

•肿瘤介入 Tumor intervention•

肝细胞癌患者微创治疗后复发评分系统的建立及验证

陆一峰, 王 祁, 何忠明

【摘要】 目的 基于肝细胞癌(HCC)患者微创治疗后复发的相关危险因素,建立复发评分系统,并进行验证。**方法** 选取2016年1月1日至2017年12月31日接受经导管动脉化疗栓塞(TACE)联合局部消融治疗的HCC患者160例,根据2年内肿瘤是否复发,分为非复发组($n=79$)与复发组($n=81$)。通过Cox回归模型分析肿瘤复发的影响因素,根据危险比(HR)构建复发评分系统,并将患者分为低、中、高风险复发组,进行组间临床病理特征及预后比较。**结果** 性别、肿瘤数目、甲胎蛋白(AFP)、纤维蛋白原、白蛋白与前白蛋白比值(APR)是HCC患者肿瘤复发的独立危险因素(均 $P<0.05$)。低风险复发组HCC患者1年、2年、3年累积无复发生存率(RFS)分别为91.4%、77.1%、68.2%,高于中风险复发组的86.2%、58.6%、48.5%及高风险复发组的50.0%、28.9%、22.3%,组间差异有统计学意义($\chi^2=12.156, P<0.001$)。**结论** 该复发评分系统是TACE联合局部消融治疗HCC患者肿瘤复发的有效预测指标,有利于临床医师做出诊疗决策。

【关键词】 消融; 肝细胞癌; 经导管动脉化疗栓塞; 评分系统; 复发

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2020)-12-1207-06

Establishment and verification of recurrence scoring system for patients with hepatocellular carcinoma after minimally-invasive treatment LU Yifeng, WANG Qi, HE Zhongming. Department of Interventional Radiology, Changzhou Municipal First People's Hospital, Third Affiliated Hospital of Suzhou University, Changzhou, Jiangsu Province 213000, China

Corresponding author: LU Yifeng, E-mail: zll198104@163.com

【Abstract】 Objective Based on the risk factors of recurrence of hepatocellular carcinoma(HCC) patients after minimally-invasive treatment to establish a recurrence scoring system and to verify the clinical effectiveness of this scoring system. **Methods** From January 1, 2016 to December 31, 2017, a total of 160 HCC patients who received transcatheter arterial chemoembolization(TACE) combined with local ablation treatment at authors' hospital were enrolled in this study. According to whether the patient had tumor recurrence within two years, the patients were divided into non-recurrence group($n=79$) and recurrence group($n=81$). Cox regression model was used to analyze the influencing factors for tumor recurrence, and a recurrence scoring system was constructed according to the hazard ratio(HR), based on which the patients were classified into low-risk, moderate-risk and high-risk recurrence groups. The clinicopathological features and prognosis were compared between each other among the three groups. **Results** The gender, number of tumor lesions, alpha-fetoprotein (AFP), fibrinogen, albumin to prealbumin ratio (APR) were independent risk factors for tumor recurrence in HCC patients(all $P<0.05$). The 1-year, 2-year and 3-year cumulative recurrence-free survivals(RFS) of HCC patients in the low-risk group were 91.4%, 77.1% and 68.2% respectively, which were higher than 86.2%, 58.6% and 48.5% respectively in the moderate-risk group and higher than 50.0%, 28.9% and 22.3% respectively in the high-risk group, the differences between each other among the three groups were statistically significant

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2020.12.007

基金项目:江苏省卫生计生委医学科研面上课题项目(H201705)

作者单位:213000 江苏常州 苏州大学附属第三医院(常州市第一人民医院)介入放射科

通信作者:陆一峰 E-mail: zll198104@163.com

($\chi^2=12.156, P<0.001$). **Conclusion** This recurrence scoring system established by the authors is an effective means for predicting tumor recurrence in HCC patients after receiving TACE and local ablation, which is very helpful for clinicians to make decisions on the diagnosis and further treatment. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 1207-1212)

【Key words】 ablation; hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; scoring system; recurrence

肝细胞癌(HCC)是全球第5大常见恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的第3大原因^[1]。中国HCC的发病率呈上升趋势,死亡率也在增加^[2]。HCC因恶性程度高,大多数患者确诊时已到晚期且失去手术机会,所以非手术疗法在HCC的治疗中起着重要作用^[3]。TACE联合局部区域消融术可以减小肿瘤体积,减轻肿瘤“热沉效应”,对失去手术切除条件的HCC患者是一种潜在治疗策略^[4]。有研究表明,TACE联合射频消融(RFA)可明显提高HCC患者的远期生存率^[5]。HCC患者术后高复发率影响患者的长期预后,是导致死亡的主要原因之一^[6-7]。对HCC患者进行复发监测并给予及时治疗可能改善患者的预后^[8]。

本研究基于HCC患者接受TACE联合局部消融治疗后复发的相关危险因素,建立了一种复发评分系统,指导临床对患者及时进行抗肿瘤治疗,以改善患者的预后。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2016年1月1日至2017年12月31日在苏州大学附属第三医院(常州市第一人民医院)接受TACE联合局部消融治疗的HCC患者160例,根据两年内肿瘤是否复发,分为非复发组($n=79$)与复发组($n=81$)。纳入标准:①年龄18~75岁;②术后病理证实为HCC;③TACE联合局部区域消融术作为最初的抗癌治疗;④Child-Pugh分级为A或B。排除标准:①有门静脉分支或肝静脉癌栓;②肝外转移;③合并其它恶性肿瘤或继发性肝癌;④随访数据不完整。本研究符合医学伦理学要求,患者或家属知情同意,并经医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料 收集一般基础资料(性别、年龄、吸烟史、饮酒史、抗病毒史),HCC病因[乙型肝炎病毒(HBV),丙型肝炎病毒(HCV),其地],肿瘤相关指标[肿瘤数目、肿瘤大小和甲胎蛋白(AFP)],肝功能指标[肝硬化、Child-Pugh分级、丙氨酸转氨酶

(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)和 γ -谷氨酰胺转移酶(γ -GT)],常规血液检查[白细胞计数、纤维蛋白原、血尿素氮、白蛋白与前白蛋白比值(APR)],消融方式射频消融(RFA)、微波消融(MWA)、氩氦刀冷冻消融)。血液指标为术前1周内检测结果。

进行非复发组与复发组患者基线资料比较,分析患者肿瘤复发的影响因素,构建复发评分系统,并将患者分为低、中、高风险复发组,进行不同风险组的临床病理特征及预后比较。

1.2.2 随访 随访开始于TACE联合局部消融治疗后,术后2年内每3个月门诊随访1次,2年后每6个月随访1次。随访内容包括AFP、肝功能、生化常规,腹部MRI或CT或B超,随访截止于2019年12月31日。

1.3 统计学方法

采用SPSS19.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以平均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组比较采用 t 检验,三组比较采用方差分析;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)表示,两组比较采用Mann-Whitney U 检验,三组比较采用Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以例数(n)和百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,确定相关指标的预测界值,采用Cox回归模型分析肿瘤复发的影响因素,无复发生存(recurrence-free survival, RFS)分析采用Kaplan-Meier法,组间比较采用log-rank检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 非复发组与复发组间患者基线资料比较

组间肿瘤大小、肿瘤数目、AFP、 γ -GT、纤维蛋白原、血尿素氮及APR差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),性别构成、年龄、吸烟史、饮酒史、抗病毒史、肝硬化、Child-Pugh分级、消融方法、ALT、AST、TBIL及白细胞水平差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表1。

表 1 两组患者基线资料比较

项目	非复发组 (n=79)	复发组 (n=81)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别/n(%)			3.577	0.059
男	53(67.1)	65(80.2)		
女	26(32.9)	16(19.8)		
年龄/n(%)			0.600	0.439
<60 岁	45(57.0)	51(63.0)		
≥60 岁	34(43.0)	30(37.0)		
吸烟史/n(%)			3.144	0.076
有	29(36.7)	41(50.6)		
无	50(63.3)	40(49.4)		
饮酒史/n(%)			0.660	0.416
有	18(22.8)	23(28.4)		
无	61(77.2)	58(71.6)		
抗病毒治疗史/n(%)			3.041	0.081
有	46(58.2)	36(44.4)		
无	33(41.8)	45(55.6)		
肝硬化/n(%)			3.787	0.052
有	55(69.6)	67(82.7)		
无	24(30.4)	14(17.3)		
病因/n(%)			0.084	0.959
HBV	59(74.7)	62(76.5)		
HCV	15(19.0)	14(17.3)		
其他	5(6.3)	5(6.2)		
Child-Pugh 分级/n(%)			3.376	0.066
A	55(69.6)	45(55.6)		
B	24(30.4)	36(44.4)		
肿瘤大小/n(%)			4.682	0.030
≤3 cm	56(70.9)	44(54.3)		
>3 cm	23(29.1)	37(45.7)		
肿瘤数目/n(%)			9.948	0.002
单发	64(81.0)	47(58.0)		
多发	15(19.0)	34(42.0)		
消融方法/n(%)			0.417	0.812
射频消融	39(49.4)	42(51.9)		
微波消融	19(24.1)	21(26.0)		
氩氦刀冷冻消融	21(26.6)	18(22.2)		
AFP/n(%)			7.770	0.021
<7 ng/mL	41(51.9)	26(32.1)		
7~400 ng/mL	31(39.2)	39(48.1)		
>400 ng/mL	7(8.9)	16(19.8)		
ALT/(U/L)	35.44±19.26	37.78±22.43	-0.709	0.479
AST/(U/L)	28.52±8.80	30.53±11.97	-1.215	0.226
TBIL/(μmol/L)	17.79±6.60	19.54±7.13	-1.613	0.109
白细胞计数/(×10 ⁹ /L)	5.43(3.81,6.52)	5.82(3.92,6.93)	-0.940	0.347
γ-GT/(U/L)	111.77±27.32	136.46±40.11	-4.562	0.000
纤维蛋白原/(g/L)	2.82±0.50	3.14±0.69	-3.320	0.001
血尿素氮/(mmol/L)	5.04±1.14	4.57±1.17	2.587	0.011
APR	0.30±0.07	0.35±0.10	-3.353	0.001

2.2 相关实验室指标预测 HCC 患者复发的 ROC 曲线分析

表 1 中 $P<0.10$ 的实验室指标 γ -GT、纤维蛋白原、血尿素氮及 APR 预测 HCC 患者复发的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.688(0.610~0.758)、0.631(0.551~0.705)、0.626(0.546~0.701)、

0.638(0.558~0.712), 预测界值分别为 124.57 U/L、3.12 g/L、4.67 mmol/L、0.34。见图 1, 表 2。

表 2 相关实验室指标预测 HCC 患者复发的价值

项目	临界值	AUC(95%CI)	敏感度/%	特异度/%	P 值
γ-GT/(U/L)	124.57	0.688(0.610~0.758)	62.96	77.22	<0.001
纤维蛋白原/(g/L)	3.12	0.631(0.551~0.705)	50.62	78.48	0.004
血尿素氮/(mmol/L)	4.67	0.626(0.546~0.701)	61.73	60.76	0.005
APR/A:P	0.34	0.638(0.558~0.712)	54.32	74.68	0.002

2.3 影响 HCC 复发的 Cox 比例风险回归分析

以随访期间 HCC 患者的预后为因变量(未复发=0, 复发=1), 以表 1 中 $P<0.10$ 的指标为自变量, 依次进行单因素和多因素 Cox 回归分析, 赋值方法见表 3。单因素分析结果显示, 性别、肿瘤大小、肿瘤数目、AFP、 γ -GT、纤维蛋白原、APR 是 HCC 患者肿瘤复发的影响因素(均 $P<0.05$), 见表 4。将单因素分析中有统计学意义的变量纳入 Cox 回归模型中进行多因素分析, 结果显示, 性别、肿瘤数目、AFP、纤维蛋白原、APR 是 HCC 患者肿瘤复发的独立危险因素(均 $P<0.05$), 见表 5。

表 3 变量赋值方法

变量	赋值
性别	女性=0, 男性=1
吸烟史	无=0, 有=1
抗病毒史	无=0, 有=1
肝硬化	无=0, 有=1
Child-Pugh 分级	A=0, B=1
肿瘤大小	≤3 cm=0, >3 cm=1
肿瘤数目	单发=0, 多发=1
AFP	<7 ng/mL=0, 7~400 ng/mL=1, ≥400 ng/mL=2
γ-GT	<124.57 U/L=0, ≥124.57 U/L=1
纤维蛋白原	<3.12 g/L=0, ≥3.12 g/L=1
血尿素氮	<4.67 mmol/L=0, ≥4.67 mmol/L=1
APR	<0.34=0, ≥0.34=1

表 4 影响 HCC 患者 RFS 的单因素 Cox 回归分析

影响因素	B	Wald χ^2	HR(95%CI)	P 值
性别	0.615	4.767	1.849(1.065~3.211)	0.029
吸烟史	0.367	2.725	1.444(0.934~2.234)	0.099
抗病毒史	-0.364	2.613	0.695(0.447~1.080)	0.106
肝硬化	0.241	0.667	1.272(0.714~2.267)	0.414
Child-Pugh 分级	0.278	1.535	1.320(0.851~2.048)	0.215
肿瘤大小	0.519	5.266	1.681(1.079~2.618)	0.022
肿瘤数目	0.837	13.486	2.309(1.477~3.610)	0.000
AFP	0.438	7.890	1.550(1.142~2.105)	0.005
γ-GT	0.557	6.083	1.745(1.121~2.716)	0.014
纤维蛋白原	0.742	10.911	2.099(1.352~3.259)	0.001
血尿素氮	-0.475	4.408	0.622(0.399~0.969)	0.036
APR	1.340	33.037	3.819(2.418~6.030)	0.000

2.4 复发评分系统的建立与分组

将影响 HCC 复发的 5 个独立危险因素(性别、

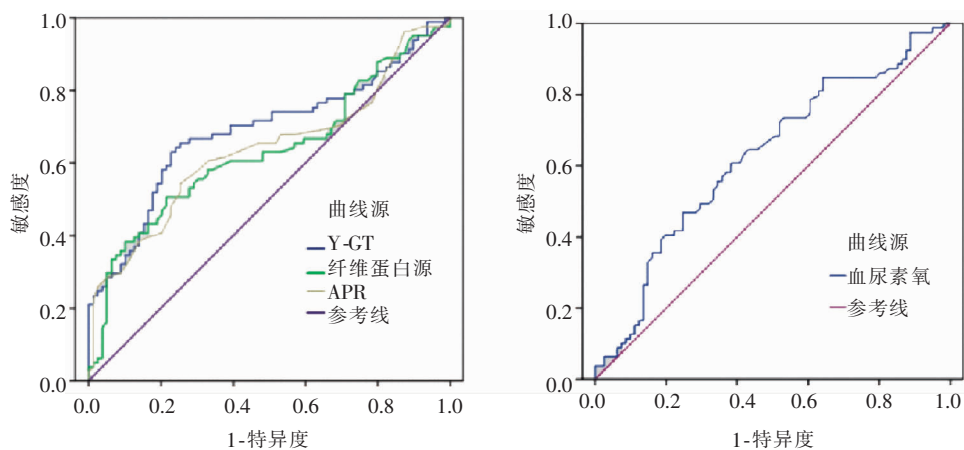


图1 预测 HCC 患者复发的 ROC 曲线

表5 影响 HCC 患者 RFS 的多因素 Cox 回归分析

影响因素	β	Wald χ^2	HR(95%CI)	P 值
性别	0.574	4.148	1.775(1.022~3.084)	0.042
肿瘤大小	0.283	1.581	1.327(0.854~2.063)	0.209
肿瘤数目	0.656	8.397	1.928(1.237~3.005)	0.004
AFP	0.321	4.572	1.379(1.027~1.851)	0.032
γ -GT	0.330	2.196	1.391(0.899~2.153)	0.138
纤维蛋白原	0.471	4.446	1.602(1.034~2.483)	0.035
血尿素氮	-0.198	0.788	0.820(0.530~1.270)	0.375
APR	1.130	24.317	3.096(1.976~4.851)	0.000

肿瘤数目、AFP、纤维蛋白原、APR), 根据 HR 值进行赋分, 见表 6。复发评分系统总分值 0 分到 11 分, 将 0 分~3 分、4 分~7 分、8~11 分, 分别定义为低风险复发组、中风险复发组、高风险复发组。

表6 根据 HR 值进行变量评分

变量	HR 值	评分(分)
性别	1.775	
女		0
男		2
肿瘤数目	1.928	
单发		0
多发		2
AFP	1.379	
<7 ng/mL		0
7~400 ng/mL		1
>400 ng/mL		2
纤维蛋白原	1.602	
<3.12 g/L		0
≥ 3.12 g/L		2
APR	3.096	
<0.34		0
≥ 0.34		3

2.5 不同风险复发组的临床病理特征及预后比较

不同风险复发组间吸烟史、抗病毒史、Child-Pugh 分级、肿瘤大小、肿瘤数目、消融方法、AFP、 γ -GT、血尿素氮差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 性别

构成、年龄、饮酒史、肝硬化、病因、ALT、AST、TBIL、白细胞计数差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 7。

低风险组患者 1 年、2 年、3 年累积 RFS 分别为 91.4%、77.1%、68.2%, 高于中风险组的 86.2%、58.6%、48.5%及高风险组的 50.0%、28.9%、22.3%, 组间差异有统计学意义($\chi^2=12.156, P < 0.001$), 图 2。

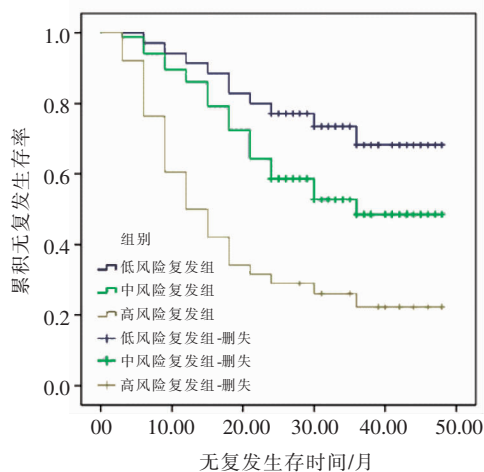


图2 不同风险组 RFS 的 Kaplan-Meier 曲线

3 讨论

HCC 患者微创治疗后高复发率是导致死亡的主要原因之一。研究表明, 许多指标对接受 TACE 或消融治疗的 HCC 患者肿瘤复发具有预测价值, 主要有: ①无创性纤维化指标, AST 与血小板比值^[9]; ②肝功指标, 白蛋白与胆红素比值^[10]; ③肿瘤相关标志物, AFP^[11]; ④炎症标志物, NLR、PLR^[12]; ⑤病理指标, 微血管侵犯^[13]。但是这些指标间的关系、指标联合与 TACE 结合消融治疗 HCC 患者预后的关系等方面的研究极为有限。本研究中, 通过 Cox 比例风险回归分析, 发现性别、肿瘤数目、AFP、纤维蛋白

表 7 低、中、高风险组的临床病理特征比较

项目	低风险组(n=35)	中风险组(n=87)	高风险组(n=38)	χ^2 /H/F 值	P 值
性别/n(%)					0.454
男	25(71.4)	62(71.3)	31(81.6)		
女	10(28.6)	25(28.7)	7(18.4)		
年龄/n(%)				1.496	0.473
<60 岁	24(68.6)	51(58.6)	21(55.3)		
≥60 岁	11(31.4)	36(41.4)	17(44.7)		
吸烟史/n(%)				8.972	0.011
有	9(25.7)	38(43.7)	23(60.5)		
无	26(74.3)	49(56.3)	15(39.5)		
饮酒史/n(%)				1.928	0.381
有	8(22.9)	20(23.0)	13(34.2)		
无	27(77.1)	67(77.0)	25(65.8)		
抗病毒治疗史/n(%)				10.180	0.006
有	24(68.6)	46(52.9)	12(31.6)		
无	11(31.4)	41(47.1)	26(68.4)		
肝硬化/n(%)				4.512	0.105
有	22(62.9)	69(79.3)	31(81.6)		
无	13(37.1)	18(20.7)	7(18.4)		
病因/n(%)				7.473	0.113
HBV	27(77.1)	64(73.6)	30(78.9)		
HCV	6(17.1)	20(23.0)	3(7.9)		
其他	2(5.7)	3(3.4)	5(13.2)		
Child-Pugh 分级/n(%)				7.199	0.027
A	28(80.0)	53(60.9)	19(50.0)		
B	7(20.0)	34(39.1)	19(50.0)		
肿瘤大小/n(%)				10.284	0.006
≤3 cm	27(77.1)	57(65.5)	16(42.1)		
>3 cm	8(22.9)	30(34.5)	22(57.9)		
肿瘤数目/n(%)				12.374	0.002
单发	29(82.9)	64(73.6)	18(47.4)		
多发	6(17.1)	23(26.4)	20(52.6)		
消融方法/n(%)				10.689	0.030
射频消融	18(51.4)	38(43.7)	25(65.8)		
微波消融	6(17.1)	30(34.5)	4(10.5)		
氩氦刀冷冻消融	11(31.4)	19(21.8)	9(23.7)		
AFP/n(%)				10.500	0.033
<7 ng/mL	19(54.3)	38(43.7)	10(26.3)		
7~400 ng/mL	11(31.4)	41(47.1)	18(47.4)		
>400 ng/mL	5(14.3)	8(9.2)	10(26.3)		
ALT/(U/L)	34.17±10.34	36.71±22.49	38.94±26.40	0.693	0.502
AST/(U/L)	28.58±7.99	29.73±9.98	30.30±13.10	0.364	0.695
TBIL/(μmol/L)	17.08±6.51	18.75±6.33	20.17±7.57	2.739	0.068
白细胞计数/(×10 ⁹ /L)	5.24(3.52,6.24)	5.56(4.18,6.73)	6.12(4.49,7.09)	1.692	0.429
γ-GT/(U/L)	107.37±33.19	122.85±40.54	139.60±30.98	6.880	0.001
血尿素氮/(mmol/L)	5.19±1.29	4.76±0.69	4.37±1.38	3.246	0.042

原、APR 是影响 HCC 复发的 5 个独立危险因素,基于这 5 个临床病理参数建立了一种复发评分系统,并将患者分为低、中、高风险复发组,低风险组患者 1 年、2 年、3 年累积 RFS 分别为 91.4%、77.1%、68.2%,高于中风险组的 86.2%、58.6%、48.5%及高风险组的 50.0%、28.9%、22.3%,组间差异有统计学意义($\chi^2=12.156, P<0.001$)。

本研究显示男性较女性具有较高的肿瘤复发

率,可能和体内激素有关。雄激素受体激活可能助长肝癌细胞的进展和侵袭,雌激素的内源性代谢产物通过抗细胞增殖、促进凋亡、抗血管生成等活性可以抑制肿瘤生长^[14-15]。多发性肿瘤是多中心发展的特征,复发和转移的可能性更高,这可能和肿瘤起源的多中心性有关。研究表明,AFP 可以促进肝癌细胞的生长,AFP 阳性 HCC 比 AFP 阴性 HCC 具有更高的细胞增殖率,AFP 的上调可促进 HCC 细

胞增殖,使肿瘤易于复发^[16-17]。在肿瘤组织中沉积的纤维蛋白原作为一种细胞外基质,通过促进肿瘤的血管生成,进而促进肿瘤细胞的粘附和迁移^[18]。APR 是白蛋白与前白蛋白的组合,APR 的升高反映了白蛋白的升高或前白蛋白的减低。补充性输注白蛋白或输血可能会使外源性白蛋白在体内持续数天,这是因为其半衰期长达 20 d^[19],前白蛋白由于半衰期短至 0.5 d,作为反映蛋白质合成和分泌的敏感标志物,可能预示了 HCC 的复发风险^[20]。

在该研究中,首先进行非复发组与复发组患者基线资料的比较,其次分析了 HCC 患者肿瘤复发的影响因素,并构建了一种复发评分系统,将患者分为低、中、高风险复发组,最后进行不同风险复发组的临床病理特征及预后比较,结果发现该复发评分系统是 TACE 联合局部消融治疗 HCC 患者肿瘤复发的有效预测指标,有利于临床医师做出诊疗决策。该研究也存在一定的局限性,首先入组的患者仅限于本医院,其次样本量也相对偏少,最后该研究局限于特定时间段,故将来有待于进行多中心、多时间段、大样本量的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2018, 391: 1301-1314.
- [2] 陈建国. 中国肝癌发病趋势和一级预防[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28: 256-260.
- [3] Lau WY, Lai ECH. Loco-regional intervention for hepatocellular carcinoma[J]. J Intervent Med, 2019, 2: 43-46.
- [4] Wang WD, Zhang LH, Ni JY, et al. Radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization therapy versus surgical resection for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: a meta-analysis[J]. Korean J Radiol, 2018, 19: 613-622.
- [5] 含笑, 吕维富. 经肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗原发性肝癌远期疗效的荟萃分析[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 387-391.
- [6] Heimbach JK. Overview of the updated AASLD guidelines for the management of HCC[J]. Gastroenterol Hepatol (N Y), 2017, 13: 751-753.
- [7] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2018, 67: 358-380.
- [8] Benson AB 3rd, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. NC CN guidelines insights: hepatobiliary cancers, version 1. 2017[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15: 563-573.
- [9] Chung HA, Kim JH, Hwang Y, et al. Noninvasive fibrosis marker can predict recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation[J]. Saudi J Gastroenterol, 2016, 22: 57-63.
- [10] Oh IS, Sinn DH, Kang TW, et al. Liver function assessment using albumin-bilirubin grade for patients with very early-stage hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62: 3235-3242.
- [11] Douhara A, Namisaki T, Moriya K, et al. Predisposing factors for hepatocellular carcinoma recurrence following initial remission after transcatheter arterial chemoembolization[J]. Oncol Lett, 2017, 14: 3028-3034.
- [12] Chu MO, Shen CH, Chang TS, et al. Pretreatment inflammation-based markers predict survival outcomes in patients with early stage hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation[J]. Sci Rep, 2018, 8: 16611.
- [13] Lee S, Kang TW, Song KD, et al. Effect of microvascular invasion risk on early recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery and radiofrequency ablation[J]. Ann Surg, 2019, [Online ahead of print].
- [14] Ao JP, Meng J, Zhu L, et al. Activation of androgen receptor induces ID1 and promotes hepatocellular carcinoma cell migration and invasion[J]. Mol Oncol, 2012, 6: 507-515.
- [15] Du B, Wang SY, Shi XF, et al. The effect of 2-methoxyestradiol liposome on growth inhibition, angiogenesis and expression of VEGF and Ki67 in mice bearing H22 hepatocellular carcinoma [J]. Tumori, 2011, 97: 660-665.
- [16] Mitsuhashi N, Kobayashi S, Doki T, et al. Clinical significance of α -fetoprotein: involvement in proliferation, angiogenesis, and apoptosis of hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23: e189-e197.
- [17] Zhang L, He T, Cui H, et al. Effects of AFP gene silencing on apoptosis and proliferation of a hepatocellular carcinoma cell line [J]. Discov Med, 2012, 14: 115-124.
- [18] Garcia MG, Bayo J, Bolontrade MF, et al. Hepatocellular carcinoma cells and their fibrotic microenvironment modulate bone marrow-derived mesenchymal stromal cell migration in vitro and in vivo [J]. Mol Pharm, 2011, 8: 1538-1548.
- [19] Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements[J]. Int J Gen Med, 2016, 9: 229-255.
- [20] Shenkin A. Serum prealbumin: is it a marker of nutritional status or of risk of malnutrition? [J]. Clin Chem, 2006, 52: 2177-2179.

(收稿日期:2020-05-08)

(本文编辑:俞瑞纲)