

· 论 著 ·

## 肝癌组织中 miR-7-5p、UbcH10 表达水平与患者临床预后的相关性研究\*

檀喜玲<sup>1</sup>, 冯 喆<sup>2</sup>, 高 芳<sup>3</sup>

1. 邯郸市人民医院消化内科, 河北邯郸 056009; 2. 邯郸市中心医院普外科, 河北邯郸 056001;

3. 邯郸市第一医院普外科, 河北邯郸 056002

**摘要:**目的 探讨原发性肝癌(简称肝癌)组织中微小 RNA(miR)-7-5p、UbcH10 表达水平与患者临床预后的相关性。**方法** 回顾性分析 2017 年 12 月至 2018 年 12 月间在邯郸市人民医院行肝癌切除手术治疗的 57 例肝癌患者临床资料,术中分别采集肝癌组织和癌旁组织 57 份,采用荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)测定肝癌组织和癌旁组织中 miR-7-5p 及 UbcH10 的表达水平,分析癌组织中 miR-7-5p 及 UbcH10 表达水平与临床病理特征及预后的相关性。**结果** 肝癌组织中 miR-7-5p 表达水平则明显低于癌旁组织,UbcH10 表达水平显著高于癌旁组织,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );肝癌组织中 miR-7-5p 表达水平与分化程度、包膜形成、门静脉侵犯等特征相关( $P < 0.05$ );UbcH10 相对表达与肿瘤最大径、分化程度、TNM 分期、门静脉侵犯相关( $P < 0.05$ )。肝癌随访期无进展生存率为 38.60%,miR-7-5p 高表达患者无进展生存率为 88.89%,miR-7-5p 低表达患者无进展生存率为 29.17%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 12.390, P < 0.001$ );UbcH10 高表达患者无复发生存率(RFS)为 52.50%,UbcH10 低表达患者 RFS 为 82.35% ( $\chi^2 = 4.196, P = 0.041$ )。**结论** 肝癌组织中的 miR-7-5p 表达水平降低,而 UbcH10 表达水平升高,且均与肝癌病理特征及术后复发率密切相关,miR-7-5p 及 UbcH10 可作为肝癌早期诊断和靶向治疗的生物分子标志物。

**关键词:**原发性肝癌; 微小 RNA-7-5p; UbcH10; 病理特征; 预后**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.17.020 **中图法分类号:**R735.7**文章编号:**1673-4130(2022)17-2146-06**文献标志码:**A

## Correlation between the expression levels of miR-7-5p and UbcH10 in tissues of liver cancer and clinical prognosis\*

TAN Xiling<sup>1</sup>, FENG Zhe<sup>2</sup>, GAO Fang<sup>3</sup>

1. Department of Gastroenterology, Handan People's Hospital, Handan, Hebei 056009, China;

2. Department of General Surgery, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056001, China;

3. Department of General Surgery, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056002, China

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between the expression levels of miR-7-5p and UbcH10 in the tissues of patients with primary liver cancer (referred to as liver cancer) and the clinical prognosis. **Methods** The clinical data of totally 57 patients with liver cancer who underwent liver cancer resection in Handan People's Hospital from December 2017 to December 2018 were retrospectively analyzed, and 57 liver cancer tissues and adjacent cancer tissues were collected respectively during the operation. The expression levels of miR-7-5p and UbcH10 in the liver cancer tissues and adjacent cancer tissues were determined by Fluorescence quantitative polymerase chain reaction(qRT-PCR), and the correlation between the expression levels of miR-7-5p and UbcH10 in cancer tissues and clinicopathological characteristics and prognosis was analyzed. **Results** The expression level of miR-7-5p in the liver cancer tissue was significantly lower than that in adjacent cancer tissue, while the expression level of UbcH10 was significantly higher than that in adjacent cancer tissue, and the differences were statistically significant( $P < 0.05$ ). The expression level of miR-7-5p in the liver cancer tissues was correlated with differentiation degree, capsule formation and portal vein invasion( $P < 0.05$ ). The expression level of UbcH10 was correlated with tumor maximum diameter, differentiation degree,

\* 基金项目:河北省医学科学研究课题(20200191)。

作者简介:檀喜玲,女,主治医师,主要从事肿瘤方面的研究。

TNM stage and portal vein invasion ( $P < 0.05$ ). The progression-free survival rate in the follow-up period of liver cancer was 38.60%, the progression-free survival rate of patients with high miR-7-5p expression was 88.89%, the progression-free survival rate of patients with low miR-7-5p expression was 29.17%, and the differences were statistically significant ( $\chi^2 = 12.390, P < 0.001$ ). The recurrence-free survival rate (RFS) of patients with high UbcH10 expression was 52.50%, and the RFS of patients with low UbcH10 expression was 82.35%, and the differences were statistically significant ( $\chi^2 = 4.196, P = 0.041$ ). **Conclusion** The expression level of miR-7-5p in liver cancer tissues decreases, while the expression level of UbcH10 increases, and they closely relate to the pathological characteristics of liver cancer and the recurrence rate after operation. MiR-7-5p and UbcH10 could be used as biomarkers for early diagnosis and targeted therapy of liver cancer.

**Key words:** primary liver cancer; microRNA-7-5p; UbcH10; pathological features; prognosis

据 WHO 公布的数据显示,原发性肝癌(简称肝癌)是一种发病率居第 6 位、死亡率居第 2 位的常见恶性肿瘤,其中乙型肝炎病毒相关细胞癌和丙型肝炎病毒相关细胞癌占比约为 80.00%<sup>[1]</sup>。肝癌早期无特异性症状,多数患者确诊时已进展至中晚期,且手术治疗后 5 年内的死亡率高达 50.00%<sup>[2]</sup>。因此,寻找高灵敏度、高特异度的分子标志物用于肝癌的早期诊断和预后评估成为临床研究的热点。微小 RNA (miRNA) 是一类由 21~23 个碱基组成的非编码单链 RNA,通过种子序列与靶细胞的 3'UTR 相结合,促进靶基因 miRNA 降解或抑制蛋白翻译过程,负调控靶基因的表达<sup>[3]</sup>。miRNA-7 是 miRNA 成员之一,miRNA-7-5p 是 miRNA-7 的成熟体,其已被证实可靶向控制 P13K/Akt、FAK 等基因来抑制肿瘤细胞增殖和侵袭<sup>[4]</sup>。泛素结合酶 UbcH10 是第 10 个被识别的人泛素结合酶,作为一种调节细胞周期的蛋白,能够与细胞促进复合物的相互作用来驱动有丝分裂的后期转换<sup>[5]</sup>。已有研究表明,UbcH10 参与了非小细胞肺癌、脑胶质瘤等多种肿瘤的发生和进展的过程<sup>[6-7]</sup>。目前,miR-7-5p 及 UbcH10 与原发肝癌的相关研究较少,本研究通过测定该两种生物标记物在肝癌组织中的表达情况,分析其与肝癌病理特征及预后的相关性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析 2017 年 12 月至 2018 年 12 月间在邯郸市人民医院(下称本院)行肝癌切除手术治疗的 57 例患者临床资料,术中分别采集肝癌组织和癌旁组织(距离癌灶 > 5 cm) 57 份。男 34 例,女 23 例;年龄 53~68 岁,平均(59.3 ± 3.7)岁;肿瘤最大径 > 5 cm 者 30 例,≤ 5 cm 者 27 例;分化程度:高分化 11 例、中分化 32 例、低分化 14 例;TNM 分期: I ~ II 期 31 例, III ~ IV 期 26 例;包膜形成:有包膜 37 例、无包膜 20 例;门静脉侵犯:侵犯 25 例,未侵犯 32 例;乙型肝炎表面抗原(HBsAg)检测结果:阳性

47 例,阴性 10 例。纳入标准:(1)所有患者均行手术治疗,术后病理诊断为肝癌;(2)临床及术后随访资料真实完整;(3)预计生存期 > 3 个月;(4)所有患者及家属对试验知情且签署同意书。排除标准:(1)合并其他部位恶性肿瘤;(2)伴原发性肾功能障碍者;(3)伴不稳定系统性疾病者;(4)行放化疗治疗者。本研究经医院伦理委员会批准。

**1.2 试剂与仪器** miR-7-5p 与阴性对照(miR-NC)购自上海吉玛公司;Trizol 试剂、脂质体 Lipo2000 购自美国赛默飞世尔公司;PCR 引物及 RT-PCR 试剂盒购自日本 TAKARA 公司;UbcH10 引物由上海生工公司提供,UbcH10 多克隆体购自 Santa Crus 公司。

**1.3 方法** 取术中采集的新鲜肝癌组织及癌旁组织各 100 mg,加入 1 mL Trizol 至样本中裂解,提取总 RNA,使用超微两紫外分光光度计检测 RNA 水平、纯度,再以总 RNA 为模板反转录合成 cDNA,再以 cDNA 为模板 PCR 扩增,分别以 U6、GAPDH 为内参。miR-7-5p 及 UbcH10 引物序列分别由 TAKARA、Santa Crus 公司设计合成。引物序列见表 1。

表 1 miR-7-5p、UbcH10 行 qPCR 检测的引物序列

引物	序列
UbcH10	
上游	5'-GAT AGC AGG GCG TGA GGA AC-3'
下游	5'-AAA TCC GGG TTT CTT TCA CA-3'
内参 GAPDH	
上游	5'-TTG GTA TCG TGG AAG GAC TCA-3'
下游	5'-TGT CAT CAT ATT TGG CAG GTT-3'
miR-7-5p	
上游	5'-ACA CTC CAG CTG GGT GGA AGA CTA GTG ATT TT-3'
下游	5'-TGG TGT CGT GGA GTC G-3'
内参 U6	
上游	5'-GCG CGA TTC GTG AAG CGT TCC-3'
下游	5'-GTG CAG GGT CCG AGG T-3'

PCR 检测反应体系:按照说明书配置反应液 20  $\mu$ L,模板 cDNA 1  $\mu$ L,dNTPmix 12.5  $\mu$ L,dH<sub>2</sub>O 9.5  $\mu$ L,上下游引物各 1  $\mu$ L。miR-7-5p PCR 反应条件:95  $^{\circ}$ C 1 min,95  $^{\circ}$ C 15 s,56  $^{\circ}$ C 15 s,72  $^{\circ}$ C 30 s,40 个循环;95  $^{\circ}$ C 10 s 受热变性,再以每 2 s 递增 0.5  $^{\circ}$ C,65~85  $^{\circ}$ C 行温度梯度退火。UbcH10 PCR 反应条件:95  $^{\circ}$ C 5 min,95  $^{\circ}$ C 1 min,60  $^{\circ}$ C 1 min,72  $^{\circ}$ C 1 min,30 个循环。使用 2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup> 法计算组织标本中 miR-7-5p,UbcH10 表达水平。

**1.4 随访** 所有患者术后通过门诊复查、电话等方式随访,随访频率为 3 个月 1 次,随访终点时间为 2021 年 10 月或患者死亡。复发:治疗后血清甲胎蛋白水平明显升高,且影像学检查显示有新的肿瘤灶;进展:影像学检查显示肿瘤两个最大相互垂直直径乘积>25.00%;本研究未出现失访情况,随访率为 100.00%。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS25.0 统计学软件进行分析,符合正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较行独立样本 *t* 检验;计数资料采用例数、率表示,组间比较行  $\chi^2$  检验。采用 Kaplan-Meier 法进行生存

分析,行 Log-rank 检验;绘制受试者操作特征(ROC)曲线分析癌组织中 miR-7-5p,UbcH10 在肝癌预后中的预测价值。以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 miR-7-5p、UbcH10 在肝癌组织及癌旁组织中的表达水平** 肝癌组织中 miR-7-5p 表达水平明显低于癌旁组织,差异有统计学意义(*t* = 22.125, *P* < 0.001),而 UbcH10 表达水平显著高于癌旁组织(*t* = 26.812, *P* < 0.001),差异有统计学意义(*P* < 0.05),见图 1。

**2.2 肝癌组织中 miR-7-5p 及 UbcH10 表达水平与病理特征的相关性** 以 miR-7-5p>0.474 为高表达,反之为低表达;以肝癌组织中 UbcH10>0.711 为高表达,反之则为低表达。分析 57 例肝癌患者性别、年龄、肿瘤最大径、TNM 分期、分化程度、包膜形成、门静脉侵犯、HBsAg 等病理特征与该两种生物标记物的相关性。结果显示,miR-7-5p 表达水平与分化程度、包膜形成、门静脉侵犯等特征相关(*P* < 0.05);UbcH10 相对表达与肿瘤最大径、分化程度、TNM 分期、门静脉侵犯相关(*P* < 0.05),见表 2。

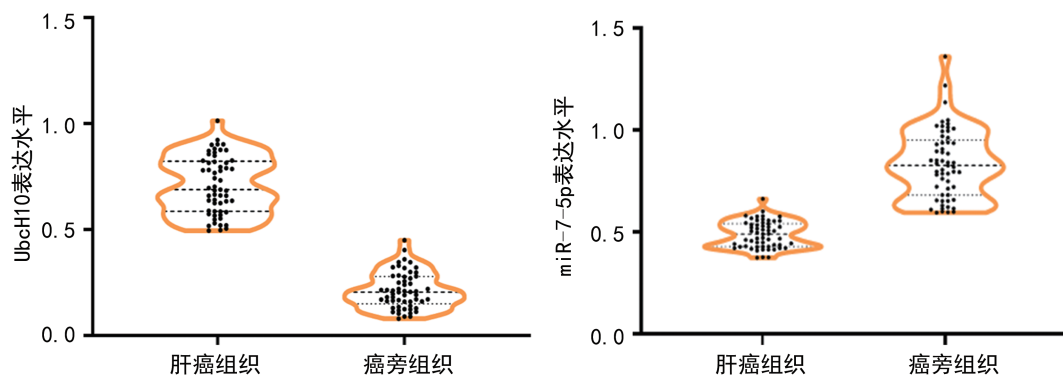


图 1 miR-7-5p、UbcH10 在肝癌组织及癌旁组织中的表达水平

表 2 UbcH10 及 miR-7-5p 表达水平与肝癌病理特征的相关性[n(%)]

病理特征	UbcH10		$\chi^2/P$	miR-7-5p		$\chi^2/P$
	高表达(n=40)	低表达(n=17)		高表达(n=9)	低表达(n=48)	
性别						
男	25(62.50)	9(52.94)	0.453/0.501	6(66.67)	28(58.33)	0.219/0.640
女	15(37.50)	8(47.06)		3(33.33)	20(41.67)	
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	58.9 $\pm$ 4.2	59.7 $\pm$ 3.0	1.170/0.244	59.1 $\pm$ 3.8	59.9 $\pm$ 2.6	1.312/0.192
肿瘤最大径						
<5 cm	25(62.50)	5(29.41)	5.239/0.022	5(55.56)	25(52.08)	0.037/0.848
$\geq$ 5 cm	15(37.50)	12(70.59)		4(44.44)	23(47.92)	
分化程度						
高分化	5(12.50)	6(35.29)	12.453/<0.001	5(55.56)	6(12.50)	52.876/<0.001
中分化	23(57.50)	9(52.94)		4(44.44)	28(58.33)	

续表 2 UbcH10 及 miR-7-5p 表达水平与肝癌病理特征的相关性[n(%)]

病理特征	UbcH10		$\chi^2/P$	miR-7-5p		$\chi^2/P$
	高表达(n=40)	低表达(n=17)		高表达(n=9)	低表达(n=48)	
低分化	12(30.00)	2(11.76)		0(0.00)	14(29.17)	
TNM 分期						
I ~ II	18(45.00)	13(76.47)	4.763/0.029	7(77.78)	24(50.00)	2.357/0.125
III ~ IV	22(55.00)	4(23.53)		2(22.22)	24(50.00)	
包膜形成						
有	27(67.50)	10(58.82)	0.394/0.530	3(33.33)	34(70.83)	4.679/0.031
无	13(32.50)	7(41.18)		6(66.67)	14(29.17)	
门静脉侵犯						
是	21(52.50)	4(23.53)	4.066/0.044	0(0.00)	25(52.08)	8.350/0.004
否	19(47.50)	13(76.47)		9(100.00)	23(47.92)	
HBsAg						
阳性	32(80.00)	15(88.24)	0.559/0.454	6(66.67)	41(85.42)	1.842/0.175
阴性	8(20.00)	2(11.76)		3(33.33)	7(14.58)	

注：—表示无数据。

2.3 miR-7-5p 及 UbcH10 不同表达水平与患者生存率的关系

2.3.1 癌组织中 miR-7-5p 表达水平与患者无进展生存率的关系 肝癌随访期无进展生存率为 38.60% (22/57), miR-7-5p 高表达患者无进展生存率为 88.89% (8/9), 无进展生存期 34.5 个月; miR-7-5p 低表达患者无进展生存率为 29.17% (14/48), 无进展生存期 26.7 个月。两组随访期无进展生存率差异有统计学意义( $\chi^2 = 12.390, P < 0.001$ ), 见图 2。

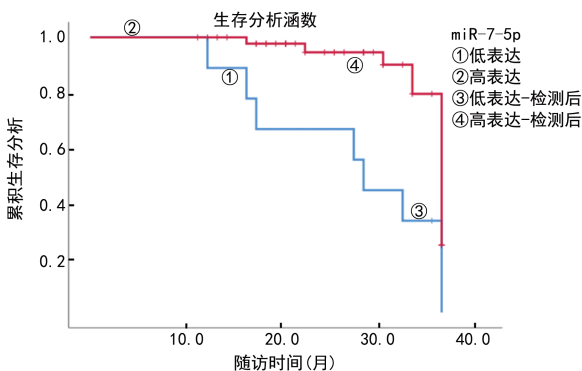


图 2 癌组织中 miR-7-5p 表达水平与肝癌无进展生存率的关系

2.3.2 癌组织中 UbcH10 表达水平与患者无复发生存率(RFS)的关系 UbcH10 高表达患者 RFS 为 52.50% (21/40), 无复发生存时间 28.8 个月; UbcH10 低表达患者 RFS 为 82.35% (14/17), 无复发生存时间 32.8 个月。两组随访期 RFS 差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.196, P = 0.041$ ), 见图 3。

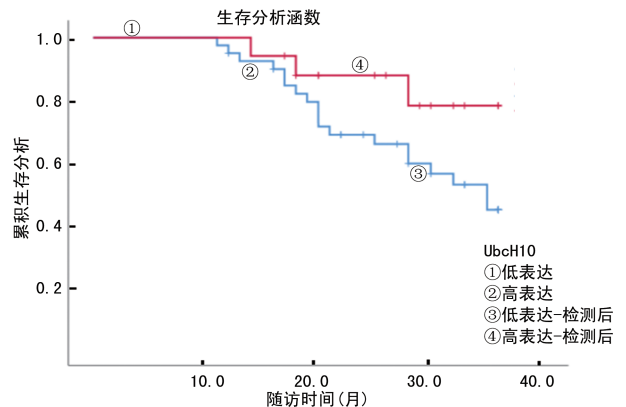


图 3 癌组织中 UbcH10 表达水平与肝癌 RFS 的关系

3 讨论

全球范围内每年新发现的肝癌患者人数约 900 万, 其中尤以中老年人群发病率最高<sup>[8-9]</sup>。肝癌的发生和进展的分子机制尚未完全明确, 多认为是一个由多种基因参与的多节段的病理过程, 整个病理过程涉及多种原癌基因激活及抑癌基因的失活或作用衰减<sup>[10]</sup>。肝癌患者早期无特异性临床表现, 中后期表现为肝区疼痛、腹胀、消瘦、进行性肝组织肥大等, 部分患者会出现低热、上消化道出血现象, 在肝癌组织破裂后会出现急腹症, 亦有仅表现为转移灶的症状<sup>[11-12]</sup>。生物分子标志物是肿瘤发生、增殖过程中由癌细胞合成、释放或宿主对癌细胞的反应性物质, 寻找高灵敏度和高特异度的分子标志物对肝癌早期诊断、靶向治疗及预后评估均有重要的意义。

MiR-7 的基因序列在人类有 3 个不同的基因位点编码, 其初级转录产物在细胞和神经核酸内切酶 III

Drosha 剪切变为前体 miR-7, 在经 Exportin 5 转运至细胞质中, 再次剪切变为成熟的 miRNA, 再形成 RNA 诱导沉默复合体以靶向调节特定 mRNA 的基因表达<sup>[13]</sup>。近年来, 研究者们对 MiR-7 与恶性肿瘤生物学关系的研究日益增多, 发现其参与了肿瘤细胞增殖分化及凋亡等过程<sup>[13-14]</sup>。相关研究发现, miR-7 能够经靶向激活表皮生长因子受体(EGFR)、胰岛素受体底物 1(IRS1)等参与到直肠癌、乳腺癌的生长、侵袭及转移过程中。本研究结果显示, MiR-7-5p 在肝癌组织及癌旁组织中表达水平有明显差异, 提示其在肝癌中扮演重要角色。肝癌组织中 MiR-7-5p 表达显著下调, 可能是 MiR-7-5p 可抑制 IRS2、EGFR 表达活化抑制癌细胞迁移、侵袭所致<sup>[15-16]</sup>。为了进一步确认 PCR 的结果, 分析发现 miR-7-5p 的表达水平与分化程度、包膜形成、门静脉侵犯等特征密切相关( $P < 0.05$ )。而张晓红等<sup>[13]</sup>的研究表示, miR-7-5p 在结直肠癌的表达水平也与肿瘤位置、TNM 分期、分化程度及远处转移有关, 出现差异的原因可能因为本试验纳入样本较少, miR-7-5p 高表达的数量较少导致结果出现偏倚。

UbcH10 基因属于人泛素偶联酶 E2 基因家族成员, 细胞周期调控过程中 UbcH10 可于 APC 相互作用影响有丝分裂纺锤体装配检测点, 起到驱动细胞周期的进展<sup>[17]</sup>。E2 在泛素介导的蛋白质降解活动中的职能主要是经硫酯键连接 E1 活化酶的泛素和 E2 活性位点的半胱氨酸, 形成 Ub-E2 中间体, 再经 E3 连接酶转移泛素至靶蛋白, 靶蛋白经泛素化后很容易被 26S 蛋白酶识别并快速降解<sup>[18]</sup>。泛素蛋白酶系统(UP-S)有多重生理调控能力, 一旦系统运转失常则会引发诸如炎症反应、肿瘤等多种病理性变化<sup>[19]</sup>。UbcH10 作为肿瘤相关性泛素结合酶, 已被证实参与到了脑胶质瘤、非小细胞肺癌等发生和进展中<sup>[7, 20]</sup>。最近有研究发现, UbcH10 高表达会促使 APC/C 过早降解 cyclin B 等细胞周期蛋白, 增加了细胞染色体组的不稳定性, 而该种状态与恶性肿瘤的发生于进展生理变化高度吻合<sup>[21]</sup>。HAN 等<sup>[20]</sup>的试验表明, NSCLC 细胞 UbcH10 调节各种 S-烯丙基巯基半胱氨酸(SAC)成分过早降解, 促使 SAC 功能障碍加剧, 促进肿瘤细胞的增殖, 在 UbcH10 表达质粒后癌细胞增殖及侵袭能力显著增强, 而在细胞内转染干扰质粒以沉默 UbcH10 表达后, 细胞侵袭力下降, 凋亡速率加快, 提示 UbcH10 参与了恶性肿瘤的发生、侵袭转移过程。本研究结果显示, UbcH10 在肝癌组织及癌旁组织中表达水平有明显差异, 进一步分析发现肝癌组织 UbcH10 的表达水平与肿瘤最大径、分化程度、

TNM 分期、门静脉侵犯相关( $P < 0.05$ ), 与以往相关研究<sup>[6, 7, 20]</sup>结果一致。

肝癌肿瘤最大径、组织分化程度、TNM 分期及门静脉侵犯等病理特征与肿瘤进展速度、恶性程度和远处转移等关系密切, 是肝癌患者预后质量的独立危险因素<sup>[22-23]</sup>。由此说明, miR-7-5p 及 UbcH10 在肝癌组织中的异常表达与癌灶的恶性生物学特性相关联, 均有其重要的病理学价值。通过 Kaplan Meier 生存分析显示, miR-7-5p 高表达及 UbcH10 低表达患者随访期 FRS 明显较高, 提示肝癌组织中 miR-7-5p 高表达及 UbcH10 低表达的患者预后质量更好。原因在于 miR-7-5p 的高表达能够降低 IRS2、EGFR 基因的活性从而阻断了癌细胞分化、增殖及转移的路径; 同理, UbcH10 低表达患者体内 UP-S 不会被识别和降解, 充分发挥其多重生理调控职能, 减缓了癌灶的进展过程, 改善患者的预后状况。

综上所述, miR-7-5p 及 UbcH10 在肝癌组织中呈异常表达, 两者均与肿瘤的进展速度、恶性程度及远处转移密切相关, 并且对患者复发有较高的预测价值, 可以作为肝癌早期诊断、预后评估的潜在分子标志物和治疗靶点。但是对于该两种物质的作用途径、分子机制还应该进行深入研究。

## 参考文献

- [1] 王雅哲, 赵捷, 张小杉, 等. 经导管动脉化疗栓塞术联合其他综合技术治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 中国医学影像学杂志, 2021, 29(8): 856-860.
- [2] 邴浩, 王薇, 李异玲. 中国东北地区汉族人群 PNPLA3 rs738409 及 TM6SF2 rs58542926 基因多态性与原发性肝癌的相关性[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(2): 156-162.
- [3] 谢俊, 梁先春, 唐永梁. 血清肿瘤特异性生长因子, miRNA-214 在肝癌中的表达及对肝动脉化疗栓塞术疗效的预测价值[J]. 癌症进展, 2020, 18(14): 1434-1437.
- [4] LIU B, LI H, LIU X, et al. CircZNF208 enhances the sensitivity to X-rays instead of carbon-ions through the miR-7-5p /SNCA signal axis in non-small-cell lung cancer cells [J]. Cell Signal, 2021, 84: 110012.
- [5] PRESTA I, NOVELLINO F, DONATO A, et al. UbcH10 a major actor in cancerogenesis and a potential tool for diagnosis and therapy[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6): 2041.
- [6] ZHAO L, LU J, WANG K, et al. KIAA0101 and UbcH10 Interact to regulate proliferation of non-small cell lung cancer cells by disrupting the function of the spindle assembly checkpoint[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 957.
- [7] 黄凌蔚. 脑胶质瘤细胞中泛素结合酶 10 的表达及临床意义[J]. 慢性病学杂志, 2021, 22(4): 640-641.

- [8] 段飞,周刚,张秀辉,等. 血清 AFP, TSGF, GP73 及 GGT 联合 MSCT 检查对原发性肝癌的诊断价值分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2021, 19(10):101-103.
- [9] 罗湘,李涛,朱继业,等. 三维重建在精准肝切除治疗复杂原发性肝癌术前评估中的应用[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(28):2210-2215.
- [10] 庾麒,李琴,蒋凯,等. 原发性肝癌的发病机制和 BUB1 表达的临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(4):322-327.
- [11] 田振华. 吡柔比星联合奥沙利铂和氟尿嘧啶治疗原发性肝癌的疗效及对血清 AFP, CA19-9 和 VEGF 水平的影响[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(5):1023-1027.
- [12] 陈维,魏涛,杨岚,等. 原发性肝癌患者癌组织 NLRP3 炎性小体表达状况研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(4):544-547.
- [13] 张晓红,南琼,吴秀方,等. MicroRNA-7-5p 在人结直肠癌组织中的表达及其对 CaCo2 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(1):67-71.
- [14] GILES KM, BROWN RAM, GANDA C, et al. MicroRNA-7-5p inhibits melanoma cell proliferation and metastasis by suppressing RelA/NF- $\kappa$ B[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22):31663-31680.
- [15] Tang Y, Tang Z, Yang J, et al. MicroRNA-7-5p inhibits migration, invasion and metastasis of intrahepatic cholangiocarcinoma by inhibiting MyD88[J]. *J Clin Transl Hepato*, 2021, 9(6):809-817.
- [16] WANG H, FENG J, AO F, et al. Tumor-derived exosomal microRNA-7-5p enhanced by verbascoside inhibits biological behaviors of glioblastoma invitro and invivo-ScienceDirect[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 19(20):569-582.
- [17] 王朝,李学东. 泛素结合酶 UBCH10 在泌尿系肿瘤中的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(20):4049-4053.
- [18] 李贞,李雨欣,赵博. UbcH5B 活性位点突变体对野生型 E2 传递泛素活性的影响[J]. 昆明理工大学学报:自然科学版, 2021, 46(4):103-112.
- [19] 刘梦,朱怡卿,黄金凤,等. 泛素结合酶 E2C 通过特异性结合  $\beta$ -微管蛋白参与调控肝细胞癌进展[J]. 第二军医大学学报, 2021, 42(1):14-20.
- [20] HAN L, KUN W, TONGYING J, et al. KIAA0101 and UbcH10 interact to regulate non-small cell lung cancer cell proliferation by disrupting the function of the spindle assembly checkpoint[J]. *BMC cancer*, 2021, 20(1):957.
- [21] TAO N N, ZHANG Z Z, REN J H, et al. Overexpression of ubiquitin-conjugating enzyme E2 L3 in hepatocellular carcinoma potentiates apoptosis evasion by inhibiting the GSK3 $\beta$ /p65 pathway[J]. *Cancer Lett*, 2020, 481:1-14.
- [22] 仲冬梅,张丽,陈冰,等. 141 例原发性肝癌术后患者出院准备度现状及其影响因素分析[J]. 海军医学杂志, 2021, 42(5):569-573.
- [23] 赵文菊. TACE 联合重组人 p53 腺病毒治疗对原发性肝癌患者免疫应答及预后的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(19):3425-3430.

(收稿日期:2021-12-23 修回日期:2022-04-16)

(上接第 2145 页)

- [7] PEACOCK S J, PATERSON G K. Mechanisms of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*[J]. *Annu Rev Biochem*, 2015, 84:577-601.
- [8] 范陈良,李小四,吴晓燕. 皮肤及软组织感染中金黄色葡萄球菌临床分布和耐药特性分析[J]. 中国抗菌药物杂志, 2017, 42(5):413-417.
- [9] 刘文静,徐英春,杨启文,等. 2018 年北京协和医院细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(6):639-646.
- [10] 王福刚,贾雪芝,李岩,等. 二种产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶细菌的耐药性分析[J]. 新疆医学, 2014, 44(5):33-35.
- [11] CASSINI A, HOGBERG LD, PLACHOURAS D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(1):56-66.
- [12] 袁星,蒋斌,曹雷. 临床分离产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶大肠埃希菌耐药性分析及相关基因研究[J]. 华北理工大学学报(医学版), 2020, 22(5):341-347.
- [13] SALAH F D, SOUBEIGA S T, OUATTARA A K, et al. Distribution of quinolone resistance gene(qnr) in ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in Lomé, Togo[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2019, 8:104.
- [14] 闫玲,顾兵,张丽,等. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的耐药机制[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(15):2594-2599.
- [15] 季萍,朱震宏,张朝霞. 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌的耐药机制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(6):1061-1064.
- [16] 李彩华,陈维忠,胡晓峰,等. 耐碳青霉烯类革兰阴性菌分布特征及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(5):650-656.
- [17] BARNES M D, KUMAR V, BETHEL C R, et al. Targeting multidrug-resistant *Acinetobacter* spp.: sulbactam and the diazabicyclooctenone  $\beta$ -Lactamase inhibitor ETX2514 as a novel therapeutic agent[J]. *mBio*, 2019, 10(2):e00159-19.
- [18] 施清喻,胡付品. 肠杆菌科细菌质粒介导氨基糖苷类耐药基因研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(6):691-696.

(收稿日期:2022-02-24 修回日期:2022-04-25)