

· 论 著 ·

# 血清 miR-122、miR-33a 水平在老年原发性肝癌患者中的意义及其对 TACE 治疗预后的影响\*

马 智, 曹 男, 李 昶

辽宁省人民医院消化内二科, 辽宁沈阳 110016

**摘要:**目的 探讨血清 miR-122、miR-33a 水平在老年原发性肝癌患者中的意义, 并分析二者对经肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗预后的影响。方法 前瞻性选取 2017 年 1 月至 2020 年 6 月在该院接受 TACE 治疗的 80 例老年原发性肝癌患者作为研究对象, 治疗 2 个周期后至少随访 1 个月, 根据患者预后情况分为预后良好组与预后不良组, 设计基线资料调查表, 统计两组基线资料及实验室指标, 重点分析治疗前血清 miR-122、miR-33a 水平对老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后的影响。结果 80 例老年原发性肝癌患者 TACE 治疗后预后不良 35 例, 预后不良率为 43.75%; 预后不良组与预后良好组血清甲胎蛋白(AFP)、miR-122、miR-33a 水平比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 组间其他资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); Logistic 回归分析检验结果显示, 血清 miR-122、miR-33a 水平过表达可能是老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后不良的保护因子( $OR = 0.023, 0.494, P < 0.05$ ), 血清 AFP 过表达可能是老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后不良的风险因子( $OR = 1.045, P < 0.05$ ); 治疗前血清 miR-122、miR-33a 水平预测老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后不良风险的 ROC 曲线下面积均  $> 0.80$ , 预测价值均较为理想, 且以联合预测价值最高。结论 老年原发性肝癌患者治疗前血清 miR-122、miR-33a 水平异常低表达对 TACE 治疗预后不良具有一定影响。

**关键词:**原发性肝癌; miR-122; miR-33a; 经肝动脉化疗栓塞术; 预后

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.09.018 **中图法分类号:**R446.1

**文章编号:**1673-4130(2022)09-1106-05

**文献标志码:**A

## Significance of serum miR-122 and miR-33a levels in elderly patients with primary liver cancer and their influence on prognosis after TACE\*

MA Zhi, CAO Nan, LI Chang

Second Department of Gastroenterology, Liaoning Provincial People's Hospital, Shenyang, Liaoning 110016, China

**Abstract: Objective** To investigate the significance of serum microRNA (miR)-122 and miR-33a levels in elderly patients with primary liver cancer, and to analyze the influence of the two on prognosis after transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods** A total of 80 elderly patients with primary liver cancer who received TACE treatment in the hospital from January 2017 to June 2020 were prospectively selected as the research subjects, the patients were followed up for at least 1 month after 2 cycles of treatment, according to the prognosis, they were divided into the good group and the bad group. The baseline data questionnaire was designed, baseline data and laboratory indexes of the two groups were counted, the influence of serum miR-122 and miR-33a levels on the prognosis of elderly patients with primary liver cancer after TACE was mainly analyzed. **Results** Among 80 elderly patients with primary liver cancer after TACE treatment, 35 cases had poor prognosis, the rate of poor prognosis was 43.75%. The differences of serum AFP, miR-122 and miR-33a levels between the poor group and the good group were statistically significant ( $P < 0.05$ ), while there were no statistical significant differences in other data between the two groups ( $P > 0.05$ ). Logistic regression analysis results showed that the overexpression of serum miR-122 and miR-33a levels might be the protective factors for poor prognosis of elderly patients with primary liver cancer after TACE ( $OR = 0.023, 0.494, P < 0.05$ ), the overexpression of serum AFP might be a risk factor for poor prognosis of elderly patients with primary

\* 基金项目: 辽宁省自然科学基金项目(20170540564)。

作者简介: 马智, 女, 主治医师, 主要从事肝癌相关研究。

本文引用格式: 马智, 曹男, 李昶. 血清 miR-122、miR-33a 水平在老年原发性肝癌患者中的意义及其对 TACE 治疗预后的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(9): 1106-1110.

liver cancer after TACE ( $OR = 1.045, P < 0.05$ ). The area under ROC curve of serum miR-122 and miR-33a levels before treatment in predicting the risk of ineffective treatment of TACE in elderly patients with primary liver cancer were all above 0.80, the predictive value was relatively ideal, and predictive value of the combined detection was the highest. **Conclusion** The abnormal low expression of serum miR-122 and miR-33a of elderly patients with primary liver cancer before treatment has a certain impact on the poor prognosis of TACE treatment.

**Key words:** primary liver cancer; miRNA-122; miRNA-33a; transcatheter arterial chemoembolization; prognosis

经肝动脉化疗栓塞术(TACE)是中晚期原发性肝癌患者的首选治疗方式,可有效延长患者的生存期。但有研究指出,部分原发性肝癌患者 TACE 治疗后难以获得满意的效果,预后不良风险较高<sup>[1]</sup>,特别是老年原发性肝癌患者因多合并内科疾病,易出现术后不耐受情况,提高了预后不良情况的发生率和病死率<sup>[2]</sup>。因此,寻找可预测老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后不良风险的有效指标,对调整治疗方案,改善患者的预后尤为必要。微小核糖核酸(miRNA)是一种内源性基因编码的小分子 RNA,具有调控基因转录作用,已被研究证实与肿瘤的发生、发展、复发及预后密切相关<sup>[3]</sup>。作为一种肝癌抑制因子,miR-122 在肝癌血液及组织中呈低表达,且有研究指出,miR-122 水平低表达可能与肝癌细胞增殖有关<sup>[4]</sup>。miR-33a 也是一种肿瘤抑制因子,其水平高表达可抑制肿瘤细胞的增殖及侵袭,且被研究证实与非小细胞肺癌患者的预后密切相关<sup>[5]</sup>。结合上述 miR-122、miR-33a 表达参与肿瘤细胞发生及发展机制,推测二者水平异常表达可能会影响原发性肝癌 TACE 治疗预后。基于此,本研究将重点观察血清 miR-122、miR-33a 水平在老年原发性肝癌患者中的表达,并重点分析二者对 TACE 治疗预后的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本院医学伦理委员会已审核本研究方案,并批准实施。前瞻性选取 2017 年 1 月至 2020 年 6 月在本院接受 TACE 治疗的 80 例老年原发性肝癌患者作为研究对象。纳入标准:(1)经肝穿刺行针吸细胞学检查确诊为原发性肝癌;(2)首次接受 TACE 治疗;(3)肝功能 Child 分级<sup>[6]</sup>为 A、B 级;(4)巴塞罗那分期为 B 期<sup>[7]</sup>;(5)多发肿瘤。排除标准:(1)严重肝肾功能不全;(2)接受其他抗肿瘤治疗;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)大量腹水;(5)严重高血压;(6)心脏病及糖尿病未能得到控制;(7)适合手术治疗;(8)白细胞计数  $< 3 \times 10^9/L$ 。患者及家属均知晓本研究方案,并签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 TACE 治疗方法** 采用 Seldinger 技术穿刺股动脉,成功后,经导丝将 5F 导管置入,在数字减影技术监视下,选择腹主动脉、腹腔干、肝动脉和肠系膜上动脉等造影探查肿瘤供血动脉,根据肿瘤最大径、

数目及患者全身情况,进行化疗栓塞,药物包括 5-氟尿嘧啶(中国悦康药业集团股份有限公司,生产批号 20180607)750~1 000 mg,顺铂(澳大利亚科鼎有限公司,批准文号 H20140372)50~60 mg,阿霉素(日本明治制药株式会社,批准文号 H20160165)20~60 mg,奥沙利铂(法国赛诺菲-安万特公司,批准文号 H20171064)100~150 mg,吉西他滨(印度熙德隆制药公司,批准文号 H20170304)15~20 mg,栓塞剂采用超液化碘油 5~20 mL。50 d 为 1 个周期,共治疗 2 个周期。

**1.2.2 预后评估及分组方法** 全部患者均于治疗 2 个周期后并至少随访 1 个月,参照《介绍新的实体瘤治疗反应评价标准(RECIST)》<sup>[8]</sup>,其中完全缓解:所有可测病灶完全消失,且维持 4 周以上;部分缓解:各病灶最大径之和横径乘积减少  $\geq 50\%$ ,且维持 4 周以上;病情稳定:各病灶最大径乘积总和增大  $< 25\%$ ,或减少  $< 50\%$ ,且维持 4 周以上;病情进展:各病灶最大径乘积总和增大  $> 25\%$  或出现新病灶;疾病缓解率 = (完全缓解例数 + 部分缓解例数) / 总例数  $\times 100\%$ ,将完全缓解、部分缓解的患者纳入预后良好组,病情稳定、病情进展的患者纳入预后不良组。

**1.2.3 基线资料处理方法** 设计基线资料调查表,详细统计两组一般资料,包括性别、年龄、Child 分级(分为 A 级、B 级,将患者的一般状况、腹水、血清清蛋白、胆红素、凝血酶原时间分为 3 个层次,分别计 1、2、3 分,其中 A 级为 5~6 分, B 级为  $> 6 \sim 9$  分)、肿瘤数目、肿瘤最大径、合并肝硬化情况(通过查阅患者的病历资料判断)、门静脉癌栓情况(通过 B 超、CT、血管造影术检查判断)、病因(包括乙型肝炎、丙型肝炎、脂肪肝、其他,通过查阅患者的病历资料判断)。

**1.2.4 血清指标检查方法** 治疗前,取患者空腹肘静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径为 15 cm,分离上层血清,采用上海酶联免疫生物科技公司生产的试剂盒以酶联免疫吸附试验测定血清甲胎蛋白(AFP)水平;采用日立全自动生化分析仪测定丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素水平;采用美国 ABI 公司生产的 ABI 7500 实时荧光定量 PCR 仪、TaqMan miRNA cDNA 合成试剂盒检测 miR-122、miR-33a 相对表达水平。引物序列如下,miR-122 上游引物序列:5'-

CAAGCGTTGGAGTGTGACA-3', 下游引物序列: 5'-CGTCCTACCATTCTCCAGC-3'; 内参基因选择 U6, U6 上游引物序列: 5'-ATTGGAACGAT-ACA-GAAGAAGATT-3', 下游引物 5'-GGAACGCTTCA-CGAATTTG-3'; miR-33a 上游引物序列: 5'-GGT-TAGATCTTGCTCCAGC-CGTTTG-3', 下游引物序列: 5'-GTAAAGCTTGCCCTCCTGTTTCTG-3', 内参基因选择 U6, U6 上游引物序列: 5'-CTTCAAT-CAGATAGCCAGCAT-3', 下游引物序列: 5'-AGC-CAGTTCGTTGTGAGATAAC-3'; 采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算 miR-122、miR-33a 相对表达水平, 共做 3 次平行试验, 取平均值。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS23.0 软件进行数据处理及统计分析, 全部计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验, 呈正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验; 非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验; 计数资料以例数和百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验, 若期望值  $< 5$  则采用 Fisher 精确检验, 等级资料采用秩和检验; 采用 Logistic 回归分析血清 miR-

122、miR-33a 水平对老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后的影响; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 检测血清 miR-122、miR-33a 水平预测老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后不良风险的价值, 以曲线下面积 (AUC) 评价,  $AUC \leq 0.50$  为无预测价值,  $AUC > 0.50 \sim 0.70$  为预测价值较低,  $AUC > 0.70 \sim 0.90$  为预测价值中等,  $AUC > 0.90$  为预测价值较高。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后情况** 80 例老年原发性肝癌患者 TACE 治疗后完全缓解例 15 例, 部分缓解 30 例, 病情稳定 27 例, 病情进展 8 例, 预后良好 45 例, 预后良好率为 56.25% (45/80), 预后不良 35 例, 预后不良率为 43.75% (35/80)。

**2.2 预后不良组与预后良好组基线资料比较** 预后不良组与预后良好组血清 AFP、miR-122、miR-33a 水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 组间性别、年龄、Child 分级、肿瘤最大径、肿瘤数目、门静脉癌栓、合并肝硬化、病因, 以及总胆红素、ALT、AST 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 预后不良组与预后良好组基线资料比较

指标	预后不良组 (n=35)	预后良好组 (n=45)	$\chi^2/U/t/Z$	P
性别 [n(%)]			0.126	0.723
男	22(62.86)	30(66.67)		
女	13(37.14)	15(33.33)		
年龄 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), 岁]	69.00(68.00, 72.00)	69.00(67.00, 71.00)	1.524	0.128
肿瘤数目 ( $\bar{x} \pm s$ , 个)	2.32 ± 0.40	2.26 ± 0.42	0.647	0.520
Child 分级 [n(%)]				
A 级	23(65.71)	30(66.67)	0.008	0.929
B 级	12(34.29)	15(33.33)		
肿瘤最大径 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)	5.23 ± 1.22	5.11 ± 1.19	0.443	0.659
合并肝硬化 [n(%)]				
是	18(51.43)	20(44.44)	0.385	0.535
否	17(48.57)	25(55.56)		
门静脉癌栓 [n(%)]				
有	22(62.86)	26(57.78)	0.212	0.646
无	13(37.14)	19(42.22)		
病因 [n(%)]				
乙型肝炎	27(77.14)	38(84.44)	1.408	0.704
丙型肝炎	5(14.29)	4(8.89)		
脂肪肝	1(2.86)	2(4.44)		
其他	2(5.71)	1(2.22)		
AFP ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)	408.22 ± 35.13	387.27 ± 31.45	2.808	0.006
总胆红素 ( $\bar{x} \pm s$ , μmol/L)	21.32 ± 3.26	20.87 ± 3.45	0.593	0.555
ALT ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	42.33 ± 6.12	41.28 ± 7.18	0.691	0.491
AST ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	46.22 ± 5.47	46.17 ± 6.33	0.037	0.971
miR-122 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	2.08(1.77, 2.32)	3.62(3.13, 4.02)	6.823	<0.001
miR-33a [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	7.48(6.25, 8.68)	9.44(8.39, 11.19)	5.417	<0.001

**2.3 老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后影响的**

Logistic 回归分析 将老年原发性肝癌患者 TACE

治疗预后作为因变量(1=不良,0=良好),将 2.1 基线资料中差异有统计学意义的变量作为自变量,逐个纳入作单因素 Logistics 回归分析,后将 *P* 条件放宽至 <0.2,纳入符合条件的变量(年龄、AFP、miR-122、miR-33a)作为自变量(均为连续变量),建立多元回归模型。结果显示,治疗前血清 miR-122、miR-33a 水平过表达可能是老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后不良的保护因子(*OR* < 1, *P* < 0.05),治疗前血清 AFP 过表达可能是老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后不良的风险因子(*OR* > 1, *P* < 0.05)。见表 2。

表 2 老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后影响的 Logistic 回归分析

指标	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
常量	0.649	13.413	0.002	0.961	—	—
年龄	0.156	0.098	2.561	0.110	1.169	0.965~1.415
AFP	0.044	0.014	9.905	0.002	1.045	1.017~1.074
miR-122	-3.777	1.000	14.268	<0.001	0.023	0.003~0.162
miR-33a	-0.705	0.314	5.050	0.025	0.494	0.267~0.914

注:—为该项无数据。

## 2.4 血清 miR-122、miR-33a 水平预测老年原发性肝

表 3 血清 miR-122、miR-33a 水平预测老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后不良风险价值分析

变量	AUC	最佳截断值	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	特异度	灵敏度	约登指数
miR-122	0.812	2.74	0.715~0.909	<0.001	0.800	0.778	0.578
miR-33a	0.818	8.03	0.718~0.919	<0.001	0.686	0.889	0.575
2 项联合	0.880	—	0.795~0.965	<0.001	0.829	0.844	0.673

注:—为该项无数据。

## 3 讨 论

有研究指出,肝癌在接受 TACE 治疗后 1、2、3 年生存率分别为 61.3%、44.2%、40.5%<sup>[9]</sup>。说明仍有肝癌患者在接受 TACE 治疗后远期死亡风险较高,特别老年患者,死亡风险更高<sup>[10]</sup>。因此,寻找可预测老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后不良的指标十分必要。AFP 属于糖蛋白,由肝脏实质细胞合成,其不仅是诊断原发性肝癌的特异性标志物,且被研究证实与肝癌患者的病情进展及预后呈正相关<sup>[11]</sup>。但因血清 AFP 在其他恶性肿瘤或疾病中也呈高表达,其对原发性肝癌患者 TACE 治疗预后的预测价值较低<sup>[12]</sup>。

miRNA 是一种通过与靶信使 RNA 的 3'UTR 结合并调控基因表达的短链非编码 RNA,可参与促癌基因和抑癌基因表达,进而参与原发性肝癌的进展<sup>[13]</sup>。miR-122 作为抑癌基因在肝脏中呈特异性高表达,占肝脏 miRNA 总量的 70%以上,可通过 Wnt1 与 Wnt/β 蛋白信号通路抑制肝癌细胞的生长<sup>[14]</sup>。有研究指出,miR-122 可抑制肝癌的发生与发展,在肝癌细胞的增殖、迁移、分化、凋亡及血管生成中发挥重

要作用,进而参与到肝癌的转移、侵袭等机制中<sup>[15]</sup>。miR-33a 是另一种抑癌基因,可通过抑制肝癌细胞中上皮间质转化(EMT)相关蛋白紧密连接蛋白和 E-钙黏蛋白的表达,达到抑制肝癌细胞侵袭和迁移的作用<sup>[16]</sup>。有研究指出,miR-33a 还与肝癌患者化疗耐药性密切相关,进而影响患者预后<sup>[17]</sup>。由此,猜测血清 miR-122、miR-33a 水平异常表达可能影响原发性肝癌患者 TACE 的治疗预后。本研究结果显示,预后不良组血清 miR-122、miR-33a 水平低于预后良好组,初步说明血清 miR-122、miR-33a 水平低表达可能与原发性肝癌患者 TACE 治疗预后不良有关。分析原因:miR-122 参与肝癌细胞的增殖、分化及迁移,具有抑制癌症形成和发展的抑癌功能,若在 TACE 治疗前,原发性肝癌患者的血清 miR-122 水平低表达,难以发挥抑癌作用,可能会促进原发性肝癌的发生及发展,影响 TACE 治疗效果,增加预后不良风险<sup>[18-19]</sup>。miR-33a 可抑制 EMT 相关蛋白表达,进而抑制肿瘤 EMT 过程,使肿瘤细胞迁移功能受到抑制,若治疗前原发性肝癌患者的血清 miR-33a 水平低表达,则难以通过 EMT 相关蛋白抑制肝癌细胞的侵袭和迁移,增

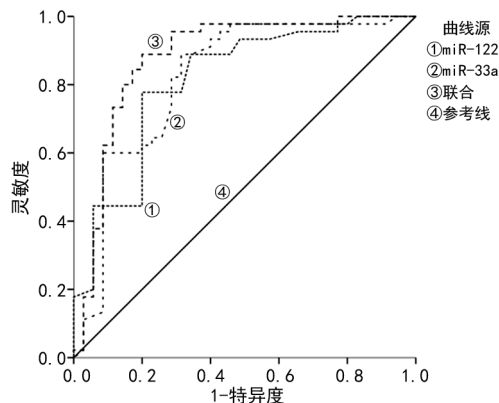


图 1 血清 miR-122、miR-33a 水平预测老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后不良风险的 ROC 曲线

要作用,进而参与到肝癌的转移、侵袭等机制中<sup>[15]</sup>。miR-33a 是另一种抑癌基因,可通过抑制肝癌细胞中上皮间质转化(EMT)相关蛋白紧密连接蛋白和 E-钙黏蛋白的表达,达到抑制肝癌细胞侵袭和迁移的作用<sup>[16]</sup>。有研究指出,miR-33a 还与肝癌患者化疗耐药性密切相关,进而影响患者预后<sup>[17]</sup>。由此,猜测血清 miR-122、miR-33a 水平异常表达可能影响原发性肝癌患者 TACE 的治疗预后。本研究结果显示,预后不良组血清 miR-122、miR-33a 水平低于预后良好组,初步说明血清 miR-122、miR-33a 水平低表达可能与原发性肝癌患者 TACE 治疗预后不良有关。分析原因:miR-122 参与肝癌细胞的增殖、分化及迁移,具有抑制癌症形成和发展的抑癌功能,若在 TACE 治疗前,原发性肝癌患者的血清 miR-122 水平低表达,难以发挥抑癌作用,可能会促进原发性肝癌的发生及发展,影响 TACE 治疗效果,增加预后不良风险<sup>[18-19]</sup>。miR-33a 可抑制 EMT 相关蛋白表达,进而抑制肿瘤 EMT 过程,使肿瘤细胞迁移功能受到抑制,若治疗前原发性肝癌患者的血清 miR-33a 水平低表达,则难以通过 EMT 相关蛋白抑制肝癌细胞的侵袭和迁移,增

加 TACE 治疗预后不良风险<sup>[20]</sup>。

为进一步明确血清 miR-122、miR-33a 水平对老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后的影响,本研究经 Logistic 回归分析结果显示,治疗前血清 miR-122、miR-33a 水平过表达可能是老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后不良的保护因子血清 AFP 水平过表达可能是老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后不良的风险因子,进一步证实上述结论。最后经 ROC 曲线验证血清 miR-122、miR-33a 水平对老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后不良的预测价值,结果显示,治疗前血清 miR-122、miR-33a 水平预测老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后不良风险的 AUC 均 > 0.80,预测价值均较为理想,且以联合预测价值最高。上述研究结果证实,血清中 miR-122、miR-33a 水平低表达不仅可影响老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后,也可能是老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后不良的危险因素。这也提示临床应在原发性肝癌患者接受 TACE 治疗之前检测血清 miR-122、miR-33a 水平,针对上述指标水平呈低表达的患者,应对 miR-122、miR-33a 相关信号通路针对性采取靶向治疗措施,以改善患者的预后。

综上所述,老年原发性肝癌患者 TACE 治疗预后不良可能与血清 miR-122、miR-33a 水平低表达有关,临床可考虑在治疗前测定患者血清 miR-122、miR-33a 水平,预测 TACE 预后不良风险,以指导未来该类疾病治疗方案的合理调整,改善疾病治疗现状。

## 参考文献

[1] JIANG B G, WANG N, HUANG J, et al. Tumor SOCS3 methylation status predicts the treatment response to TACE and prognosis in HCC patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17):28621-28627.

[2] 刘清, 刘斌, 卜文平, 等. 老年肝癌患者行根治术治疗的临床特点及预后分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2017, 36(8): 886-888.

[3] YANG L, PENG F, QIN J, et al. Downregulation of microRNA-196a inhibits human liver cancer cell proliferation and invasion by targeting FOXO1[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4):2148-2154.

[4] LI A, WU J, ZHAI A, et al. HBV triggers APOBEC2 expression through miR122 regulation and affects the proliferation of liver cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2019, 55(5):1137-1148.

[5] HOU L K, MA Y S, YANG H, et al. Association of microRNA-33a molecular signature with non-small cell lung cancer diagnosis and prognosis after chemotherapy[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1):e0170431.

[6] 邢荣春, 郑军, 肖建华. Child-Pugh 分级的发展及临床应

用[J]. *山东医药*, 2011, 51(52):114-115.

[7] PESCE A, LATTERI S, PULEO S. Adherence to the barcelona clinic liver cancer recommendations in clinical practice[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(11):1389-1390.

[8] 鲍云华, 李俭杰. 介绍新的实体瘤治疗反应评价标准(RECIST)[J]. *中国肺癌杂志*, 2010, 8(1):77-78.

[9] 何朝滨. 中性粒细胞/淋巴细胞比值血小板/淋巴细胞比值与 TACE 治疗肝癌患者预后的相关性[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(6):283-288.

[10] 金向宇, 李晖. 老年肝癌患者血清 TGF- $\beta$ 1、Smad4 水平及临床意义[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(11):2655-2657.

[11] 李燕京, 张泳, 许永攀, 等. 甲胎蛋白异质体在原发性肝癌患者血清中的表达[J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(8):363-368.

[12] 查俊豪, 陆建, 郭金和. 异常凝血酶原联合甲胎蛋白评价原发性肝癌 TACE 治疗价值[J]. *介入放射学杂志*, 2019, 28(6):591-594.

[13] 徐晓宏, 高守宝, 王玥, 等. miRNA 表达与免疫细胞因子相关性在原发性肝癌早期诊断和预后中的作用[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(1):104-108.

[14] SENDI H, MEAD I, WAN M, et al. miR-122 inhibition in a human liver organoid model leads to liver inflammation, necrosis, steatofibrosis and dysregulated insulin signaling[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7):e0200847.

[15] LUNA J M, BARAJAS J M, TENG K Y, et al. Argonaute CLIP defines a deregulated miR-122-bound transcriptome that correlates with patient survival in human liver cancer. [J]. *Mol Cell*, 2017, 67(3):400-410.

[16] 蔡燕, 黄俊琪. miR-33a 抑制肝癌细胞的增殖、侵袭和迁移[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2017, 33(10): 1047-1053.

[17] ZHANG B, LIU Z, CAO K, et al. Circ-SPECC1 modulates TGF $\beta$ 2 and autophagy under oxidative stress by sponging miR-33a to promote hepatocellular carcinoma tumorigenesis[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(16):5999-6008.

[18] DAVOODIAN N, LOTFI A S, SOLEIMANI M, et al. The combination of miR-122 overexpression and Let-7f silencing induces hepatic differentiation of adipose tissue-derived stem cells[J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(10):1083-1092.

[19] DUAN Y, DONG Y, DANG R, et al. miR-122 inhibits epithelial mesenchymal transition by regulating P4HA1 in ovarian cancer cells[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(11):1564-1574.

[20] KANG J, KIM W, LEE S, et al. TFAP2C promotes lung tumorigenesis and aggressiveness through miR-183- and miR-33a-mediated cell cycle regulation [J]. *Oncogene*, 2017, 36(11):1585-1596.