本文引用:吕文豪,董玉珍,路坦. 陶瓷棒植入与打压植骨治疗早期股骨头坏死疗效比较[J]. 新乡医学院学报,2020,37(4):342-346. DOI:10.7683/xxyxyxb.2020.04.009.

【临床研究】

陶瓷棒植入与打压植骨治疗早期股骨头坏死疗效比较

吕文豪, 董玉珍, 路 坦
(新乡医学院第一附属医院骨外二科,河南 卫辉 453100)

摘要: 目的 比较髓芯减压术联合打压植骨术与髓芯减压术联合生物陶瓷棒植入术治疗早期股骨头坏死的临床疗效。**方法** 选择2016年1月至2018年1月新乡医学院第一附属医院收治的60例早期股骨头坏死患者为研究对象,根据手术方式将患者分为对照组和观察者,每组30例。观察组患者给予髓芯减压术联合生物陶瓷棒植入术,对照组患者给予髓芯减压术联合打压植骨术。记录2组患者术前、术后Harris评分及手术情况(手术时间、术中出血量及术后早、晚期并发症)。采用X线、磁共振成像观察2组患者术后股骨头坏死的进展情况,并评估临床疗效。**结果** 观察组患者手术时间和术中出血量显著少于对照组($P<0.01$)。2组患者术前Harris评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);术后12个月,2组患者Harris评分均显著高于术前($P<0.01$),且观察组患者Harris评分高于对照组($P<0.01$)。对照组患者治疗有效率为91.2%(31/34),优良率为70.6%(24/34);观察组患者治疗有效率为97.0%(32/33),优良率为90.9%(30/33);2组患者术后12个月治疗有效率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.001$, $P>0.05$),观察组患者优良率高于对照组($\chi^2=4.422$, $P<0.05$)。**结论** 髓芯减压术联合生物陶瓷棒植入术治疗早期股骨头坏死可有效减轻患者的痛苦,阻止疾病进展,提高患者生活质量。

关键词: 早期股骨头坏死;髓芯减压;打压植骨;生物陶瓷棒植入;临床疗效
中图分类号: R681.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2020)04-0342-05

Efficacy comparison of ceramic rod implantation and bone grafting in the treatment of early necrosis of the femoral head

LYU Wenhao, DONG Yuzhen, LU Tan
(*The Second Department of Orthopaedics, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui* 453100, *Henan Province, China*)

Abstract: Objective To explore the clinical effect of the core decompression combined with bone grafting and the core decompression combined with bioceramic rod implantation in the treatment of early femoral head necrosis. **Methods** Sixty patients with early femoral head necrosis in the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from January 2016 to January 2018 were selected and divided into control group($n=30$) and observation group($n=30$) according to the operation method. The patients in the observation group were treated with core decompression combined with bioceramic rod implantation, while the patients in the control group were treated with core decompression combined with bone grafting. The Harris scores before and after operation, the operative time, intraoperative bleeding volume, early and late postoperative complications of patients in the two groups were recorded. X-ray and magnetic resonance examination were used to observe the progress of osteonecrosis and evaluate the clinical effect. **Results** The operation time and intraoperative bleeding volume of patients in the observation group were significantly less than those in the control group ($P<0.01$). There was no significant difference in Harris score between the two groups before operation ($P>0.05$). At 12 months after operation, the Harris scores of patients in the two groups were significantly higher than those before operation ($P<0.01$), and the Harris score of patients in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.01$). The effective rate and excellent rate of patients in the control group was 91.2% (31/34), 70.6% (24/34), respectively; the effective rate and excellent rate of patients in the observation group was 97.0% (32/33), 90.9% (30/33), respectively. There was no significant difference in the effective rate of patients between the two groups at 12 months after operation($\chi^2=1.001$, $P>0.05$); the excellent rate of patients in the observation group was higher than that in the control group ($\chi^2=4.422$, $P<0.05$). **Conclusion** The combination of core decompression with bioceramic rod implantation in the treatment of early femoral head necrosis can effectively alleviate the pain of patients, prevent the progress of disease, and improve the quality of life of patients.

Key words: early femoral head necrosis; pulp core decompression; bone grafting; bioceramic rod implantation; clinical efficacy

DOI:10.7683/xxyxyxb.2020.04.009
收稿日期:2019-10-18
基金项目:河南省医学科技攻关基金资助项目(编号:201403141)。
作者简介:吕文豪(1993-),男,河南焦作人,硕士研究生在读,研究方向:关节与脊柱。
通信作者:董玉珍(1970-),女,河南辉县人,博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:关节与脊柱;E-mail:dongyuzhen1998@163.com。

股骨头坏死的发病原因主要是类固醇、乙醇或外伤性等因素刺激造成滋养血管损伤,使股骨头内松质骨和骨组织缺血坏死,软骨下骨变性、坏死、塌陷,逐步进展为骨性关节炎[1],进而影响患者的日常活动。目前,股骨头坏死的治疗仍是骨科的一大难题,一旦疾病进展到晚期,全髋关节置换是唯一有效的治疗手段。该病多发于 20 ~ 50 岁人群[2-3],对于年轻或运动需求量比较大的患者,全髋关节置换术虽然可解决临床症状,但日后可能会面临感染、松动、多次翻修等问题。对于该病的治疗,早发现、早诊断、早治疗是关键,目前早期手术治疗方式主要有髓芯减压术[4-5]、髓芯减压联合植骨术[6]及髓芯减压联合生物材料植入术。髓芯减压术清除了坏死组织,在减轻髓内腔高压的同时,也失去了对软骨下骨板的支撑,增加了塌陷的风险。因此,对于加强软骨下骨板的支撑,找到合适的材料是目前研究的热点,骨移植以及生物陶瓷是当前临床上常用的支撑材料。本研究前瞻性选择 2016 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 60 例早期股骨头坏死患者为研究对象,比较髓芯减压联合打压植骨术和髓芯减压联合生物陶瓷棒植入治疗早期股骨头坏死的临床疗效,现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择 2016 年 1 月至 2018 年 1 月新乡医学院第一附属医院收治的早期股骨头坏死患者 60 例为研究对象。病例纳入标准:(1)酒精性、激素性、特发性非创伤性股骨头坏死;(2)18 ~ 60 岁;(3)股骨头坏死国际骨循环研究会分期Ⅰ、Ⅱ期;(4)签署知情同意书。排除标准:(1)仍然在使用激素的患者;(2)合并严重糖尿病、心脑血管病、肝、肾及造血系统疾病;(3)妊娠或哺乳期妇女;(4)合并精神病患者;(5)合并其他脏器恶性肿瘤;(6)合并骨肿瘤、强直性脊柱炎、类风湿性关节炎、扁平髋者。按手术方法将患者分为对照组和观察组,每组 30 例。对照组:男 17 例(20 髋),女 13 例(14 髋);年龄 24 ~ 57(43.3 ± 9.4)岁;双侧 4 例,单侧 26 例;国际骨循环研究会分期:Ⅰa 期 9 髋,Ⅰb 期 2 髋,Ⅰc 期 6 髋,Ⅱa 期 4 髋,Ⅱb 期 2 髋,Ⅱc 期 11 髋。观察组:男 15 例(16 髋),女 15 例(17 髋);年龄 26 ~ 58(41.9 ± 9.8)岁;双侧 3 例,单侧 27 例;国际骨循环研究会分期:Ⅰa 期 4 髋,Ⅰb 期 3 髋,Ⅰc 期 7 髋,Ⅱa 期 8 髋,Ⅱb 期 6 髋,Ⅱc 期 5 髋。2 组患者的性别、年龄、国际骨循环研究会分期比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2　手术方法　对照组患者给予髓芯减压术联合打压植骨术。患者全身麻醉成功后,固定于牵引床上,术区消毒铺巾,取大腿外侧股骨大转子下小切口,逐层切开,沿股骨颈方向打入克氏针,C 臂透视确定位置,用空心钻沿克氏针扩大骨道。C 臂透视下,用切刀刮除坏死和硬化骨质,完成减压,生理盐水冲洗手术区域,以备植骨。取髂骨松质骨,制成骨粒,与同种异体骨粒一起经植骨器填入空腔,打压器夯实,空腔填满后,将切口缝合,做常规引流。

观察组患者给予髓芯减压术联合生物陶瓷棒植入术。患者全身麻醉成功后,固定于牵引床上,术区消毒铺巾,取大腿外侧股骨大转子下小切口,逐层切开,沿股骨颈方向打入克氏针,C 臂透视确定位置,用空心钻沿克氏针扩大骨道。C 臂透视下,用切刀刮除坏死和硬化骨质,完成减压,生理盐水冲洗手术区域,将生物陶瓷颗粒植入空腔,于骨道内植入生物陶瓷棒,C 臂透视确定生物陶瓷棒及生物陶瓷颗粒位置。将切口缝合,做常规引流。

术后所有患者常规给予抗生素预防感染及抗凝治疗,在医生指导下进行床上非负重功能锻炼。3 ~ 6 个月复查髋关节 X 线,观察股骨头修复情况,在经验丰富医师指导下决定是否部分负重行走康复锻炼,6 个月后适当完全负重行走。应注意控制体质量,清淡饮食降低血液黏稠度,以助康复。

1.3　观察指标　(1)记录 2 组患者的手术时间、手术出血量及术后早晚期并发症。(2)术前及术后 12 个月根据 Harris 评分标准对患者髋关节功能进行评价,该标准主要从疼痛(44 分)、功能(47 分)、下肢畸形(4 分)及关节活动度(5 分)4 个方面对髋关节功能进行评价,优:90 ~ 100 分;良:80 ~ 89 分;可:70 ~ 79分;差:< 70 分,其中评级为优、良、可者为治疗有效。(3)所有患者术后 1 周及 3、6、12 个月拍摄髋关节 X 线正位片,术后 12 个月采用磁共振成像评估股骨头坏死进展情况。

1.4　统计学处理　应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,配对样本比较采用配对 t 检验;计数资料以例数及百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者手术情况比较 结果见表 1。观察组患者手术时间和术中出血量显著少于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 1 2 组患者手术时间及术中出血量比较

Tab. 1 Comparison of operative time and intraoperative hemorrhage between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	患髋个数	手术时间/min	术中出血量/mL
对照组	34	61.09 ± 15.53	72.76 ± 14.36
观察组	33	46.64 ± 7.11	42.91 ± 12.75
t		4.992	9.005
P		<0.01	<0.01

2.2 2 组患者 Harris 评分及临床疗效比较 结果见表 2。2 组患者术前 Harris 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 12 个月,2 组患者 Harris 评分均显著高于手术前,差异有统计学意义($P<0.01$);且观察组患者 Harris 评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。

对照组患者中优 1 髋,良 23 髋,可 7 髋,差 3 髋,有效率为 91.2%(31/34),优良率为 70.6%(24/34);观察组患者中优 8 髋,良 22 髋,可 2 髋,差 1 髋,有效率为 97.0%(32/33),优良率为 90.9%(30/33)。2 组患者术后 12 个月有效率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.001$,$P>0.05$);观察组患者优良率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.422$,$P<0.05$)。

表 2 2 组患者 Harris 评分比较

Tab. 2 Comparison of Harris scores of patients between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	患髋个数	Harris 评分		t	P
		术前	术后 12 个月		
对照组	34	67.06 ± 6.44	79.68 ± 6.41	13.446	<0.01
观察组	33	68.82 ± 6.65	84.52 ± 5.41	13.149	<0.01
t		1.100	3.335		
P		>0.05	<0.01		

2.3 2 组患者术后病情进展情况比较 对照组患者中 1 髋由Ⅰa 期进展到Ⅱa 期,2 髋由Ⅱa 期进展到Ⅱb 期;观察组患者中 1 髋由Ⅰb 期进展到Ⅱa 期,1 髋由Ⅱb 期进展到Ⅱc 期。其余髋从影像学表现看股骨头坏死均无明显进展,植骨形态、位置良好,股骨头形态完整,病灶出现再骨化;陶瓷棒在位,外观无异常,无明显松动迹象。

2.4 2 组患者 X 线片检查结果比较 结果见图 1。对照组患者术后 3、6 个月植入骨与周围骨组织之间有明显放射线。术后 12 个月,放射线面积较前缩小,显示出缓慢的骨长入过程。观察组患者术后 3 个月,生物陶瓷与周围骨组织之间放射线面积减小,但仍然较明显,术后 6 个月放射线面积进一步缩小,至术后 12 个月减压骨道及坏死区生物陶瓷与周围骨组织之间无明显的放射线,提示观察组骨长入较迅速,诱导成骨能力良好。

2.5 2 组患者并发症发生情况比较 2 组患者术中、术后均未出现感染、神经血管损伤、大转子滑囊炎、深静脉血栓形成等并发症。

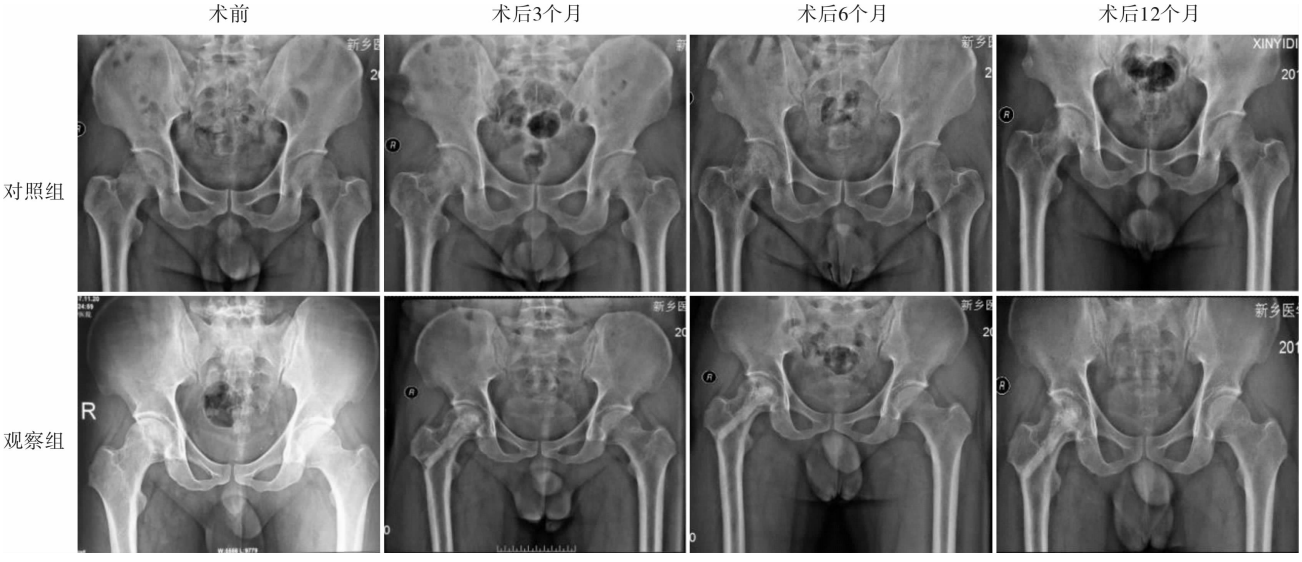


图 1 2 组患者术前及术后不同时间 X 线片检查结果

Fig. 1 X-ray examination results of patients in the two groups at different time points

3　讨论

股骨头坏死早期患者常感大腿根部疼痛,初期为间歇痛,随着疾病发展、活动量的增大,逐渐转为持续性疼痛,影响髋关节的活动。股骨头坏死的病理特点主要是由于血液循环障碍导致局部缺血坏死,相关成骨细胞、骨髓组织受损,骨形成动态平衡紊乱,破骨细胞对骨小梁吸收增强,骨质破坏,软骨与软骨下骨板分离,最终导致股骨头坏死、塌陷。目前,临床上广泛应用髓芯减压术清除坏死组织,降低股骨头内高压,可有效缓解患者的疼痛,也有利于股骨头内成骨成血管活动[7];通过钻孔减压打通了股骨头坏死时形成的反应性硬化带,有利于新生血管的爬入[8]。髓芯减压术治疗早期股骨头坏死的关键在于早期诊断和治疗,彻底清除坏死组织以减轻股骨头内高压、改善血运[9]。有学者发现,单纯的髓芯减压术对于不同原因导致的早期股骨头坏死的症状有良好的改善作用,但在预防股骨头塌陷这方面来看,该术式对创伤性股骨头坏死患者的效果不如激素性及酒精性股骨头坏死患者[10]。单纯的髓芯减压术虽然缓解了患者的症状,但也失去了软骨下骨板的力学支撑,股骨头塌陷的风险也随之增大。目前,临床上常采用打压植骨和生物陶瓷棒植入来解决髓芯减压术后的力学支撑问题。本院是地处县级区域的省级三级甲等医院,服务的对象大多是文化程度较低、经济能力较差的患者,对于手术方式的选择更多地受经济因素影响,相比于人工髋关节置换术,更倾向于采用各种保髋治疗以期阻止疾病进展。

打压植骨术通过采用具有骨诱导、骨传导作用的自体骨和异体骨来加强髓芯减压术后软骨下骨板的支撑。蔡振基等[11]采用髓芯减压术联合打压植骨术治疗早期股骨头坏死,通过把植入骨层层打压夯实可以对股骨头起到支撑作用,保持了骨组织的固有形状,有利于患者自我恢复;植骨成活还可恢复髋关节正常结构,起到永久性支撑作用。但该方法也存在对自体骨供区的损伤[12]以及异体骨可能带来的传染病和排斥反应等弊端。因此,找到髓芯减压术后加强股骨头内力学支撑的材料是当前研究的热门问题。

近些年,髓芯减压联合多孔钽棒植入逐渐应用于临床治疗早期股骨头坏死,也取得了较好的短期疗效,多孔钽棒的设计理念主要是可以提供较强的力学性能以及多孔结构诱导血管再生以改善血运[13]。VARITIMIDIS 等[14]研究发现,应用钽棒植入治疗早期股骨头坏死,短期随访 Harris 评分显著提高,延缓了股骨头坏死的进展。但中长期的随访发现,钽棒植入的效果并不理想,甚至出现了失败的报道,TANZER 等[15]报道了 17 例(随访 3 ~ 36 个月)应用髓芯减压联合钽棒植入患者的疗效,其中 13 例(87%)患者治疗失败,这些患者骨坏死区域新生骨和血管长入不多,提示钽棒的骨诱导、骨传导能力有限,所以,生物材料和组织工程学的人工骨材料应用于修复骨缺损成了新的热门技术。

研究发现,生物陶瓷棒组成成分与人体的骨骼较接近,且具有良好的骨诱导和骨传导功能[16]。研究发现,生物陶瓷棒植入可促进大量新生血管长入,为股骨头坏死区的修复创造良好的血供[17],并具有较好的相容性[18]、亲水性,可降解释放出无毒副作用的钙离子和磷酸根离子,被机体利用或吸收,不会对机体造成伤害或形成病理性钙化[19]。李博[20]研究发现,陶瓷棒系统植入可减轻负重区的承载负荷,可以对股骨头起到一定的支撑作用,预防塌陷,是近期治疗早期股骨头坏死较热门的新材料。

髓芯减压术后找到合适的材料解决软骨下骨板的支撑是目前研究的热门问题,有研究采用生物陶瓷棒治疗 72 髋 ARCO Ⅱ a ~ Ⅲ c 期的股骨头坏死患者,并进行了平均 26.74 个月的随访,结果显示,生物陶瓷棒治疗股骨头坏死可以延缓甚至终止股骨头坏死的自然进程,取得了较好的疗效[21]。本研究对髓芯减压术联合打压植骨术与髓芯减压术联合生物陶瓷棒植入术 2 种术式的临床疗效进行比较,结果发现,髓芯减压术联合生物陶瓷棒植入术与髓芯减压术联合打压植骨术应用于早期股骨头坏死的治疗均可取得较好的疗效,但髓芯减压术联合生物陶瓷棒植入术手术时间更短,术中出血量更少,术后 Harris 评分及优良率更高。

综上所述,髓芯减压术联合生物陶瓷棒植入治疗早期股骨头坏死可以起到延缓甚至阻止疾病进展的作用,为期望保髋治疗患者尤其是年轻患者提供了一种新的微创选择。但本研究样本量较少,缺乏长期随访,陶瓷棒相比于其他微创术式的长期疗效尚需进一步研究分析。

参考文献:

[1] KAUSHIK A P, DAS A, CUI Q. Osteonecrosis of the femoral head: an update in year 2012[J]. *World J Orthop*, 2012, 3(5): 49-57.

[2] LIU F, WANG W, YANG L, *et al*. An epidemiological study of eti-

ology and clinical characteristics in patients with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head[J]. *J Res Med Sci*,2017,22(1):1-6.

[3] ZHAO D W,YU M,HU K,*et al*. Prevalence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head and its associated risk factors in the chinese population:results from a nationally representative survey [J]. *Chin Med J (Engl)*,2015,128(21):2843-2850.

[4] SADILE F,BERNASCONI A,RUSSO S,*et al*. Core decompression versus other joint preserving treatments for osteonecrosis of the femoral head:a meta-analysis[J]. *Br Med Bull*,2016,118(1):33-49.

[5] PIERCE T P,JAUREGUI J J,ELMALLAH R K,*et al*. A current review of core decompression in the treatment of osteonecrosis of the femoral head[J]. *Curr Rev Musculoskelet Med*,2015,8(3):228-232.

[6] SHAH S N,KAPOOR C S,JHAVERI M R,*et al*. Analysis of outcome of avascular necrosis of femoral head treated by core decompression and bone grafting[J]. *J Clin Orthop Trauma*,2015,6(3):160-166.

[7] MIAO H,YE D,LIANG W,*et al*. Effect of osteonecrosis intervention rod versus core decompression using multiple small drill holes on early stages of necrosis of the femoral head:a prospective study on a series of 60 patients with a minimum 1-year-follow-up[J]. *Open Orthop J*,2015,9(1):179-184.

[8] 季卫锋,丁伟航,马镇川,等. 三通道髓芯钻孔减压加 DBM、自体骨髓干细胞治疗早期股骨头坏死[J]. 中国骨伤,2008,21(10):776-778.

[9] 孙景东,卢云,陈文,等. 微创开窗打压植骨联合细针钻孔减压治疗塌陷前期股骨头坏死[J]. 骨科,2014,5(4):206-210.

[10] 郑召民,崔力扬. 髓芯减压术治疗成人股骨头坏死[J]. 中国骨与关节杂志,2005,4(2):117-119.

[11] 蔡振基,邹国东,刘俊波,等. 微创减压加打压植骨治疗股骨头坏死的临床应用研究[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(56):30-33.

[12] ZALAVRAS C G,LIEBERMAN J R. Osteonecrosis of the femoral head:evaluation and treatment[J]. *J Am Acad Orthop Surg*,2014,22(7):455-464.

[13] FERNÁNDEZFAIREN M,MURCIA A,IGLESIAS R,*et al*. Osteointegration of porous tantalum stems implanted in avascular necrosis of the hip[J]. *Acta Ortop Mex*,2008,22(4):215-221.

[14] VARITIMIDIS S E,DIMITROULIAS A P,KARACHALIOS T S,*et al*. Outcome after tantalum rod implantation for treatment of femoral head osteonecrosis[J]. *Acta Orthop*,2009,80(1):20-25.

[15] TANZER M,BOBYN J D,KRYGIER J J,*et al*. Histopathologic retrieval analysis of clinically failed porous tantalum osteonecrosis implants[J]. *J Bone Joint Surg Am*,2008,90(6):1282-1289.

[16] 毛文文,茹江英. 羟基磷灰石类陶瓷在骨组织工程中的研究与更广泛应用[J]. 中国组织工程研究,2018,22(30):4855-4863.

[17] 鲁亚杰,王臻,卢霄,等. 生物陶瓷系统微创治疗 ARCOⅡ、Ⅲ期股骨头坏死[J]. 中国修复重建外科杂志,2019(10):1291-1298.

[18] LI X,ZHAO Y,BING Y,*et al*. Biotemplated syntheses of macroporous materials for bone tissue engineering scaffolds and experiments *in vitro* and *vivo*[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*,2013,5(12):5557-5562.

[19] CHEN Z,WU C,YUEN J,*et al*. Influence of osteocytes in the *in vitro* and *in vivo* β-tricalcium phosphate-stimulated osteogenesis [J]. *J Biomed Mater Res A*,2014,102(8):2813-2823.

[20] 李博. β-磷酸三钙生物陶瓷棒系统治疗早期股骨头坏死的临床观察与生物力学研究[D]. 南宁:广西医科大学,2017.

[21] LU Y,LU X,LI M,*et al*. Minimally invasive treatment for osteonecrosis of the femoral head with angioconductive bioceramic rod [J]. *Int Orthop*,2018,42(4):1567-1573.

(本文编辑:孟 月)

(上接第 341 页)

[24] JUNG Y J,LEE K H,CHOI D W,*et al*. Reciprocal expressions of cyclin E and cyclin D1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*,2001,168(1):57-63.

[25] SPRUCK C H,WON K A,REED S I. Deregulated cyclin E induces chromosome instability[J]. *Nature*,1999,401(6750):297-300.

[26] BIAZI B I,ZANETTI T A,BARANOSKI A,*et al*. Cis-nerolidol induces endoplasmic reticulum stress and cell death in human hepatocellular carcinoma cells through extensive CYP2C19 and CYP1A2 oxidation[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*,2017,121(4):334-341.

[27] NEVZOROVA Y A,BANGEN J M,HU W,*et al*. Cyclin E1 controls proliferation of hepatic stellate cells and is essential for liver fibrogenesis in mice[J]. *Hepatology*,2012,56(3):1140-1149.

[28] POK S,WEN V,SHACKEL N,*et al*. Cyclin E facilitates dysplastic hepatocytes to bypass G_1/S checkpoint in hepatocarcinogenesis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2013,28(9):1545-1554.

[29] FURUTA M,KOZAKI K,TANIMOTO K,*et al*. The tumor-suppressive miR-497-195 cluster targets multiple cell-cycle regulators in hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*,2013,8(3):e60155.

[30] ZHANG X,HU S,ZHANG X,*et al*. MicroRNA-7 arrests cell cycle in G1 phase by directly targeting CCNE1 in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2014,443(3):1078-1084.

[31] LAQUAGLIA M J,GRIJALVA J L,MUELLER K A,*et al*. YAP subcellular localization and hippo pathway transcriptome analysis in pediatric hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*,2016,6:30238.

(本文编辑:孟 月)