

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.16.006

血清 miR-122、miR-25、miR-4429 在肝细胞癌患者中的水平及联合诊断价值*

陆一盟¹, 李 军², 韩 伟¹, 郑海明¹

1. 兴安盟人民医院肝胆胰脾外科, 内蒙古兴安盟 137400; 2. 内蒙古医科大学
附属医院肝胆胰脾外科, 内蒙古呼和浩特 010050

摘 要:目的 探讨肝细胞癌(HCC)患者血清微小核糖核酸-122(miR-122)、微小核糖核酸-25(miR-25)、微小核糖核酸-4429(miR-4429)水平及三者联合的诊断价值。方法 选择 2023 年 1 月至 2025 年 12 月兴安盟人民医院收治的 84 例 HCC 患者作为研究组。选择同期在该院体检且年龄、性别匹配的 84 例健康体检者作为对照组。比较 2 组基线资料及血清 miR-122、miR-25、miR-4429 水平;比较不同临床病理特征下 HCC 患者血清 miR-122、miR-25、miR-4429 水平;采用多因素 Logistic 回归分析 HCC 发生的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-122、miR-25、miR-4429 单独及三者联合对 HCC 的诊断价值。结果 与对照组相比,研究组血清 miR-122 水平降低,血清 miR-25、miR-4429 水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与 Child-Pugh 分级 A~B 级、CNLC 分期 I~II 期、肿瘤分化程度为中高分化及无远处转移的 HCC 患者相比,Child-Pugh 分级 C 级、CNLC 分期 III~IV 期、肿瘤分化程度为低分化及有远处转移的 HCC 患者血清 miR-122 水平降低,血清 miR-25、miR-4429 水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 miR-25、miR-4429 水平升高均为 HCC 发生的危险因素($P<0.05$),而血清 miR-122 水平升高为 HCC 发生的保护因素($P<0.05$)。血清 miR-122、miR-25、miR-4429 单独及三者联合诊断 HCC 的 AUC 分别为 0.762、0.796、0.773、0.899,三者联合诊断的 AUC 大于 miR-122、miR-25、miR-4429 单独诊断的 AUC($Z=3.277、2.519、2.851$,均 $P<0.05$)。结论 HCC 患者血清 miR-122 水平降低,miR-25、miR-4429 水平升高,三者均是 HCC 发生的影响因素,且与 HCC 的 Child-Pugh 分级、CNLC 分期、肿瘤分化程度及远处转移有关,三者联合对 HCC 具有较高的诊断价值,且优于单一指标检测,可作为 HCC 辅助诊断的潜在血清学标志物组合。

关键词:肝细胞癌; 微小核糖核酸-122; 微小核糖核酸-25; 微小核糖核酸-4429; 诊断

中图分类号:R735.7;R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)16-2200-07

Serum levels of miR-122, miR-25 and miR-4429 in patients with hepatocellular carcinoma and their combined diagnostic value*

Lu Yimeng¹, Li Jun², Han Wei¹, Zheng Haiming¹

1. Department of Hepatobiliary Pancreas and Spleen Surgery, Xing'an League People's Hospital, Xing'an League, Inner Mongolia 137400, China; 2. Department of Hepatobiliary Pancreas and Spleen Surgery, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China

Abstract: **Objective** To investigate the serum levels of microRNA-122 (miR-122), microRNA-25 (miR-25) and microRNA-4429 (miR-4429) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and their combined diagnostic value. **Methods** A total of 84 HCC patients admitted to Xing'an League People's Hospital from January 2023 to December 2025 were selected as the study group, while 84 healthy subjects who underwent physical examinations in the hospital during the same period and were matched with the study group in terms of age and gender were selected as the control group. The baseline data and serum levels of miR-122, miR-25 and miR-4429 were compared between the two groups. The serum levels of miR-122, miR-25 and miR-4429 in HCC patients with different clinicopathological features were compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors for the occurrence of HCC. Receiver operating characteristic

* 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2023MS08056)。

作者简介:陆一盟,男,主治医师,主要从事肝胆胰脾外科相关疾病的研究。

中文引用格式:陆一盟,李军,韩伟,等.血清 miR-122、miR-25、miR-4429 在肝细胞癌患者中的水平及联合诊断价值[J].检验医学与临床,2026,23(16):2200-2206.

英文引用格式:Lu Y M, Li J, Han W, et al. Serum levels of miR-122, miR-25 and miR-4429 in patients with hepatocellular carcinoma and their combined diagnostic value[J]. Lab Med Clin, 2026, 23(16): 2200-2206.

(ROC) curves were drawn to analyze the diagnostic value of serum miR-122, miR-25 and miR-4429 alone and in combination for the occurrence of HCC. **Results** Compared with the control group, the serum level of miR-122 in the study group was decreased, while the serum levels of miR-25 and miR-4429 were increased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Compared with HCC patients with Child-Pugh grade A—B, China Liver Cancer Staging (CNLC) stage I—II, moderately-well-differentiated tumors and no distant metastasis, the serum levels of miR-122 in HCC patients with Child-Pugh grade C, CNLC stage III—IV, poorly-differentiated tumors and distant metastasis were decreased, while the serum levels of miR-25 and miR-4429 were increased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that increased serum levels of miR-25 and miR-4429 were the risk factors for the occurrence of HCC ($P < 0.05$), while increased serum level of miR-122 was a protective factor for the occurrence of HCC ($P < 0.05$). The areas under the curves (AUCs) of serum miR-122, miR-25 and miR-4429 alone and their combination for diagnosing HCC were 0.762, 0.796, 0.773 and 0.899 respectively. The AUC of the combined diagnosis of the three indicators was higher than that of miR-122, miR-25, miR-4429 alone ($Z = 3.277, 2.519, 2.851$; all $P < 0.05$). **Conclusion** The serum miR-122 level in HCC patients is decreased, and the serum miR-25 and miR-4429 levels are increased. All three miRNAs are influencing factors for the occurrence of HCC and related to the Child-Pugh class, CNLC stage, tumor differentiation degree and distant metastasis of HCC. The combined detection of the three miRNAs has a higher diagnostic value for HCC than single-biomarker detection, suggesting their combination may serve as a serological marker panel for the auxiliary diagnostic of HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma; microRNA-122; microRNA-25; microRNA-4429; diagnosis

肝细胞癌(HCC)是全球发病率与病死率均居前列的原发性肝癌类型之一^[1]。我国为HCC高发区,多数患者确诊时已至中晚期,无法行根治性手术^[2]。早期诊断对改善HCC患者预后至关重要,但现有筛查手段存在一定局限,如超声检查对操作者经验依赖性强,对微小病灶的检出能力有限;血清甲胎蛋白(AFP)虽是应用广泛的HCC血清学标志物,但其灵敏度和特异度均不理想,在早期HCC和小肝癌中假阴性率较高^[3-4]。因此,寻找灵敏、特异的HCC早期诊断标志物意义重大。微小核糖核酸(miRNA)通过调控基因表达,可参与多种生物学过程,包括细胞增殖、分化、凋亡及血管生成等^[4]。研究表明,miRNA在肝癌组织中存在异常表达谱,部分miRNA可稳定存在于外周血中,具有作为肿瘤诊断及预后判断标志物的潜力^[5-6]。其中,miR-122是肝脏特异性表达最丰富的miRNA,可参与肝细胞分化、铁代谢及胆固醇代谢等过程,与肿瘤侵袭、转移及不良预后相关。有研究证实,miR-122在HCC中表达下调且与分期相关,但其单独诊断早期HCC的灵敏度仍不足,需联合其他互补型miRNA以提高诊断效能^[7]。不同于广泛报道的miR-21或miR-221,miR-25作为miR-106b-25家族的核心成员,在HCC中高表达,且可通过同时靶向抑癌基因激活磷脂酰肌醇激酶和丝裂原活化蛋白激酶通路,这一双重调控机制在促癌miRNA中具有相对特殊性^[8]。因此,将miR-25纳入联合检测体系,旨在利用其明确的促癌通路活性弥补miR-122在指示侵袭性表型方面的局限性。miR-4429是新近发现且与经典抑癌/促癌通路无重叠作用的调控因子。与

大量已知的HCC相关miRNA不同,miR-4429主要通过靶向效应分子抑制Hippo信号通路,从而影响肿瘤细胞干性和迁移能力,这一作用轴在HCC中的报道极为有限。已有初步研究显示,miR-4429在HCC患者癌组织及血清中均显著高表达,且其水平与肿瘤大小、微血管侵犯独立相关^[9],但目前鲜见将其联合其他标志物用于HCC血清诊断的研究。选择miR-4429,正是利用其新颖的Hippo通路调控视角,有望提供区别于已知miRNA的独立诊断维度,从而提升联合检测的特异性。基于此,本研究通过检测HCC患者血清miR-122、miR-25、miR-4429水平,分析三者与临床病理特征的关系,探讨三者联合检测对HCC的诊断价值,旨在为HCC的早期筛查及临床诊断提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2023年1月至2025年12月兴安盟人民医院收治的84例HCC患者作为研究组。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)HCC的诊断标准参照《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》^[10];(3)首次确诊,入院前未行手术、放化疗或靶向治疗。排除标准:(1)合并其他原发性恶性肿瘤、自身免疫性疾病及慢性感染;(2)伴有严重心、肾功能不全;(3)妊娠期或哺乳期女性;(4)同时参与其他研究。选择同期在兴安盟人民医院体检且年龄、性别匹配的84例健康体检者作为对照组。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)既往无恶性肿瘤病史;(3)肝、肾功能等常规检查指标正常。排除标准:(1)妊娠期或哺乳期女性;(2)同时参与其他研究。本研究已获得兴安盟人民医院伦理委

员会批准(兴医伦审 K2022-10)。所有研究对象或其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 研究人员查阅资料后设计资料调查表,并由经统一培训的资料调查员收集基线资料。收集 HCC 患者的体质量指数(BMI)、年龄(结合我国 HCC 发病年龄高峰及本地区人群特征,以 50 岁为界将患者分为<50 岁和≥50 岁)、性别、吸烟史、饮酒史、肿瘤最大径(参考《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》^[9]及 CNLC 分期标准,5 cm 是区分肿瘤负荷大小及判断手术可切除性的重要临床界值,以 5 cm 为界将患者分为≤5 cm 和>5 cm)、Child-Pugh 分级、肿瘤数目(参考《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》^[9]及 CNLC 分期标准,3 个是区分寡转移性与多发性肿瘤、判断根治性治疗适应证的重要参考依据,以 3 个为界将患者分为<3 个和≥3 个)、CNLC 分期、肿瘤分化程度及有无远处转移等资料;收集健康体检者的 BMI、年龄、性别、吸烟史、饮酒史等资料。

1.2.2 血清 miR-122、miR-25、miR-4429 水平检测 于研究组入院后次日清晨及对照组体检当日采集空腹静脉血 3 mL,以离心半径 8 cm、3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,分装后置于-80 ℃冰箱保存

待测。取 200 μL 血清,使用 TRIzol LS 试剂(美国 Invitrogen 公司)按说明书提取总 RNA。采用紫外-可见分光光度计(NanoDrop 2000/2000c,美国 Thermo Fisher 公司)检测 RNA 浓度与纯度,要求 A₂₆₀/A₂₈₀ 比值在 1.8~2.0,A₂₆₀/A₂₃₀ 比值>2.0。取 1 μg 总 RNA,采用反转录试剂盒(美国 ABI 公司)进行反转录。反应体系 20 μL:总 RNA 1 μg,2×RT Reaction Mix 10 μL,RT Enzyme Mix 2 μL,无 RNase 水补足至 20 μL。反应条件:37 ℃ 60 min(逆转录),85 ℃ 5 min(酶灭活),4 ℃ 保存。采用 SYBR Green 法进行实时荧光定量聚合酶链反应。其反应体系 20 μL:cDNA 模板 2 μL,2×SYBR Green Premix Pro Taq HS 10 μL,正向引物(10 μmol/L)0.8 μL,反向引物(10 μmol/L)0.8 μL,无 RNase 水 6.4 μL。反应条件:95 ℃ 预变性 30 s;95 ℃ 变性 5 s,60 ℃ 退火/延伸 30 s,共 40 个循环。熔解曲线分析:95 ℃ 15 s,60 ℃ 1 min,95 ℃ 15 s。每份标本设置 3 个技术复孔。miR-122、miR-25、miR-4429 引物均由上海生工生物工程股份有限公司设计与合成,PCR 引物序列见表 1。以 U6 作为内参基因,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算血清 miR-122、miR-25、miR-4429 相对表达量作为其水平。

表 1 引物序列

基因	引物序列(5'-3')	长度(bp)
U6	正向引物:CTCGCTTCGGCAGCACA	17
	反向引物:AACGCTTCACGAATTTGCGT	20
miR-122	正向引物:GCCTAGCAGTAGCTATTTAGTGTG	24
	反向引物:CCTTAGCAGAGCTGTGGAGT	20
miR-25	正向引物:CGGCGGCATTGCACCTTGGTCTC	22
	反向引物:GTGCAGGGTCCGAGGT	16
miR-4429	正向引物:GCTCAAAAGCTGGGCTGA	18
	反向引物:GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGT	26

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;经 Shapiro-Wilk 法检验符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 HCC 发生的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-122、miR-25、miR-4429 单独及三者联合对 HCC 的诊断价值,三者联合基于多因素 Logistic 回归分析结果构建

联合诊断模型,曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧),以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组一般资料比较 研究组与对照组性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 2 组一般资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	BMI(kg/m ²)	年龄(岁)		性别		吸烟史		饮酒史	
			<50	≥50	男	女	有	无	有	无
研究组	84	23.41±1.25	40(47.62)	44(52.38)	46(54.76)	38(45.24)	33(39.29)	51(60.71)	29(34.52)	55(65.48)
对照组	84	23.24±1.18	43(51.19)	41(48.81)	45(53.57)	39(46.43)	30(35.71)	54(64.29)	27(32.14)	57(67.86)
<i>t</i> / χ^2		0.906	0.214		0.024		0.229		0.107	
<i>P</i>		0.366	0.643		0.877		0.663		0.743	

2.2 2 组血清 miR-122、miR-25、miR-4429 水平比较 与对照组相比,研究组血清 miR-122 水平降低,血清 miR-25、miR-4429 水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 不同临床病理特征下 HCC 患者血清 miR-122、miR-25、miR-4429 水平比较 与 Child-Pugh 分级 A~B 级、CNLC 分期 I~II 期、肿瘤分化程度为中高分化及无远处转移的 HCC 患者相比,Child-Pugh 分级 C 级、CNLC 分期 III~IV 期、肿瘤分化程度为低分化及有远处转移的 HCC 患者血清 miR-122 水平降

低,血清 miR-25、miR-4429 水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 2 组血清 miR-122、miR-25、miR-4429 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-122	miR-25	miR-4429
研究组	84	2.78±1.21	1.94±0.74	3.05±1.51
对照组	84	4.93±2.14	1.23±0.55	1.44±0.69
<i>t</i>		-8.015	7.058	8.888
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 不同临床病理特征下 HCC 患者血清 miR-122、miR-25、miR-4429 水平比较($\bar{x}\pm s$)

临床病理特征	<i>n</i>	miR-122	<i>t</i> ₁	<i>P</i> ₁	miR-25	<i>t</i> ₂	<i>P</i> ₂	miR-4429	<i>t</i> ₃	<i>P</i> ₃
年龄(岁)			0.077	0.939		-0.129	0.898		-0.082	0.935
<50	40	2.79±1.18			1.93±0.69			3.04±1.09		
≥50	44	2.77±1.20			1.95±0.73			3.06±1.13		
性别			-0.150	0.881		-0.061	0.951		-0.147	0.883
男	46	2.76±1.20			1.94±0.73			3.03±1.22		
女	38	2.80±1.23			1.95±0.76			3.07±1.26		
肿瘤最大径(cm)			0.849	0.339		-1.079	0.284		-1.213	0.229
≤5	50	2.87±1.15			1.86±0.85			2.89±1.47		
>5	34	2.65±1.19			2.06±0.81			3.28±1.41		
Child-Pugh 分级(级)			3.262	0.002		-3.712	<0.001		-4.062	<0.001
A~B	49	3.12±1.20			1.68±0.75			2.56±1.14		
C	35	2.28±1.11			2.31±0.79			3.73±1.50		
肿瘤数目(个)			0.678	0.499		-0.768	0.445		-0.852	0.397
<3	51	2.85±1.18			1.88±0.85			2.95±1.29		
≥3	33	2.67±1.20			2.03±0.91			3.20±1.35		
CNLC 分期(期)			3.568	0.001		-4.844	<0.001		-4.973	<0.001
I~II	48	3.18±1.24			1.62±0.52			2.48±1.10		
III~IV	36	2.25±1.10			2.37±0.89			3.81±1.35		
肿瘤分化程度			2.725	0.008		-3.057	0.003		-4.035	<0.001
中高分化	50	3.05±1.09			1.72±0.63			2.62±0.97		
低分化	34	2.38±1.13			2.26±0.99			3.68±1.44		
远处转移			-2.143	0.035		2.260	0.027		3.085	0.003
有	35	2.48±0.87			2.18±1.03			3.45±1.14		
无	49	2.99±1.20			1.77±0.63			2.77±0.88		

注: t_1 、 P_1 为不同临床病理特征亚组间 miR-122 水平比较的统计学指标; t_2 、 P_2 为不同临床病理特征亚组间 miR-25 水平比较的统计学指标; t_3 、 P_3 为不同临床病理特征亚组间 miR-4429 水平比较的统计学指标。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 HCC 发生的影响因素 以是否为 HCC(是=1,否=0)为因变量,miR-122、miR-25、miR-4429 为自变量(均为原值输入),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 miR-25、miR-4429 水平升高均为 HCC 发生的危险因素($P<0.05$),而血清 miR-122 水平升高为 HCC 发生的保护因素($P<0.05$)。见表 5。

2.5 血清 miR-122、miR-25、miR-4429 单独及三者联

合检测对 HCC 的诊断价值 以是否为 HCC(是=1,否=0)为状态变量,miR-122、miR-25、miR-4429 单独及三者联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。依据前面多因素 Logistic 回归分析结果构建 miR-122、miR-25、miR-4429 三者联合诊断的回归方程:Logit(P)=-7.259-0.852 $X_{\text{miR-122}}$ +0.624 $X_{\text{miR-25}}$ +0.336 $X_{\text{miR-4429}}$ 。结果显示,血清 miR-122、miR-25、miR-4429 单独及三者联合诊断 HCC 的 AUC 分别 0.762、0.796、0.773、

0.899,三者联合诊断的 AUC 大于 miR-122、miR-25、miR-4429 单独诊断的 AUC ($Z = 3.277、2.519、2.851$,均 $P < 0.05$)。见表 6 和图 1。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 HCC 发生的影响因素						
因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
miR-122	-0.852	0.336	6.430	0.011	0.427	0.221~0.824
miR-25	0.624	0.247	6.382	0.012	1.866	1.150~3.029
miR-4429	0.336	0.102	10.851	0.001	1.399	1.146~1.709
常数项	-7.259	3.124	5.399	0.020	—	—

注:—表示无数据。

表 6 血清 miR-122、miR-25、miR-4429 单独及三者联合检测对 HCC 的诊断效能							
指标	截断值	AUC	AUC 的 95%CI	P	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
miR-122	3.52	0.762	0.690~0.824	<0.001	70.24	69.05	0.393
miR-25	1.46	0.796	0.727~0.854	<0.001	77.38	65.48	0.429
miR-4429	2.15	0.773	0.702~0.834	<0.001	64.29	86.90	0.512
三者联合	15.00	0.899	0.843~0.940	<0.001	86.90	79.76	0.667

注:三者联合取多因素 Logistic 回归模型的拟合概率值。

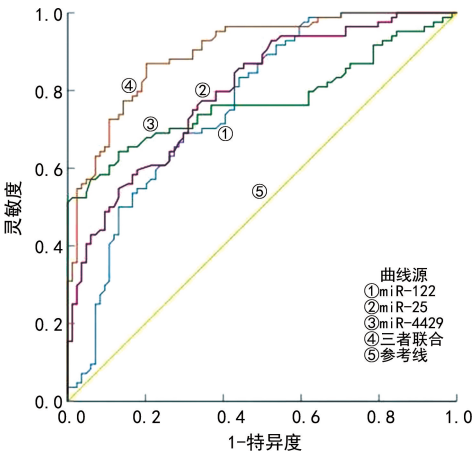


图 1 血清 miR-122、miR-25、miR-4429 单独及三者联合诊断 HCC 的 ROC 曲线

3 讨 论

HCC 的早期诊断是改善患者预后的关键,但现有筛查手段存在局限。因此,寻找灵敏度、特异度高的 HCC 早期诊断标志物具有重要临床意义^[11-12]。本研究通过检测 HCC 患者血清 miR-122、miR-25、miR-4429 水平,探讨其与临床病理特征的关系及三者联合对 HCC 的诊断价值,可为临床早期筛查及诊断提供一定的指导。

miR-122 通过靶向调控多种癌基因及细胞周期相关基因,在维持肝细胞正常功能中发挥抑癌作用,其表达降低可解除对下游促癌通路的抑制,促进肿瘤细胞增殖、侵袭及转移^[13]。miR-25 通过调控细胞周期及抑制凋亡促进肿瘤进展,在恶性肿瘤中呈高表达^[14]。miR-4429 是新近发现的肿瘤相关 miRNA,可通过靶向调控特定信号通路影响肿瘤细胞的增殖与迁移,在 HCC 中表达异常升高^[15]。本研究中,与对

照组相比,研究组血清 miR-122 水平降低,血清 miR-25、miR-4429 水平升高;多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 miR-25、miR-4429 水平升高为 HCC 发生的危险因素,而血清 miR-122 水平升高为 HCC 发生的保护因素。分析其原因:在 HCC 发生、发展过程中,肿瘤细胞内转录调控网络发生紊乱,miR-122 转录受抑、表达下调,而 miR-25、miR-4429 等促癌性 miRNA 转录异常激活、表达上调。这些 miRNA 可通过外泌体或蛋白复合物等途径释放入血,并在外周血中稳定存在,其中 miR-122 水平下调解除了对增殖相关靶基因的抑制,而 miR-25 与 miR-4429 水平上调则可能通过抑制促凋亡基因及抑癌基因,三者协同促进肿瘤细胞的增殖、存活及转移,共同推动 HCC 进展^[16-18]。特别是对于 miR-4429,目前国内外关于其在 HCC 中表达及功能的报道有限。佟巍等^[19]报道,在胃癌中 miR-4429 表达异常。而在 HCC 领域,本研究观察到 HCC 患者血清 miR-4429 水平升高。与 miR-25 经典的凋亡调控不同,miR-4429 在 HCC 中的高表达机制可能涉及更复杂的基因组不稳定性或特异性转录因子激活,这提示 miR-4429 可能是 HCC 诊断领域一个具有原创研究价值的新靶点,后续针对其下游靶基因的筛选将有助于揭示 HCC 进展的新通路。

本研究结果还显示,与 Child-Pugh 分级 A~B 级、CNLC 分期 I~II 期、肿瘤分化程度为中高分化及无远处转移的 HCC 患者相比,Child-Pugh 分级 C 级、CNLC 分期 III~IV 期、肿瘤分化程度为低分化及有远处转移的 HCC 患者血清 miR-122 水平降低,血清 miR-25、miR-4429 水平升高。上述结果提示,血清 miR-122、miR-25、miR-4429 水平与 HCC 患者 Child-

Pugh 分级、CNLC 分期、肿瘤分化程度及远处转移有关。分析其原因:Child-Pugh 分级 C 级反映肝脏储备功能严重受损,肝细胞大量破坏导致肝脏特异性 miR-122 合成减少,同时肝功能不全引发的代谢紊乱及全身性炎症可进一步上调 miR-25、miR-4429 表达^[20];CNLC 分期Ⅲ~Ⅳ期表明肿瘤侵袭性强、负荷大,常伴随缺氧微环境及多种生长因子激活,可抑制 miR-122 转录并激活 miR-25、miR-4429 表达,进而促进肿瘤进展^[21];肿瘤低分化提示肿瘤恶性程度高,分化程度低伴随 miRNA 表达谱发生重编程,抑癌性 miR-122 表达下调,促癌性 miR-25、miR-4429 表达上调,从而推动肿瘤的侵袭与转移^[22];有远处转移的 HCC 患者,在肿瘤细胞通过血液或淋巴系统播散的过程中,高表达的 miR-25、miR-4429 可能通过靶向调控上皮-间充质转化相关基因、促进基质降解及血管生成等机制,增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力,而低表达的 miR-122 则失去对转移相关靶基因的抑制作用^[23]。因此,上述临床病理特征通过影响肿瘤细胞的内在生物学行为及微环境,协同调控血清 miRNA 水平,使其成为反映 HCC 进展程度及恶性潜能的潜在生物学标志物。

此外,本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-122、miR-25、miR-4429 三者联合诊断 HCC 的 AUC 为 0.899,大于各指标单独诊断的 AUC,提示三者联合诊断的效能更优。分析其原因:miR-122、miR-25、miR-4429 分别参与肝癌细胞凋亡、增殖、转移及代谢调控等不同病理生理过程,单一指标仅能反映肿瘤发生、发展的某一环节,易受个体差异、肿瘤异质性和疾病阶段等因素影响,灵敏度或特异度有限。而血清 miR-122、miR-25、miR-4429 三者联合可发挥互补作用,当某一标志物在部分患者中表达不显著时,其他标志物能够提供额外信息,从而更全面地覆盖 HCC 相关的分子网络。与既往基于单一或 2 种 miRNA 诊断 HCC 的研究相比,本研究构建的三者联合模型诊断价值更具优势。例如,郭敏等^[24]报道 miR-122 联合 miR-363 诊断 HCC 的 AUC 为 0.884,而本研究 miR-122、miR-25、miR-4429 三者联合诊断 HCC 的 AUC 提升至 0.899,提示纳入 miR-25 及 miR-4429 能有效补充单一抑癌 miRNA 在诊断灵敏度与特异度上的不足。

在与现有肝癌标志物的间接比较方面:虽然本研究未直接纳入 AFP 或异常凝血酶原(PIVKA-II)作为对照,但可基于文献^[25]数据进行初步评估,AFP 诊断早期 HCC 的灵敏度为 60%~65%、特异度为 80%~85%、AUC 为 0.75~0.82,PIVKA-II 诊断 HCC 的 AUC 为 0.78~0.85,但对诊断小肝癌(≤ 2 cm)的灵敏度仍不理想。本研究构建的 miR-122、miR-25、miR-4429 三者联合诊断 HCC 的 AUC 为 0.899,显著大于上述研究报道的单一传统标志物水

平。这一间接比较提示,本研究 miR-122、miR-25、miR-4429 组合在诊断效能上可能不劣于甚至优于现有常用血清学标志物。当然,需要强调的是,间接比较受限于不同研究人群、检测方法及诊断金标准的差异,结论不可直接等同。因此,后续研究应在本研究基础上前瞻性纳入 AFP、PIVKA-II 等现有标志物,通过同一组样本计算各标志物及联合方案的灵敏度、特异度、净重分类改善指数(NRI)等指标,以客观评估本研究提出的 miRNA 组合相对于现有临床诊断体系的真实增量价值。

综上所述,血清 miR-25、miR-4429 水平升高是 HCC 发生的独立危险因素,而血清 miR-122 水平升高是其保护因素,且三者与肿瘤的 Child-Pugh 分级、CNLC 分期、肿瘤分化程度及远处转移有关,三者联合对 HCC 具有较高的诊断价值,优于单一指标检测,可作为 HCC 辅助诊断的潜在血清学标志物组合。但本研究是样本量有限的单中心研究,可能存在选择偏倚,结论外推性有待多中心、大样本研究验证;miRNA 检测方法尚未标准化,不同实验室间结果可能存在差异,限制了临床推广;虽然上述基于文献的间接比较提示本联合模型具有潜在优势,但本研究仍缺乏与 AFP、PIVKA-II 等现有肝癌标志物的直接比较,其真实临床价值(如是否可提高早期 HCC 的检出率、降低漏诊率)尚需通过设计严谨的对比研究加以验证。未来需开展多中心、大样本的前瞻性研究,统一检测标准,并纳入现有临床常用标志物作为平行对照,以进一步验证本研究结论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 陆一盟:完成研究的概念构思与设计,收集研究数据,负责数据分析与解读,撰写初稿;李军:收集研究数据,参与文章的审阅与修改;韩伟:参与文章的审阅与修改;郑海明:参与文章的审阅与修改。

参考文献

- [1] Nevola R, Ruocco R, Criscuolo L, et al. Predictors of early and late hepatocellular carcinoma recurrence[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(8):1243-1260.
- [2] Sánchez J, González S, Poyatos P, et al. Recompensation after TIPS reduces the incidence of hepatocellular carcinoma and increases survival in patients with cirrhosis[J]. Liver Int, 2024, 44(11):3072-3082.
- [3] 李梅霞,覃莉,邱占成,等.甲胎蛋白-肿瘤负荷评分对肝细胞癌切除术后预后影响的多中心回顾性队列研究[J].中国普外基础与临床杂志, 2025, 32(2):192-198.
- [4] 赵亮,艾尔哈提·胡赛音,布祖克拉·阿布都艾尼,等. miRNA-211 通过 BIN1 介导肝癌细胞 PD-L1 依赖的免疫逃逸研究[J]. 局解手术学杂志, 2023, 32(3):201-207.
- [5] 胡捷,许颖,黄傲,等. 血浆 miRNA 检测在极早期肝细胞癌鉴别诊断中的应用:一项多中心真实世界研究[J]. 中

国临床医学, 2025, 32(3): 350-354.

[6] 李蓉, 黄晓曦. miR-200b/200c/429 与肝癌转移关系的研究进展[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(9): 1430-1433.

[7] Fan X, Qiao W, Guo X, et al. METTL14-mediated miR-122-5p maturation stimulated tumor progression by targeting KAT2A in hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 17884.

[8] Feng X, Zou B, Nan T, et al. MiR-25 enhances autophagy and promotes sorafenib resistance of hepatocellular carcinoma via targeting FBXW7[J]. Int J Med Sci, 2022, 19(2): 257-266.

[9] 陈文举, 周勇, 徐佳佳, 等. 血清外泌体 miR-23b-3p 和 miR-4429 诊断 HCC 的价值[J]. 检验医学, 2023, 38(7): 624-628.

[10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中华肝病杂志, 2022, 30(4): 367-388.

[11] 朱威, 黄燕. 肝细胞癌早期筛查的血清生物学标志物研究进展[J]. 中华肝病杂志, 2021, 29(4): 308-312.

[12] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(4): 429-478.

[13] Al Ageeli E. Dual roles of microRNA-122 in hepatocellular carcinoma and breast cancer progression and metastasis: a comprehensive review[J]. Curr Issues Mol Biol, 2024, 46(11): 11975-11992.

[14] Fu X, Tang Y, Wu W, et al. Exosomal microRNA-25 released from cancer cells targets SIK1 to promote hepatocellular carcinoma tumorigenesis[J]. Dig Liver Dis, 2022, 54(7): 954-963.

[15] 谢惠君. miR-4429 和 miR-4487 对肝细胞癌迁移的影响和初步探讨其分子机制[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.

[16] 袁冲, 赵征, 廖子君, 等. 血清 miR-122 和 miR-570 联合检测对原发性肝癌的临床诊断价值[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(2): 267-270.

[17] 李振伟, 赵宏伟, 杜森. 多层螺旋 CT 联合 miR-527、miR-25 检测对早期原发性肝癌诊断的临床价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2024, 22(2): 105-107.

[18] 王萌洁, 吴安思, 臧乐乐. 原发性肝癌患者超声特征及联合 miR-196b、miR-25、visfatin、TSP-1 诊断价值的研究[J]. 中国医学工程, 2026, 34(2): 39-44.

[19] 佟巍, 黄维莉. miR-4429 和基质金属蛋白酶 8 在胃癌患者血清中的表达[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2023, 24(1): 48-52.

[20] 王路, 王魁, 银花, 等. 血清外泌体 miR-125b、miR-21 及 miR-122 对肝细胞癌诊断价值[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(3): 183-189.

[21] Karunakara S H, Moorthy M, Ramaswamy G, et al. Identification of potential oncogenic miRNA clusters with a special focus on miR-106b/25 cluster-regulated networks and their clinical utility in hepatocellular carcinoma[J]. Discov Oncol, 2025, 16(1): 2047.

[22] Yuan L T, Lee W J, Yang Y C, et al. Histone methyltransferase G9a-promoted progression of hepatocellular carcinoma is targeted by liver-specific hsa-miR-122[J]. Cancers, 2021, 13(10): 2376.

[23] Fang Y, Yan D, Wang L, et al. Circulating microRNAs (miR-16, miR-22, miR-122) expression and early diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(7): e24541.

[24] 郭敏, 孟莉, 郭泽峰. 血清 miR-363 与 miR-122 联合检测在肝癌诊断及病情评估中的应用价值[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(7): 901-903.

[25] Perne M G, Sitar-Tăut A V, Alexescu T G, et al. Diagnostic performance of extrahepatic protein induced by vitamin K absence in the hepatocellular carcinoma; a systematic review and Meta-analysis[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(5): 816.

(收稿日期: 2026-04-30 修回日期: 2026-07-10)
(编辑: 陈秋莲 廖薇薇)

(上接第 2199 页)

[25] Xue Y, Hu Y, Yu S, et al. The lncRNA GAS5 upregulates ANXA2 to mediate the macrophage inflammatory response during atherosclerosis development[J]. Heliyon, 2024, 10(2): e24103.

[26] 郭中州, 张亚南, 刘季晨, 等. PSRC1 与 ANXA2 相互作用减缓动脉粥样硬化进展的作用机制[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(5): 440-447.

[27] 赵全, 钱时德, 胡子奇, 等. 血清 PAI-1、ANXA2 水平与短暂性脑缺血发作患者颈动脉斑块稳定性的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2025, 46(5): 543-547.

[28] 许皓莉. 血浆 sLRP-1 水平对急性冠状动脉综合征患者预后的预测价值研究[J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31(1): 57-59.

[29] 田雅楠, 宋海玖, 秦巍, 等. 稳定型心绞痛患者血浆可溶性低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 水平的变化对远期预后的预测价值[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(4): 330-336.

[30] Xu M, Wang J, Zhang X, et al. Polysaccharide from Schisandra chinensis acts via LRP-1 to reverse microglia activation through suppression of the NF- κ B and MAPK signaling[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 256: 112798.

[31] 王晓英, 刘盼, 韩丹. 急性冠脉综合征患者血浆 Neu5Ac、sLRP-1 表达变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(8): 934-939.

(收稿日期: 2025-12-10 修回日期: 2026-06-24)
(编辑: 陈秋莲 廖薇薇)