

• 论 著 •

miR-452、LncRNA KCNQ1OT1 在肝癌组织中的表达情况 及与预后间关系分析*

高 芳¹, 檀喜玲², 冯 喆³

1. 邯郸市第一医院普外三科, 河北邯郸 056002; 2. 邯郸市人民医院消化科, 河北邯郸 056009;

3. 邯郸市中心医院普外科, 河北邯郸 056001

摘要:目的 探讨微小 RNA(miR)-452、长链非编码 RNA KCNQ1OT1(LncRNA KCNQ1OT1)在肝癌患者瘤组织中的表达情况及预后的关系。**方法** 选取 2017 年 9 月至 2021 年 6 月邯郸市第一医院收治的肝癌患者 92 例作为研究对象。对比患者肝癌组织及癌旁组织 miR-452、LncRNA KCNQ1OT1 水平,随访至 2022 年 2 月,统计患者预后生存情况,Cox 比例风险回归模型分析预后的影响因素,绘制不同 miR-452、LncRNA KCNQ1OT1 表达患者 Kaplan-Meier 生存曲线。**结果** 肝癌组织 miR-452、LncRNA KCNQ1OT1 水平高于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.05$);患者 1 年、3 年生存率分别为 64.37%(56/87)、42.53%(37/87);校正原发疾病、临床分期、肿瘤最大径、肿瘤数量、分化程度、Child Pugh 分级、合并肝硬化、血管侵犯后,miR-452 及 LncRNA KCNQ1OT1 表达仍是肝癌患者预后的独立影响因素($P < 0.05$);拟合模型: $h(t, X) = h_0(t) \exp(1.188X_1 + 1.326X_2)$, X_1 为 miR-452, X_2 为 LncRNA KCNQ1OT1,构建个体 PI 方程: $PI = 1.188X_1 + 1.326X_2$;不同 miR-452、LncRNA KCNQ1OT1 表达患者生存曲线率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 肝癌患者组织 miR-452、LncRNA KCNQ1OT1 水平均呈异常高表达,且高表达情况与 3 年内高病死风险有关。

关键词:肝癌; 微小 RNA-452; 长链非编码 RNA KCNQ1OT1; 预后**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2023.06.009**中图法分类号:**R735.7**文章编号:**1673-4130(2023)06-0683-06**文献标志码:**A

Expression of miR-452 and LncRNA KCNQ1OT1 in hepatocellular carcinoma tissues and their relationship with prognosis*

GAO Fang¹, TAN Xiling², FENG Zhe³

1. Third Department of General Surgery, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056002, China;

2. Department of Gastroenterology, Handan People's Hospital, Handan, Hebei 056009, China;

3. Department of General Surgery, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056001, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between the levels of microRNA(miR)-452 and long non-coding RNA KCNQ1OT1 (LncRNA KCNQ1OT1) in tumor tissue of patients with liver cancer and prognosis. **Methods** Ninety-two patients with liver cancer admitted to the Handan First Hospital from September 2017 to June 2021 were selected as research objects. The levels of miR-452 and LncRNA KCNQ1OT1 in liver cancer tissues and adjacent tissues of patients were compared. The patients were followed up until February 2022, and the prognosis and survival of the patients were counted. Cox proportional hazards regression model was used to analyze prognostic factors. The Kaplan-Meier survival curves of patients with different miR-452 and LncRNA KCNQ1OT1 expression were drawn. **Results** The levels of miR-452 and LncRNA KCNQ1OT1 in liver cancer tissues were higher than those in adjacent tissues, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The 1-year and 3-year survival rates of patients were 64.37% (56/87) and 42.53% (37/87), respectively. After adjustment for primary disease, clinical stage, maximum tumor diameter, tumor number, degree of differentiation, Child Pugh grade, liver cirrhosis, and vascular invasion, the expression of miR-452 and LncRNA KCNQ1OT1 were still independent prognostic factors in patients with liver cancer ($P < 0.05$). The

* 基金项目:河北省医学科学研究课题(20200191)。

作者简介:高芳,女,主治医师,主要从事肿瘤研究。

fitted model was: $h(t, X) = h_0(t) \exp(1.188X_1 + 1.326X_2)$, X_1 was miR-452, X_2 was LncRNA KCNQ1OT1. The individual PI equation was constructed: $PI = 1.188X_1 + 1.326X_2$. The survival curve rates of patients with different miR-452 and LncRNA KCNQ1OT1 expressions were compared, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of miR-452 and LncRNA KCNQ1OT1 in the tissues of patients with liver cancer are abnormally high, and high expression is associated with high risk of death within 3 years.

Key words: liver cancer; microRNA-452; LncRNA KCNQ1OT1; prognosis

肝癌是全球范围内第五大恶性肿瘤疾病^[1]。近年随医疗技术发展, 尽管肝癌治疗手段, 如根治术、介入术、靶向治疗等已取得显著成果, 但根治术后 5 年复发及转移率仍高达 70%, 且多数患者在术后 2 年内复发^[2]。因此, 积极探索肝癌复发相关机制对临床个体化评估复发风险, 积极完善治疗方案至关重要。长链非编码 RNA(LncRNA) 是无蛋白编码功能、长度大于 200 个核苷酸的一类转录本, 其中 LncRNA KCNQ1OT1 是近年新发现 lncRNA 家族成员, 相继有研究提出, LncRNA KCNQ1OT1 能通过结合转录因子、竞争性吸附微小 RNA(miR) 等方式参与 X 染色质失活及肿瘤发生发展等多个生理病理过程^[3-4]。LI 等^[5]通过体外实验发现, LncRNA KCNQ1OT1 可特异性吸附 miR 而增强肝癌细胞增殖能力。miR-452 是定位在 Xq28 上的 miR 家族新发现成员, 研究显示, 其能与多个基因靶向结合而参与肿瘤生物学进程, 如 miR-452 表达下调能促使胶质瘤细胞干性特征及肿瘤形成^[6]。本研究探讨 miR-452、LncRNA KCNQ1OT1 表达对肝癌发生发展及预后的影响, 旨在为临床探明相关机制提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 9 月至 2021 年 6 月邯郸市第一医院收治的肝癌患者 92 例作为研究对象。纳入标准: (1) 符合肝癌诊断标准^[7]; (2) 原发性肝癌; (3) 首次确诊, 入组前无相关治疗史; (4) 临床资料及随访记录详细、完整; (5) 预计生存期 > 3 个月; (6) 知情研究内容, 签署同意书。排除标准: (1) 合并其他肿瘤疾病; (2) 存在严重肝、肾、心功能缺陷; (3) Karnofsky(KPS) 评分 < 70 分; (4) 存在腹部手术史。

1.2 方法 均结合患者病情及意愿等进行根治术、介入术等方法治疗, 术中留取或通过穿刺取肝癌组织、癌旁组织超声匀浆, 加 Trizol™ Reagent 试剂 1 mL(美国英杰生命技术有限公司, 货号: 15596018), 室温静置 10 min, 加氯仿 340 μ L, 振荡, 离心 10 min (4 $^{\circ}$ C, 12 000 r/min), 加等体积异丙醇, 振荡, 室温反应 10 min, 离心 10 min (4 $^{\circ}$ C, 12 000 r/min), 弃上清, 室温静置 15 min, 焦碳酸二乙酯溶解, 取 RNA 1 μ L, 琼脂糖凝胶电泳检测完整性, 核酸蛋白分析仪测纯度, 逆转录成 cDNA, 进行 PCR 扩增。条件设置: 95 $^{\circ}$ C 5 min 预变性, 93 $^{\circ}$ C 10 s 变性, 61 $^{\circ}$ C 30 s, 共 40

个循环。2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算 miR-452 表达量、LncRNA KCNQ1OT1 表达量, 以 3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH) 为内参。引物序列: miR-452 上游引物 5'-GCGAA-CTGTTTGCAGAGG-3', 下游引物 5'-CAGTGCCTGTCGTGGAGT-3'; LncRNA KCNQ1OT1 上游引物 5'-CTTTGCAGCAACCTCCTTGT-3', 下游引物 5'-TGGGGTGAGGGATCTGAA-3'; GAPDH 上游引物 5'-ACATCGCTCAGACACCATGG-3', 下游引物 5'-GTAGTTGAGGTCAATGAAGGG-3'。通过电话、门诊和住院复查等方式随访记录患者生存情况, 随访频率为确诊后第 1 年间隔 3 个月随访 1 次, 此后每年随访 1 次。总体随访时间为首次入院时间至死亡时间或末次随访时间。

1.3 观察指标 (1) 对比肝癌组织及癌旁组织 miR-452、LncRNA KCNQ1OT1 水平。(2) 所有患者均随访至 2022 年 2 月, 统计患者预后生存情况。(3) 肝癌患者预后单因素分析。(4) 对相关因素进行多重共线性检验。(5) 分析预后的影响因素。(6) 绘制不同 miR-452、LncRNA KCNQ1OT1 表达患者 Kaplan-Meier 生存曲线。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS25.0 对数据进行分析。miR-452、LncRNA KCNQ1OT1 水平为计量资料, 进行 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验确认符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 肝癌组织及癌旁组织 miR-452、LncRNA KCNQ1OT1 水平经 Bartlett 方差齐性检验不具备方差齐性, 经 t' 检验, 计数资料以例数或百分率描述, 不同患者间二分类资料或样本构成比资料比较采用 χ^2 检验。对单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素进行多重共线性检验, 方差膨胀因子(VIF) < 5 及容差 > 0.2 时认为不存在多重共线性, 纳入 Cox 比例风险回归模型分析。Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 miR-452、LncRNA KCNQ1OT1 表达患者生存情况, 组间比较采用 Log-rank 检验。 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对比肝癌组织及癌旁组织 miR-452、LncRNA KCNQ1OT1 水平 肝癌组织 miR-452、LncRNA KCNQ1OT1 水平高于癌旁组织, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 生存情况 92 例患者随访至 2022 年 2 月, 87

例获得随访,随访时间 3~54 个月,中位随访时间为 26 个月,患者生存时间为 3~54 个月,中位生存时间为 24 个月,1 年、3 年生存率分别为 64.37%(56/87)、42.53%(37/87)。

2.3 肝癌患者预后单因素分析 年龄、性别、民族、婚姻状况、病理学类型、住院治疗时间、肝外侵犯、吸烟、饮酒、治疗方案与肝癌患者 3 年生存率无关($P > 0.05$),原发疾病、临床分期、肿瘤最大径、肿瘤数量、分化程度、Child Pugh 分级、合并肝硬化、血管侵犯、miR-452 及 LncRNA KCNQ1OT1 表达与肝癌患者 3 年生存率有关($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 对比肝癌组织及癌旁组织 miR-452、LncRNA KCNQ1OT1 水平($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	miR-452	LncRNA KCNQ1OT1
肝癌组织	92	3.08±0.85	4.83±1.02
癌旁组织	92	0.53±0.22	1.20±0.42
<i>t'</i>		27.857	31.564
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 肝癌患者预后单因素分析[*n*(%)]

特征	赋值	<i>n</i>	3 年生存率 [n(%)]	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)					
<60	1	45	20(44.44)	0.140	0.708
≥60	2	42	17(40.48)		
性别					
男	1	72	28(38.89)	2.264	0.132
女	2	15	9(60.00)		
民族					
汉族	1	78	32(41.03)	0.697	0.404
少数民族	2	9	5(55.56)		
婚姻状况					
已婚	1	72	29(40.28)	0.866	0.352
其他	2	15	8(53.33)		
病理学类型					
肝细胞癌	1	79	34(43.04)	0.005	0.942
其他	2	8	3(37.50)		
原发疾病					
乙型肝炎	1	51	17(33.33)	4.264	0.039
其他	2	36	20(55.56)		
住院治疗时间(d)					
<10	1	22	8(36.36)	1.602	0.449
10~30	2	55	23(41.82)		
>30	3	10	6(60.00)		

续表 2 肝癌患者预后单因素分析[*n*(%)]

特征	赋值	<i>n</i>	3 年生存率 [n(%)]	χ^2	<i>P</i>
临床分期					
I 期	1	13	9(69.23)	10.527	0.015
II 期	2	30	16(53.33)		
III 期	3	23	8(34.78)		
IV 期	4	21	4(19.05)		
肿瘤最大径(cm)					
≤5	1	35	21(60.00)	7.313	0.007
>5	2	52	16(30.77)		
肿瘤数量					
单发	1	67	33(49.25)	4.262	0.039
多发	2	20	4(20.00)		
分化程度					
低分化	1	32	7(21.88)	14.547	0.001
中分化	2	30	12(40.00)		
高分化	3	25	18(72.00)		
Child Pugh 分级					
A 级	1	26	16(61.54)	6.921	0.031
B 级	2	37	15(40.54)		
C 级	3	24	6(25.00)		
合并肝硬化					
无	0	20	14(70.00)	6.626	0.010
有	1	67	23(34.33)		
血管侵犯					
无	0	56	29(51.79)	5.510	0.019
有	1	31	8(25.81)		
肝外侵犯					
无	0	79	36(44.30)	0.459	0.498
有	1	8	1(25.00)		
吸烟					
否	0	65	29(44.62)	0.458	0.499
是	1	22	8(36.36)		
饮酒					
否	0	67	29(43.28)	0.068	0.794
是	1	20	8(40.00)		
治疗方案					
根治术	1	30	14(46.67)	0.462	0.794
介入术	2	28	12(42.86)		
其他	3	29	11(37.93)		
miR-452					
低表达	1	42	23(54.76)	4.972	0.026
高表达	2	45	14(31.11)		
LncRNA KCNQ1OT1					
低表达	1	40	22(55.00)	4.712	0.030
高表达	2	47	15(31.91)		

注:肝癌组织 miR-452、LncRNA KCNQ1OT1 水平均以均数为界值划分,≥均数值为高表达,<均数值为低表达。

2.4 相关因素的多重共线性检验 将原发疾病、临

床分期、肿瘤最大径、肿瘤数量、分化程度、Child Pugh 分级、合并肝硬化、血管侵犯、miR-452 及 LncRNA KCNQ1OT1 表达进行多重共线性检验,发现上述因素容差为 0.321~0.527, VIF 为 1.897~3.116,多重共线性可能性低。见表 3。

表 3 相关因素的多重共线性检验

因素	容差	VIF
原发疾病	0.499	2.005
临床分期	0.398	2.510
肿瘤最大径	0.359	2.783
肿瘤数量	0.333	3.002
分化程度	0.337	2.964
Child Pugh 分级	0.321	3.116
合并肝硬化	0.357	2.803
血管侵犯	0.371	2.692
miR-452	0.527	1.897
LncRNA KCNQ1OT1	0.525	1.905

2.5 预后的多因素分析 将原发疾病、临床分期、肿瘤最大径、肿瘤数量、分化程度、Child Pugh 分级、合并肝硬化、血管侵犯、miR-452 及 LncRNA KC-

NQ1OT1 表达为自变量,3 年生存结局(生存=0,死亡=1)作为因变量,进行 Cox 比例风险回归方程分析,结果发现,校正原发疾病、临床分期、肿瘤最大径、肿瘤数量、分化程度、Child Pugh 分级、合并肝硬化、血管侵犯后,miR-452 及 LncRNA KCNQ1OT1 表达仍是肝癌患者预后的独立影响因素($P<0.05$)。拟合模型: $h(t, X) = h_0(t) \exp(1.188X_1 + 1.326X_2)$ 。 X_1 为 miR-452, X_2 为 LncRNA KCNQ1OT1。构建个体 PI 方程: $PI = 1.188X_1 + 1.326X_2$ 。见表 4。

2.6 Kaplan-Meier 生存曲线 肝癌组织 miR-452 ($\chi^2 = 7.127, P = 0.008$)、LncRNA KCNQ1OT1 ($\chi^2 = 6.079, P = 0.014$)低表达患者生存率高于高表达患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 1、2。

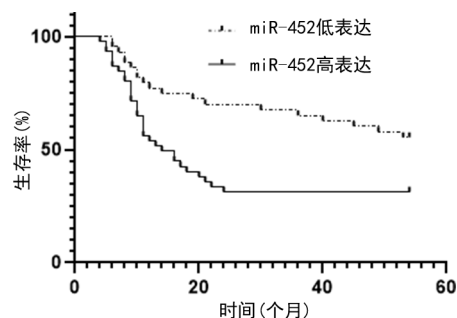


图 1 不同 miR-452 表达患者生存曲线

表 4 预后的多因素分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
原发疾病	-0.223	0.405	0.304	0.573	0.800	0.203~3.152
临床分期	0.639	0.388	2.713	0.107	1.895	0.602~5.964
肿瘤最大径	0.466	0.371	1.580	0.145	1.594	0.523~4.859
肿瘤数量	0.381	0.409	0.866	0.368	1.463	0.402~5.325
分化程度	-0.370	0.361	1.049	0.201	0.691	0.158~3.021
Child Pugh 分级	0.515	0.413	1.552	0.156	1.673	0.398~7.032
合并肝硬化	0.518	0.402	1.660	0.135	1.679	0.478~5.895
血管侵犯	0.690	0.389	3.148	0.069	1.994	0.569~6.989
miR-452	1.188	0.336	8.604	0.005	3.280	1.469~7.325
LncRNA KCNQ1OT1	1.326	0.307	11.682	<0.001	3.767	1.724~8.229

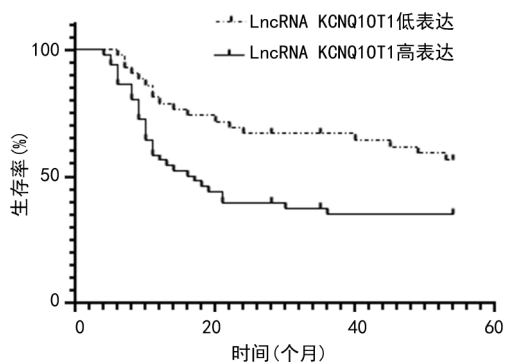


图 2 不同 LncRNA KCNQ1OT1 表达患者生存曲线

3 讨论

肝癌是源自上皮或间叶组织的一种恶性肿瘤,生

长活跃,易侵袭包膜及血管发生扩散、转移,其复发风险高,患者预后差^[8-10]。而积极明确造成肝癌患者预后差的分子相关机制是指导临床现实个体化治疗,改善预后的关键环节。

miR-452 是 miRNAs 家族新近发现的成员,有研究显示,敲减 miR-452 后乳腺癌细胞耐药性较野生型显著提高^[11];miR-452 能通过调控 Hedgehog 信号通路影响胃癌细胞增殖、迁移^[12]。上述研究均说明 miR-452 在肿瘤发生发展中可能发挥抑癌分子作用,但其在肝癌中的生物学行为是否与此一致尚无定论。本研究发现,肝癌组织 miR-452 表达高于癌旁组织,与靖洁^[13]报道结果一致。此外,本研究还发现,癌组

织 miR-452 高表达患者 3 年生存率偏低。分析机制可能是, CDKN1B 基因作为抑癌基因在不同肿瘤中的表达具有时空差异性, 而在肝癌细胞内 miR-452 可靶向抑制 CDKN1B 基因表达为原始癌细胞的定植、增殖等创造有利条件^[14-15]。因此, 当 miR-452 高表达时一方面可直接促进肝癌的发生发展, 另一方面可在一定程度上帮助肝癌细胞免疫逃逸。此外, miR-452 还可特异性抑制糖原合成酶激酶 3 β 活性, 激活 Wnt 通路最终导致肝癌细胞上皮间充质转化。上述研究结果提示, miR-452 在肝癌中发挥促癌分子作用, 其高表达可能是造成此类患者预后不良的主要因素之一。本研究进一步对不同 miR-452 表达患者生存情况进行分析, 结果发现, miR-452 高表达时相对低表达患者病死风险增加 2.280 倍, 客观说明 miR-452 表达与肝癌患者预后呈独立相关。

LncRNA 是区别于 miRNA 的一种非编码 RNA, 主要作用是参与编码基因所表达调控表观遗传学机制。LncRNA KCNQ1OT1 是由 RNA 聚合酶 II 编码的一种中等稳定核苷酸转录本, 最初发现在克威思-威德曼综合征中异常表达, 有研究报道, 其高表达时可通过增强肝癌细胞增殖、耐药活性而影响肝癌化疗效果, 且敲除 LncRNA KCNQ1OT1 后, 肝癌干细胞成球能力、增殖能力和克隆能力显著降低^[16-18]。本研究发现, 肝癌组织 LncRNA KCNQ1OT1 表达高于癌旁组织, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 此与上述特征一致, 但肝癌患者, 尤其是进行根治术的患者, 癌组织 LncRNA KCNQ1OT1 表达是否与预后密切相关尚无定论。本研究发现, 治疗方案与肝癌患者预后无关, 但 LncRNA KCNQ1OT1 高表达时, 患者生存率显著降低。据此推测, 癌组织 LncRNA KCNQ1OT1 高表达可能与肝癌患者预后不良有关。但近年多项研究均表明, 造成肝癌患者预后差的因素较多, 包括合并肝硬化、肝外侵犯等^[19-20]。本研究结果也发现, 不同原发疾病、临床分期、肿瘤最大径、肝外侵犯患者间 3 年生存率存在差异 ($P < 0.05$), 即肝癌患者预后可能是多因素、多过程共同作用的结果。但本研究继续 Cox 比例风险回归方程分析发现, 校正原发疾病、临床分期、肿瘤最大径、肿瘤数量等混杂因素后仅 miR-452、LncRNA KCNQ1OT1 进入方程 ($P < 0.05$)。可能是因肝癌本身恶性程度较高, 而 LncRNA KCNQ1OT1 会进一步强化肝癌的恶性行为, 当 LncRNA KCNQ1OT1 高表达时, 甚至在早期已存在恶性细胞的转移、扩散, 因此, 早期患者进行根治术治疗后尽管联合化疗治疗, 但受 LncRNA KCNQ1OT1 增强肝癌细胞的耐药性及 miR-452 促进癌细胞免疫逃逸等影响会造成无效治疗并最终呈现为患者预后较差。本研究也发现, miR-452、LncRNA

KCNQ1OT1 高表达患者生存率较低, 进一步提示当肝癌组织 miR-452、LncRNA KCNQ1OT1 高表达时临床需积极完善干预方案, 确保患者获益更佳。

综上所述, 肝癌患者组织 miR-452、LncRNA KCNQ1OT1 水平均呈异常高表达, 二者高表达会影响患者预后生存情况。但本研究不足之处在于初次对肝癌组织 miR-452、LncRNA KCNQ1OT1 与预后间关系探讨, 二者间是否存在相互作用尚未明确, 可作为今后研究的方向。

参考文献

- [1] LIU M, TSENG T C, JUN D W, et al. Transition rates to cirrhosis and liver cancer by age, gender, disease and treatment status in Asian chronic hepatitis B patients[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(1): 71-81.
- [2] VARLEY R, TARAZI M, DAVÉ M, et al. Liver transplantation for non-resectable liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Surg*, 2021, 45(11): 3404-3413.
- [3] LIU J, DONG Y, WEN Y, et al. LncRNA KCNQ1OT1 knockdown inhibits viability, migration and epithelial-mesenchymal transition in human lens epithelial cells via miR-26a-5p/ITGAV/TGF-beta/Smad3 axis[J]. *Exp Eye Res*, 2020, 200(1): 108251.
- [4] SUN Y, XU C, WU Q, et al. Long noncoding RNA KCNQ1OT1 promotes proliferation, migration, and invasion in maxillary sinus squamous cell carcinoma by regulating miR-204/EphA7 axis[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(4): 2962-2969.
- [5] LI C, MIAO R, ZHANG J, et al. Long non-coding RNA KCNQ1OT1 mediates the growth of hepatocellular carcinoma by functioning as a competing endogenous RNA of miR-504[J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(3): 857-858.
- [6] 刘利平. miR-452 抑制人神经胶质瘤发生发展的生物学功能及其机制[D]. 广州: 中山大学, 2013.
- [7] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(7): 635-647.
- [8] XU W, RAO Q, AN Y, et al. Identification of biomarkers for barcelona clinic liver cancer staging and overall survival of patients with hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0202763.
- [9] JIAO Y, LI Y, JIANG P, et al. High MAST2 mRNA expression and its role in diagnosis and prognosis of liver cancer[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19865.
- [10] ZHANG B H, YANG J, JIANG L, et al. Development and validation of a 14-gene signature for prognosis prediction in hepatocellular carcinoma[J]. *Genomics*, 2020, 112(4): 2763-2771.
- [11] 胡清, 钟山亮, 季明华, 等. MiR-452 逆转人乳腺癌 MCF-7/DOC 细胞对多西他赛耐药性及其机制研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(3): 161-164. (下转第 692 页)

- [5] 孟凤珠,张燕丽,姜珊,等. 簇集蛋白、转甲状腺素蛋白在阿尔茨海默病患者中的表达水平及临床意义[J]. 疑难病杂志,2022,21(1):31-35.
- [6] XU L W, TIAN S J, PENG X L, et al. Clusterin inhibits A β 2 aggregation through a "strawberry model" as detected by FRET-FCS[J]. *J Neurochem*, 2021, 158(2): 444-454.
- [7] 国家卫生健康委办公厅. 血管性认知障碍的诊疗规范(2020年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2021, 19(3): 197-199.
- [8] NISIO M D, PRISCIANDRAO M, RUTJES A W, et al. Dementia in patients with atrial fibrillation and the value of the Hachinski ischemic score[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2015, 15(6): 770-777.
- [9] LO BUONO V, BONANNO L, CORALLA F, et al. Qualitative analysis of minimal state examination pentagon in vascular dementia and Alzheimer's disease: a longitudinal explorative study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(6): 1666-1672.
- [10] YANG H H, MA N, ZHANG S Y, et al. Endovascular revascularization of acute tandem vertebrobasilar artery occlusion: seven case series with literature reviews[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2018, 3(1): 17-21.
- [11] DUKIC L, SIMUNDIC A M, MARTINIC-POPOVIC I, et al. The role of human kallikrein 6, clusterin and adiponectin as potential blood biomarkers of dementia[J]. *Clin Biochem*, 2016, 49(3): 213-218.
- [12] SRIVASTAVA A, KUMAR K, BANERJEE J, et al. Transcriptomic profiling of high- and low-spiking regions reveals novel epileptogenic mechanisms in focal cortical dysplasia type II patients[J]. *Mol Brain*, 2021, 14(1): 120.
- [13] 王政, 苏璐, 陆素洁. 内源性缓激肽释放酶表达水平对缺血性脑卒中预后的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(3): 254-256.
- [14] SCHENK M, EICHELMANN F, SCHULZE M B, et al. Reproducibility of novel immune-inflammatory biomarkers over 4 months: an analysis with repeated measures design[J]. *Biomark Med*, 2019, 13(8): 639-648.
- [15] LIU X, MENG L, LI J, et al. Secretory clusterin is upregulated in rats with pulmonary arterial hypertension induced by systemic-to-pulmonary shunts and exerts important roles in pulmonary artery smooth muscle cells[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2015, 213(2): 505-518.
- [16] AHMAD W, ALI A, ALI A, et al. Upcoming diagnostic biomarkers with promising prospects in neurological disorders[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(3): 347-356.
- [17] 朱小泉, 李小玲, 胡才友, 等. CLU 基因低频变异与晚发型阿尔茨海默病和轻度认知功能障碍遗传易感性研究[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(6): 627-630.
- [18] NOSTRAND W E, DAVIS J, PREVITI M L, et al. Clearance of amyloid-beta protein deposits in transgenic mice following focal cerebral ischemia[J]. *Neuro Dis*, 2012, 10(4): 108-111.
- [19] LIU W, WONG A, AU L, et al. Influence of Amyloid- β on cognitive decline after stroke/transient ischemic attack: three-year longitudinal study[J]. *Stroke*, 2015, 46(11): 3074-3080.
- [20] YUAN L, ZOU D, YANG X, et al. Proteomics and functional study reveal kallikrein-6 enhances communicating hydrocephalus[J]. *Clin Proteomics*, 2021, 18(1): 30.
- [21] XIAO Y Y, ZENG M, YIN L R, et al. Clusterin increases mitochondrial respiratory chain complex I activity and protects against hexavalent chromium-induced cytotoxicity in L-02 hepatocytes[J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2019, 8(1): 15-24.

(收稿日期:2022-08-18 修回日期:2023-02-03)

(上接第 687 页)

- [12] 王小剑, 谢先红, 罗驰, 等. miR-452 经 Hedgehog 信号通路抑制胃癌 HGC-27 细胞增殖和迁移的研究[J]. 中国临床研究, 2020, 33(10): 1331-1335.
- [13] 靖洁. miR-602、miR-452 表达与肝癌术后复发转移及预后的关系研究[J]. 中国现代医药杂志, 2021, 23(11): 5-9.
- [14] 郑志云. miR-452 促进肝癌肿瘤干细胞样特性及其相关机制的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
- [15] BENCIVENGA D, STAMPONE E, AULITTO A, et al. A cancer-associated CDKN1B mutation induces p27 phosphorylation on a novel residue: a new mechanism for tumor suppressor loss-of-function[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(4): 915-941.
- [16] 梅洪亮, 黄致远, 胡逸林, 等. 长链非编码 RNA KCNQ1 重叠转录物 1 在肝细胞癌迁移及增殖和侵袭中的作用与机制研究[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(10): 1083-1090.
- [17] 万姣. KCNQ1OT1 基因多态性与肝细胞肝癌易感性关联研究及初步功能分析[D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- [18] 刘志礼, 宜建英, 王丹丹, 等. LncRNA KCNQ1OT1 在肝癌组织和肝癌细胞系中表达及对肝癌干细胞自我更新能力的调节作用观察[J]. 山东医药, 2020, 60(21): 19-22.
- [19] 黄海, 竺越, 保志军, 等. 肝动脉化疗栓塞术治疗老年肝癌病人的疗效及预后影响因素分析[J]. 实用老年医学, 2019, 33(6): 577-581.
- [20] 王刚, 高泉根, 沈根海. 影响原发性肝癌患者手术治疗预后的危险因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(1): 85-86.

(收稿日期:2022-04-01 修回日期:2023-01-23)