

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.01.020

血清 miR-599、sMR 联合 Hsp90 α 检测对早期原发性肝癌的诊断价值*

胡琳¹ 王钰² 舒畅² 喻晶晶² 陶然² 杨蕙源^{2 Δ} 窦磊^{2 Δ}

(1 武汉市金银潭医院 湖北 武汉 430023; 2 华中科技大学同济医学院同济医院 湖北 武汉 430030)

摘要 目的:分析 miR-599、sMR 联合 Hsp90 α 检测对早期原发性肝癌的诊断价值。**方法:**收集 2020 年 6 月至 2022 年 6 月于我院收治的原发性肝癌患者 76 例为 PHC 组,慢性乙型病毒性肝炎患者 82 例为 CHB 组,选择同期于我院查体的健康人群 45 例为 HC 组。采用荧光定量 PCR 检测 miR-599 表达量,采用 ELISA 法定量测定可溶性甘露糖受体(sMR)、血热休克蛋白 90 α (Hsp90 α)。比较分析三组研究对象血清 miR-599、sMR 及 Hsp90 α 表达水平的差异,分析肝癌患者血清 miR-599、sMR 及 Hsp90 α 与肿瘤临床病理相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 miR-599、sMR 联合 Hsp90 α 对原发性肝癌及早期原发性肝癌的诊断效能。**结果:**PHC 组和 CHB 组患者 miR-599 表达量明显低于对照组,sMR 和 Hsp90 α 水平显著高于对照,PHC 组和 CHB 组各项指标差异具有统计学意义($P<0.05$)。PHC 组患者血清 miR-599 和 sMR 表达量与 Child-Pugh 分级、门静脉癌栓、淋巴结转移及 CNLC 分期具有相关性($P<0.05$);PHC 组患者血 Hsp90 α 表达量与 Child-Pugh 分级、肿瘤个数、肿瘤直径、门静脉癌栓、淋巴结转移及 CNLC 分期存在一定关系($P<0.05$)。以非肝癌组(HC+CH 患者)为对照组,PHC 患者为病例组,进行 ROC 曲线分析,miR-599、sMR 及 Hsp90 α 单独及联合检测诊断 PHC 的 AUC 分别为 0.728、0.782、0.765 和 0.867。以非肝癌组(HC+CH 患者)为对照组,PHC 患者 BCLC 分期 A 级为病例组,进行 ROC 曲线分析,miR-599、sMR 及 Hsp90 α 单独及联合检测诊断早期原发性肝癌的 AUC 为 0.728、0.782、0.706 及 0.856。**结论:**血清 miR-599、sMR 及 Hsp90 α 在原发性肝癌中差异表达,血清 miR-599、sMR 联合 Hsp90 α 检测诊断原发性肝癌甚至早期原发性肝癌具有较高的价值

关键词:miR-599; sMR; Hsp90 α ; 原发性肝癌; 诊断价值

中图分类号:R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)01-103-05

Diagnostic Value of Serum mir-599, SMR and Hsp90 α in Early Primary Liver Cancer*

HU Lin¹, WANG Yu², SHU Chang², YU Jing-jing², TAO Ran², YANG Hui-yuan^{2 Δ} , DOU Le^{2 Δ}

(1 Wuhan Jinyintan Hospital, Wuhan, Hubei, 430023, China; 2 Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430030, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the diagnostic value of mir-599, SMR combined with Hsp90 α in early primary liver cancer.

Methods: 76 patients with PHC admitted to our hospital from June 2020 to June 2022 were collected as PHC group, 82 patients with chronic hepatitis B as CHB group, and 45 healthy people were selected as HC group. The expression of mir-599 was detected by fluorescence quantitative PCR, the level of SMR was detected by ELISA, and the Hsp90 α in serum was detected by chemiluminescence. The expression levels of serum mir-599, SMR and Hsp90 α in the three groups were compared and analyzed. The correlation between serum mir-599, SMR and Hsp90 α in patients with liver cancer and tumor Clinicopathology was analyzed. The diagnostic efficacy of serum mir-599, SMR and Hsp90 α combined with Hsp90 α in primary liver cancer and early primary liver cancer was evaluated by ROC curve.

Results: The expression of mir-599 in PHC group and CHB group was significantly lower than that in the control group, and the levels of SMR and Hsp90 α were significantly higher than that in the control group. There was significant difference in various indicators between PHC group and CHB group ($P<0.05$). The expression of mir-599 and SMR in PHC group was correlated with child Pugh grade, portal vein tumor thrombus, lymph node metastasis and CNLC stage ($P<0.05$); In PHC group, serum Hsp90 α expression was correlated with child Pugh grade, tumor number, tumor diameter, portal vein tumor thrombus, lymph node metastasis and CNLC stage ($P<0.05$). Taking non liver cancer group (hc+ch patients) as the control group and PHC patients as the case group, ROC curve analysis was carried out. The AUC of mir-599, SMR and Hsp90 α were 0.728, 0.782, 0.765 and 0.867 respectively. Taking non liver cancer group (hc+ch patients) as the control group and PHC patients with BCLC stage a as the case group, ROC curve analysis was carried out. The AUC of mir-599, SMR and Hsp90 α alone and in combination for the diagnosis of early primary liver cancer was 0.728, 0.782, 0.706 and 0.856. **Conclu-**

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81600503);湖北陈孝平科技发展基金项目(CXPJH11900002-011);

同济医院院内课题项目(2020HGRY002)

作者简介:胡琳(1979-),女,本科,主管技师,研究方向:临床检验方向,电话:027-82200328, E-mail: 99170380@qq.com

Δ 通讯作者:杨蕙源(1991-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:肝脏外科, E-mail: 497956089@qq.com;

窦磊(1986-),博士研究生,副主任医师,研究方向:肝脏外科

(收稿日期:2022-05-23 接受日期:2022-06-19)

sion: Serum mir-599, SMR and Hsp90 α are differentially expressed in primary liver cancer. The detection of serum mir-599, SMR combined with Hsp90 α is of high value in the diagnosis of primary liver cancer and even early primary liver cancer.

Key words: miR-599; SMR; Hsp90 α ; Primary liver cancer; Diagnostic value

Chinese Library Classification(CLC): R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)01-103-05

前言

原发性肝癌(Primary liver cancer, PHC)是消化系统常见的恶性肿瘤,肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)最为常见,每年新发病例高达60万例^[1]。由于乙型和丙型肝炎感染的高发率,HCC在亚洲也变得尤为普遍。由于HCC起病隐匿,潜伏期长,患者确诊时多为中晚期,预后较差。目前HCC的治疗主要依靠手术切除、肝移植、局部消融、化疗栓塞和分子靶向治疗,但这些策略效果并不理想,死亡率仍然很高^[2]。因此寻找早期诊断HCC的分子指标成为国内外医学界学者研究的重点。成人血液中热休克蛋白90 α (Heat shock protein 90 α , Hsp90 α)是人体细胞中关键细胞信号网络的重要分子伴侣和主要调节蛋白,其可做作为肝癌的癌胚抗原和诊断标志物^[3]。miR-599是一种调控基因表达的非编码小RNA,研究发现,miR-599在肝癌、胃癌、宫颈癌及膀胱癌等多种肿瘤中表达水平异常。其中miR-599被证明在HCC细胞系和组织中的表达显著下调。同时,下调可能针对MYC,从而影响调节增殖、迁移和侵袭^[4]。可溶性甘露糖受体(Soluble mannose receptor, sMR)作为模式识别受体介导激活M2样巨噬细胞的吞噬和自噬作用,促使其转变为产生M1细胞因子的抗肿瘤M1样表型参与HCC的发生及发展^[5]。可见miR-599、sMR均在肝细胞癌的发生发展中起重要作用,但血清miR-599、sMR单独或联合Hsp90 α 诊断早期原发性肝癌的研究却鲜有报道。

本实验以2020年6月至2022年5月于我院收治的早期原发性肝癌患者69例为观察对象,旨在分析血清miR-599、sMR联合Hsp90 α 检测对早期原发性肝癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2020年6月至2022年6月于我院收治的PHC患者76例为PHC组,纳入标准:①所有患者经病理检查确诊为HCC,所有肝癌患者均符合《原发性肝癌诊疗规范(2019版)》^[6]标准;②患者初次就诊,且既往无相关放化疗治疗;③患者及家属知情并签署知情同意书。

慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者82例为CHB组,慢性乙型肝炎患者诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》^[7]标准。同期选择于我院查体的健康人群45例为HC组,门诊检查:①无肝胆疾病;②无心、肝、肾等重要器官存在严重功能障碍;③无恶性肿瘤及自身免疫性疾病;④知情并签署知情同意书。

研究对象排除标准:①研究对象心、肝、肾等重要器官存在严重功能紊乱;②患者合并血液系统疾病或自身免疫系统疾病;③严重精神性疾病;④患者拒绝本次实验或因其他原因终止本次实验。

PHC组共76例,男40例,女36例,平均年龄为(52.36 $\pm$ 6.79)岁,平均BMI值为(22.54 $\pm$ 2.08)kg/m²。CHB组共82例,男46例,女36例,平均年龄为(51.86 $\pm$ 7.29)岁,平均BMI值为(21.87 $\pm$ 2.27)kg/m²。HC组共45例,男26例,女19例,平均年龄为(51.76 $\pm$ 7.57)岁,平均BMI值为(22.17 $\pm$ 2.36)kg/m²。各组受检者在年龄性别及BMI值等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。本实验经医院伦理会同意。见表1。

表1 各组患者一般资料分析($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Analysis of general data of patients in each group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Age (year)	Sex (case)		BMI (Kg/m ²)
			Male	Female	
PHC	76	52.36 $\pm$ 6.79	40	36	22.54 $\pm$ 2.08
CHB	82	51.86 $\pm$ 7.29	46	36	21.87 $\pm$ 2.27
HC	45	51.76 $\pm$ 7.57	26	19	22.17 $\pm$ 2.36
F/ χ^2		0.352		0.257	0.152
P		0.727		0.085	0.887

1.2 方法

(1)PHC组患者术前空腹采集肘静脉血2 mL,CHB组和HC组空腹采集肘静脉血2 mL,于室温静置20 min,以3000 r/min的转速离心10 min,小心分离血清,放入-70℃环境冷藏备用。

(2)miR-599表达量检测:采用荧光定量PCR检测miR-599表达量:反应体系:4.5 μ L的ddH₂O,1.5 μ L的逆转录

缓冲液,1 μ L的逆转录酶,0.2 μ L的dNTPs,3 μ L的特异性引物,3 μ L的总RNA,反应条件:45 min 16℃,30 min 42℃,5 min 90℃。生成cDNA为模板,进行定量PCR检测,反应体系20 μ L,反应条件:10 min 95℃预变性,之后40个循环反应:10 s 95℃,45 s 60℃,15 s 72℃,检测miR-599表达量。

(3)sMR、Hsp90 α 水平检测:运用检测试剂盒采用ELISA法定量测定

1.3 统计学方法

本研究数据均采用 SPSS20.0 软件包进行统计学数据分析,计量资料比较采用($\bar{x} \pm s$)表示,sMR 及 Hsp90 α 表达量呈偏态分布或方差不齐时,则用中位数法表示,组间比较采用 t 检验;计数资料均采用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 ROC 曲线分析 miR-599、sMR 及 Hsp90 α 对 PHC 及早期 PHC 的诊断效能。统计所得结果以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者 miR-599、sMR 及 Hsp90 α 表达量比较

PHC 组和 CHB 组患者 miR-599 表达量明显低于对照组,sMR 和 Hsp90 α 水平显著高于对照,PHC 组和 CHB 组各项指标差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组患者 miR-599、sMR 及 Hsp90 α 表达量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 miR-599, sMR and Hsp90 of patients in each group α Expression volume Expression volume comparison($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	miR-599	sMR(pg/mL)	Hsp90 α (ng/mL)
PHC	76	0.79 $\pm$ 0.26 ^{ab}	176.48(125.48, 265.54) ^{ab}	206.37(8.65, 586.64) ^{ab}
CHB	82	0.87 $\pm$ 0.21 ^a	76.24(46.37, 112.69) ^a	12.65(1.57, 178.35) ^a
HC	45	1.01 $\pm$ 0.02	28.65(17.65, 35.64)	6.64 (1.25, 68.54)

Note: compared with HC group, ^a $P < 0.05$; Compared with CHB group, ^b $P < 0.05$.

2.2 肝癌患者血清 miR-599、sMR 及 Hsp90 α 与肿瘤临床病理相关性

PHC 组患者血清 miR-599 和 sMR 表达量与 Child-Pugh 分级、门静脉癌栓、淋巴结转移及 CNLC 分期具有相关性

($P < 0.05$);PHC 组患者血清 Hsp90 α 表达量与 Child-Pugh 分级、肿瘤个数、肿瘤直径、门静脉癌栓、淋巴结转移及 CNLC 分期存在一定关系($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 肝癌患者血清 miR-599、sMR 联合 Hsp90 α 与肿瘤临床病理相关性

Table 3 Serum miR-599, sMR and Hsp90 in patients with liver cancer α Correlation with tumor clinicopathology

index	n	miR-599	P	sMR(pg/mL)	P	Hsp90 α (ng/mL)	P
A	55	0.81 $\pm$ 0.12	<0.01	116.25(98.31, 178.28)	<0.01	169.54 (5.67, 456.852)	<0.01
Child-Pugh	B	0.76 $\pm$ 0.11		182.35(136.24, 214.65)		263.58(87.65, 516.34)	
	C	0.70 $\pm$ 0.10		224.24(145.97, 316.74)		293.65 (26.54, 605.67)	
Number of tumors	Single	0.76 $\pm$ 0.24	0.412	165.34(114.67, 284.35)	0.056	156.85 (6.84, 526.63)	<0.01
	Multiple	0.78 $\pm$ 0.18		178.69(109.62, 310.73)		276.48(41.65, 596.84)	
Tumor diameter	<5 cm	0.81 $\pm$ 0.16	0.062	159.65(113.67, 276.39)	0.068	16.64(4.65, 198.37)	<0.01
	$\geq$ 5 cm	0.71 $\pm$ 0.14		169.43(126.65, 273.76)		243.65 (46.38, 576.48)	
Portal vein tumor thrombus	No	0.81 $\pm$ 0.16	<0.05	127.52(108.65, 186.34)	<0.01	78.65(13.28, 489.21)	<0.01
	Yes	0.69 $\pm$ 0.13		214.49(156.71, 324.43)		216.57 (106.85, 518.65)	
Distant metastasis	No	0.85 $\pm$ 0.15	<0.01	124.87(108.65, 179.52)	<0.01	49.64 (19.83, 486.57)	<0.01
	Yes	0.68 $\pm$ 0.14		224.68(168.68, 3187.47)		286.54 (78.64, 482.19)	
CNLC	I	0.84 $\pm$ 0.11	<0.01	136.54(113.17, 186.75)	<0.01	69.57(17.65, 526.94)	<0.01
	II, III	0.67 $\pm$ 0.16		246.354(186.34, 315.24)		268.64(26.54, 476.35)	

2.3 血清 miR-599、sMR 联合 Hsp90 α 对原发性肝癌的诊断效能分析

以非肝癌组(HC+CH 患者)为对照组,PHC 患者为病例组,进行 ROC 曲线分析,miR-599 诊断 PHC 的 AUC 为 0.728,敏感度为 78.39%,特异度为 79.66%;sMR 诊断 PHC 的 AUC 为 0.782,敏感度为 77.62%,特异度为 82.36%;Hsp90 α 诊断 PHC 的 AUC 为 0.765,敏感度为 76.58%,特异度为 80.84%;两者联合诊断 PHC 的 AUC 为 0.8467,敏感度为 834.85%,特异度为 83.52%。见表 4。

2.4 血清 miR-599、sMR 联合 Hsp90 α 对早期原发性肝癌的诊断效能分析

以非肝癌组(HC+CH 患者)为对照组,PHC 患者 BCLC 分期 A 级为病例组,进行 ROC 曲线分析,miR-599 诊断早期原发性肝癌的 AUC 为 0.728,敏感度为 78.39%,特异度为 79.66%;sMR 诊断早期原发性肝癌的 AUC 为 0.782,敏感度为 77.62%,特异度为 82.36%;Hsp90 α 诊断早期原发性肝癌的 AUC 为 0.706,敏感度为 10.69%,特异度为 68.65%;两者联合诊断早期原发性肝癌的 AUC 为 0.856,敏感度为 83.56%,特异度为

表 4 血清 miR-599、sMR 联合 Hsp90 α 对原发性肝癌的诊断效能Table 4 Serum miR-599, sMR and Hsp90 α Diagnostic efficacy for primary liver cancer

Indicator	AUC	95%CI	Sensitivity	Specificity
miR-599	0.728	0.709-0.827	78.39%	79.66%
sMR	0.782	0.691-0.868	77.62%	82.36%
Hsp90 α	0.765	0.689-0.857	76.58%	80.84%
Union	0.867	0.7583-0.981	84.85%	83.52%

表 5 血清 miR-599、sMR 联合 Hsp90 α 对早期原发性肝癌的诊断效能Table 5 Serum miR-599, sMR and Hsp90 α Diagnostic efficacy for early primary liver cancer

Indicator	AUC	95%CI	Sensitivity	Specificity
miR-599	0.687	0.626-0.805	70.59%	64.86%
sMR	0.717	0.524-0.803	72.68%	65.41%
Hsp90 α	0.706	0.612-0.805	70.69%	68.65%
Union	0.856	0.723-0.946	83.56%	79.54%

79.54%。见表 4。

3 讨论

作为全球第二大癌症相关死亡原因和中国第三大致命癌症,肝癌对人类健康构成严重威胁^[8]。原发性肝癌的主要病理形式包括肝细胞癌(HCC)、肝内胆管癌和混合型,其中以 HCC 最为常见^[9]。HCC 肿瘤具有高度的异质性,因此,这种形式的癌症与预后不良和临床治疗效率低下有关,5 年生存率仅为 3%-5%^[10]。目前,治疗早期 HCC (<3 cm) 的根治性方法包括肝切除术、肝移植术和射频消融术^[11]。晚期 HCC 的根治性治疗方法仍然有限。HCC 患者早期症状不明显,多数患者已处于中晚期,耽误患者最佳治疗时间有关。因此,早发现、早治疗对有效治疗患者、改善患者生活质量及延长患者生命周期方面具有重要意义。

miR-599 可以通过抑制靶基因 RAB27B^[12]调控胶质瘤的进展。此外,miR-599 可通过靶向 EIF5A2 在胃癌中抑制细胞转移和上皮间质转化^[13]。在乳腺癌中,miR-599 可以通过靶向 BRD4 来抑制细胞转移特性^[14]。宫颈癌组织和细胞中 miR-599 的表达显著下调。miR-599 表达与宫颈癌淋巴结转移和 FIGO 分期相关。miR-599 表达是宫颈癌患者总生存期的独立预后因素。在功能上,miR-599 的过表达抑制了宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭,而 miR-599 的下调则具有相反的作用。miR-599 在膀胱癌中显著下调,miR-599 过表达通过调节增殖、迁移、侵袭和凋亡来阻止膀胱癌细胞的恶性生物学特征。在膀胱癌中 TOP2A 被证明是 miR-599 的下游靶点,可以增强膀胱癌细胞的肿瘤表型特征。实验结果还表明 miR-599 逆转了 TOP2A 诱导的致癌作用。同样在 HCC 中 miR-599 可以通过靶向 MYC 来抑制肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[15-17]。本研究发现 PHC 组和 CHB 组患者 miR-599 表达量明显低于对照组,且 PHC 组和 CHB 组 miR-599 表达量差异具有统计学意义($P<0.05$)。PHC 组患者血清 miR-599 表达量与 Child-Pugh 分级、门静脉癌栓、淋巴结转移及 CNLC 分期具有相关性($P<0.05$);可见 miR-599 在原发性肝癌中对肿瘤具有抑制作用。miR-599 参与原发性肝癌的

发生发展,可作为原发性肝癌新的诊断标志物或治疗靶点。

sMR 在 M2 巨噬细胞激活和变质中起着直接的功能作用。研究发现 sMR 结合巨噬细胞上的 CD45 并抑制其磷酸酶活性,导致体外和体内 Src/Akt/NF- κ B 介导的细胞重新编码为促炎抗肿瘤 M1 表型^[18],吞噬癌细胞并增加 CD8 细胞毒性 T 细胞浸润和功能,通过增加体外和体内癌细胞的吞噬作用来改善先天抗肿瘤免疫可见 sMR 水平升高会增加血清促炎细胞因子,激活组织巨噬细胞,并促进激活 M2 巨噬细胞的吞噬作用和自噬,进一步转变为促炎抗肿瘤 M1 表型^[19]。PHC 组和 CHB 组患者 sMR 水平显著高于对照,PHC 组和 CHB 组 sMR 水平差异具有统计学意义($P<0.05$)。PHC 组患者血清 sMR 表达量与 Child-Pugh 分级、门静脉癌栓、淋巴结转移及 CNLC 分期具有相关性($P<0.05$);可见在原发性肝癌中 sMR 是促炎性巨噬细胞活化的调节因子,它可能成为炎症反应及原发性肝癌的治疗靶点。

Hsp90 是一种保守且细胞生命活动必要的分子伴侣,可以转移到细胞表面并被癌细胞分泌到细胞外空间中^[20-22]。此外,据报道癌症患者分泌的 Hsp90 α 水平显著增加^[23-25],并与肿瘤恶性程度和转移能力呈正相关^[26,27],可见外周血 Hsp90 α 可作为多种癌症的潜在诊断生物标志物。Hsp90 α 的靶向基因包括转录因子(p53、PPAR 或 Stat2/3)、激酶(AKT、Src、MAPK、CDK 或 MET)或突变癌蛋白(p53、EGFR 或 BRAF),广泛参与癌细胞的生物活动^[28,29]。据报道,细胞外 Hsp90 α 通过稳定 MMP2 促进肿瘤进展,启动上皮间质转化(EMT),通过 LRP1 促进 ERK 诱导的细胞运动,激活 NF- κ B 信号通路,有助于癌细胞生长和化疗耐药性,并抑制程序性细胞死亡^[30]。PHC 组和 CHB 组患者 Hsp90 α 水平显著高于对照,PHC 组和 CHB 组 Hsp90 α 水平差异具有统计学意义($P<0.05$)。PHC 组患者血清 Hsp90 α 表达量与 Child-Pugh 分级、肿瘤个数、肿瘤直径、门静脉癌栓、淋巴结转移及 CNLC 分期存在一定关系($P<0.05$)。血浆 Hsp90 α 作为原发性肝癌生物标志物,与患者临床指标具有相关。

为进一步分析以非肝癌组 (HC+CH 患者) 为对照组,PHC 患者为病例组,进行 ROC 曲线分析,miR-599、sMR 及 Hsp90 α 单独及联合检测诊断 PHC 的 AUC 分别为 0.728、0.782、0.765 和 0.867。以非肝癌组 (HC+CH 患者) 为对照组,PHC 患者 BCLC 分期 A 级为病例组,进行 ROC 曲线分析,miR-599、sMR 及 Hsp90 α 单独及联合检测诊断早期原发性肝癌的 AUC 为 0.728、0.782、0.706 及 0.856。提示,miR-599、sMR 及 Hsp90 α 联合检测对诊断早期原发性肝癌有较好的预测价值,有助于医师早期诊断早期原发性肝癌并采取相应措施,对有效治疗患者有极其重要的意义。血清 miR-599、sMR 及 Hsp90 α 在原发性肝癌中差异表达,血清 miR-599、sMR 联合 Hsp90 α 检测诊断原发性肝癌甚至早期原发性肝癌具有较高的价值。

综上所述,血清 miR-599、sMR 及 Hsp90 α 在原发性肝癌中呈差异表达,血清 miR-599、sMR 联合 Hsp90 α 检测诊断原发性肝癌甚至早期原发性肝癌具有较高的价值,可在临床中广泛应用。

参考文献(References)

- [1] 陈华蕾,李威.原发性肝癌治疗中索拉非尼耐药发生机制的研究进展[J].肿瘤,2021,41(6):9
- [2] Liu S, Deng R, Zhou B, et al. Association of Serum Hepatitis B Virus RNA With Hepatocellular Carcinoma Risk in Chronic Hepatitis B Patients Under Nucleos(t)ide Analogues Therapy[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2022, 266(5): 881-890
- [3] Condelli V, Crispo F, Pietrafesa M, et al. HSP90 Molecular Chaperones, Metabolic Rewiring, and Epigenetics: Impact on Tumor Progression and Perspective for Anticancer Therapy[J]. Cells, 2019, 8(6): 532
- [4] J Tian, X Hu, W Gao, et al. Identification a novel tumor-suppressive hsa-miR-599 regulates cells proliferation, migration and invasion by targeting oncogenic MYC in hepatocellular carcinoma[J]. Am J transl Res, 2016, 8(6): 2575-2584
- [5] Embgenbroich M, Zande H, Hussaarts L, et al. Soluble mannose receptor induces proinflammatory macrophage activation and metaflammation [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2021, 118(31): e2103304118
- [6] 《原发性肝癌诊疗规范(年版)》编写专家委员会.原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J].2020
- [7] 王贵强,王福生,成军,等.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,19(05):1-18
- [8] Papatheodoridi M, Tampaki M, Lok A S, et al. Risk of HBV reactivation during therapies for HCC: A systematic review [J]. Hepatology, 2022, 75(5): 1257-1274
- [9] Fei G A, Kai Q A, By A, et al. Hybrid network with difference degree and attention mechanism combined with radiomics (H-DARnet) for MVI prediction in HCC - ScienceDirect [J]. Magnetic Resonance Imaging, 2021, 83: 27-40
- [10] Ivanics T, Salinas-Miranda E, Abreu P, et al. A Pre-TACE Radiomics Model to Predict HCC Progression and Recurrence in Liver Transplantation. A Pilot Study on a Novel Biomarker [J]. Transplantation, 2021, 105(11): 2435-2444
- [11] 柳宗翰,冯锦凯,柴宗涛,等.射频消融在肝细胞癌合并门静脉癌栓治疗中应用进展[J].中国实用外科杂志,2021,41(07):825-827
- [12] Y Jiang, X Wang, J Zhang, et al. MicroRNA-599 suppresses glioma progression by targeting RAB27B [J]. Oncol Lett, 2018, 16(1): 1243-1252
- [13] X Wang, Y Jin, H Zhang, et al. MicroRNA-599 inhibits metastasis and epithelial-mesenchymal transition via targeting EIF5A2 in gastric cancer Biomed[J]. Pharmacother, 2018, 97: 473-480
- [14] Y Wang, Y Sui, Q Zhu, et al. Hsa-miR-599 suppresses the migration and invasion by targeting BRD4 in breast cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 14(3): 3455-3462
- [15] J Tian, X Hu, W Gao, et al. Identification a novel tumor-suppressive hsa-miR-599 regulates cells proliferation, migration and invasion by targeting oncogenic MYC in hepatocellular carcinomaAm[J]. J Transl Res, 2016, 8(6): 2575-2584
- [16] 吴岑,郑志雄,黄志扬,等.微小 RNA-599 在膀胱癌组织的表达及其临床意义[J].中华实验外科杂志,2020,37(2):3
- [17] 王奕,韩涛,张志强,等.血清微小核糖核酸-599 与肝细胞肝癌 TACE 治疗预后的相关性[J].介入放射学杂志,2021,(012):030
- [18] 化维,朱媛媛,范璐璐,等.内质网应激肝癌细胞通过外泌体-Toll 样受体 4 信号途径促进巨噬细胞 M2 极化 [J].中国药理学通报,2021,37(7):8
- [19] 黄程荣,李太平,汪静,等.血清可溶性甘露糖受体在肝癌患者中的表达及其临床意义 [J].安徽医科大学学报,2021,56(7):1127-1131
- [20] Reyes A, PA González, Kalergis A M, et al. Is there a role for HSF1 in viral infections?[J]. FEBS Open Bio, 2022, 12(6): 1112-1124
- [21] 杨利利,胡强夫,闵娜,等.右美托咪定对宫颈癌细胞 HSP90/ERK 通路及顺铂敏感性的影响[J].实用医学杂志,2022,38(16):5
- [22] Qin F, Wang Y, Jiang X, et al. Design, synthesis and molecular mechanisms of novel dual inhibitors of heat shock protein 90/phosphoinositide 3-kinase alpha (Hsp90/PI3K α) against cutaneous melanoma [J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2019, 34(1): 909-926
- [23] 李洋,林家茂,许晓群.食管鳞状细胞癌 118 例肿瘤标志物 HSP90 α 联合 Cyfra21-1 和 CEA 检测临床意义 [J].中华肿瘤防治杂志,2020,27(3):7
- [24] 董晓玉,钟涛,叶元滋,等.血清 HSP90 α 和癌组织基因 HSP90AA1 在肺癌中的高表达及预后价值[J].安徽医科大学学报,2022,(007):057
- [25] 陈莉萍,曹婷,李素芬,等.Hsp90 α 及 SCC 在宫颈癌早期诊断及预后监测中的价值[J].西部医学,2020,32(1):5
- [26] Snigireva AV, Vrublevskaya VV, Skarga YY, et al. Cell surface heparan sulfate proteoglycans are involved in the extracellular Hsp90-stimulated migration and invasion of cancer cells [J].Cell Stress Chaperones, 2019, 24(2): 309-322
- [27] 寇雪梅,冯向东,陈怡,等.MMP-13 及 HSP-90 在肝癌组织中的表达及临床病理价值[J].中国细胞生物学学报,2020,42(10):9
- [28] 李洋,林家茂,许晓群.食管鳞状细胞癌 118 例肿瘤标志物 HSP90 α 联合 Cyfra21-1 和 CEA 检测临床意义 [J].中华肿瘤防治杂志,2020,27(3):202-208
- [29] 许露,郭嘉,吴海波,等.血浆热休克蛋白 90 α 联合临床特征对非小细胞肺癌 EGFR 突变的预测价值 [J].安徽医科大学学报,2020,55(8):1280-1283
- [30] Fu Y, Xu X, Huang D, et al. Plasma Heat Shock Protein 90 α as a Biomarker for the Diagnosis of Liver Cancer: An Official, Large-scale, and Multicenter Clinical Trial [J]. EbioMedicine, 2017, 24: 56-63