·研究进展·

肝癌早期诊断标志物的研究进展

王婷[1]，吴文晓[1,2]，马全涛[3]，耿兴超[1*]，李波[1*]（1. 中国食品药品检定研究院，北京 100176；2. 北京协和医学院，北京 100005；3. 北京中医药大学中药学院，北京 100029）

摘要：肝癌是全球最常见的恶性肿瘤之一，在我国的发病率和死亡率均很高，严重威胁着人类的健康。原发性肝癌早期不易发现，临床确诊时往往已发展至中晚期，治疗难度大且预后差。因此，早发现、早诊断、早治疗是提高原发性肝癌患者生存率的最佳途径。血清甲胎蛋白（AFP）是目前临床应用最广的肝癌诊断标记物，但在肝癌早期阶段敏感性和特异性不足，且部分肝癌患者AFP阴性，因此，需要寻找更有价值的肝癌早期诊断标志物。本文通过对肝癌早期诊断标志物研究现状的分析和思考，以期为肝癌早期诊断提供科学依据。

关键词： 肝癌；早期诊断；生物标志物；circRNA；miRNA

中图分类号：R735.7 **文献标识码：**A **文章编号：**1002-7777(2020)03-0349-08
doi:10.16153/j.1002-7777.2020.03.016

Progress in Biomarkers for Early Diagnosis of Hepatocellular Harcinoma

Wang Ting[1], Wu Wenxiao[1,2], Ma Quantao[3], Geng Xingchao[1*], Li Bo[1*] (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100176, China; 2. Peking Union Medical College, Beijing 100005, China; 3. School of Chinese Material Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors in the world. The incidence and mortality of HCC in China are very high, which have severely threatened human health. Primary liver cancer (PHC) is difficult to detect in the early stage and often develops to the middle and advanced stage when it is diagnosed. Therefore, the treatment is difficult, and the prognosis is very poor. Accordingly, early detection, early diagnosis and early treatment are the best ways to improve the survival rate of patients with PHC. Serum Alpha-fetoprotein(AFP) is the most widely used diagnostic marker of HCC at present, but the sensitivity and specificity of AFP are insufficient in the early stage of HCC, and some patients with liver cancer are AFP negative. It is necessary to find more valuable biomarkers for early diagnosis of liver cancer. In this paper, the research status of early diagnosis biomarkers of HCC is analyzed and summarized in order to lay a scientific basis for early diagnosis of liver cancer.

Keywords: hepatocellular carcinoma; early diagnosis; biomarkers; circRNA; miRNA

项目基金：国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目（编号 2018ZX09201017-001，2018ZX09101002-002-002）
作者简介：王婷，硕士研究生；研究方向：药物临床前安全性评价；Tel：（010）67872233；E-mail：15011437476@163.com
通信作者：李波，研究员，博士生导师；研究方向：药物临床前安全性评价；Tel：（010）67095790；E-mail：libo@nifdc.org.cn
耿兴超，研究员；研究方向：药物临床前安全性评价；Tel：（010）67872233；E-mail：gengxch@nifdc.org.cn

我国是肝癌（Hepatocellular Carcinoma，HCC）的高发地区，在我国所有恶性肿瘤中，肝癌的发病率居第四位，而病死率仍高居第二位[1]。近年来，肝癌治疗手段不断更新发展，综合治疗和个体化治疗理念深入人心，肝癌的临床诊断和分期对于患者的治疗及预后判断非常重要，目前，国内外存在多个肝癌分期系统，如中国肝癌临床分期、巴塞罗那BCLC分期、TNM分期、Okuda分期、香港大学ALCPS分期等。目前，国内较多采用的肝癌分期系统是2017年版中国肝癌临床分期和BCLC分期系统[2]。早发现、早诊断、早治疗是提高原发性肝癌患者生存率的最佳途径。肝癌的早期诊断包括影像学、病理学以及基因测序、血清肿瘤标志物等手段，但是，肝癌发生早期的影像学表现不典型，肝癌早期病灶较小，病理检测结果需要与其他方法联合检测判断。其中，检测血清肿瘤标志物对病理学诊断具有重要的补充价值，通过检测早期肝癌标志物，与其他类型诊断结果联合判断，实现早期发现肝脏肿瘤病灶。本文通过对Pubmed数据库和万方数据库等进行文献检索，总结和分析了近年来出现的蛋白类肝癌早期标志物和有潜力成为肝癌早期诊断标志物的circRNA和miRNA，为肝癌早期诊断提供科学依据。

1 常见的蛋白类肝癌早期诊断标志物

1.1 甲胎蛋白（AFP）

甲胎蛋白（Alpha-fetoprotein，AFP）是目前广泛应用于临床检测的血清学肿瘤标志物，但对于早期肝癌患者，AFP检出率较低[2]。YiX等[3]研究表明甲胎蛋白异质体（AFP-L3）诊断早期肝癌的灵敏度和特异度较AFP高，分别为48.3%和92.9%，其敏感性主要与肝癌的生物学特性有关（如恶性程度）。AFP-L3能够在慢性乙肝患者、慢性丙肝患者和肝硬化等高危人群中发现直径小于2 cm的HCC[4]，可比影像学提前9~12个月发现肝癌的存在[5]，有潜力成为肝癌患者的早期诊断指标。目前，临床常规的早期筛查与诊断策略是利用AFP结合超声检测对肝癌高危患者进行定期筛查[6]，但对于早期HCC，AFP阴性率较高，超声检测又高度依赖医师的临床经验，因此，寻找更灵敏的肝癌早期诊断标志物是非常有必要的。常见的蛋白类肝癌早期诊断标志物见表1。

表 1 常见蛋白类肝癌早期诊断标志物

种类	上调 / 下降	检测样本	特异性	敏感性	参考文献
AFP-L3	上调	血清	92.9%	48.3%	[3]
DCP	上调	血清	-	56%	[8]
GP73	上调	血清	97.4%	76.4%	[9]
GPC3	上调	血清	84.2%	55.2%	[6]
OPN	上调	血清	62%	75%	[15]
IL-6	上调	血清	95%	46%	[17]

注：- 代表参考文献中未描述。

1.2 异常凝血酶原（DCP）

异常凝血酶原（Des-gamma-carboxyprothrombin，DCP）是一种异常的凝血酶原分子，在健康人群血清中无法检测到，但在HCC患者血清中表达会升高，在日本被广泛用于肝细胞癌的诊断和监测[7]。DCP单独诊断早期肝癌患者的敏感度为56%，与AFP联合应用能提高HCC诊断灵敏度和特异度，在反映HCC侵袭性特征方面优于AFP，是区分良恶性肝脏肿瘤的血清生物标志物[8]，推测DCP可作为肝癌早期诊断的补充指标。

1.3 高尔基体糖蛋白73（GP73）

高尔基体糖蛋白73（Golgi Protein 73，GP73）在正常肝细胞中不表达或低表达，当发生肝癌时表达可显著上调[6]。GP73单独诊断肝癌的敏感度和特异度分别为76.4%和97.4%，与AFP-L3[9]联合诊断低血清AFP的肝癌患者表现出更高的敏感度（94%）和特异性（93.1%）。对于早期肝癌（T1：单个结节，直径<2 cm及T2：单个结节，

直径位于2~5 cm之间或小于3个结节，每个直径＜3 cm）的诊断，GP73的敏感性（62%）显著优于AFP（25%）。而且，AFP水平低于20 ng/mL的肝癌患者中，有57%（32/56）的人群GP73水平显著升高[10]，这些结果提示，对于早期肝癌的诊断GP73优于AFP。

1.4 磷脂酰肌醇蛋白聚糖3（GPC3）

1997年，科学家首次发现磷脂酰肌醇蛋白聚糖3（Glypican-3, GPC3）是潜在肝癌诊断标志物[11]，血清GPC3在40%~53%的HCC患者中表达上调[6]，血清GPC3诊断HCC的敏感度和特异性分别为55.2%和84.2%。Liu等[12]报道GPC3能区分肝脏良恶性肿瘤，是一个较好的早期肝癌诊断的血清标志物，与AFP联合检测检出率可以提高到85%。但是，其他恶性肿瘤也会导致血清GPC3表达显著增高[13]，故在应用GPC3作为肝癌早期诊断指标时需综合考虑其他恶性肿瘤的影响。

1.5 骨桥蛋白（OPN）

骨桥蛋白（Osteopontin，OPN）是一种分泌型磷酸化糖蛋白，在肝癌患者中表达增高，其表达水平与血清AFP浓度无关，并且在肝癌发生前1-2年OPN水平已经升高[14]。Da Costa等[15]研究发现在AFP阴性的早期肝癌患者中OPN水平高于正常上限（617.6 ng/mL），OPN不仅是具有潜力的肝癌早期诊断标记物之一，而且在临床也可用来预测肝癌术后是否复发转移[16]。

1.6 白细胞介素IL-6

Hsia等[17]发现IL-6和AFP诊断早期肝癌的敏感度分别为46%和62%，特异性分别为95%和88%，与AFP联用可提高早期肝癌的检出率。血清IL-6水平与AFP水平呈正相关[18]，BCLC分期系统中级别越高的患者，其IL-6水平也越高，但与AFP相比，IL-6的组织特异性较差，在多种疾病中均可升高，故限制了其在肝癌早期诊断中的临床应用。

目前，多指标互补诊断早期肝癌已成为科学家的共识，AFP作为应用最广的血清学肿瘤标志物在肝癌的早期诊断中发挥重要作用。随着蛋白质组学技术的发展，筛选出一些潜在的新型肿瘤诊断标志物，但是，能应用于临床的少之又少，其中经过多中心、大样本临床对照研究的GP73作为肝癌的特异性标志物是目前最有潜力成为与AFP联合应用的检测指标。然而，肿瘤标志物从实验室到临床应用需要众多步骤，一般要经过临床前研究、临床验证、纵向回顾研究、预期监测和肿瘤控制研究等，所以，新型肝癌早期诊断标志物应用于临床还有漫长的过程。

2 circRNA和miRNA类的肝癌早期诊断标志物

近年来，多项研究[19-21]提示circRNA和miRNA可作为肝癌早期诊断的新型分子标志物及分子治疗的新靶点，它们不仅能提高肝癌早期诊断的敏感性，而且能进一步阐释肝癌发生的可能机制。樊嘉和周俭团队[22]研发了一种基于7种微小核糖核酸（miR-122、miR-192、miR-21、 miR-223、miR-26a、miR-27a and miR-801）的肝癌早期检测试剂盒，该试剂盒已完成多中心临床验证，并于2017年8月获得原国家食品药品监督管理总局的三类器械注册证和生产许可证[23]。下文对有潜力成为肝癌早期诊断标志物的circRNA和miRNA进行总结与分析，分别见表2和表3。

2.1 circRNA类肝癌早期诊断标志物

2.1.1 circHIPK3

Zheng Q等[24]发现circHIPK3在肝癌患者血清中表达量增加，circHIPK3通过靶向调控miR-124的表达使水通道蛋白3（AQP3）过表达，促进肝癌细胞增殖和迁移[25]。推测circHIPK3有可能成为肝癌早期诊断的新型标志物，目前，对circHIPK3研究主要集中于其表达水平的改变，对于其功能研究和靶基因的寻找还有待加强，其高表达机制与肝癌发生早期的关系尚不十分清楚，因此，未来应加强对circHIPK3的基础研究，扩大临床样本量验证其在肝癌患者血清中高表达的普适性，这不仅为肿瘤的早期诊断提供帮助，而且也为研发新的肝癌治疗药物提供新思路。

2.1.2 circMTO1

Han D等[26]发现circMTO1在肝癌组织低表达，circMTO1可以调控miR-9的表达，进一步减少抑制细胞增殖的P21蛋白的合成，从而促进肝癌的发生，人肝癌组织中低表达circMT01可作为一种潜在的提示肝癌侵袭生长的标志。Han D的研究主要关注肝癌组织中circMTO1的表达情况[25]，未来研究需要确定circMTO1在肝癌患者血清中的表达情况以及是否具有普遍性，明确circMTO1作为肝癌早期诊断标志物的潜力。

2.1.3 hsa_cicRNA_100338

Xiu-Yan Huang等[27]通过对80例HCC患者的肝癌组织和癌旁组织筛选差异表达circRNA，发现hsa_cicRNA_100338在患者肝癌组织中表达显著上调，其表达水平与肝癌患者的年龄、性别无关，但与TNM分期、血管浸润和肺转移等转移性临床病理参数显著相关。hsa_cicRNA_100338可以靶向抑制肿瘤转移抑制因子miR-141-3p的表达[28]，促进肝癌细胞转移，是hsa_cicrna_100338介导肝癌发生的潜在机制之一。目前，对于hsa_cicRNA_100338参与调控肝癌早期发生和分子机理方面的研究仍处于起步阶段，探讨其作为早期肝癌发生独立预警分子和治疗靶点的应用价值是下一步研究的重点。

2.1.4 circFUT8

Ren SC等[29]对40例HCC患者肝癌组织及其癌旁正常肝组织共检测出127个差异表达的circRNAs和3235个差异表达的mRNAs，经过qPCR验证发现circFUT8在肝癌组织表达显著上调，受试者工作特征曲线（ROC曲线）分析显示circFUT8可明显区分肿瘤样本，其曲线下面积为0.7575。有研究[30]发现circFUT8异常表达通过下调对细胞生长有抑制作用的miR-552-3p和上调促进肝癌细胞转移的miR-17-3p促进肝癌细胞的增殖和侵袭，与肝癌的分级和病理预后相关。

2.1.5 circ-CDYL

Yanping Wei等[31]对比了10对极早期（BCLC0期）肝癌与癌旁组织环状RNA表达谱，并通过大样本定量检测筛选发现circ-CDYL与早期肝癌的发生最显著相关，circ-CDYL可以通过作用于miR-892a和miR-328-3p上调肝癌来源的生长因子（HDGF）和缺氧诱导因子天冬酰胺羟化酶（HIF1AN）表达，导致癌蛋白MYC和SURVIVIN表达上调，从而促进早期HCC的发生发展，circ-CDYL、HDGF和HIF1AN联用检测早期肝癌的灵敏性高达73.36%和特异性高达66.67%。这提示circ-CDYL是HCC早期诊断以及治疗的潜在干预靶点。

circRNA是体内广泛存在的内源性非编码RNA，可形成闭合环状结构，具有高度稳定性、生物进化保守性和组织表达特异性，circRNA在肝癌组织和相邻非肝癌组织的表达存在差异，这些特性使circRNA有潜力成为一类新型肝癌早期诊断标志物[19]。但目前对circRNA的研究较少，涉及到的剪切信号及稳定性调控等有待进一步探究，大量研究[26-31]仅关注circRNA在肿瘤组织中的差异表达和重要价值，其在血清中作为肝癌诊断标志物的研究才刚刚起步，其与miRNA-mRNA间作用机制以及在临床诊断中的应用还需做大量探索研究工作。未来应加强对肝癌差异circRNA的基础研究，建立完善的数据库，明确差异变化机制，扩大临床样本多中心验证，加快实现临床试验向临床应用的转变。

表 2 对肝癌早期诊断有一定预测作用的 circRNA

circRNA	来源	上调 / 下调	调控的基因 / 蛋白	所调控基因 / 蛋白的功能	参考文献
circHIPK3	血清	上调	miR-124	增殖 (-)、扩散 (-)	[24-25]
circMTO1	肝脏组织	下调	miR-9	增殖 (+)、侵袭 (+)、凋亡 (-)	[26]
hsa-circRNA-100338	肝脏组织	上调	miR-141-3p	肿瘤转移 (-)	[27-28]
circFUT8	肝脏组织	上调	mir-552-3p	增殖 (-)	[29-30]
circ-CDYL	肝癌组织	上调	miR-892a/miR-328-3p	增殖 (+)、迁移 (+)、侵袭 (+)	[31]

注：+ 表示“促进”；- 表示“抑制”。

2.2 miRNA 类肝癌早期诊断标志物

2.2.1 miR-122

miR-122是目前已知肝脏中含量最高的一种肝特异性miRNA，是维持正常肝脏功能中基因调控系统的重要组成部分，参与肝脏分化、发育调节和包括胆汁酸合成的多种代谢过程[32]。Yang An等[33]研究发现血清miR-122下调可作为肝癌早期诊断的生物标志物。许丽娜等发现血清miR-122对原发性肝癌的阳性预测值为89.19%，ROC曲线下面积为0.917，其表达水平与肿瘤大小、临床病理分级和有无侵袭生长有关，但与血清AFP水平无相关性，可独立作为原发性肝癌早期诊断的生物标志物。

Li C等[34]发现慢性乙型肝炎和乙肝肝硬化的发生与肝细胞miRNA-122低表达密切相关，而慢性乙型肝炎和乙肝肝硬化是HCC重要的癌前疾病，故推测miR-122可作为肝癌早期诊断的生物标志物。目前，血清miR-122作为肝癌早期诊断标志物的研究处于相对较成熟的阶段，但是，miR-122表达下调是肝脏肿瘤发生的原因还是癌变后的结果需要更深入的研究。对有潜力成为肝癌早期诊断标志物的miRNA的汇总，详见表3。

表 3 对肝癌早期诊断有一定预测作用的 miRNA

miRNA	来源	上调 / 下调	调控的基因 / 蛋白	所调控基因 / 蛋白的功能	参考文献
miR-122	血清	下调	细胞周期蛋白 G1	增殖 (+)、迁移 (+)	[33-34]
miR-200a	组织	下调	E-cadherin、HDAC4mRNA	增殖 (+)、迁移 (+)、侵袭 (+)	[35-36]
miR-375	血清	下调	AEG-1	增殖 (-)、G1 期阻滞 (+)、凋亡 (+)	[37-39]
miR-483-5p	组织	上调	IGF2、RA116	增殖 (+)、调控细胞周期	[40-41]
miR-101	血清	下调	*Girdin*	增殖 (+)、迁移 (+)、侵袭 (+)	[44]
miR-486-5p	血清	下调	p85 α 、PI3K-AKT pathway	增殖 (+)、迁移 (+)、侵袭 (+)	[45]
miR-224	血清	上调	*HOXD10*	侵袭 (+)、转移 (+)	[48]

注：+ 表示“促进”；- 表示“抑制”。

2.2.2 miR-200a

袁继行等[35]研究发现相比于癌旁组织，miR-200a的表达水平在肝癌组织中明显下调，miR-200a可通过特异性的靶向ZEBl/2上调E-cadherin抑制上皮间充质转化（EMT），抑制肿瘤细胞的侵袭。Dhayat SA等[36]发现在肝癌患者血清中miRNA-141和miRNA-200a表达水平明显低于肝硬化患者和健康志愿者，可以很好地区分肝硬化相关肝癌患者和健康志愿者，其准确率分别为0.85和0.82，两者联合可以达到更好的精确度。

2.2.3 miR-375

有研究[37]发现miR-375在HCC患者癌组织中异常表达，miR-375可通过调控多个靶基因如p53、p21和星形细胞上调基因-1（AEG-1）受体等相关基因，促进肿瘤的发展。Li等[38]对HCC、HBV、肝炎患者和健康志愿者血清miRNA表达谱进行对比分析时，发现6种miRNAs（miR-1、miR-25、miR-92a、miR-206、miR-375及let-7f）在肝癌患者血清中表达明显上升，其中miR-25、miR-375、let-7f联合作为诊断标志物时，诊断敏感度为97.9%，特异度为99.1%，单独使用miR-375作为肝癌分子标志物时，其诊断特异性可达 96%，敏感度达100%。徐晓宏等[39]研究发现miR-375的诊断能力优于AFP，在204例患者中检出原发性肝癌患者的灵敏度为73.9%，特异度为93.0%，而对同一批患者AFP检出原发性肝癌患者的灵敏度59.6%，特异度81.8%。目前，miR-375异常表达多认为在HBV相关肝癌中起重要作用。

2.2.4 miR-483-5p

马彦等[40]研究发现与正常肝组织相比，肝癌组织中miR-483-5p表达上调，它可以上调 IGF2基因P3mRNA转录，也可诱导维甲酸诱导蛋白16（RA116）的表达，促进肝细胞生长、迁移与侵袭，参与肝细胞癌的发生[41]。张舟径等[42]对肝癌患者、慢性乙肝患者和健康对照者通过RT-RCR的方法检测血清中miR-483-5p表达，发现miR-483-5p只在肝癌患者组表达显著上升，这提示miR-483-5p可能是一种可区别于慢性乙肝的肝癌特异性诊断标记物，与AFP联用时诊断早期肝癌的灵敏度和特异性分别为81%和83%，高于AFP单独使用的78%和70%。

2.2.5 miR-101

Su H等[43]研究发现miR-101在肝癌患者体内表达显著下降，通过靶向调控MCL-1发挥其促细胞

凋亡作用。Cao K等[44]发现miR-101能靶向调节基因Girdin，抑制肝癌细胞增殖及侵袭转移。HCC患者体内miR-101表达与AFP含量呈负相关，这提示miR-101有可能成为早期肝癌诊断的一个标志物。miR-101可以控制肿瘤的增殖、转移和侵袭，也是目前肿瘤生物治疗领域的一个新靶点。

2.2.6 miR-486-5p

Xin-Ping Huang等[45]研究发现肝癌患者体内miR-486-5p下调，miR-486-5p通过激活P85α和PI3K-AKT通路抑制肝癌的发生。AFP、miR-122-5p和miR-486-5p三项联合诊断早期肝癌的敏感度和特异度分别为96.5%和55%，比单独使用AFP时敏感度和特异度增高[46]。

2.2.7 miR-224

miR-224在肝癌患者血清中表达升高，林凌等[47]收集大量临床样本，分别计算miR-224单独检测或与AFP联合检测在早期肝癌诊断中的敏感性和特异性，发现血清miR-224比AFP在早期肝癌的诊断中有更好的表现。Qiong Li等[48]发现miR-224直接调控靶基因HOXD10促进肿瘤侵袭相关蛋白P-PAK4和MMP-9的表达，增加肝脏癌变风险，miR-224/HOXD10/P-PAK4/MMP-9信号通路有助于调节肝癌细胞的迁移和侵袭，这不仅为肝癌的治疗提供了一种新的生物靶点，也说明了miR-224成为肝癌早期诊断标志物的潜力。

肿瘤miRNA表达谱具有组织特异性，在肝癌发生的各个阶段，都具有独特的差异miRNA表达，这提示差异表达miRNA有潜力对肝癌类别及分子类型进行诊断[19-21]，目前，大多数研究[34-40]对筛选出的差异miRNA的下游靶基因和信号转导通路进行了深入研究，这不仅有助于以新型miRNA为靶点的药物的开发，而且也为肝癌的早期诊断开拓新思路，miR-122是肝脏特异高表达的一种miRNA，miR-122表达降低不仅与HBV相关的HCC、肿瘤大小和分化程度有关，而且与术后肝癌患者不良的预后和转移特性的增加有关，是目前研究中最有潜力应用于临床的肝癌早期诊断miRNA。

3 小结

我国是肝癌高发国家，肝癌5年相对生存率仅为12.1%，但是，如果肝癌早期经过有效的治疗，患者的预后相对较好，尤其是5公分以内的小肝癌，5年生存率可达到80%以上[49]。肝癌早期无明显症状，传统肝癌早期筛查是针对高危人群进行肝癌血清学诊断标志物AFP联合肝脏B超检查。随着蛋白质组学和基因组学等分子生物学的发展，越来越多研究[19-21]显示circRNA和miRNA在肝癌早期诊断时显示出更高的灵敏度和特异性，circRNA一般通过miRNA调控蛋白的表达，两者在体内能够稳定表达，且可进行无创标准化检测，circRNA和miRNA在肝癌早期诊断的研究中已成为目前的研究热点之一。深入研究circRNA和miRNA的下游靶基因和信号转导通路，不仅有助于阐明肝癌发生的分子机制为肝癌治疗提供新的靶点，而且也能为肝癌的早期诊断提供新思路。目前，对circRNA和miRNA的研究尚处于初级阶段，未来需要对二者的生成机制和生物学功能进行深入研究，为circRNA和miRNA的临床应用提供理论基础，加快基础研究和临床应用之间的转化，相信，通过circRNA和miRNA表达异常筛查肝癌高危人群将会有广阔的临床应用前景。

参考文献：

[1] 郑荣涛，张可欣，张思维. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志，2019，41（1）：19-28.

[2] 张志伟，陈孝平.《原发性肝癌诊疗规范》（2017版）解读[J]. 临床外科杂志，2018，26（1）：5-8.

[3] Yi XY, Yu S, Bao YX. Alpha-fetoprotein-L3 in Hepatocellular Carcinoma: A Meta-analysis[J]. Clinica Chimica Acta，2013，425：212-220.

[4] Sato Y, Nakata K, Kato Y, et al. Early Recognition of Hepatocellular Carcinoma Based on Altered Profiles of Alpha-fetoprotein[J]. New England Journal of Medicine, 1993，328（25）：1802-1806.

[5] 马万山. 原发性肝癌的新型肿瘤标志物\甲胎蛋白异质体 AFP-L3，高尔基体蛋白GP73[J]. 医学检验与临床，2009，20（6）：64-65.

[6] 柏兆方，董方，柴煊，等. 肝癌血清学早期筛查与诊断标志物研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志，2016，25（5）：589-593.

[7] Lok A S, Sterling R K, Everhart J E, et al. Des-γ-carboxy Prothrombin and α-fetoprotein as Biomarkers for the Early Detection of Hepatocellular Carcinoma[J]. Gastroenterology，2010，138（2）：493-502.

[8] Gotoh M, Nakatani T, Masuda T, et al. Prediction of

Invasive Activities in Hepatocellular Carcinomas with Special Reference to α-fetoprotein and Des-γ-Carboxy Prothrombin[J]. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2003, 33(10): 522-526.

[9] Xu WJ, Guo BL, Han YG, et al. Retarcted Article: Diagnostic Value of Alpha-fetoprotein-L3 and Golgi Protein 73 in Hepatocellular Carcinomas with Low AFP Levels[J]. Tumor Biology, 2014, 35(12): 12069-12074.

[10] Marrero J A, Romano P R, Nikolaeva O, et al. GP73, A Resident Golgi Glycoprotein, Is A Novel Serum Marker for Hepatocellular Carcinoma[J]. Journal of Hepatology, 2005, 43(6): 1007-1012.

[11] Hsu H C, Cheng W, Lai P L, et al. Cloning and Expression of a Developmentally Regulated Transcript MXR7 in Hepatocellular Carcinoma: Biological Significance and Temporospatial Distribution[J]. Cancer Research, 1997, 57(22): 5179-5184.

[12] Liu H, Li P, Zhai Y, et al. Diagnostic Value of Glypican-3 in Serum and Liver for Primary Hepatocellular Carcinoma[J]. World Journal of Gastroenterology, 2010, 16(35): 4410-4415.

[13] Wang YY, Zhou CJ, Li J, et al. Value of Detection of Serum Glypican-3 Level in Diagnosis and Therapeutic Effect Evaluation of Primary Hepatocellular Carcinoma[J]. Journal of Southern Medical University, 2017, 37(8): 1060-1065.

[14] Aadisheh-Tadbir A, Ashraf MJ, Gudarzi A, et al. Evaluation of Glypican-3 Expression in Benign and Malignant Salivary Gland Tumors[J]. Journal of Oral Biology and Craniofacial Research, 2019, 9(1): 63-66.

[15] Da Costa AN, Plymoth A, Santos-Silva D, et al. Osteopontin and Iatent-TGFβ Binding-Protein 2 as Potential Diagnostic Markers for HBV-related Hepatocellular Carcinoma[J]. International Journal of Cancer, 2015, 136(1): 172-181.

[16] 钦伦秀. 骨桥蛋白: 一个值得关注的肝癌转移复发预测指标与干预靶点[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(4): 247-248.

[17] Hsia CY, Huo TI, Ching SY, et al. Evaluation of Interleukin-6, Interleukin-10 and Human Hepatocyte Growth Factor as Tumor Markers for Hepatocellular Carcinoma[J]. European Journal of Surgical Oncology, 2007, 33(2): 208-212.

[18] 唐丽, 张卫红, 朱萧. 血清 IL-6 水平在原发性肝细胞癌早期诊断中的意义[J]. 公共卫生与预防医学, 2012, 23(1): 40-43.

[19] Xu L, Li T, Ding W, et al. Combined Seven MiRNAs for Early Hepatocellular Carcinoma Detection with Chronic Low-Dose Exposure to Microcystin-LR in Mice[J]. Science of The Total Environment, 2018, 628: 271-281.

[20] Parizadeh S M, Jafarzadeh-Esfehani R, Ghandehari M, et al. MicroRNAs as Potential Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma[J]. Current Drug Targets, 2019, 20(11): 1129-1140.

[21] Haque S, Harries L W. Circular RNAs (circRNAs) in Health and Disease[J]. Genes, 2017, 8(12): 353.

[22] Zhou J, Yu L, Gao X, et al. Plasma MicroRNA Panel to Diagnose Hepatitis B Virus-related Hepatocellular Carcinoma[J]. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2011, 29(36): 4781-4788.

[23] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于批准注册医疗器械产品公告(2017年第112号)[EB/OL]. (2017-09-12)[2020-01-09]. http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1764/177641.html.

[24] Zheng QP, Bao CY, Guo WJ, et al. Circular RNA Profiling Reveals an Abundant CircHIPK3 that Regulates Cell Growth by Sponging Multiple MiRNAs[J]. Nature Communications, 2016, 7: 11215-11227.

[25] Chen GW, Shi YT, Liu MM, et al. CircHIPK3 Regulates Cell Proliferation and Migration by Sponging MiR-124 and Regulating AQP3 Expression in Hepatocellular Carcinoma[J]. Cell Death &Disease, 2018, 9(2): 175-187.

[26] Han D, Li JX, Wang HM, et al. Circular RNA CircMTO1 Acts as the Sponge of MicroRNA-9 to Suppress Hepatocellular Carcinoma Progression[J]. Hepatology, 2017, 66(4): 1151-1164.

[27] Huang XY, Huang ZL, Xu YH, et al. Comprehensive Circular RNA Profiling Reveals the Regulatory Role of the CircRNA-100338/miR-141-3p Pathway in Hepatitis B-related Hepatocellular Carcinoma[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 5428-5439.

[28] Della Vittoria Scarpati G, Calura E, Di Marino M, et al. Analysis of Differential MiRNA Expression in Primary

Tumor and Stroma of Colorectal Cancer Patients[J]. BioMed Research International，2014，2014：840921-840929.

[29] Ren SC, Xin ZY, Xu YY, et al. Construction and Analysis of Circular RNA Molecular Regulatory Networks in Liver Cancer[J]. Cell Cycle，2017，16（22）：2204-2211.

[30] Shan SW, Fang L, Shatseva T, et al. Mature MiR-17-5p and Passenger MiR-17-3p Induce Hepatocellular Carcinoma by Targeting PTEN, GalNT7 and Vimentin in Different Signal Pathways[J]. Journal of Cell Science，2013，126（6）：1517-1530.

[31] Wei Y, Chen X, Liang C, et al. A Noncoding Regulatory RNAs Network Driven by Circ-CDYL Acts Specifically in the Early Stages Hepatocellular Carcinoma[J]. Hepatology，2019，5（22）：968-984.

[32] Wang S, Qiu L, Yan X, et al. Loss of MicroRNA 122 Expression in Patients with Hepatitis B Enhances Hepatitis B Virus Replication Through Cyclin G1-Modulated P53 Activity[J]. Hepatology，2012，55（3）：730-741.

[33] An Y, Gao S, Zhao WC, et al. Novel Serum MicroRNAs Panel on the Diagnostic and Prognostic Implications of Hepatocellular Carcinoma[J]. World Journal of Gastroenterology，2018，24（24）：2596-2604.

[34] Li C, Wang Y, Wang S, et al. Hepatitis B Virus mRNA-mediated miR-122 Inhibition Upregulates PTTG1-binding Protein, Which Promotes Hepatocellular Carcinoma Tumor Growth and Cell Invasion[J]. Journal of Virology，2013，87（4）：2193-2205.

[35] 袁继行. 非编码RNA参与的表观遗传调控在肝癌侵袭—转移级联反应中的作用研究[D]. 上海：第二军医大学，2014.

[36] Dhayat S A, Huesing A, Senninger N, et al. Circulating MicroRNA-200 Family as Diagnostic Marker in Hepatocellular Carcinoma[J]. PloS One，2015，10（10）：e0140066.

[37] He XX, Chang Y, Meng FY, et al. MicroRNA-375 Targets AEG-1 in Hepatocellular Carcinoma and Suppresses Liver Cancer Cell Growth In Vitro and In Vivo[J]. Oncogene，2012，31（28）：3357-3369.

[38] Li L M, Hu Z B, Zhou Z X, et al. Serum MicroRNA Profiles Serve as Novel Biomarkers for HBV Infection and Diagnosis of HBV-Positive Hepatocarcinoma[J]. Cancer Research，2010，70（23）：9798-9807.

[39] 徐晓宏，高守宝，王玥，等. miRNA表达与免疫细胞因子相关性在原发性肝癌早期诊断和预后中的作用[J]. 中国免疫学杂志，2018，34（1）：104-108.

[40] 马彦，朱翠萍，胡建军，等. MiR-483-5p 通过上调IGF2 基因转录促进肝癌细胞生长, 迁移与侵袭[J]. 中国病理生理杂志，2018，34（4）：577-584.

[41] 王文. 1、肝癌差异表达miRNAs阵列分析及miR-138、miR-483-5p与肝癌发生机理的研究 2、HBx诱发anti-URGs用于肝硬化肝癌高危人群预警的实验研究[D]. 上海：第二军医大学，2012.

[42] 张舟径. 血清miR-483-5p用于肝癌诊断的相关研究[D]. 厦门：厦门大学，2012.

[43] Su H, Yang JR, Xu T, et al. MicroRNA-101, Down-regulated in Hepatocellular Carcinoma, Promotes Apoptosis and Suppresses Tumorigenicity[J]. Cancer Research，2009，69（3）：1135-1142.

[44] Cao K, Li JJ, Zhao Y,et al. MiR-101 Inhibiting Cell Proliferation, Migration and Invasion in Hepatocellular Carcinoma Through Down Regulating Girdin[J]. Molecules and Cells，2016，39（2）：96-102.

[45] Huang XP, Hou J, Shen XY, et al. MicroRNA-486-5p, Which Is Downregulated in Hepatocellular Carcinoma, Suppresses Tumor Growth by Targeting PIK3R1[J]. The FEBS Journal，2015，282（3）：579-594.

[46] 何佳，肖斌，杭建峰，等. 血清 miR-122-5 p 和 miR-486-5 p 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.

[47] 林凌，鲁葆春. miR-224 在早期肝细胞癌诊断中的价值[J]. 中华全科医学，2016，14（9）：1445-1448.

[48] Li Q, Ding CC, Chen C, et al. MiR-224 Promotion of Cell Migration and Invasion by Targeting Homeobox D 10 Gene in Human Hepatocellular Carcinoma[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology，2014，29（4）：835-842.

[49] 倪洪珍，王懿辉. 分步切除转移性肝癌5年生存率将达40%[J]. 中华医学信息导报，2015（11）：7-7.

（收稿日期 2019年5月21日 编辑 邹宇玲）