doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.15.012

术前 TFF1、HSP70、ASPH 与原发性肝癌患者手术切除术后早期复发的关系研究 *

鲁 岩[1] 刘 垚[2] 蒋 力[1] 张 珂[1] 贾 哲[1]

（1 首都医科大学附属北京地坛医院普外科 北京 100015；2 中国医学科学院阜外医院外科 北京 100037）

摘要 目的：研究术前三叶因子 1（TFF1）、热休克蛋白 70（HSP70）、天冬氨酸 - 天冬酰胺 β 羟化酶（ASPH）与原发性肝癌（PHC）患者手术切除术后早期复发的关系。**方法：**选取 2018 年 1 月～2019 年 12 月我院收治的 83 例 PHC 患者，均行手术切除治疗，术后均随访 2 年，根据是否复发分为复发组 49 例以及未复发组 34 例。比较两组术前 TFF1、HSP70、ASPH 水平差异，收集患者基线资料，采用多因素 Logistic 回归分析 PHC 患者手术切除术后早期复发的危险因素，采用受试者工作特征（ROC）曲线分析术前 TFF1、HSP70、ASPH 水平预测 PHC 患者手术切除术后早期复发的效能。**结果：**复发组术前 TFF1、HSP70、ASPH 水平均高于未复发组（$P<0.05$）。复发组肿瘤直径≥5 cm、肿瘤数目为多发、有血管侵犯的患者比例高于未复发组（$P<0.05$）。多因素 Logistic 回归分析结果显示：肿瘤直径≥5 cm、多发肿瘤、血管侵犯及术前 TFF1、HSP70、ASPH 高水平是 PHC 患者手术切除术后早期复发的危险因素（均 OR＞1，$P<0.05$）。ROC 曲线分析结果显示：术前 TFF1、HSP70、ASPH 联合检测预测 PHC 患者手术切除术后早期复发的曲线下面积为 0.815，明显高于上述三项指标单独检测的 0.704、0.713、0.707。**结论：**术前 TFF1、HSP70、ASPH 与 PHC 患者手术切除术后早期复发密切相关，联合检测三项指标水平可能有助于预测 PHC 患者手术切除术后早期复发。

关键词：原发性肝癌；TFF1；HSP70；ASPH；手术切除术；早期复发；预测价值

中图分类号：R735.7 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2022)15-2865-05

Study on the Relationship between Preoperative TFF1, HSP70, ASPH and Early Recurrence of Patients with Primary Liver Cancer after Surgical Resection*

LU Yan[1], LIU Yao[2], JIANG Li[1], ZHANG Ke[1], JIA Zhe[1]

(1 Department of General Surgery, Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100015, China; 2 Department of Surgery, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, 100037, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between preoperative trefoil factor 1 (TFF1), heat shock protein 70 (HSP70), aspartate-asparagine β hydroxylase (ASPH) and early recurrence of patients with primary liver cancer (PHC) surgical resection. **Methods:** 83 patients with PHC who were treated in our hospital from January 2018 to December 2019 were selected, all patients underwent surgical resection, and all patients were followed up for 2 years, according to whether they had recurrence, they were divided into 49 cases in the recurrence group and 34 cases in the non-recurrence group. The preoperative TFF1, HSP70 and ASPH levels differences of the two groups were compared, the baseline data of patients were collected, and the influencing factors of early recurrence of patients with PHC after surgical resection were analyzed by multivariate Logistic regression. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the efficacy of preoperative TFF1, HSP70 and ASPH levels in predicting early recurrence of patients with PHC after surgical resection. **Results:** The preoperative TFF1, HSP70 and ASPH levels in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group (all $P<0.05$). The proportion of patients with tumor diameter ≥5 cm, the number of tumors was multiple and had vascular invasion in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that tumor diameter ≥5 cm, multiple tumors, vascular invasion and high preoperative TFF1, HSP70 and ASPH levels were risk factors for early recurrence in patients with PHC after surgical resection (all OR>1, $P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of preoperative TFF1, HSP70 and ASPH combined detection in predicting early recurrence of patients with PHC after surgical resection was 0.815, which was significantly higher than 0.704, 0.713 and 0.707 of the above three indicators alone. **Conclusions:** Preoperative TFF1, HSP70 and ASPH are closely correlated with early recurrence in patients with PHC after surgical resection. Combined detection of the levels of the three indicators may help predict early recurrence in patients with PHC after surgical resection.

Key words: Primary liver cancer; TFF1; HSP70; ASPH; Surgical resection; Early recurrence; Predictive value

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

Article ID: 1673-6273(2022)15-2865-05

* 基金项目：国家科技重大专项课题（2018ZX10715-005）

作者简介：鲁岩（1975-），男，本科，副主任医师，从事普外科方向的研究，E-mail: lu_yan1975@163.com

（收稿日期：2022-01-25 接受日期：2022-02-21）

前言

原发性肝癌(PHC)属于临床上较为常见的恶性肿瘤之一，多见于中老年人群，其具体病因以及发病机制尚未彻底阐明，临床主要表现为肝部疼痛、体虚乏力、恶心呕吐以及消瘦等，严重威胁患者的生命健康安全[1-3]。相关研究报道显示，手术治疗难以完全杀灭处于休眠期的肝癌细胞，从而使得术后复发的风险较高，亦是引起 PHC 患者死亡率居高不下的关键原因[4-6]。因此，如何有效预测 PHC 患者术后复发具有重要的意义。三叶因子 1(TFF1)属于胃肠道激素之一，主要来源于消化道黏液细胞，在胃肠道黏膜损伤修复过程中起着至关重要的作用，且在乳腺癌以及胃癌等恶性肿瘤中均存在异常表达，消化道症状是 PHC 发病的典型症状之一，TFF1 可能与 PHC 有关[7,8]。热休克蛋白 70(HSP70)属于应激蛋白家族重要成员之一，其主要作用包括调控免疫应答以及炎症反应等，在肝癌等多种恶性肿瘤中均存在异常表达，可能参与了肝癌的发生、发展以及复发转移过程[9,10]。天冬氨酸 - 天冬酰胺β 羟化酶(ASPH)属于依赖 α- 酮戊二酸脱氧酶，其异常表达和肿瘤细胞形成、增殖以及侵袭、转移均密切相关，是潜在的肿瘤标志物之一[11,12]。本文通过研究术前 TFF1、HSP70、ASPH 与 PHC 患者手术切除术后早期复发的关系，以期为临床 PHC 的术后复发评估、治疗提供参考依据，现作以下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月～2019 年 12 月我院收治的 83 例 PHC 患者作为研究对象。其中男性 49 例，女性 34 例；年龄 41～75 岁，平均(56.92± 10.62)岁；CNLC 肝癌分期：Ⅰa～Ⅰb 期 43 例，Ⅱa 期 40 例；肿瘤直径 1.3～8.9 cm，平均(4.71± 0.25)cm；肿瘤数目：单发 66 例，多发 17 例；肝功能 Child-Pugh 分级：A 级 38 例，B 级 45 例；血管侵犯 14 例。纳入标准：(1)均经病理组织活检确诊为 PHC，且 CNLC 肝癌分期为Ⅰa 期、Ⅰb 期、Ⅱa 期；(2)年龄＞18 岁；(3)入组前尚未接受任何相关治疗；(4)具有手术指征，均行肝切除术治疗；(5)临床病历资料完整。排除标准：(1)合并其他恶性肿瘤者；(2)心、肾、肺等脏器发生严重病变者；(3)意识障碍或合并精神疾病者；(4)研究期间因故退出或失访者。所有患者均签知情同意书，我院伦理委员会已批准本研究进行。

1.2 研究方法

(1)TFF1、HSP70、ASPH 检测：采集所有患者术前 1 d 空腹静脉血 5 mL，以 10 cm 为离心半径，以 3000 r/min 为离心速率，离心处理 10 min，获取血清保存至 -80℃冰箱待检。采用酶联免疫吸附法检测血清 TFF1、HSP70、ASPH 水平，具体操作遵循试剂盒说明书完成。TFF1 试剂盒购自美国罗氏公司；HSP70 试剂盒购自深圳晶美生物科技有限公司；ASPH 试剂盒购自上海信然实业有限公司。(2)随访及分组：自手术结束起，对所有患者均进行为期 2 年的随访观察，随访方式为电话随访以及来院复诊等，随访终点事件为患者死亡或随访截止，随访截止时间为 2021 年 12 月 31 日，统计所有患者复发情况，复发标准为影像学检查发现复发病灶或穿刺病理检查结果阳性[13]。根据复发情况将 83 例 PHC 患者分为复发组 49 例以及未复发组 34 例。(3)基线资料采集：通过医院的病历系统完成所有患者基线资料的采集，主要内容有① 年龄；② 性别；③ CNLC 分期；④ 肿瘤直径；⑤ 肿瘤数目；⑥ 肝功能 Child-Pugh 分级；⑦ 血管侵犯。

1.3 统计学方法

以 SPSS 22.0 软件分析本研究数据。分析前予以正态性与方差齐性检验，呈正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，开展 t 检验。计数资料以例(%)表示，开展 x^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 PHC 患者手术切除术后早期复发的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析术前 TFF1、HSP70、ASPH 水平预测 PHC 患者手术切除术后早期复发的效能。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术前 TFF1、HSP70、ASPH 水平对比

复发组术前 TFF1、HSP70、ASPH 水平均高于未复发组(P＜0.05)。见表 1。

表 1 两组术前 TFF1、HSP70、ASPH 水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of preoperative TFF1, HSP70 and ASPH levels between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	TFF1(ng/mL)	HSP70(ng/mL)	ASPH(pg/mL)
Recurrence group	49	8.41± 2.10	6.23± 1.34	51.38± 10.25
Non-recurrence group	34	6.93± 1.35	4.19± 0.97	43.49± 12.38
t	-	3.906	7.597	3.165
P	-	0.000	0.000	0.002

2.2 两组基线资料对比

复发组肿瘤直径≥5 cm、肿瘤数目为多发、有血管侵犯的患者比例高于未复发组(P＜0.05)；而两组在年龄、性别、CNLC 分期、Child-Pugh 分级方面无显著性差异(P>0.05)。见表 2。

2.3 PHC 患者手术切除术后早期复发危险因素的多因素 Logistic 回归分析

以 PHC 患者手术切除术后早期复发与否为因变量，赋值如下：复发 =1，未复发 =0。以肿瘤直径、肿瘤数目、血管侵犯及术前 TFF1、HSP70、ASPH 水平为自变量，赋值如下：肿瘤直径＜5 cm=0，≥5 cm=1；肿瘤单发 =0，多发 =1；血管侵犯 =1，无侵犯 =0；术前 TFF1、HSP70、ASPH 水平均为原值输入。经多因素 Logistic 回归分析可得：肿瘤直径≥5 cm、多发肿瘤、血管侵犯及术前 TFF1、HSP70、ASPH 高水平是 PHC 患者手术切除术后早期复发的危险因素(均 OR＞1，P＜0.05)。见表 3。

表 2 两组基线资料对比 [n(%)]

Table 2 Comparison of baseline data between the two groups [n(%)]

Items		Recurrence group (n=49)	Non-recurrence group (n=34)	x^2	P
Age(years)	＜50	18(36.73)	12(35.29)	0.018	0.893
	≥50	31(63.27)	22(64.71)		
Gender	Male	29(59.18)	20(58.82)	0.001	0.974
	Female	20(40.82)	14(41.18)		
CNLC stage	Ⅰa～Ⅰb stage	25(51.02)	18(52.94)	0.030	0.863
	Ⅱa stage	24(48.98)	16(47.06)		
Tumor diameter(cm)	＜5	22(44.90)	24(70.59)	5.362	0.021
	≥5	27(55.10)	10(29.41)		
Number of tumors	Single shot	34(69.39)	32(94.12)	7.537	0.006
	Multiple	15(30.61)	2(5.88)		
Child-Pugh classification	Class A	23(46.94)	15(44.12)	0.064	0.800
	Class B	26(53.06)	19(55.88)		
Vascular invasion	Yes	12(24.49)	2(5.88)	4.956	0.026
	No	37(75.51)	32(94.12)		

表 3 PHC 患者手术切除术后早期复发危险因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors of early recurrence of patients with PHC after surgical resection

Idicators/actor	β	SE	Wald x^2	P	OR	OR 95% confidence interval
Tumor diameter≥ 5 cm	0.538	0.182	8.728	0.003	1.713	1.199～2.448
Multiple tumors	0.405	0.103	15.384	0.000	1.500	1.225～1.837
Vascular invasion	0.371	0.146	6.431	0.011	1.449	1.088～1.930
Preoperative TFF1 level	0.152	0.068	5.022	0.025	1.164	1.019～1.329
Preoperative HSP70 level	0.197	0.068	8.529	0.003	1.218	1.067～1.390
Preoperative ASPH level	0.088	0.041	4.631	0.031	1.092	1.008～1.183

2.4 术前 TFF1、HSP70、ASPH 水平预测 PHC 患者手术切除术后早期复发的 ROC 曲线分析

进一步对术前 TFF1、HSP70、ASPH 三指标做 PHC 患者手术切除术后早期复发的预测效能评估如下：(1) 各指标的单独应用：以复发组(n=49)为阳性样本，未复发组(n=34)为阴性样本，建立 ROC 曲线诊断分析模型。各指标均参考临床实践划分成若干个组段。再以软件拟合之 ROC 曲线读取约登指数最大值点，对应计算理论阈值和各项参数。并按实测样本计算敏感度、特异度、准确度。其中：敏感度(阳性发现率)= 阳性例数 / 真阳性例数，特异度(阴性发现率)= 阴性例数 / 真阴性例数。经 ROC 分析得出：该三指标均具有一定的诊断价值，ROC- 曲线下面积(0.95CI)分别为 0.704(0.433～0.976)、0.713(0.453～0.969)、0.707 (0.501～0.916)。(2) 各指标的联合应用：参考 SPSS 软件的联合应用之理论 Log(P)模式。基于回归预测模型结果，将各单独应用指标的回归系数 B 作为计分参数，经归一化加权计算后对应处理各样本资料，据以进行联合应用的 ROC 分析和制作 ROC 分析曲线。结果：术前 TFF1、HSP70、ASPH 三指标预测 PHC 患者手术切除术后早期复发的曲线下面积(0.95CI)为 0.815(0.693～0.932)，准确度为 0.819(68/83)，效能均高于上述三项指标单独检测。见表 4、图 1。

3 讨论

手术切除是目前临床上用以治疗 PHC 的重要手段之一，然而，PHC 切除术后复发率较高，5 年内的复发率高达 70%[14,15]。因此，如何有效准确预测 PHC 切除术后早期复发显得尤为重要，对患者治疗、预后以及提高生存周期具有极其重要的意义。目前，临床上针对肝癌早期复发的时间存在一定的争议，部分学者认为肝癌早期复发时间点普遍为肝癌术后 1 年，另有学者表示肝癌术后 2 年是早期复发的集中时间点[16-18]。迄今为止，关于 PHC 的病因和确切分子机制尚且处于摸索阶段，目前普遍认为可能和机体免疫状态以及炎症反应等密切相关。肿瘤周围的大量基质细胞可能在癌细胞的诱导之下，生成

生长因子以及细胞趋化因子等，进一步刺激肿瘤的增殖、分化、侵袭、转移[19-21]。因此，本文通过研究术前 TFF1、HSP70、ASPH 与 PHC 患者手术切除术后早期复发的关系，具有一定的临床价值。

表 4 术前 TFF1、HSP70、ASPH 水平预测 PHC 患者手术切除术后早期复发的 ROC 曲线分析

Table 4 ROC curve analysis of preoperative TFF1, HSP70 and ASPH levels predicting early recurrence of patients with PHC after surgical resection

Indicators	Area under curve (0.95CI)	Threshold	Sensitivity(n/N)	Specificity(n/N)	Jordan index	Accuracy(n/N)
TFF1	0.704(0.433～0.976)	7.50 ng/mL	0.673(33/49)	0.735(25/34)	0.408	0.699(58/83)
HSP70	0.713(0.453～0.969)	5.00 ng/mL	0.735(36/49)	0.676(23/34)	0.411	0.711(59/83)
ASPH	0.707(0.501～0.916)	48.00 pg/mL	0.714(35/49)	0.706(24/34)	0.420	0.711(59/83)
Three items combination	0.815(0.693～0.932)	-	0.837(41/49)	0.794(27/34)	0.631	0.819(68/83)

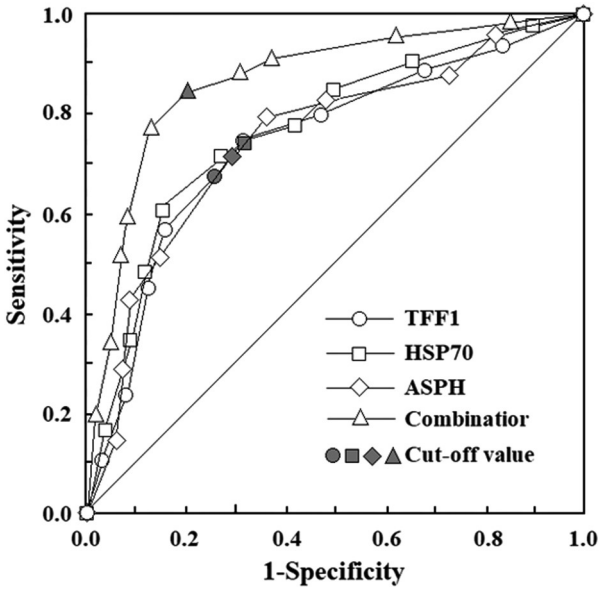

图 1 术前 TFF1、HSP70、ASPH 水平预测 PHC 患者手术切除术后早期复发效能的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of preoperative TFF1, HSP70 and ASPH levels to predict the efficacy of early recurrence of patients with PHC after surgical resection

本文结果发现，早期复发组术前 TFF1、HSP70、ASPH 水平均高于非早期复发组。同时多因素 Logistic 回归分析也进一步表明术前 TFF1、HSP70、ASPH 高水平是 PHC 患者手术切除术后早期复发的危险因素，这提示了术前 TFF1、HSP70、ASPH 与 PHC 患者手术切除术后早期复发密切相关，即随着上述三项指标水平的异常升高，PHC 患者手术切除术后早期复发风险较高。分析原因，TFF1 属于三叶因子家族重要成员之一，属于小分子多肽，有研究发现其属于关键癌基因，在多种恶性肿瘤组织以及患者血清中存在高表达，介导了肿瘤细胞的增殖、凋亡调控等过程[22,23]。三叶肽黏膜修复涉及 ras 依赖性有丝分裂原激活的蛋白激酶(MAPK)以及上皮生长因子受体(EGFR)激活，上述途径均和 E 钙黏附因子的细胞内重新分布、蛋白激酶 B 磷酸化密切相关。长期慢性炎症会导致机体内环境紊乱，继而引起 TFF1 表达增强，不易凋亡的损伤组织细胞逐渐发生恶性病变，继而可能朝肝癌方向发展。HSP70 是广泛表达于多种细胞的进化上高度保守的应激蛋白，其生物学功能多样，可能增强细胞耐受应激能力，同时有助于细胞存活，发挥抗凋亡的作用[24]。有研究报道显示，细胞外 HSP70/HSP70 肽复合物可通过 PI3K/AKT 途径调控缺氧诱导因子，继而促进肝癌 HepG2 细胞出现上皮 - 间充质转化现象，进一步介导疾病进展[25]。ASPH 关键生物学功能是于翻译后的蛋白修饰过程中催化蛋白内表皮生长因子样结构域的羟基化反应，ASPH 及其主要剪切异构体 humbug 均为恶性肿瘤相关抗原，高表达于多种肿瘤细胞内，可能参与了肿瘤细胞的形成以及增殖、侵袭[26,27]。此外，经单因素、多因素 Logistic 回归分析可得：PHC 患者手术切除术后早期复发的危险因素包括肿瘤直径≥5 cm、多发肿瘤以及血管侵犯。说明了随着肿瘤直径、肿瘤数目的增加、血管侵犯的发生，PHC 患者手术切除术后早期复发几率更高。究其原因，PHC 最常见转移途径即肝内转移，而肝癌细胞首先侵袭的血管即分布于肿瘤周围的微血管，随着肿瘤直径的增加，肿瘤对周围血管的侵袭范围较大，所形成的微脉管癌栓的几率更大。肿瘤数目较多的患者自身癌细胞早期肝内转移的发生率较高，因此其术后复发风险较高。微血管为肝癌细胞的早期浸润提供了血管支架，从而有利于肿瘤细胞的肝内转移[28-30]。另外，经 ROC 曲线分析可得：术前 TFF1、HSP70、ASPH 水平联合检测预测 PHC 患者手术切除术后早期复发的曲线下面积以及准确度均高于上述三项指标单独检测。分析原因，三项联合检测可为临床预测早期复发提供更为全面、可靠的数据。

综上所述，随着术前 TFF1、HSP70、ASPH 水平的升高，PHC 患者手术切除术后早期复发风险增加，联合检测三项指标水平可能有助于预测 PHC 患者手术切除术后早期复发。

参 考 文 献(References)

[1] Huang G, Li PP, Lau WY, et al. Antiviral Therapy Reduces Hepatocellular Carcinoma Recurrence in Patients With Low HBV-DNA Levels: A Randomized Controlled Trial [J]. Ann Surg, 2018, 268(6): 943-954

[2] Winkelmann MT, Archid R, Gohla G, et al. MRI-guided percutaneous thermoablation in combination with hepatic resection as parenchyma-sparing approach in patients with primary and secondary hepatic malignancies: single center long-term experience [J]. Cancer Imaging, 2020, 20(1): 37-38

[3] Sui W, Gan Q, Liu F, et al. The differentially expressed circular ribonucleic acids of primary hepaticcarcinoma following liver transplantation as new diagnostic biomarkers for primary hepatic

carcinoma[J]. Tumour Biol, 2018, 40(4): 66928-66929

[4] Mao JX, Teng F, Sun KY, et al. Two-in-one: A pooled analysis of primary hepatic neuroendocrine carcinomacombined/collided with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2020, 19 (4): 399-403

[5] Xu XL, Liu XD, Liang M, et al. Radiofrequency Ablation versus Hepatic Resection for Small Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review of Randomized Controlled Trials with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis[J]. Radiology, 2018, 287(2): 461-472

[6] Marasco G, Colecchia A, Colli A, et al. Role of liver and spleen stiffness in predicting the recurrence of hepatocellularcarcinoma after resection[J]. J Hepatol, 2019, 70(3): 440-448

[7] Matsubara D, Yoshimoto T, Soda M, et al. Reciprocal expression of trefoil factor-1 and thyroid transcription factor-1 in lung adenocarcinomas[J]. Cancer Sci, 2020, 111(6): 2183-2195

[8] Busch M, Metz K, Beier M, et al. Trefoil factor family 1 expression correlates with clinical outcome in patients with retinoblastoma [J]. Retina, 2018, 38(12): 2422-2428

[9] Ren B, Luo S, Xu F, et al. The expression of DAMP proteins HSP70 and cancer-testis antigen SPAG9 in peripheral blood of patients with HCC and lung cancer [J]. Cell Stress Chaperones, 2017, 22 (2): 237-244

[10] Cho W, Jin X, Pang J, et al. The Molecular Chaperone Heat Shock Protein 70 Controls Liver CancerInitiation and Progression by Regulating Adaptive DNA Damage and Mitogen-Activated Protein Kinase/Extracellular Signal-Regulated Kinase Signaling Pathways[J]. Mol Cell Biol, 2019, 39(9): 391-418

[11] Chang WH, Forde D, Lai AG. Dual prognostic role of 2-oxoglutarate-dependent oxygenases in ten,cancertypes: implications for cell cycle regulation and cell adhesion maintenance [J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 23-25

[12] Zou Q, Hou Y, Wang H, et al. Hydroxylase Activity of ASPH Promotes Hepatocellular Carcinoma Metastasis Through Epithelial-to-Mesenchymal Transition Pathway [J]. EBioMedicine, 2018, 1(31): 287-298

[13] He W, Peng B, Tang Y, et al. Nomogram to Predict Survival of Patients With Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Surgery [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(6): 756-764

[14] Kim HS, Yi NJ, Kim JM, et al. Does meeting the Milan criteria at the time of recurrence of hepatocellularcarcinoma after curative resection have an impact on prognosis[J]. ANZ J Surg, 2019, 89(3): 216-222

[15] Kim JM, Lee SH, Shin WY, et al. Intrahepatic recurrence of single nodular hepatocellular carcinoma after surgical resection: an analysis by segmental distribution[J]. ANZ J Surg, 2018, 88(12): E840-E844

[16] 宋书红, 郭俊, 邹灿. 肝癌手术切除术后复发相关因素分析 [J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 203-206

[17] 熊超杰, 胡杨科. 术后经导管(肝)动脉栓塞化疗对合并微血管侵犯的肝癌患者预后影响的研究进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25 (8): 631-633

[18] 乐琪, 朱同恩. 原发性肝癌患者手术切除术后早期复发影响因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(1): 18-23

[19] 朱勇, 鲁正学. D-D、PD-1/PD-L1、miR-16 与肝癌经导管肝动脉化疗栓塞术治疗反应性的关系及预测术后复发的效能研究[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(8): 35-39

[20] 谢佳, 王志云, 黎欢, 等. 预存式自体输血与异体输血对原发性肝癌围术期患者凝血功能、炎性因子和 T 细胞亚群的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(24): 4719-4723

[21] 殷涛, 刘明明. 肝癌切除术时机的选择对原发性肝癌自发性破裂出血患者术后复发、腹腔转移及预后的影响 [J]. 癌症进展, 2018, 16(8): 994-997

[22] Yusup A, Huji B, Fang C, et al. Expression of trefoil factors and TWIST1 in colorectal cancer and their correlation with metastatic potential and prognosis [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23 (1): 110-120

[23] Ochiai Y, Yamaguchi J, Kokuryo T, et al. Trefoil Factor Family 1 Inhibits the Development of Hepatocellular Carcinoma by Regulating beta-Catenin Activation[J]. Hepatology, 2020, 72(2): 503-517

[24] Song F, Wei M, Wang J, et al. Hepatitis B virus-regulated growth of liver cancer cells occurs through the microRNA-340-5p-activating transcription factor 7-heat shock protein A member 1B axis [J]. Cancer Sci, 2019, 110(5): 1633-1643

[25] Aran G, Sanjurjo L, Búrcena C, et al. CD5L is upregulated in hepatocellular carcinoma and promotes liver cancer cell proliferation and antiapoptotic responses by binding to HSPA5 (GRP78) [J]. FASEB J, 2018, 32(7): 3878-3891

[26] Lin Q, Chen X, Meng F, et al. ASPH-notch Axis guided Exosomal delivery of Prometastatic Secretome renders breast Cancer multi-organ metastasis[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 156-157

[27] Yao WF, Liu JW, Huang DS. MiR-200a inhibits cell proliferation and EMT by down-regulating the ASPHexpression levels and affecting ERK and PI3K/Akt pathways in human hepatoma cells [J]. Am J Transl Res, 2018, 10(4): 1117-1130

[28] 孔德帅, 袁俊建. 宽切缘根治切除治疗伴微血管侵犯的原发性肝癌患者预后及原发性肝癌手术患者短期预后影响因素分析[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(7): 85-88

[29] 董国财, 苏方. 血清热休克蛋白 70 对原发性肝癌患者 TACE 治疗预后的预测价值 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(11): 1240-1244

[30] 唐楹, 吴岑江. 原发性肝癌手术切除术后复发的影响因素分析[J]. 海南医学, 2018, 29(18): 2544-2547