

血清miR-382-5p在丙型肝炎病毒相关肝细胞癌患者中的表达及其临床价值

王楷翔¹, 曹明¹, 陈晖², 赵娟³, 张明跃¹, 齐二英¹ (1. 保定市人民医院 分子生物学实验室, 河北 保定 071000; 2. 保定市人民医院 肝病科, 河北 保定 071000; 3. 保定市第二中心医院 检验科, 河北 涿州 072750)

摘要: **目的** 探讨血清miR-382-5p在丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)相关肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者中的表达及其联合甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、异常凝血酶原-II(protein induced by vitamin K antagonist-II, PIVKA-II)对HCC诊断的价值。**方法** 选取2019年1月至2022年3月保定市人民医院收治的102例HCV相关HCC患者(HCC组)、55例肝硬化患者(肝硬化组)和45例体检正常者(对照组)为研究对象, 比较各组血清miR-382-5p、AFP及PIVKA-II水平, 比较不同临床特征HCC患者血清miR-382-5p的表达水平。应用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析血清miR-382-5p、AFP及PIVKA-II水平对HCC的诊断价值。采用Pearson相关分析HCC患者血清miR-382-5p表达水平与AFP及PIVKA-II的相关性。**结果** HCC组血清miR-382-5p (6.83 ± 2.51 比 3.15 ± 1.08 比 1.82 ± 0.76)、AFP [$(527.10 \pm 73.26) \mu\text{g/L}$ 比 $(22.84 \pm 9.25) \mu\text{g/L}$ 比 $(3.17 \pm 0.36) \mu\text{g/L}$]及PIVKA-II [$(352.64 \pm 69.12) \text{mAU/ml}$ 比 $(21.73 \pm 6.90) \text{mAU/ml}$ 比 $(18.30 \pm 4.27) \text{mAU/ml}$]水平均显著高于肝硬化组和对照组(P 均 < 0.05)。TNM分期III~IV期(8.70 ± 3.51 比 5.06 ± 1.80)、Child-Pugh分级C级(8.14 ± 2.90 比 5.62 ± 1.91)、低分化(7.68 ± 2.70 比 6.11 ± 2.08)、门静脉癌栓(7.74 ± 2.73 比 6.04 ± 2.01)及远处转移(8.06 ± 2.84 比 5.71 ± 1.95)的HCC患者血清miR-382-5p表达水平显著升高(P 均 < 0.05)。miR-382-5p、AFP及PIVKA-II三项联合诊断HCC的ROC曲线下面积最大(0.980, 95%CI: 0.918~0.997), 其敏感度最高(98.5%)。相关分析显示, HCC患者血清miR-382-5p水平与AFP($r = 0.795$, $P < 0.001$)和PIVKA-II($r = 0.866$, $P < 0.001$)均呈正相关。**结论** 血清miR-382-5p水平在HCV相关HCC患者中显著升高, 联合AFP及PIVKA-II检测可提高HCC的诊断价值。

关键词: 肝细胞癌; miR-382-5p; 肝炎病毒, 丙型; 甲胎蛋白; 异常凝血酶原-II

Expression and clinical value of serum miR-382-5p in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma

Wang Kaixiang¹, Cao Ming¹, Chen Hui², Zhao Juan³, Zhang Mingyue¹, Qi Erying¹ (1. Laboratory of Molecular Biology, Baoding People's Hospital, Hebei Baoding 071000, China; 2. Department of Hepatology, Baoding People's Hospital, Hebei Baoding 071000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Baoding Central Blood Station, Hebei Baoding 071051, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of miR-382-5p in patients with hepatitis C virus (HCV)-related hepatocellular carcinoma (HCC) and the value of its combination with alpha fetoprotein (AFP) and protein induced by vitamin K antagonist-II (PIVKA-II) on the diagnosis of HCC. **Methods** Total of 102 patients with HCV-related HCC (HCC group), 55 patients with liver cirrhosis (liver cirrhosis group) and 45 patients with normal physical examination (control group) in Baoding People's Hospital from January 2019 to March 2022

were selected. The levels of serum miR-382-5p, AFP and PIVKA- II of patients in each group were compared. The expression level of serum miR-382-5p of HCC patients with different clinical characteristics were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of serum miR-382-5p, AFP and PIVKA- II levels for HCC. The correlation between miR-382-5p expression level and AFP and PIVKA- II in HCC patients was analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** The levels of serum miR-382-5p (6.83 ± 2.51 vs. 3.15 ± 1.08 vs. 1.82 ± 0.76), AFP [$(527.10 \pm 73.26) \mu\text{g/L}$ vs. $(22.84 \pm 9.25) \mu\text{g/L}$ vs. $(3.17 \pm 0.36) \mu\text{g/L}$] and PIVKA- II [$(352.64 \pm 69.12) \text{mAU/ml}$ vs. $(21.73 \pm 6.90) \text{mAU/ml}$ vs. $(18.30 \pm 4.27) \text{mAU/ml}$] of patients in HCC group were significantly higher than those in liver cirrhosis group and control group (all $P < 0.05$). The expression level of serum miR-382-5p in patients with stage III~IV (8.70 ± 3.51 vs. 5.06 ± 1.80), Child-Pugh grade C (8.14 ± 2.90 vs. 5.62 ± 1.91), poorly differentiation (7.68 ± 2.70 vs. 6.11 ± 2.08), portal vein tumor thrombus (7.74 ± 2.73 vs. 6.04 ± 2.01) and distant metastasis (8.06 ± 2.84 vs. 5.71 ± 1.95) of HCC increased significantly (all $P < 0.05$). The area under ROC curve of miR-382-5p + AFP + PIVKA- II on the diagnosis of HCC was 0.980 (95% CI: 0.918~0.997), and the sensitivity was 98.5%. Pearson correlation analysis showed that the level of serum miR-382-5p in patients with HCC were positively correlated with AFP ($r = 0.795$, $P < 0.001$) and PIVKA- II ($r = 0.866$, $P < 0.001$). **Conclusions** The serum miR-382-5p level was significantly increased in patients with HCV-associated HCC, and the combination of AFP and PIVKA- II detection could improve the diagnostic value of HCC.

Keywords: Hepatocellular carcinoma; miR-382-5p; Hepatitis C virus; Alpha fetoprotein; Protein induced by vitamin K antagonist- II

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是一种恶性程度较高的消化系统肿瘤, 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染是HCC发生发展的主要危险因素之一^[1]。HCV相关HCC病情进展快、病死率高, 严重危害患者的生命健康^[2]。寻找HCV相关HCC的早期生物学标志物显得尤为重要。微小核糖核酸 (micro RNA, miRNA) 是一类长度为20~25个核苷酸的非编码RNA, 参与调控癌细胞的增殖、分化、凋亡及转移, 在HCV相关HCC发生发展中发挥重要作用^[3,4]。有研究发现, miR-382-5p在HCC组织中存在异常表达, 其通过抑制靶基因的表达在体外促进HCC的进展, 可作为HCC治疗的有价值靶点^[5]。甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 是目前临床上应用最广泛的HCC肿瘤标志物, 在HCC的辅助诊断和疗效监测中具有重要意义^[6,7]。异常凝血酶原- II (protein induced by vitamin K antagonist- II, PIVKA- II) 是主要由肝脏细胞合成的前体蛋白, 其表达升高与肝细胞病变有关, 在HCC的早期诊断及预后判断方面有着较好的应用前景^[8,9]。目前, miR-382-5p在HCV相关HCC中的应用价值尚未明确, 本研究通过检测HCV相关HCC患者血清miR-

382-5p、AFP及PIVKA- II水平, 分析其对HCC的诊断价值, 以期对HCC的诊疗提供指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2019年1月至2022年3月保定市人民医院收治的102例HCV相关HCC患者为研究对象。纳入标准: ①符合《原发性肝癌诊疗规范2019年版》中HCC相关诊断标准^[10], 病因为HCV感染; ②各指标检测前HCC患者均未接受治疗。排除标准: ①合并其他恶性肿瘤及免疫系统疾病者; ②临床资料缺失、不配合研究者。另选取同期病因为HCV感染的肝硬化患者55例作为肝硬化组, 肝硬化的诊断标准符合《肝硬化诊治指南(2019)》^[11]; 选取45例体检正常者作为对照组。患者均签署知情同意书。

1.2 临床资料收集 收集所有研究对象的基线资料, 包括性别、年龄、血小板计数 (platelet count, PLT)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 及总胆红素 (total bilirubin, TBil) 等。

1.3 实验室检查仪器和方法 所有研究对象均抽取

静脉血5 ml，离心取分离血清，置于-80 ℃冰箱保存。采用实时荧光聚合酶链式反应（polymerase chain reaction，PCR）技术检测miR-382-5p水平，使用的仪器为上海宏石SLAN96P型荧光定量PCR仪，反应条件为：95 ℃预变性为10 min，94 ℃变性15 s，55 ℃退火 30 s，70 ℃延伸30 s，40个循环，结果以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算。采用荧光免疫分析法测定AFP和PIVKA-II水平，使用的仪器为全自动电泳荧光免疫分析仪及配套试剂盒（富士胶片和光纯药株式会社公司）。所有过程均严格按照仪器和试剂盒说明书进行操作。

1.4 统计学处理 采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析，符合正态分布的计量资料（年龄、PLT、ALT、AST、TBil、miR-382-5p、AFP及PIVKA-II）以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组间比较采用单因素方差分析，组内比较采用SNK-*q*检验；两组间比较采用独立样本*t*检验。计数资料（性别、吸烟史、饮酒史）以例数和百分数表示，组间比较采用Pearson χ^2 检验。采用受试者工作特征（receiver operator characteristic，ROC）曲线分析血清miR-382-5p、AFP及PIVKA-II水平诊断HCV相关HCC的价值。血清miR-382-5p水平与AFP及PIVKA-II的相关性采用Pearson相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床指标比较 HCC组血清miR-382-5p、AFP及PIVKA-II水平均显著高于肝硬化组和对照组，且肝硬化组血清miR-382-5p及AFP水平显著高于对照组（ P 均 < 0.05 ）。HCC组和肝硬化组血清ALT、AST及TBil水平显著高于对照组（ P 均 < 0.05 ）。见表1。

2.2 不同临床特征HCC患者血清miR-382-5p水平 III~IV期、Child-Pugh分级C级、低分化、门静脉癌栓和远处转移的HCC患者血清miR-382-5p表达水平显著升高（ P 均 < 0.05 ），见表2。

2.3 血清miR-382-5p、AFP及PIVKA-II水平对HCC的诊断价值 血清miR-382-5p、AFP及PIVKA-II水平诊断HCC的最佳截断值分别为5.26、428.70 $\mu\text{g/L}$ 、191.52 mAU/ml，三项联合诊断HCC的ROC曲线下面积（0.980）显著高于单项miR-382-5p（0.884； $z = 7.542$ ， $P < 0.001$ ）、AFP（0.796； $z = 8.673$ ， $P < 0.001$ ）及PIVKA-II（0.845； $z = 8.105$ ， $P < 0.001$ ），三项联合的敏感度为98.5%，特异度为84.7%，见表3、图1。

2.4 HCC患者血清miR-382-5p水平与AFP及PIVKA-II的相关性 Pearson相关性分析显示，HCC患者血清miR-382-5p水平与AFP和PIVKA-II均呈正相关（ $r = 0.802$ ， $P < 0.001$ ； $r = 0.871$ ， $P < 0.001$ ），见图2。

表 1 对照组、肝硬化组和 HCC 组患者临床指标

项目	对照组（45例）	肝硬化组（55例）	HCC组（102例）	统计量值	<i>P</i> 值
男性 [例（%）]	28（62.2）	37（67.3）	67（65.7）	$\chi^2 = 0.251$	0.628
年龄（ $\bar{x} \pm s$ ，岁）	57.24 \pm 7.60	56.68 \pm 8.47	57.10 \pm 8.53	$F = 0.894$	0.527
吸烟史 [例（%）]	11（24.4）	18（32.7）	31（30.4）	$\chi^2 = 0.406$	0.563
饮酒史 [例（%）]	17（37.8）	24（43.6）	42（41.2）	$\chi^2 = 0.542$	0.470
PLT（ $\bar{x} \pm s$ ， $\times 10^9/\text{L}$ ）	202.73 \pm 24.15	172.86 \pm 20.15	179.35 \pm 18.73	$F = 1.531$	0.196
ALT（ $\bar{x} \pm s$ ，U/L）	18.20 \pm 5.93	93.74 \pm 26.35	89.27 \pm 25.42	$F = 9.237$	< 0.001
AST（ $\bar{x} \pm s$ ，U/L）	26.53 \pm 7.42	86.37 \pm 23.68	83.47 \pm 21.62	$F = 8.245$	< 0.001
TBil（ $\bar{x} \pm s$ ， $\mu\text{mol/L}$ ）	20.79 \pm 6.25	37.14 \pm 17.96	30.08 \pm 13.15	$F = 6.703$	< 0.001
miR-382-5p（ $\bar{x} \pm s$ ）	1.82 \pm 0.76	3.15 \pm 1.08	6.83 \pm 2.51	$F = 26.790$	< 0.001
AFP（ $\bar{x} \pm s$ ， $\mu\text{g/L}$ ）	3.17 \pm 0.36	22.84 \pm 9.25	527.10 \pm 73.26	$F = 19.728$	< 0.001
PIVKA-II（ $\bar{x} \pm s$ ，mAU/ml）	18.30 \pm 4.27	21.73 \pm 6.90	352.64 \pm 69.12	$F = 21.417$	< 0.001

注：对照组与肝硬化组比较，miR-382-5p $q = 16.392$ ， $P < 0.001$ ，AFP $q = 29.841$ ， $P < 0.001$ ，PIVKA-II $q = 3.746$ ， $P = 0.391$ ，ALT $q = 42.966$ ， $P < 0.001$ ，AST $q = 31.484$ ， $P < 0.001$ ，TBil $q = 13.209$ ， $P < 0.001$ ；对照组与HCC组比较，miR-382-5p $q = 39.293$ ， $P < 0.001$ ，AFP $q = 123.152$ ， $P < 0.001$ ，PIVKA-II $q = 96.066$ ， $P < 0.001$ ，ALT $q = 50.406$ ， $P < 0.001$ ，AST $q = 47.978$ ， $P < 0.001$ ，TBil $q = 10.595$ ， $P = 0.008$ ；肝硬化组与HCC组比较，miR-382-5p $q = 27.208$ ， $P < 0.001$ ，AFP $q = 116.979$ ， $P < 0.001$ ，PIVKA-II $q = 95.306$ ， $P < 0.001$ ，ALT $q = 6.499$ ， $P < 0.001$ ，AST $q = 0.755$ ， $P < 0.001$ ，TBil $q = 5.846$ ， $P < 0.001$ 。

表 2 不同临床特征 HCC 患者血清 miR-382-5p 水平 ($\bar{x} \pm s$)

临床特征	例数	miR-382-5p	t值	P值
性别				
男	67	6.85 ± 2.52	0.513	0.665
女	35	6.79 ± 2.46		
年龄				
< 55岁	40	6.75 ± 2.40	0.924	0.407
≥ 55岁	62	6.92 ± 2.58		
肿瘤部位				
右肝	60	6.90 ± 2.56	0.871	0.448
左肝	42	6.77 ± 2.42		
TNM分期				
I ~ II 期	66	5.06 ± 1.80	20.316	< 0.001
III ~ IV 期	36	8.70 ± 3.51		
Child-Pugh分级				
A级~B级	81	5.62 ± 1.91	15.270	< 0.001
C级	21	8.14 ± 2.90		
分化程度				
中高分化	69	6.11 ± 2.08	9.983	< 0.001
低分化	33	7.68 ± 2.70		
肿瘤最大直径				
< 5 cm	63	6.70 ± 2.35	1.305	0.319
≥ 5 cm	39	6.96 ± 2.63		
肿瘤数目				
多发	48	6.94 ± 2.60	1.182	0.341
单发	54	6.72 ± 2.37		
门静脉癌栓				
有	19	7.74 ± 2.73	10.272	< 0.001
无	83	6.04 ± 2.01		
远处转移				
有	25	8.06 ± 2.84	14.348	< 0.001
无	77	5.71 ± 1.95		

表 3 血清 miR-382-5p、AFP 及 PIVKA- II 水平对 HCC 的诊断价值

项目	最佳截断值	曲线下面积 (95%CI)	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
miR-382-5p	5.26	0.884 (0.825~0.941)	84.0	87.5	89.2	81.6
AFP (μg/L)	428.70	0.796 (0.742~0.855)	75.0	77.3	80.4	72.0
PIVKA- II (mAU/ml)	191.52	0.845 (0.785~0.906)	81.4	82.6	79.5	84.6
三项联合	-	0.980 (0.918~0.997)	98.5	84.7	88.5	94.8

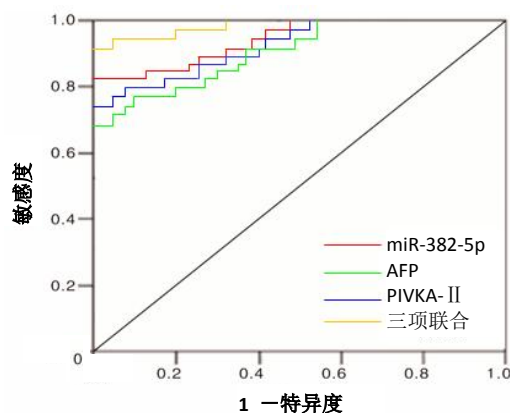


图1 miR-382-5p、AFP及PIVKA-II诊断HCC的ROC曲线

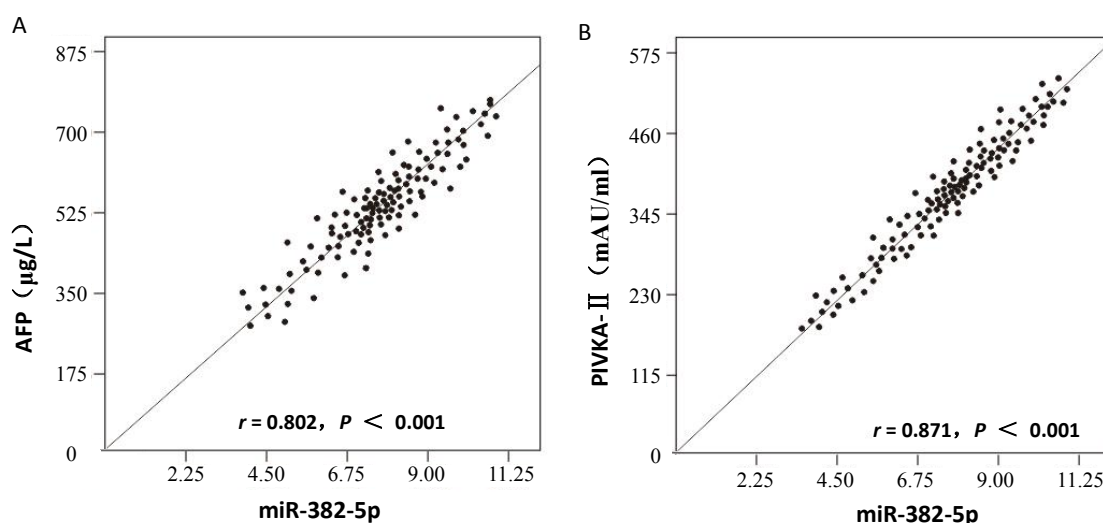


图2 HCC患者血清miR-382-5p水平与AFP及PIVKA-II的相关性

3 讨论

HCC是最常见的恶性肿瘤之一，血清肿瘤标志物对于HCC的早期诊断具有重要作用^[11,12]。AFP是常用的肿瘤标志物，但其诊断HCC的敏感度不高，易造成漏诊，存在一定局限性^[13]。PIVKA-II是一种新型肿瘤标志物，对HCC诊断有较好的敏感度，可作AFP阴性患者的补充检测指标^[14,15]。以往的研究指出，PIVKA-II可通过诱导肝癌细胞的增殖、分化及血管生成促进肝癌进展，可作为肝癌早期筛查以及预后判断的生物学指标^[16,17]。miRNA是一类非编码小RNA分子，具有高度稳定性及特异性，与肿瘤的发生、转移及复发等过程有关，在肿瘤的发生和进展过程中发挥重要作用^[18,19]。miR-382-5p在多种癌症中存在异常表达，其通过调节不同靶基因影响癌症进展，在癌症诊断和预后中具有重要的参考价值^[20,21]。近期研究发现，miR-382-5p在肝癌组织中表达上调，可通过靶向PTEN激活PI3K/Akt信号转导通路，促进HCC细胞侵袭^[22]。

本研究HCC组血清miR-382-5p、AFP及PIVKA-II水平显著高于肝硬化组 and 对照组，提示miR-382-5p具有促癌作用，其高表达可能参与HCC发生。III~IV期、Child-Pugh分级C级、低分化、肿瘤数目多发、门静脉癌栓及远处转移的HCC患者血清miR-382-5p表达水平明显升高，提示miR-382-5p可能促进HCC的发生发展。Du等^[23]研究认为，miR-382-5p可通过调节细胞增殖、迁移和侵袭参与肝癌的肿瘤进展，可能为临床诊断和治疗提供一个新的靶点。

本研究ROC曲线显示，miR-382-5p在HCC诊断中具有较好的价值，其特异度（87.5%）较高，是一种很有前途的HCC诊断分子生物标志物。miR-382-5p联合AFP及PIVKA-II检测诊断HCC的ROC曲线下面积为0.980，敏感度高达98.5%，三项联合提高了诊断HCC的效能，相关性分析也显示，HCC患者血清miR-382-5p水平与AFP和PIVKA-II均呈正相关，说明三项联合可能是诊断HCC的最佳组合。

Liu等^[24]研究认为,miRNA通过调节癌细胞的增殖、侵袭、转移和凋亡在HCC的发生发展、预后监测和治疗中发挥关键作用,可为HCC早期诊断和靶向治疗提供重要帮助。Zhang等^[25]研究发现,HCC患者血清AFP和PIVKA-II水平显著升高,与HCC的临床进展有关,AFP联合PIVKA-II检测对HCC有良好的诊断效果。另有研究表明,HCC患者血清PIVKA-II及AFP水平显著高于良性肝病患者的健康对照组,二者联合检测提高了HCC的诊断效率^[26]。由此可见,多种生物标志物的联合检测可能更具优势。

综上,HCV相关HCC患者血清miR-382-5p表达水平显著升高,其参与HCC的发生发展,miR-382-5p联合AFP及PIVKA-II检测有助于提高HCV相关HCC的诊断价值。但由于本研究为单中心的临床研究,病例数较少,miR-382-5p对HCV相关HCC的临床应用价值还需进一步深入研究证实。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.丙型肝炎防治指南(2022年版)[J].中华肝脏病杂志,2022,30(12):1332-1348.
- [2] ZHANG C H, CHENG Y, ZHANG S, et al. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia[J]. Liver Int,2022,42(9):2029-2041.
- [3] ABDO S M, SHOUSHAW G, MOHAMED A A, et al. Bio-diagnostic performances of microRNAs set related to DNA damage response pathway among hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma patients[J]. J Genet Eng Biotechnol,2023,21(1):85.
- [4] ABDELKHALEK Z S, ABDALLA M S, FATHY M M, et al. Role of circulating microRNA-21 and microRNA-215 in the diagnosis of hepatitis C related hepatocellular carcinoma[J]. J Infect Dev Ctries,2021,15(7):997-1003.
- [5] NIE X, LIU H, WEI X, et al. miRNA-382-5p suppresses the expression of farnesoid X receptor to promote progression of liver cancer[J]. Cancer Manag Res,2021,13:8025-8035.
- [6] TURSHUDZHIAN A, WU G Y. Persistently rising alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a review[J]. J Clin Transl Hepatol,2022,10(1):159-163.
- [7] 唐宇雁,谢仕斌,朱建芸.甲胎蛋白和甲胎蛋白异质体比率(AFP-L3%)对HBV相关早期肝细胞癌的诊断效能分析[J].临床肝胆病杂志,2023,39(11):2607-2613.
- [8] KANEKO S, KUROSAKI M, TSUCHIYA K, et al. Clinical evaluation of Elecsys PIVKA-II for patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One,2022,17(3):e0265235.
- [9] CHO I J, JEONG J U, NAM T K, et al. PIVKA-II as a surrogate marker for prognosis in patients with localized hepatocellular carcinoma receiving stereotactic body radiotherapy[J]. Radiat Oncol J,2022,40(1):20-28.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J].中华肝脏病杂志,2020,28(2):112-128.
- [11] 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.
- [12] 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].中华肝脏病杂志,2022,30(4):367-388.
- [13] HANIF H, ALI M J, SUSHEELA A T, et al. Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol,2022,28(2):216-229.
- [14] CHEN J, TANG D, XU C, et al. Evaluation of serum GDF15, AFP, and PIVKA-II as diagnostic markers for HBV-associated hepatocellular carcinoma[J]. Lab Med,2021,52(4):381-389.
- [15] 马浙平,单钰莹,周叶明,等. PIVKA-II生物学作用及其在肝细胞癌诊断和预后判断中的价值[J].中华肝胆外科杂志,2021,27(4):309-313.
- [16] SAGAR V M, HERRING K, CURBISHLEY S, et al. The potential of PIVKA-II as a treatment response biomarker in hepatocellular carcinoma: a prospective United Kingdom cohort study[J]. Oncotarget,2021,12(24):2338-2350.
- [17] JI J, LIU L, JIANG F, et al. The clinical application of PIVKA-II in hepatocellular carcinoma and chronic liver diseases: a multi-center study in China[J]. J Clin Lab Anal,2021,35(11):e24013.
- [18] 巫梦娜,孙建英,姚敏,等.肝癌外泌体源性miRNA表达及其临床价值[J].中华肝脏病杂志,2020,28(1):83-86.
- [19] HUANG Y, CHEN Y, TU S, et al. Diagnostic accuracy of circulating microRNAs for hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infect Dis,2022,22(1):323.
- [20] XIE L, PAN Z. Circular RNA circ_0000467 regulates colorectal cancer development via miR-382-5p/EN2 axis[J]. Bioengineered,2021,12(1):886-897.
- [21] LIU Y, CAO J, YANG Q, et al. CircRNA_15430 reduced by Helicobacter pylori infection and suppressed gastric cancer progression via miR-382-5p/ZCCHC14 axis[J]. Biol Direct,2023,18(1):51.
- [22] LV B, LIU X, ZHU X, et al. miR-382-5p promotes cell invasion in hepatocellular carcinoma by targeting PTEN to activate PI3K/Akt signaling pathway[J]. World J Surg Oncol,2022,20(1):175.
- [23] DU J, BAI F, ZHAO P, et al. Hepatitis B core protein promotes liver cancer metastasis through miR-382-5p/DLC-1 axis[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res,2018,1865(1):1-11.
- [24] LIU C, WU H, MAO Y, et al. Exosomal microRNAs in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell Int,2021,21(1):254.
- [25] ZHANG S G, HUANG Y. Usefulness of AFP, PIVKA-II, and their combination in diagnosing hepatocellular carcinoma based on upconversion luminescence immunochromatography[J]. Lab Med,2022,53(5):488-494.
- [26] FENG H, LI B, LI Z, et al. PIVKA-II serves as a potential biomarker that complements AFP for the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer,2021,21(1):401.

收稿日期: 2022-03-18

王楷翔,曹明,陈晖,等.血清miR-382-5p在丙型肝炎病毒相关肝细胞癌患者中的表达及其临床价值[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2024,16(2):55-60.