

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.13.010
文章编号: 1005-8982 (2021) 13-0053-06

肿瘤研究与临床专题·论著

血清 microRNA-618 表达与原发性肝癌 疗效及预后的关系

韩龄锋, 蒋辉, 赵俊, 徐强, 降礼军, 蒋鸥

(内江市第二人民医院 超声科, 四川 内江 641000)

摘要: 目的 探讨血清 microRNA-618(miR-618)表达与原发性肝癌(PHC)疗效及预后的关系。**方法** 选取2016年2月—2018年3月在内江市第二人民医院接受治疗的65例PHC患者为病例组,另选取同期65例健康体检者为健康组。通过实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 miR-618 mRNA 相对表达量,分析 miR-618 表达与 PHC 患者临床病理特征的关系;根据患者 miR-618 mRNA 相对表达量分为高表达组和低表达组,比较两组治疗后血清甲胎蛋白(AFP)、甲胎蛋白异质体(AFP-L3)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)、高尔基体蛋白-73(GP73)水平及平均疾病进展时间(TTP)和中位生存期(MST),分析 miR-618 表达与 PHC 患者治疗后血清肿瘤标志物水平及预后的关系。**结果** 病例组治疗前血清 miR-618 mRNA 相对表达量(0.72 ± 0.21)比健康组(1.03 ± 0.43)低($P < 0.05$);病例组治疗后血清 miR-618 mRNA 相对表达量(0.83 ± 0.19)比治疗前(0.72 ± 0.21)高($P < 0.05$);病例组不同性别、年龄、肿瘤直径、Child-pugh 分级、是否伴有肝硬化及是否有癌栓患者的血清 miR-618 mRNA 相对表达量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);低表达组 miR-618 mRNA 相对表达量比高表达组低($P < 0.05$),AFP-L3、AFP、GPC3、GP73 水平比高表达组高($P < 0.05$);Pearson 相关性分析显示,血清 miR-618 mRNA 相对表达量与血清 AFP-L3 水平($r = -0.453$)、AFP 水平($r = -0.568$)、GPC3 水平($r = -0.412$)、GP73 水平($r = -0.612$)呈负相关($P < 0.05$);低表达组 TTP (13.97 ± 1.76)个月、MST (21.98 ± 3.06)个月比高表达组 TTP (25.13 ± 2.25)个月、MST (34.06 ± 4.19)个月低($P < 0.05$)。**结论** miR-618 在 PHC 中表达下调,其表达与治疗后的血清肿瘤标志物水平及预后相关,可能成为 PHC 诊断、治疗及预后评估的新生物学标志物。

关键词: 原发性肝癌; microRNA-618; 血清肿瘤标志物; 预后

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

Relationship of serum microRNA-618 with therapeutic effect and prognosis of primary hepatic cancer

Ling-feng Han, Hui Jiang, Jun Zhao, Qiang Xu, Li-jun Jiang, Ou Jiang

(Department of Ultrasonography, Neijiang Second People's Hospital, Neijiang, Sichuan 641000, China)

Abstract: Objective To analyze the relationship between serum microRNA-618 (miR-618) level with the therapeutic effect and prognosis of primary hepatic cancer (PHC). **Methods** From February 2016 to March 2018, 65 patients with PHC who received Hifu combined with TACE treatment in the second people's Hospital of Neijiang were enrolled into the case group, and another 65 patients who received physical examination in the same period were enrolled into the health group. The relative expression of miR-618 was measured by real-time fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR), and the relationship between miR-618 and the clinical characteristics of PHC patients was analyzed; according to the relative expression of miR-618, it was divided into high expression group and low

收稿日期: 2021-04-14

[通信作者] 蒋鸥, E-mail: hanlingfengf@163.com

expression group, and the two groups were compared serum tumor marker levels after treatment [alpha-fetoprotein (AFP), alpha-fetoprotein heterogene (AFP-L3), glypican-3 (GPC3), Golgi protein-73 (GP73)], and the mean time to disease progression (TTP) and median survival time (MST) were analyzed to analyze the relationship between the serum tumor marker levels and prognosis of miR-618 and HIFU combined with TACE treatment. **Results** The relative expression level of serum miR-618 in the case group before treatment (0.72 ± 0.21) was lower than that in the healthy group (1.03 ± 0.43) ($P < 0.05$); the relative expression level of serum miR-618 in the case group after treatment (0.83 ± 0.19) was higher than that before treatment (0.72 ± 0.21) ($P < 0.05$); the relative expression of miR-618 in serum of patients with different sex, age, tumor diameter, Child-pugh grade, cirrhosis, and tumor thrombus was not significant ($P > 0.05$). MiR-618 in low expression group was lower than that in high expression group ($P < 0.05$), and AFP-L3, AFP, GPC3, GP73 were higher than that in high expression group ($P < 0.05$); Serum miR-618 level was negatively correlated with serum AFP-L3 level ($r = -0.453$), AFP level ($r = -0.568$), GPC3 level ($r = -0.412$), GP73 level ($r = -0.612$) ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of miR-618 is down-regulated in PLC, and its expression is closely related to the level of serum tumor markers and prognosis after treatment. It may become a new biomarker for the diagnosis, treatment and prognosis evaluation of PHC.

Keywords: liver neoplasms; microrna-618; serum tumor markers; prognosis

原发性肝癌(primary hepatic cancer, PHC)是肝胆外科常见的恶性肿瘤,多发于中老年男性群体。目前,该疾病具体发病机制尚未明确,但普遍认为与肝硬化、病毒性肝炎、化学致癌物质等因素关系密切^[1]。临床对早期肝癌多采用手术切除治疗,虽然可彻底根除,但部分患者因肝硬化、抵抗力差、肿瘤分期较晚等因素,已无法接受一期手术治疗,故多采用肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、激光、冷冻、高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)等综合治疗方法^[2-3]。TACE是无法手术PHC患者的首选治疗方式,将含有化疗药物的混合剂注入至肝动脉,从而使肿瘤局部保持较高的药物浓度,提高化疗效果,并可通过栓塞切断病灶处血液供应,促使肿瘤细胞凋亡^[4-5]。HIFU是在机体内病变区域聚集穿透性较强的超声波,使该区域瞬时升温,进而促使肿瘤细胞坏死^[6]。由于PHC患者接受TACE联合HIFU治疗的术后表现及预后不一,目前临床尚无可靠标志物预测治疗效果及预后。因此,发现可预测术后预后的生物学标志物对PHC患者的治疗具有重要意义。已有研究证实,microRNA-618(miR-618)是一种肿瘤抑制因子,在胃癌、甲状腺癌、前列腺癌等多种肿瘤中呈异常表达,可能参与肿瘤发病过程^[7]。然而,目前关于miR-618表达与PHC的相关研究少有开展,miR-618是否参与PHC的发生、发展仍需验证。本研究探讨血清miR-618表达与PHC疗效及预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年2月—2018年3月在内江市第二人民医院接受治疗的PHC患者65例作为病例组。其中,男性42例,女性23例;年龄42~75岁,平均年龄(62.34 ± 4.72)岁;体重指数(BMI)(21.59 ± 2.24) kg/m^2 。纳入标准:符合《原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)》^[8]相关诊断标准,且经临床影像学确诊为PHC者;Child-Pugh分级A、B级;患者及家属自愿签署知情同意书;治疗前未接受无水酒精灌注、射频消融等治疗;肿瘤最大直径 ≤ 10 cm;肿瘤数量 ≤ 3 个。排除标准:合并其他重要器官(心、脑等)恶性肿瘤者;合并凝血功能或其他血液系统疾病者;合并免疫系统疾病者;肿瘤保留不完整、边界模糊者;既往接受过肝胆手术者;已发生远处转移者;门静脉主干癌栓者。另选取同期65例健康体检者为健康组。其中,男性40例,女性25例;年龄43~75岁,平均(63.06 ± 5.03)岁;平均BMI(22.31 ± 2.46) kg/m^2 。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 TACE 术前常规检查血常规、肝肾功能等,并对患者身体状况进行评估。将患者置于平卧位,局部麻醉,经右侧股动脉穿刺并置管,行腹腔干及肠系膜动脉造影,确定肿瘤的血供情况,并在造影引导下置管至此,缓慢将碘油、化疗药物混合物经压力注射器注入靶血管,在造影的配

合下, 确保栓塞满意, 必要时可多次栓塞。化疗药物: 顺铂(广东岭南制药有限公司, 国药准字 H20183341) 50 mg, 博来霉素(浙江海正药业股份有限公司, 国药准字 H20051232) 20 mg、吡柔比星(深圳万乐药业有限公司, 国药准字 H10930105) 30 mg、碘化醇 50 ml、超液化碘化油(上海旭东海普药业有限公司, 国药准字 H31021603) 15 ~ 20 ml。可根据患者身体状况、肿瘤大小调整用量。

1.2.2 HIFU TACE 术后 1 ~ 2 周进行 HIFU 治疗, 术前常规准备, 包括肠道准备、治疗区皮肤脱脂脱气处理, 采用持续硬膜外麻醉。机载超声明确肿瘤确切位置, 在超声的引导、监测下开始治疗, 治疗顺序由点至线, 由线至面, 最后由面至体, 为防止肿瘤细胞清除不彻底, 各治疗层面需相互重叠。若患者肿瘤位于肝脏膈顶区域或边缘区域, 则行全身麻醉。术中注入 600 ~ 750 ml 人工胸水, 在呼吸机帮助下, 充分显露被肺部气体、肋骨遮挡的肿瘤区域。为减少术后组织水肿, 治疗区皮肤行间歇性冰敷。

1.2.3 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清肿瘤标志物水平 于治疗前、治疗 1 周后采集病例组患者空腹静脉血 3 ml, 3 000 r/min 离心 5 min, 取上清液, 置入 -20℃ 冰箱冷冻保存, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清甲胎蛋白(AFP)、甲胎蛋白异质体(AFP-L3)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)、高尔基体蛋白-73(GP73)水平, 试剂盒购自上海研卉生物科技有限公司; 并分析血清肿瘤标志物与 miR-618 表达的相关性。

1.3 荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 miR-618 相对表达量

采集研究对象空腹静脉血 5 ml, 室温下 12 500 r/min 离心 15 min, 取上清液于干净离心管中, -80℃ 冰箱冷冻保存。参考 Trizol 试剂盒、总 RNA 提取试剂盒(爱必信上海生物科技有限公司)说明书提取血清中总 RNA, 使用逆转录试剂盒(上海研卉生物科技有限公司)将提取的 RNA 逆转录成 cDNA。将逆转录反应试剂盒放置冰上, 融化试剂, 按照说明书在 miRNA 样本中加入体积为 7.5 μl 逆转录反应混合液, 混匀, 2 000 r/min 离心 5 min, 使用逆转录热循环仪, 采用 7.5 μl 反应体系, 反应条件: 16℃ 30 min,

42℃ 30 min, 85℃ 5 min。使用美国 Applied Biosystems 公司 ABI 7500 PCR 仪进行荧光定量测量, 反应总体积为 20 μl。qRT-PCR 检测 miR-618 mRNA 相对表达量, 全自动 qRT-PCR 仪(美国 ABI 科技有限公司)进行扩增, 反应条件: 95℃ 预变性 20 s, 95℃ 变性 10 s, 60℃ 退火 20 s, 72℃ 延伸 10 s, 循环 40 次, 72℃ 延伸 10 min。miR-618 正向引物: 5'-GGGGAAACTCTACTTGTCTT-3', 反向引物: 5'-TCGTATCCAGTGCCTGTCTGT-3'。U6 为内参, 正向引物: 5'-CTCGCTTCGGCAGCACACA-3', 反向引物: 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-618 mRNA 相对表达量。

1.4 观察指标

①两组研究对象治疗前及治疗 1 周后 miR-618 mRNA 相对表达量; ②病例组患者血清 miR-618 mRNA 相对表达量与性别、年龄、肿瘤直径、Child-pugh 分级、是否伴有肝硬化及癌栓的关系; ③病例组患者血清血清 AFP、AFP-L3、GPC3、GP73 水平及其与 miR-618 表达的相关性。④治疗后随访, 统计 miR-618 mRNA 高表达、低表达患者平均疾病进展时间(TTP)和中位生存期(MST)。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较采用 *t* 检验; 相关分析用 Pearson 法; Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 比较用 Log-rank χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康组和病例组 miR-618 mRNA 相对表达量比较

健康组血清 miR-618 mRNA 相对表达量为 (1.03 ± 0.43), 病例组治疗前血清 miR-618 mRNA 相对表达量为 (0.72 ± 0.21), 治疗后为 (0.83 ± 0.19)。病例组治疗前血清 miR-618 mRNA 相对表达量与健康组比较, 差异有统计学意义 ($t=5.223, P=0.000$), 病例组较健康组低; 病例组治疗前后血清 miR-618 mRNA 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($t=3.132, P=0.002$), 治疗后较治疗前高。

2.2 病例组不同临床病理特征患者治疗前血清 miR-618 mRNA 相对表达量的比较

病例组不同性别、年龄、肿瘤直径、Child-pugh 分级、是否伴有肝硬化及是否癌栓患者治疗前血清 miR-618 mRNA 相对表达量比较, 经 *t* 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 病例组不同临床病理特征患者治疗前血清 miR-618 mRNA 相对表达量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 临床病理特征 | <i>n</i> | miR-618 mRNA | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|----------------------|----------|--------------|------------|------------|
| 性别 | | | | |
| 男 | 42 | 0.68 ± 0.32 | 0.871 | 0.387 |
| 女 | 23 | 0.75 ± 0.29 | | |
| 年龄 | | | | |
| < 60 岁 | 26 | 0.74 ± 0.33 | 0.394 | 0.695 |
| ≥ 60 岁 | 39 | 0.71 ± 0.28 | | |
| 肿瘤直径 | | | | |
| < 5 cm | 30 | 0.77 ± 0.39 | 0.998 | 0.322 |
| ≥ 5 cm | 35 | 0.69 ± 0.25 | | |
| Child-pugh 分级 | | | | |
| A 级(5~6 分) | 51 | 0.72 ± 0.26 | 0.119 | 0.906 |
| B 级(7~9 分) | 14 | 0.71 ± 0.34 | | |
| 肝硬化 | | | | |
| 有 | 50 | 0.75 ± 0.41 | 0.340 | 0.735 |
| 无 | 15 | 0.71 ± 0.36 | | |
| 癌栓 | | | | |
| 有 | 6 | 0.68 ± 0.36 | 0.717 | 0.476 |
| 无 | 59 | 0.76 ± 0.25 | | |

2.3 血清 miR-618 mRNA 相对表达量与肿瘤标志物水平的关系

病例组治疗前血清 miR-618 mRNA 相对表达量

表 2 高表达组、低表达组治疗后 miR-618 mRNA 相对表达量、血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | miR-618 mRNA | AFP-L3/(μg/ml) | AFP/(μg/ml) | GPC3/(μg/ml) | GP73/(μg/ml) |
|------------|----------|--------------|----------------|--------------|--------------|----------------|
| 高表达组 | 39 | 0.89 ± 0.23 | 73.62 ± 11.25 | 56.69 ± 6.37 | 8.03 ± 2.21 | 76.32 ± 19.92 |
| 低表达组 | 26 | 0.63 ± 0.34 | 113.29 ± 12.03 | 86.92 ± 8.02 | 13.03 ± 4.19 | 110.35 ± 21.09 |
| <i>t</i> 值 | | 3.682 | 13.547 | 16.886 | 6.272 | 63.591 |
| <i>P</i> 值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

为 (0.72 ± 0.21), 以 0.72 作为标准, 将病例组分为低表达组(26 例)和高表达组(39 例)。两组治疗后 miR-618 mRNA 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 低表达组比高表达组低。两组治疗后 AFP-L3、AFP、GPC3、GP73 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 低表达组比高表达组高(见表 2)。Pearson 相关分析显示, 血清 miR-618 mRNA 相对表达量与血清 AFP-L3、AFP、GPC3、GP73 水平呈负相关 ($r = -0.453, -0.568, -0.412$ 和 $-0.612, P = 0.000, 0.000, 0.003$ 和 0.000)。

2.4 低表达组和高表达组的 TTP 和 MST 比较

低表达组 TTP 为 (13.97 ± 1.76) 个月、MST 为 (21.98 ± 3.06) 个月, 高表达组 TTP 为 (25.13 ± 2.25) 个月、MST 为 (34.06 ± 4.19) 个月, 两组 TTP 和 MST 比较, 经 Log-rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.691$ 和 $28.280, P = 0.001$ 和 0.000)。见图 1、2。

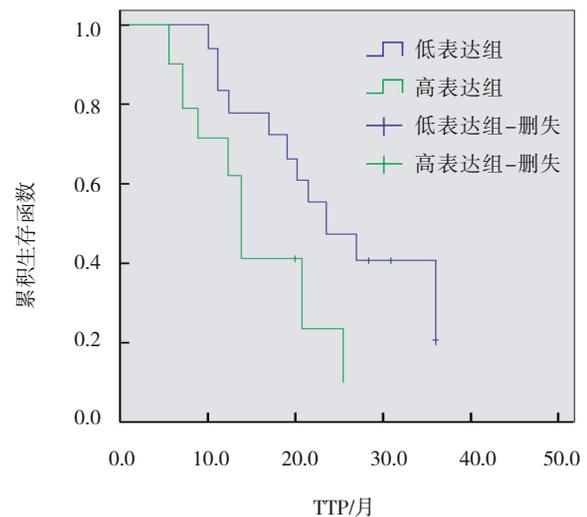


图 1 血清 miR-618 mRNA 相对表达量高表达组和低表达组的 TTP 生存曲线

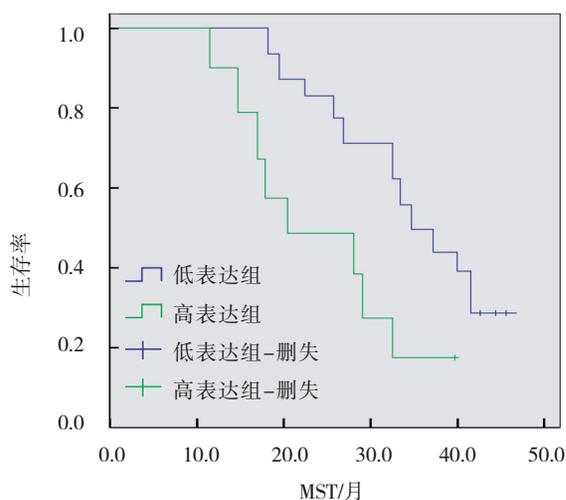


图2 血清 miR-618 高表达组和低表达组的生存曲线

3 讨论

我国 PHC 患者多合并严重的肝硬化, 肝功能不全, 且恶性程度高、早期转移率高, 仅有 20% 左右的患者可接受以手术为主的综合治疗, 故 HIFU、TACE 等非手术综合疗法已成为大部分患者的主要治疗方式, 但难以完全清除体内所有肿瘤, 复发率较高, 且预后不理想^[9-12]。

肿瘤的发生、发展属于一个分子调控失控过程, 涉及诸多环节, 包括抑癌基因失活、癌基因激活、细胞基质间黏附障碍及细胞信号传导异常等^[13-14]。miRNA 广泛存在于真核生物中, 通过与目标 mRNA 的 3'-UTR 区结合, 诱导目标 mRNA 降解, 调节靶基因蛋白和 mRNA 表达, 进而参与肿瘤细胞生物学过程^[15-16]。miR-618 为 miRNA 家族成员, 已有研究证实 miR-618 异常表达可诱发人类诸多恶性肿瘤及扩张性心脏病^[17]。SHI 等^[18]报道, 胃癌组织中 miR-618 表达比邻近非癌组织中低, 可见 miR-618 可能在胃癌中起到抑制肿瘤的作用, 且可通过负调节 TGF- β_2 转录水平来抑制胃癌细胞的迁移、侵袭能力。ROSSATO^[19]等在一项关于 miR-618 介导的表观遗传机制研究中报道, 系统性硬化症患者浆细胞样树突状细胞中的 miR-618 表达比健康对照者低, miR-618 可能是调节系统性硬化症患者免疫系统稳态的重点靶点, 且上调 miR-618 表达可抑制 PHC 的进展。IVANOVIC 等^[20]研究发现, miR-618 在转移性雄激素非依赖性前列腺癌中呈低表达, 且患者预后与 miR-618 表达相关, 敲低 miR-618 表

达可诱导上皮细胞向间充质细胞转化, 并促进前列腺癌细胞的侵袭及迁移。以上诸多研究证实, miR-618 可发挥一定的抑癌因子作用, 但其在肝癌中是否发挥同样作用及具体的机制尚未完全阐明。本研究采用 qRT-PCR 检测 PHC 患者及健康体检者血清 miR-618 mRNA 相对表达量, 结果发现, 病例组治疗前血清 miR-618 mRNA 相对表达量比健康组低, 与上述研究结论基本一致, 再次证实 miR-618 可发挥抑癌作用。病例组治疗后血清 miR-618 mRNA 相对表达量比治疗前上升, 表明 HIFU 结合 TACE 治疗有助于上调 miR-618 表达, 进而抑制病情加重。

考虑到 PHC 的发病率及病死率可能与患者的年龄、肿瘤直径、性别等临床特征有关, 本研究检测不同临床病理特征 PHC 患者 miR-618 mRNA 相对表达量的差异, 结果发现, 病例组患者血清 miR-618 mRNA 相对表达量在不同性别、年龄、肿瘤直径、Child-pugh 分级、是否伴有肝硬化及是否癌栓方面差异无统计学意义。谷士海等^[21]研究发现, miR-618 在非小细胞肺癌组织中的表达与年龄、性别、组织类型无关, 但与肿瘤大小有关, 与本研究结论略有出入, 可能原因与本研究纳入样本量较少、无法拉大差异等因素有关, 故后期需扩大样本量做进一步分析。本研究根据 miR-618 mRNA 相对表达量分为低表达组和高表达组, 结果发现低表达组血清 miR-618 mRNA 相对表达量比高表达组低, 血清 AFP-L3、AFP、GPC3、GP73 水平比高表达组高, TTP、MST 比高表达组短; Pearson 相关分析显示, 血清 miR-618 mRNA 相对表达量与血清 AFP-L3、AFP、GPC3、GP73 水平呈负相关; 由此可见血清 miR-618 mRNA 相对表达量与 PHC 患者血清肿瘤标志物水平相关, 且对预测治疗后患者预后有一定的作用, 推测 miR-618 可作为预测治疗效果及预后的生物学标志物, 但具体机制仍需进一步探讨。

综上所述, miR-618 在 PHC 中表达下调, 其表达与血清肿瘤标志物水平及预后相关, 可能成为 PHC 治疗及预后评估的新生物学标志物。

参考文献:

- [1] 袁广庆, 莫灿均, 张志成. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗原发性肝癌临床疗效观察[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(10): 1126-1127.

- [2] HATANAKA T, ARAI H, KAKIZAKI S. Balloon-occluded transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *World J Hepatol*, 2018, 10(7): 485-495.
- [3] 杨忠霞, 丁方回, 张伟, 等. 循环肿瘤DNA与原发性肝癌的临床相关性分析[J]. *临床内科杂志*, 2021, 38(1): 37-39.
- [4] NAPOLI A, ALFIERI G, SCIPIONE R, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2020, 17(5): 427-433.
- [5] 占国清, 李儒贵, 谭华炳, 等. 参芪扶正注射液对中晚期肝癌肝动脉化疗栓塞术后患者生存质量的影响[J]. *湖北医药学院学报*, 2013, 32(4): 325-328.
- [6] WANG W W, YANG L, WU J, et al. The function of miR-218 and miR-618 in postmenopausal osteoporosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(24): 5534-5541.
- [7] FENG X, JI D, LIANG C, et al. Does miR-618 rs2682818 variant affect cancer susceptibility? Evidence from 10 case-control studies[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(8): BSR20190741.
- [8] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21(3): 145-151.
- [9] 唐静, 李金锋, 刘凤永, 等. ADC对TACE即时联合射频消融治疗的孤立性大肝癌预后的预测价值[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2020, 26(11): 816-820.
- [10] 方敏洁, 付明生, 刘强. 肝动脉介入栓塞化疗联合高强度聚焦超声消融术在中晚期肝癌综合治疗中的应用效果和安全性分析[J]. *中国医学装备*, 2018, 15(6): 25-28.
- [11] 谢焕琴, 钟武装. TACE联合HIFU治疗老年原发性肝癌疗效及对患者免疫功能的影响[J]. *河北医学*, 2017, 23(11): 5-8.
- [12] XUN J, WANG C, YAO J, et al. Long non-coding RNA HOTAIR modulates KLF12 to regulate gastric cancer progression via PI3K/ATK signaling pathway by sponging miR-618[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 10323-10334.
- [13] 符娟, 孙启刚, 邓伟, 等. miR-144-3p靶向调控肿瘤蛋白D52表达对肝癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(14): 2070-2072.
- [14] 刘敏, 王阁. 原发性肝癌患者循环miR-203a-3p表达水平与SOCS1和SOCS3的关系及意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(7): 848-851.
- [15] 党玲, 刘媛媛, 李丽, 等. miR-26b在肝炎-肝硬化-肝癌疾病进展中的表达[J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(9): 1441-1443.
- [16] 周贤静, 柳秀芳, 李亚轩, 等. 长链非编码RNA HOTAIR靶向调控miR-206对胃癌细胞增殖及凋亡的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(8): 46-51.
- [17] 刘晨霞, 常凯, 那琬琳, 等. miR-152-3 p靶蛋白差异表达及调控机制在肝癌复发中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(2): 364-369.
- [18] SHI J, GONG L, CHEN L, et al. MiR-618 suppresses metastasis in gastric cancer by downregulating the expression of TGF- β_2 [J]. *Anat Rec(Hoboken)*, 2019, 302(6): 931 - 940.
- [19] ROSSATO M, AFFANDI A J, THORDARDOTTIR S, et al. Expression of miR-618 in plasmacytoid dendritic cells from systemic sclerosis patients is associated with their altered frequency and activation [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(9): 1891-1902.
- [20] IVANOVIC R F, VIANA N I, MORAIS D R, et al. miR-618: possible control over TIMP-1 and its expression in localized prostate cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 992-1003.
- [21] 谷士海, 傅文生, 邢化志. miR-618在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(4): 104-108.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 韩龄锋, 蒋辉, 赵俊, 等. 血清microRNA-618表达与原发性肝癌疗效及预后的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(13): 53-58.

Cite this article as: HAN L F, JIANG H, ZHAO J, et al. Relationship of serum microRNA-618 with therapeutic effect and prognosis of primary hepatic cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(13): 53-58.