

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.15.026

术前血清 VEGF、HMGB1 及 HIF-1 α 对无法切除的肝细胞癌患者 TACE 术后预后的预测价值*

张 良¹ 甘棋心^{2 Δ} 王明明³ 丁 辉² 谭 俊¹ 李 灿⁴

(1 湖南中医药高等专科学校附属第一医院(湖南省直中医医院)血管介入科 湖南 株洲 412000;

2 湖南中医药高等专科学校附属第一医院(湖南省直中医医院)医学影像科 湖南 株洲 412000;

3 湖南中医药高等专科学校附属第一医院(湖南省直中医医院)医学检验科 湖南 株洲 412000;

4 湖南中医药高等专科学校附属第一医院(湖南省直中医医院)介入手术室 湖南 株洲 412000)

摘要 目的: 探讨术前血清血管内皮生长因子(VEGF)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)及缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)对无法切除的肝细胞癌(HCC)患者经动脉化疗栓塞(TACE)术后预后的预测价值。**方法:** 选取2018年6月~2021年6月湖南中医药高等专科学校附属第一医院收治的240例无法行根治性切除的HCC患者,根据TACE术后1年预后情况分为预后不良组和预后良好组。采用酶联免疫吸附法检测术前血清VEGF、HMGB1及HIF-1 α 水平,分析三者与HCC患者临床病理特征的关系。采用多因素Logistic回归分析HCC患者TACE术后预后不良的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析术前血清VEGF、HMGB1及HIF-1 α 水平对HCC患者TACE术后预后不良的预测价值。**结果:** HCC患者术前VEGF、HMGB1及HIF-1 α 水平与Child-Pugh分级、分化程度和血管侵犯有关($P<0.05$)。随访1年,240例HCC患者TACE术后预后不良发生率为25.42%(61/240)。多因素Logistic回归分析显示,Child-Pugh分级B级、甲胎蛋白 $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 、血管侵犯和VEGF、HMGB1、HIF-1 α 升高为HCC患者TACE术后预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,术前血清VEGF、HMGB1及HIF-1 α 水平联合预测HCC患者TACE术后预后不良的曲线下面积大于VEGF、HMGB1、HIF-1 α 单独预测。**结论:** 术前血清VEGF、HMGB1及HIF-1 α 水平升高与HCC患者TACE术后预后不良有关,三者联合预测HCC患者TACE术后预后不良的价值较高。

关键词: 肝细胞癌;经动脉化疗栓塞;VEGF;HMGB1;HIF-1 α ;预后;预测价值

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2023)15-2935-06

Predictive Value of Preoperative Serum VEGF, HMGB1 and HIF-1 α on the Prognosis of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma after TACE*

ZHANG Liang¹, GAN Qi-xin^{2 Δ} , WANG Ming-ming³, DING Hu², TAN Jun¹, LI Can⁴

(1 Department of Vascular Intervention, The First Affiliated Hospital of Hunan College of Traditional Chinese Medicine(Hunan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine), Zhuzhou, Hunan, 412000, China; 2 Department of Medical Imaging, The First Affiliated Hospital of Hunan College of Traditional Chinese Medicine(Hunan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine), Zhuzhou, Hunan, 412000, China; 3 Department of Medical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Hunan College of Traditional Chinese Medicine(Hunan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine), Zhuzhou, Hunan, 412000, China; 4 Interventional Operation Room, The First Affiliated Hospital of Hunan College of Traditional Chinese Medicine(Hunan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine), Zhuzhou, Hunan, 412000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the predictive value of preoperative serum vascular endothelial growth factor (VEGF), high mobility group protein B1 (HMGB1) and hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) on the prognosis of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) after transarterial chemoembolization (TACE). **Methods:** 240 HCC patients who cannot undergo radical resection and were admitted to The First Affiliated Hospital of Hunan College of Traditional Chinese Medicine from June 2018 to June 2021 were selected, and they were divided into poor prognosis group and good prognosis group according to their prognosis at 1 year after TACE. The preoperative serum VEGF, HMGB1 and HIF-1 α levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with HCC after TACE, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of preoperative serum VEGF, HMGB1 and HIF-1 α levels on poor prognosis in patients with HCC after TACE. **Results:** Preoperative VEGF, HMGB1 and HIF-1 α levels in patients

* 基金项目:湖南省卫生健康委 2023 年度科研计划项目(D202309037763)

作者简介:张良(1982-),男,本科,主治医师,研究方向:影像诊断及介入治疗,E-mail: zhangliangzl0216@163.com

Δ 通讯作者:甘棋心(1991-),女,硕士,主治医师,研究方向:影像诊断与介入治疗,E-mail: ganqixin0916@163.com

(收稿日期:2023-02-05 接受日期:2023-02-27)

with HCC were associated with Child-Pugh classification, degree of differentiation and vascular invasion ($P < 0.05$). At 1 year follow-up, the incidence of poor prognosis after TACE in 240 patients with HCC was 25.42% (61/240). Multi-factor Logistic regression analysis showed that Child-Pugh classification grade B, methemoglobin $\geq 400 \mu\text{g/L}$, vascular invasion and elevated VEGF, HMGB1 and HIF-1 α were independent risk factors for poor prognosis in patients with HCC after TACE ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under curve for preoperative serum VEGF, HMGB1 and HIF-1 α levels combined to predict poor prognosis in patients with HCC after TACE was greater than that predicted by VEGF, HMGB1 and HIF-1 α alone. **Conclusion:** Preoperative elevated serum VEGF, HMGB1 and HIF-1 α levels are associated with poor prognosis in patients with HCC after TACE, and the combination of the three has of high value in predicting poor prognosis in patients with HCC after TACE.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Transarterial chemoembolization; VEGF; HMGB1; HIF-1 α ; Prognosis; Predictive value

Chinese Library Classification(CLC): R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)15-2935-06

前言

原发性肝癌是临床常见的恶性肿瘤,2020 年我国原发性肝癌新发 41.0 万例,居所有恶性肿瘤第 5 位,死亡 39.1 万例,居所有恶性肿瘤第 2 位,疾病负担严重^[1]。肝细胞癌(HCC)是原发性肝癌最常见类型,经动脉化疗栓塞(TACE)是公认的不可切除 HCC 的主要治疗方法之一,但术后部分患者可能出现复发、转移甚至死亡^[2,3],故早期预测 HCC 患者 TACE 术后预后对调整治疗方案和改善预后至关重要。血管生成和缺氧微环境等介导的肿瘤细胞增殖、侵袭和转移是 HCC 复发、转移的重要原因^[4]。血管内皮生长因子(VEGF)是一种血管通透因子,能通过促进血管生成参与肿瘤细胞增殖、侵袭和转移^[5]。高转移率族蛋白 B1(HMGB1)是一种多功能蛋白,能通过促进血管生成进而激活多条信号通路参与肿瘤细胞增殖、侵袭和转移^[6]。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)是一种转录因子,能通过诱导缺氧微环境促进肿瘤细胞增殖和侵袭^[7]。本研究旨在研究术前血清 VEGF、HMGB1 及 HIF-1 α 水平对无法切除的 HCC 患者 TACE 术后预后的关系及预测价值,以期为 HCC 患者预后评估提供价值参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月~2021 年 6 月湖南中医药高等专科学校附属第一医院收治的 240 例接受 TACE 术治疗的 HCC 患者(均因高龄或门静脉高压出血或严重肝硬化等情况导致无法行根治性切除术),男 128 例,女 112 例;年龄 36~84 (60.54 $\pm$ 5.68)岁;纳入标准:(1)经病理检查确诊为 HCC,符合《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》^[8]诊断标准;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)具备 TACE 适应证^[9];(4)美国东部肿瘤协作组功能状态评分 0~2 分;(5)初诊,入院前未接受抗肿瘤治疗;(6)病理参数和随访资料完整;(7)巴塞罗那临床肝癌分期 B 期(8)患者及家属知情并签署同意书。排除标准:(1)合并其他部位恶性肿瘤;(2)肝肾综合征、肝性脑病等严重肝功能障碍;(3)不能有效控制的严重感染和无法纠正的严重凝血功能障碍;(4)门静脉主干完全栓塞;(5)严重碘对比剂过敏;(6)肾功能障碍;(7)多器官功能衰竭者。本研究经湖南中医药高等专科学校附属第一医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 TACE 治疗方法 参考《原发性肝细胞癌经导管肝动脉化疗性栓塞治疗技术操作规范专家共识》^[10]行 TACE 治疗,选择 Seldinger 技术经股动脉穿刺置管,至肝动脉后注入造影剂行数字减影-血管造影,确定病灶形态、大小、数目和血供情况。据此使用微导管超选进入病灶供血动脉,并灌注顺铂(云南植物药业有限公司,国药准字:H53021740,规格:2 mL:10 mg)化疗。再根据肿瘤大小和血管分布情况使用乳剂(毗柔比星 20 mg + 超液化碘油 50 mL~20 mL)对供血动脉行肝动脉化疗栓塞,待硅油浓缩后再使用明胶海绵颗粒进行栓塞加固,直至复查数字减影-血管造影显示肿瘤染色消失。

1.2.2 VEGF、HMGB1、HIF-1 α 检测方法 采集 HCC 患者 TACE 术前空腹静脉血,离心后取上层血清,采用酶联免疫吸附法检测 VEGF (北京索莱宝科技有限公司,编号:SEKH-0052)、HMGB1(北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司,编号:CSB-E08223h)及 HIF-1 α (ELISA 试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司)水平。

1.2.3 资料收集 收集 HCC 患者性别、年龄、肿瘤直径、Child-Pugh 分级、乙型肝炎病毒(HBV)感染、肝硬化史、甲胎蛋白(AFP)、分化程度、血管侵犯资料。

1.3 预后

术后通过门诊或电话随访 1 年,3 个月随访一次,统计患者预后情况,包括复发、转移(肝脏超声、增强 CT 或 MRI 检查发现新发病灶或发现肝外转移,具备两项及以上影像学检查依据则确认为复发或转移)和生存状态。根据 HCC 患者预后情况分别为预后不良组(复发、转移或死亡)与预后良好组。

1.4 统计学分析

采用 SPSS28.0 统计学软件,计数资料以例(%)表示和采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}$ 表示和采用 t 检验;多因素 Logistic 回归分析 HCC 患者 TACE 术后预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析术前血清 VEGF、HMGB1 及 HIF-1 α 水平对 HCC 患者 TACE 术后预后不良的预测价值; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前 VEGF、HMGB1 及 HIF-1 α 水平与 HCC 患者病理特征的关系

HCC 患者术前 VEGF、HMGB1 及 HIF-1 α 水平与 Child-Pugh 分级、分化程度和血管侵犯有关($P < 0.05$),与性别、

年龄、肿瘤直径、HBV 感染、肝硬化史、AFP 无关($P>0.05$)。见 表 1。

表 1 术前 VEGF、HMGB1 及 HIF-1 α 水平与 HCC 患者病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Relationship between preoperative VEGF, HMGB1 and HIF-1 α levels and pathological features of HCC patients($\bar{x}\pm s$)

Pathological features	n	VEGF(pg/mL)	t/P	HMGB1(ng/ml)	t/P	HIF-1 α (ng/L)	t/P
Gender							
Male	128	272.67 $\pm$ 78.38	0.315/0.753	40.46 $\pm$ 13.11	0.155/0.877	170.22 $\pm$ 59.64	0.306/0.760
Female	112	269.35 $\pm$ 84.67		40.19 $\pm$ 14.20		167.88 $\pm$ 58.73	
Age							
≥ 60 years	149	275.01 $\pm$ 78.59	0.950/0.343	40.90 $\pm$ 12.61	0.826/0.410	171.55 $\pm$ 59.66	0.811/0.418
<60 years	91	264.75 $\pm$ 85.40		39.41 $\pm$ 15.11		165.16 $\pm$ 58.30	
Tumor diameter							
≥ 3 cm	137	275.27 $\pm$ 73.30	0.886/0.377	40.84 $\pm$ 13.05	0.673/0.502	172.87 $\pm$ 60.98	1.132/0.259
<3 cm	103	265.60 $\pm$ 90.76		39.66 $\pm$ 14.34		164.15 $\pm$ 56.43	
Child-Pugh classification							
Grade A	81	256.38 $\pm$ 70.05	2.155/0.032	37.53 $\pm$ 13.64	2.299/0.022	156.88 $\pm$ 63.59	2.313/0.022
Grade B	159	278.63 $\pm$ 85.59		41.76 $\pm$ 13.40		175.37 $\pm$ 55.86	
HBV infection							
Positive	146	276.22 $\pm$ 72.75	1.153/0.251	41.10 $\pm$ 12.54	1.097/0.274	172.83 $\pm$ 59.38	1.209/0.228
Negative	94	263.20 $\pm$ 92.71		39.13 $\pm$ 15.10		163.39 $\pm$ 58.53	
Liver cirrhosis							
Yes	151	272.50 $\pm$ 77.20	0.341/0.733	40.95 $\pm$ 12.51	0.924/0.356	171.97 $\pm$ 59.51	0.971/0.333
No	89	268.79 $\pm$ 88.02		39.27 $\pm$ 15.30		164.30 $\pm$ 58.42	
AFP							
≥ 400 μ g/L	176	275.41 $\pm$ 79.04	1.360/0.175	41.10 $\pm$ 12.65	1.449/0.149	171.90 $\pm$ 59.45	1.204/0.230
<400 μ g/L	64	259.32 $\pm$ 86.48		38.23 $\pm$ 15.86		161.52 $\pm$ 57.92	
Degree of differentiation							
Low differentiation	47	296.76 $\pm$ 68.28	2.438/0.015	44.22 $\pm$ 14.17	2.206/0.028	190.00 $\pm$ 67.07	2.453/0.017
Medium and high differentiation	193	264.88 $\pm$ 83.03		39.39 $\pm$ 13.32		164.05 $\pm$ 56.02	
Vascular invasion							
Yes	92	288.86 $\pm$ 66.46	2.879/0.004	43.23 $\pm$ 12.62	2.630/0.009	182.83 $\pm$ 65.08	2.747/0.007
No	148	260.09 $\pm$ 87.58		38.54 $\pm$ 13.91		160.62 $\pm$ 53.55	

2.2 HCC 患者 TACE 术后预后不良的单因素分析

随访 1 年,240 例 HCC 患者 TACE 术后有 61 例预后不良,其中 15 例复发、36 例转移、10 例死亡,预后不良发生率为 25.42%(61/240)。预后不良组 Child-Pugh 分级 B 级、HBV 阳性、肝硬化史、AFP ≥ 400 μ g/L、低分化、血管侵犯比例和血清 VEGF、HMGB1、HIF-1 α 水平高于预后良好组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 HCC 患者 TACE 术后预后不良的多因素 Logistic 回归分析

以 Child-Pugh 分级 (B 级为 "1";A 级为 "0")、HBV 感染 (阳性为 "1";阴性为 "0")、肝硬化史 (是为 "1";否为 "0")、AFP (≥ 400 μ g/L 为 "1"; <400 μ g/L 为 "0")、分化程度 (低分化为 "1";中高分化为 "0")、血管侵犯 (有为 "1";无为 "0")、VEGF、HMGB1、HIF-1 α 为自变量,原值输入,预后不良 (是为 "1";否

为 "0")为因变量。多因素 Logistic 回归分析显示,Child-Pugh 分级 B 级、AFP ≥ 400 μ g/L、血管侵犯和 VEGF、HMGB1、HIF-1 α 升高为 HCC 患者 TACE 术后预后不良的独立危险因素 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 术前血清 VEGF、HMGB1 及 HIF-1 α 水平对 HCC 患者 TACE 术后预后不良的预测价值

ROC 曲线分析显示,术前血清 VEGF、HMGB1 及 HIF-1 α 水平联合预测 HCC 患者 TACE 术后预后不良的曲线下面积 (AUC)大于 VEGF、HMGB1、HIF-1 α 单独预测。见表 4 和图 1。

3 讨论

近年来随着血管介入放射学的发展,TACE 术已成为公认

表 2 HCC 患者 TACE 术后预后不良的单因素分析
Table 2 Univariate analysis of poor prognosis in patients with HCC after TACE

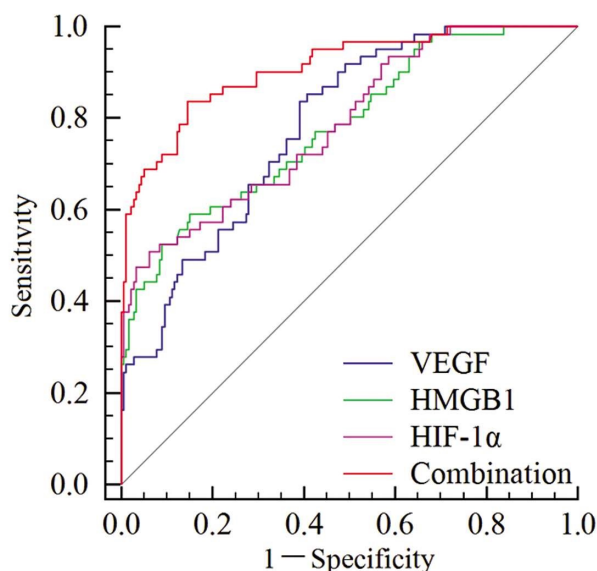
Factors	Poor prognosis group(n=61)	Good prognosis group(n=179)	χ^2/t	P
Gender(male/female)	35/26	93/86	0.537	0.464
Age[n(%)]				
≥ 60 years	44(72.13)	105(58.66)	3.508	0.061
<60 years	17(27.87)	74(41.34)		
Tumor diameter[n(%)]				
≥ 3 cm	40(65.57)	97(54.19)	2.407	0.121
<3 cm	21(34.43)	82(45.81)		
Child-Pugh classification[n(%)]				
Grade A	12(19.67)	69(38.55)	7.249	0.007
Grade B	49(80.33)	110(61.45)		
HBV infection[n(%)]				
Positive	44(72.13)	102(56.98)	4.381	0.036
Negative	17(27.87)	77(43.02)		
Liver cirrhosis[n(%)]				
Yes	46(75.41)	105(58.66)	5.471	0.019
No	15(24.59)	74(41.34)		
AFP[n(%)]				
≥ 400 μg/L	54(88.52)	122(68.16)	9.652	0.002
<400 μg/L	7(11.48)	57(31.84)		
Degree of differentiation[n(%)]				
Low differentiation	18(29.51)	29(16.20)	5.116	0.024
Medium and high differentiation	43(70.49)	150(83.80)		
Vascular invasion[n(%)]				
Yes	33(54.10)	59(32.96)	8.599	0.003
No	28(45.90)	120(67.04)		
VEGF(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	332.35±61.81	250.25±76.46	7.581	<0.001
HMGB1(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	50.94±12.77	36.72±11.90	7.911	<0.001
HIF-1α(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	217.97±59.94	152.49±48.82	7.705	<0.001

表 3 HCC 患者 TACE 术后预后不良的多因素 Logistic 回归分析
Table 3 Multivariate Cox regression analysis of poor prognosis of HCC patients after TACE

Factors	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Child-Pugh classification grade B	1.082	0.537	4.056	0.044	2.951	1.029~8.457
HBV infection	0.729	0.498	2.147	0.143	2.074	0.782~5.503
Liver cirrhosis	0.302	0.159	3.584	0.058	1.352	0.989~1.848
AFP≥ 400 μg/L	1.277	0.504	6.417	0.011	3.587	1.335~9.637
Low differentiation	0.347	0.474	0.535	0.464	1.414	0.599~3.579
Vascular invasion	1.203	0.565	4.531	0.033	3.330	1.100~10.078
Elevated VEGF	0.015	0.004	15.581	<0.001	1.016	1.008~1.023
Elevated HMGB1	0.093	0.022	18.749	<0.001	1.098	1.052~1.145
Elevated HIF-1α	0.025	0.005	20.930	<0.001	1.025	1.014~1.036

表 4 术前血清 VEGF、HMGB1 及 HIF-1 α 水平对 HCC 患者 TACE 术后预后不良的预测价值Table 4 Predictive value of preoperative serum VEGF, HMGB1 and HIF-1 α levels for poor prognosis in patients with HCC after TACE

Indexes	AUC	95%CI	Optimum cut-off value	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden index
VEGF	0.783	0.726~0.834	274.69 pg/mL	83.61	60.89	0.445
HMGB1	0.781	0.723~0.831	49.30 ng/mL	59.02	84.92	0.439
HIF-1 α	0.787	0.730~0.837	222.43 ng/L	50.82	93.85	0.447
Combination	0.909	0.865~0.942	-	83.61	85.47	0.691

图 1 术前血清 VEGF、HMGB1 及 HIF-1 α 水平预测 HCC 患者 TACE 术后预后不良的 ROC 曲线Fig.1 ROC curve of preoperative serum VEGF, HMGB1 and HIF-1 α levels predicting poor prognosis in patients with HCC after TACE

的 HCC 非手术治疗的首选方法, TACE 术通过股动脉插管选择性插入肝癌供血动脉, 通过栓塞阻断肿瘤血供, 使肿瘤细胞缺血坏死, 同时经动脉灌注的局部高浓度化疗药物能进一步杀伤肿瘤细胞, 提高疗效的同时也能减少化疗药物对全身的毒副作用^[10,11]。中晚期 HCC 患者异质性较大, 部分患者 TACE 后仍不能控制肿瘤进展, 导致肿瘤复发、转移和死亡风险增加^[12]。本研究中 240 例患者 TACE 术后 1 年预后不良发生率为 25.42%, 提示 HCC 患者 TACE 术后预后不良发生率较高。因此, 早期预测患者预后不良对促进患者预后改善具有重要意义。

肿瘤细胞无限增殖需要消耗大量能量, 新生血管形成能为肿瘤细胞提高其生长所需能量, 促进其恶性进展^[5]。VEGF 是血管生成的关键因子之一, 能通过提高血浆酶原活化因子活性, 促进新生毛细血管形成, 进而促进新生血管生成, 故 VEGF 被认为新生血管生成关键因子^[13]。研究报道, VEGF 能通过促进新生血管生成机制促进子宫内膜癌、非小细胞肺癌恶性进展^[14,15]。本研究结果显示, 血清 VEGF 水平升高与 HCC 患者 Child-Pugh 分级、分化程度和血管侵犯有关, 提示 VEGF 水平升高与 HCC 恶性进展有关。同时结果显示, 血清 VEGF 水平升高为 HCC 患者 TACE 术后预后不良的独立危险因素, 说明血清 VEGF 水平升高与患者预后不良密切相关, 分析原因是血清 VEGF 水平升高能通过诱导肿瘤新生血管生成, 促进微小残留病灶生长为新的肿瘤, 导致 TACE 术后复发、转移和死亡风险

增加。微小残留病灶是肿瘤治疗后复发、转移及病情进展的重要原因, 近年研究亦证实, 抑制 VEGF 产生能阻止微小残留病灶生长, 防止肿瘤复发和转移^[16]。

HCC 发生发展伴随多条信号通路的激活与失活, 与 HCC 细胞增殖、分化、侵袭和耐药等密切相关^[17]。HMGB1 是一种核蛋白, 几乎存在所有的真核细胞核中, 参与炎症、DNA 复制、转录等多种病理生理过程, 胞外 HMGB1 能结合多条信号通路参与恶性肿瘤过程^[18]。Li 等^[19] 研究报道, HMGB1 能通过激活 AMP 依赖蛋白激酶 / 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路诱导 HCC 细胞自噬, 增强 HCC 细胞耐药性, 进而促进 HCC 细胞恶性进展。本研究结果显示, 血清 HMGB1 水平升高与 HCC 患者 Child-Pugh 分级、分化程度和血管侵犯有关, 提示 HMGB1 水平升高与 HCC 恶性进展有关。结果还显示, 血清 HMGB1 水平升高为 HCC 患者 TACE 术后预后不良的独立危险因素, 说明血清 HMGB1 水平升高与患者预后不良密切相关, 分析原因是 HMGB1 能激活多条信号通路促进 TACE 术后残留 HCC 细胞增殖、分化、侵袭和耐药, 增加预后不良风险^[20]。

HIF-1 α 是缺氧条件下大量表达的一种转录调节因子, 能通过控制下游多种基因表达参与红细胞生成和血管形成, 以维持缺氧条件下细胞和组织环境的稳定^[21]。研究报道, HIF-1 α 在胃癌、胰腺癌和 HCC 等恶性肿瘤中上调, 与肿瘤细胞恶性进展有关^[22]。本研究结果显示, 血清 HIF-1 α 水平升高与 HCC 患者 Child-Pugh 分级、分化程度和血管侵犯有关, 提示 HIF-1 α 水平升高与 HCC 恶性进展有关, 与有关报道相符^[23]。结果还显示, 血清 HIF-1 α 水平升高为 HCC 患者 TACE 术后预后不良的独立危险因素, 说明血清 HIF-1 α 水平升高与患者预后不良密切相关, 分析原因是 HIF-1 α 作为缺氧诱导因子, 其水平升高反映 HCC 细胞快速增殖导致缺氧, 间接反映患者肿瘤细胞恶性进展较快, 因此预后不良风险较高; 同时 HIF-1 α 升高还能促进血管生成, 可能为肿瘤细胞提供营养物质和氧气, 促进其生长和繁殖, 增加预后不良风险^[24]。

本研究结果还显示, Child-Pugh 分级 B 级、AFP ≥ 400 $\mu\text{g/L}$ 和血管侵犯也是 HCC 患者 TACE 术后预后不良的独立危险因素, 分析原因是 Child-Pugh 分级 B 级反映患者肝功能损害更严重因此预后更差^[25]; AFP 作为常规 HCC 诊断指标, 其水平越高反映 HCC 恶性程度更严重, 因此预后更差^[26]; 血管侵犯是 HCC 获得浸润能力后脱离肿瘤细胞巢, 向周围组织血管壁浸润, 反映 HCC 恶性程度更严重, 因此预后更差^[27]。通过绘制 ROC 曲线发现, 术前血清 VEGF、HMGB1 及 HIF-1 α 水平分别为 274.69 pg/mL、49.30 ng/mL、222.43 ng/L 时, 预测 HCC 患者 TACE 术后预后不良的 AUC 分别为 0.783、0.781、0.787, 且术

前血清 VEGF、HMGB1 及 HIF-1 α 水平联合预测 HCC 患者 TACE 术后预后不良的 AUC 显著增加至 0.909,说明三者联合能提升预测价值。

综上所述,血清 VEGF、HMGB1 及 HIF-1 α 水平与 HCC 患者 Child-Pugh 分级、分化程度、血管侵犯和预后不良有关,可能成为 HCC 患者 TACE 术后预后不良的辅助预测指标,且术前血清 VEGF、HMGB1 及 HIF-1 α 水平联合预测 HCC 患者 TACE 术后预后不良的价值较高。

参考文献(References)

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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
- [2] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2021 年版)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(7): 599-614
- [3] Zhang S, Zhong BY, Zhang L, et al. Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: A scientific concept or pseudo-proposition [J]. World J Gastrointest Surg, 2022, 14(6): 528-537
- [4] 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]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(4): 367-388
- [5] Elebiyo TC, Rotimi D, Evbuomwan IO, et al. Reassessing vascular endothelial growth factor (VEGF) in anti-angiogenic cancer therapy [J]. Cancer Treat Res Commun, 2022, 7(32): 100620
- [6] 徐娟, 陶芃作, 吕东津, 等. 高迁移率蛋白 B1 在肿瘤中的作用[J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(4): 505-511
- [7] 张秀琴, 吕喜英, 陈伟红. HIF-1 α 与恶性肿瘤关系研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(2): 219-220
- [8] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7): 635-647
- [9] 中华医学会放射学分会介入学组协作组. 原发性肝细胞癌经导管肝动脉化疗栓塞治疗技术操作规范专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45(10): 908-912
- [10] 全国多中心前瞻性肝癌极早期预警筛查项目 (PRECAR) 专家组. 中国肝癌早筛策略专家共识[J]. 肝脏, 2021, 26(8): 825-831
- [11] Chang Y, Jeong SW, Young Jang J, et al. Recent Updates of Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8165
- [12] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 肝细胞癌经动脉化疗栓塞抵抗及后续治疗专家共识 [J]. 介入放射学杂志, 2022, 31(11): 1039-1044
- [13] Goswami AG, Basu S, Huda F, et al. An appraisal of vascular endothelial growth factor (VEGF): the dynamic molecule of wound healing and its current clinical applications[J]. Growth Factors, 2022, 40(3-4): 73-88
- [14] Ma J, Zhao X, Shi L. Circ 003390/Eukaryotic translation initiation factor 4A3 promoted cell migration and proliferation in endometrial cancer via vascular endothelial growth factor signaling by miR-195-5p[J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 11958-11972
- [15] 何程远, 杨红宇, 谭钰晶, 等. IL-17A 在非小细胞肺癌组织中的表达及其通过 NF- κ B 信号通路对 VEGF 表达的调控作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2022, 48(4): 1003-1009
- [16] Wu L, Zhou J, Zhou W, et al. Sorafenib blocks the activation of the HIF-2 α /VEGFA/EphA2 pathway, and inhibits the rapid growth of residual liver cancer following high-intensity focused ultrasound therapy in vivo[J]. Pathol Res Pract, 2021, 44(220): 153270
- [17] Pu Z, Duda DG, Zhu Y, et al. VCP interaction with HMGB1 promotes hepatocellular carcinoma progression by activating the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 212
- [18] Wang S, Zhang Y. HMGB1 in inflammation and cancer[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 116
- [19] Li J, Zhou W, Mao Q, et al. HMGB1 Promotes Resistance to Doxorubicin in Human Hepatocellular Carcinoma Cells by Inducing Autophagy via the AMPK/mTOR Signaling Pathway[J]. Front Oncol, 2021, 11(10): 739145
- [20] Wang X, Xiang L, Li H, et al. The Role of HMGB1 Signaling Pathway in the Development and Progression of Hepatocellular Carcinoma: A Review[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(9): 22527-22540
- [21] Rashid M, Zadeh LR, Baradaran B, et al. Up-down regulation of HIF-1 α in cancer progression[J]. Gene, 2021, 46(798): 145796
- [22] Li RU, Tang K, Li Q. Pan-cancer Bioinformatics Analysis of the Double-edged Role of Hypoxia-inducible Factor 1 α (HIF-1 α) in Human Cancer[J]. Cancer Diagn Progn, 2022, 2(2): 263-278
- [23] 郭晓东, 杨永平, 孙婷, 等. HIF-1 α 、HSP90 α 在肝细胞癌中的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(24): 4679-4682
- [24] Wang M, Zhao X, Zhu D, et al. HIF-1 α promoted vasculogenic mimicry formation in hepatocellular carcinoma through LOXL2 up-regulation in hypoxic tumor microenvironment [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 60
- [25] 刘海波. 比较 Child-Pugh 评分、ALBI 分级和 P-ALBI 分级在接受 TACE 治疗的肝细胞癌患者中的预后价值[D]. 四川: 西南医科大学, 2022
- [26] Zheng Y, Zhu M, Li M. Effects of alpha-fetoprotein on the occurrence and progression of hepatocellular carcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(10): 2439-2446
- [27] 何涛, 邹婕妤, 雷婷婷, 等. 肝细胞癌微血管侵犯的研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(8): 899-904