

· 肝脏肿瘤 ·

DOI: 10.12449/JCH260616

血清高尔基体蛋白73、缺氧诱导因子-1 α 及基质金属蛋白酶-9对乙型肝炎病毒相关肝细胞癌经导管肝动脉化疗栓塞治疗效果的预测价值

包依夏姆·阿巴拜克力¹, 张洁¹, 徐琴¹, 鲁晓擘¹, 朱帝文²

1 新疆医科大学第一附属医院感染病·肝病中心, 乌鲁木齐 830000

2 新疆医科大学第一附属医院介入放射科, 乌鲁木齐 830000

通信作者: 朱帝文, steven9330@163.com (ORCID: 0000-0002-1259-7516)

摘要: **目的** 探讨乙型肝炎病毒(HBV)相关肝细胞癌(HCC)患者经导管动脉化疗栓塞术(TACE)治疗前后血清高尔基体蛋白73(GP73)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平与疗效的关系。**方法** 选取2023年1月—2025年10月在新疆医科大学第一附属医院首次接受TACE治疗的135例HBV相关HCC患者为研究对象,分别于TACE术前及术后1个月检测患者血清GP73、HIF-1 α 及MMP-9水平,术后根据疗效将患者分为缓解组与未缓解组。比较两组患者一般资料、治疗前后血清GP73、HIF-1 α 及MMP-9水平,采用Logistic回归分析TACE疗效的影响因素,采用受试者操作特征(ROC)曲线评估治疗前GP73、HIF-1 α 、MMP-9及其联合对TACE疗效的预测价值。计量资料两组间比较采用成组 t 检验,计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。**结果** 治疗后,135例患者中缓解组78例(57.78%),未缓解组57例(42.22%)。治疗前,缓解组患者血清GP73、HIF-1 α 和MMP-9水平均显著低于未缓解组(P 值均 <0.05);治疗后,两组血清GP73、HIF-1 α 、MMP-9水平均较治疗前有所降低,且缓解组显著低于未缓解组(P 值均 <0.05)。二元Logistic回归分析显示,治疗前血清GP73、HIF-1 α 和MMP-9水平升高是影响TACE疗效的独立危险因素(P 值均 <0.05)。ROC曲线分析结果显示,治疗前血清GP73、HIF-1 α 和MMP-9水平单独预测TACE疗效的曲线下面积(AUC)分别为0.799、0.835和0.777,其中HIF-1 α 的预测价值最高;三者联合检测的AUC为0.950,约登指数为0.787,最佳临界值为0.39,敏感度为87.72%,特异度为91.03%。**结论** TACE治疗可降低HBV相关HCC患者血清GP73、HIF-1 α 及MMP-9水平,且疗效良好的患者下降更为显著。治疗前高水平的血清GP73、HIF-1 α 及MMP-9是TACE近期疗效不佳的独立危险因素,三者联合检测对TACE疗效具有较高的预测价值。

关键词: 乙型肝炎病毒; 癌, 肝细胞; 经导管动脉化疗栓塞术; 高尔基体蛋白73; 缺氧诱导因子1, α 亚基; 基质金属蛋白酶9

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2022D01C490)

Value of serum Golgi protein 73, hypoxia-inducible factor-1 α , and matrix metalloproteinase-9 in predicting the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization in treatment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma

BAOYIXIAMU Ababaike¹, ZHANG Jie¹, XU Qin¹, LU Xiaobo¹, ZHU Diwen²

1. Infection and Liver Disease Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China;

2. Department of Interventional Radiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

Corresponding author: ZHU Diwen, steven9330@163.com (ORCID: 0000-0002-1259-7516)

Abstract: Objective To investigate the association of the serum levels of Golgi protein 73 (GP73), hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) before and after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with the treatment outcome of patients with hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 135 patients with HBV-related HCC who received TACE for the first time in The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University

from January 2023 to October 2025 were enrolled as subjects, and the serum levels of GP73, HIF-1 α , and MMP-9 were measured before TACE and at 1 month after TACE. According to the treatment outcome after TACE, the patients were divided into remission group and non-remission group. The two groups were compared in terms of general information and the serum levels of GP73, HIF-1 α , and MMP-9 before and after treatment. The Logistic regression analysis was used to investigate the influencing factors for the efficacy of TACE, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the value of the serum levels of GP73, HIF-1 α , and MMP-9 before treatment used alone or in combination in predicting the efficacy of TACE. The independent-samples *t* test was used for comparison of continuous data between two groups, and the chi-square test was used for comparison of categorical data between two groups. **Results** Among the 135 patients after treatment, 78 (57.78%) were enrolled in the remission group and 57 (42.22%) were enrolled in the non-remission group. Before treatment, the remission group had significantly lower serum levels of GP73, HIF-1 α , and MMP-9 than the non-remission group (all $P<0.05$); after treatment, both groups had reductions in the serum levels of GP73, HIF-1 α , and MMP-9, and the remission group had significantly lower levels than the non-remission group (all $P<0.05$). The binary Logistic regression analysis showed that increases in the serum levels of GP73, HIF-1 α , and MMP-9 before treatment were independent influencing factors for the efficacy of TACE (all $P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the serum levels of GP73, HIF-1 α , and MMP-9 before treatment used alone had an area under the ROC curve (AUC) of 0.799, 0.835, and 0.777, respectively, in predicting the efficacy of TACE, among which HIF-1 α showed the highest predictive value, and the combination of these three indicators had an AUC of 0.950, a Youden index of 0.787, an optimal cut-off value of 0.39, a sensitivity of 87.72%, and a specificity of 91.03%. **Conclusion** TACE can reduce the serum levels of GP73, HIF-1 α , and MMP-9 in patients with HBV-related HCC, and patients with a good outcome tend to have greater reductions. The high serum levels of GP73, HIF-1 α , and MMP-9 before treatment are independent risk factors for poor short-term efficacy of TACE, and the combination of these three indicators has a relatively high value in predicting the efficacy of TACE.

Key words: Hepatitis B Virus; Carcinoma, Hepatocellular; Transcatheter Arterial Chemoembolization; Golgi Protein 73; Hypoxia-Inducible Factor 1, alpha Subunit; Matrix Metalloproteinase 9

Research funding: General Program of the Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2022D01C490)

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)恶性程度高,早期缺乏特异性诊断手段,临床确诊时多已处于进展阶段,总体预后不佳,且呈现较高的复发风险及病死率。其中,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)持续感染被认为是其最为重要的病因学基础^[1-2]。对于不可切除的中期 HCC,经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是标准的一线治疗方案^[3-4]。TACE通过对癌症患者的肿瘤血管进行超选择性栓塞,并结合局部高浓度化疗药物,诱导肿瘤缺血坏死^[5]。然而,TACE疗效存在显著的个体异质性,部分患者会出现TACE抵抗或治疗后快速进展,其潜在机制与治疗后肿瘤微环境的重塑密切相关,尤其是与缺氧诱导的血管生成和侵袭转移能力的增强有关^[6]。因此,深入研究TACE疗效差异的生物学标志物及分子机制,对预测疗效、筛选优势人群以及开发联合治疗策略具有重要意义。高尔基体蛋白73(Golgi protein 73, GP73)在正常肝组织中低表达,而在肝癌组织中表达显著上调,与肿瘤增殖、转移及不良预后相关^[7]。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)是细胞适应缺氧环

境的核心调控因子,TACE术后肿瘤局部缺血缺氧可诱导HIF-1 α 高表达,进而促进肿瘤血管生成、侵袭及治疗抵抗^[8-9]。基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)在生物学过程中可介导细胞外基质,尤其是基底膜结构的降解,恶性肿瘤细胞可诱导MMP-9表达以协助肿瘤穿出血管发生浸润转移,因此MMP-9与肿瘤侵袭、转移密切相关^[10]。目前,关于GP73、HIF-1 α 和MMP-9三者与HCC患者TACE疗效关联的综合研究尚不充分。因此,本研究旨在观察HBV相关HCC患者TACE治疗前后血清GP73、HIF-1 α 和MMP-9水平的变化,并探讨治疗前上述指标水平对近期疗效的预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2023年1月—2025年10月在新疆医科大学第一附属医院首次接受TACE治疗的135例HBV相关HCC患者为研究对象。纳入标准:(1)符合HBV相关HCC的诊断标准^[11];(2)HBV表面抗原阳性;(3)首次接受TACE治疗,且符合TACE适应证^[12];(4)蔡尔德-皮尤分级(Child-Pugh分级)为A级或B级;(5)患者及家属知晓

研究内容,并签署知情同意书。本研究纳入患者均为中晚期 HBV 相关 HCC 患者[巴塞罗那肝癌临床分期(Barcelona clinic liver cancer staging, BCLC)为 B 期、C 期],无早期 HCC 患者。排除标准:(1)术前接受过其他抗肿瘤治疗方案(包括靶向免疫治疗);(2)存在活动性感染或自身免疫性疾病;(3)合并其他恶性肿瘤。

1.2 TACE 治疗方法 所有患者均行 TACE 治疗。取仰卧位,采用经皮改良 Seldinger 入路,自右侧股动脉完成穿刺并置入导管,行血管造影,采用数字减影血管造影技术明确肿瘤病灶位置及其供血血管的分布情况。超选择性插管至供血动脉近端,将化疗药物[奥沙利铂 100 mg(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20093127)、表柔比星 40 mg(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H19990279)]与碘化油(5~20 mL)混合制成乳剂进行栓塞,并根据血管造影情况适量推注明胶海绵颗粒栓塞剂进行充分栓塞。本研究所有患者 TACE 栓塞终点保持一致,均至肿瘤染色消失、血流停滞。手术结束后嘱患者右下肢制动 6~8 h,静卧 24 h。

1.3 血清指标检测 分别于 TACE 术前、治疗后(术后 1 个月)采集空腹静脉血 5 mL,采用酶联免疫吸附法检测血清 GP73、HIF-1 α 及 MMP-9 水平,试剂盒购自北京热景生物技术有限公司。

1.4 近期疗效评价 TACE 术后依据改良实体瘤疗效评价标准^[13]进行近期疗效评价。(1)完全缓解:所有可测量靶病灶在动脉期影像中强化信号完全消失;(2)部分缓解:靶病灶动脉期强化区域最大径总和较基线水平下降 $\geq 30\%$;(3)疾病稳定:肿瘤影像学变化未满足部分缓解或疾病进展的判定标准;(4)疾病进展:靶病灶动脉期

强化显影最大径总和增加 $\geq 20\%$,或影像学检查中出现新发病灶。将完全缓解和部分缓解的患者纳入缓解组,将疾病稳定和疾病进展的患者纳入未缓解组。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验;计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。通过构建二元 Logistic 回归模型探讨影响 TACE 近期疗效的相关因素,采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估治疗前 GP73、HIF-1 α 和 MMP-9 水平单独及联合检测对 TACE 疗效的预测价值,计算各指标的曲线下面积(area under the curve, AUC),并依据约登指数确定最佳截断值及其敏感度和特异度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 135 例患者中,男 102 例(75.56%),女 33 例(24.44%);平均年龄(56.73 ± 8.89)岁;Child-Pugh A 级 98 例(72.59%),B 级 37 例(27.41%);BCLC 分期 B 期 82 例(60.74%),C 期 53 例(39.26%)。根据疗效评估结果,缓解组患者 78 例(57.78%),未缓解组 57 例(42.22%)。两组患者在年龄、性别、病程、Child-Pugh 分级和 BCLC 分期方面比较,差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05)(表 1)。

2.2 两组患者治疗前后血清 GP73、HIF-1 α 和 MMP-9 水平比较 治疗前,缓解组患者血清 GP73、HIF-1 α 和 MMP-9 水平显著低于未缓解组(P 值均 < 0.05);治疗后,两组患者的血清 GP73、HIF-1 α 和 MMP-9 水平均较治疗前有所降低,且缓解组显著低于未缓解组(P 值均 < 0.05)(表 2)。

表 1 两组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general data between the two groups

指标	缓解组($n=78$)	未缓解组($n=57$)	统计值	P 值
年龄(岁)	56.32 ± 9.36	57.14 ± 8.41	$t=0.524$	0.601
性别[例(%)]			$\chi^2=0.187$	0.665
男	60(76.92)	42(73.68)		
女	18(23.08)	15(26.32)		
病程(年)	2.89 ± 0.52	2.92 ± 0.48	$t=0.342$	0.733
肿瘤大小(cm)	6.53 ± 2.14	6.82 ± 2.26	$t=0.759$	0.449
Child-Pugh 分级[例(%)]			$\chi^2=0.863$	0.353
A 级	59(75.64)	39(68.42)		
B 级	19(24.36)	18(31.58)		
BCLC 分期[例(%)]			$\chi^2=0.318$	0.573
B 期	50(64.10)	32(56.14)		
C 期	28(35.90)	25(43.86)		

注:Child-Pugh 分级,蔡尔德-皮尤分级;BCLC 分期,巴塞罗那肝癌临床分期。

表2 两组患者治疗前后血清GP73、HIF-1 α 和MMP-9水平比较

Table 2 Comparison of serum GP73, HIF-1 α and MMP-9 levels between the two groups before and after treatment

组别	例数	GP73(ng/mL)		HIF-1 α (ng/L)		MMP-9(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
缓解组	78	86.46 $\pm$ 13.26	51.23 $\pm$ 10.14	75.85 $\pm$ 8.39	60.25 $\pm$ 7.56	215.25 $\pm$ 45.14	146.85 $\pm$ 38.56
未缓解组	57	108.54 $\pm$ 22.14	96.25 $\pm$ 13.52	88.54 $\pm$ 9.25	79.52 $\pm$ 8.55	265.14 $\pm$ 52.36	235.24 $\pm$ 47.85
<i>t</i> 值		7.218	22.114	8.311	13.837	5.926	11.874
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:GP73,高尔基体蛋白73;HIF-1 α ,缺氧诱导因子-1 α ;MMP-9,基质金属蛋白酶-9。

2.3 影响TACE疗效的多因素分析 Logistic回归分析结果显示,治疗前血清GP73、HIF-1 α 和MMP-9水平升高是影响TACE疗效的独立危险因素(*P*值均<0.05)(表3)。

表3 影响TACE疗效的多因素分析

Table 3 Multiplicity analysis of factors influencing the efficacy of TACE

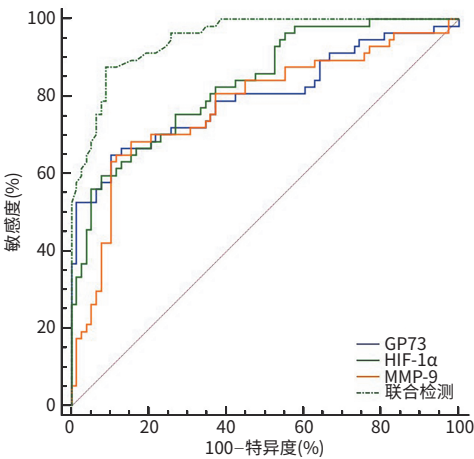
指标	β 值	SE	Wald	<i>P</i> 值	OR	95%CI
GP73(ng/mL)	0.067	0.018	13.814	<0.001	1.069	1.032 ~ 1.107
HIF-1 α (ng/L)	0.220	0.047	22.117	<0.001	1.246	1.137 ~ 1.365
MMP-9(ng/mL)	0.028	0.007	15.556	<0.001	1.028	1.014 ~ 1.042

注:GP73,高尔基体蛋白73;HIF-1 α ,缺氧诱导因子-1 α ;MMP-9,基质金属蛋白酶-9;TACE,经导管动脉化疗栓塞术;SE,标准误;OR,比值比;CI,置信区间。

2.4 治疗前血清GP73、HIF-1 α 和MMP-9水平对TACE疗效的预测价值分析 ROC曲线分析结果显示,治疗前GP73、HIF-1 α 和MMP-9单独预测TACE疗效的AUC分别为0.799、0.835和0.777,其中HIF-1 α 的预测价值最高;三者联合检测的AUC为0.950,约登指数为0.787,最佳临界值为0.39,敏感度为87.72%,特异度为91.03%(表4,图1)。

3 讨论

HCC在全球范围内发病率较高,其高病死率与晚期诊断、治疗抵抗密切相关^[14]。本研究选取血清GP73、HIF-1 α 及MMP-9作为生物学观察指标,主要基于上述指标与HCC发生发展及TACE治疗机制之间的紧密关联。GP73是一种跨膜糖蛋白,在健康肝细胞中表达水



注:GP73,高尔基体蛋白73;HIF-1 α ,缺氧诱导因子-1 α ;MMP-9,基质金属蛋白酶-9;TACE,经导管动脉化疗栓塞术。

图1 血清GP73、HIF-1 α 、MMP-9水平对TACE疗效预测价值的受试者操作特征曲线

Figure 1 ROC curves for predicting TACE efficacy based on serum GP73, HIF-1 α , and MMP-9 levels

平较低,而在HBV感染、肝纤维化及HCC进程中显著上调^[15],其水平与肿瘤负荷、血管侵犯及不良预后相关,是HCC潜在的诊断与预后标志物^[16]。HIF-1 α 是细胞在低氧环境下参与特异性缺氧反应通路的核心转录因子,TACE术后的缺血缺氧可直接强烈诱导其表达,激活的HIF-1 α 进而促进血管内皮生长因子等靶基因转录,驱动肿瘤血管新生,并增强细胞侵袭和抗凋亡能力,是导致TACE抵抗的关键分子之一^[17-18]。MMP-9的主要功能是降解细胞外基质、破坏组织屏障,为肿瘤细胞的侵袭和转移创造条件,是癌细胞浸润转移的关键因子。因此,

表4 治疗前血清GP73、HIF-1 α 和MMP-9水平对TACE疗效的预测价值分析

Table 4 Predictive value of serum GP73, HIF-1 α , and MMP-9 levels before treatment for TACE efficacy

指标	AUC(95%CI)	Z值	<i>P</i> 值	约登指数	最佳临界值	敏感度(%)	特异度(%)
GP73	0.799(0.722 ~ 0.863)	7.206	<0.001	0.547	100.93 ng/mL	64.91	89.74
HIF-1 α	0.835(0.761 ~ 0.893)	9.778	<0.001	0.520	86.03 ng/L	59.65	95.31
MMP-9	0.777(0.697 ~ 0.844)	6.489	<0.001	0.534	261.29 ng/mL	64.91	88.46
联合检测	0.950(0.898 ~ 0.980)	27.775	<0.001	0.787	0.39	87.72	91.03

注:GP73,高尔基体蛋白73;HIF-1 α ,缺氧诱导因子-1 α ;MMP-9,基质金属蛋白酶-9;TACE,经导管动脉化疗栓塞术;AUC,曲线下面积;CI,置信区间。

本研究综合评估上述指标治疗前后水平与HBV相关HCC患者TACE疗效的关系,并探讨其治疗前水平对TACE治疗效果的预测价值。

本研究结果显示,治疗前未缓解组患者的血清GP73、HIF-1 α 及MMP-9水平均显著高于缓解组。这表明,在TACE治疗前,肿瘤可能已处于一个更具侵袭性、更适应缺氧应激的恶性状态,而这种基础状态可能为TACE治疗反应不佳奠定基础。已有研究证实,HIF-1 α 高表达患者的HCC预后较差^[19]。另有研究指出,HBV感染与原发性肝癌患者TACE术后复发转移密切相关,且通过上调GP73水平而发挥作用^[20]。治疗后,两组患者血清GP73、HIF-1 α 及MMP-9水平均较治疗前下降,提示TACE治疗可在一定程度上抑制肿瘤的恶性进展。然而,缓解组的下降幅度更为显著,治疗后其各项指标水平仍显著低于未缓解组。这提示治疗有效的患者,其肿瘤负荷减轻、缺氧微环境改善及侵袭潜能受到抑制,从而在血清标志物水平上表现为更大幅度的下降。

二元Logistic回归分析显示,治疗前高水平的GP73、HIF-1 α 和MMP-9是TACE近期疗效不佳的独立危险因素,提示三者可能共同构成一个促进TACE抵抗的分子网络。其潜在机制可能是:TACE造成的急性缺氧可强烈激活HIF-1 α ^[21],而HIF-1 α 的水平变化已被证实是TACE治疗效果及预后的影响因子^[22]。高表达的HIF-1 α 不仅直接促进血管生成和上皮-间质转化^[23],还能上调GP73的表达^[24]。相关研究显示,血清GP73在感染HBV的HCC患者中呈高表达,是导致HCC患者TACE术后无进展生存率下降的危险因素^[25]。此外,HIF-1 α 及肿瘤微环境中的炎症因子等也可诱导MMP-9高表达,加速细胞外基质降解,为肿瘤细胞逃逸和远处播散开辟通路^[26]。研究指出,术前高MMP-9水平与HBV相关HCC患者术后不良生存相关^[27]。因此,治疗前处于高GP73、HIF-1 α 和MMP-9水平的肿瘤,可能对TACE诱导的缺氧具有更强的适应和反击能力,更易发生上皮-间质转化和侵袭转移,从而导致治疗效果不佳。

ROC曲线分析结果显示,HIF-1 α 在单一标志物中表现出较高的预测价值(AUC=0.835),这一结果与缺氧反应通路在TACE疗效调控中的核心地位相符。已有研究证实,HIF-1 α 高表达可增加HBV相关HCC患者的侵袭转移风险^[28],且其治疗前后的变化率与不良预后密切相关^[29],充分体现了其在TACE疗效评估及预后判断中的临床价值。更为重要的是,当GP73、HIF-1 α 及MMP-9三者联合检测时,预测效能显著提升,AUC高达0.950,敏

感度为87.72%,特异度为91.03%。联合检测可全面覆盖肿瘤恶性特征、缺氧适应能力、血管生成潜力及侵袭转移能力等多维度信息,相比单一标志物能更精准地识别TACE治疗反应欠佳的患者。

本研究的局限性在于疗效观察时间较短,未能评估上述血清标志物对患者长期无进展生存期和总生存期的预测价值。此外,研究仅检测血清水平,未能同步分析肿瘤组织中上述蛋白的表达及其与血清水平的相关性,限制了对其来源和调控机制的深入探讨。未来研究应延长随访时间,并将这些标志物与肿瘤基因组特征、影像学特征(如灌注参数)相结合,以构建更完善的预测体系。

综上所述,本研究结果表明,TACE治疗可降低HBV相关HCC患者血清GP73、HIF-1 α 及MMP-9水平,且疗效良好者下降更为显著。治疗前高水平的血清GP73、HIF-1 α 及MMP-9是TACE近期疗效不佳的独立危险因素。三者联合检测对TACE疗效具有较高的预测价值,有望成为一种有效的临床工具,用于术前识别TACE潜在抵抗患者,从而指导更为个体化的治疗决策。

伦理学声明: 本研究于2022年1月经由新疆医科大学第一附属医院伦理委员会审批通过,批号:新医大一附院伦审[2022]490号。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 包依夏姆·阿巴拜克力负责课题设计,资料分析,论文撰写;张洁、徐琴负责临床资料收集,实验操作;鲁晓擎负责实验设计与质量控制;朱帝文负责课题指导,论文修改与定稿。

参考文献:

- [1] WANG CHM, ZHU JH, LIU XH, et al. Diagnostic value of combined detection of ascites and serum extracellular vesicle contents for HBV-related primary hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Nosocomiology, 2025, 35(19): 2921-2926. DOI: 10.11816/cn.ni.2025-250428.
王辰洪妹, 朱嘉恒, 刘晓会, 等. 腹水和血清细胞外囊泡内容物联合检测HBV相关原发性肝细胞癌的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2025, 35(19): 2921-2926. DOI: 10.11816/cn.ni.2025-250428.
- [2] ZHANG YB. Observation on the changes and clinical significance study of serum T lymphocyte immunoglobulin mucin-3 and Golgi protein 73 in patients with hepatitis B virus infection related liver diseases[J]. Infection, Inflammation, Repair, 2024, 25(2): 109-113. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2024.02.006.
张亚宾. 乙型肝炎病毒感染相关肝病患者的血清T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3、高尔基体蛋白73变化及其临床意义的研究[J]. 感染、炎症、修复, 2024, 25(2): 109-113. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2024.02.006.
- [3] Nursing Group of Interventional Medicine Branch of Hubei Medical Association, Interventional Perioperative Nursing Group of Interven-

- tional Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on perioperative nursing strategy of hepatocellular carcinoma treated by arterial chemoembolization[J]. J Clin Radiol, 2022, 41(2): 212-216.
- 湖北省医学会介入医学分会护理学组, 中国医师协会介入医师分会介入围手术学组. 肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗围术期护理策略专家共识[J]. 临床放射学杂志, 2022, 41(2): 212-216.
- [4] YANG Y, LU P, LIN KY, et al. Analysis of factors influencing early recurrence for patients with initially unresectable hepatocellular carcinoma who underwent liver resection following downstaging treatment and construction of a predictive model: A multicenter study[J]. Chin J Dig Surg, 2025, 24(2): 223-235. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20250106-00011.
- 杨云, 卢鹏, 林孔英, 等. 初始不可切除肝细胞癌降期后行肝切除术患者早期复发影响因素分析及预测模型构建的多中心研究[J]. 中华消化外科杂志, 2025, 24(2): 223-235. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20250106-00011.
- [5] WANG KQ, MAO JS, ZHAO Y, et al. Application progress of artificial intelligence in prognosis and therapeutic effect prediction of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization[J]. J Xiamen Univ Nat Sci, 2024, 63(1): 13-23. DOI: 10.6043/j.issn.0438-0479.202207014.
- 王侃琦, 毛景松, 赵扬, 等. 人工智能在经导管动脉化疗栓塞术治疗肝细胞癌的预后和疗效预测中的应用进展[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2024, 63(1): 13-23. DOI: 10.6043/j.issn.0438-0479.202207014.
- [6] ZHU YJ, WANG MM, ZHAO SJ, et al. Determination of the earliest time point for efficacy evaluation of transarterial chemoembolization combined with lenvatinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma based on imaging evaluation methods[J]. Clin J Med Offic, 2024, 52(11): 1123-1128. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.11.05.
- 祝叶静, 汪檬檬, 赵首捷, 等. 基于影像学评价手段确定经肝动脉化疗栓塞术联合仑伐替尼治疗不可切除肝细胞癌患者疗效评估最早时间节点[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(11): 1123-1128. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.11.05.
- [7] TANG H, LIU W, CHEN GS. Value of HC-gp39 and GP73 in the diagnosis of primary liver cancer and prognosis of TACE[J]. China J Mod Med, 2020, 30(10): 54-58. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.10.011.
- 唐辉, 刘伟, 陈根生. HC-gp39和GP73检测对原发性肝癌的诊断及TACE预后的评估价值[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(10): 54-58. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.10.011.
- [8] MÉNDEZ-BLANCO C, FERNÁNDEZ-PALANCA P, FONDEVILA F, et al. Prognostic and clinicopathological significance of hypoxia-inducible factors 1 α and 2 α in hepatocellular carcinoma: A systematic review with meta-analysis[J]. Ther Adv Med Oncol, 2021, 13: 1758835920987071. DOI: 10.1177/1758835920987071.
- [9] PU J, QIN ZB, FANG Q, et al. Hypoxia-induced HIF1A activates DUSP18-mediated MAPK14 dephosphorylation to promote hepatocellular carcinoma cell migration and invasion[J]. Pathol Res Pract, 2022, 237: 153955. DOI: 10.1016/j.prp.2022.153955.
- [10] LIAO JS, SONG L, WANG JC, et al. Effects of osthole on proliferation, migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells and the expression of MMP-2 and MMP-9[J]. J Chin Med Mater, 2020, 43(6): 1469-1472. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2020.06.035.
- 廖健思, 宋雷, 王建超, 等. 蛇床子素对人肝癌细胞增殖、迁移和侵袭能力及MMP-2、MMP-9表达的影响[J]. 中药材, 2020, 43(6): 1469-1472. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2020.06.035.
- [11] Expert Panel of Antiviral Therapy for Hepatocellular Carcinoma. Expert consensus on antiviral therapy to hepatitis B/C virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Chin Clin Oncol, 2014, 19(5): 452-459.
- 肝细胞癌抗病毒治疗专家组. HBV/HCV相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(5): 452-459.
- [12] Clinical Guidelines Committee of Chinese Interventionalists College. Chinese clinical practice guidelines for transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Intern Med, 2021, 60(7): 599-614. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210425-00991.
- 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210425-00991.
- [13] YANG XN, WU YL. RECIST-New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. J Evid Based Med, 2004, 4(2): 85-90. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2004.02.012.
- 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准——RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2004.02.012.
- [14] LAI QY, GAO Y, WANG JL, et al. Effect of ulinastatin on the treatment of hepatocellular carcinoma after hepatectomy and its impact on Th9 and IL-9 in peripheral blood[J]. Transl Med J, 2025, 14(1): 219-222. DOI: 10.3639/j.issn.2095-3097.2025.01.043.
- 赖全友, 高远, 汪建林, 等. 乌司他丁辅助肝叶切除术治疗肝细胞癌的效果及对外周血Th9、IL-9的影响[J]. 转化医学杂志, 2025, 14(1): 219-222. DOI: 10.3639/j.issn.2095-3097.2025.01.043.
- [15] LI SM, LIU B, PENG SL, et al. Correlation between HBV DNA load, serum IL-2R, GP73, miR-21 and HBVM expression pattern, liver histopathological changes in patients with chronic hepatitis B[J]. J Clin Exp Med, 2024, 23(10): 1017-1021. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2024.10.003.
- 李述美, 刘冰, 彭思璐, 等. 慢性乙型肝炎患者HBV DNA载量及血清IL-2R、GP73、miR-21与HBVM表达模式、肝组织病理学改变的相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(10): 1017-1021. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2024.10.003.
- [16] LIU YN, YAO MJ, LU FM. Clinical application of serum Golgi protein 73 in patients with chronic liver disease[J]. Chin Hepatol, 2021, 26(2): 103-106. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2021.02.002.
- 刘燕娜, 姚明解, 鲁凤民. 慢性肝病患者中血清高尔基体蛋白73的临床应用[J]. 肝脏, 2021, 26(2): 103-106. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2021.02.002.
- [17] HUYNH KN, RAO S, ROTH B, et al. Targeting hypoxia-inducible factor-1 α for the management of hepatocellular carcinoma[J]. Cancers, 2023, 15(10): 2738. DOI: 10.3390/cancers15102738.
- [18] LUO YW, FANG Y, ZENG HX, et al. HIF1 α counteracts TGF β 1-driven TSP1 expression in endothelial cells to stimulate angiogenesis in the hypoxic tumor microenvironment[J]. Cancer Res, 2025, 85(1): 69-83. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-24-2324.
- [19] DING ZN, DONG ZR, CHEN ZQ, et al. Effects of hypoxia-inducible factor-1 α and hypoxia-inducible factor-2 α overexpression on hepatocellular carcinoma survival: A systematic review with meta-analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(6): 1487-1496. DOI: 10.1111/jgh.15395.
- [20] WANG FF, ZHANG GF, WANG Q, et al. GP73, AFU and 25(OH)D3 in patients with HBV infection and primary liver cancer and their association with recurrence and metastasis after TACE[J]. Chin J Nosocomiology, 2023, 33(11): 1660-1664. DOI: 10.11816/cn.ni.2023-221946.
- 王芳芳, 张国范, 王琪, 等. HBV感染原发性肝癌患者GP73和AFU与25(OH)D3及其与TACE术后复发转移的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(11): 1660-1664. DOI: 10.11816/cn.ni.2023-221946.
- [21] CHEN H, CHEN J, YUAN HX, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α : A critical target for inhibiting the metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2022, 24(2): 284. DOI: 10.3892/ol.2022.13404.
- [22] LIN ZH, JIANG JR, MA XK, et al. Prognostic value of serum HIF-1 α change following transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. Clin Exp Med, 2021, 21(1): 109-120. DOI: 10.1007/s10238-020-00667-8.
- [23] SUN JY, CHEN XY, WANG L, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α mediates and regulates angiogenesis-related factors expression in hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Hepatol, 2020, 28(11): 942-948. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200228-00074.
- 孙建英, 陈禧钰, 王理, 等. 缺氧诱导因子-1 α 介导和调控肝癌相关血管生成因子的表达[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(11): 942-948. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200228-00074.
- [24] LI YF. Mechanism of HIF-1 α regulating GP73 and promoting EMT to

lead to poor prognosis of TACE in hepatocellular carcinoma[D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2022.

李一帆. HIF-1 α 调控GP73促进EMT导致肝细胞肝癌TACE预后不良的机制研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2022.

- [25] XU Y, NING GL, HU ZJ, et al. Relationship between the levels of serum GP73 and IL-18 and HBV infection in patients with hepatocellular carcinoma and influence on disease progression after TACE[J]. J Med Postgrad, 2021, 34(11): 1188-1193. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2021.11.013.

徐永, 宁国龙, 胡宗举, 等. HBV感染的肝细胞癌患者血清高尔基体蛋白73与IL-18水平及其对肝动脉化疗栓塞术的影响[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(11): 1188-1193. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2021.11.013.

- [26] MENG YB, CHENG BB, DU J, et al. Research progress of mechanism for hypoxia promoting the occurrence and development of hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2020, 29(1): 97-103. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.01.012.

孟永斌, 程彬彬, 杜娟, 等. 缺氧促进肝细胞癌发生发展机制的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(1): 97-103. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.01.012.

- [27] GAO WL, WEI C, GUO XY. Prediction of preoperative serum MMP-9 level for survival after hepatectomy in patients with HBV-associated hepatocellular carcinoma[J]. J Southeast Univ Med Sci Ed, 2022, 41(5): 652-659. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2022.05.008.

高武林, 韦超, 郭晓烨. 术前血清MMP-9水平对HBV相关肝细胞癌患者肝切除术后生存的预测作用[J]. 东南大学学报(医学版), 2022, 41(5): 652-659. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2022.05.008.

- [28] WANG L, PENG JL. Association of hypoxia-inducible factor 1 α ex-

pression with susceptibility to hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: A meta-analysis[J]. Int J Biol Markers, 2023, 38(3-4): 149-158. DOI: 10.1177/03936155231204391.

- [29] SONG SL, WANG SJ, LI HM, et al. Changes and significance of serum HIF-1 α and VEGF levels in patients with hepatocellular carcinoma before and after transcatheter arterial chemoembolization[J]. Shandong Med J, 2024, 64(1): 60-63. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2024.01.014.

宋淑莉, 王淑娇, 李红梅, 等. 肝细胞癌患者经导管动脉化疗栓塞术前血清HIF-1 α 、VEGF水平变化及其意义[J]. 山东医药, 2024, 64(1): 60-63. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2024.01.014.

收稿日期: 2026-01-15; 录用日期: 2026-03-12

本文编辑: 王莹

引证本文: BAOYIXIAMU ABBKL, ZHANG J, XU Q, et al. Value of serum Golgi protein 73, hypoxia-inducible factor-1 α , and matrix metalloproteinase-9 in predicting the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization in treatment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(6): 1342-1348.

包依夏姆·阿巴拜克力, 张洁, 徐琴, 等. 血清高尔基体蛋白73、缺氧诱导因子-1 α 及基质金属蛋白酶-9对乙型肝炎病毒相关肝细胞癌经导管肝动脉化疗栓塞治疗效果的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(6): 1342-1348.

• 致谢 •

本期审稿专家

Current reviewers

于海鹏	王晓东	尹新民	孔丽	石亮	付丽娟	付娜	邢昊	成雨	朱文科	朱莹
朱磊	向晓星	庄立琨	刘立新	刘伟	刘峰	闫加艳	汤小伟	苏海滨	李江	李运红
李波	李强	李鹏	李磊	杨松	吴河水	汪艳	张小勇	张威	张秋瓚	陆荫英
陈卫昌	陈畅	陈明锴	陈哲宇	陈婧	金珍婧	郑盛	赵保民	钟碧慧	姚定康	聂常富
夏光涛	徐丽妹	徐建	殷涛	高月求	郭红辉	郭闻渊	郭津生	黄振鹏	崔梅花	梁伟铖
韩红梅	韩聚强	鲁玉辉	鲁晓岚	曾珍	曾道炳	詹江华	蔺淑梅	熊勇	薛峰	魏红山