

- (5):668-676.
- [22] 杨雁鸿,游顶云,王华平,等. 中国大陆地区孕妇妊娠高血压与早产关联性及其人群归因危险度的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(1):32-39.
- [23] 穆薇智,张蕾. 合肥地区不孕不育患者 MTHFR 基因多态性分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(3):364-367.
- [24] ZHANG X L, CHENG X, YANG T C, et al. Efficacy of magnesium sulfate combined with nifedipine for pregnancy-induced hypertension syndrome and its relation to glucose and lipid metabolism[J]. Am J Transl Res, 2023, 15(9):5940-5948.
- [25] ZHANG L Y. Evaluation of the efficacy of nifedipine combined with low-dose aspirin in the treatment of pregnancy induced hypertension[J]. Acad J Med Health Sci, 2023, 4(12):50-56.
- [26] KIRKHAM K, TOHILL S, HUTCHEON J A, et al. WILL (When to induce labour to limit risk in pregnancy hypertension): protocol for a multicentre randomised trial[J]. Preg Hypert, 2023;35-42.
- [27] 围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南工作组. 围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南(2017)[J]. 中国生育健康杂志, 2017, 28(5):401-410.
- [28] 中国医药教育协会临床合理用药专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国妇幼保健协会围产营养与代谢专业委员会, 等. 中国临床合理补充叶酸多学科专家共识[J]. 医药导报, 2021, 40(1):1-19.
- (收稿日期:2024-12-29 修回日期:2025-03-03)

• 短篇论著 •

原发性肝细胞癌患者血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-Ⅱ水平变化及其与临床特征和预后的关系

李菊香, 王 鑫, 宋熙晶, 余小龙
青海省中医院检验科, 青海西宁 810006

摘要:目的 探究原发性肝细胞癌患者血清淀粉样蛋白 A4(SAA4)、C-X-C 趋化因子 5(CXCL5)、异常凝血酶原Ⅱ(PIVKA-Ⅱ)水平变化及其与临床病理特征和预后的关系。方法 选取 2019 年 4 月至 2021 年 4 月在该院接受治疗的 147 例原发性肝细胞癌患者为观察组, 147 例同期体检健康的志愿者为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测两组血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-Ⅱ水平。采用 Kaplan-Meier 生存曲线及 Log-rank 检验比较分析原发性肝细胞癌患者生存情况, 多因素 Logistic 回归分析影响原发性肝细胞癌患者预后影响因素, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 SAA4、CXCL5、PIVKA-Ⅱ水平对肝细胞癌患者预后的预测效能。结果 与对照组相比, 观察组患者血清 SAA4 水平下降($P < 0.05$), CXCL5、PIVKA-Ⅱ水平上升($P < 0.05$); 血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-Ⅱ表达与原发性肝细胞癌患者 TNM 分期、分化程度和血清甲胎蛋白(AFP)等临床特征有关($P < 0.05$)。与预后良好组相比, 预后不良组患者血清 SAA4 水平下降($P < 0.05$), CXCL5、PIVKA-Ⅱ水平上升($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示, SAA4 高表达、CXCL5 低表达和 PIVKA-Ⅱ低表达患者 3 年生存率显著高于 SAA4 低表达、CXCL5 高表达和 PIVKA-Ⅱ高表达(Log-rank $\chi^2 = 21.979$ 、18.721、15.364, 均 $P < 0.001$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, CXCL5、PIVKA-Ⅱ是原发性肝细胞癌患者预后不良的危险因素($P < 0.05$), SAA4 是保护因素($P < 0.05$); ROC 曲线分析结果显示, 血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-Ⅱ三者联合预测原发性肝细胞癌患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.899, 显著大于 SAA4、CXCL5 和 PIVKA-Ⅱ单独预测($Z = 2.044$ 、2.955、2.631, $P = 0.041$ 、0.003、0.009)。结论 原发性肝细胞癌患者血清 SAA4 水平下降, CXCL5、PIVKA-Ⅱ水平上升, 三者联合检测对生存预后具有较好的预测价值。

关键词:原发性肝细胞癌; 血清淀粉样蛋白 A4; C-X-C 趋化因子 5; 异常凝血酶原Ⅱ; 生存; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.12.023

文章编号:1673-4130(2025)12-1531-06

中图法分类号:R735.7; R446.1

文献标志码:A

原发性肝细胞癌是一种起源于肝脏的恶性肿瘤, 约占原发性肝癌的 90%, 是全球癌症死亡的主要原因之一^[1]。调查发现, 肝炎病毒感染及肝硬化等慢性肝病是引发原发性肝细胞癌的重要因素, 晚期患者常表现为肝部疼痛、消化道及恶性肿瘤造成的全身症状^[2], 对患者及社会造成极大的生活困扰和医疗负

担。由于原发性肝细胞癌早期症状不明显, 许多患者在确诊时已经处于疾病的晚期, 增加了治疗难度且预后较差^[3]。通过找到与原发性肝细胞癌相关的生物标志物, 评估预后, 能够有效提升治疗效果并改善预后。血清淀粉样蛋白 A4(SAA4)属于血清淀粉样蛋白 A 家族, 通过与高密度脂蛋白靶向结合位点参与炎

症或免疫反应^[4]。LI 等^[5]研究发现 SAA4 在原发性肝细胞癌患者肿瘤组织中水平显著降低。C-X-C 趋化因子 5(CXCL5)是 CXC 趋化因子家族的成员之一,参与免疫细胞的募集,促进血管生成、肿瘤生长和转移^[6]。LASCHTOWITZ 等^[7]研究发现,肝细胞癌患者血清 CXCL5 水平升高。异常凝血酶原 II(PIVKA-II)是凝血酶原的前体,在维生素 K 缺乏时产生,无法参与血液凝固过程,不具备凝血活性,是目前肝癌筛查和诊断指标^[8]。FENG 等^[9]研究发现,肝细胞癌患者血清 PIVKA-II 水平升高。血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-II 在一定程度上可以判断原发性肝细胞癌患者情况,但目前尚现有上述指标与原发性肝细胞癌患者临床特征和预后关系的研究。本研究旨在探讨原发性肝细胞癌患者血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-II 水平变化,并研究其与临床病理特征和预后的关系,为原发性肝细胞癌的临床诊治提供重要参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 4 月至 2021 年 4 月经本院术后确诊为原发性肝细胞癌患者 147 例作为观察组,其中男 76 例、女 71 例,年龄 35~79 岁,平均(56.45±6.34)岁,体重指数(BMI)为(23.18±2.34)kg/m²。另选取同期在本院体检的 147 例健康志愿者作为对照组,男 74 例、女 73 例,年龄 35~79 岁、平均(55.68±6.14)岁,BMI 为(23.12±2.28)kg/m²。观察组和对照组年龄、性别、BMI 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)经病理学检验诊断为原发性肝细胞癌^[10];(2)术前未接受抗肿瘤治疗。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)合并免疫系统疾病;(3)合并其他重要器官器质性病变。本研究经本院伦理委员会审批同意(伦理审批号:2018-12071),所有参与者及家属同意参与本研究,并签署知情同意文件。

1.2 方法

1.2.1 资料收集及治疗 收集观察组患者年龄、性别、TNM 分期、肿瘤最大径、分化程度、门静脉癌栓、血清甲胎蛋白(AFP)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)等临床资料。根据观察组患者原发性肝细胞癌 TNM 分期、肿瘤状态及身体情况进行相应治疗:TNM 分期为 I 期和部分 II 期患者进行手术切除治疗;TNM 分期为部分 IIIa 患者进行手术切除,不符合手术切除患者进行经动脉化疗栓塞等治疗;TNM 分期为 IIIb~IV 期患者进行靶向治疗和免疫治疗。本研究中,接受手术根治切除治疗患者为 69 例,接受化疗、靶向治疗等患者 78 例。

1.2.2 血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-II 水平检测 采集所有参与者入组当天采集空腹外周静脉血 5 mL,4 ℃,3 000 r/min 离心 10 min 收集上清液,-80

℃保存备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)对检测血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-II 水平,操作方法参照 ELISA 试剂盒说明书,SAA4 试剂盒购自上海联祖生物公司(LZ-E028825),CXCL5 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司(ml003078),PIVKA-II 试剂盒购自上海联祖生物公司(LZ-E029461)。

1.2.3 随访及分组 对所有患者在术后进行 3 年随访,随访方式包括电话问询和复诊复查,随访频率为术后第 1 年每季度 1 次,术后第 2~3 年每 6 个月随访 1 次,随访终止时间为 2024 年 4 月或患者死亡。根据随访结果分为预后良好组(存活,64 例)和预后不良组(死亡,83 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件分析数据,计量资料符合正态分布时以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验分析组间差异;计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验分析组间差异。采用 Kaplan-Meier 生存曲线及 Log-rank 检验分析原发性肝细胞癌患者的生存情况并比较组间差异;采用多因素 Logistic 回归分析影响预后的因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-II 水平对原发性肝细胞癌患者预后的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和观察组血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-II 水平比较 与对照组相比,观察组患者血清 SAA4 水平下降($P<0.05$),CXCL5、PIVKA-II 水平上升($P<0.05$)。见表 1。

表 1 对照组和观察组血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-II 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SAA4(mg/L)	CXCL5(ng/L)	PIVKA-II (ng/mL)
对照组	147	6.54±1.16	328.61±66.34	21.66±4.76
观察组	147	4.36±0.82	519.27±108.61	39.47±8.12
<i>t</i>		18.606	18.163	22.942
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-II 水平与原发性肝细胞癌患者临床特征的关系 以原发性肝细胞癌患者血清 SAA4 水平的平均值 4.36 mg/L 为界限分组,≤4.36 mg/L 为低表达($n=71$),>4.36 mg/L 为高表达($n=76$);CXCL5 水平的平均值 519.27 ng/L 为界限分组,≤519.27 ng/L 为低表达($n=75$),>519.27 ng/L 为高表达($n=72$);PIVKA-II 水平的平均值 39.47 ng/mL 为界限分组,≤39.47 ng/mL 为低表达($n=73$),>39.47 ng/mL 为高表达($n=74$)。结果显示,血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-II 水平与原发性肝细胞癌患者 TNM 分期、分化程度和血清 AFP 等临床特征有关($P<0.05$),与年龄、性别无关、肿瘤最

大径、门静脉癌栓和血清 ALT 无关($P>0.05$)。见表 2。

表 2 血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-Ⅱ 表达与原发性肝细胞癌患者临床特征的关系[$n(\%)$]

项目	<i>n</i>	SAA4		χ^2	<i>P</i>	CXCL5		χ^2	<i>P</i>	PIVKA-Ⅱ		χ^2	<i>P</i>
		低表达 (<i>n</i> =71)	高表达 (<i>n</i> =76)			低表达 (<i>n</i> =75)	高表达 (<i>n</i> =72)			低表达 (<i>n</i> =73)	高表达 (<i>n</i> =74)		
年龄				2.364	0.124			1.112	0.292			0.566	0.452
≥60 岁	67	37	30			31	36			31	36		
<60 岁	80	34	46			44	36			42	38		
性别				2.010	0.156			0.840	0.359			1.526	0.217
男	76	41	35			36	40			34	42		
女	71	30	41			39	32			39	32		
TNM 分期				12.461	<0.001			13.720	<0.001			13.866	<0.001
I~Ⅱ期	78	27	51			51	27			50	28		
Ⅲ~Ⅳ期	69	44	25			24	45			23	46		
肿瘤最大径				2.580	0.108			1.903	0.168			0.054	0.815
<3 cm	51	20	31			30	21			26	25		
≥3 cm	96	51	45			45	51			47	49		
分化程度				24.373	<0.001			7.629	0.006			24.394	<0.001
低分化	81	54	27			33	48			25	56		
中、高分化	66	17	49			42	24			48	18		
门静脉癌栓				0.750	0.387			0.698	0.404			0.180	0.671
有	65	34	31			28	37			31	34		
无	82	37	45			47	35			42	40		
血清 AFP				9.398	<0.001			9.820	0.002			7.891	0.005
<8.1 ng/mL	22	4	18			18	4			17	5		
≥8.1 ng/mL	125	67	58			57	68			56	69		
血清 ALT				0.637	0.425			0.780	0.377			0.421	0.516
<40 U/mL	31	13	18			18	13			17	14		
≥40 U/mL	116	58	58			57	59			56	60		

2.3 预后良好组和预后不良组患者血清 SAA4、CX-CL5、PIVKA-Ⅱ 水平比较 与预后良好组相比,预后不良组患者血清 SAA4 水平下降($P<0.05$),CX-CL5、PIVKA-Ⅱ 水平上升($P<0.05$)。见表 3。

表 3 预后良好组和预后不良组患者血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-Ⅱ 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SAA4 (mg/L)	CXCL5 (ng/L)	PIVKA-Ⅱ (ng/mL)
预后良好组	64	5.21±1.08	443.17±90.15	33.58±6.34
预后不良组	83	3.71±0.67	577.95±116.25	44.02±8.46
<i>t</i>		10.339	7.665	8.245
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 原发性肝细胞癌患者血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-Ⅱ 水平与生存情况关系 根据 Kaplan-Meier 生

存曲线分析得知,对原发性肝细胞癌患者进行 3 年随访后结果显示,147 例原发性肝细胞癌患者 3 年生存率为 43.54%(64/147)。SAA4 高表达患者 3 年生存率[55.26%(42/76)]高于低表达[22/71(30.99%)],差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=21.979, P<0.001$); CXCL5 高表达 3 年生存率[20/72(27.78%)]低于低表达[44/75(58.67%)],差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=18.721, P<0.001$),PIVKA-Ⅱ 高表达 3 年生存率[22/74(29.73%)]低于低表达[42/73(57.53%)],差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=15.364, P<0.001$)。见图 1。

2.5 多因素 Logistic 回归分析原发性肝细胞癌患者预后的影响因素 以原发性肝细胞癌患者预后为因变量,以 SAA4、CXCL5、PIVKA-Ⅱ 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,采用连续变量赋值方式,多

因素 Logistic 回归分析结果显示, CXCL5、PIVKA-Ⅱ 是原发性肝细胞癌患者预后不良的危险因素($P < 0.05$), SAA4 是保护因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.6 血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-Ⅱ 水平对原发性肝细胞癌患者预后的预测效能 以原发性肝细胞癌患者预后状况为状态变量(1=预后不良, 0=预后良好), 以血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-Ⅱ 水平为检验变

量绘制 ROC 曲线, 结果显示, 三者联合预测原发性肝细胞癌患者预后不良的 AUC 为 0.899, 灵敏度为 69.90%, 特异度为 90.60%, 三者联合预测的 AUC 显著大于 SAA4($Z = 2.044, P = 0.041$)、CXCL5($Z = 2.955, P = 0.003$)、PIVKA-Ⅱ($Z = 2.631, P = 0.009$)单独预测。见表 5、图 2。

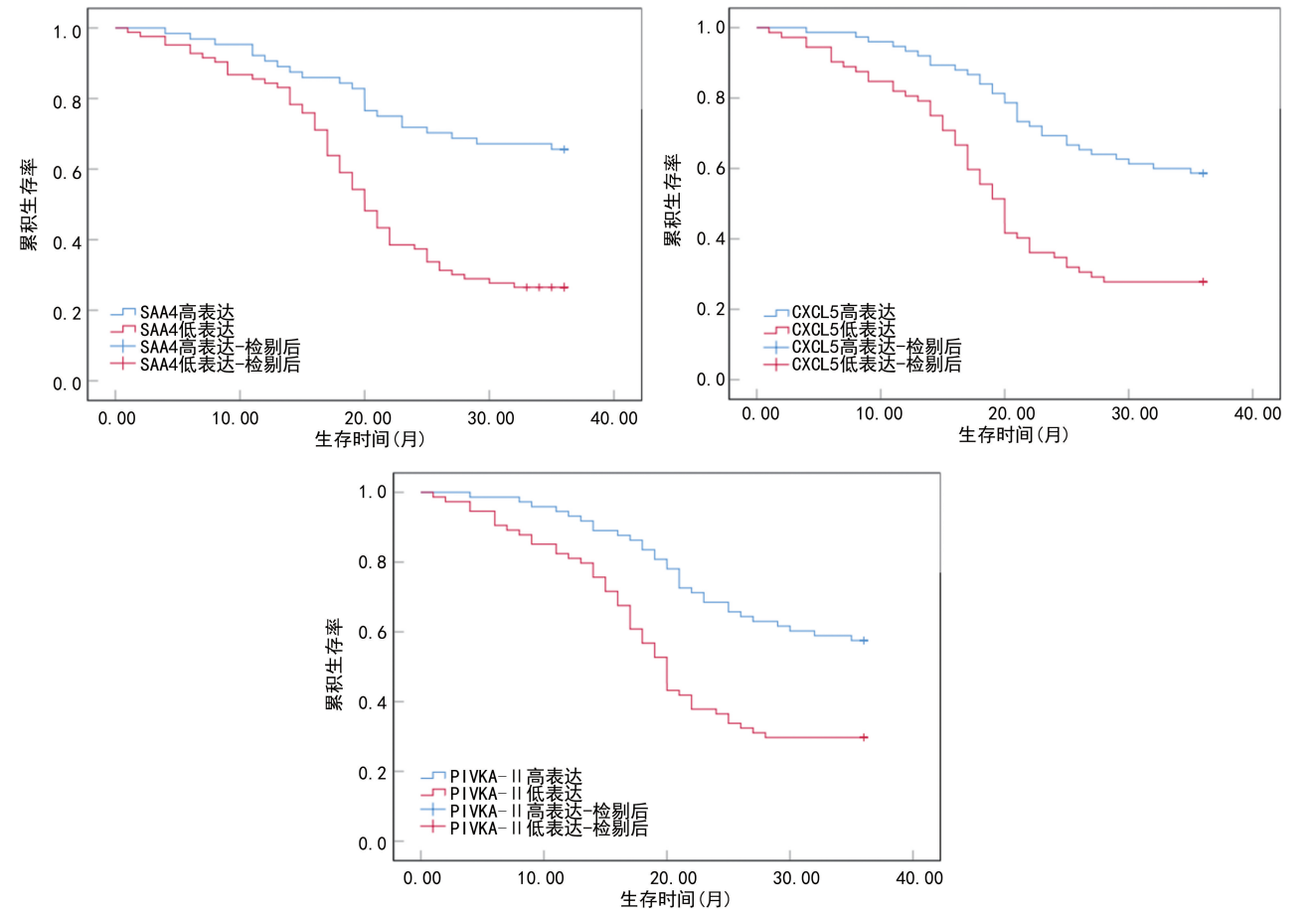


图 1 血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-Ⅱ 水平与原发性肝细胞癌患者生存情况关系

表 4 多因素 Logistic 回归分析原发性肝细胞癌患者预后的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	HR	95%CI	P
SAA4	-1.492	0.455	10.748	0.225	0.092~0.549	0.001
CXCL5	1.887	0.539	12.255	6.599	2.294~18.979	<0.001
PIVKA-Ⅱ	1.640	0.478	11.765	5.153	2.019~13.150	0.001

表 5 血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-Ⅱ 表达对原发性肝细胞癌患者预后的预测效能分析

项目	截断值	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI	约登指数
SAA4	4.52 mg/L	0.798	90.40	65.60	0.720~0.877	0.560
CXCL5	533.17 ng/L	0.753	71.10	71.90	0.674~0.831	0.430
PIVKA-Ⅱ	37.90 ng/mL	0.769	79.50	65.60	0.692~0.847	0.451
三者联合	—	0.899	69.90	90.60	0.852~0.946	0.605

注：—表示无数据。

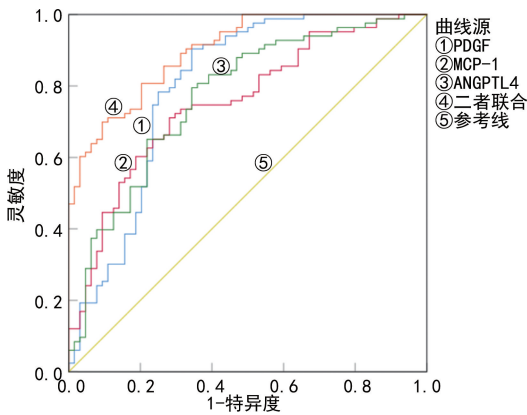


图 2 血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-II 水平对原发性肝细胞癌患者预后的预测效能

3 讨论

原发性肝细胞癌具有高发病率、高病死率、预后差的特点,对人类健康造成了严重威胁。由于原发性肝细胞癌在早期症状往往不明显,导致较多患者在确诊时已处于疾病晚期,治疗效果不佳,预后较差^[11]。血清标志物作为非侵入性诊断工具,因其易于获取、操作简便和成本效益高,在原发性肝癌的诊断、治疗和预后评估中发挥重要作用^[12]。血清 AFP 是广泛应用于原发性肝细胞癌诊断和治疗的生物标志物,但预测患者预后的效能不高,这与 AFP 特异度较差,其水平与其他肝脏疾病(如肝硬化)有关^[13]。因此,寻找与原发性肝细胞癌患者预后相关的生物标志物,对提高治疗效果、改善患者预后有重要意义。

SAA4 由 114 个氨基酸残基组成,属于 SAA 家族,是一种免疫调节因子,参与炎症反应。有研究发现,机体受到感染或炎症的持续刺激时,肝脏会持续产生 SAA, SAA4 可直接作为细菌的调节因子,还可通过干扰宿主细胞的病毒感染发挥作用^[14-15]。目前研究发现, SAA4 在多种癌症疾病中表达水平出现变化^[16],但目前针对 SAA4 与肝癌相关的研究较少。本研究发现,原发性肝细胞癌患者血清 SAA4 水平降低,这与 LI 等^[5]的研究结果一致,并且预后不良患者血清 SAA4 水平处于较低水平,表明 SAA4 与患者疾病的发生和预后有关,具有成为原发性肝细胞癌生物标志物的潜能。可能的机制是, SAA4 通过激活由 TLR4 介导的 NF- κ B 信号通路,促进肝癌肿瘤细胞的转移^[17]。

CXCL5 是 CXC 趋化因子家族的成员,参与炎症和免疫反应^[18]。ZHOU 等^[19]研究发现,结直肠癌肝转移小鼠血清 CXCL5 水平升高。在本研究中,原发性肝细胞癌患者血清 CXCL5 水平升高,同时预后不良患者血清 CXCL5 水平升高,提示 CXCL5 参与病情的进展。可能的机制是 CXCL5 激活了参与调节原发性肝细胞癌细胞增殖和侵袭的 PI3K-AKT 和 ERK1/

2 信号,促使疾病发生和进展,影响患者预后^[20]。

PIVKA-II 是一种在肝脏中由维生素 K 依赖性羧化酶的作用下合成的蛋白质,参与肿瘤生长和血管生成过程^[21]。VILLALBA-LÓPEZ 等^[22]研究发现,肝细胞癌患者血清 PIVKA-II 水平升高,并且与临床病理特征有关,特别是患者复发时 PIVKA-II 水平升高,表明 PIVKA-II 水平可影响患者预后,这与本研究结果一致。在本研究中,原发性肝细胞癌患者血清 PIVKA-II 水平升高,同时预后不良患者血清 PIVKA-II 水平更高,提示 PIVKA-II 参与病情的进展。可能有以下 3 种机制:(1)PIVKA-II 刺激表皮生长因子受体的磷酸化,进而激活 Raf 丝氨酸/苏氨酸激酶,促进了肿瘤细胞的增殖和存活;(2)PIVKA-II 诱导 Raf-MEK1/2-ERK1/2-MAPK 信号通路的激活,导致基质金属蛋白酶的表达和活性增加,从而促进了肿瘤细胞的侵袭和转移;(3)PIVKA-II 诱导血管内皮细胞的 KDR-PLC-y-MAPK 信号通路,导致肿瘤细胞的转移和血管生成,进一步促进了肿瘤的恶性进展^[23]。

本研究发现,血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-II 表达与原发性肝细胞癌患者 TNM 分期、分化程度和血清 AFP 等临床特征有关,提示血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-II 通过影响病理特征参与病情发展。Kaplan-Meier 生存分析结果显示,原发性肝细胞癌患者 3 年生存率为 43.54%,并且 SAA4 高表达、CXCL5 低表达和 PIVKA-II 低表达患者生存率更高,提示血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-II 与原发性肝细胞癌患者的生存预后有关。多因素 Logistic 分析结果显示, CXCL5、PIVKA-II 是原发性肝细胞癌患者预后不良的危险因素, SAA4 是保护因素,提示临床诊治时应加大对指标异常变化的关注,给予针对性治疗,以减少病情进展风险。ROC 曲线结果显示,血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-II 联合预测原发性肝细胞癌患者预后不良的 AUC 为 0.899,特异度较高,提示三者联合预测效能较高,可为原发性肝细胞癌患者预后评估提供参考。

综上所述,在本研究中原发性肝细胞癌患者血清 SAA4 水平下降、CXCL5 和 PIVKA-II 水平上升,三者水平变化与患者临床特征和预后有关。但本研究存在样本数较少,个体差异大,未能深入研究 SAA4、CXCL5、PIVKA-II 参与疾病发生的作用机制等不足,需要在后续研究进一步补充。

参考文献

- [1] LI X, RAMADORI P, PFISTER D, et al. The immunological and metabolic landscape in primary and metastatic liver cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(9): 541-557.
- [2] HUANG DQ, MATHURIN P, CORTEZ-PINTO H, et al.

Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(1): 37-49.

[3] REIG M, FORNER A, RIMOLA J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3): 681-693.

[4] BRIL F, PEARCE R W, COLLIER T S, et al. Differences in HDL-bound apolipoproteins in patients with advanced liver fibrosis due to nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 108(1): 42-51.

[5] LI S, KONG D, ZHANG W, et al. Low SAA4 gene expression is associated with advanced HCC stage and a poor prognosis[J]. *Clin Exp Med*, 2024, 24(1): 31-41.

[6] ZHANG W, WANG H, SUN M, et al. CXCL5/CXCR2 axis in tumor microenvironment as potential diagnostic biomarker and therapeutic target[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(2): 69-80.

[7] LASCHTOWITZ A, LAMBRECHT J, PUENGEL T, et al. Serum CXCL5 detects early hepatocellular carcinoma and indicates tumor progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5295-5307.

[8] KIM D Y, TOAN B N, TAN C K, et al. Utility of combining PIVKA-II and AFP in the surveillance and monitoring of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(2): 277-292.

[9] FENG H, LI B, LI Z, et al. PIVKA-II serves as a potential biomarker that complements AFP for the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 401-411.

[10] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(8): 1419-1431.

[11] CHEN D, LIU J, ZANG L, et al. Integrated machine learning and bioinformatic analyses constructed a novel stemness-related classifier to predict prognosis and immunotherapy responses for hepatocellular carcinoma patients[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(1): 360-373.

[12] WANG Y, DENG B. Hepatocellular carcinoma: molecular mechanism, targeted therapy, and biomarkers[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2023, 42(3): 629-652.

[13] SALAZAR J, LE A. The heterogeneity of liver cancer metabolism[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1311(1): 127-136.

[14] DE BUCK M, GOUWY M, WANG J M, et al. Structure and expression of different serum amyloid A (SAA) variants and their concentration-dependent functions during host insults[J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(17): 1725-1755.

[15] LIU Q, SUN S, YANG Z, et al. Serum amyloid A 4 as a common marker of persistent inflammation in patients with neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16(1): 3783-3797.

[16] SOMMELLA E, CAPACI V, ALOISIO M, et al. A label-free proteomic approach for the identification of biomarkers in the exosome of endometrial cancer serum[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(24): 6262-6283.

[17] 周敏, 欧阳建, 富田毅, 等. 人血清淀粉样蛋白 A 家族在肿瘤转移中的作用及机制的初步研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(21): 1701-1704.

[18] MAO P, WANG T, DU C W, et al. CXCL5 promotes tumorigenesis and angiogenesis of glioblastoma via JAK-STAT/NF- κ B signaling pathways[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(10): 8015-8023.

[19] ZHOU J, XU W, WU Y, et al. GPR37 promotes colorectal cancer liver metastases by enhancing the glycolysis and histone lactylation via Hippo pathway[J]. *Oncogene*, 2023, 42(45): 3319-3330.

[20] REN Z, CHEN Y, SHI L, et al. Sox9/CXCL5 axis facilitates tumour cell growth and invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *FEBS J*, 2022, 289(12): 3535-3549.

[21] TARTAGLIONE S, MANCINI P, VIGGIANI V, et al. PIVKA-II: a biomarker for diagnosing and monitoring patients with pancreatic adenocarcinoma[J]. *PLoS One*, 2021, 16(5): e0251656.

[22] VILLALBA-LÓPEZ F, SÁENZ-MATEOS L F, SÁNCHEZ-LORENCIO M I, et al. Usefulness of PIVKA-II for monitoring after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 5621-5631.

[23] YANG Y, LI G, LU Z, et al. Progression of prothrombin induced by vitamin K absence-II in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11(1): 726213.

(收稿日期: 2024-10-13 修回日期: 2025-01-09)