

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.21.023

肝细胞癌早期诊断标志物的研究进展*

丁山¹, 赵文瑞², 王金灿³, 张培莉¹, 刘义庆¹综述, 许丽^{4△}审校

1. 山东第一医科大学附属省立医院临床医学检验部, 山东济南 250021; 2. 山东医学高等专科学校医学检验系, 山东济南 250002; 3. 山东第一医科大学公共卫生与健康管理学院, 山东济南 250117; 4. 山东大学齐鲁第二医院感染性疾病科/肝病科, 山东济南 250033

摘要: 肝细胞癌(HCC)是全球常见的恶性肿瘤之一,具有显著的致命性。由于早期 HCC 症状隐匿且缺乏特异性,常规筛查手段难以有效识别,导致大多数病例在晚期才被确诊。该文从多个角度探讨了与 HCC 早期诊断相关的生物标志物,包括影像学检查、血清标志物、非编码 RNA 及液体活检等。当前国际上常用的检测方法如甲胎蛋白(AFP)和影像学检查存在一定局限性,无法完全满足临床需求。因此,亟需寻找更为可靠的早期诊断方法。通过综合分析新兴的诊断工具,该文旨在提高早期 HCC 的检出率,从而改善患者的预后和疗效。尽管在 HCC 的早期诊断方面取得了一定进展,但仍面临许多挑战,如现有标志物的敏感性和特异性不足。未来的发展趋势应集中在以下几个方面,包括进一步研究新型生物标志物的临床应用,加强影像学技术的创新与应用,探索液体活检技术的潜力,以期 HCC 的早期诊断提供更有效的解决方案。

关键词: 肝细胞癌; 影像学检查; 血清学标志物; 非编码 RNA; 液体活检; 早期诊断

中图分类号: R735.7; R446

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)21-3013-06

Advances in markers for early diagnosis of hepatocellular carcinoma*

DING Shan¹, ZHAO Wenrui², WANG Jincan³, ZHANG Peili¹, LIU Yiqing¹, XU Li^{4△}

1. Department of Clinical Laboratory, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan, Shandong 250021, China; 2. Department of Medical Laboratory, Shandong Medical College, Jinan, Shandong 250002, China; 3. School of Public Health and Health Management, Shandong First Medical University, Jinan, Shandong 250117, China; 4. Department of Infectious Diseases and Hepatology, the Second Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong 250033, China

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors in the world, with significant mortality. Due to the insidious and lack of specificity of early HCC symptoms, conventional screening methods are difficult to identify effectively, resulting in most cases being diagnosed at an advanced stage. This article discusses the biomarkers related to the early diagnosis of HCC from multiple perspectives, including imaging examination, serum markers, non-coding RNA and liquid biopsy. Currently, the detection methods commonly used in the world, such as alpha-fetoprotein (AFP) and imaging examination, have certain limitations and cannot fully meet the clinical needs. Therefore, there is an urgent need to find more reliable methods for early diagnosis. By comprehensively analyzing the emerging diagnostic tools, this article aims to improve the detection rate of early HCC, thereby improving the prognosis and efficacy of patients. Although some progress has been made in the early diagnosis of HCC, many challenges remain, such as the insufficient sensitivity and specificity of the existing markers. The future development trend should focus on the following aspects, including further research on the clinical application of new biomarkers, strengthening the innovation and application of imaging technology, and exploring the potential of liquid biopsy technology, in order to provide a more effective solution for the early diagnosis of HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma; imaging examination; serological marker; non-coding RNA; liquid biopsy; early diagnosis

* 基金项目: 山东省自然科学基金(ZR2020MH316、ZR2016HM52); 山东第一医科大学校级大学生创新创业训练计划项目(2024104390451)。

△ 通信作者, E-mail: xuli25286@163.com。

引用格式: 丁山, 赵文瑞, 王金灿, 等. 肝细胞癌早期诊断标志物的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(21): 3013-3018.

肝细胞癌(HCC)作为原发性肝癌的主要病理类型,因其高度侵袭性及早期转移特性,在全球范围内构成重大公共卫生挑战。世界卫生组织 2020 年癌症统计数据显示,该恶性肿瘤在全球肿瘤发病率中居第六位,致死率位列第三,并且这一趋势逐年加剧^[1]。值得注意的是,我国 HCC 疾病负担尤为严重,年新发病例及死亡病例约占全球总数的一半,其中 90% 的原发性肝癌病例属于 HCC 类型^[2]。该疾病的临床管理难点主要源于其生物学特性,超过 60% 的初诊患者已进展至中晚期,伴有血管浸润或远处转移,导致整体 5 年生存率不足 16%^[3]。相比之下,早期诊断与治疗能够显著延缓 HCC 的发展,提高患者的生存质量,使得 5 年生存率超过 70%^[4]。这一生存差异凸显了建立高效早期诊断体系的重要性。在临床实践中,肝脏超声(US)联合血清甲胎蛋白(AFP)检测构成 HCC 筛查的主要技术组合。但现有数据显示,US 对早期病灶(最大径 ≤ 2 cm)检出的灵敏度仅为 47%,且受操作者经验影响显著^[5]。尽管 AFP 作为经典血清标志物被广泛应用,但其在 30%~40% 的 HCC 患者中呈现假阴性,同时可能因妊娠、慢性肝炎等非肿瘤性肝病出现假阳性^[6]。近年来,随着成像技术、液体活检技术及二代测序技术的发展,HCC 的诊断标志物不断更新。本文系统综述了 HCC 常见早期诊断标志物的最新研究进展,以期为 HCC 的早期诊断提供循证依据。

1 影像学检查

与其他大部分恶性肿瘤不同的是,HCC 可以通过影像学检查进行无创式诊断,无需依赖活检确认。目前,增强计算机断层扫描(CT)和核磁共振成像(MRI)已取代活检成为具有典型成像特征 HCC 的首选诊断方式^[7]。

CT 平扫结合增强技术在肝癌早期识别及治疗过程中得到广泛应用,有助于更准确地观察病灶内碘油分布,从而进行有效评估^[8]。此外,由于血管为肝癌提供营养,因此评估其血流动力学状态尤为重要,目前 CT 灌注成像(CTPI)是首选的方法,可以反映肿瘤及其血液供应情况。

MRI 技术临床应用广泛,可较好地显示体内肿瘤的空间分布,其通过质子成像时间区分不同性质组织,更适合用于观察治疗效果。目前 MRI 在 HCC 治疗效果监测中的应用包括使用特定对比剂增强、弥散加权成像、波谱成像等^[9]。

当前 CT 和 MRI 作为 HCC 无创诊断的“金标准”,其优势在于能够动态观察肿瘤的血供特征(如动脉期强化、门脉期洗脱),同时避免了活检的创伤风险。然而,其局限性在于对早期微小病灶(< 1 cm)的敏感性不足,且对非典型病例(如脂肪肝背景下的

HCC)易出现误诊。未来可结合人工智能辅助分析,提高微小病灶的检出率。CTPI 对血流动力学的量化分析可能成为预后评估的新工具,但需解决辐射剂量高、标准化协议缺失的问题。弥散加权成像与波谱成像联合应用,可提升对肿瘤异质性的解析能力,但成本和技术门槛限制了普及。

2 血清学标志物

血清学标志物是 HCC 早期诊断的重要工具之一,其通过检测血液中的特定蛋白或酶水平变化来辅助判断是否存在 HCC。以下将详细介绍几种常见的血清学标志物及其临床意义。

2.1 维生素 K 缺乏诱导凝血酶原-Ⅱ(PIVKA-Ⅱ) PIVKA-Ⅱ又称异常凝血酶原(DCP),与维生素 K 缺乏相关。有研究表明,当阈值设定为 42 mAU/mL 时,PIVKA-Ⅱ对早期 HCC 的诊断灵敏度达到 77%,而 AFP 阈值设定在 5.5 ng/mL 时仅有 61% 的灵敏度^[10]。这表明 PIVKA-Ⅱ在早期 HCC 诊断中的灵敏性和特异性均优于 AFP。另外一项研究发现,AFP 和 PIVKA-Ⅱ联合检测在 HCC 诊断中具有更高价值,其中 PIVKA-Ⅱ的水平对于预测肿瘤大小、门静脉栓塞和血管侵犯方面相较 AFP 更具优势^[11]。此外,有研究指出,乙型肝炎病毒(HBV)相关 HCC 患者中 PIVKA-Ⅱ水平与 HBV DNA 载量显著相关^[12],为临床评估疾病进展并制订综合治疗方案提供了帮助。

2.2 AFP 及其异质体 AFP 是当前临床上应用最广泛的一种肝癌相关标志物。AFP 存在 3 种异质体,其中 AFP-L3 主要来源于肝癌细胞,其比值(AFP-L3/AFP)在 HCC 早期诊断中具有重要意义。ZHOU 等^[13]研究表明,该比值虽然对早期 HCC 的诊断灵敏度相对较低(34%),但特异度却很高(92%),因此应更加重视该比值所体现出来的强特异性。有专家共识指出,在低 AFP 水平人群里可以利用 AFP-L3 实现预测并诊断早期 HCC,同时将阳性的截断值定义为 AFP-L3/AFP $\geq 10\%$ ^[14]。此外,低 AFP 水平人群中将 AFP-L3 与 PIVKA-Ⅱ联合检测能有效降低肝癌的漏诊率,并提高诊断灵敏度^[15]。

2.3 人膜联蛋白 A4(ANXA4) ANXA4 是一种由 319 个氨基酸残基组成的膜联蛋白,可促进肿瘤细胞的增殖、转移及耐药。有研究表明,相比健康对照组及肝硬化患者组,丙型肝炎病毒相关的 HCC 组 ANXA4 水平显著上升。当 ANXA4 作为诊断 HCC 的标志物时,其受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)达到 0.972,最佳截断值设定为 115 ng/mL,对应灵敏度为 95%,特异度为 80%^[16]。然而,目前尚缺乏关于 ANXA4 联合其他检查结果诊断 HCC 的文献研究,因此其实际临床应用价值仍需进一步探讨。

2.4 磷脂酰肌醇聚糖-3(GPC3) GPC3 位于细胞表

面,是一种硫酸乙酰肝素蛋白聚糖,通过糖基磷脂酰肌醇与细胞膜结合而产生。GPC3 在肝癌细胞中呈高表达,它通过调控 Wnt 信号转导通路来控制肝癌细胞生长与增殖,从而影响肿瘤的生长^[17]。此外,GPC3 还能通过增强 Wnt 与其受体的结合,对其下游信号转导起到正向调控作用^[18]。相关研究表明,GPC3 在早期 HCC 诊断中的 AUC 为 0.744,而当 GPC3 与 AFP 及高尔基体跨膜糖蛋白 73 联合使用时,其 AUC 提高至 0.843^[19]。这表明,尽管 GPC3 在早期诊断 HCC 方面的表现不如 AFP 显著,但仍可作为早期 HCC 的联合诊断标志物,具有良好的临床应用前景。

2.5 Dickkopf 相关蛋白 1(DDK1) DDK1 是一种重要的糖蛋白,它能够抑制 Wnt 信号通路的传导,在肿瘤的发生发展中发挥关键作用^[20]。研究表明,当 DDK1 阈值设定为 2.153 ng/mL 时,其 AUC 达到最大值 0.848,灵敏度为 69%,特异度为 90%^[21]。在 DDK1 诊断早期 HCC 的 AUC 为 0.865,灵敏度为 70.9%,特异度为 90.5%,其诊断效果优于 AFP 单独检测(AUC 为 0.830,灵敏度为 59.4%,特异度为 87.4%)。因此,相较于 AFP,DDK1 展现出更高的特异度和灵敏度。然而,作为一种新兴标志物,其在 HCC 早期检测方面的研究仍然有限,其临床应用价值有待进一步验证。

2.6 骨桥蛋白(OPN) OPN 是一种广泛存在于多种恶性肿瘤中的结合糖蛋白,又称为转化相关性磷酸蛋白。OPN 由巨噬细胞和成骨细胞分泌,并参与肿瘤细胞增殖、侵袭及转移等过程^[22]。研究发现,在早期 HCC 诊断中,OPN 的灵敏度和特异度分别为 75% 和 62%,而相应 AFP 则表现出 46% 的灵敏度和 93% 的特异度。当 OPN 阈值设定为 91 ng/mL 时,其灵敏度相较于 AFP 有所提升。而当 OPN 的阈值升至 156 ng/mL 且 AFP 阈值为 20 ng/mL 时,则能获得更高的灵敏度和特异度^[23]。这些结果表明 OPN 可作为 HCC 早期筛查的补充性血清标志物。

2.7 α -L-岩藻糖苷酶(AFU) AFU 是一种溶酶体酸性水解酶,在人体多种组织、血液和体液中普遍存在,参与糖蛋白、糖脂及寡糖代谢,其在肝脏组织内的活性最高。研究表明,原发性 HCC 患者血清 AFU 水平高于健康人群及其他相关疾病患者,如恶性间皮瘤、肝硬化、先天性肝囊肿和部分良性肝占位性病变^[24]。此外,有学者发现 AFU 水平与原发性肝癌分化程度、门脉癌栓、肿瘤包膜存在等因素密切相关,且在术后 28 d,患者血清 AFU 水平普遍低于术前,而随访 1 年后生存组患者术前血清 AFU 水平亦低于死亡组^[25]。因此,AFU 已成为原发性 HCC 患者诊断、疗效观察及术后随访的关键生物标志物,是检测血清 AFP 的一项有效补充。

PIVKA-II 在 HCC 的早期诊断中灵敏度高(77%),能作为预测血管侵犯的指标,但是受维生素 K 代谢干扰,建议与 AFP 联合检测,动态调整阈值;AFP-L3 特异度高(92%),但是灵敏度低(34%),为低 AFP 人群首选,建议联合 PIVKA-II 检测;ANXA4 虽在丙型肝炎病毒相关 HCC 中表现优异(AUC 为 0.972),但缺乏多中心验证,且机制研究不足(如与耐药性的具体不明确);GPC-3 具有 Wnt 通路关联性,单独检测诊断的 AUC 较低(0.744),建议 AFP+GPC-3+GP73 检测进行诊断;DDK1 的特异度显著高于 AFP(90.5% vs. 87.4%),但阈值设定需考虑人群差异,且 Wnt 通路抑制剂的治疗响应是否影响其水平尚不明确;OPN 阈值有争议,91 ng/mL 与 156 ng/mL 的灵敏度差异提示需结合 AFP 水平分层使用,可能更适合高风险人群筛查;AFU 作为补充角色,可作为疗效监测工具,其术后水平变化与预后相关,但需注意良性肝病(如肝硬化)的假阳性干扰。

3 非编码 RNA(ncRNA)

ncRNA 是一类不编码蛋白质却具有重要调节功能的 RNA 分子,包括微小 RNA(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)及环状 RNA(circRNA)。它们在人类转录组中占据着举足轻重的地位,并在 HCC 的发生过程中发挥着关键的调控作用^[26]。作为潜在的生物标志物,ncRNA 能够有效鉴别诊断 HCC 患者与健康个体及其他类型肝脏疾病患者,如慢性乙型肝炎或肝硬化患者。此外,它们的水平与肿瘤大小、分期、生存率及复发率等多种临床因素紧密相关,表现出在 HCC 诊断和预后评估中的巨大潜力。

3.1 lncRNA lncRNA 是一类长度超过 200 个核苷酸的 RNA 分子,其在包括 HCC 在内的多种癌症发病机制中呈现特殊表达。越来越多的研究表明,lncRNA 在 HCC 的进展中扮演者重要角色^[27-29],并可能成为潜在的诊断和预后标志物。例如,同源异型框基因转录产生的反义 RNA(HOTAIR)参与了 HCC 的发展,并影响细胞增殖、凋亡及 DNA 修复等过程^[30],其高表达与肝癌细胞的进展、侵袭性和不良预后密切相关^[31]。此外,PENG 等^[32]发现一种促癌 lncRNA FASRL 能够促进 HCC 的发生,而下调其表达则可减缓疾病进程。在 HBV 相关 HCC 中,高表达的 lnc-HEIH 与预后紧密关联,有望成为新型早期诊断 HCC 的标志物。而 LINC01134 又被称为 TLNC1,被证明可以促进 HCC 发展并影响患者生存情况,与肝癌患者的总生存期和无病生存期密切相关,TLNC1 和 p53 靶基因的组合可以作为 HCC 患者的预后生物标志物^[33]。这些发现为 HCC 的诊断、治疗和预后评估提供了新的方向和潜在的生物标志物。

3.2 miRNA miRNA 是一种长度为 19~25 个碱

示出潜力,但尚未得到明确的临床推荐。

5.3 未来发展趋势展望 (1)新型生物标志物的研究:未来应加强对新型生物标志物的研究,以期提高早期诊断 HCC 的灵敏度和特异度。(2)影像学技术的创新:随着成像技术的不断进步,未来可能会出现更为精准的影像学诊断工具,帮助早期识别肝癌。(3)液体活检的临床应用:液体活检技术的进一步发展和应用将为 HCC 的早期诊断提供新的思路和方法,可能成为未来的重要诊断手段。

总之,早期诊断对于改善 HCC 患者的预后至关重要,未来的研究和技术进步将为肝癌的诊断和治疗带来新的突破和变化。

参考文献

- [1] SIA D, VILLANUEVA A, FRIEDMAN S L, et al. Liver cancer cell of origin, molecular class, and effects on patient prognosis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(4): 745-761.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J/CD]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2021, 7(2): 1-14.
- [4] TSUCHIYA N, SAWADA Y, ENDO I, et al. Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(37): 10573-10583.
- [5] JIANG H Y, CHEN J, XIA C C, et al. Noninvasive imaging of hepatocellular carcinoma: from diagnosis to prognosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(22): 2348-2362.
- [6] BECKER-ASSMANN J, FARD-AGHAIE M H, KANTAS A, et al. Diagnostic and prognostic significance of α -fetoprotein in hepatocellular carcinoma[J]. *Chirurg*, 2020, 91(9): 769-777.
- [7] CRUITE I, TANG A, SIRLIN C B. Imaging-based diagnostic systems for hepatocellular carcinoma[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 201(1): 41-55.
- [8] LETZEN B S, MALPANI R, MISZCZUK M, et al. Lipiodol as an intraprocedural imaging biomarker for liver tumor response to transarterial chemoembolization: post-hoc analysis of a prospective clinical trial [J]. *Clin Imaging*, 2021, 78: 194-200.
- [9] SALEH G A, ELMOKADEM A H, RAZEK A A, et al. Utility of diffusion tensor imaging in differentiating benign from malignant hepatic focal lesions[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(2): 1400-1411.
- [10] POTÉ N, CAUCHY F, ALBUQUERQUE M, et al. Performance of PIVKA-II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and prediction of microvascular invasion[J]. 2015, 62(4): 848-854.
- [11] ZHANG S G, HUANG Y. Usefulness of AFP, PIVKA-

- II, and their combination in diagnosing hepatocellular carcinoma based on upconversion luminescence immunochromatography[J]. *Lab Med*, 2022, 53(5): 488-494.
- [12] 史新惠, 李启松. 乙肝病毒相关肝癌患者 PIVKA-II 水平与 HBVDNA 载量的相关性研究[J]. *医学检验与临床*, 2023, 34(9): 31-35.
- [13] ZHOU J M, WANG T, ZHANG K H. AFP-L3 for the diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a Meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(43): e27673.
- [14] 高春芳, 房萌, 季君. 多学科甲胎蛋白异质体临床应用专家共识[J]. *诊断学理论与实践*, 2018, 17(1): 19-24.
- [15] CHOI J Y, JUNG S W, KIM H Y, et al. Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(3): 339-346.
- [16] SAAD Z M, FOUAD Y, ALI L H, et al. Clinical significance of Annexin A4 as a biomarker in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(9): 2661-2665.
- [17] KOLLURI A, HO M. The role of Glypican-3 in regulating Wnt, YAP, and hedgehog in liver cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 708.
- [18] ZHOU F, SHANG W, YU X, et al. Glypican-3: a promising biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis and treatment[J]. *Med Res Rev*, 2018, 38(2): 741-767.
- [19] WU M, LIU Z, LI X, et al. Dynamic changes in serum markers and their utility in the early diagnosis of all stages of hepatitis b-associated hepatocellular carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 827-840.
- [20] NIIDA A, HIROKO T, KASAI M, et al. DKK1, a negative regulator of Wnt signaling, is a target of the beta-catenin/TCF pathway[J]. *Oncogene*, 2004, 23(52): 8520-8526.
- [21] SHEN Q, FAN J, YANG X R, et al. Serum DKK1 as a protein biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a large-scale, multicentre study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(8): 817-826.
- [22] ICER M A, GEZMEN-KARADAG M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin[J]. *Clin Biochem*, 2018, 59: 17-24.
- [23] SUN T, TANG Y, SUN D, et al. Osteopontin versus α -fetoprotein as a diagnostic marker for hepatocellular carcinoma: a Meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 8925-8935.
- [24] ZHAN C, GUAN Z, YU L, et al. Microfluidics-aided fabrication of 3D micro-nano hierarchical SERS substrate for rapid detection of dual hepatocellular carcinoma biomarkers[J]. *Lab Chip*, 2024, 24(3): 528-536.
- [25] 陈现亮, 刘宗英. 联合检测血清 HIF-1 α , HSP70, AFU 在原发性肝癌患者预后评估中的价值[J]. *医学检验与临床*, 2020, 31(2): 12-16.
- [26] TAN C, CAO J, CHEN L, et al. Noncoding RNAs serve

as diagnosis and prognosis biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. Clin Chem, 2019, 65(7):905-915.

[27] CAI Z, XU K, LI Y, et al. Long noncoding RNA in liver cancer stem cells[J]. Discov Med, 2017, 24(131):87-93.

[28] MOHANKUMAR S, PATEL T. Extracellular vesicle long noncoding RNA as potential biomarkers of liver cancer[J]. Brief Funct Genomics, 2016, 15(3):249-256.

[29] PENG B, QUAN Z, LIANG L, et al. The LncRNA lncPOTEM-4:14 promotes HCC progression by interacting with FOXK1[J]. Sci Rep, 2025, 15(1):7672.

[30] BHAN A, MANDAL S S. LncRNA HOTAIR: a master regulator of chromatin dynamics and cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1856(1):151-164.

[31] LUMKUL L, JANTAREE P, JAISAMAK K, et al. Combinatorial gene expression profiling of serum HULC, HOTAIR, and UCA1 lncRNAs to differentiate hepatocellular carcinoma from liver diseases: a systematic review and Meta-analysis[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2):1258.

[32] PENG J Y, CAI D K, ZENG R L, et al. Upregulation of super-enhancer-driven lncRNA FASRL by USF1 promotes de novo fatty acid biosynthesis to exacerbate hepatocellular carcinoma[J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 10(1):e2204711.

[33] YUAN K, LAN J, XU L, et al. Long noncoding RNA TLNC1 promotes the growth and metastasis of liver cancer via inhibition of p53 signaling[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1):105.

[34] FRÜNDT T, KRAUSE L, HUSSEY E, et al. Diagnostic and prognostic value of miR-16, miR-146a, miR-192 and miR-221 in exosomes of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis patients[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(10):2484.

[35] ZHANG C, ZHANG Q, LI H, et al. miR-1229-3p as a prognostic predictor facilitates cell viability, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma [J]. Horm Metab Res, 2021, 53(11):759-766.

[36] ZAILAIE S A, SERGI C M. MiR-126 in hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma: a reappraisal with an in situ detection of miR-126 [J]. Ann Clin Lab Sci, 2022, 52(1):73-85.

[37] YANG M, WEI S, ZHAO H, et al. The role of miR-NA125b in the progression of hepatocellular carcinoma [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2021, 45 (5):101712.

[38] MAO Y, CHEN W, WU H, et al. Mechanisms and functions of miR-200 family in hepatocellular carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2021, 13:13479-13490.

[39] HU J, LIU W F, ZHANG X Y, et al. Synthetic miR-26a mimics delivered by tumor exosomes repress hepatocellular carcinoma through downregulating lymphoid enhancer factor 1[J]. Hepatol Int, 2023, 17(5):1265-1278.

[40] CHEN J A, YU Y, XUE C, et al. Low microRNA-139 expression associates with poor prognosis in patients with tumors: a Meta-analysis[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2019, 18(4):321-331.

[41] LIAO R, LIU L, ZHOU J, et al. Current molecular biology and therapeutic strategy status and prospects for circRNAs in HBV-associated hepatocellular carcinoma[J]. Front Oncol, 2021, 11:697747.

[42] SUG C, LIAO W, DENG Z, et al. The diagnostic value of assays for circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma: a Meta-analysis[J]. Medicine, 2017, 96:7513.

[43] CHENG Y, LUO L, ZHANG J, et al. Diagnostic value of different phenotype circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma [J]. J Gastrointest Surg, 2019, 23 (12):2354-2361.

[44] TANG J C, FENG Y L, TAO G, et al. Circulating tumor DNA in hepatocellular carcinoma: trends and challenges [J]. Cell and Bioscience, 2016, 6:32.

[45] LUO B, MA F, LIU H, et al. Cell-free DNA methylation markers for differential diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. BMC Med, 2022, 20(1):8.

(收稿日期:2025-02-20 修回日期:2025-08-16)

(上接第 3012 页)

[64] LUO T, JI W, GONG Y, et al. REDD1 mediates HDM-induced nuclear-cytoplasmic translocation and release of IL-33 in airway epithelial cells by downregulating Nrf2 [J]. Respir Res, 2025, 26(1):47.

[65] FRANGOUE E, CHRYSANTHOPOULOU A, MITSIOS A, et al. REDD1/autophagy pathway promotes thromboinflammation and fibrosis in human systemic lupus erythematosus (SLE) through NETs decorated with tissue factor (TF) and interleukin-17A (IL-17A) [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(2):238-248.

[66] CHIBA T, MAEDA T. Human milk exosomes induce ZO-1 expression via inhibition of REDD1 expression in human intestinal epithelial cells [J]. Biol Pharm Bull, 2023, 46(7):893-897.

[67] YAN Z B, ZHANG J Y, LV Y P, et al. Helicobacter pylori-induced REDD1 modulates Th17 cell responses that contribute to gastritis [J]. Clin Sci (Lond), 2021, 135 (22):2541-2558.

[68] FANG X Y, XIE M, LIU X S, et al. REDD1 gene knockout alleviates vascular smooth muscle cell remodeling in pulmonary hypertension[J]. Am J Transl Res, 2022, 14 (3):1578-1591.

[69] CHEN Y T, HU Y, YANG Q Y, et al. Embryonic exposure to hyper glucocorticoids suppresses brown fat development and thermogenesis via REDD1[J]. Sci Bull (Beijing), 2021, 66(5):478-489.

(收稿日期:2025-02-20 修回日期:2025-08-16)