

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.04.019

血清 HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 与肝细胞癌患者经肝动脉化疗栓塞术治疗疗效的关系研究 *

张子涵^{1,2} 黄金刚^{1,2} 邱世香² 陈超^{1,2} 钟立明^{2 Δ}

(1 川北医学院医学影像学院 四川 南充 637000; 2 南充市中心医院 / 川北医学院第二临床医学院介入医学科 四川 南充 637000)

摘要 目的:探讨血清缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、热休克蛋白(HSP)27、HSP70、HSP90 α 与肝细胞癌(HCC)患者经肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗疗效的关系。**方法:**选取2021年6月~2023年6月在南充市中心医院接受TACE治疗的HCC患者125例,根据TACE治疗疗效分为无效组(47例)和有效组(78例)。采用酶联免疫吸附法检测血清HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 。多因素Logistic回归分析影响HCC患者TACE治疗疗效的因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 对HCC患者TACE治疗无效的预测价值。**结果:**与有效组比较,无效组血清HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 水平升高($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,低分化、血管侵犯和HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 升高为HCC患者TACE治疗无效的独立危险因素($P<0.05$)。血清HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 联合预测HCC患者TACE治疗无效的曲线下面积为0.958,大于血清HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 单独预测的0.750、0.739、0.742、0.749。**结论:**血清HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 升高是HCC患者TACE治疗无效的独立危险因素,血清HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 联合预测HCC患者TACE治疗无效的价值较高。

关键词:肝细胞癌;肝动脉化疗栓塞术;HIF-1 α ;HSP27;HSP70;HSP90 α ;疗效

中图分类号:R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)04-695-06

Study on the Relationship between Serum HIF-1 α , HSP27, HSP70, HSP90 α and the Efficacy of Transarterial Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma*

ZHANG Zi-han^{1,2}, HUANG Jin-gang^{1,2}, QIU Shi-xiang², CHEN Chao^{1,2}, ZHONG Li-ming^{2 Δ}

(1 School of Medical Imaging, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, 637000, China;

2 Department of Interventional Medicine, Nanchong Central Hospital/The Second Clinical Medical College of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, 637000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), heat shock protein (HSP) 27, HSP70, HSP90 α and the efficacy of transarterial chemoembolization (TACE) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** 125 HCC patients who were received TACE treatment in Nanchong Central Hospital from June 2021 to June 2023 were selected, and patients were divided into ineffective group (47 cases) and effective group (78 cases) according to the efficacy of TACE treatment. Serum HIF-1 α , HSP27, HSP70 and HSP90 α were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The efficacy of TACE in HCC patients were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. The predictive value of serum HIF-1 α , HSP27, HSP70 and HSP90 α for the ineffective of TACE in HCC patients were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Compared with effective group, the levels of serum HIF-1 α , HSP27, HSP70 and HSP90 α in ineffective group were increased ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that, poor differentiation, vascular invasion and increased levels of HIF-1 α , HSP27, HSP70 and HSP90 α were independent risk factors for ineffective TACE treatment in HCC patients ($P<0.05$). The area under the curve of serum HIF-1 α , HSP27, HSP70 and HSP90 α combined to predict the ineffective of TACE in HCC patients was 0.958, which was greater than the 0.750, 0.739, 0.742 and 0.749 predicted by serum HIF-1 α , HSP27, HSP70 and HSP90 α alone. **Conclusion:** The increase of serum HIF-1 α , HSP27, HSP70 and HSP90 α is an independent risk factor for the ineffective of TACE in HCC patients, the combination of serum HIF-1 α , HSP27, HSP70 and HSP90 α has a high value in predicting the ineffective of TACE in HCC patients.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Transarterial chemoembolization; HIF-1 α ; HSP27; HSP70; HSP90 α ; Efficacy

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

Article ID: 1673-6273(2024)04-695-06

* 基金项目:南充市科技项目(KY-20SXQT0103);南充市科技局项目(22JCYJPT0015);四川省卫生计生委科技项目(18PJ393)

作者简介:张子涵(1997-),男,在读硕士研究生,研究方向:恶性肿瘤的介入治疗,E-mail: zhang_zi_han0510@163.com

Δ 通讯作者:钟立明(1965-),男,硕士,主任医师,研究方向:恶性肿瘤介入治疗,E-mail: li_ming_zhong1965@163.com

(接受日期:2023-10-17 接受日期:2023-11-13)

前言

原发性肝癌是全球第六位癌症病因和第三位癌症死亡病因,我国肝癌发病率和死亡率分别占全球 45.3%、47.1%^[1]。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是肝癌最常见的病理学类型,由于起病隐匿导致超过 80%的患者初诊处于中晚期^[2,3]。经肝动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization,TACE)是肝脏肿瘤非手术治疗的一种方法,其疗效与手术切除相当,且具有创伤小、可重复、副反应轻等优势^[4],但部分 HCC 患者 TACE 治疗后症状难以获得缓解,预后仍然较差^[5]。因此寻找能敏感反映 HCC 患者 TACE 治疗疗效的血清标志物十分重要。研究显示,HCC 患者 TACE 治疗疗效降低与多种基因异常表达密切相关^[6]。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)是一种转录因子,能通过代谢重编程、血管生成等促进癌症进展^[7]。研究报道,HIF-1 α 表达与肝癌患者病理特征和预后较差有关^[8]。热休克蛋白(heat shock protein,HSP)是一种热应激蛋白质,能通过结合多种底物激活多条信号通路促进癌症发生发展^[9]。HSP27 是一种低分子量 HSP,研究报道,血清 HSP27 与乙肝肝癌患者病情发展有关^[10];HSP70 和 HSP90 α 是体内含量最丰富且结构高度保守的 HSP,研究报道,血清 HSP70 与肝癌患者病理特征和预后较差有关^[11];血清 HSP90 α 可作为肝癌早期辅助诊断指标^[12],但血清 HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 是否与 TACE 治疗疗效有关尚不清楚。本研究拟探讨血清 HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 与 HCC 患者 TACE 治疗疗效的关系,以期改善 HCC 患者 TACE 治疗疗效提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2021 年 6 月~2023 年 6 月在南充市中心医院接受 TACE 治疗的 HCC 患者 125 例,本研究经我院伦理委员会批准。患者年龄范围 37~76 岁,平均(60.77 $\pm$ 6.56)岁, ≥ 60 岁者 79 例、 < 60 岁者 46 例;女 39 例、男 86 例;乙型肝炎病毒感染:阳性者 78 例、阴性者 47 例;Child-Pugh 分级:A 级者 41 例、B 级者 84 例;肿瘤最大径: ≥ 3 cm 者 74 例、 < 3 cm 者 51 例;分化程度:低分化者 27 例、中高分化者 98 例;中国肝癌分期(China liver cancer staging,CNLC)^[13]:I b 期者 16 例、II a 期者 24 例、II b 期者 26 例、III a 期者 51 例、III b 期者 8 例;51 例血管侵犯。纳入标准:(1)经病理诊断为 HCC,为初次确诊;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)接受传统 TACE 治疗;(4)CNLC I b~III b 期,对于 I b 期、II a 期首选手术切除,但没有采用手术切除而采用 TACE 治疗是由于患者存在严重肝硬化或不愿接受手术治疗等原因;(5)预计生存期超过 3 个月;(6)患者或家属自愿签署知情同意书;(7)东部肿瘤协作组评分 0~2 分;(8)Child-Pugh 分级 A~B 级;(9)至少一处可测量病灶。排除标准:(1)TACE 治疗史;(2)肝内胆管癌等其他肝癌类型;(3)合并自身免疫性疾病;(4)合并其他部位肿瘤;(5)对本研究药物过敏;(6)肝移植患者;(7)TACE 相对和绝对禁忌证:肿瘤弥漫或远处广泛转移、恶液质或多脏器功能衰竭、无法纠正的凝血功能障碍、肾功能障碍、合并严重感染且不能有效控制、II 级及以上碘对比剂

过敏、门静脉主干完全堵塞等^[13]。

1.2 方法

1.2.1 TACE 治疗方法 HCC 患者均由同一医疗团队根据《中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南》^[14]进行传统 TACE:指导患者取仰卧位,常规消毒、铺巾和局部浸润麻醉。Seldinger 法经股动脉或桡动脉穿刺置入导管鞘,至肝总动脉后行肝总动脉或腹腔动脉造影,以明确病灶动脉供血、数目、大小和部位等情况。导管超选进入病灶供血动脉,缓慢、间断地将化疗药物[顺铂(冻干型),齐鲁制药有限公司,规格 10 mg,国药准字:H20023460]20 mg 注入肿瘤供血动脉,再使用栓塞剂[吡柔比星[(深圳万乐药业有限公司,规格,10 mg (按 C₃₂H₃₇NO₁₂ 计),国药准字:H10930105)]20 mg+ 碘化油注射液(上海旭东海普药业有限公司,规格,10 mL,批准文号:H31021603)]10 mL 栓塞至血流停滞。待硅油浓缩后再使用颗粒型栓塞剂(明胶海绵等)加固栓塞,直至肿瘤染色消失,若仍存在肿瘤染色则再次进行栓塞,直至肿瘤染色消失。

1.2.2 血清 HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 水平检测 采集 HCC 患者 TACE 治疗前 1 d 空腹静脉血 4 mL,1500 $\times$ g 离心(15 cm 半径)10 min,取上层血清,采用酶联免疫吸附法检测 HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 水平,其中 HIF-1 α 、HSP27、HSP70 试剂盒购自武汉百意欣生物技术有限公司(编号:TD711377、TD711241、TD711242),HSP90 试剂盒购自上海烜雅生物科技有限公司(编号:XY2245A)。

1.2.3 资料收集 收集 HCC 患者性别、年龄、有无乙型肝炎病毒感染、Child-Pugh 分级、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein,AFP)、肿瘤最大径、分化程度、CNLC、有无血管侵犯、东部肿瘤协作组评分、TACE 次数资料。

1.3 疗效评价

所有患者接受 TACE 治疗后 1 个月使用实体瘤疗效评价标准评价疗效^[15]:(1)完全缓解:所有病灶消失,维持 > 4 周;(2)部分缓解:病灶直径缩小 $\geq 30\%$,维持 > 4 周;(3)疾病稳定:病灶直径缩小低于 30%或增加低于 20%,维持 > 4 周;疾病进展:病灶直径增加 $\geq 20\%$ 或新病灶出现。根据 TACE 治疗疗效将 HCC 患者分为无效组(疾病稳定+疾病进展)和有效组(完全缓解+部分缓解)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS28.0 软件处理统计。计数资料例(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料若为正态分布,以 $\bar{x}$ 表示,两组行 t 检验;若为偏态分布,以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,两组行 U 检验;采用多因素 Logistic 回归分析影响 HCC 患者 TACE 治疗疗效的因素;用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析血清 HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 对 HCC 患者 TACE 治疗无效的预测价值,DeLong 检验比较血清 HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 单独与联合预测 HCC 患者 TACE 治疗无效的曲线下面积(area under the curve,AUC);以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同疗效 HCC 患者血清 HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 水平比较

HCC 患者 TACE 治疗 1 个月后,完全缓解 22 例、部分缓解 56 例、疾病稳定 35 例、疾病进展 12 例。与有效组比较,无效组血清 HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 水平升高 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同疗效 HCC 患者血清 HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 水平比较[ng/mL, M(P_{25} , P_{75})]

Table 1 Comparison of serum HIF-1 α , HSP27, HSP70 and HSP90 α levels in HCC patients with different curative effects [ng/mL, M(P_{25} , P_{75})]

Groups	n	HIF-1 α	HSP27	HSP70	HSP90 α
Ineffective group	47	0.49(0.28,0.68)	1.27(0.75,1.83)	8.70(5.66,10.74)	174.03(89.79,245.44)
Effective group	78	0.24(0.10,0.38)	0.76(0.32,1.11)	6.15(2.71,7.76)	95.65(35.95,152.39)
U	-	-4.675	-4.468	-4.521	-4.648
P	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 影响 HCC 患者 TACE 治疗疗效的单因素分析

无效组年龄 ≥ 60 岁、Child-Pugh 分级 B 级、AFP ≥ 400 $\mu\text{g/L}$ 、CNLC IIIa~IIIb 期、低分化、血管侵犯比例高于有效组 ($P<0.05$),性别、肿瘤最大径、东部肿瘤协作组评分等资料无统计学差异 ($P>0.05$)。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析影响 HCC 患者 TACE 治疗疗效的因素

以 HCC 患者 TACE 治疗疗效(无效/有效=1/0)为因变量,表 1 单因素分析有差异 ($P<0.05$) 因素:年龄、Child-Pugh 分级、AFP、分化程度、CNLC 分期、血管侵犯、HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 为自变量,建立影响 HCC 患者 TACE 治疗疗效的多因素 Logistic 回归模型。结果显示,低分化、血管侵犯和 HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 升高为 HCC 患者 TACE 治疗无效的独立危险因素 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 对 HCC 患者 TACE 治疗无效的预测价值

绘制血清 HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 单独与联合预测 HCC 患者 TACE 治疗无效的 ROC 曲线,计算和比较 AUC。结果显示,血清 HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 联合预测的 AUC 为 0.958,大于血清 HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 单独预测的 0.750、0.739、0.742、0.749。见表 4 和图 1。

3 讨论

HCC 是一种富含血供的恶性肿瘤,对于因各种原因不愿或不能手术/消融的早期 HCC 及预计能通过 TACE 获益的中晚期 HCC, TACE 是该类 HCC 患者首选治疗方法,主要通过动脉栓塞阻断 HCC 细胞血供使其缺血坏死,再联合动脉灌注化疗药物杀伤肿瘤细胞,以达到阻断 HCC 细胞生长和血管生成等作用^[4]。但由于 HCC 细胞、肝功能高度异质性等因素的影响,并非所有接受 TACE 的 HCC 患者均能获益,多次重复无效的 TACE 甚至加重肝功能损害和刺激肿瘤细胞生长,影响预后^[5]。AFP 是临床使用最广泛的 HCC 预后评价标志物,但 30% 的 HCC 患者 AFP 阴性且受肝功能影响,并不能很好地预测 HCC 患者 TACE 治疗疗效^[6]。因此有必要寻找其他可靠指标,及时预测 HCC 患者 TACE 治疗疗效,对临床治疗方案的选择和促进患者预后改善具有重大意义。

TACE 并非根治性手术,并不能确保 HCC 细胞实质性坏死,残留的 HCC 细胞和滋养血管在受到多种基因影响后可继

续生长,由于化疗栓塞引起肿瘤微环境压力增强,因此再次生长的肿瘤细胞往往会变化表现得更加恶性,进而影响 TACE 治疗疗效和患者预后^[6]。HIF-1 α 是缺氧/低氧条件下表达的一种能调节细胞代谢活动的转录调节因子,缺氧/低氧环境中 HIF-1 α 能通过调节血管生成和细胞代谢,以维持细胞在缺氧/低氧环境中存活^[7]。但 HIF-1 α 介导的细胞存活机制也利于肿瘤细胞生存和生长,进而加速肿瘤进程^[7]。同时抑制 HIF-1 α 表达也能抑制肝癌细胞有氧糖酵解,促进其凋亡^[8]。近年研究报道^[9],血清和肝癌组织中 HIF-1 α 水平升高与较差的分期、肿瘤转移和预后不良有关。因此推测血清 HIF-1 α 可能影响 HCC 患者 TACE 治疗疗效。本研究结果显示,血清 HIF-1 α 水平越高的 HCC 患者 TACE 治疗无效的风险更高。其原因可能是 HIF-1 α 升高能上调多种血管生长因子表达,促进肿瘤新生血管形成,通过优化能量供应和代谢产生,为 TACE 后处于缺氧/低氧环境中 HCC 残留细胞提供生长所需的能量和原料,增强 HCC 细胞增殖、迁移、侵袭潜能和抑制其凋亡,进而促进 HCC 发展导致疗效降低^[10]。

HSP 是细胞在应激条件下产生的热应激蛋白质,能通过调节多种蛋白激酶和转录因子表达,维持多种细胞内信号蛋白的稳定性,以对抗细胞正常死亡,发挥凋亡调节作用^[20]。HSP 介导的蛋白稳态调节作用能增强肿瘤细胞稳定性,对抗外界各种因素对其的杀伤作用,进而促进肿瘤发生发展^[9]。HSP27、HSP70、HSP90 α 是目前研究发现应激后产生的主要 HSP 类型,均具有重要的抗凋亡作用^[10,21,22]。HSP27 是一种不依赖腺嘌呤核苷三磷酸的 HSP 蛋白,能与不同伴侣相互作用阻断半胱氨酸蛋白酶 (Caspase) 依赖性凋亡途径,阻断细胞凋亡进程,进而参与多种恶性肿瘤过程^[10]。HSP70 和 HSP90 α 是依赖腺嘌呤核苷三磷酸的 HSP 蛋白,其中 HSP70 能与抑制促凋亡基因线粒体易位或与凋亡基因相互作用保护核蛋白免受 Caspase 切割来阻止细胞凋亡,进而参与多种恶性肿瘤过程;HSP90 α 亦能通过凋亡基因相互作用阻止 Caspase 活化和募集,并通过分子伴侣作用结合 HSP70,共同抑制肿瘤细胞凋亡^[21,22]。实验报道,抑制 HSP27 表达能灭活 Raf/丝裂原活化蛋白激酶信号通路诱导肝癌细胞凋亡^[23]。敲低 HSP70 能增强青蒿素诱导的肝癌细胞凋亡^[24]。抑制 HSP90 α 表达能通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路促进肝癌细胞凋亡^[25]。因此推测血清 HSP27、HSP70、HSP90 α 可能影响 HCC 患者 TACE 治疗疗效。本研究结果显示,血清 HSP27、HSP70、HSP90 α 水平越高的 HCC 患者

表 2 影响 HCC 患者 TACE 治疗疗效的单因素分析
Table 2 Univariate analysis affecting the efficacy of TACE treatment in HCC patients

Factors	Ineffective group(n=47)	Effective group(n=78)	χ^2	P
Gender [n(%)]				
Male	33(70.21)	53(67.95)	0.070	0.791
Female	14(29.79)	25(32.05)		
Age [n(%)]				
≥60 years	35(74.47)	44(56.41)	4.112	0.043
<60 years	12(25.53)	34(43.59)		
Hepatitis B virus infection [n(%)]				
Positive	34(72.34)	44(56.41)	3.172	0.075
Negative	13(27.66)	34(43.59)		
Child-Pugh classification[n(%)]				
A level	9(19.15)	32(41.03)	6.368	0.012
B level	38(80.85)	46(58.97)		
AFP [n(%)]				
≥400 μg/L	20(42.55)	18(23.08)	5.258	0.022
<400 μg/L	27(57.45)	60(76.92)		
Tumor maximum diameter [n(%)]				
≥3 cm	31(65.96)	43(55.13)	1.424	0.233
<3 cm	16(34.04)	35(44.87)		
Differentiation extent [n(%)]				
Poor differentiation	16(34.04)	11(14.10)	6.886	0.009
Middle to high differentiation	31(65.96)	67(85.90)		
CNLC				
I b~ II b stage	16(34.04)	50(64.10)	10.634	0.001
IIIa~IIIb stage	31(65.96)	28(35.90)		
Vascular invasion [n(%)]				
Yes	26(55.32)	25(32.05)	6.574	0.010
No	21(44.68)	53(67.95)		
Eastern Tumor Assistance Group Score [n(%)]				
0 score	17(36.17)	40(51.28)	2.700	0.100
1~2 scores	30(63.83)	38(48.72)		
TACE times [n(%)]				
1 time	25(53.19)	55(70.51)	3.819	0.051
≥2 times	22(46.81)	23(29.49)		

TACE 治疗无效的风险更高。其原因可能是,HSP27 能与不同伴侣相互作用,HSP27 和 HSP90α 能共同与凋亡基因相互作用,阻断 Caspase 依赖性凋亡途径,抑制 TACE 对 HCC 细胞的杀伤作用,使更多残留 HCC 细胞在 TACE 后迅速恢复增殖,导致预后降低^[21,22]。实验也指出^[26],HSP27 能通过增强 HCC 细胞自噬抑制其凋亡,抑制化疗药物对 HCC 细胞的杀伤作用,促进 HCC 细胞化疗后生长。下调 HSP70 能使肝癌细胞维持在 DNA

合成期,促进药物对肝癌细胞的凋亡诱导作用^[27]。HSP90α 抑制剂抑制 HSP90α 表达能阻断其介导的自噬,促进索拉非尼诱导的肝癌细胞凋亡^[28]。

本研究结果还显示,低分化和有血管侵犯的 HCC 患者 TACE 治疗无效风险更高,分析原因如下:低分化说明肿瘤浸润程度更高,血管侵犯的患者肿瘤恶性程度更高,更能抵抗 TACE 对 HCC 细胞的杀伤作用,因此治疗疗效更差^[9]。基于血

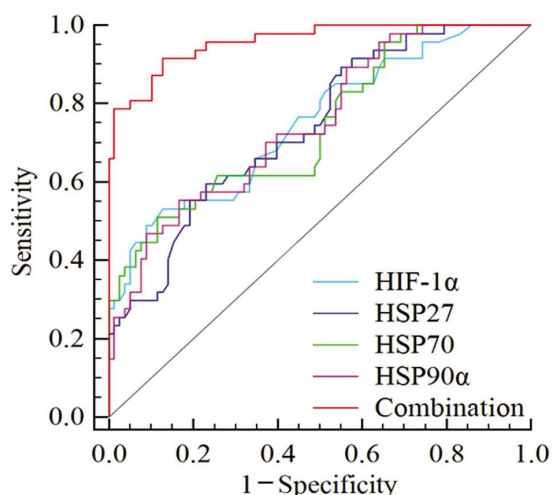
表 3 多因素 Logistic 回归分析影响 HCC 患者 TACE 治疗疗效的因素

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of the factors affecting the efficacy of TACE in HCC patients

Variable	Assignment	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Age	≥ 60 years/ < 60 years=1/0	0.912	0.551	2.739	0.098	2.489	0.845~7.328
Child-Pugh classification	B level/A level=1/0	1.062	0.485	4.784	0.929	2.892	1.117~7.487
AFP	≥ 400 $\mu\text{g/L}$ / < 400 $\mu\text{g/L}$ =1/0	0.833	0.446	3.487	0.062	2.299	0.960~5.509
Differentiation extent	Poor differentiation/Middle to high differentiation=1/0	1.078	0.439	6.036	0.014	2.938	1.244~6.942
CNLC	IIIa~IIIb stage/ I b~ II b stage=1/0	1.352	0.528	6.559	0.710	3.863	1.373~10.869
Vascular invasion	Yes/No=1/0	1.042	0.524	3.948	0.047	2.835	1.014~7.924
HIF-1 α	Original value entry	0.964	0.297	10.567	0.001	2.623	1.466~4.691
HSP27	Original value entry	0.646	0.182	12.674	< 0.001	1.908	1.337~2.724
HSP70	Original value entry	0.707	0.233	9.225	0.002	2.027	1.285~3.198
HSP90 α	Original value entry	0.030	0.008	12.434	< 0.001	1.030	1.013~1.047
Constant	-	-17.717	4.058	19.064	< 0.001	0.000	-

表 4 血清 HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 对 HCC 患者 TACE 治疗无效的预测价值Table 4 Predictive value of serum HIF-1 α , HSP27, HSP70 and HSP90 α for the ineffective of TACE in HCC patients

Indexs	AUC	95%CI	Best cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Maximum youden index
HIF-1 α	0.750	0.665~0.823	0.47 ng/mL	53.19	87.18	0.404
HSP27	0.739	0.653~0.814	1.12 ng/mL	59.57	76.92	0.365
HSP70	0.742	0.656~0.816	8.69 ng/mL	51.06	88.46	0.395
HSP90 α	0.749	0.663~0.822	166.35 ng/mL	55.32	83.33	0.387
Combination	0.958	0.907~0.986	-	91.49	87.18	0.787

图 1 血清 HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 预测 HCC 患者 TACE 治疗无效的 ROC 曲线Fig.1 ROC curve of serum HIF-1 α , HSP27, HSP70 and HSP90 α in predicting the ineffective of TACE in HCC patients

清 HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 对 HCC 患者 TACE 治疗疗效的影响,进一步绘制 ROC 曲线显示,血清 HIF-1 α 、HSP27、

HSP70、HSP90 α 预测 HCC 患者 TACE 治疗无效的 AUC 为 0.750、0.739、0.742、0.749、0.958;而联合预测的 AUC 为 0.958,这说明联合检测血清 HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 水平能更准确地预测 HCC 患者 TACE 治疗疗效。

综上所述,HCC 患者血清 HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 升高与 TACE 治疗无效有关,血清 HIF-1 α 、HSP27、HSP70、HSP90 α 联合对 HCC 患者 TACE 治疗无效具有较高的预测价值。但影响 HCC 患者 TACE 治疗疗效的因素众多,本研究未完全纳入相关因素进行分析可能影响本研究结果,还有待进一步研究验证。

参考文献(References)

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13.
- [2] 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]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(2): 143-168.
- [3] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 6.
- [4] 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(2023 年版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(34): 2674-2694.

- [5] 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]. 中华内科杂志, 2022, 61(8): 860-866.
- [6] 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.
- [7] Seo J, Jeong DW, Park JW, et al. Fatty-acid-induced FABP5/HIF-1 reprograms lipid metabolism and enhances the proliferation of liver cancer cells[J]. Commun Biol, 2020, 3(1): 638.
- [8] 杨锦锋, 曾荣耀. 血管内皮生长因子和缺氧诱导因子-1 α 的表达与原发性肝癌患者临床病理特征及预后的关系[J]. 中国慢性病预防与控制, 2020, 28(12): 924-927.
- [9] Lang BJ, Prince TL, Okusha Y, et al. Heat shock proteins in cell signaling and cancer [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2022, 1869(3): 119187.
- [10] 孙昇凡, 周晓燕, 胡明慧, 等. 乙型肝炎患者血清热休克转录因子1、热休克蛋白27表达及与预后相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(11): 1925-1929.
- [11] 鲁岩, 刘焱, 蒋力, 等. 术前 TFF1、HSP70、ASPH 与原发性肝癌患者手术切除术后早期复发的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(15): 2865-2869.
- [12] 彭美蓉, 伍丽, 薛芳芳, 等. 血清 Hsp90 α 、AFP、Gpc3 在原发性肝癌早期诊断中的临床应用 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(10): 920-923.
- [13] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(2): 112-128.
- [14] 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.
- [15] 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, 111.
- [16] 钱丽媛, 李长菲, 罗云敬, 等. 甲胎蛋白在肝癌的诊断和治疗中的研究进展[J]. 生物工程学报, 2021, 37(9): 3042-3060.
- [17] 朱培, 唐梦燕, 闫东梅. HIF-1 α 及其相关信号转导通路在疾病中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(13): 1650-1653, 1657.
- [18] 张焕换, 陈卓, 赵想弟, 等. 紫草素通过抑制 PKM2/PHD3/HIF-1 α 通路诱导肝癌细胞凋亡[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(1): 92-98.
- [19] Chu Q, Gu X, Zheng Q, et al. Regulatory mechanism of HIF-1 α and its role in liver diseases: a narrative review[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(2): 109.
- [20] 董国财, 苏方, 赵福友, 等. 血清热休克蛋白 70 对原发性肝癌患者 TACE 治疗预后的预测价值 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2021, 30(11): 1240-1244.
- [21] 缙文斌, 田素升, 李长风. P53 和 Hsp70 在肝癌、肝硬化及肝血管瘤的表达及意义[J]. 肝脏, 2018, 23(5): 410-413.
- [22] 胡琳, 王钰, 舒畅, 等. 血清 miR-599、sMR 联合 Hsp90 α 检测对早期原发性肝癌的诊断价值 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(1): 103-107.
- [23] Zhang XL, Zhang XY, Ge XQ, et al. Mangiferin prevents hepatocyte epithelial-mesenchymal transition in liver fibrosis via targeting HSP27-mediated JAK2/STAT3 and TGF- β 1/Smad pathway [J]. Phytother Res, 2022, 36(11): 4167-4182.
- [24] Wang M, Wei K, Qian B, et al. HSP70-eIF4G Interaction Promotes Protein Synthesis and Cell Proliferation in Hepatocellular Carcinoma [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(8): 2262.
- [25] 刘娜斯, 曹明月, 吴友明, 等. HSP90 抑制剂抑制糖酵解并促进小鼠肝癌细胞系 H22 凋亡[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(7): 912-916.
- [26] 黎晓武, 李金强, 罗向波, 等. 血清 GP73、HSP27 联合 AFP 检测在 HBV 相关早期肝细胞癌诊断的价值 [J]. 实用预防医学, 2016, 23(11): 1319-1321.
- [27] Ren B, Luo S, Tian X, et al. Curcumin inhibits liver cancer by inhibiting DAMP molecule HSP70 and TLR4 signaling [J]. Oncol Rep, 2018, 40(2): 895-901.
- [28] Liao Y, Yang Y, Pan D, et al. HSP90 α mediates sorafenib resistance in human hepatocellular carcinoma by necroptosis inhibition under hypoxia[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(2): 243

(上接第 679 页)

- [16] 杨若澜, 李银萍, 张奕玲, 等. 老年缺血性脑卒中后疲劳现状及生活质量影响因素分析[J]. 老年医学与保健, 2021, 27(3): 564-567.
- [17] 朱世杰. 左心耳封堵术对毗邻结构、左心房容积及房颤患者预后的影响[D]. 广东: 南方医科大学, 2020.
- [18] Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation[J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(4): 230-243.
- [19] 朱浩杰, 蒋超, 孔祥怡, 等. 高血压病史及血压水平对非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞事件的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(9): 721-727.
- [20] 吴双, 杨艳敏, 朱俊, 等. 非瓣膜性心房颤动合并糖尿病的临床特征和随访一年卒中及死亡分析 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(26): 2044-2048.
- [21] 邓家龙, 何柳, 蒋超, 等. CAS 评分和 CHA 2DS 2-VASc 评分指导我国非瓣膜性心房颤动患者抗凝治疗的预后比较[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(9): 888-894.
- [22] Hoekstra T, Lesman-Leegte I, van Veldhuisen DJ, et al. Quality of life is impaired similarly in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction[J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13(9): 1013-1018.
- [23] Chen X, Xin Y, Hu W, et al. Quality of life and outcomes in heart failure patients with ejection fractions in different ranges [J]. PLoS One, 2019, 14(6): e0218983.
- [24] Szabo TM, Nagy EE, Kirchmaier Á, et al. Association of Depression and Anxiety with Cardiac Structural and Functional Characteristics in Heart Failure with Reduced and Mildly Reduced Ejection Fraction[J]. Clin Pract, 2023, 13(2): 398-409.
- [25] 康洪玲, 闫继英, 张春燕. 心房颤动患者症状群与生活质量的关联性研究[J]. 北京医学, 2022, 44(1): 5-9.