

HBV 慢性感染患者血清 ANGPTL 3 4 6 水平临床价值研究

金梦琳 韩雨晴 王玉娟 张 军

【摘要】目的 应用 Luminex 液相芯片技术检测血管生成素样蛋白 (ANGPTL) 3、4、6 在乙型肝炎病毒 (HBV) 慢性感染患者血清中表达水平及变化趋势, 探究其临床意义。**方法** 选取 2020 年 9 月至 2021 年 1 月就诊于蚌埠医学院第一附属医院的 64 例 HBV 慢性感染患者为 HBV 慢性感染组, 包含肝癌 (HCC 组) 患者 18 例和非肝癌 (非 HCC 组) 患者 46 例, 其中非 HCC 组进一步分为慢性乙型肝炎 (CHB) 组 ($n=24$) 和肝硬化 (LC) 组 ($n=22$), 同时随机选取排除肝胆系统疾病的 18 例健康者作为对照组。收集研究对象的血清样本及相关临床资料数据, 检测 ANGPTL 3、4、6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、胆碱酯酶 (CHE) 血清水平, 运用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估其对 HBV 慢性感染者发生 HCC 的诊断价值。**结果** 与对照组相比, HBV 慢性感染组血清中 CHE、ANGPTL 3、ANGPTL 6 水平降低 ($P<0.05$), ANGPTL 4、TNF- α 水平升高 ($P<0.05$)。CHB 组、LC 组、HCC 组 3 组间血清 ANGPTL 4、TNF- α 水平呈升高趋势, HCC 组与 CHB 组、LC 组间血清 ANGPTL 4、TNF- α 水平差异均有统计学意义 ($P<0.05$); ANGPTL 6 水平呈下降趋势, CHB 与 HCC 组间 ANGPTL 6 水平差异有统计学意义 ($P<0.05$); CHE 在 CHB 患者中较其他两组都高且分别与 LC、HCC 组间差异都有统计学意义 ($P<0.05$)。与非 HCC 组相比, HCC 组患者血清 ANGPTL 4、TNF- α 水平升高 ($P<0.05$), ANGPTL 6 水平降低 ($P<0.05$)。ANGPTL 4、TNF- α 单独检测评估 HBV 感染者 HCC 发生时 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.762、0.779, ANGPTL 4 检测灵敏度为 83.33%, 优于 TNF- α 单独检测及 ANGPTL 4 + TNF- α 联合检测时的灵敏度, 但特异度仅 58.69%。ANGPTL 4 + TNF- α 联合检测时 AUC 为 0.804, 特异度 (78.26%) 优于单因子检测, 灵敏度为 72.22%。**结论** HBV 慢性感染患者血清 ANGPTL 3、4 水平下降, ANGPTL 6 水平上升且 ANGPTL 4 与 TNF- α 联合检测评估 HBV 慢性感染者患 HCC 的诊断价值优于单独检测。

【关键词】 慢性乙型肝炎; 肝癌; 血管生成素样蛋白 4; 肿瘤坏死因子- α

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.01.005

The clinical value study of serum ANGPTL 3 4 6 levels in patients with chronic infection with HBV

JIN Menglin¹, HAN Yuqing¹, WANG Yuxian¹, ZHANG Jun²

1. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China

2. Department of Blood Transfusion, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China

Found project: Key Project of Anhui Provincial Education Department (No. KJ2018A1024)

Corresponding author: Zhang Jun, 13909652118@163.com

【Abstract】Objective to detect the expression levels and trends of angiopoietin-like protein (ANGPTL) 3, 4 and 6 in the serum of HBV chronically infected patients via the application of Luminex liquid-phase microarray technology, and to investigate its clinical significance. **Methods** A total of 64 patients with chronic HBV infection admitted to the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from September 2020 to January 2021 were selected as the HBV chronic infection group, including 18 patients with liver cancer (HCC group) and 46 patients with non-liver cancer (non-HCC group), among which the non-HCC group was further divided into chronic hepatitis B (CHB) group ($n=24$) and liver cirrhosis (LC) group ($n=22$), while 18 healthy individuals with excluded hepatobiliary system diseases were randomly selected as the control group. Serum samples and related clinical data of the subjects were collected, and the serum levels of ANGPTL 3, 4, 6, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and cholinesterase (CHE) were detected, and the diagnostic value of the subjects with chronic HBV infection was evaluated by using the receiver working characteristics (ROC) curve. **Results** Compared with the control group, the serum levels of CHE, ANGPTL 3 and ANGPTL 6 were reduced ($P<0.05$), and the levels of ANGPTL 4 and TNF- α were raised ($P<0.05$) in the HBV chronic infection group. The levels of serum ANGPTL 4 and TNF- α between the CHB, LC and HCC groups showed an increasing trend, and the levels of serum ANGPTL 4 and TNF- α between the HCC group and the CHB group and the LC group had statistically significant difference ($P<0.05$). The level of ANGPTL 6 showed a downward trend, and the difference between CHB and HCC groups was statistically significant ($P<0.05$). There were significant differences between HCC groups ($P<0.05$). Compared with the

基金项目: 安徽省教育厅重点项目 (编号: KJ2018A1024)

作者单位: 233000 安徽蚌埠 蚌埠医学院第一附属医院医院检验科 (金梦琳, 韩雨晴, 王玉娟), 输血科 (张军)

通信作者: 张军, 13909652118@163.com

non-HCC group, serum ANGPTL 4 and TNF- α levels increased ($P < 0.05$) and ANGPTL 6 levels decreased ($P < 0.05$) in the HCC group. The area under the ROC curve (AUC) was 0.762 and 0.779 when liver cancer in HBV-infected patients was evaluated by ANGPTL 4 and TNF- α alone, respectively, and the sensitivity of ANGPTL 4 detection was 83.33%, which was better than the sensitivity of TNF- α alone and ANGPTL 4 + TNF- α combined detection, but the specificity was only 58.69%. The AUC of ANGPTL 4 + TNF- α was 0.804, and the specificity (78.26%) was better than that of single-factor detection, and the sensitivity was 72.22%. **Conclusions** Serum ANGPTL 3 and ANGPTL 4 levels decrease and ANGPTL 6 levels increase in HBV chronic infected patients. The diagnostic value of combined detection of ANGPTL 4 and TNF- α in patients with HBV chronic infection is better than that of alone in the evaluation of liver cancer in patients with chronic HBV infection.

[**Key words**] Chronic hepatitis B; Hepatocellular carcinoma; Angiopoietin-like protein-4; Tumor necrosis factor- α

据世界卫生组织^[1]报告,全世界大约有二十亿人曾经感染过乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV),三亿五千万人是慢性感染者,每年因HBV感染引起的各类并发症死亡人数约为一百万。HBV感染者若没有得到及时医治,很可能发展为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB),CHB患者5年内累计的肝硬化(liver cirrhosis, LC)发生率为8%~20%,每年LC患者罹患肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)风险为2%~5%^[2]。全球由CHB发展为LC和HCC的患者比例分别为30%和45%,而在我国则高达60%和80%^[3]。HCC已成为我国最常见的恶性肿瘤之一^[4],但目前仍缺乏对其早期诊断的特异性血清标志物,传统的HCC诊断肿瘤标志物如甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)存在一定假阳性,在不同人群、不同诊断阈值、不同TNM分期患者中均存在差异。因此,有必要寻找HBV相关HCC早期诊断特异性标志物,提高HCC早期诊断效率。研究^[5]表明一类新的分泌性糖蛋白家族血管生成素样蛋白(angiopoietin-like protein, ANGPTLs)特别是ANGPTL 3和ANGPTL 4有望成为CHB和HCC早期诊断的非侵入性生物标志物。基于此,本研究主要探讨血清中ANGPTL 3、4、6及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平变化及其与HBV慢性感染后疾病病程发展的关系,评估其对于病情判断的临床参考价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2020年9月至2021年1月就诊于蚌埠医学院第一附属医院HBV慢性感染(乙型肝炎表面抗原和/或HBV DNA阳性6个月以上)患者64例作为HBV慢性感染组,女性21例,男性43例,年龄23~81岁,平均(50.97 $\pm$ 12.84)岁,按照是否患肝癌,分为HCC组($n=18$)和非HCC组($n=46$);其中非HCC组按照是否患肝硬化分为CHB组($n=24$)和LC组($n=22$)。同时随机选取排除肝胆系统疾病的18

例健康者作为对照组,女性7例,男性11例,年龄24~63岁,平均(46.06 $\pm$ 11.26)岁。纳入标准:①CHB组和LC组疾病诊断均符合2019年中华医学会儿科学分会和肝病学会推荐指南诊断^[6],HCC组疾病诊断符合原发性肝癌诊疗规范(2019年版)^[7];②临床资料、实验室检查完整者;③签署知情同意书。排除标准:①甲、丙、丁、戊等病毒性肝炎感染者;②合并糖尿病、甲亢、自身免疫性疾病、严重心血管疾病等者;③介入、免疫、手术治疗后者;④其他非乙型肝炎相关原发性肝癌及肝胆系统疾病者。本研究均已取得受试对象知情同意,并通过蚌埠医学院伦理委员会批准(伦科批字[2021]第280号)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集录入受试者资料,包括住院号、性别、年龄等一般资料及胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)等临床数据。采集受试者样本材料并依检测要求检测或保存。

1.2.2 检测方法 采集各受试对象空腹肘正中静脉血3~5 mL,放于室温30 min,以2 400 r/min离心15 min取出血清,或等分于微型离心管中储存在-80℃下,避免重复冻融循环。在分析当天,所有新鲜和之前冷冻的血清和血浆样品在使用或稀释之前,都需要在10 000 r/min下离心4 min。每次检测前保证检测系统质控通过,记录受试对象有关临床资料。运用流式液相芯片Luminex200™仪器进行检测。依照分析证书上的标准浓度,并计算剩余水平的3倍稀释度。若标准品或样品重复读数则求平均值,并减去平均空白中位荧光强度。使用能够生成五参数逻辑曲线拟合的计算机软件处理数据,为每个分析物创建标准曲线。如果五参数逻辑曲线拟合不可用,使用四参数逻辑曲线拟合。若样品稀释,则从读取的结果需乘以稀释度。

1.3 观察指标 记录各受试者血清CHE、ANGPTL 3、ANGPTL 4、ANGPTL 6、TNF- α 等指标浓度。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0对所得数据进行

分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用独立样本 t 检验,多组间比较用单因素方差分析;计数资料用例数(%)表示,采用 χ^2 检验;二元正态分布资料运用 Pearson 相关性分析。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线,并计算曲线下面积(area under the curve,AUC)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与 HBV 慢性感染组一般资料比较

表 1 对照组与 HBV 慢性感染组一般资料对比

指标	对照组($n=18$)	HBV 慢性感染组($n=64$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	46.06 $\pm$ 11.26	50.97 $\pm$ 12.84	-1.471	0.145
性别[男,例(%)]	11(61.11)	43(67.18)	0.231	0.631
CHE(U/L)	8 958.83 $\pm$ 1 701.79	4 719.09 $\pm$ 2 975.36	5.769	<0.001
ANGPTL 3($\mu\text{g/L}$)	45.13 $\pm$ 19.83	33.91 $\pm$ 18.96	2.196	0.031
ANGPTL 4($\mu\text{g/L}$)	78.40 $\pm$ 34.28	243.69 $\pm$ 157.49	-4.410	<0.001
ANGPTL 6($\mu\text{g/L}$)	25.08 $\pm$ 6.94	12.64 $\pm$ 7.73	6.161	<0.001
TNF- α (pg/mL)	4.02 $\pm$ 1.22	171.22 $\pm$ 152.58	-4.628	<0.001

注:HBV 为乙型肝炎病毒,CHE 为胆碱酯酶,ANGPTL 3 为血管生成素样蛋白 3,ANGPTL 4 为血管生成素样蛋白 4,ANGPTL 6 为血管生成素样蛋白 6,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α 。

表 2 CHB 组、LC 组和 HCC 组各因子血清水平比较

组别	例数	ANGPTL 3($\mu\text{g/L}$)	ANGPTL 4($\mu\text{g/L}$)	ANGPTL 6($\mu\text{g/L}$)	TNF- α (pg/mL)	CHE(U/L)
CHB 组	24	36.13 $\pm$ 19.51	199.12 $\pm$ 129.98	15.42 $\pm$ 8.69	115.12 $\pm$ 92.11	6 233.29 $\pm$ 3 458.16
LC 组	22	37.23 $\pm$ 21.24	200.78 $\pm$ 109.07	12.30 $\pm$ 7.38	136.65 $\pm$ 90.96	3 808.95 $\pm$ 2 430.78 ^①
HCC 组	18	26.90 $\pm$ 13.65	355.57 $\pm$ 189.60 ^{①②}	9.34 $\pm$ 5.45 ^①	288.28 $\pm$ 209.96 ^{①②}	3 812.56 $\pm$ 2 037.06 ^①
F 值		1.777	7.667	3.451	9.505	5.717
P 值		0.178	0.001	0.038	<0.001	0.005

注:CHB 为慢性乙型肝炎,LC 为肝硬化,HCC 为肝癌,ANGPTL 3 为血管生成素样蛋白 3,ANGPTL 4 为血管生成素样蛋白 4,ANGPTL 6 为血管生成素样蛋白 6,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ,CHE 为胆碱酯酶,与 CHB 组相比,^① $P < 0.05$;与 LC 组相比,^② $P < 0.05$ 。

2.3 HCC 组与非 HCC 组各因子血清水平比较

组患者血清 ANGPTL 4、TNF- α 水平增高($P < 0.05$),

组与 HBV 慢性感染组年龄、性别差异均无统计学意义($P > 0.05$);HBV 慢性感染组血清中 CHE、ANGPTL 3 和 ANGPTL 6 水平降低,ANGPTL 4、TNF- α 水平升高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

2.2 CHB 组、LC 组和 HCC 组各因子血清水平比较

3 组血清 ANGPTL 4、TNF- α 水平呈升高趋势,且 HCC 组与 CHB 组、LC 组差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ANGPTL 6 水平呈下降趋势,CHB 组与 HCC 组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。CHB 组较其他两组血清 CHE 较高($P < 0.05$)。见表 2。

表 3 HCC 组与非 HCC 组各因子血清水平比较

组别	例数	ANGPTL 3($\mu\text{g/L}$)	ANGPTL 4($\mu\text{g/L}$)	ANGPTL 6($\mu\text{g/L}$)	TNF- α (pg/mL)	CHE(U/L)
非 HCC 组	46	36.66 $\pm$ 20.14	199.91 $\pm$ 118.73	13.93 $\pm$ 8.15	125.42 $\pm$ 91.19	5 073.83 $\pm$ 3 220.07
HCC 组	18	26.9 $\pm$ 13.65	355.57 $\pm$ 189.60	9.34 $\pm$ 5.45	288.28 $\pm$ 209.96	3 812.56 $\pm$ 2 037.06
t 值		1.889	-3.950	2.196	-3.176	1.541
P 值		0.064	<0.001	0.032	0.005	0.128

注:HCC 为肝癌,ANGPTL 3 为血管生成素样蛋白 3,ANGPTL 4 为血管生成素样蛋白 4,ANGPTL 6 为血管生成素样蛋白 6,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ,CHE 为胆碱酯酶。

2.4 CHE、ANGPTLs、TNF- α 相关性分析 Pearson 相关分析显示,CHE 与 ANGPTL 3 呈正相关($r = 0.403$, $P < 0.001$),与 ANGPTL 4 呈负相关($r = -0.412$, $P <$

ANGPTL 6 水平降低($P < 0.05$),差异均有统计学意义。见表 3。

0.001);TNF- α 与 ANGPTL 4 呈正相关($r = 0.573$, $P < 0.001$)。见图 1。

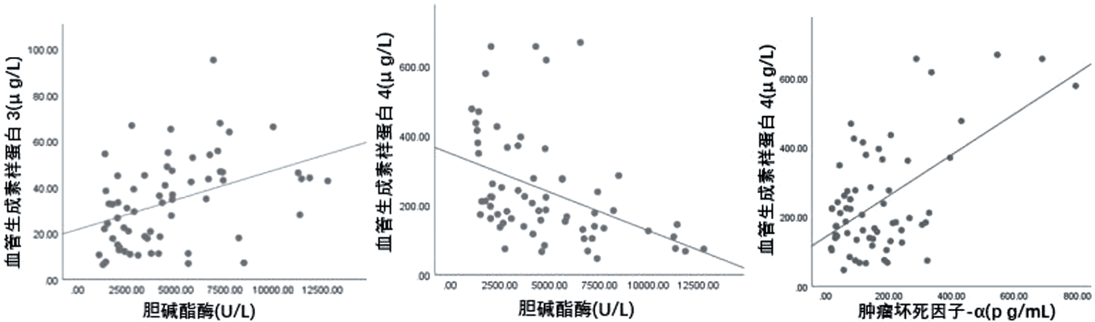


图1 HBV慢性感染者各因子相关性的散点图

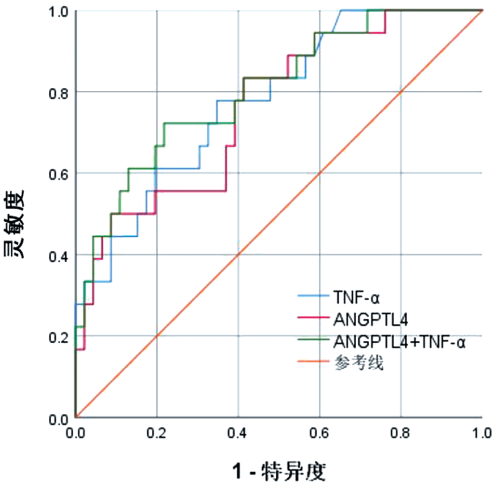
2.5 ANGPTL 4、TNF - α 对 HCC 诊断价值 以 AN-GPTL 4、TNF - α 为检测变量,以 HBV 慢性感染者是否患 HCC 为状态变量,绘制 ROC 曲线,计算约登指数,约登指数最大值为最佳诊断值。结果显示,AN-GPTL 4、TNF - α 单独检测评估 HBV 感染者 HCC 发生

时 AUC 为 0.762、0.779,ANGPTL 4 灵敏度为83.33%,特异度为 58.69%。ANGPTL 4 与 TNF - α 联合检测时 AUC 为 0.804,特异度(78.26%)优于单因子检测,灵敏度为 72.22%,联合检测诊断价值更优于单因子检测。见表4、图2。

表4 HBV慢性感染患者血清 ANGPTL 4、TNF - α 水平对的 HCC 诊断价值

指标	AUC	95% CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
ANGPTL 4	0.762	0.643 ~ 0.890	184.13 μ g/L	83.33	58.69
TNF - α	0.779	0.657 ~ 0.901	145.04 pg/mL	77.78	65.22
ANGPTL 4 + TNF - α	0.804	0.656 ~ 0.924		72.22	78.26

注:HCC 为肝癌,CHE 为胆碱酯酶,ANGPTL 4 为血管生成素样蛋白4,TNF - α 为肿瘤坏死因子 - α 。



注:ANGPTL 4 为血管生成素样蛋白4,TNF - α 为肿瘤坏死因子 - α 。

图2 HBV慢性感染患者血清 ANGPTL 4、TNF - α 水平对 HCC 诊断价值的 ROC 曲线

3 讨论

CHB 是因感染 HBV 后机体免疫反应异常而发生的一种免疫介导性疾病,病毒并不会直接损害肝细胞,而是通过诱导机体产生免疫清除反应间接造成肝损害。由 CHB 最终转变为不可逆的 LC 和 HCC 的进程受到多重因素影响,并且与宿主自身免疫反应密切相关^[8]。本研究主要研究了在 HBV 慢性感染患者体内

ANGPTLs 表达水平以及在不同感染阶段的变化情况,并探讨 ANGPTL 4 作为一种新的肿瘤标志物与 TNF - α 联合检测对乙型肝炎相关的 HCC 的诊断价值。为乙型肝炎相关 HCC 的早期诊断及诊治提供一定临床基础。

TNF - α 是主要由巨噬细胞分泌的小分子蛋白,作为一种炎症因子,参与了各种炎症和肿瘤发生发展的过程。TNF - α 与靶基因在细胞核结合,通过与相关受体的相互作用参与肝癌发生发展,包括参与肝癌细胞增殖、转移^[9]。在本研究中,TNF - α 在 HBV 慢性感染患者体内水平上升,并且 HCC 组表达水平高于非 HCC 组,这与 TNF - α 的促炎效应以及活化的核转录因子 - κ B(nuclear factor kappa - B,NF - κ B)通路密不可分^[9]。因此,TNF - α 有可能作为区分 CHB 患者是否罹患 HCC 的早期依据,并且有研究^[10]指出在 HCC 患者中,通过检测肿瘤标志物 AFP 未能发现肿瘤时,TNF - α 含量已显著升高,TNF - α 是 HCC 发生过程中最具特征的促肿瘤细胞因子之一^[11]。本研究还发现在 HBV 慢性感染患者血清 TNF - α 水平与 AN-GPTL 4 水平呈正相关。ANGPTL 4 是主要在脂肪细胞及肝细胞中表达的一种新型糖蛋白^[12],研究^[13]发现其在各种良性或恶性肿瘤的坏死部分周边区域也有产生,并且缺氧的周围坏死区域的产生与肿瘤进展和血

管生成相关,可能在肿瘤细胞中还具有自分泌作用^[14]。与本研究 HCC 组 ANGPTL 4 水平高于非 HCC 组相符。另有研究^[15-16]发现可通过敲低乙型肝炎病毒 X 蛋白(Hepatitis X protein, HBx)下调 ANGPTL 4 表达,可抑制肝癌细胞生长,并且其可增强血管渗透性的特性与 HCC 的侵袭和转移有密切关系。本例研究提示在感染 HBV 后患者血 ANGPTL 3、ANGPTL 6 水平均下降,ANGPTL 6 水平随病程迁延呈降低趋势而 ANGPTL 4 水平与 HBV 感染随疾病进展逐步升高可能与病毒感染肝脏后的疾病进展过程中破坏正常肝脏组织、导致肝组织细胞缺氧损伤、造成利于肿瘤细胞形成的环境有关。CHE 作为在肝内产生的特异酶,可反映肝脏功能。相关性分析发现 HBV 慢性感染患者体内 CHE 与 ANGPTL 3 正相关,因 HBV 慢性感染疾病进展,正常肝细胞大量损伤,代之以纤维化甚至发生癌变、器官衰竭而下降。血清 CHE 与 ANGPTL 4 水平呈负相关关系,表明随着慢性肝病发展到肝脏细胞几乎大量受损的晚期病变阶段时 ANGPTL 4 水平却上调,提示 ANGPTL 4 与 CHB 晚期并发症如 HCC 有密切联系。本例 HBV 慢性感染者中 HCC 组血清 ANGPTL 4 水平有所升高,且 ROC 曲线预测 HCC 发生可能的特异度虽然只有 58.69%,但其灵敏度可达 83.33%,高于 TNF- α 检测灵敏度;TNF- α 和 ANGPTL 4 联合预测 HBV 慢性感染者 HCC 的发生可能时,结果显示此时特异度优于单因子检测,具有更好的诊断效率。本研究发现 ANGPTL 4 联合 TNF- α 检测有助于 HBV 慢性感染后 HCC 的诊断,为临床提供一定应用价值。

本研究存在一定局限性,目前样本量较少,后续研究将扩大样本量,并细化分组,将 LC 分为代偿期和失代偿,进行组间比较;还可探讨 HBV 慢性感染患者病程、体内病毒载量以及是否处于病毒复制活跃期与各因子间的联系。

综上所述,ANGPTL 4 水平对 HBV 慢性感染患者 HCC 发生诊断有一定价值,联合其他肿瘤标志物检测有利于提高临床上 HCC 早期诊断效率。

参考文献

- [1] 贾继东,魏来,侯金林,等.《中国肝病诊疗管理规范》白皮书(节选)[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(3):197-209.
- [2] RAFFETTI E, FATTovich G, DONATO F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis[J]. Liver Int, 2016,36(9): 1239-1251.
- [3] CROAGH C M, LUBEL J S. Natural history of chronic hepatitis B:phases in a complex relationship[J]. World J Gastroenterol,2014,20(30):10395-10404.
- [4] EL-SERAG H B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular Carcinoma[J]. Gastroenterology, 2012,142(6): 1264-1273.
- [5] EL-SHAL A S, ZIDAN H E, RASHAD N M, et al. Angiopoietin-like protein 3 and 4 expression 4 and their serum levels in hepatocellular carcinoma[J]. Cytokine, 2017,96: 75-86.
- [6] 王贵强,段钟平,王福生,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].实用肝脏病杂志,2020,23(1):9-32.
- [7] 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].中国实用外科杂志, 2020,40(2):121-138.
- [8] LAMPERTICO P, AGARWAL K, BERG T, et al. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatology,2017,67(2):370-398.
- [9] 朱倩,卢贵余,桂芬芳,等. TNF- α 对肝癌细胞 NF- κ B 信号通路活化的影响及临床意义[J].河北医药,2018,40(24):3700-3703.
- [10] 阿孜古丽·阿布都热合曼,韩玉明.肝癌患者血清 Th1/Th2 相关因子与免疫功能的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(6):737-741.
- [11] YANG Y M, KIM S Y, SEKI E. Inflammation and liver cancer: molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. Semin Liver Dis,2019,39(1):26-42.
- [12] ZHANG R. The ANGPTL3-4-8 model, a molecular mechanism for triglyceride trafficking [J]. Open Biol,2016,6(4):150272.
- [13] LE JAN S, AMY C, CAZES A, et al. Angiopoietin-like 4 is a proangiogenic factor produced during ischemia and in conventional renal cell carcinoma [J]. Am J Pathol,2003, 162(5):1521-1528.
- [14] ZHU P, TAN M J, HUANG R L, et al. Angiopoietin-like 4 Protein Elevates the Prosurvival Intracellular O2-; H2O2 Ratio and Confers Anoikis Resistance to Tumors[J]. Cancer Cell, 2011,19(3):401-415.
- [15] NIU Y, XU M, SLAGLE B L, et al. Farnesoid X receptor ablation sensitizes mice to hepatitis b virus X protein-induced hepatocarcinogenesis[J]. Hepatology,2017,65(3): 893-906.
- [16] 李丽,盛朗晴. ANGPTL4 在乙型肝炎病毒 X 蛋白促进肝癌细胞生长中的作用[J].病毒学报,2020,36(5):809-815.

(2022-04-11 收稿)

(本文编校:闵敏)