

• 论 著 •

HBV 相关原发性肝癌患者外周血 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ 的表达及意义^{*}

李 欢, 韩素桂[△], 董宇曦

河北省唐山市人民医院检验科, 河北唐山 063001

摘 要:**目的** 分析乙型肝炎病毒(HBV)相关原发性肝癌患者外周血巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、高尔基体糖蛋白 73(GP73)、维生素 K 缺乏或拮抗诱导的异常蛋白Ⅱ(VPIKA-Ⅱ)的水平及意义。**方法** 选取 2019 年 3 月至 2020 年 4 月该院收治的 72 例 HBV 相关原发性肝癌患者纳入 HBV 相关原发性肝癌组,同时选取于该院进行健康体检的 72 例志愿者纳入健康对照组,选取 72 例无 HBV 感染原发性肝癌患者作为无 HBV 感染原发性肝癌组。采用酶联免疫吸附试验检测 MIF、VPIKA-Ⅱ、GP73 水平。**结果** HBV 相关原发性肝癌组 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ 水平明显高于无 HBV 相关原发性肝癌组和健康对照组。HBV 相关原发性肝癌组中,有淋巴结转移患者 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ 水平高于无淋巴结转移患者,Ⅲ~Ⅳ期患者 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ 水平高于Ⅰ~Ⅱ期患者,肿瘤最大径>5 cm 患者 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ 水平高于肿瘤最大径≤5 cm 患者,肿瘤数量>2 个患者 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ 水平高于肿瘤数量≤2 个患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。MIF 与 GP73 呈正相关($r=0.240, P=0.042$),MIF 与 VPIKA-Ⅱ 呈正相关($r=0.368, P=0.002$),GP73 与 VPIKA-Ⅱ 呈正相关($r=0.240, P=0.042$)。**结论** MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ 与 HBV 相关原发性肝癌患者有无淋巴结转移、TNM 分期、肿瘤最大径和肿瘤数量关系密切。

关键词:巨噬细胞移动抑制因子; 高尔基体糖蛋白 73; 维生素 K 缺乏或拮抗诱导的异常蛋白Ⅱ; 乙型肝炎病毒相关原发性肝癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.10.005 中图法分类号:R735.7

文章编号:1673-4130(2021)10-1171-05 文献标志码:A

Expression and significance of peripheral blood MIF, GP73 and VPIKA-Ⅱ in HBV-associated primary liver cancer^{*}

LI Huan, HAN Sugui[△], DONG Yuxi

Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Tangshan
City, Tangshan, Hebei 063001, China

Abstract:**Objective** To analyze the levels and significance of macrophage migration inhibitory factor (MIF), golgi glycoprotein 73 (GP73) and abnormal protein induced by vitamin K deficiency or antagonistic induced abnormal protein Ⅱ (VPIKA-Ⅱ) of peripheral blood in hepatitis B virus (HBV) associated primary liver cancer patients. **Methods** A total of 72 patients with HBV-associated primary liver cancer admitted to People's Hospital of Tangshan City from March 2019 to April 2020 were enrolled in HBV-associated primary liver cancer group. At the same time, 72 healthy volunteers who underwent physical examination were selected as control group, and 72 primary liver cancer patients without HBV-infected were selected as non-HBV-associated primary liver cancer group. The levels of MIF, VPIKA-Ⅱ and GP73 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and GP73 was detected by immunohistochemistry. **Results** The levels of MIF, GP73 and VPIKA-Ⅱ in HBV-associated primary liver cancer group were higher than those in non-HBV-associated primary liver cancer group and control group, the levels of MIF, GP73 and VPIKA-Ⅱ in patients with lymph node metastasis were higher than those without lymph node metastasis, MIF, GP73, VPIKA-Ⅱ in patients with Ⅲ—Ⅳ stage were higher than those in patients with Ⅰ—Ⅱ stage, the levels of MIF, GP73 and VPIKA-

^{*} 基金项目:河北省 2017 年度医学科学研究重点课题(20171303)。
作者简介:李欢,女,主管技师,主要从事医学检验研究。 [△] 通信作者, E-mail:nlolro@163.com。
本文引用格式:李欢,韩素桂,董宇曦. HBV 相关原发性肝癌患者外周血 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ 的表达及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(10): 1171-1175.

Ⅱ in patients with tumor size >5 cm were higher than those with tumor size ≤ 5 cm, the levels of MIF, GP73 and VPIKA-Ⅱ in patients with more than 2 tumors were higher than those with no more than 2 tumors, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were positively correlations between MIF and GP73 ($r = 0.240, P = 0.042$), between MIF and VPIKA-Ⅱ ($r = 0.368, P = 0.002$), between GP73 and VPIKA-Ⅱ ($r = 0.240, P = 0.042$). **Conclusion** MIF, GP73, VPIKA-Ⅱ in HBV-associated primary liver cancer patients correlate with the state of lymph node metastasis, TNM stage, tumor size and number of tumor.

Key words: macrophage migration inhibitory factor; golgi glycoprotein 73; vitamin K deficiency or antagonistic induced abnormal protein Ⅱ; hepatitis B virus-associated primary liver cancer

乙型肝炎病毒(HBV)相关原发性肝癌是我国常见的四大恶性肿瘤之一,病死率为 10%左右,具有进展快、预后差、侵袭性强的特点。HBV 相关原发性肝癌的发病机制与感染 HBV、食用黄曲霉素污染的食物、酗酒及饮用蓝绿藻毒素污染的水源有关^[1],由于其发病速度比较快,大多数患者在就诊时已经发生了癌细胞的转移,发展进程已经进入中期和晚期,因而很难进行有效的治疗,所以早期的诊断和预防非常重要^[2-3]。巨噬细胞移动抑制因子(MIF)是来源于 T 淋巴细胞的细胞因子,它能影响肿瘤细胞和单核-巨噬细胞的趋化、游走,在促进恶性肿瘤细胞浸润和转移方面发挥着重要的作用^[4]。高尔基体糖蛋白 73(GP73)是一种与 HBV 相关原发性肝癌关系密切的高尔基跨膜糖蛋白,在正常的肝脏组织中表达较少,甚至不表达,在发生病变的肝细胞中水平较高。有研究表明,GP73 是一个具有很大潜在价值的 HBV 相关原发性肝癌标志物,具有较高的灵敏度和特异性^[5-6]。维生素 K 缺乏或拮抗诱导的异常蛋白 Ⅱ(VPIKA-Ⅱ)中含有 γ -羧基谷氨酸结构,当该结构不完全羧化时,人体的凝血功能会发生异常,在 HBV 相关原发性肝癌中呈现高表达^[7]。本研究分析了 HBV 相关原发性肝癌患者外周血 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ 的表达及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 3 月至 2020 年 4 月本院收治的 72 例 HBV 相关原发性肝癌患者纳入 HBV 相关原发性肝癌组,其中男 38 例,女 34 例;年龄 46~75 岁,平均 (63.68 ± 7.57) 岁;病程 2~5 年,平均 (3.68 ± 1.07) 年;无淋巴结转移 32 例,有淋巴结转移 40 例;按 TNM 分期标准,分为 I~Ⅱ 期 34 例,Ⅲ~Ⅳ 期 38 例,按肿瘤最大径分为 ≤ 5 cm 36 例, > 5 cm 36 例;按肿瘤数量分为 ≤ 2 个 35 例, > 2 个 37 例。HBV 相关原发性肝癌组纳入标准:符合 2001 年中国抗癌协会肝癌专业委员会修订的《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》中的诊断标准^[8];经病理学、影像学确诊为 HBV 相关原发性肝癌;1 个月内未进行过任何抗癌治疗。选择在本院进行健康体检的 72 例志愿者纳入健康对照组,其中男 35 例,女 37 例;年龄 41~78 岁,平均 (62.63 ± 11.47) 岁。选择 72 例无 HBV

感染的原发性肝癌患者纳入无 HBV 感染原发性肝癌组,其中男 36 例,女 36 例;年龄 40~76 岁,平均 (61.05 ± 11.15) 岁;病程 2~4 年,平均 (3.16 ± 0.64) 年。所有研究对象排除标准:丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒感染;患有酒精性肝病、自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病、药物性肝病和重度脂肪肝;有转移性肝癌和其他肿瘤;心、肺、肝、肾功能不全;孕妇及哺乳期女性;有消化道出血等并发症。3 组研究对象的性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书,本研究经过本院医学伦理委员会批准后

1.2 方法

1.2.1 HBV 检测方法 采用一次性无菌注射器采集所有研究对象 2 mL 静脉血置入无菌的干燥试管中,在 25℃ 环境下放置 60 min,4 000 r/min 离心 5 min,抽取上层血清,将其转移至 2 mL 的灭菌离心管中,用一对乙型肝炎病毒特异性引物和一条乙型肝炎病毒特异性荧光探针,再配上 PCR 反应液、耐热的 DNA 聚合酶和 4 种脱氧核苷酸单体等成分来检测 HBV,将上清液放入离心机中 1 min,按顺序放入扩增仪微孔中,设计循环条件为 93℃ 45 s 10 个循环,然后读取结果,结果 $> 10^3$ copy/mL 为阳性。

1.2.2 MIF、VPIKA-Ⅱ、GP73 水平检测 所有研究对象空腹状态下,采集 3 mL 静脉血,离心半径 13.5 cm,3 000 r/min 离心 5 min。采用酶联免疫吸附试验检测 MIF、VPIKA-Ⅱ、GP73 水平,取 50 mmol/L 的碳酸盐缓冲液对 MIF、VPIKA-Ⅱ、GP73 进行稀释,加入聚苯乙烯的反应孔中,再进行加盖处理,在 4℃ 环境下等待 24 h,第 2 天将其洗涤 3 次,抛干,在每个反应孔中均加入 pH 值为 7.4、浓度为 0.02 mol/L 的 Tris-HCl 缓冲液,再次在 42℃ 环境下等待 60 min,将液体移除并抛干,在每个反应孔中加入 0.1 mol/L 的 Na_2HPO_4 ,0.05 mol/L 的枸橼酸混匀,并且加入 0.1 mL 的邻苯二胺,遮光处理 20 min,再次加入 0.1 mol/L 的 Na_2HPO_4 ,终止反应,再使用专业的曲线制作软件,在波长 450 nm 酶标仪上读取各孔的吸光度(A)值,以 MIF 水平为横坐标,A 值为纵坐标,最后得

出 MIF、VPIKA-Ⅱ、GP73 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK-*q* 检验;两组间的比较采用独立样本 *t* 检验;相关分析采用 Pearson 相关。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组研究对象 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ水平比较 与健康对照组比较,无 HBV 感染原发性肝癌组、

HBV 相关原发性肝癌组 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与无 HBV 感染原发性肝癌组比较,HBV 相关原发性肝癌组 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 有无淋巴结转移 HBV 相关原发性肝癌组患者 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ水平比较 HBV 相关原发性肝癌组中,与无淋巴结转移的患者比较,有淋巴结转移的患者 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 3 组研究对象 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MIF(ng/mL)	GP73(μg/L)	VPIKA-Ⅱ(mAU/mL)
健康对照组	72	2.56±0.16	54.12±9.56	15.89±3.28
无 HBV 感染原发性肝癌组	72	13.28±2.16 [#]	156.74±15.29 [#]	18.87±5.39 [#]
HBV 相关原发性肝癌组	72	17.58±5.26 ^{#*}	305.69±65.88 ^{#*}	24.69±7.17 ^{#*}
<i>F</i>		36.328	48.099	14.206
<i>P</i>		0.001	0.001	0.001

注:与健康对照组比较,[#] $P < 0.05$;与无 HBV 感染原发性肝癌组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

表 2 有无淋巴结转移 HBV 相关原发性肝癌组患者 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ水平比较($\bar{x} \pm s$)

淋巴结转移情况	<i>n</i>	MIF (ng/mL)	GP73 (μg/L)	VPIKA-Ⅱ (mAU/mL)
无	32	14.69±3.25	256.27±18.59	17.69±2.57
有	40	20.16±5.39	354.87±25.96	33.62±9.18
<i>t</i>		7.374	26.20	14.180
<i>P</i>		0.001	0.001	0.001

2.3 不同 TNM 分期 HBV 相关原发性肝癌组患者 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ水平比较 HBV 相关原发性肝癌组中,与Ⅰ~Ⅱ期患者比较,Ⅲ~Ⅳ期患者 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同 TNM 分期 HBV 相关原发性肝癌组患者 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ水平比较($\bar{x} \pm s$)

TNM 分期	<i>n</i>	MIF (ng/mL)	GP73 (μg/L)	VPIKA-Ⅱ (mAU/mL)
Ⅰ~Ⅱ期	34	12.08±2.34	198.26±27.08	22.29±3.37
Ⅲ~Ⅳ期	38	22.15±4.19	412.89±56.27	28.84±8.82
<i>t</i>		12.590	20.620	4.162
<i>P</i>		0.001	0.001	0.001

2.4 不同肿瘤最大径 HBV 相关原发性肝癌组患者 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ水平比较 HBV 相关原发性肝癌组中,与肿瘤最大径≤5 cm 的患者比较,肿瘤最大径>5 cm 的患者 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ水平明显

升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 不同肿瘤最大径 HBV 相关原发性肝癌组患者 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ水平比较($\bar{x} \pm s$)

肿瘤最大径	<i>n</i>	MIF (ng/mL)	GP73 (μg/L)	VPIKA-Ⅱ (mAU/mL)
≤5 cm	36	10.28±2.57	201.87±41.02	19.82±5.54
>5 cm	36	24.21±6.03	409.56±89.54	30.27±4.49
<i>t</i>		12.750	12.650	8.793
<i>P</i>		0.001	0.001	0.001

2.5 不同肿瘤数量 HBV 相关原发性肝癌组患者 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ水平比较 HBV 相关原发性肝癌组中,与肿瘤数量≤2 个患者比较,肿瘤数量>2 个患者 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 不同肿瘤数量 HBV 相关原发性肝癌组患者 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ水平比较($\bar{x} \pm s$)

肿瘤数量	<i>n</i>	MIF (ng/mL)	GP73 (μg/L)	VPIKA-Ⅱ (mAU/mL)
≤2 个	35	15.68±3.31	175.32±38.51	21.98±3.81
>2 个	37	19.95±5.52	435.97±80.68	29.63±5.27
<i>t</i>		3.981	17.490	7.058
<i>P</i>		0.001	0.001	0.001

2.6 HBV 相关原发性肝癌患者中 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ的相关性 HBV 相关原发性肝癌患者中,MIF 与 GP73 呈正相关($r = 0.240, P = 0.042$);MIF 与

VPIKA-Ⅱ呈正相关($r=0.368, P=0.002$);GP73 与 VPIKA-Ⅱ呈正相关($r=0.240, P=0.042$)。

3 讨 论

HBV 相关原发性肝癌是在肝细胞或者肝内胆管上皮细胞发生的恶性肿瘤,近年来,我国 HBV 相关原发性肝癌的发生率和病死率逐年上升,严重危害人们健康^[9-10]。HBV 相关原发性肝癌的发病机制与亚硝胺类、偶氮芥类、有机氯农药、酒精等化学物质有关,同时,肝小胆管中感染华支睾吸虫刺激胆管上皮增生,也是导致 HBV 相关原发性肝癌发生的原因之一^[11]。HBV 相关原发性肝癌的发病比较隐匿,早期没有明显的症状,被发现时大多数患者的病情已经进入中期和晚期,因此,临床上容易漏诊和误诊^[12]。本研究分析了外周血 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ水平在 HBV 相关原发性肝癌中的表达及意义。

MIF 是由下丘脑控制的多功能细胞因子,主要由 T 细胞分泌,此外,许多组织细胞能够产生 MIF,从而促成各种炎症性疾病的出现,影响肿瘤细胞和单核巨噬细胞的趋化和游走^[13-14],在炎症反应和肿瘤生长中发挥着双重效应,是调控 HBV 相关原发性肝癌发生的因子,同时也是抵抗肿瘤免疫防御系统和应激反应系统的因子,可有效地反映 HBV 相关原发性肝癌的恶性程度。有研究表明,MIF 参与了血管生成,促进了肿瘤的生长和转移,可抑制自然杀伤细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,因此,MIF 在 HBV 相关原发性肝癌患者中水平高于健康人群^[15-17]。本研究显示,MIF 在 HBV 相关原发性肝癌患者中水平较高,可随着淋巴结的转移而逐渐升高,TNM 分期越高,肿瘤越大,肿瘤数量越多,MIF 表达越高,表明 MIF 可能成为诊断 HBV 相关原发性肝癌的一项重要指标。

GP73 是一种高尔基体特异性Ⅱ型跨膜蛋白,大多数的高尔基体膜蛋白在细胞内运输的过程中,参与蛋白及脂类的修饰反应。GP73 具有完整的跨膜结构,由疏水的 N-端、膜内区域和膜外的 C-端 3 部分组成。GP73 也是早期近侧高尔基复合体的固有膜蛋白,优先在人体的上皮细胞表达^[18],同时,GP73 还是诊断 HBV 相关原发性肝癌和评估术后复发病情的标志物,具有较高的灵敏度和特异度。GP73 在良性和恶性肝病中的表达均升高,在 HBV 相关原发性肝癌患者中 GP73 水平最高,是良性肝病患者的 20 倍^[16]。有研究表明,GP73 在正常的肝细胞中不表达或者微量表达,在慢性肝炎或者酒精性肝硬化患者中 GP73 水平会随着疾病的发展逐渐增加,当肝细胞发生癌变或者携带 HBV 感染时,GP73 血清水平会明显升高^[19]。本研究结果显示,GP73 在 HBV 相关原发性肝癌组中的水平明显高于健康对照组,在有淋巴结转移 HBV 相关原发性肝癌患者中水平较高,随着

TNM 分期升高、肿瘤变大和肿瘤数量增多,GP73 水平也逐渐升高,提示 GP73 可能参与 HBV 相关原发性肝癌的发生。

VPIKA-Ⅱ是因维生素 K 缺乏而诱生的一种异常凝血酶,因为其谷氨酸区域中的一个或者多个谷氨酸残基不能被羧化为 γ 羧基谷氨酸,所以其不具有正常的凝血酶原功能^[20],同时, γ 谷氨酸羧化酶需要在维生素 K 与低密度蛋白结合下形成复合物,通过肝细胞膜上的特异性受体进入细胞质与 γ 谷氨酸羧化酶的活化位点相结合,进而形成具有活性的 γ 谷氨酸羧化酶。HBV 相关原发性肝癌细胞不具有正常的细胞膜受体,以及维生素 K 的缺乏和 γ 谷氨酸羧化酶的不足是 VPIKA-Ⅱ升高的原因,也是形成 HBV 相关原发性肝癌的原因^[21]。本研究结果显示,VPIKA-Ⅱ在 HBV 相关原发性肝癌患者中呈现高表达,在有淋巴结转移患者中的水平较高,TNM 分期的不同,肿瘤大小的不同,肿瘤数量的不同,VPIKA-Ⅱ的水平也不同,因此,VPIKA-Ⅱ可能为检测 HBV 相关原发性肝癌的一项重要指标。经过 Pearson 相关分析,MIF 与 GP73 呈正相关,MIF 与 VPIKA-Ⅱ呈正相关,GP73 与 VPIKA-Ⅱ呈正相关,说明 MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ均在 HBV 相关原发性肝癌患者的诊断中起着重要作用。

综上所述,MIF、GP73、VPIKA-Ⅱ在 HBV 相关原发性肝癌中的水平明显升高,与 HBV 相关原发性肝癌患者有无淋巴结转移、TNM 分期、肿瘤大小和肿瘤数量关系密切,三者均参与 HBV 相关原发性肝癌的发生,对 HBV 相关原发性肝癌的诊断具有非常重要的作用。

参考文献

- [1] 赫伟丽,杨笑月,张爱军,等. Toll 样受体 4 基因多态性与 HBV 相关原发性肝癌易感性及预后的关系[J]. 临床肝胆病杂志,2020,36(7):1540-1544.
- [2] 张鹭,江建宁. 原发性肝癌发病机制和治疗的最新进展[J]. 肝脏,2020,25(5):455-458.
- [3] REN L, ZENG M, TANG Z, et al. The antiresection activity of the X protein encoded by hepatitis virus B[J]. Hepatology, 2019, 69(6):2546-2561.
- [4] WIRTZ T H, FISCHER P, BACKHAUS C, et al. Genetic variants in the promoter region of the macrophage migration inhibitory factor are associated with the severity of hepatitis C virus-induced liver fibrosis[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(15):3753.
- [5] FENG J, YANG G, LIU Y X, et al. LncRNA PCNAP1 modulates hepatitis B virus replication and enhances tumor growth of liver cancer[J]. Theranostics, 2019, 9(18):5227-5245.
- [6] SAMSON A, BENTHAM M J, SCOTT K, et al. Oncolytic

- ic reovirus as a combined antiviral and anti-tumour agent for the treatment of liver cancer[J]. Gut, 2018, 67(3): 562-573.
- [7] LIU Z, MAO X, JIANG Y F, et al. Changing trends in the disease burden of primary liver cancer caused by specific etiologies in China[J]. Cancer Med, 2019, 8(12): 5787-5799.
- [8] LU B, ZHU L, WANG X, et al. Effects of radiofrequency ablation combined with transarterial chemoembolization and antiviral therapy on the prognosis and quality of Life in primary chronic HBV-related liver cancer[J]. J BUON, 2019, 24(5): 1979-1984.
- [9] LIU X L, HE L L, HAN J Y, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio and T lymphocytes with the pathogenesis and progression of HBV-associated primary liver cancer[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0170605.
- [10] PETRICK J L, BRAUNLIN M, LAVERSANNE M, et al. International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978—2007[J]. Int J Cancer, 2016, 139(7): 1534-1545.
- [11] 伍玉南, 张冬, 孙克伟. 鳖龙软肝汤联合经肝动脉化疗栓塞术治疗 HBV 相关原发性肝癌临床观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(11): 2152-2157.
- [12] 李成德, 全毅, 蔡健梅, 等. HBV 相关原发性肝癌患者血清 B7-H3 与 IL-21 的表达及其临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(4): 569-575.
- [13] 董辉, 王晶, 杨艳娟, 等. 过表达 miR-451a 通过靶向巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)抑制 HepG2 细胞的增殖[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(12): 1091-1098.
- [14] PARK S, PARK J H, JUNG H J, et al. A secretome profile indicative of oleate-induced proliferation of HepG2 hepatocellular carcinoma cells[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(8): 93-98.
- [15] YOON K, KIM N, PARK Y, et al. Correlation between macrophage migration inhibitory factor and autophagy in Helicobacter pylori-associated gastric carcinogenesis[J]. PLoS One, 2019, 14(2): e0211736.
- [16] 刘树旺, 黄晓璐, 彭公泽, 等. 肝癌腹腔镜肝切除的临床疗效及其对患者血清 MIF、免疫炎症因子水平的影响[J]. 肝胆胰外科杂志, 2018, 30(3): 238-240.
- [17] 安晓刚, 马玉, 马娟, 等. 原发性肝癌血清甲胎蛋白和巨噬细胞移动抑制因子水平及其临床意义[J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(12): 1442-1444.
- [18] 和海玉, 路明亮, 黄华, 等. GP73 在慢性乙型肝炎、肝硬化、原发性肝癌血清及组织中的表达[J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(4): 41-44.
- [19] 栗劲松, 丁佑铭. 联合 GGT、GP73、AFP 诊断早期原发性肝癌的价值[J]. 肝胆外科杂志, 2019, 27(5): 352-355.
- [20] SUN J H, LUO Q, LIU L L, et al. Liver cancer stem cell markers: progression and therapeutic implications [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(13): 3547-3557.
- [21] LI L, WANG H. Heterogeneity of liver cancer and personalized therapy [J]. Cancer Lett, 2016, 379(2): 191-197.

(收稿日期: 2020-09-23 修回日期: 2020-12-31)

(上接第 1170 页)

- [13] NEVADO J, MERGENER R, PALOMARES-BRALO M, et al. New microdeletion and microduplication syndromes; a comprehensive review [J]. Genet Mol Biol, 2014, 37(Suppl 1): S210-S219.
- [14] WEISE A, MRASEK K, KLEIN E, et al. Microdeletion and microduplication syndromes[J]. J Histochem Cytochem, 2012, 60: 346-358.
- [15] EVANS M I, RONALD J W, BERKOWITZ R L. Noninvasive prenatal screening or advanced diagnostic testing: caveat emptor[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 215(3): 298-305.
- [16] WAPNER R B. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis[J]. N Engl J Med, 2012, 367(23): 2175-2184.
- [17] JONATHAN L C, SHAFFER L G, CHITTY L S, et al. The clinical utility of microarray technologies applied to prenatal cytogenetics in the presence of a normal conventional karyotype: a review of the literature[J]. Prenat Diagn, 2013, 33(12): 1119-1123.
- [18] HILLMAN S C, MCMULLAN D J, HALL G, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and Meta-analysis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013, 41(6): 610-620.
- [19] NOWAKOWSKA B. Clinical interpretation of copy number variants in the human genome[J]. J Appl Genet, 2017, 58(4): 449-457.
- [20] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424.
- [21] ZHAO X, FU L. Efficacy of copy-number variation sequencing technology in prenatal diagnosis[J]. J Perinat Med, 2019, 47(6): 651-655.
- [22] 杜满兴, 王伟佳, 苏年华, 等. 2018 例孕中期胎儿染色体核型分析结果回顾性分析[J]. 检验医学, 2016, 31(9): 778-781.

(收稿日期: 2020-07-07 修回日期: 2021-01-12)