

• 论 著 •

TIPE2、IP-10、miR-570 在肝癌患者外周血单个核细胞中的表达及意义^{*}

杨大伟, 刘晓飞[△], 钱娟娟

河北省石家庄市中医院外科, 河北石家庄 050000

摘要:**目的** 分析肿瘤坏死因子- α 诱导蛋白 8 样分子 2(TIPE2)、 γ 干扰素诱导蛋白-10(IP-10)、微小核糖核酸-570(miR-570)在肝癌患者外周血单个核细胞中的表达及意义。**方法** 选取该院 2020 年 4 月至 2021 年 4 月收治的 60 例肝癌患者为肝癌组,另选取同期于该院进行健康体检的体检健康者 60 例为对照组。通过实时荧光定量聚合酶链反应对 TIPE2、IP-10、miR-570 表达水平进行检测,分析 TIPE2、IP-10、miR-570 在肝癌演进过程中的表达变化及三者间的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 TIPE2、IP-10、miR-570 及 3 项联合检测对肝癌的诊断价值。**结果** 与对照组相比,肝癌组的外周血单个核细胞中 TIPE2、miR-570 表达水平降低,IP-10 表达水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。外周血单个核细胞中 TIPE2、IP-10、miR-570 表达水平与患者性别、年龄、病理类型无关($P>0.05$),与肿瘤最大径、病理分化程度、病理分期、远处转移有关($P<0.05$),肿瘤最大径 ≥ 3 cm、低分化、Ⅳ期、有远处转移的肝癌患者 TIPE2、miR-570 表达水平降低,IP-10 表达水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与 TIPE2、IP-10、miR-570 单项诊断相比,3 项联合诊断肝癌的价值更高($P<0.05$)。Pearson 相关分析显示,TIPE2、IP-10 之间呈负相关($r=-0.606, P=0.001$),TIPE2、miR-570 之间呈正相关($r=0.616, P=0.001$),IP-10、miR-570 之间呈负相关($r=-0.629, P=0.001$)。**结论** TIPE2、miR-570 在肝癌患者外周血单个核细胞中呈低表达,IP-10 在肝癌患者外周血单个核细胞中呈高表达,联合检测肝癌患者外周血单个核细胞中 TIPE2、IP-10、miR-570 对肝癌有较高的诊断价值。

关键词:肝癌; 外周血单个核细胞; 肿瘤坏死因子- α 诱导蛋白 8 样分子 2; γ 干扰素诱导蛋白-10; 微小核糖核酸-570

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.18.005 中图法分类号:R735.7

文章编号:1673-4130(2022)18-2196-05 文献标志码:A

Expression and significance of TIPE2, IP-10 and miR-570 in peripheral blood mononuclear cells of patients with liver cancer^{*}

YANG Dawei, LIU Xiaofei[△], QIAN Juanjuan

Department of Surgery, Shijiazhuang Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract:**Objective** To analyze the expression and significance of tumor necrosis factor- α inducible protein 8-like molecule 2 (TIPE2), γ interferon inducible protein-10 (IP-10) and microRNA-570 (miR-570) in peripheral blood mononuclear cells of the patients with liver cancer. **Methods** Sixty patients with liver cancer treated in this hospital from April 2020 to April 2021 were selected as the liver cancer group, and 60 healthy people undergoing physical examination in this hospital at the same period were selected as the control group. The expressions of TIPE2, IP-10 and miR-570 were detected by the real-time fluorescence quantitative PCR method, and the expression changes of TIPE2, IP-10 and miR-570 and their correlation during the evolution process of liver cancer were analyzed. The diagnostic value of TIPE2, IP-10, miR-570 and three combined tests for hepatocellular carcinoma was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Compared with the control group, the expression levels of TIPE2 and miR-570 in peripheral blood mononuclear cells of the liver cancer group were decreased, and the expression level of IP-10 was increased ($P<0.05$). The expression levels of TIPE2, IP-10 and miR-570 in peripheral blood mononuclear cells had no correlation with the gender, age and pathological type ($P>0.05$), and had the correlation with maximum tumor diameter, degree of pathological differentiation, pathological stage and distant metastasis ($P<0.05$).

^{*} 基金项目:河北省医学科学研究课题(20221724)。
作者简介:杨大伟,男,主治医师,主要从事肿瘤学研究。 [△] 通信作者, E-mail: yhnj6ri6s@21cn.com。

The expression levels of TIPE2 and miR-570 in the liver cancer patients with maximum tumor diameter ≥ 3 cm, low differentiation, stage IV and distant metastasis were decreased, the expression level of IP-10 was increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the single diagnosis of TIPE2, IP-10 and miR-570, the value of 3-item combined diagnosis of liver cancer was higher ($P < 0.05$). The Pearson correlation analysis showed that there was a negative correlation between TIPE2 and IP-10 ($r = -0.606, P = 0.001$), there was a positive correlation between TIPE2 and miR-570 ($r = 0.616, P = 0.001$), there was a negative correlation between IP-10 and miR-570 ($r = -0.629, P = 0.001$). **Conclusion** TIPE2 and miR-570 are lowly expressed in peripheral blood mononuclear cells of the patients with liver cancer, and IP-10 is highly expressed in peripheral blood mononuclear cells of the patients with liver cancer. The combined detection of TIPE2, IP-10 and miR-570 in peripheral blood mononuclear cells of the patients with liver cancer has higher diagnosis value for liver cancer.

Key words: liver cancer; peripheral blood mononuclear cells; tumor necrosis factor- α inducible protein 8-like molecule 2; γ interferon inducible protein-10; microRNA-570

肝癌是由染色体变异、机体免疫功能失调、不良生活习惯、营养失调等因素引起的消化系统恶性肿瘤^[1]。近年来,肝癌发病率呈上升趋势。肝癌进展速度较快,易发生侵袭、转移,同时因肝癌起病隐匿、早期症状和体征不明显等原因导致其筛检率较低,部分患者确诊时已处于晚期,进而对治疗效果造成了影响,预后欠佳^[2]。肿瘤坏死因子- α 诱导蛋白 8 样分子 2(TIPE2)属于 TNFAIP8 成员,对肝癌细胞增殖具有抑制作用,可促进肝癌细胞凋亡,同时可对细胞免疫、先天免疫进行调节,进而发挥维持机体免疫稳定的作用^[3]。 γ 干扰素诱导蛋白-10(IP-10)可与趋化因子受体 3(CXCR3)结合,进而参与炎症反应、肿瘤细胞转移、血管生成、适应性免疫等过程^[4]。微小核糖核酸-570(miR-570)与肝癌细胞增殖、血管生成等密切相关,作为抑癌因子,miR-570 可对肝癌细胞增殖起到抑制作用^[5]。基于此,本研究对肝癌患者外周血单个核细胞中 TIPE2、IP-10、miR-570 的表达及影响因素进行分析,以期对肝癌早期诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2020 年 4 月至 2021 年 4 月收治的 60 例肝癌患者为肝癌组。其中男 36 例,女 24 例;年龄 42~70 岁,平均(54.14 $\pm$ 13.00)岁;肿瘤最大径: <3 cm 33 例, ≥ 3 cm 27 例;分化程度:中高分化 35 例,低分化 25 例;病理分期:I 期 15 例,II 期 20 例,III 期 15 例,IV 期 10 例;发生远处转移 36 例,未发生远处转移 24 例;肝细胞癌 41 例,胆管细胞癌 14 例,混合型肝癌 5 例。另选取同期于本院进行健康体检的体检健康者 60 例为对照组,其中男 35 例,女 25 例;年龄 41~69 岁,平均(52.25 $\pm$ 14.00)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准[批准号:(2018)伦审第 57 号],所有受试者签署知情同意书。

纳入标准:所有肝癌患者均符合《原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020 版)》^[6]中关于肝癌的诊断标准;均经肝穿刺活检、影像学、病理学诊断证实;临

床表现为右上腹疼痛、皮肤瘙痒、腹水、不明原因发热、皮下出血等。排除标准:合并其他恶性肿瘤者;细菌、病毒感染;合并免疫系统疾病者;合并严重心、肾疾病者。

1.2 方法 采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)对两组的外周血单个核细胞中 TIPE2、IP-10 及 miR-570 表达水平进行检测。采集两组空腹静脉血 7 mL,单个核细胞经 Ficoll 密度梯度分离法分离,采用 Trizol 法提取患者单个核细胞总 RNA,使用 Takara 反转录试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA,采用 Primer5.0 软件设计引物序列。反应体系:0.4 μ L 上、下游引物,1.0 μ L cDNA 模板,10.0 μ L SYBR Green,加蒸馏水至 20.0 μ L。反应条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 1 s,95 $^{\circ}$ C 5 s,60 $^{\circ}$ C 31 s,共 40 个循环。TIPE2 上游引物序列:5'-TCTACCGTGTGTCCAAGGAGTA-3';下游引物序列:5'-TCTACCTCACCAAAGCTAAGTGC-3'。IP-10 上游引物序列:5'-GTGTGTCCATTC-CCACTTCTGA-3';下游引物序列:5'-TCCCTA-ACGGTTGCCTTTGTAT-3'。miR-570 上游引物序列:5'-ACACTCCAGCTGGGCGAAAACAGCAA-3';下游引物序列:5'-TGGTGTCTGTGGAGTGC-3'。内参甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)上游引物序列:5'-AGAAGGCTGGGGCTCATTTG-3';下游引物序列:5'-AGGGGCCAGCCACAGTCTTC-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法以 GAPDH 为内参计算 TIPE2、IP-10、miR-570 的相对表达量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行处理与分析。应用 Kolmogorov-Smirnov 检验判断数据是否符合正态分布,符合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,组间两两比较采用 SNK-q 法,两组间比较采用独立样本 t 检验;TIPE2、IP-10、miR-570 之间的相关性采用 Pearson 相关。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 TIPE2、IP-10、miR-570 及 3 项联合检测对肝癌的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组外周血单个核细胞中 TIPE2、IP-10、miR-570 表达水平比较 如表 1 所示,与对照组相比,肝癌组的外周血单个核细胞中 TIPE2、miR-570 表达水平降低,IP-10 表达水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组 TIPE2、IP-10、miR-570 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TIPE2	IP-10	miR-570
对照组	60	1.23±0.10	0.68±0.06	1.89±0.20
肝癌组	60	0.65±0.06	1.21±0.12	0.95±0.10
<i>t</i>		38.520	30.600	32.560
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 外周血单个核细胞中 TIPE2、IP-10、miR-570 表达水平与肝癌临床特征的关系 如表 2 所示,外周血单个核细胞中 TIPE2、IP-10、miR-570 表达水平与患者性别、年龄、病理类型无关($P>0.05$),与肿瘤最大

径、病理分化程度、病理分期、远处转移有关($P<0.05$),肿瘤最大径 ≥ 3 cm、低分化、Ⅳ期、有远处转移的肝癌患者 TIPE2、miR-570 表达水平降低,IP-10 表达水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 ROC 曲线分析外周血单个核细胞中 TIPE2、IP-10、miR-570 对肝癌的诊断价值 如图 1、表 3 所示,3 项联合检测对肝癌的诊断价值高于 TIPE2、IP-10、miR-570 单项检测($P=0.002$)。

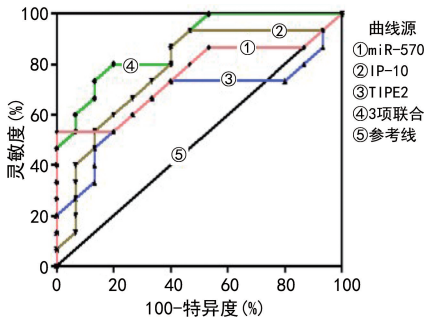


图 1 外周血单个核细胞中 TIPE2、IP-10、miR-570 诊断肝癌的 ROC 曲线

表 2 外周血单个核细胞中 TIPE2、IP-10、miR-570 表达水平与肝癌临床特征的关系($\bar{x}\pm s$)

特征	<i>n</i>	TIPE2			IP-10			miR-570		
		水平	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	水平	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	水平	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
性别			1.933	0.058		0.729	0.469		0.789	0.433
男	36	0.67±0.07			1.20±0.10			0.96±0.10		
女	24	0.63±0.09			1.22±0.11			0.94±0.09		
年龄(岁)			0.859	0.390		1.347	0.183		1.399	0.185
>60	32	0.66±0.09			1.19±0.11			0.93±0.12		
≤60	28	0.64±0.06			1.23±0.12			0.97±0.11		
肿瘤最大径(cm)			7.522	<0.001		13.530	<0.001		11.730	<0.001
<3	33	0.72±0.08			0.99±0.10			1.17±0.17		
≥3	27	0.58±0.06			1.41±0.14			0.76±0.07		
病理分化程度			11.000	<0.001		17.890	<0.001		11.280	<0.001
中、高分化	35	0.74±0.07			0.95±0.11			1.19±0.19		
低分化	25	0.56±0.05			1.45±0.15			0.74±0.07		
病理分期			10.520	<0.001		15.030	<0.001		15.910	<0.001
Ⅰ期	15	0.82±0.09			0.90±0.09			1.35±0.14		
Ⅱ期	20	0.71±0.07			1.15±0.12			1.11±0.12		
Ⅲ期	15	0.61±0.06			1.34±0.14			0.85±0.08		
Ⅳ期	10	0.50±0.04			1.65±0.16			0.60±0.06		
远处转移			13.120	<0.001		16.330	<0.001		23.230	<0.001
有	36	0.54±0.05			1.55±0.15			0.64±0.07		
无	24	0.76±0.08			0.98±0.10			1.21±0.12		
病理类型			1.000	0.323		0.571	0.571		0.230	0.820
肝细胞癌	41	0.64±0.06			1.19±0.11			0.94±0.09		
胆管细胞癌	14	0.65±0.08			1.20±0.13			0.97±0.10		
混合型肝癌	5	0.67±0.09			1.22±0.12			0.95±0.11		

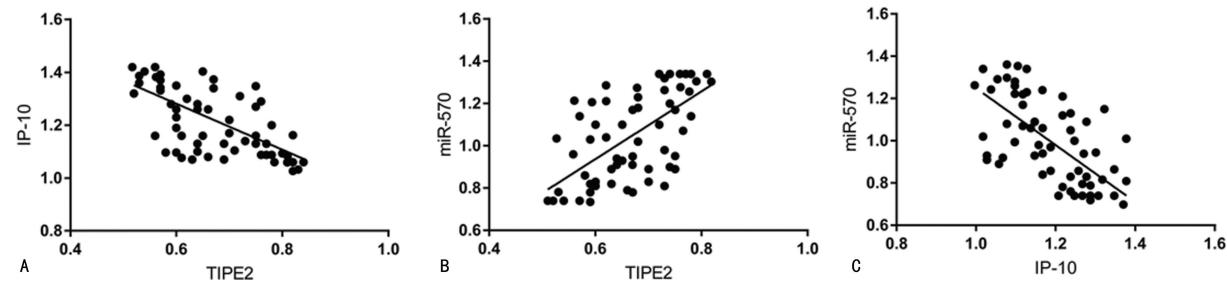
表 3 外周血单个核细胞中 TIPE2、IP-10、miR-570 对肝癌的诊断价值

项目	曲线下面积(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)	P	截断值
TIPE2	0.660(0.453~0.867)	78.57	87.50	83.33	0.135	0.86
IP-10	0.773(0.598~0.949)	82.14	84.38	85.00	0.011	0.85
miR-570	0.753(0.571~0.936)	85.71	81.25	88.33	0.018	1.40
3 项联合	0.878(0.758~0.998)	89.29	78.13	93.33	0.002	—

注：—表示无数据。

2.4 TIPE2、IP-10、miR-570 之间的相关性分析
Pearson 相关分析结果显示, TIPE2、IP-10 之间呈负相关($r=-0.606, P=0.001$), TIPE2、miR-570 之间

呈正相关($r=0.616, P=0.001$), IP-10、miR-570 之间呈负相关($r=-0.629, P=0.001$)。见图 2。



注:A 为 TIPE2 和 IP-10 的相关性; B 为 TIPE2 和 miR-570 的相关性; C 为 miR-570 和 IP-10 的相关性。

图 2 TIPE2、IP-10、miR-570 之间相关性的散点图

3 讨 论

肝癌在各个年龄段均有发生, 各种类型肝炎病毒的慢性感染可能会导致慢性肝炎的发生, 随着病情的进一步进展, 可发展为肝癌, 同时肝脏中脂肪的积累、长期食用霉变食物、肝硬化等均与肝癌发生具有密切联系^[7-9]。

研究显示, TIPE2 在不同癌症中作用不同, TIPE2 在肝癌中可通过对蛋白激酶 B、小 G 蛋白的激活, 进而增强细胞抵抗力, 同时促进失调外囊复合体的形成, 进而促进肝癌细胞的凋亡, 在胃癌中 TIPE2 可抑制癌细胞生长并促进其凋亡, 在结肠癌、肾癌中 TIPE2 高表达则可促进病情发展^[10]。TIPE2 基因异常表达可促进多种免疫系统相关疾病的发生。作为一种在髓源性、淋巴样免疫细胞中高表达的细胞质蛋白, TIPE2 可对机体过度的免疫反应进行抑制, 进而对免疫平衡起到了维持作用^[10-12]。研究显示, TIPE2 表达水平的降低与原发性肝癌患者免疫功能异常存在密切联系, 同时 TIPE2 表达水平降低可能促进肝癌的发生、发展^[13]。本研究显示, 肝癌患者外周血单个核细胞中 TIPE2 表达水平降低, 其结果与孔丽等^[14]研究结果一致。随着肝癌远处转移及病理分期的升高, TIPE2 水平进一步降低, 表明 TIPE2 表达水平降低可促进肝癌的发生、发展。

IP-10 是由内皮细胞、自然杀伤细胞、T 淋巴细胞、单核细胞经 γ 干扰素 (IFN- γ) 刺激所分泌, 可与

CXCR3 相互作用, 诱导细胞生长、血管形成, 同时可对辅助性 T 细胞 1 型炎症进行介导, 进而对肿瘤的形成、炎性反应的增强起到促进作用^[15-16]。研究显示, 趋化因子 IP-10 及配体表达水平升高与肝癌分期存在关联, IP-10 表达水平升高促进肝癌患者基质金属蛋白酶-2 的表达上调、肿瘤细胞上皮间质转化, 进而对肝癌细胞的转移、侵袭起到了促进作用, 推动了肝癌患者病情的进展^[17]。本研究显示, 肝癌组患者外周血单个核细胞中 IP-10 表达水平升高, 并且随着病理分期的上升、远处转移的发生、肿瘤最大径的增大, IP-10 水平进一步升高。

本研究显示, 在肿瘤最大径 ≥ 3 cm、发生远处转移、IV 期、低分化患者外周血单个核细胞中 miR-570 表达水平更低, 此结果与袁冲等^[18]关于肝癌的研究结果一致。微小核糖核酸是一种在真核细胞中广泛存在并具有长期稳定性的非编码小 RNA, 其可通过对基因转录后的表达调控参与肿瘤发生、发展、转移等过程, 在不同癌症中作用不同。miR-570 在胃癌、肝癌等多种恶性肿瘤中均呈异常表达^[19]。miR-570 对肝癌细胞抑制作用的机制可能与 miR-570 通过靶向调控 B7-H1 基因有关, B7-H1 基因可对 T 淋巴细胞的活化及增殖进行抑制, 进而达到负性调节免疫应答的作用, miR-570 通过抑制 B7-H1 基因表达进而抑制肝癌细胞的增殖、侵袭。研究显示, miR-570 是一种对肝癌细胞增殖具有抑制作用的抑癌因子^[20]。

虽然本研究证实了 TIPE2、IP-10、miR-570 和肝癌的关系,但因样本量过少,因此后续还需大样本、多中心研究,分析 TIPE2、IP-10、miR-570 在肝癌发生、发展中的具体机制。

综上所述,本研究显示, TIPE2、miR-570 在肝癌患者外周血单个核细胞中低表达, IP-10 在肝癌患者外周血单个核细胞中高表达,随着疾病的发展, TIPE2、miR-570 表达水平降低, IP-10 表达水平升高,三者参与肝癌的演进,其表达水平可反映肿瘤的生长速度及远处转移情况等,临床医师可根据上述指标对肝癌进行早期评估。

参考文献

- [1] YANG W S, ZENG X F, LIU Z N, et al. Diet and liver cancer risk: a narrative review of epidemiological evidence [J]. Br J Nutr, 2020, 124(3): 330-340.
- [2] ANWANWAN D, SINGH S K, SINGH S, et al. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1873 (1): 1883-14.
- [3] 孔丽, 金萌, 武博荣, 等. 姜黄素联合表柔比星对 HepG2 细胞 TIPE2 及 Foxp3 mRNA 表达的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(9): 913-916.
- [4] 陈吉杰, 崔华英, 魏春华, 等. 肺癌患者氧化损伤与趋化因子 IP-10、Rantes 的相关性研究 [J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(7): 516-520.
- [5] BAKER J R, VUPPUSETTY C, COLLEY T, et al. MicroRNA-570 is a novel regulator of cellular senescence and inflammaging [J]. FASEB J, 2019, 33(2): 1605-1616.
- [6] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中国研究型医院学会肝病专业委员会, 中华医学会肝病学分会, 等. 原发性肝癌的分层筛查与监测指南 (2020 版) [J]. 中华肝胆外科杂志, 2021, 27(1): 12-29.
- [7] LI X, LI C, ZHANG L, et al. The significance of exosomes in the development and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 1085.
- [8] LI S, SHI S, LI A, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in assessment of primary liver cancer after hifu treatment [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(4): 305-308.
- [9] 张梅, 王荣耀, 王彩霞, 等. 雷替曲塞联合洛铂、吡柔比星治疗中晚期原发性肝癌的疗效及安全性 [J]. 介入放射学杂志, 2020, 29(6): 600-603.
- [10] 顾正忠, 孙鹏达, 王志成, 等. 肿瘤坏死因子- α 诱导蛋白 8 样蛋白家族对炎症和肿瘤的调控作用及其机制研究进展 [J]. 癌症进展, 2020, 18(19): 1979-1983.
- [11] 王闪闪, 张庆山, 赵素贤, 等. 肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 8 样分子 2 在不同肝脏疾病中的免疫调控作用 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(2): 460-463.
- [12] 李莉华, 孙瑞华, 薛燕平, 等. 外周血单个核细胞中 TIPE2、Foxp3 和 CTLA-4 的表达及相关分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(19): 2053-2056.
- [13] 蒋丽娜, 张红, 翟嘉怡, 等. TIPE2 及其在炎症相关疾病中的作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(19): 2410-2413.
- [14] 孔丽, 张玉卓, 金萌, 等. 肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 8 样分子 2 和叉头样转录因子 3 mRNA 在原发性肝癌患者外周血单个核细胞中的表达及意义 [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2721-2724.
- [15] 刘娜, 张长庚, 李伟, 等. 趋化因子 γ 干扰素诱导蛋白-10 和巨噬细胞炎性蛋白-3a 在肝癌患者外周血中的表达及诊断价值 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35(16): 2641-2644.
- [16] 张兆强, 王治平, 贾搏, 等. γ 干扰素诱导蛋白-10 对舌鳞状细胞癌细胞 CAL-27 侵袭性的影响 [J]. 中国医刊, 2019, 54(7): 763-765.
- [17] 李双良, 陶艳. 血清 IP-10、MALAT1 与 MMP-9 表达水平在肺结核疾病诊断中的价值研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(12): 2053-2057.
- [18] 袁冲, 赵征, 廖子君, 等. 血清 miR-122 和 miR-570 联合检测对原发性肝癌的临床诊断价值 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(2): 267-270.
- [19] 李章勇, 夏川, 李刚勇, 等. 肝纤维化指标与 miRNA-200b、TAP 联合检测与原发性肝癌预后的相关性研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(11): 1317-1320.
- [20] 张金辉, 吴铮, 王健, 等. 肝癌组织中 miR-888、miR-570 表达与 HBV 感染的相关性 [J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 36(10): 1320-1324.

(收稿日期: 2021-12-12 修回日期: 2022-04-23)