向调节作用。Wang等^[19]报道,上调miR-429通过核因子- κ B通路靶向TRAF6来抑制肝癌细胞的迁移,佐证了miR-429与TRAF6具有上下游靶向作用关系。可见miR-429/TRAF6或可成为改善肝癌TACE灵敏度的一个靶点。

综上所述,血清miR-429、TRAF6与肝癌TACE灵敏度相关,槐耳颗粒可提高miR-429表达,降低TRAF6蛋白,增强肝癌TACE灵敏度,提高疗效。

参考文献

- [1] 吴雨哲,胡少勃,程翔,等.动脉化疗栓塞联合阿帕替尼治疗原发性肝癌伴门静脉瘤栓71例疗效分析[J].安徽医药,2021,25(6):1118-1120.
- [2] GUO CM, LIU SQ, SUN MZ. miR-429 as biomarker for diagnosis, treatment and prognosis of cancers and its potential action mechanisms: a systematic literature review [J]. Neoplasma, 2020, 67(2):215-228.
- [3] LI T, LIN L, LIU Q, et al. Exosomal transfer of miR-429 confers chemoresistance in epithelial ovarian cancer [J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(5):2124-2141.
- [4] YU G, JIA B, CHENG Y, et al. MicroRNA-429 sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine through regulation of PDCD4 [J]. Am J Transl Res, 2017, 9(11):5048-5055.
- [5] XIE C, ZHANG LZ, CHEN ZL, et al. A hMTR4-PDIA3P1-miR-125/124-TRAF6 regulatory axis and its function in NF kappa B signaling and chemoresistance [J]. Hepatology, 2020, 71(5):1660-1677.
- [6] 赵子伟,姚永强.吡咯替尼联合槐耳颗粒治疗人表皮生长因子受体2阳性晚期乳腺癌患者化疗耐药效果观察[J].临床军医杂志,2020,48(3):284-286.
- [7] 国家卫生健康委办公厅.原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J].中华外科杂志,2022,60(4):273-309.
- [8] LLOVET JM, LENCIONI R. mRECIST for HCC: performance and novel refinements [J]. J Hepatol, 2020, 72(2):288-306.
- [9] 肝癌中西医结合临床协作专家委员会.原发性肝癌中西医结合介入诊疗专家共识(试行第一版)[J].介入放射学杂志,2021,30(11):1079-1090.
- [10] 王海瑞,刘兆玉.槐耳颗粒联合TACE治疗不可手术切除肝细胞癌的前瞻性队列研究[J].中国临床医学影像杂志,2020,31(7):490-494.
- [11] GUO C, GAO C, ZHAO D, et al. A novel ETV6-miR-429-CRKL

- regulatory circuitry contributes to aggressiveness of hepatocellular carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 70.
- [12] LIU X, SHEN Z. LncRNA TMPO-AS1 aggravates the development of hepatocellular carcinoma via miR-429/GOT1 Axis [J]. Am J Med Sci, 2020, 360(6): 711-720.
- [13] CHENG G, LI Y, LIU Z, et al. The microRNA-429/DUSP4 axis regulates the sensitivity of colorectal cancer cells to nintedanib [J]. Mol Med Rep, 2021, 23(4): 228.
- [14] GUO C, ZHAO D, ZHANG Q, et al. miR-429 suppresses tumor migration and invasion by targeting CRKL in hepatocellular carcinoma via inhibiting Raf/MEK/ERK pathway and epithelial-mesenchymal transition [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2375.
- [15] WU H, YANG TY, LI Y, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 promotes hepatocarcinogenesis by interacting with histone deacetylase 3 to enhance c-Myc gene expression and protein stability [J]. Hepatology, 2020, 71(1): 148-163.
- [16] 谢正元, 赖月亮, 刘思甫, 等. 槐耳颗粒逆转肝癌侧群细胞耐阿霉素的实验研究 [J]. 南昌大学学报(医学版), 2020, 60(5): 13-16, 21.
- [17] SONG P, YANG S, HUA H, et al. The regulatory protein GADD34 inhibits TRAIL-induced apoptosis via TRAF6/ERK-dependent stabilization of myeloid cell leukemia 1 in liver cancer cells [J]. J Biol Chem, 2019, 294(15): 5945-5955.
- [18] HU YL, FENG Y, CHEN YY, et al. SNHG16/miR-605-3p/TRAF6/NF- κ B feedback loop regulates hepatocellular carcinoma metastasis [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(13): 7637-7651.
- [19] WANG P, CAO J, LIU S, et al. Upregulated microRNA-429 inhibits the migration of HCC cells by targeting TRAF6 through the NF- κ B pathway [J]. Oncol Rep, 2017, 37(5): 2883-2890.
- (收稿日期: 2022-03-03, 修回日期: 2022-03-25)

引用本文: 陈江伟, 张乐, 刘希光. 荧光造影监测下应用组合夹闭技术治疗前交通动脉瘤 102 例 [J]. 安徽医药, 2023, 27(6): 1149-1154. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.06.020.

◇临床医学◇



荧光造影监测下应用组合夹闭技术治疗前交通动脉瘤 102 例

陈江伟, 张乐, 刘希光

作者单位: 连云港市第一人民医院(徐州医科大学附属连云港医院)神经外科,

江苏 连云港 222000

通信作者: 刘希光, 男, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为神经外科, Email: lyglxg@sina.com

摘要: **目的** 研究吲哚菁绿(ICG)荧光造影下多瘤夹组合夹闭前交通动脉(ACoA)动脉瘤的手术疗效。**方法** 回顾分析 2018 年 1 月至 2020 年 9 月在徐州医科大学附属连云港医院诊治的 102 例 ACoA 动脉瘤。根据影像学 and 动脉瘤的瘤颈与载瘤动脉的解剖学关联分为简单单线型(I A)、复杂单线型(I B)、简单双线型(II A)、复杂双线型(II B)和复杂三线型(III), 并在荧光造影技术辅助下对复杂 ACoA 动脉瘤进行组合夹闭, 对不同分型和不同夹闭方式的预后结果进行比较分析, 出院后 3~6 个月由医生门诊或电话随访访问, 确定病人的预后格拉斯哥预后(GOS)评分。通过多组独立样本方差分析和 kruskal-wallis 检验比较不同分型下动脉瘤之间的预后差异及不同的夹闭方法对预后的影响。**结果** 术后 3~6 个月随访结果显示: 102 例 ACoA 动脉瘤病人中, 有 79 例预后良好(GOS 评分为 4 分和 5 分), 16 例预后较差(GOS 评分为 2 分和 3 分), 死亡 7 例, 总体预后良好率 77.4%。不同分型的动脉瘤, 所采用的组合夹闭方法之间存在差异, 双线夹闭预后良好比例仍较单线夹闭高。**结论** 应用双线/多线多瘤夹组合夹闭技术治疗 ACoA 动脉瘤相较于单线夹闭治疗来说具有潜在优势, 可以对改善病人预后起到积极作用, 但也有待未来更大样本的研究进一步证实。

关键词: 颅内动脉瘤; 血管夹; 荧光素血管造影术; 前交通动脉; 组合夹闭; 显微手术

Treatment of 102 cases of anterior communicating artery aneurysm using combined clamp technique under fluorescence imaging monitoring

CHEN Jiangwei, ZHANG Le, LIU Xiguang

Author Affiliation: Department of Neurosurgery, Lianyungang First People's Hospital (Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University), Lianyungang, Jiangsu 222000, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical experience and surgical effect of Anterior Communicating Artery (ACoA) aneurysm clipped with multiple clips under indocyanine green (ICG) fluorescein angiography. **Methods** A retrospective analysis was made on 102 cases of ACoA aneurysm diagnosed and treated in Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from January 2018 to September 2020. According to the imaging and the anatomical correlation between the neck of aneurysm and the carrier artery,