

• 论 著 •

血清 STIP1、sPD-L1 水平与肝癌 TACE 术后患者预后的关系*

陈燕波¹, 周奕彬¹, 张卓敏²

普宁市人民医院: 1. 检验科; 2. 肝胆科, 广东普宁 515300

摘要: **目的** 探讨血清磷酸化应激诱导蛋白 1(STIP1)、可溶性程序性死亡配体 1(sPD-L1)在肝癌经肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗后患者预后中的评估价值。 **方法** 选取 2015 年 1 月至 2017 年 6 月在该院接受 TACE 治疗的肝癌患者 126 例为肝癌组,另选同期在该院进行健康体检的体检健康者 80 例为对照组。采用酶联免疫吸附法检测两组患者血清 STIP1、sPD-L1 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 STIP1、sPD-L1 在肝癌 TACE 术后患者预后中的评估价值。采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归分析影响肝癌患者不良预后的危险因素。 **结果** 肝癌组患者血清 STIP1、sPD-L1 水平均高于对照组,肝癌治疗后血清 STIP1、sPD-L1 水平低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线表示:血清 STIP1、sPD-L1 及联合检测预测肝癌 TACE 术后患者预后的 AUC 分别为 0.818、0.861、0.939。根据血清 STIP1、sPD-L1 最佳 cut off 值,将患者分为高低 STIP1、sPD-L1 组。高 STIP1、sPD-L1 组患者的生存率分别低于低 STIP1、sPD-L1 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Cox 比例风险多因素回归分析表示:肿瘤数量、肿瘤直径、门静脉癌栓、血清 STIP1 和 sPD-L1 是影响肝癌 TACE 术后患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。 **结论** 血清 STIP1、sPD-L1 水平变化与肝癌 TACE 术后患者的预后有关,两项联合检测可用于评估肝癌 TACE 术后患者预后。

关键词: 磷酸化应激诱导蛋白 1; 可溶性程序性死亡配体 1; 原发性肝癌; 肝动脉化疗栓塞术; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.14.018

中图法分类号:R735.7

文章编号:1673-4130(2021)14-1743-05

文献标志码:A

The relationship between serum STIP1 and sPD-L1 levels and prognosis of patients with liver cancer after TACE*

CHEN Yanbo¹, ZHOU Yibin¹, ZHANG Zhuomin²

1. Department of Laboratory; 2. Department of Hepatobiliary, Puning People's Hospital, Puning, Guangdong 515300, China

Abstract: Objective To explore the evaluation value of serum stress-induced phosphoprotein 1 (STIP1) and soluble programmed death ligand 1 (sPD-L1) in the prognosis of patients with liver cancer after transhepatic artery chemoembolization (TACE) treatment. **Methods** From January 2015 to June 2017, 126 patients with liver cancer who received TACE treatment in our hospital were selected as the liver cancer group, and 80 healthy people who received physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of serum STIP1 and sPD-L1 in the two groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the evaluation value of serum STIP1 and sPD-L1 in the prognosis of patients with liver cancer after TACE. Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analysis were used to analyze the risk factors that affect the poor prognosis of patients with liver cancer. **Results** The levels of serum STIP1 and sPD-L1 in the liver cancer group were higher than those in the control group. The levels of serum STIP1 and sPD-L1 after liver cancer treatment were lower than those before treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The ROC curve showed that the AUC of serum STIP1, sPD-L1 and combined detection to predict the prognosis of liver cancer patients after TACE were 0.818, 0.861, 0.939, respectively. According to the best cut off value of serum STIP1 and sPD-L1, the patients were divided into high and low STIP1 and sPD-L1 groups. The survival rates of patients in the high STIP1 and sPD-L1 groups were lower than those in the low STIP1 and sPD-L1 groups, respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Cox proportional

* 基金项目:广东省揭阳市科技计划项目(2018wsyl008)。

作者简介:陈燕波,男,主管检验技师,主要从事临床检验相方面的研究。

本文引用格式:陈燕波,周奕彬,张卓敏.血清 STIP1、sPD-L1 水平与肝癌 TACE 术后患者预后的关系[J].国际检验医学杂志,2021,42

hazard multivariate regression analysis showed that tumor number, tumor diameter, portal vein tumor thrombus, serum STIP1 and sPD-L1 were independent risk factors affecting the poor prognosis of patients with liver cancer after TACE, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The changes of serum STIP1 and sPD-L1 levels are related to the prognosis of patients with liver cancer after TACE. The two combined tests can be used as auxiliary indicators to evaluate the prognosis of patients with liver cancer after TACE.

Key words: STIP1; sPD-L1; primary liver cancer; TACE; prognosis

原发性肝癌是临床上常见的恶性肿瘤之一,具有侵袭性强、增殖速度快、复发率和病死率高等特点,其病死率在所有消化系统恶性肿瘤中居第 3 位^[1]。由于患者发病早期症状不明显,大部分患者就诊时已处于中晚期,导致患者治疗相对困难,严重影响着患者生存预后。肝动脉化疗栓塞术(TACE)是目前晚期肝癌患者的主要治疗方式之一,可有效控制肝内病灶进展,延长肝癌患者的生存期^[2]。磷酸化应激诱导蛋白 1(STIP1)能够通过调节热激蛋白 70(HSP70)和 HSP90 连接及二聚化参与调控细胞的多个生理过程^[3]。有研究报道^[4],血清 STIP1 在卵巢癌患者表达水平升高,其水平升高与卵巢癌患者的不良预后密切相关。可溶性程序性死亡配体 1(sPD-L1)是由基质金属蛋白酶裂解细胞膜表面 PD-L1 而形成,存在于多种恶性肿瘤(如肺癌、胃癌等)的血清中^[5]。韩瑞等^[6]报道,胰腺癌患者外周血 sPD-L1 水平明显升高,其在评估患者预后方面有较高的临床价值。目前,血清 STIP1、sPD-L1 与肝癌 TACE 术后患者预后关系的研究较少。因此,本研究旨在探讨肝癌 TACE 术后患者血清 STIP1、sPD-L1 水平,并分析其与患者预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2017 年 6 月在本院接受 TACE 治疗的原发性肝癌患者 126 例为肝癌组,其中男 75 例,女 51 例;年龄 31~75 岁,平均(58.36±10.42)岁。选取本院同期体检健康者 80 例为对照组,其中男 40 例,女 40 例;年龄 28~70 岁,平均(56.11±7.39)岁。两组患者的年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》^[7],经影像学和病理学检查确诊为原发性肝癌;(2)均行 TACE 治疗;(3)初诊患者,术前未接受放、化疗等抗肿瘤治疗;(4)患者自愿参加研究,签署知情同意书。排除标准:(1)严重心肺肾功能障碍者;(2)合并其他器官恶性肿瘤者;(3)凝血功能和自身免疫系统疾病患者;(4)转移性肝癌患者;(5)临床随访资料不完整者。本研究已获得本院医学伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 血清 STIP1、sPD-L1 检测 所有患者均在入院时及 TACE 治疗 1 周后空腹状态下抽取外周静脉血 5 mL,置于 EDTA 抗凝管中静置 30 min,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,置于-80℃冰箱保存待

测。采用酶联免疫吸附法检测血清 STIP1、sPD-L1 水平。血清 STIP1 试剂盒购自上海通蔚实业有限公司,血清 sPD-L1 试剂盒购自美国 RD 公司,所有操作均按照试剂盒说明书严格进行操作。

1.2.2 临床资料收集 收集原发性肝癌患者的临床资料,包括患者的年龄、性别、肿瘤数量、肿瘤直径、有无门静脉癌栓、有无肝外转移、Child-Pugh 分级和 BCLC 分期等。

1.3 随访 采用门诊和电话等方式对原发性肝癌 TACE 术后患者进行为期 3 年随访,术后第 1 年每 2 个月随访 1 次,术后第 2~3 年每 3 个月随访 1 次。死亡为随访终点,随访截止时间为 2019 年 12 月。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 STIP1、sPD-L1 对肝癌 TACE 术后患者预后的评估价值;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,生存曲线比较采用 Log-rank 检验;采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型分析影响肝癌患者不良预后的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝癌组与对照组血清 STIP1、sPD-L1 水平比较 肝癌组患者血清 STIP1、sPD-L1 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 肝癌组与对照组血清、sPD-L1 水平 STIP1 比较($\bar{x}\pm s$)

分组	<i>n</i>	STIP1(ng/mL)	sPD-L1(ng/mL)
肝癌组	126	81.52±16.14 [*]	7.18±2.46 [*]
对照组	80	24.29±5.38	1.63±0.52

注:与对照组相比,^{*} $P<0.05$ 。

2.2 肝癌组 TACE 治疗前与治疗后血清 STIP1、sPD-L1 水平比较 肝癌患者治疗后血清 STIP1、sPD-L1 水平均低于治疗前,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 肝癌组 TACE 治疗前与治疗后血清 STIP1、sPD-L1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

分组	<i>n</i>	STIP1(ng/mL)	sPD-L1(ng/mL)
治疗前	126	81.52±16.14 [△]	7.18±2.46 [△]
治疗后	126	50.73±11.0	4.62±1.19

注:与治疗前相比,[△] $P<0.05$ 。

2.3 血清 STIP1、sPD-L1 评估肝癌 TACE 术后患者预后的 ROC 曲线 ROC 曲线结果显示:血清 STIP1 评估肝癌 TACE 术后患者预后的 AUC 为 0.818 (95%CI:0.732~0.903, $P=0.000$), cut off 值为 61.40 ng/mL, 灵敏度和特异度分别为 0.781 和 0.722;血清 sPD-L1 评估患者预后的 AUC 为 0.861 (95%CI:0.791~0.935, $P=0.000$), cut off 值为 6.11 ng/mL, 灵敏度和特异度分别为 0.797 和 0.750;两项联合检测评估患者预后的 AUC 为 0.939 (95%CI:0.905~0.978, $P=0.000$), 灵敏度和特异度分别为 0.859 和 0.868。见图 1。

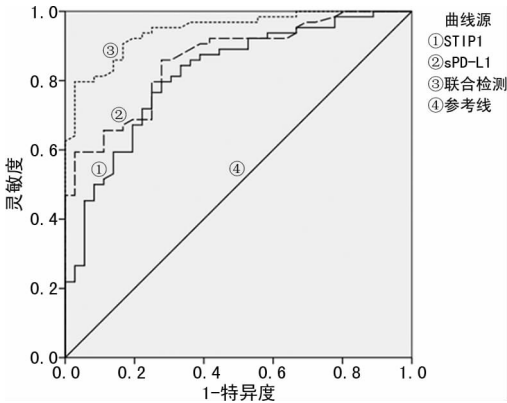


图 1 血清 STIP1、sPD-L1 评估肝癌 TACE 术后患者预后的 ROC 曲线分析

2.4 血清 STIP1、sPD-L1 水平与肝癌 TACE 术后患者预后的关系 截至 2019 年 12 月,共 126 例获得随访,死亡 72 例。根据血清 STIP1、sPD-L1 最佳 cut off 值,将患者分为高、低 STIP1、sPD-L1 组。79 例高 STIP1 组患者死亡 52 例,总生存率为 34.18%;47 例低 STIP1 组患者死亡 20 例,总生存率为 57.45%,两组患者总生存率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2。74 例高 sPD-L1 组患者死亡 48 例,总生存率为 35.14%;52 例低 sPD-L1 组患者死亡 24 例,总生存率为 53.85%,两组患者总生存率比较,差异有统计

学意义($P<0.05$),见图 3。

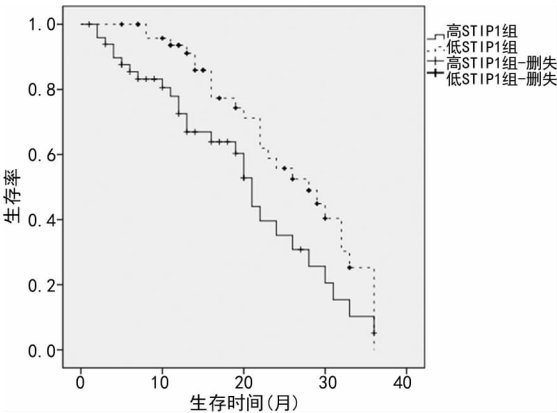


图 2 高、低 STIP1 组患者生存率比较。

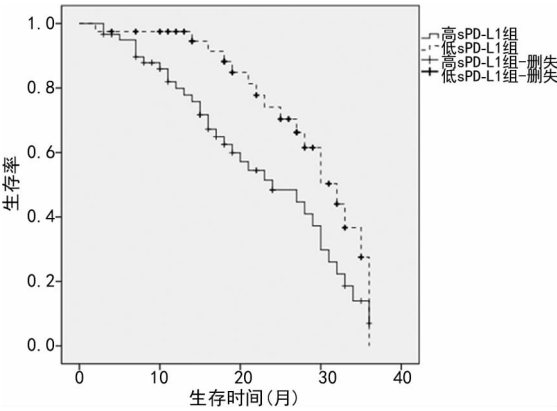


图 3 高、低 sPD-L1 组患者生存率比较。

2.5 影响肝癌 TACE 术后患者不良预后的危险因素分析 Cox 比例风险模型进行单因素分析结果显示,肿瘤数量、肿瘤直径、门静脉癌栓、肝外转移、BCLC 分期、血清 STIP1 和 sPD-L1 可能与患者预后不良有关(均 $P<0.05$);多因素分析结果显示,肿瘤数量、肿瘤直径、门静脉癌栓、血清 STIP1 和 sPD-L1 是影响肝癌 TACE 术后患者预后不良的独立危险因素(均 $P<0.05$),见表 3。

表 3 影响肝癌 TACE 术后患者不良预后的危险因素分析[$M(P_{25} \sim P_{75})$]

因素	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
年龄(>60 vs. ≤60 岁)	1.139(0.816~2.547)	0.242	—	—
性别(男 vs. 女)	0.457(0.129~0.663)	0.160	—	—
肿瘤数量(单个 vs. 多个)	1.611(1.052~4.354)	0.010	2.032(1.481~5.029)	0.015
肿瘤直径(>5 vs. ≤5cm)	2.190(1.471~5.248)	0.005	1.741(1.290~3.850)	0.027
门静脉癌栓(有 vs. 无)	2.108(1.339~4.506)	0.001	2.156(1.105~4.331)	0.022
肝外转移(有 vs. 无)	1.523(0.918~2.711)	0.037	1.181(0.729~1.611)	0.109
Child-Pugh 分级(B vs. A 级)	1.165(0.885~2.132)	0.129	—	—
BCLC 分期(B+C vs. A 期)	2.084(1.670~4.556)	0.001	1.053(0.762~2.137)	0.084
STIP1(高 vs. 低)	1.371(0.942~3.280)	0.001	1.762(1.043~3.294)	0.001
sPD-L1(高 vs. 低)	1.583(1.118~2.695)	0.001	2.386(1.517~4.380)	0.001

注:—表示无数据。

3 讨 论

原发性肝癌是消化道最常见的恶性肿瘤之一,其发病机制与多种因素有关如病毒性肝炎、环境因素、食用黄曲霉素等。目前,随着人们生活方式的改变,肝癌的发病率也呈现出逐年上升的趋势,严重威胁着人民生命健康安全。肝癌患者不仅病情进展快,极易复发和转移,且预后较差,5 年生存率小于 10.00%,病死率大于 50.00%^[8]。手术是目前肝癌的主要治疗方法,但部分患者就诊时已发展为晚期肝癌,已不具备手术指征。TACE 可通过栓塞阻断肿瘤动脉,促进肝癌细胞坏死,进而控制患者病情进展,在延长患者生存时间、改善预后方面有积极作用^[9]。因此,尽早评估肝癌患者的预后状况,进而采用有效的治疗手段,对改善患者预后具有重要意义。

STIP1 也称为 HSP70、HSP90 组织蛋白,是一种 62.6×10^3 蛋白,包含 3 个四肽重复基序和 2 个核定位信号,其在调节转录和细胞内信号转导及细胞增殖和分裂中起着重要作用。同时,STIP1 也可通过结合 ALK2 和活化 SMAD-ID3 信号通路促进肿瘤细胞增殖,与微管蛋白相互错用调节细胞极化和迁移来促进肿瘤血管生成^[10]。既往研究证实,STIP1 表达升高与多种恶性肿瘤(如胃癌、甲状腺癌)的细胞增殖、侵袭、迁移有关^[11-12]。研究表明,STIP1 在肝癌中过度表达,并可促进肝癌细胞的生长和转移,STIP1 表达升高也与肝癌患者肿瘤分期及生存期有关,并对患者不良预后有较高预测价值^[13]。sPD-L1 作为一种跨膜转运糖蛋白,是由免疫细胞在促炎性细胞因子刺激下产生的,受周围细胞因子、炎症环境等多种因素调节,并在多种肿瘤的发生、发展中起着重要作用。sPD-L1 在功能上与 PD-L1 相似,其水平升高可与 PD-1 受体更多结合,抑制 T 细胞活化,导致机体正常的免疫系统受到抑制,从而导致细胞的凋亡过程受阻,进而使患者病情加重^[14]。KUSHLINSKII 等^[15]报道称:血清 sPD-L1 水平与肾细胞癌患者的肿瘤分期及转移密切相关。研究证实,血清 sPD-L1 水平升高与晚期食管癌及非小细胞肺癌患者的生存预后较差有关,也是用于评估患者预后状况的一种生物标志物^[16-17]。

本次研究结果显示,肝癌组患者血清 STIP1、sPD-L1 水平高于对照组,肝癌治疗后的血清 STIP1、sPD-L1 水平低于治疗前,差异有统计学意义,说明血清 STIP1、sPD-L1 变化在肝癌病变过程中发挥着重要作用,也提示 TACE 可通过栓塞作用及化疗药物作用来抑制肿瘤的生长。STIP1 也可分泌到细胞外,作为细胞因子影响细胞增殖和凋亡,分泌型 STIP1 可通过进入机体的循环系统来介导肿瘤细胞的生长和进展,进而血清 STIP1 表达升高与恶性肿瘤患者总生存期差有关。机体慢性炎症与肿瘤发生发展密切相关。

血清 sPD-L1 水平受患者的肿瘤负荷和肿瘤外炎性环境共同影响^[16],并在预测恶性肿瘤患者的治疗反应及预后方面有着重要作用。研究发现,肝癌合并系统性炎症患者中血清 sPD-L1 水平明显升高,血清 sPD-L1 升高也是预测患者预后的潜在指标^[18]。ROC 曲线结果显示,血清 STIP1、sPD-L1 两项联合检测评估患者预后的 AUC 为 0.939,灵敏度和特异度分别为 0.859 和 0.868,均高于血清 STIP1、sPD-L1 单独检测,说明联合检测血清 STIP1、sPD-L1 对肝癌 TACE 术后患者预后的评估价值更高,进而有利于指导患者临床治疗,降低患者病死率。高 STIP1、sPD-L1 值组患者的生存率分别低于低 STIP1、sPD-L1 值组,差异有统计学意义,提示血清 STIP1、sPD-L1 水平变化与肝癌 TACE 术后患者的生存率有关,而 STIP1、sPD-L1 高表达不利于肝癌 TACE 术后患者的预后。多因素回归分析示:血清 STIP1、sPD-L1 水平升高是肝癌 TACE 术后患者预后不良的独立危险因素,提示血清 STIP1、sPD-L1 水平越高,肝癌患者的死亡风险越大,与 MA 等^[19]和 ELGEBALY 等^[20]报道相似。STIP1 可正向调控癌细胞生长和迁移,并通过调控 ID3 表达来影响癌细胞 EMT 转化,参与癌细胞的侵袭和转移过程,与患者病情进展及不良预后密切相关。恶性肿瘤细胞和影响其浸润的免疫细胞可分泌大量 PD-L1,二者结合后可抑制免疫细胞活化,使其逃避免疫系统监视,使肿瘤生长、侵袭与转移活性增强,进而影响患者预后。

综上所述,血清 STIP1、sPD-L1 水平变化与肝癌 TACE 术后患者的预后有关,两项联合检测可用于评估肝癌 TACE 术后患者预后。

参考文献

- [1] 吕骅,陈岳祥,张平平.微环境与肝癌多药耐药的研究进展[J].解放军医药杂志,2017,29(4):33-37.
- [2] WANG Y, MA L, YUAN Z H, et al. Percutaneous thermal ablation combined with TACE versus TACE monotherapy in the treatment for liver cancer with hepatic vein tumor thrombus: a retrospective study[J]. PLoS One, 2018, 13(7):1-9.
- [3] 朱鹏,刘琮,李博,等. STIP1 基因沉默对骨肉瘤细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J]. 南昌大学学报(医学版), 2020, 60(1):17-21.
- [4] 刘宏改,姚俊阁,李想. 血清 STIP1、SMRP、TK1 在卵巢癌患者中的表达及其对预后的判定价值[J]. 中国实用医刊, 2020, 47(14):29-33.
- [5] 陈美姿. 可溶性 PD-L1 在恶性肿瘤中的临床研究进展[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(3):323-327.
- [6] 韩瑞,张建业,祁生福,等. 胰腺癌患者外周血 sPD-L1 的表达水平及其与免疫功能的相关性分析[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(4):36-39.

[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]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(7): 705-720.

[8] 唐辉, 刘伟, 陈根生. HC-gp39 和 GP73 检测对原发性肝癌的诊断及 TACE 预后的评估价值[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(10): 54-58.

[9] YANG B, ZHENG B, YANG M N, et al. Liver resection versus transarterial chemoembolization for the initial treatment of Barcelona Clinic Liver Cancer stage B hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Int*, 2018, 12(5): 417-428.

[10] CHO H, KIM S, SHIN H Y, et al. Expression of Stress-Induced phosphoprotein1 (STIP1) is associated with tumor progression and poor prognosis in epithelial ovarian cancer[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2014, 53(4): 277-288.

[11] 袁甲翔, 王群, 司亚卿, 等. 应激诱导磷酸化蛋白 1 调控分化抑制因子 3 表达在胃癌细胞上皮-间充质转化及侵袭迁移过程中的作用及其机制[J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(12): 2265-2268.

[12] 张学东, 陈士超, 焦德, 等. 甲状腺乳头状癌中 Slug、BRAF V600E 及 STIP1 蛋白的表达及其与被膜侵犯和区域淋巴结转移的关系[J]. 肿瘤研究与临床, 2017, 29(2): 104-107.

[13] CHEN Z B, XU L X, SU T H, et al. Autocrine STIP1 signaling promotes tumor growth and is associated with disease outcome in hepatocellular carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(1): 365-372.

[14] 吴福群, 阴常欣, 邓绍团, 等. 急性髓系白血病患者血清 sPD-L1、VEGF 表达及相关性[J]. 中国医药导报, 2019, 16(20): 76-79, 87.

[15] KUSHLINSKII N E, GERSHTEIN E S, MOROZOV A A, et al. Soluble ligand of the immune checkpoint receptor (sPD-L1) in blood serum of patients with renal cell carcinoma[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2019, 166(3): 353-357.

[16] 刘灿, 陈丹杰, 余军林, 等. 晚期食管鳞癌患者血清 sPD-L1 与组织 PD-L1 的表达及与预后的关系[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2019, 54(4): 500-503.

[17] OKUMA Y, WAKUI H, UTSUMI H, et al. Soluble programmed cell death ligand 1 as a novel biomarker for nivolumab therapy for Non-Small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(5): 410-417.

[18] FABIAN F, ÖZGE C, ANDREA T, et al. High levels of the soluble programmed death-ligand (sPD-L1) identify hepatocellular carcinoma patients with a poor prognosis[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 59(18): 152-159.

[19] MA X L, TANG W G, YANG M J, et al. Serum STIP1, a novel indicator for microvascular invasion, predicts outcomes and treatment response in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10(14): 499-511.

[20] EL GEBALY F, ABOU SAIF S, ELKADEEM M, et al. Study of serum soluble programmed death ligand 1 as a prognostic factor in hepatocellular carcinoma in Egyptian patients[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2019, 19(11): 896-905.

(收稿日期: 2020-09-22 修回日期: 2021-01-29)

(上接第 1742 页)

[8] BREDY C, MINISTERI M, KEMPNY A, et al. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome[J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2018, 4(1): 51-58.

[9] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.

[10] WANG W, WANG J, ZHANG X, et al. Serum circSET-DB1 is a promising biomarker for predicting response to platinum-taxane-combined chemotherapy and relapse in high-grade serous ovarian cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 7451-7457.

[11] WANG K, LONG B, LIU F, et al. A circular RNA protects the heart from pathological hypertrophy and heart failure by targeting miR-223[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(33): 2602-2611.

[12] HAN B, CHAO J, YAO H. Circular RNA and its mechanisms in disease: from the bench to the clinic[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 187: 31-44.

[13] VIERECK J, THUM T. Circulating noncoding RNAs as biomarkers of cardiovascular disease and injury[J]. *Circ Res*, 2017, 120(2): 381-399.

[14] LI Y, ZHAO J, YU S, et al. Extracellular vesicles long RNA sequencing reveals abundant mRNA, circRNA, and lncRNA in human blood as potential biomarkers for cancer diagnosis[J]. *Clin Chem*, 2019, 65(6): 798-808.

[15] 宋贵波, 段勇. 非编码 RNA 在心力衰竭诊疗中的应用及展望[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(8): 613-617.

[16] TANG C M, ZHANG M, HUANG L, et al. CircRNA_000203 enhances the expression of fibrosis-associated genes by derepressing targets of miR-26b-5p, Col1a2 and CTGF, in cardiac fibroblasts[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40342.

(收稿日期: 2020-12-22 修回日期: 2021-03-12)