

非肝硬化肝癌相关的血清学生物标志物： 在临床诊断及预后中的应用前景

刘进玲，崔 鲂*

重庆医科大学附属第一医院检验医学科，重庆

收稿日期：2025年1月8日；录用日期：2025年2月1日；发布日期：2025年2月11日

摘 要

肝细胞癌是一种高度恶性的肿瘤，目前肝细胞癌患者的死亡率排名在所有癌症中占第三位。尤其在非肝硬化背景下，其早期诊断和预后评估更具挑战性。随着非肝硬化肝癌患病率的增加，早期诊断对于全面治疗具有重要意义。早期诊断可以提高患者的生存率和治疗成功率。因此，对于非肝硬化肝癌患者，识别和监测病因和风险因素对于早期诊断和治疗至关重要。本文综述了非肝硬化肝癌的临床特征，并重点讨论了非肝硬化肝癌患者的血清学标志物及其组合的应用价值，旨在为肝癌患者的早期诊断和预后判断提供参考。

关键词

非肝硬化肝癌，血清标志物，诊断，预后

Serological Biomarkers Related to Non-Cirrhotic Hepatocellular Carcinoma: Promising Applications in Clinical Diagnosis and Prognosis

Jinling Liu, Fang Cui*

Department of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 8th, 2025; accepted: Feb. 1st, 2025; published: Feb. 11th, 2025

*通讯作者。

文章引用：刘进玲，崔鲂. 非肝硬化肝癌相关的血清学生物标志物：在临床诊断及预后中的应用前景[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 142-149. DOI: 10.12677/acm.2025.152327

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a highly malignant tumor, and the mortality rate of HCC patients currently ranks third out of all cancers. Especially in the non-cirrhotic setting, its early diagnosis and prognosis evaluation are more challenging. With the increasing prevalence of non-cirrhotic HCC, early diagnosis is important for comprehensive treatment. Early diagnosis can improve patient survival rates and treatment success rates. Therefore, identification and monitoring of etiology and risk factors are crucial for early diagnosis and treatment. This review summarizes the clinical features of non-cirrhotic HCC and focuses on the application value of serological markers and their combinations in non-cirrhotic HCC patients, aiming to provide reference for early diagnosis and prognosis of HCC patients.

Keywords

Non-Cirrhotic Hepatocellular Carcinoma, Serum Markers, Diagnosis, Prognosis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)是预后较差的恶性肿瘤之一, 其发病率在全球范围内不断上升且具有高度的恶性, 过去五年的相对生存率约为 22% [1]。肝癌病人往往合并有肝硬化, 但大约有 10%到 20%的肝癌病例是在没有肝硬化的情况下发生的, 这些肝癌发生在健康的肝脏组织中[2] [3]。当前研究表明, 非肝硬化肝癌(Non-Cirrhotic Hepatocellular Carcinoma, NC-HCC)与肝硬化肝癌(Cirrhotic Hepatocellular Carcinoma, C-HCC)在多个方面存在显著差异, 包括病因、临床表现、诊断与监测、治疗及预后。

1.1. 病因

非肝硬化肝癌的病因包括病毒因素、酒精因素、非酒精性脂肪肝、自身免疫疾病以及隐源性因素[4]。在东亚地区, 乙型肝炎病毒(HBV)感染是非肝硬化肝癌的主要病因; 而在西方国家, 非酒精性脂肪肝病(NAFLD)则是导致非肝硬化肝癌最常见的原因[5]。在肝癌患者中, 非肝硬化肝癌的比例正在上升, 其中隐源性非肝硬化肝癌的增长是一个重要因素。研究认为隐源性因素是 NAFLD 的一个潜在亚组[6]。研究团队通过整合蛋白质组学和磷酸化修饰组学等多组学数据发现 NAFLD 异质性的分子特征, NAFLD-mSIII 亚型具有潜在的 HCC 风险, 需要对 NAFLD 进行进一步研究以支持临床实践[7]。

1.2. 临床表现

在早期阶段, 非肝硬化肝癌患者往往没有明显的临床症状, 这与他们的肝脏功能保持正常有关[8]。肝癌晚期可能会出现全身疲劳、腹痛和体重下降等非特异性症状, 部分患者会出现肿瘤负荷大和肝外转移[9]。相比于由 NAFLD 和 HBV 引起的非肝硬化肝癌, 隐源性和酒精性肝病患者在症状报告和体重减轻方面的比例更高[6]。

1.3. 诊断与监测

诊断非肝硬化肝癌最常用的方法是利用影像学技术[10]。非肝硬化肝癌在进行增强 CT 或 MRI 检查

时, 常见的影像学表现为动脉期的异常强化, 随后在门静脉期和/或延迟期出现强化减退。与肝硬化肝癌患者相比, 非肝硬化肝癌在 CT 或 MRI 上的成像模式并无显著不同, 但非肝硬化肝癌的病灶往往表现为单发、体积较大[11][12]。非肝硬化肝癌的高危人群(肝炎病毒感染者、非酒精性脂肪肝炎、过度饮酒者和/或有肝癌家族史)缺乏定期监测, 大约有 50% 的非肝硬化肝癌患者是在出现症状后才被诊断出来, 这一比例高于肝硬化肝癌患者[13]-[15]。诊断时转移性疾病更常见, 约 15% 和 20% 的非肝硬化肝癌病例诊断时肉眼可见侵犯门静脉/肝静脉和上腹部淋巴结肿大[16]。研究发现在肝硬化和非肝硬化亚组中, 肝癌风险评分的诊断性能存在显著差异。对于不同亚组的肝癌患者, 需要开发特定的 HCC 风险评分模型[17]。

1.4. 治疗与预后

对于非肝硬化肝癌患者, 根治性治疗手段主要包括肝切除和局部消融技术, 手术切除被认为是首选的治疗方法[18]。非肝硬化肝癌患者的死亡率和术后复发风险较低, 患者的术后总生存期和无复发生存期优于肝硬化肝癌患者[19][20]。非肝硬化肝癌根治手术后 5 年总生存率为 25%~81%, 复发率为 27%~73%, 大部分复发发生在术后的前两年, 因此术后前两年需要严格随访[21]。然而由于非肝硬化肝癌在晚期被发现时肿瘤较大, 导致能够接受根治性治疗的患者比例较低[13]。

综上所述, 非肝硬化肝癌的生存结果相比于肝硬化肝癌患者的生存结果更好, 但早期诊断和治疗易被忽略。早期监测对于早期诊断和提高生存率至关重要, 因此, 非肝硬化肝癌的早期血清标志物监测需要更多的研究。目前还缺乏总结分析非肝硬化肝癌血清学标志物的文章。因此, 本文分析了有关非肝硬化肝癌的血清学诊断标志物及血清标志物组合相关的文章, 探究其临床应用价值, 重点是在临床诊断及预后中的应用。

2. 血清标志物

2.1. 甲胎蛋白(AFP)

甲胎蛋白(AFP)是目前临床上用于肝癌患者筛查和预后最常用的生物标志物。肝癌诊疗指南推荐肝癌高危人群的筛查方式为超声联合 AFP, 至少半年一次[14]。在非肝硬化肝癌患者中, AFP 水平可作为预后评估的一个重要指标。在这类患者中, AFP 水平的升高与患者死亡风险的增加密切相关[22]。此外, 手术前 AFP 水平的升高是预测术后复发和不良生存率的关键因素[23]。然而, 与肝硬化肝癌患者相比, AFP 水平相对较低, AFP 作为单一生物标志物在非肝硬化肝癌患者中的诊断价值可能受到限制。在丙肝肝癌患者中, 非肝硬化亚组的血清 AFP 水平相比肝硬化亚组显著降低[24]。因此, 针对非肝硬化肝癌患者, 可能需要依赖其他生物标志物或者生物标志物的组合来提高诊断的准确度。

2.2. Des- γ -羧基凝血酶原(DCP)

Des- γ -羧基凝血酶原(DCP), 也称为异常凝血酶原或维生素 K 缺乏 II 诱导的凝血酶原(PIVKA-II), 是在肝细胞癌中产生的凝血酶原的前体[25]。肝癌细胞产生的 DCP 可诱导周围肝组织中的血管生成, 进而促进血管侵袭[26]。血清中的 DCP 水平在非肝硬化肝癌患者中可能与肿瘤的分期和大小相关[27]。有研究显示, 在非肝硬化肝癌患者群体内, 隐源性肝癌患者的血清 DCP 水平比那些与非酒精性脂肪肝病(NAFLD)相关的患者更高。但是, 当研究者对 NAFLD 和隐源性肝癌患者的肿瘤分期进行匹配分析时, DCP 水平与肿瘤分期之间的显著关联性就不再突出[6]。在预测肝癌患者预后方面, 治疗前血清中 DCP 水平与患者的长期生存情况密切相关。分析表明, 较高血清 DCP 水平的患者相较于 DCP 水平较低的患者, 其 5 年总生存率显著提升($P=0.003$) [28]。因此, DCP 不仅作为一种生物标志物用于肝癌的预后分析, 而且其在肝癌的进展中, 特别是在血管生成和肿瘤侵袭方面发挥着重要作用。

2.3. WNT1 诱导的信号通路蛋白 1 (WISP1)

WNT1 诱导的信号通路蛋白 1 (WISP1), 也被称为 CCN4, 是一种分泌型细胞外基质相关蛋白, 也是 β -catenin 的下游靶标[29]。WISP1 在器官发育和疾病状态下表达, 特别是在纤维化和癌症等疾病条件下[30]。在肝癌患者中, WISP1 的表达水平与患者的预后密切相关。高表达患者的无进展生存期和总生存期分别比低表达患者短 13%和 18%[31]。通过免疫组织化学分析发现, 在非肝硬化肝癌患者的组织样本中, WISP1 的表达水平相较于正常肝脏或肝硬化肝癌患者有所降低[32]。这一结果表明 WISP1 在不同类型肝癌中的表达模式存在差异, 可能与疾病的不同发展阶段和病理机制相关。

2.4. 神经母细胞瘤蛋白(MYCIN)

血清 MYCN 一种编码于 MYCN 基因的蛋白质, MYCN 蛋白在多种肿瘤中高表达, 是肿瘤发生和进展的重要因素之一[33]。在肝细胞癌患者的血清样本中, MYCN 的表达水平偏高, 并且这种表达与肝脏功能储备的关联度比甲胎蛋白(AFP)与肝脏功能储备的关联度更高。在非肝硬化肝癌患者中, 血清 MYCN 表达与复发率呈正相关, 可用于复发风险分层, 其血清水平的长期变化可作为肝癌复发的生物标志物[34]。由于 MYCN 在肝癌中的高表达以及与预后的关联, 它可能成为肝癌治疗的潜在靶点。Yasukawa K 等人的研究发现, 肿瘤组织中 miR-493-5p 的表达水平与 MYCN 的表达水平呈负相关。miR-493-5p 通过靶向抑制 MYCN 来减少肝癌细胞的生长和侵袭能力[35]。

2.5. 血管内皮生长因子(VEGF-A)

血管内皮生长因子(VEGF-A)是一种与血管生成密切相关的生长因子, 在肝细胞癌中促进肿瘤生长和转移[36]。VEGF 在肿瘤逃避免疫监视中起着关键作用, 针对 VEGF 及其受体的分子靶向治疗是治疗肝细胞癌的一种有效新方法[37]。在一项前瞻性研究中, Lacin S 等人发现非肝硬化肝癌患者和肝硬化肝癌患者的血清 VEGF-A 水平有显著差异, 分别为 322.5 pg/ml 和 193.9 pg/ml ($P = 0.03$)。研究还发现, 高水平的 VEGF-A 与门静脉受累相关[38]。因此, 肝癌患者的血清 VEGF-A 水平检测不仅有助于评估疾病状态, 还可以预测患者对靶向 VEGF 治疗的反应。

2.6. 血清胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)

血清胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)是一种多功能细胞增殖调控因子, 与肺癌、乳腺癌等多种肿瘤相关[39]。在肝细胞癌中, IGF-1 能够激活 Akt 和 ERK 信号传导途径, 并提高早期生长反应蛋白 1 (EGR1)的表达水平, 从而促进肝癌细胞的迁移和侵袭行为[40]。肝癌患者血清 IGF-1 的水平比健康受试者显著降低, 低血清 IGF-1 浓度与肝功能储备减少及预后不良相关[41][42]。血清中 IGF-1 的水平在非肝硬化肝癌患者和肝硬化肝癌患者之间存在明显差异, 其中非肝硬化肝癌患者的血清 IGF-1 水平相对较高[43]。血清 IGF-1 的检测在评估肝癌患者的疾病状态和预后中可能具有重要的临床应用价值[44]。

3. 血清标志物组合

3.1. BALAD 评分系统

BALAD 评分系统是一种基于血清标志物的模型, 它用于预测肝癌患者的预后。这个系统包括 5 种血清标志物: 胆红素(Bilirubin)、白蛋白(Albumin)、甲胎蛋白(AFP)、甲胎蛋白异质体(AFP-L3)和异常凝血酶原(DCP) [45]。这个评分系统根据这些血清标志物的水平将肝癌患者分为 6 个不同的预后类别。BALAD 评分系统的建立, 旨在通过这些客观的血清学指标来评估患者的生存情况, 其中胆红素和白蛋白的水平与患者的肝功能储备和预后密切相关[46]。该评分系统在日本最初被开发作为预测肝癌患者生存的指标,

并已在英国和中国香港地区得到验证[47] [48]。后续的研究还开发了 BALAD-2 评分被用于预测长期生存, 特别是在中国患者中, 被证明在预测肝癌切除术后长期生存方面具有高度适用性[49]。BALAD 评分系统在北美患者队列的验证中包含 23% 的非肝硬化肝癌患者, 患者最大肿瘤直径与总生存期显著相关, 而与肿瘤数量无明显相关性[50]。

3.2. FIB-4 纤维化评分

FIB-4 纤维化评分是一种无创性评估慢性肝病患者肝纤维化的方法, 由 Sterling 在 2006 年首次提出。该评分系统包括四种血清学指标: 年龄、血小板计数(PLT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT) [51]。在一项有关慢性肝病前瞻性累积队列研究中, 使用 3.25 作为 FIB-4 的临界值来排除肝硬化, 其阴性预测值被发现超过 70% [52]。在一项涉及丙型肝炎病毒(HCV)相关肝细胞癌(HCC)的研究中, 共纳入了 154 例被诊断为 HCV 相关 HCC 的患者, 其中非肝硬化组有 17 例(占 11.0%)。研究结果表明, 非肝硬化组的 FIB-4 评分显著低于肝硬化组($P=0.001$), 这表明 FIB-4 评分在区分非肝硬化与肝硬化 HCC 患者方面具有统计学意义[24]。FIB-4 评分在临床上排除肝硬化诊断中有潜在应用价值, 尤其是在资源有限或患者不适合进行肝活检的情况下。

3.3. AD 评分

AD 评分作为一种新兴的预后评估工具, 主要用于经动脉化疗栓塞术(TACE)患者的肝癌术前评估。通过对甲胎蛋白(AFP)和异常凝血酶原(DCP)进行对数转换得到 $\log\text{AFP}$ 和 $\log\text{DCP}$, 研究者们构建了一个基于血清学的评分模型, 称为 AD 评分。基于 AD 评分系统, 研究者将肝癌患者分为低风险、中等风险和高风险三个层级。结果表明, $\lg\text{AFP}$ 和 $\lg\text{DCP}$ 在区分肝硬化患者或非肝硬化患者方面均显著[53]。

4. 讨论

肝癌是威胁人类健康的重大疾病之一, 大量的研究旨在实现肝癌的早期诊断及早期治疗。非肝硬化肝癌患者早期就诊率低、早期临床表现隐匿。因此, 定期筛查与早期诊断对于非肝硬化的肝癌高危人群具有重要意义。非肝硬化肝癌的血清生物标志物研究取得了显著进展, DCP、MYCN、VEGF-A 等标志物显示出作为早期诊断和预后评估的潜力。然而, 这些新肿瘤标志物仍存在一些局限性, 如在低水平时的假阴性率, 以及由于缺乏标准化的前处理和分析变量而导致的稳定性限制。因此, 这些肿瘤标志物目前还不推荐单独用于早期筛查、监测或大规模临床应用, 只能作为传统诊断方法的补充。未来这些生物标志物的联合使用或动态监测可能提高诊断的准确性和可靠性, 以改善非肝硬化肝癌的诊断和治疗。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Giaquinto, A.N. and Jemal, A. (2024) Cancer Statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 12-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
- [2] 原发性肝癌诊疗指南(2024 年版) [J]. 中国实用外科杂志, 2024, 44(4): 361-386.
- [3] Pinyopornpanish, K., Al-Yaman, W., Dasarathy, S., Romero-Marrero, C. and McCullough, A. (2021) Hepatocellular Carcinoma in Patients without Cirrhosis: The Fibrosis Stage Distribution, Characteristics and Survival. *Digestive Diseases and Sciences*, **67**, 2677-2687. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07048-5>
- [4] Schütte, K., Schulz, C., Poranzke, J., Antweiler, K., Bornschein, J., Bretschneider, T., *et al.* (2014) Characterization and Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) in the Non-Cirrhotic Liver. *BMC Gastroenterology*, **14**, Article No. 117. <https://doi.org/10.1186/1471-230x-14-117>
- [5] Yen, Y., Cheng, Y., Wang, J., Lin, C. and Wang, C. (2021) Characteristics and Etiologies of Hepatocellular Carcinoma in Patients without Cirrhosis: When East Meets West. *PLOS ONE*, **16**, e0244939. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244939>
- [6] Beudeker, B.J.B., Guha, R., Stoyanova, K., IJzermans, J.N.M., de Man, R.A., Sprengers, D., *et al.* (2024) Cryptogenic

- Non-Cirrhotic HCC: Clinical, Prognostic and Immunologic Aspects of an Emerging HCC Etiology. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 4302. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52884-w>
- [7] Ding, J., Liu, H., Zhang, X., Zhao, N., Peng, Y., Shi, J., *et al.* (2024) Integrative Multiomic Analysis Identifies Distinct Molecular Subtypes of NAFLD in a Chinese Population. *Science Translational Medicine*, **16**, eadh9940. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adh9940>
 - [8] Dong, Y., Wang, W., Lee, W.J., Meloni, M.F., Clevert, D., Chammas, M.C., *et al.* (2022) Hepatocellular Carcinoma in the Non-Cirrhotic Liver. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, **80**, 423-436. <https://doi.org/10.3233/ch-211309>
 - [9] Perisetti, A., Goyal, H., Yendala, R., Thandassery, R.B. and Giorgakis, E. (2021) Non-cirrhotic Hepatocellular Carcinoma in Chronic Viral Hepatitis: Current Insights and Advancements. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 3466-3482. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i24.3466>
 - [10] Prabhakar, T., Kaushal, K., Prasad, M., Gupta, E., Sood, A., Jain, A.K., *et al.* (2023) Etiologic Fractions in Patients of Hepatocellular Carcinoma in India with and without a Background of Cirrhosis: A Multi-Centric Study. *Hepatology International*, **17**, 745-752. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10498-w>
 - [11] Winston, C.B., Schwartz, L.H., Fong, Y., Blumgart, L.H. and Panicek, D.M. (1999) Hepatocellular Carcinoma: MR Imaging Findings in Cirrhotic Livers and Noncirrhotic Livers. *Radiology*, **210**, 75-79. <https://doi.org/10.1148/radiology.210.1.r99ja1975>
 - [12] Di Martino, M., Saba, L., Bosco, S., Rossi, M., Miles, K.A., Di Miscio, R., *et al.* (2014) Hepatocellular Carcinoma (HCC) in Non-Cirrhotic Liver: Clinical, Radiological and Pathological Findings. *European Radiology*, **24**, 1446-1454. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3173-2>
 - [13] Engstrand, J., Stål, P., Gilg, S., Jansson, A. and Strömberg, C. (2023) Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic versus Non-Cirrhotic Liver: Treatment and Survival Differences in a Nationwide Cohort. *Scandinavian Journal of Surgery*, **113**, 120-130. <https://doi.org/10.1177/14574969231220179>
 - [14] Zhou, J., Sun, H., Wang, Z., Cong, W., Zeng, M., Zhou, W., *et al.* (2023) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Primary Liver Cancer (2022 Edition). *Liver Cancer*, **12**, 405-444. <https://doi.org/10.1159/000530495>
 - [15] Leung, C. (2015) Characteristics of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic and Non-Cirrhotic Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 1189-1196. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i4.1189>
 - [16] Lee, D.H. and Lee, J.M. (2017) Primary Malignant Tumours in the Non-Cirrhotic Liver. *European Journal of Radiology*, **95**, 349-361. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.08.030>
 - [17] Pastras, P., Zazas, E., Kalafateli, M., Aggeletopoulou, I., Tsounis, E.P., Kanaloupitis, S., *et al.* (2024) Predictive Risk Factors and Scoring Systems Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B. *Cancers*, **16**, Article No. 2521. <https://doi.org/10.3390/cancers16142521>
 - [18] Schmelzle, M., Krenzien, F., Schöning, W. and Pratschke, J. (2018) Therapie des hepatozellulären Karzinoms in der zirrhotischen und nicht-zirrhotischen Leber. *Der Chirurg*, **89**, 851-857. <https://doi.org/10.1007/s00104-018-0690-6>
 - [19] Taura, K., Ikai, I., Hatano, E., Yasuchika, K., Nakajima, A., Tada, M., *et al.* (2007) Influence of Coexisting Cirrhosis on Outcomes after Partial Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma Fulfilling the Milan Criteria: An Analysis of 293 Patients. *Surgery*, **142**, 685-694. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.05.009>
 - [20] Lubrano, J., Huet, E., Tsilividis, B., François, A., Goria, O., Riachi, G., *et al.* (2007) Long-Term Outcome of Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Noncirrhotic Nonfibrotic Liver with No Viral Hepatitis or Alcohol Abuse. *World Journal of Surgery*, **32**, 104-109. <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9291-0>
 - [21] Trevisani, F., Frigerio, M., Santi, V., Grignaschi, A. and Bernardi, M. (2010) Hepatocellular Carcinoma in Non-Cirrhotic Liver: A Reappraisal. *Digestive and Liver Disease*, **42**, 341-347. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.09.002>
 - [22] Gawrieh, S., Dakhoul, L., Miller, E., Scanga, A., deLemos, A., Kettler, C., *et al.* (2019) Characteristics, Aetiologies and Trends of Hepatocellular Carcinoma in Patients without Cirrhosis: A United States Multicentre Study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **50**, 809-821. <https://doi.org/10.1111/apt.15464>
 - [23] Witjes, C.D.M., Polak, W.G., Verhoef, C., Eskens, F.A.L.M., Dwarkasing, R.S., Verheij, J., *et al.* (2012) Increased Alpha-Fetoprotein Serum Level Is Predictive for Survival and Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in Non-Cirrhotic Livers. *Digestive Surgery*, **29**, 522-528. <https://doi.org/10.1159/000348669>
 - [24] Shin, J., Yu, J.H., Jin, Y. and Lee, J. (2021) Incidence and Clinical Features of Hepatitis C Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma Patients without Liver Cirrhosis in Hepatitis B Virus-Endemic Area. *Journal of Liver Cancer*, **21**, 34-44. <https://doi.org/10.17998/jlc.21.1.34>
 - [25] Cui, S., Yu, X. and Qu, X. (2016) Roles and Signaling Pathways of Des- γ -Carboxyprothrombin in the Progression of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Investigation*, **34**, 459-464. <https://doi.org/10.1080/07357907.2016.1227445>
 - [26] Poté, N., Cauchy, F., Albuquerque, M., Voitot, H., Belghiti, J., Castera, L., *et al.* (2015) Performance of PIVKA-II for Early Hepatocellular Carcinoma Diagnosis and Prediction of Microvascular Invasion. *Journal of Hepatology*, **62**, 848-854. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.005>

- [27] Wang, C. (2005) Usefulness of Serum Des- γ -Carboxy Prothrombin in Detection of Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **11**, 6115-6119. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i39.6115>
- [28] Kudo, A., Shinoda, M., Ariizumi, S., Kumamoto, T., Katayama, M., Otsubo, T., *et al.* (2020) Des-Gamma-Carboxy Prothrombin Affects the Survival of HCC Patients with Marginal Liver Function and Curative Treatment: ACRO-S1402. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **146**, 2949-2956. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03270-2>
- [29] Gurbuz, I. and Chiquet-Ehrismann, R. (2015) CCN4/WISP1 (WNT1 Inducible Signaling Pathway Protein 1): A Focus on Its Role in Cancer. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **62**, 142-146. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.03.007>
- [30] Chiang, K., Yeh, C., Chung, L., Feng, T., Sun, C., Chen, M., *et al.* (2015) WNT-1 Inducible Signaling Pathway Protein-1 Enhances Growth and Tumorigenesis in Human Breast Cancer. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 8686. <https://doi.org/10.1038/srep08686>
- [31] Wang, Q.Y., Feng, Y.J. and Ji, R. (2020) High Expression of WISP1 Promotes Metastasis and Predicts Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 10445-10451.
- [32] Dropmann, A., Alex, S., Schorn, K., Tong, C., Caccamo, T., Godoy, P., *et al.* (2024) The TGF- β 1 Target WISP1 Is Highly Expressed in Liver Cirrhosis and Cirrhotic HCC Microenvironment and Involved in Pro- and Anti-Tumorigenic Effects. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **732**, Article ID: 150409. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.150409>
- [33] Pistoia, V., Morandi, F., Pezzolo, A., Raffaghello, L. and Prigione, I. (2012) MYCN: From Oncoprotein to Tumor-Associated Antigen. *Frontiers in Oncology*, **2**, Article No. 174. <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00174>
- [34] Qin, X., Shirakami, Y., Honda, M., Yeh, S., Numata, K., Lai, Y., *et al.* (2024) Serum MYCN as a Predictive Biomarker of Prognosis and Therapeutic Response in the Prevention of Hepatocellular Carcinoma Recurrence. *International Journal of Cancer*, **155**, 582-594. <https://doi.org/10.1002/ijc.34893>
- [35] Yasukawa, K., Liew, L.C., Hagiwara, K., Hironaka-Mitsuhashi, A., Qin, X., Furutani, Y., *et al.* (2020) MicroRNA-493-5p-Mediated Repression of the *mycn* Oncogene Inhibits Hepatic Cancer Cell Growth and Invasion. *Cancer Science*, **111**, 869-880. <https://doi.org/10.1111/cas.14292>
- [36] Peach, C.J., Mignone, V.W., Arruda, M.A., Alcobia, D.C., Hill, S.J., Kilpatrick, L.E., *et al.* (2018) Molecular Pharmacology of VEGF-A Isoforms: Binding and Signalling at VEGFR2. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 1264. <https://doi.org/10.3390/ijms19041264>
- [37] 蓝雪灵, 黄燕妮, 朱敏敏, 等. 抗 VEGF 及其受体分子靶向药物治疗肝癌机制的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(6): 707-714.
- [38] Lacin, S. and Yalcin, S. (2020) The Prognostic Value of Circulating VEGF-A Level in Patients with Hepatocellular Cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **19**, 1-8. <https://doi.org/10.1177/1533033820971677>
- [39] Lv, K., Yu, S., Wang, Y., Zhang, S., Li, W., Hou, J., *et al.* (2024) Cancer-Associated Fibroblasts Promote the Progression and Chemoresistance of HCC by Inducing IGF-1. *Cellular Signalling*, **124**, Article ID: 111378. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2024.111378>
- [40] 马旻, 崔东倩, 韩陈陈, 等. IGF-1 通过激活 EGR1 诱导肝细胞癌的迁移和侵袭[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(11): 1750-1755.
- [41] Su, W., Lee, K., Yeh, Y., Soon, M., Wang, C., Yu, M., *et al.* (2010) Association of Circulating Insulin-Like Growth Factor 1 with Hepatocellular Carcinoma: One Cross-Sectional Correlation Study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **24**, 195-200. <https://doi.org/10.1002/jcla.20320>
- [42] Kaseb, A.O., Xiao, L., Hassan, M.M., *et al.* (2014) Development and Validation of Insulin-Like Growth Factor-1 Score to Assess Hepatic Reserve in Hepatocellular Carcinoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **106**, dju088.
- [43] Lacin, S., Yalcin, S., Karakas, Y., Hassan, M.M., Amin, H., Mohamed, Y.I., *et al.* (2020) Prognostic Significance of Serum Insulin-Like Growth Factor-1 in Hepatocellular Cancer Patients: A Validation Study. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, **7**, 143-153. <https://doi.org/10.2147/jhc.s258930>
- [44] Kaseb, A.O., Morris, J.S., Hassan, M.M., Siddiqui, A.M., Lin, E., Xiao, L., *et al.* (2011) Clinical and Prognostic Implications of Plasma Insulin-Like Growth Factor-1 and Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 3892-3899. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.36.0636>
- [45] Toyoda, H., Kumada, T., Osaki, Y., Oka, H., Urano, F., Kudo, M., *et al.* (2006) Staging Hepatocellular Carcinoma by a Novel Scoring System (BALAD Score) Based on Serum Markers. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **4**, 1528-1536. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.09.021>
- [46] Olbrich, A., Niemeyer, J., Seiffert, H., Ebel, S., Gros, O., Lordick, F., *et al.* (2024) The GALAD Score and the BALAD-2 Score Correlate with Transarterial and Systemic Treatment Response and Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **150**, Article No. 81.

- <https://doi.org/10.1007/s00432-023-05526-z>
- [47] Fox, R., Berhane, S., Teng, M., Cox, T., Tada, T., Toyoda, H., *et al.* (2014) Biomarker-Based Prognosis in Hepatocellular Carcinoma: Validation and Extension of the BALAD Model. *British Journal of Cancer*, **110**, 2090-2098. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.130>
- [48] Chan, S.L., Mo, F., Johnson, P., Li, L., Tang, N., Loong, H., *et al.* (2015) Applicability of BALAD Score in Prognostication of Hepatitis B-Related Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **30**, 1529-1535. <https://doi.org/10.1111/jgh.13005>
- [49] He, H., Ji, B., Jia, Z., Zhang, Y., Wang, X., Tao, X., *et al.* (2021) A Practical Model Is Equivalent to the BALAD or BALAD-2 Score in Predicting Long-Term Survival after Hepatectomy in Chinese Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Cancer*, **12**, 1474-1482. <https://doi.org/10.7150/jca.51593>
- [50] Wongjarupong, N., Negron-Ocasio, G.M., Mara, K.C., Prasai, K., Abdallah, M.A., Ahn, K.S., *et al.* (2021) BALAD and BALAD-2 Predict Survival of Hepatocellular Carcinoma Patients: A North American Cohort Study. *HPB*, **23**, 762-769. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.09.014>
- [51] Sterling, R.K., Lissen, E., Clumeck, N., Sola, R., Correa, M.C., Montaner, J., *et al.* (2006) Development of a Simple Noninvasive Index to Predict Significant Fibrosis in Patients with HIV/HCV Coinfection. *Hepatology*, **43**, 1317-1325. <https://doi.org/10.1002/hep.21178>
- [52] Johnson, P.J., Kalyuzhnyy, A., Boswell, E. and Toyoda, H. (2024) Progression of Chronic Liver Disease to Hepatocellular Carcinoma: Implications for Surveillance and Management. *BJC Reports*, **2**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1038/s44276-024-00050-0>
- [53] Lu, S., Sun, H., Zhou, Y., Luo, X., Liu, S., Zhou, W., *et al.* (2024) Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with TACE: A New Score Combining Alpha-Fetoprotein and Des- γ -Carboxy Prothrombin. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, **11**, 1979-1992. <https://doi.org/10.2147/jhc.s481393>