

• 论 著 •

外泌体 lncRNA-HEIH 和 let-7a-5p 水平在丙型肝炎病毒相关性肝癌患者中的检测及在预后评估中的价值^{*}

杨建军, 朱建光[△]

咸宁市中心医院/湖北科技学院附属第一医院检验科, 湖北咸宁 437100

摘要:目的 探讨外泌体长链非编码 RNA-HEIH(lncRNA-HEIH)和 let-7a-5p 在丙型肝炎病毒相关性肝癌(C-HCC)患者中的表达及预后评估中的价值。方法 将 2015 年 1 月至 2017 年 1 月该院收治的 76 例 C-HCC 患者纳入研究作为 C-HCC 组,另选取 43 例由丙型肝炎病毒(HCV)感染导致的肝硬化(HC)患者作为 HC 组,52 例 HCV 感染者作为 HCV 组,55 例体检健康者作为对照组。外泌体 lncRNA-HEIH 和 let-7a-5p 水平检测采用实时荧光定量 PCR(qPCR)。采用 Pearson 相关分析 lncRNA-HEIH 与 let-7a-5p 水平的关系。利用 Kaplan-Meier 法分析外泌体 lncRNA-HEIH、let-7a-5p 水平高低与 C-HCC 患者预后的关系。采用 COX 回归分析 C-HCC 患者预后的影响因素。结果 外泌体 lncRNA-HEIH 水平在对照组、HCV 组、HC 组、C-HCC 组中依次升高,let-7a-5p 水平依次降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析发现,lncRNA-HEIH、let-7a-5p 呈负相关关系($r = -0.628, P < 0.05$)。外泌体 lncRNA-HEIH、let-7a-5p 水平与 TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤最大径、甲胎蛋白(AFP)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平有关($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 法分析表明,lncRNA-HEIH 高表达组 5 年生存预后差于低表达组,let-7a-5p 高表达组 5 年生存预后好于低表达组($P < 0.05$)。多因素 COX 回归分析显示,TNM 分期、AFP、lncRNA-HEIH、let-7a-5p 是 C-HCC 患者预后不良的危险因素($P < 0.05$)。结论 C-HCC 患者外泌体 lncRNA-HEIH 和 let-7a-5p 表达异常,其水平与患者临床病理特征存在密切关系,对患者预后评估有一定价值。

关键词:长链非编码 RNA-HEIH; let-7a-5p; 丙型肝炎病毒相关性肝癌; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.13.010

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2023)13-1583-06

文献标志码:A

Expression and prognostic value of exosomal lncRNA-HEIH and let-7a-5p in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma^{*}

YANG Jianjun, ZHU Jianguang[△]

Department of Clinical Laboratory, Xianning Central Hospital/the First Affiliated Hospital of Hubei Institute of Science and Technology, Xianning, Hubei 437100, China

Abstract: Objective To investigate the expression and prognostic value of exosomal long non-coding RNA-HEIH (lncRNA-HEIH) and let-7a-5p in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma (C-HCC). **Methods** Seventy-six patients with C-HCC admitted to this hospital from January 2015 to January 2017 were enrolled in the study as the C-HCC group, and 43 patients with liver cirrhosis (HC) caused by hepatitis C virus (HCV) infection were enrolled as the HC group, 52 patients with HCV infection were enrolled as the HCV group, and 55 healthy people were enrolled as the control group. The levels of lncRNA-HEIH and let-7a-5p in exosomes were detected by real-time fluorescent quantitative PCR (qPCR). Pearson correlation was used to analyze the relationship between lncRNA-HEIH and let-7a-5p levels. Kaplan-Meier method was used to analyze the relationship between the levels of exosomal lncRNA-HEIH and let-7a-5p and the prognosis of C-HCC patients. COX regression was used to analyze the prognostic factors of C-HCC patients. **Results** The level of exosomal lncRNA-HEIH was significantly increased in the sequence of the control group, the HCV group, the HC group, and the C-HCC group, and the level of let-7a-5p was decreased in the same order, and the differences were all statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that there was a negative correlation between lncRNA-HEIH and let-7a-5p ($r = -0.628, P < 0.05$). The levels of exosomal lncRNA-HEIH and let-7a-5p were correlated with TNM stage, lymph node metastasis, tumor maximum diameter, alpha-fetoprotein (AFP) and aspartate aminotransferase (AST) level ($P <$

^{*} 基金项目:咸宁市中心医院 2020 年度院级重点项目(2020XYA006)。

作者简介:杨建军,男,主管技师,主要从事感染性疾病实验诊断的相关研究。 [△] 通信作者,E-mail:122775297@qq.com。

0.05)。Kaplan-Meier analysis showed that the 5-year survival prognosis of the lncRNA-HEIH high expression group was worse than that of the low expression group, and the 5-year survival prognosis of the let-7a-5p high expression group was better than that of the low expression group ($P<0.05$)。Multivariate COX regression analysis showed that TNM stage, AFP, lncRNA-HEIH and let-7a-5p were risk factors for poor prognosis of C-HCC patients ($P<0.05$)。Conclusion Exosomal lncRNA-HEIH and let-7a-5p are abnormally expressed in C-HCC patients, their levels are closely related to the clinicopathological characteristics of patients, and have a certain value in evaluating the prognosis of patients。

Key words: long non-coding RNA-HEIH; let-7a-5p; hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma; prognosis

肝癌是发病率较高的恶性肿瘤之一,该疾病具有发病速度快,病死率高等特点,一般患者确诊时已至中晚期,预后较差^[1]。肝癌是由多因素引起的呈多阶段发展的疾病,乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)为主要引发因素,由 HCV 诱发的丙型肝炎病毒相关性肝癌(C-HCC)呈不断增多的趋势^[2]。寻找与 C-HCC 有关的生物标志物对该疾病的诊治和预后评估有重要意义。目前,外泌体与肝癌的关系是一个研究的热点,但具体作用机制尚未明确。长链非编码 RNA(lncRNA)是一类长为 200 个碱基,但不具备编码蛋白能力的 RNA,可调控细胞的增殖、分化、凋亡等重要生理过程^[3]。HEIH 是最初发现在 HBV 中呈高表达的一种 lncRNA,深入研究发现,其在多种肿瘤中上调^[4]。微小 RNA(miRNA)是一类长为 20~25 个碱基的高度保守小 RNA,通过与其靶 mRNA 特异性结合而调控靶基因的表达^[5]。有研究表明,miRNA let-7a-5p 在 HCV 感染导致的肝硬化(HC)患者血清中显著下调,其水平与慢性丙型肝炎肝纤维化存在密切关系^[6]。以往的研究表明,lncRNA-HEIH 和 let-7a-5p 均与 HCV 有关,但尚未有二者在 C-HCC 中的共同研究。因此,本研究通过探究外泌体 lncRNA-HEIH 和 let-7a-5p 在 C-HCC 患者中的表达及其在预后评估中的价值,旨在为肝癌患者的有效治疗提供可靠的生物标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2015 年 1 月至 2017 年 1 月本院收治的 76 例 C-HCC 患者纳入研究作为 C-HCC 组。其中,男 43 例,女 33 例;年龄为 32~72 岁,平均(48.64±7.82)岁;TNM 分期:I~II 期 47 例,III~IV 期 29 例;35 例发生淋巴结转移,41 例未转移;18 例高分化,33 例中分化,25 例低分化;肿瘤最大径<5 cm 52 例,≥5 cm 24 例;肿瘤单发 41 例,多发 35 例。纳入标准:(1)C-HCC 患者符合肝癌诊断标准^[7];(2)入院前未接受过抗肿瘤治疗;(3)接受肝癌切除手术。排除标准:(1)伴有其他肿瘤;(2)孕妇或产妇;(3)患有其他重大器官疾病;(4)资料缺失者。另选取同期于本院治疗的 43 例由 HCV 感染导致的 HC 患者作为 HC 组。其中,男 24 例,女 19 例;年龄 31~72 岁,平均(48.12±7.63)岁。选取同期于本院治疗的 52 例 HCV 感染者作为 HCV 组。其中,男 29 例,女 23

例;年龄 31~71 岁,平均(48.08±7.54)岁。同期于本院体检的 55 例健康者作为对照组。其中,男 31 例,女 24 例;年龄 31~71 岁,平均(48.16±7.64)岁。各组性别比例、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。受试者及家属均对本研究知情同意,并签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 主要试剂有 ExoQuick 试剂盒(上海觅拓生物科技有限公司)、Trizol 试剂(武汉纯度生物科技有限公司)、RNA 逆转录试剂盒(广州东盛生物科技有限公司)、miScript SYBR® Green 实时荧光定量 PCR(qPCR)试剂盒(上海恒斐生物科技有限公司)。引物由威斯腾生物设计并合成。主要仪器有 PCR 仪(西安天隆生物科技有限公司)、透射电镜[研载生物科技(上海)有限公司]。

1.3 方法

1.3.1 资料收集 收集 C-HCC 患者的性别、年龄、TNM 分期、淋巴结是否转移、肿瘤分化程度、肿瘤最大径、肿瘤数目等资料,以及丙氨酸氨基转移酶(ALT)、甲胎蛋白(AFP)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)水平等临床生化指标的检测结果。

1.3.2 标本采集 血液标本采集:清晨采集患者 5 mL 空腹静脉血,在 3 000 r/min 条件下离心 10 min,保存上清液于-80℃备用。外泌体采集:在上一步制备好的标本中加入 ExoQuick 溶液混匀,1 500 r/min 离心 30 min,去除上清液,加入 PBS 缓冲液对沉淀物进行洗涤,铜网上加 20 μL 悬液并吸干液体,复染后晾干进行外泌体形态观察,观察采用透射电镜。

1.3.3 外泌体 lncRNA-HEIH、let-7a-5p 水平检测 在外泌体样品中加入 Trizol 试剂进行总 RNA 提取。将 RNA 反转录为 cDNA,按照 miScript SYBR® Green qPCR 试剂盒说明书行 qPCR 反应,反应条件如下。95℃ 10 min;95℃ 10 s,60℃ 30 s,共 45 个循环。lncRNA-HEIH、let-7a-5p 检测的内参分别为 GAPDH、U6。相对表达水平采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算。引物序列见表 1。

1.3.4 随访 对 C-HCC 患者进行 5 年随访,随访结束时间为患者死亡或截至 2022 年 1 月,随访方式包括电话、微信,记录患者生存情况。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS23.0 进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多

组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 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。采用 Pearson 相关分析 lncRNA-HEIH 与 let-7a-5p 水平的相关性。采用 Kaplan-

Meier 法分析外泌体 lncRNA-HEIH、let-7a-5p 水平高低与 C-HCC 患者预后的关系。采用 COX 回归分析 C-HCC 患者预后不良的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 qPCR 引物序列

目的基因	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
lncRNA-HEIH	AAGAACTCTTCGCTCCAGCC	ACAAAAGCAGACTAGGGCGG
GAPDH	CATCTTCTTTTGCGTCGCCA	TTAAAGCAGCCCTGGTGACC
let-7a-5p	TACCCTGAGAACCGAATTTGTG	CCCAAGCTTAAAAACCTCCACCACGAAT
U6	ATTGGAACGATACAGAGAAGATT	GGAACGCTTCACGAATTTG

2 结 果

2.1 外泌体的形态观察 透射电镜下外泌体呈球形,直径为 80~100 nm,符合外泌体直径要求,可进行下一步研究,见图 1。

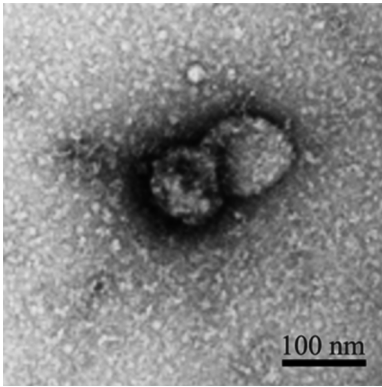


图 1 透射电镜下外泌体的形态

2.2 各组外泌体 lncRNA-HEIH、let-7a-5p 水平比较 外泌体 lncRNA-HEIH 水平在对照组、HCV 组、HC 组、C-HCC 组中依次升高,而 let-7a-5p 水平依次降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 各组外泌体 lncRNA-HEIH、let-7a-5p 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	lncRNA-HEIH	let-7a-5p
C-HCC 组	76	2.63±0.36 ^{abc}	0.39±0.06 ^{abc}
HC 组	43	2.01±0.29 ^{ab}	0.52±0.09 ^{ab}
HCV 组	52	1.54±0.24 ^a	0.79±0.13 ^a
对照组	55	1.02±0.19	1.05±0.17
<i>F</i>		367.734	381.021
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 HCV 组比较,^b $P<0.05$;与 HC 组比较,^c $P<0.05$ 。

2.3 lncRNA-HEIH 与 let-7a-5p 的关系 生物信息学网站 ENCORI 显示,lncRNA-HEIH 与 let-7a-5p 存在结合位点;Pearson 相关性分析显示,lncRNA-HEIH 与 let-7a-5p 水平呈负相关($r=-0.628$, $P\leq 0.001$)。见图 2、3。

2.4 lncRNA-HEIH、let-7a-5p 与 C-HCC 患者临床病理特征的关系 分别以 lncRNA-HEIH、let-7a-5p 水平的平均值为临界值,将患者分为高表达组和低表达组。外泌体 lncRNA-HEIH、let-7a-5p 水平与 C-HCC 患者的性别、年龄、肿瘤分化、肿瘤数目、TBIL、ALT 无关($P>0.05$),与 TNM 分期、淋巴结是否转移、肿瘤最大径、AFP、AST 水平有关($P<0.05$)。见表 3。

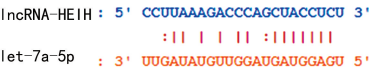


图 2 lncRNA-HEIH 与 let-7a-5p 的结合位点图

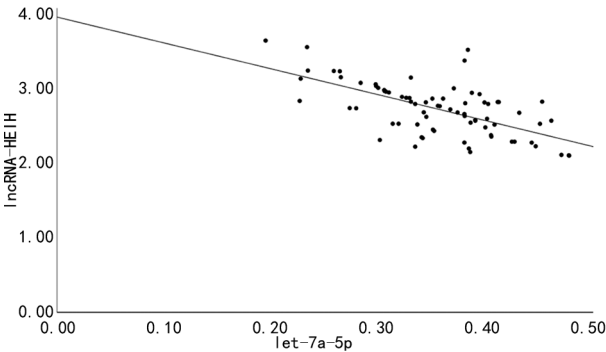


图 3 lncRNA-HEIH 与 let-7a-5p 水平的相关性分析

表 3 lncRNA-HEIH、let-7a-5p 与 C-HCC 患者临床病理特征的关系(*n*)

临床病理特征	<i>n</i>	lncRNA-HEIH				let-7a-5p			
		高表达组(<i>n</i> =39)	低表达组(<i>n</i> =37)	χ^2	<i>P</i>	高表达组(<i>n</i> =36)	低表达组(<i>n</i> =40)	χ^2	<i>P</i>
性别									
男	43	24	19	0.802	0.370	23	20	1.488	0.223
女	33	15	18			13	20		
年龄									
≤50 岁	45	20	25	2.085	0.149	23	22	0.620	0.431

续表 3 lncRNA-HEIH、let-7a-5p 与 C-HCC 患者临床病理特征的关系

临床病理特征	n	lncRNA-HEIH				let-7a-5p			
		高表达组(n=39)	低表达组(n=37)	χ^2	P	高表达组(n=36)	低表达组(n=40)	χ^2	P
>50 岁	31	19	12			13	18		
TNM 分期									
I ~ II 期	47	19	28	5.847	0.016	28	19	7.361	0.007
III ~ IV 期	29	20	9			8	21		
淋巴结转移									
是	35	24	11	7.733	0.005	10	25	9.195	0.002
否	41	15	26			26	15		
肿瘤分化									
高分化	18	11	7	5.565	0.062	6	12	4.520	0.104
中分化	33	20	13			14	19		
低分化	25	8	17			16	9		
肿瘤最大径(cm)									
<5	52	21	31	7.876	0.005	31	21	9.907	0.002
≥5	24	18	6			5	19		
肿瘤数目									
单发	41	17	24	3.459	0.063	22	19	1.413	0.235
多发	35	22	13			14	21		
TBIL(μmol/L)									
>20	23	14	9	1.205	0.272	8	15	2.096	0.148
≤20	53	25	28			28	25		
AFP(ng/mL)									
>400	32	24	8	12.411	<0.001	9	23	8.210	0.004
≤400	44	15	29			27	17		
AST(U/L)									
>40	34	24	10	9.147	0.002	10	24	7.957	0.005
≤40	42	15	27			26	16		
ALT(U/L)									
>40	32	19	13	1.437	0.231	12	20	2.159	0.142
≤40	44	20	24			24	20		

2.5 外泌体 lncRNA-HEIH、let-7a-5p 水平与 C-HCC 患者预后的关系 对 C-HCC 患者术后行 5 年时间的随访,lncRNA-HEIH 高表达组 5 年内累积生存率为 33.33%(13/39),低于低表达组的 70.27%(26/37),差异有统计学意义($P<0.05$);let-7a-5p 高表达组 5 年内累积生存率为 69.44%(25/36),高于低表达组的 35.00%(14/40),差异有统计学意义($P<0.05$)。Kaplan-Meier 法分析表明,lncRNA-HEIH 高表达组 5 年生存预后差于低表达组,let-7a-5p 高表达组 5 年生存预后好于低表达组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见图 4、5。

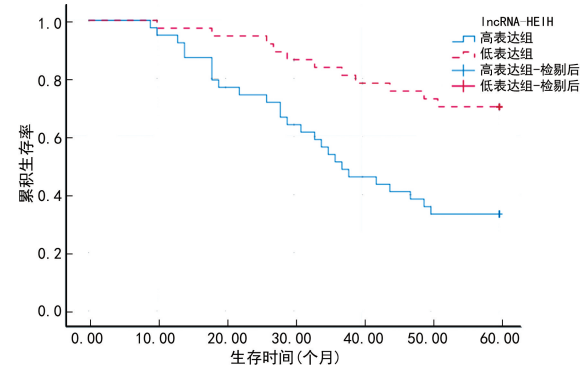


图 4 lncRNA-HEIH 与 C-HCC 患者预后的关系

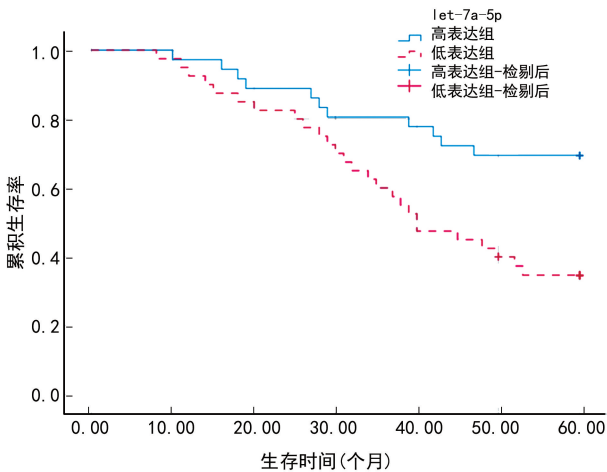


图 5 let-7a-5p 与 C-HCC 患者预后的关系

2.6 COX 回归分析影响 C-HCC 患者预后的因素 单因素 COX 回归分析表明,TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤最大径、AFP、AST、lncRNA-HEIH、let-7a-5p 是 C-HCC 患者预后不良的危险因素;多因素 COX 回归分析显示,TNM 分期、AFP、lncRNA-HEIH、let-7a-5p 是 C-HCC 患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 COX 回归分析影响 C-HCC 预后的危险因素

影响因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
TNM 分期	1.537	1.180~2.003	0.001	1.542	1.184~2.009	0.001
淋巴结转移	1.432	1.099~1.866	0.008	1.228	0.943~1.600	0.128
肿瘤最大径	1.483	1.138~1.932	0.004	1.219	0.936~1.588	0.142
AFP	1.624	1.246~2.116	<0.001	1.597	1.226~2.081	0.001
AST	1.561	1.198~2.034	0.001	1.194	0.916~1.556	0.189
lncRNA-HEIH	1.635	1.255~2.130	<0.001	1.631	1.252~2.125	<0.001
let-7a-5p	1.669	1.281~2.175	<0.001	1.642	1.260~2.139	<0.001

3 讨 论

肝癌是我国临床中常见的恶性肿瘤之一,具有早期发病不明显,进展快,预后不佳的特点,HCV 侵入肝脏后会诱发肝炎的发生,若没有得到及时治疗会发展为 HC,甚至肝癌^[8]。在细胞水平上,HCV 引起的炎症反应可能会影响细胞在表观遗传学上的变化,从而导致肝癌的发生^[9]。目前,切除手术是治疗肝癌的有效方式,但其高复发率和高死亡率仍是棘手的问题。因此,寻找 C-HCC 的生物标志物对预测患者的术后效果有重要作用。

lncRNA 是一类具有较差保守性的长链非编码 RNA,最初被认为是基因组“噪音”,但随着研究的深入,发现 lncRNA 在多种生理、病理过程中发挥重要调控作用^[10]。lncRNA-HEIH 作为一种功能性 RNA,在 HC、肝癌中发现明显上调,已被证实为多种肿瘤的癌基因^[11]。有研究表明,外泌体 lncRNA-HEIH 在肝细胞癌(HCC)中的表达较慢性丙型肝炎(CHC)显著上调,且外泌体 lncRNA-HEIH 水平变化对诊断 CHC 患者肝组织病变有一定的临床价值^[12]。WU 等^[13]研究表明,lncRNA-HEIH 在 HCC 组织中的表达较癌旁组织显著上调,体外试验表明,沉默 lncRNA-HEIH 可明显抑制 HCC Huh7 细胞的增殖和迁移,并促使其凋亡。RUAN 等^[14]研究发现,lncRNA-HEIH 高表达与 HBV 相关 HC 和 HCC 的发生、发展有密切关系。在本研究中,与对照组相比,HCV 组、HC 组、C-HCC 组患者外泌体 lncRNA-HEIH 水平显著升高,与 HCV 组相比,HC 组、C-HCC 组 lncRNA-HEIH 水平显著上升,且 C-HCC 组显著高于 HC 组。进一步研究发现,其水平与肿瘤最大径、TNM 分期、淋巴结是否转移、AFP、AST 水平有关。提示 lncRNA-HEIH 参与了 HCV 感染后的疾病发展过程,与肝癌患者的临床病理特征密切相关。对 C-HCC 患者术后行 5 年的随访,lncRNA-HEIH 高表达组 5 年累积生存率低于低表达组。提示 lncRNA-HEIH 在肝癌中作为一种促癌基因会影响患者预后。另外,本研究发现 TNM 分期、AFP、lncRNA-HEIH 是 C-HCC 预后不良的危险因素。提示临床中应重点监测上述影响患者预后的危险因素变化,准确判断患者预后情况,合理制订治疗方案。

miRNA 作为一类高保守的小 RNA,可调控人类

约 30% 的基因表达,参与细胞的增殖、分化、凋亡等重要生理活动。随着研究的深入,发现有多种 miRNA 参与肝癌的发生、发展,有研究在 HCV 相关的 HC 和肝癌患者的外泌体和非外泌体中检测到了 miRNA let-7a-5p 的水平变化^[15]。let-7a-5p 在多种肿瘤中下调,LI 等^[16]研究发现,let-7a-5p 在结直肠癌中表达下调,其机制可能为 BTB 和 CNC 同源性 1(BACH1)通过调节 let-7a-5p 表达水平,从而促进癌细胞的生长,抑制细胞凋亡。SHI 等^[17]研究表明,在三阴性乳腺癌患者中 let-7a-5p 表达下调,高表达患者预后较好,提示 let-7a-5p 在肿瘤的增殖、转移和有氧糖酵解中起关键作用。LIU 等^[18]研究发现,高表达的 let-7a-5p 可抑制人肝癌细胞的增殖、迁移、侵袭,促进癌细胞的凋亡。结合本研究的结果,let-7a-5p 在对照组、HCV 组、HC 组、C-HCC 组中依次降低,且其水平与 C-HCC 患者的病理特征有紧密关系。提示 let-7a-5p 参与 HCV 感染患者病情发展的多个阶段。另外,lncRNA-HEIH 与 let-7a-5p 有结合位点,且二者水平呈负相关关系。提示 lncRNA-HEIH 可能通过调控 let-7a-5p 水平共同参与 C-HCC 的发生、发展。对 C-HCC 患者术后行 5 年时间的随访发现,let-7a-5p 高表达组 5 年累积生存率高于低表达组。提示对 let-7a-5p 水平实时监控对 C-HCC 患者的预后评估有重要意义。

综上所述,外泌体 lncRNA-HEIH 和 let-7a-5p 在 C-HCC 患者中异常表达,其水平与患者临床病理特征存在密切关系,二者通过某种调控关系共同参与该疾病的发生、发展,及时监测 lncRNA-HEIH 和 let-7a-5p 水平的变化对患者预后评估有重要意义。但是本研究在实验设计时,未纳入无 HCV 感染的肝癌患者作为对照进行分析,且研究的样本量相对较少,在未来将扩大样本量,考虑增加无 HCV 感染的肝癌患者,进一步探讨 lncRNA-HEIH 和 let-7a-5p 与 C-HCC 的关系,为 C-HCC 发生、发展机制的研究提供可靠依据。

参考文献

[1] 李江涛,许俊. LncRNA CASC2 表达在肝癌中的临床意义及对细胞增殖的调控[J]. 巴楚医学,2021,4(4):37-43.
[2] 卢明芹,杨敏. 丙型肝炎病毒相关性肝癌的研究进展[J]. 现代医药卫生,2017,33(20):3080-3082.

[3] JIANG L, ZHANG L, CHEN Q, et al. LncRNA HEIH promotes cell proliferation, migration and invasion by suppressing miR-214-3p in gastric carcinoma[J]. J Biochem, 2021, 169(5): 535-542.

[4] CHEN C, GU C, REN Q, et al. LncRNA HEIH, an indicator of high malignancy and poor prognosis, functions as an oncogene in breast cancer[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(4): 2869-2877.

[5] WANG T, ZHU H, YANG S, et al. Let-7a-5p may participate in the pathogenesis of diabetic nephropathy through targeting HMGA2[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(5): 4229-4237.

[6] MATSUURA K, AIZAWA N, ENOMOTO H, et al. Circulating let-7 levels in serum correlate with the severity of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C[J]. Open Forum Infect Dis, 2018, 5(11): ofy268.

[7] 中华抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 年版)[J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(3): 145-151.

[8] WANG H, LU Z, ZHAO X. Tumorigenesis, diagnosis, and therapeutic potential of exosomes in liver cancer[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 133.

[9] 秦健, 李文静, 冯勇, 等. 乙型肝炎、丙型肝炎病毒相关性肝癌基因差异表达的生物信息学分析[J]. 武汉大学学报(医学版), 2017, 38(4): 604-609.

[10] WAN T, WANG H, GOU M, et al. LncRNA HEIH promotes cell proliferation, migration and invasion in cholangiocarcinoma by modulating miR-98-5p/HECTD4[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 125: 109916.

[11] SHEN Q, JIANG S, WU M, et al. LncRNA HEIH confers cell sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma by regulating miR-98-5p/PI3K/AKT pathway[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12(1): 6585-6595.

[12] 贾坤, 苏建荣, 孙伟. 慢性丙型肝炎患者血清和外泌体 LncRNA HEIH 水平及其临床意义探讨[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(6): 823-826.

[13] WU M M, SHEN W D, ZOU C W, et al. LncRNA-HEIH suppresses hepatocellular carcinoma cell growth and metastasis by up-regulating miR-199a-3p[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(11): 6031-6038.

[14] RUAN L, HUANG L, ZHAO L, et al. The interaction of lncRNA-HEIH and lncRNA-HULC with HBXIP in hepatitis B patients[J]. Gastroenterol Res Pract, 2018, 2018: 9187316.

[15] PETKEVICH A A, ABRAMOV A A, POSPELOV V I, et al. Exosomal and non-exosomal miRNA expression levels in patients with HCV-related cirrhosis and liver cancer[J]. Oncotarget, 2021, 12(17): 1697-1706.

[16] LI J, TANG Q, DONG W, et al. CircBACH1/let-7a-5p axis enhances the proliferation and metastasis of colorectal cancer by upregulating CREB5 expression[J]. J Gastrointest Oncol, 2020, 11(6): 1186-1199.

[17] SHI Y, ZHANG Y, RAN F, et al. Let-7a-5p inhibits triple-negative breast tumor growth and metastasis through GLUT12-mediated warburg effect[J]. Cancer Lett, 2020, 495(1): 53-65.

[18] LIU L, ZHAO J, PENG Y, et al. MiR-let-7a-5p inhibits invasion and migration of hepatoma cells by regulating BZW2 expression[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13(1): 12269-12279.

(收稿日期: 2022-11-09 修回日期: 2023-03-12)

(上接第 1582 页)

[5] 韦永孜, 陈茂伟, 张春兰, 等. 某医院 2015 年至 2019 年间多重耐药鲍曼不动杆菌的分布特征及其耐药性分析[J]. 抗感染药学, 2020, 17(10): 1424-1426.

[6] 焦贤飏, 谢樱, 陈静锋. 多重耐药鲍曼不动杆菌感染的影响因素及耐药性[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(15): 3281-3284.

[7] 叶美香, 朱晓琴, 张东亚, 等. 登革热血清趋化因子 CCL17 和 CXCL5 与 CXCL9 表达及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(21): 3293-3296.

[8] PATTY C M, SANDIDGE-RENTERIA A, ORIQUE S, et al. Incidence and predictors of nonventilator hospital-acquired pneumonia in a community hospital[J]. J Nurs Care Qual, 2021, 36(1): 74-78.

[9] GONCALVES-PEREIRA J, MERGULHAO P, NUNES B, et al. Incidence and impact of hospital-acquired pneumonia: a Portuguese nationwide four-year study [J]. J Hosp Infect, 2021, 112: 1-5.

[10] 徐益, 王佳, 高辉, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌耐药性及耐药基因检测[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(8): 993-995.

[11] 席红利, 黄文瑾, 李娟, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌的基因型及体外双黄连抑菌作用研究[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(6): 809-812.

[12] 郭亭亭, 马文景, 陈国微, 等. 双组份系统在鲍曼不动杆菌毒力和耐药中的作用及机制[J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(11): 1353-1356.

[13] ZHANG W, WANG H, SUN M, et al. CXCL5/CXCR2 axis in tumor microenvironment as potential diagnostic biomarker and therapeutic target [J]. Cancer Commun (Lond), 2020, 40(2): 69-80.

[14] 时莹庆, 冯金红, 崔金霞, 等. CXCL5 基因多态性与呼吸道肺炎链球菌感染及青霉素敏感性的相关性研究[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2022, 45(1): 68-70.

[15] LIU Y F, LIANG J J, NG T K, et al. CXCL5/CXCR2 modulates inflammation-mediated neural repair after optic nerve injury[J]. Exp Neurol, 2021, 341: 113711.

[16] 张娅, 董文斌, 黄仕琼, 等. CXCL5 基因多态性及巨细胞病毒感染与新生儿坏死性小肠结肠炎临床结局的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(12): 1761-1765.

[17] 陆秀娟, 郑俊慧, 石宇红. 趋化因子 CXCL9/CXCL10/CXCL11 与类风湿关节炎的研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(2): 61-65.

(收稿日期: 2022-11-18 修回日期: 2023-03-22)