·论　　著·

乙肝相关肝癌患者血清中癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平对 TACE 术后预后的预测价值分析*

周　阳，尹　星，付　民，常　欢，邢艳丽，李毅星，尹先哲
河南省南阳市第二人民医院肿瘤科，河南南阳 473000

摘　要：目的　探讨乙型肝炎（简称乙肝）相关肝癌患者血清中癌基因［增殖相关基因（C-myc）、转化基因（N-ras）、丝/苏氨酸激酶 1（PLK1）、成纤维细胞生长因子 2（FGF2）］蛋白水平对肝动脉化疗栓塞术（TACE）后预后的预测价值。**方法**　选取该院于 2016 年 7 月至 2021 年 1 月收治的乙肝相关肝癌患者 127 例，根据随访结果将患者分为死亡组和存活组。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定患者术前血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平，单因素及多因素 Cox 分析血清中癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平与乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后的危险因素；通过受试者工作特征曲线来评估血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平对乙肝相关肝癌患者预后的预测价值，并根据对应的截断值将乙肝相关肝癌患者分为血清中癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平高表达组与低表达组，采用 Kaplan-Meier 生存曲线评估不同血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平的预后生存情况。**结果**　多因素 Cox 回归分析结果提示，TNM 分期Ⅲ～Ⅳ期（$HR=2.998$，95%CI：1.239～7.257）、有门静脉转移（$HR=3.737$，95%CI：1.941～7.193）、有腹腔转移（$HR=3.482$，95%CI：1.709～7.097）、Child-Pugh 分级 B 级（$HR=2.587$，95%CI：1.045～6.406）、高血清癌基因 C-myc 蛋白水平（$HR=1.224$，95%CI：1.090～1.374）、高血清癌基因 N-ras 蛋白水平（$HR=1.218$，95%CI：1.097～1.353）、高血清癌基因 PLK1 蛋白水平（$HR=1.237$，95%CI：1.110～1.379）、高血清癌基因 FGF2 蛋白水平（$HR=1.141$，95%CI：1.060～1.228）均是影响乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后的独立危险因素（均$P<0.05$）。血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平低表达组的总生存率均明显高于血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平高表达组，差异有统计学意义（均 $P<0.001$）。**结论**　血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平对乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后具有预测价值。

关键词：乙肝相关肝癌；　血清癌基因；　肝动脉化疗栓塞术；　预后
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2024.03.017　　**中图法分类号：**R735.7
文章编号：1673-4130(2024)03-0347-07　　**文献标志码：**A

Analysis of the predictive value of the protein level of oncogenes C-myc, N-ras, PLK 1, and FGF2 in the serum of hepatitis B-related liver cancer patients on the prognosis after TACE*

ZHOU Yang, YIN Xing, FU Min, CHANG Huan, XING Yanli, LI Yixing, YIN Xianzhe
Department of Oncology, the Second People's Hospital of Nanyang, Nanyang, Henan 473000, *China*

Abstract: Objective　To investigate the predictive value of serum oncogene [proliferation-related gene(C-myc), transformation gene(N-ras), silk/threonine kinase 1(PLK1), fibroblast growth factor 2(FGF2)] protein levels in patients with hepatitis B associated hepatocellular carcinoma(HCC) after hepatic arterial chemoembolization(TACE). **Methods**　A total of 127 patients with hepatitis B-associated hepatocellular carcinoma admitted to a hospital from July 2016 to January 2021 were selected and divided into death group and survival group according to the follow-up results. The serum oncogene C-myc, N-ras, PLK1 and FGF2 protein levels were determined by double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. Univariate and multivariate Cox analysis were used to analyze the risk factors of serum oncogene C-myc, N-ras, PLK1 and FGF2 protein levels in patients with hepatitis B-associated hepatocellular carcinoma after TACE. The receiver operating characteristic curve was used to evaluate the prognostic value of the serum oncogene C-myc, N-ras, PLK1 and FGF2 protein levels, and the patients were divided into high expression group and low expression group ac-

*　**基金项目：**河南省医学科技攻关计划联合共建项目(2018020992)。
作者简介：周阳，女，医师，主要从事肿瘤内科研究。

cording to the corresponding cutoff value. Kaplan-Meier survival curve was used to evaluate the prognosis of different serum oncogene C-myc, N-ras, PLK1 and FGF2 protein level. **Results** Multivariate Cox regression analysis indicated that TNM stage Ⅲ to Ⅳ (HR=2.998, 95%CI: 1.239—7.257), portal vein metastasis (HR=3.737, 95%CI: 1.941—7.193), abdominal metastasis (HR=3.482, 95%CI: 1.709—7.097), Child-Pugh grade B (HR=2.587, 95%CI: 1.045—6.406), high serum oncogene C-myc protein level (HR=1.224, 95%CI: 1.090—1.374), high serum oncogene N-ras protein level (HR=1.218, 95%CI: 1.097—1.353), high serum oncogene PLK1 protein level (HR=1.237, 95%CI: 1.110—1.379) and high serum oncogene FGF2 protein level (HR=1.141, 95%CI: 1.060—1.228) were independent risk factors for the prognosis of hepatitis B-associated hepatocellular carcinoma patients after TACE (all P<0.05). The overall survival rate of low expression group of serum oncogene C-myc, N-ras, PLK1, FGF2 protein level was significantly higher than that of high expression group of serum oncogene C-myc, N-ras, PLK1, FGF2 protein level, the difference was statistically significant (all P<0.001). **Conclusion** Serum oncogene C-myc, N-ras, PLK1, FGF2 protein levels have predictive value for the prognosis of patients with HBV-related liver cancer after TACE.

Key words: hepatitis B-associated hepatocellular carcinoma; serum oncogene; transcatheter arterial chemoembolization; prognosis

肝癌是目前临床上较为常见的恶性肿瘤，我国肝癌在所有癌症疾病中的病死率高居第 2 位，发病率则高居第 4 位，男性群体肝癌发病率及病死率均高于女性群体[1-3]。相关研究报道指出，肝癌疾病的发生发展与其是否感染乙型肝炎（简称乙肝）病毒或丙型肝炎病毒具有密切关系，大多数确诊的患者均为乙肝相关肝癌，乙肝相关肝癌也受到国内外医学专家的重视[4]。目前治疗乙肝相关肝癌的方法多为肝动脉化疗栓塞术（TACE），能够在一定程度上延长患者的生存时间，尤其是对于中晚期肝癌患者，但仍有部分患者术后发生复发转移，预后较差。目前临床上对乙肝相关肝癌患者预后的评估多以影像学检查联合血清甲胎蛋白（AFP）检测为主，但用 AFP 评估患者预后的灵敏度较低[5]。因此，积极探索较高特异度和灵敏度的血清肿瘤标志物对于改善乙肝相关性肝癌患者的预后评估具有重要意义。已有临床研究结果表明，血清中癌基因[增殖相关基因（C-myc）、转化基因（N-ras）、丝/苏氨酸激酶 1（PLK1）、成纤维细胞生长因子 2（FGF2）]蛋白水平在肝癌患者中异常升高，提示血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平可能参与肝癌疾病的发生、发展[6]。基于此，本研究对 127 例乙肝相关肝癌患者的临床资料进行分析，旨在探讨乙肝相关肝癌患者 TACE 术前血清中癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平对其 TACE 术后预后的评估价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院于 2016 年 7 月至 2021 年 1 月收治的乙肝相关肝癌患者 127 例作为研究对象。年龄 37～78 岁，平均（61.62±9.53）岁，男 75 例，女 52 例；TNM 分期Ⅰ期 28 例，Ⅱ期 22 例，Ⅲ期 43 例，Ⅳ期 34 例。纳入标准：（1）符合乙肝相关肝癌的诊断标准[7]；（2）年龄≥18 岁；（3）均为无法接受外科根治性手术而选择 TACE 治疗；（4）肝脏储备功能：Child-Pugh 分级为 A 级或 B 级。排除标准：（1）合并恶性肿瘤；（2）存在 TACE 禁忌证；（3）合并严重腹水；（4）妊娠或哺乳期；（5）存在严重凝血功能障碍；（6）临床资料缺失；（7）随访途中退出本研究。研究对象均志愿参加且知情同意本研究，符合《赫尔辛基宣言》的伦理学准则，本研究通过本院医学伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 TACE 治疗方法 使用赛丁格（Seldinger）法经皮穿刺，利用短导丝置入导管鞘，在 X 线引导下，将导管选择性插入乙肝相关肝癌患者的肿瘤供血动脉后进行造影。以明确肿瘤周围血管分布及肿瘤的位置、数目、大小，将化疗药物（奥沙利铂 60 mg/m^2 及氟尿嘧啶 750 mg/m^2）稀释液及 40%碘化油（15～25 mL）缓慢注入至肿瘤的主要供血动脉内，然后使用明胶海绵颗粒栓塞完成栓塞以尽可能阻断患者的肿瘤血供。

1.2.2 临床资料收集 对 127 例乙肝相关肝癌患者 TACE 术前的临床资料进行收集，包括年龄、性别、体重指数（BMI）、TNM 分期、有无高血压史、有无糖尿病史、有无吸烟史、有无饮酒史、肿瘤最大径、肿瘤数目、有无门静脉转移、有无腹腔转移、介入治疗次数和 Child-Pugh 分级；以及血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平（采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定），仪器采用 Epoch2 型酶标仪（美国 Biotek 公司），试剂盒购自北京鼎国生物有限公司。

1.3 随访记录 采用门诊、电话、微信等方法对乙肝相关肝癌患者进行随访，随访截止时间为 2022 年 8

月。以乙肝相关肝癌患者首次接受 TACE 治疗后为研究起点，患者死亡或随访截止为研究终点。记录乙肝相关肝癌患者在随访期间的总生存情况，且根据乙肝相关肝癌患者的生存结局将其分为死亡组及存活组。

1.4　统计学处理　采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析，符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验；计数资料以例数和百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验。对单因素分析中有统计学意义的相关危险因素进一步采用 Cox 回归模型进行多因素分析。通过受试者工作特征（ROC）曲线的曲线下面积（AUC）来探究血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平对乙肝相关肝癌患者预后的预测价值。应用 Kaplan-Meier 法计算患者总生存率，组间比较选用 Log-Rank 检验。检验水准 $\alpha=0.05$（双侧）。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　影响乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后的单因素分析　随访期间，乙肝相关肝癌患者 TACE 术后死亡 59 例，病死率为 46.46%。单因素分析结果显示，TNM 分期、糖尿病史、饮酒史、门静脉转移、腹腔转移、Child-Pugh 分级及血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平均是影响乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后的相关危险因素（均 $P<0.05$）。见表 1。

表 1　影响乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后的单因素分析

临床资料	死亡组（$n=59$）	存活组（$n=68$）	t/χ^2	P
年龄[n(%)]			1.168	0.280
＜65 岁	23(38.98)	33(48.53)		
≥65 岁	36(61.02)	35(51.47)		
性别[n(%)]			0.093	0.761
男	34(57.63)	41(60.29)		
女	25(42.37)	27(39.71)		
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m^2)	22.49±2.83	22.75±3.02	0.498	0.619
TNM 分期[n(%)]			13.874	＜0.001
Ⅰ～Ⅱ期	13(22.03)	37(54.41)		
Ⅲ～Ⅳ期	46(77.97)	31(45.59)		
高血压史[n(%)]			0.450	0.502
无	11(18.64)	16(23.53)		
有	48(81.36)	52(76.47)		
糖尿病史[n(%)]			6.216	0.013
无	22(37.29)	12(17.65)		
有	37(62.71)	56(82.35)		
吸烟史[n(%)]			0.463	0.496
无	15(25.42)	21(30.88)		
有	44(74.58)	47(69.12)		
饮酒史[n(%)]			7.046	0.008
无	25(42.37)	14(20.59)		
有	34(57.63)	54(79.41)		
肿瘤最大径[n(%)]			0.204	0.652
＜5 cm	28(47.46)	35(51.47)		
≥5 cm	31(52.54)	33(48.53)		
肿瘤数目[n(%)]			3.567	0.059
单发	25(42.37)	18(26.47)		
多发	34(57.63)	50(73.53)		
门静脉转移[n(%)]			25.535	＜0.001
无	16(27.12)	49(72.06)		
有	43(72.88)	19(27.94)		

续表 1　影响乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后的单因素分析

临床资料	死亡组(n=59)	存活组(n=68)	t/χ^2	P
腹腔转移[n(%)]			5.377	0.020
无	39(66.10)	57(83.82)		
有	20(33.90)	11(16.18)		
介入治疗次数[n(%)]			3.713	0.054
1 次	48(81.36)	45(66.18)		
≥2 次	11(18.64)	23(33.82)		
Child-Pugh 分级[n(%)]			7.086	0.008
A 级	27(45.76)	47(69.12)		
B 级	32(54.24)	21(30.88)		
血清癌基因 C-myc 蛋白水平($\bar{x}\pm s$, pg/mL)	17.86±2.09	15.25±1.83	7.504	<0.001
血清癌基因 N-ras 蛋白水平($\bar{x}\pm s$, pg/mL)	19.75±2.58	16.96±2.37	6.350	<0.001
血清癌基因 PLK1 蛋白水平($\bar{x}\pm s$, pg/mL)	16.92±2.24	13.08±1.95	10.329	<0.001
血清癌基因 FGF2 蛋白水平($\bar{x}\pm s$, pg/mL)	21.76±3.31	17.25±3.04	8.001	<0.001

2.2　影响乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后的多因素 Cox 回归分析　乙肝相关肝癌患者 TACE 术后生存情况为因变量，将影响乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后的相关危险因素（TNM 分期、糖尿病史、饮酒史、门静脉转移、腹腔转移、Child-Pugh 分级及血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平）为自变量，对乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后的多因素 Cox 回归分析，变量具体赋值为：生存情况（存活=0，死亡=1）、TNM 分期（Ⅰ～Ⅱ期=0，Ⅲ～Ⅳ期=1）、糖尿病史（无=0，有=1）、饮酒史（无=0，有=1）、门静脉转移（无=0，有=1）、腹腔转移（无=0，有=1）、Child-Pugh 分级（A 级=0，B 级=1）、血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平均为实测值。

多因素 Cox 回归分析结果提示，TNM 分期Ⅲ～Ⅳ期（HR=2.998，95%CI：1.239～7.257）、有门静脉转移（HR=3.737，95%CI：1.941～7.193）、有腹腔转移（HR=3.482，95%CI：1.709～7.097）、Child-Pugh 分级 B 级（HR=2.587，95%CI：1.045～6.406）、高血清癌基因 C-myc 蛋白水平（HR=1.224，95%CI：1.090～1.374）、高血清癌基因 N-ras 蛋白水平（HR=1.218，95%CI：1.097～1.353）、高血清癌基因 PLK1 蛋白水平（HR=1.237，95%CI：1.110～1.379）、高血清癌基因 FGF2 蛋白水平（HR=1.141，95%CI：1.060～1.228）均是影响乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后的独立危险因素（均 P<0.05）。见表 2。

2.3　血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平对乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后的预测价值　血清癌基因 PLK1 蛋白水平对乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后的预测价值较高（AUC=0.906，95%CI：0.854～0.958），血清癌基因 N-ras 蛋白水平对乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后的预测价值较低（AUC=0.777，95%CI：0.697～0.856）。见表 3、图 1。

表 2　影响乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后的多因素 Cox 回归分析

项目	β	SE	$Wald\ \chi^2$	HR(95%CI)	P
TNM 分期Ⅲ～Ⅳ期	1.098	0.451	5.927	2.998(1.239～7.257)	0.023
有糖尿病史	1.045	0.853	1.501	2.843(0.534～15.133)	0.307
有饮酒史	0.986	0.744	1.756	2.680(0.624～11.522)	0.285
有门静脉转移	1.318	0.334	15.562	3.737(1.941～7.193)	<0.001
有腹腔转移	1.248	0.363	11.799	3.482(1.709～7.097)	<0.001
Child-Pugh 分级 B 级	0.905	0.463	4.220	2.587(1.045～6.406)	0.040
高血清癌基因 C-myc 蛋白水平	0.202	0.059	11.722	1.224(1.090～1.374)	<0.001
高血清癌基因 N-ras 蛋白水平	0.197	0.053	13.619	1.218(1.097～1.353)	<0.001
高血清癌基因 PLK1 蛋白水平	0.213	0.056	14.696	1.237(1.110～1.379)	<0.001
高血清癌基因 FGF2 蛋白水平	0.132	0.038	12.329	1.141(1.060～1.228)	<0.001

表 3　不同血清癌基因蛋白对乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后的预测价值

血清癌基因	灵敏度	特异度	截断值	AUC	95%*CI*	*P*
C-myc 蛋白水平	0.678	0.882	17.260 pg/mL	0.819	0.745～0.894	＜0.001
N-ras 蛋白水平	0.625	0.956	18.375 pg/mL	0.777	0.697～0.856	＜0.001
PLK1 蛋白水平	0.849	0.721	15.970 pg/mL	0.886	0.854～0.958	＜0.001
FGF2 蛋白水平	0.678	0.897	20.675 pg/mL	0.838	0.770～0.907	＜0.001
联合	0.951	0.904	—	0.947	0.869～0.984	＜0.001

注：—表示无数据。

2.4 血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平与乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后生存的关系　以 ROC 曲线结果中的截断值为截点，将血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平分为高表达组（C-myc＞17.260 pg/mL、N-ras＞18.375 pg/mL、PLK1＞13.970 pg/mL、FGF2＞20.675 pg/mL）和低表达组（C-myc≤17.260 pg/mL、N-ras≤18.375 pg/mL、PLK1≤13.970 pg/mL、FGF2≤20.675 pg/mL）。血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平低表达组的总生存率均明显高于血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平高表达组，差异有统计学意义（均 *P*＜0.001）。见图 2。

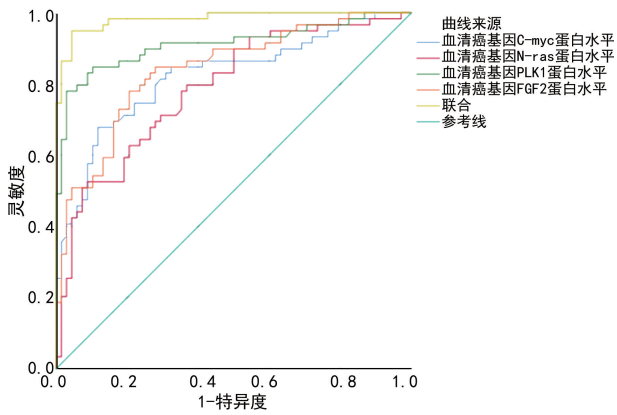
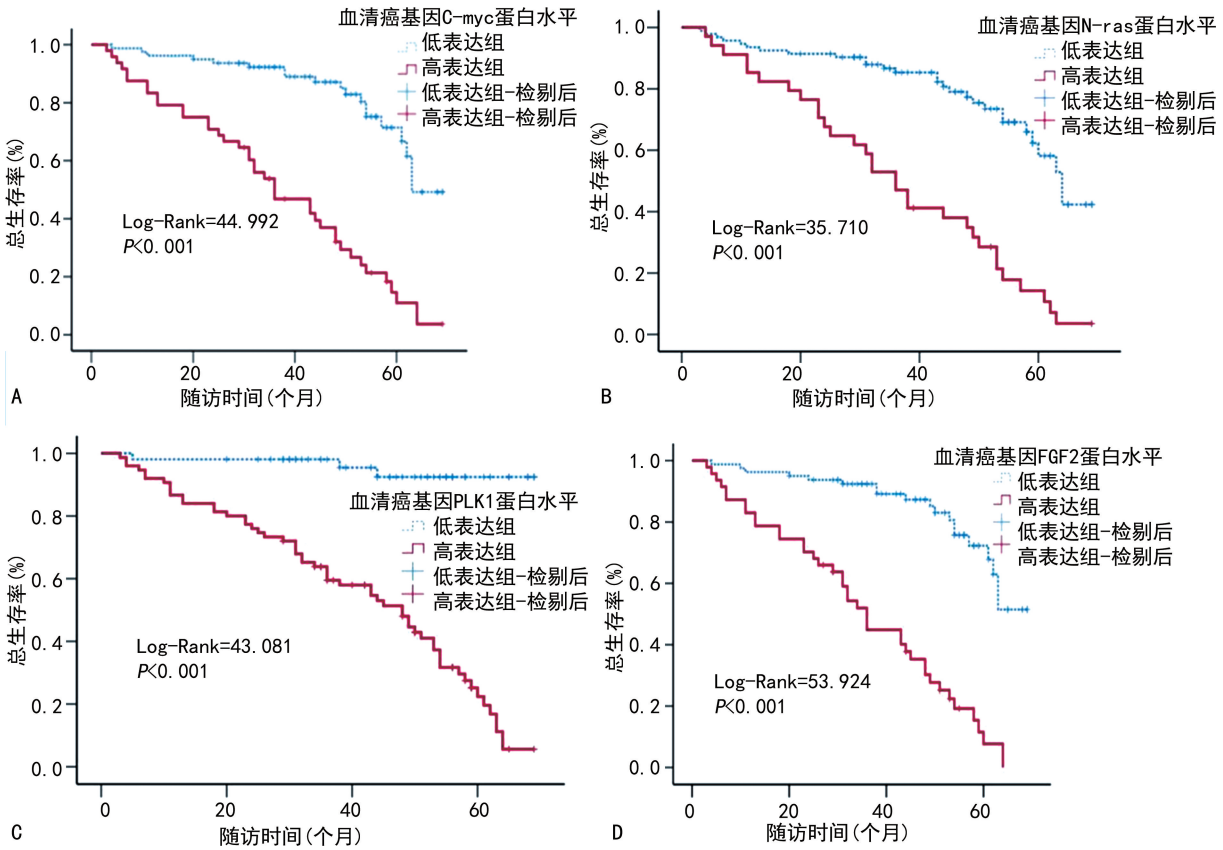


图 1　血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平对乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后的 ROC 曲线



注：A 为血清癌基因 C-myc 蛋白水平与乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后生存的关系；B 为血清癌基因 N-ras 蛋白水平与乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后生存的关系；C 为血清癌基因 PLK1 蛋白水平与乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后生存的关系；D 为血清癌基因 FGF2 蛋白水平与乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后生存的关系。

图 2　血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平与乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后生存的关系

3 讨　论

肝癌是全球每年超过 50 万人的死亡原因，我国每年新发确诊的肝癌患者约占全世界的 50%[8-9]。对于无法外科治疗的肝癌患者，TACE 已成为首选治疗方案，将化疗药物混合在碘油中，使肿瘤细胞与化疗药物之间的靶向接触时间得以延长以提升疗效，且不良反应少[10-11]。AFP 在肝癌患者预后评估中具有重要意义，但相关研究指出，我国约有 40%的原发性肝癌患者 AFP 检测结果为阴性，TACE 术后预后评估有待提升[12]。近年研究表明，当肝癌患者癌基因及抑癌基因抑制或活化发生异常时，会导致组织细胞增殖不受控制演变为肿瘤[13]。因此，本研究探索血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平与乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后的关系。

本研究单因素及多因素 Cox 回归分析结果提示，高血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平均是影响乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后的独立危险因素（均 $P<0.05$）。血清癌基因 C-myc 蛋白是肝癌细胞重要的癌基因之一，血清癌基因 C-myc 蛋白信号可显著抑制肝癌细胞铁死亡过程[14-15]。姬媛媛等[16]指出，血清癌基因 N-ras 蛋白主要是借助 G 蛋白偶联受体信号分子传导路径来发挥自身的生物学效应，血清癌基因 N-ras 水平的高表达可为癌变的肿瘤细胞提供较为舒适的生长环境，其异常表达被视作是肝癌患者体内病灶发生恶性转化的较早分子水平转变，血清癌基因 N-ras 水平的高表达往往预示着肿瘤的恶性分化程度较强。近年也有研究报道指出，PLK1 具有阻碍细胞凋亡方面、诱导 DNA 完整性的检修及 DNA 合成的作用[17-18]。陈虹瑛等[19]指出，在正常肝脏中 PLK1 多为不表达或低表达，而在 46%的肝癌中呈现高表达，提示高血清癌基因 PLK1 蛋白水平的乙肝相关肝癌患者的 TACE 术后预后较差，可能是对患者体内组织细胞的有丝分裂过程进行调控，使患者体内恶性肿瘤细胞得到进一步发展。JIMENEZ-PASCUAL 等[20]指出，作为肿瘤生长促进因子一员中的血清癌基因 FGF2 可在多种恶性肿瘤组织中呈现高表达状态。陈昶舟等[21]研究结果表明，通过对肝癌患者细胞系中的血清癌基因 FGF2 mRNA 转录过程进行抑制，可显著改善肝癌患者的预后。这可能是血清癌基因 FGF2 参与患者体内组织细胞的有丝分裂和肿瘤细胞血管生成过程，从而影响细胞分化和基因表达，使机体组织稳态受到破坏，促进肿瘤细胞的生长、侵袭[22]。本研究的多因素 Cox 回归分析结果也表示，TNM 分期Ⅲ～Ⅳ期、有门静脉转移、有腹腔转移及 Child-Pugh 分级 B 级均独立影响乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后情况（均 $P<0.05$），与既往研究结果类似[23-24]。

综上所述，高血清癌基因 C-myc、N-ras、PLK1、FGF2 蛋白水平均是影响乙肝相关肝癌患者 TACE 术后预后的独立危险因素，对乙肝相关肝癌患者预后生存分析具有一定的预测价值。

参考文献

[1] 施婷婷，刘振球，樊虹，等. 2005—2016 年中国肝癌发病趋势分析[J]. 中华流行病学杂志，2022，43(3)：330-335.

[2] CAO W，CHEN H D，YU Y W，et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China：a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl)，2021，134(7)：783-791.

[3] 贾攀，马素平，陈欣菊，等. 扶正消癥方对乙肝相关肝癌 TACE 术后患者血清 HIF-1α、E-cadherin 的影响及其临床意义[J]. 中国中医基础医学杂志，2022，28(3)：417-421.

[4] 许君伟，梁亚林，宋丽. FOXM1/FOXO3a 在乙肝相关性肝癌中的表达及临床意义[J]. 实用癌症杂志，2021，36(5)：709-712.

[5] 李俊，李理，李勇敢，等. 血清 lncRNA HULC 水平与乙型肝炎病毒相关性肝细胞癌患者临床特征及预后的关系[J]. 中国普通外科杂志，2021，30(1)：64-70.

[6] 陈少华，吴哲，魏志鸿，等. 肝细胞癌患者血清癌基因和抑癌基因蛋白水平变化[J]. 实用肝脏病杂志，2021，24(2)：244-247.

[7] 中国抗癌协会肝癌专业委员会，中华医学会肝病学分会肝癌学组，中国抗癌协会病理专业委员会，等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南（2015 年版）[J]. 中华肝脏病杂志，2015，23(5)：321-327.

[8] 侯越峰，郭海鹰，李峰. 乙肝相关肝癌术前血清高敏 C 反应蛋白与预后的关系[J]. 中国现代普通外科进展，2021，24(7)：548-552.

[9] 王晨宇，华龙，李兴旺，等. 长链非编码 RNA 核富集转录体 1 在 HBV 感染相关性肝癌中的表达及意义[J]. 中华医院感染学杂志，2021，31(21)：3235-3239.

[10] KIM D，LEE J H，MOON H，et al. Development and evaluation of an ultrasound-triggered microbubble combined transarterial chemoembolization（TACE）formulation on rabbit VX2 liver cancer model[J]. Theranostics，2021，11(1)：79-92.

[11] 刘欢丽，姜秋颖. TACE 联合抗血管生成药治疗肝癌的研究进展[J]. 现代肿瘤医学，2022，30(18)：3408-3411.

[12] 徐馨，张岚，易清平，等. 炎症预后指数对经导管肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌疗效的评估价值[J]. 现代肿瘤医学，2022，30(17)：3147-3150.

[13] 张洋，王健，吴铮，等. 层粘连蛋白对乙肝病毒感染相关肝癌患者术后复发的预测效果[J]. 中华医院感染学杂志，2020，30(20)：3058-3061.

（下转第 357 页）

[6] ABURIMA A, BERGER M, SPURGEON B E J, et al. Thrombospondin-1 promotes hemostasis through modulation of cAMP signaling in blood platelets[J]. Blood, 2021, 137(5): 678-689.
[7] WANG Y, JI N, GONG X, et al. Thioredoxin-1 attenuates atherosclerosis development through inhibiting NLRP3 inflammasome[J]. Endocrine, 2020, 70(1): 65-70.
[8] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 136-144.
[9] 陈佳, 陈向宇, 骆嵩. 阿加曲班联合丁苯酞软胶囊对穿支动脉脑梗死患者 NIHSS 评分与生活质量的影响[J]. 中华全科医学, 2022, 20(7): 1135-1138.
[10] 裴芳, 孟涛, 王思思, 等. 简易精神状态量表与蒙特利尔认知评估量表对腔隙性脑梗死患者认知障碍筛查效能的比较[J]. 中国基层医药, 2022, 29(1): 45-50.
[11] WEN H, LV M. Correlation analysis between serum procalcitonin and infarct volume in young patients with acute cerebral infarction[J]. Neurol Sci, 2021, 42(8): 3189-3196.
[12] YE B, WEI D, PAN L. Montreal cognitive assessment of cognitive dysfunction after basal ganglia stroke[J]. Acta Neurol Belg, 2022, 122(4): 881-884.
[13] ZHANG K, LI M, YIN L, et al. Role of thrombospondin-1 and thrombospondin-2 in cardiovascular diseases (review)[J]. Int J Mol Med, 2020, 45(5): 1275-1293.
[14] 张磊, 赵腾跃, 李彬. 急性脑梗死患者血清 Beclin-1, 3-MST, TSP-1 表达水平及与病情和预后的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(6): 124-128.
[15] 王建新, 谷鹏磊. 活血化瘀汤联合依达拉奉治疗高血压脑出血的效果及对血清 TSP-1、NF-κB 水平的影响[J]. 临床医学工程, 2022, 29(9): 1253-1254.
[16] 冯一, 王建莉, 孙荷, 等. 重型颅脑损伤患者血清标志物检测及意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(15): 1859-1861.
[17] LI F, MAO Q, WANG J, et al. Salidroside inhibited cerebral ischemia/reperfusion-induced oxidative stress and apoptosis via Nrf2/Trx1 signaling pathway[J]. Metab Brain Dis, 2022, 37(8): 2965-2978.
[18] YEO E J, EUM W S, YEO H J, et al. Protective role of transduced tat-thioredoxin1 (Trx1) against oxidative stress-induced neuronal cell death via ASK1-MAPK signal pathway[J]. Biomol Ther (Seoul), 2021, 29(3): 321-330.
[19] 余浩源. 老年脑梗死患者认知功能与幽门螺杆菌、Trx-1 相关性研究[D]. 承德: 承德医学院, 2022.
[20] 刘振, 韩明磊, 崔佳佳, 等. 氯沙坦对大鼠急性心肌梗死的保护作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(6): 1397-1406.

(收稿日期: 2023-08-21　修回日期: 2023-11-29)

(上接第 352 页)

[14] 陈静漪, 张德宇, 武建强. C-myc 对 Erastin 诱导肝癌细胞铁死亡的影响[J]. 军事医学, 2022, 46(7): 524-529.
[15] XU Z, XU M, LIU P, et al. The mTORC2-Akt1 cascade is crucial for c-Myc to promote hepatocarcinogenesis in mice and humans[J]. Hepatology, 2019, 70(5): 1600-1613.
[16] 姬媛媛, 王志东, 杨正安, 等. IGF-Ⅱ对肝癌细胞 MHCC97-H 癌基因 C-myc 和 N-ras 表达的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 36(5): 594-599.
[17] PENG B, SHI R, BIAN J, et al. PARP1 and CHK1 coordinate PLK1 enzymatic activity during the DNA damage response to promote homologous recombination-mediated repair[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(13): 7554-7570.
[18] 陈伟毅, 陈立军. 基于生物信息学的肝内胆管癌差异表达基因谱中关键基因的筛选及分析[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(8): 1048-1063.
[19] 陈虹瑛, 王鑫昕, 王瑜茹, 等. Polo 样蛋白激酶 1 抑制剂 BI-2536 对人肝癌 SNU-423 细胞增殖及侵袭的影响[J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33(5): 527-529.
[20] JIMENEZ-PASCUAL A, MITCHELL K, SIEBZEHNRUBL F A, et al. FGF2: a novel druggable target for glioblastoma? [J]. Expert Opin Ther Targets, 2020, 24(4): 311-318.
[21] 陈昶舟, 赵海潮, 付西峰, 等. miR-203-3p 在肝癌细胞中的表达及其对细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(18): 3133-3138.
[22] 韩银淑, 徐艺丹. miR-199-3p 通过对 FGF2 的调控抑制肝癌细胞 MHCC97H 的增殖、迁移作用及机制[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(13): 2250-2257.
[23] 郭俊, 宋书红, 张丽, 等. 肝动脉化疗栓塞治疗乙肝相关性肝细胞癌患者预后的影响因素[J]. 中国临床研究, 2019, 32(3): 317-320.
[24] 孙晓俊. TACE 治疗乙肝相关性肝癌患者预后的影响因素分析[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(4): 32-34.

(收稿日期: 2023-07-25　修回日期: 2023-11-15)