

血清生长分化因子 15、细胞因子信号转导抑制因子 3 水平与原发性肝癌患者接受经导管动脉栓塞化疗预后的关系

张超*, 戴钰辉, 赵婷, 袁泽龙

河北北方学院附属第一医院 介入科, 河北 张家口 075000

【摘要】 目的 探究血清生长分化因子 15(growth differentiation factor 15, GDF15)、细胞因子信号转导抑制因子 3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)水平与原发性肝癌患者接受经导管动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)预后的关系。方法 选取 89 例 2018 年 9 月至 2020 年 5 月在河北北方学院附属第一医院行 TACE 的原发性肝癌患者作为研究组, 治疗 3 个周期后评估近期疗效, 将研究组分为预后良好组($n=54$)、预后不良组($n=35$), 另选取同期健康体检者 89 例作为对照组。血清 GDF15、SOCS3 表达水平用酶联免疫吸附法测定, 并进行组间比较; 用多因素 Logistic 回归分析患者接受 TACE 预后的影响因素; 受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)分析血清 GDF15、SOCS3 水平对预后的评估价值。结果 与对照组相比, 研究组血清 GDF15 水平升高, 血清 SOCS3 水平下降(均 $P<0.05$); 与预后良好组相比, 预后不良组血清 GDF15 水平升高, 血清 SOCS3 水平降低(均 $P<0.05$)。血清 GDF15 为原发性肝癌患者接受 TACE 预后的独立危险因素, 而血清 SOCS3 为独立保护因素(均 $P<0.05$)。血清 GDF15、SOCS3 二者联合评估原发性肝癌患者接受 TACE 预后的 ROC 曲线的曲线下面积为 0.958, 优于血清 GDF15、SOCS3 各自单独检测($Z_{二者联合-GDF15}=2.074$ 、 $Z_{二者联合-SOCS3}=2.794$, $P=0.038$ 、 $P=0.005$)。结论 血清 GDF15 表达水平较高和血清 SOCS3 表达水平较低的原发性肝癌患者接受 TACE 预后较差, 血清 GDF15、SOCS3 为原发性肝癌患者接受 TACE 预后的影响因素, 对患者预后情况有较好的评估价值。

【关键词】 生长分化因子 15; 细胞因子信号转导抑制因子 3; 原发性肝癌; 经导管动脉栓塞化疗; 预后

Relationship between serum levels of growth differentiation factor 15 and suppressor of cytokine signaling 3 and the prognosis of primary liver cancer patients treated with transcatheter arterial chemoembolization

Zhang Chao*, Dai Yuhui, Zhao Ting, Yuan Zelong

Interventional Department, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China

*Corresponding author: Zhang Chao, E-mail: zcxzt2016@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum levels of growth differentiation factor 15 (GDF15) and suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) and the prognosis of primary liver cancer patients treated with transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Method** 89 patients with primary liver cancer who underwent TACE treatment in the First Affiliated Hospital of Hebei North University from September 2018 to May 2020 were collected as the study group. After three courses of treatment, the short-term efficacy was evaluated. The study group was divided into good prognosis group ($n=54$) and poor prognosis group ($n=35$), another 89 healthy subjects were selected as the control group. Enzyme linked immunosorbent

基金项目: 张家口市技术创新引导计划项目 (2121194H)

* 通信作者: 张超, E-mail: zcxzt2016@163.com

assay was applied to detect the expression levels of serum GDF15 and SOCS3, and the differences were compared between groups. Multivariate Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of TACE treatment prognosis in patients with primary liver cancer. Receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to evaluate the prognostic value of serum GDF15 and SOCS3 levels. **Result** Compared with the control group, the serum GDF15 level in the study group was increased, and serum SOCS3 level was decreased (all $P < 0.05$). Compared with the good prognosis group, serum GDF15 level was increased and serum SOCS3 level was decreased in the poor prognosis group (all $P < 0.05$). Serum GDF15 was an independent risk factor for the prognosis of patients with primary liver cancer treated with TACE, while serum SOCS3 was an independent protective factor (all $P < 0.05$). The area under the ROC curve of the combined evaluation of serum GDF15 and SOCS3 for TACE treatment prognosis in primary liver cancer patients was 0.958, which was superior to the individual detection of serum GDF15 and SOCS3 ($Z_{\text{combination-GDF15}}=2.074$, $Z_{\text{combination-SOCS3}}=2.794$, $P=0.038$, $P=0.005$). **Conclusion** Patients with primary liver cancer who have high serum GDF15 expression level and low serum SOCS3 expression level have poor prognosis after TACE treatment. Serum GDF15 and SOCS3 are factors that affect the prognosis of TACE treatment in primary liver cancer patients, and have good evaluation value for the prognosis of patients.

【Key words】 Growth differentiation factor 15; Suppressor of cytokine signaling 3; Primary liver cancer; Transcatheter arterial chemoembolization; Prognosis

原发性肝癌是全球第五大常见癌症,亦是癌症相关死亡的第四大原因,其发病率和死亡率呈逐年递增趋势^[1-2]。早期肝癌患者可通过手术治疗达到较高的治愈率,但肝癌在早期临床症状不明显,当患者确诊时已发展到中晚期。目前针对原发性肝癌患者的主要治疗手段是经导管动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE),经治疗后疾病可得到有效控制,延长了原发性肝癌患者的生命^[3]。由于患者对TACE的治疗反应各不相同,部分患者会出现预后不良^[4]。针对此类情况,联合特异性血清指标评估预后,对患者治疗效果有指导意义,可以为改善预后提供一定的参考价值。生长分化因子15(growth differentiation factor 15, GDF15)是转化生长因子 β 超家族成员,在癌症、心脏代谢紊乱和其他疾病中具有多种病理、生理作用^[5]。研究表明,GDF15在癌症发生和进展中的作用比较复杂,取决于特定的癌症类型、分期和肿瘤微环境,且GDF15是多种癌症进展的标志物^[6-7]。细胞因子信号转导抑制因子3(suppressors of cytokine signaling 3, SOCS3)属于细胞因子信号转导抑制因子家族的8个成员之一,SOCS3已被证明可抑制各种信号通路中的细胞因子信号转导^[8]。SOCS3能够通过多种免疫分子和几种信号通路相互作用来影响肿瘤的发生、发展,许多研究也证实了SOCS3与不同类型的癌症之间的相关性^[9]。目前血清GDF15、SOCS3表达水平在原发性肝癌患者TACE治疗预后的研究较

少,因此,本研究通过测定血清GDF15、SOCS3表达水平,进一步探究血清GDF15、SOCS3与原发性肝癌患者接受TACE预后的关系。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选取89例2018年9月至2020年5月在河北北方学院附属第一医院接受TACE的原发性肝癌患者为研究组,治疗3个周期后评估近期疗效,将研究组分为预后良好组($n=54$)、预后不良组($n=35$)。收集患者年龄、性别、体重、中国肝癌分期、病理类型、肿瘤形态等临床资料。纳入标准:①研究组患者均符合诊断标准《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》,中国肝癌分期为II b期~III a期(II b期:体力活动状态0~2分,肝功能Child-Pugh A/B级,肿瘤数目 ≥ 4 个,无血管侵犯和肝外转移。III a期:体力活动状态0~2分,肝功能Child-Pugh A/B级,有血管侵犯而无肝外转移)^[10];②经病理检查确诊为原发性肝癌;③患者均自愿进行TACE,并未接受过其他相关治疗;④所有研究对象及其家属均知情同意。排除标准:①不是初诊患者,有过相关化疗、放疗等抗癌治疗;②随访资料和临床资料不完善者;③伴有重症免疫系统疾病、感染性疾病者;④拒绝配合研究人员者。另选取同期健康体检者89例作为对照组,纳入标准:①同时入院,且体检结果显示身体状况良好;②不存在脂肪肝、转氨酶高等问题,当次常规体检指标均

在正常范围内。排除标准:①有肝癌相关疾病史;②不积极配合检查者。本研究已通过医院伦理委员会审核(批号:K2018061)。

1.2 方法

1.2.1 血清 GDF15、高尔基体跨膜糖蛋白 73 (golgi protein 73, GP73)、SOCS3 水平检测

研究组在住院当天、对照组在体检当天采集空腹静脉血 4 ml,以 3500 r/min 在 4℃下离心 10 min,取血清于-20℃环境下储存。分别采用人 GDF15 ELISE 试剂盒、人 SOCS3 ELISE 试剂盒、人 GP73 ELISE 试剂盒(均购自上海生工生物股份有限公司)进行检测,按照试剂盒说明书操作。

1.2.2 治疗方法

患者入院后均选用 TACE,经皮动脉穿刺,将短导丝放入导管鞘进行插管,并注入化疗药物(2种或3种联合应用),结束后进行压迫止血。用碘化油乳剂作为栓塞剂化疗药物,所有患者化疗药物方案均一样,共治疗3个周期,5d为1个周期。

1.2.3 原发性肝癌患者预后评估

对原发性肝癌患者进行随访,治疗3个周期后根据《实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST》评估疗效:完全缓解为病灶在影像学检查中完全不显示且无新病灶出现;部分缓解为测病灶直径,总和缩小>30%;疾病稳定为测病灶直径,总和缩小<30%;疾病进展为病灶最大径之和增加>20%或患者已出现新的病变组织^[11]。将完全缓解和部分缓解的原发性肝癌患者纳入预后良好组($n=54$),将疾病稳定和疾病进展的原发性肝癌患者纳入预后不良组($n=35$)。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 21.0 软件处理数据。计量资料均呈正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料用频数或率或百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。原发性肝癌患者接受 TACE 预后的影响因素用多因素 Logistic 回归分析。血清 GDF15、SOCS3 表达水平对原发性肝癌患者 TACE 治疗预后的评估价值用受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 GDF15、SOCS3 水平比较

与对照组相比,研究组血清 GDF15 水平升

高,血清 SOCS3 水平下降(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 接受 TACE 的原发性肝癌患者与健康体检者血清 GDF15、SOCS3 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	研究组 ($n=89$)	对照组 ($n=89$)	t 值	P 值
GDF15($\mu\text{g/L}$)	2.80±0.59	1.62±0.38	15.863	<0.001
SOCS3(ng/L)	0.51±0.12	0.73±0.16	10.377	<0.001

注:GDF15,生长分化因子 15;SOCS3,细胞因子信号转导抑制因子 3。

2.2 不同预后的原发性肝癌患者临床资料和血清 GDF15、SOCS3 水平比较

预后良好组和预后不良组患者的性别、年龄、体重、中国肝癌分期、病理类型、肿瘤形态、血清 GP73 表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$);与预后良好组相比,预后不良组血清 GDF15 水平升高,血清 SOCS3 水平下降(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 原发性肝癌患者接受 TACE 预后的影响因素

以患者预后为因变量(预后不良=1,预后良好=0),以表 2 中差异有统计学意义($P < 0.05$)的因素(血清 GDF15、SOCS3)为自变量(均为连续变量,由小到大赋值),行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清 GDF15 为原发性肝癌患者接受 TACE 预后的独立危险因素,而血清 SOCS3 为独立保护因素(均 $P < 0.05$),见表 3。

2.4 血清 GDF15、SOCS3 水平对原发性肝癌患者接受 TACE 预后的评估价值

血清 GDF15、SOCS3 水平及二者联合评估接受 TACE 的原发性肝癌患者预后的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.874、0.864、0.958,血清 GDF15、SOCS3 联合评估价值优于血清 GDF15、SOCS3 各自单独检测($Z_{二者联合-GDF15}=2.074$ 、 $Z_{二者联合-SOCS3}=2.794$, $P=0.038$ 、 $P=0.005$),其敏感度和特异度分别为 97.14%、87.04%,见表 4 和图 1。

3 讨论

肝脏是一个复杂的器官,具有关键的生理功能和独特的免疫特征。原发性肝癌是慢性肝脏感染或炎症的相对常见的结果^[12-13]。早期肝癌症状较隐匿,没有特异性,当患者察觉身体不适时已发展到中晚期,错过早期治愈的最佳时期,而目前中晚期患者的首选治疗手段是 TACE,它也被公认为肝癌非手术治疗的最常用方法之一,可以延长患者生命,减轻患者痛苦,提高患者生活质量^[14-15]。由

表2 不同预后的原发性肝癌患者临床资料和血清 GDF15、SOCS3 水平比较

项目	预后良好组(n=54)	预后不良组(n=35)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]			0.035	0.851
男	35(64.81)	22(62.86)		
女	19(35.19)	13(37.14)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	53.19 \pm 5.46	52.77 \pm 5.43	0.355	0.723
体重($\bar{x} \pm s$, kg)	60.15 \pm 6.04	59.76 \pm 6.08	0.297	0.767
中国肝癌分期[例(%)]			0.215	0.643
II b 期	32(59.26)	19(54.29)		
III a 期	22(40.74)	16(45.71)		
病理类型[例(%)]			0.407	0.523
肝细胞癌	46(85.19)	28(80.00)		
其他	8(14.81)	7(20.00)		
肿瘤形态[例(%)]			0.084	0.959
有包膜	13(24.07)	9(25.71)		
无包膜	37(68.52)	23(65.71)		
弥漫	4(7.41)	3(8.57)		
GP73($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	185.43 \pm 19.21	186.12 \pm 19.37	0.165	0.869
GDF15($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	2.36 \pm 0.45	3.47 \pm 0.83	8.164	<0.001
SOCS3($\bar{x} \pm s$, ng/L)	0.58 \pm 0.14	0.39 \pm 0.08	7.286	<0.001

注:GDF15,生长分化因子15;GP73,高尔基体跨膜糖蛋白73;SOCS3,细胞因子信号转导抑制因子3。

表3 多因素 Logistic 回归分析原发性肝癌患者预后影响因素

自变量	β	SE	Wald 值	P 值	OR	95%CI
GDF15	0.946	0.313	9.139	0.003	2.576	1.395~4.757
SOCS3	-0.373	0.152	6.006	0.014	0.689	0.511~0.928

注:GDF15,生长分化因子15;SOCS3,细胞因子信号转导抑制因子3。

表4 血清 GDF15、SOCS3 水平对原发性肝癌患者 TACE 治疗预后的评估价值

变量	AUC	截断值	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数
GDF15	0.874	2.90 μ g/L	0.787~0.935	77.14	92.59	0.697
SOCS3	0.864	0.50 ng/L	0.775~0.927	88.57	75.93	0.645
二者联合	0.958	-	0.893~0.989	97.14	87.04	0.842

注:GDF15,生长分化因子15;SOCS3,细胞因子信号转导抑制因子3。

于患者对 TACE 的反应不同,疗效各异,部分患者会出现不良预后。因此,为了及时评估患者病情严重程度和预后情况,需找寻特异性指标协助评估患者预后情况,继而提高治疗效果。

GDF15 属于转化生长因子 β 超家族成员,也被称为巨噬细胞抑制细胞因子 1, GDF15 以 40 kDa 前肽的形式分泌,裂解以释放 25 kDa 活性循环二聚体蛋白。高水平 GDF15 在胎盘中多有表达,除胎盘外, GDF15 在前列腺、肝脏、肾脏、心脏、结肠和胰腺中也有表达^[5]。研究发现, GDF15 在肝细胞癌中呈高表达,阳性率明显高于癌旁组织,且肝细胞癌患者的血清 GDF15 表达水平升高,并随着肿瘤进展而升高,提示肝细胞癌中 GDF15 水平升高

会促进肿瘤的生长,可能参与肝癌的发展进程^[16],然而血清 GDF15 表达水平在原发性肝癌患者接受 TACE 预后中的情况尚不明确。本研究中,预后不良组患者血清 GDF15 水平明显升高,且是原发性肝癌患者接受 TACE 预后的独立危险因素,表明血清 GDF15 对患者接受 TACE 预后有较大的影响。血清 GDF15 评估原发性肝癌患者接受 TACE 预后的 AUC 为 0.874,其敏感度、特异度分别为 77.14%、92.59%,提示检测血清 GDF15 表达水平可能有助于评估原发性肝癌患者接受 TACE 预后状况。有研究表明,肝癌患者血清 GDF15 表达水平高于肝硬化组、慢性肝炎组及健康对照组,血清 GDF15 诊断肝癌患者的 AUC 为 0.760,表明血清

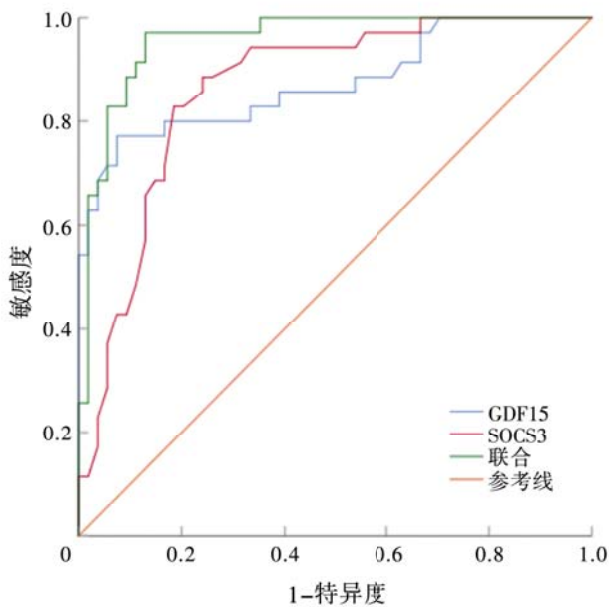


图1 血清GDF15、SOCS3水平评估原发性肝癌患者接受TACE预后的ROC曲线

注:GDF15,生长分化因子15;SOCS3,细胞因子信号转导抑制因子3。

GDF15水平对肝癌具有一定的诊断价值,在治疗和预后方面发挥重要作用^[17],与本研究结果相似。

SOCS3作为细胞因子信号转导抑制因子家族的成员,通过与信号转导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)受体上的JAK/细胞因子受体或磷酸化对应位点结合,负调控JAK/STAT信号转导,从而阻止肿瘤细胞增殖,抑制肿瘤细胞侵袭和转移^[18]。研究证实,SOCS3调控的细胞因子和生长因子是肝细胞癌生长的重要参与者,并且与邻近正常组织相比,SOCS3在肝癌中的表达降低,提示SOCS3可通过调节肝组织环境直接和间接调节肝癌细胞增殖^[19]。刘敏等^[20]研究报道,原发性肝癌组织血清SOCS3水平低于癌旁组织,说明血清SOCS3可能参与原发性肝癌的发生、发展,有望成为临床诊治的新靶点,但目前血清SOCS3水平在肝癌患者预后中的价值尚不清楚。本研究中,与对照组相比,研究组血清SOCS3水平降低,预后不良组血清SOCS3水平也低于预后良好组,且血清SOCS3是影响患者TACE治疗预后的独立保护因素,对患者TACE治疗预后具有一定的评估价值,当血清SOCS3水平<0.50 ng/L时,临床医师应提高警惕,及时采取干预措施,防范患者病情恶化及预后不良。研究发现,血清甲胎蛋白、巨噬细胞移动抑制因子水平高与

原发性肝癌患者接受TACE预后不良密切相关,提示血清甲胎蛋白、巨噬细胞移动抑制因子水平治疗前高表达的患者预后不良风险较高^[21]。魏林等^[22]研究发现,原发性肝癌患者接受TACE后1年,预后不良组术前血清婆罗双树样蛋白4和甲胎蛋白水平高于预后良好组,且两者单独及联合预测患者TACE术后预后不良的AUC均大于0.80,预测价值较高,这与本研究结果类似,但存在差异,可能是因为选取的血清因子和样本量不同。本研究中,血清GDF15、SOCS3水平联合评估原发性肝癌患者接受TACE预后的AUC为0.958,敏感度、特异度分别为97.14%、87.04%,均优于两者单一检测,提示血清GDF15、SOCS3联合可更有效地评估原发性肝癌患者接受TACE预后情况,能够为原发性肝癌患者的临床治疗提供一定的参考理论依据,有利于改善原发性肝癌患者预后。

综上所述,原发性肝癌患者血清GDF15表达水平升高,而血清SOCS3水平下降,两者与患者预后紧密相关,且两者联合能够更好地评估原发性肝癌患者接受TACE预后情况。然而,由于本研究的样本量较小,血清GDF15、SOCS3对原发性肝癌患者预后的作用机制仍不清楚,尚需扩大样本量深入探究。

参考文献

- [1] CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY S, FISHER PB, SARKAR D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification [J]. *Adv Cancer Res*, 2021, 149(1):1-61.
- [2] 朱金霞, 刘光伟, 杨培伟. 外泌体对肝细胞癌转移前生态位形成的影响[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2022, 14(4):378-383,389.
- [3] LIU H, QIN X, JIANG H, et al. Comparison of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy and Transarterial Chemoembolization for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2022, 31(3):336-343.
- [4] PILLAI K, KE K, MEKKAWY A, et al. Enhancement of treatment efficacy of hepatic tumours using Trans-arterial-chemoembolization [J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(5):1623-1639.
- [5] SIDDIQUI JA, POTHURAJU R, KHAN P, et al. Pathophysiological role of growth differentiation factor 15 (GDF15) in obesity, cancer, and cachexia [J]. *Cytokine*

- Growth Factor Rev, 2022, 64(1):71-83.
- [6] YAN Y, YUE X, YANG S, et al. The expression of growth differentiation factor 15 in gallbladder carcinoma [J]. J BUON, 2021, 26(1):218-228.
- [7] RYBICKI BA, SADASIVAN SM, CHEN Y, et al. Growth and differentiation factor 15 and NF- κ B expression in benign prostatic biopsies and risk of subsequent prostate cancer detection [J]. Cancer Med, 2021, 10 (9):3013-3025.
- [8] DAI L, LI Z, TAO Y, et al. Emerging roles of suppressor of cytokine signaling 3 in human cancers [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 144(1):1-10.
- [9] DAI L, TAO Y, SHI Z, et al. SOCS3 Acts as an Onco-immunological Biomarker With Value in Assessing the Tumor Microenvironment, Pathological Staging, Histological Subtypes, Therapeutic Effect, and Prognoses of Several Types of Cancer [J]. Front Oncol, 2022, 12 (1):1-18.
- [10] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会.原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2017,3(4):14-30.
- [11] 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.
- [12] PINRIRO FERNANDEZ J, LUDDY KA, HARMON C, et al. Hepatic Tumor Microenvironments and Effects on NK Cell Phenotype and Function[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (17):4131.
- [13] 柳天宇, 张昊芃, 魏英, 等. 基于 CiteSpace 对免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌的文献计量学及可视化分析[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2023, 15(2):139-146.
- [14] RAOUL JL, FORNER A, BOLONDI L, et al. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence [J]. Cancer Treat Rev, 2019, 72(1):28-36.
- [15] 叶世青, 郭夏晴, 桂雄斌, 等. 原发性肝癌介入治疗进展 [J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2021, 13(4):298-302.
- [16] MYOJIN Y, HIKITA H, SUGIYAMA M, et al. Hepatic Stellate Cells in Hepatocellular Carcinoma Promote Tumor Growth Via Growth Differentiation Factor 15 Production [J]. Gastroenterology, 2021, 160 (5):1741-1754.
- [17] MO G, FU H, HU B, et al. SOCS3 Promotes ALV -J Virus Replication via Inhibiting JAK2/STAT3 Phosphorylation During Infection [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11(1):1-11.
- [18] NAZIO F, PO A, ABBALLE L, et al. Targeting cancer stem cells in medulloblastoma by inhibiting AMBRA1 dual function in autophagy and STAT3 signalling [J]. Acta Neuropathol, 2021, 142(3):537-564.
- [19] KHAN MGM, GHOSH A, VARIYA B, et al. Prognostic significance of SOCS1 and SOCS3 tumor suppressors and oncogenic signaling pathway genes in hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1):774.
- [20] 刘敏, 王阁. 原发性肝癌患者循环 miR-203a-3p 表达水平与 SOCS1 和 SOCS3 的关系及意义[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(7):848-851, 858.
- [21] 胡迎超. 血清甲胎蛋白和巨噬细胞移动抑制因子水平与原发肝癌肝动脉化疗栓塞术患者预后的关系 [J]. 慢性病学杂志, 2023, 24(1):116-118.
- [22] 魏林, 李帅, 王秀娟, 等. 血清 SALL4、AFP 水平对原发性肝癌患者肝动脉化疗栓塞术预后的预测价值 [J]. 中国实用医刊, 2021, 48(14):22-25.

收稿日期:2023-09-13