doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.19.016

腹腔镜与开腹肝切除术治疗原发性肝细胞癌的疗效对比研究及术后 2 年复发的影响因素分析 *

黄俊海 黄 磊 陈 彬 庞润华 钟 崇

（广州中医药大学第一附属医院肝胆外科 广东 广州 510000）

摘要 目的：对比腹腔镜与开腹肝切除术治疗原发性肝细胞癌（HCC）的疗效，并分析术后 2 年复发的影响因素。**方法：**回顾性分析 2018 年 1 月至 2020 年 1 月我院收治的 108 例 HCC 患者的病例资料，其中 62 例采用腹腔镜手术治疗（腹腔镜组），46 例采用开腹手术治疗（开腹组），比较两组手术、术后恢复指标以及术后并发症差异。术后随访 2 年，根据是否复发分为复发组（45 例）和未复发组（63 例），收集临床资料，分析 HCC 术后复发的影响因素。**结果：**腹腔镜组术中出血量少于开腹组，切口长度、术后首次排气时间、术后首次下床活动时间、术后住院时间短于开腹组，切口渗液发生率低于开腹组，但手术时间长于开腹组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。复发组肿瘤数目、肿瘤直径大于未复发组（$P<0.05$），2 型糖尿病、CNLC 分期 Ⅱb～Ⅲa 期、低中度肿瘤分化程度、门静脉癌栓、微血管侵犯、肝硬化、术前 HBV-DNA 载量＞10^4 拷贝 /mL、开腹手术的患者比例高于未复发组（$P<0.05$）。合并 2 型糖尿病、门静脉癌栓、微血管侵犯、术前 HBV-DNA 载量＞10^4 拷贝 /mL 是 HCC 术后复发的危险因素（$P<0.05$）。**结论：**与开腹手术比较，腹腔镜手术可减少创伤，更有利于术后康复，并可降低围术期并发症和术后复发率。2 型糖尿病、门静脉癌栓、微血管侵犯、术前 HBV-DNA 载量是 HCC 术后复发的影响因素。

关键词：腹腔镜；开腹；原发性肝细胞癌；疗效；复发；影响因素

中图分类号：R735.7 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2022)19-3684-05

Comparative Study of Efficacy of Laparoscopic and Open Hepatectomy in the Treatment of Primary Hepatocellular Carcinoma and Analysis of the Influencing Factors of Recurrence 2 Years after Operation*

HUANG Jun-hai, HUANG Lei, CHEN Bin, PANG Run-hua, ZHONG Chong

(Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, 510000, China)

ABSTRACT Objective: To compare the efficacy of laparoscopic and open hepatectomy in the treatment of primary hepatocellular carcinoma (HCC), and to analyze the influencing factors of recurrence 2 years after operation. **Methods:** The case data of 108 patients with HCC who were treated in our hospital from January 2018 to January 2020 were retrospectively analyzed, including 62 cases treated with laparoscopic surgery (laparoscopic group), and 46 cases treated with open surgery (open group). The differences of operation, postoperative recovery indexes and postoperative complications between the two groups were compared. The patients were followed up for 2 years. They were divided into recurrence group (45 cases) and non-recurrence group (63 cases) according to whether they had recurrence. The clinical data were collected, and the influencing factors of postoperative recurrence of HCC were analyzed. **Results:** The amount of intraoperative bleeding in the laparoscopic group was less than that in the open group, the length of incision, the first postoperative exhaust time, the first postoperative ambulation time and the postoperative hospital stay were shorter than those in the open group, and the incidence of incision exudation was lower than that in the open group, but the operation time was longer than that in the open group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The number of tumors and the diameter of tumor in recurrence group were larger than those in non-recurrence group ($P<0.05$). The type 2 diabetes mellitus, CNLC stage Ⅱb～Ⅲa stage, low and moderate tumor differentiation, portal vein tumor thrombus, microvascular invasion, cirrhosis, preoperative HBV-DNA loading>10^4 copies/mL and open surgery proportion of patients were higher than those in the non-recurrence group ($P<0.05$). Combined type 2 diabetes mellitus, portal vein tumor thrombus, microvascular invasion, preoperative HBV-DNA loading>10^4 copies/mL were the risk factors for recurrence of HCC($P<0.05$). **Conclusion:** Compared with open surgery, laparoscopic surgery can reduce trauma, be more conducive to postoperative re habilitation, and reduce perioperative complications and postoperative recurrence rate. Type 2 diabetes mellitus, portal vein tumor thrombus, microvascular invasion and preoperative HBV-DNA loading are the influencing factors of recurrence of HCC.

* 基金项目：广东省中医药局科研项目（20221157）

作者简介：黄俊海（1988-），男，硕士，主治医师，从事肝胆胰脾相关疾病治疗及微创手术方向的研究，E-mail: gzhas_179@163.com

（收稿日期：2022-04-06 接受日期：2022-04-28）

Key words: Laparoscopic; Open; Primary hepatocellular carcinoma; Efficacy; Recurrence; Influencing factors
Chinese Library Classification(CLC): R735.7 Document code: A
Article ID: 1673-6273(2022)19-3684-05

前言

原发性肝细胞癌(HCC)是肝癌的主要组织学类型,在全球范围内癌症相关死亡原因中位居前列[1],手术切除是早期 HCC 患者最重要的治疗方法,接受手术患者术后 1、3、5 年无进展生存率分别为 77%、41%和 21%, 总生存率可达到 95%、80%和 61%[2]。腹腔镜和开腹手术是 HCC 的两种主要手术方式,近年来随着微创外科理念的普及和治疗技术的提高,腹腔镜手术适应征不断扩大,临床报道逐渐增多,被认为有望取代开腹手术,但开腹手术具有腹腔镜手术无法比拟的手触感优势,两者比较尚存在一定争议[3,4]。尽管针对早期 HCC 的治疗取得了较大进步,但患者生存率并没有显著提高,部分患者在术后易出现肿瘤复发,导致疾病进展[5,6]。因此,本研究通过对比腹腔镜与开腹肝切除术治疗 HCC 的疗效, 并分析患者术后 2 年复发的影响因素,旨在为临床治疗以及预后分析提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 1 月至 2020 年 1 月我院收治的 108 例 HCC 患者的病例资料, 根据手术方式将患者分为腹腔镜组(62 例)和开腹组(46 例)。纳入标准:① 经术后病理学证实为 HCC;② 中国肝癌(CNLC)分期[7]Ⅰa～Ⅲa 期;③ 具备手术适应征,均行手术治疗;④ 年龄 18 周岁及以上。排除标准:① 反复住院肝癌患者;② 有肝外转移;③ 合并其它部位恶性肿瘤;④ 临床资料不全;⑤ 随访失联。腹腔镜组:男 40 例,女 22 例;年龄 40～65 岁,平均(58.12± 6.07)岁;体质量指数(BMI)18～25 kg/m^2,平均(20.97± 0.75)kg/m^2;CNLC 分期:Ⅰa～Ⅱa 期 44 例,Ⅱb～Ⅲa 期 18 例;微血管侵犯 8 例;肿瘤数目 1～6 个,平均(2.64± 0.58)个;肿瘤直径 2～7 cm,平均(3.49± 1.20)cm。开腹组:男 28 例,女 18 例;年龄 42～66 岁,平均(58.92± 6.15)岁;BMI 17～26 kg/m^2,平均(20.81± 0.62)kg/m^2;CNLC 分期:Ⅰa～Ⅱa 期 32 例,Ⅱb～Ⅲa 期 14 例;微血管侵犯 6 例;肿瘤数目 1～7 个,平均(2.72± 0.61)个;肿瘤直径 2～6 cm,平均(3.55± 1.12)cm。两组性别、年龄、BMI、CNLC 分期、微血管侵犯、肿瘤数目、肿瘤直径比较差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2 手术方法

两组患者均行气管插管全身麻醉。腹腔镜组:取头高脚低位,仰卧两腿分开,消毒铺巾后,于脐下缘做一 1cm 弧形切口,置入 Trocar,建立 CO_2 气腹(压力 13 mmHg),分别于右侧锁骨中线、腋前线与肋弓交界点取主、辅操作孔,术中超声确认肝脏肿瘤的数量、大小和范围以及肝脏肿瘤与主要血管结构之间的关系,在低中心静脉压(<5 cm H_2O)下采用 Harmonic 手术刀离断肝实质,根据肿瘤位置和大小切除肿瘤组织,取标本送病检,单极或双极电凝止血或 3-0 Prolene 缝合线缝合止血,温蒸馏水反复冲洗,检查无渗血后留置腹腔引流管后关腹。开腹组:取仰卧位,行右上腹反 "L" 型切口暴露肿瘤,依据其大小和位置切除肿瘤组织,取标本送病检,充分止血,温蒸馏水反复冲洗,检查无渗血后留置腹腔引流管后关腹。

1.3 观察指标

统计两组患者的手术相关指标(手术切口长度、手术时间、术中出血量)、术后恢复指标(术后首次排气时间、术后首次下床活动时间、术后住院时间)以及并发症(切口渗液、胸腔积液、腹腔感染等)发生情况。

1.4 随访及分组

所有患者出院后均以定期门诊或住院复查和电话的方式随访 2 年, 随访截至日期 2022 年 1 月。记录患者肿瘤复发情况,以影像学发现肝内再次出现肝癌结节为复发的判定标准[8],并根据是否复发将所有患者分为复发组 (45 例) 和未复发组(63 例)。

1.5 临床资料收集

从医院病历系统中收集所有患者的相关临床资料, 包括:年龄、性别、BMI、基础疾病(高血压、2 型糖尿病等)、肿瘤数目、肿瘤直径、肿瘤分化程度、CNLC 分期、门静脉癌栓、微血管侵犯 (术后病理检查, 镜下提示内皮细胞衬覆血管腔可见癌细胞)、Child-Pugh 肝功能分级、有无肝硬化、有无乙型肝炎、术前乙型肝炎病毒(HBV)脱氧核糖核酸(DNA)载量以及甲胎蛋白水平。

1.6 统计学分析

运用 SPSS 25.00 进行数据分析。计量资料符合正态分布以($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本 t 检验比较;计数资料以例(百分比)表示,采用 x^2 检验或校正 x^2 检验(1<n<5)、Fisher 确切概率法(n<1);多因素 Logistic 回归分析 HCC 术后复发的影响因素。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 腹腔镜组与开腹组手术、术后恢复指标以及并发症比较

腹腔镜组术中出血量少于开腹组,切口长度、术后首次排气时间、术后首次下床活动时间、术后住院时间短于开腹组,切口渗液发生率低于开腹组,但手术时间长于开腹组,差异均有统计学意义(P<0.05)。两组胸腔积液、腹腔感染发生率比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

2.2 影响 HCC 术后复发的单因素分析

复发组肿瘤数目、肿瘤直径大于未复发组(P<0.05),2 型糖尿病、CNLC 分期Ⅱb～Ⅲa 期、低中度肿瘤分化程度、门静脉癌栓、微血管侵犯、肝硬化、术前 HBV-DNA 载量>10^4 拷贝/mL、开腹手术的患者比例高于未复发组(P<0.05),两组间年龄、性别、BMI、Child-Pugh 肝功能分级、合并高血压、乙型肝炎比例、术前甲胎蛋白水平差异无统计学意义(P>0.05)。见表 2。

2.3 影响 HCC 术后复发的多因素 Logistic 回归分析

此次纳入研究的 108 例 HCC 患者为资料样本,以 HCC 术后是否复发为因变量(赋值:0= 否,1= 是),以肿瘤数目(原值输

入)、肿瘤直径(原值输入)、2 型糖尿病 (赋值:0= 否,1= 是)、CNLC 分期(赋值:0=Ⅰa～Ⅱa 期,1=Ⅱb～Ⅲa 期)、肿瘤分化程度(赋值:0= 高度分化,1= 低中度分化)、门静脉癌栓(赋值:0= 否,1= 是)、微血管侵犯(赋值:0= 否,1= 是)、肝硬化(赋值:0= 否,1= 是)、术前 HBV-DNA 载量(赋值:0=≤10^4 拷贝 /mL,1=＞10^4 拷贝 /mL)、手术方式(0= 腹腔镜,1= 开腹)为自变量,纳入多因素 Logistic 回归模型,采用 ENTER 法,最终分析结果显示:合并 2 型糖尿病、门静脉癌栓、微血管侵犯、术前 HBV-DNA 载量＞10^4 拷贝 /mL 是 HCC 术后复发的危险因素(P＜0.05)。见表 3。

表 1 腹腔镜组与开腹组手术、术后恢复指标以及并发症差异 [($\bar{x}$± s)/n(%)]

Table 1 Differences in operation, postoperative recovery indexes and complications between laparoscopic group and open group [($\bar{x}$± s)/n(%)]

Indexes	Laparoscopic group(n=62)	Open group(n=46)	t/x^2	P
Operation time(min)	151.32± 32.06	135.42± 29.35	2.641	0.010
Amount of intraoperative bleeding(mL)	86.23± 13.56	182.35± 23.59	26.707	0.000
Length of incision(cm)	4.21± 1.35	15.02± 3.06	24.784	0.000
First postoperative exhaust time(d)	1.02± 0.36	2.35± 0.51	15.890	0.000
First postoperative ambulation time(d)	1.53± 0.42	3.02± 0.89	11.572	0.000
Postoperative hospital stay(d)	5.24± 1.35	9.35± 2.74	10.262	0.000
Incision exudation	0(0.00)	5(10.87)	/	0.028[a]
Pleural effusion	0(0.00)	1(2.17)	/	0.880[a]
Abdominal infection	1(1.61)	3(6.52)	0.673	0.412[b]

Note: [a] was Fisher exact probability method, [b] was correction x^2 test.

表 2 影响 HCC 术后复发的单因素分析 [($\bar{x}$± s)/n(%)]

Table 2 Single factor analysis of postoperative recurrence of HCC [($\bar{x}$± s)/n(%)]

Factors	Recurrence group(n=45)	Non-recurrence group(n=63)	t/x^2	P
Age(years)	59.35± 6.34	57.83± 6.27	1.236	0.219
Gender				
Male	28(62.22)	40(63.49)	0.018	0.893
Female	17(37.78)	23(36.51)		
BMI(kg/m^2)	20.85± 0.46	20.94± 0.48	0.977	0.331
Basic diseases				
Hypertension	20(44.44)	36(57.14)	1.695	0.193
Type 2 diabetes mellitus	32(71.11)	27(42.86)	8.455	0.004
CNLC stage				
Ⅰa～Ⅱa stage	21(46.67)	55(87.30)	20.788	0.000
Ⅱb～Ⅲa stage	24(53.33)	8(12.70)		
Number of tumors(n)	2.95± 0.63	2.48± 0.57	4.043	0.000
Diameter of tumor(cm)	3.92± 1.23	3.23± 1.07	3.103	0.002
Tumor differentiation degree				
Low and moderate differentiation	23(51.11)	18(28.57)	5.663	0.017
High differentiation	22(48.89)	45(71.43)		
Portal vein tumor thrombus	27(60.00)	18(28.57)	10.668	0.001
Microvascular invasion	10(22.22)	4(6.35)	5.862	0.015
Child-Pugh liver function classification				
Grade A	25(55.56)	39(61.90)	0.438	0.508
Grade B	20(44.44)	24(38.10)		

Cirrhosis	33(73.33)	32(50.79)	5.565	0.018
Hepatitis B	33(73.33)	53(84.13)	1.885	0.170
Preoperative HBV-DNA loading				
$>10^4$ copies/mL	34(75.56)	33(52.38)	5.986	0.014
$\leqslant 10^4$ copies/mL	11(24.44)	30(47.62)		
Preoperative alpha fetoprotein (μg/L)	386.23± 32.06	384.05± 32.71	0.344	0.731
Surgery mode				
Laparoscopic	15(33.33)	47(74.60)	18.285	0.000
Open	30(66.67)	16(25.40)		

表 3 影响 HCC 术后复发的多因素 Logistic 回归方程

Table 3 Multivariate Logistic regression equation affecting postoperative recurrence of HCC

Factors	β	SE	Wald x^2	OR(95%CI)	*P*
Number of tumors	0.386	0.242	1.479	1.264(0.782～2.547)	0.508
Diameter of tumor	0.402	0.305	1.737	1.495(0.822～2.718)	0.632
Type 2 diabetes mellitus	0.752	0.163	21.284	2.121(1.541～2.920)	0.000
CNLC stage	0.325	0.296	1.206	1.384(0.775～2.472)	0.839
Tumor differentiation degree	0.214	0.186	1.324	1.239(0.860～1.783)	0.785
Portal vein tumor thrombus	1.352	0.203	44.357	3.865(2.596～5.754)	0.000
Microvascular invasion	1.043	0.196	28.318	2.838(1.933～4.167)	0.000
Cirrhosis	0.362	0.288	1.547	1.803(1.339～2.456)	0.153
Preoperative HBV-DNA loading	0.652	0.157	17.246	1.919(1.411～2.611)	0.000
Surgery mode	0.196	0.175	1.254	1.217(0.863～1.714)	0.815

3 讨论

HCC 是肝脏最常见的原发性恶性肿瘤，乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒感染、酒精或非酒精性脂肪肝病、摄入黄曲霉毒素污染食品以及代谢综合征、肥胖、II 型糖尿病等是 HCC 患病的危险因素[9]。随着近年来研究的深入，发现多种抑癌基因失活、癌基因异常激活和多种信号通路异常调控，表观遗传等参与了 HCC 的发展和进展[10]。局部不可切除或肝功能受损严重的 HCC 患者以姑息性治疗为主，早期 HCC 和具备手术条件的患者则以手术治疗为首选 [11]。腹腔镜切除术和开腹手术均是 HCC 手术治疗的主要手段，腹腔镜手术具有切口和创伤小、失血少、术后疼痛程度轻等优势，术后并发症少，住院时间短。开腹手术则视野清晰，可处理复杂部位肿瘤。随着微创理念以及快速康复理念的普及，接受腹腔镜切除术的患者比例逐年增加[12]。但是腹腔镜手术需要医师具备丰富的腹腔镜和肝胆手术经验，两种术式的临床效果仍需要大量临床研究证实。

本次研究发现，腹腔镜组手术切口长度小于开腹组，术中出血量少于开腹组，但手术时间长于开腹组。Haruna 等人[13]、Morise 等人[14]报道也指出腹腔镜手术时间较开腹手术长，但术中失血量较开腹手术少，可能与腹腔镜手术操作难度高，需要全部在镜下完成，缺乏手触感，导致手术流程复杂有关。本研究腹腔镜组术后首次下床活动时间、术后住院时间短于对照组，表明腹腔镜手术更有利于术后快速康复，分析原因为腹腔镜手术切口小，对腹壁神经损伤小，疼痛程度轻，有利于术后早期下床进行康复锻炼，进而缩短患者住院时间[15,16]。本研究腹腔镜组术后并发症发生率低于开腹组，这与腹腔镜手术利用小而分散切口可避免器械对切口的牵拉，减少术中器官暴露，减轻术后粘连程度，降低术后感染发生风险有关[17]，另外，腹腔镜手术创伤小，有助于减弱因手术应激介导的炎症反应，降底术后并发症发生率[18]。

本研究患者术后均完成 2 年随访，发现 HCC 术后复发率为 41.67%，与乐琪等人[19]报道的接受手术切除的 HCC 患者术后 2 年内复发率为 40.4%(182/450)接近，但低于周雷等人[20]报道的 52.59%(71/135)的复发率，分析原因为上述后者随访时间长达 3～9 年，而本研究术后随访时间偏短，因此复发率相对更低。本研究回归分析结果显示，合并 2 型糖尿病、门静脉癌栓、微血管侵犯、术前 HBV-DNA 载量$>10^4$ 拷贝 /mL 是 HCC 术后复发的危险因素。门静脉癌栓是 HCC 最常见的并发症之一，HCC 具有强肝血管系统侵袭性，主要入侵门静脉、肝静脉、肝下腔静脉或其分支，其中门静脉是最常见的大血管侵袭部位和形式，多数 HCC 患者在确诊时即发现门静脉癌栓[21]。与无门静脉癌栓患者比较，门静脉癌栓患者肿瘤直径大、数量多、分化程度低、肝功能差和血清甲胎蛋白水平高，化疗耐受性差[22]，因此复发风险更大。门静脉是肝脏的主要供血通路，同时为肿瘤生长，向周边组织浸润提供血液供应，门静脉癌栓形成后将有利于癌细胞向肝内扩散，导致微小转移病灶，进而引起肿瘤复发。

肉眼可见的血管侵犯较容易被诊断,而微血管侵犯往往需要术后病理学评估判断,术前难以发现,因此导致术后易复发,微血管侵犯的发生是决定 HCC 术后肿瘤复发的重要因素之一[23,24],吴晓龙等人[25]认为微血管侵犯是 HCC 切除术后早期复发的独立影响因素。慢性肝炎、肝硬化和 HCC 患者糖尿病发病率较高,胰岛素样生长因子信号通路的激活在恶性肿瘤发病机制中有着重要的作用,胰岛素样生长因子与胰岛素受体结合激活肝细胞中细胞增殖信号和抗凋亡信号促进癌变的发生[26],另高血糖状态导致氧化应激,诱导 DNA 氧化损伤,诱发癌变[27]。Zheng 等人[28]报道指出空腹血糖升高与 HCC 肝移植术后肿瘤复发和低总生存率有关,Chan 等人[29]指出二甲双胍可降低 HCC 复发的风险,且肝细胞癌复发风险与二甲双胍使用量和持续时间有关。HBV 感染是导致 HCC 的主要原因之一,持续高 HBV-DNA 载量可导致 HBV 活跃性和复制性增加,诱发慢性肝炎炎症和纤维化,促使 α-2 巨球蛋白的产生并转化生长因子-β1,促进肿瘤的发展和癌细胞扩散[30]。

综上所述,腹腔镜手术可减少创伤,更有利于术后康复,并可降低围术期并发症和术后复发率,优于传统开腹手术。合并2 型糖尿病、门静脉癌栓、微血管侵犯、术前 HBV-DNA 载量过高是 HCC 术后复发的危险因素,临床早期关注高危征象有助于预防术后 HCC 复发,从而更好地制定治疗方法,改善患者预后。

参 考 文 献(References)

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424

[2] Wege H, Li J, Ittrich H. Treatment Lines in Hepatocellular Carcinoma [J]. Visc Med, 2019, 35(4): 266-272

[3] Zhong JH, Peng NF, Gu JH, et al. Is laparoscopic hepatectomy superior to open hepatectomy for hepatocellular carcinoma? [J]. World J Hepatol, 2017, 9(4): 167-170

[4] Levi Sandri GB, de Werra E, Mascianà G, et al. Laparoscopic and robotic approach for hepatocellular carcinoma-state of the art [J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2016, 5(6): 478-484

[5] Long J, Chen P, Lin J, et al. DNA methylation-driven genes for constructing diagnostic, prognostic, and recurrence models for hepatocellular carcinoma[J]. Theranostics, 2019, 9(24): 7251-7267

[6] Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, et al. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis [J]. Ann Surg, 2015, 261(5): 947-955

[7] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9(6): 324

[8] 李文萃, 韩丽珠, 马菊香, 等. 术前 MR 影像特征对肝细胞癌手术切除术后早期复发的预测价值 [J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(13): 670-676

[9] McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma[J]. Hepatology, 2021, 73 Suppl 1(Suppl 1): 4-13

[10] Jiang Y, Han QJ, Zhang J. Hepatocellular carcinoma: Mechanisms of progression and immunotherapy [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25 (25): 3151-3167

[11] Lurje I, Czigany Z, Bednarsch J, et al. Treatment Strategies for Hepatocellular Carcinoma-a Multidisciplinary Approach[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1465

[12] 曹中文, 陈梅福, 张治桥, 等. 腹腔镜精准肝切除对原发性肝癌患者肝功能、免疫功能及炎性因子的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(1): 110-114

[13] Haruna K, Katsura Y, Takeda Y, et al. Analysis of Laparoscopic Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma with Cirrhosis [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2020, 47(13): 2388-2390

[14] Morise Z, Aldrighetti L, Belli G, et al. Laparoscopic repeat liver resection for hepatocellular carcinoma: a multicentre propensity score-based study[J]. Br J Surg, 2020, 107(7): 889-895

[15] Xing L, Guo HB, Kan JL, et al. Clinical outcome of open surgery versus laparoscopic surgery for cirrhotic hepatocellular carcinoma patients: a meta-analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020, 32(2): 239-245

[16] Sotiropoulos GC, Prodromidou A, Kostakis ID, et al. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma [J]. Updates Surg, 2017, 69(3): 291-311

[17] Chen HW, Deng FW, Wang FJ, et al. Laparoscopic Right Hepatectomy Via an Anterior Approach for Hepatocellular Carcinoma [J]. JSLS, 2018, 22(1): e2017

[18] Fu XT, Tang Z, Chen JF, et al. Laparoscopic hepatectomy enhances recovery for small hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis by postoperative inflammatory response attenuation: a propensity score matching analysis with a conventional open approach [J]. Surg Endosc, 2021, 35(2): 910-920

[19] 乐琪, 朱同恩, 莫志远, 等. 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

[20] 周雷, 丁胜义, 雷响, 等. 原发性肝细胞肝癌手术切除后复发的危险因素研究[J]. 肝胆外科杂志, 2021, 29(5): 369-372

[21] Jiang JF, Lao YC, Yuan BH, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: advances and challenges [J]. Oncotarget, 2017, 8(20): 33911-33921

[22] Chan SL, Chong CC, Chan AW, et al. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Review and update at 2016[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(32): 7289-7300

[23] Xu X, Zhang HL, Liu QP, et al. Radiomic analysis of contrast-enhanced CT predicts microvascular invasion and outcome in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2019, 70(6): 1133-1144

[24] Isik B, Gonultas F, Sahin T, et al. Microvascular Venous Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Why Do Recurrences Occur? [J]. J Gastrointest Cancer, 2020, 51(4): 1133-1136

[25] 吴晓龙, 毕新宇, 李智宇, 等. 术后中性粒细胞和淋巴细胞比值与肝细胞癌切除术后复发及患者生存的关系 [J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(5): 365-371

[26] Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(3): 159-169

[27] Kasuga M, Ueki K, Tajima N, et al. Report of the Japan Diabetes Society/Japanese Cancer Association Joint Committee on Diabetes and Cancer[J]. Cancer Sci, 2013, 104(7): 965-976

[28] Zheng Y, Cai Q, Peng L, et al. Related Factors of Hepatocellular Carcinoma Recurrence Associated With Hyperglycemia After Liver Transplantation[J]. Transplant Proc, 2021, 53(1): 177-192

[29] Chan KM, Kuo CF, Hsu JT, et al. Metformin confers risk reduction for developing hepatocellular carcinoma recurrence after liver resection[J]. Liver Int, 2017, 37(3): 434-441

[30] Wang MD, Li C, Liang L, et al. Early and Late Recurrence of Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma [J]. Oncologist, 2020, 25(10): e1541-e1551