

• 论 著 •

肝细胞癌 TACE 介入治疗后原位癌复发、转移风险模型的构建与验证^{*}

邓 琴,冯佳丽,李国珍,贺 琼

武汉市红十字会医院消化肝病科,湖北武汉 430021

摘 要:**目的** 构建并验证个体化预测肝细胞癌(HCC)肝动脉栓塞化疗栓塞术(TACE)介入治疗后原位癌复发、转移风险模型。**方法** 选择 2015 年 1 月至 2018 年 2 月于该院收治的 HCC 患者 192 例,根据患者 TACE 介入治疗后原位癌复发、转移情况分为预后良好组及预后不良组,比较两组年龄、性别等一般资料及肿瘤最大径、血管侵犯等肿瘤相关资料,多因素 Logistic 回归分析 HCC 进行 TACE 介入治疗后原位癌复发、转移的因素。**结果** 相较于预后良好组,预后不良组患者年龄 ≥ 50 岁、甲胎蛋白(AFP) ≥ 400 $\mu\text{g/L}$ 、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(GPC3)、醇脱氢酶(ADH)水平明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。相较于预后良好组,预后不良组患者血管侵犯、肿瘤多发、肿瘤最大径 ≥ 5 cm、无肿瘤包膜比例明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析发现,年龄、AFP、GPC3、ADH、血管侵犯、肿瘤最大径为 HCC 进行 TACE 介入治疗后原位癌复发、转移的危险因素,肿瘤包膜为 HCC 进行 TACE 介入治疗后原位癌复发、转移的保护因素($P < 0.05$)。根据多因素 Logistic 回归分析绘制列线图,经 Bootstrap 自抽样内部验证后,一致性指数为 0.752,分辨率良好;经受试者工作特征(ROC)曲线分析该模型预测术后 1 年无复发生存的曲线下面积(AUC)为 0.851(95%CI:0.778~0.896)。随访 60 个月,生存率为 39.06%(75/192),中位生存时间 23 个月,Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,年龄 ≤ 50 岁、AFP < 400 $\mu\text{g/L}$ 、GPC3 < 215 ng/L、ADH < 2.8 $\mu\text{mol}/(\text{s} \cdot \text{L})$ 、无血管侵犯、肿瘤最大径 < 5 cm、有肿瘤包膜的 HCC 患者生存率较高。**结论** 年龄、AFP、GPC3、ADH、血管侵犯、肿瘤数目、肿瘤最大径等与 TACE 介入治疗后原位癌复发、转移情况存在密切联系,以此为指标构建风险模型在预测原位癌复发、转移情况具有一定价值,可在临床中广泛应用。

关键词:肝细胞癌; 肝动脉栓塞化疗栓塞术介入治疗; 复发; 转移; 风险模型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.22.018 **中图法分类号:**R735.7

文章编号:1673-4130(2023)22-2783-06 **文献标志码:**A

Construction and validation of a risk model for recurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma in situ after TACE interventional therapy^{*}

DENG Qin, FENG Jiali, LI Guozhen, HE Qiong

Department of Digestive and Hepatology, Wuhan Red Cross Hospital, Wuhan, Hubei 430021, China

Abstract:**Objective** To construct and validate a personalized risk model for predicting recurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma (HCC) in situ after transcatheter arterial chemoembolization (TACE).
Methods A total of 192 patients with HCC admitted to Wuhan Red Cross Hospital from January 2015 to February 2018 were selected and divided into two groups according to the recurrence and metastasis of HCC in situ after TACE intervention treatment. General data such as age, gender, and tumor related data such as tumor maximum diameter and vascular invasion were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis was conducted to analyze the factors affecting recurrence and metastasis of HCC in situ after TACE intervention treatment.
Results Compared with the group with good prognosis, the patients with poor prognosis were ≥ 50 years old and alpha fetoprotein (AFP) ≥ 400 $\mu\text{g/L}$. The levels of glypican 3 (GPC3), and alcohol dehydrogenase (ADH) were significantly increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the group with good prognosis, the proportion of patients with poor prognosis who had vascular invasion, multiple tumors, tumor maximum diameter ≥ 5 cm, and no tumor envelope was significantly higher, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis found that age, AFP, GPC3, ADH, vascular invasion, and tumor maximum diameter were

^{*} 基金项目:武汉市医学科研项目(WX21Z60)。

作者简介:邓琴,女,主治医师,主要从事胃肠道肿瘤及胆胰疾病方面的研究。

risk factors for recurrence and metastasis of HCC in situ after TACE intervention, while tumor envelope was a protective factor for recurrence and metastasis of HCC in situ after TACE intervention ($P < 0.05$). A nomogram was drawn based on multivariate logistic regression analysis. After internal validation by Bootstrap self sampling, the consistency index was 0.752, with good resolution; After ROC curve analysis, the model predicted a recurrence free survival area under the curve (AUC) of 0.851 (95%CI: 0.778–0.896) at 1 year after surgery. Following up for 60 months, the survival rate was 39.06% (75/192), and the median survival time was 23 months. Kaplan Meier survival curve analysis showed that HCC patients with age ≤ 50 years old, AFP $< 400 \mu\text{g/L}$, GPC3 $< 215 \text{ ng/L}$, ADH $< 2.8 \mu\text{mol}/(\text{s} \cdot \text{L})$, non vascular invasion, tumor maximum diameter $< 5 \text{ cm}$, and tumor capsule had a higher survival rate. **Conclusion** Age, AFP, GPC3, ADH, vascular invasion, tumor number, and tumor maximum diameter are closely related to the recurrence and metastasis of carcinoma in situ after TACE interventional therapy. Building risk models based on these indicators has certain value in predicting the recurrence and metastasis of carcinoma in situ, and can be widely used in clinical practice.

Key words: hepatocellular carcinoma; TACE intervention; recurrence; metastasis; risk model

肝细胞癌(HCC)是全球范围内发病率较高的恶性肿瘤之一,发病率高居世界第六位^[1]。我国 HCC 发病率较高,我国每年有 78 万人病发 HCC,死亡率仅次于肺癌高居第二位,严重危及人们的生命健康^[2]。目前临床治疗 HCC 的主要方式为手术切除治疗,但由于 HCC 早期症状不明显,多数患者就诊时已为中晚期,错过最佳治疗时间,同时 HCC 复发率高,既往统计显示,HCC 的 3 年复发率高达 55%左右^[3-4]。肝动脉栓塞化疗栓塞术(TACE)是临床治疗中晚期 HCC 的常见方式^[5],可清除病灶,延缓疾病的进展,有效延长患者生命,但也存在原位癌复发及转移的情况,国外研究表明,介入治疗后肝癌 5 年复发转移率高达 60%^[6-7]。因此早期预测 HCC 进行 TACE 治疗后原位癌复发及转移风险并给予有效干预治疗对改善患者生活质量、延长患者生命具有重要意义。本实验选择 2015 年 1 月至 2018 年 2 月于本院收治的 HCC 患者 192 例为观察对象,旨在构建并验证个体化预测 HCC 进行 TACE 介入治疗后原位癌复发、转移风险模型。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2018 年 2 月于本院收治的 HCC 患者 192 例,纳入标准:(1)所有患者均符合《原发性肝癌诊疗指南》^[8]中关于 HCC 的相关诊断标准,经穿刺活检病理或影像学检查确诊为 HCC;(2)所有患者病程中均按统一方案给予 TACE 治疗;(3)预期生存期 ≥ 6 个月;(4)对于可进行根治性手术者,纳入者为拒绝手术或不耐受手术治疗者;(5)患者及家属知情,依从性良好,可配合检查、治疗及随访,均签署知情同意书。排除标准:(1)患者合并其他恶性肿瘤;(2)患者重要器官存在严重功能障碍;(3)哺乳期妇女或妊娠期妇女;(4)患者凝血功能障碍或为过敏体质;(5)合并血液系统疾病或全身感染性疾

病。根据患者 TACE 介入治疗后 1 年内是否发生原位癌复发、转移情况分为预后不良组、预后良好组,本实验操作步骤均经医院伦理会批准同意。

1.2 观察指标 采集并比较两组患者年龄、吸烟、饮酒、家族史、腹水、性别等情况,采集两组患者治疗前的空腹静脉血,3 000 r/min 离心 10 min,采集上清,于 -70°C 冰箱中冷冻保存,避免反复冻融。采用酶联免疫检测患者磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(GPC3)水平,采用 Skursky 法检测患者醇脱氢酶(ADH)水平,采用化学发光法检测患者甲胎蛋白(AFP)水平,采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qPCR)检测乙型肝炎病毒(HBV)-DNA 水平、全自动生化分析仪检测患者清蛋白(ALB)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,血凝分析仪测定凝血酶原时间(PT)水平、放射免疫法检测患者碱性磷酸酶(ALP)水平。收集并比较两组患者血管侵犯、肿瘤数目、肿瘤最大径、肿瘤包膜、肿瘤破裂、肿瘤部位、TNM 分期、肝硬化程度、肿瘤分化程度情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率表示,组间采用 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析 HCC 进行 TACE 介入治疗后原位癌复发、转移的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 相较于预后良好组,预后不良组患者年龄 ≥ 50 岁、AFP $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 、GPC3、ADH 水平明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组患者性别、HBV-DNA、ALB、AST、PT、ALP、吸烟、饮酒、家族史、腹水比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者肿瘤相关资料比较 相较于预后良好

组,预后不良组患者血管侵犯、肿瘤多发、肿瘤最大径 ≥ 5 cm、无肿瘤包膜比例明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组患者肿瘤破裂、肿瘤部位、TNM 分期、肝硬化程度、肿瘤分化程度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者一般资料比较[n(%)或($\bar{x}\pm s$)]				
指标	预后良好组 (n=85)	预后不良组 (n=107)	t/ χ^2	P
年龄(岁)				
<50	49(57.65)	44(41.12)	5.180	0.023
≥ 50	36(42.35)	63(58.88)		
性别				
男	44(51.76)	57(53.27)	0.043	0.836
女	41(48.24)	50(46.73)		
HBsAg				
阴性	40(47.06)	49(45.79)	0.031	0.861
阳性	45(52.94)	58(54.21)		
AFP($\mu\text{g/L}$)				
<400	57(67.06)	46(42.99)	11.035	0.001
≥ 400	28(32.94)	61(57.01)		
HBV-DNA				
<500	45(52.94)	55(51.40)	0.045	0.832
≥ 500	40(47.6)	52(48.60)		
ALB(g/L)	38.56 $\pm$ 4.58	39.58 $\pm$ 4.12	1.622	0.107
AST(IU/L)	52.26 $\pm$ 4.85	53.64 $\pm$ 5.82	1.755	0.081
GPC3(ng/L)	211.06 $\pm$ 23.51	259.64 $\pm$ 33.45	11.345	<0.001
PT(s)	12.86 $\pm$ 2.36	12.96 $\pm$ 1.96	0.321	0.749
ADH($\mu\text{mol/s/L}$)	2.56 $\pm$ 0.12	3.36 $\pm$ 0.45	15.939	<0.001
ALP(IU/L)	98.53 $\pm$ 12.02	98.76 $\pm$ 12.04	0.132	0.896
吸烟[n(%)]				
是	45(52.94)	62(57.94)	0.481	0.488
否	40(47.06)	45(42.06)		
饮酒[n(%)]				
是	52(61.10)	65(60.75)	0.004	0.952
否	33(38.82)	42(39.25)		
家族史[n(%)]				
有	19(22.35)	31(28.97)	1.078	0.299
无	66(77.65)	76(71.03)		
腹水[n(%)]				
有	20(23.53)	29(27.10)	0.318	0.573
无	65(76.47)	78(72.90)		

2.3 影响 HCC 进行 TACE 介入治疗后原位癌复发、转移因素分析 多因素 Logisitic 回归分析发现,年龄、AFP、GPC3、ADH、血管侵犯、肿瘤最大径为 HCC 进行 TACE 介入治疗后原位癌复发、转移的危

险因素,肿瘤包膜为 HCC 进行 TACE 介入治疗后原位癌复发、转移的保护因素($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者肿瘤相关资料比较[n(%)]				
指标	预后良好组 (n=85)	预后不良组 (n=107)	t	P
血管侵犯				
无	40(47.06)	25(23.36)	11.876	0.001
有	45(52.94)	82(76.64)		
肿瘤数目				
单发	47(55.29)	40(37.38)	6.132	0.013
多发	38(44.71)	67(62.62)		
肿瘤最大径(cm)				
<5	45(52.94)	16(14.95)	31.535	<0.001
≥ 5	40(47.06)	91(85.05)		
肿瘤包膜				
无	23(27.06)	62(57.94)	18.315	<0.001
有	62(72.94)	45(42.06)		
肿瘤破裂				
是	5(5.88)	8(7.48)	0.191	0.662
否	80(91.12)	99(92.52)		
肿瘤部位				
左半肝	30(35.29)	42(39.25)	0.317	0.574
右半肝	55(64.71)	65(60.75)		
TNM 分期				
I 期	19(22.35)	29(27.10)	0.724	0.696
II 期	30(35.29)	38(35.51)		
III 期	36(42.35)	40(37.38)		
肝硬化程度				
轻	29(34.12)	35(32.71)	0.898	0.638
中	37(43.53)	53(49.53)		
重	19(22.35)	19(17.76)		
肿瘤分化程度				
高分化	0(0.00)	6(5.61)	5.149	0.076
中分化	40(47.06)	44(41.12)		
低分化	45(52.94)	57(53.27)		

2.4 列线图分析与验证 根据多因素 Logistic 回归分析中回归系数转化后的各变量评分,绘制预测 HCC 患者术后 1 年无复发生存的概率列线图,通过图 1 底部的总分线可在其下方的预测线上得到 1 年无复发生存大概率,见图 1。该模型经 Bootstrap 自抽样内部验证后,一致性指数为 0.752,分辨度良好,见图 2;经受试者工作特征(ROC)曲线分析该模型预测术后 1 年无复发生存的曲线下面积(AUC)为 0.851(95%CI:0.778~0.896),见图 3;决策曲线分析法(DCA)显示本模型在几乎所有的决策阈值概率中都有正的净收益,见图 4。

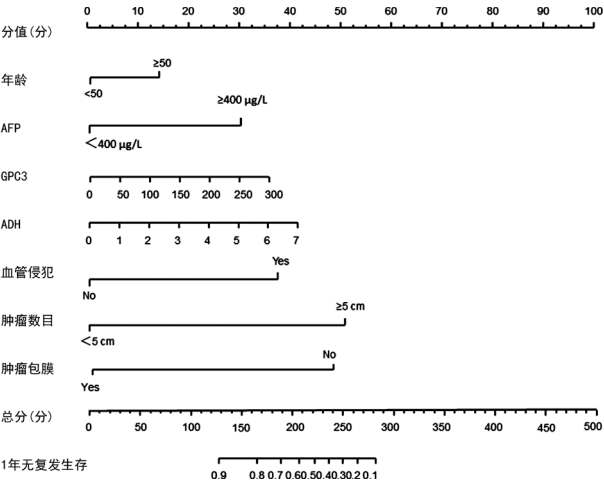


图 1 列线图分析

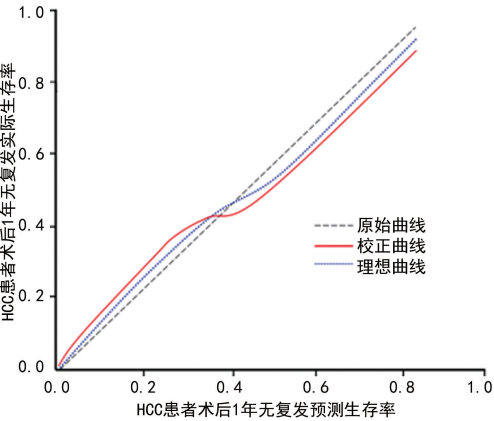


图 2 校准曲线

2.5 各影响因素与肝细胞癌预后的关系 本组 192 例患者,随访 60 个月,生存率为 39.06%(75/192),中位生存时间 23 个月,Kaplan-Meier 生存曲线分析结

果显示,年龄 ≤ 50 岁、AFP $< 400 \mu\text{g/L}$ 、GPC3 $< 215 \text{ ng/L}$ 、ADH $< 2.8 \mu\text{mol}/(\text{s} \cdot \text{L})$ 、无血管侵犯、肿瘤最大径 $< 5 \text{ cm}$ 、有肿瘤包膜的 HCC 患者生存率明显高于年龄 > 50 岁、AFP $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 、GPC3 $\geq 215 \text{ ng/L}$ 、ADH $\geq 2.8 \mu\text{mol}/(\text{s} \cdot \text{L})$ 、有血管侵犯、肿瘤最大径 $\geq 5 \text{ cm}$ 、无肿瘤包膜的 HCC 患者($P < 0.05$)。见图 5。

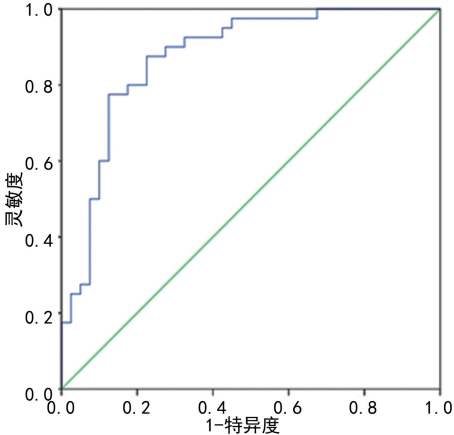


图 3 ROC 曲线图

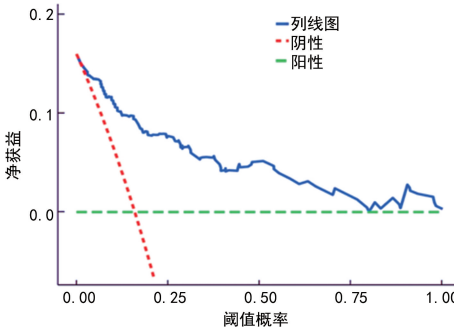
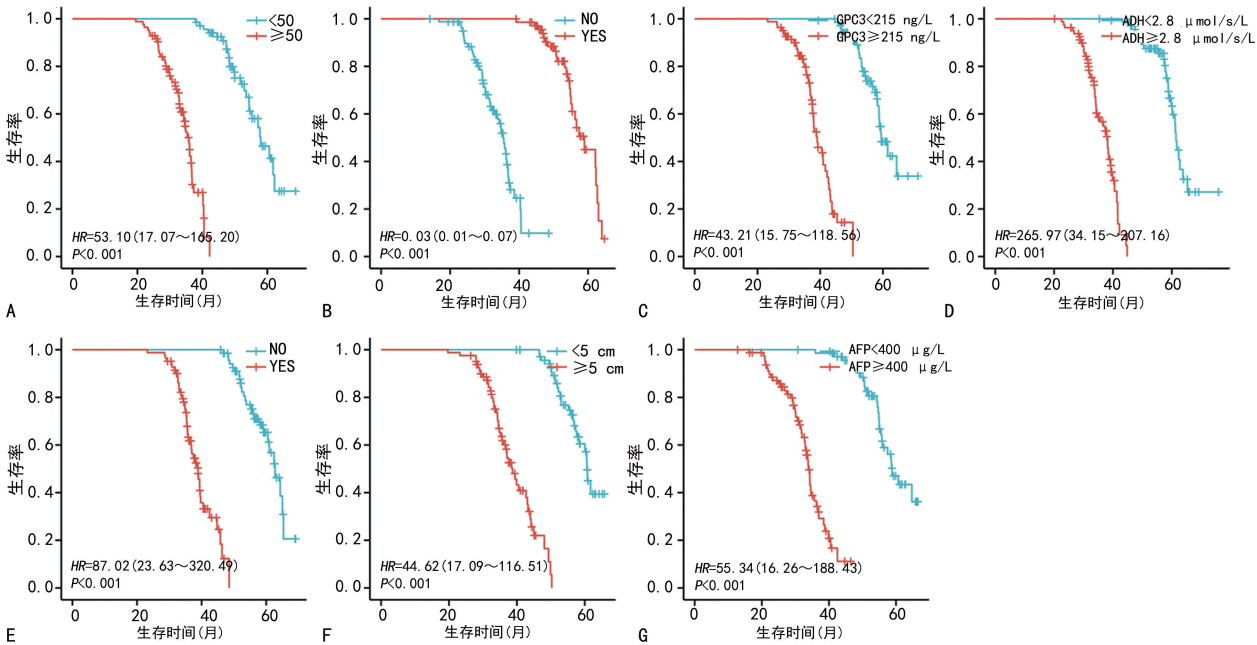


图 4 基于列线图的决策曲线分析



注:A 为不同年龄生存情况;B 为不同 AFP 水平生存情况;C 为不同 GPC 水平生存情况;D 为不同 ADH 水平生存情况;E 为有无血管侵犯生存情况;F 为不同肿瘤最大径肿瘤生存情况;G 为有无肿瘤包膜生存情况。

图 5 Kaplan-Meier 生存曲线分析

表 3 影响 HCC 进行 TACE 介入治疗后原位癌复发、转移因素分析

指标	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
年龄	0.052	0.029	5.613	0.017	1.044	1.002~1.085
AFP	0.240	0.112	5.182	0.022	1.272	1.023~1.569
GPC3	0.782	0.235	10.672	0.001	2.182	1.382~3.452
ADH	0.401	0.203	3.872	0.042	1.482	1.001~2.252
血管侵犯	1.192	0.508	5.569	0.018	3.305	1.221~8.025
肿瘤数目	0.143	0.132	1.380	0.242	1.141	0.908~1.469
肿瘤最大径	1.840	0.620	9.305	0.002	6.252	1.825~8.517
肿瘤包膜	-0.112	0.049	5.625	0.018	0.825	0.825~0.987

3 讨 论

原发性肝癌是全球范围内死亡率高居第二位的恶性肿瘤,可分为 HCC 及胆管细胞癌,其中 HCC 发病率较高,可占原发性肝癌的 90.0% 以上,具有恶性程度高、转移率高、预后情况差等特点,HCC 早期病症不典型,多数患者就诊时已处于中晚期,尽管肝脏手术取得了很大进展,但大多数新诊断的 HCC 不适合手术切除^[9]。以 TACE 为主的治疗方法被认为是中晚期肝癌和术后复发的首选方法,有学者研究发现^[10] TACE 治疗原发性肝癌后 1、3 年生存率分别为 72.3%、31.5%。有研究发现^[11],对于无法进行切除的肝癌患者进行 TACE 手术可以延长患者的生存时间,提高患者的生活质量。TACE 虽然已广泛应用于临床,但需反复多次,复发率高,费用高,因此探究 TACE 术后复发转移的影响因素,对降低复发率改善患者预后具有重要意义。

既往有研究认为,HCC 治疗后复发率较高,其原因是多种因素共同决定的结果^[12-13]。YIN 等^[14] 研究认为,HCC 病灶微血管侵犯、肿瘤多病灶、肿瘤最大径及肿瘤包膜等均可影响 HCC 远期预后情况,当 HCC 肿瘤最大径增大时,肿瘤细胞的生长也会加快,从而出现肿瘤破裂及形成微血管侵犯,在肝脏内形成多发灶,出现肝内转移。当手术切除肿瘤时,若出现手术操作不当情况则导致癌栓脱落入血,从而导致转移情况,因此肿瘤有无包膜也影响患者的复发及转移情况。陈天忠等^[15] 研究发现,肿瘤包膜为 HCC 早期复发的独立预测因子,分析原因为 HCC 发生包膜侵犯时导致肿瘤侵袭性、扩散性提高,成为复发灶。孙冠群等^[16] 发现,肿瘤包膜不完整为影响 HCC 患者预后的独立危险因素,可联合其他临床特征辅助作为 HCC 预后判定的指标。年龄也可能影响 HCC 预后情况,老年患者相较于青壮年患者,身体耐受程度低,多器官及免疫功能出现衰退情况,发生转移及复发的概率更高。王雅哲等研究发现^[17],年龄是 HCC 术后

总生存率、肿瘤特异性生存率的预测因子。费海林等^[18] 学者以肝切除术患者为研究对象,经过 Logistic 回归分析结果显示,年龄>65 岁为影响患者预后的独立危险因素。AFP 是 HCC、胃癌、结肠癌等多种消化系统恶性肿瘤的诊断及评估预后的生物学标志物,与 HCC 肿瘤最大径、肿瘤转移等情况密切相关。ADH 是一种主要存在于肝细胞浆中的肝脏特异性标志物,可介导乙醇的分解代谢过程,乙醇经氧化可产生乙醛,具有一定的肝脏毒性,可诱导肝癌的发生^[19-20]。GPC3 可介导细胞外基质、蛋白酶及细胞因子等信号传递过程,参与细胞增殖及分化过程^[21]。本实验中,相较于预后良好组,预后不良组患者年龄 ≥ 50 岁、AFP $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 、GPC3、ADH、血管侵犯、肿瘤多发、肿瘤最大径 $\geq 5 \text{ cm}$ 、无肿瘤包膜比例明显升高。说明年龄、AFP、GPC3、ADH、血管侵犯、肿瘤数目、肿瘤最大径等与 TACE 介入治疗后原位癌复发、转移情况存在密切联系,与朱倩等^[22] 研究结果相近。

HCC 复发率较高,5 年复发率高达 85.0%,不仅给患者带来极大的痛苦,还增加医疗资源的浪费及经济负担^[23-24]。因此,寻找治疗后原位癌复发、转移相关因素并构建风险模型对指导治疗方案、改善患者生活质量方面具有重要意义。向杰等^[25] 研究发现,基于 TCGA 数据库构建了 6 基因的 mRNA-RS 模型,可作为一种潜在的肝癌预后标志物组合。本实验进行多因素 Logisitic 回归分析发现,年龄、AFP、GPC3、ADH、血管侵犯、肿瘤数目、肿瘤最大径为 HCC 进行 TACE 介入治疗后原位癌复发、转移的危险因素,肿瘤包膜为 HCC 进行 TACE 介入治疗后原位癌复发、转移的保护因素。以此为指标构建风险模型并验证发现,风险模型用于预测原位癌复发、转移情况具有一定价值,对指导患者治疗方案、延长患者生命、改善患者生活质量具有一定帮助。

综上所述,年龄、AFP、GPC3、ADH、血管侵犯、肿瘤数目、肿瘤最大径等与 TACE 介入治疗后原位癌复发、转移情况存在密切联系,以此为指标构建风险模型在预测原位癌复发、转移情况具有一定价值,可在临床中广泛应用。但由于本实验研究时间较短、样本数量较少,实验结果可能存在偶然性,未来将扩大样本量及延长研究时间再次进行深入探究。

参考文献

[1] DONG N,SHI X,WANG S,et al. M2 macrophages mediate sorafenib resistance by secreting HGF in a feed-forward manner in hepatocellular carcinoma[J]. British Journal of Cancer,2019,121(1):22-33.

[2] 彭双,谭英征,杨秋红,等. 肝细胞癌免疫相关 lncRNA 预后风险模型的建立与评估[J]. 中国普通外科杂志,2022,

- 31(1):64-71.
- [3] MADALA S, MACDOUGALL K, SURAPANENI B K, et al. Relationship between helicobacter pylori and development of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Med Res, 2021, 13 (12): 4091-4091.
- [4] YOU R, YIN G, XU H, et al. Camrelizumab in combination with TACE for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): a multicenter, single-arm, prospective real-world study[J]. J Clin Med Res, 2021, 39 (15):16114.
- [5] 石凤翔, 李晓雯, 柳青, 等. 肝切除术与肝动脉化疗栓塞术治疗伴大血管侵犯肝细胞癌成本效果分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(9):603-608.
- [6] CHANG Y, JEONG S W, YOUNG J J, et al. Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21):8165.
- [7] LIU B, ZHANG Y, CHEN H, et al. The combination of transcatheter arterial chemoembolisation (TACE) and thermal ablation versus TACE alone for hepatocellular carcinoma[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 1(1): CD013345.
- [8] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2):288-303.
- [9] FEI L, QING L, YUBO L, et al. Distinguishing intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma in patients with and without risks: the evaluation of the LR-M criteria of contrast-enhanced ultrasound liver imaging reporting and data system version 2017[J]. Eur radiol, 2021, 30(1):461-470.
- [10] YANG X, LAN T, ZHONG H, et al. To Systematically evaluate and analyze the efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in the treatment of primary liver cancer[J]. J Healthe Eng, 2022, 2022: 8223336.
- [11] 李虎子, 段振东, 赵成, 等. TACE 联合冷冻消融治疗不可切除肝癌临床疗效的 meta 分析[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30(8):804-813.
- [12] SUN Y P, KIM B, CUI Z, et al. Anti-metastatic effect of gold nanoparticle-conjugated maclura tricuspidata extract on human hepatocellular carcinoma cells[J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15:5317-5331.
- [13] SU T S, LIANG S X, LI L Q, et al. A new staging system for radiotherapy-based treatment of hepatocellular carcinoma: a multicenter cohort study[J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 28(11):341-349.
- [14] YIN C, ARMSTRONG S A, PRINS P, et al. Outcome of early and intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): a single institution experience at MGUH[J]. J Clin Transl Hepatol, 2021, 39(3):328-328.
- [15] 陈天忠, 苏江, 罗秉庆. CT 动脉期特点与 HCC 病理分化程度及 PCNA、PTEN 的相关性研究[J]. 西南国防医药, 2020, 30(6):521-526.
- [16] 孙冠群, 周思蕾, 曾替伦, 等. 降钙素基因相关肽受体成分蛋白在肝细胞癌中的表达及其与预后的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(6):1328-1333.
- [17] 王雅哲, 于杰, 程志刚, 等. 经皮微波消融早期原发性肝癌预后因素分析[J]. 中华超声影像学杂志, 2022, 31(3): 252-259.
- [18] 费海林, 陈平, 方超. 解剖性肝切除手术治疗原发性肝癌临床疗效及预后影响因素 Logistic 回归分析[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(6):1071-1076.
- [19] 帕成周, 郭善敏. ADH 家族在肝细胞癌中的表达及其临床意义[J]. 海南医学院学报, 2021, 27(17):1307-1311.
- [20] WANG W, WANG C, XU H, GAO Y. Aldehyde dehydrogenase, liver disease and cancer[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(6):921-934.
- [21] 徐雅慧, 谢双双, 王建, 等. 基于增强 CT 影像组学列线图预测单发肝细胞癌 GPC3 表达状态[J]. 国际医学放射学杂志, 2022, 45(3):259-266.
- [22] 朱倩, 陈怡然, 徐畅, 等. 肝细胞癌破裂危险因素及其行肝切除术后临床预后分析[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41 (8):905-912.
- [23] MIKIKO N, CHAO X, CHEIKH D, et al. Time-to-event modelling of effect of codrituzumab on overall survival in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 84(8):944-951.
- [24] LIANG Z, HAN J, TUO H, et al. Rare primary hepatic carcinosarcoma composed of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and sarcoma: a case report[J]. J Int Me Res, 2021, 49(10):888-890.
- [25] 向杰, 陈鹏飞, 彭湃澜, 等. 基于 TCGA 数据库构建肝癌预后相关的 mRNAs 风险评估模型[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(1):55-60.

(收稿日期:2023-04-14 修回日期:2023-07-26)