

• 论 著 •

血清 WFA⁺-M2BP、DNASE1L3 联合检测对乙型肝炎病毒相关性肝癌患者肝切除术后复发的预测价值^{*}

毛冬婷¹, 魏亚楠^{2△}, 王程铖¹, 吴万艳², 何正峰³, 聂洪鹏⁴

宜昌市第一人民医院: 1. 检验科; 2. 肿瘤科; 3. 普外科, 湖北宜昌 443000; 4. 上海市第十人民医院崇明分院肝胆外科, 上海 202157

摘要:目的 探讨乙型肝炎病毒相关性肝癌(HBV-HCC)患者肝切除术后两年内复发的影响因素, 分析血清紫藤花凝集素阳性人 Mac-2 结合蛋白(WFA⁺-M2BP)联合脱氧核糖核酸酶 1 类似物 3(DNASE1L3)检测用于评估术后复发的价值。方法 选择 2017 年 1 月至 2019 年 11 月宜昌市第一人民医院收治的 HBV-HCC 并接受肝切除术的患者 122 例作为研究对象, 根据随访结果, 分为复发组(42 例)、未复发组(80 例)。检测两组患者术前的血清 WFA⁺-M2BP、DNASE1L3 水平, 对影响术后复发的因素进行多因素 Logistic 回归分析, 使用受试者工作特征(ROC)曲线分析 WFA⁺-M2BP、DNASE1L3 水平对术后两年内复发的评估价值。结果 复发组的血清 WFA⁺-M2BP 水平明显高于未复发组, DNASE1L3 水平明显低于未复发组($P < 0.05$); 单因素分析结果中, 患者有门静脉侵犯、肿瘤最大径、WFA⁺-M2BP、DNASE1L3、甲胎蛋白(AFP)水平、肝癌分期及肿瘤分化程度是影响术后复发的独立相关因素($P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析中, 有门静脉侵犯、肿瘤最大径 ≥ 2 cm、WFA⁺-M2BP ≥ 4.74 COI 是影响术后复发的危险因素($P < 0.05$, $OR > 1$), 而 DNASE1L3 ≥ 1.10 ng/L 是影响术后复发的独立保护因素($P < 0.05$, $OR < 1$)。ROC 曲线分析显示, WFA⁺-M2BP 和 DNASE1L3 的联合检测对预测 HBV-HCC 术后复发有较高的价值, 其曲线下面积为 0.890(95%CI: 0.835~0.952)。结论 血清 WFA⁺-M2BP、DNASE1L3 是 HBV-HCC 术后两年内复发的影响因素。此外, 患者的血清 WFA⁺-M2BP、DNASE1L3 水平变化对 HBV-HCC 患者术后两年内复发均具有较好的预测价值, 二者联合检测具有更高的预测效能。

关键词: 紫藤花凝集素阳性人 Mac-2 结合蛋白; 脱氧核糖核酸酶 1 类似物 3; 乙型肝炎病毒相关性肝癌; 复发

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.07.003

中图法分类号: R446.1

文章编号: 1673-4130(2023)07-0781-06

文献标志码: A

Value of combined detection of serum WFA⁺-M2BP and DNASE1L3 in predicting recurrence after hepatectomy in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma^{*}

MAO Dongting¹, WEI Ya'nan^{2△}, WANG Chengcheng¹, WU Wanyan², HE Zhengfeng³, NIE Hongpeng⁴

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Oncology; 3. Department of General Surgery, Yichang First People's Hospital, Yichang, Hubei 443000, China; 4. Department of Hepatobiliary Surgery, Chongming Branch of Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 202157, China

Abstract: Objective To explore the influencing factors of recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma (HBV-HCC) within two years after hepatectomy, to analyze the value of serum wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein (WFA⁺-M2BP) combined with deoxyribonuclease 1 analogue 3 (DNASE1L3) in evaluating postoperative recurrence. **Methods** A total of 122 patients with HBV-HCC who underwent hepatectomy in Yichang First People's Hospital from January 2017 to November 2019 were selected as the research objects. According to the follow-up results, they were divided into recurrence group (42 cases) and non-recurrence group (80 cases). The levels of serum WFA⁺-M2BP and DNASE1L3 in the two groups were detected before operation. Multivariate Logistic regression analysis was performed on the factors affecting postoperative recurrence. The evaluation value of WFA⁺-M2BP and DNASE1L3 levels on recurrence within two years after operation was analyzed by receiver operating charac-

^{*} 基金项目: 湖北省卫生和计划生育委员会联合基金立项项目(WJ2017H0127)。

作者简介: 毛冬婷, 女, 主管技师, 主要从事临床检验医学方向的研究。 △ 通信作者, E-mail: wynrr0828@163.com。

teristic (ROC) curve. **Results** The level of serum WFA⁺-M2BP in the recurrent group was significantly higher than that in the non-recurrent group, while the level of DNASE1L3 in the recurrent group was significantly lower than that in the non-recurrent group ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that portal vein invasion, tumor maximum diameter, WFA⁺-M2BP, DNASE1L3, alpha fetoprotein (AFP) level, liver cancer stage and tumor differentiation were the related factors affecting postoperative recurrence ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that portal vein invasion, tumor maximum diameter ≥ 2 cm, WFA⁺-M2BP ≥ 4.74 COI were the independent risk factors of postoperative recurrence ($P < 0.05$, $OR > 1$), while DNASE1L3 ≥ 1.10 ng/L was the independent protective factor affecting postoperative recurrence ($P < 0.05$, $OR < 1$). ROC curve analysis showed that the combination of WFA⁺-M2BP and DNASE1L3 had high predictive value for postoperative recurrence of HBV-HCC, and its area under the curve was 0.890 (95%CI: 0.835–0.952). **Conclusion** Serum WFA⁺-M2BP and DNASE1L3 are the influencing factors for the recurrence of HBV-HCC within two years after operation. In addition, the changes of serum WFA⁺-M2BP and DNASE1L3 levels have good predictive value for recurrence within two years after HBV-HCC, and the combined detection of both has higher predictive efficacy.

Key words: wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein; deoxyribonuclease 1 analogue 3; hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma; recurrence

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤之一,有数据表明 2012 年全球原发性肝癌新发病例为 74.6 万例,患者在当年的病死率高达 95.40%,其中我国的患者占一半以上^[1]。有研究表明,乙型肝炎病毒(HBV)感染是诱发肝癌的重要因素,且我国 60%~90%的肝癌患者为 HBV 感染者^[2]。此外,乙型肝炎病毒相关性肝癌(HBV-HCC)的术后复发率明显较未合并 HBV 感染的患者更高^[3]。目前手术仍然是肝癌的主要治疗方式,包括根治性肝切除、姑息性肝切除等,但术后复发仍是 HBV-HCC 切除术后长期预后不佳的主要因素^[4]。

紫藤花凝集素阳性人 Mac-2 结合蛋白(WFA⁺-M2BP)是判断肝纤维化的非侵入性生物标志物和肝癌的预测因子^[5-6],但 WFA⁺-M2BP 对 HBV-HCC 切除术后复发的评估价值仍不清楚。脱氧核糖核酸酶 1 类似物 3(DNASE1L3)是脱氧核糖核酸酶 1 的家族成员,其可介导细胞凋亡期间的 DNA 降解^[7]。有研究发现, DNASE1L3 与自身免疫性疾病的发病有关^[8]。另外, DNASE1L3 还可通过抑制补体自分泌效应抑制肝癌生长^[9],但鲜见关于 DNASE1L3 在临床上用于评估肝癌术后复发作用的相关报道。本研究探讨 HBV-HCC 术后两年内复发的影响因素,以及血清 WFA⁺-M2BP 联合 DNASE1L3 检测用于评估术后复发的价值,以期对 HBV-HCC 患者术后的预后评估提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2019 年 11 月宜昌市第一人民医院收治的 HBV-HCC 并接受肝切除术的患者 122 例作为研究对象,根据随访结果,分为复发组(42 例)、未复发组(80 例)。

纳入标准:(1)符合《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)》^[10]中的相关诊断标准;(2)慢性 HBV 感染且血清 HBV 表面抗原持续存在 > 6 个月;(3)符合肝切除术

适应证,首次接受肝切除术;(4)对本研究知情同意。

排除标准:(1)慢加急性肝衰竭或急性肝衰竭者;(2)严重心肺功能不全,不能耐受手术者;(3)严重肾功能损伤者;(4)合并其他恶性肿瘤者或其他类型肝炎者;(5)精神异常或不能坚持配合随访者;(6)随访期间失访者。本研究通过了宜昌市第一人民医院医学伦理委员会的审批。

1.2 治疗方法 治疗及检查:所有患者均由同一组医护人员完成肝切除术,在常温条件下通过间歇阻断入肝的血流后行肝段切除;术后常规保肝和止痛治疗,所有患者术后均长期接受抗病毒(阿德福韦酯、恩替卡韦、拉米夫定等)治疗。术后第 1 年患者需每月复查肝脏超声及甲胎蛋白(AFP),隔 3 个月复查 CT 一次,若出现可疑复发病灶,进一步行 MRI 增强扫描。

随访:术后第 2 年每 6 个月复查一次,共随访 2 年,截止时间为 2021 年 11 月。符合以下情况定义为肝内肿瘤复发^[11]:复查 AFP 阴性但超声检查发现可疑复发病灶,行 CT 或 MRI 增强确诊者;AFP 阳性(25 ng/mL)且超声检查发现可疑病灶者。根据复发病灶的部位、大小、数目及肝功能对患者选择进行肝癌化疗栓塞术、射频消融或再次手术治疗。

1.3 血清 WFA⁺-M2BP、DNASE1L3 测定 获得的血液无需抗凝,盛于离心管或可以离心的器皿中,静置或置 37 °C 环境中促其凝固,待血液凝固后,将其平衡后离心(一般为 3 000 r/min,离心 5~10 min),得到上清液,小心将上清液吸出(注意切勿吸出细胞成分),分装备用。术前采集患者清晨空腹静脉血 5 mL,置于促凝管分离血清并置 -80 °C 冰箱保存。血清 WFA⁺-M2BP 使用全自动免疫分析仪(HISCL-2000i,日本希森美康公司)通过凝集素-Ab 免疫测定^[12]。根据制造商的说明书(HUOLE 公司)使用酶

联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒测量血清 DNASE1L3 水平。

1.4 患者资料收集 收集患者的姓名、年龄、住院号、性别、主诉、既往史、现病史、体格检查、影像学检查结果、手术入路、肝癌分期、肿瘤分化程度等资料,以及实验室检查指标水平丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、AFP 等,将研究所需要的各项指标详细记录于 EXCEL 统计表中。ALT 正常范围为 0~40 U/L;AST 正常范围为 0~40 U/L;AFP 正常范围为 0~25 ng/mL。

1.5 统计学处理 使用 SPSS22.0 软件对数据进行处理及统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,不符合正态分布资料则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩检验。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。对影响术后复发的因素进行单因素分析,将 $P < 0.05$ 的指标纳入多因素 Logistic 回归分析。血清 WFA⁺-M2BP、DNASE1L3 水平的预测价值使用受试者工作特征(ROC)曲线分析,计算曲线下面积(AUC)、灵敏度和特异度,检验标准 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清 WFA⁺-M2BP、DNASE1L3 水平 复发组的血清 WFA⁺-M2BP 水平明显高于未复发组, DNASE1L3 水平明显低于未复发组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 HBV-HCC 术后复发影响因素的单因素分析 单因素分析结果显示,患者的肝癌门静脉侵犯、肿瘤最大径、WFA⁺-M2BP、DNASE1L3、AFP、肝癌

分期及肿瘤分化程度是影响术后复发的相关因素($P < 0.05$),患者的性别、年龄、手术入路、ALT、AST 均与术后复发无关($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 HBV-HCC 术后复发的多因素分析 建立非条件 Logistic 回归模型,各变量赋值见表 3。回归过程采用逐步后退法,设定 $\alpha_{剔除} = 0.10, \alpha_{入选} = 0.05$ 。多因素 Logistic 回归分析结果显示,肿瘤最大径 ≥ 2 cm、有门静脉侵犯、WFA⁺-M2BP ≥ 4.74 COI,均是影响术后复发的独立危险因素($P < 0.05$),而 DNASE1L3 ≥ 1.10 ng/L 则是影响术后复发的独立保护因素($P < 0.05$),见表 4。

表 1 两组患者的血清 WFA⁺-M2BP、DNASE1L3 水平($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	WFA ⁺ -M2BP(COI)	DNASE1L3(ng/L)
复发组	42	6.97±2.13	0.84±0.38
未复发组	80	3.57±1.49	1.24±0.44
<i>t</i>		9.227	4.993
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 血清 WFA⁺-M2BP、DNASE1L3 水平对 HBV-HCC 术后复发的预测价值 以复发组为阳性标本(42 例),以未复发组为阴性标本(80 例),进一步探讨血清 WFA⁺-M2BP、DNASE1L3 水平对 HBV-HCC 术后复发的预测价值。WFA⁺-M2BP、DNASE1L3 单独及联合应用时的 AUC 分别为 0.738(95%CI: 0.517~0.971)、0.772(95%CI: 0.580~0.958)、0.890(95%CI: 0.835~0.952),其中联合检测的预测效能较高,AUC、灵敏度、特异度、准确度均较单独应用每项指标有明显提升。见表 5、图 1。

表 2 HBV-HCC 术后复发影响因素的单因素分析[*n*(%)或 $M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

因素	<i>n</i>	复发组(<i>n</i> =42)	未复发组(<i>n</i> =80)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
性别				0.062	0.803
男	62	22(52.38)	40(50.00)		
女	60	20(47.62)	40(50.00)		
年龄(岁)				1.942	0.164
<60	60	17(40.48)	43(53.75)		
≥ 60	62	25(59.52)	37(46.25)		
手术入路				0.433	0.510
开放式	66	21(50.00)	45(56.25)		
腹腔镜	56	21(50.00)	35(43.75)		
门静脉侵犯				5.438	0.020
是	31	16(38.10)	15(18.75)		
否	91	26(61.90)	65(81.25)		
肿瘤最大径(cm)				6.047	0.014
<2	68	17(40.48)	51(63.75)		
≥ 2	54	25(59.52)	29(36.25)		

续表 2 HBV-HCC 术后复发影响因素的单因素分析[$n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x}\pm s$]					
因素	n	复发组($n=42$)	未复发组($n=80$)	$\chi^2/t/Z$	P
ALT(U/L)		31.9(14.0,68.4)	24.6(12.0,60.81)	1.576	0.115
AST(U/L)		17.4(10.3,72.5)	21.9(10.3,68.6)	1.211	0.226
AFP(ng/mL)		78.54±16.27	42.74±15.82	11.761	<0.001
WFA ⁺ -M2BP(COI)				4.080	0.043
<4.74	50	12(28.57)	38(47.50)		
≥4.74	72	30(71.43)	42(52.50)		
DNASE1L3(ng/L)				5.187	0.023
<1.10	39	19(45.24)	20(25.00)		
≥1.10	83	23(54.76)	60(75.00)		
肝癌分期				6.477	0.011
0 期	48	10(23.81)	38(47.50)		
A1 期	74	32(76.19)	42(52.50)		
肿瘤分化程度				5.204	0.023
高分化	49	11(26.19)	38(47.50)		
低分化	73	31(73.81)	42(52.50)		

注:WFA⁺-M2BP 及 DNASE1L3 的分层阈值为两组总样本的中位数。

表 3 HBV-HCC 术后复发的多因素 Logistic 回归分析之变量赋值			
类型	变量	赋值=0(参比)	赋值=1
应变量			
Y	HBV-HCC 术后复发	否	是
自变量			
X1	门静脉侵犯	无	是
X2	肿瘤最大径	<2 cm	≥2 cm
X3	AFP	<60 ng/mL	≥60 ng/mL
X4	WFA ⁺ -M2BP	<4.74 COI	≥4.74 COI
X5	DNASE1L3	≥1.10 ng/L	<1.10 ng/L
X6	肝癌分期	0 期	A1 期
X7	肿瘤分化程度	高分化	低分化

表 4 HBV-HCC 术后复发的多因素 Logistic 回归分析结果						
指标	β	SE	$Wald\ \chi^2$	P	OR	95% CI
常数	-0.112	0.059	3.644	0.056	—	—
门静脉侵犯	0.346	0.154	5.079	0.024	1.414	1.046~1.911
肿瘤最大径≥2 cm	0.566	0.129	19.166	<0.001	1.762	1.367~2.271
WFA ⁺ -M2BP≥4.74 COI	1.008	0.307	10.787	0.001	2.740	1.501~5.000
DNASE1L3≥1.10 ng/L	-0.921	0.257	12.817	<0.001	0.398	0.240~0.659

注:—表示无数据。

表 5 血清 WFA ⁺ -M2BP、DNASE1L3 水平对 HBV-HCC 术后复发的预测价值分析结果							
指标	AUC(95% CI)	最佳截断值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度	
WFA ⁺ -M2BP	0.738(0.517~0.971)	4.74 COI	0.738	0.750	0.488	0.746	
DNASE1L3	0.772(0.580~0.958)	1.10 ng/L	0.786	0.700	0.486	0.730	
联合应用	0.890(0.835~0.952)	—	0.881	0.913	0.794	0.902	

注:—表示无数据。

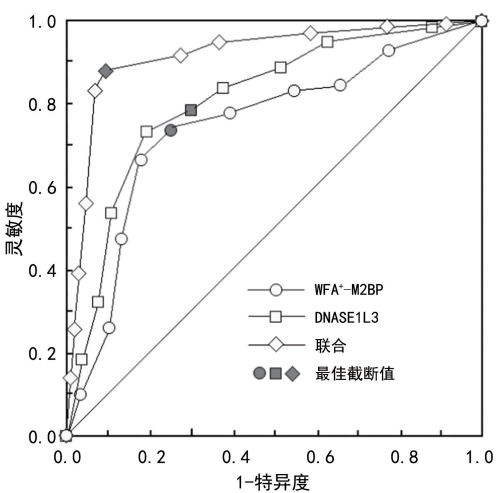


图 1 血清 WFA⁺-M2BP、DNASE1L3 水平单独及联合检测对术后复发预测价值

3 讨 论

肝细胞癌是严重影响人类健康的常见恶性肿瘤之一,HBV 感染是诱发肝癌的重要因素^[2]。目前手术是早中期肝癌患者的主要治疗方式,术后复发是 HBV-HCC 预后不佳的主要因素,但目前对术后复发的危险因素尚无定论。血清 AFP 是一种被广泛用于诊断肝细胞癌和检测恶性程度的生物标志物,但其应用受限于其相对有限的灵敏度和特异度^[13]。因此,确定术后复发的危险因素及寻找相关血清指标预测术后复发非常有必要。WFA⁺-M2BP 由多种细胞类型分泌,包括肝细胞,其在 N-糖基化过程中的变化反映了肝病的进展,对慢性肝病(如慢性丙型肝炎、原发性胆汁性肝硬化和非酒精性脂肪肝)具有较高的诊断准确性,且对预后具有良好的预测性能^[14]。DNASE1L3 最初是从大鼠胸腺中分离出来的,被认为是一种细胞内核酸内切酶,可在细胞凋亡过程中分解 DNA^[15]。目前,有研究表明 DNASE1L3 也在人体血清中存在^[16]。有研究显示, DNASE1L3 有潜力作为乳腺癌、肾癌、肝癌、胃癌、肺腺癌和肉瘤的预后生物标志物^[17],另外有研究者通过生物信息学分析发现 DNASE1L3 是潜在的肝癌靶向治疗的生物标志物^[18]。因此,本研究分析了 WFA⁺-M2BP 联合 DNASE1L3 检测用于评估 HBV-HCC 患者肝切除术后复发的价值,以期降低术后复发率,改善患者预后。

本研究结果中,复发组的血清 WFA⁺-M2BP 水平明显高于未复发组, DNASE1L3 水平明显低于未复发组($P<0.05$)。说明血清 WFA⁺-M2BP 水平升高、DNASE1L3 水平降低与术后复发可能有关。多因素 Logistic 回归分析显示, WFA⁺-M2BP ≥ 4.74 COI 是影响术后复发的独立危险因素,而 DNASE1L3 ≥ 1.10 ng/L 是影响术后复发的独立保护因素。有研究表明,血清 WFA⁺-M2BP 由肝星状细胞分泌,可增强库普弗细胞对 Mac-2 的合成,从而使肝星状细胞纤维化,因此其水平可作为判断肝纤维化程度的标志

物^[19]。血清 WFA⁺-M2BP 不但与肝纤维化程度相关,还可用于预测慢性肝病患者的生存期^[20]。有研究表明,患者接受干扰素治疗并获得持续病毒学应答(SVR),SVR 后肝癌发生率与 WFA⁺-M2BP 密切相关^[21],提示 WFA⁺-M2BP 是较好的监测指标。WFA⁺-M2BP 相关信号转导通路是由 WFA 受体、WFA 家族、核内转录调节因子及一些信号蛋白组成,参与调控细胞生物学行为,与肿瘤的侵袭、转移和发生、发展相关^[22]。肝细胞异常增殖是 HCC 的主要特征,在细胞癌变的过程中, WFA⁺-M2BP 相关细胞信号转导通路异常激活及下游的抑癌基因、癌基因异常表达所导致的异常增殖与 HCC 的复发、转移等恶性进展密切相关^[23]。因此,本研究推测其增加 HBV-HCC 术后复发风险的可能原因是其参与细胞增殖和血管生成,增强细胞外基质中的细胞黏附,从而增加了术后复发风险。DNASE1L3 被认为是肿瘤抑制基因,该区域的等位基因丢失在癌症中很常见,包括肾细胞癌和小细胞肺癌, DNASE1L3 参与免疫反应相关的中性粒细胞激活,并可能调节急性炎症反应和中性粒细胞介导的细胞毒性^[24]。分析 DNASE1L3 与 HBV-HCC 术后复发相关的原因可能是肿瘤可通过下调 DNASE1L3 直接或间接抑制 CCL19-CCR7 轴,进而对免疫系统发挥负调节作用,可能通过干扰树突状细胞的成熟,抑制 B/T 细胞的共刺激激活,并破坏多种免疫细胞的浸润,最终促进免疫逃逸^[17]。DNASE1L3 通过抑制补体自分泌效应抑制肝癌细胞生长,从而降低了术后的复发率^[9]。因此 DNASE1L3 可能通过诱导分化来影响癌细胞的生物学行为,并最终改变患者的临床结果。

ROC 曲线分析结果显示, WFA⁺-M2BP、DNASE1L3 预测术后复发均有较高的灵敏度和特异度,联合检测的预测价值更高。通过动态检测患者体内的血清 WFA⁺-M2BP、DNASE1L3 水平,有助于辅助性预测术后两年内复发风险,但血清 WFA⁺-M2BP、DNASE1L3 的预测价值有待后续更大样本量的研究来验证。此外,多因素 Logistic 回归分析中显示,有门静脉侵犯、肿瘤最大径 ≥ 2 cm 也是术后两年内复发的独立危险因素,分析可能是由于门静脉侵犯的癌细胞侵袭能力强、分化程度低、恶性度高等特点,术后复发的可能性也随之增大;肿瘤体积较大可能导致手术切除不完全,因此术后复发的可能性更高。

综上所述,门静脉侵犯、肿瘤体积较大及 WFA⁺-M2BP 水平升高均是 HBV-HCC 术后两年内复发的独立危险因素,而 DNASE1L3 水平升高是 HBV-HCC 术后两年内复发的独立保护因素。此外,患者的血清 WFA⁺-M2BP、DNASE1L3 水平变化对 HBV-HCC 术后两年内复发均具有较好的预测价值,二者联合检测具有更高的灵敏度和特异度。

参考文献

[1] 张爽,王锋,孟庆玲,等.原发性肝癌患者流行病学与乙型肝炎病毒感染调查[J].中国疫苗和免疫,2018,24(2):133-136.

[2] 张珊,纪冬,陈国风.慢性乙型肝炎病毒感染和原发性肝细胞肝癌[J].医学研究杂志,2021,50(6):10-13.

[3] BATTISTELLA S,LYNCH E N,GAMBATO M,et al. Hepatocellular carcinoma risk in patients with HBV-related liver disease receiving antiviral therapy[J]. *Minerva Gastroenterol (Torino)*,2021,67(1):38-49.

[4] CHOI J,JO C,LIM Y S. Tenofovir versus entecavir on recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. *Hepatology*,2021,73(2):661-673.

[5] KIM H S,KIM S U,KIM B K,et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein level predicts recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *Clin Mol Hepatol*,2020,26(1):33-44.

[6] TOYODA H,KUMADA T,TADA T,et al. Serum WFA⁺-M2BP levels as a prognostic factor in patients with early hepatocellular carcinoma undergoing curative resection[J]. *Liver Int*,2016,36(2):293-301.

[7] 张乃丹,翟建昭,张苹. DNA 酶 1 样蛋白 3 基因及编码蛋白在系统性红斑狼疮中的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*,2021,42(3):370-375.

[8] CARBONELLA A,MANCANO G,GREMESE E,et al. An autosomal recessive DNASE1L3-related autoimmune disease with unusual clinical presentation mimicking systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*,2017,26(7):768-772.

[9] CHEN Q Y,LI L,SUO D Q. DNase1L3 suppresses hepatocellular carcinoma growth via inhibiting complement autocrine effect[J]. *Neoplasma*,2021,68(4):683-691.

[10] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*,2011,16(10):929-946.

[11] 王艳巧,陈传杰,张光文. 乙型肝炎相关性肝癌患者肝切除术后肿瘤复发的相关因素调查[J]. *肝脏*,2020,25(8):885-888.

[12] KUNO A,SATO T,SHIMAZAKI H,et al. Reconstruction of a robust glycodiagnostic agent supported by multiple lectin-assisted glycan profiling[J]. *Proteomics Clin Appl*,2013,7(9/10):642-647.

[13] 潘春燕,李凤菊,陶亚飞,等. 磁共振扩散加权成像联合血清 AFP、CA125、CEA、CA199 检测在早期原发性肝癌中的诊断价值研究[J]. *现代生物医学进展*,2021,21(23):4527-4530.

[14] 高敏,刘蓉,张庆. 血清 miRNA-122 和紫藤多花凝集素阳性 Mac-2 结合蛋白对慢性病毒性肝炎患者肝纤维化程度的预测价值[J]. *临床肝胆病杂志*,2018,34(4):764-769.

[15] HAN D S,NI M,CHAN R W,et al. The biology of cell-free DNA fragmentation and the roles of DNASE1, DNASE1L3, and DFFB[J]. *Am J Hum Genet*,2020,106(2):202-214.

[16] ZHAO Q,YANG C,WANG J,et al. Serum level of DNase1L3 in patients with dermatomyositis/polymyositis, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, and its association with disease activity[J]. *Clin Exp Med*,2017,17(4):459-465.

[17] DENG Z,XIAO M,DU D,et al. DNASE1L3 as a prognostic biomarker associated with immune cell infiltration in cancer[J]. *Onco Targets Ther*,2021,14(3):2003-2017.

[18] AN P,HUANG Z,MOU T,et al. Comprehensive analyses of competing endogenous RNA networks reveal potential biomarkers for predicting hepatocellular carcinoma recurrence[J]. *BMC Cancer*,2021,21(1):436.

[19] BEKKI Y,YOSHIKAZUMI T,SHIMODA S,et al. Hepatic stellate cells secreting WFA⁺-M2BP:its role in biological interactions with Kupffer cells[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2017,32(7):1387-1393.

[20] UMEMURA T,JOSHITA S,SEKIGUCHI T,et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-Binding protein level predicts liver fibrosis and prognosis in primary biliary cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*,2015,110(6):857-864.

[21] YAMASAKI K,TATEYAMA M,ABIRU S,et al. Elevated serum levels of Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients[J]. *Hepatology*,2014,60(5):1563-1570.

[22] 闫琪. 血清紫花藤凝集素阳性 MAC-2 结合蛋白比 MAC-2 结合蛋白更能可靠区分非酒精性脂肪性肝病的肝纤维化阶段[J]. *临床肝胆病杂志*,2018,34(3):552.

[23] TOSHIMA T,SHIRABE K,IKEGAMI T,et al. A novel serum marker, glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein (WFA⁺-M2BP), for assessing liver fibrosis[J]. *J Gastroenterol*,2015,50(1):76-84.

[24] GUO D,MA D,LIU P,et al. DNASE1L3 arrests tumor angiogenesis by impairing the senescence-associated secretory phenotype in response to stress[J]. *Aging (Albany NY)*,2021,13(7):9874-9899.

(收稿日期:2022-09-02 修回日期:2022-12-18)