

• 论 著 •

血清 lncRNA T342620 联合 AFP 对肝癌的诊断价值*

陈 敏^{1,2}, 张卫云², 徐宗琴², 肖 斌³, 刘娟子², 李 晓², 孙朝晖^{1,2,△}

1. 南方医科大学第一临床医学院, 广东广州 510515; 2. 中国人民解放军南部战区总医院检验科, 广东广州 510010; 3. 广州医科大学附属清远医院, 广东清远 511518

摘要:目的 探究肝癌患者血清长链非编码 RNA(lncRNA) T342620 的表达水平, 及其单独或联合甲胎蛋白(AFP)诊断肝癌的临床应用价值。方法 采用病例对照研究, 收集 2021 年 4 月至 2023 年 5 月在中国人民解放军南部战区总医院治疗的 69 例原发性肝癌患者(肝癌组)、32 例乙型肝炎患者(乙肝组)、20 例肝硬化患者(肝硬化组)、30 例原发性肝癌经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)术后患者(肝癌术后组)和同期进行体检的 50 例健康者(健康体检组)的血清, 提取血清总 RNA, 采用实时荧光定量 PCR 技术, 检测血清中 lncRNA T342620 的相对表达量; 结合患者临床诊疗资料, 分析其表达水平与病理特征和血清学相关指标的相关性; 运用受试者工作特征(ROC)曲线分析 lncRNA T342620 单独及联合 AFP 对肝癌诊断的特异度和灵敏度。根据 ROC 曲线下面积(AUC)判断诊断效能, 评估其在肝癌诊断中的应用价值。各组间比较采用 χ^2 检验, 相关性分析采用 Spearman 法。结果 lncRNA T342620 在肝癌组和肝癌术后组血清表达水平较健康体检组、乙肝组、肝硬化组高, 差异均具有统计学意义($P < 0.001$); 临床病理和血清学相关指标分析显示: 肿瘤越大, 血清 lncRNA-T342620 表达水平越高, 肝癌组血清 lncRNA T342620 表达水平与白蛋白(ALB)和白球比(A/G)呈负相关($P < 0.05$), 与 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)和 HBV-DNA 呈正相关($P < 0.05$), 肝癌术后组患者血清 lncRNA T342620 表达水平与总胆汁酸(TBA)呈正相关($P < 0.05$); ROC 曲线分析显示: 血清 lncRNA T342620 用于区别肝癌患者与健康者、乙肝和肝硬化患者时, 其灵敏度和特异度分别为 55.1% 和 94.1%, 具有较好的诊断价值; 和 AFP 联合检测时, 灵敏度和特异度分别为 91.3% 和 91.2%, 其灵敏度高于各单项指标诊断的灵敏度, 且联合检测诊断效能最高, AUC 为 0.954, 与 AFP 和 lncRNA-T342620 单独检测的 AUC(0.906、0.758)比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血清 lncRNA T342620 有可能成为肝癌辅助诊断的新型血清分子标志物。

关键词:肝癌; 长链非编码 RNA; 甲胎蛋白; 血清分子标志物; 实时荧光定量聚合酶链反应

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.21.007

中图法分类号: R735.7

文章编号: 1673-4130(2024)21-2594-06

文献标志码: A

Diagnostic value of serum lncRNA T342620 levels combined with AFP
for hepatocellular carcinoma*CHEN Min^{1,2}, ZHANG Weiyun², XU Zongqin², XIAO Bin³, LI Juanzi², LI Xiao², SUN Zhaohui^{1,2,△}

1. The First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 2. Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Southern Theatre Command of PLA, Guangzhou, Guangdong 510010, China; 3. Qingyuan Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Qingyuan, Guangdong 511518, China

Abstract: Objective To explore the expression level of serum long non-coding RNA (lncRNA) T342620 in patients with hepatocellular carcinoma(HCC) and the clinical value of single or combined detection with alpha-fetoprotein (AFP) for HCC. **Methods** Case-control studies were conducted. A total of 69 patients with primary hepatocellular carcinoma (HCC group), 32 patients with hepatitis B (hepatitis B group), 20 patients with liver cirrhosis (liver cirrhosis group), 30 patients after transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE) for primary hepatocellular carcinoma (HCC postoperative group) and 50 healthy patients (health examination group) treated in the General Hospital of Southern Theatre Command of PLA from April 2021 to May 2023 were selected as the study objects. The serum total RNA was extracted and the relative expression level of lncRNA T342620 in serum was detected by real-time quantitative PCR. Combined with the clinical diagnosis and treatment data of patients, the correlation between its expression and pathological characteristics

* 基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目(B2022095); 广州市科技计划项目(202002030078)。

作者简介: 陈敏, 女, 技师, 主要从事肝癌血清分子诊断标志物研究。△ 通信作者, E-mail: zhaohui3@126.com。

and serological indexes was analyzed, and the specificity and sensitivity of lncRNA T342620 alone and in combination with AFP in the diagnosis of HCC were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. The diagnostic efficacy was judged according to the area under the curve, and its application value in the diagnosis of HCC was evaluated. The chi-square test was used for comparison between groups, and the Spearman method was used for correlation analysis. **Results** The serum expression levels of lncRNA T342620 in liver cancer group and postoperative liver cancer group were higher than those in healthy physical examination group, hepatitis B group and liver cirrhosis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.001$). Clinical pathological and serological index analysis revealed that as the tumor size increased, the serum lncRNA-T342620 expression level also increased. In the HCC group, the serum lncRNA T342620 expression level was negatively correlated with albumin (ALB) and the A/G ratio ($P < 0.05$), while it was positively correlated with α -L-fucosidase (AFU) and HBV-DNA ($P < 0.05$). In patients from the HCC postoperative group, the serum lncRNA T342620 expression level was positively correlated with total bile acid (TBA) ($P < 0.05$). ROC curve analysis demonstrated that when using serum lncRNA T342620 to distinguish, the sensitivity and the specificity were 55.1% and 94.1%, respectively, indicating good diagnostic value. When combined with AFP detection, the sensitivity and the specificity improved to 91.3% and 91.2%, respectively, which were higher than those of individual indicators and had a superior diagnostic efficiency with area under the curve (AUC) of 0.954 compared to AUC of AFP or lncRNA-T342620 alone (0.906, 0.758), and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum lncRNA T342620 may be a new serological index for the auxiliary diagnosis of HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma; long non-coding RNAs; alpha-fetoprotein; serum molecular markers; real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction

原发性肝癌(PLC)包括肝细胞癌(HCC)、肝内胆管癌(ICC)和 HCC-ICC 混合型三类,其中 HCC 是 PLC 的主要类型,约占所有肝癌的 75%^[1-2]。据《2020 年全球癌症统计报告》报道,2020 年中国 HCC 的发病率和病死率分别是癌症疾病的第 5 位与第 2 位,约为世界平均水平的 2 倍,新发病例数与死亡病例数均约占全球总数的 50%^[3]。由此可知,HCC 在我国的严峻形势。目前,甲胎蛋白(AFP)作为临床上运用最为广泛的肝癌标志物也存在一定的挑战,因其诊断早期和肿瘤最大径 ≤ 3 cm 的 HCC 灵敏度不理想^[4]。因此,研究 HCC 新型血清学标志物并采用多指标联合筛查提高诊断灵敏度、特异度来发现早期病例是实现 HCC 早发现、早诊断、早治疗、提高生存率的重要途径。长链非编码 RNA(lncRNA)是功能性 RNA 分子,不编码蛋白质,但通过招募或隔离基因调控蛋白和 microRNA 来调节蛋白质编码基因的表达,从而参与癌症的发生发展^[5-6]。lncRNA T342620 是通过利用 lncRNA 芯片对乳腺癌血清进行筛查后获得的差异表达 lncRNAs^[7]。目前,lncRNA T342620 在肿瘤患者血清中的研究较少,文献检索未获得 lncRNA T342620 能否作为血清标志物应用于 HCC 诊断的相关报道。本研究应用实时荧光定量 PCR(qPCR)技术检测 HCC 患者血清 lncRNA T342620 的表达水平,以评价其在 HCC 诊断中的应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2021 年 4 月至 2023 年 5 月在中国人民解放军南部战区总医院(下称本院)初次明

确诊断治疗前的 69 例 HCC 患者为肝癌组、32 例乙型肝炎患者为乙肝组、20 例肝硬化患者为肝硬化组、30 例 HCC 经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)术后患者为肝癌术后组和同期进行体检的 50 例健康者为健康体检组。纳入标准:临床诊断符合《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》^[8]和《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》^[9]中慢性乙型肝炎、肝硬化、HCC 的诊断标准。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤者;(2)合并心、肝、肾等重要脏器功能不全者;(3)临床资料不全者。本研究经过本院伦理委员会批准(院伦理 NZLL KZ2024024)。

1.2 仪器与试剂 CFX96 Real-Time PCR Detection System(美国 Bio-Rad 公司)、NanoDrop2000 超微量分光光度计(美国 Thermo 公司)、低温高速离心机(美国 Thermo 公司)、TRIzol LS Reagent(美国 Invitrogen Life Technologies 公司)、Evo M-MLV RT Premix for qPCR 和 SYBR Green Premix Pro Taq HS qPCR Kit(湖南艾科瑞生物工程有限公司)、cel-miR-39-3p standard RNA 和 lncRNA T342620 引物(广州锐博生物公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本收集 收集所有受试者清晨空腹静脉血 4 mL 注入无抗凝剂的干燥管中, $3\ 000 \times g$,离心 5 min,吸取上层血清 2 mL 于无 RNA 酶 EP 管中,放入 $-80\ ^\circ\text{C}$ 冰箱保存备用。

1.3.2 数据收集 收集同期标本各受试者生化、肿瘤标志物和 HBV-DNA 的数据。

1.3.3 总 RNA 提取及逆转录 参照 TRIzol LS Re-agent 说明书进行血清总 RNA 提取,采用 Nano-Drop2000 超微量分光光度计检测 RNA 的浓度和纯度,取浓度>20 ng/ μ L,且 A₂₆₀/A₂₈₀ 比值在 1.8~2.0 的 RNA 用于后续实验。根据 Evo M-MLV RT Premix for qPCR 说明书操作,将血清总 RNA 逆转录为 cDNA。

1.3.4 qPCR 反应 根据 SYBR Green Premix Pro Taq HS qPCR Kit 操作说明书进行 qPCR 反应,总反应体系为 20 μ L,反应条件为步骤 1:95 $^{\circ}$ C 30 s;步骤 2:GOTO,39(40 个循环),95 $^{\circ}$ C 5 s,60 $^{\circ}$ C 30 s;步骤 3:熔点曲线,每组设置 3 个复孔。cel-miR-39-3p 为内参基因,采用 $-2^{\Delta\Delta CT} = (\text{肝癌组 lncRNA T342620 Ct 值} - \text{肝癌组 cel-miR-39-3p Ct 值}) - (\text{健康体检组 T342620 Ct 值} - \text{健康体检组 cel-miR-39-3p Ct 值})$ 对结果进行分析,并将血清 lncRNA T342620 相对表达量通过 $\text{Log10}(-2^{\Delta\Delta CT})$ 进行标准化。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析。计量资料服从正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验;计量资料不符合正态分布,采用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间采用 χ^2 检验,比较两组间指标水平差异采用 Mann-Whitney *U* 检验,比较多组间指标水平差异采用 Krudkal-Wallis *H* 检验。相关性分析采用 Spearman 法。受试者工作特征(ROC)曲线与曲线下面积(AUC)用来评估血清 lncRNA T342620 与 AFP 单独及联合检测对肝癌患者的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 lncRNA T342620 表达水平比较 健康体检组、乙肝组、肝硬化组、肝癌组、肝癌术后组受试者的血清 lncRNA T342620 相对表达水平分别为 0.025(−0.301~0.263)、−0.184(−0.475~0.176)、0.040(−0.181~0.269)、0.502(0.134~0.963)、0.446(0.086~0.636)。肝癌组血清 lncRNA-T342620 表达水平高于健康体检组、乙肝组、肝硬化组和肝癌术后组,5 组结果比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。对 5 组血清 lncRNA T342620 表达水平分别进行两两比较,发现 lncRNA T342620 在肝癌组和肝癌术后组血清表达水平较健康体检组、乙肝组、肝硬化组高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。见表 1。

表 1 各组血清 lncRNA T342620 表达情况比较 [$M(P_{25} \sim P_{75})$]		
组别	<i>n</i>	血清 lncRNA T342620 表达水平
健康体检组	50	0.025(−0.301~0.263)
乙肝组	32	−0.184(−0.475~0.176)
肝硬化组	20	0.040(−0.181~0.269)
肝癌组	69	0.502(0.134~0.963)* ^{##} Δ

续表 1 各组血清 lncRNA T342620 表达情况比较 [$M(P_{25} \sim P_{75})$]		
组别	<i>n</i>	血清 lncRNA T342620 表达水平
肝癌术后组	30	0.446(0.086~0.636)* ^{##} Δ
<i>H</i>		47.205
<i>P</i>		<0.001

注:* $P < 0.001$,与健康体检组比较;^{##} $P < 0.001$,与乙肝组比较; $\Delta P < 0.001$,与肝硬化组比较。

2.2 不同临床病理特征肝癌患者血清 lncRNA T342620 表达水平比较 不同肿瘤最大径肝癌患者血清的 lncRNA T342620 表达水平差异有统计学意义[肿瘤最大径<5 cm:0.342(−0.173~0.573),肿瘤最大径 ≥ 5 cm:0.705(0.148~1.141), $U = 365.500, P < 0.05$]。年龄、AFP、Child-Pugh 分级和 CNLC 分期与血清 lncRNA T342620 的表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同临床病理特征肝癌患者血清 lncRNA T342620 表达水平比较[$M(P_{25} \sim P_{75})$]				
病理特征	<i>n</i>	血清 lncRNA T342620 表达	<i>U</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			525.000	0.792
<60	46	0.498(0.113~0.990)		
≥ 60	23	0.562(−0.102~0.957)		
AFP(ng/mL)			504.000	0.366
≥ 400	27	0.502(0.134~1.141)		
<400	42	0.524(0.017~0.808)		
CNLC 分期			496.500	0.237
I~II 期	35	0.502(0.161~0.797)		
III~IV 期	34	0.522(0.045~1.235)		
Child-Pugh 分级			380.500	0.079
A 级	47	0.490(0.053~0.797)		
B,C 级	22	0.776(0.101~1.283)		
肿瘤最大径(cm)			365.500	0.016
<5	25	0.342(−0.173~0.573)		
≥ 5	44	0.705(0.148~1.141)		

2.3 各组血清生化指标和肿瘤指标表达水平比较 对 5 个分组的生化指标和肿瘤指标进行比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。将 5 个分组进行两两比较,乙肝组血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)、白球比(A/G)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆汁酸(TBA)、腺苷脱氨酶(ADA)、 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)与健康体检组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);肝硬化组血清 ALT、AST、ALB、A/G、直接胆红素(DBIL)、ALP、ADA、AFU 与健康体检组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);肝癌组和肝癌术后组

血清 ALT、AST、ALB、A/G、DBIL、ALP、GGT、TBA、ADA、AFU、AFP 与健康体检组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);肝硬化组血清 AST、ALB、A/G、ALP、TBA、ADA 与乙肝组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);肝癌组和肝癌术后组血清 ALT、AST、ALB、A/G、DBIL、ALP、GGT、TBA、ADA、AFU、AFP 与乙肝组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);

肝癌组血清 ALT、AST、GGT、AFU 与肝硬化组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);肝癌术后组血清 ALT、AST、ALB、DBIL、GGT、AFU、AFP 与肝硬化组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);肝癌术后组血清 ALT、AST、ALB、DBIL 与肝癌组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 各组血清生化指标和肿瘤指标表达水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}\sim P_{75})$]

资料	健康体检组	乙肝组	肝硬化组	肝癌组	肝癌术后	F/H	P
年龄(岁)	50.70±5.81	43.16±9.41	53.45±8.61	55.14±9.75	53.00±12.26	21.850	0.341
生化指标							
ALT (U/L)	16.0(13.0~24.0)	23.0(17.0~30.0)*	27.5(16.0~31.0)*	40.0(25.5~67.0)*# Δ	50.5(33.3~104.3)*# Δ $\square$	71.786	<0.001
AST (U/L)	19.0(17.0~22.0)	21.0(19.0~25.0)*	31.00(19.0~41.5)*#	41.0(28.5~82.5)*# Δ	69.0(33.5~117.3)*# Δ $\square$	95.062	<0.001
ALB (g/L)	48.5(46.3~51.0)	46.1(44.5~47.9)*	44.2(36.2~46.4)*#	40.3(35.8~44.7)*#	36.2(32.0~39.7)*# Δ $\square$	100.809	<0.001
A/G	2.0(1.8~2.2)	1.8(1.6~1.9)*	1.4(1.2~1.7)*#	1.4(1.2~1.7)*#	1.3(1.2~1.6)*#	69.714	<0.001
DBIL(μ mol/L)	4.0(3.2~5.4)	4.3(3.6~5.0)	5.1(3.3~9.9)*	6.3(3.7~11.2)*#	8.9(6.4~14.2)*# Δ $\square$	47.344	<0.001
ALP (U/L)	56.0(50.0~69.3)	66.0(52.8~88.3)*	86.0(74.8~121.3)*#	107.0(80.5~170.0)*#	105.5(84.5~145.0)*#	81.423	<0.001
GGT (U/L)	25.5(19.0~31.3)	18.5(14.5~28.8)*	26.5(13.0~54.0)	96.0(47.5~203.5)*# Δ	94.5(78.3~177.3)*# Δ	110.596	<0.001
TBA (μ mol/L)	5.3(3.8~7.2)	3.5(1.8~7.2)*	8.7(2.9~31.8)#	11.7(6.05~27.2)*#	9.7(4.6~19.7)*#	43.364	<0.001
ADA (U/L)	5.0(3.0~7.3)	10.0(8.0~12.0)*	15.0(11.0~19.8)*#	15.0(12.0~18.5)*#	16.5(12.0~20.3)*#	122.220	<0.001
AFU (U/L)	16.0(14.0~19.0)	18.0(17.0~21.0)*	21.0(18.3~22.0)*	31.0(21.0~41.5)*# Δ	31.0(20.5~40.0)*# Δ	91.658	<0.001
肿瘤指标							
AFP(ng/mL)	2.6(1.7~4.0)	2.5(2.1~3.4)	3.2(2.1~4.9)	134.6(9.6~949.9)*# Δ	21.9(5.6~1657.50)*# Δ	104.849	<0.001

注:与健康体检组比较,* $P<0.05$;与乙肝组比较,# $P<0.05$;与肝硬化组比较, Δ $P<0.05$;与肝癌组比较, $\square$ $P<0.05$ 。

2.4 肝癌组和肝癌术后组患者血清生化、肿瘤和 HBV-DNA 与 lncRNA T342620 表达水平的相关性分析 肝癌组患者血清 lncRNA T342620 表达与 ALB($r=-0.293,P<0.05$)、A/G($r=-0.260,P<0.05$)表达呈负相关,与 AFU($r=0.257,P<0.05$)、HBV-DNA($r=0.320,P<0.01$)表达呈正相关。肝癌术后组患者血清 lncRNA T342620 表达与 TBA($r=0.371,P<0.05$)表达呈正相关。见表 4。

2.5 血清 lncRNA T342620 与 AFP 单独及联合检测对肝癌的诊断价值评估 采用 ROC 曲线分析血清 lncRNA T342620 对肝癌的诊断价值,绘制了肝癌区别于健康者、乙肝和肝硬化患者时的 ROC 曲线。单项检测中,AFP 的 AUC、灵敏度和特异度最高,分别为 0.906(95%CI:0.854~0.958)、81.2%和 97.1%;T342620 的 AUC、灵敏度和特异度分别 0.758(95%CI:0.675~0.840)、55.1%和 94.1%。AFP+T342620 两项指标联合诊断时,灵敏度和特异度分别为 91.3%和 91.2%,其灵敏度高于各单项指标诊断的灵敏度,且联合检测诊断效能最高,AUC 为 0.954(95%CI:0.919~0.989),与 AFP 和 lncRNA-T342620 单独检测的 AUC 差异有统计学意义($Z=-1.977,P<$

$0.05;Z=-5.056,P<0.001$)。见表 5。

表 4 肝癌和肝癌术后患者血清 lncRNA T342620 表达与生化、肿瘤和乙肝病毒 DNA 载量指标表达的相关性分析

指标	肝癌组		肝癌术后组	
	r	P	r	P
lncRNA T342620 与 ALT	-0.002	0.989	-0.204	0.280
lncRNA T342620 与 AST	0.074	0.547	-0.299	0.109
lncRNA T342620 与 ALB*	-0.293	0.014	0.010	0.960
lncRNA T342620 与 A/G*	-0.260	0.031	-0.060	0.752
lncRNA T342620 与 DBIL	0.064	0.602	0.309	0.097
lncRNA T342620 与 ALP	0.118	0.333	-0.011	0.954
lncRNA T342620 与 GGT	-0.060	0.625	-0.003	0.987
lncRNA T342620 与 TBA#	0.172	0.157	0.441	0.015
lncRNA T342620 与 ADA	-0.011	0.928	0.239	0.204
lncRNA T342620 与 AFU*	0.257	0.033	0.023	0.906
lncRNA T342620 与 AFP	0.046	0.709	-0.051	0.791
lncRNA T342620 与 HBV-DNA*	0.320	0.009	—	—

注:与肝癌组比较,* $P<0.05$;与肝癌术后组比较,# $P<0.05$;—表示无数据。

表 5 血清 LncRNA T342620 与 AFP 对肝癌的诊断价值

指标	AUC	95%CI	P	截断值	特异度(%)	灵敏度(%)
AFP	0.906	0.854~0.958	<0.001	0.783	97.1	81.2
T342620	0.758	0.675~0.840	<0.001	0.492	94.1	55.1
AFP+T342620	0.954	0.919~0.989	<0.001	—	91.2	91.3

注：—表示无数据。

3 讨 论

临床肝癌筛查诊断的方法各具特色又各有不足，例如，B 超受操作者技术、患者体型和 HCC 病变位置等干扰较大^[10]；CT 对小病灶检出率不如 MRI^[11]，而未增强 MRI 很难发现非常小的 HCC(3~5 mm)^[10-11]；病理穿刺活检获取的标本很局限，易出现假阴性^[12]，且存在出血和肿瘤针道种植转移的风险；当血清学指标 AFP≥400 μg/L 时，且排除其他恶性肿瘤的情况下，对肝癌有高度提示作用，但有部分 HCC 患者 AFP 呈阴性，易漏诊。多种筛查方法相较血清学检测的优势是便利、快速、创伤小，且血清学可通过多指标联合检测提高诊断的灵敏度和特异度，协助影像学和病理学无法确定的结果判断。

lncRNAs 是长度大于 200 个核苷酸且不编码蛋白质的 RNA，曾一度被认为是基因转录过程中的“噪音”，其实 lncRNAs 作为一种多功能调节因子，通过与 DNA、mRNA、microRNA 和蛋白质相互作用，调节基因表达，包括遗传修饰、转录和转录后调节等^[13-14]。lncRNAs 可通过自身或其下游的靶基因直接或间接地调控肿瘤的发生发展^[15]。目前，随着高通量测序的兴起，大量参与恶性肿瘤发生发展过程的 lncRNAs 被研究和发现。有研究发现 lncRNA HULC 不仅可作为肝癌诊断的一种分子标志物，还被视为肝癌治疗及人类多种恶性肿瘤的治疗靶点^[16]；LUMKUL 等^[17]通过对 6 426 例 HCC 患者的 88 种循环 lncRNA 进行荟萃分析，发现 lncRNA HULC 与 lncRNA HOTAIR 和 lncRNA UCA1 联合分析与传统的 HCC 标志物 AFP 或其他 lncRNA 相比，诊断能力的灵敏度和特异度显著提高。

本研究发现 lncRNA T342620 在肝癌组和肝癌术后组血清较健康组、乙肝组和肝硬化组呈显著高表达，这与何咏茵^[7]在用 lncRNA 芯片对乳腺癌血清差异表达 lncRNAs 进行筛查后获得的上调表达趋势一致。对本研究现有数据进行统计暂未得到血清 lncRNA T342620 表达水平在肝癌组和肝癌术后组中比较，差异有统计学意义(P<0.05)。分析原因，可能与样本量不足，肝癌术后组患者血清标本收集时间不一致、缺少同一患者术前术后样本及个体差异等因素有关。综上所述，lncRNA T342620 可能成为肝癌血清筛查中一个潜在的高表达分子指标。

在《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》中增加了通过检测年龄、性别、ALB、胆红素和血小板 5 个指

标，计算相关评分，确定肝癌高风险人群及低中风险人群的肝癌风险评估模型^[18]。本研究对不同肝脏疾病患者生化、肿瘤和 HBV-DNA 等指标进行统计分析发现：肝癌组 lncRNA T342620 与 ALB 和 A/G 呈负相关，与 AFU 和 HBV-DNA 呈正相关。肝癌术后组 lncRNA T342620 与 TBA 呈正相关。AFU 在肝、肾等组织中活性最高，其在肝脏受到损伤和发生病变时合成增多且进入血液，可作为 HCC 早期风险预测因子^[19]；HBV-DNA 是肝癌高危因素，且无论是否伴有肝硬化^[21]；韩卫等^[20]发现随着肝组织损害逐步加重，肝脏对胆汁酸的代谢、转运能力逐渐降低，导致血清 TBA 上升。肝癌 TACE 术在治疗肿瘤的同时会不可避免的损伤正常细胞，因此，肝癌术后会出现一过性的血清 TBA 水平升高现象。综上所述，lncRNA T342620 联合这些疾病不同阶段的差异指标进行相关性分析对疾病的诊断评估有一定的辅助价值。

本研究还发现，肝癌患者肿瘤最大径越大，血清 lncRNA T342620 的表达水平越高，推断血清 lncRNA T342620 表达对肝癌分期有一定的参考价值。

本研究通过检测 69 例肝癌患者血清中 lncRNA T342620 的表达，经过 ROC 曲线分析获得的 AUC 为 0.758，对肝癌具有较高的诊断效能。当 lncRNA T342620 联合 AFP 诊断时，AUC 最大，为 0.954，且与 AFP 和 lncRNA-T342620 单独检测的 AUC 差异有统计学意义，当截断值为 0.825 时，灵敏度和特异度分别为 91.3%和 91.2%。由此可得，血清 lncRNA T342620 联合 AFP，有利于提高 AFP 对肝癌早期筛查的诊断效能。

目前，鲜少有针对肝癌患者血清 lncRNA T342620 表达水平的研究。本研究从血清差异表达验证、临床病理特征与血清相关指标分析和诊断效能等多方面进行研究分析，为临床挖掘了其可作为肝癌血清分子标志物的潜能。但本研究仍存在一定局限性，首先是本研究实验样本数量不够大，仍可扩大样本量进行更深入全面的验证性研究。其次本次研究肝癌术后组非同一患者术前术后标本比对分析，加大了个体之间差异的不确定性。本次研究完成了血清学层面的验证，后续将从细胞学角度去研究其在肝癌细胞中的生物学功能和作用机制。

参考文献

[1] SALAZAR J, LE A. The heterogeneity of liver cancer me-

- tabolism[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1311: 127-136.
- [2] ZHENG Y, WANG S, CAI J, et al. The progress of immune checkpoint therapy in primary liver cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188638.
- [3] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [4] KIM D Y, TOAN B N, TAN C K, et al. Utility of combining PIVKA-II and AFP in the surveillance and monitoring of hepatocellular carcinoma in the asia-pacific region [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(2): 277-292.
- [5] MCCABE E M, RASMUSSEN T P. lncRNA involvement in cancer stem cell function and epithelial-mesenchymal transitions[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 75: 38-48.
- [6] TAN Y T, LIN J F, LI T, et al. lncRNA-mediated posttranslational modifications and reprogramming of energy metabolism in cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(2): 109-120.
- [7] 何咏茵. 三阴性乳腺癌血清标志物 lncRNA T376626 的临床诊断价值及作用机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [8] Bureau of medical administration, national health commission of the people's republic of China. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. *传染病信息*, 2020, 33(6): 481-500.
- [9] 王贵强, 王福生, 庄辉, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. *中国病毒病杂志*, 2020, 10(1): 1-25.
- [10] TARAO K, NOZAKI A, KOMATSU H, et al. Comparison of unenhanced magnetic resonance imaging and ultrasound in detecting very small hepatocellular carcinoma [J]. *World J Hepatol*, 2021, 13(6): 699-708.
- [11] LIU Y, CHEN C, LIU L, et al. Comparison of MRI and CT Scan for the detection of liver cancer[J]. *Curr Med Imaging*, 2023, 19(9): 995-1004.
- [12] LV K, CAO X, DU P, et al. Radiomics for the detection of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(20): 2176-2183.
- [13] KARAKAS D, OZPOLAT B. The role of lncRNAs in translation[J]. *Noncoding RNA*, 2021, 7(1): 16.
- [14] HERMAN A B, TSITSIPATIS D, GOROSPE M. Integrated lncRNA function upon genomic and epigenomic regulation[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12): 2252-2266.
- [15] YAO Z T, YANG Y M, SUN M M, et al. New insights into the interplay between long non-coding RNAs and RNA-binding proteins in cancer [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(2): 117-140.
- [16] GHAFOURI-FARD S, ESMAEILI M, TAHERI M, et al. Highly upregulated in liver cancer (HULC): an update on its role in carcinogenesis[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(12): 9071-9079.
- [17] LUMKUL L, JANTAREE P, JAISAMAK K, et al. Combinatorial gene expression profiling of serum HULC, HOTAIR, and UCA1 lncRNAs to differentiate hepatocellular carcinoma from liver diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 1258.
- [18] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(2): 143-168.
- [19] ZHANG W, CHEN Z, XUE C, et al. The applicability of ADA, AFU, and LAC in the early diagnosis and disease risk assessment of hepatitis B-associated liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 740029.
- [20] 韩卫, 李海泉, 李建军, 等. CG, TBA 联合 AFP 和 PIVKA-II 检测在 HBV 感染相关肝脏疾病诊断中的应用价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(9): 1584-1589.
- [21] RIZZO GEM, CABIBBO G, CRAXÍ A. Hepatitis B Virus-Associated hepatocellular carcinoma[J]. *Viruses*, 2022, 14(5): 986.

(收稿日期: 2024-04-01 修回日期: 2024-07-02)

(上接第 2593 页)

- [16] YANG K, PAN Y, JIN L, et al. Low serum soluble transferrin receptor levels are associated with poor prognosis in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201(6): 2757-2764.
- [17] LI T P, GUAN S H, WANG Q, et al. Soluble mannose receptor as a predictor of prognosis of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(37): 5667-5675.
- [18] ROEMHILD K, VON MALTZAHN F, WWISKIRCHEN R, et al. Iron metabolism: pathophysiology and pharmacology[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, 42(8): 640-656.
- [19] LI J, LIANG X, YOU S, et al. Development and validation of a new prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(5): 1104-1115.
- [20] LEPEDDA A J, SECHI G P. Urine bikunin and kidney involvement in Fabry disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37(8): 1933.
- [21] LEPEDDA A J, NIEDDU G, CANNAS C, et al. Molecular and pathobiological insights of bikunin/UTI in cancer [J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(2): 1701-1711.
- [22] 毛敏杰, 汪彩红, 潘蕾, 等. 尿胰蛋白酶抑制剂对重症结核患者的免疫调节作用[J/CD]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2018, 11(6): 372-376.

(收稿日期: 2024-01-10 修回日期: 2024-05-20)