

## 4 种血清微 RNAs 联合检测在原发性肝癌 临床筛查中的诊断价值

陈曦阳, 杨柳莹, 赵芹弘

(四川省疾病预防控制中心, 成都 610000)

**[摘要]** **目的** 探究 4 种血清微 RNAs(miRs)联合检测在原发性肝癌(HCC)临床筛查中的诊断价值。**方法** 回顾性分析该中心 2018 年 1 月至 2019 年 3 月收治的 120 例 HCC 患者(肝癌组)的临床及病理资料,并与同期收治的 75 例肝炎患者(肝炎组)、70 例肝硬化患者(肝硬化组)及 90 例健康者(健康组)进行比较。各组血清 miR-122-5p、miR-486-5p、miR-212 和 miR-132 表达水平采用实时荧光定量 PCR(RT-PCR)进行检测,绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC),分析 4 种血清 miRs 单独及联合检测对 HCC 的诊断效能,并与甲胎蛋白(AFP)诊断结果进行比较。**结果** 单因素方差分析显示:各组血清 miR-122-5p、miR-486-5p、miR-212 和 miR-132 表达水平均有明显差异( $P < 0.05$ );其中,肝癌组患者 4 种血清 miRs 表达水平明显低于其他 3 组( $P < 0.01$ );TNM 分期 0~II 期 HCC 患者 4 种血清 miRs 表达水平明显高于 III~IV 期患者( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析显示:单项检测时,APF 的 AUC 值(0.873)及灵敏度(74.09%)最高,miR-122-5p 的特异性(91.36%)最高;联合检测的 AUC 值(0.925)及灵敏度(95.14%)均明显高于 4 种血清 miRs、AFP 单项诊断,但特异性较低。**结论** 4 种血清 miRs 单独诊断 HCC 时的灵敏度及 AUC 值均低于 AFP,但联合诊断时 AUC 值及灵敏度明显提高,在 HCC 的诊断中具有良好的诊断效能。

**[关键词]** 肝肿瘤;微 RNAs;miR-122-5p;miR-486-5p;miR-212;miR-132;诊断,鉴别

**[中图分类号]** R735.7

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2020)13-2174-05

## Diagnostic value of four serum microRNA combined detection in clinical screening of hepatocellular carcinoma

CHEN Xiyang, YANG Liuying, ZHAO Qinrong

(Sichuan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Chengdu, Sichuan 610000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the diagnostic value of the combined detection of four serum microRNAs (miRs) in the clinical screening of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The clinical and pathological data of 120 patients with HCC (the hepatocarcinoma group) admitted to this center from January 2018 to March 2019 were retrospectively analysed, and were compared with data of 75 patients with hepatitis (the hepatitis group), 70 patients with cirrhosis (the cirrhosis group) and 90 healthy subjects (the healthy group). The serum expression levels of miR-122-5p, miR-486-5p, miR-212 and miR-132 in each group were detected by quantitative real-time PCR (RT-PCR). The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, and the area under the curve (AUC) was calculated. The diagnostic efficacy of the four serum miRs alone and jointly tested for HCC was analyzed, and was compared with the diagnosis efficacy of alpha-fetoprotein (AFP). **Results** The one-way ANOVA analysis showed that the serum expression levels of miR-122-5p, miR-486-5p, miR-212 and miR-132 were significantly different among the four groups ( $P < 0.05$ ). Among them, the serum expression levels of four miRs in the hepatocarcinoma group were significantly lower than that in the other three groups ( $P < 0.01$ ). The serum expression levels of four miRs in HCC patients with TNM stage 0-II were significantly higher than those in patients with TNM stage III-IV ( $P < 0.05$ ). The ROC curve analysis showed that APF had the highest AUC value (0.873) and sensitivity (74.09%), miR-122-5p had the highest specificity (91.36%). The AUC value (0.925) and sensitivity (95.14%) of the joint detection of the four miRs were significantly higher than that of the four serum miRs and AFP single diagnosis, but the specificity was low. **Conclusion** The diagnostic sensitivity and AUC value of the four serum miRs alone and joint detection were lower than those of AFP, but were significantly improved in the combined diagnosis, which show good

diagnostic efficacy in the diagnosis of HCC.

**[Key words]** liver neoplasms; microRNAs; miR-122-5p; miR-486-5p; miR-212; miR-132; diagnosis, differential

原发性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是临床发病率及病死率极高的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。我国作为乙型肝炎大国, HCC 发病及死亡人数占全球 50% 以上<sup>[2]</sup>, 其发病率呈逐年快速增长趋势, 且发病年龄不断趋于年轻化, 已成为我国临床关注的重点和亟待解决的问题之一。由于肝癌晚期的病死率非常高, 积极预防、早诊断和早治疗是提高患者生存率的关键。随着肝癌生物学基因分子层面的发病机制得到深入研究, 甲胎蛋白 (AFP) 等多种生物分子在肝癌发生、发展中的作用机制得以明确; 其中, AFP 已成为临床诊断肝癌应用最为广泛的血清肿瘤标记物之一<sup>[3]</sup>。但临床中通过 AFP 对肝癌的诊断仍然缺乏足够的敏感性和特异性, 因此, 寻找到更加灵敏、可靠的诊断指标是目前临床肝癌诊治中的研究热点。近年来, 越来越多的研究证实, miRNA 通过相应的作用靶点和通路参与了肝癌细胞的发生、发展过程, 如微 RNAs (microRNA, miRs) 中的 miR-122-5p、miR-486-5p、miR-212 和 miR-132 等均与肝癌的发生、发展具有密切关系, 并被称为早期诊断 HCC 的潜在生物学标记物<sup>[4]</sup>。但目前临床仍然缺乏关于这些 miRs 在肝癌诊断治疗中的应用研究。为进一步研究和证实 miRs 在肝癌中的表达情况及其作用机制, 提高肝癌的早期诊断率, 本研究采用实时荧光定量 PCR (RT-PCR) 对 120 例 HCC 患者的 4 种血清 miRs 表达水平进行检测, 探究 4 种血清 miRs 联合检测对 HCC 的诊断效能, 现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾分析本中心 2018 年 1 月至 2019 年 3 月收治的 120 例 HCC 患者的临床及病理资料, TNM 分期 0~II 期占 43.33% (52 例), III~IV 期占 56.67% (68 例)。纳入标准<sup>[5]</sup>: (1) 经影像学、病理或实验室等检查确诊为 HCC, 参照《原发性肝癌诊疗规范 (2017 年版)》<sup>[6]</sup>中相关诊断标准; (2) 未进行手术治疗、放疗、靶向治疗等相关抗肿瘤治疗; (3) 对本研究知情, 自愿参加本项研究并签署知情同意书。排除标准: (1) 诊断为其他类型肝癌的患者; (2) 合并严重肝、肾等脏器功能不全或有严重系统性疾病的患者; (3) 妊娠期和哺乳期妇女。将 120 例 HCC 患者作为肝癌组, 选取同期收治的 75 例慢性乙型肝炎患者作为肝炎组、70 例肝硬化患者作为肝硬化组及 90 例健康者作为健康组。各组研究对象性别、年龄、体重比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。本研究经本中心伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 仪器与试剂

7500 Fast RT PCR 仪 (美国 ABI 公司)、Nano-Drop2000C 分光光度计 (美国赛默飞世尔公司)、高速离心机、旋涡振荡器及  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  低温冰箱。miR-Neasy Serum/plasma 试剂盒 (批号: 217184)、miScript SYBR Green PCR 试剂盒 (批号: 218075)、RNase Free dd H<sub>2</sub>O、逆转录试剂盒等均购自德国 QIAGEN 公司; miR-122-5p、miR-486-5p、miR-212、miR-132 和 U6 引物序列均购自中国上海吉凯基因化学技术有限公司。

表 1 各组患者一般临床资料

组别	n	性别(男/女, n/n)	年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	体重( $\bar{x} \pm s$ , kg)
肝癌组	120	85/35	50.86 $\pm$ 11.35	65.56 $\pm$ 8.54
肝炎组	75	54/21	49.58 $\pm$ 12.09	63.83 $\pm$ 10.43
肝硬化组	70	47/23	52.87 $\pm$ 11.65	66.95 $\pm$ 14.56
健康组	90	58/32	48.98 $\pm$ 10.86	64.45 $\pm$ 9.84
F/ $\chi^2$		1.471	1.256	1.382
P		0.689	0.426	0.096

#### 1.2.2 血清 RNA 提取

抽取受试者空腹静脉血 2 mL,  $1\ 000 \times g$  离心 10 min 分离血清。取血清 200  $\mu\text{L}$ , 利用 miRNeasy Serum/plasma 试剂盒提取血清 RNA, 操作严格按照试剂盒说明书进行。将 miRNA 溶于 20  $\mu\text{L}$  dd H<sub>2</sub>O 中, 应用 Nano-Drop2000C 分光光度计检测 RNA 吸光度值, 取 260 nm 及 280 nm 处吸光度比值 ( $A_{260/280}$ ) 在 1.8~2.0 的样品, 置于  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  保存备用。

#### 1.2.3 miRNA 逆转录及 RT-PCR 反应

采用逆转录试剂盒将 miRNA 逆转录为特定的 cDNA, 并置于  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  保存备用。操作严格按照 Qia-gen 公司逆转录试剂盒说明书进行。RT-PCR 反应: 应用制备好的 cDNA 作为模版, 分别配置 miR-122-5p、miR-486-5p、miR-212 及 miR-132 反应管, 各 3 份, 同时设置阳性对照、阴性对照和空白对照, 内参选用 U6。操作严格按照 Qiagen 公司 miScript SYBR Green PCR 试剂盒说明书进行。循环参数:  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  预变性 30 s;  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  3 s,  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  30 s, 共 40 个循环。退火时检测荧光信号, 每个反应孔的荧光信号达到设定阈值时的循环数即为 Ct 值。ABI 7500 软件分析熔解曲线, 用  $2^{-\Delta\text{Ct}}$  计算血清 miR 基因的相对表达水平。

#### 1.2.4 血清 AFP 水平检测

采用全自动电化学发光免疫分析仪 (CobasE601) 进行检测, 仪器与配套试剂盒均购自瑞士 Roche 公司。

#### 1.2.5 联合检测诊断标准<sup>[7]</sup>

联合检测时 4 种血清 miRs 指标任何一项检测大

于或等于其临界值即判为阳性。

### 1.3 观察指标

(1)不同组别患者血清 miR-122-5p、miR-486-5p、miR-212 和 miR-132 水平;(2)HCC 组不同疾病分期患者血清 miR-122-5p、miR-486-5p、miR-212 和 miR-132 水平;(3)受试者工作特征(ROC)曲线分析 4 种血清 miR 联合检测对 HCC 的诊断效能。

### 1.4 统计学处理

资料均应用 SPSS23.0 统计软件进行统计分析,计数资料以例数或百分比表示,并行  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用两独立样本  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK 检验;绘制 ROC 曲线,并比较曲线下面积(AUC);检验水准均选取双侧  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组血清 4 种 miRs 水平比较

单因素方差分析显示:各组血清 miR-122-5p、

miR-486-5p、miR-212 和 miR-132 表达水平比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );其中,肝癌组患者 4 种血清 miRs 表达水平明显低于其他 3 组,差异均有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 2。

### 2.2 肝癌组不同疾病分期患者血清 4 种 miRs 水平比较

0~II 期患者血清 miR-122-5p、miR-486-5p、miR-212 和 miR-132 水平均高于 III~IV 期患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

### 2.3 ROC 曲线分析 4 种血清 miRs 联合检测对 HCC 的诊断效能

ROC 曲线分析显示:单项检测时,AFP 的 AUC 值(0.873)及灵敏度(74.09%)最高,miR-122-5p 的特异度(91.36%)最高;联合检测时,AUC 值(0.925)及灵敏度(95.14%)均明显高于 4 种血清 miRs、AFP 单项检测,但特异度(68.20%)较低,4 种血清 miRs 联合检测的 AUC 值明显大于各指标单项检测的 AUC 值,差异有统计学意义( $Z=5.98, P<0.01$ ),见表 4,图 1、2。

表 2 各组血清 miRs 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	miR-122-5p	miR-486-5p	miR-212	miR-132
肝癌组	120	0.146±0.053	0.422±0.126	0.047±0.025	0.006±0.003
肝炎组	75	0.453±0.162 <sup>a</sup>	0.628±0.207 <sup>a</sup>	0.588±0.217 <sup>a</sup>	0.345±0.234 <sup>a</sup>
肝硬化组	70	0.530±0.185 <sup>a</sup>	0.652±0.235 <sup>a</sup>	0.314±0.153 <sup>ab</sup>	0.080±0.043 <sup>ab</sup>
健康组	90	0.734±0.241 <sup>ab</sup>	0.768±0.264 <sup>ab</sup>	0.980±0.261 <sup>abc</sup>	1.012±0.250 <sup>abc</sup>
<i>F</i>		206.81	45.88	619.90	579.41
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>: $P<0.01$ ,与肝癌组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与肝炎组比较;<sup>c</sup>: $P<0.05$ ,与肝硬化组比较。

表 3 肝癌组不同疾病分期患者血清 4 种 miRs 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

TNM 分期	<i>n</i>	miR-122-5p	miR-486-5p	miR-212	miR-132
0~II	52	0.285±0.096	0.653±0.186	0.061±0.020	0.008±0.003
III~IV	68	0.116±0.021	0.308±0.098	0.029±0.017	0.004±0.001
<i>t</i>		15.66	12.15	9.26	9.23
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 各指标单项检测及 4 种血清 miRs 联合检测对 HCC 的诊断效能比较

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	PPV(%)	NPV(%)	AUC(95%CI)	Cut-off 值
AFP	74.09	77.73	86.89	74.74	0.873(0.835~0.910)	0.638
miR-122-5p	72.54	91.36	93.71	65.45	0.846(0.808~0.885)	0.368
miR-486-5p	62.87	65.08	81.53	59.68	0.771(0.721~0.820)	0.485
miR-212	70.43	72.68	84.85	72.21	0.804(0.759~0.848)	0.413
miR-132	71.56	76.94	88.56	76.93	0.839(0.799~0.879)	0.298
联合检测	95.14	68.20	74.46	85.93	0.925(0.894~0.956)	—
$\chi^2/Z$	7.32	4.89	2.53	1.94	5.98	—
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01	—

PPV:阳性预测值;NPV:阴性预测值;—:无数据。

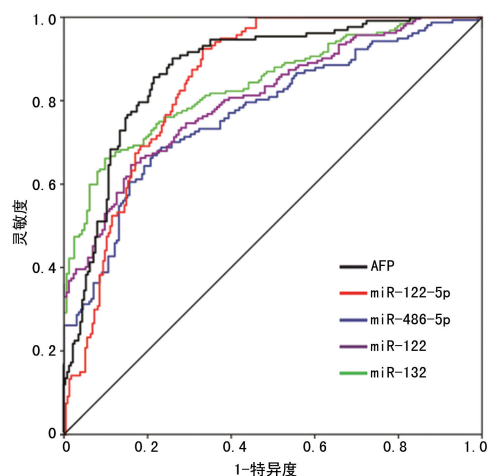


图 1 血清 miRs 单独检测与血清 AFP 诊断 HCC 的 ROC 曲线

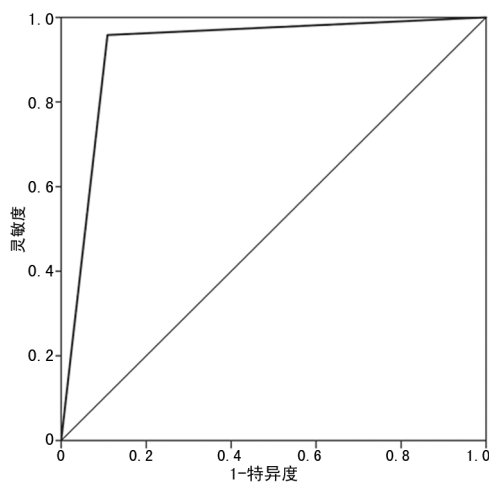


图 2 血清 miRs 联合检测诊断 HCC 的 ROC 曲线

### 3 讨论

肝癌的临床诊断主要依靠影像学、病理组织学及实验室检查等方法,其中病理学诊断是金标准。但上述方法存在明显的缺点:(1)由于大部分患者此时已为肝癌中晚期,确诊的临床价值大大降低;(2)这些方法的诊断效率低、耗时费力,且存在较大的创伤性<sup>[8]</sup>。血清肿瘤标记物的不断研究及其对应的检测试剂和检测技术的研发应用为肝癌的诊断提供了新的思路,对实现肝癌的早期诊断发挥了重要作用。但目前临床上应用于肝癌诊断的主要肿瘤标志物单个分子检测的灵敏度和特异度有待提高;而 miRs 作为调控基因转录、翻译表达的主要元件,与肝癌的发生、发展具有密切关系<sup>[9]</sup>。通过检测血清 miRs 的表达为提高肝癌早期诊断的准确性带来了新的可能。

miR-122-5p 是肝脏特异性的一种 miRNA,位于 18 号染色体上,其在肝细胞的增殖、基因表达、应激反应及肝细胞癌等多种生物学过程起着重要的调控作用<sup>[10-11]</sup>。肝细胞癌变后 miR-122-5p 的表达水平发生明显下调,并导致肝癌细胞的生长、转移,使其恶性特征更为明显<sup>[12]</sup>。miR-486-5p 是胎肝中最先被克隆的

miR,但其在 HCC 中的相关作用机制尚未阐明<sup>[13]</sup>。研究显示,miR-486-5p 在肝癌组织及细胞中低表达<sup>[14]</sup>。而最新研究显示,miR-486-5p 具有抑制 HCC 细胞增殖、迁移,促进癌细胞凋亡及促进 HCC 细胞间质上皮转化等作用,其可能是通过抑制靶基因 CIT、CLDN10 等发挥对 HCC 细胞增殖、迁移的抑制作用<sup>[15]</sup>。miR-212 与 miR-132 具有部分相同的序列片段,均来源于同一基因簇。miR-132 被普遍认为是血管生长的刺激因子,miR-132 表达上调时可促进毛细血管的修复能力,而 miR-132 表达下调后机体的自我修复能力、愈合能力降低<sup>[16]</sup>。miR-212 则与细胞的分裂活力相关<sup>[17]</sup>。研究显示,miR-212 与 miR-132 在脑部疾病和癌症中发挥重要作用,是神经元的正常分化、成熟和功能形成所必须的调控因子;多种脑相关疾病如阿尔茨海默病等均表现为 miR-212 与 miR-132 的表达降低;而过表达的 miR-212 与 miR-132 能够抑制肝癌细胞增殖与转移<sup>[18-19]</sup>。这可能是由于 miR-212 与 miR-132 通过调节转录因子中信号转导及转录激活蛋白-4 等发挥作用。

近年来通过检测血液、尿液、唾液等体液的 miRs 对肿瘤进行诊断及治疗成为临床研究热点方向。YIN 等<sup>[20]</sup>检测了 HCC 患者血清 miR-122-5p 的表达水平,并采用 ROC 曲线分析其诊断效能,结果显示 AUC 值为 0.869;最佳诊断临界值为 0.475,对应的灵敏度和特异度分别为 81.6%、83.3%。本研究中 miR-122-5p 的 ROC 曲线分析结果与此相似。基于上述的研究及理论基础,本研究通过 RT-PCR 技术检测患者血清 miRs 基因的表达水平,进一步探究 HCC 患者中 miR-122-5p、miR-486-5p、miR-212 和 miR-132 的表达情况及其在 HCC 中的临床意义。同时,应用 ROC 曲线分析 4 种 miRs 联合检测与 AFP 对肝癌诊断的效果并进行比较。研究结果显示,HCC 患者血清 miR-122-5p、miR-486-5p、miR-212 和 miR-132 表达水平明显低于肝炎组、肝硬化组患者及健康人群;不同 TNM 分期 HCC 患者血清 4 种 miRs 的表达也有明显差异,晚期(Ⅲ~Ⅳ期)患者明显低于早期患者(0~Ⅱ期),表明血清 4 种 miRs 与 HCC 患者的病情分期具有相关性。ROC 曲线分析显示,单项检测时,4 种血清 miRs 的 AUC 值均低于 AFP;而联合检测时,诊断 HCC 的灵敏度显著提高,但特异度有所降低。总体上,血清 4 种 miRs 联合检测对 HCC 的诊断效能显著优于 AFP。

综上所述,4 种血清 miRs 是诊断 HCC 较为敏感的指标,联合检测对 HCC 具有显著诊断价值,有望作为早期诊断肝癌新的理想的辅助诊断方案,但其临床应用仍然需要进一步的临床研究加以验证。

### 参考文献

[1] 於琳,张开炯,柴利,等.原发性肝癌患者癌组织、

- 血清 miR-202 表达变化及其意义[J]. 山东医药, 2017, 57(7):1-4.
- [2] 陈建国, 陈万青, 张思维, 等. 中国 2003-2007 年肝癌发病率与死亡率分析[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(6):547-553.
- [3] IMAOKA H, TOIYAMA Y, OKIGAMI M, et al. Circulating microRNA-203 predicts metastases, early recurrence, and poor prognosis in human gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(3):744-753.
- [4] XING W L, ZENG C. A novel serum microRNA-based identification and classification biomarker of human glioma[J]. *Tumor Biol*, 2017, 39(5):242-247.
- [5] LAN F, QING Q, PAN Q, et al. Serum exosomal miR-301a as a potential diagnostic and prognostic biomarker for human glioma [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2018, 41(1):25-33.
- [6] 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]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(12):886-895.
- [7] 孙飞. 血清 miR-132 和 miR-212 检测在肝硬化诊断中的应用价值[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(28):5689-5690.
- [8] WEI X T, CHEN D, LV T, et al. Serum microRNA-125b as a potential biomarker for glioma diagnosis[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(1):163-170.
- [9] 何佳, 肖斌, 杭建峰, 等. 血清 miR-122-5p 和 miR-486-5p 在肝癌诊断中的临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(1):41-46.
- [10] 沙敏, 王变, 肖丽, 等. miR-212/132 在原发性肝癌患者血清中的表达及其对高尔基体糖蛋白 73 的靶向调控[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(12):920-926.
- [11] KAO H W, PAN C Y, LAI C H, et al. Urine miR-21-5p as a potential non-invasive biomarker for gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34):56389-56397.
- [12] TOIYAMA Y, TANAKA K, INOUE Y, et al. Circulating cell-free microRNAs as biomarkers for colorectal cancer [J]. *Surg Today*, 2016, 46(1):13-24.
- [13] SIMERZIN A, ZORDE-KHVALEVSKY E, RIVKIN M, et al. The liver-specific miR-122 \*, the complementary Strand of miR-122, acts as a tumor suppressor by modulating the p53-Mdm2 circuitry [J]. *Hepatology*, 2016, 64(5):1623-1636.
- [14] 罗杰, 杜展, 汤仕龙, 等. HBV 相关慢加急性肝衰竭患者血清 miRNA 表达谱及临床预测价值[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(2):190-192, 197.
- [15] 姜磊, 谢冰, 张睿, 等. 血清 miR-206 和 miR-132 联合检测在轻度认知障碍诊断中的价值[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(7):529-531.
- [16] XIE M, FU Z, CAO J, et al. MicroRNA-132 and microRNA-212 mediate doxorubicin resistance by down-regulating the PTEN-AKT/NF- $\kappa$ B signaling pathway in breast cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102:286-294.
- [17] JIA P B, WEI G B, ZHOU C C, et al. Upregulation of MiR-212 inhibits migration and tumorigenicity and inactivates Wnt/beta-Catenin signaling in human hepatocellular carcinoma [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 17:1323-1329.
- [18] ZHOU K, ZHANG C, YAO H, et al. Knockdown of long non-coding RNA NEAT1 inhibits glioma cell migration and invasion via modulation of SOX2 targeted by miR-132 [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):105.
- [19] LU M X, KONG X, WANG H G, et al. A novel microRNAs expression signature for hepatocellular carcinoma diagnosis and prognosis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5):8775-8784.
- [20] YIN W, ZHAO Y, JI Y J, et al. Serum/plasma microRNAs as biomarkers for HBV-related hepatocellular carcinoma in China [J]. *BioMed Res Int*, 2015, 26(18):1-8.

(收稿日期:2019-12-25 修回日期:2020-03-09)

(上接第 2173 页)

- 观察及对产后出血及泌乳的影响[J]. 中国性科学, 2017, 26(7):52-54.
- [13] Cimen Z S, Hanci A, Sivrikaya G U, et al. Comparison of buccal and nasal dexmedetomidine premedication for pediatric patients [J]. *Pediatr Anaesth*, 2013, 23(2):134-138.
- [14] 甯敬涛, 宁交琳, 曹剑, 等. 小剂量右旋美托咪啶对老年高血压患者围麻醉期间血压的影响[J]. 重庆医学, 2010, 39(17):2310-2311.

(收稿日期:2019-12-25 修回日期:2020-02-28)