

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.017

血清 miR-202、miR-34a 表达与原发性肝癌患者 TACE 术后发生医院感染的临床研究*

张嘉诚¹ 王金文² 杜鹏¹ 蒋富强¹ 解鹏¹ 张哲¹ 杨剑¹ 马军朋¹

(1 中国人民解放军总医院第六医学中心放射诊断科介入组 北京 100048; 2 中国中医科学院西苑医院老年科 北京 100048)

摘要 目的: 分析血清微小核糖核酸(miR)-202、miR-34a 表达与原发性肝癌(PLC)患者行肝动脉灌注化疗栓塞术(TACE)术后发生医院感染的关系。**方法:** 选取接受 TACE 术的 975 例 PLC 患者,按照 TACE 术后是否发生医院感染分为感染组(n=80)、未感染组(n=895),对比两组患者血清 miR-202、miR-34a 相对表达量及临床资料,多因素 Logistic 回归模型分析影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析预测价值。**结果:** 年龄 ≥ 60 岁、合并糖尿病、合并腹水、介入操作时间 ≥ 120 min、未预防性使用抗菌药物是影响 PLC 患者 TACE 术后医院感染的危险因素($P < 0.05$),血清 miR-202、miR-34a 相对表达量上升是保护因素($P < 0.05$)。血清 miR-202、miR-34a 二者联合预测 PLC 患者 TACE 术后医院感染高于单一预测。**结论:** PLC 患者 TACE 术后医院感染患者血清 miR-202、miR-34a 呈低表达,且二者联合可有效预测 TACE 术后医院感染的发生。

关键词: 原发性肝癌;miR-202;miR-34a;肝动脉灌注化疗栓塞术;医院感染

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2024)22-4262-03

Clinical Study on the Expression of Serum miR-202 and miR-34a and Nosocomial Infection in Patients with Primary Liver Cancer after TACE*

ZHANG Jia-cheng¹, WANG Jin-wen², DU Peng¹, JIANG Fu-qiang¹, XIE Peng¹, ZHANG Zhe¹, YANG Jian¹, MA Jun-peng¹

(1 Interventional Group of Radiology Diagnosis Department, The Sixth Medical Center of the General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Beijing, 100048, China; 2 Department of Geriatrics, Xiyuan Hospital of the Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 100048, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the relationship between serum microRNA (miR) -202, miR-34a expression and nosocomial infection in patients with primary liver cancer (PLC) after transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods:** 975 patients with PLC who underwent TACE were selected. Patients were divided into infection group (n=80) and uninfected group (n=895) according to whether nosocomial infection occurred after TACE, the relative expression levels of serum miR-202 and miR-34a and clinical data were compared between two groups, the influencing factors were analyzed by multivariate Logistic regression model, the value of were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The age ≥ 60 years old, diabetes mellitus, ascites, interventional operation time ≥ 120 min, and non-prophylactic use of antibiotics were risk factors for nosocomial infection in patients with PLC after TACE ($P < 0.05$), the increase in the relative expression of serum miR-202 and miR-34a were protective factor ($P < 0.05$). The combined prediction of serum miR-202 and miR-34a for postoperative nosocomial infection in PLC patients with TACE was higher than that of single prediction. **Conclusion:** The expression of serum miR-202 and miR-34a in patients with PLC after TACE are low, and their combination can effectively predict the occurrence of nosocomial infection after TACE.

Key words: Primary liver cancer; miR-202; miR-34a; Transcatheter arterial chemoembolization; Nosocomial infection

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

Article ID: 1673-6273(2024)22-4262-03

前言

针对中晚期原发性肝癌(PLC)患者,往往需要肝动脉灌注化疗栓塞术(TACE)治疗。但 TACE 术后医院感染发生率较高,而临床关于关于术后医院感染的影响因素及预测标志物研究较少^[1]。miR-202、miR-34a 是 miRNA 家族成员,前者可通过靶向己糖激酶 2(HK2)及下调 B 细胞淋巴瘤-2(BCL2)表达在

肝细胞癌中发挥抑癌作用^[2],后者可调控肝细胞生长因子受体 c(c-Met)表达从而抑制肝癌细胞侵袭性生长^[3]。国内一项研究报告^[4],miR-34a 水平变化与重症颅脑损伤患者病情程度与继发肺部感染有关。但目前国内外鲜有研究探讨 miR-202、miR-34a 与 PLC 患者 TACE 术后医院感染的关系。本研究就此展开探讨,旨在为患者术后管理提供参考。

* 基金项目:北京市科学技术委员会"首都临床特色应用研究"项目(Z171100000417049)

作者简介:张嘉诚(1984-),男,硕士,副主任医师,研究方向:良恶性肿瘤的综合介入治疗,E-mail:lbjdyx2024@163.com

(收稿日期:2024-06-05 接受日期:2024-07-09)

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 2 月至 2023 年 8 月于本院接受 TACE 术的 975 例 PLC 患者, 纳入标准: (1) 符合 PLC 诊断标准^[5], 首次 TACE; (2) 预计生存期超过 3 个月; (3) 术前未接受放化疗、免疫治疗等。排除标准: (1) 既往有胃肠道、胆道手术史; (2) 术前已合并社区感染或医院感染; (3) 门静脉主干完全由癌栓阻塞; (4) 术前合并心、肺、肾等器官功能衰竭; (5) 合并其他感染性疾病或其他恶性肿瘤; (6) 伴有免疫功能障碍疾病或凝血功能障碍。将发生术后医院感染的患者纳入感染组, 未发生术后医院感染的患者纳入未感染组^[6]。

1.2 方法

采集患者空腹静脉血 5 mL, Trizol 试剂提取血清中 RNA, 紫外分光光度计测定总 RNA 浓度与纯度, 反转录试剂盒将总 RNA 逆转录为 cDNA, PCR 扩增仪中扩增, 反应总体系为 20 μ L, 用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算血清 miR-202、miR-34a 相对表达量。

1.3 临床资料

收集患者性别、年龄、肿瘤分型、肿瘤直径、肿瘤分期、合并

症(高血压、糖尿病、冠心病)、是否合并腹水、术中出血量、住院时间、是否预防性使用抗菌药物、介入操作时间、是否合并低蛋白血症等资料。

1.4 统计学方法

采用 SPSS25.0 软件, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 用独立样本 t 检验; 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验; 多因素 Logistic 模型分析影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线分析预测价值; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

975 例 PLC 患者 TACE 术后共出现 80 例医院感染, 发生率为 8.21%(80/975)。将 80 例发生医院感染的患者纳入感染组, 其余患者纳入未感染组。

感染组年龄 ≥ 60 岁、合并糖尿病、腹水、未预防性使用抗菌药物、介入操作时间 ≥ 120 min 比例均高于未感染组, 血清 miR-202、miR-34a 相对表达量低于未感染组($P < 0.05$)。两组其余一般资料对比未见差异($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 临床资料[n(%)]
Table 1 Clinical data [n(%)]

Material	Infection group (n=80)	Uninfected group (n=895)	χ^2/Z	<i>P</i>
Gender(Male/Female)	50/30	552/343	0.021	0.884
Age (<60 years/ ≥ 60 years)	26/54	424/474	6.414	0.011
Tumor typing(Nodular type/Mass type)	60/20	647/248	0.271	0.603
Tumor diameter(<5 cm/5~8 cm)	18/62	223/672	0.230	0.631
Tumor staging(II /III/IV)	25/30/25	283/494/218	0.794	0.427
Complicated with hypertension(Yes/No)	26/54	305/590	0.082	0.775
Complicated with diabetes(Yes/No)	17/63	90/805	7.806	0.005
Complicated with coronary heart disease(Yes/No)	8/72	83/812	0.046	0.831
Ascites(Yes/No)	52/28	358/537	18.609	0.000
Length of stay(<4 weeks/ ≥ 4 weeks)	42/38	448/447	0.176	0.675
Preventive use of antibacterial drugs(Yes/No)	39/41	563/332	6.060	0.014
Interventional operation time(<120 min/ ≥ 120 min)	24/56	512/383	22.157	0.000
Hypoproteinemia(Yes/No)	41/39	442/453	0.102	0.749
Child-Pugh(A/B)	25/55	277/618	0.625	0.402
miR-202	0.31 \pm 0.11	0.63 \pm 0.27	10.474	0.000
miR-34a	0.57 \pm 0.22	0.81 \pm 0.31	6.898	0.000

2.2 多因素 Logistic 回归分析

以 PLC 患者 TACE 术后是否发生医院感染(发生/未发生=1/0) 为因变量, 表 1 有差异项目为自变量, 赋值如下: miR-202、miR-34a 连续变量, 原值输入; 年龄(<60 岁=0, ≥ 60 岁=1)、合并糖尿病(否=0, 是=1)、腹水(否=0, 是=1)、使用抗菌药物(是=0, 否=1)、介入操作时间(<120 分=0, ≥ 120 分

=1)。多因素 Logistic 回归显示, 年龄 ≥ 60 岁 [OR (95%CI): 1.845 (1.135-2.999)]、合并糖尿病 [OR (95% CI): 2.414 (1.354-4.303)]、合并腹水 [OR (95%CI): 2.786 (1.726-4.495)]、未预防性使用抗菌药物 [OR (95%CI): 1.783 (1.127-2.821)]、介入操作时间 ≥ 120 min [OR (95%CI): 3.119 (1.899-5.123)] 是影响 PLC 患者 TACE 术后医院感染的危险因素 ($P < 0.05$), 血清

miR-202 [OR (95% CI):0.002 (0.000-0.007)],miR-34a [OR (95% CI):0.032 (0.011-0.093)] 相对表达量上升是保护因素 ($P < 0.05$)。

2.3 预测价值

以 PLC 患者 TACE 术后是否发生医院感染(发生 / 未发生 =1/0)为状态变量,将 miR-202、miR-34a 作为检验变量,绘制 ROC 曲线发现,血清 miR-202、miR-34a 及二者联合预测 PLC 患者 TACE 术后医院感染的曲线下面积(AUC)(95%CI)分别为 0.852 (0.825-0.879)、0.737 (0.686-0.787)、0.909 (0.885-0.933)。见图 1。

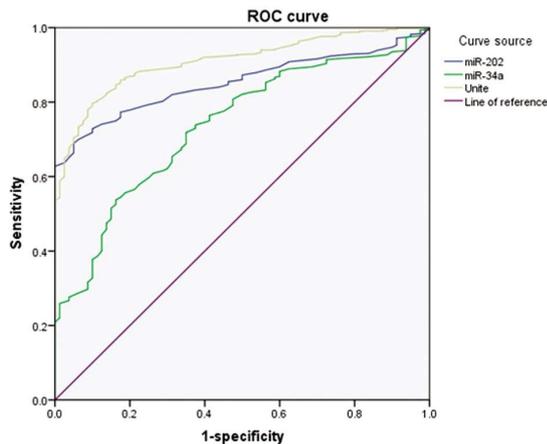


图 1 ROC 曲线图

Fig.1 ROC curve

3 讨论

TACE 术属于侵入性操作,且使用化疗药物会进一步降低患者机体免疫力,致使术后医院感染发生风险增加^[7]。本研究调查显示,975 例 PLC 术后医院感染发生率为 8.21%(80/975),表明 PLC 患者 TACE 术后医院感染发生率处于较高水平。血清学检查近年来已成为 PLCTACE 术后管理的重要方式,虽具有一定诊断效能,但存在灵敏度低、准确度低等不足^[8]。

MiR-34a 参与细胞凋亡、增殖、分化、上皮-间充质转化等过程中,在 PLC 等恶性肿瘤中发挥潜在的抑癌作用^[9]。国内已有研究证实^[10],miR-34a 能通过调控磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B(PI3K/AKT)信号通路,影响炎症因子释放。

还有研究报道^[11],PLC 血清 miR-202 表达下调,且介入治疗后患者血清 miR-202 表达上升。本研究利发现感染组血清 miR-202、miR-34a 相对表达量低于未感染组,且 miR-202、miR-34a 相对表达量上升是影响 PLC 患者 TACE 术后医院感染的保护因素。推测原因可能在于:(1)miR-34a 可抑制巨噬细胞炎症应答过程中 NF-κB 通过活化,降低炎症反应;同时,miR-34a 可靶向作用于 Notch1,进而负性调控炎症应答,减少感染发生^[12];(2)miR-202 可促进 B 细胞存活、成熟,提高机体免疫功能,进而预防感染性疾病的发生。

进一步绘制 ROC 曲线发现,血清 miR-202、miR-34a 及二者联合预测 PLC 患者 TACE 术后医院感染的 AUC(95%CI)分

别为 0.852(0.825-0.879)、0.737(0.686-0.787)、0.909(0.885-0.933),提示临床应密切监测 miR-202、miR-34a 的动态变化,以早期识别医院感染的高危人群,预防 TACE 术后医院感染的发生。

此外,多因素 logistic 回归发现,年龄 ≥60 岁、合并糖尿病、合并腹水、未预防性使用抗菌药物、介入操作时间 ≥120 min 是影响 PLC 患者 TACE 术后医院感染的危险因素,推测原因可能在于:老年患者机体免疫力逐渐衰退,故成为医院感染易感的高危人群;机体长期处于高血糖与胰岛功能紊乱状况,不仅为病原菌的定植提供有利条件,且进一步降低吞噬细胞的吞噬能力;合并腹水的患者多存在腹膜炎反应,可诱导诸多炎症因子分泌与释放,从而增加医院感染发生率;未预防性使用抗菌药物会增加感染几率,无法保障 TACE 术后效果。

介入操作时间越长,伤口接触病原菌机会更大,故更易诱发医院感染。

综上所述,PLCTACE 术后医院感染患者血清 miR-202、miR-34a 呈低表达,且二者联合可有效预测医院感染的发生。

参考文献 (References)

- [1] Sun YD, Zhang H, Chen YQ, et al. Overweight with HBV infection limited the efficacy of TACE in hepatocellular carcinoma by inhibiting the upregulated HMGB1[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 1063.
- [2] Zhuang D, Liang L, Zhang H, et al. miR-202 Suppresses Hepatocellular Carcinoma Progression via Downregulating BCL2 Expression[J]. Oncol Res, 2020, 28(4): 399-408.
- [3] 蒋伟,李涛,王静静,等. MicroRNA-34a 调控 c-Met 表达对肝癌细胞的增殖及迁移和侵袭的影响 [J]. 医学研究生学报, 2020, 33(2): 139-143.
- [4] 吴智慧,吴卫江,郑洁,等. 重症颅脑损伤患者继发肺部感染病原菌及其血清 miR-34a 和 miR-126 与 miR-16 的诊断价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(12): 1828-1832.
- [5] 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]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(2): 277-292.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准 (试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- [7] 庞义红,王晶晶,崔晓静. DEB-TACE 与 cTACE 治疗中晚期原发性肝癌的肿瘤缓解率、肝功能及不良反应比较[J]. 锦州医科大学学报, 2023, 44(05): 90-94.
- [8] 张辉果,王晓利,董志巧,等. 动态监测 C-反应蛋白,降钙素原,白细胞计数和肾上腺髓质素前体对预测重症监护病房患儿医院感染的价值研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(24): 5713-5715.
- [9] Zhang Y, Ren H, Li J, et al. Elevated HMGB1 expression induced by hepatitis B virus X protein promotes epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis through. STAT3/miR-34a/NF-κB in primary liver cancer[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(2): 479-494.
- [10] 符国富,韩小东,赵永兴,等.miR-34a 靶向调控 PI3K/AKT 信号通路对牙髓炎症作用的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(24): 6056-6060.
- [11] 尹春新,赵静,元麟,等. 原发性肝癌患者血清 miR-146a、miR-202、miR-148b 的表达及意义 [J]. 河北医药, 2021, 43 (7): 1000-1003, 1008.
- [12] 姜佩. microRNA-34a 对巨噬细胞炎症应答的抑制作用及其机制研究[D]. 复旦大学, 2012.