

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.07.022

❖ 临床研究 ❖

# lncRNA-LOC100505851 对肝细胞癌的诊断及预后判断价值

韩晓婷, 王子安, 毕国斌

(蚌埠医学院第二附属医院肿瘤内科, 安徽 蚌埠 233000)

**【摘要】目的:** 探究长链非编码核糖核酸 LOC100505851 (lncRNA-LOC100505851) 对肝细胞癌 (HCC) 的诊断及预后判断价值。**方法:** 选取接受肝脏切除手术的 HCC 患者 80 例作为研究对象。实时荧光定量聚合酶链式反应 (qRT-PCR) 检测癌组织及癌旁组织的 lncRNA-LOC100505851 水平, 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线评价组织 lncRNA-LOC100505851 表达水平对 HCC 的诊断效能。根据癌组织 lncRNA-LOC100505851 表达水平分为低表达组与高表达组, 分析两组患者的临床病理特征与预后差异。**结果:** lncRNA-LOC100505851 在 HCC 组织中的表达水平低于对应的癌旁组织 ( $P < 0.05$ ); 癌组织 lncRNA-LOC100505851 水平诊断 HCC 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.863 (95% CI = 0.808 ~ 0.918,  $P < 0.05$ ), 最佳截断值为 0.695; 按照最佳截断值将 lncRNA-LOC100505851 表达分为高表达组和低表达组, 分析其与临床病理特征的关系, 结果显示, HCC 组织中 lncRNA-LOC100505851 表达与肿瘤大小、淋巴结转移及 TNM 分期密切相关 ( $P < 0.05$ ); 生存分析结果显示, lncRNA-LOC100505851 低表达组第 1、2、3 年的总生存率及无瘤生存率均低于 lncRNA-LOC100505851 高表达组; 单因素分析结果显示, 肿瘤大小  $\geq 5$  cm, TNM 分期为 III ~ IV 期, 淋巴结转移与 lncRNA-LOC100505851 低表达为 HCC 患者总生存时间的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ); 多因素分析结果显示, 肿瘤大小  $\geq 5$  cm, TNM 分期为 III ~ IV 期与 lncRNA-LOC100505851 低表达为 HCC 患者总生存时间的独立预测因子 ( $P < 0.05$ )。**结论:** lncRNA-LOC100505851 的表达与 HCC 患者的临床病理特征密切相关, 可作为 HCC 患者预后评估和治疗的潜在靶点。

**【关键词】** 肝细胞癌; 长链非编码 RNA; LOC100505851; 诊断; 预后价值

**【中图分类号】** R735.7 **【文献标志码】** A

## Diagnostic and prognostic value of lncRNA-LOC100505851 for hepatocellular carcinoma

HAN Xiao-ting, WANG Zi-an, BI Guo-bin

(Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the diagnostic and prognostic value of long non-coding RNA LOC100505851 (lncRNA-LOC100505851) for hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** 80 HCC patients who underwent liver resection were selected as the study subjects. The levels of lncRNA-Loc100505851 in cancer tissues and adjacent tissues of the selected subjects were detected by qRT-PCR, and ROC curves were drawn to evaluate the diagnostic efficacy of tissue lncRNA-Loc100505851 expression level for HCC. According to the expression level of lncRNA-LOC100505851 in cancer tissues, the patients were divided into the low expression group and the high expression group, and the clinicopathological characteristics and prognosis of the two groups were analyzed. **Results:** The expression level of lncRNA-LOC100505851 in HCC tissues was significantly lower than that in adjacent tissues ( $P < 0.005$ ). The area under ROC curve for HCC diagnosis at the level of cancer tissue lncRNA-LOC100505851 was 0.863 (95% CI = 0.808-0.918,  $P < 0.05$ ), the optimal truncation value was 0.695. According to the optimal truncation value, lncRNA-Loc100505851 expression was divided into high expression group and low expression group, and the relationship between lncRNA-Loc100505851 expression and clinicopathological characteristics was analyzed. The results showed that the expression of lncRNA-Loc100505851 in HCC tissues was significantly correlated with tumor size, lymph node metastasis and TNM stage ( $P < 0.05$ ). Survival analysis showed that the overall survival rate and disease-free survival rate at 1, 2, and 3 years in the low-expression lncRNA-LOC100505851 group were lower than those in the high-expression lncRNA-LOC100505851 group. Univariate analysis showed that tumor size  $\geq 5$  cm, TNM stage III ~ IV, lymph node metastasis and low expression of lncRNA-LOC100505851 were risk factors for overall survival of HCC patients ( $P < 0.05$ ). Multivariate analysis showed that tumor size  $\geq 5$  cm, TNM stage III ~ IV and low expression of lncRNA-LOC100505851 were independent predictors

基金项目: 安徽省蚌埠医学院 2021 年校级质量工程项目 (2021fyjxm17)

作者简介: 韩晓婷 (1986 - ), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: hxt1231@126.com

of overall survival of HCC patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The expression of lncRNA-LOC100505851 is closely related to the clinicopathological characteristics of HCC patients, which maybe be used as a potential target for prognosis evaluation and treatment of HCC patients.

**[Key words]** Hepatocellular carcinoma; Long non-coding RNA; LOC100505851; Diagnosis; Prognostic value

肝癌是世界范围内最常见消化系统恶性肿瘤之一,死亡率较高,对于肝细胞癌(HCC)而言,属多发肝癌类型<sup>[1-2]</sup>。研究<sup>[3-4]</sup>显示,在多种类型的恶性肿瘤中,对于HCC引发的死亡而言,在全球居第四位,在我国境内,经对HCC的发病率展开调查,位居第五,经对死亡率展开调查,位居第二。现阶段,临床在对罹患HCC的患者进行治疗时,以采取化疗方法、放疗方法、免疫靶向治疗及手术切除等为主,但是由于HCC细胞早期临床表现隐匿,远处转移早,复发率高,上述临床治疗手段均不能达到理想效果<sup>[5-6]</sup>。因此,寻找特异性高的生物标志物对HCC的临床早发现、早治疗、改善生存预后尤为重要。对于长链非编码RNA(lncRNA)来讲,属一类转录本长度在200nt以上的RNA分子,在编码蛋白中并不参与,但一般以RNA的形式自转录调控、表观遗传调控、及转录后调控等通过,发挥对基因表达水平的调控作用。近年来关于lncRNA的相关研究发展迅猛,Yu等<sup>[7]</sup>发现,lncRNA-MALAT1可通过拮抗miR-142-3p促进肝癌细胞增殖、迁移和侵袭;Zeng等<sup>[8]</sup>表明,lncRNA-CASC9高表达可改善肝癌预后,是HCC的潜在诊断和预后指标之一;同时有报道指出,对于lncRNA-LOC100505851,其在罹患乳腺癌患者癌组织中的表达,相较癌旁组织呈更低显示<sup>[9]</sup>,但就lncRNA-LOC100505851表达来讲,对临床罹患HCC患者的进行诊断、预后评估及预测则未有报道,因此本研究选取接受肝脏切除手术的HCC患者80例作为研究对象。并对其在癌组织及癌旁组织分布的lncRNA-LOC100505851物质水平进行检测,就两组在病理特征与预后方面的差异展开分析,旨在提供给肝癌患者诊治工作的参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年1月至2018年12月蚌埠医学院第一附属医院及蚌埠医学院第二附属医院收治的接受肝脏切除手术的80例HCC患者作为研究对象。其中,男性42例,女性38例;年龄( $45.36 \pm 3.74$ )岁。纳入标准:(1)依据原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)<sup>[10]</sup>确诊患者为HCC;(2)临床及随访资料完整。排除标准:(1)术前接受放疗或化疗;(2)术后由于除肿瘤复发或转移以外的原因死亡。本研究通过医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 检测方法

1.2.1 主要仪器及试剂 离心机(Multifuge X1/X1R Pro,赛默飞)、实时荧光定量聚合酶链式反应(PCR)仪(LightCycler 480,罗氏诊断)、紫外分光光度计(U-3900/3900H,日立)。Trizol、逆转录试剂盒Prime Script™ RT Master MiX及荧光定量试剂盒SYBR Premix Ex Taq™购自TaKaRa公司,lncRNA-LOC100505851与内参 $\beta$ -actin引物均由南京金斯瑞公司合成。

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测 lncRNA-LOC100505851在癌组织和癌旁组织的表达量 参考“7点”基线取材法<sup>[10]</sup>,术中取患者癌组织及距肿瘤边缘 $>2$  cm的癌旁肝组织,等渗盐水漂洗,液氮速冻并做好标记后存于 $-80$  °C冰箱备用。采用Trizol法提取患者癌组织及癌旁组织中的总RNA;取300 mg速冻的癌组织及癌旁组织分别研磨至粉末状,加入1 mL Trizol试剂,待相分离后取水相上清液离心沉淀,洗涤干燥后再次溶解,分光光度计测定RNA的浓度。按逆转录试剂盒说明合成互补脱氧核糖核酸(cDNA),在冰上配制反应液( $5 \times$  Prime Script RT Master MiX  $2 \mu\text{L}$ ;总RNA  $5 \mu\text{L}$ ;RNase-free dd  $\text{H}_2\text{O}$   $3 \mu\text{L}$ ),轻柔混匀后进行加入DNA扩增仪中,反应条件为: $37$  °C  $15$  min 反转录, $85$  °C  $5$  s 反转录酶失活后, $4$  °C 保存。lncRNA-LOC100505851与内参 $\beta$ -actin引物, $\beta$ -actin:F:5'-CCC ATC TAT GAG GG TTAC GC-3',R:5'-TTT AAT GTC ACG CAC GAT TTC-3',扩增片段长度为379 bp;lncRNA-LOC100505851:F:5'-TAC ACG CTT CCC TAT GTC ATC C-3',R:5'-GCC TAT CCT ACT GTG TCC CTT-3',扩增片段长度为462 bp。利用待测cDNA配置 $20 \mu\text{L}$ 反应体系[SYBR Premix Ex Taq II ( $2 \times$ ): $10 \mu\text{L}$ ;PCR正向引物( $10 \mu\text{M}$ ) $0.8 \mu\text{L}$ ;PCR反向引物( $10 \mu\text{M}$ ) $0.8 \mu\text{L}$ ;ROX Reference Dye ( $50 \times$ ) $0.4 \mu\text{L}$ ;cDNA溶液: $2 \mu\text{L}$ ;灭菌蒸馏水: $6 \mu\text{L}$ ],进行PCR扩增,扩增条件为: $94$  °C 预变性 $30$  s, $94$  °C 变性 $5$  s, $60$  °C 延伸退火 $30$  s,循环 $40$ 次,每份样品扩增3个孔,实验重复3次。以 $\beta$ -actin为内参,得出 $\Delta\text{Ct}$ ,目标基因相对表达量以经过处理的样本相对于未经处理的样本的倍数表示,即检测基因相对表达量 $= 2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  ( $\Delta\Delta\text{Ct} = \Delta\text{Ct}_{\text{处理样品}} - \Delta\text{Ct}_{\text{未处理样品}}$ )。

### 1.3 临床资料收集及随访

收集所选取的 80 例 HCC 患者的性别、年龄等一般临床资料及病例资料,采用 TNM (tumor-node-metastasis) 分期(第 8 版)<sup>[11]</sup>对术后所得的病理组织切片进行评估以确定各 HCC 患者肝癌 TNM 分期。在患者术后出院,根据自身病情接受放化疗及护肝治疗,采取门诊或电话随访方式对患者病情持续跟踪,频次为 3 个月或半年 1 次,随访时间持续 3 年。

### 1.4 统计学分析

使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计数资料采用  $[n(\%)]$  表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料采用  $(\bar{x} \pm s)$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;等级资料以频数表示,组间比较使用 U 检验;绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线评价组织 lncRNA-LOC100505851 表达水平对 HCC 的诊断效能,生存时间定义为初次手术当日日至末次随访或患者死亡的时间;采用 Kaplan-Meier 生存曲线比较 lncRNA-LOC100505851 高表达及低表达两组患者的生存率;Cox 回归综合生存分析影响 HCC 患者预后的危险因素,并分析其预后差异。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HCC 组织及癌旁组织 lncRNA-LOC100505851 的表达水平比较及诊断效能

80 例 HCC 癌组织中, lncRNA-LOC100505851 水平  $(0.57 \pm 0.23)$  低于对应的癌旁组织 ( $P < 0.05$ );采用患者的 HCC 组织及癌旁组织中 lncRNA-LOC100505851 水平对 HCC 进行 ROC 曲线诊断,ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.863 ( $P < 0.05$ ),最佳截断值为 0.695,此时约登指数最大为 0.563,灵敏度及特异度为 0.825、0.738。见图 1。

### 2.2 HCC 组织中分布的 lncRNA-LOC100505851 表达同病理特征之间的相关性

依据 ROC 曲线,获取最为理想的截断值,作为临界值,将 HCC 组织中 lncRNA-LOC100505851 物质所呈现出的表达按高表达组 ( $\geq 0.695$ ) 予以定义,并与低表达组 ( $< 0.695$ ) 进行比较,对 lncRNA-LOC100505851 表达水平同临床病理特征之间的关系进行分析,结果表明, HCC 组织中 lncRNA-LOC100505851 物质的表达同肿瘤位置、性别、年龄关联性较小(均  $P > 0.05$ ),同肿瘤体积大小、有无淋巴结转移及 TNM 分期之间具密切相关性 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

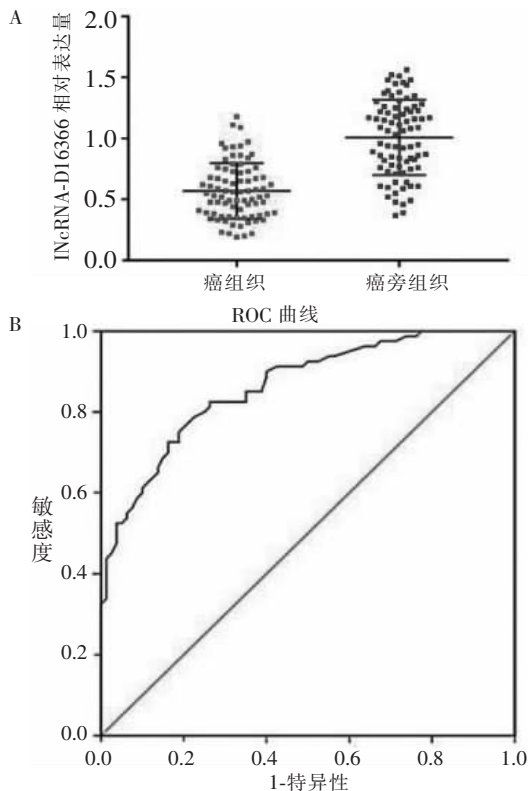


图 1 HCC 组织及癌旁组织 lncRNA-LOC100505851 的表达水平比较及 ROC 曲线

A. HCC 组织及癌旁组织 lncRNA-LOC100505851 的表达水平比较;B. 组织中 lncRNA-LOC100505851 水平诊断 HCC 的 ROC 曲线。

表 1 HCC 组织中 lncRNA-LOC100505851 表达与临床病理特征的关系 [  $n(\%)$  ]

临床病理特征	例数	lncRNA-LOC100505851		$\chi^2$ 值	P 值
		高表达	低表达		
性别				0.246	0.62
男	42	12(28.57)	30(71.43)		
女	38	9(23.68)	29(76.32)		
年龄(岁)				0.2	0.654
<60	54	15(27.78)	39(72.22)		
$\geq 60$	26	6(23.08)	20(76.92)		
肿瘤大小(cm)				6.409	0.011
$\geq 5$	46	17(36.96)	29(63.04)		
<5	34	4(11.76)	30(88.24)		
肿瘤位置				1.422	0.491
肝左叶	15	5(33.33)	10(66.67)		
肝右叶	54	12(22.22)	42(77.78)		
肝内多发	11	4(36.36)	7(63.64)		
淋巴结转移				22.938	<0.001
有=1	27	16(59.26)	11(40.74)		
无=0	53	5(9.43)	48(90.57)		
TNM 分期				4.825	0.028
I~II	53	18(33.96)	35(66.04)		
III~IV	27	3(11.11)	24(88.89)		

### 2.3 HCC 组织中 lncRNA-LOC100505851 表达与 HCC 预后的关系

对生存分析结果展开评估, lncRNA-LOC100505851 物质高表达组在第 1、2、3 年所总生

存率依次为 100.00%、81.00%、61.90%，lncRNA-LOC100505851 低表达组第 1、2、3 年的总生存率分别为 88.10%、50.80% 和 39.00%；lncRNA-LOC100505851 高表达组第 1、2、3 年的无瘤生存率分别为 100.00%、66.70% 和 61.90%，lncRNA-LOC100505851 低表达组第 1、2、3 年的无瘤生存率分别为 83.10%、40.70% 和 39.00%，均低于 lncRNA-LOC100505851 高表达组。见图 2。

### 3 讨论

HCC 作为最常见的一种肝癌病理类型,在病程早期,症状多呈隐匿显示,患者在被临床确诊时,多已至病程晚期,且远处转移问题发生较早,同时,有较高的复发率,尚无可发挥根治性治疗作用的方法。化疗、放疗、免疫靶向治疗及手术切除等临床治疗手段均无法达到较理想效果,导致患者预后差<sup>[12]</sup>。随着临床综合诊断、治疗手段的改进及免疫靶向治疗的发展,HCC 患者的诊断与生存预后获得了一定的提高,但寻找特异性较高的生物标志物对临床 HCC 的早发现、早治疗、生存预后仍然至关重要。

lncRNA 为长度超过 200nt 的非编码 RNA,可在 X 染色体沉默中参与,同时参与基因组印记以及在染色质修饰环节,转录激活环节、干扰环节,核内运输环节等其它多种重要且核心的调控过程<sup>[13-14]</sup>。lncRNA 为包括肝癌在内的各种恶性肿瘤的重要调节因子,可作为预后评估指标及潜在的治疗靶点<sup>[15-17]</sup>。在本研究所选取的 80 例 HCC 患者癌组织中 lncRNA-LOC100505851 水平为  $0.57 \pm 0.23$ ,低于对应的癌旁组织的  $1.01 \pm 0.31$ 。且绘制 ROC 曲线分析组织中 lncRNA-LOC100505851 表达水平对 HCC 结果的显示,经对曲线下面积进行评估,为 0.863,经对灵敏度参数及特异度参数进行评定,分别为 0.825,0.738,对 HCC 的诊断价值较高。同时本研究根据 ROC 曲线所得最佳截断值(0.695)将于 HCC 患者组织中分布的 lncRNA-LOC100505851 物质表达按高表达组与低表达组进行划分,分析所表现出的表达水平同罹患 HCC 患者在临床特征方面的相关性,结果表明,于 HCC 组织中分布的 lncRNA-LOC100505851 物质表达,同肿瘤体积大小、有无淋巴结转移情况,及 TNM 分期之间关联密切;且结合生存分析结果示,对于 lncRNA-LOC100505851 物质低表达组的患者,第 1、2、3 年的总生存率及无瘤生存率均低于 lncRNA-LOC100505851 高表达组,该结果表明 lncRNA-LOC100505851 可作为 HCC 患者临床治疗预后的有效生物标志物。

本研究收集 HCC 患者的病例资料,进一步针对可对患者预后产生影响的因素展开 Cox 回归方面的综合生存层面的分析,单因素分析结果显示,肿瘤大小  $\geq 5$  cm, TNM 分期为 III ~ IV 期,淋巴结转移与 lncRNA-LOC100505851 低表达为 HCC 患者总生存时间的独立危险因素;多因素分析结果显示,肿瘤大小  $\geq 5$  cm, TNM 分期为 III ~ IV 期与 lncRNA-LOC100505851 低表达为 HCC 患者总生存时间的独立预测因子,该结果再次证明 lncRNA-LOC100505851 可作为 HCC 患

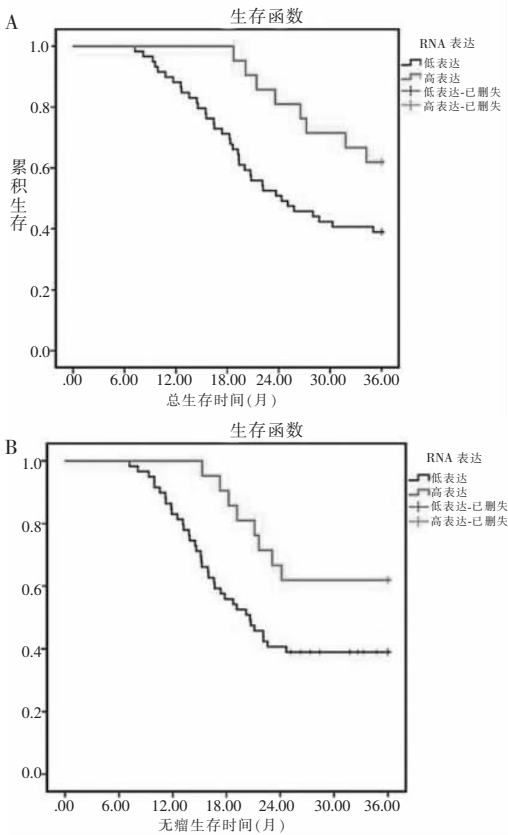


图 2 HCC 组织中 lncRNA-LOC100505851 表达与患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

A. 总生存时间;B. 无瘤生存时间。

#### 2.4 HCC 患者总生存时间的危险因素分析

单因素分析结果显示,肿瘤大小  $\geq 5$  cm、TNM 分期为 III ~ IV 期、淋巴结转移和 lncRNA-LOC100505851 低表达为罹患 HCC 的患者在总生存时间方面的危险因素 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ );依据多因素结果,肿瘤大小  $\geq 5$  cm、TNM 分期为 III ~ IV 期和 lncRNA-LOC100505851 低表达为 HCC 患者总生存时间的独立预测因子 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 单因素和多因素 Cox 回归综合生存分析

危险因素	单因素分析			多因素分析		
	HR 值	95% CI	P 值	HR 值	95% CI	P 值
肿瘤大小 ( $\geq 5$ cm vs. $< 5$ cm)	3.08	1.580 ~ 6.002	0.001	2.998	1.528 ~ 5.880	0.001
TNM 分期 (III ~ IV vs. I ~ II)	3.069	1.471 ~ 6.401	0.003	2.590	1.225 ~ 5.474	0.013
淋巴转移 (有 vs. 无)	2.018	1.105 ~ 3.686	0.022	-	-	-
lncRNA-LOC100505851 表达 (低 vs. 高)	0.442	0.205 ~ 0.952	0.037	0.454	0.209 ~ 0.987	0.046

者临床治疗预后预测的有效指标。lncRNA 作为基因表达过程中重要的调节因子,是目前肿瘤标志物研究的热点之一。Zhang 等<sup>[15]</sup>研究发现,lncRNA-ZNF385D-AS2 与 miR-96 和 miR-182 间可能存在调节信号轴,其低表达预示着 HCC 患者预后不良;Xin 等<sup>[16]</sup>研究表明,lncRNA HULC 在人 HCC 中高度上调,与 PTEN 或 miR15a 的表达呈负相关,在 HCC 的发生过程中发挥重要作用;Yan 等<sup>[17]</sup>指出,lncRNA-HAND2-AS1 可介导 SOCS5 通过 JAK-STAT 通路延缓 HCC 的增殖和迁移。本研究表明 lncRNA-LOC100505851 在 HCC 患者临床预后中至关重要。但本研究仍存在一定的局限性,譬如,未明确相关分子机制;仅分析了 HCC 患者的癌组织与癌旁组织,未对血清中 lncRNA-LOC100505851 水平进行检测,同时未以肝炎患者血清中 lncRNA-LOC100505851 的表达作为比对。因此 lncRNA-LOC100505851 是否能够区分 HCC 与肝炎仍需后续进一步研究。

综上所述,lncRNA-LOC100505851 在癌组织中的高表达与 HCC 患者的临床病理特征密切相关,可延长患者生存时间,作为 HCC 患者预后评估和治疗的潜在靶点。

#### 参考文献

[1] Ye D, Liu Y, Li G, et al. A new risk score based on eight hepatocellular carcinoma-immune gene expression can predict the prognosis of the patients[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 766072.

[2] Zhang C, Yu Y, Huang Q, et al. SIRT6 regulates the proliferation and apoptosis of hepatocellular carcinoma via the ERK1/2 signaling pathway[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2019, 20(2): 1575 - 1582.

[3] Wu ZJL, Li K, Zhang K, et al. Research progress of immunotherapy alone and in combination for liver cancer[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2020, 28(6): 471 - 474.

[4] Wu C, Tang G, Wang X, et al. Micro-RNA-21 rs1292037 A > G polymorphism can predict hepatocellular carcinoma prognosis (HCC), and plays a key role in cell proliferation and ischemia-reperfusion injury (IRI) in HCC cell model of IRI[J]. *Saudi Medical Journal*, 2020, 41(4): 383 - 392.

[5] Xu R, Lin L, Zhang B, et al. Identification of prognostic markers for hepatocellular carcinoma based on the epithelial-mesenchymal transition-related gene BIRC5[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 687.

[6] Liang Y, Liang Q, Qiao L, et al. MicroRNAs modulate drug resistance-related mechanisms in hepatocellular carcinoma[J]. *Frontiers in Oncology*, 2020, 10: 920.

[7] Yu Q, Xiang L, Chen Z, et al. MALAT1 functions as a competing endogenous RNA to regulate SMAD5 expression by acting as a sponge for miR-142-3p in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell and Bioscience*, 2019, 9: 39.

[8] Zeng YL, Guo ZY, Su HZ, et al. Diagnostic and prognostic value of lncRNA cancer susceptibility candidate 9 in hepatocellular carcinoma[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2019, 25(48): 6902 - 6915.

[9] Sha R, Wu Z, Xu Y, et al. Predictive value of lncRNA LOC100505851 in breast cancer in the neoadjuvant setting[J]. *Gland Surgery*, 2021, 10(6): 1899 - 1909.

[10] 丛文铭, 步宏, 陈杰, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(5): 321 - 327.

[11] 邹灿, 刘祖明, 沈丰, 等. 血清 miR-155 联合 IL-6 检测对肝细胞肝癌预后的评估价值[J]. *中南医学科学杂志*, 2021, 49(2): 188 - 191, 202.

[12] 宦宏波, 陈雪娇, 夏锋. 精准医学背景下的肝癌免疫治疗[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(11): 910 - 914.

[13] Guo J, Li Y, Duan H, et al. lncRNA TUBA4B functions as a competitive endogenous RNA to inhibit gastric cancer progression by elevating PTEN via sponging miR-214 and miR-216a/b[J]. *Cancer Cell International*, 2019, 19: 156.

[14] Wang W, Tang X, Qu H, et al. Translation regulatory long non-coding RNA 1 represents a potential prognostic biomarker for colorectal cancer[J]. *Oncology Letters*, 2020, 19(6): 4077 - 4087.

[15] Zhang Z, Wang S, Liu Y, et al. Low lncRNA ZNF385D-AS2 expression and its prognostic significance in liver cancer[J]. *Oncology Reports*, 2019, 42(3): 1110 - 1124.

[16] Xin X, Wu M, Meng Q, et al. Long noncoding RNA HULC accelerates liver cancer by inhibiting PTEN via autophagy cooperation to miR15a[J]. *Molecular Cancer*, 2018, 17(1): 94.

[17] Yan D, Jin F, Lin Y. lncRNA HAND2-AS1 inhibits liver cancer cell proliferation and migration by upregulating SOCS5 to inactivate the JAK-STAT pathway[J]. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 2020, 35(2): 143 - 152.

(收稿日期: 2022 - 02 - 13

修回日期: 2022 - 03 - 26)