

doi:10.11816/cn.ni.2024-231849



· 论 著 ·

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

# 原发性肝癌 TACE 介入术后感染病原菌及其血清 miR-200a、miR-221、IL-8、CRP 的预测价值

孙丽娜, 李小艳, 宫婷, 王希海, 黄贺

(中国医科大学附属盛京医院放射科, 辽宁 沈阳 110022)

**摘要:** **目的** 探究原发性肝癌经导管动脉化疗栓塞术(TACE)介入术后感染病原菌及其血清微小核糖核酸(miR)-200a、miR-221、白细胞介素(IL)-8、C-反应蛋白(CRP)的预测价值。**方法** 选取中国医科大学附属盛京医院2021年8月1日—2023年8月1日收治的原发性肝癌TACE介入术后感染患者49例为感染组,另选取同期原发性肝癌TACE介入术后未感染患者51例为非感染组。统计感染组患者感染部位及病原菌分布情况;比较两组血清miR-200a、miR-221、IL-8、CRP水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析miR-200a、miR-221、IL-8、CRP对原发性肝癌TACE介入术后感染的预测价值。**结果** 49例感染组患者感染部位主要分布于器官/腔隙感染占比77.55%,其他感染占比22.45%。共分离病原菌57株,以革兰阴性菌为主,革兰阳性菌次之;其中铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌为主要的革兰阴性菌;金黄色葡萄球菌为主要的革兰阳性菌。感染组血清miR-221、IL-8、CRP水平高于非感染组,血清miR-200a水平低于非感染组( $P<0.05$ )。miR-200a、miR-221、IL-8、CRP联合检测诊断原发性肝癌TACE介入术后感染的曲线下面积(AUC)高于各指标单一检测( $P<0.05$ ),且联合检测的敏感度为97.96%,特异度为82.35%。**结论** 原发性肝癌TACE介入术后感染患者主要感染部位为器官/腔隙,主要病原菌为革兰阴性菌,血清miR-200a、miR-221、IL-8、CRP表达异常,且四指标联合检测可提高原发性肝癌TACE介入术后感染的预测价值。

**关键词:** 原发性肝癌;经导管动脉化疗栓塞术;术后感染;微小核糖核酸;白细胞介素;C-反应蛋白;受试者工作特征曲线;预测价值

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1005-4529(2024)13-2002-05

## Pathogenic bacteria isolated from primary liver cancer patients with infection after transcatheter arterial chemoembolization intervention and predictive values of serum miR-200a, miR-221, IL-8 and CRP

SUN Li-na, LI Xiao-yan, GONG Ting, WANG Xi-hai, HUANG He

(Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110022, China)

**Abstract:** **OBJECTIVE** To explore the pathogenic bacteria isolated from the primary liver cancer patients with infection after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) intervention and analyze the predictive values of serum microRNA (miR) -200a, miR-221, interleukin (IL)-8 and C-reactive protein (CRP). **METHODS** Totally 49 primary liver cancer patients who underwent TACE and had postoperative infection in Shengjing Hospital of China Medical University from Aug. 1 2021 to Aug. 1 2023 were assigned as the infection group, meanwhile, 51 primary liver cancer patients who underwent TACE but did not have postoperative infection were chosen as the non-infection group. The infection sites of the patients in the infection group and distribution of pathogens were

收稿日期: 2024-01-20; 修回日期: 2024-03-11

基金项目: 辽宁省科研基金资助项目(2022JK03250)

通讯作者: 李小艳, E-mail: 870429575@qq.com

作者简介: 孙丽娜(1985—), 女, 本科, 护师, 研究方向: 放射科护理, 导管室感控管理

引用本文: 孙丽娜, 李小艳, 宫婷, 等. 原发性肝癌 TACE 介入术后感染病原菌及其血清 miR-200a、miR-221、IL-8、CRP 的预测价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(13): 2002-2006. doi:10.11816/cn.ni.2024-231849

statistically analyzed. The levels of serum miR-200a, miR-221, IL-8 and CRP were compared between the two groups, and the values of miR-200a, miR-221, IL-8 and CRP in prediction of postoperative infection in the primary liver cancer patients undergoing TACE were analyzed by means of receiver operating characteristic (ROC) curves. **RESULTS** Among the 49 patients of the infection group, the patients with organ/lacunar infection accounted for 77.55%, and the patients with other infections accounted for 22.45%. Totally 57 strains of pathogens were isolated, among which gram-negative bacteria were dominant, followed by gram-positive bacteria. *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* were the predominant species of the gram-negative bacteria; *Staphylococcus aureus* was the predominant species of the gram-positive bacteria. The levels of serum miR-221, IL-8 and CRP of the infection group were significantly higher than those of the non-infection group, while the serum miR-200a of the infection group was significantly lower than that of the non-infection group ( $P < 0.05$ ). The area under curve (AUC) of the joint detection of miR-200a, miR-221, IL-8 and CRP was significantly higher than that of the single detection in diagnosis of the postoperative infection in the primary liver cancer patients undergoing TACE ( $P < 0.05$ ), and the sensitivity of the joint detection was 97.96%, with the specificity 82.35%. **CONCLUSION** The organ/lacuna is the major infection site of the primary liver cancer and TACE patients with postoperative infection. The gram-negative bacteria are dominant among the pathogens, the patients show the abnormal expressions of serum miR-200a, miR-221, IL-8 and CRP; the joint detection of the four indexes has high value in prediction of the postoperative infection in the primary liver cancer patients undergoing TACE.

**Key words:** Primary liver cancer; Transcranial arterial chemoembolization; Postoperative infection; Microribonucleic acid; Interleukin; C-reactive protein; Receiver operating characteristic curve; Predictive value

原发性肝癌在我国发病率居恶性肿瘤前列,发病较隐匿,早期症状不明显,随着患者病情进展可表现为肝区疼痛、体形消瘦、腹胀、乏力等,大部分患者确诊时已发展为肝癌晚期,病死率较高<sup>[1-2]</sup>。经导管动脉化疗栓塞术(Transcatheter arterial chemoembolization, TACE)对于无法进行手术治疗的原发性肝癌患者来说是治疗最常用的方法,该方法阻断了癌细胞血供,使癌细胞坏死速度加快,从而达到治疗作用,但患者肝周围组织也容易发生坏死,容易遭到病原菌侵袭,出现术后感染,会促进和加重患者病情,致使治疗效果不理想<sup>[3-4]</sup>。目前临床上常用的反映原发性肝癌患者术后感染的指标特异度和敏感度不太理想,因此,探寻一种简单、高效的指标来预测或诊断原发性肝癌 TACE 介入术后感染,对临床防治原发性肝癌患者病情发展尤为关键。微小核糖核酸(Micro RNA, miRNA/miR)可促进肝癌细胞的生长、增殖、转移等生物学行为,是肝癌早期诊断的重要指标之一<sup>[5]</sup>;其中 miR-200a、miR-221 与感染性疾病息息相关<sup>[6-7]</sup>;白细胞介素(Interleukin, IL)-8 和 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)在原发性肝癌患者感染过程中表达异常,可反映患者的感染程度<sup>[8]</sup>。基于此,本研究通过分析原发性肝癌 TACE 介入术后感染患者感染部位与病原菌分布、血清 miR-200a、miR-221、IL-8、CRP 水平及其诊断价值,期望为原发性肝癌 TACE 介入术后感染的临床防治提供数据支撑。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 回顾性分析中国医科大学附属盛京医院 2021 年 8 月 1 日—2023 年 8 月 1 日收治的原发性肝癌 TACE 介入术后感染患者 49 例为感染组,随机选取同期原发性肝癌 TACE 介入术后未感染患者 51 例为非感染组。纳入标准:原发性肝癌患者符合诊疗规范<sup>[9]</sup>,符合 TACE 手术指征,并由同组医师手术;原发性肝癌 TACE 介入术后感染患者符合关于术后感染<sup>[10]</sup>的相关诊断标准;年龄 $\geq 18$ 岁;临床资料齐全等。排除标准:合并传染性疾病;合并严重器官功能障碍;合并其他恶性肿瘤;合并血液系统疾病;术前施行其他方案治疗;过敏体质、妊娠及哺乳期妇女;合并自身免疫性肝炎等。本研究获得中国医科大学附属盛京医院伦理委员会批准。

## 1.2 方法

**1.2.1 临床资料收集** 根据医院电子病历系统收集所有患者临床资料,包括年龄、性别、肿瘤数量、肿瘤最大直径、TNM 分期、分化程度。

**1.2.2 实验室检测** 所有患者在术后 1 d 采集清晨空腹静脉血 5 ml,利用 XN-10X 全自动血液细胞分析仪(济南希森美康医用电子有限公司)检测血红蛋白、血小板、凝血酶原时间,酶联免疫吸附试验按照试剂盒(上海纪宁生物科技有限公司)说明书检测血清白蛋白、IL-8、CRP 水平。

**1.2.3 病原菌培养与鉴定** 感染组在使用抗菌药物之前,采集并收集患者各个感染部位标本,取样后

立即置于无菌试管内送检,病原菌培养与鉴定均依据《全国临床检验操作规程》<sup>[11]</sup> 进行。使用 VITEK2 COMPACT 型全自动微生物鉴定仪(法国生物梅里埃公司)对分离菌株进行鉴定实验。

**1.2.4 血清 miR-200a、miR-221 水平检测** 标本采集同 1.2.2,采用实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction,RT-qPCR)检测血清 miR-200a、miR-221、U6 mRNA 水平:采用 Trizol 法(试剂盒,武汉博士德生物工程有限公司)提取患者总 RNA,逆转录 cDNA(试剂盒,北京智杰方远科技有限公司)模板后采用 RT-qPCR 进行检测。反应条件包括上、下游引物各 0.5 μl,模板 cDNA 1 μl,PCR 反应液 SYBR Green qPCR Master Mix(2×)10 μl,加入 ddH<sub>2</sub>O 至 20 μl,95 ℃ 预变性 30 s,95 ℃ 30 s,54 ℃ 60 s,72 ℃ 退火延伸 60 s,共 40 个循环。结束后 miR-200a、miR-221 以 U6 为内参,采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算 miR-200a、miR-221 mRNA 相对表达量。所有引物均委托上海生工有限公司设计合成,引物序列见表 1。

表 1 引物序列		
Table 1 The primer sequences		
名称	序列(5'-3')	长度(bp)
miR-200a	F:GCGCGTAACACTGTCTGGTAA	21
	R:AGTGCAGGGTCCGAGGTATT	20
miR-221	F:CGCGAGCTACATTGTCTGCTG	21
	R:AGTGCAGGGTCCGAGGTATT	20
U6	F:CTCGCTTCGGCAGCACAA	17
	R:AACGCTTCACGAATTTGCGT	20

**1.3 统计分析** 数据采用 SPSS 26.0 软件进行处理。正态计量资料使用( $\bar{x} \pm s$ )来表示,组间比较使用独立样本 *t* 检验;计数资料采用[n(%)]表示,并采用  $\chi^2$  检验;采用 MedCalc 11.4 绘制受试者工作特征(Receiver operating characteristic,ROC)曲线,分析 miR-200a、miR-221、IL-8、CRP 单一及联合检测对肝癌 TACE 介入术后感染的预测价值。以 *P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

**2.1 两组一般资料** 两组患者年龄、性别、肿瘤数量、肿瘤最大直径、TNM 分期、分化程度及白蛋白、血红蛋白、血小板、凝血酶原时间比较,均无统计学差异。见表 2。

**2.2 感染组感染部位分布** 49 例原发性肝癌

表 2 两组一般资料比较

Table 2 Comparison of the baseline data between the two groups

一般资料	感染组 ( <i>n</i> = 49)	非感染组 ( <i>n</i> = 51)	统计量 <i>P</i> 值	
年龄(岁)	65.78 ± 8.29	63.64 ± 7.14	1.385	0.169
性别[n(%)] 男	33(67.35)	31(60.78)	0.467	0.494
	女	16(32.65)	20(39.22)	
肿瘤数量 1	18(36.73)	21(41.18)	0.207	0.649
[ <i>n</i> (%),个] >1	31(63.27)	30(58.82)		
肿瘤最大直径 < 5	29(59.18)	35(68.63)	0.967	0.325
[ <i>n</i> (%),cm] ≥ 5	20(40.82)	16(31.37)		
TNM 分期 I ~ II	31(63.27)	36(70.59)	0.606	0.436
[ <i>n</i> (%)] III ~ IV	18(36.73)	15(29.41)		
分化程度 高分化	30(61.22)	37(72.55)	1.449	0.229
[ <i>n</i> (%)] 中低分化	19(38.78)	14(27.45)		
白蛋白(g/L)	29.75 ± 7.13	32.38 ± 7.35	1.815	0.073
血红蛋白(g/L)	119.74 ± 30.19	130.81 ± 32.62	1.759	0.082
血小板(×10 <sup>9</sup> /L)	106.38 ± 28.33	117.28 ± 31.27	1.824	0.071
凝血酶原时间(s)	12.15 ± 3.24	12.96 ± 3.51	1.198	0.234

TACE 介入术后感染患者感染部位主要分布于器官/腔隙感染。见表 3。

表 3 感染组感染部位分布情况

Table 3 Distribution of the infection sites of the infection group

感染部位	例数( <i>n</i> = 49)	构成比(%)
器官/腔隙感染	38	77.55
胆道	19	38.78
肺部	9	18.37
腹腔	6	12.24
泌尿道	4	8.16
其他感染	11	22.45
手术部位	7	14.29
血液	4	8.16

**2.3 感染组病原菌分布** 49 例原发性肝癌 TACE 介入术后感染患者共分离病原菌 57 株,以革兰阴性菌为主,革兰阳性菌次之。见表 4。

**2.4 两组血清 miR-200a、miR-221、IL-8、CRP 水平** 感染组血清 miR-221、IL-8、CRP 水平高于非感染组(*P* < 0.05),感染组血清 miR-200a 水平低于非感染组(*P* < 0.05)。见表 5。

**2.5 血清 miR-200a、miR-221、IL-8、CRP 表达对原发性肝癌 TACE 介入术后感染的预测价值** miR-200a、miR-221、IL-8、CRP 联合检测诊断原发性肝癌 TACE 介入术后感染的曲线下面积(Area under the curve, AUC)高于 miR-200a、miR-221、IL-8、CRP 单一检测(*P* < 0.05)。见表 6。

表 4 感染组病原菌分布

Table 4 Distribution of the pathogens from the infection group

病原菌	株数(n=57)	构成比(%)
革兰阴性菌	38	66.67
铜绿假单胞菌	16	28.07
肺炎克雷伯菌	12	21.05
大肠埃希菌	6	10.53
鲍氏不动杆菌	4	7.02
革兰阳性菌	19	33.33
金黄色葡萄球菌	7	12.28
表皮葡萄球菌	5	8.77
屎肠球菌	4	7.02
其他	3	5.26

表 5 两组血清 miR-200a、miR-221、IL-8、CRP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of the levels of serum miR-200a, miR-221, IL-8 and CRP between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	感染组 (n=49)	非感染组 (n=51)	t 值	P 值
miR-200a	1.53±0.50	2.32±0.77	6.058	<0.001
miR-221	8.72±2.82	6.12±2.03	5.307	<0.001
IL-8(pg/ml)	83.46±27.82	59.27±19.67	5.036	<0.001
CRP(mg/L)	14.18±4.72	9.34±3.09	6.090	<0.001

表 6 血清 miR-200a、miR-221、IL-8、CRP 表达对原发性肝癌 TACE 介入术后感染的预测价值

Table 6 The values of serum miR-200a, miR-221, IL-8 and CRP in prediction of postoperative infection in the primary liver cancer patients undergoing TACE

指标	截断值	AUC	P 值	95%CI	敏感度	特异度
					(%)	(%)
miR-200a	2.08	0.820 <sup>a</sup>	<0.001	0.731~0.890	89.80	68.63
miR-221	8.18	0.796 <sup>a</sup>	<0.001	0.703~0.870	63.27	90.20
IL-8	75.62 pg/ml	0.748 <sup>a</sup>	<0.001	0.651~0.829	61.22	80.39
CRP	11.71 mg/L	0.785 <sup>a</sup>	<0.001	0.691~0.860	71.43	90.20
联合	—	0.948	<0.001	0.884~0.982	97.96	82.35

注:与联合相比,a.  $P < 0.05$ ;—表示无该项数据。

3 讨论

原发性肝癌是常见恶性肿瘤疾病,近年来其发病率具有年轻化和逐年升高的特点,其发病隐匿且病情发展迅速,患者早期诊断较低,部分患者确诊时已发展至中晚期而失去手术根治的机会,可通过 TACE 介入术对患者进行治疗,控制病情发展,延长其生存时间,但术后容易合并多种并发症,术后感染尤为常见,导致远期疗效欠佳,复发率较高<sup>[12-13]</sup>。术后感染可加重原发性肝癌患者的病情发展,是增加原发性肝癌患者经 TACE 介入术治疗后死亡的

重要因素之一<sup>[14]</sup>。本研究结果显示:49 例原发性肝癌 TACE 介入术后感染患者感染部位主要分布于器官/腔隙感染,且病原菌以革兰阴性菌为主,主要为铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌为主;革兰阳性菌次之,主要为金黄色葡萄球菌。提示原发性肝癌 TACE 介入术后感染病原菌以革兰阴性菌为主,与已有研究<sup>[15]</sup>结果一致,这两项结果提示在临床治疗原发性肝癌患者感染过程中,应重点关注患者器官/腔隙部位,并针对性给予抗菌治疗。

miRNA 是一类长约 22 个核苷的高度保守单链非编码小分子 RNA,miRNA 在转录后可靶向抑制相关基因的表达,miRNA 在肿瘤环境下通常异常表达,能够起到类似癌基因或抑癌基因的作用,被认为是肿瘤诊断中的特异性标志物及治疗新靶点,与原发性肝癌细胞的增殖、分化等发生发展过程存在相关性,且 miRNA 具有长期稳定性,即使极端的酸碱环境和温度也难以被内源性 RNA 酶降解<sup>[16-17]</sup>。miR-200a 属于位于染色体 1p36,miR-200a 在原发性肝癌患者表达下调可激活通路的活化促进黏着斑及应力纤维结构发生变化,促进了原发性肝癌细胞的转移,还可以参与机体的炎症反应,降低血管内皮细胞炎症反应<sup>[18]</sup>。miR-221 在原发性肝癌细胞表达异常升高,通过对多种基因的调控来调节细胞周期及分化,抑制细胞凋亡,参与调控肿瘤形成,且可参与感染性疾病的病情进展<sup>[19-20]</sup>。CRP 是一种急性时相蛋白,稳定性比较高,是临床感染的主要生物标志物之一,机体出现感染、创伤时其水平均可短时间内迅速升高,以加强吞噬细胞作用,减轻病原菌损伤,但 CRP 对感染的监测缺乏特异性<sup>[21]</sup>;IL-8 为机体重要的炎性细胞因子,通过刺激 T 细胞分化,促进炎性细胞因子的分泌,加剧炎症反应,促进原发性肝癌细胞增殖迁移及血管形成<sup>[22]</sup>。

本研究结果显示,感染组血清 miR-221、IL-8、CRP 水平高于非感染组,感染组血清 miR-200a 水平低于非感染组;提示血清 miR-200a、miR-221、IL-8、CRP 水平在原发性肝癌 TACE 介入术后感染中呈异常表达,说明四者在原发性肝癌 TACE 介入术后感染过程中参与一定的调控;该研究结果与已有研究<sup>[23]</sup>关于 miR-200a、miR-221 的结果保持一致,分析原因可能为当原发性肝癌 TACE 介入手术患者受到病原菌侵袭后,机体免疫和炎症反应同时启动,机体发生感染,IL-8 可以很快被释放到血液中,CRP 反映感染水平,短时间迅速升高,两者都增强了吞噬细胞的吞噬作用,激活补体,减少病原菌的侵入,去除坏死组织细胞;miR-221 可通过靶向激活通



路蛋白,进而激活炎症反应,促进炎症细胞因子的分泌释放,导致炎症反应加剧,miR-200a 表达下调,可通过靶向结合黏附基因 mRNA 的 3'-UTR,抑制了黏附蛋白的表达,进而抑制了机体的炎症反应的程度降低,影响机体的免疫耐受,调节机体免疫应答过程,可促进原发性肝癌患者的病情发展<sup>[24]</sup>。本研究结果还显示,miR-200a、miR-221、IL-8、CRP 联合检测诊断原发性肝癌 TACE 介入术后感染的 AUC 值高于单一检测,且联合检测的敏感度为 97.96%,特异度为 82.35%。说明联合检测对原发性肝癌 TACE 介入术后感染预测价值更高,其原因可能为各指标联合检测更全面,存在互补效应,弥补了单一检测的不足,使其对原发性肝癌 TACE 介入术后感染的预测价值更高<sup>[25]</sup>。

参考文献

[1] Cheng HY, Hu RH, Hsiao CY, *et al.* Viral status and treatment efficacy in recurrent hepatocellular carcinoma after primary resection[J]. J Gastrointest Surg, 2023, 27(8): 1594-1610.

[2] Lapinski TW, Tarasik A, Januszkiewicz M, *et al.* Clinical aspects and treatment of hepatocellular carcinoma in north-eastern Poland[J]. Clin Exp Hepatol, 2021, 7(1): 79-84.

[3] 刘贤国, 徐红玉, 朱江. 原发性肝癌伴门静脉癌栓产生机制及经导管肝动脉化疗栓塞术联合其他介入治疗方案治疗研究进展[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(10): 1438-1441.

[4] 马冰, 白黎, 赵艳, 等. 原发性肝癌 TACE 术后发生感染性并发症的影响因素研究[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(12): 2033-2035.

[5] Malik J, Klammer M, Rolny V, *et al.* Comprehensive evaluation of microRNA as a biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(29): 3917-3933.

[6] Cui JJ, Gong MJ, Fang SY, *et al.* All-trans retinoic acid reverses malignant biological behavior of hepatocarcinoma cells by regulating miR-200 family members[J]. Genes Dis, 2021, 8(4): 509-520.

[7] Yun JH, Baek MJ, Jung HJ. Expression of miR-221 and miR-18a in patients with hepatocellular carcinoma and its clinical significance[J]. Korean J Clin Oncol, 2022, 18(1): 17-26.

[8] 秦喜竹, 王小二, 高晨琛, 等. 肝癌肝动脉化疗介入术后继发感染的危险因素研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(4): 518-521.

[9] 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.

[10] 中华人民共和国卫生部. 关于印发医院感染诊断标准(试行)的通知[EB/OL]. (2001-11-07) [2024-02-11]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/200804/e19e4448378643a09913ccf2a055c79d.shtml>.

[11] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程[M]. 3

版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 604-606.

[12] D'Souza S, Lau KC, Coffin CS, *et al.* Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(38): 5759-5783.

[13] Vo Quang E, Shimakawa Y, Nahon P. Epidemiological projections of viral-induced hepatocellular carcinoma in the perspective of WHO global hepatitis elimination[J]. Liver Int, 2021, 41(5): 915-927.

[14] Elpek GO. Molecular pathways in viral hepatitis-associated liver carcinogenesis: an update[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(19): 4890-4917.

[15] 蔡妙甜, 梁连春. 原发性/转移性肝癌患者经肝动脉化疗栓塞术或消融术后发生肝脓肿的病原菌分布及耐药性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(1): 118-122.

[16] Hassan M, Nasr SM, Amin NA, *et al.* Circulating liver cancer stem cells and their stemness-associated microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers for viral hepatitis-induced liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. Noncoding RNA Res, 2023, 8(2): 155-163.

[17] Karbasforooshan H, Hayes AW, Mohammadzadeh N, *et al.* The possible role of Sirtuins and microRNAs in hepatocellular carcinoma therapy[J]. Cell Cycle, 2020, 19(23): 3209-3221.

[18] Du N, Li KL, Wang Y, *et al.* CircRNA circBACH1 facilitates hepatitis B virus replication and hepatoma development by regulating the miR-200a-3p/MAP3K2 axis[J]. Histol Histopathol, 2022, 37(9): 863-877.

[19] Hassan M, Elzallat M, Aboushousha T, *et al.* MicroRNA-122 mimic/microRNA-221 inhibitor combination as a novel therapeutic tool against hepatocellular carcinoma[J]. Noncoding RNA Res, 2023, 8(1): 126-134.

[20] Abdel Wahab AHA, Hussein MM, Shouman SA, *et al.* Role of let7-g and miR-221 level as potential predictors for overall survival of hepatocellular carcinoma patients[J]. Arab J Gastroenterol, 2022, 23(3): 151-158.

[21] Carr BI, Ince V, Bag HG, *et al.* CRP is a superior and prognostically significant inflammation biomarker for hepatocellular cancer patients treated by liver transplantation[J]. Clin Pract, 2021, 18(2): 1626-1632.

[22] Shakiba E, Sadeghi M, Shakiba M. A systematic review and meta-analysis of evaluation of serum interleukin 8 levels in hepatocellular carcinoma[J]. Clin Exp Hepatol, 2019, 5(2): 123-128.

[23] 杨明, 魏琦, 易琨, 等. 老年原发性肝癌病人血清微小 RNA-200a、微小 RNA-221 表达与介入术后感染的相关性分析[J]. 安徽医药, 2023, 27(2): 345-349.

[24] Okimoto S, Tashiro H, Iwako H, *et al.* Antithrombin attenuates the progression of hepatocellular carcinoma by regulating neutrophil/interleukin-8 signaling[J]. Hepatol Res, 2020, 50(11): 1284-1296.

[25] Chen ZS, Xiang BD, Qi LN, *et al.* miR-221-3p promotes hepatocellular carcinogenesis by downregulating O6-methylguanine-DNA methyltransferase[J]. Cancer Biol Ther, 2020, 21(10): 915-926.