

血清内皮生长因子 A、可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体与肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗反应及预后的关系

王发鹏¹, 林 冰², 许生江¹

(1. 海南省肿瘤医院, 海南 海口 570100; 2. 海南医学院第一附属医院, 海南 海口 570102)

摘要: [目的] 探讨肝细胞癌(HCC)患者血清血管内皮生长因子 A(VEGF-A)、可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)水平与经动脉化疗栓塞术(TACE)治疗反应及预后的相关性。[方法] 2016 年 1 月至 2018 年 12 月共纳入在海南省肿瘤医院接受 TACE 一线治疗 100 例 HCC 患者作为研究对象(HCC 组), 依据改良的实体瘤反应评价标准, 分为客观缓解组和非客观缓解组。另外收集 30 位健康人的血清样本作为健康对照组。HCC 患者于 TACE 治疗前 1~2 d 取血清标本。随机选取 25 例患者基线血清标本, 采用多重细胞因子定量抗体芯片分析血清样本中血管生成相关因子含量。采用酶联免疫吸附测定法检测受试者血清 VEGF-A、suPAR 水平。随访至 2022 年 2 月 28 日。[结果] 经多重细胞因子芯片分析, 客观缓解患者和非客观缓解患者基线血清 VEGF-A(变化倍数为 0.69, $P=0.097$)、suPAR(变化倍数为 0.82, $P=0.014$)水平存在统计学差异。HCC 组患者基线血清 VEGF-A、suPAR 水平均高于健康对照组($P<0.001$)。血清 VEGF-A 和 suPAR 在区分 HCC 组和健康对照组时的 ROC 曲线下面积分别为 0.931(95%CI: 0.876~0.987)和 0.855(95%CI: 0.785~0.926)。非客观缓解组患者基线血清 suPAR 水平显著性高于客观缓解组($P<0.001$), 且基线血清 suPAR 是影响 HCC 患者 TACE 治疗反应的独立预测因素($P<0.05$)。基线血清 suPAR 高水平患者总生存期明显缩短(12.5 个月 vs 32.2 个月, $P<0.001$)。[结论] HCC 患者血清 VEGF-A、suPAR 水平普遍升高, 且血清 suPAR 是 TACE 治疗反应的独立影响因素。基线血清 suPAR 水平越高则预示着 HCC 患者 TACE 治疗反应和预后不良。

关键词: 肝细胞癌; 血管内皮生长因子 A; 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体; 经动脉化疗栓塞术; 治疗反应; 预后

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2023)01-0035-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.01.B007

Relationship of Serum Vascular Endothelial Growth Factor A and Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor with Response of Transcatheter Arterial Chemoembolization and Prognosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma

WANG Fa-peng¹, LIN Bing², XU Sheng-jiang¹

(1. Hainan Cancer Hospital, Haikou 570100, China; 2. The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China)

Abstract: [Objective] To investigate the relationship of serum vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) and soluble urokinase plasminogen activator receptor(suPAR) with the response of transcatheter arterial chemoembolization(TACE) and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma(HCC). [Methods] A total of 100 HCC patients receiving first-line TACE in Hainan Cancer Hospital from January 2016 to December 2018 were included in the study and followed up until the end of February 2022. According to the modified solid tumor response evaluation criteria, the patients were divided into objective remission group and non-objective remission group. Serum samples were collected from HCC patients 1~2 d before TACE and also collected from 30 healthy subjects as controls. The serum VEGF-A and suPAR levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in all subjects. The levels of angiogenic related factors in serum samples from 25 patients were analyzed by Multiplex Quantibody Human Angiogenesis Array 1000. [Results] The baseline serum VEGF-A and suPAR levels in HCC patients were higher than those in healthy controls ($P<0.001$). The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of serum VEGF-A and suPAR in differentiating HCC from healthy controls were 0.931(95%CI: 0.876~0.987) and 0.855(95%CI: 0.785~0.926), respectively. The serum suPAR level in non-objective remission group was significantly higher than that in objective remission group($P<0.001$), and it was an independent pre-

基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(20A200304)

通信作者: 王发鹏, E-mail: wangfapeng3191@163.com

收稿日期: 2022-09-29; 修回日期: 2022-11-10

dictor of the response to TACE in HCC patients ($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival curves showed that the overall survival time was significantly shorter in the high suPAR group (12.5 months vs. 32.2 months, $P < 0.001$). [Conclusion] The serum levels of VEGF-A and suPAR are higher in HCC patients. suPAR would be an independent factor influencing the response to TACE and the higher baseline serum SuPAR level predicts poor TACE response and prognosis in HCC patients.

Subject words: hepatocellular carcinoma; vascular endothelial growth factor A; soluble urokinase plasminogen activator receptor; transcatheter arterial chemoembolization; response; prognosis

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第三大癌症相关死亡原因^[1]。对于不适合根治性手术的原发性或继发性 HCC 患者,经动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)可以获得更好的局部肿瘤控制,并提高患者生存率^[2]。然而,不同的患者对 TACE 的治疗反应也不一致。因此,我们迫切需要有效的生物标志物来优化选择,以避免无效治疗的毒副作用和医疗资源浪费。最近,有强有力的证据表明许多血管生成因子在实体瘤组织中过度表达,并且与患者预后有关^[3]。我们利用多重血管生成因子芯片技术分析血清样本中多种血管生成相关因子的预测价值,希望为患者选择最佳的替代标志物提供一定的证据支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究包括 2016 年 1 月至 2018 年 12 月在海南省肿瘤医院肝胆外科经组织病理学确诊为原发性 HCC 患者 100 例。患者在研究纳入前签署书面知情同意书。研究经医院伦理委员会批准。

入选标准:①诊断时无任何抗癌治疗;②Child-Pugh 肝功能分级为 A~B 级;③东部肿瘤协作组表现状况评分 0~2 分;④预计生存时间 > 3 个月;⑤患者有完整的临床病理和随访资料,且血样和实验室数据,包括 α 甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)等资料完整。排除标准:①18 岁以下者;②有其他类型癌症史或肝移植史的患者;③合并症状性心衰竭、心绞痛、心律不整、血栓形成史、高血压控制不良、长期服用抗凝剂或非甾体抗炎药物者。此外,招募 30 位健康人作为健康对照组,年龄、

性别构成与 HCC 组患者相匹配,肝功能检查正常,排除近 3 个月有急慢性感染性疾病者,有任何癌症史或肝移植史者,或合并症状性心衰竭、心绞痛、心律不整、血栓形成史、高血压控制不良、长期服用抗凝剂或非甾体抗炎药物者。

1.2 治疗方案及疗效评估

对不可切除病变且不符合或不愿意接受其他治疗的患者进行一线 TACE 治疗。TACE 的适应证^[4]为:①无门静脉主干受累或肝外转移,②Child-Pugh 肝功能分级为 A~B 级,③肾功能正常,血清肌酐浓度 < 1.5 mg/dL,④超声或 CT 未发现恶性腹腔积液。以 Seldinger's 技术为标准,患者均由同一小组放疗科专家进行 TACE,并用阿霉素洗脱珠栓塞。用 4-Fr 或 5-Fr RH 导管选择性插入目标肿瘤供血动脉,必要时与微导管联合插入。然后,将奥沙利铂(100~150 mg)、氟尿嘧啶(500~1 000 mg)和碘化油栓塞剂(5~20 mL)注入靶血管。对于肝动脉门静脉瘘患者,选用明胶海绵颗粒。治疗间隔通常为 6~8 周。33 例患者在 TACE 治疗后联合局部消融治疗;29 例联合外放射与粒子治疗;30 例联合中医药治疗;21 例联合靶向药物治疗;17 例联合免疫治疗。在启动其他联合治疗前,基于磁共振成像或 X 射线计算机断层成像扫描,依据改良的实体瘤反应评价标准(mRECIST)^[5]评价肿瘤疗效,包括完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。CR+PR 定义为客观缓解。

1.3 血清多重细胞因子芯片分析

HCC 患者于 TACE 治疗前 1~2 d 取血清标本。4 ℃静置 30 min 后,3 000 r/min 离心 10 min,保存在 -80 ℃。随机选取 25 例 HCC 患者的基线血清标本。Quantibody 人类血管生成定量抗体芯片(美国 RayBiotech 公司)可分析 60 种血管生成相关蛋白。

该芯片是基于夹心酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 技术, 每个抗体平行 4 份, 在室温下进行检测。用标准稀释液稀释血清样品后, 加入样本孔中孵育 2 h, 清洗后与检测抗体孵育 2 h, 每孔加入等量 Cy3 孵育 1 h, 用 GenePix 4000B 芯片扫描系统 (美国 Axon 公司) 在不同的光电倍增管增益下进行显色。根据线性标准曲线计算样品中待测指标的浓度。多重分析的最终血清浓度通过 Log2 标准化。

1.4 酶联免疫吸附测定试剂盒检测血清血管内皮生长因子 A、可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体水平

健康对照组在入组时采集血清样本。采用 ELISA 试剂盒检测受试者血清血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) 和可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体 (soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, suPAR) 水平。VEGF-A 试剂盒购自武汉 Elabscience 公司 (E-TSEL-H0026), suPAR 试剂盒购自丹麦 ViroGates 公司 (Nr.A001)。

1.5 随访

随访包括临床检查、血液采集和影像学检查, 如果有残余肿瘤, 通常每 6 周复查 1 次。在获得 CR 的情况下, 间隔时间延长到 12 周。研究主要终点为总生存期, 定义为从最初的 TACE 至死亡或最后一次随访时间。

1.6 统计学处理

数据分析采用 SPSS 23.0 软件, 图表采用 GraphPad Prism v8.0 软件创建。连续变量以中位值和四分位值表示, 进行 Mann-Whitney *U* 检验。分类变量表示为例数 (率), 进行卡方检验或 Fisher's 精确检验。绘制受试者特征曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 评价待测指标的预测价值。生存曲线采用 Kaplan-Meier 法估计, 并进行 Log-rank χ^2 检验。采用 Logistic 回归分析评估 TACE 治疗反应的独立的预测因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清多重血管生成因子芯片分析结果

随机选取 25 例 HCC 患者中获客观缓解的患者 8 例, 其中男性 6 例, 女性 2 例, 平均年龄 (50.38±

10.13) 岁, 巴塞罗那肝癌 (BCLC) 分期 B/C 期 4 例; 未获客观缓解的患者 17 例, 其中男性 15 例, 女性 2 例, 平均年龄 (53.53±9.49) 岁, BCLC 分期 B/C 期 12 例。

根据无监督层次聚类分析 (Figure 1A), 客观缓解患者和非客观缓解患者基线血清 VEGF-A (变化倍数为 0.69, $P=0.097$)、suPAR (变化倍数为 0.82, $P=0.014$) 水平存在统计学差异。

非客观缓解患者基线血清 VEGF-A [456.30 (395.90, 594.60) pg/mL vs 272.70 (234.30, 355.40) pg/mL, $Z=-2.272$, $P=0.023$]、suPAR [(5.34±1.44) ng/mL vs (3.76±0.86) ng/mL, $t=-2.858$, $P=0.009$] 水平显著性高于客观缓解患者 (Figure 1B), 而且血清 VEGF-A、suPAR 浓度与年龄、性别、BCLC 分期均无显著相关性 ($P > 0.05$)。

2.2 ELISA 法验证结果

与健康对照组相比, HCC 组患者基线血清 VEGF-A [508.22 (135.39, 727.10) pg/mL vs 17.0 (10.19, 25.62) pg/mL, $Z=-7.150$, $P < 0.001$]、suPAR [3.19 (2.35, 4.61) ng/mL vs 1.46 (1.09, 2.17) ng/mL, $Z=-6.040$, $P < 0.001$] 水平均显著性升高。经 ROC 曲线分析, 血清 VEGF-A 和 suPAR 在区分 HCC 和健康对照者的 AUC 分别为 0.931 (95% CI: 0.876~0.987) 和 0.855 (95% CI: 0.785~0.926)。

此外, 联合检测血清 VEGF-A 和 suPAR 可使诊断 HCC 的 AUC 值增加至 0.953 (95% CI: 0.914~0.992), 灵敏度和特异度分别为 91.0% 和 90.0%, 优于血清 VEGF-A 和 suPAR 的单独检测价值 ($P < 0.05$) (Figure 2)。

2.3 HCC 患者基线血清 VEGF-A、suPAR 水平与治疗反应的关系

根据 mRECIST 标准, 24 例患者经 TACE 治疗后获得客观缓解 (客观缓解组), 76 例未获得客观缓解 (非客观缓解组)。非客观缓解组患者基线血清 suPAR 水平显著性高于客观缓解组 [3.49 (2.68, 4.93) ng/mL vs 2.59 (2.03, 3.30) ng/mL, $Z=-3.051$, $P=0.002$], 然而基线血清 VEGF-A 水平与 TACE 治疗反应无关 [443.66 (103.93, 852.12) pg/mL vs 537.12 (147.54, 725.53) pg/mL, $Z=-0.065$, $P=0.949$]。

经 ROC 曲线分析, 基线血清 suPAR 预测 TACE 治疗反应的 AUC 值大于基线血清 VEGF-A ($Z=-3.918$, $P=0.010$)、TBil ($Z=-2.783$, $P=0.043$)、ALT ($Z=-3.004$, $P=0.027$)、AST ($Z=-2.787$, $P=0.041$)、AFP ($Z=-2.955$,

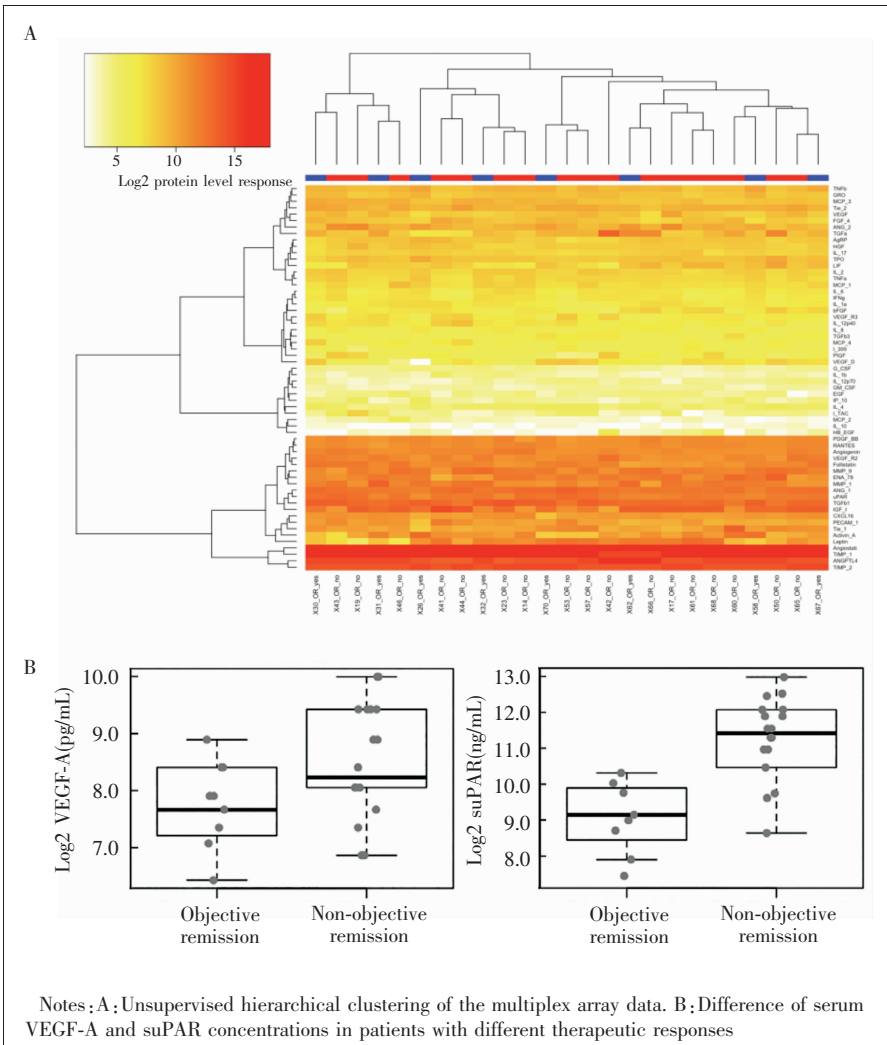
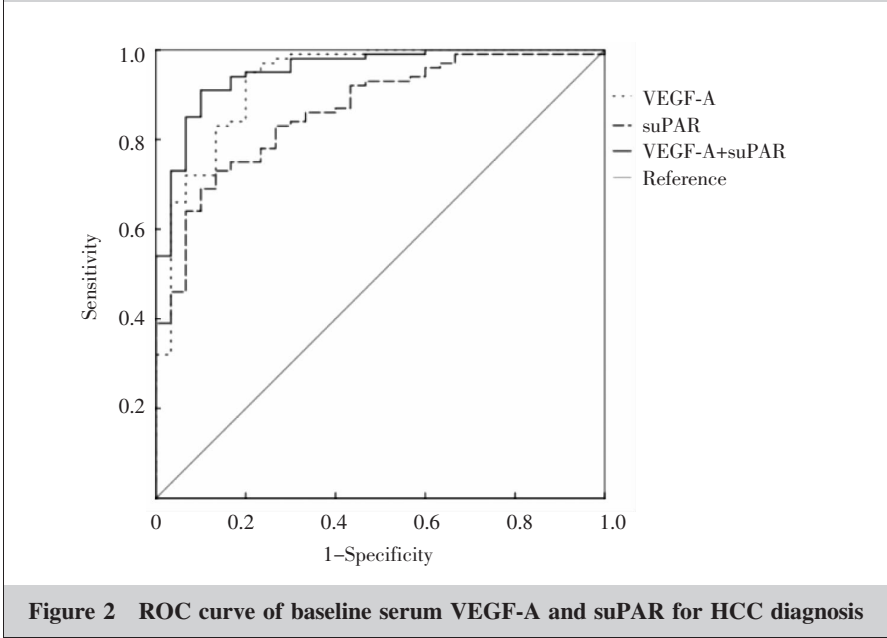


Figure 1 Multiplex array analysis of baseline serum of HCC patients



$P=0.021$)(Table 1,Figure 3)。
2.4 影响 TACE 治疗反应的临床因素

将单因素 Logistic 回归分析中 $P<0.1$ 的变量纳入多因素回归模型，回归方程拟合为 $Y=-2.394+0.803X_1+0.084X_2+0.005X_3+0.3X_4+0.542X_5$ ，结果显示只有基线血清 suPAR 是影响 HCC 患者 TACE 治疗反应的独立预测因素 ($P<0.05$)(Table 2)。

2.5 HCC 患者基线血清 VEGF-A、suPAR 的预后意义

随访期间，共有 91 例 (91.0%) 患者死亡;1、3、5 年总生存率分别为 55.0%(55/100)、25.0%(25/100)、14.0%(14/100)。根据预测 TACE 治疗反应的 ROC 曲线得到的最佳截断值 (基线血清 VEGF:792.27 pg/mL，基线血清 suPAR:4.24 ng/mL)，将患者分为高水平组和低水平组，绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。基线血清 suPAR 高水平组总生存期明显缩短(12.5 个月 vs 32.2 个月, $P<0.001$)；总生存期与基线血清 VEGF-A 水平无统计学关联 ($P=0.834$)(Figure 4)。

3 讨论

TACE 被认为是不能手术的晚期肝癌患者的首选局部治疗方法^[6]。HCC 约 75% 的血液供应依赖于肝动脉^[7]。TACE 通过向肝癌供血动脉注射化疗药物和栓塞剂来控制肿瘤的生长,进一步阻断血供,诱导肿瘤局部缺血缺氧^[8-9]。肿瘤坏死和局部缺氧可引起肿瘤微环境中

Table 1 ROC curve analysis of predicting TACE treatment response by baseline serum biochemical indicators in HCC patients

Parameter	AUC	95%CI	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Youden's index
Baseline serum VEGF-A(pg/mL)	0.504	0.374~0.635	792.27	22.4	95.8	0.182
Baseline serum suPAR(ng/mL)	0.707	0.605~0.809	4.24	40.8	100	0.408
Baseline serum TBil(μmol/L)	0.625	0.494~0.756	10.40	76.3	50.0	0.263
Baseline serum ALT(U/L)	0.563	0.438~0.688	50.50	39.5	75.0	0.145
Baseline serum AST(U/L)	0.624	0.500~0.748	54.50	39.5	83.3	0.228
Baseline serum AFP(ng/mL)	0.569	0.443~0.696	843.60	43.4	83.3	0.267

Notes: VEGF-A;vascular endothelial growth factor A,suPAR:soluble urokinase-type plasminogen activator receptor,TBil;total bilirubin,ALT;alanine transaminase,AST;aspartate transaminase,AFP;α-fetoprotein,ROC;receiver operating characteristic,AUC;area under curve,CI;confidence interval

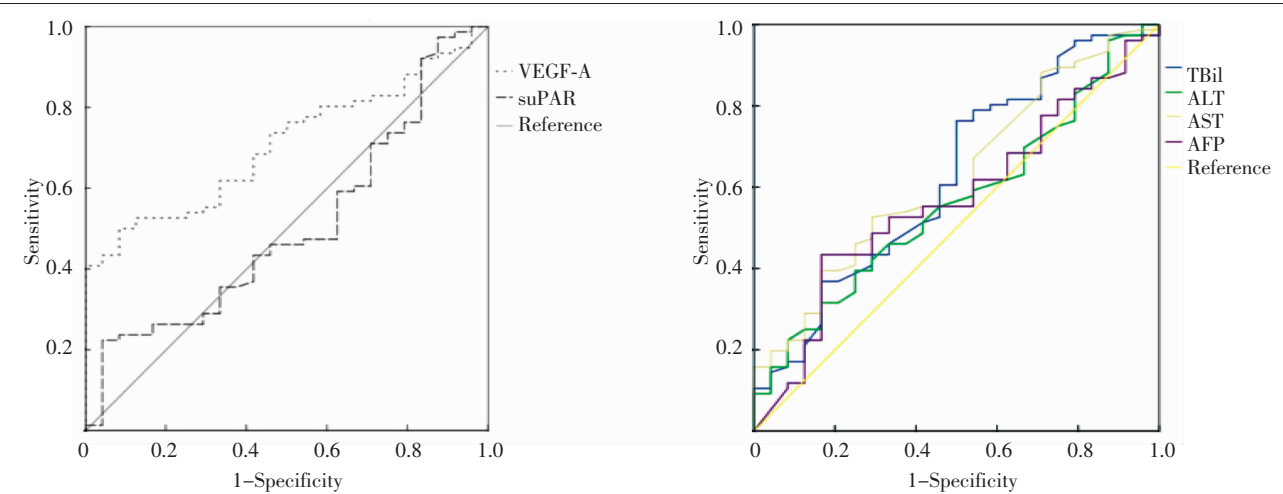


Figure 3 ROC curve of HCC patients with TACE response predicted by baseline serum biochemical indicators

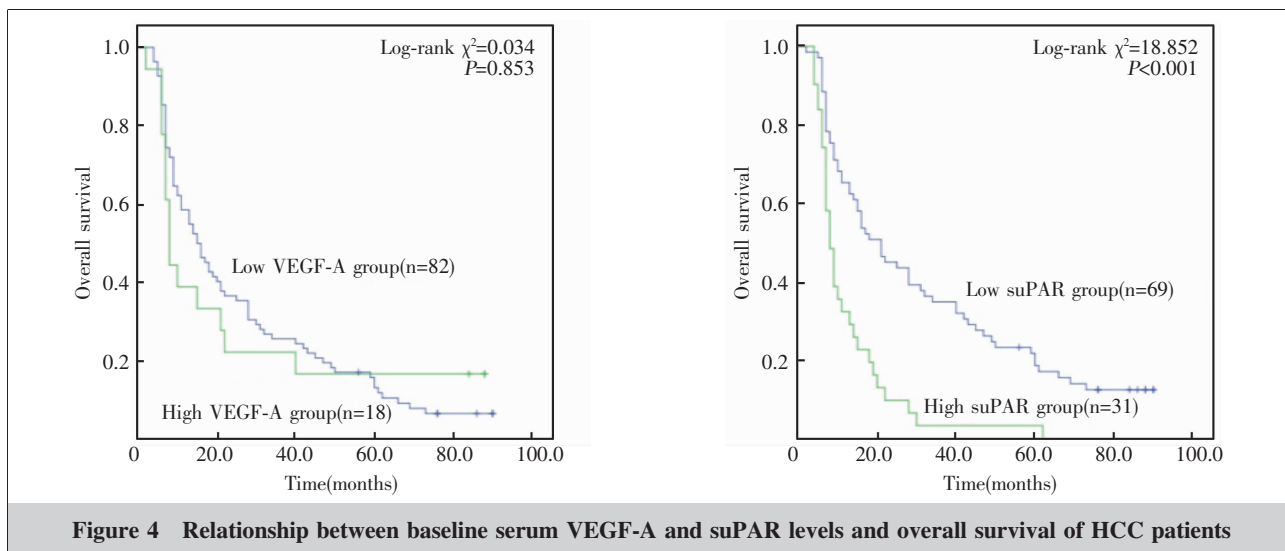
Table 2 Univariate and multivariate analysis of clinical factors influencing TACE response in HCC patients

Variable	Univariate		Multivariate	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Age≥60(years old)	1.133(0.448~2.869)	0.792	—	—
Female	0.785(0.214~2.678)	0.667	—	—
HBsAg positive	0.844(0.215~3.216)	0.808	—	—
Hepatic fibrosis	1.320(0.373~4.667)	0.667	—	—
Portal vein invasion(X ₁)	2.917(0.905~9.401)	0.073	2.233(0.600~8.318)	0.231
Tumor size>5.0 cm	2.145(0.846~5.437)	0.108	—	—
Multiple lesions	1.533(0.609~3.859)	0.364	—	—
Baseline serum TBil(X ₂)	1.086(0.995~1.185)	0.064	1.088(0.986~1.200)	0.095
Baseline serum AST	1.016(0.993~1.040)	0.177	—	—
Baseline serum ALT(X ₃)	1.019(0.998~1.040)	0.076	1.005(0.991~1.020)	0.474
Baseline serum AFP	1.000(0.999~1.002)	0.586	—	—
BCLC stage B/C(X ₄)	2.955(1.021~8.548)	0.046	1.350(0.399~4.573)	0.629
Baseline serum VEGF-A	1.000(0.999~1.001)	0.886	—	—
Baseline serum suPAR(X ₅)	1.872(1.255~2.792)	0.002	1.719(1.115~2.649)	0.014

Notes:HBsAg;hepatitis B surface antigen,TBil;total bilirubin,ALT;alanine transaminase,AST;aspartate transaminase,AFP;α-fetoprotein,VEGF-A;vascular endothelial growth factor A,suPAR:soluble urokinase-type plasminogen activator receptor,HR:hazard ratio,CI;confidence interval

促血管生成因子、缺氧相关因子和免疫因子表达的适应性变化^[8]。靶向血管生成药物的应用促进 HCC 的临床突破，并努力提高 TACE 的治疗效果^[10]。

血管生成是一个复杂的过程,由许多不同的生长因子、细胞因子和与微环境的相互作用调节的过程^[11]。在本研究中,我们试图通过多重细胞因子芯片技术筛选在不同 TACE 治疗反应的 HCC 患者血清样本中存在表达差异的血管生成相关因子谱,最终发现血清 VEGF-A、suPAR 水平变化最明显,这一结果进一步得



到更大样本(n=100例)的ELISA结果验证。在基线水平,HCC患者血清VEGF-A、suPAR水平较健康对照普遍升高。

血管生成是促进血管生成和抗血管生成因子之间复杂平衡的结果,是包括HCC在内的许多恶性肿瘤的重要过程^[12]。VEGF-A是癌症中一个重要的促血管生成因子,通过提供新陈代谢所需的营养和活性氧刺激血管生成,降低生物屏障的功能,调节内皮生长^[13]。据报道,VEGF-A在慢性肝组织损伤阶段已经出现显著的变化,是参与慢性肝病组织损伤和修复过程的重要因子^[14]。因此,血清VEGF-A水平易受到多种客观因素尤其是肝功能因素的影响。然而,在本研究中,血清VEGF-A并不能作为预测TACE治疗反应和总生存预后的生物标志物,可能是因为VEGF-A受影响的因素较多,例如炎症、基础疾病、治疗方案等,导致其灵敏度和特异度较差,但并不能否认其在HCC发病机制中的作用。

丝氨酸蛋白酶,特别是纤溶酶原激活物蛋白酶系统,是细胞外基质重塑过程中血管生成所必需的重要参与者^[15]。尿激酶型纤溶酶原激活物受体(urokinase-type plasminogen activator receptor,uPAR)是细胞膜结合纤溶酶原激活物受体的分裂产物,该受体表达于包括内皮细胞在内的多种细胞的细胞表面,通过结合尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator,uPA)底物,与多种临床疾病如全身性炎症和癌症有关^[16]。uPAR最初因其定位在纤溶酶降解到细胞表面的作用而被人们所知,后来的研究揭示uPAR可刺激其他蛋白水解通过

独立机制促进血管生成^[17]。例如,uPA缺陷患者表现出恶性黑色素瘤的迅速恶化^[18]。在功能层面上,这可能是由于uPA/uPAR系统通过Caspase-3依赖性机制调节细胞凋亡^[19]。肿瘤组织uPAR蛋白高表达是肝癌发展的一个较好的预测指标^[20-21],而组织uPAR蛋白脱落可导致血清suPAR水平升高^[21]。在本研究中,我们也发现HCC患者基线血清suPAR水平普遍升高,而且高血清suPAR水平预示HCC患者TACE治疗反应和总生存预后不良,是TACE治疗反应不良的独立影响因素。虽然其确切机制尚不清楚,但我们推测可能的解释是:uPA/uPAR系统激活与肿瘤组织血管生成、肿瘤细胞凋亡、黏附和迁移有关,而这些都参与HCC的基本病理进程。

综上,血清suPAR是TACE治疗反应的独立影响因素,基线血清suPAR水平越高则预示着HCC患者TACE治疗反应和总生存预后不良,可能表明靶向suPAR相关通路可能是增强TACE抗肿瘤效应一个有前途的途径。

然而本项研究也有一些局限性。第一,这是一个小样本的回顾性研究,影响了统计检验的可信度;第二,血清suPAR和VEGF-A缺乏更完整的动态监测;第三,目前关于suPAR影响肿瘤血管生长的机制尚不明确,应综合考虑更完整的病理组织学结果以更好地验证本项研究结果的可靠性。

参考文献:

- [1] Konyn P,Ahmed A,Kim D. Current epidemiology in hepatocellular carcinoma[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepa-

- tol, 2021, 15(11): 1295–1307.
- [2] 中国医师协会肝癌专业委员会精确放疗学组. 原发性肝癌放射治疗专家共识 (2020 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(2): 296–301.
Precise Radiotherapy Group of Liver Cancer Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on radiotherapy for hepatocellular carcinoma (2020 version)[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2021, 37(2): 296–301.
- [3] 朱婷婷, 程紫薇, 邢东炜, 等. 缺氧微环境调控肝细胞癌血管新生的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(9): 19–22.
Zhu TT, Cheng ZW, Xing DW, et al. Research progress of hypoxia microenvironment regulating angiogenesis in hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Medical Research, 2021, 50(9): 19–22.
- [4] 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 (2019 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(2): 112–128.
Medical Administration and Medical Administration of the State Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2019 edition)[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2020, 28(2): 112–128.
- [5] Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: performance and novel refinements[J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 288–306.
- [6] Müller L, Hahn F, Jungmann F, et al. Quantitative washout in patients with hepatocellular carcinoma undergoing TACE: an imaging biomarker for predicting prognosis?[J]. Cancer Imaging, 2022, 22(1): 5–15.
- [7] Petrillo M, Patella F, Pesapane F, et al. Hypoxia and tumor angiogenesis in the era of hepatocellular carcinoma transarterial loco-regional treatments[J]. Future Oncol, 2018, 14(28): 2957–2967.
- [8] 孙志民, 徐永建, 华小斌, 等. 原发性肝细胞癌根治术后行预防性 TACE 的应用价值及复发危险因素分析[J]. 中国现代普通外科进展, 2021, 24(6): 474–477.
Sun ZM, Xu YJ, Hua XB, et al. The value of preventive TACE after radical resection of primary hepatocellular carcinoma and analysis of risk factors for recurrence[J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2021, 24(6): 474–477.
- [9] Li H, Zhao B, Liu Y, et al. Angiogenesis in residual cancer and roles of HIF-1 α , VEGF, and MMP-9 in the development of residual cancer after radiofrequency ablation and surgical resection in rabbits with liver cancer[J]. Folia Morphol (Warsz), 2020, 79(1): 71–78.
- [10] 黄健翔, 骆旭航, 龚安安. 卡瑞利珠单抗配合 TACE 对伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后血清 Egfr7、VEGF、OPN 水平及复发率影响的前瞻性研究[J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29(4): 182–189.
Huang JX, Luo XH, Gong AA, et al. Effects of camrelizumab combined with transcatheter arterial chemoembolization on serum Egfr7, VEGF, and OPN levels and recurrence rate in patients with hepatocellular carcinoma with microvascular invasion after radical operation: a prospective study[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2021, 29(4): 182–189.
- [11] 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, 2021, 273(3): 564–571.
- [12] Zhu XD, Tang ZY, Sun HC. Targeting angiogenesis for liver cancer: past, present, and future[J]. Genes Dis, 2020, 7(3): 328–335.
- [13] Tong C, Liu H, Chen R, et al. The effect of TACE in combination with thalidomide-mediated adjuvant therapy on the levels of VEGF and bFGF in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(5): 5575–5581.
- [14] 高俪原, 梁宝瑜, 金春, 等. 血管新生在肝脏疾病发生与发展中作用的研究进展[J]. 生理科学进展, 2020, 51(3): 193–197.
Gao LY, Liang BY, Jin C, et al. Research progress on the role of angiogenesis in the occurrence and development of liver diseases[J]. Progress in Physiological Sciences, 2020, 51(3): 193–197.
- [15] 陈双双, 武靖, 王愉靖, 等. 丝氨酸蛋白酶抑制剂通过细胞内吞作用参与调控细胞信号通路的机制的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(22): 3189–3192, 3203.
Chen SS, Wu J, Wang YJ, et al. Current situation of the mechanism of the serine protease inhibitor E2 involved in regulating cell signaling pathways through endocytosis[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2021, 37(22): 3189–3192, 3203.
- [16] 陆勤, 宋叶. 尿激酶型纤溶酶原激活物的表达水平与原发性肝癌细胞迁移侵袭和系统炎症指标相关[J]. 循证医学, 2021, 21(6): 358–363.
Lv Q, Song Y. The expression level of urokinase type plasminogen activator(uPA) was correlated with migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells and systemic inflammation[J]. The Journal of Evidence-Based Medicine, 2021, 21(6): 358–363.
- [17] Li S, Yuan C, Chen J, et al. Nanoparticle binding to urokinase receptor on cancer cell surface triggers nanoparticle disintegration and cargo release[J]. Theranostics, 2019, 9(3): 884–899.
- [18] Laurenzana A, Chillà A, Luciani C, et al. uPA/uPAR system activation drives a glycolytic phenotype in melanoma cells[J]. Int J Cancer, 2017, 141(6): 1190–1200.
- [19] Kanda R, Miyagawa Y, Wada-Hiraike O, et al. Ulipristal acetate simultaneously provokes antiproliferative and proinflammatory responses in endometrial cancer cells[J]. Heliyon, 2021, 8(1): e08696.
- [20] Loosen SH, Schulze-Hagen M, Vucur M, et al. Elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor serum levels indicate poor survival following transarterial chemoembolization therapy for hepatic malignancies: an exploratory analysis[J]. JGH Open, 2021, 5(3): 356–363.
- [21] Dubuisson L, Monvoisin A, Nielsen BS, et al. Expression and cellular localization of the urokinase-type plasminogen activator and its receptor in human hepatocellular carcinoma[J]. J Pathol, 2000, 190(2): 190–195.