

消化系统肿瘤

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002484

肝细胞癌中 microRNA 的表达水平与早期复发的相关性分析

朱梦佳, 王 淋, 杨慧萍, 蔡萌强, 赵文霞

(河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450000)

【摘要】目的:探讨肝细胞癌组织中 microRNA(miRNA)的表达水平与肝细胞癌早期复发的相关性。**方法:**下载公共数据库 TCGA 的肝细胞癌患者临床信息、随访结果及 miRNA 表达情况,根据复发时间将患者分为早期复发组(≤ 2 年复发)和晚期复发组(> 2 年复发),连续变量资料采用独立样本 t 检验评估 2 组之间是否存在差异,分类变量资料采用卡方检验评估 2 组间是否存在差异,将单因素分析 $P \leq 0.01$ 的指标纳入 logistic 多因素回归分析。**结果:**独立样本 t 检验分析显示, $P \leq 0.01$ 的 miRNA 分别为 hsa-mir-550a-1、hsa-mir-550a-2、hsa-mir-550a-3、hsa-mir-331、hsa-mir-514a-1、hsa-mir-210、hsa-mir-155、hsa-mir-3170、hsa-mir-4677、hsa-mir-4677、hsa-mir-508、hsa-mir-514a-3、hsa-mir-514a-2、hsa-mir-624,卡方检验显示 $P \leq 0.01$ 的指标为患者肿瘤 T 分期。Logistic 多因素回归分析显示 hsa-mir-155($OR=0.660, 95\%CI=0.519\sim 0.841$)、hsa-mir-331($OR=1.475, 95\%CI=1.004\sim 2.168$)、hsa-mir-514a-1($OR=0.603, 95\%CI=0.413\sim 0.879$)、hsa-mir-550a-1($OR=1.680, 95\%CI=1.034\sim 2.703$)、肿瘤 T 分期($OR=1.640, 95\%CI=1.126\sim 2.389$)是早期复发的独立影响因素,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**肝细胞癌组织中 hsa-mir-155、hsa-mir-331、hsa-mir-514a-1、hsa-mir-550a-1 的表达水平和肿瘤 T 分期是影响肝细胞癌术后早期复发的独立影响因素。

【关键词】肝细胞癌;微小 RNA;早期复发**【中图分类号】**R735.7**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-08-17

Correlation between microRNA expression and early recurrence of hepatocellular carcinoma

Zhu Mengjia, Wang Lin, Yang Huiping, Cai Mengqiang, Zhao Wenxia

(The First College of Clinical Medicine, Henan University of Chinese Medicine)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between expression of microRNA(miRNA) and early recurrence of hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods:** The clinical information, follow-up results and the expression of miRNAs in TCGA were downloaded from the public database. According to the recurrence time, patients were divided into the early-stage recurrence group(≤ 2 years recurrence) and the late-stage recurrence group(> 2 years recurrence). Independent sample t test was used to assess the difference of continuous variable data in two groups, and chi-square test was used to evaluate the difference of categorical variable data in two groups. Factors($P < 0.01$) was included in logistic multivariate regression analysis. **Results:** T-test analysis showed that the miRNA($P \leq 0.01$) was hsa-mir-550a-1, hsa-mir-550a-2, hsa-mir-550a-3, hsa-mir-331, hsa-mir-514a-1, hsa-mir-210, hsa-mir-155, hsa-mir-3170, hsa-mir-4677, hsa-mir-4677, hsa-mir-508, hsa-mir-514a-3, hsa-mir-514a-2 and hsa-mir-624. The chi-square test showed that the indicator($P \leq 0.01$) was tumor T stage. Logistic multivariate regression analysis showed that hsa-mir-155($OR=0.660, 95\%CI=0.519\sim 0.841$), hsa-mir-331($OR=1.475, 95\%CI=1.004\sim 2.168$), hsa-mir-514a-1($OR=0.603, 95\%CI=0.413\sim 0.879$), hsa-mir-550a-1($OR=1.680, 95\%CI=1.034\sim 2.703$) and tumor T stage($OR=1.640, 95\%CI=1.126\sim 2.389$) were independent influence factors of early recurrence, with statistically significant differences($P < 0.05$). **Conclusion:** Expression levels of hsa-mir-155, hsa-mir-331, hsa-mir-514a-1 and hsa-mir-550a-1 in HCC tissues and tumor T stage are independent factors influencing early recurrence of postoperative HCC.

【Key words】hepatocellular carcinoma; microRNA; early recurrence

肝细胞癌占原发性肝癌的 85%~90%,是我国最常见的恶性肿瘤之一^[1]。肝切除和肝移植是 HCC 的

主要治疗手段,但术后复发率高是影响 HCC 患者长期生存的重要原因。研究表明,肝切除术后 5 年复发率高达 70%^[2]。近年来,与肝癌早期复发相关的临床研究较多,但具体相关指标并未达成明确共识,且早期复发的时间点也暂未明确,主要集中在影像学^[3-4]及临床病理指标^[5-6]。随着分子生物学越来越多

作者介绍:朱梦佳,Email:978525858@qq.com,

研究方向:肝癌及肝硬化研究和治疗。

通信作者:赵文霞,Email:894234328@qq.com。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200507.1636.036.html

(2020-05-08)

的研究证实非编码 RNA 在肿瘤的发生发展中具有重要作用^[7-9]。其中微小 RNA (microRNA, miRNA) 与肿瘤的关系是近年来研究的热点之一。TCGA 计划主要是通过基因组测序与芯片技术, 描绘人类肿瘤的基因表达情况^[10]。本研究以通过 UCSC Xena (<https://xenabrowser.net/datapages/>) 下载的表型、生存和 miRNA 表达数据 (GDC TCGA Liver Cancer LIHC) 为依托, 以术后 2 年为早期复发及晚期复发的时间界限, 旨在探索与 HCC 术后早期复发有关的 miRNA, 以帮助 HCC 患者术后治疗与重点监测。

1 材料与方法

1.1 样本来源

在 TCGA 数据网络平台 UCSC Xena 网站下载肝细胞癌的临床信息数据、生存数据和 miRNA 数据。纳入标准: 研究指标临床信息完整的样本; 非石蜡保存标本; 肿瘤组织标本。排除标准: 非肿瘤组织样本; 未进行 miRNA 测序的样本; 无生存信息的样本; 同一患者行 2 个样本检测者。miRNA 的纳入标准: 在 50% 以上的患者中表达且水平大于 0。

1.2 研究指标及患者分组

miRNA 表达指标及一般临床病理指标: 性别、年龄、体质指数 (body mass index, BMI)、T 分期、是否 R0 切除、甲胎蛋白水平等。将纳入研究的患者标本按照肿瘤复发的时间分为 2 组, 即早期复发组 (≤ 2 年) 和晚期复发组 (> 2 年)。

1.3 统计学处理

本研究使用 SPSS 23.0 进行数据处理。连续变量资料 2 组间比较应用独立样本 t 检验, 分类变量资料 2 组间比较应用卡方检验。将 $P \leq 0.01$ 的研究指标纳入 logistic 多因素回归分析, 用比值比 (OR) 和 95% 置信区间来评价联系的紧密性。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

患者的纳入与排除流程如图 1 所示。本研究共纳入 232 例患者及 583 个 miRNA 表达水平进入研究, 其中男性 160 例, 女性 72 例; 年龄 60 (51, 68) 岁; 甲胎蛋白 ≥ 400 ng/mL 有 52 例, 小于 400 ng/mL 有 180 例; R0 切除者 221 例, BMI 24.57 (22.14, 29.02) kg/m^2 。

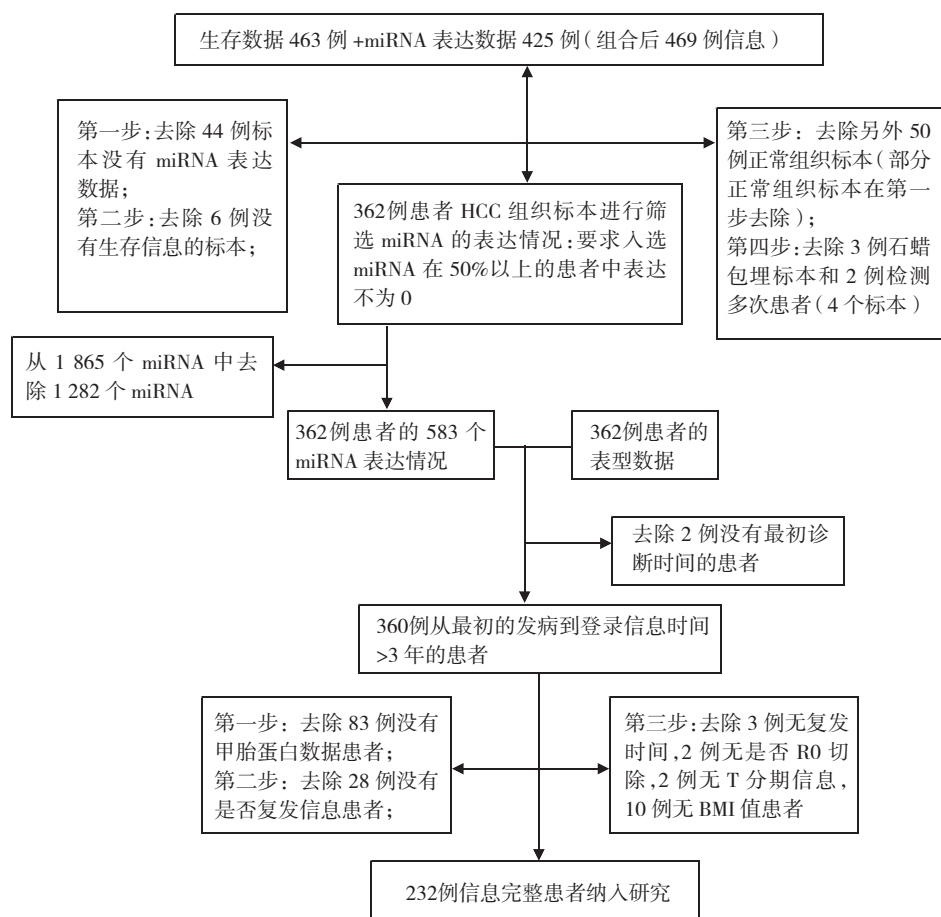


图 1 患者的纳入与排除流程

2.2 单因素分析各研究指标在 2 组间的差异

miRNA 的表达水平经独立样本 t 检验可知, BMI 在 2 组患者中差异无统计学意义($t=1.176, P=0.241$), 41 个 miRNA 的表达水平在 2 组间差异有统计学意义(表 1)。卡方检验显示, 2 组间比较肿瘤的 T 分期分布差异有统计学意义($\chi^2=13.046, P=0.001$), 而性别、年龄、甲胎蛋白水平、是否 R0 切除及 BMI 与早期复发无关(表 2)。

表 1 早期复发组与晚期复发组存在差异的 miRNA 表达水平及 BMI 情况比较

miRNA	早期复发组	晚期复发组	t 值	P 值
hsa-mir-550a-1	1.851 ± 0.705	1.507 ± 0.617	-3.904	0.000
hsa-mir-550a-2	1.836 ± 0.729	1.517 ± 0.669	-3.409	0.001
hsa-mir-550a-3	1.323 ± 0.599	1.052 ± 0.574	-3.428	0.001
hsa-mir-331	4.806 ± 0.877	4.461 ± 0.823	-3.034	0.003
hsa-mir-514a-1	0.622 ± 0.818	0.991 ± 0.963	2.999	0.003
hsa-mir-210	8.369 ± 1.615	7.699 ± 1.853	-2.807	0.005
hsa-mir-155	7.076 ± 1.273	7.578 ± 1.365	2.794	0.006
hsa-mir-3170	1.455 ± 0.738	1.192 ± 0.688	-2.755	0.006
hsa-mir-4677	4.315 ± 0.750	4.051 ± 0.666	-2.796	0.006
hsa-mir-508	1.802 ± 0.274	2.321 ± 1.439	2.790	0.006
hsa-mir-514a-3	0.678 ± 0.742	1.001 ± 0.948	2.734	0.007
hsa-mir-514a-2	0.674 ± 0.777	0.987 ± 0.948	2.623	0.009
hsa-mir-624	2.196 ± 0.731	1.962 ± 0.621	-2.602	0.010
hsa-mir-25	13.312 ± 0.603	13.094 ± 0.668	-2.499	0.013
hsa-mir-579	0.981 ± 0.583	0.794 ± 0.544	-2.472	0.014
hsa-mir-590	4.548 ± 0.666	4.346 ± 0.565	-2.470	0.014
hsa-mir-3130-2	1.489 ± 1.008	1.183 ± 0.878	-2.441	0.015
hsa-mir-3664	0.977 ± 0.605	1.194 ± 0.755	-2.406	0.017
hsa-mir-146a	3.648 ± 1.243	3.524 ± 1.176	2.385	0.018
hsa-mir-509-2	0.391 ± 0.521	0.598 ± 0.714	2.373	0.018
hsa-mir-4797	0.507 ± 0.305	0.387 ± 0.386	-2.354	0.019
hsa-mir-589	6.765 ± 0.760	6.535 ± 0.700	-2.355	0.019
hsa-mir-1271	1.410 ± 0.619	1.230 ± 0.560	-2.284	0.023
hsa-mir-6509	1.459 ± 0.719	1.247 ± 0.661	-2.297	0.023
hsa-mir-627	1.347 ± 0.590	1.156 ± 0.654	-2.254	0.025
hsa-mir-1295a	1.279 ± 1.320	0.942 ± 0.993	-2.204	0.028
hsa-mir-3909	0.938 ± 0.514	0.787 ± 0.502	-2.203	0.029
hsa-mir-581	0.825 ± 0.488	0.691 ± 0.429	-2.185	0.03
hsa-mir-3923	1.203 ± 2.505	0.655 ± 1.403	-2.132	0.034
hsa-mir-150	7.794 ± 1.592	8.262 ± 1.657	2.122	0.035
hsa-mir-4772	2.598 ± 1.021	2.879 ± 0.958	2.115	0.035
hsa-mir-5687	0.646 ± 1.021	0.517 ± 0.399	-2.121	0.035
hsa-mir-4424	0.388 ± 0.409	0.276 ± 0.384	-2.104	0.036
hsa-mir-455	9.533 ± 1.222	9.241 ± 0.904	-2.086	0.038
hsa-mir-3677	2.405 ± 0.892	2.129 ± 1.041	-2.072	0.039
hsa-mir-1296	2.272 ± 0.900	2.042 ± 0.781	-2.05	0.041
hsa-mir-33a	5.176 ± 1.001	4.895 ± 1.030	-2.036	0.043
hsa-mir-3691	0.542 ± 0.454	0.421 ± 0.431	-2.034	0.043
hsa-mir-106b	9.053 ± 0.694	8.855 ± 0.744	-2.024	0.044
hsa-mir-556	1.460 ± 0.754	1.263 ± 0.724	-1.982	0.049
hsa-mir-6125	0.233 ± 0.278	0.324 ± 0.377	1.978	0.049
BMI/(kg·m ⁻²)	25.714 ± 5.620	27.203 ± 11.083	1.176	0.241

表 2 卡方检验分析分类变量资料与早期复发的关系(n)

因素		早期复发		χ^2 值	P 值
		否	是		
年龄/岁	≥ 60	69	44	0.031	0.860
	< 60	74	45		
性别	男	102	58	0.973	0.324
	女	41	31		
T分期	T1	92	41	13.046	0.001
	T2	35	22		
	T3~T4	16	26		
甲胎蛋白水平/(ng·mL ⁻¹)	≥ 400	29	23	0.976	0.323
	< 400	114	66		
是否 R0 切除	是	137	84	-	0.753
	否	6	5		

2.3 232 例患者是否早期复发的多因素回归分析

Logistic 多因素回归分析显示 hsa-mir-155 ($OR=0.660$, $95\%CI=0.519\sim0.841$)、hsa-mir-331 ($OR=1.475$, $95\%CI=1.004\sim2.168$)、hsa-mir-514a-1 ($OR=0.603$, $95\%CI=0.413\sim0.879$)、hsa-mir-550a-1 ($OR=1.680$, $95\%CI=1.034\sim2.703$)、肿瘤 T 分期 ($OR=1.640$, $95\%CI=1.126\sim2.389$) 是早期复发的独立影响因素, 差异有统计学意义($P<0.05$) (表 3)。

表 3 232 例患者是否发生早期复发的多因素回归分析

因素	β	Wald	OR	95%CI		P
				下限	上限	
hsa-mir-155	-0.415	11.302	0.660	0.519	0.841	0.001
hsa-mir-331	0.389	3.923	1.475	1.004	2.168	0.048
hsa-mir-514a-1	-0.507	6.934	0.603	0.413	0.879	0.008
hsa-mir-550a-1	0.519	4.381	1.680	1.034	2.730	0.036
T分期	0.495	6.654	1.640	1.126	2.389	0.010

3 讨论

HCC 是消化道最为常见的恶性肿瘤之一, 发病率高, 术后复发率高, 因此其早期诊断、治疗及术后复发的监测成为 HCC 治疗的主要内容, 寻找影响患者术后早期复发的影响因素则成为重要任务。虽然对于早期复发的时间点尚未明确, 但大多数学者认为 2 年为早期复发的时间节点。近年来针对 HCC 术后复发的研究多集中在临床病理因素中, 主要为肿瘤直径^[11]、肿瘤数量^[11]、微血管侵犯^[12]等肿瘤负荷指标, 以及甲胎蛋白水平^[13]、中性粒细胞与淋巴细胞比值^[14-15]、血小板与淋巴细胞比值^[14]、C 反应蛋白与白蛋白比值^[11]、血糖水平的变化^[16]等。江旭等^[17]研究发现肝癌切除术后 3 个月复发与卫星灶及肿瘤的包膜有关, 且肝癌术后 3 个月复发的患者中位生

存时间明显较未复发组降低。杨针等^[13]纳入 267 例患者研究认为,患者血清 AFP 阳性($HR=1.605, P<0.05$)、门静脉癌栓($HR=3.936, P<0.05$)、HBsAg 阳性($HR=1.621, P<0.05$)、肿瘤直径($HR=1.977, P<0.05$)和肿瘤数目($HR=1.991, P<0.05$)是肝癌术后早期复发的独立影响因素。戴青云等^[18]认为 2 年内复发为早期复发,并通过分析 237 例 HCC 患者的临床病理指标发现肿瘤直径、TNM 分期、微血管侵犯、NLR、PNI、HBsAg 阳性等是肝癌术后早期复发的独立影响因素。本研究结果表明肿瘤的 T 分期是影响 HCC 患者术后早期复发的独立影响因素($OR=1.640, 95\%CI=1.126\sim2.389$),肿瘤 T 分期越高,越容易在术后早期复发。

临床病理指标的获得较为方便、直接,然而各中心研究结果却不尽相同,划分标准也并不一致。临床病理指标是肿瘤本身特征的反应,因此对肿瘤自身的研究或许更能揭示其与 HCC 术后早期复发的相关性。伴随分子生物学的发展发现,miRNA 与肿瘤有着明显关系^[19],并影响患者的预后^[20-21]。然而,miRNA 的表达水平对患者预后有什么影响?哪些 miRNA 对患者的预后产生明显影响,尚且没有定论。

本研究发现 hsa-mir-155($OR=0.660, 95\%CI=0.519\sim0.841$)是影响患者预后的独立影响因素之一。既往研究表明 hsa-mir-155 与炎症^[22]、肿瘤^[23]等有重要关系。Zhang Y 等^[24]研究发现聚乙二醇化的干扰素可以通过抑制 hsa-mir-155 表达来抑制肝癌细胞 HepG-2 的增殖、侵袭、迁移能力。Qian F 等^[25]研究表明生长抑制因子 4 的表达下降可能与 HCC 的进展和转移有关,且生长抑制因子 4 可以抑制 hsa-mir-155 的表达,故猜测在进展的 HCC 中 hsa-mir-155 可能会因生长抑制因子 4 的表达下调而升高。Song X 等^[26]研究表明乙肝病毒可以通过 hsa-mir-155 来抑制锌指结构同源框 2 的表达来促进肝癌的进展。以上研究均表明 hsa-mir-155 的表达水平升高,则促进 HCC 的恶性进展,然而在本研究中却发现 hsa-mir-155 表达水平低的患者容易出现术后早期复发,进一步研究 hsa-mir-155 表达水平与 HCC 患者肿瘤 T 分期的关系,发现在 T3 期与 T4 期患者组织中 hsa-mir-155 的表达水平明显下降,低于 T1 期与 T2 期患者,虽然差异不具有统计学意义($T3:7.16, T2:7.54, T1:7.39, P>0.05$),但提醒 hsa-mir-

155 的表达水平可能与 HCC 的进展存在一定关系。本研究与既往研究均表明 hsa-mir-155 的表达水平与 HCC 有着明显的相关性,虽然具体差异形式不同,但仍然提示 hsa-mir-155 与 HCC 的关系是一个值得继续研究的问题,并可能成为术后早期复发的一个提示指标。

本研究表明 hsa-mir-331($OR=1.475, 95\%CI=1.004\sim2.168$)也是影响患者术后早期复发的独立影响因素。Papadopoulos EI 等^[27]纳入 66 例良性肿瘤、130 例恶性肿瘤患者研究表明,hsa-mir-331 在恶性肿瘤标本中的表达水平明显高于良性肿瘤,但 hsa-mir-331 的表达水平却与临床病理指标和无之间无明显关系。COX 单因素及多因素回归分析表明,hsa-mir-331 的表达水平与物流生存期和整体生存期之间无关。然而异常的 hsa-mir-331 表达在其他系统的肿瘤如前列腺癌^[28]、胃癌^[29]、结直肠癌^[30]中也存在着重要作用。Sun Q 等^[31]研究发现,hsa-mir-331 的表达与肝癌的巴塞罗那分期有着重要的关系,并表明联合甲胎蛋白、hsa-mir-331-3p 及 hsa-mir-23b-3p 可以改善肝癌高危人群的早期诊断。本研究分析了 hsa-mir-331 与肿瘤 T 分期的关系, T3、T4 期肿瘤标本中的表达水平略高于 T1 和 T2 期肿瘤标本($T3:4.81, T2:4.44, T1:4.59, P>0.05$),表明 hsa-mir-331 的表达水平可能与 HCC 患者术后的早期复发有着重要的关系,检测标本中 hsa-mir-331 的表达可能有助于针对性地监测患者术后的复发。

同时,本研究还表明 hsa-mir-514a-1($OR=0.603, 95\%CI=0.413\sim0.879$)、hsa-mir-550a-1($OR=1.680, 95\%CI=1.034\sim2.703$)是 HCC 术后早期复发的对立影响因素。低水平 hsa-mir-514a-1 和高水平 hsa-mir-550a-1 患者更倾向于术后早期复发,但目前关于 hsa-mir-514a-1 和 hsa-mir-550a-1 的表达与肿瘤的关系较少,需要进一步研究。

综上所述,本研究认为 hsa-mir-155($OR=0.660, 95\%CI=0.519\sim0.841$)、hsa-mir-331($OR=1.475, 95\%CI=1.004\sim2.168$)、hsa-mir-514a-1($OR=0.603, 95\%CI=0.413\sim0.879$)、hsa-mir-550a-1($OR=1.680, 95\%CI=1.034\sim2.703$)、肿瘤 T 分期($OR=1.640, 95\%CI=1.126\sim2.389$)是早期复发的独立影响因素,利用这些因素针对性地重点监测 HCC 患者术后的病情变化,可以更好地优化患者的术后治疗,改善

患者的生存。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(12): 886–895.
- [2] Cormier JN, Thomas KT, Chari RS, et al. Management of hepatocellular carcinoma[J]. J Gastrointest Surg, 2006, 10(5): 761–780.
- [3] Yuan C, Wang Z, Gu D, et al. Prediction early recurrence of hepatocellular carcinoma eligible for curative ablation using a radiomics nomogram[J]. Cancer Imaging, 2019, 19(1): 21.
- [4] Lee S, Kim SH, Hwang JA, et al. Pre-operative ADC predicts early recurrence of HCC after curative resection[J]. Eur Radiol, 2019, 29(2): 1003–1012.
- [5] 施显茂, 陈洁, 麦荣云, 等. 乙肝相关性巴塞罗那 A 期肝细胞癌术后早期复发转移的危险因素分析[J]. 中华普通外科杂志, 2019, 34(2): 97–99.
- [6] 商晓莎, 倪婷, 王文涛, 等. 肝细胞癌患者肝切除术后早期复发的影响因素分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(3): 168–170.
- [7] Gu JX, Zhang X, Miao RC, et al. Six-long non-coding RNA signature predicts recurrence-free survival in hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(2): 220–232.
- [8] Lv Y, Wei W, Huang Z, et al. Long non-coding RNA expression profile can predict early recurrence in hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. Hepatol Res, 2018, 48(13): 1140–1148.
- [9] von Felden J, Heim D, Schulze K, et al. High expression of microRNA-135A in hepatocellular carcinoma is associated with recurrence within 12 months after resection[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 60.
- [10] Tomczak K, Czerwinski P, Wizniewski M. The Cancer Genome Atlas(TCGA): an immeasurable source of knowledge[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2015, 19(1A): 68–77.
- [11] Ren Y, Fan X, Chen G, et al. Preoperative C-reactive protein/albumin ratio to predict mortality and recurrence of patients after curative resection with hepatocellular carcinoma[J]. Med Clin (Barc), 2019, 153(5): 183–190.
- [12] 胡伟, 马新, 袁亮. 肝细胞癌微血管侵犯与术后复发及预后的相关性[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2017, 23(6): 587–590.
- [13] 杨针, 汪建林, 尚润泽, 等. 术前血清甲胎蛋白水平与肝细胞癌术后患者早期复发的相关性分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2018, 24(3): 179–183.
- [14] 陈攀. 术前 NLR、PLR 和 SII 对肝癌根治术后肿瘤早期复发的预测价值[D]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- [15] 马晓路, 吴炯, 周琰, 等. 术前中性粒细胞/淋巴细胞比值对肝细胞肝癌根治性切除术后肿瘤早期复发的影响[J]. 检验医学, 2016, 31(10): 863–868.
- [16] 蔡庆, 孙世波, 钟锋, 等. 肝癌根治性切除术后高血糖与肝癌复发的相关因素分析[J]. 中华消化外科杂志, 2016, 15(1): 47–52.
- [17] 江旭, 李慧, 刘航, 等. 影响肝细胞癌切除术后早期复发及生存的危险因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27(3): 215–222.
- [18] 戴青云, 王润东, 姜卫东. 术前预后营养指数评估肝细胞癌患者肝切除术后早期肿瘤复发价值探讨[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(4): 561–564.
- [19] Qadir MI, Faheem A. miRNA: a diagnostic and therapeutic tool for pancreatic cancer[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2017, 27(3): 197–204.
- [20] Malczewska A, Frampton AE, Mato PM, et al. Circulating microRNAs in small-bowel neuroendocrine tumors: a potential tool for diagnosis and assessment of effectiveness of surgical resection[J]. Ann Surg, 2019[Epub ahead of print]. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003502.
- [21] Ravegnini G, Cargnin S, Sammarini G, et al. Prognostic role of miR-221 and miR-222 expression in cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(7): E970.
- [22] Essandoh K, Li Y, Huo J, et al. MiRNA-mediated macrophage polarization and its potential role in the regulation of inflammatory response[J]. Shock, 2016, 46(2): 122–131.
- [23] Zhou Y, Wang X, Liu Z, et al. Prognostic role of microRNA-155 expression in gliomas: a meta-analysis[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2019, 176: 103–109.
- [24] Zhang Y, Li X, Zhang Y, et al. Pegylated interferon- α inhibits the proliferation of hepatocellular carcinoma cells by downregulating miR-155[J]. Ann Hepatol, 2019, 18(3): 494–500.
- [25] Qian F, Hu Q, Tian Y, et al. ING4 suppresses hepatocellular carcinoma via a NF- κ B/miR-155/FOXO3a signaling axis[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(2): 369–385.
- [26] Song X, Tan S, Wu Z, et al. HBV suppresses ZHX2 expression to promote proliferation of HCC through miR-155 activation[J]. Int J Cancer, 2018, 143(12): 3120–3130.
- [27] Papadopoulos EI, Papachristopoulou G, Ardavanis A, et al. A comprehensive clinicopathological evaluation of the differential expression of microRNA-331 in breast tumors and its diagnostic significance[J]. Clin Biochem, 2018, 60: 24–32.
- [28] Epis MR, Giles KM, Barker A, et al. miR-331-3p regulates ERBB-2 expression and androgen receptor signaling in prostate cancer[J]. J Biol Chem, 2009, 284(37): 24696–24704.
- [29] Liu XH, Sun M, Nie FQ, et al. Lnc RNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer[J]. Mol Cancer, 2014, 13: 92.
- [30] Zhao D, Sui Y, Zheng X. MiR-331-3p inhibits proliferation and promotes apoptosis by targeting HER2 through the PI3K/Akt and ERK1/2 pathways in colorectal cancer[J]. Oncol Rep, 2016, 35(2): 1075–1082.
- [31] Sun Q, Li J, Jin B, et al. Evaluation of miR-331-3p and miR-23b-3p as serum biomarkers for hepatitis c virus-related hepatocellular carcinoma at early stage[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2019[Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.clinre.2019.03.011.

(责任编辑: 唐秋姗)