

外周血 miR-409-3p、miR-6861-5p 与肝细胞肝癌 患者 TACE 治疗预后的关系

黄 通, 胡 洁, 袁海汀, 李佳慧, 林武华
(武警四川省总队医院肿瘤科, 四川 乐山 614000)

[摘要] 目的 探究外周血 miR-409-3p、miR-6861-5p 与经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)后肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者预后的关系。方法 选取武警四川省总队医院 2019 年 1 月—2022 年 4 月收治 HCC 患者 200 例作为 HCC 组, 采用 TACE 治疗, 对照组由同期招募的 200 名健康志愿者组成。比较两组外周血 miR-409-3p、miR-6861-5p 表达水平及 HCC 组不同特征患者外周血 miR-409-3p、miR-6861-5p 表达水平, 随访 3 年, 统计 HCC 患者 TACE 治疗预后, 比较不同预后、疗效患者外周血 miR-409-3p、miR-6861-5p 表达及变化值, 采用 COX 回归方式, 分析其预后影响因素, 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析 HCC 患者 miR-409-3p、miR-6861-5p 预测 TACE 治疗预后的效能, Kaplan-Meier 生存曲线分析 miR-409-3p、miR-6861-5p 与 HCC 患者 TACE 治疗预后的关系。结果 HCC 组外周血 miR-409-3p 表达水平低于对照组, miR-6861-5p 表达水平高于对照组($P < 0.05$); 200 例患者随访 3 年, 随访期间, 失访 9 例, 其余患者中 101 例(52.88%)因 HCC 死亡。多因素 COX 回归分析结果显示, 肿瘤数目、门静脉癌栓、首次 TACE 疗效、后续接受系统治疗及外周血 miR-409-3p、miR-6861-5p 表达均为 HCC 患者预后独立影响因素($P < 0.05$), 且校正了肿瘤数目、门静脉癌栓、首次 TACE 疗效、后续接受系统治疗后, Δ miR-409-3p、 Δ miR-6861-5p 表达仍与 HCC 患者预后独立相关($P < 0.05$); ROC 曲线显示, Δ miR-409-3p、 Δ miR-6861-5p 单独预测 TACE 治疗预后的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.766、0.750, 二者联合预测 HCC 患者 TACE 治疗预后的曲线下面积为 0.863, 明显大于各指标单独预测($P < 0.05$)。结论 外周血 miR-409-3p 和 miR-6861-5p 是 HCC 重要的潜在调控分子, 其治疗前后的动态变化(Δ 值)与 TACE 疗效及患者生存密切相关, 基于二者 Δ 值构建的预测模型有望用于 TACE 高危患者筛选及疗效动态评估。

[关键词] 肝细胞肝癌; miR-409-3p; miR-6861-5p; 经导管肝动脉化疗栓塞; 预后

[中图分类号] R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2026)07-0089-08

The Relationship between Peripheral Blood MiR-409-3p, MiR-6861-5p and the Prognosis of TACE in Patients with Hepatocellular Carcinoma

HUANG Tong, HU Jie, YUAN Haiting, LI Jiahui, LIN Wuhua
(Department of Oncology, Sichuan Provincial Armed Police Corps Hospital, Leshan Sichuan
614000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between peripheral blood miR-409-3p, miR-6861-5p and the prognosis of patients with Hepatocellular carcinoma (HCC) after Transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods** Two hundred HCC patients admitted to the Sichuan Provincial Armed Police Corps Hospital from January 2019 to April 2022 were selected as the HCC group and treated with TACE.

[收稿日期] 2025-11-24

[基金项目] 四川省卫生健康科研课题(21PJ604)

[作者简介] 黄通(1988~), 男, 四川犍为人, 医学学士, 主治医师, 主要从事肝癌研究工作。

[通信作者] 林武华, E-mail: 865635081@qq.com

Another 200 healthy subjects were selected in the same period as the control group. The expression levels of miR-409-3p and miR-6861-5p in peripheral blood were compared between the two groups and among HCC patients with different clinical characteristics. The expression levels of peripheral blood miR-409-3p and miR-6861-5p were compared between the two groups and patients were followed for 3 years to assess TACE treatment outcomes. Expression levels and changes of peripheral blood miR-409-3p and miR-6861-5p were compared among patients with different prognoses and treatment responses. COX regression was used to analyze the prognostic factors. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to analyze the efficacy of miR-409-3p and miR-6861-5p in predicting the prognosis of TACE treatment in HCC patients. Kaplan-Meier survival curves were used to analyze the relationship between miR-409-3p, miR-6861-5p and the prognosis of TACE in HCC patients.

Results Compared with the control group, the expression level of miR-409-3p in peripheral blood in the HCC group was lower, while the expression level of miR-6861-5p was higher ($P < 0.05$). Of the 200 patients followed for 3 years, 9 patients were lost to follow up. Among the remaining patients, 101 (52.88%) died from HCC. The results of multivariate COX regression analysis showed that the number of tumors, portal vein tumor thrombus, initial TACE response, subsequent systemic treatment, and the expression levels of miR-409-3p and miR-6861-5p in peripheral blood were independent prognostic factors for HCC patients ($P < 0.05$). After adjusting for the number of tumors, portal vein tumor thrombus, initial TACE response, and subsequent systemic treatment, the expression of Δ miR-409-3p and Δ miR-6861-5p was still independently associated with the prognosis of HCC patients ($P < 0.05$). ROC curve showed that the Area under the curve (AUC) of Δ miR-409-3p and Δ miR-6861-5p alone in predicting the prognosis of TACE was 0.766 and 0.750, respectively. The area under the curve of the combined prediction of the two markers yielded an AUC of 0.863, which was significantly larger than that of either index alone ($P < 0.05$). **Conclusion** Peripheral blood miR-409-3p and miR-6861-5p are important potential regulatory molecules for HCC, and their dynamic changes (Δ values) before and after treatment are closely related to TACE efficacy and patient survival. The prediction model based on the Δ values of the two is expected to be used for screening high-risk patients with TACE and dynamic evaluation of efficacy.

[**Key words**] Hepatocellular carcinoma; miR-409-3p; miR-6861-5p; Transcatheter arterial chemoembolization; Prognosis

作为最常见的恶性肿瘤之一,肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)对全球人类健康构成重大挑战,其发病与死亡负担持续处于高位^[1-2]。对于不可手术切除的中期 HCC 患者,经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是目前被广泛采用的标准姑息性治疗方案之一^[3]。TACE 的治疗机制兼具局部化疗与动脉栓塞的双重作用,能够有效诱导肿瘤坏死、延缓疾病进展^[4]。然而,临床实践表明,不同患者对 TACE 治疗的反应存在显著差异,部分患者难以从中获益,预后不甚理想^[5]。因此,寻找能够早期、准确预测 TACE 治疗疗效和预后的生物标志物,对于制定个体化治疗策略、改善患者生存结局具有重要的临床意义。近年来,微小 RNA(miRNA)属于内源性非编码 RNA,其长度较短,不编码蛋白质,因其在血浆、血清等体液中高度稳定存在,已成为肿瘤诊断、治疗及预后评估领域的研究热点。miRNA 参与调控基因转录后表达,在肿瘤生物学行为及耐药过程中发挥着核心的调控作用^[6-7]。其中,miR-409-3p 与 miR-6861-5p 已被报道在多种恶性肿瘤中通常呈现

异常表达模式,可能通过发挥癌基因或抑癌基因的功能,调控肿瘤细胞的增殖、凋亡和侵袭能力,但目前关于二者与 HCC 尤其是 TACE 治疗预后相关性的研究尚显不足。在此背景下^[8-9],本研究尝试探讨外周血中 miR-409-3p 和 miR-6861-5p 的表达水平与 HCC 患者接受 TACE 治疗后预后的关系,以期预测患者生存状况提供新的分子标志物和理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2019 年 1 月至 2022 年 4 月武警四川省总队医院收治的符合初诊 HCC 且计划行 TACE 治疗的患者 200 例作为 HCC 组,纳入标准:(1)所有经病理确诊的病例均符合《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》^[10];(2)Child-Pugh 分级为 A 级或 B 级;(3)巴塞罗那肝癌临床(barcelona clinic liver cancer, BCLC)分期为 B 期;(4)年龄>18 岁,首次确诊并治疗;(5)自愿签署 TACE 治疗及研究

同意书。排除标准：(1)存在严重肾功能衰竭者；(2)合并心血管系统不全者；(3)罹患其他恶性肿瘤者；(4)存在认知或精神障碍者；(5)伴有活动性感染者；(6)妊娠期或哺乳期女性。另招募同期 200 名健康志愿者作为对照组。本研究经武警四川省总队医院伦理委员会审核批准(20190043)。

1.2 研究方法

1.2.1 检测方法 HCC 组入院当天(治疗前)、TACE 治疗后(治疗后)及健康体检者入院当天采集 5 mL 空腹静脉血，4℃ 下高速离心处理，转速 3000 r/min、半径 15 cm，离心 15 min 取血清，储存于 -70℃ 环境下备用；采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测 miR-409-3p、miR-6861-5p 表达，采用 TRIzol 法提取血清总 RNA，反转录合成 cDNA，进行 RT-qPCR。miR-409-3p、miR-6861-5p 及 U6(内参)引物序列(上海生工生物工程股份有限公司)见表 1。RT-qPCR 总体体系为 15 μL，cDNA 5 μL，正、反向引物各 3 μL。反应条件：预变性 95℃ 15 min，循环 1 次；变性 94℃ 15 s，退火 55℃ 30 s，延伸 70℃ 30 s，共 40 个循环。反应结束后，通过 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算目的基因(miR-409-3p、miR-6861-5p)的相对表达量。

1.2.2 TACE 治疗 200 例 HCC 患者均接受 TACE 治疗，具体操作如下：患者取平卧位，于数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)引导下，经右侧股动脉行 Seldinger 法穿刺，透视下置入短导丝，并沿导丝导入 4F 导管鞘(日本 Terumo 公司)。在超滑导丝引导下，将 4F 肝管(美国 Cook 公司)送至主动脉弓塑形，随后将导管头端分别置于腹腔干、肠系膜上动脉及肾动脉开口处行血管造影，以全面评估肿瘤的关键特征。随后经 4F 肝管同轴送入微导丝，引入 3F 微导管(日本 Terumo 公司)超选至肿瘤责任供血动脉，并再次造影确认。经微导管缓慢灌注雷替曲塞 2 mg(扬子江药业集团有限公司，国药准字 H20213097)；随后将罂粟乙碘油注射液 10 mL(江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字 H20163348)、盐酸表柔比星 10 mg(山东新时代药业有限公司，国药准字 H20123260)及盐酸利多卡因注射液 5 mL(山东圣

鲁制药有限公司，国药准字 H37023428)充分混合，在透视下以脉冲方式注入肿瘤供血动脉。最后选取合适规格的明胶海绵颗粒栓塞剂加强栓塞，直至完全阻断肿瘤供血动脉。

1.2.3 随访 对所有 HCC 患者随访 3 年，第 1 年通过门诊随访，之后通过电话或门诊随访，随访终点为患者死亡或截至 2025 年 5 月 31 日。

1.2.4 疗效评价 根据改良的实体瘤疗效评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)^[11]，由两位高年资影像科医师独立评估患者首次 TACE 治疗后 3 个月的增强 CT/MRI 影像。将疗效分为：完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展。将完全缓解与部分缓解归类为客观缓解，疾病稳定与疾病进展归类为疾病稳定/进展。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 27.0 进行统计分析，计数资料用例数或百分率 [$n(\%)$] 表示，采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，以独立样本 t 检验。采用 COX 回归模型分析外周血 miR-409-3p、miR-6861-5p 与 HCC 患者 TACE 治疗预后的关系，绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 HCC 患者 miR-409-3p、miR-6861-5p 预测 TACE 治疗预后的效能。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组患者的性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)，基线资料均衡可比，见表 2。

2.2 两组外周血 miR-409-3p、miR-6861-5p 表达水平比较

HCC 组外周血 miR-409-3p 表达水平低于对照组，miR-6861-5p 则高于对照组($P < 0.05$)，见表 3。

2.3 不同预后患者临床特征比较

200 例患者随访 3 年，随访期间，失访 9 例，其余患者中 101 例(52.88%)因 HCC 死亡。死亡

表 1 引物序列
Tab. 1 Primer sequences

引物名	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
miR-409-3p	CGGAATGTTGCTCGGTGA	AGTGCAGGGTCCGAGGTAT
miR-6861-5p	ACACTCCAGCTGGGACTGGTAGGTGGGC	GTGCAGGGTCCGAGGT
U6	CTGGCATCCGCTGGAGA	TTCGGTTGTTCGATATTCGGT

患者肿瘤长径>5 cm、甲胎蛋白>400 ng/mL、肿瘤多发、有门静脉癌栓、首次 TACE 疗效疾病稳定/进、后续未接受系统治疗比例均高于生存患者 ($P < 0.05$), 其他指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 2 两组基线资料比较 [$n(\%) / (\bar{x} \pm s)$]

Tab. 2 Comparison of baseline data between the two groups [$n(\%) / (\bar{x} \pm s)$]

组别	<i>n</i>	性别(<i>n</i>)		年龄(岁)
		男	女	
HCC组	200	148(74.00)	52(26.00)	60.43 ± 6.24
对照组	200	145(72.50)	55(27.50)	59.41 ± 6.23
<i>t/χ²</i>		0.115		1.636
<i>P</i>		0.735		0.103

2.4 HCC 组不同预后患者外周血 miR-409-3p、miR-6861-5p 表达水平比较

死亡患者治疗前后 miR-409-3p 表达水平低

表 3 两组外周血 miR-409-3p、miR-6861-5p 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of miR-409-3p and miR-6861-5p expression levels in peripheral blood between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-409-3p	miR-6861-5p
HCC组	200	0.69 ± 0.10	1.92 ± 0.30
对照组	200	1.00 ± 0.06	1.00 ± 0.05
<i>t</i>		37.593	42.779
<i>P</i>		<0.001*	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

表 4 不同预后患者临床特征比较 [$n(\%)$]

Tab. 4 Comparison of clinical Characteristics among patients with different prognoses [$n(\%)$]

病理特征	<i>n</i>	死亡(<i>n</i> =101)	存活(<i>n</i> =90)	χ^2	<i>P</i>
性别				0.522	0.470
男	144	74(73.27)	70(77.78)		
女	47	27(26.73)	20(22.22)		
年龄(岁)				1.913	0.167
≤55	75	35(34.65)	40(44.44)		
>55	116	66(65.35)	50(55.56)		
乙肝表面抗原				0.160	0.690
阳性	130	70(69.31)	60(44.44)		
阴性	61	31(30.69)	30(55.56)		
肝硬化				0.110	0.740
有	88	50(49.50)	38(42.22)		
无	103	51(50.50)	52(57.78)		
肿瘤数目				13.958	<0.001*
单发	120	51(50.50)	69(76.67)		
多发	71	50(49.50)	21(23.33)		
肿瘤长径(cm)				8.317	0.004*
3~5	81	33(32.67)	48(53.33)		
>5	110	68(67.33)	42(46.67)		
甲胎蛋白(ng/mL)				8.044	0.005*
≤400	120	54(53.47)	66(73.33)		
>400	71	47(46.53)	24(26.67)		
Child-Pugh分级				1.030	0.310
A级	151	77(76.24)	74(82.22)		
B级	40	24(23.76)	16(26.67)		
门静脉癌栓				8.609	0.003*
有	56	40(39.60)	16(82.22)		
无	135	61(60.40)	74(17.78)		
首次TACE疗效				13.065	<0.001*
疾病稳定/进展	51	38(37.62)	13(14.44)		
客观缓解	140	63(62.38)	77(85.56)		
后续接受系统治疗				4.229	0.040*
是	160	81(80.20)	89(87.78)		
否	31	20(19.80)	11(12.22)		

* $P < 0.05$ 。

于生存患者, miR-6861-5p 表达高于生存患者, 且 Δ miR-409-3p、 Δ miR-6861-5p 小于生存患者 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.5 不同首次 TACE 疗效患者外周血 miR-409-3p、miR-6861-5p 表达及变化值比较

191 例患者首次 TACE 客观缓解 75 例(39.27%), 疾病稳定/进展 116 例。疾病稳定/进展患者治疗前后 miR-409-3p 表达水平低于客观缓解患者, miR-6861-5p 表达高于客观缓解患者, 且 Δ miR-409-3p、 Δ miR-6861-5p 小于客观缓解患者 ($P < 0.05$), 见表 6。

2.6 HCC 患者预后影响因素分析

以 HCC 患者治疗预后为因变量(生存=0, 死亡=1), 进行多因素 COX 回归分析, 结果显示, 肿瘤数目、门静脉癌栓、首次 TACE 疗效、后续接受系统治疗及外周血 miR-409-3p、miR-6861-5p 表达均为 HCC 患者预后独立影响因素 ($P < 0.05$), 且校正了肿瘤数目、门静脉癌栓、首次 TACE 疗效、后续接受系统治疗后, Δ miR-409-3p、 Δ miR-6861-5p 表达仍与 HCC 患者预后独立相关 ($P < 0.05$), 见表 7。

2.7 Δ miR-409-3p、 Δ miR-6861-5p 对 HCC 患者 TACE 治疗预后的预测价值

以 HCC 患者死亡为阳性终点, 绘制 ROC 曲

线显示, Δ miR-409-3p、 Δ miR-6861-5p 单独预测 HCC 患者 TACE 治疗预后的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分别为 0.766、0.750, 构建二者联合预测模型, 公式 $h(t) = 0.997 - 0.162 \times \Delta$ miR-409-3p + $0.170 \times \Delta$ miR-6861-5p, 预测 HCC 患者 TACE 治疗预后的 AUC 为 0.863, 明显大于各指标单独预测 ($Z = 2.085$ 、 2.449 , $P < 0.05$), 见表 8、图 1。

3 讨论

外周血 miRNA 主要以外泌体形式存在, 通过包裹于磷脂膜中递送。其通过干扰基因转录与翻译调控靶基因表达, 进而参与 HCC 的发生发展^[12-13]。此外, 越来越多的证据表明, 循环 miRNA 的表达水平可能与 TACE 治疗后肿瘤缺氧微环境改变、血管生成以及化疗耐药等过程存在关联, 从而影响患者的治疗反应和长期生存^[13-14]。尽管已有部分 miRNA 被报道与 HCC 相关, 如 miR-409-3p 被认为具有抑癌作用^[15], miR-6861-5p 则可促进肝癌细胞增殖、迁移^[16], 但其在预测 TACE 治疗预后方面的价值尚待系统阐明。积极探索其与 TACE 治疗预后的关系, 不仅有助于在治疗前识别潜在获益人群, 也可为逆转 TACE 治疗预后提供新的分子靶点。

表 5 HCC 组不同预后患者外周血 miR-409-3p、miR-6861-5p 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of expression levels of miR-409-3p and miR-6861-5p in peripheral blood among HCC patients with different prognoses ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-409-3p			miR-6861-5p		
		治疗前	治疗后	Δ 值	治疗前	治疗后	Δ 值
死亡	101	0.65 $\pm$ 0.07	0.82 $\pm$ 0.09	0.17 $\pm$ 0.05	2.05 $\pm$ 0.30	1.52 $\pm$ 0.44	0.53 $\pm$ 0.15
生存	90	0.73 $\pm$ 0.09	0.97 $\pm$ 0.15	0.24 $\pm$ 0.07	1.77 $\pm$ 0.25	1.12 $\pm$ 0.32	0.65 $\pm$ 0.20
t		6.895	8.483	8.015	6.462	7.109	5.509
P		<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

表 6 不同首次 TACE 疗效患者外周血 miR-409-3p、miR-6861-5p 表达及变化值比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 6 Comparison of expression levels and change values of miR-409-3p and miR-6861-5p in peripheral blood of among patients with different initial TACE responses ($\bar{x} \pm s$)

疗效	n	miR-409-3p			miR-6861-5p		
		治疗前	治疗后	Δ 值	治疗前	治疗后	Δ 值
客观缓解	75	0.75 $\pm$ 0.08	0.98 $\pm$ 0.10	0.23 $\pm$ 0.07	1.78 $\pm$ 0.26	1.02 $\pm$ 0.30	0.76 $\pm$ 0.25
疾病稳定/进展	116	0.66 $\pm$ 0.07	0.83 $\pm$ 0.08	0.17 $\pm$ 0.05	2.02 $\pm$ 0.28	1.53 $\pm$ 0.32	0.40 $\pm$ 0.13
t		7.188	9.929	5.902	5.352	9.905	10.764
P		<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

表 7 HCC 患者预后影响因素分析
Tab. 7 Analysis of prognostic factors in HCC patients

变量	单因素			多因素(模型1)			多因素(模型2)		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
性别(男 vs 女)	1.037	0.948 ~ 1.135	0.425	-	-	-	-	-	-
年龄(>55岁 vs ≤55岁)	1.182	0.891 ~ 1.568	0.247	-	-	-	-	-	-
乙肝表面抗原(阳性 vs 阴性)	1.208	0.973 ~ 1.499)	0.087	-	-	-	-	-	-
肝硬化(有 vs 无)	1.165	0.940 ~ 1.444	0.163	-	-	-	-	-	-
肿瘤数目(多发 vs 单发)	2.350	1.680 ~ 3.286	<0.001*	2.012	1.433 ~ 2.824	<0.001*	-	-	-
肿瘤长径(>5 cm vs ≤5 cm)	2.024	1.447 ~ 2.831	<0.001*	1.332	0.920 ~ 1.929	0.127	-	-	-
甲胎蛋白 (>400 ng/mL vs ≤400 ng/mL)	2.276	1.640 ~ 3.157	<0.001*	1.315	0.918 ~ 1.885	0.137	-	-	-
Child-Pugh分级(B级 vs A级)	1.308	0.941 ~ 1.820	0.111	-	-	-	-	-	-
门静脉癌栓(有 vs 无)	3.150	2.237 ~ 4.436	<0.001*	2.545	1.756 ~ 3.687	<0.001*	-	-	-
首次TACE疗效 (疾病稳定/进展 vs 客观缓解)	2.869	2.017 ~ 4.080	<0.001*	2.243	1.543 ~ 3.262	<0.001*	-	-	-
后续接受系统治疗(是 vs 否)	0.518	0.378 ~ 0.709	<0.001*	0.607	0.439 ~ 0.840	0.003*	-	-	-
ΔmiR-409-3p	0.718	0.648 ~ 0.796	<0.001*	0.822	0.730 ~ 0.925	0.001*	0.850	0.755 ~ 0.958	0.008*
ΔmiR-6861-5p	1.383	1.269 ~ 1.507	<0.001*	1.218	1.107 ~ 1.341	<0.001*	1.185	1.075 ~ 1.306	<0.001*

* $P < 0.05$; 多因素模型2在模型1基础上校正了其他混杂因素。

表 8 ΔmiR-409-3p、ΔmiR-6861-5p 对 HCC 患者 TACE 治疗预后的预测价值
Tab. 8 Predictive value of ΔmiR-409-3p and ΔmiR-6861-5p for the prognosis of HCC patients treated with TACE

指标	AUC	截断值	95%CI	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)	P
ΔmiR-409-3p	0.766	0.20	0.699 ~ 0.824	0.403	65.33	75.00	<0.001*
ΔmiR-6861-5p	0.750	0.58	0.683 ~ 0.810	0.396	70.67	68.97	<0.001*
联合预测	0.863		0.806 ~ 0.909	0.595	70.67	88.79	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

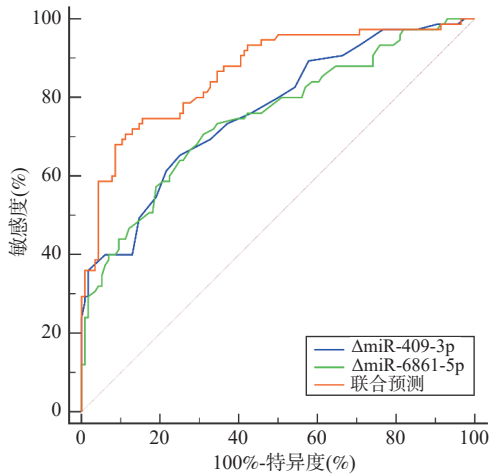


图 1 外周血 miR-409-3p、miR-6861-5p 单独及联合预测 HCC 患者 TACE 治疗预后的 ROC 曲线
Fig.1 ROC Curves for the individual and combined prediction of TACE prognosis in HCC patients using peripheral blood miR-409-3p and miR-6861-5

首先, 本研究发现 HCC 患者外周血中 miR-409-3p、miR-6861-5p 的表达水平显著区别于健康人群, 提示这两种 miRNA 可能参与了 HCC 的发生与发展过程。且 miR-409-3p 与 miR-6861-5p 的表达水平与 HCC 的多个关键恶性临床病理特征同步变化。miR-409-3p 在肿瘤更大、甲胎蛋白更高、多发及存在门静脉癌栓的患者中表达更低, 而 miR-6861-5p 则呈现相反趋势。这与既往研究中 miR-409-3p 作为潜在抑癌基因、miR-6861-5p 作为促癌基因的报道相符^[17-18]。这一关联性提示, 这两种 miRNA 的表达失调并非偶然, 而是与 HCC 的侵袭性表型密切相关。其机制可能在于它们共同调控了一个涉及细胞增殖、凋亡抵抗、侵袭和血管生成等过程的网络。例如, 已有研究表明, miR-409-3p 可通过靶向血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路,

抑制肿瘤血管生成^[19]; 而 miR-6861-5p 则可能通过调节基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs) 的表达来促进细胞外基质降解和肿瘤转移^[20]。本研究观察到它们在具有高转移、高复发风险特征的患者中差异表达, 为这些推测提供了临床证据。

此外, 本研究还发现, Δ miR-409-3p、 Δ miR-6861-5p 也可能参与介导 TACE 治疗抵抗。TACE 术后肿瘤微环境发生显著变化, 包括缺氧和营养不良等应激状态^[21]。miRNA 可通过调节缺氧诱导因子及其下游血管生成相关因子的表达, 影响肿瘤血管新生与化疗药物敏感性, 从而导致疗效差异^[22]。王潇等^[19] 提出 miR-409-3p 可促进 VEGF 信号通路激活及血管内皮细胞因子过度表达, 贾会文等^[23] 也发现原发性肝癌患者中 miR-409-3p 低表达与介入治疗效果较差相关, 进一步支持该机制的可能性。尽管 miR-6861-5p 相关研究较少, 其显著表达差异提示它可能是一个尚未被充分认识的功能分子。此外, 上皮-间质转化过程的调控可能是其作用机制之一。已有研究表明, miR-409-3p 可通过调控 ZEB 等上皮-间质转化关键转录因子影响肿瘤细胞的侵袭和转移能力^[24]。尽管 miR-6861-5p 在上皮-间质转化中的功能尚未见文献报道, 但本研究本次发现其表达水平与 HCC 患者 TACE 治疗预后显著相关, 提示其可能通过新机制参与肿瘤进展。近年研究发现, 肿瘤免疫微环境调控也被认为是 miRNA 影响预后的另一重要机制^[25]。异常表达的 miRNA 可能通过调节肿瘤相关巨噬细胞极化和 T 细胞功能影响免疫应答^[26], 进而干扰 TACE 疗效。然而, 本研究未分析 miR-409-3p 和 miR-6861-5p 在免疫调控中的具体作用, 上述机制仍主要基于文献类比与理论推测, 需后续实验验证。

本研究最具临床价值的发现在于, Δ miR-409-3p 与 Δ miR-6861-5p 是 HCC 患者 TACE 治疗预后的强有力独立预测因子。多因素 Cox 回归分析在调整了肿瘤数目、门静脉癌栓、TACE 初始疗效等传统强预后因素后, 二者 Δ 值仍保持显著。这超越了其作为静态生物标志物的意义, 其动态变化(Δ 值)可能量化了 TACE 治疗所触发的肿瘤微环境改变及宿主系统性反应。TACE 通过栓塞肿瘤供血动脉诱发局部缺血缺氧, 这一剧烈的微环境变化会引发一系列应激反应, 包括大量释放外泌体及其中包裹的 miRNA。由此推测, 疗效良好的患者, 其肿瘤细胞在缺血打击下发生有效

凋亡, 可能释放出特定的 miRNA 谱(如 miR-409-3p 上调、miR-6861-5p 下调), 反映治疗成功诱导了抑癌程序或削弱了促癌信号。反之, 疗效不佳的患者, 其残存的、具有耐药性的肿瘤细胞可能持续分泌促生存、促血管生成的 miRNA(如 miR-6861-5p 高表达), 并通过外泌体进入循环。因此, Δ miR-409-3p(治疗后的上升幅度)和 Δ miR-6861-5p(治疗后的下降幅度)或许可以分别视为治疗响应性和耐药性/持续活性的循环“液态活检”指标。

二者联合预测模型使得 AUC 值提升至 0.863, 预测效能良好。可能源于其从互补角度阐述了 TACE 后的肿瘤状态。miR-409-3p 可通过调节上皮-间质转化过程影响肿瘤的侵袭和转移, 而 Δ miR-409-3p 可能更侧重于反映治疗诱导的肿瘤抑制效应。miR-6861-5p 参与肿瘤血管内皮生成, 并可协助肿瘤细胞通过分泌细胞因子激活纤溶酶原, 从而增强迁移能力^[17], Δ miR-6861-5p 可能更关联于残余肿瘤的侵袭与存活潜能。这种协同作用在生物学上是合理的: 一个成功的治疗需要同时激发保护性反应并抑制致病性通路。笔者的结果提示, 同时监测这两种功能上可能拮抗的 miRNA 的动态变化, 比单一指标更能全面评估治疗的净效应和患者的最终预后。

本研究也存在一定局限性。首先, 为单中心研究, 样本量有待扩大以进一步验证模型的稳定性; 其次, 本研究主要关注了循环 miRNA 的水平, 未来需结合肿瘤组织样本, 验证其表达一致性并深入探索其在 TACE 后缺氧微环境中的具体调控机制, 例如通过细胞实验验证其在缺氧条件下的表达变化及对肝癌细胞化疗耐药性的影响; 最后, Δ 值的计算依赖于两个时间点, 未来可增加多个时间点的动态监测, 以描绘更精确的 miRNA 轨迹, 从而更早期地预测治疗反应。

综上所述, 外周血 miR-409-3p 和 miR-6861-5p 是 HCC 重要的潜在调控分子, 其治疗前后的动态变化(Δ 值)与 TACE 疗效及患者生存密切相关。联合检测二者 Δ 值构建的预测模型具有较高的临床转化潜力, 有望用于 TACE 治疗前高危患者的筛选及治疗后疗效的早期评估和动态监测, 为实现 HCC 个体化治疗管理提供新的循证依据。

[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] Chan Y T, Zhang C, Wu J, et al. Biomarkers for diagnosis and therapeutic options in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 189.
- [3] 雷磊, 李俊杰, 王倩梅, 等. 基于 Faster-RCNN 的肝细胞癌与肝内胆管细胞癌多模态 MR 影像智能肿瘤识别与分类诊断模型构建 [J]. *临床误诊误治*, 2022, 35(1): 38–42.
- [4] Chen Y, Zhang J, Hu W, et al. Envafolelimab plus lenvatinib and transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: A prospective, single-arm, phase II study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 280.
- [5] 孙伟, 李肖. 血浆热休克蛋白 90 α 预测肝细胞肝癌介入治疗预后的临床价值 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(2): 118–126.
- [6] Liu L, Gu M, Ma J, et al. CircGPR137B/miR-4739/FTO feedback loop suppresses tumorigenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 149.
- [7] Yin S, Jin W, Qiu Y, et al. Solamargine induces hepatocellular carcinoma cell apoptosis and autophagy via inhibiting LIF/miR-192-5p/CYR61/Akt signaling pathways and eliciting immunostimulatory tumor microenvironment[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 32.
- [8] Yang S, Zou C, Li Y, et al. Knockdown circTRIM28 enhances tamoxifen sensitivity via the miR-409-3p/HMGA2 axis in breast cancer[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022, 20(1): 146.
- [9] Abe S, Matsuzaki J, Sudo K, et al. A novel combination of serum microRNAs for the detection of early gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(4): 835–843.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(2): 121–138.
- [11] Yu H, Bai Y, Xie X, et al. RECIST 1.1 versus mRECIST for assessment of tumour response to molecular targeted therapies and disease outcomes in patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(6): e052294.
- [12] Khare S, Khare T, Ramanathan R, et al. Hepatocellular carcinoma: The role of microRNAs[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(5): 645.
- [13] Zhao Y, Yu H, Li J, et al. A glucose-enriched lung pre-metastatic niche triggered by matrix stiffness-tuned exosomal miRNAs in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 1736.
- [14] Zong S, Huang G, Pan B, et al. A hypoxia-related miRNA-mRNA signature for predicting the response and prognosis of transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2024, 11: 525–542.
- [15] Xia Q, Liu G, Lin W, et al. microRNA-2117 negatively regulates liver cancer stem cells expansion and chemoresistance via targeting SOX2[J]. *Mol Carcinog*, 2025, 64(1): 33–43.
- [16] Li L, Ai R, Yuan X, et al. LINC00886 facilitates hepatocellular carcinoma tumorigenesis by sequestering microRNA-409-3p and microRNA-214-5p[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2023, 10: 863–881.
- [17] 孟春阳, 孟玉丽, 张红旭. 原发性肝癌患者血清 miR-6861-5p 表达与其临床病理特征、生存时间的相关性研究 [J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(9): 1418–1420.
- [18] Feng J, Li K, Liu G, et al. Precision hyperthermia-induced miRNA-409-3p upregulation inhibits migration, invasion, and EMT of gastric cancer cells by targeting KLF17[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 549: 113–119.
- [19] 王潇, 卢丹, 杨军, 等. 川楝素调控 miR-409-3p 对前列腺癌细胞增殖、迁移、侵袭及 VEGF/VEGFR2 通路的影响 [J]. *中国性科学*, 2024, 33(8): 23–28.
- [20] 王智颖, 王佳智. 基于 Caspase3 通路探究敲低 miR-6861-5p 对乳腺癌细胞凋亡和侵袭的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(13): 2453–2457.
- [21] 应廷嵩, 范志祥, 徐浩, 等. 术前红细胞分布宽度与肝细胞癌患者 TACE 治疗预后的相关性分析 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2024, 30(3): 166–170.
- [22] Chen Y, Wang J, Heng Y, et al. MIR155HG promotes metastasis and cisplatin resistance of cervical cancer cells by regulating the miR-409-3p and ZEB1 axis[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 20541.
- [23] 贾会文, 刘赞, 徐赞, 等. 原发性肝癌血清 miR-409-3p 和 miR-325-3p 与介入治疗疗效相关 [J]. *基础医学与临床*, 2025, 45(3): 341–345.
- [24] 黎立喜, 马飞. 乳腺癌筛查和早期诊断的血液生物学标志物 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2021, 48(2): 109–112.
- [25] 肖芳平, 汪文华, 贾菠, 等. 铁死亡相关基因影响肝细胞癌肿瘤微环境及预后风险研究 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2024, 37(8): 649–657.
- [26] 张要盛, 杨秀丽, 任晓, 等. miR-1298-5p 通过靶向 MSH2 基因对非小细胞肺癌细胞生物学行为及肿瘤免疫微环境的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(9): 1889–1894+1901.