

肝癌患者血清 AHS_G, NF- κ B 表达水平与肝动脉化疗栓塞术预后的相关性研究

王俊霞^a, 贾如江^b, 霍浩然^b, 郭书华^b

(邯郸市中心医院 a. 介入科; b. 普外科, 河北邯郸 056000)

摘要: 目的 分析肝癌患者血清胎球蛋白 A (fetuin A, AHS_G)、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 水平与经导管动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 术后预后的关系。方法 选取2014年5月~2016年4月在邯郸市中心医院普外科就诊并行 TACE 的 85 例肝癌患者为肝癌组, 同期选取 85 例医院体检结果正常者为对照组。酶联免疫吸附试验法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测肝癌组患者行 TACE 治疗前与对照组体检当日血清 AHS_G 和 NF- κ B 水平; 对肝癌患者 TACE 术后进行为期 5 年的随访, 记录患者生存情况; 分析肝癌患者血清 AHS_G 和 NF- κ B 水平的相关性以及二者与临床病理特征的关系; Kaplan-Meier 法分析肝癌患者血清 AHS_G 和 NF- κ B 水平与 TACE 术后预后的关系; COX 回归分析影响肝癌患者 TACE 术后预后不良的危险因素。结果 与对照组比较, 肝癌组患者血清 AHS_G (14.57 ± 3.69 ng/ml vs 5.29 ± 1.34 ng/ml) 和 NF- κ B (5.42 ± 1.46 ng/ml vs 1.28 ± 0.53 ng/ml) 水平显著升高, 差异均有统计学意义 ($t=21.794, 24.574$, 均 $P=0.000$); 肝癌患者血清 AHS_G 与 NF- κ B 水平呈正相关 ($r=0.495, P=0.000$); 肝癌患者血清 AHS_G 和 NF- κ B 水平与 AST 水平、Child-Pugh 分级、TNM 分期有关 ($\chi^2=7.051 \sim 17.285$, 均 $P<0.05$); AHS_G 高表达组患者 5 年累积生存率低于 AHS_G 低表达组 [17.78% (8/45) vs 40.00% (16/40)], NF- κ B 高表达组 5 年累积生存率低于 NF- κ B 低表达组 [19.15% (9/47) vs 39.47% (15/38)], 差异均有统计学意义 ($\chi^2=5.161, P=0.023$; $\chi^2=4.284, P=0.038$); TNM 分期高及血清 AHS_G 和 NF- κ B 高表达是影响肝癌患者 TACE 术后预后不良的危险因素 ($P=0.002, 0.001, 0.000$)。结论 肝癌患者血清 AHS_G 和 NF- κ B 水平均呈高表达, 二者与肝癌患者 TACE 术后预后密切相关, 可作为预测 TACE 术后预后的潜在生物标志物。

关键词: 肝癌; 胎球蛋白 A; 核因子- κ B; 经导管动脉化疗栓塞

中图分类号: R735.7; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 02-126-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.026

Correlation between Serum AHS_G, NF- κ B Expression Levels and Prognosis of Hepatic Artery Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma

WANG Jun-xia^a, JIA Ru-jiang^b, HUO Hao-ran^b, GUO Shu-hua^b

(a. Department of Interventional; b. Department of General Surgery, Handan Central Hospital, Hebei Handan 056000, China)

Abstract: Objective To analyze the relationship between serum fetuin A (AHS_G), nuclear factor- κ B (NF- κ B) level and prognosis after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in patients with liver cancer. **Methods** From May 2014 to April 2016, 85 cases of liver cancer patients with TACE in the Department of General Surgery of Handan Central Hospital were selected as the liver cancer group, and 85 cases of normal physical examination results in the hospital were selected as the control group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the level of serum AHS_G, NF- κ B in patients with liver cancer before TACE treatment and on the day of physical examination in the control group. The patients with liver cancer were followed up for 5 years after TACE, record the patient's survival, and analyzed the correlation between serum AHS_G and NF- κ B levels in patients with liver cancer and the relationship between them and clinicopathological features. The relationship between serum AHS_G, NF- κ B levels and prognosis of liver cancer patients after TACE was analyzed by Kaplan-Meier method. COX regression analysis was used to analyze the risk factors affecting the poor prognosis of patients with liver cancer after TACE. **Results** Compared with the control group, the level of serum AHS_G (14.57 ± 3.69 ng/ml vs 5.29 ± 1.34 ng/ml), NF- κ B (5.42 ± 1.46 ng/ml vs 1.28 ± 0.53 ng/ml) in liver cancer group was significantly higher, the differences were statistically

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目 (编号 20191824)。

作者简介: 王俊霞 (1969-), 女, 本科, 研究方向: 肝癌介入, E-mail: wangjxx58@163.com。

通讯作者: 贾如江 (1974-), 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 消化系统肿瘤的基础与临床研究, E-mail: jiarujiang@163.com。

significant ($t=21.794, 24.574$, all $P=0.000$). There was a positive correlation between the levels of serum AHSB and NF- κ B in patients with liver cancer ($r=0.495, P=0.000$). The level of serum AHSB and NF- κ B in patients with liver cancer was related to AST level, Child-Pugh grade and TNM stage ($\chi^2=7.051\sim 17.285$, all $P<0.05$). The 5-year cumulative survival rate of patients with AHSB high expression group was lower than that of patients with AHSB low expression group [17.78% (8/45) vs 40.00% (16/40)], the 5-year cumulative survival rate of patients with NF- κ B high expression group was lower than that of patients with NF- κ B low expression group [19.15% (9/47) vs 39.47% (15/38)], the differences were statistically significant ($\chi^2=5.161, P=0.023; \chi^2=4.284, P=0.038$), respectively. And high TNM stage and serum AHSB, NF- κ B high expression were risk factors for poor prognosis in patients with liver cancer after TACE ($P=0.002, 0.001, 0.000$). **Conclusion** The levels of serum AHSB and NF- κ B in patients with liver cancer were highly expressed. They were closely related to the prognosis of patients with liver cancer after TACE, and may be used as a potential biomarker to predict the prognosis after TACE.

Keywords: liver cancer; fetuin A; nuclear factor- κ B; transcatheter arterial chemoembolization

肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,具有较高的发病率和病死率^[1]。根治性手术切除是肝癌治疗的主要手段,然而早期肝癌一般无明显症状,大部分患者确诊时已处于中晚期,不能进行手术,经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是中晚期肝癌患者的首选治疗方法,能够延长肝癌患者生存时间^[2]。然而TACE术并不能完全杀死肝癌细胞,术后残留病灶的新生血管生成会导致患者出现复发^[3]。特异性血清标志物的开发能够预测患者预后,从而可对患者进行个性化治疗,因此研究与肝癌TACE术后有关的血清标志物有重要的意义。胎球蛋白A(fetuin A, AHSB)是一种主要由肝脏释放的多功能蛋白,与异位钙化、心血管疾病及肿瘤的发生发展有关^[4-5]。核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路与炎症反应、免疫反应及细胞凋亡等生理途径有关,研究表明基于抑制NF- κ B信号传导途径有助于开发具有抗肝癌和抗炎特性的多功能药物^[6]。又有研究表明血浆游离脂肪酸通过增加NF- κ B活性来促进肝AHSB的释放^[7]。然而临床上有关AHSB, NF- κ B与肝癌之间的关系还少有研究。因此,本研究通过检测肝癌患者血清AHSB和NF- κ B水平,探讨二者与肝癌患者TACE术后预后的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2014年5月~2016年4月在邯郸市中心医院普外科就诊并行TACE的85例肝癌患者为肝癌组,其中男性47例,女性38例;年龄38~75岁,平均年龄 61.37 ± 7.12 岁; ≥ 60 岁者51例, < 60 岁者34例;有肝硬化63例,无肝硬化22例;天门冬氨酸氨基转移酶(ALT): ≥ 45 U/L者49例, < 45 U/L者36例;谷氨酸氨基转移酶(ALT): ≥ 40 U/L者52例, < 40 U/L者33例;甲胎蛋白(AFP): $> 400 \mu\text{g/L}$ 者27例, $\leq 400 \mu\text{g/L}$ 者58例;Child-Pugh分级^[8]:A级56例,B级29例;肿瘤大小: $\leq 5\text{ cm}$ 者54例, $> 5\text{ cm}$ 者31例;肿瘤数目:单发61例,多发24例;TNM

分期^[9]:I~II期54例,III期31例。纳入标准:

①符合肝癌诊断标准^[9],且经病理学诊断确诊为肝癌,行TACE治疗的患者;②肝功能Child-Pugh分级为A或B级;③TNM分期为I~III期;④未接受手术切除、放化疗等方式进行治疗。排除标准:

①白细胞计数(WBC) $< 3\times 10^9/\text{L}$;②凝血功能异常患者;③心、肾、肺功能异常者;④继发性肝癌患者;⑤并发其他恶性肿瘤患者;⑥并发严重黄疸、严重腹腔积液等不适宜进行TACE肝癌患者。同期选取85例在医院体检结果正常者为对照组,其中男性45例,女性40例,年龄35~78岁,平均年龄 60.87 ± 7.38 岁。肝癌组和对照组性别、年龄间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会审查通过,所有受试者均同意参与本次研究,签署知情同意书。

1.2 仪器和试剂 酶标仪(SpectraMax 190,美国Molecular Devices公司);AHSB, NF- κ B酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(武汉云克隆科技股份有限公司,批号分别为SEA178Hu, SEB824Hu)。

1.3 研究方法

1.3.1 血清AHSB, NF- κ B水平检测:肝癌组患者于行TACE治疗前当日清晨,对照组于体检当日清晨空腹抽取肘部静脉血5 ml于离心管中,3 000 r/min, 4℃离心10 min,收集血清,采用ELISA法检测血清AHSB, NF- κ B水平,实验操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.2 TACE治疗:肝癌患者经皮穿刺股动脉,置入RH导管,通过肝动脉造影,明确肿瘤供血动脉及肿瘤血管分布,根据肿瘤实际大小使用吡柔比星(深圳万乐药业有限公司,国药准字H10930105,规格10 mg,生产批号20140917)20 mg或10 mg与碘化油混合后经导管进行供血动脉栓塞,再次对肝动脉造影,确认栓塞效果。治疗结束后,拔管、对穿刺部位压迫止血。

1.3.3 预后随访:利用电话、微信、门诊复查等方式对患者进行为期5年的随访,随访起始日期

为TACE术后第1天,术后1个月进行复查,之后每3个月进行一次随访,第二年每6个月进行一次随访,记录患者生存情况。以患者死亡日期或随访截止日期为随访终点时间。本研究随访截止日期为2021年4月30日。将患者存活定义为预后良好,患者死亡定义为预后不良。

1.4 统计学分析 采用SPSS 25.0进行数据统计分析,计量资料采用均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)进行描述,两组间比较采用 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;Pearson法分析肝癌患者血清AHSg, NF- κ B水平之间的相关性;Kaplan-Meier法分析肝癌患者血清AHSg, NF- κ B水平与TACE术后预后的关系;COX回归分析影响肝癌患者TACE术后预后不良的危险因素; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和肝癌组血清AHSg, NF- κ B水平比

表1

肝癌患者血清AHSg, NF- κ B水平与临床病理特征的关系 [$n(\%)$]

类 别	<i>n</i>	AHSg		χ^2 值	<i>P</i> 值	NF-κ B		χ^2 值	<i>P</i> 值	
		高表达组 (<i>n</i> =45)	低表达组 (<i>n</i> =40)			高表达组 (<i>n</i> =47)	低表达组 (<i>n</i> =38)			
年龄 (岁)	≥ 60	51	30 (58.82)	21 (41.18)	1.771	0.183	31 (60.78)	20 (39.22)	1.555	0.212
	< 60	34	15 (44.12)	19 (55.88)			16 (47.06)	18 (52.94)		
性别	男	47	28 (59.57)	19 (40.43)	1.857	0.173	24 (51.06)	23 (48.94)	0.761	0.383
	女	38	17 (44.74)	21 (55.26)			23 (60.53)	15 (39.47)		
肝硬化	有	63	36 (57.14)	27 (42.86)	1.725	0.189	38 (60.32)	25 (39.68)	2.485	0.115
	无	22	9 (40.91)	13 (59.09)			9 (40.91)	13 (59.09)		
AST (U/L)	≥ 45	49	33 (67.35)	16 (32.65)	9.637	0.002	36 (73.47)	13 (26.53)	15.461	0.000
	< 45	36	12 (33.33)	24 (66.67)			11 (30.56)	25 (69.44)		
ALT (U/L)	≥ 40	52	29 (55.77)	23 (44.23)	0.430	0.512	28 (53.85)	24 (46.15)	0.114	0.736
	< 40	33	16 (48.48)	17 (51.52)			19 (57.58)	14 (42.42)		
AFP (μg/L)	> 400	27	15 (55.56)	12 (44.44)	0.109	0.742	13 (48.15)	14 (51.85)	0.817	0.366
	≤ 400	58	30 (51.72)	28 (48.28)			34 (58.62)	24 (41.38)		
Child-Pugh 分级	A 级	56	37 (66.07)	19 (33.93)	11.358	0.001	40 (71.43)	16 (28.57)	17.285	0.000
	B 级	29	8 (27.59)	21 (72.41)			7 (24.14)	22 (75.86)		
肿瘤大小 (cm)	≤ 5	54	25 (46.30)	29 (53.70)	2.624	0.105	26 (48.15)	28 (51.85)	3.059	0.080
	> 5	31	20 (64.52)	11 (35.48)			21 (67.74)	10 (32.26)		
肿瘤数目	单发	61	35 (57.38)	26 (42.62)	1.706	0.191	37 (60.66)	24 (39.34)	2.512	0.113
	多发	24	10 (41.67)	14 (58.33)			10 (41.67)	14 (58.33)		
TNM 分期	I ~ II 期	54	21 (38.89)	33 (61.11)	11.736	0.001	24 (44.44)	30 (55.56)	7.051	0.008
	III 期	31	24 (77.42)	7 (22.58)			23 (74.19)	8 (25.81)		

较 与对照组比较,肝癌组血清AHSg(14.57 ± 3.69 ng/ml vs 5.29 ± 1.34 ng/ml), NF- κ B(5.42 ± 1.46 ng/ml vs 1.28 ± 0.53 ng/ml)水平显著升高,差异有统计学意义($t=21.794, 24.574$, 均 $P < 0.05$)。

2.2 肝癌患者血清AHSg与NF- κ B水平的相关性分析 肝癌患者血清AHSg与NF- κ B水平呈正相关($r=0.495, P=0.000$)。

2.3 肝癌患者血清AHSg, NF- κ B水平与临床病理特征的关系 见表1。分别以肝癌患者血清AHSg, NF- κ B水平的平均值14.57 ng/ml, 5.42 ng/ml为界,将患者分为AHSg高表达组(≥ 14.57 ng/ml)45例和低表达组(< 14.57 ng/ml)40例;NF- κ B高表达组(≥ 5.42 ng/ml)47例和低表达组(< 5.42 ng/ml)38例。血清AHSg, NF- κ B水平与肝癌患者年龄、性别、肝硬化、ALT, AFP水平、肿瘤大小及肿瘤数目无关(均 $P > 0.05$),与AST水平、Child-Pugh分级、TNM分期有关(均 $P < 0.05$)。

2.4 肝癌患者血清 AHSg, NF- κ B 水平与 TACE 术后预后的关系 见图 1。TACE 术后 5 年随访结果显示肝癌患者存活 24 例, 死亡 61 例。AHSg 高表达组存活 8 例, 死亡 37 例; AHSg 低表达组存活 16 例, 死亡 24 例; AHSg 高表达组患者 5 年累积生存率 [17.78% (8/45)] 低于 AHSg 低表达组

[40.00% (16/40)]。NF- κ B 高表达组存活 9 例, 死亡 38 例; NF- κ B 低表达组存活 15 例, 死亡 23 例; NF- κ B 高表达组 5 年累积生存率 [19.15% (9/47)] 低于 NF- κ B 低表达组 [39.47% (15/38)], 差异均有统计学意义 ($\chi^2=5.161$, $P=0.023$; $\chi^2=4.284$, $P=0.038$)。

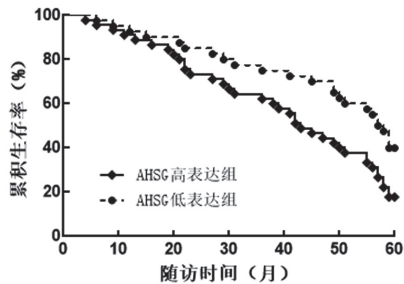


图 1 肝癌患者血清 AHSg, NF- κ B 水平与 TACE 术后预后的关系

2.5 COX 回归分析影响肝癌患者 TACE 术后预后不良的危险因素 见表 2。以肝癌患者 TACE 术后预后不良为因变量, 将上述结果中差异有统计学意义的指标 (AST, Child-Pugh 分级、TNM 分期、

AHSg, NF- κ B) 为自变量, 进行 COX 多因素回归分析; 结果显示, TNM 分期高及血清 AHSg, NF- κ B 高表达是影响肝癌患者 TACE 术后预后不良的危险因素 ($P < 0.05$)。

表 2 COX 回归分析影响肝癌患者 TACE 术后预后不良的危险因素

类别	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR (95%CI) 值
AST	0.093	0.086	1.159	0.282	1.097 (0.927 ~ 1.298)
Child-Pugh 分级	0.170	0.109	2.425	0.119	1.185 (0.957 ~ 1.467)
TNM 分期	0.555	0.180	9.508	0.002	1.742 (1.224 ~ 2.479)
AHSg	0.698	0.214	10.628	0.001	2.009 (1.321 ~ 3.056)
NF- κ B	0.823	0.199	17.116	0.000	2.278 (1.542 ~ 3.365)

3 讨论

肝动脉化疗栓塞 (TACE) 是肝癌介入治疗的一种, 通过股动脉穿刺, 穿入导管, 在肝内肿瘤部位灌注抗癌药物、栓塞剂治疗的一种方式。肝癌是一种富血供肿瘤, TACE 能够阻断肿瘤血供, 在肿瘤局部积聚高浓度化疗药物, 可直接杀死肿瘤细胞, 延长患者生存时间^[10]。然而临床研究表明肝癌患者 TACE 治疗后, 并不能完全清除病灶, 部分患者存在复发风险^[11]。因此, 对患者 TACE 术后预后进行预测, 从而进行针对性跟踪复查和联合治疗, 可能有助于改善患者预后。

AHSg 是一种多功能血清糖蛋白, 是蛋白酶抑制剂胰凝乳蛋白酶超家族的成员, 由肝脏或脂肪组织分泌到血液中, 与细胞蛋白和脂肪酸代谢、急性炎症反应调节、钙化基质代谢调节等多种细胞生理功能有关^[12]。随着对 AHSg 的研究发现, 其与肿瘤的发生发展密切相关, 研究表明肿瘤细胞 (乳腺癌细胞 HCC1806, 前列腺癌细胞 PC3, 胶质母细胞瘤 LN229) 对 AHSg 的快速摄取能够促进肿瘤细

胞的黏附、运动和侵袭^[13]。SHI 等^[14]研究表明胃癌患者血清 AHSg 水平显著高于健康志愿者, 且随着患者 TNM 分期的增加, AHSg 水平逐渐升高, 是诊断胃癌的潜在生物标志物。CHANG 等^[15]研究表明肝细胞癌患者血浆中 AHSg 水平显著高于健康体检者。本研究结果显示, 肝癌患者血清 AHSg 水平显著高于对照组, 且血清 AHSg 水平与患者 Child-Pugh 分级、TNM 分期有关, 与以上研究结果一致, 提示 AHSg 与肝癌的发生、发展有关。ALT 与 AST 是肝脏中重要的酶类, 晚期肝病患者细胞线粒体损伤, 大量 AST 释放及 AST 清除率的降低导致血液中 AST 水平增加, ALT/AST 与肝癌患者经 TACE 治疗后的预后有重要意义^[16]。本研究结果显示, 肝癌患者血清 AHSg 水平与 AST 水平有关, 提示 AHSg 可能与肝脏的能量代谢有关。本研究结果还表明, AHSg 高表达组肝癌患者行 TACE 术后 5 年累积生存率显著低于 AHSg 低表达组, 血清 AHSg 高表达是影响肝癌患者 TACE 术后预后不良的危险因素。提示 AHSg 可能是预测肝癌患者

TACE 术后预后的潜在生物标志物。HUANG 等^[17] 研究利用生物信息学分析鉴定与索拉菲尼耐药肝癌基因生物标志物,发现 AHS_G 基因水平上调,猜测 AHS_G 基因可能与肝癌细胞的耐药性有关,可能是 AHS_G 影响肝癌患者 TACE 术后预后的机制之一。

NF- κ B 是一种核转录因子,正常生理状态下存在于细胞质中,其受到刺激后能够与细胞核内 DNA 进行结合,影响正常信号传导,促进癌细胞的生长、繁殖、转化及肿瘤血管生成,参与癌症的发生发展^[18]。邹庆等^[19] 研究报道,肝癌组织中 NF- κ B 表达水平与 CT 影像中显示的肝癌血供、坏死及瘤周灶情况密切相关,检测其表达水平可反映肿瘤的生物特性。LI 等^[20] 研究表明肝癌患者癌组织中 NF- κ B 阳性表达显著高于癌旁组织,且在肝癌细胞系 HepG2 和 MHCC97H 中 NF- κ B 有强阳性表达。NF- κ B 信号失调在细胞损伤、细胞凋亡、氧化应激及肿瘤的发病机制中有重要作用^[21]。FENG 等^[22] 研究表明 NF- κ B/基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)/血管内皮生长因子 (VEGF) 途径与肝癌细胞的增殖、凋亡有关。本研究结果表明,肝癌患者血清 NF- κ B 水平显著高于对照组,与 AST 水平、Child-Pugh 分级及 TNM 分期有关,提示 NF- κ B 参与肝癌的发生发展,可能与 NF- κ B 在癌细胞增殖、迁移过程中的相关信号通路有关,具体机制有待进一步分析。杨华等^[23] 研究结果表明,与正常内膜组织相比,子宫内膜癌组织 NF- κ B 蛋白阳性表达率较高,NF- κ B 蛋白阳性表达患者具有更低的生存率,且 NF- κ B 蛋白阳性与子宫内膜癌患者预后不良独立相关。本研究通过 Kaplan-Meier 法及 COX 回归分析也得出与杨华等^[23] 研究相似的结果,即 NF- κ B 高表达组肝癌患者行 TACE 术后 5 年累积生存率显著低于 NF- κ B 低表达组,TNM 分期高、NF- κ B 高表达是影响肝癌患者 TACE 术后预后不良的危险因素,提示 NF- κ B 可能是预测肝癌患者 TACE 术后预后的潜在生物标志物。游离脂肪酸可以通过抑制腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 增加 NF- κ B 的活性,促进 AHS_G 的升高^[24]。JUNG 等^[25] 研究表明水杨酰水杨酸通过抑制 AMPK 介导的 NF- κ B 活性的降低进而降低 AHS_G 的水平,改善高脂饮食诱导的大鼠脂肪变性。本研究中肝癌患者血清 NF- κ B 与 AHS_G 水平呈正相关,表明 NF- κ B 可能通过增加 AHS_G 水平共同作用于肝癌的发生发展,具体机制有待进一步分析。

综上所述,肝癌患者血清 AHS_G,NF- κ B 水平均呈高表达,与肝癌患者 TACE 术后预后密切相关,可能作为预测 TACE 术后预后的潜在生物标志物。然而,由于本研究纳入样本量较少,结果可能

存在一定的误差,下一步需进一步扩大样本量,并结合体外实验,进一步探讨二者在肝癌发病及预后机制中的作用。

参考文献:

- [1] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会,中国研究型医院学会肝病专业委员会,中华医学会肝病学分会,等.原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020版)[J].中华肝胆外科杂志,2021,27(1):12-29.
Professional Committee for Prevention and Control of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases of Chinese Preventive Medicine Association, Committee of Hepatology of Chinese Research Hospital Association, Society of Hepatology of Chinese Medical Association, et al. Guideline for stratified screening and surveillance of primary liver cancer(2020 Edition) [J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2021, 27(1): 12-29.
- [2] HE Jingjing, YIN Xixi, WANG Ting, et al. Factors influencing postembolization syndrome in patients with hepatocellular carcinoma undergoing first transcatheter arterial chemoembolization [J]. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 2021, 17(3): 777-783.
- [3] 高云飞,高凤成,李清峰,等.原发性肝细胞癌患者 TACE 治疗前后血清血小板源性生长因子-BB 水平变化及其临床意义[J].现代检验医学杂志,2019,34(6):73-76.
GAO Yunfei, GAO Fengcheng, LI Qingfeng, et al. Changes of serum platelet-derived growth factor-BB level before and after TACE treatment in patients with primary hepatocellular carcinoma and its clinical significance [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(6): 73-76.
- [4] MOHAMMADI-NOORI E, SALEHI N, MOZAFARI H, et al. Association of AHS_G gene polymorphisms with serum Fetuin-A levels in individuals with cardiovascular calcification in West of Iran[J]. Molecular Biology Reports, 2020, 47(3): 1809-1820.
- [5] 付双林,李炫飞,纪慧芹,等.血清胎球蛋白 A、基质金属蛋白酶 14 在胃癌中表达及意义[J].创伤与急危重病医学,2020,8(4):250-254.
FU Shuanglin, LI Xuanfei, JI Huiqin, et al. Expression and clinical significance of serum fetuin A and matrix metalloproteinase-14 in gastric cancer [J]. Trauma and Critical Care Medicine, 2020, 8(4): 250-254.
- [6] SU Changming, HOU Guige, WANG Chunhua, et al. Potential multifunctional agents with anti-hepatoma and anti-inflammation properties by inhibiting NF- κ B activation[J]. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2019, 34(1): 1287-1297.
- [7] ICER M A, YILDIRAN H. Effects of nutritional status on serum fetuin-A level[J]. Critical Reviews in Food

- Science and Nutrition, 2020, 60(11): 1938-1946.
- [8] ZHENG Jun, XING Rongchun, ZHENG Weihong, et al. A comparative study on postoperative mortality prediction of SFLI scoring system and Child-Pugh classification in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Journal of BUON, 2017, 22(3): 709-713.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(11): 1141-1159. Ministry of Health of the People's Republic of China. Diagnosis, management, and treatment of hepatocellular carcinoma(V2011) [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2011, 27(11): 1141-1159.
- [10] 中国医师协会介入医师分会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗(TACE)临床实践指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(3): 172-181. Chinese College of Interventionalists, Chinese Medical Doctor Association. Chinese clinical practice guidelines for transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2019, 27(3): 172-181.
- [11] 申鹏程, 高志强, 李丁洋, 等. 索拉非尼和预防性TACE对合并微血管侵犯的肝癌患者术后预防复发的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(5): 416-420. SHEN Pengcheng, GAO Zhiqiang, LI Dingyang, et al. Effect of sorafenib and prophylactic TACE for prevention of postoperative relapse in patients with liver cancer combined with microvascular invasion [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2020, 28(5): 416-420.
- [12] BOUREBABA L, MARYCZ K. Pathophysiological implication of Fetuin-A glycoprotein in the development of metabolic disorders: a concise review[J]. Journal of Clinical Medicine, 2019, 8(12): 2033.
- [13] THOMAS P L, NANGAMI G, RANA T, et al. The rapid endocytic uptake of fetuin-A by adherent tumor cells is mediated by Toll-like receptor 4 (TLR4)[J]. FEBS Open Bio, 2020, 10(12): 2722-2732.
- [14] SHI Feiyu, WU Hong, QU Kai, et al. Identification of serum proteins AHSF, FGA and APOA-I as diagnostic biomarkers for gastric cancer[J]. Clinical Proteomics, 2018, 15(6): 18.
- [15] CHANG T T, HO C H. Plasma proteome atlas for differentiating tumor stage and post-surgical prognosis of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. [J]. PLoS One, 2020, 15(8): e0238251.
- [16] 赵杰, 余海波, 朱运海, 等. 肝癌根治术前GGT、ALT/AST和术后临床病理特征与预后的关系[J]. 中华普通外科杂志, 2019, 34(4): 328-331. ZHAO Jie, YU Haibo, ZHU Yunhai, et al. Preoperative GGT, ALT/AST relates to clinicopathological features and prognosis after radical surgery for hepatocellular carcinoma [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2019, 34(4): 328-331.
- [17] HUANG Danping, YUAN Weiqu, LI Hanmin, et al. Identification of key pathways and biomarkers in sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma using bioinformatics analysis[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2018, 16(3): 1850-1858.
- [18] MIRZAEI S, ZARRABI A, HASHEMI F, et al. Regulation of nuclear factor-KappaB (NF- κ B) signaling pathway by non-coding RNAs in cancer: inhibiting or promoting carcinogenesis[J]. Cancer Letters, 2021, 509(1): 63-80.
- [19] 邹庆, 官泳松, 贺庆, 等. 肝细胞癌NF- κ B表达与CT表现的相关性[J]. 西部医学, 2019, 31(4): 625-628, 632. ZOU Qing, GUAN Yongsong, HE Qing, et al. Hepatocellular carcinoma: association between nuclear factor kappa B and computed tomography features [J]. Medical Journal of West China, 2019, 31(4): 625-628, 632.
- [20] LI Peng, GUO Hongsheng, WU Kun, et al. Decreased IL-37 expression in hepatocellular carcinoma tissues and liver cancer cell lines[J]. Oncology Letters, 2020, 19(4): 2639-2648.
- [21] LI Zequn, XUAN Zefeng, CHEN Jian, et al. Inhibiting the NF- κ B pathway enhances the antitumor effect of cabazitaxel by downregulating Bcl-2 in pancreatic cancer[J]. International Journal of Oncology, 2020, 57(1): 161-170.
- [22] FENG Yan, ZU Lili, ZHANG Lei. MicroRNA-26b inhibits the tumor growth of human liver cancer through the PI3K/Akt and NF- κ B/MMP-9/VEGF pathways[J]. Oncology Reports, 2018, 39(5): 2288-2296.
- [23] 杨华, 于晓红, 高海午. 子宫内膜癌组织中COX-2, YKL-40, NF- κ B的表达及临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(2): 242-246. YANG Hua, YU Xiaohong, GAO Haiwu. The expressions and clinical significances of COX-2, YKL-40 and NF- κ B in endometrial carcinoma [J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2020, 27(2): 242-246.
- [24] PAN Xiongfeng, KAMINGA A C, CHEN Jihua, et al. Fetuin-A and Fetuin-B in non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020, 17(8): 2735.
- [25] JUNG T W, YOUN B S, CHOI H Y, et al. Salsalate and adiponectin ameliorate hepatic steatosis by inhibition of the hepatokine fetuin-A[J]. Biochemical Pharmacology, 2013, 86(7): 960-969.

收稿日期: 2021-08-15

修回日期: 2021-09-01