

## 循环外泌体 miRNA 检测对肝细胞癌 临床诊断效能的 Meta 分析

王 路<sup>1</sup>, 叶 莎<sup>1</sup>, 韩 霞<sup>1</sup>, 伏建峰<sup>2</sup> (1. 巴音郭楞蒙古自治州人民医院医学检验科, 新疆库尔勒 841000;  
2. 新疆军区总医院临床检验中心, 乌鲁木齐 830000)

**摘要:** **目的** Meta 分析评价循环外泌体微小核糖核酸 (micro RNA, miRNA) 对肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的临床诊断效能。**方法** 依托 PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of science, 中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献检索数据库 (CBM) 和维普资讯中文期刊服务平台 (VIP) 检索并筛选从建库至 2021 年 1 月 21 日收录的循环外泌体 miRNA 应用于 HCC 临床诊断的相关文献, 采用 QUADAS-2 (quality assessment of diagnostic accuracy studies) 对纳入文献质量进行评价, 应用 Meta-Disc1.4 软件进行分析, 计算合并敏感度、合并特异度、合并阳 / 阴性似然比和合并诊断比值比 (diagnostic odds ratio, DOR) 以及汇总受试者工作曲线 (SROC) 下面积, 以评估诊断的准确性, 进而绘制 Fagan's 列线图进行临床效果评价。**结果** 按纳入、排除标准筛选获得 10 篇文献, 共计 12 项研究, 包括 775 例 HCC 患者和 957 例非 HCC 人群; 依据各研究间存在由非阈值效应引起的异质性, 采用随机效应模型合并效应量, 循环外泌体 miRNA 诊断 HCC 的合并灵敏度、特异度、阳性似然比和阴性似然比分别为 0.892, 0.884, 7.019 和 0.122, 以及合并 DOR=63.695 和 SROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.950 7 (Q=0.891 4)。**结论** 循环外泌体 miRNA 可作为一种潜在的新的生物标志物应用于 HCC 临床诊断。

**关键词:** 微小核糖核酸; 外泌体; 肝细胞癌; meta 分析

**中图分类号:** R735.7; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 04-059-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.04.012

## Meta-Analysis of the Diagnostic Value of Circulating Exosomes miRNA Detection for Hepatocellular Carcinoma

WANG Lu<sup>1</sup>, YE Sha<sup>1</sup>, HAN Xia<sup>1</sup>, FU Jian-feng<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Bayingoleng Mongolian Autonomous Prefecture, Xinjiang Kuehler 841000, China; 2. Clinical Laboratory Diagnostics Center, Xinjiang Army General Hospital, Urumqi 830000, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the clinical diagnostic efficacy of circulating exosomal miRNA in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Based on PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of science, CNKI, WanFang, CBM and VIP database platforms, the relevant literatures on the application of circulating exosomal miRNA in the clinical diagnosis of HCC from the establishment of the database to January 21, 2021 were searched and screened. The quality of the included literatures was evaluated by QUADAS-2, and analyzed by Meta-Disc1.4 software to calculate the combined sensitivity, combined specificity, combined positive / negative likelihood ratio and combined diagnostic odds ratio (DOR), and summarize the area under the subject working curve (SROC) to evaluate the accuracy of diagnosis, and then draw Fagan's nomogram for clinical effect evaluation. **Results** According to the inclusion and exclusion criteria, 10 literatures were obtained, including 12 studies, including 775 HCC patients and 957 non HCC people. According to the heterogeneity caused by non threshold effect among studies, the effect quantity was combined by random effect model. The combined sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, positive likelihood ratio were 0.892, 0.884, 7.019 and 0.122, respectively. The combined DOR = 63.695 and the area under SROC curve was 0.950 7, Q = 0.891 4. **Conclusion** Circulating secrete miRNA can be used as a potential new biomarker in the clinical diagnosis of HCC.

**Keywords:** microRNAs; exosomes; hepatocellular carcinoma; meta analysis

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是我国常见的恶性肿瘤之一, 其发病人数占癌症总病例数的 9.2%, 死亡人数占癌症总死亡人数的

12.9%, 分别居恶性肿瘤的第 4 位和第 2 位<sup>[1]</sup>。据报道, HCC 早期症状不明显, 绝大部分确诊时已是中晚期, 生存率不足 10%, 这凸显了早期诊断的重

**基金项目:** 新疆维吾尔自治区卫生健康青年医学科技人才专项科研项目 (WYWY-202010)。

**作者简介:** 王路 (1989-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事分子诊断方面的研究, E-mail: 451918554@qq.com。

**通讯作者:** 伏建峰, 男, 博士生导师, E-mail: dxpjff@163.com。

要性<sup>[2-3]</sup>。目前, HCC 的诊断方法有病理学诊断、影像学检查、甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)和α-L-岩藻糖苷酶(α-L-fucosidase, AFU)检测等,但这些方法在HCC的诊断中均具有一定局限性。研究显示,外泌体可反映细胞功能。近年来,国内外研究者尝试将外泌体作为新型的疾病诊断标志物,尤其在肿瘤领域<sup>[4]</sup>。业已证实,HCC的发生和演变与微小核糖核酸(miRNA)有关,特别是外泌体miRNA。目前已有不少文献报道miRNA可作为HCC早期诊断及病情监测的生物标志物<sup>[5]</sup>,但由于外泌体miRNA的种类、检测谱、标本来源等不同,造成诊断效能有所差异。因此,有必要系统、全面地评估外泌体miRNA用于HCC诊断的可行性。本研究采用Meta分析评估循环外泌体miRNA对HCC的整体临床诊断价值,旨在为循环外泌体miRNA作为生物标志物应用于临床诊断HCC提供数据支持和参考。

## 1 材料与方法

1.1 资料来源 收集截止2020年1月21日循环外泌体miRNA检测对HCC临床诊断效能的相关文献。纳入标准:①病例组中研究对象均为病理学检查或美国肝病研究学会(AASLD)确诊的HCC患者;②对照组人群为无任何恶性肿瘤病史的成年人,不排除伴有肝炎、肝硬化;③在HCC患者手术、放化疗前采集外周血标本;④诊断效能评价指标必须包括灵敏度、特异度。排除标准:①综述、系统评价、会议摘要等非实验研究型文献;②研究标本为病理组织、动物实验;③重复发表的研究。

## 1.2 方法

1.2.1 检索策略:检索PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of science, 中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wan Fang)、中国生物医学文献检索数据库(CBM)和维普咨询中文期刊服务台(VIP),检索词包括“Liver Neoplasms”“肝肿瘤”“肝细胞癌”“MicroRNAs”“微RNAs”“miRNA”“Exosomes”“外泌体”“Diagnosis”和“诊断”等。

1.2.2 质量评价:由2位作者通过逐一阅读文献进行独立筛选并提取资料,提取资料包括第一作者、发表年份、研究对象所在国家、对照来源、样本量、样本类型、miRNA检测谱、真阳性(true positive, TP)、假阳性(false positive, FP)、真阴性(true negative, TN)、假阴性(false negative, FN)等。双方同时纳入文献,各自独立采用诊断准确度质量评价工具QUADAS-2从4个方面对文献质量进行评价,偏倚风险分为:高、不清楚、低三类,存在分歧的文献最后通过与相关专家协商讨论解决。

1.3 统计学分析 采用RevMan 5.3统计软件中QUADAS2(quality assessment of diagnostic accuracy studies 2)绘制文献质量评价图,应用MetaDisc1.4软件计算灵敏度对数与(1-特异度)对数之间的spearman相关系数,以分析阈值效应, $P < 0.05$ 提示存在阈值效应;计算诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)的Cochran-Q值、 $I^2$ 值,以检验非阈值效应异质性,若 $P > 0.05$ 且 $I^2 < 50\%$ ,则无非阈值效应异质性,采用固定效应模型合并效应量;若 $P < 0.05$ 且 $I^2 > 50\%$ ,则存在非阈值效应异质性,采用随机效应模型合并效应量;采用亚组分析,以查找非阈值效应异质性来源或原因;应用Stata 14.0软件绘制Deek's漏斗图以检验发表偏倚, $P < 0.05$ 提示对照组之间差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 检索结果 通过8种数据库初步检索文献256篇,剔除重复文献47篇,剩余209篇,再严格按照纳入及排除标准筛选,最终纳入分析文献10篇,共计12项研究,包括775例HCC患者和957例非HCC对照人群。纳入文献均发表于2017~2020年,文献基本特征见表1。

2.2 质量评价 将纳入研究采用QUADAS-2从风险偏倚(病例选择、待评价试验、金标准、病例流程和进展)和临床适用性(病例选择、待评价试验、金标准)7个方面进行质量评价,12篇文献中有11篇5项低风险(其中有4篇2项高风险,有7篇1项高风险,1项不确定);1篇4项低风险,3项高风险,结果显示纳入文献质量较高,均符合QUADAS2中的大部分标准。

## 2.3 Meta分析结果

2.3.1 阈值效应:将纳入10篇文献中的12项研究数据导入Meta DiSc 14.0软件进行分析,结果显示灵敏度对数与(1-特异度)对数之间的spearman相关系数为-0.186( $P=0.563$ ),不显著,提示本次研究不存在阈值效应;进一步,通过绘制对称SROC曲线,未见“肩臂状”出现,再次提示并验证本次研究无阈值效应。

2.3.2 异质性评价: DOR的Cochran-Q检验显示Cochran-Q=35.88, $P < 0.001$ ,提示本研究存在非阈值效应引起的异质性。因本次研究的灵敏度、特异度、阳/阴性似然比、DOR的 $I^2$ 均大于50%,故下一步研究采用随机效应模型对以上5个效应量进行合并。

2.3.3 效应量合并值:结果显示,外泌体miRNA诊断HCC的合并灵敏度为0.892(95%CI: 0.868~0.913),合并特异度为0.884(95%CI: 0.862~0.904),见图1,合并阳性似然比为7.019

(95%CI: 4.819~10.224), 合并阴性似然比为 0.122 (95%CI: 0.074 ~ 0.200), 合并 DOR=63.695(95%CI: 33.937 ~ 119.55); AUC 为 0.950 7, Q=0.891 4,

提示循环外泌体 miRNA 对 HCC 的诊断具有较好的参考价值, 见图 2。

表 1 纳入文献基本特征

纳入文献	发表年份	国家	对照来源	样本量		miRNA	四个表数据			
				病例	对照		TP	FP	FN	TN
高斌 <sup>[6]</sup>	2019	中国	NC+HC+LC	31	59	miR-1290	19	7	12	52
张云 <sup>[7]</sup>	2017	中国	NC	82	79	miR-122	67	14	15	65
ZHANG 等 <sup>[8]</sup>	2019	中国	HC+LC	47	223	miR-212	33	11	14	212
WANG 等 <sup>[9]</sup>	2018	中国	NC	50	50	miR-122	50	4	0	46
CHO 等 <sup>[10]</sup>	2020	韩国	NC+HC	90	88	miR-10b-5p	82	22	8	66
ABD 等 <sup>[11]</sup>	2018	埃及	NC+HC	60	60	miR-1262	57	12	3	48
MATBOLI 等 <sup>[12]</sup>	2020	埃及	NC+HC	60	60	miR-1298	57	1	3	59
WANG 等 <sup>[13]</sup>	2020	中国	NC	50	50	miR-21, miR-96, miR-122	48	1	2	49
WANG 等 <sup>[13]</sup>	2020	中国	LC	50	50	miR-21, miR-96, miR-122	41	4	9	46
SHENG 等 <sup>[14]</sup>	2020	中国	HC+LC	51	38	miR-628-3p/miR-941, miR-584-5/miR-106b-3p	48	12	3	26
汪晓华等 <sup>[15]</sup>	2020	中国	NC	102	100	miR-25, miR-144	93	13	9	87
汪晓华等 <sup>[15]</sup>	2020	中国	HC	102	100	miR-25, miR-144	96	10	6	90

2.3.4 亚组分析: 见表 2。鉴于上述方法证明纳入研究结果间存在由非阈值效应引起的异质性, 故进一步按照对照组来源、外泌体 miRNA 检测谱、外泌体 miRNA 检测个数进行亚组分析, 查找异质性来源。结果显示对照组为健康人群和混合人群、外泌体 miRNA 检测谱、单个外泌体 miRNA 检测研究间存在异质性, 而对照组为慢性肝病、多个外泌体 miRNA 联合检测无异质性。

另在亚组分析发现, 含有外泌体 miRNA-122 诊

断 HCC 的 DOR, AUC 高于不含外泌体 miRNA-122 的 DOR, AUC; 多个外泌体 miRNA 联合检测的 DOR, AUC 高于单个外泌体 miRNA 检测的 DOR, AUC。提示联合检测, 尤其包含外泌体 miRNA-122 的联合检测可提高 HCC 的诊断效能。

2.3.5 Deek's 发表偏倚检验: 见图 3。应用 Stata 14.0 对本研究的数据进行发表偏倚检验, 结果显示漏斗图对称,  $P=0.57$ , 提示本次研究不存在发表偏倚。

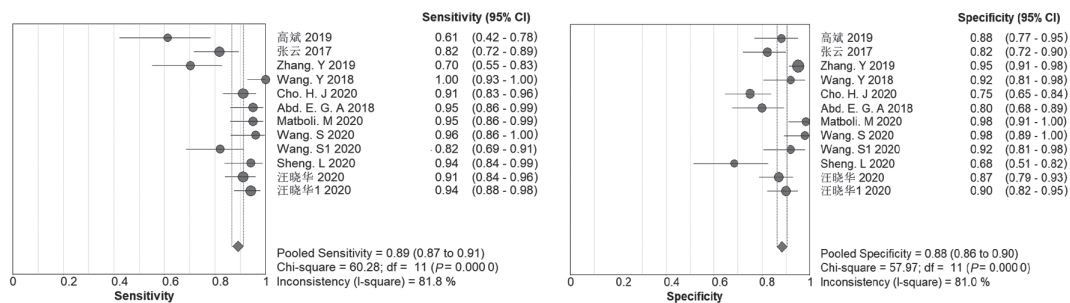


图 1 外泌体 miRNA 诊断 HCC 的合并灵敏度、特异度

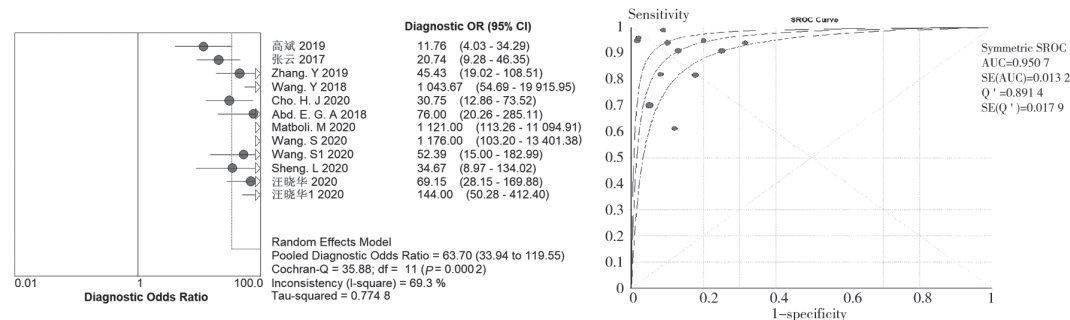


图 2 外泌体 miRNA 诊断 HCC 的 DOR, AUC



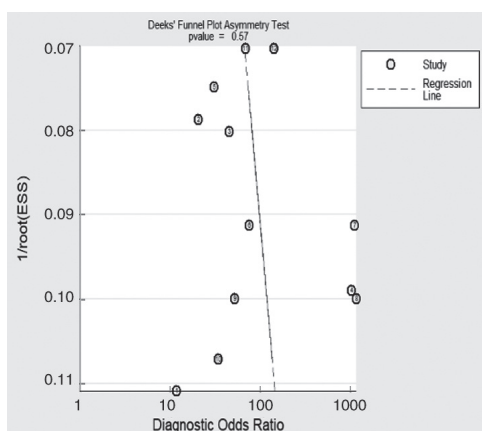


图3 Deek's 发表偏倚

### 2.3.6 临床效果评价:应用 Fagan's 列线图进行临床效果评价

表2 外泌体 miRNA 检测对 HCC 诊断价值的亚组分析结果

类 别	研究个数	灵敏度 (95%CI)	特异度 (95%CI)	DOR (95%CI)	AUC	$I^2$ (%)	P
对照组来源							
健康人群	4	0.908(0.869 ~ 0.939)	0.885(0.842 ~ 0.920)	126.35(25.209 ~ 633.330)	0.970 2	81.3	0.001
慢性肝病	3	0.911(0.863 ~ 0.947)	0.862(0.804 ~ 0.908)	69.480(29.373 ~ 164.350)	0.952 8	34.2	0.219
混合人群	5	0.861(0.816 ~ 0.899)	0.892(0.861 ~ 0.918)	48.971(18.263 ~ 31.320)	0.944 0	72.6	0.006
外泌体 miRNA 检测谱							
含有外泌体 miRNA-122	4	0.888(0.840 ~ 0.925)	0.900(0.853 ~ 0.935)	127.50(21.124 ~ 769.510)	0.972 1	80.6	0.001
不含外泌体 miRNA-122	8	0.893(0.864 ~ 0.918)	0.879(0.853 ~ 0.902)	55.542(28.287 ~ 109.060)	0.944 2	65.8	0.005
外泌体 miRNA 检测个数							
单个	7	0.869(0.833 ~ 0.900)	0.885(0.858 ~ 0.909)	50.404(21.374 ~ 118.860)	0.947 4	72.5	0.001
多个	5	0.918(0.885 ~ 0.945)	0.882(0.842 ~ 0.914)	87.123(39.353 ~ 192.880)	0.963 9	49.4	0.095

外泌体是一种直径为 30 ~ 100nm 的磷脂双分子膜结构的细胞囊泡,可以携带 miRNA, lncRNA, mRNA, 脂质和蛋白质等,将生物信息传递给受体细胞,在正常或疾病状态下发挥其生理及生物学作用<sup>[16]</sup>。研究证实,外泌体的脂质双分子膜对 miRNA 起保护作用,阻止其内容物抵抗核糖核酸酶和蛋白酶降解<sup>[17]</sup>,使其在外周血中能够长期稳定的表达并被检测出来。有研究表明,miR-122<sup>[18]</sup>, miR-125b<sup>[19]</sup>等可作为 HCC 诊断的潜在生物标志物;而经深度测序筛选 HCC 和肝硬化之间差异表达的血清外泌体 miR-122, miR-148a 和 miR-1246,通过 ROC 曲线评估诊断效能,发现血清外泌体 miR-122 是区分 HCC 和肝硬化的最佳指标<sup>[9]</sup>。因此,循环外泌体 miRNA 很可能成为诊断 HCC 的新的生物标志物,值得进一步研究。

本研究依托 8 种文献收录数据库平台,检索并筛选循环外泌体 miRNA 对 HCC 诊断效能的相关文献,行 Meta 分析。结果显示,循环外泌体 miRNA 诊断 HCC 的合并灵敏度、合并特异度优于传统的血清学指标 AFP 和 AFU<sup>[20]</sup>。研究中发现,纳入研究结果间存在由非阈值效应引起的异质性,故进一步按照对照组来源、外泌体 miRNA 检测谱、外泌

体 miRNA 检测个数进行亚组分析,查找异质性来源。结果显示,对照组为健康人群和混合人群、单个外泌体 miRNA 检测、外泌体 miRNA 检测谱存在异质性。究其原因:①慢性肝病、混合人群因疾病状态可能会引起自身外泌体 miRNA 表达的改变;②不同外泌体 miRNA 检测谱对 HCC 诊断效能有所差异。

### 3 讨论

肝细胞癌(HCC)是临床上最常见的恶性肿瘤之一,其发病隐匿,早期诊断困难,且具有不良的预后和高复发的风险。因此,寻找理想的 HCC 诊断和疗效监控的生物标志物,一直是临床检验诊断学关注的焦点。传统的血清学标志物,如:AFP, AFU 等,已满足不了临床需求。急需我们探索既灵敏又特异的血清标志物应用于临床。

临床应用经验表明,联合诊断模式的效能往往优于单一指标,循环外泌体 miRNA 应用于 HCC 诊断亦是如此。研究中发现,含有外泌体 miRNA-122 的组合诊断模式,其诊断 HCC 的 DOR, AUC 相比不含外泌体 miRNA-122 组合模式诊断效能更佳, WANG 等<sup>[9]</sup>的报道也证实了这一点。此外,多个外泌体 miRNA 联合检测诊断 HCC 的 AUC 也较单指标大,提示循环外泌体 miRNA 多指标联合检测也可提高 HCC 诊断效能。

本研究系统评价了循环外泌体 miRNA 在 HCC 中的临床诊断价值,尝试为临床亟待解决血清学标志物诊断 HCC 的难题,提供一种立足于现有研究基础的分析思路。分析研究结果达到预期目的,但也存在不足和局限:①符合纳入标准的文献偏少,部分数据不全的文献,未联系到作者;②部分文献

在原文中未直接提取到真阳性、假阳性、真阴性和假阴性数据,而是间接通过敏感度、特异度并结合研究人数计算所得;③纳入研究的外泌体 miRNA 检测谱、检测个数、对照组来源等不同,导致各研究间存在非阈值效应引起的异质性,可能在一定程度上对本研究结果造成影响。但以上不足和局限不影响循环外泌体 miRNA 成为诊断 HCC 的新的生物标志物,当然,如何将其应用于临床?包括基于满足临床所需诊断效能的 miRNA 的遴选、miRNA 组合的优化等,尚需临床应用实践的检验。综上所述,循环外泌体 miRNA 诊断 HCC 的敏感度、特异度和 AUC 可满足临床所需,其可作为一种潜在的新的生物标志物应用于 HCC 临床诊断。

#### 参考文献:

- [1] FENG Ruimei, ZONG Yinan, CAO Sumei, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics[J]. Cancer Communications (London, England), 2019, 39(1): 22.
- [2] VILLANUEVA A. Hepatocellular carcinoma[J]. New England Journal of Medicine, 2019, 380(15): 1450-1462.
- [3] SONG Peipei, CAI Yulong, TANG Hao wen, et al. The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines from 2001 to 2017[J]. Bioscience Trends, 2017, 11(4): 389-398.
- [4] CARRETERO-GONZÁLEZ A, OTERO I, CARRIL-AJURIA L, et al. Exosomes: definition, role in tumor development and clinical implications[J]. Cancer Microenvironment, 2018, 11(1): 13-21.
- [5] 王路, 叶莎, 史清海. 外泌体在 HBV 感染相关性肝脏疾病中的研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14): 1754-1758.  
WANG Lu, YE Sha, SHI Qinghai, et al. Research progress of exosomes in HBV infection-related liver diseases [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2020, 41(14): 1754-1758.
- [6] 高斌, 熊莹晖, 黄泽炳, 等. 乙肝相关性肝细胞癌患者血清外泌体 miR-1290 水平的变化及其诊断价值 [J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(1): 31-38.  
GAO Bin, XIONG Yinghui, HUANG Zebing, et al. Change in serum level of exosomal miR-1290 in patients with hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma and its diagnostic value [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(1): 31-38.
- [7] 张云, 虞敏, 刘胜武. 血清外泌体来源的 miRNA-122 对肝癌诊断的研究 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(9): 1260-1261, 1265.  
ZHANG Yun, TUO Min, LIU Shengwu. Value of serum exosomes miRNA-122 detection in diagnosis of primary hepatocellular carcinoma [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2017, 14(9): 1260-1261, 1265.
- [8] ZHANG Yigan, XI Huaze, NIE Xin, et al. Assessment of miR-212 and other biomarkers in the diagnosis and treatment of HBV-infection-related liver diseases[J]. Current Drug Metabolism, 2019, 20(10): 785-798.
- [9] WANG Yurong, ZHANG Chunyan, ZHANG Pengjun, et al. Serum exosomal microRNAs combined with alpha-fetoprotein as diagnostic markers of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Medicine, 2018, 7(5): 1670-1679.
- [10] CHO H J, EUN J W, BAEK G O, et al. Serum exosomal microRNA, miR-10b-5p, as a potential diagnostic biomarker for early-stage hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Clinical Medicine, 2020, 9(1): 281.
- [11] ABD E A, MATBOLI M, EL-TAWDI A, et al. Role of exosomal competing endogenous RNA in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2018, 119(10): 8600-8610.
- [12] MATBOLI M, LABIB M E, NASSER H E, et al. Exosomal miR-1298 and lncRNA-RP11-583F2.2 expression in hepato-cellular carcinoma[J]. Current Genomics, 2020, 21(1): 46-55.
- [13] WANG Shuo, YANG Yongxiang, SUN Lili, et al. Exosomal microRNAs as liquid biopsy biomarkers in hepatocellular carcinoma[J]. Onco Targets and Therapy, 2020, 13: 2021-2030.
- [14] SHENG Langqing, LI Jiarong, QIN Hao, et al. Blood exosomal micro ribonucleic acid profiling reveals the complexity of hepatocellular carcinoma and identifies potential biomarkers for differential diagnosis[J]. World Journal of Gastrointestinal Oncology, 2020, 12(10): 1195-1208.
- [15] 汪晓华, 陈晓军. 肝癌患者外周血外泌体 miR-25 和 miR-141 表达水平及联合检测诊断效能研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(4): 472-474.  
WANG Xiaohua, CHEN Xiaojun. Research on the miR-25 and miR-141 levels of peripheral blood exosome in patients with liver cancer and the diagnostic efficiency of combined detection [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2020, 30(4): 472-474.
- [16] RASHED M H, BAYRAKTAR E, HELAL G K, et al. Exosomes: from garbage bins to promising therapeutic targets[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18(3): 538-563.
- [17] SHTAM T A, KOVALEV R A, VARFOLOMEEVA E Y, et al. Exosomes are natural carriers of exogenous siRNA to human cells in vitro[J]. Cell Communication and Signaling: CCS, 2013, 11: 88.
- [18] JAFRI M, AL-QAHTANI M H, SHAY J W. Role of miRNAs in human cancer metastasis: Implications for therapeutic intervention[J]. Seminars in Cancer Biology, 2017, 44: 117-131.
- [19] ZUO Duo, CHEN Liwei, LIU Xiaoqian, et al. Combination of miR-125b and miR-27a enhances sensitivity and specificity of AFP-based diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Tumour Biology: 2016, 37(5): 6539-6549.
- [20] 陈特, 毕小云, 徐华建, 等. 三种血清标志物联合检测在早期肝细胞肝癌中的诊断价值 [J]. 重庆医学, 2017, 46(35): 4923-4926, 4929.  
CHEN Te, BI Xiaoyun, XU Huajian, et al. Diagnostic value of GP73, AFP and AFU combined detection in early hepatocellular carcinoma [J]. Chongqing Medicine, 2017, 46(35): 4923-4926, 4929.

收稿日期: 2021-08-29

修回日期: 2022-03-20