



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.11.013

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.11.013

· 论著 ·

原发性肝癌患者血清肿瘤标记物与病理特征的关系

邓洲 何雨倩 罗森 陈悦

【摘要】 目的 研究肝癌患者血清肿瘤标记物与病理特征之间的关系。**方法** 收集 256 例患者的血清肿瘤标记物资料、病理资料与免疫组化资料。采用单因素分析及 *spearman* 相关分析评估肝细胞癌患者 Edmondson-Steiner 分级、微血管浸润 (MVI) 评级、GPC3 及 GS 表达情况与胆管细胞癌患者分化程度分别与血清甲胎蛋白 (AFP)、异常凝血酶原 (PIVKA-II) 及 7 种微小 RNA (miRNA, miR) Δ CT 值的相关性。**结果** *Spearman* 相关分析结果显示,肝细胞癌患者 Edmondson-Steiner 分级与血清甲胎蛋白 (AFP) 及异常凝血酶原 (PIVKA-II) 水平均呈正相关,与 miR-122 的 Δ CT 值呈负相关;MVI 评级与血清 PIVKA-II 水平呈正相关;GPC3 的表达程度与血清 PIVKA-II、AFP 水平均呈正相关;GS 的表达程度与血清 PIVKA-II 水平呈正相关;肝内胆管细胞癌患者分化程度与血清 CA-199 水平呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论** 原发性肝癌患者肿瘤标记物及 miRNA 与肝细胞癌患者病理特征间有一定的相关性,通过肝癌标志物可以在一定程度上判断肝癌的病理状况。

【关键词】 原发性肝癌; 血清肿瘤标记物; 微小 RNA122; 病理特征

【中图分类号】 R735.7 **【文献标识码】** A

原发性肝癌是目前我国第 4 位常见恶性肿瘤及第 2 位肿瘤致死病因^[1]。原发性肝癌患者预后和年龄、肿瘤病理类型、肿瘤大小、肿瘤数目、血管以及局部侵犯、肿瘤分期等因素密切相关^[2],及时了解肝癌患者病理特征对制定综合治疗方案十分重要。然而我国肝癌初诊患者手术比例低于 30%^[3],肝癌患者行肝穿刺造成播散转移的风险大,因此大多数肝癌患者无法获得肿瘤的病理特征信息,无法从病理特征上评估患者肿瘤负荷和预后情况。肝癌的病理特征中,肝细胞癌的分化程度、微血管浸润 (MVI) 评级以及免疫组化磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 (GPC3) 和谷氨酰胺合成酶 (GS) 均和患者的预后密切相关^[4]。肝细胞癌的分化程度目前较多采用国际上常用的 Edmondson-Steiner 分级进行。MVI 评级被证实是评估肝癌复发风险和治疗方案选择的重要依据^[1]。GPC3 介导了肝细胞的恶性转化、增殖、转移和侵袭^[5]。肝细胞肝癌中 GS 的高表达

是肝细胞肝癌侵袭和转移的重要机制之一^[6]。肝细胞癌的 GPC3 和 GS 的高表达常提示预后不良。因此本文分析原发性肝癌患者的血清肿瘤标志物与肝癌肿瘤的分化程度、MVI 评级及免疫组化 GPC3 和 GS 的关系,探讨原发性肝癌患者血清肿瘤标记物在判断肝癌病理特征上的临床意义,通过肿瘤标志物为肝癌综合治疗方案的制定提供理论依据。

对象与方法

1. 对象:选取 2021 年 1 月~2023 年 6 月于我院感染科经病理诊断为原发性肝癌患者 256 例,其中男 199 例、女 57 例,年龄 20~78 岁,平均年龄 (56.02 ± 11.14) 岁;肝细胞癌 194 例,胆管细胞癌 44 例。排除标准:病理诊断为混合型细胞癌 (肝细胞癌-胆管细胞癌) 及转移性肝癌的患者。本研究已经我院伦理委员会审核批准 (2023KS45)。

2. 方法:收集所有患者的血清肿瘤标记物资料、病理资料与免疫组化资料,包括血清甲胎蛋白 (AFP)、异常凝血酶原 (PIVKA-II)、糖类抗原 (CA-199)、癌胚抗原 (CEA)、微小 RNA (miR) -21、miR-26a、miR-27a、miR-122、miR-192、miR-223、miR-801。根据患者接受的不同检查情况,将 123 例进行 Edmondson-Steiner 分级^[7]的肝细胞癌患者分为 I 级组 (8 例)、II 级组 (71 例) 及 III、

基金项目:湖北省技术创新计划 (重点研发专项) (2023BCB129); “十四五”湖北省高等学校优势特色学科群 (公共卫生与健康) 项目 (2023PHXKQ1)

作者单位:442000 湖北省十堰市太和医院 (湖北医药学院附属医院) 感染科 湖北省肝癌精准诊疗临床医学研究中心 肝癌调控机制与靶向治疗十堰市重点实验室

通讯作者:陈悦, E-mail:chenyue63@126.com

Ⅳ级组(44 例,其中Ⅲ级 43 例,Ⅳ级 1 例);将 141 例进行微血管浸润(MVI)评级^[8]的肝细胞癌患者分为 M0 组(90 例)、M1 组(43 例)及 M2 组(8 例);将 175 例进行 GPC3 表达程度检测^[9]的肝细胞癌患者分为 GPC3 强阳性组(110 例)、GPC3 弱阳性组(31 例)及 GPC3 阴性组(35 例);将 155 例进行 GS 表达程度检测^[10]的肝细胞癌患者分为 GS 强阳性组(129 例)、GS 弱阳性组(20 例)及 GS 阴性组(6 例);将 44 例进行分化程度评估^[11]的胆管细胞癌患者分为中高分化组(6 例)、中分化(23 例)及低分化 1 组(5 例)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,三组间比较采用单因素方差分析。采用单因素分析及 *spearman* 相关分析评估肝细胞癌患者 Edmondson-Steiner 分级、MVI 评级、GPC3 及 GS 表达情况与胆管细胞癌患者分化程度分别与 AFP、PIVKA-Ⅱ 及 7 种 miRNA Δ CT 值的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 肝细胞癌患者 Edmondson-Steiner 分级与 AFP、PIVKA-Ⅱ 及 7 种 miRNA Δ CT 值的单因素及相关性分析:单因素分析结果显示,不同 Edmondson-Steiner 分级组肝细胞癌患者间血清 AFP、PIVKA-Ⅱ 水平与 miR-122 的 Δ CT 值差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。*Spearman* 相关分析结果显示,肝细胞癌患者 Edmondson-Steiner 分级与血清 AFP($r = 0.223$)/PIVKA-Ⅱ($r = 0.293$)水平均呈正相关,与 miR-122 的 Δ CT 值($r = -0.055$)呈负相关($P < 0.05$)。

2. 肝细胞癌患者 MVI 评级与 AFP、PIVKA-Ⅱ 及 7 种 miRNA Δ CT 值的单因素及相关性分析结果:单因素分析结果显示,不同 MVI 评级组肝细胞癌患者血清 AFP 与 PIVKA-Ⅱ 水平比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。*Spearman* 相关分析结果显示,肝细胞癌患者 MVI 评级与血清 PIVKA-Ⅱ 水平具呈正相关($r = 0.313, P < 0.05$)。

3. 肝细胞癌患者 GPC3 表达程度与 AFP、PIVKA-Ⅱ 及 7 种 miRNA Δ CT 值的单因素及相关性分析结果:单因素分析结果显示,不同 GPC3 表达程度组肝细胞癌患者血清 AFP 与 PIVKA-Ⅱ 水平差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。*Spearman* 相关性分析结果显示,肝细胞癌患者 GPC3 的表达程度与血清 PIVKA-Ⅱ($r = 0.178$)、AFP($r = 0.200$)水平均呈正相关($P < 0.05$)。

4. 肝细胞癌患者 GS 与 AFP、PIVKA-Ⅱ 以及 7 种 miRNA Δ CT 值的单因素及相关性分析结果:单因素分析结果显示,不同 GS 表达程度组肝细胞癌患者血清 PIVKA-Ⅱ 水平差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。*Spearman* 相关性分析结果显示,肝细胞癌患者 GS 的表达程度与血清 PIVKA-Ⅱ 水平呈正相关($r = 0.196, P < 0.05$)。

5. 胆管细胞癌患者分化程度与 AFP、PIVKA-Ⅱ、CEA 及 CA-199 的单因素及相关性分析结果:单因素分析结果显示,不同分化程度组胆管细胞癌患者血清 CA-199 水平比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。*Spearman* 相关分析结果显示,肝内胆管细胞癌患者分化程度与血清 CA-199 水平呈正相关($r = 0.337, P < 0.05$)。

表 1 不同 Edmondson-Steiner 分级组肝细胞癌患者 AFP、PIVKA-Ⅱ 水平及 7 种 miRNA Δ CT 值的单因素分析($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AFP (ng/ml)	PIVKA-Ⅱ (ng/ml)	Δ CT 值						
				miR-21	miR-26a	miR-27a	miR-122	miR-192	miR-223	miR-801
Ⅰ级组	8	1.59 $\pm$ 0.43	2.24 $\pm$ 0.42	27.80 $\pm$ 2.03	27.10 $\pm$ 2.44	29.60 $\pm$ 2.16	25.61 $\pm$ 1.08	27.27 $\pm$ 3.01	24.99 $\pm$ 2.46	34.24 $\pm$ 2.30
Ⅱ级组	71	2.55 $\pm$ 1.07	2.72 $\pm$ 0.91	27.64 $\pm$ 0.94	27.15 $\pm$ 1.44	29.44 $\pm$ 1.20	23.31 $\pm$ 1.93	27.71 $\pm$ 1.46	24.86 $\pm$ 1.17	33.83 $\pm$ 2.34
Ⅲ、Ⅳ级组	44	2.88 $\pm$ 1.18	3.26 $\pm$ 1.08	27.04 $\pm$ 1.86	27.77 $\pm$ 1.98	28.70 $\pm$ 1.96	22.81 $\pm$ 1.54	27.15 $\pm$ 2.78	24.66 $\pm$ 1.52	33.07 $\pm$ 3.68
F 值		4.966	6.469	0.011	0.203	0.896	5.390	2.242	0.259	0.711
P 值		0.008	0.002	0.989	0.818	0.422	0.012	0.129	0.774	0.502

表 2 不同 MVI 评级组肝细胞癌患者 AFP、PIVKA-Ⅱ、CA-199 水平及 7 种 miRNA Δ CT 值的单因素分析($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PIVKA-Ⅱ (ng/ml)	AFP (ng/ml)	CA-199 (U/ml)	Δ CT 值						
					miR-21	miR-26a	miR-27a	miR-122	miR-192	miR-223	miR-801
M0 组	90	2.65 $\pm$ 0.81	2.42 $\pm$ 0.98	2.17 $\pm$ 0.38	28.37 $\pm$ 1.99	27.58 $\pm$ 2.62	29.73 $\pm$ 2.22	21.84 $\pm$ 2.68	27.26 $\pm$ 3.21	25.69 $\pm$ 2.12	35.40 $\pm$ 2.48
M1 组	43	3.29 $\pm$ 0.99	2.69 $\pm$ 1.28	2.26 $\pm$ 0.43	27.23 $\pm$ 0.89	26.98 $\pm$ 1.52	29.36 $\pm$ 1.16	23.81 $\pm$ 2.31	27.56 $\pm$ 1.45	24.40 $\pm$ 1.35	33.34 $\pm$ 2.01
M2 组	8	3.44 $\pm$ 0.89	3.48 $\pm$ 1.51	2.36 $\pm$ 0.46	27.16 $\pm$ 1.83	27.30 $\pm$ 1.81	28.81 $\pm$ 1.94	24.24 $\pm$ 1.39	27.11 $\pm$ 2.70	24.63 $\pm$ 1.67	32.63 $\pm$ 3.18
F 值		9.471	3.731	1.052	0.390	0.201	0.452	1.089	0.134	0.053	0.290
P 值		<0.001	0.026	0.169	0.682	0.819	0.640	0.356	0.876	0.948	0.751

表 3 不同 GPC3 表达程度组肝细胞癌患者 AFP、PIVKA-Ⅱ 水平及 7 种 miRNA Δ CT 值的单因素分析($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PIVKA-Ⅱ (ng/ml)	AFP (ng/ml)	Δ CT 值						
				miR-21	miR-26a	miR-27a	miR-122	miR-192	miR-223	miR-801
阴性组	35	2.52 $\pm$ 0.722	1.84 $\pm$ 0.65	27.03 $\pm$ 3.15	26.62 $\pm$ 2.60	29.06 $\pm$ 3.75	21.85 $\pm$ 3.67	25.94 $\pm$ 3.60	24.66 $\pm$ 3.50	32.85 $\pm$ 2.75
弱阳性组	31	3.12 $\pm$ 0.94	2.58 $\pm$ 1.20	27.51 $\pm$ 0.95	26.82 $\pm$ 1.16	28.73 $\pm$ 0.49	23.20 $\pm$ 1.15	27.44 $\pm$ 1.14	24.49 $\pm$ 0.99	33.96 $\pm$ 1.63
强阳性组	65	2.97 $\pm$ 0.88	2.71 $\pm$ 1.09	27.53 $\pm$ 1.56	27.14 $\pm$ 1.65	29.68 $\pm$ 1.90	22.84 $\pm$ 2.43	27.26 $\pm$ 2.24	24.78 $\pm$ 1.88	33.09 $\pm$ 2.59
F 值		4.626	8.969	2.339	1.594	1.974	1.592	2.531	1.508	1.060
P 值		<0.001	0.012	0.136	0.240	0.178	0.240	0.118	0.258	0.374

表 4 不同 GS 表达程度组肝细胞癌患者 AFP、PIVKA-Ⅱ 水平及 7 种 miRNA Δ CT 值的单因素分析($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PIVKA-Ⅱ (ng/ml)	AFP (ng/ml)	Δ CT 值						
				miR-21	miR-26a	miR-27a	miR-122	miR-192	miR-223	miR-801
阴性组	6	2.52 $\pm$ 0.47	2.52 $\pm$ 0.87	25.28 $\pm$ 1.22	25.62 $\pm$ 0.48	27.17 $\pm$ 2.61	21.09 $\pm$ 4.30	24.03 $\pm$ 1.95	22.65 $\pm$ 0.42	31.26 $\pm$ 0.17
弱阳性组	20	2.67 $\pm$ 0.65	2.70 $\pm$ 0.96	26.29 $\pm$ 1.10	27.05 $\pm$ 1.87	27.31 $\pm$ 1.29	20.36 $\pm$ 2.22	25.10 $\pm$ 2.77	24.40 $\pm$ 0.88	32.34 $\pm$ 0.83
强阳性组	129	3.08 $\pm$ 0.85	2.94 $\pm$ 0.84	26.23 $\pm$ 1.23	27.71 $\pm$ 1.73	27.01 $\pm$ 1.42	23.83 $\pm$ 1.84	25.21 $\pm$ 1.81	25.19 $\pm$ 1.87	32.25 $\pm$ 1.80
F 值		3.263	1.260	2.331	1.630	2.847	3.405	1.860	1.904	2.604
P 值		0.041	0.287	0.112	0.234	0.126	0.092	0.217	0.188	0.216

表 5 不同分化程度组胆管细胞癌患者 AFP、PIVKA-Ⅱ、CA-199 及 CEA 水平的单因素分析($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AFP (ng/ml)	PIVKA-Ⅱ (ng/ml)	CA-199 (U/ml)	CEA (ng/ml)
高分化组	6	2.21 $\pm$ 0.27	1.96 $\pm$ 0.99	3.14 $\pm$ 1.06	2.09 $\pm$ 0.19
中分化组	23	2.21 $\pm$ 0.39	2.17 $\pm$ 0.45	2.58 $\pm$ 0.75	2.08 $\pm$ 0.16
低分化组	15	3.06 $\pm$ 0.31	2.21 $\pm$ 0.68	2.46 $\pm$ 0.31	2.24 $\pm$ 0.28
F 值		1.074	1.264	4.328	1.062
P 值		0.621	0.427	0.002	0.323

讨 论

众多研究表明,原发性肝癌的预后与肿瘤的病理特征密切相关,病理特征不同的原发性肝癌患者预后也不同^[12-13]。因肝癌手术切除率低,且肝穿刺用于肝癌的病理诊断弊大于利,因此大多数肝癌患者无法获得病理学信息。肝癌肿瘤标志物在诊断方面发挥重要作用,尤其是各种新的肿瘤标志物在临床的广泛应用,使得肝癌的临床诊治更加精准更加科学,进一步探索肿瘤标志物与肝癌病理关系对于原发性肝癌的治疗方案选择、免疫治疗以及靶向治疗等精准治疗方面具有重要的临床意义。

本研究揭示了血清肿瘤标记物 AFP、PIVKA-Ⅱ 和癌细胞分化程度间的关系,结果显示 AFP、PIVKA-Ⅱ 和癌细胞 Edmondson-Steiner 分级间呈正相关。既往有学者研究表明,AFP 由表达与肝细胞癌的分化程度呈负相关^[14]。AFP 有内胚层源性组织在胚胎形成过程中产生,在健康成人血清中水平极低;肝细胞癌患者血清中 AFP 水平增高,且肝癌细胞分化程度越低,越接近原始细胞,AFP 水平越高^[14-15]。肝细胞癌患者 PIVKA-Ⅱ 水平越高,肿瘤细胞分化程度越差。有研究表明高水平 PIVKA-Ⅱ 与肝细胞癌的侵袭性和转移性

相关^[16],提示血清 AFP 及 PIVKA-Ⅱ 水平越高,癌细胞分化程度越差,这类高 AFP、高 PIVKA-Ⅱ 水平患者的预后越差,对其的治疗方案需考虑肿瘤复发和转移的可能性,手术切除需保证肿瘤和切缘的安全距离。对于此类患者需适当缩短随访周期、提高监测频率。

本研究结果表明,miR-122 Δ CT 值与 Edmondson-Steiner 分级呈负相关性,意味着 miR-122 表达水平越低,肝细胞癌分化程度越低。既往有学者的研究也证实 miR-122 表达水平和肝细胞癌的分化程度具有相关性,miR-122 表达水平越低,肝细胞癌的分化程度越差;相较于健康人群,肝细胞癌患者血清 miR-122 表达低下,分析原因为 miR-122 表达下调,其结果会导致肿瘤的转移和进展,肝细胞癌恶性特征表现更多^[17]。当肝细胞癌患者血清 miR-122 表达恢复上调后,可逆转癌细胞的上皮样特征,降低肝细胞癌的生长、侵袭、转移及克隆的能力,甚至可降低其促血管生长的活性^[18]。本研究同时检测 7 种 miRNA,除 miR-122 外,其余 6 类 miRNA 的 Δ CT 值均与肝细胞癌 Edmondson-Steiner 分级间无明显相关性,但这并不一定意味 miRNA 在判断肝癌病理特征无意义,本研究的病例数量有限,需要更大的样本量的实验结果,且本研究采用的 qPCR 半定量的方法进行,难以精准反映 7 种 miRNA 与肿瘤特征的关系,尚需要做更多的研究。

MVI 是原发性肝癌早期复发的独立危险因素^[19]。MVI 评级作为肝癌患者预后的重要预测指标,越高,肿瘤转移、复发风险越大。本研究显示 PIVKA-Ⅱ 水平与 MVI 评级呈正相关,提示血清 PIVKA-Ⅱ 水平越高,MVI 评级越高,间接反映患者肿瘤转移的风险及预后情况,表明 PIVKA-Ⅱ 在检测肿瘤转移、复发中也具有一定的价值。我们将 MVI 评级与 7 种 miRNA 的 Δ CT

值进行分析,结果显示 MVI 评级与 7 种 miRNA 无显著相关性。有研究通过对比手术治疗后复发和未复发患者术前血清 miRNA 的表达,结果显示 miR-486-5p、AFP 和 MVI 评级均是影响患者无复发生存的独立预后因素,证实 miRNA 与肿瘤的复发密切相关^[20]。该研究因样本量少,同时未针对肿瘤的复发转移进一步筛选更多的 miRNA,后期需加大样本量进一步验证 7 种 miRNA 与 MVI 分组的关系。

有研究表明 GPC3 水平在肝细胞癌患者中升高,但在健康患者和肝炎患者中检测不到高水平^[21-23]。GPC3 过表达与未分化、增殖的恶性肝细胞、更具侵袭性的 HCC、不良预后和总生存相关^[24-26]。GPC3 与 AFP 的基因表达特点具有相似的时间和空间分布, GPC3 mRNA 在胎儿时期高表达,在成人肝脏中表达关闭。GPC3 在介导信号传递中发挥重要作用,参与调节肿瘤细胞增殖、分化、黏附和转移等过程^[27]。因此, GPC3 是作为肝细胞癌预后不良的标记物。本研究结果显示 AFP 及 PIVKA-II 水平与肝癌细胞 GPC3 及 GS 表达呈正相关,表明血清 AFP 及 PIVKA-II 水平越高, GPC3 及 GS 阳性程度越高。

GS 是 M2 样巨噬细胞的促血管生成、免疫抑制和促转移功能的关键介质, GS 高表达预示着预后不良^[28-29]。有研究者测定了肝细胞癌组织和匹配的癌旁组织中的 GS 水平,结果表明癌组织中 GS 表达显著高于癌旁组织, GS 高表达与肝细胞癌患者的不良预后相关,其机制是 GS 通过介导上皮间质转化对癌细胞迁移产生影响^[30]。

该研究中血清肿瘤标记物与 Edmondson-Steiner 分级、GPC3 表达、GS 表达均存在相关性,但相关性较弱,可能是本研究中测定的肿瘤标记物无法良好地反映与病理特征的关系,需进一步研究其他肿瘤标记物与病理特征的关系;其次可能是样本量仍有一定的局限性,仍需要加大样本量进一步研究血清肿瘤标记物与本研究中病理特征的相关性。本研究采用不良预后特征因子与肿瘤标记物进行分析,间接分析预后情况,后续需进一步进行生存分析验证预后情况。

参 考 文 献

- [1] 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(2):16-53.
- [2] 马明. 原发性肝癌手术治疗效果及预后因素分析[J]. 医学信息, 2014(33):317-318.
- [3] Tone LA, Siegel RL, Ward EM, et al. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends-An Update[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016, 25(1):16-27.
- [4] 胡丽佳, 刘华丽, 张敏, 等. 肝细胞性肝癌超声影像学表现与病理特征及预后的关系[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(3):463-465, 472.
- [5] 李玉伟. GPC3 与 Ki-67 在不同分化程度肝细胞癌中表达的临床病理意义及相关性分析[D]. 济南:山东大学, 2020.
- [6] 周新木. Wnt 信号通路 GS 蛋白、E-cadherin 和 β -catenin 在肝细胞肝癌中的表达及其临床意义[D]. 杭州:浙江大学, 2013.
- [7] Zhou L, Rui JA, Zhou WX, et al. Edmondson-Steiner grade: A crucial predictor of recurrence and survival in hepatocellular carcinoma without microvascular invasion[J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(7):824-830.
- [8] 刘润祺, 才袁, 安江宏. 肝细胞癌根治术后复发及预后因素分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(12):1073-1077.
- [9] Mu W, Xie Y, Li J, et al. High expression of PDZ-binding kinase is correlated with poor prognosis and immune infiltrates in hepatocellular carcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1):22.
- [10] Moudi B, Heidari Z, Mahmoudzadeh-Sagheb H, et al. Concomitant use of heat-shock protein 70, glutamine synthetase and glypican-3 is useful in diagnosis of HBV-related hepatocellular carcinoma with higher specificity and sensitivity[J]. Eur J Histochem, 2018, 62(1):2859.
- [11] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. [J]. Histopathology, 2020, 76(2):182-188.
- [12] Qin LX, Tang ZY. The prognostic significance of clinical and pathological features in hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8(2):193-199.
- [13] Longerich T. Hepatozelluläres Karzinom [Hepatocellular carcinoma][J]. Pathologie, 2020, 41(5):478-487.
- [14] 朱剑武, 仲召阳, 张沁宏, 等. 血清甲胎蛋白及 P53 抗体与原发肝癌病理分化程度的关系研究[J]. 现代预防医学, 2012, 39(9):2271-2273.
- [15] 郭兰生, 王小平, 赵延红, 等. 甲胎蛋白产生机制的细胞病理学研究进展[J]. 陕西医学杂志, 2013, 42(4):501-502.
- [16] 邢昊, 韩骏, 杨田. 应用血清 PIVKA-II 诊断肝细胞癌研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(6):934-937.
- [17] 晋云, 江行, 卿德科, 等. miRNA-122 在肝细胞癌中的表达及其与肿瘤表型标志物的相关性研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(24):11259-11262.
- [18] Castañer CC, Montes MV, Bruix BJ, et al. Loss of miRNA-122 expression in liver cancer correlates with suppression of the hepatic phenotype and gain of metastatic properties[J]. Oncogene, 2009, 28(40):3526-3536.
- [19] Bai S, Wang MN, Wang B, et al. MicroRNA-122 inhibits tumorigenic properties of hepatocellular carcinoma cells and sensitizes these cells to sorafenib[J]. J Biol Chem, 2009, 284(46):32015-32027.
- [20] 胡洋洋, 肖滢, 罗越, 等. 原发性肝癌三级预防共识(2022 年版)解读[J/OL]. 河北医科大学学报, 2023(11):1241-1247.
- [21] Wang L, Liu M, Zhu H, et al. Identification of recurrence-related serum microRNAs in hepatocellular carcinoma following hepatectomy[J]. Cancer Biol Ther, 2015, 16(10):1445-1452.
- [22] Nakatsura T, Yoshitake Y, Senju S, et al. Glypican-3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 306(1):16-25.
- [23] Capurro M, Wanless IR, Sherman M, et al. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2003, 125(1):89-97.
- [24] Hippo Y, Watanabe K, Watanabe A, et al. Identification of soluble NH2-terminal fragment of glypican-3 as a serological marker for early-stage hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res, 2004, 64(7):2418-2423.
- [25] Gao W, Tang Z, Zhang YF, et al. Immunotoxin targeting glypican-3 regresses liver cancer via dual inhibition of Wnt signalling and protein synthesis[J]. Nat Commun, 2015, 6:6536.
- [26] Couchy G, Imbeaud S, Letouze E, et al. New tumor suppressor microRNAs target glypican-3 in human liver cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(25):41211-41226.
- [27] 叶婵琦, 李琼, 单建贞, 等. GPC3 在肝癌诊治中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(24):1270-1275.
- [28] Castegna A, Menga A. Glutamine Synthetase: Localization Dictates Outcome[J]. Genes (Basel), 2018, 9(2):108.
- [29] Jiang J, Hu Y, Fang D, et al. Glutamine synthetase and hepatocellular carcinoma[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2023, 47(10):102248.
- [30] Liu P, Lu D, Al-Ameri A, et al. Glutamine synthetase promotes tumor invasion in hepatocellular carcinoma through mediating epithelial-mesenchymal transition[J]. Hepatol Res, 2020, 50(2):246-257.

(收稿日期:2024-12-15)

(本文编辑:李昊阳)