

血清 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 水平联合检测对原发性肝癌的诊断价值

刘国振, 陈秀余, 张修欢

(安徽医科大学附属六安医院 / 六安市人民医院核医学科, 安徽六安 237005)

摘要: 目的 探讨血清 miR-122-5p, miR-486-5p, 甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 和甲胎蛋白异质体 (alpha-fetoprotein isosymes, AFP-L3) 联合检测对原发性肝癌 (primary carcinoma) 的诊断价值。方法 收集 2017 年 2 月 ~ 2020 年 5 月六安市人民医院原发性肝癌患者 ($n=100$) 作为观察组, 同时时间六安市人民医院入院治疗良性肝脏病患者 ($n=88$) 作为对照组, 同时收集同期入院健康体检者 ($n=80$) 为空白对照组。测定各组血清 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 的表达水平; 分析不同病理下 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 水平; 分析 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 和 AFP-L3 水平及其联合检测在原发性肝癌患者中的诊断价值。结果 观察组血清 AFP 及 AFP-L3 水平高于空白对照组及对照组, 差异有统计学意义 ($F=34.253, 16.845$, 均 $P=0.000$); 对照组 AFP 及 AFP-L3 水平高于空白对照组, 观察组血清 miR-122-5p 和 miR-486-5p 水平低于空白对照组及对照组, 差异有统计学意义 ($F=9.532, 11.516$, 均 $P=0.000$); 对照组 miR-122-5p 和 miR-486-5p 水平低于空白对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组不同病理下血清 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 水平比较发现, 在性别、年龄及病灶数目上差异均无统计学意义 ($t=-1.711 \sim 0.434$, 均 $P > 0.05$), 在肿瘤直径、TNM 分期、门静脉癌栓、脏器转移及淋巴结转移上差异有统计学意义 ($t=-7.132 \sim 12.485$, $P < 0.05$)。血清 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 联合检测其敏感度和特异度分别为 92.37% 和 90.45%, AUC 为 0.945, 显著高于 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 单一检测, 差异有统计学意义 ($\chi^2=8.165$, 均 $P < 0.05$)。结论 血清 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 联合检测可提高原发性肝癌的诊断价值, 均参与了原发性肝癌的发病过程, 可能作为诊断原发性肝癌的有效指标, 值得临床推广。

关键词: 血清 miR-122-5p; 血清 miR-486-5p; 甲胎蛋白; 甲胎蛋白异质体; 原发性肝癌

中图分类号: R735.7; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 01-082-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.01.017

Value of Combined Detection of Serum miR-122-5p, miR-486-5p, AFP and AFP-L3 Levels in the Diagnosis of Primary Liver Cancer

LIU Guo-zhen, CHEN Xiu-yu, ZHANG Xiu-huan

(Department of Nuclear Medicine, Lu'an Hospital, Anhui Medical University/Lu'an People's Hospital, Anhui Lu'an 237005, China)

Abstract: Objective To explore the effects of combined detection of serum miR-122-5p, miR-486-5p, alpha fetoprotein (AFP), and alpha-fetoprotein isosymes (AFP-L3) on primary the diagnostic value of liver cancer. **Methods** Patients with primary liver cancer ($n=100$) from Lu'an People's Hospital were collected as the observation group, and patients with benign liver disease ($n=88$) admitted to Lu'an People's Hospital were collected as the control group. At the same time, patients who were admitted to the hospital for physical examination ($n=80$) was the blank control group. Measured the expression levels of serum miR-122-5p, miR-486-5p, AFP and AFP-L3 in each group. Analyzed the levels of miR-122-5p, miR-486-5p, AFP and AFP-L3 under different pathologies and analyzed miR the diagnostic value of -122-5p, miR-486-5p, AFP, AFP-L3 levels and their combined detection in patients with primary liver cancer. **Results** The levels of serum AFP and AFP-L3 in the observation group were higher than those in the blank control group and the control group, the differences between groups were statistically significant ($F=34.253, 16.845$, all $P=0.000$), the levels of AFP and AFP-L3 in the control group were higher than those in the blank control group. The serum levels of miR-122-5p and miR-486-5p in the observation group were lower than those in the blank control group. and the control group, the differences between groups were statistically significant ($F=9.532, 11.516$, all $P = 0.000 1$), the levels of miR-122-5p and miR-486-5p in the control group were lower than the blank control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Comparison of serum miR-122-5p, miR-486-5p, AFP and AFP-L3 levels in the observation group under different pathologies found that there were no statistically significant differences in gender, age, and number of lesions ($t=-$

-1.711~0.434, all $P > 0.05$), there were statistical differences in tumor diameter, TNM stage, portal vein tumor thrombus, organ metastasis and lymph node metastasis ($t = -7.132 \sim 12.485$, $P < 0.05$). The sensitivity and specificity of serum miR-122-5p, miR-486-5p, AFP and AFP-L3 combined detection were 92.37% and 90.45% respectively, AUC was 0.945, which was significantly higher than miR-122-5p, miR-486-5p, single detection of AFP and AFP-L3, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 8.165$, $P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum miR-122-5p, miR-486-5p, AFP and AFP-L3 can improve the diagnostic value of primary liver cancer, all of which are involved in the pathogenesis of primary liver cancer, and may be used to diagnose primary liver cancer. The effective index is worthy of clinical promotion.

Keywords: serum miR-122-5p; serum miR-486-5p; alpha-fetoprotein; alpha-fetoprotein heteroplasm; primary liver cancer

原发性肝癌 (primary liver cancer) 仍然是全世界范围最常见和最致命的癌症之一。在 1990~2015 年之间, 原发性肝癌的发病率显著增加, 2018 年在全球范围内估计有 84 万新病例和 781 000 例原发性肝癌死亡病例^[1], 且发病有上升趋势。肝穿刺活体组织检查被认为是检测原发性肝癌的最可靠方法^[2], 但为创伤性检查, 患者伴有出血或针道转移风险。血清微小 RNA (microRNA, miR) -122-5p, miR-486-5p 被认为是肝脏的特性 miRNA, 通过多靶点作用参与肝癌的发生及发展, 甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) 是用于原发性肝癌辅助诊断的最常用血清指标, 甲胎蛋白异质体 (alpha-fetoprotein heteroplasm, AFP-L3) 是血清中甲胎蛋白与小扁豆素结合的部分, 是肝癌患者血清中 AFP 的主要糖型, 为减少肝穿刺风险, 提高原发性肝癌的诊断率, 本研究探讨血清 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 联合检测对原发性肝癌的诊断价值, 报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 2 月~2020 年 5 月于六安市人民医院确诊的原发性肝癌患者 100 例作为观察组, 其中男性 69 例, 女性 31 例, 年龄 31~84 岁, 平均年龄 57.74 ± 6.92 岁; 同期本院治疗的良性肝脏疾病患者 88 例, 男性 59 例, 女性 29 例, 年龄 33~85 岁, 平均年龄 56.81 ± 7.12 岁; 同期本院健康体检者 80 例为空白对照组, 男性 41 例, 女性 39 例, 年龄 33~84 岁, 平均年龄 56.72 ± 7.41 岁。三组性别、年龄相比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。本研究经我院伦理委员会批准, 所有患者签署知情同意书。诊断标准: ①原发性肝癌诊断标准参照《原发性肝癌的分层筛查与监测指南 (2020 版)》^[3]; ②良性肝脏疾病中乙型肝炎诊断参照《慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版)》^[4], 药物性肝病诊断标准参照《药物性肝损伤诊治指南》^[5], 非酒精性脂肪性肝病诊断参照《非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 更新版)》^[6], 酒精性肝病诊断参照《酒精性肝病防治指南 (2018 更新版)》^[7]。纳入标准: ①符合原发性肝癌及良性肝脏疾病诊断标准; ②年龄 31~84 岁; ③患者未接受过抗病毒等药物及对症治疗; ④患者病例资料完整。排除标准: ①肝癌患者病情恶化迅

速, 预计生存时间不足 3 个月者; ②患有精神意识障碍; ③并发慢阻肺、甲亢、糖尿病及高血压等慢性疾病患者; ④患者依从性较差。

1.2 仪器与试剂 血清 AFP, AFP-L3 试剂盒 [博奥赛斯 (天津) 生物科技有限公司], Applied Biosystems 实时荧光定量 PCR 仪器 (赛默飞世尔科技有限公司), 紫外可见分光光度计 UV754N (德国菲索牌), miScript II 逆转录试剂盒 (50) 及 miScript SYBR GREEN PCR Kit 试剂盒 (德国 Qiagen 牌)。

1.3 方法

1.3.1 ①血清 miR-122-5p, miR-486-5p 测定: 采集患者晨起空腹肘静脉血 5ml, 2 500 r/min, 4℃离心 15min, 收集上层血清。采用 Trizol 法提取总 RNA, 用紫外分光光度计测量吸光度值 (A_{260nm}/A_{280nm}), 当 A 值为 1.8 ~ 2.2 时继续下一步实验。本研究引物由北京康维世纪公司合成并提供。用 miScript II RT 逆转录试剂盒 (德国凯杰公司) 进行逆转录反应, 操作步骤严格按照试剂盒说明书进行, 最后加入 ddH₂O 稀释。随后用 miScript SYBR Green 试剂盒 (德国凯杰公司) 进行 qPCR 反应, 反应条件: 加热 95℃ 30min, 变性 94℃ 15s, 退火 55℃ 30s, 延伸 70℃ 30s, 共 40 个循环。本研究以 U6 为内参, 用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式计算 miR-122-5p 和 miR-486-5p 相对表达量。miR-122-5p 上游引物 5'-AGUUUUGCAUAGUUGC ACUCAC-3', 下游引物 5'-AGUUUUGCAUAGUUG CACUCAC-3'; miR-486-5p 上游引物 5'-UGUGCAAA UCCAUGCAAAACUGA-3'; 下游引物 5'-GCTCACT GCAACCTCCTCCTTCC-3'; 内参 U6 上游引物 5'-G CTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3'; 下游引物 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT-3'。

1.3.2 血清 AFP, AFP-L3 测定: 采用上述方法分离血清, 化学发光法测定血清 AFP 水平, 测定 AFP-L3 并计算 AFP-L3%。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计软件分析, 符合正态分布的计量数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 三组正态计量资料比较, 应用方差分析, 两组相互比较采用两独立样本 t 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示, 两组比较采用卡方检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 的表达水平 见表1。观察组血清 AFP 及 AFP-L3 水平高于空白对照组及对照组 ($t_{AFP}=32.635, 25.368$, 均 $P<0.05$; $t_{AFP-L3}=22.071, 13.529$, 均 $P<0.05$), 对照组 AFP 及 AFP-L3 水平高于空白对照组, 差异

均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。观察组血清 miR-122-5p, miR-486-5p 水平低于空白对照组及对照组 ($t_{miR-122-5p}=-5.546, -28.729$, 均 $P<0.05$; $t_{miR-486-5p}=-6.527, -14.304$, 均 $P<0.05$), 对照组 miR-122-5p, miR-486-5p 水平低于空白对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。

表1 血清 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 的表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组 (n=100)	对照组 (n=88)	空白对照组 (n=80)	F 值	P 值
miR-122-5p	0.27 ± 0.11	0.38 ± 0.16	0.92 ± 0.19	9.532	0.000
miR-486-5p	0.36 ± 0.21	0.57 ± 0.22	0.84 ± 0.25	11.516	0.000
AFP(ng/ml)	332.48 ± 24.32	71.43 ± 11.24	12.29 ± 3.24	34.253	0.000
AFP-L3(%)	40.15 ± 13.26	8.57 ± 2.19	4.13 ± 2.05	16.845	0.000

2.2 观察组不同病理下血清 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 水平比较 见表2。观察组不同病理下血清 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 水平比较发现, 在性别、年龄及病灶数目

上差异无统计学意义 ($t=-1.771 \sim 0.434$, 均 $P>0.05$), 在肿瘤直径、TNM 分期、门静脉癌栓、脏器转移及淋巴结转移上差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表2 观察组不同病理下血清 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 水平比较 (n=100, $\bar{x} \pm s$)

临床参数	<i>n</i>	miR-122-5p	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	miR-486-5p	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	AFP	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	AFP-L3	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	
性别	男	69	0.26 ± 0.09	0.430	0.668	0.35 ± 0.18	0.243	0.808	333.48 ± 19.32	-1.711	0.090	42.15 ± 9.26	-1.161	0.249
	女	31	0.25 ± 0.14			0.34 ± 0.23			339.56 ± 15.76			44.27 ± 8.95		
年龄 (岁)	≥ 60	48	0.25 ± 0.08	0.434	0.665	0.38 ± 0.21	0.260	0.796	352.68 ± 23.17	-1.197	0.234	44.41 ± 8.38	-1.128	0.262
	< 60	52	0.24 ± 0.14			0.37 ± 0.17			358.41 ± 24.58			46.27 ± 8.11		
病灶 (个)	≥ 3	62	0.34 ± 0.21	0.211	0.833	0.38 ± 0.22	0.232	0.817	341.92 ± 21.24	-1.030	0.305	38.25 ± 7.41	-1.529	0.129
	< 3	38	0.33 ± 0.26			0.37 ± 0.19			346.62 ± 23.56			40.57 ± 7.29		
肿瘤直径 (cm)	≥ 6	34	0.11 ± 0.03	-4.550	0.000	0.35 ± 0.18	-2.266	0.026	408.27 ± 33.75	12.485	0.000	46.97 ± 9.19	6.822	0.000
	< 6	66	0.19 ± 0.10			0.47 ± 0.28			336.59 ± 23.17			35.65 ± 7.09		
TNM 分期	I ~ II	52	0.35 ± 0.14	2.410	0.018	0.51 ± 0.31	2.460	0.016	327.71 ± 21.19	-7.063	0.000	38.09 ± 7.46	-6.270	0.000
	III ~ IV	48	0.27 ± 0.19			0.39 ± 0.14			358.61 ± 22.56			47.82 ± 8.06		
门静脉癌栓	有	57	0.36 ± 0.15	3.403	0.001	0.52 ± 0.26	2.341	0.021	349.07 ± 21.35	6.620	0.000	49.21 ± 9.98	2.961	0.004
	无	43	0.28 ± 0.04			0.41 ± 0.19			321.91 ± 18.84			43.27 ± 9.59		
脏器转移	有	53	0.15 ± 0.02	-5.978	0.000	0.45 ± 0.27	2.253	0.026	363.91 ± 20.17	9.764	0.000	37.55 ± 7.61	-4.798	0.000
	无	47	0.25 ± 0.12			0.34 ± 0.21			324.69 ± 19.91			44.87 ± 7.62		
淋巴结转移	有	48	0.22 ± 0.15	-3.103	0.002	0.29 ± 0.12	-2.341	0.021	320.18 ± 15.57	-7.132	0.000	45.87 ± 7.68	5.578	0.000
	无	52	0.31 ± 0.14			0.38 ± 0.24			346.85 ± 21.15			38.27 ± 5.89		

2.3 血清 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 检测价值 见表3。血清 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 联合检测其敏感度和特异度分别为 92.37%, 90.45%, 受试者工作特征曲线下面积 AUC 为 0.945, 显著高于 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 单一检测, 差异有统计学意义 ($\chi^2=8.165, P<0.05$)。

积 AUC 为 0.945, 显著高于 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 单一检测, 差异有统计学意义 ($\chi^2=8.165, P<0.05$)。

表3 血清 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 检测价值

项目	AUC	标准差	P	95%CI		敏感度 (%)	特异度 (%)
				下限	上限		
miR-122-5p	0.831	0.052	0.037	0.815	0.874	84.25	75.33
miR-486-5p	0.827	0.048	0.046	0.801	0.845	83.29	74.17
AFP(ng/ml)	0.884	0.056	0.040	0.864	0.893	85.59	76.67
AFP-L3(%)	0.765	0.051	0.039	0.721	0.768	82.78	73.78
联合检测	0.945	0.027	0.014	0.893	0.951	92.37	90.45

3 讨论

原发性肝癌作为恶性肿瘤之一,其死亡率居高不下,多由病毒性肝炎及肝纤维化和肝硬化过程中发展而来,同时部分患者在慢性肝炎阶段可发展为原发性肝癌^[8],各种病因共同作用下导致肝脏细胞损伤,随后引发机体修复,在损伤修复的循环过程中可引发基因突变,患者的生物学特征发生改变,细胞的凋亡过程与增殖过程发生失衡,促进了癌基因的表达式,而抑癌基因遭到抑制^[9],加之病毒性肝炎患者长期炎症反应使血管活跃增殖,为原发性肝癌的产生创造了有利条件^[10],因此早期及时的诊断可提高患者的生存时间及生活质量。

肿瘤标记物是用于早期诊断恶性肿瘤的潜在筛选工具。因此,确定合适的标志物对原发性肝癌的早期诊断在临床上具有重要意义。AFP是用于原发性肝癌辅助诊断的最常用血清指标,血清AFP水平与肿瘤直径、肿瘤分化和生物学特性有关。但是,某些患者的AFP水平在原发性肝癌的早期甚至晚期仍保持正常,而某些良性肝病显示AFP结果为假阳性,因此AFP检测在疾病早期阶段其敏感度较低^[11]。AFP-L3是血清中甲胎蛋白与小扁豆素结合的部分,是肝癌患者血清中AFP的主要糖型,大约35%的原发性肝癌患者(肿瘤直径小于3cm)可以检测到^[12],一些临床研究表明,AFP-L3可提前9~12个月检测到,实际上AFP-L3可以用作可靠的早期原发性肝癌患者的生物标志物,这一标志已被日本肝病学会证实^[13]。AFP,AFP-L3单一检测原发性肝癌其敏感度和特异度较低,较多报道显示联合检测对原发性肝癌的诊断价值更高,段云等^[14]研究发现AFP,AFP-L3联合检测诊断价值更高,灵敏度81.68%显著高于单一检测,随着病情发展其诊断能力越明显。王蓉等^[15]通过荟萃分析发现,血清AFP-L3和GP-73联合检测对原发性肝癌的诊断灵敏度及准确度高于单一检测,其AUC可达0.981,是重要血清学指标。颜丽等^[16]研究发现,血清TSGF,AFP,CEA和FER联合检测其特异度为88.9%,灵敏度为90.2%,对于肝脏恶性肿瘤的诊断价值最高。QI等^[12]研究发现,PIVKA-II,AFP-L3,AFP和CEA是诊断原发性肝癌的有效生物标志物,其AUC可达0.910,与单独检测相比其联合检测可以提高诊断性能。THANAPIROM等^[17]研究发现,PIVKA-II,AFP-L3及AFP联合检测对原发性肝癌的诊断价值也高于单一检测,这与其它学者的研究一致。

近年来,miRNA对基因表达的调控已成为各疾病研究中特别关注的问题,单个miRNA可以由复杂miRNA-mRNA网络中的多个miRNA调控,

miRNA表达失调被认为是各种人类疾病中的常见事件,miRNA失调涉及的疾病包括脑卒中、心力衰竭、癌症等,因此miRNA具有双向作用,使其成为潜在的诊断靶标^[18]。血清miR-122-5p,miR-486-5p被认为是肝脏的特性miRNA,何佳等^[19]研究发现,miR-122-5p,miR-486-5p在原发性肝癌患者血清中为低表达,因此两者可在原发性肝癌发展过程中起到负调控作用。谢静等^[20]研究发现,长链非编码RNAFOXD2-AS1可通过靶向上调miR-122-5p表达进而抑制肝癌细胞增殖、迁移及破坏。高俊^[21]研究发现,基因间长链非编码RNA 01551通过miR-122-5p/ADAM10信号轴促进原发性肝癌的发生发展。杨文聪等^[22]研究发现,肝癌患者血清miR-122-5p,miR-486-5p表达水平低于健康人群,其中血清miR-122-5p诊断原发性肝癌的灵敏度和特异度可达71.2%和84%,对于原发性肝癌的诊断具有重要价值。陈曦阳等^[23]研究发现,血清miR-122-5p,miR-486-5p的表达水平低于肝炎组、肝硬化组及健康组,单项检测时,甲胎蛋白的AUC为0.873,灵敏度为74.09%,miR-122-5p的特异度为91.36%,血清miR-122-5p,miR-486-5p联合检测高于其单项检测,证实血清miRNA对原发性肝癌的诊断效能高,可作为原发性肝癌的辅助检查手段。

本研究结果显示,原发性肝癌患者血清miR-122-5p,miR-486-5p水平低于健康人及良性肝脏病患者,证实了miR-122-5p,miR-486-5p参与肝癌患者血清表达,其表达水平越低则肝癌的发病率越高。

原发性肝癌是最常见的癌症,手术引发肝癌复发的不良预后现在是人类健康的大问题。在所有原发性肝癌病例中,人类约占70%~80%。在临床实践中,肝癌的诊断主要取决于血清标志物或图像检测。据报道,手术治疗后的五年肝癌患者生存率为40%,但对于早期诊断的患者,其五年生存率将提高到60%~70%,特别是对于原发性肝癌患者,生存率可达到90%^[24]。因此,迫切需要发现更敏感、更特异的生物标志物,以早期诊断肝癌。在肝癌的早期阶段,miRNA的表达可能会异常,由于miRNA在血液中稳定,并且对极端温度和pH值具有抵抗力,miRNA可成为肝癌的生物标志物。细胞的遗传表达与miRNA有关,因此对miRNA进行基因调控的关键任务是发现新的miRNA并确定其靶标。同时,miRNA在转录后的基因调控中起着重要作用。mRNA的稳定性和翻译受到负面调控,可能是通过在靶转录物上募集不同的效应蛋白组合来实现的^[25]。大量工作表明,miR-122-5p,miR-486-5p参与了大多数原发性肝癌细胞的增殖、迁徙与凋亡过程,对于确定和鉴定原发性肝癌至关重要。

本研究结果发现,原发性肝癌组患者不同病理下血清 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 水平比较发现,原发性肝癌病人肿瘤越大, TNM 分期越高,发生淋巴结转移、脏器转移和有门静脉癌栓的概率越大,原发性肝癌病人血清 miR-122-5p, miR-486-5p 表达水平越低,血清 AFP, AFP-L3 表达水平越高,对于原发性肝癌诊断价值越高,血清 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 联合检测的诊断价值显著高于单一检测。本研究存在研究样本量小、筛选 miRNA 数量有限并对其具体作用机制尚不清楚等局限性,未来仍需要扩大样本量并进行深入研究。本研究提供了对于原发性肝癌联合检测的检测方法,作为无创检测方法可在临床广泛使用,提高诊断准确率。

综上,血清 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 联合检测可提高原发性肝癌的诊断价值,血清 miR-122-5p, miR-486-5p 在原发性肝癌患者血清中低表达,与疾病的发生发展及预后有关,可成为诊断原发性肝癌的重要生物标志物。

参考文献:

- [1] SHAH S C, ZHU Xiangzhu, DAI Qi, et al. Magnesium intake is associated with a reduced risk of incident liver cancer, based on an analysis of the NIH-American Association of Retired Persons (NIH-AARP) Diet and Health Study prospective cohort[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2021, 113(3): 630-638.
- [2] 中华医学会肝病学分会. 原发性肝癌二级预防共识(2021年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(3): 532-542.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Consensus on the secondary prevention for primary liver cancer(2021 edition) [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2021, 37(3): 532-542.
- [3] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中国研究型医院学会肝病专业委员会, 中华医学会肝病学分会, 等. 原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(2): 286-295.
Professional Committee for Prevention and Control of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases of Chinese Preventive Medicine Association, Professional Committee for Hepatology, Chinese Research Hospital Association, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, et al. Guideline for stratified screening and surveillance of primary liver cancer (2020 edition)[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2021, 37(2): 286-295.
- [4] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(1): 9-32.
Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. The guidelines of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2019 version)[J]. Journal of Practical Hepatology, 2020, 23(1): 9-32.
- [5] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1752-1769.
Drug-Induced Liver Disease Study Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the management of drug-induced liver injury[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2015, 31(11): 1752-1769.
- [6] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3): 195-203.
National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a 2018 update [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2018, 26(3): 195-203.
- [7] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3): 188-194.
National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for alcoholic liver disease: a 2018 update [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2018, 26(3): 188-194.
- [8] GIGANTE E, PARADIS V, RONOT M, et al. New insights into the pathophysiology and clinical care of rare primary liver cancers[J]. JHEP Reports, 2021, 3(1): 100174.
- [9] SIYIN S T, LIU Tong, LI Wenqiang, et al. A prospective follow-up study of the relationship between high-sensitivity C-reactive protein and primary liver cancer[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 1168.
- [10] OZAWA H, HIRAYAMA A, SHOJI F, et al. Comprehensive dipeptide analysis revealed Cancer-Specific profile in the liver of patients with hepatocellular carcinoma and hepatitis[J]. Metabolites, 2020, 10(11): 442.
- [11] YU Haixia, HAN Ruixue, SU Jie, et al. Multi-marker diagnosis method for early Hepatocellular Carcinoma based on surface plasmon resonance[J]. Clinica Chimica acta; International Journal of Clinical Chemistry, 2020, 502: 9-14.
- [12] QI Famei, ZHOU Aihua, YAN Li, et al. The diagnostic value of PIVKA-II, AFP, AFP-L3, CEA, and their combinations in primary and metastatic hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2020, 34(5): e23158.
- [13] YEN C W, KUO Y H, WANG J H, et al. Did AFP-L3 save ultrasonography in community screening?[J]. The

- Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 2018, 34(10): 583-587.
- [14] 段云, 杨颖卓, 杨雯, 等. 血清 AFP, AFP-L3, HSP90 α 表达水平在肝细胞癌诊断中的价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(5): 590-593.
- DUAN Yun, YANG Yingzhuo, YANG Wen, et al. The value of serum AFP, AFP-L3 and HSP90 α in the diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2021, 42(5): 590-593.
- [15] 王蓉, 蔡高涛, 钟小青, 等. 血清 AFP-L3 和 GP-73 联合检测对原发性肝癌诊断的 Meta 分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(2): 72-75, 78.
- WANG Rong, CAI Gaotao, ZHONG Xiaoqing, et al. Meta analysis of combined detection of serum AFP-L3 and GP-73 in diagnosis of primary liver cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(2): 72-75, 78.
- [16] 颜丽, 魏莲花, 齐发梅, 等. 血清 TSGF, AFP, CEA 和 FER 联合检测在肝脏恶性肿瘤诊断中的应用价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(5): 24-26, 141.
- YAN Li, WEI Lianhua, QI Famei, et al. Significance of combined detection of TSGF, AFP, CEA and FER in the diagnosis of hepatic malignancy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(5): 24-26, 141.
- [17] THANAPIROM K, SUKSAWATAMNUAY S, GERATIKORNSUPUK N, et al. Mo1400 role of PIVKA-II and AFP-L3 in combination with AFP for detection and prediction of mortality for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis [J]. Gastroenterology, 2020, 158(6): 1623.
- [18] LONG Jiali, HE Qinglian, YIN Yuting, et al. The effect of miRNA and autophagy on colorectal cancer [J]. Cell Proliferation, 2020, 53(10): e12900.
- [19] 何佳, 肖斌, 杭建峰, 等. 血清 miR-122-5 p 和 miR-486-5p 在肝癌诊断中的临床应用 [J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(1): 41-46.
- HE Jia, XIAO Bin, HANG Jianfeng, et al. Clinical application of serum miR-122-5p and miR-486-5p in the diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2018, 41(1): 41-46.
- [20] 谢静, 郭振凯. 长链非编码 RNA FOXD2-AS1 通过靶向 miR-122-5p 调控肝癌细胞增殖、侵袭和迁移的分子机制 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(22): 4857-4862.
- XIE Jing, GUO Zhenkai. The molecular mechanism of long non-coding RNA FOXD2-AS1 regulating the proliferation, invasion and migration of liver cancer cells by targeting miR-122-5 p [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2020, 40(22): 4857-4862.
- [21] 高俊. LINC01551 通过 miR-122-5p/ADAM10 信号轴促进肝癌发生发展的机制研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2020.
- GAO Jun. Mechanism of LINC01551 via the miR-122-5p/ADAM10 signaling pathway in progression of hepatocellular carcinoma [D]. Nanchang: Nanchang University, 2020.
- [22] 杨文聪, 魏统双. 血清 miR-122-5p 水平联合 MSCT 对肝癌的诊断价值 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2021, 19(4): 86-89.
- YANG Wencong, WEI Tongshuang. Diagnostic value of serum miR-122-5p level combined with MSCT for liver cancer [J]. Chinese Journal of CT and MRI. 2021, 19(4): 86-89.
- [23] 陈曦阳, 杨柳莹, 赵芹弘. 4 种血清微 RNAs 联合检测在原发性肝癌临床筛查中的诊断价值 [J]. 重庆医学, 2020, 49(13): 2174-2178.
- CHEN Xiyang, YANG Liuying, ZHAO Qinrong. Diagnostic value of four serum microRNA combined detection in clinical screening of hepatocellular carcinoma [J]. Chongqing Medicine, 2020, 49(13): 2174-2178.
- [24] LIANG Guangmin, WU Jin, XU Lei. A prognosis-related based method for miRNA selection on liver hepatocellular carcinoma prediction [J]. Computational Biology and Chemistry, 2021, 91(D1): 107433.
- [25] WANG Hongzhi, ELLIPILLI S, LEE W J, et al. Multivalent rubber-like RNA nanoparticles for targeted co-delivery of paclitaxel and miRNA to silence the drug efflux transporter and liver cancer drug resistance [J]. Journal of Controlled Release, 2021, 330(7): 173-184.

收稿日期: 2021-04-12

修回日期: 2021-06-03

(上接第 51 页)

- SI Xiaoning. Effects of calcium carbonate combined with low-dose aspirin on blood pressure, T-bet and GATA-3 in placenta and serum of high-risk pregnant women with hypertensive disorder complicating pregnancy [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2017, 32 (11): 2347-2349.
- [16] LI Yuan, WANG Yanyun, DING Xiaoyan, et al. Serum levels of TNF- α and IL-6 are associated with Pregnancy-Induced hypertension [J]. Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.), 2016, 23(10): 1402-1408.
- [17] 陈亚玲, 贺全勤, 徐霞, 等. miR-206, HLA-G 以及 GATA-3 在妊娠期高血压患者血清和胎盘组织中的表达及意义 [J]. 广东医学, 2019, 40 (18): 2623-2628.
- CHEN Yaling, HE Quanqin, XU Xia, et al. Expression and significance of miR-206, HLA-G and GATA-3 in serum and placenta of patients with gestational hypertension [J]. Guangdong Medical Journal, 2019, 40 (18): 2623-2628.
- [18] 陈云云, 陶瑞雪, 王丽娟. 子痫前期对妊娠期肝内胆汁淤积症患者血液生化指标及妊娠结局的影响 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25 (13): 1003-1006.
- CHEN Yunyun, TAO Ruixue, WANG Lijuan. Effect of preeclampsia on blood biochemical parameters and pregnancy outcome in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Journal of Hainan Medical University, 2019, 25(13): 1003-1006.

收稿日期: 2021-03-19

修回日期: 2021-06-15