中国现代
普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg

2025年7月　第28卷　第7期　Jul. 2025　Vol. 28　No. 7

HDGF高表达在肝细胞癌预后评估及免疫治疗中的双重价值

王婷婷[1]　王建磊[2]　丁红梅[1]　刘泽阳[1]

[1]山东大学齐鲁医院　器官移植科　（山东　济南　250012）
[2]山东大学第二医院　肝胆胰外科　（山东　济南　250033）

【摘要】目的：探讨肝癌衍生生长因子（HDGF）在肝细胞癌（HCC）中的表达模式、预后价值、免疫特征及潜在的分子机制。**方法：**收集TCGA-LIHC队列的临床及基因表达数据。采用Kaplan-Meier法、时间依赖性受试者工作特征（ROC）曲线及Cox回归分析评估HDGF的预后价值。随后，使用DESeq2包分析HDGF差异表达，并通过基因本体、KEGG通路和GSEA分析HDGF在HCC中的生物学功能。利用单样本GSEA方法分析HCC的免疫浸润情况。通过TCGA-LIHC队列中的人类甲基化450数据和HTSeq-FPKM数据，分析DNA甲基化对HDGF表达的影响。**结果：**HDGF在HCC中高表达（*P*<0.001），并且其表达与组织学分级（*P*<0.001）及AFP水平相关（*P*<0.001）。HDGF的表达水平作为HCC患者总生存期的独立风险因素（*P*=0.008），并且其表达与肿瘤免疫微环境及免疫浸润密切相关，尤其是细胞毒性T细胞、浆细胞样树突状细胞和Th2细胞（*P*<0.001）。HCC中HDGF表达的增加与其启动子区域的去甲基化密切相关（*P*<0.05）。**结论：**HDGF可以预测HCC不良预后并调节其免疫微环境，确立了HDGF作为HCC潜在免疫治疗靶点的可能性。

【关键词】肝细胞癌•肝癌衍生生长因子•肿瘤免疫微环境•预后•去甲基化
【中图分类号】R735.7
【文献标识码】A　DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.07.004
【文章编号】1009-9905（2025）07-0522-08

Dual value of high expression of HDGF in prognosis assessment and immunotherapy of hepatocellular carcinoma

WANG Ting-ting[1], WANG Jian-lei[2], DING Hong-mei[1], LIU Ze-yang[1]

[1]Department of Organ Transplantation, Qilu Hospital of Shandong University (Jinan 250012, China)
[2]Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Second Hospital of Shandong University (Jinan 250033, China)

【ABSTRACT】*Objective:* The current study was designed to elucidate the expression pattern, prognosis value, immune characteristics and potential molecular mechanisms of HDGF in HCC. ***Methods:*** Clinical and gene expression data of the TCGA-LIHC cohort were collected. The Kaplan-Meier method, time-dependent receiver operating characteristic (ROC) curves and Cox regression analysis were used to analyze the prognostic value of HDGF. The expression level difference of HDGF was analyzed using the R package DESeq2. Gene ontology, KEGG and GSEA analyses were used to determine the biological function of HDGF in HCC development. The SsGSEA method were used to analyze the

【通信作者】刘泽阳，E-mail: zyliu1989@126.com

immune infiltrates of HCC. Human methylation 450 data and level 3 HTSeq-FPKM data from TCGA-LIHC were used to analyze the effects of DNA methylation level on HDGF expression. ***Results:*** Our results indicated that HDGF was over-expressed in HCC and correlated with historical grade and AFP levels(P<0.001). HDGF expression level is an independent risk factor for overall survival in patients with HCC(P=0.008). The functional and immune analysis indicated that HDGF is closely related to tumor-immune microenvironment and immune infiltration, especially Cytotoxic cells, pDC and Th2 cells(P<0.001). In addition, high HDGF expression in HCC was associated with demethylation of its promoter region (P<0.05). ***Conclusion:*** Our results demonstrated that HDGF independently predicts unfavorable prognosis and regulates the immune microenvironment of HCC, suggesting HDGF as a potential immunotherapeutic target for HCC.

【KEY WORDS】 Hepatocellular carcinoma•Hepatoma-derived growth factor•Tumor-immune microenvironment•Prognosis•Demethylation

肝癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一，也是中国癌症相关死亡的主要原因之一[1]。肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）是中国主要的原发性肝癌类型，占80%～85%[2]。HCC预后较差，死亡率高[3]，因此，HCC的早期诊断对改善患者预后至关重要[4]。此外，肿瘤免疫微环境（tumor immune microenvironment, TIME）与肿瘤细胞之间的相互作用是HCC进展的关键因素，并与HCC患者预后密切相关[5]。但是，目前对HCC的TIME的认识仍有欠缺。因此，寻找关键分子作为HCC预后的主要预测因子之一，并指导治疗具有重要意义。

肝癌衍生生长因子（hepatoma derived growth factor, HDGF）作为血管生成因子和抗凋亡因子，其表达与多种恶性肿瘤的发生、发展和预后密切相关[6]。此外，HDGF作为一种转录因子，通常在肝脏中表达，有助于调节许多与免疫有关的基因的表达[7]。既往研究表明，HDGF作为免疫预测模型的关键部分，可用于预测HCC患者的预后[8]。因此，本研究拟探究HDGF在HCC中的表达模式、预后价值、免疫特征和潜在的分子机制。

1 资料与方法

1.1 数据来源 本研究分析的所有基因表达数据集和临床信息来自TCGA数据库（https://portal.gdc.cancer.gov/）、GTEx数据库（https://gtexportal.org/）。

1.2 方法

1.2.1 临床相关性与生存分析 将HDGF表达前50%的患者定义为高表达组，其余患者定义为低表达组。为了研究HDGF与临床特征的相关性，使用R软件包ggplot2进行可视化，若满足Shapiro-Wilk正态性检验，则采用Welch's t检验，否则采用Mann-Whitney U检验。采用Kaplan-Meier（KM）法绘制总生存期（overall survival, OS）、疾病特异性生存期（disease specific survival, DSS）和无进展期（progression free interval, PFI）曲线。并通过Cox回归分析验证HDGF是否是肝癌OS的独立预后因素。使用survival包进行比例风险假设检验及Cox回归分析，使用rms包构建Nomogram相关模型并进行可视化，使用stdca.R文件进行DCA分析。

1.2.2 差异表达基因分析 采用R软件包DESeq2分析HDGF的差异表达，并筛选出满足这两个条件的差异表达基因：$|\log_2((FC)|>1$，且P<0.05。利用R软件包ggplot2绘制热图和火山图。

1.2.3 富集分析 为了揭示基因的生物学功能，使用R软件包中的Cluster Profiler包进行京都基因和基因组百科全书（KEGG）分析和基因本体（GO）分析：包括分子功能、生物过程和细胞成分。Cluster Profiler包也被用于基因富集分析（GSEA），本研究中以假发现率（false discovery rate, FDR）<0.25和P<0.05作为显著富集的阈值。

1.2.4 免疫浸润分析 使用estimate包和GSVA包进行免疫浸润分析，分别计算Spearman相关系数和P值来评估HDGF与免疫浸润细胞的相关性。

1.3 统计学处理 采用SPSS26.0软件。分类变量以百分比（%）表示，并选择χ^2检验或Fisher确切检验。连续变量以$\bar{x}\pm s$表示，采用Student's t检验或Wilcoxon秩和检验。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HDGF在泛癌样本中的表达 泛癌中的差异表达见图1A、B。在未配对和配对分析中，HDGF分别在31种和16种癌症类型中相对于其邻近的正常组织过表达，包括膀胱癌、卵巢癌和结肠癌（P<0.001）。HDGF在HCC患者中的表达水平明显升高（图1C、D）。TCGA-GTEx-LIHC的ROC曲线显示HDGF对HCC的诊断价值，敏感度为81.9%，特异度为91.9%（AUC为0.914，95% CI：0.890~0.939，图1E）。

2.2 HDGF表达与HCC临床特征及预后的关系 HDGF的表达水平对TNM分期没有显著影响（P>0.05），但组织学分级却有显著差异，HDGF在G_3和G_4

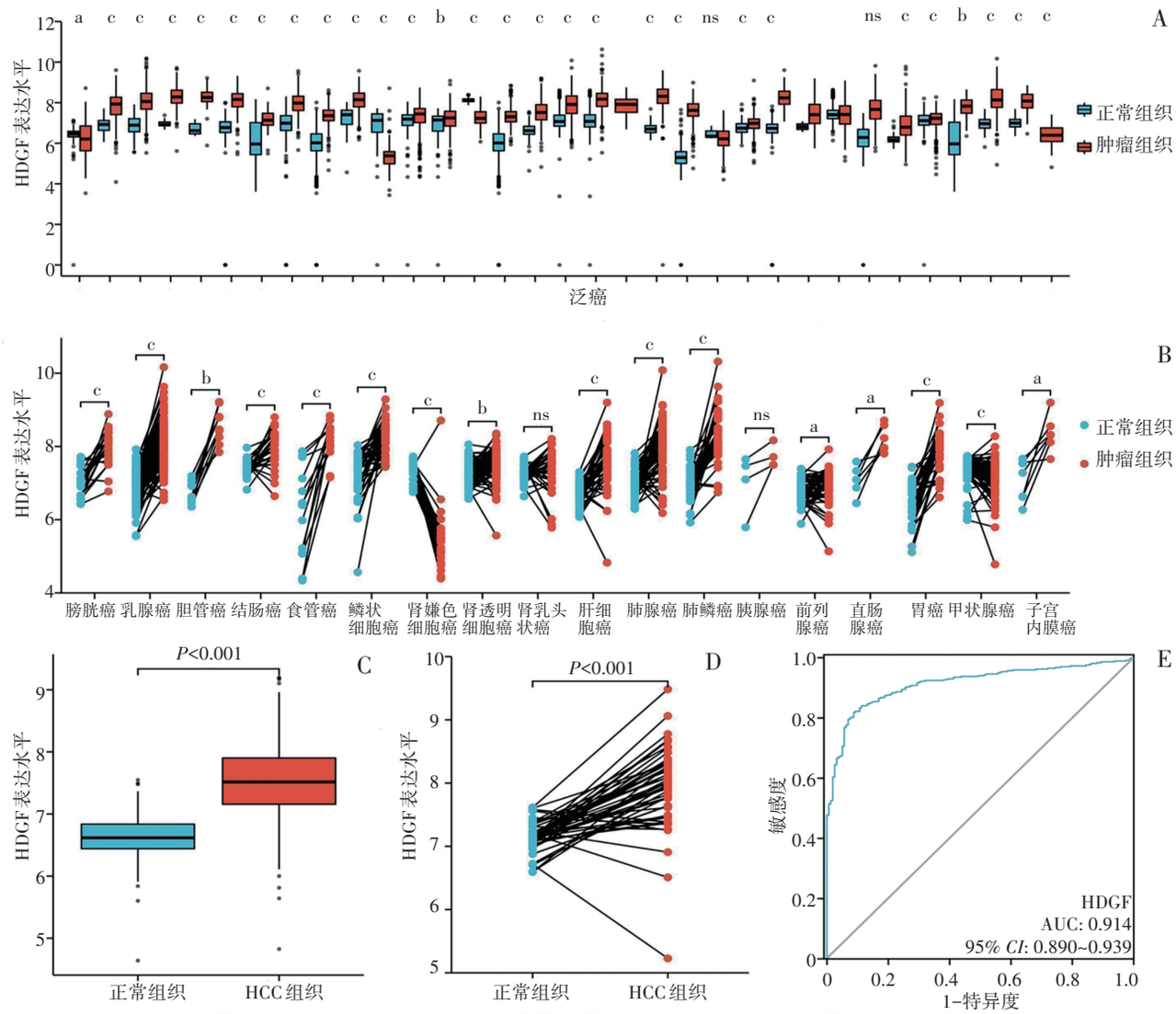

图 1　HDGF 在泛癌中的表达水平及基于 TCGA-GTEx-LIHC 数据的 ROC 曲线

A：未配对的泛癌中 HDGF 表达分析；B：配对的泛癌中 HDGF 表达分析；C：HCC 中 HDGF 的未配对分析；D：HCC 中 HDGF 的配对分析；E：基于 TCGA-GTEx-LIHC 的 ROC 曲线；a：*P*<0.05，b：*P*<0.01，c：*P*<0.001。

期表达水平明显升高（*P*<0.001）；此外，HDGF 的表达水平与肝纤维化也密切相关（*P*=0.018）；AFP>400 ng/mL 组的 HDGF 表达显著高于对照组（*P*<0.001）；相邻肝脏组织炎症也与 HDGF 表达相关，轻度和重度炎症组的 HDGF 表达均高于对照组（*P*=0.042）；血管侵犯同样与 HDGF 表达相关，高 HDGF 表达的样本中血管侵犯更为常见（*P*=0.046）；而且，高 HDGF 表达的 HCC 患者通常表现出较低的 OS（*P*=0.001）。见图 2。进一步通过 KM 曲线展示了 HDGF 高表达的 HCC 患者表现出更短的 OS、DSS 和 PFI（*P*<0.05，图 3）。

随后，使用单因素和多因素 Cox 回归分析进一步探讨 HDGF 在 HCC 中的预后价值（表 1）。单因素 Cox 回归分析显示，T 分期、M 分期、病理分期、肿瘤状态和 HDGF 均为 HCC 的潜在预后因素（*P*<0.05）。随后进行的多因素 Cox 回归分析表明，肿瘤状态（*HR*=1.783，*P*=0.016）和 HDGF 表达水平（*HR*=1.893，*P*=0.008）是 HCC 患者 OS 的独立预后因子。基于 Cox 多因素分析，构建了 HDGF 预后列线图（图 4A），并绘制 DCA 曲线（图 4B~D）。

2.3　HDGF 的功能和免疫分析　HDGF 差异表达转录组数据分析显示多个差异表达基因，其中 1153 个上调，766 个下调（图 5A）。热图展示了 HDGF 表达水平及上调（LGALS14、HMGA2、SST、CEACAM7 和 MAGEA4）和下调（ANGPTL7、MT1B、PCSK1、PITPNM2-AS1 和 AC107396.1）最明显的 10 个基因（图 5B）。GO 和 KEGG 分析结果揭示了 HDGF 与铜离子解毒、铜离子应激反应、无机化合物解毒、神经活性配体-受体相互作用和矿物质吸收之间的密切关系（图 5C）。随后的 GSEA 分析显示，HDGF 表达与多通路之间呈正相关（图 5D ~ E），包括 Rho-GTP 酶（NES=2.161，*P*=0.018，FDR=0.012）、GPCR（NES=1.529，*P*=0.018，FDR=0.012）。

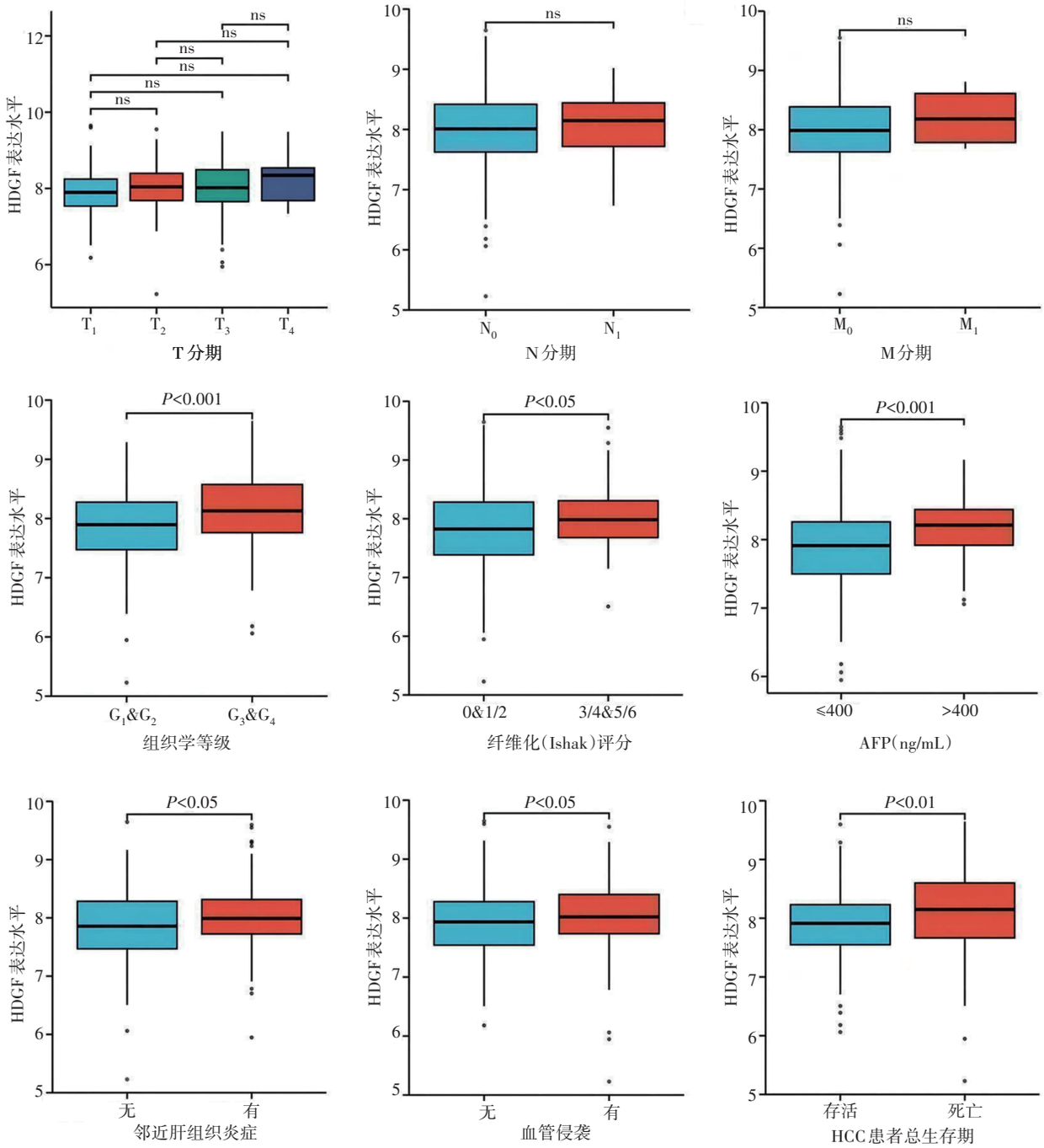

图2　HDGF的表达与HCC患者临床特征的关系

进一步探讨了HDGF与肿瘤免疫的关系，免疫浸润分析显示，HDGF与TIME密切相关，通过计算Spearman相关系数及*P*值证实HDGF与基质评分（r=0.228，P<0.001）和免疫评分（r=0.187，P<0.001）之间具有较强的相关性（图6A）。此外，HDGF的表达水平与细胞毒性T细胞、浆细胞样树突状细胞（plasma cell like dendritic cells, pDC）、中性粒细胞、树突状细胞、T细胞、Tgd和Th2细胞浸润之间存在强相关性（图6B，P<0.001）。

2.4　DNA甲基化对HDGF表达的影响　值得注意的是，基因组不稳定性和癌基因表达增加通常与启动子去甲基化异常相关。为了探究HDGF的潜在调控机制，使用TCGA-LIHC数据集评估HDGF表达增加与DNA去甲基化之间的关系（图7）。发现HDGF表达与基因甲基化水平呈负相关，尤其是在其转录起始位点（transcription start site, TSS）上游的3个CpG位点处：TSS-2080 bp（r=-0.190，P<0.001，图7A）、TSS-740 bp（r=-0.240，P<0.001，图7B）和TSS-396 bp（r=-0.102，P=0.049，图7C），表明异常的去甲基化可能是调控HDGF表达的主要机制之一。

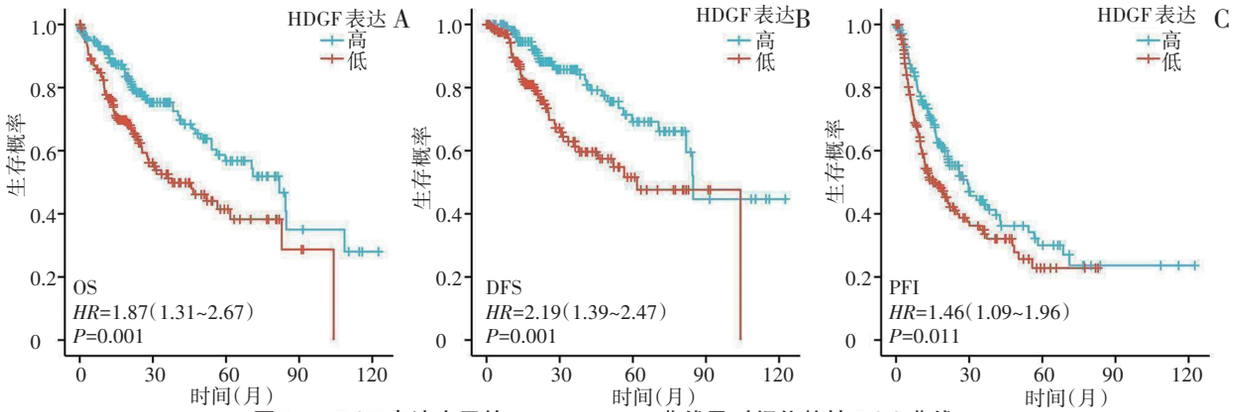

图 3　HDGF 表达水平的 Kaplan-Meier 曲线及时间依赖性 ROC 曲线

A：OS 的 Kaplan-Meier 曲线；B：DFS 的 Kaplan-Meier 曲线；C：PFI 的 Kaplan-Meier 曲线

表 1　HCC 患者总生存期的 Cox 单因素和多因素分析

临床特征	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% *CI*)	*P* 值	*HR*(95% *CI*)	*P* 值
性别(男/女)	0.793(0.557~1.130)	0.200		
年龄(>60 岁/≤60 岁)	1.205(0.850~1.708)	0.295		
T 分期				
T_2/T_1	1.428(0.901~2.264)	0.129	0.000(0.000~Inf)	0.996
$T_3\&T_4/T_1$	2.949(1.982~4.386)	<0.001	1.202(0.162~8.931)	0.857
N 分期(N_1/N_0)	2.029(0.49~8.281)	0.324		
M 分期(M_1/M_0)	4.077(1.281~12.973)	0.017	3.038(0.247~37.384)	0.386
病理分期				
Ⅱ期/Ⅰ期	1.417(0.868~2.312)	0.164	9532032.199(0.000~Inf)	0.996
Ⅲ期/Ⅰ期	2.734(1.792~4.172)	<0.001	2.409(0.317~18.336)	0.396
Ⅳ期/Ⅰ期	5.597(1.726~18.148)	0.004		
肿瘤状态(有/无)	2.317(1.590~3.376)	<0.001	1.783(1.115~2.852)	0.016
HDGF(高/低)	1.871(1.312~2.669)	<0.001	1.893(1.183~3.029)	0.008

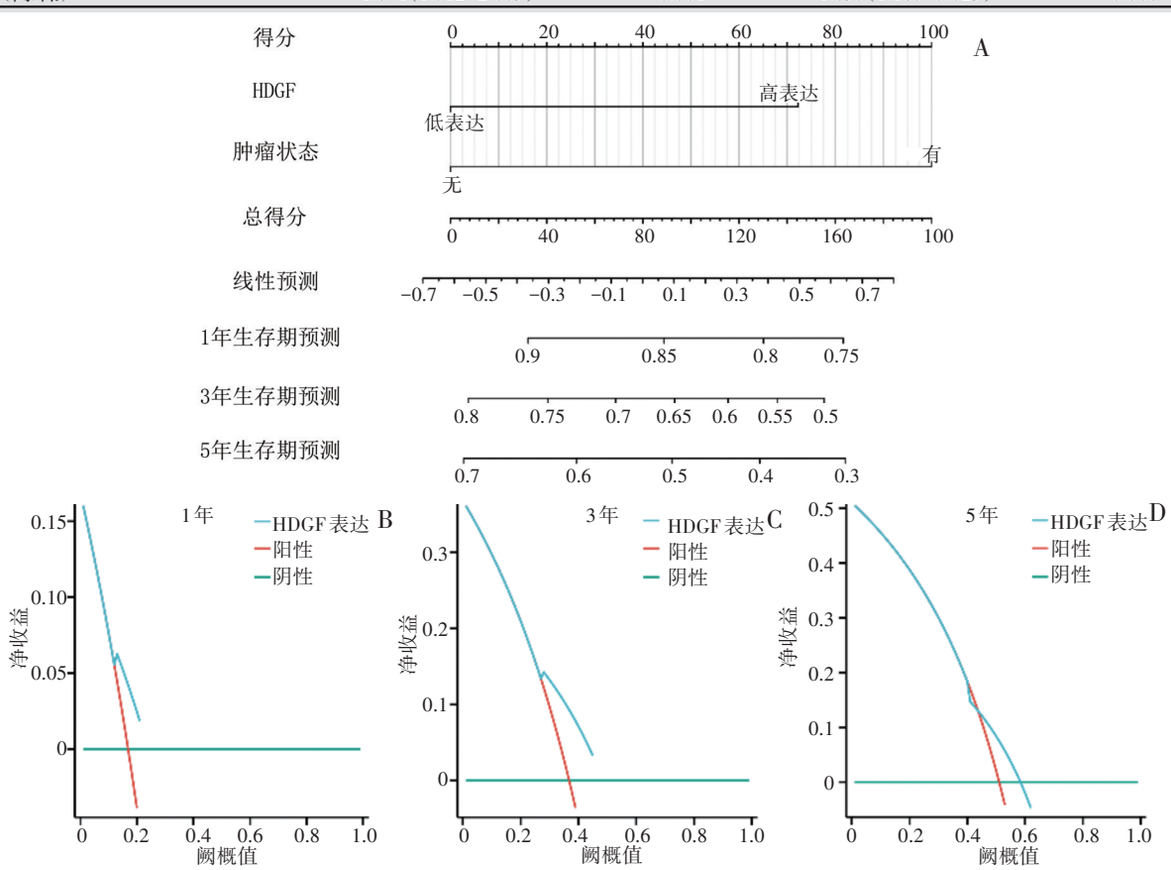

图 4　基于 HDGF 和肿瘤状态预测 HCC 患者的 1、3 和 5 年生存率的预后列线图及 DCA 曲线

A：HCC 患者的 1、3 和 5 年生存率的预后列线图(C-index=0.596，95% *CI*：0.569~0.623)；B~D：1、3 和 5 年总生存时间的 DCA 曲线

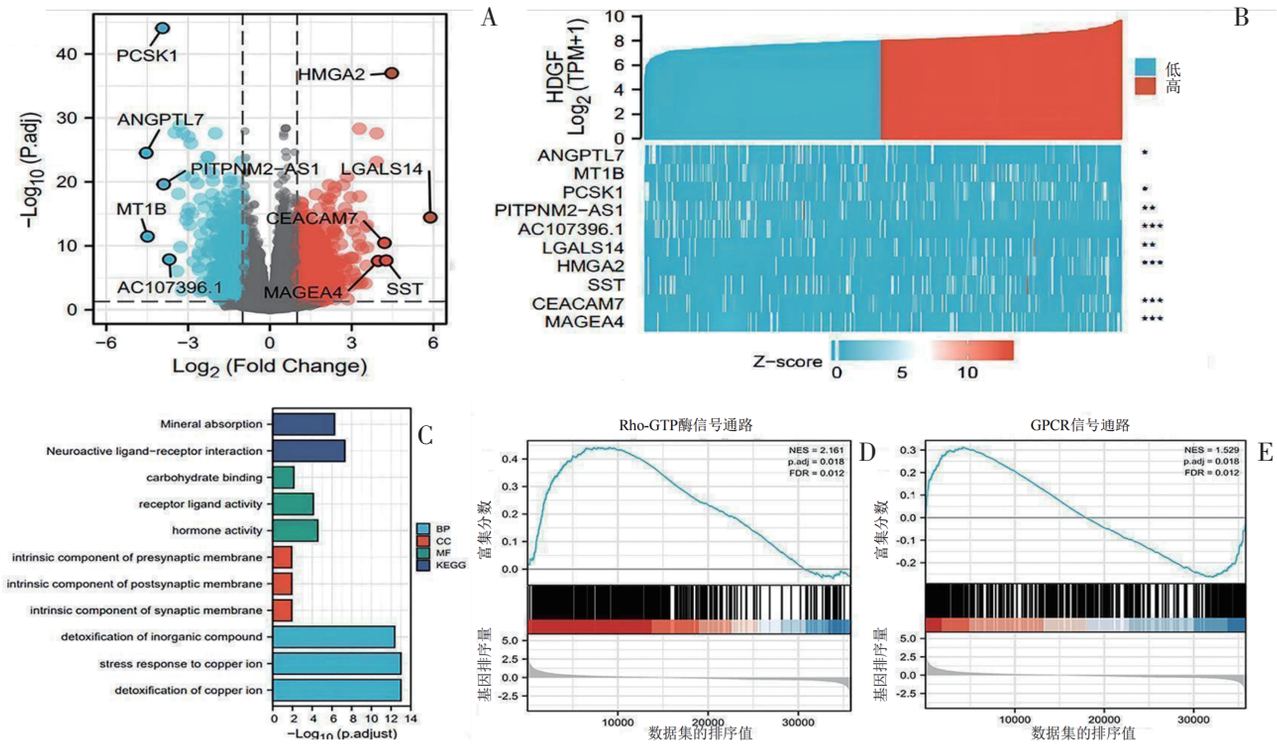

图5　HDGF的GO、KEGG及GSEA分析

A：火山图显示HDGF差异表达基因；5个上调基因和5个下调基因分别用红色和蓝色标记；B：共表达热图显示HDGF与这10个基因的相关性；C：HDGF的GO和KEGG分析；D：Rho-GTP酶信号通路；E：GPCR信号通路。

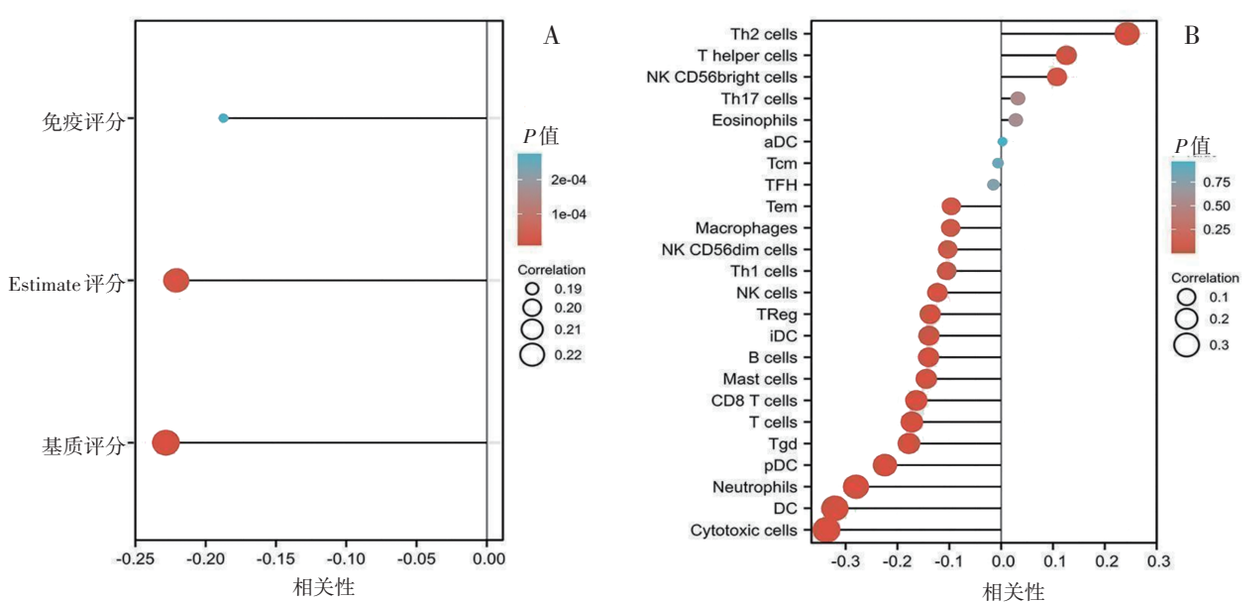

图6　HDGF在HCC中的免疫浸润分析

A：Estimate分析；B：GSEA分析

3　讨论

HCC是全球最常见的肝脏恶性肿瘤[9-10]，尽管近年来各种诊断策略取得了进展，但大部分HCC患者初诊即处于晚期[3]，因此，寻找早期标志物用于早期诊断和预后评估是十分重要的。HDGF在多种恶性肿瘤中过表达，包括胆囊腺癌、胆管癌、胰腺癌和食管癌[11-12]。在本研究中，HDGF在包括HCC在内的33种泛癌中过表达，且与HCC肿瘤组织分级、肝纤维化程度、血管侵犯和不良预后密切相关，这提示HDGF可能促进HCC的发生和进展。多因素Cox分析进一步证实HDGF是HCC患者预后的独立危险因素。这些结果进一步证明了HDGF对HCC预后的临床意义。尽管在本研究中，相比较于传统的BCLC、ALBI评分，HDGF在预测HCC预后方面存在

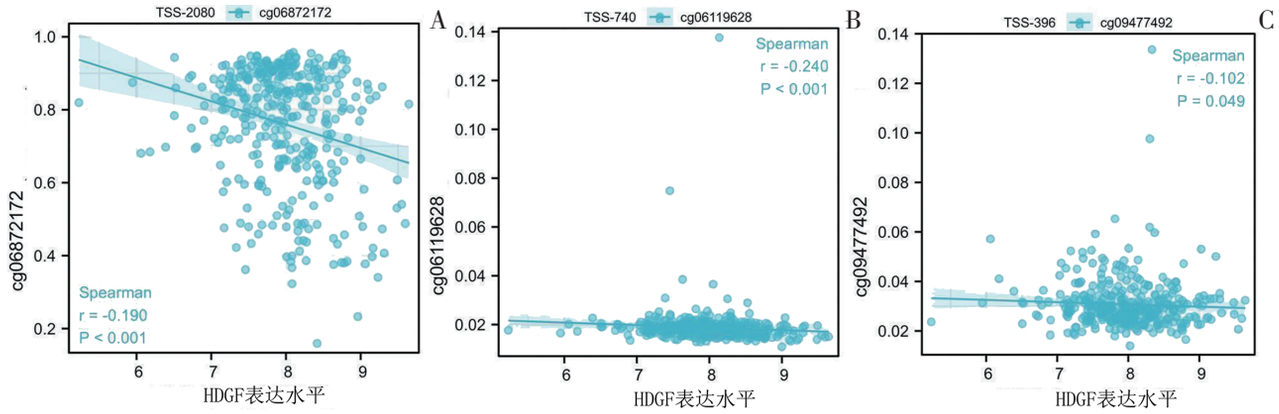

图7　HDGF转录与CpG位点甲基化的关系

A：TSS-2080 bp位点；B：TSS-740 bp位点；C：TSS-396 bp位点

一定的限制，但是HDGF作为一种新的生长因子，属于一个新的基因家族，其表达水平是预测HCC DFS和OS的独立预后因素。基于Cox多因素回归，绘制了Nomogram图以预测HCC患者1、3和5年生存率，并通过DCA曲线验证了模型的准确性，明确了HDGF的预后价值。

GO和GSEA富集分析显示，HDGF与肿瘤相关通路和免疫相关通路密切相关。已知铜代谢产生自由基并增加氧化应激，并且与多种内分泌、免疫和代谢疾病及癌症的发展相关[13]。此外，这一代谢通路还与HCC的放疗抗性相关[14]，这提示HDGF高表达患者预后更差。Rho-GTP酶和GPCR配体结合通路在HCC的发展和进程中也起着双重作用[15-16]，这表明HDGF的高表达可能促进了HCC的发生和发展。进一步分析表明，HDGF与TIME密切相关。T细胞在炎症和免疫反应中发挥重要作用[17-18]，在本研究中，HDGF对调节性T细胞（Treg）和$CD8^+$ T细胞活性具有免疫抑制作用，这与Sun等[19]的研究一致。此外，本研究发现HDGF与细胞毒性细胞和pDC呈显著负相关。不仅细胞毒性T细胞是重要的抗肿瘤效应细胞[20]，而且pDC细胞浸润减少与HCC较好的预后相关[21]。然而，HDGF与Th2细胞呈正相关，Th2细胞通过M2巨噬细胞募集和极化参与HCC进展，并在TIME中介导免疫抑制[22]。因此，HDGF可能调控Th2，进一步发挥免疫调节和免疫抑制作用，促进HCC进展。本研究发现，HDGF与细胞毒性细胞、pDC和Th2细胞有很强的相关性，这可能是HDGF在HCC发生发展中发挥作用的关键环节。HDGF与免疫细胞之间的强相关性暗示了HDGF可以调节HCC的进展，并可能使HDGF成为HCC更可靠的预后预测因子和新的治疗靶点。

HMGA2是HCC肿瘤发生和发展的关键调节因子，也有报道称它通过对抗氧化应激诱导的细胞死亡与肝癌的发展相关[23]。此外，HMGA2与肿瘤进展、转移、肿瘤免疫和免疫抑制细胞浸润、功能失调的T细胞表型和不良预后相关[24]。探索HDGF和HMGA2之间的免疫调节机制，可能为提高HCC患者的生存率提供新的策略。人们普遍认为DNA甲基化使基因表达沉默，肿瘤细胞的主要特征是抑癌基因的高甲基化和失活以及原癌基因的去甲基化和激活[25]。本研究对TCGA-LIHC甲基化数据进行分析，发现HDGF的TSS区甲基化水平明显降低，这可能是其在HCC中表达水平升高的原因。

然而，本研究仍有一定的局限性：（1）缺少本中心的临床样本验证；（2）相较于目前较为成熟的AFP、DCP等检验方式[26-27]，HDGF目前仍存在较大的欠缺，尽管可以通过ELISA检测试剂盒等检测其在血清和组织中的表达，但是在临床工作中仍未开展应用，接下来仍需要进一步探索。

总之，HDGF是预测HCC预后的独立标志物，与TIME和免疫浸润密切相关，特别是细胞毒性T细胞、pDC和Th2细胞。此外，HCC中HDGF的高表达与其启动子区域的去甲基化有关。总之，HDGF是一种重要的预后标志物和免疫调节因子，是HCC潜在的新型治疗靶点。

参　考　文　献

[1] Lee SH, Yim SY, Jeong YS, et al. Consensus subtypes of hepatocellular carcinoma associated with clinical outcomes and genomic phenotypes[J]. Hepatology, 2022, 76（6）: 1634-1648. DOI: 10.1002/hep.32490.

[2] Alshehri MA, Alshehri MM, Albalawi NN, et al. Heparan sulfate proteoglycans and their modification as promising anticancer targets in hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2021, 21（2）: 173. DOI: 10.3892/ol.2021.12434.

[3] Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management[J]. Nat Rev Gas-

troenterol Hepatol, 2019, 16(10): 589-604. DOI: 10.1038/s41575-019-0186-y.

[4] Xiao Y, Gong Q, Wang W, et al. The combination of Biochanin A and SB590885 potentiates the inhibition of tumour progression in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20: 371. DOI: 10.1186/s12935-020-01463-w.

[5] Cariani E, Missale G. Immune landscape of hepatocellular carcinoma microenvironment: Implications for prognosis and therapeutic applications[J]. Liver Int, 2019, 39(9): 1608-1621. DOI: 10.1111/liv.14192.

[6] Liu Y, Sun J, Yang G, et al. Downregulation of the expression of HDGF attenuates malignant biological behaviors of hilar cholangiocarcinoma cells[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(3): 4713-4719. DOI: 10.3892/mmr.2015.3922.

[7] Cheng CI, Tai MH, Chang HR, et al. Oxidized low-density lipoprotein induced hepatoma-derived growth factor upregulation mediates foam cell formation of cultured rat aortic vascular smooth muscle cells [J]. Eur J Cell Biol, 2021, 100(5-6): 151169. DOI: 10.1016/j.ejcb.2021.151169.

[8] Zhou Y, Zhou N, Fang W, et al. Overexpressed HDGF as an independent prognostic factor is involved in poor prognosis in Chinese patients with liver cancer[J]. Diagn Pathol, 2010, 5: 58. DOI: 10.1186/1746-1596-5-58.

[9] 刘连新，张维志.肝细胞癌的微创治疗策略[J].中华消化外科杂志，2024，23(4)：548-553. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240202-00061.

[10] 王金歌，薛恒辉，秦成坤.乙肝表面抗原阴性的乙肝相关性肝癌人群的分类和特征[J].中国现代普通外科进展，2025，28(4)：279-283. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.04.005.

[11] Enomoto H, Nakamura H, Nishikawa H, et al. Hepatoma-derived growth factor: an overview and its role as a potential therapeutic target molecule for digestive malignancies[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12): 4216.DOI: 10.3390/ijms21124216.

[12] Liu YF, Zhao R, Guo S, et al. Expression and clinical significance of hepatoma-derived growth factor as a prognostic factor in human hilar cholangiocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(3): 872-879. DOI: 10.1245/s10434-010-1303-x.

[13] Chen J, Jiang Y, Shi H, et al. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases[J]. Pflugers Arch, 2020, 472(10): 1415-1429. DOI: 10.1007/s00424-020-02412-2.

[14] Yang M, Wu X, Hu J, et al. COMMD10 inhibits HIF1α/CP loop to enhance ferroptosis and radiosensitivity by disrupting Cu-Fe balance in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2022, 76(5): 1138-1150. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.01.009.

[15] Yin Y, Xu X, Tang J, et al. CD97 promotes tumor aggressiveness through the traditional G protein-coupled receptor-mediated signaling in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2018, 68(5): 1865-1878. DOI: 10.1002/hep.30068.

[16] Bayo J, Fiore EJ, Dominguez LM, et al. Bioinformatic analysis of RHO family of GTPases identifies RAC1 pharmacological inhibition as a new therapeutic strategy for hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2021, 70(7): 1362-1374. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321454.

[17] Ye L, Park JJ, Peng L, et al. A genome-scale gain-of-function CRISPR screen in CD8 T? cells identifies proline metabolism as a means to enhance CAR-T therapy[J]. Cell Metab, 2022, 34(4): 595-614.e14. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.02.009.

[18] Buck MD, Sowell RT, Kaech SM, et al. Metabolic instruction of immunity[J]. Cell, 2017, 169(4): 570-586. DOI: 10.1016/j.cell.2017.04.004.

[19] Sun AM, Li CG, Zhang YQ, et al. Hepatocarcinoma cell-derived hepatoma-derived growth factor (HDGF) induces regulatory T cells [J]. Cytokine, 2015, 72(1): 31-35. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.12.001.

[20] Mami-Chouaib F, Blanc C, Corgnac S, et al. Resident memory T cells, critical components in tumor immunology[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 87. DOI: 10.1186/s40425-018-0399-6.

[21] Li X, Zhang Z, Liu M, et al. Establishment of a lncRNA-based prognostic gene signature associated with altered immune responses in HCC[J]. Front Immunol, 2022, 13: 880288. DOI: 10.3389/fimmu.2022.880288.

[22] Pan C, Wu Q, Wang S, et al. Combination with Toll-like receptor 4 (TLR4) agonist reverses GITR agonism mediated M2 polarization of macrophage in hepatocellular carcinoma[J]. Oncoimmunology, 2022, 11(1): 2073010. DOI: 10.1080/2162402X.2022.2073010.

[23] Huang FY, Wong DK, Mak LY, et al. Hepatitis B virus X protein promotes hepatocarcinogenesis via the activation of HMGA2/STC2 signaling to counteract oxidative stress-induced cell death[J]. Carcinogenesis, 2022, 43(7): 671-681. DOI: 10.1093/carcin/bgac030.

[24] Lawal B, Kuo YC, Tang SL, et al. Transcriptomic-based identification of the immuno-oncogenic signature of cholangiocarcinoma for HLC-018 multi-target therapy exploration[J]. Cells, 2021, 10(11): 2873. DOI: 10.3390/cells10112873.

[25] Cheishvili D, Boureau L, Szyf M. DNA demethylation and invasive cancer: implications for therapeutics[J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(11): 2705-2715. DOI: 10.1111/bph.12885.

[26] 马亦林.若干新型肝癌分子标志物的基础与临床评价研究进展[J].中华临床感染病杂志，2023，16(2):142-152. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2023.02.009.

[27] 陆小华，袁洪新.外周血CTLA-4、PD-1、BTLA表达与中晚期肝癌病理特征及预后的关系[J].中国现代普通外科进展，2025，28(3)：191-195. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.03.005.

（收稿日期：2025-03-03）