

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.15.015

血红蛋白/红细胞分布宽度比值对局部晚期宫颈癌同步
放化疗预后的预测价值*王 露¹, 毛熙光^{2△}

1. 西南医科大学附属医院妇产科, 四川泸州 646099; 2. 西南医科大学临床医学院, 四川泸州 646099

摘要:目的 分析血红蛋白(Hb)/红细胞分布宽度(RDW)比值(HRR)对局部晚期宫颈癌同步放化疗预后的预测价值。方法 选取 2018 年 9 月至 2021 年 9 月该院收治的 216 例同步放化疗局部晚期宫颈癌患者作为研究对象, 随访 24 个月根据患者生存情况分为生存组和死亡组。检测所有局部晚期宫颈癌患者同步放化疗前 Hb、RDW, 并计算 HRR。采用受试者工作特征曲线分析 HRR 对局部晚期宫颈癌患者同步放化疗预后的预测价值。采用多因素 Cox 回归分析局部晚期宫颈癌患者同步放化疗预后的危险因素。结果 216 例局部晚期宫颈癌患者出院后连续随访 24 个月, 182 例患者存活, 总生存率为 84.26%。生存组 Hb、HRR 均高于死亡组, RDW 低于死亡组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Hb、RDW 及 HRR 预测局部晚期宫颈癌患者同步放化疗预后的曲线下面积分别为 0.741(95%CI: 0.691~0.783)、0.825(95%CI: 0.775~0.879)、0.912(95%CI: 0.868~0.962)。不同年龄、产次、人乳头瘤病毒感染情况、国际妇产科联盟分期、肿瘤最大径、卡氏评分的局部晚期宫颈癌患者 24 个月总生存率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。肿瘤中/高分化程度、无盆腔淋巴结肿大、HRR >1.13 的局部晚期宫颈癌患者 24 个月总生存率均高于肿瘤低分化程度、有盆腔淋巴结肿大、HRR ≤ 1.13 的患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示, 肿瘤低分化程度($HR=3.770, 95\%CI: 1.745\sim 8.144$)、盆腔淋巴结肿大($HR=3.093, 95\%CI: 1.466\sim 6.526$)、HRR ≤ 1.13 ($HR=5.013, 95\%CI: 2.079\sim 12.086$)是局部晚期宫颈癌患者同步放化疗预后的危险因素($P < 0.05$)。结论 低水平 HRR 是局部晚期宫颈癌患者同步放化疗预后的危险因素, 其对评估局部晚期宫颈癌患者同步放化疗的预后有一定预测价值。

关键词:局部晚期宫颈癌; 血红蛋白; 红细胞分布宽度; 血红蛋白/红细胞分布宽度比值; 同步放化疗; 预后

中图法分类号: R737.33; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)15-2216-05

Prognostic value of hemoglobin/red blood cell distribution width ratio in patients with locally
advanced cervical cancer receiving concurrent chemoradiotherapy*WANG Lu¹, MAO Xiguang^{2△}1. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University,
Luzhou, Sichuan 646099, China; 2. Clinical College of Southwest Medical University,
Luzhou, Sichuan 646099, China

Abstract: **Objective** To analyze the prognostic value of hemoglobin (Hb)/red blood cell distribution width (RDW) ratio (HRR) in patients with locally advanced cervical cancer receiving concurrent chemoradiotherapy. **Methods** A total of 216 patients with locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy in this hospital from September 2018 to September 2021 were selected as the research objects. After 24 months of follow-up, they were divided into survival group and death group according to the survival of the patients. Hb and RDW were detected in all patients with locally advanced cervical cancer before concurrent chemoradiotherapy, and HRR was calculated. The receiver operating characteristic curve was used to analyze the predictive value of HRR for the prognosis of patients with locally advanced cervical cancer receiving concurrent chemoradiotherapy. Multivariable Cox regression was used to analyze the risk factors for the prognosis of patients with locally advanced cervical cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy. **Results** A

* 基金项目: 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题(2023MS524)。

作者简介: 王露, 女, 医师, 主要从事妇科肿瘤方面的研究。△ 通信作者, E-mail: mxg6639@163.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240523.1810.006.html\(2024-05-24\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240523.1810.006.html(2024-05-24))

total of 216 patients with locally advanced cervical cancer were followed up for 24 months after discharge, 182 patients survived, and the overall survival rate was 84.26%. The Hb and HRR of the survival group were higher than those of the death group, and the RDW was lower than that of the death group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The area under the curve of Hb, RDW and HRR for predicting the prognosis of patients with locally advanced cervical cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy was 0.741 (95%CI: 0.691–0.783), 0.825 (95%CI: 0.775–0.879) and 0.912 (95%CI: 0.868–0.962) respectively. There was no significant difference in the 24-month overall survival rate among patients with different ages, parity, human papillomavirus infection, International Federation of Gynecology and Obstetrics stage, tumor size, and Karnofsky score ($P > 0.05$). The 24-month overall survival rate of patients with locally advanced cervical cancer with moderate/high tumor differentiation, no pelvic lymph node enlargement and $HRR > 1.13$ was higher than that of patients with low tumor differentiation, pelvic lymph node enlargement and $HRR \leq 1.13$, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that poor tumor differentiation ($HR = 3.770$, 95%CI: 1.745–8.144), pelvic lymphadenopathy ($HR = 3.093$, 95%CI: 1.466–6.526), $HRR \leq 1.13$ ($HR = 5.013$, 95%CI: 2.079–12.086) were risk factors for the prognosis of patients with locally advanced cervical cancer after concurrent chemoradiotherapy ($P < 0.05$). **Conclusion** Low HRR is a risk factor for the prognosis of patients with locally advanced cervical cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy, and it has certain predictive value for the prognosis of patients with locally advanced cervical cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy.

Key words: locally advanced cervical cancer; hemoglobin; red blood cell distribution width; hemoglobin/red blood cell distribution width ratio; concurrent chemoradiotherapy; prognosis

宫颈癌是全球最常见的女性生殖系统恶性肿瘤,年病死率占妇科恶性肿瘤的 90% 以上,是女性癌症死亡的首要原因^[1]。由于缺乏定期妇科检查和宫颈癌筛查普及,多数宫颈癌患者确诊时已是晚期,其中约 60% 的宫颈癌患者为局部晚期宫颈癌(LACC),根据国际妇产科联盟(FIGO)的定义,LACC 是指 I B2~IV A 期的宫颈癌^[2]。现阶段同步放疗(CCRT)是临床上治疗 LACC 的常用方法,但由于 CCRT 抵抗,局部复发仍然很常见。近年来,越来越多的研究表明,肿瘤患者的预后与自身的营养和免疫状况密切相关,而血红蛋白(Hb)水平作为全血细胞检测中的一项重要参数,可反映患者的贫血程度^[3-4]。有关研究显示,低水平 Hb 与多种恶性肿瘤患者的不良预后相关^[5]。而红细胞分布宽度(RDW)不同于 Hb,可反映外周血循环中红细胞大小的变异度^[6]。近期相关研究发现,Hb/RDW 比值(HRR)可作为肿瘤患者预后预测的一项新指标,对弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床诊断和治疗具有重要作用^[7],但目前尚少有研究探讨 HRR 对 LACC 预后的预测价值。结合以上背景,为了更好地发挥常规检测指标的应用价值,减轻医疗费用负担,本研究主要探讨 HRR 对 LACC 患者同步放化疗预后的预测价值,以期为提高宫颈癌的临床诊断和治疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 9 月至 2021 年 9 月本院收治的 216 例同步放化疗 LACC 患者作为研究对

象。年龄 30~75 岁,平均(42.31 ± 5.49)岁;体质量指数 $18 \sim 28 \text{ kg/m}^2$,平均(20.93 ± 4.94) kg/m^2 。纳入标准:(1)均经过病理学或细胞学检查确诊,病理类型为宫颈鳞状细胞癌;(2)FIGO 分期为 III~IV 期;(3)符合《妇产科学(第 7 版)》^[8]中关于宫颈癌的诊断标准;(4)确诊宫颈癌前未进行手术及放化疗治疗。排除标准:(1)合并其他部位恶性肿瘤及血液系统疾病;(2)严重器官功能障碍;(3)对治疗不耐受,有过敏反应;(4)精神不正常、不能配合。所有患者及监护人均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核通过(210831)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料 收集 216 例 LACC 患者的临床资料,包括年龄、体质量指数、产次、人乳头瘤病毒(HPV)感染人数、吸烟饮酒史、FIGO 分期、卡氏(KPS)评分、肿瘤最大径、分化程度、盆腔淋巴结肿大人数等。

1.2.2 血清 Hb、RDW 检测 清晨空腹状态下采集所有研究对象治疗前外周静脉血 5 mL,采用全自动生化分析仪(深圳市盛信康科技有限公司)检测血清 Hb 水平,采用全血细胞分析仪(武汉宏康世纪科技发展有限公司)检测 RDW,并计算 HRR。

1.2.3 同步放化疗^[9] CCRT:216 例 LACC 患者均接受体外放疗(EBRT)和 ^{192}Ir 高剂量率腔内后装放射治疗(HDR-ICR)相结合的同步放化疗治疗。(1)EBRT:采用三维适形放射治疗技术(1.8 Gy/d ,每周 5 次,总剂量 45 Gy)将 EBRT 送入整个骨盆,为主动

脉旁淋巴结受累的患者扩大放疗范围,包括盆腔和主动脉旁淋巴结区域。(2)HDR-ICR:在 EBRT 剂量为 39.6 Gy 后启动 HDR-ICR。使用 192-Ir 高剂量率改装辐照装置。A 点剂量为每次 5 Gy,每周 2 次(共 6 次,总剂量 30 Gy)。A 点定义(子宫中央管外侧 2 cm,子宫中轴外侧穹窿黏膜上方 2 cm)。接受 HDR-ICR 治疗的患者当天不予以 EBRT 治疗。CCRT 治疗均在 8 周内完成。化疗:放疗期间予以患者奈达铂(40~60 mg/m²)和紫杉醇(80 mg/m²)化疗治疗,每 2 周一次,共 3~4 个放疗周期。

1.2.4 随访与预后分组标准 所有患者出院后采用门诊及电话相结合的方式随访 24 个月,记录患者生存情况。最后随访日为 2023 年 9 月 30 日。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Cox 回归分析 LACC 患者同步放化疗预后的危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 HRR 对 LACC 患者同步放化疗预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 Hb、RDW 及 HRR 比较 随访 24 个月,将 34 例死亡患者纳入死亡组,182 例生存患者纳入生存组,总生存率为 84.26%。生存组 Hb、HRR 均高于死亡组,RDW 低于死亡组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 Hb、RDW 及 HRR 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Hb(g/L)	RDW(%)	HRR
生存组	182	12.45±1.31	12.07±2.13	1.49±0.32
死亡组	34	10.33±0.59	16.22±2.53	0.67±0.18
<i>t</i>		6.530	7.155	10.241
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 Hb、RDW 及 HRR 对 LACC 患者同步放化疗预后的预测价值 以死亡组作为阳性样本,以生存组作为阴性样本进行 ROC 曲线,结果显示,Hb、RDW 及 HRR 预测 LACC 患者同步放化疗预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.741、0.825、0.912。见表 2。

表 2 Hb、RDW 及 HRR 对 LACC 患者同步放化疗预后的预测价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)
Hb	11.08 g/L	0.741(0.691~0.783)	90.16	55.73
RDW	14.75%	0.825(0.775~0.879)	90.16	65.94
HRR	1.13	0.912(0.868~0.962)	88.23	86.57

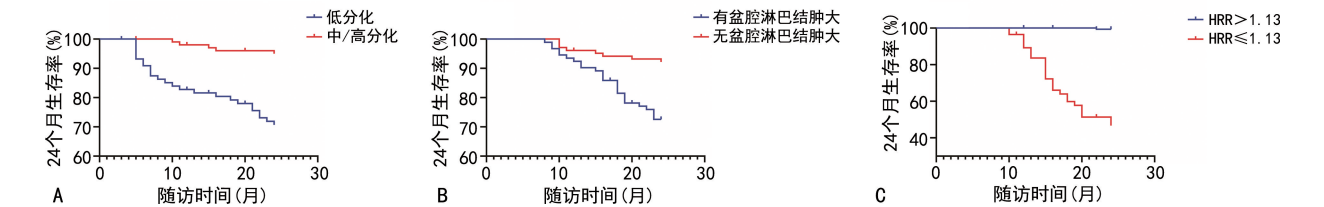
2.3 不同临床特征 LACC 患者同步放化疗后 24 个月生存率比较 不同年龄、产次、HPV 感染情况、FIGO 分期、肿瘤最大径、KPS 评分的 LACC 患者 24 个月总生存率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。肿瘤中/高分化程度、无盆腔淋巴结肿大、HRR>1.13 的 LACC 患者 24 个月总生存率均高于肿瘤低分化程度、有盆腔淋巴结肿大、HRR≤1.13 的患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。不同临床特征 LACC 患者随访 24 个月的生存曲线见图 1。

表 3 不同临床特征 LACC 患者同步放化疗后 24 个月生存率比较[*n*(%)]

临床特征	<i>n</i>	24 个月总生存	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)			1.053	0.305
<60	119	103(86.55)		
≥60	97	79(81.44)		
产次(次)			0.773	0.379
≥2	125	103(82.40)		
<2	91	79(86.81)		
HPV 感染			0.003	0.955
是	128	108(84.38)		
否	88	74(84.09)		
FIGO 分期			2.179	0.140
Ⅲ期	114	100(87.72)		
Ⅳ期	102	82(80.39)		
肿瘤最大径(cm)			0.474	0.491
≥8	109	90(82.57)		
<8	107	92(85.98)		
KPS 评分(分)			2.235	0.135
≥65	61	55(90.16)		
<65	155	127(81.94)		
分化程度			28.873	<0.001
低分化	112	80(71.43)		
中/高分化	104	102(98.08)		
盆腔淋巴结肿大			23.254	<0.001
有	122	90(73.77)		
无	94	92(97.87)		
HRR			96.543	<0.001
>1.13	156	155(99.36)		
≤1.13	60	27(45.00)		

2.4 LACC 患者同步放化疗预后的多因素 Cox 回归分析 将 LACC 患者同步放化疗的预后结局(生存=1,死亡=0)作为因变量,分化程度(中/高分化=0,低分化=1)、盆腔淋巴结肿大(无=0,有=1)、HRR(>1.13=0,≤1.13=1)作为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示,肿瘤低分化程度、盆腔淋巴结肿

大、HRR≤1.13 是 LACC 患者同步放化疗预后的危险因素($P<0.05$)。见表 4。



注:A 为肿瘤中/高分化程度与低分化程度 LACC 患者的生存曲线;B 为有盆腔淋巴结肿大与无盆腔淋巴结肿大 LACC 患者的生存曲线;C 为 HRR>1.13 与 HRR≤1.13 LACC 患者的生存曲线。

图 1 不同临床特征 LACC 患者随访 24 个月的生存曲线

表 4 LACC 患者同步放化疗预后的多因素 Cox 回归分析

因素	β	标准误	Wald χ^2	P	HR(95%CI)
肿瘤分化程度	1.327	0.393	11.401	0.001	3.770(1.745~8.144)
盆腔淋巴结肿大	1.129	0.381	8.781	0.003	3.093(1.466~6.526)
HRR	1.612	0.449	12.890	<0.001	5.013(2.079~12.086)

3 讨 论

宫颈癌是发生在子宫颈部的恶性肿瘤,严重威胁女性的生活质量与健康^[10]。50%以上的 LACC 患者就诊时已处于局部晚期,临床通常采取同步放化疗的治疗方式,但由于控制效果不佳及放疗敏感性、耐药性等因素,会影响患者的治疗效果及预后。因此,寻找预测 LACC 患者同步放化疗预后的生物学标志物具有重要临床意义。

Hb 是一种存在于红细胞中的蛋白质,它使血液呈现红色,负责输送氧至各脏器及组织,并将二氧化碳输送至肺内以进行气体交换^[11]。作为血常规检测中的重要指标之一,Hb 可在一定程度上反映人体的免疫和营养状态^[12]。有研究表明,Hb 水平下降通常预示着患者自身抵御肿瘤和感染等外来侵袭的能力下降^[13]。RDW 为反映红细胞体积大小异质性的参数,RDW 的变化程度与炎症反应存在明显相关性,也可作为炎症反应的参考指标^[14]。相关研究表明,治疗前高 RDW 与老年 LACC 患者不良预后密切相关^[15],临床上联合应用 HRR 在某种程度上对评估各种疾病的预后更有价值。董雪燕等^[7]研究显示,低 HRR 的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后不良。本研究结果也显示低 HRR 与 LACC 患者同步放化疗预后有关。本研究结果显示,生存组 Hb、HRR 均高于死亡组,RDW 低于死亡组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。探讨其原因,相关报道显示,约 50%的癌症患者在治疗期间会出现贫血,由于贫血引起的红细胞浓度降低会导致患者血液中氧合减少,促进癌组织分泌血管生成因子,促进新生血管生成以维持正常的血氧供给,进而刺激癌细胞增殖,提高肿瘤的远处转移风险,影响 LACC 患者术后的预后^[16-17]。并且肿瘤细胞会消耗癌症患者体内的营养物质,会使 Hb 合成不足或过

度消耗,导致 LACC 患者 Hb 水平下降^[18]。RDW 是红细胞体积变化的一项特异性指标,临床上用于贫血的分型^[19],该参数的变化与肿瘤相关炎症反应的进展密切相关,高水平的炎症细胞因子可抑制骨髓中红细胞成熟,导致大量未成熟红细胞进入血液,从而上调 LACC 患者 RDW^[20]。本研究发现,HRR 预测 LACC 患者同步放化疗预后的 AUC 为 0.912,并且 HRR≤1.13 是 LACC 患者同步放化疗预后的危险因素,提示 HRR 可作为评估 LACC 患者同步放化疗预后的预测指标。对于分化程度低、盆腔淋巴结肿大的 LACC 患者应进行重点监测,以降低 LACC 患者同步放化疗后预后不良的人群数量。

综上所述,HRR 与 LACC 患者同步放化疗后的预后密切相关,其可能作为一项简单且相对可靠的指标用以评估 LACC 患者的预后。然而,这项研究也存在不足之处。由于时间和临床条件的限制,病例数量较少且来自单中心,具有一定的局限性。后续还需要进一步加大样本量、进行多中心前瞻性研究来加以验证,以提供更全面的研究结果。

参考文献

[1] GULERSEN M,LENCHNER E,NICOLAIDES K H,et al. Cervical cerclage for short cervix at 24 to 26 weeks of gestation;systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data [J]. Am J Obstet Gynecol MFM,2023,5(6):100930.

[2] FRUMOVITZ M,OBERMAIR A,COLEMAN R L,et al. Quality of life in patients with cervical cancer after open versus minimally invasive radical hysterectomy (LACC):a secondary outcome of a multicentre,randomised,open-label,phase 3,non-inferiority trial[J]. Lancet Oncol,2020,21(6):851-860.

[3] BARRATT J, ANDRIC B, TATARADZE A, et al. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(9): 1616-1628.

[4] BENEDIKTSSON S B, KARASON S, SIGURDSSON M I. Haemoglobin levels and outcomes of subgroups of patients with pre-operative anaemia based on red cell size: a retrospective cohort study [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2023, 67(4): 422-431.

[5] 魏曾曾, 王同, 杜峰. 血红蛋白联合营养风险筛查对恶性肿瘤患者癌因性疲乏的预测效果分析 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(9): 987-990.

[6] 程晓成, 卫翀羿, 柴效科, 等. 术前外周血红细胞分布宽度联合中性粒细胞/淋巴细胞比值在乳腺癌诊断中的临床价值 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2023, 26(9): 703-708.

[7] 董雪燕, 唐国峰, 陈伟, 等. 外周血红蛋白/红细胞分布宽度比值对弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后的影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(3): 765-770.

[8] 乐杰. 妇产科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 267.

[9] 彭清河, 陈锴, 李珺芸, 等. 局部晚期宫颈癌同步放化疗疗效和预后分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(20): 1500-1507.

[10] 韩冰峰, 郑荣寿, 孙可欣, 等. 人类发展指数对女性恶性肿瘤发病和死亡的影响研究 [J]. *中国肿瘤*, 2023, 32(6): 436-444.

[11] 朱士杰, 陈红舟, 周晓. 白蛋白、总蛋白、血红蛋白在宫颈癌患者中检测的临床意义及对预后的影响 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31(3): 335-337.

[12] CHIANG C P, CHANG J F, WANG Y P, et al. Recurrent aphthous stomatitis-Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management [J]. *J Formos Med Assoc*, 2019, 118(9): 1279-1289.

[13] THAVARAJAH S, CHOI M J. The use of erythropoiesis-stimulating agents in patients with CKD and cancer: a clinical approach [J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(5): 667-674.

[14] 唐晓俊, 冯佳玲, 夏天. 红细胞分布宽度和 C 反应蛋白水平变化与肺炎支原体感染患儿病情程度的临床意义 [J]. *热带医学杂志*, 2023, 23(4): 542-544.

[15] 张芳芳, 黄磊, 李雪娇. RDW 与 NLR 对老年局部晚期宫颈癌患者预后的预测价值 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(16): 3936-3939.

[16] 陈真, 闫志强, 任青, 等. 局部晚期宫颈癌患者贫血的相关危险因素及其对预后的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(8): 1369-1373.

[17] 高珂琴, 刘朋川. 414 例肿瘤患者贫血发生的相关因素分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(21): 4039-4044.

[18] 王畅, 房咏, 周洁, 等. 放疗前血红蛋白与红细胞分布宽度比值对Ⅲ、Ⅳ期非小细胞肺癌患者预后价值研究 [J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(3): 242-245.

[19] YANG Y S, WANG Q S, GAO L, et al. Promising applications of red cell distribution width in diagnosis and prognosis of diseases with or without disordered Iron metabolism [J]. *Cell Biol Int*, 2023, 47(7): 1161-1169.

[20] 石梦瑶, 张娜娜, 王麟, 等. 外周血细胞因子和炎性细胞在肺癌患者中的表达变化及临床意义 [J]. *临床检验杂志*, 2022, 40(11): 863-869.

(收稿日期: 2023-10-15 修回日期: 2024-04-09)

(上接第 2215 页)

[16] QIAN X J, WEN Z M, HUANG X M, et al. Better performance of PIVKA-Ⅱ for detecting hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease with normal total bilirubin [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(8): 1359-1373.

[17] OHMORI H, KATO A, SHIRAI Y, et al. The effect of vitamin K2 supplementation on PIVKA-Ⅱ levels in patients with severe motor and intellectual disabilities undergoing long-term tube feeding [J]. *Nutrients*, 2023, 15(21): 4525.

[18] WANG L L, YANG X L, WANG J H, et al. Predictive value of PIVKA-Ⅱ and AFP for the non-objective response of HBV-associated hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization: a prospective study [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 35(12): 1410-1415.

[19] KANEKO S, KUROSAKI M, TSUCHIYA K, et al. Clinical evaluation of elecsys PIVKA-Ⅱ for patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2022, 17(3): e0265235.

[20] OTA M, KOMEDA K, IIDA H, et al. The prognostic value of preoperative serum markers and risk classification in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(5): 2807-2815.

[21] WANG S Y, SU T H, CHEN B B, et al. Prothrombin induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ (PIVKA-Ⅱ) predicts complete responses of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. *J Formos Med Assoc*, 2022, 121(8): 1579-1587.

[22] TONG J S, LU C D, LU C J, et al. Longitudinal surveillance of three biomarkers to predict recurrence of hepatocellular carcinoma after radical resection [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 35(10): 1178-1185.

(收稿日期: 2023-11-09 修回日期: 2024-05-10)