

• 论 著 •

血清 hsa_circRNA_0002980 和 hsa_circRNA_104348 表达对肝癌患者诊断及预后评估的临床价值*

刘 东,蔡青山,李树栋,梁家铭[△]
唐山中心医院肝胆外科,河北唐山 063000

摘 要:**目的** 探讨血清 hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 表达对肝癌患者诊断及预后评估的临床价值。**方法** 选取 2020 年 4 月至 2022 年 4 月该院收治的肝癌患者及肝硬化患者各 105 例作为肝癌组和肝硬化组,另选择同期在该院进行体检的 105 例健康志愿者作为对照组。采用实时荧光定量 PCR(qPCR)检测血清 hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 表达。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 表达对肝癌的诊断价值及对预后的预测价值,采用多因素 COX 回归分析肝癌患者预后的影响因素。**结果** 肝癌组、肝硬化组、对照组血清 hsa_circRNA_0002980 表达水平依次升高,血清 hsa_circRNA_104348 表达依次降低($P<0.05$);肝癌组、肝硬化组丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶水平高于对照组($P<0.05$),白蛋白水平低于对照组($P<0.05$)。hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 联合诊断肝癌的曲线下面积(AUC)为 0.888(95%CI:0.838~0.928),大于 hsa_circRNA_0002980($Z=3.526, P<0.001$)及 hsa_circRNA_104348($Z=2.184, P=0.029$)单独诊断。预后不良组血清 hsa_circRNA_0002980 表达水平低于预后良好组($P<0.05$),血清 hsa_circRNA_104348 表达水平及 TNM 分期为Ⅲ+Ⅳ期比例高于预后良好组($P<0.05$)。hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 联合预测肝癌患者预后的 AUC 为 0.870(95%CI:0.790~0.928),与 hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 单独预测的 AUC 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。血清 hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 表达、TNM 分期为肝癌患者预后的影响因素($P<0.05$)。**结论** 肝癌患者血清 hsa_circRNA_0002980 表达水平较低,hsa_circRNA_104348 表达水平较高,二者对肝癌的诊断和预后评估有一定的临床意义。

关键词:肝癌; hsa_circRNA_0002980; hsa_circRNA_104348; 诊断; 预后
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.08.015 **中图法分类号:**R735.7
文章编号:1673-4130(2025)08-0976-06 **文献标志码:**A

Clinical value of serum hsa_circRNA_0002980 and hsa_circRNA_104348 expression in diagnosis and prognosis evaluation of liver cancer patients*

LIU Dong, CAI Qingshan, LI Shudong, LIANG Jiaming[△]
Department of Hepatobiliary Surgery, Tangshan Central Hospital,
Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract:**Objective** To investigate the clinical value of serum hsa_circRNA_0002980 and hsa_circRNA_104348 expression in the diagnosis and prognosis evaluation of liver cancer patients. **Methods** From April 2020 to April 2022, a total of 105 liver cancer patients and 105 liver cirrhosis patients admitted in the hospital were selected as the liver cancer group and cirrhosis group, and another 105 healthy volunteers who underwent physical examinations in the hospital were selected as the control group. Real-time fluorescence quantitative PCR (qPCR) was applied to detect the expression of serum hsa_circRNA_0002980 and hsa_circRNA_104348. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to evaluate the diagnostic value and prognostic value of serum hsa_circRNA_0002980 and hsa_circRNA_104348 expression in liver cancer. Multivariate COX regression was performed to analyze the influencing factors of prognosis in liver cancer. **Results** The expression levels of serum hsa_circRNA_0002980 in the liver cancer group, liver cirrhosis group, and control group increased sequentially ($P<0.05$), while the expression levels of serum hsa_circRNA_104348 decreased sequentially ($P<0.05$). The levels of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in the liver cancer group and the liver cirrhosis group were higher than those in the control group ($P<0.05$), and the level of al-

* 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2023202)。
作者简介:刘东,男,主治医师,主要从事外科学方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:1258013851@qq.com。

bumin was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The area under the curve(AUC) for the diagnosis of liver cancer by hsa_circRNA_0002980 combined with hsa_circRNA_104348 was 0.888 (95%CI:0.838—0.928), which was obviously higher than those of hsa_circRNA_0002980 ($Z = 3.526, P < 0.001$) and hsa_circRNA_104348 alone ($Z = 2.184, P = 0.029$). The expression level of serum hsa_circRNA_0002980 in the poor prognosis group was lower than that in the good prognosis group ($P < 0.05$), and the expression level of serum hsa_circRNA_104348 and the proportion of TNM stage III + IV were higher than those in the good prognosis group ($P < 0.05$). The AUC for predicting prognosis in liver cancer patients by the combination of hsa_circRNA_0002980 and hsa_circRNA_104348 was 0.870 (95%CI:0.790—0.928), and there was no statistically significant difference compared to the AUC predicted separately by hsa_circRNA_0002980 and hsa_circRNA_104348 ($P > 0.05$). The expression of serum hsa_circRNA_0002980, hsa_circRNA_104348 and TNM stage were influencing factors for the prognosis of liver cancer patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression level of hsa_circRNA_0002980 in the serum of liver cancer patients is relatively low, while the expression level of hsa_circRNA_104348 is relatively high. Both have certain clinical significance in the diagnosis and prognosis evaluation of liver cancer.

Key words: liver cancer; hsa_circRNA_0002980; hsa_circRNA_104348; diagnosis; prognosis

肝癌是世界上常见癌症之一,由于肝癌起病隐匿,缺乏特异性的标志物,大多数患者被确诊时已为肝癌晚期,一般不适合手术,生存期较短^[1]。因此,寻找能有效评估肝癌及其预后的标志物对临床诊断肝癌和评估预后具有重要意义。环状 RNA(circRNA)是一类内源性非编码 RNA,可调节多种生物有机体中的基因表达。circRNA 不易被核酸酶降解,因此它比线性 RNA 更稳定,这使得 circRNA 在成为新的临床诊断标志物方面具有明显的优势^[2]。有研究发现, circRNA 表达在肝癌样本中失调并与肿瘤进展有关,如外泌体 circRNA-100338 通过增强癌细胞侵袭性和血管生成促进肝细胞癌转移^[3]。有研究发现, hsa_circRNA_0002980 在肝细胞癌组织中表达较弱,与癌细胞增殖、侵袭和迁移有关,可以用作肝癌的诊断标志物^[4]。 hsa_circRNA_104348 在肝细胞癌组织中过表达,促进了癌细胞的增殖、迁移和侵袭,同时抑制了癌细胞的凋亡^[5]。但 hsa_circRNA_0002980、 hsa_circRNA_104348 表达对肝癌的诊断和预后评估作用尚不明确,因此本研究通过检测肝癌患者血清中 hsa_circRNA_0002980、 hsa_circRNA_104348 的表达,以探讨二者对肝癌诊断和预后评估的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 4 月至 2022 年 4 月本院收治的肝癌患者及肝硬化患者各 105 例作为肝癌组和肝硬化组。纳入标准:(1)符合肝癌和肝硬化的诊断标准^[6-7];(2)经病理确诊;(3)18~75 岁;(4)临床影像学资料完整;(5)愿意配合本次研究和随访。排除标准:(1)入院前接受过相关抗肿瘤干预;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)心、肾功能严重障碍;(4)合并自身免疫性疾病;(5)合并严重感染性疾病;(6)严重高血压;(7)有大量腹水;(8)肿瘤已发生远处转移。另选择同期在本院进行体检的 105 例健康志愿者作为对照组。所有受试者均已知情同意。本研究经本院医

学伦理委员会批准(伦理批号:TZYL/L/2020-01)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集 3 组性别、年龄、体重指数(BMI)、Child-Pugh 分级、白蛋白、病史(乙型肝炎、丙型肝炎)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST),另收集肝癌组肿瘤数量、肿瘤最大径、诱因(乙型肝炎、丙型肝炎、脂肪肝等)、TNM 分期、门静脉癌栓、总胆红素(TBIL)。

1.2.2 血清 hsa_circRNA_0002980、 hsa_circRNA_104348 表达检测 肝癌组、肝硬化组于入院第 2 天抽取空腹静脉血 3 mL,对照组于体检当日抽取空腹静脉血 3 mL,使用 Trizol 试剂(货号:PM11648,上海创赛科技有限公司)分离提取血清总 RNA,并测定其浓度和纯度;取 1 μ L RNA 稀释至同一浓度,按逆转录试剂盒(货号:XY-PCR-1590,上海烜雅生物科技有限公司)操作步骤逆转录合成 cDNA,—80 $^{\circ}$ C 冰箱保存,避免反复冻融。采用实时荧光定量 PCR(qPCR)试剂盒(货号:BSB68S1,上海艾研生物科技有限公司)进行扩增与定量检测。PCR 反应体系:Mix(标记有 Sybr Green)10 μ L,上、下游引物各 1 μ L, cDNA 1 μ L 和双蒸水 7 μ L;在以下热循环条件下进行扩增:95 $^{\circ}$ C 5 min,然后 95 $^{\circ}$ C 30 s 和 65 $^{\circ}$ C 45 s,40 个循环。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 hsa_circRNA_0002980、 hsa_circRNA_104348 相对表达水平。引物序列见表 1。

1.3 随访 采用电话、短信及门诊复查等方式对所有肝癌患者随访 2 年,每 3 个月随访 1 次,截止至随访事件发生或 2024 年 4 月。根据患者病情分为预后不良组和预后良好组,预后不良包括癌症复发、癌症转移及死亡。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 和 MedCal20.1.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较行独立样本 t 检验,多组比较行单因素

方差分析,进一步两两比较行 SNK-*q* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,组间比较行 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 表达对肝癌的诊断价值及对预

后的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 *Z* 检验;采用多因素 COX 回归分析肝癌患者预后的影响因素。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

表 1 引物序列(5′-3′)

项目	上游引物	下游引物
hsa_circRNA_0002980	CTTTATAACTATAGGGATCTGG	GTCTCCTCTGGTTCATTG
hsa_circRNA_104348	TCTGTGTGTCAAAGCAAGGC	AGATGCCACTGAATCACCCA
GAPDH	CTCTGCTCCTCCTGTTTCGAC	GCGCCCAATACGACCAAATC

2 结 果

2.1 3 组血清 hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 表达及一般资料比较 肝癌组、肝硬化组、对照组血清 hsa_circRNA_0002980 表达水平依次升高(*P*<0.05),血清 hsa_circRNA_104348 表达水平依次降低(*P*<0.05)。肝癌组、肝硬化组 ALT、AST 水平高于对照组(*P*<0.05),白蛋白水平低于对照组(*P*<0.05);3 组其他资料比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

2.2 血清 hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_

104348 表达对肝癌的诊断价值 以血清 hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 表达水平为检验变量,以是否患肝癌为因变量(是=1,否=0)绘制 ROC 曲线。ROC 曲线结果显示,hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 联合诊断肝癌的 AUC 为 0.888(95%CI:0.838~0.928),灵敏度为 82.86%,特异度为 77.14%,二者联合诊断的 AUC 大于 hsa_circRNA_0002980(*Z*=3.526,*P*<0.001)及 hsa_circRNA_104348(*Z*=2.184,*P*=0.029)单独诊断。见表 3。

表 2 3 组血清 hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 表达及一般资料比较[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

项目	对照组(<i>n</i> =105)	肝硬化组(<i>n</i> =105)	肝癌组(<i>n</i> =105)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别					
男	51(31.29)	55(33.74)	57(34.97)	0.712	0.700
女	54(35.53)	50(32.89)	48(31.58)		
年龄(岁)	58.20±6.28	58.20±6.28	58.20±6.28	0.257	0.774
BMI(kg/m ²)	22.89±1.18	22.89±1.18	23.02±1.14	0.318	0.728
Child-Pugh 分级					
A 级	—	55(48.25)	59(52.08)	0.307	0.580
B 级	—	50(51.75)	46(47.92)		
白蛋白(g/L)	41.74±5.61	32.33±5.45 [#]	33.16±5.12 [#]	97.836	<0.001
病史					
乙型肝炎	—	56(53.33)	54(51.43)	0.076	0.782
丙型肝炎	—	28(26.67)	34(32.38)	0.824	0.364
ALT(U/L)	26.15±3.23	44.31±5.73 [#]	42.98±5.56 [#]	435.123	<0.001
AST(U/L)	22.56±5.49	46.17±5.81 [*]	45.72±5.57 [*]	605.093	<0.001
hsa_circRNA_0002980	1.00±0.31	0.89±0.25 [#]	0.74±0.22 ^{*#}	25.920	<0.001
hsa_circRNA_104348	0.99±0.28	1.17±0.30 [#]	1.32±0.33 ^{*#}	31.012	<0.001

注:与肝硬化组比较,**P*<0.05;与对照组比较,[#]*P*<0.05;—表示无数据。

表 3 血清 hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 诊断肝癌的 ROC 曲线

变量	最佳截断值	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
hsa_circRNA_0002980	0.83	0.791	0.730~0.844	72.38	82.86	0.552
hsa_circRNA_104348	1.24	0.841	0.785~0.888	70.48	81.90	0.524
二者联合	—	0.888	0.838~0.928	82.86	77.14	0.600

注:—表示无数据。

2.3 预后不良组与预后良好组临床资料比较 预后不良组性别、年龄、Child-Pugh 分级、肿瘤数量、肿瘤最大径、门静脉癌栓、病因、TBIL、ALT、AST 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。预后不良组血清 hsa_circRNA_0002980 表达水平低于预后良好组($P<0.05$),血清 hsa_circRNA_104348 表达水平及 TNM 分期为Ⅲ+Ⅳ期比例高于预后良好组($P<0.05$)。见表 4。

2.4 血清 hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 表达对肝癌患者预后的预测价值 以血清

hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 表达水平为检验变量,以肝癌患者预后为因变量(不良=1,良好=0)绘制 ROC 曲线。ROC 曲线结果显示,hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 联合预测肝癌患者预后的 AUC 为 0.870(95%CI:0.790~0.928),灵敏度为 83.33%,特异度为 79.37%,二者联合预测的 AUC 与 hsa_circRNA_0002980($Z=1.339,P=0.181$)及 hsa_circRNA_104348($Z=1.165,P=0.244$)单独预测的 AUC 比较差异均无统计学意义。见表 5。

表 4 预后不良组与预后良好组临床资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

项目	预后不良组($n=42$)	预后良好组($n=63$)	t/χ^2	P
性别				
男	22(38.60)	35(61.40)	0.102	0.749
女	20(41.67)	28(58.33)		
年龄(岁)	58.41±6.13	58.06±5.96	0.291	0.771
Child-Pugh 分级				
A 级	26(44.07)	33(55.93)	0.929	0.335
B 级	16(34.78)	30(65.22)		
肿瘤数量(个)	2.28±0.49	2.24±0.53	0.390	0.697
肿瘤最大径(cm)	5.21±1.24	5.17±1.19	0.166	0.869
门静脉癌栓				
是	24(41.38)	34(58.62)	0.103	0.749
否	18(38.30)	29(61.70)		
诱因				
乙型肝炎	20(37.04)	34(62.96)	0.461	0.927
丙型肝炎	13(38.24)	21(61.76)		
脂肪肝	7(50.00)	7(50.00)		
其他	2(66.67)	1(33.33)		
TNM 分期				
I+Ⅱ期	31(47.69)	34(52.31)	4.207	0.040
Ⅲ+Ⅳ期	11(27.50)	29(72.50)		
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	21.29±3.45	20.79±3.22	1.818	0.072
ALT(U/L)	43.18±5.74	42.85±5.40	0.299	0.765
AST(U/L)	45.93±5.54	45.58±5.62	0.314	0.754
hsa_circRNA_0002980	0.68±0.17	0.78±0.20	2.661	0.009
hsa_circRNA_104348	1.40±0.25	1.27±0.21	2.878	0.005

表 5 血清 hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 对肝癌患者预后的预测价值

变量	最佳截断值	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
hsa_circRNA_0002980	0.73	0.814	0.727~0.884	71.43	82.54	0.540
hsa_circRNA_104348	1.34	0.819	0.732~0.887	71.43	84.13	0.556
二者联合	—	0.870	0.790~0.928	83.33	79.37	0.627

注:—表示无数据。

2.5 COX 回归分析肝癌患者预后的影响因素 以 肝癌患者预后为因变量(不良=1,良好=0),以表 4

中差异有统计学意义的指标(血清 hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348、TNM 分期)为自变量进行单因素和多因素 COX 回归分析。结果显示,血

清 hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 表达、TNM 分期为肝癌患者预后的影响因素($P<0.05$)。见表 6、7。

表 6 单因素 COX 回归分析

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>
hsa_circRNA_0002980	−0.546	0.213	6.582	0.010	0.579	0.281~0.879
hsa_circRNA_104348	0.882	0.319	7.639	0.006	2.415	1.292~4.513
TNM 分期	0.680	0.165	16.962	<0.001	1.973	1.428~2.726

表 7 多因素 COX 回归分析

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>
hsa_circRNA_0002980	−1.053	0.327	10.363	0.001	0.349	0.184~0.662
hsa_circRNA_104348	1.288	0.409	9.923	0.002	3.627	1.627~8.085
TNM 分期	0.777	0.229	11.513	<0.001	2.175	1.388~3.407

3 讨 论

肝癌是全球癌症相关死亡的主要原因之一,慢性肝炎病毒感染、酗酒、与糖尿病和肥胖相关的代谢综合征是肝癌的主要危险因素。然而,尽管开发了多模式和先进的治疗方法,包括手术方法和全身药物治疗,但肝癌患者的总生存期仍然较差。有研究认为,这是由于缺乏有效的诊断手段和肝癌肿瘤异质性高造成的^[8]。既往研究表明,非编码 RNA 参与许多细胞生物学和生理过程,甚至疾病病理过程,其中 circRNAs 是内源性、在细胞中丰富且稳定的新型非编码 RNA^[9]。有研究表明,circRNA 在肝癌肿瘤发生和进展中起着至关重要的作用,并参与细胞增殖、肿瘤转移、免疫逃逸和耐药性,因此具有作为肝癌诊断的新型生物标志物的潜力^[10]。circRNA 不仅可以在肿瘤组织中被检测到,还可以在外泌体、血液、唾液和尿液中被检测到,肝癌患者体液中 circRNA 的异常表达使其成为理想的无创活检生物标志物候选者。

最初对 hsa_circRNA_0002980 的研究是针对其在雄激素性脱发中的作用,有研究指出,hsa_circRNA_0002980 在体外促进高二氢睾酮表达环境下的真皮细胞凋亡,并在体内抑制雄激素性脱发小鼠的毛发生长,是雄激素性脱发临床治疗的潜在靶点^[11]。后来有研究发现,hsa_circRNA_0002980 在肝细胞癌组织中相较于正常肝脏组织呈低表达,其过表达抑制了肝癌细胞的增殖、迁移、侵袭和上皮-间充质转化,并且能部分逆转微小 RNA(miR)-1303 过表达对肝癌进展的加速作用^[12]。也有研究指出,hsa_circRNA_0002980 在肝癌组织中呈低表达,与肝癌的进展有关^[4]。本研究结果显示,hsa_circRNA_0002980 在肝癌患者血清中表达水平较低,其表达变化与上述研究结果一致^[4],而且 hsa_circRNA_0002980 诊断肝癌的 AUC 为 0.791,表明 hsa_circRNA_0002980 表达与肝癌的

发生有关,并对肝癌有一定的诊断价值。本研究还发现,预后不良肝癌患者血清 hsa_circRNA_0002980 表达水平低于预后良好肝癌患者,且多因素 COX 回归分析显示 hsa_circRNA_0002980 是肝癌患者预后的影响因素,提示血清 hsa_circRNA_0002980 表达可能与肝癌患者预后相关。miR-1303 在肝癌组织和细胞中表达上调,敲低 miR-1303 表达可减弱细胞增殖、迁移和侵袭能力,并诱导肝癌细胞凋亡^[13]。因此,推测血清 hsa_circRNA_0002980 表达较低与肝癌有关的原因如下,miR-1303 在肝癌组织和细胞中表达上调,hsa_circRNA_0002980 表达降低难以抑制 miR-1303 对肝癌进程的促进作用,从而导致疾病恶化,预后不良的风险也随之升高。

hsa_circRNA_104348 是近年来新型癌症相关的 circRNA,在各种疾病中的研究较少。有研究表明,hsa_circRNA_104348 在肝细胞癌组织中呈高表达,可以作为癌细胞增殖、迁移、侵袭和细胞凋亡的调节剂,并与患者的生存结局有关^[5]。本研究结果显示,肝癌患者血清 hsa_circRNA_104348 表达水平较高,与上述研究结果一致,提示 hsa_circRNA_104348 高表达与肝癌的发生有关。同时,本研究结果显示,血清 hsa_circRNA_104348 诊断肝癌的 AUC 为 0.841,表明 hsa_circRNA_104348 可能作为肝癌诊断的潜在生物标志物。有研究还指出,hsa_circRNA_104348 作为 miR-187-3p 的内源竞争 RNA(ceRNA)调节 RTKN2 表达,并激活 Wnt/ β -catenin 通路来促进肝细胞癌进展^[5]。本研究结果显示,预后不良组血清 hsa_circRNA_104348 表达水平高于预后良好组,且多因素 COX 回归分析显示 hsa_circRNA_104348 表达为肝癌患者预后的影响因素,表明血清 hsa_circRNA_104348 表达可能与肝癌患者预后有关。miR-187-3p 表达在肝细胞癌组织中下调,其高表达通过靶向

S100A4 抑制肝细胞癌中的转移和上皮-间充质转化,与患者的不良临床病理特征和预后有关^[14];而 RT-KN2 是 miR-187-3p 的直接靶标,在肝癌组织中过表达,促进细胞侵袭,抑制细胞凋亡^[15]。而且 Wnt/ β -catenin 信号传导的激活会促进肝癌的发展和/或进展^[16]。因此,肝癌患者血清 hsa_circRNA_104348 表达较低可能是因为 hsa_circRNA_104348 通过靶向 miR-187-3p/RTKN2 轴,激活 Wnt/ β -catenin 信号传导,促进肝癌的转移和上皮-间充质转化,导致肝癌进展,预后不良的风险升高。

此外,本研究结果显示,血清 hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 联合诊断肝癌的 AUC 高于单项指标诊断的 AUC,提示在肝癌的诊断中,hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 联合检测可以提高肝癌的诊断准确性。hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 均对肝癌患者预后有一定的预测价值,但结果显示,二者联合预测的 AUC 与单项指标预测的 AUC 比较差异无统计学意义($P>0.05$),表明 hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 对肝癌患者预后有一定判断作用,但联合检测并不能提高对肝癌患者预后的预测效能。可能是因为本研究样本量偏少造成结果可能存在一定偏倚,或者是由于影响肝癌患者预后的因素较为复杂,而 hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 仅可用于辅助评估肝癌患者的预后,临床判断时还需结合其他指标以提高评估的准确性。

综上所述,肝癌患者血清 hsa_circRNA_0002980 表达水平较低,hsa_circRNA_104348 表达水平较高,二者在肝癌的诊断和预后评估中有一定的临床意义。但本研究也存在一定不足:首先是研究纳入样本量偏小;本研究未对肝癌患者血清 hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 表达进行动态监测;本研究为初步研究,未深入研究二者在肝癌中的具体作用机制。后续需扩大样本量,动态监测 hsa_circRNA_0002980、hsa_circRNA_104348 表达,进一步研究二者在肝癌中的价值。

参考文献

- [1] WANG H, LU Z, ZHAO X. Tumorigenesis, diagnosis, and therapeutic potential of exosomes in liver cancer[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 133-153.
- [2] HAN T, CHEN L, LI K, et al. Significant circRNAs in liver cancer stem cell exosomes: mediator of malignant propagation in liver cancer[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 197-205.
- [3] HUANG X Y, HUANG Z L, HUANG J, et al. Exosomal circRNA-100338 promotes hepatocellular carcinoma metastasis via enhancing invasiveness and angiogenesis[J]. J

Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 20-35.

- [4] 韦懿宸. hsa_circ_0002980 在肝细胞癌中低表达及功能分析研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2020.
- [5] HUANG G, LIANG M, LIU H, et al. CircRNA hsa_circRNA_104348 promotes hepatocellular carcinoma progression through modulating miR-187-3p/RTKN2 axis and activating Wnt/ β -catenin pathway[J]. Cell Death Dis, 2020, 12(11): 1065-1078.
- [6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学分会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 年版)[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(11): 865-872.
- [7] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(11): 846-865.
- [8] YANG J D, HAINAUT P, GORES G J, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(10): 589-604.
- [9] SHEN H, LIU B, XU J, et al. Circular RNAs: characteristics, biogenesis, mechanisms and functions in liver cancer[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 134-149.
- [10] ZOU R C, LI L L, YUAN H L, et al. Current status of research on the role of circular RNAs in hepatocellular carcinoma and clinical implications[J]. Med Sci Monit, 2020, 26(1): e923832.
- [11] WEI H, YANG S, YI T, et al. CircAGK regulates high dihydrotestosterone-induced apoptosis in DPCs through the miR-3180-5p/BAX axis[J]. FASEB J, 2023, 37(2): e22728.
- [12] WANG Y, LI Z, HE J, et al. hsa_circ_0002980 prevents proliferation, migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of liver cancer cells through microRNA-1303/cell adhesion molecule 2 axis[J]. Aging (Albany NY), 2023, 24(15): 14915-14929.
- [13] HUANG J, XI Q, XIONG J, et al. MicroRNA miR-1303 promotion of proliferation, migration and invasion of human liver cancer cells is enhanced by low Talin 1 (TLN1) expression[J]. Anticancer Res, 2022, 42(10): 4715-4725.
- [14] DOU C, LIU Z, XU M, et al. miR-187-3p inhibits the metastasis and epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma by targeting S100A4[J]. Cancer Lett, 2016, 381(2): 380-390.
- [15] WEI W, CHEN H, LIU S. Knockdown of Rhotekin 2 expression suppresses proliferation and invasion and induces apoptosis in hepatocellular carcinoma cells[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(6): 4865-4871.
- [16] HE S, TANG S. WNT/ β -catenin signaling in the development of liver cancers[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 132(1): 1-8.