

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.11.003

消化系统肿瘤防治专题

原发性肝癌患者血清 CXCLs、MMPs 及外周血炎症反应指标与治疗短期预后的相关性

邱亮, 朱梓兆, 郭庆良, 赵晓飞, 丁兢



基金项目: 北京市自然科学基金资助项目(7222096)

作者单位: 100069 北京, 首都医科大学附属北京佑安医院普外中心(邱亮、郭庆良、赵晓飞、丁兢); 110006 沈阳, 沈阳市

第六人民医院普外一科(朱梓兆)

通信作者: 邱亮, E-mail: justin7720@163.com

【摘要】目的 探究原发性肝癌患者血清 CXC 趋化因子配体(CXCLs)、基质金属蛋白酶(MMPs)及外周血炎症反应指标与治疗短期预后的相关性。方法 选取 2021 年 9 月—2023 年 9 月首都医科大学附属北京佑安医院普外中心收治的原发性肝癌患者 117 例为研究对象, 根据患者治疗后 3 个月预后情况分为短期预后不良组($n=27$)和短期预后良好组($n=90$)。检测患者血清 CXCLs(CXCL2、CXCL8、CXCL9、CXCL13)、MMPs(MMP-2、MMP-7、MMP-9、MMP-14)水平及外周血炎症反应指标[中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)、系统免疫炎症指数(SII)]; Spearman 相关性分析差异性指标与原发性肝癌患者治疗后短期预后不良的相关性; 多因素 Logistic 回归分析原发性肝癌患者治疗后短期预后不良的影响因素。结果 短期预后不良组血清 CXCL8、CXCL9、CXCL13 水平平均高于短期预后良好组($t/P=3.876/<0.001$ 、 $4.779/<0.001$ 、 $5.434/<0.001$); 短期预后不良组血清 MMP-2、MMP-7、MMP-9、MMP-14 水平平均高于短期预后良好组($t/P=6.775/<0.001$ 、 $5.376/<0.001$ 、 $6.377/<0.001$ 、 $6.565/<0.001$); 短期预后不良组 SII 高于短期预后良好组($t/P=5.569/<0.001$); Spearman 相关性分析表明, 原发性肝癌患者肿瘤长径、多发肿瘤、合并肝硬化、CXCL8、CXCL9、CXCL13、MMP-2、MMP-7、MMP-9、MMP-14、SII 与治疗短期预后不良均呈正相关($r=0.286$ 、 0.209 、 0.200 、 0.415 、 0.417 、 0.420 、 0.459 、 0.383 、 0.493 、 0.442 、 0.440 , P 均 <0.05); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 CXCL8、CXCL9、CXCL13、MMP-2、MMP-7、MMP-9、MMP-14 水平及 SII 升高是原发性肝癌患者治疗后短期预后不良的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.021(1.009\sim1.063)$ 、 $1.043(1.006\sim1.082)$ 、 $1.087(1.011\sim1.170)$ 、 $1.455(1.045\sim2.026)$ 、 $1.096(1.001\sim1.201)$ 、 $1.027(1.011\sim1.074)$ 、 $1.128(1.083\sim1.295)$ 、 $1.044(1.024\sim1.066)$]。结论 血清 CXCLs、MMPs 水平及 SII 高的原发性肝癌患者治疗后短期预后往往较差, 密切监测血清 CXCLs、MMPs 水平及 SII 变化对于准确评估原发性肝癌患者预后具有一定临床意义。

【关键词】 原发性肝癌; 趋化因子; 基质金属蛋白酶; 炎症反应指标; 系统免疫炎症指数; 预后

【中图分类号】 R735.7

【文献标识码】 A

Correlation between serum CXCLs, MMPs and inflammatory markers in peripheral blood of patients with primary liver cancer and short-term prognosis after treatment Di Liang*, Zhu Zizhao, Guo Qingliang, Zhao Xiaofei, Ding Jing.* Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, General Surgery Center, Beijing 100069, China

Funding program: Beijing Natural Science Foundation Funded Project(7222096)

Corresponding author: Di Liang, E-mail: justin7720@163.com

【Abstract】 Objective To explore the correlation between serum C-X-C chemokine ligand (CXCLs), matrix metalloproteinase (MMPs), peripheral blood inflammation and short-term prognosis in patients with primary liver cancer. Methods One hundred and seventeen patients diagnosed with primary liver cancer at our hospital between September 2021 and September 2023 were categorized into two cohorts based on their short-term prognosis: a cohort with optimistic short-term prognosis ($n=90$) and a cohort with unfavorable short-term prognosis ($n=27$) within 3 months post-treatment. Various parameters including general clinical characteristics, levels of CXCLs (CXCL2, CXCL8, CXCL9, CXCL13), levels of MMPs (MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-14), and peripheral blood inflammatory markers [neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte/monocyte ratio (LMR), and systemic immune inflammation index (SII)] were measured and compared between these two groups.

Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between differential indicators and poor short-term prognosis after treatment in patients with primary liver cancer; multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of poor short-term prognosis after treatment in patients with primary liver cancer. **Results** The levels of serum CXCL8, CXCL9, and CXCL13 in the poor short-term prognosis group were higher than those in the good short-term prognosis group ($t/P=3.876/<0.001$, $4.779/<0.001$, $5.434/<0.001$); the levels of serum MMP-2, MMP-7, MMP-9, and MMP-14 in the poor short-term prognosis group were higher than those in the good short-term prognosis group ($t/P=6.775/<0.001$, $5.376/<0.001$, $6.377/<0.001$, $6.565/<0.001$); the SII in the poor short-term prognosis group was higher than that in the good short-term prognosis group ($t/P=5.569/<0.001$); Spearman correlation analysis showed that tumor diameter, multiple tumors, cirrhosis, CXCL8, CXCL9, CXCL13, MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-14, and SII were positively correlated with poor short-term prognosis after treatment in patients with primary liver cancer ($r=0.286, 0.209, 0.200, 0.415, 0.417, 0.420, 0.459, 0.383, 0.493, 0.442, 0.440$, all $P<0.05$); the results of multivariate Logistic regression analysis showed that high levels of serum CXCL8, CXCL9, CXCL13, MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-14, and high SII were independent risk factors for poor short-term prognosis after treatment in patients with primary liver cancer [OR (95% CI)=1.021 (1.009–1.063), 1.043 (1.006–1.082), 1.087 (1.011–1.170), 1.455 (1.045–2.026), 1.096 (1.001–1.201), 1.027 (1.011–1.074), 1.128 (1.083–1.295), 1.044 (1.024–1.066)]. **Conclusion** The short-term prognosis of patients with primary liver cancer with high levels of serum CXCLs, MMPs, and SII is often poor after treatment. Closely monitoring the changes in serum CXCLs, MMPs levels, and SII has certain clinical significance for accurately assessing the prognosis of patients with primary liver cancer.

【Key words】 Primary liver cancer; Chemokine; Matrix metalloproteinase; Peripheral blood inflammation index; Systemic immune inflammatory index; Prognosis

原发性肝癌的发病率及病死率始终处于较高水平^[1]。以甲胎蛋白为代表的传统血清学检测联合影像学检查是原发性肝癌鉴别诊断、病情评估的主要手段^[2-3]。然而,单独应用甲胎蛋白在辅助诊断、评估原发性肝癌病情方面存在敏感度较低的情况,可能导致患者漏诊^[4-5]。因此,寻找敏感度及特异度较高的新型血清学标志物对于早期辅助诊断、准确评估预后均具有重要临床意义。既往研究表明趋化因子参与肿瘤细胞的增殖、抗凋亡及肿瘤血管生成等过程^[6]。其中,以 C-X-C 基元趋化因子(CXCL13)为代表的多种趋化因子已被证实参与乳腺癌、胃癌等肿瘤转移过程,与患者预后具有密切相关性^[7-8]。此外,多种基质金属蛋白酶(MMPs)可通过影响肿瘤血管生成、调控肿瘤细胞侵袭等作用影响肿瘤患者手术预后^[9-11]。但关于 CXCLs、MMPs 及外周血炎性反应指标在不同预后的原发性肝癌患者中的差异尚缺乏系统性描述。基于此,本研究拟探索不同短期预后的原发性肝癌患者 CXCLs、MMPs 及外周血炎性反应指标的差异,筛选与患者短期不良预后相关的危险因素,为更准确地评估患者临床疗效及预后提供新的标志物,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 9 月—2023 年 9 月首都医科大学附属北京佑安医院普外中心收治的原发性肝癌患者 117 例为研究对象,患者入院后均接受肝动脉插管化疗栓塞术,术后进行电话随访或门诊随访,根据

患者治疗后 3 个月内是否出现肝内靶病灶复发或扩大 20% 以上及死亡分为短期预后不良组($n=27$)和短期预后良好组($n=90$)。短期预后不良组患者肿瘤长径、多发肿瘤比例、合并肝硬化比例大于短期预后良好组($P<0.05$),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(京佑科伦字[2021]175 号),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①所有患者均接受病理学诊断,病理类型为肝细胞肝癌;②确诊肝细胞癌前未接受手术、肝动脉化疗栓塞术或靶向治疗;③具有介入手术治疗指征,同意接受介入治疗^[12];④预期生存期超过 3 个月;⑤临床资料及实验室检验结果完整可取。(2)排除标准:①既往接受过肝细胞癌手术、化疗、放疗或免疫治疗;②确诊为继发性肝癌或肝癌复发患者;③入组时合并急性感染;④合并其他组织、器官恶性肿瘤;⑤合并自身免疫性疾病或出凝血功能障碍;⑥不耐受肝癌介入治疗。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 CXCLs、MMPs 水平检测:于启动系统性治疗前采集患者外周静脉血 3 ml,在室温下离心留取上层血清,通过 PHX-60 化学发光免疫分析仪(北京普朗新技术有限公司)测定患者血清 CXCLs(CXCL2、CXCL8、CXCL9、CXCL13)、MMPs(MMP-2、MMP-7、MMP-9、MMP-14)水平。

1.3.2 外周血炎性反应指标检测:取上述血样,通过全自动血细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有

限公司,型号:BC-20)检测患者淋巴细胞绝对计数、中性粒细胞绝对计数、单核细胞绝对计数。计算中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte/monocyte ratio, LMR)、系统免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SII)。SII=血小板绝对计数×中性粒细胞绝对计数/淋巴细胞绝对计数。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件进行数据分析。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组间比较采用两独立样本 t 检验;Spearman 相关性分析差异性指标与原发肝癌患者治疗后短期预后不良的相关性;多因素 Logistic 回归分析原发性肝癌患者治疗后短期

预后不良的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组血清 CXCLs 水平比较 短期预后不良组血清 CXCL8、CXCL9、CXCL13 水平均高于短期预后良好组($P<0.01$);2组血清 CXCL2 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.2 2组血清 MMPs 水平比较 短期预后不良组血清 MMP-2、MMP-7、MMP-9、MMP-14 水平均高于短期预后良好组($P<0.01$),见表 3。

2.3 2组外周血炎症反应指标比较 短期预后不良组 SII 高于短期预后良好组($P<0.01$);2组 NLR、LMR 比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 1 短期预后良好组与短期预后不良组原发性肝癌患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between primary liver cancer patients with good short-term prognosis and those with poor short-term prognosis

项 目		短期预后良好组($n=90$)	短期预后不良组($n=27$)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男	67(74.44)	20(74.07)	0.001	0.969
	女	23(25.56)	7(25.93)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		66.34 $\pm$ 2.11	67.18 $\pm$ 2.09	0.482	0.634
体质指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)		23.39 $\pm$ 1.11	23.41 $\pm$ 1.23	0.056	0.913
基础病[例(%)]	高血压	38(42.22)	13(48.15)	0.297	0.586
	糖尿病	27(30.00)	11(40.74)	1.093	0.296
	高脂血症	30(33.33)	11(40.74)	0.501	0.479
TNM 分期[例(%)]	I~II期	42(46.67)	12(44.44)	0.041	0.839
	III~IV期	48(53.33)	15(55.56)		
肿瘤长径($\bar{x}\pm s$,cm)		4.82 $\pm$ 0.23	5.57 $\pm$ 0.33	5.891	<0.001
多发肿瘤[例(%)]		41(45.56)	19(70.37)	5.119	0.024
肿瘤转移[例(%)]		41(45.56)	17(62.96)	2.518	0.113
合并肝硬化[例(%)]		42(46.67)	19(70.37)	4.676	0.031

表 2 短期预后良好组与短期预后不良组原发性肝癌患者血清 CXCLs 水平比较 ($\bar{x}\pm s$,ng/L)

Tab.2 Comparison of serum CXCLs levels between the short-term good prognosis group and the short-term poor prognosis group in primary liver cancer patients

组 别	例数	CXCL2	CXCL8	CXCL9	CXCL13
短期预后良好组	90	175.90 $\pm$ 16.37	263.61 $\pm$ 19.94	814.83 $\pm$ 52.37	209.63 $\pm$ 17.45
短期预后不良组	27	176.15 $\pm$ 13.33	286.68 $\pm$ 43.52	866.01 $\pm$ 33.89	240.51 $\pm$ 43.87
t 值		0.072	3.876	4.779	5.434
P 值		0.943	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 短期预后良好组与短期预后不良组原发性肝癌患者血清 MMPs 水平比较 ($\bar{x}\pm s$,μg/L)

Tab.3 Comparison of serum MMPs levels between the short-term good prognosis group and the short-term poor prognosis group in primary liver cancer patients

组 别	例数	MMP-2	MMP-7	MMP-9	MMP-14
短期预后良好组	90	47.66 $\pm$ 8.59	295.17 $\pm$ 20.52	319.08 $\pm$ 33.18	229.89 $\pm$ 17.95
短期预后不良组	27	62.83 $\pm$ 14.43	323.12 $\pm$ 32.27	365.40 $\pm$ 32.82	260.92 $\pm$ 30.83
t 值		6.775	5.376	6.377	6.565
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 短期预后良好组与短期预后不良组原发性肝癌患者外周血炎症反应指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of peripheral blood inflammatory response indicators between the short-term good prognosis group and the short-term poor prognosis group in primary liver cancer patients

组 别	例数	NLR	LMR	SII
短期预后良好组	90	1.52±0.15	6.48±0.53	312.57±29.52
短期预后不良组	27	1.50±0.14	6.37±0.51	349.11±31.16
t 值		0.755	0.912	5.569
P 值		0.452	0.364	<0.001

2.4 差异性指标与原发性肝癌患者治疗后短期预后不良的相关性 Spearman 相关性分析表明,原发性肝癌患者肿瘤长径、多发肿瘤、合并肝硬化、CXCL8、CXCL9、CXCL13、MMP-2、MMP-7、MMP-9、MMP-14、SII 与治疗后短期预后不良均呈正相关($r/P=0.286/0.017$ 、 $0.209/0.024$ 、 $0.200/0.031$ 、 $0.415/<0.001$ 、 $0.417/<0.001$ 、 $0.420/<0.001$ 、 $0.459/<0.001$ 、 $0.383/<0.001$ 、 $0.493/<0.001$ 、 $0.442/<0.001$ 、 $0.440/<0.001$)。

2.5 多因素 Logistic 回归分析原发性肝癌患者治疗后短期预后不良的影响因素 以原发性肝癌患者治疗后短期预后情况为因变量(短期预后不良=1、短期预后良好=0),以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:血清 CXCL8、CXCL9、CXCL13、MMP-2、MMP-7、MMP-9、MMP-14 水平及 SII 升高是原发性肝癌患者治疗后短期预后不良的独立危险因素 ($P<0.05$),见表 5。

表 5 影响原发性肝癌患者治疗后短期预后不良的 Logistic 回归分析

Tab.5 Logistic regression analysis of short-term poor prognosis in patients with primary liver cancer after treatment

项 目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
肿瘤长径大	0.135	0.101	2.013	0.131	1.234	0.991~1.932
多发肿瘤	0.231	0.151	1.578	0.265	1.099	0.893~1.789
合并肝硬化	0.182	0.156	1.455	0.276	1.111	0.891~1.567
CXCL8 高	0.050	0.020	4.257	0.038	1.021	1.009~1.063
CXCL9 高	0.042	0.019	5.131	0.024	1.043	1.006~1.082
CXCL13 高	0.084	0.037	5.019	0.025	1.087	1.011~1.170
MMP-2 高	0.375	0.169	4.928	0.026	1.455	1.045~2.026
MMP-7 高	0.092	0.046	3.957	0.047	1.096	1.001~1.201
MMP-9 高	0.096	0.023	4.889	0.026	1.027	1.011~1.074
MMP-14 高	0.120	0.030	3.932	0.047	1.128	1.083~1.295
SII 高	0.043	0.010	7.951	<0.001	1.044	1.024~1.066

3 讨 论

原发性肝细胞癌患者病情进展隐匿但恶性程度往

往较高^[13]。早期肝细胞癌患者主要采取根治性手术治疗,而随着患者病情进展,介入治疗成为原发性肝癌患者的另一有效治疗方案^[14]。尽管相比于传统手术,介入手术具有创伤少、并发症发生率低等优势,但临床仍发现部分患者出现疾病进展或肿瘤复发,影响患者生存率及预后^[15]。因此,寻找能够预测原发性肝癌患者治疗后短期预后的指标对于及时调整干预方案、改善患者预后均具有重要临床意义。

随着对肿瘤微环境、炎性微环境的研究逐渐深入,趋化因子在肿瘤发生、发展中的作用及对患者预后的影响成为人们关注的要点^[16]。CXCL8 对中性粒细胞、T 细胞和单核细胞均具有趋化作用。同时, CXCL8 可能促进新血管生成,因此在鼻咽癌、肺癌等肿瘤相关血管生成中发挥促进作用^[17]。CXCL9 可通过趋化 T 淋巴细胞及自然杀伤细胞、扩张肿瘤血管等作用促进肿瘤细胞侵袭或转移,既往研究提示其参与肝癌的发生、发展过程,但具体机制尚不明晰^[18]。CXCL13 不仅与肿瘤的发生、发展及侵袭密切相关,也对恶性肿瘤患者预后具有一定指示作用,被认为是潜在的肿瘤标志物^[19]。本研究发现,短期预后不良的原发性肝癌患者 CXCL8、CXCL9 及 CXCL13 水平均显著高于短期预后良好患者,且 CXCL8、CXCL9 及 CXCL13 水平较高是原发性肝癌患者不良预后的危险因素。CXCL8、CXCL9 可能通过与 CXCR1、CXCR2 等特异性受体结合,增强肿瘤组织附近炎性反应趋化及新生血管形成,进一步加剧残余肝肿瘤细胞增殖。CXCL13 则可通过诱导肿瘤相关巨噬细胞分泌焦磷酸蛋白,进而引起细胞上皮间质转化并导致肿瘤进展。此外,既往研究发现肿瘤直径>5 cm 的原发性肝癌患者血清 CXCL13 水平显著较高,而肿瘤直径又与肝癌患者预后具有一定相关性,因此上述结论均间接提示 CXCL8、CXCL9、CXCL13 等高表达与患者预后可能密切相关^[20]。

既往研究发现,血清 MMP-2 和 MMP-7 水平与胃癌、肺癌、结直肠癌等恶性肿瘤的发生、发展密切相关^[21-22]。此外, MMP-9 可通过参与血管再生、炎性反应等多种病理反应过程促进恶性肿瘤浸润或转移^[23]。而 MMP-14 能够在细胞表面有效激活 MMP-2 等多种 MMPs 亚型,共同降解细胞外基质并为肿瘤转移提供有利环境^[24]。本研究发现,原发性肝癌患者 MMP-2、MMP-7、MMP-9、MMP-14 水平较高均是患者短期预后不良的危险因素。MMP-2、MMP-7 能够降解基底膜胶原等多种胞外基质成分诱导基底膜损伤,该过程破坏了抑制肿瘤侵袭的内皮屏障,因此其表达水平与肿瘤复发、转移发生率呈正相关。既往研究发现,抑制 MMP-9

转录或蛋白水平具有一定抗肿瘤价值,提示检测原发性肝癌患者血清 MMP-9 水平变化可能有利于患者的预后判断^[25]。MMP-14 具有促血管内皮生长因子表达及诱导血管生成的作用,因此可能通过诱导残留肿瘤血管新生,增加患者术后复发风险,影响预后^[26]。

由于仅在单中心开展回顾性研究,本研究最终纳入的原发性肝癌患者病例数较少,可能对统计学分析结果造成一定偏倚,后期可通过扩大样本量提高研究结论的可信度和准确性。此外,CXCLs 及 MMPs 影响原发性肝癌患者预后的具体机制仍有待进一步验证。

综上所述,本研究发现 CXCLs、MMPs 及 SII 水平较高的原发性肝癌患者短期预后往往较差,密切监测患者血清 CXCLs、MMPs 水平特征变化对于准确评估患者预后具有一定临床意义。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

邱亮:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;朱梓兆、郭庆良:提出研究思路,实施研究过程,分析试验数据;赵晓飞、丁兢:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析

参考文献

- [1] 邓燕,段勇.原发性肝癌发病机制和药物治疗的研究进展[J].河北医学,2024,30(2):345-348. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2024.02.034.
- [2] 王岩,吕呈,李鲁平,等.用于原发性肝癌诊断的新型肿瘤标记物研究现状[J].中国医学创新,2020,17(19):169-172. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2020.19.043.
- [3] 周冬冬,刘晓利,姜婷婷,等.常见肝癌预后预测模型的分析与比较[J].中国肿瘤临床,2020,47(24):1281-1286. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.24.149.
- [4] 伍毅,浦润.甲胎蛋白阴性肝细胞癌诊疗及预后的研究进展[J].山东医药,2020,60(1):94-97. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.01.026.
- [5] 党宏斌.MSCT 增强扫描评估原发性肝癌术前 TNM 分期的效果[J].现代医用影像学,2023,32(7):1279-1281. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7035.2023.07.021.
- [6] 宗宇达,田玥,裴思莹,等.趋化因子/受体轴调控肝癌免疫细胞招募及转移的研究进展[J].中国老年学杂志,2023,43(4):1006-1009. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.04.059.
- [7] Zajkowska M, Mroczko B. Chemokines in primary liver cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(16):8846. DOI: 10.3390/ijms23168846.
- [8] Ahmad M, Dhasmana A, Harne PS, et al. Chemokine clouding and liver cancer heterogeneity: Does it impact clinical outcomes[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(3):1175-1185. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.02.015.
- [9] 何万鹏,姚豫桐,王显魁,等.影响原发性肝细胞癌患者血管内皮生长因子表达水平的研究进展[J].实用医院临床杂志,2016,13(5):214-217. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2016.05.072.
- [10] 庄培涛,邢雪.基质金属蛋白酶家族中明胶酶在原发性肝癌诊断与治疗中的研究进展[J].临床普外科电子杂志,2015,3(2):49-54.
- [11] Li C, Tian W, Zhao F, et al. Systemic immune-inflammation index, SII, for prognosis of elderly patients with newly diagnosed tumors[J]. Oncotarget, 2018, 9(82):35293-35299. DOI: 10.18632/oncotarget.24293.
- [12] 中华医学会超声医学分会,中国研究型医院学会肿瘤介入专业委员会.影像引导原发性肝癌消融指南(2023版)[J].中华肝脏病杂志,2024,32(2):97-112. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240108-00017.
- [13] 鲜林峰,方乐天,刘文斌,等.原发性肝癌流行现状、主要发病机制及防控策略[J].中国癌症防治杂志,2022,14(3):320-328. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2022.03.13.
- [14] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司.原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J].协和医学杂志,2024,15(3):532-558. DOI: 10.12290/xhyxzz.2024-0304.
- [15] 王宗琰,顾方明.原发性肝癌术后复发的预防和治疗进展[J].肝胆胰外科杂志,2022,34(7):394-398. DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2022.07.003.
- [16] 邱亮,郭庆良,段斌炜,等.免疫检查点抑制剂联合仑伐替尼治疗 TACE 抵抗晚期原发性肝癌的效果及对血清 PDGF、VEGF 的影响[J].疑难病杂志,2023,22(1):54-59. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.010.
- [17] He Z, Li F, Zhang X, et al. Knockdown of EIF4G1 in NSCLC induces CXCL8 secretion[J]. Front Pharmacol, 2024, 15:1346383. DOI: 10.3389/fphar.2024.1346383.
- [18] Reschke R, Gajewski TF. CXCL9 and CXCL10 bring the heat to tumors[J]. Sci Immunol, 2022, 7(73):eabq6509. DOI: 10.1126/sciimmunol.abq6509.
- [19] Zhang X, Lu Y, Huang K, et al. The synergized diagnostic value of VTQ with chemokine CXCL13 in lung tumors[J]. Front Oncol, 2023, 13:1115485. DOI: 10.3389/fonc.2023.1115485.
- [20] Yang S, Wang H, Qin C, et al. Up-regulation of CXCL8 expression is associated with a poor prognosis and enhances tumor cell malignant behaviors in liver cancer[J]. Biosci Rep, 2020, 40(8):BSR20201169. DOI: 10.1042/BSR20201169.
- [21] Zhang H, Ma Y, Wang H, et al. MMP-2 expression and correlation with pathology and MRI of glioma[J]. Oncol Lett, 2019, 17(2):1826-1832. DOI: 10.3892/ol.2018.9806.
- [22] Yamada K, Kadota K, Fujimoto S, et al. MMP-7 expression is associated with a higher rate of tumor spread through air spaces in resected lung adenocarcinomas[J]. Lung Cancer, 2023, 175:125-130. DOI: 10.1016/j.lungcan.2022.12.001.
- [23] Li Z, Wei J, Chen B, et al. The role of MMP-9 and MMP-9 inhibition in different types of thyroid carcinoma[J]. Molecules, 2023, 28(9):3705. DOI: 10.3390/molecules28093705.
- [24] Vos MC, Van Der Wurff AAM, Van Kuppevelt TH, et al. The role of MMP-14 in ovarian cancer: A systematic review[J]. J Ovarian Res, 2021, 14(1):101. DOI: 10.1186/s13048-021-00852-7.
- [25] Li JZ, Li J, Liu BZ. MicroRNA-328-3p inhibits malignant progression of hepatocellular carcinoma by regulating MMP-9 level[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(21):9331-9340. DOI: 10.26355/eurrev_201911_19426.
- [26] Duan F, Peng Z, Yin J, et al. Expression of MMP-14 and prognosis in digestive system carcinoma: A meta-analysis and databases validation[J]. J Cancer, 2020, 11(5):1141-1150. DOI: 10.7150/jca.36469.

(收稿日期:2024-07-22)