

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.03.037

## COTE1 在肝细胞癌中的表达及其与临床病理参数及预后的相关性\*

吴越 张海 沙鑫 陈述 徐三荣<sup>△</sup>

(江苏大学附属医院普外科 江苏 镇江 212001)

**摘要 目的:**探究重组人序列相似性家族 189 成员 B (FAM189B, 别名 COTE1) 在肝细胞癌组织中的表达及与肝细胞癌患者预后的相关性。**方法:**收集 59 例行肝细胞癌根治术的患者, 取其肝细胞癌组织及癌旁组织, 采用免疫组织化学法检测 COTE1 表达, 分析 COTE1 表达与临床病理参数的关系, 采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 COTE1 表达与患者预后的关系, 并采用 COX 比例风险回归模型分析预后的影响因素。**结果:**免疫组织化学法检测结果显示, 肝细胞癌组织中 37 例 COTE1 高表达, 癌旁组织中 24 例 COTE1 高表达, 肝细胞癌组织中 COTE1 的表达率明显高于癌旁组织 ( $P < 0.05$ ); COTE1 表达与甲胎蛋白 (AFP) 值及肿瘤复发情况存在相关性 ( $P < 0.05$ ), 而与年龄、性别、肿瘤大小无关 ( $P > 0.05$ )。Kaplan-Meier 曲线分析发现, COTE1 高表达的肝细胞癌患者术后生存期较短 ( $P < 0.05$ )。COX 比例风险回归分析发现 COTE1 表达可以作为影响肝细胞癌患者预后的一个独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。**结论:**COTE1 在肝细胞癌组织中表达高于癌旁组织, COTE1 表达可以作为一个独立因素来预测肝细胞癌患者的预后。

**关键词:** COTE1; 肝细胞癌; 临床病理特征; 预后; 影响因素

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2021)03-571-05

## The Expression of COTE1 in Hepatocellular Carcinoma and Its Correlation with Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma\*

WU Yue, ZHANG Hai, SHA Xin, CHEN Shu, XU San-rong<sup>△</sup>

(Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu, 212001, China)

**ABSTRACT Objective:** To explore the expression of recombinant human sequence Family with sequence similarity 189 member B (FAM189B, its another name is COTE1) in hepatocellular carcinoma and its correlation with prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. **Methods:** 59 patients with hepatocellular carcinoma were enrolled in this study, their hepatocellular carcinoma tissues and para-carcinoma tissues were taken, the expression of COTE1 was detected by immunohistochemistry assay, the relationship between the expression of COTE1 and clinicopathological parameters was analyzed, the relationship between the expression of COTE1 and prognosis of patients was analyzed by Kaplan-meier survival curve and the influence factors of prognosis were analyzed by COX proportional hazards regression model. **Results:** The result of immunohistochemistry assay showed there were 37 cases among the hepatocellular carcinoma tissues had high expression of COTE1, 24 cases among the para-carcinoma tissues had high expression of COTE1, the expression percentage of COTE1 in hepatocellular carcinoma tissues was obvious higher than that in para-carcinoma tissues ( $P < 0.05$ ). The expression of COTE1 and alpha fetoprotein (AFP), tumor recurrence were correlative ( $P < 0.05$ ), but there was no correlation between the expression of COTE1 and age, gender, tumor size ( $P > 0.05$ ). Kaplan-meier curve analysis found that survival duration after operation of hepatocellular carcinoma patients with high expressed COTE1 was short ( $P < 0.05$ ). COX proportional risk regression analysis found that the expression of COTE1 could be an independent risk factor to affect prognosis of patients with hepatocellular carcinoma ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The expression of COTE1 in hepatocellular carcinoma tissues is higher than that in para-carcinoma tissues, COTE1 expression could be an independent factor to predict prognosis of patients with hepatocellular carcinoma.

**Key words:** COTE1; Hepatocellular carcinoma; Clinicopathological parameters; Prognosis; Influence factors

**Chinese Library Classification (CLC):** R735.7 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2021)03-571-05

### 前言

肝细胞癌是最常见的肝脏原发性肿瘤, 发病率在恶性肿瘤中排名第六位<sup>[1]</sup>。近年来, 我国肝细胞癌的发病率呈上升趋势,

全世界大约 50% 的肝细胞癌病例发生在中国<sup>[2]</sup>。目前认为肝切除和移植是肝细胞癌最有效的治疗方法, 因肝细胞癌早期无明显临床症状, 诊断时多为晚期, 且伴有严重的肝功能障碍, 患者术后复发率高, 预后差, 5 年生存率仅为 24%~50%<sup>[3-5]</sup>。目前肝

\* 基金项目: 江苏省社会发展基金资助项目 (BE20171297)

作者简介: 吴越 (1991-), 男, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 肝癌病理, E-mail: wuyue199104@163.com

<sup>△</sup> 通讯作者: 徐三荣 (1966-), 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 普外科, E-mail: 3083352546@qq.com

(收稿日期: 2020-05-20 接受日期: 2020-06-14)

细胞癌的预后缺乏特异性、敏感性的肿瘤检测指标。重组人序列相似性家族 189 成员 B (Family with sequence similarity 189 member B, FAM189B, 别名 COTE1) 是 1997 年 Winfield<sup>[6]</sup>等人首次发现。COTE1 在染色体定位上临近戈谢病 (Gaucher disease, GD) 的致病基因葡糖脑苷脂酶基因(Glucocerebrosidase gene, GBA), 其广泛存在于心肌、脑、胎盘、肺脏、肝脏、骨骼肌、肾脏和胰腺组织中<sup>[7-9]</sup>。有研究发现 COTE1 作为癌基因, 可以促进肝细胞癌的转移与增殖, 但 COTE1 是否可以作为肝细胞癌术后复发的预警因子尚不清楚<sup>[10,11]</sup>。本文旨在通过了解肝细胞癌患者治疗后的长期生存率, 探讨肝细胞癌患者 COTE1 表达与预后的关系, 并分析肝细胞癌患者预后的影响因素, 为肝细胞癌术后的预防提供参考依据, 现作以下报道。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

收集 2009 年 01 月到 2014 年 01 月我院普外科收治的 59 例原发性肝细胞癌患者的肝细胞癌组织及癌旁组织标本, 其中女性 10 例, 男性 49 例, 年龄 34~79(57.90± 11.47)岁。31 例甲胎蛋白 (alpha fetal protein, AFP)<200 ng/mL, 28 例 AFP≥ 200 ng/mL。9 例肿瘤大小 <3 cm, 50 例肿瘤大小 ≥ 3 cm。32 例乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)呈阴性, 27 例 HBsAg 呈阳性。纳入标准:(1) 患者经病理学诊断确诊为肝细胞癌;(2)均行肝细胞癌根治术治疗;(3)入院前未接受过放化疗治疗;(4)临床资料及随访资料完整。排除标准:(1)存在肝肾功能损伤患者;(2)存在自身免疫性疾病患者;(3)存在全身性感染性疾病患者;(4)合并其他类型肿瘤患者。所有的标本均在手术完成后立刻交由我院病理科经取材、固定、洗涤和脱水、透明、浸蜡、包埋、切片与贴片等步骤后于 -20℃ 冰箱保存。以患者死亡或最后一次随访时间为事件的终点, 对患者术后进行随访, 统计患者的术后生存时间及复发情况, 其中 50 例患者出现复发, 9 例患者未出现复发。本次研究经江苏大学附属医院伦理委员会批准及患者知情同意。

### 1.2 免疫组织化学检测 COTE1 的表达

取出石蜡切片、常规脱蜡水化、微波抗原修复、滴加内源性过氧化物酶阻断剂、血清封闭处理;滴加一抗(1:50), PBS 代替一抗作为阴性对照, 室温下孵育 1 h;滴加二抗(生物素标记的兔抗羊 IgG)室温孵育 10 分钟;滴加链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶室温孵育 10 分钟, PBS 洗 3 次, DAB 显色及苏木精复染。乙醇脱水干燥, 中性树胶封固, 显微镜观察并拍照。其中 DAB 免疫组化显色试剂盒和免疫组化染色超敏试剂盒均采购于福建迈新生物科技有限公司, 抗 COTE1 一抗采购于 Santa 公司。

### 1.3 结果判定

参照马志元等人<sup>[12]</sup>的方法, 请本院两位病理科医师采用双盲法阅片, COTE1 表达主要位于细胞质, 阳性表达呈棕色。细胞染色强度分级: 无染色为 0 分, 弱染色为 1 分, 中染色为 2 分, 强染色为 3 分, 肿瘤细胞阳性率评分: 1 分(阳性表达细胞占 0~9%), 2 分(阳性表达细胞占 10%~25%), 3 分(阳性表达细胞占 26%~50%), 4 分(阳性表达细胞占 51%~100%)。切片评分值 = 细胞染色强度评分 × 肿瘤细胞阳性表达率评分。0 到 4 分为低表达, >4 分为高表达。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 对研究数据及临床资料进行分析, COTE1 在组织中的表达情况与临床各指标间的关系采用  $\chi^2$  检验进行分析, Kaplan-Meier 生存曲线分析 COTE1 表达与患者预后的关系, 并采用 COX 比例风险回归模型分析预后的影响因素。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 COTE1 在肝细胞癌组织及癌旁组织中的表达

在 59 例肝细胞癌患者中, 其中有 37 例 COTE1 呈高表达, 占 62.71%, 癌旁组织中有 24 例 COTE1 高表达, 占 40.68%, 肝细胞癌组织中 COTE1 的表达高于癌旁组织( $\chi^2=5.735$ ,  $P=0.017$ ), 见图 1。

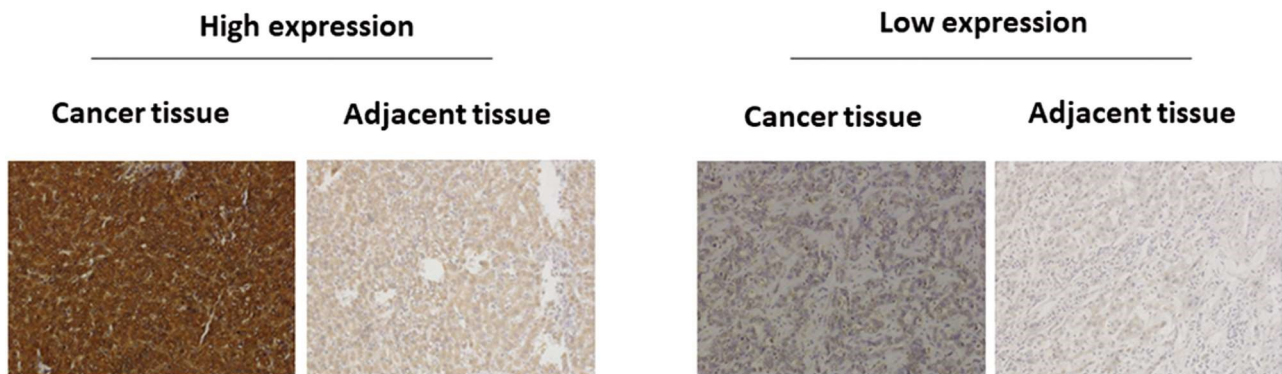


图 1 COTE1 在肝细胞癌组织及癌旁组织的免疫组化染色图(免疫组化 × 100)

Fig.1 The immunohistochemical stainings of COTE1 in hepatocellular carcinoma tissues and para-carcinoma tissues(IHC × 100)

### 2.2 COTE1 在肝细胞癌组织中的表达与患者临床病理参数之间的关系

COTE1 的表达与肝细胞癌患者血清 AFP 值、复发情况具有相关性 ( $P < 0.05$ ), COTE1 高表达组的 AFP ≥ 200 ng/mL、复发患者的占比均高于 COTE1 低表达组 ( $P < 0.05$ ), 而与患者年龄、

性别、肿瘤大小、HBsAg 无关 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.3 COTE1 表达与肝细胞癌患者预后的关系

将 59 例肝细胞癌患者按 COTE1 表达情况分为高表达组与低表达组, 比较两组术后 5 年生存率和术后生存时间。COTE1 高表达患者的术后 5 年生存率为 18.92% (7/37), 术后

生存期为 32.37(27.16~38.36)个月, COTE1 低表达患者的术后 5 年生存率为 50.00%(11/22), 术后生存期为 48.56(38.49~58.62) 个月, Kaplan-Meier 生存分析显示, COTE1 高表达患者

的术后生存期相对于 COTE1 低表达者显著缩短 (Log rank  $\chi^2=4.685, P<0.05$ ), 见图 2。

表 1 COTE1 的表达与临床病理参数的关系 例(%)

Table 1 The relationship between expression of COTE1 and Clinicopathological parameters n (%)

| Clinicopathological parameters | n  | Low expression of COTE1(n=22) | High expression of COTE1(n=37) | $\chi^2$ | P     |
|--------------------------------|----|-------------------------------|--------------------------------|----------|-------|
| Gender                         |    |                               |                                |          |       |
| Male                           | 49 | 19(86.36)                     | 30(81.08)                      | 0.274    | 0.601 |
| Female                         | 10 | 3(13.64)                      | 7(18.92)                       |          |       |
| Age(years)                     |    |                               |                                |          |       |
| <50                            | 16 | 8(36.36)                      | 8(21.62)                       | 1.517    | 0.218 |
| ≥ 50                           | 43 | 14(63.64)                     | 29(78.38)                      |          |       |
| AFP(ng/mL)                     |    |                               |                                |          |       |
| <200                           | 31 | 19(86.36)                     | 12(32.43)                      | 16.093   | 0.001 |
| ≥ 200                          | 28 | 3(13.64)                      | 25(67.57)                      |          |       |
| Tumor size(cm)                 |    |                               |                                |          |       |
| <3                             | 9  | 5(22.73)                      | 4(10.81)                       | 1.516    | 0.218 |
| ≥ 3                            | 50 | 17(77.27)                     | 33(89.19)                      |          |       |
| HBsAg                          |    |                               |                                |          |       |
| (-)                            | 32 | 11(50)                        | 21(56.76)                      | 0.254    | 0.614 |
| (+)                            | 27 | 11(50)                        | 16(43.24)                      |          |       |
| Relapse                        |    |                               |                                |          |       |
| No                             | 9  | 6(27.27)                      | 3(8.11)                        | 3.920    | 0.048 |
| Yes                            | 50 | 16(72.73)                     | 34(91.89)                      |          |       |

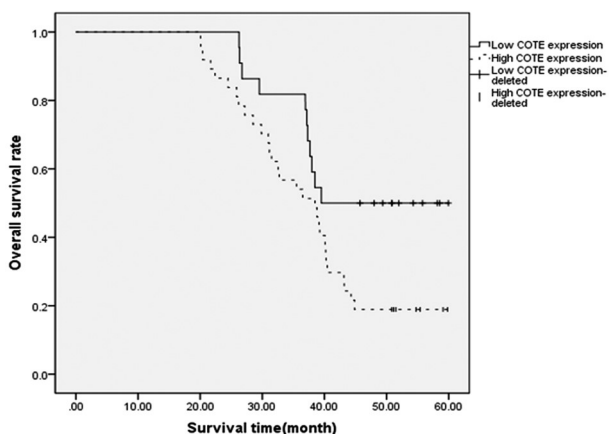


图 2 COTE1 不同表达与预后关系的 Kaplan-Meier 曲线

Fig.2 Kaplan Meier curve of the relationship between different expression of COTE1 and prognosis

#### 2.4 COX 比例风险回归模型分析预后的影响因素

变量选择: 建立 COX 比例回归模型, 以肝细胞癌患者作为样本(n=59, 其中死亡 41 例, 存活 18 例), 因变量为肝细胞癌患者的预后情况(0= 存活, 1= 死亡), 选择表 1 中的性别、年龄、AFP 水平、肿瘤大小、HBsAg、复发状态和 COTE1 表达情况作为自变量。

回归策略: 回归分析采用逐步后退法, 设定  $\alpha$  入 =0.05,  $\alpha$

出 =0.10。回归结果: COTE1 表达是肝细胞癌患者预后的独立危险因素(均  $P<0.05$ ), 具体数据见表 2。

### 3 讨论

在我国, 肝硬化是肝细胞癌发病的主要病理基础, 90%的肝细胞癌患者在早期发病过程中呈现出肝硬化<sup>[13,14]</sup>。手术治疗后肝硬化的病理基础依然存在, 加之部分患者体内乙肝病毒持续扩增, 手术治疗后肝细胞癌的复发率高达 55%左右, 并且近年来肝细胞癌的死亡率依然不断增长<sup>[15,16]</sup>。肝细胞癌患者的预后较差, 目前对于肝细胞癌患者预后的判定和诊断标准依然十分缺乏, 不断深入探究与肝细胞癌发生发展及预后密切相关的生物标志物分子对于肝细胞癌患者的预后预测和诊断具有重要意义<sup>[17]</sup>。

COTE1 基因最初由 Winfield<sup>[6]</sup>等人发现。COTE1 基因作为内源性固醇调节元件结合蛋白(sterol-regulatory element binding proteins, SREBP-1)最早参与脑与肝脏的正常脂质代谢, 但与肝细胞癌预后的研究却鲜有探究<sup>[18-20]</sup>。有研究显示, COTE1 基因除了参与机体的正常代谢外, 还可以通过抑制酪氨酸磷酸化来减弱 WWOX 信号通路从而抑制肝细胞癌细胞的凋亡, 促进肝细胞癌细胞的增殖与恶化<sup>[10]</sup>。本研究发现在肝细胞癌组织中 COTE1 高表达, 研究结果表明在肝细胞癌发生发展过程中 COTE1 起到一定促进作用, 分析其原因主要是由于在肝细胞

癌中 COTE1 主要起到促癌基因的作用, 已有的研究报道显示肝硬化是肝细胞癌发病的主要病理基础, 并且 COTE1 参与脂质代谢过程<sup>[21,22]</sup>。Arab 等人<sup>[23]</sup>的研究结果显示脂质代谢紊乱是肝硬化发病的重要影响因素, 因此在肝细胞癌患者中 COTE1

异常高表达会引起患者体内发生肝脏纤维化以及肝硬化, 导致患者的肝功能下降, 随着肝硬化的不断发展, 部分肝脏细胞发生癌变而逐渐形成肝细胞癌。

表 2 影响患者预后因素的 COX 比例风险回归模型分析

Table 2 Analysis of COX proportional risk regression model for prognostic factors of patients

| Variables  | Assignment instructions             | Regression coefficient | Standard error | Wald $\chi^2$ | P     | RR     | 95%CI       |             |
|------------|-------------------------------------|------------------------|----------------|---------------|-------|--------|-------------|-------------|
|            |                                     |                        |                |               |       |        | Lower limit | Upper limit |
| Gender     | 0=Male, 1=Female                    | 0.237                  | 0.018          | 1.683         | 0.451 | 1.394  | 0.586       | 3.313       |
| Age        | 0=<50 years, 1= $\geq$ 50 years     | 0.491                  | 0.105          | 1.034         | 0.822 | 0.907  | 0.397       | 2.073       |
| AFP        | 0=<200 ng/mL, 1= $\geq$ 200 ng/mL   | 0.827                  | 0.078          | 10.459        | 0.075 | 2.559  | 1.204       | 5.438       |
| Tumor size | 0=<3cm, 1= $\geq$ 3 cm              | 0.226                  | 0.023          | 0.896         | 0.836 | 1.112  | 0.419       | 2.953       |
| HBsAg      | 0=Negative, 1=Positive              | 0.412                  | 0.054          | 1.283         | 0.765 | 1.108  | 0.573       | 2.144       |
| Relapse    | 0=No, 1=Yes                         | 0.301                  | 0.039          | 1.663         | 0.453 | 1.793  | 0.398       | 8.074       |
| COTE1      | 0=Low expression, 1=High expression | 0.845                  | 0.133          | 22.317        | 0.001 | 12.340 | 3.675       | 41.438      |

本研究结果发现 COTE1 表达与血清 AFP 值、复发有关。既往研究发现 AFP 可以通过影响 RAS/PIK3CA/AKT 信号通路促进 HCC 的发生, 沉默 AFP 基因后肝细胞癌的增殖得到明显抑制, 结合本研究的结果, 可以推测 COTE1 可能通过调节血清中 AFP 的表达水平来影响肝细胞癌的发展和预后<sup>[24,25]</sup>。本研究进一步探究发现, COTE1 基因的表达与肝细胞癌的预后密切相关, COTE1 高表达患者预后较差, COTE1 低表达患者预后较好, COX 比例风险回归分析发现 COTE1 表达可以作为影响肝细胞癌患者预后的独立危险因素( $P<0.05$ )。分析其原因主要是由于 COTE1 表达量的异常上调会导致患者体内的脂质代谢异常<sup>[26]</sup>。而 Flaherty 等人<sup>[27]</sup>的研究报道显示脂质代谢异常会导致机体的免疫功能损伤, 造成机体的免疫功能下降。因此在肝细胞癌患者体内 COTE1 表达量的异常上调会引起肝细胞癌患者体内的脂质代谢障碍, 进而对患者体内的免疫功能造成损伤, 部分患者由于体内存在肝细胞癌病毒, 在机体免疫功能下降的情况下, 肝细胞癌病毒大量增殖, 肝细胞癌病毒的基础组插入到患者的基因组当中引起患者肝脏细胞的基因组产生大量突变, 使得正常肝脏细胞的癌变风险增加, 同时导致肝细胞癌的恶性程度增加, 最终导致肝细胞癌患者的预后较差<sup>[28-30]</sup>。

综上所述, 高表达 COTE1 的肝细胞癌患者较低表达患者预后更差, COTE1 表达与肝细胞癌患者血清中 AFP 水平和复发有关。由于肝细胞癌的预后与多种因素有关, 目前尚无统一判断标准, 而本研究结果表明 COTE1 表达与肝细胞癌预后相关, 可以作为肝细胞癌术后复发的预警因子, 为肝细胞癌预后提供判断标准。但由于 COTE1 的检测相对复杂, 研究如何将其方便快捷的应用到临床, 从而服务患者, 将是我们下一步的重要工作。

参考文献 (References)

[1] Liu W, Wang K, Bao Q, et al. Hepatic resection provided long-term survival for patients with intermediate and advanced-stage resectable hepatocellular carcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2016, 14(1): 1-8  
 [2] 刘佐君, 张树菊, 孟凡彪, 等. 亚麻酸对肝癌细胞 HepG2 节律的调控

研究[J].现代生物医学进展, 2018, 18(16): 3028-3031  
 [3] Takemura N, Aoki T, Hasegawa K, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma after perioperative management of portal hypertension [J]. Br J Surg, 2019, 106(8): 1066-1074  
 [4] Kollmann D, Selzner N, Selzner M. Bridging to liver transplantation in HCC patients[J]. Langenbecks Arch Surg, 2017, 402(6): 863-871  
 [5] Lee SS, Shin HS, Kim HJ, et al. Analysis of prognostic factors and 5-year survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a single-center experience[J]. Korean J Hepatol, 2012, 18(1): 48-55  
 [6] Winfield S L, Tayebi N, Martin B M, et al. Identification of three additional genes contiguous to the glucocerebrosidase locus on chromosome 1q21: implications for Gaucher disease [J]. Genome Res, 1997, 7(10): 1020-1026  
 [7] Gilly A, Suveges D, Kuchenbaecker K, et al. Cohort-wide deep whole genome sequencing and the allelic architecture of complex traits[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 4674  
 [8] Huang WJ, Zhang X, Chen WW. Gaucher disease: a lysosomal neurodegenerative disorder[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(7): 1219-1226  
 [9] Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, et al. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA) [J]. Hum Mutat, 2008, 29(5): 567-583  
 [10] Zhang H, Tian Y, Shen J, et al. Upregulation of the putative oncogene COTE1 contributes to human hepatocarcinogenesis through modulation of WWOX signaling[J]. Int J Oncol, 2014, 45(2): 719-731  
 [11] Zhang H, Huang C J, Tian Y, et al. Ectopic overexpression of COTE1 promotes cellular invasion of hepatocellular carcinoma [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(11): 5799-5804  
 [12] 马志元, 杨哲锋, 毕文忠. AGGF1 在肝癌中的表达及与预后的关系[J].现代肿瘤医学, 2015, 23(9): 1241-1243  
 [13] 吴东波, 唐红. 肝硬化与肝癌癌前病变的研究进展[J].中华肝脏病杂志, 2019, 27(7): 483-486  
 [14] 孟培培, 王菲, 刘慧敏, 等. 丙型肝炎肝硬化进展为肝细胞癌的影响因素分析[J].中西医结合肝病杂志, 2019, 29(4): 301-304

- [15] 伍艳玲, 冯勤付. 原发性肝细胞肝癌手术联合放疗的进展[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2019, 39(7): 554-557
- [16] Yan SY, Fan JG, Qio L. Hepatitis B Virus (HBV) Infection and Hepatocellular Carcinoma New Insights for an Old Topic[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2017, 17(6): 505-511
- [17] Zhao X, Chen Y, Mao Q, et al. Overexpression of YTHDF1 is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 21(4): 859-868
- [18] Kallin A, Johannessen L E, Cani P D, et al. SREBP-1 regulates the expression of heme oxygenase 1 and the phosphatidylinositol-3 kinase regulatory subunit p55 gamma [J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(7): 1628-1636
- [19] Lounis MA, Bergeron KF, Burhans MS, et al. Oleate activates SREBP-1 signaling activity in SCD1-deficient hepatocytes [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 313(6): E710-E720
- [20] Yin F, Feng F, Wang L, et al. SREBP-1 inhibitor Betulin enhances the antitumor effect of Sorafenib on hepatocellular carcinoma via restricting cellular glycolytic activity [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9): 672
- [21] Coskun M. Hepatocellular Carcinoma in the Cirrhotic Liver: Evaluation Using Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging [J]. *Exp Clin Transplant*, 2017, 15(Suppl 2): 36-44
- [22] Granito A, Bolondi L. Non-transplant therapies for patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh-Turcotte class B cirrhosis [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(2): e101-e112
- [23] Arab JP, Karpen SJ, Dawson PA, et al. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives[J]. *Hepatology*, 2017, 65(1): 350-362
- [24] 杨光明, 杨晓军, 马婷, 等. 沉默甲胎蛋白表达对人肝癌细胞 HepG2 细胞功能学的影响 [J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(10): 2275-2278
- [25] Shu H, Li W, Shang S, et al. Diagnosis of AFP-negative early-stage hepatocellular carcinoma using Fuc-PON1 [J]. *Discov Med*, 2017, 23(126): 163-168
- [26] Gilles F, Goy A, Remache Y, et al. MUC1 dysregulation as the consequence of a t (1;14)(q21;q32) translocation in an extranodal lymphoma[J]. *Blood*, 2000, 95(9): 2930-2936
- [27] Flaherty SE 3rd, Grijalva A, Xu X, et al. A lipase-independent pathway of lipid release and immune modulation by adipocytes [J]. *Science*, 2019, 363(6430): 989-993
- [28] Kim GA, Lim YS, Han S, et al. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B [J]. *Gut*, 2018, 67(5): 945-952
- [29] Fu Y, Liu S, Zeng S, et al. From bench to bed: the tumor immune microenvironment and current immunotherapeutic strategies for hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 396
- [30] Khemlina G, Ikeda S, Kurzrock R. The biology of Hepatocellular carcinoma: implications for genomic and immune therapies[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 149

(上接第544页)

- [20] 胡万萍. 老年良性前列腺增生患者下尿路症状及其影响因素研究 [J]. 健康大视野, 2018, 000(21): 199-199
- [21] Ma C, Zhang J, Cai Z, et al. To evaluate the efficacy and safety of different kinds of PDE5-Is with tamsulosin as a medical therapy for LUTS secondary to benign prostatic hyperplasia: A protocol for systematic review and meta analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(3): e18712
- [22] Nguyen DD, Barber N, Bidair M, et al. Waterjet Ablation Therapy for Endoscopic Resection of prostate tissue trial (WATER) vs WATER I-I: comparing Aquablation therapy for benign prostatic hyperplasia in 30-80 and 80-150 mL prostates [J]. *BJU International*, 2020, 125(1): 112-122
- [23] Noh JW, Yoo KB, Kim KB, et al. Association between lower urinary tract symptoms and cigarette smoking or alcohol drinking[J]. *World J Urol*, 2020, 9(2): 312-321
- [24] Qalawena MM, Al-Shatouri MA, Motawaa MA, et al. Association Between Prostate Zonal Volume and Erectile Dysfunction in Patients With Benign Prostatic Hyperplasia[J]. *Sex Med*, 2020, 8(2): 205-213
- [25] Tajima K, Komori M, Roehrborn CG, et al. Men's Sexual Health Questionnaire score changes vs spontaneous sexual adverse event reporting in men treated with dutasteride/tamsulosin combination therapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: A post hoc analysis of a prospective, randomised, placebo-controlled study[J]. *Pragmat Obs Res*, 2020, 74(5): e13480
- [26] Traish AM. Health Risks Associated with Long-Term Finasteride and Dutasteride Use: It's Time to Sound the Alarm [J]. *World J Mens Health*, 2020, 38(3): 323-337
- [27] 蒋悦. 多因素回归分析良性前列腺增生电切术后并发膀胱过度活动综合征的影响因素[J]. 中华全科医学, 2016, 14(3): 404-406
- [28] Van Kollenburg R a A, Van Riel L. Transperineal Laser Ablation Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Obstruction: Protocol for a Prospective In Vivo Pilot Study [J]. *Rev Urol*, 2020, 9(1): e15687
- [29] Wang JW, Man LB. Transurethral resection of the prostate stricture management[J]. *Asian J Androl*, 2020, 22(2): 140-144
- [30] Wilson TH, Lulic Z, Giuliano F, et al. Lower urinary tract symptoms in patients with advanced prostate cancer: What are the outcomes of androgen deprivation therapy?[J]. *Int J Clin Pract*, 2020, 27(1): 49-53
- [31] Wu YH, Juan YS, Shen JT, et al. Lower urinary tract symptoms-Benign prostatic hyperplasia may increase the risk of subsequent inguinal hernia in a Taiwanese population: A nationwide population-Based cohort study [J]. *Benign Prostatic Hyperplasia*, 2020, 15(6): e0234329
- [32] Yu ZJ, Yan HL, Xu FH, et al. Efficacy and Side Effects of Drugs Commonly Used for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11(12): e658
- [33] Zhang T, Xun YQ, Li B, et al. Effect of fire needle therapy on mild-moderate benign prostatic hyperplasia: Protocol for a randomized controlled pilot trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(21): e20376
- [34] Senczuk-Kaczmarek K, Płatek AE, Szymański FM. Co-treatment of lower urinary tract symptoms and cardiovascular disease - where do we stand?[J]. *World J Mens Health*, 2020, 73(1): 42-45