

• 论 著 •

术前血清 TIMP-1、TIMP-2 水平与肝切除术后 肝功能延迟恢复的相关性研究*

陆 路,黎东明,吴晓勇,王学国,王太成,赵红岩,李 鹏[△]

海南医学院第二附属医院肝胆胰脾外科,海南海口 570100

摘 要:**目的** 探讨术前血清基质金属蛋白酶-1 组织抑制因子(TIMP-1)、基质金属蛋白酶-2 组织抑制因子(TIMP-2)水平与肝癌患者肝切除术后肝功能延迟恢复的相关性。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月于该院接受肝切除术治疗的 61 例肝癌患者,依据术后肝功能恢复情况分为延迟恢复组与正常恢复组,比较两组一般资料、实验室检测指标水平,分析血清 TIMP-1、TIMP-2 水平与肝功能延迟恢复的关系。**结果** 61 例肝癌患者,肝切除术后肝功能延迟恢复 7 例,延迟恢复率为 11.48%;延迟恢复组术前中性粒细胞绝对值(NE)、血清 TIMP-1、TIMP-2 水平高于正常恢复组($P<0.05$),淋巴细胞绝对值(LY)水平低于正常恢复组($P<0.05$);相关性分析结果显示,肝癌患者术前血清 TIMP-1 水平与 TIMP-2 呈正相关($r=0.308, P<0.05$);二元 Logistic 回归分析结果显示,术前 NE、LY、血清 TIMP-1、TIMP-2 水平均是肝癌患者肝切除术后肝功能延迟恢复的影响因素($P<0.05$);受试者工作特征(ROC)曲线结果显示,术前血清 TIMP-1、TIMP-2 水平单独及联合检测预测肝癌患者肝切除术后肝功能延迟恢复的曲线下面积(AUC)均 >0.80 ,预测价值较理想,且以联合检测的预测效果最佳。**结论** 肝癌患者肝切除术后肝功能延迟恢复可能与术前血清 TIMP-1、TIMP-2 水平异常有关。

关键词:肝癌; 肝切除术; 肝功能; 延迟恢复; 基质金属蛋白酶-1 组织抑制因子; 基质金属蛋白酶-2 组织抑制因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.15.008 中图法分类号:R333.4;R657.3

文章编号:1673-4130(2021)15-1826-06 文献标志码:A

Correlation between preoperative serum TIMP-1 and TIMP-2 levels with delayed recovery of liver function after hepatectomy*

LU Lu, LI Dongming, WU Xiaoyong, WANG Xueguo, WANG Taicheng, ZHAO Hongyan, LI Peng[△]

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Second Affiliated Hospital of
Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570100, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between preoperative serum tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 (TIMP-2) levels with delayed recovery of liver function after hepatectomy. **Methods** Sixty-one patients with liver cancer receiving hepatectomy in this hospital from January 2018 to December 2019 were selected and divided into the delayed recovery group and normal recovery group according to the liver function recovery situation after surgery. The general data and levels of tested laboratory indicators were compared between the two groups. The relationship between serum TIMP-1 and TIMP-2 levels with delayed recovery of liver function was analyzed. **Results** Among 61 patients with liver cancer, 7 cases had delayed recovery of liver function after hepatectomy, and the delayed recovery rate was 11.48%; the preoperative neutrophil (NE), serum TIMP-1 and TIMP-2 levels in the delayed recovery group were higher than those in the normal recovery group, and the lymphocyte (LY) level was lower than that in the normal recovery group ($P<0.05$); the correlation analysis results showed that preoperative serum TIMP-1 levels in patients with liver cancer was positively correlated with the TIMP-2 level ($r=0.308, P<0.05$); the binary Logistic regression analysis results showed that the preoperative NE, LY, serum TIMP-1 and TIMP-2 levels were the influencing factors of delayed recovery of liver function after hepatectomy in the patients with

* 基金项目:海南省卫生计生行业科研项目(1801320712A2075)。

作者简介:陆路,男,主治医师,主要从事肝胆胰脾外科诊疗研究。 [△] 通信作者, E-mail: lugegewu@163.com。

本文引用格式:陆路,黎东明,吴晓勇,等. 术前血清 TIMP-1、TIMP-2 水平与肝切除术后肝功能延迟恢复的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(15): 1826-1830.

liver cancer ($P < 0.05$); the results of receiver operating characteristic (ROC) curve showed that the area under the curve (AUC) of the preoperative serum TIMP-1 and TIMP-2 levels single and combined detection for predicting the delayed liver function recovery after hepatectomy in the patients with liver cancer all were > 0.80 , the predictive value was ideal, moreover the predictive effect of combined detection was optimal. **Conclusion** The delayed recovery of liver function in the patients with liver cancer after hepatectomy may be related to the abnormality of preoperative serum TIMP-1 and TIMP-2 levels.

Key words: liver cancer; hepatectomy; liver function; delayed recovery; tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1; tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2

肝癌患者多合并慢性疾病,特别是肝切除术后患者易发生肝功能延迟恢复,增加围术期病死率及术后复发风险,不利于预后^[1-2]。基质金属蛋白酶-1 组织抑制因子(TIMP-1)、基质金属蛋白酶-2 组织抑制因子(TIMP-2)已被证实可影响细胞外基质降解,使细胞外基质在组织内过度沉积^[3-4]。而细胞外基质的过度沉积是肝纤维化发生、发展的主要因素之一^[5]。本研究主要观察肝癌患者术前血清 TIMP-1、TIMP-2 水平与肝切除术后肝功能延迟恢复的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在本院接受肝切除术治疗的 61 例肝癌患者,全部患者及家属对此研究知情,并签署同意书。(1)纳入标准:①组织病理检查结果确诊为原发性肝癌;②意识清醒,可以很好地配合研究的展开;③预计生存时间 > 3 个月。(2)排除标准:①合并心、肾衰竭;②合并其他恶性肿瘤;③合并严重传染性疾病或感染性疾病;④合并免疫系统疾病。61 例肝癌患者中男 32 例,女 29 例;年龄 55~64 岁,平均 (59.32 ± 2.03) 岁;肿瘤最大径 2.1~7.2 cm,平均 (5.38 ± 0.42) cm。本研究经本院伦理委员会批准实施。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 全部患者均接受肝切除术治疗:全身麻醉后选择合适切口,根据病变部位、肿瘤大小,充分游离肝周围的韧带,钝性切开肝实质,缝合肝断面后放置引流,缝合伤口。

1.2.2 肝功能延迟恢复评估及分组方法 参照文献^[6],将术后第 1~5 天内出现凝血酶原时间 > 20 s 或血清胆红素 $> 50 \mu\text{mol/L}$ 的患者纳入延迟恢复组,其余患者纳入正常恢复组。收集两组患者的一般资料。

1.2.3 术前实验室指标检测 (1) γ -谷氨酰转移酶、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、 α -L-岩藻糖苷酶、甲胎蛋白:分别于两组患者接受肝切除术当天早晨抽取空腹状态下 5 mL 外周肘静脉血,经全自动生化仪(武汉盛世达医疗设备有限公司,BS-450 型)检测;(2)中性粒细胞绝对值(NE)、淋巴细胞绝对值(LY):分别于两组患

者接受肝切除术当天早晨抽取空腹状态下 4 mL 外周肘静脉血,经全自动血细胞分析仪(南京贝登医疗股份有限公司,BC-5000 型)检测;(3)TIMP-1、TIMP-2:分别于两组患者接受肝切除术当天早晨抽取空腹状态下 5 mL 外周肘静脉血,经智能型高效离心机[贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司,Avanti JXN-30/26 型],以 3 000 r/min 的速度离心 5 min 后取血清,经酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,试剂盒由合肥莱尔生物科技有限公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据处理和分析,全部计量资料经 Shapiro-Wilk 正态性检验均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料组间比较采用秩和检验;肝癌患者术前血清 TIMP-1 水平与 TIMP-2 的相关性采用双变量 Pearson 相关进行分析;采用二元 Logistic 回归分析肝癌患者肝切除术后肝功能延迟恢复的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,判断术前血清 TIMP-1、TIMP-2 检测预测肝癌患者肝切除术后发生肝功能延迟恢复的价值,以曲线下面积(AUC)进行评价, $AUC \leq 0.50$ 为无预测价值, $0.50 < AUC \leq 0.70$ 为预测价值较低, $0.70 < AUC \leq 0.90$ 为预测价值中等, $AUC > 0.90$ 为预测价值较高。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝功能延迟恢复发生情况 全部 61 例肝癌患者行肝切除术后,肝功能延迟恢复的患者有 7 例,延迟恢复率为 11.48%(7/61)。

2.2 延迟恢复组与正常恢复组一般资料、实验室指标水平比较 延迟恢复组术前 NE 及血清 TIMP-1、TIMP-2 水平高于正常恢复组,LY 低于正常恢复组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组一般资料及其他实验室指标水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 肝癌患者术前血清 TIMP-1 水平与 TIMP-2 的相关性分析 双变量 Pearson 相关分析结果显示,肝癌患者术前血清 TIMP-1 水平与 TIMP-2 水平呈正相关($r = 0.308, P = 0.016$)。见图 1。

表 1 一般资料、实验室指标在两组间比较

项目	<i>n</i>	延迟恢复组(<i>n</i> =7)	正常恢复组(<i>n</i> =54)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
年龄[<i>n</i> (%)]					
≥60 岁	34	3(8.82)	31(91.18)	0.106	0.745
<60 岁	27	4(14.81)	23(85.19)		
性别[<i>n</i> (%)]					
男	32	5(15.62)	27(84.38)	0.444	0.505
女	29	2(6.90)	27(93.10)		
肿瘤最大径[<i>n</i> (%)]					
≥5 cm	37	2(5.41)	35(94.59)	2.061	0.151
<5 cm	24	5(20.83)	19(79.17)		
肝门是否阻断[<i>n</i> (%)]					
是	35	6(17.14)	29(82.86)	1.452	0.228
否	26	1(3.85)	25(96.15)		
合并肝硬化[<i>n</i> (%)]					
是	30	5(16.67)	25(83.33)	0.722	0.396
否	31	2(6.45)	29(93.55)		
γ-谷氨酰转移酶($\bar{x}\pm s$, U/L)		465.68±13.98	466.74±14.12	0.187	0.852
碱性磷酸酶($\bar{x}\pm s$, U/L)		365.78±10.32	364.99±10.03	0.196	0.846
乳酸脱氢酶($\bar{x}\pm s$, U/L)		344.98±12.43	343.65±12.84	0.259	0.797
α-L-岩藻糖苷酶($\bar{x}\pm s$, U/L)		72.13±4.85	71.86±5.11	0.132	0.895
甲胎蛋白($\bar{x}\pm s$, μg/L)		463.26±6.03	464.02±5.88	0.321	0.749
肿瘤个数[<i>n</i> (%)]					
≥3 个	33	1(3.03)	32(96.97)	3.399	0.065
<3 个	28	6(21.43)	22(78.57)		
肿瘤位置[<i>n</i> (%)]					
左半肝	23	2(8.70)	21(91.30)	0.156	0.876
右半肝	20	4(20.00)	16(80.00)		
左右肝均有	18	1(5.56)	17(94.44)		
门静脉癌栓[<i>n</i> (%)]					
有	33	3(9.09)	30(90.91)	0.054	0.817
无	28	4(14.29)	24(85.71)		
肿瘤转移					
有	29	2(6.90)	27(93.10)	0.444	0.505
无	32	5(15.63)	27(84.37)		
NE($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)		12.71±3.34	7.26±2.09	6.032	<0.001
LY($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)		0.67±0.31	1.96±0.11	22.351	<0.001
TIMP-1($\bar{x}\pm s$, μg/L)		156.32±12.43	116.96±13.15	7.492	<0.001
TIMP-2($\bar{x}\pm s$, μg/L)		198.52±18.79	131.74±15.64	10.403	<0.001

2.4 影响肝癌患者肝切除术后肝功能延迟恢复的二元 Logistic 回归分析结果 将肝癌患者术前 NE、LY 及血清 TIMP-1、TIMP-2 水平分别作为自变量,术后肝功能恢复情况作为因变量(1=延迟恢复,0=正常恢复)进行分析,结果提示术前 NE、LY 及血清 TIMP-1、TIMP-2 水平是肝癌患者肝切除术后肝功能

延迟恢复的影响因素($P<0.05$)。见表 2。

2.5 血清 TIMP-1、TIMP-2 检测预测肝癌患者肝切除术后肝功能延迟恢复的效能 ROC 曲线(图 2)分析结果显示,术前血清 TIMP-1、TIMP-2 水平单独及联合检测预测肝癌患者肝切除术后肝功能延迟恢复的 AUC 均>0.80,预测价值较理想,且以联合预测效

果最佳。各指标对应的最佳阈值、特异度、灵敏度及约登指数见表 3。

表 2 影响肝癌患者肝切除术后肝功能延迟恢复的二元 Logistic 回归分析结果

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
						上限	下限
NE	0.459	0.209	4.818	0.028	1.632	1.420	1.952
LY	8.298	2.830	10.597	0.003	4 015.166	15.660	1 029 444.768
TIMP-1	0.524	0.421	9.149	0.002	1.883	1.815	1.957
TIMP-2	0.712	0.023	9.518	0.002	1.932	1.891	1.975

表 3 血清 TIMP-1、TIMP-2 水平单独或联合检测预测肝癌患者肝切除术后肝功能延迟恢复的效能分析

指标	AUC	95%CI	SE	P	最佳阈值	特异度	灵敏度	约登指数
TIMP-1	0.886	0.786~0.986	0.051	0.001	171.324 $\mu\text{g/L}$	0.396	0.874	0.270
TIMP-2	0.876	0.745~0.975	0.067	0.001	203.426 $\mu\text{g/L}$	0.563	0.865	0.428
TIMP-1+TIMP-2	0.950	0.873~0.996	0.039	<0.001	—	0.342	0.896	0.238

注：—表示无数据。

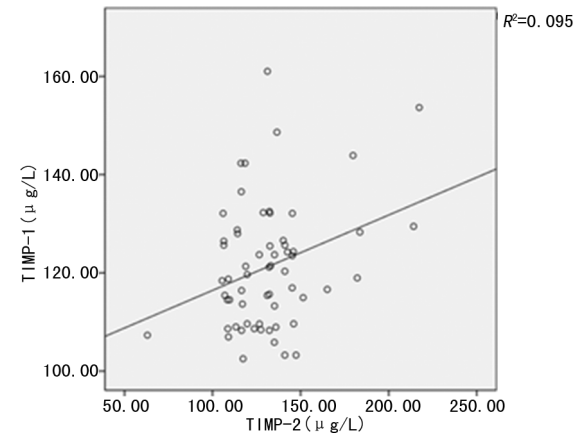


图 1 肝癌患者术前血清 TIMP-1 水平与 TIMP-2 水平相关性的散点图

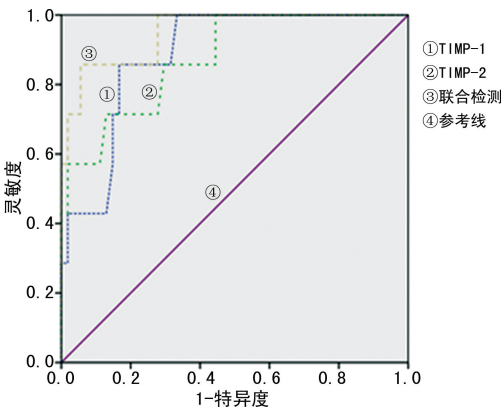


图 2 血清 TIMP-1、TIMP-2 水平单独或联合检测预测肝癌患者肝切除术后肝功能延迟恢复的 ROC 曲线

3 讨论

研究指出,80%~90%肝癌患者合并不同程度的肝硬化,肝硬化可降低患者肝组织的再生能力,进而增加肝切除术后肝功能延迟恢复的风险^[7]。还有研

究指出,肝切除术后肝功能延迟恢复的患者具有较高的肿瘤复发风险,且术后生存时间显著缩短,增加术后病死风险,不利于预后^[8-9]。为提高患者生存率,临床应早期评估肝癌患者肝切除术后肝功能延迟恢复的风险,并给出针对性的建议,指导治疗方案的拟定。

张军等^[10]研究指出,肝癌患者肝切除术后肝功能延迟恢复发生率为 10%~13%,严重影响患者预后。本研究纳入 61 例肝癌患者,经肝切除术后发生肝功能延迟恢复的患者有 7 例,发生率为 11.48%,与上述研究结果相近。这表明肝癌患者经肝切除术后存在肝功能延迟恢复的风险,故分析肝癌患者肝切除术后肝功能延迟恢复的影响因素及可能的风险预测因子,对改善预后意义重大。肝癌的发生、发展与全身或局部炎性反应密切相关,炎性反应的发生可使大量新血管生成,损坏脱氧核糖核酸(DNA),进而促进肝脏癌变程度进一步发展^[11]。NE、LY 是常见炎性反应标志物,二者对肝癌肝切除术后肝功能恢复的影响也被本研究证实,简单分析原因:中性粒细胞可引发炎症反应及疼痛,影响肝组织的凝血功能^[12]。淋巴细胞作为体积最小的白细胞,是发挥免疫应答功能的重要细胞,可主导淋巴系统内的大部分免疫功能,通过影响免疫功能,继而影响肝功能的恢复^[13]。但需注意的是,NE、LY 具有不稳定性,进而影响研究的可靠性及准确性,故单独使用二者来评估术后肝功能延迟恢复的发生风险局限性大。

有研究指出,细胞外基质的合成及降解与肝功能密切相关,而在细胞外基质降解过程中起关键作用的是基质金属蛋白酶(MMPs)^[14]。作为锌离子依赖酶,MMPs 能够明显降低胶原的稳定性,进而为其他蛋白酶的降解创造条件^[15]。TIMP-1、TIMP-2 已被诸多研究证实是一组能够明显降低 MMPs 活性的多肽,不

仅能够与 MMPs 非共价结合,降低 MMPs 活性,还可结合酶原,不利于 MMPs 活化以及细胞外基质降解,继而影响肝功能^[16-17]。本研究对比延迟恢复组与正常恢复组患者的血清 TIMP-1、TIMP-2 水平并进行 Logistic 回归分析,结果显示,术前血清 TIMP-1、TIMP-2 水平是肝癌患者肝切除术后发生肝功能延迟恢复的影响因素,初步提示术前血清 TIMP-1、TIMP-2 水平与肝癌患者肝切除术后肝功能延迟恢复有关。究其原因:正常情况下,基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMPs)与 MMPs 共同维护机体稳态^[18]。当体内细胞外基质大量生成时,MMPs 可通过降解细胞外基质,避免肝组织内细胞外基质过度沉积,降低肝纤维化的发生风险,继而促进肝功能的恢复^[19]。但当体内血清 TIMP-1、TIMP-2 过表达时,可显著降低 MMPs 活性,进而影响细胞外基质的降解过程,加重器官、组织的受损程度,继而不利于器官功能的恢复^[20]。此外,有报道显示,TIMP-1、TIMP-2 还可促进成纤维细胞、内皮细胞等多种细胞增殖,进而为心肌纤维化的发生、发展创造有利条件,不利于预后^[21]。

为了进一步明确术前血清 TIMP-1、TIMP-2 水平与肝癌患者肝切除术后肝功能延迟恢复的关系,本研究绘制 ROC 曲线发现,术前血清 TIMP-1、TIMP-2 单独及联合检测预测肝癌患者肝切除术后肝功能延迟恢复的 AUC 均 >0.80 ,预测价值较理想,且以联合预测效果最佳。上述结果均证实,术前血清 TIMP-1、TIMP-2 水平与肝癌患者肝切除术后肝功能延迟恢复有关,可作为肝功能延迟恢复风险的预测指标。此外,本研究还对这两个血清指标的水平进行变量间的相关性分析,结果显示,肝癌患者术前血清 TIMP-1 水平与 TIMP-2 呈正相关,提示肝癌患者术前血清 TIMP-1 与 TIMP-2 可相互影响、相互作用,共同参与了肝癌患者肝切除术后肝功能的延迟恢复,但具体机制尚未明确,且相关研究较少,仍需要在未来进一步开展大样本、长时间的研究加以验证分析。

综上所述,肝癌患者肝切除术后仍有肝功能延迟恢复的风险,可能与患者肝切除术前血清 TIMP-1、TIMP-2 水平异常有关,临床可考虑通过术前检测患者血清 TIMP-1、TIMP-2 水平来预测患者术后肝功能延迟恢复的发生风险,以指导早期干预,改善患者预后。

参考文献

- [1] 金望迅,王兵,黄灵,等.影响二步肝切除术肝脏再生的主要因素研究[J].中华全科医学,2019,17(6):927-931.
- [2] 褚彩云,许文,林绍庆,等.原发性肝癌患者 HBV-DNA 载量与术后肝功能延迟恢复的相关性分析[J].中国肿瘤临床与康复,2018,25(8):22-25.

- [3] KORMI I, NIEMINEN M T, HAVULINNA A S, et al. Matrix metalloproteinase-8 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 predict incident cardiovascular disease events and all-cause mortality in a population-based cohort[J]. Eur J Prev Cardiol, 2017, 24(11): 1136-1144.
- [4] GINA L R, THOR A, GREVE A M, et al. Fibrosis as measured by the biomarker, tissue inhibitor metalloproteinase-1, predicts mortality in age gene environment susceptibility-reykjavik (ages-reykjavik) study[J]. Eur Heart J, 2017, 38(46): 3423-3430.
- [5] 徐列明,刘平,沈锡中,等.肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019 年版)[J].中国中西医结合杂志,2019,39(11): 1286-1295.
- [6] 刘建军,袁西景,阚和平.有效镇痛对肝癌术后肝功能恢复的影响[J].实用医学杂志,2017,33(15):2517-2520.
- [7] 麦荣云,叶甲舟,曾洁,等.血清前白蛋白-胆红素评分预测乙肝相关性肝细胞癌肝切除术后肝衰竭的价值[J].中华肝胆外科杂志,2018,24(11):737-741.
- [8] 傅宏,陈志良,方剑锋,等.肝癌肝切除术后条件生存率分析[J].中华全科医学,2016,14(5):760-762.
- [9] LI Y, WEI T, YAN L, et al. Association of interleukin-28B polymorphisms with platelet count and liver function recovery after liver transplant [J]. Medicine, 2017, 96(44): e8219.
- [10] 张军,许建伟,殷凯,等.肝癌肝部分切除术后患者血小板计数与肝功能恢复的相关性研究[J].肝胆胰外科杂志,2012,24(5):359-361.
- [11] 廖楚舒,邓中华,乐杨桦,等. Th17 相关炎症因子与原发性肝癌关系的研究[J].实用预防医学,2016,23(5):554-556.
- [12] 于艳龙,刘中华,史赢,等.术前中性粒细胞与淋巴细胞比值和肿瘤相关因素预测肝癌患者微血管浸润[J].中华肝胆外科杂志,2019,25(2):120-123.
- [13] SIERZEGA M, LENART M, RUTKOWSKA M, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratios reflect immune cell population rearrangement in resectable pancreatic cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(3):808-815.
- [14] 梁裕国,戎祯祥,麦显强,等.腹腔镜肝癌根治术治疗肝癌的临床疗效及对 NGF、MMP-13 水平的影响[J].现代肿瘤医学,2019,27(4):78-82.
- [15] CUI N, HU M, KHALIL R A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2017, 147:11-73.
- [16] LIU J, KHALIL R A. Matrix metalloproteinase inhibitors as investigational and therapeutic tools in unrestrained tissue remodeling and pathological disorders [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2017, 148:355-420.
- [17] 赵庆华,史海立,刘静生,等.强肝软坚丸对肝纤维化大鼠肝组织中 MMP、TIMP 表达的影响[J].中医学报,2017, 32(2):260-264.

- motes viral infection and deregulates metabolic pathways associated with liver disease pathogenesis[J]. J Virol, 2016,90(14):6387-6400.
- [6] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 中华传染病杂志, 2015,33(11):641-662.
- [7] 中华医学会感染病学会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012 年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2013,21(3):177-183.
- [8] 阿帕萨尼,阿帕萨尼,陈月琴,等. MicroRNA:从基础科学到疾病生物学[M]. 北京:科学出版社,2010:122.
- [9] GIRAY B G, EMEK DAS G, TEZCAN S, et al. Profiles of serum microRNAs: miR-125b-5p and miR223-3p serve as novel biomarkers for HBV-positive hepatocellular carcinoma[J]. Mol Biol Rep, 2014,41(7):4513-4519.
- [10] LI H, XIE S, LIU M, et al. The clinical significance of downregulation of mir-124-3p, mir-146a-5p, mir-155-5p and mir-335-5p in gastric cancer tumorigenesis[J]. Int J Oncol, 2014,45(1):197-208.
- [11] 刘鸿凌,陈若雷,游绍莉,等. 前列腺素 E1 治疗慢性乙型肝炎慢加急性肝衰竭早期患者的临床研究[J]. 现代生物医学进展,2015,15(1):63-65.
- [12] RUI H, ZHAO Y, SHI H, et al. Acute-on-chronic liver failure in chronic hepatitis B: an update[J]. Expert Rev Gastroent, 2018,12(4):341-350.
- [13] 薛扬,郭宏强. 血清 miRNA-130a 与 HBV 相关慢加急性(亚急性)肝衰竭患者预后的相关性分析[J]. 肝脏,2019,24(2):158-160.
- [14] 高飞,尹纪来,李浩,等. HBV 相关慢加急性肝衰竭患者血清 miRNA-130a 表达变化及其与病情严重程度和预后的相关性[J]. 山东医药,2018,58(47):65-67.
- [15] 吴松,艾红梅. miRNAs 在肝脏疾病中的新进展[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(3):359-363.
- [16] DEN W, ZHANG X, MA Z, et al. MicroRNA-125b-5p mediates post-transcriptional regulation of hepatitis B virus replication via the LIN28B/let-7 axis[J]. RNA Biol, 2017,14(10):1389-1398.
- [17] HARMS D, CHOI M, ALLERS K, et al. Specific circulating microRNAs during hepatitis E infection can serve as indicator for chronic hepatitis E[J]. Sci Rep, 2020,10(1):5337.
- [18] 梁雪,钱立庭. miR-146a-5p 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 新乡医学院学报,2019,36(12):1187-1190.
- [19] WEI W C, SHUAI C, HAI X L, et al. MicroRNA-146a-5p enhances ginsenoside Rh2 induced antiproliferation and the apoptosis of the human liver cancer cell line HepG2 [J]. Oncol Lett, 2018,16(4):5367-5374.
- [20] LIU F, DUAN X, WAN Z, et al. Lower number and decreased function of natural killer cells in hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2016,40(5):605-613.
- [21] NINOMIYA M, KONDO Y, KIMURA O, et al. The expression of miR-125b-5p is increased in the serum of patients with chronic hepatitis B infection and inhibits the detection of hepatitis B virus surface antigen[J]. J Viral Hepatitis, 2016,23(5):330-339.
- [22] 吴涛,陈恩洪,金成,等. 微小 RNA-146a-5p 对肝癌细胞侵袭迁移和 ZBTB2 表达的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019,24(11):984-988.
- [23] 刘添皇,邓丽红,何宗运,等. 乙型肝炎肝衰竭患者预后影响因素的 Logistic 回归分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2016,36(A01):552-553.
- [24] 龙富立,刘美莲,梁潇月,等. 110 例慢性肝衰竭患者的病因构成及预后影响因素分析[J]. 广西医学,2016,38(1):17-19.

(收稿日期:2020-10-02 修回日期:2021-04-28)

(上接第 1830 页)

- [18] DRZEWIECKA-J3DRZEJCZYK M, WLAZEL M, TERLECKA M, et al. Serum metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in lung carcinoma patients[J]. J Thorac Dis, 2017,9(12):5306-5313.
- [19] ALVARENGA D M, MATTOS M S, LOPES M E, et al. Paradoxical role of matrix metalloproteinases in liver injury and regeneration after sterile acute hepatic failure [J]. Cells, 2018,7(12):247.
- [20] PROKOPCHUK O, GRÜNWALD B, NITSCHKE U, et al. Elevated systemic levels of the matrix metalloproteinase inhibitor TIMP-1 correlate with clinical markers of cachexia in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer[J]. BMC Cancer, 2018,18(1):128.
- [21] TAKAWALE A, ZHANG P, PATEL V B, et al. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 promotes myocardial fibrosis by mediating CD63-integrin β 1 interaction [J]. Hypertension, 2017,69(6):1092-1103.

(收稿日期:2020-10-21 修回日期:2021-04-28)