

• 论 著 •

## 血清 HOXC9 在肝细胞癌患者中的表达及其对预后的评估价值\*

章 勇<sup>1,2</sup>, 薄维波<sup>2</sup>, 关坤萍<sup>1,3△</sup>1. 山西医科大学第二临床医学院, 山西太原 030000; 2. 南京医科大学康达学院附属连云港东方医院  
检验科, 江苏连云港 222042; 3. 山西医科大学第二医院检验科, 山西太原 030000

**摘要:**目的 探讨血清同源盒基因 C9(HOXC9)在肝细胞癌(HCC)患者中的表达及其对预后的评估价值。方法 选取 2020 年 3 月至 2021 年 2 月于南京医科大学康达学院附属连云港东方医院就诊的 79 例 HCC 患者(HCC 组)和 72 例良性肝病患者(良性肝病组)作为研究对象。另选取同期在该院 75 例体检健康者作为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验法对血清 HOXC9 水平进行检测,采用化学发光法对血清甲胎蛋白(AFP)水平进行检测。分析血清 HOXC9 水平与 HCC 患者临床病理特征的关系,并采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析血清 HOXC9 水平与 HCC 预后的关系,绘制受试者工作特征曲线分析其诊断效能。结果 HCC 组 HOXC9 和 AFP 水平明显高于良性肝病组和健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。HOXC9 阳性组与肿瘤分化程度、TNM 分期、血管浸润和淋巴结转移有关( $\chi^2 = 4.521, 3.526, 2.758, 3.787$ , 均  $P < 0.05$ )。HOXC9 阳性组患者 3 年生存率为 64.71%(44/68),阴性组患者 3 年生存率为 81.82%(9/11)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,HOXC9 阳性组患者 3 年生存率低于 HOXC9 阴性组,HOXC9 阳性组患者预后更差,差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.367, P < 0.05$ )。Cox 多因素分析结果显示:病灶个数多发、有血管浸润、TNM 分期 III ~ IV 期和 HOXC9  $\geq 100$  mAU/mL 是影响 HCC 患者预后不良的独立危险因素。HOXC9 和 AFP 联合检测的曲线下面积为 0.946 (95%CI: 0.876 ~ 0.979),显著高于单项检测,差异均有统计学意义( $Z = 0.871, 0.511, P < 0.05$ )。结论 血清 HOXC9 水平检测有助于评估 HCC 患者预后,可作为 HCC 患者预后判断的生物标志物。

关键词:肝细胞癌; 同源盒基因 C9; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.15.009

中图法分类号:R735.7

文章编号:1673-4130(2024)15-1839-05

文献标志码:A

## Expression of serum HOXC9 in patients with hepatocellular carcinoma and its prognostic value\*

ZHANG Yong<sup>1,2</sup>, BO Weibo<sup>2</sup>, GUAN Kunping<sup>1,3△</sup>

1. The Second College of Clinical Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Lianyungang Oriental Hospital of Kangda College of Nanjing Medical University, Lianyungang, Jiangsu 222042, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression of serum homeobox C9 (HOXC9) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and its prognostic value. **Methods** A total of 79 patients with HCC (HCC group) and 72 patients with benign liver disease (benign liver disease group) were selected as the study objects from the Affiliated Lianyungang Oriental Hospital of Kangda College of Nanjing Medical University from March 2020 to February 2021. Another 75 healthy subjects in the same period were selected in a hospital as healthy control group. The serum HOXC9 level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay and the serum alpha-fetoprotein (AFP) level was detected by chemiluminescence assay. The relationship between serum HOXC9 level and clinicopathological features of HCC patients was analyzed, and Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between serum HOXC9 level and HCC prognosis, and the receiver operating characteristic curve was drawn to analyze the diagnostic efficacy. **Results** The levels of HOXC9 and AFP in HCC group were significantly higher than those in benign liver disease group and healthy control

\* 基金项目:连云港市卫健委指导性课题(ZD202206);南京医科大学康达学院科研发展基金项目(KD2022KYJJZD137)。

作者简介:章勇,男,副主任技师,主要从事分子生物学、肿瘤免疫学方面工作研究。△ 通信作者, E-mail: guankunping5135@126.com。

group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). HOXC9 positive group was correlated with tumor differentiation, TNM stage, vascular invasion and lymph node metastasis ( $\chi^2 = 4.521, 3.526, 2.758, 3.787$ , all  $P < 0.05$ ). The 3-year survival rate was 64.71% (44/68) in the HOXC9 positive group and 81.82% (9/11) in the HOXC9 negative group. Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the 3-year survival rate of HOXC9 positive group was lower than that of HOXC9 negative group, and the prognosis of HOXC9 positive group was worse, the difference was statistically significant ( $\chi^2 = 5.367, P < 0.05$ ). Cox multivariate analysis showed that multiple lesions, vascular infiltration, TNM stage III – IV stage and  $\text{HOXC9} \geq 100$  mAU/mL were independent risk factors for poor prognosis in HCC patients. The area under the curve of HOXC9 and AFP combined detection was 0.946 (95%CI: 0.876–0.979), which was significantly higher than that of single detection, and the differences were statistically significant ( $Z = 0.871, 0.511, P < 0.05$ ). **Conclusion** The detection of serum HOXC9 level is helpful to evaluate the prognosis of HCC patients, and can be used as a biomarker for the prognosis of HCC patients.

**Key words:** hepatocellular carcinoma; homeobox C9; prognosis

肝细胞癌(HCC)是全球第五大常见恶性肿瘤,2020 年全球新诊断出 905 677 例肝癌,其中约 80% 为 HCC<sup>[1-2]</sup>。国内血液检测和影像学评估的常规使用明显提高了 HCC 的检出率,新生儿乙型肝炎病毒疫苗接种计划和有效的抗病毒药物有助于显著降低 HCC 发病率<sup>[3]</sup>。根据肝细胞癌桥接(BRIDGE)疗法的研究发现,我国只有 36% 病例在早期得到初步诊断并符合治愈性治疗条件,但晚期 HCC 患者的 5 年生存率仅为 16%<sup>[4]</sup>。同源盒基因(HOX)是一类在生物体中高度保守的基因,具有多种生物学功能,如细胞凋亡、受体信号转导、运动及血管新生等<sup>[5]</sup>。HOX 基因产生的核蛋白称为同源蛋白,除了在胚胎发育过程中帮助器官发生之外,还发挥转录因子的作用并在肿瘤发生中发挥作用。同源盒基因 C9 (HOXC9)是 HOX 家族的一员,其在许多肿瘤组织中表达异常,其表达水平与肿瘤的分级关系密切<sup>[6-7]</sup>。本研究探讨 HOXC9 在 HCC 患者血清中的表达及其与临床病理特征和预后的关系,旨在为 HCC 的诊断和预后评估提供新的理论依据。现报道如下。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 3 月至 2021 年 2 月于南京医科大学康达学院附属连云港东方医院(简称本院)就诊的 79 例 HCC 患者(HCC 组)和 72 例良性肝病患者(良性肝病组)作为研究对象。HCC 组男性 53 例、女性 26 例,年龄 31~76 岁,平均(53.31±3.92)岁,按照 TNM 分期分为 I~II 期 52 例,III~IV 期 27 例;良性肝病组男性 44 例、女性 28 例,年龄 39~71 岁,平均(50.22±2.96)岁,按照良性肝病类型分为肝硬化 20 例,肝囊肿 15 例,肝血管瘤 10 例,病毒性肝炎 27 例。另选取同期在本院 75 例体检健康者作为健康对照组。健康对照组男性 48 例、女性 27 例,年龄 29~74 岁,平均(51.66±3.52)岁。HCC 组纳入标准:(1)符合文献[8]诊断标准;(2)临床资料齐全;(3)入组前未接受过放化疗或介入治疗。HCC 组排除标准:(1)伴有其他系统肿瘤或肿瘤远处转移;(2)

妊娠期女性及未成年人;(3)中途退出。3 组性别、年龄比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准,所有研究对象及家属均知情同意并签署知情同意书。

**1.2 方法** 采集研究对象清晨空腹静脉血 3 mL,室温静置 15 min,3 500 r/min 离心 15 min(离心半径 10 cm),分离血清待检。血清甲胎蛋白(AFP)水平检测采用西门子 Atellica IM1600 全自动化学发光免疫分析及其配套试剂盒、标准品及质控品。血清 HOXC9 水平采用酶联免疫吸附试验法检测,其试剂盒为(上海科澄维生物科技有限公司,试剂批号 KCW21039),检测设备为瑞士 TECAN150 型酶标仪。以上所有实验操作均严格按说明书进行。HOXC9 参考区间为 0~100 mAU/mL,AFP 参考区间为 0~10.0 ng/mL,高于其参考区间上限为阳性。

**1.3 随访** 采用门诊复诊或电话询问等方式,对 HCC 患者进行 3 年随访。随访截止日期为 2023 年 9 月 30 日。

**1.4 统计学处理** 采用统计软件 SPSS26.0 进行数据分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示;多组间比较采用 Kruskal-Wallis  $H$  检验,组间多重比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验;计数资料以例数或百分率表示,行  $\chi^2$  检验;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析血清 HOXC9 水平与 HCC 预后的关系;采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型分析影响 HCC 患者预后不良的危险因素;绘制 HOXC9、AFP 的受试者工作特征(ROC)曲线,根据曲线下面积(AUC)分析诊断效能。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 3 组血清 HOXC9、AFP 水平比较** HCC 组 HOXC9 和 AFP 水平明显高于良性肝病组和健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );良性肝病组血清 HOXC9 水平高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

| 表 1      | 3 组血清 HOXC9、AFP 水平比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ] |                         |                        |
|----------|---------------------------------------------|-------------------------|------------------------|
| 组别       | <i>n</i>                                    | HOXC9(mAU/mL)           | AFP(ng/mL)             |
| HCC 组    | 79                                          | 896.12(164.23,4 645.13) | 425.39(15.44,2 789.65) |
| 良性肝病组    | 72                                          | 35.36(20.24,54.23)      | 3.35(2.36,64.25)       |
| 健康对照组    | 75                                          | 9.33(6.26,18.51)        | 1.89(1.09,6.58)        |
| <i>H</i> |                                             | 163.210                 | 106.420                |
| <i>P</i> |                                             | <0.001                  | 0.001                  |

**2.2 HOXC9 表达水平与 HCC 患者临床病理特征参数的关系** 根据 HOXC9 参考区间上限 100 mAU/mL 为临界值,将 79 例 HCC 患者分为阳性组 68 例和阴性组 11 例。HOXC9 阳性组与肿瘤分化程度、TNM 分期、血管浸润和淋巴结转移有关( $\chi^2=4.521$ 、 $3.526$ 、 $2.758$ 、 $3.787$ ,均  $P<0.05$ )。见表 2。

| 表 2           | HOXC9 的表达与临床病理特征的关系[ $n(\%)$ ] |                        |                        |          |          |
|---------------|--------------------------------|------------------------|------------------------|----------|----------|
| 临床病理特征        | <i>n</i>                       | HOXC9                  |                        | $\chi^2$ | <i>P</i> |
|               |                                | 阳性组<br>( <i>n</i> =68) | 阴性组<br>( <i>n</i> =11) |          |          |
| 年龄            |                                |                        |                        | 0.670    | 0.414    |
| ≥60 岁         | 34                             | 30(44.12)              | 4(36.36)               |          |          |
| <60 岁         | 45                             | 38(55.88)              | 7(63.64)               |          |          |
| 性别            |                                |                        |                        | 0.642    | 0.423    |
| 男             | 42                             | 38(55.88)              | 4(36.36)               |          |          |
| 女             | 37                             | 30(44.12)              | 7(63.64)               |          |          |
| 肿瘤最大径         |                                |                        |                        | 0.149    | 0.720    |
| ≥5 cm         | 31                             | 26(38.24)              | 5(45.45)               |          |          |
| < 5 cm        | 48                             | 42(61.76)              | 6(54.55)               |          |          |
| 病灶个数          |                                |                        |                        | 0.734    | 0.338    |
| 单个            | 46                             | 43(63.24)              | 3(27.27)               |          |          |
| 多发            | 33                             | 25(36.76)              | 8(72.73)               |          |          |
| 分化程度          |                                |                        |                        | 4.521    | <0.001   |
| 低分化           | 30                             | 26(38.24)              | 4(36.36)               |          |          |
| 中高分化          | 49                             | 42(61.76)              | 7(63.64)               |          |          |
| 病理分期          |                                |                        |                        | 3.526    | 0.001    |
| I~II 期        | 53                             | 46(67.65)              | 7(63.64)               |          |          |
| III~IV 期      | 26                             | 22(32.35)              | 4(36.36)               |          |          |
| 血管浸润          |                                |                        |                        | 2.758    | 0.025    |
| 有             | 21                             | 19(27.94)              | 3(27.27)               |          |          |
| 无             | 58                             | 49(72.06)              | 8(72.73)               |          |          |
| 淋巴结转移         |                                |                        |                        | 3.787    | 0.002    |
| 是             | 23                             | 20(29.41)              | 3(27.27)               |          |          |
| 否             | 56                             | 48(70.59)              | 8(72.73)               |          |          |
| Child-Pugh 分级 |                                |                        |                        | 0.573    | 0.489    |
| A 级           | 55                             | 47(69.12)              | 8(72.73)               |          |          |
| B~C 级         | 24                             | 21(30.88)              | 3(27.27)               |          |          |

| 续表 2       | HOXC9 的表达与临床病理特征的关系[ $n(\%)$ ] |                        |                        |          |          |
|------------|--------------------------------|------------------------|------------------------|----------|----------|
| 临床病理特征     | <i>n</i>                       | HOXC9                  |                        | $\chi^2$ | <i>P</i> |
|            |                                | 阳性组<br>( <i>n</i> =68) | 阴性组<br>( <i>n</i> =11) |          |          |
| 乙型肝炎病毒表面抗原 |                                |                        |                        | 1.134    | 0.233    |
| 阴性         | 22                             | 16(23.53)              | 6(54.55)               |          |          |
| 阳性         | 57                             | 52(76.47)              | 5(45.45)               |          |          |
| 血清 AFP 水平  |                                |                        |                        | 1.653    | 0.188    |
| ≥400 μg/L  | 29                             | 26(38.24)              | 3(27.27)               |          |          |
| <400 μg/L  | 50                             | 42(61.76)              | 8(72.73)               |          |          |

**2.3 HCC 患者预后生存情况** 79 例 HCC 患者治疗出院后,进行 3 年随访,随访时间为 7~45 个月,平均(16.2±6.3)个月。79 例 HCC 患者死亡 26 例,总生存率为 67.09%(53/79);HOXC9 阳性组患者 3 年生存率为 64.71%(44/68),阴性组患者 3 年生存率为 81.82%(9/11)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,HOXC9 阳性组患者 3 年生存率低于 HOXC9 阴性组,HOXC9 阳性组患者预后更差,差异有统计学意义( $\chi^2=5.367$ , $P<0.05$ )。Cox 单因素分析结果显示:肿瘤最大径≥5 cm(95%CI:1.043~2.650, $P=0.007$ )、病灶个数多发(95%CI:1.737~3.954, $P=0.036$ )、有血管浸润(95%CI:1.581~3.267, $P=0.020$ )、TNM 分期 III~IV 期(95%CI:1.496~4.650, $P=0.046$ )、AFP≥400 μg/L(95%CI:1.835~3.144, $P=0.001$ )和 HOXC9≥100 mAU/mL(95%CI:1.432~3.565, $P<0.001$ )与患者预后不良有关(均  $P<0.05$ );Cox 多因素分析结果显示:病灶个数多发(95%CI:2.155~32.837, $P<0.001$ )、有血管浸润(95%CI:2.720~23.778, $P=0.001$ )、TNM 分期 III~IV 期(95%CI:1.728~7.565, $P=0.019$ )和 HOXC9≥100 mAU/mL(95%CI:1.464~4.956, $P<0.001$ )是影响 HCC 患者预后不良的独立危险因素。见图 1、表 3。

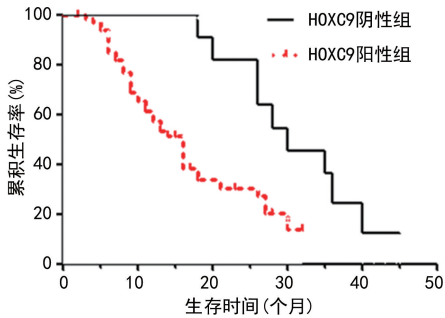


图 1 HOXC9 阳性组与阴性组患者 Kaplan-Meier 生存曲线

**2.4 ROC 曲线分析 HOXC9、AFP 对 HCC 的诊断价值** 以 HCC 组、良性肝病组和健康对照组作为研究对象,其中良性肝病组和健康对照组作为对照,绘制 HOXC9 和 AFP 诊断 HCC 的 ROC 曲线,HOXC9

的 AUC 为 0.872 (95%CI:0.793~0.903),灵敏度和特异度分别为 89.3%和 82.6%,最佳临界值为 201.36 mAU/mL;AFP 的 AUC 为 0.688 (95%CI:0.628~0.821),灵敏度和特异度分别为 69.2%和

73.2%,最佳临界值为 44.38 ng/mL;HOXC9 和 AFP 联合检测的 AUC 为 0.946 (95%CI:0.876~0.979),显著高于单项检测,差异均有统计学意义 ( $Z=0.871$ 、 $0.511$ , $P<0.05$ )。见表 4、图 2。

表 3 影响 HCC 患者 3 年生存率的 Cox 单因素、多因素回归分析

| 临床病理特征                                                          | 单因素分析 |             |          | 多因素分析 |             |          |
|-----------------------------------------------------------------|-------|-------------|----------|-------|-------------|----------|
|                                                                 | HR    | 95%CI       | P        | HR    | 95%CI       | P        |
| 性别(男 vs. 女)                                                     | 0.920 | 0.430~1.970 | 0.830    | —     | —           | —        |
| 年龄( $\geq 60$ 岁 vs. $<60$ 岁)                                    | 1.490 | 0.644~1.820 | 0.623    | —     | —           | —        |
| 肿瘤最大径( $\geq 5$ cm vs. $<5$ cm)                                 | 0.527 | 0.253~1.027 | 0.005    | 0.570 | 0.213~1.586 | 0.270    |
| 病灶个数(多发 vs. 单个)                                                 | 1.236 | 1.111~1.687 | $<0.001$ | 1.168 | 1.053~1.874 | 0.001    |
| 分化程度(中高分化 vs. 低分化)                                              | 1.078 | 0.771~1.488 | 0.683    | —     | —           | —        |
| TNM 分期(Ⅲ~Ⅳ期 vs. Ⅰ~Ⅱ期)                                           | 2.973 | 1.638~5.097 | 0.001    | 2.373 | 1.902~5.952 | $<0.001$ |
| 血管浸润(有 vs. 无)                                                   | 1.058 | 1.043~1.973 | 0.003    | 3.379 | 2.296~5.023 | 0.001    |
| 淋巴结转移(是 vs. 否)                                                  | 1.006 | 0.615~1.645 | 0.979    | —     | —           | —        |
| Child-Pugh 分级(B~C 级 vs. A 级)                                    | 0.928 | 0.637~1.353 | 0.700    | —     | —           | —        |
| AFP 水平( $\geq 400$ $\mu\text{g/L}$ vs. $<400$ $\mu\text{g/L}$ ) | 2.021 | 1.167~3.496 | 0.009    | 1.193 | 0.922~1.545 | 0.017    |
| 乙型肝炎病毒表面抗原(阳性 vs. 阴性)                                           | 1.013 | 0.933~1.233 | 0.892    | —     | —           | —        |
| HOXC9( $\geq 100$ mAU/mL vs. $<100$ mAU/mL)                     | 2.754 | 1.345~5.641 | 0.005    | 2.753 | 1.883~4.026 | 0.001    |

注:—表示无数据。

表 4 血清 HOXC9、AFP 对 HCC 的诊断价值

| 检测项目  | 灵敏度(%) | 特异度(%) | AUC   | 95%CI       | P     | 截断值           |
|-------|--------|--------|-------|-------------|-------|---------------|
| AFP   | 69.2   | 73.2   | 0.688 | 0.628~0.821 | 0.042 | 44.38 ng/mL   |
| HOXC9 | 89.3   | 82.6   | 0.872 | 0.793~0.903 | 0.079 | 201.36 mAU/mL |
| 联合检测  | 94.5   | 87.9   | 0.946 | 0.876~0.979 | 0.032 | —             |

注:—表示无数据。

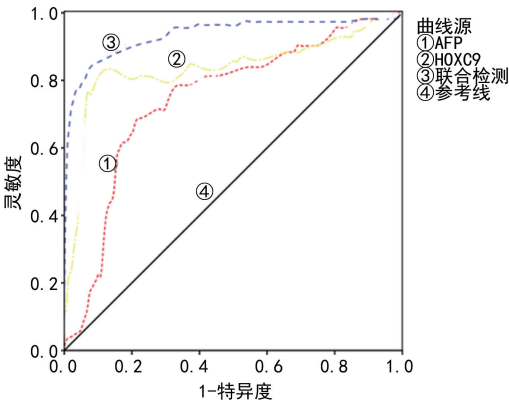


图 2 HOXC9、AFP 单项及联合检测诊断 HCC 的 ROC 曲线

3 讨 论

HOX 基因是高度保守的同源盒样结构域超家族的成员,最早是在鉴定果蝇发育中几个功能基因的特征时发现的,其编码进化上保守的转录因子,在沿前后轴的分化和形态发生过程中提供位置信息<sup>[9]</sup>。HOX 基因在控制癌细胞发生发展进程(如细胞增殖、细胞迁移、细胞形态的确定和细胞凋亡)中发挥重要

作用,它控制作为转录因子的基因,以序列特异性地识别目标基因组<sup>[10]</sup>。HOX 基因失调会导致发育异常和恶性肿瘤,例如非小细胞肺癌中的 HOXC8 失调、卵巢癌中的 HOXA5 失调及乳腺癌中的 HOXB5 失调<sup>[11-13]</sup>。

HOXC9 是作为 HOX 家族成员,其过度表达可能通过失活 RAS 同源家族成员 C/蛋白激酶 B/丝裂原活化蛋白激酶通路来抑制细胞迁移和侵袭并诱导细胞凋亡。HOXC9 的下调通过细胞外信号调节激酶信号通路与癌细胞增殖、细胞周期停滞、集落形成、迁移、侵袭和死亡相关<sup>[14]</sup>。LIU 等<sup>[7]</sup>研究发现非小细胞肺癌组织中 HOXC9 表达水平显著高于癌旁组织,在肺腺癌中,HOXC9 的高表达与总生存期和无病生存期有关,但在肺鳞癌中总生存期和无病生存期无关。该研究还发现,HOXC9 的表达与 M1/M2 巨噬细胞的生物标志物之间存在一定的关联,提示 HOXC9 在调节 TAM 极化中发挥了作用,可能作为免疫细胞浸润的重要调控因子。ZHAO 等<sup>[6]</sup>研究表明,HOXC9 是一种新的致癌基因,其在胃癌组织中高表达,并抑



制胃癌的免疫反应和干扰素- $\gamma$  信号通路,HOXC9 高表达与患者 5 年疾病特异性生存期和 5 年无病生存期呈负相关。HCC 病理生理学普遍与 HOX 基因相关,YI 等<sup>[15]</sup>对 HCC 中的 HOX 基因家族进行了全面分析,揭示了 HOX 基因家族在肿瘤微环境中的潜在功能,并确定了它们在靶向治疗和免疫治疗中的治疗作用。

石峰等<sup>[16]</sup>研究发现,HOXC9 在 HCC 组织及 HCC 细胞系中高表达,干扰 HOXC9 能够抑制 HCC 细胞增殖、迁移和侵袭。但是并未研究 HOXC9 在 HCC 患者血清中的表达。本研究结果显示,HCC 组患者血清 HOXC9 水平显著高于良性肝病组和健康对照组,提示 HOXC9 与 HCC 的发生有关。此外,本研究结果发现,HOXC9 阳性组与肿瘤分化程度、TNM 分期、血管浸润和淋巴结转移有关( $\chi^2=4.521$ 、 $3.526$ 、 $2.758$ 、 $3.787$ ,均  $P<0.05$ ),79 例 HCC 患者死亡 26 例,总生存率为 67.09%(53/79);HOXC9 阳性组患者 3 年生存率为 64.71%(44/68),阴性组患者 3 年生存率为 81.82%(9/11)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,HOXC9 阳性组患者 3 年生存率低于 HOXC9 阴性组,HOXC9 阳性组患者预后更差,差异有统计学意义( $\chi^2=5.367$ , $P<0.05$ ),Cox 多因素分析结果显示,HOXC9 $\geq 100$  mAU/mL 是影响 HCC 患者预后不良的独立危险因素,临床医师应密切关注 HOXC9 高表达的 HCC 患者,积极干预改善患者生存。本研究结果显示,HOXC9 和 AFP 联合检测的 AUC 为 0.946 (95%CI:0.876~0.979),显著高于单项检测,差异均有统计学意义( $Z=0.871$ 、 $0.511$ , $P<0.05$ ),与文献<sup>[17]</sup>研究结果一致。

本研究还存在一定不足:本研究纳入病例数少,且未对患者进行 5 年甚至 10 年的远期随访及分析。后续应扩大检测标本量,延长病例随访时间,继续深入研究血清 HOXC9 在 HCC 患者中的表达及其对预后的评估价值,为研发 HCC 靶向生物制剂提供理论依据。

## 参考文献

- [1] GANESAN P, KULIK L M. Hepatocellular carcinoma: new developments[J]. Clin Liver Dis, 2023, 27(1): 85-102.
- [2] TOH M R, WONG E Y T, WONG S H, et al. Global epidemiology and genetics of hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2023, 164(5): 766-782.
- [3] YANG T, WANG M D, XU X F, et al. Management of hepatocellular carcinoma in China: seeking common grounds while reserving differences[J]. Clin Mol Hepatol, 2023, 29(2): 342-344.

- [4] DI MARTINO M, FERRARO D, PISANIELLO D, et al. Bridging therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: a systematic review and meta-analysis on intention-to-treat outcomes [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2023, 30(4): 429-438.
- [5] LI C, FENG C, CHEN Y, et al. Arsenic trioxide induces the differentiation of retinoic acid-resistant neuroblastoma cells via upregulation of HOXC9[J]. Adv Clin Exp Med, 2022, 31(8): 903-911.
- [6] ZHAO X F, YANG Y S, PARK Y K. HOXC9 overexpression is associated with gastric cancer progression and a prognostic marker for poor survival in gastric cancer patients[J]. Int J Clin Oncol, 2020, 25(12): 2044-2054.
- [7] LIU Y, JING L, ZHANG J. circRNA-mediated upregulation of HOXC9 is correlated with poor outcome and immune microenvironment infiltrates in LUAD[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 635(1): 128-135.
- [8] 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(2022 年版)[J/CD]. 肝癌电子杂志, 2022, 9(1): 1-22.
- [9] SCHLOSSER S, TUMEN D, VOLZ B, et al. HCC biomarkers - state of the old and outlook to future promising biomarkers and their potential in everyday clinical practice[J]. Front Oncol, 2022, 12(1): 1016952.
- [10] GAUNT S J. Seeking sense in the Hox gene cluster[J]. J Dev Biol, 2022, 10(4): 48.
- [11] 邹裕海, 符仕康, 刘雨, 等. 非小细胞肺癌组织 PRRX1、HOXC8 表达及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(16): 2007-2012.
- [12] 李静如, 赵宏敏, 王金凤, 等. HOXA5 和 miR-196a-5p 基因环路在卵巢癌诊断及治疗中的价值[J]. 临床心身疾病杂志, 2023, 29(3): 127-132.
- [13] 张京力, 高建朝, 张志生等. 乳腺癌组织 miR-10a-5p、HOXB3 水平对预后的预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(11): 1388-1393.
- [14] CAO Y M, WEN D, QU N, et al. Prognostic and clinical significance of HOXC9 and HOXD10 in papillary thyroid cancer[J]. Transl Cancer Res, 2021, 10(7): 3317-3325.
- [15] YI C, WEI W, WAN M, et al. Expression patterns of HOX gene family defines tumor microenvironment and immunotherapy in hepatocellular carcinoma [J]. Appl Biochem Biotechnol, 2023, 195(8): 5072-5093.
- [16] 石峰, 杨琳琳, 喻成飞, 等. HOXC9 在肝细胞癌组织中的表达以及对肝癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J]. 临床消化病杂志, 2022, 34(1): 7-11.
- [17] 关辉, 薄维波. 血清 HOXC9 和 AFP 在早期肝癌患者中的水平及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(21): 3140-3143.

(收稿日期:2023-11-12 修回日期:2024-04-25)