

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.17.006

• 临床研究 •

超声造影定量分析联合血清 AFP、VEGFR-2、sTim-3 对原发性肝癌 TACE 治疗疗效的预测价值*

吴达熙¹ 黄禾菁^{1Δ} 周群群¹ 陶 乐¹ 杨哲琴² 史东敏³

(1 海军军医大学第二附属医院超声科 上海 200003; 2 上海市浦东新区人民医院超声科 上海 201299;

3 海军军医大学第二附属医院肿瘤科 上海 200003)

摘要 目的:探讨超声造影定量分析联合血清甲胎蛋白(AFP)、血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)、可溶性T细胞免疫球蛋白粘蛋白分子3(sTim-3)对原发性肝癌肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗疗效的预测价值。**方法:**选择2020年1月至2022年10月海军军医大学第二附属医院收治的原发性肝癌患者94例。行TACE治疗2个月,采用改良的实体瘤疗效评价标准评估患者疗效,根据不同疗效分为疗效不良组(n=32)和疗效良好组(n=62)。所有患者均行超声造影检查,比较两组超声造影定量分析参数、治疗前血清AFP、VEGFR-2、sTim-3水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析超声造影定量分析参数联合血清AFP、VEGFR-2、sTim-3对原发性肝癌TACE治疗疗效的预测价值。**结果:**经TACE治疗,62例患者疗效良好、32例患者疗效不良,治疗有效率为65.96%。疗效良好组术前超声造影达峰时间、等增强开始时间显著长于疗效不良组($P<0.05$)。疗效良好组术前血清AFP、VEGFR-2、sTim-3水平显著低于疗效不良组($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,超声造影定量分析联合血清AFP、VEGFR-2、sTim-3对原发性肝癌TACE治疗疗效预测的曲线下面积(AUC)为0.950,灵敏度为84.85%,特异度为82.12%,高于各指标单独检测。**结论:**超声造影定量分析参数、血清AFP、VEGFR-2、sTim-3水平可预测原发性肝癌患者TACE治疗的疗效,且联合诊断的预测效能更高。

关键词:肝动脉化疗栓塞;超声造影;甲胎蛋白;血管内皮生长因子受体-2;可溶性T细胞免疫球蛋白粘蛋白分子3;原发性肝癌
中图分类号:R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)17-3232-05

Predictive Value of Contrast-enhanced Ultrasound Quantitative Analysis Combined with Serum AFP, VEGFR-2 and sTim-3 in the Efficacy of TACE Treatment in Primary Hepatocellular Carcinoma*

WU Da-xi¹, HUANG He-jing^{1Δ}, ZHOU Qun-qun¹, TAO Le¹, YANG Zhe-qin², SHI Dong-min³

(1 Department of Ultrasonography, The Second Affiliated Hospital of the Naval Military Medical University, Shanghai, 200003, China;

2 Department of Ultrasonography, Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai, 201299, China;

3 Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of the Naval Military Medical University, Shanghai, 200003, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the predictive value of contrast-enhanced ultrasound quantitative analysis combined with serum alpha-fetoprotein (AFP), vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) and soluble T-cell immunoglobulin mucin molecule 3 (sTIM-3) in the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) treatment in primary hepatocellular carcinoma. **Methods:** 94 patients with primary hepatocellular carcinoma who were admitted to the Second Affiliated Hospital of the Naval Military Medical University from January 2020 to October 2022 were selected. The patients were treated with TACE for 2 months, and the modified efficacy evaluation criteria for solid tumor were used to evaluate the efficacy of the patients. According to the different efficacy, the patients were divided into poor efficacy group (n=32) and good efficacy group (n=62). All patients underwent contrast-enhanced ultrasound examination. Quantitative analysis parameters of contrast-enhanced ultrasound and serum AFP, VEGFR-2 and sTim-3 levels before treatment were compared in the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of contrast-enhanced ultrasound quantitative analysis parameters combined with serum AFP, VEGFR-2 and sTim-3 for the efficacy of TACE treatment with primary hepatocellular carcinoma. **Results:** After TACE treatment, 62 patients had good curative effect and 32 patients had poor curative effect, and the effective rate of treatment was 65.96%. The preoperative peak time and the equal enhancement start time of contrast-enhanced ultrasound in the good efficacy group were significantly longer than those in the poor efficacy group ($P<0.05$).

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81602617)

作者简介:吴达熙(1990-),女,硕士,住院医师,从事肿瘤疾病超声诊断方向的研究,E-mail: wudaxiwork@163.com

Δ 通讯作者:黄禾菁(1987-),女,博士,主治医师,从事超声诊断方向的研究,E-mail: huanghejinga@163.com

(收稿日期:2023-03-06 接受日期:2023-03-27)

The serum AFP, VEGFR-2 and sTim-3 levels in the good efficacy group were significantly lower than those in the poor efficacy group ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of contrast-enhanced ultrasound quantitative analysis combined with serum AFP, VEGFR-2 and sTim-3 for TACE treatment of primary hepatocellular carcinoma was 0.950, the sensitivity was 84.85%, and the specificity was 82.12%, which was higher than that of each index alone detection. **Conclusion:** The contrast-enhanced ultrasound quantitative analysis parameters, serum AFP, VEGFR-2 and sTim-3 levels can predict the efficacy of TACE treatment in patients with primary hepatocellular carcinoma, and the combined diagnosis has higher predictive efficacy.

Key words: Transcatheter arterial chemoembolization; Contrast-enhanced ultrasound; Alpha-fetoprotein; Vascular endothelial growth factor receptor 2; Soluble T-cell immunoglobulin mucin molecule 3; Primary hepatocellular carcinoma

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

Article ID: 1673-6273(2023)17-3232-05

前言

原发性肝癌是指原发于肝细胞或肝内胆管上皮细胞的恶性肿瘤,是我国常见的恶性肿瘤之一^[1]。目前,根治性手术仍是原发性肝癌的首选治疗方法,但由于原发性肝癌发病隐匿,进展迅速,早期确诊率较低,大部分患者确诊时已处于中晚期,丧失了最佳手术机会^[2]。肝动脉化疗栓塞(TACE)适用于中晚期原发性肝癌及难以实施根治性手术的原发性肝癌的治疗^[3]。研究表明,TACE治疗中晚期原发性肝癌的有效率约为50%~80%,但仍有部分患者经TACE治疗后疗效不理想^[4,5]。因此,早期对接受TACE治疗疗效进行预测对于制定后续治疗方案以及提高治疗效果具有重要意义。甲胎蛋白(AFP)是《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》^[6]推荐可用于原发性肝癌的诊断及疗效监测的特异性标志物。血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)是血管内皮生长因子的主要作用受体,在肝癌新生血管生成中起到关键作用,其在原发性肝癌患者中水平异常升高^[7]。可溶性T细胞免疫球蛋白粘蛋白分子3(sTim-3)是免疫抑制因子,与原发性肝癌的发生、发展密切相关^[8]。超声造影检查可以实时显示病灶内部灌注供应情况,动态反映病灶增强水平,对原发性肝癌诊断和疗效判定具有一定价值^[9]。本研究探讨超声造影定量分析联合AFP、VEGFR-2、sTim-3对原发性肝癌TACE治疗疗效的预测价值,旨在为原发性肝癌的预后判断提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2020年1月至2022年10月海军军医大学第二附属医院收治的原发性肝癌患者94例。纳入标准:(1)所有患者均符合《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》中原发性肝癌的诊断标准^[6],经实验室指标、影像学和病理学检查确诊;(2)均符合TACE治疗指征^[6],首次接受TACE治疗;(3)临床资料完整;(4)患者预计生存期大于3个月;(5)肝功能Child-Pugh分级A~B级。排除标准:(1)肝癌复发患者;(2)既往已进行手术切除治疗、放疗、化疗及靶向治疗者;(3)对超声造影剂过敏、存在使用禁忌者;(4)肿瘤已发生远处转移者;(5)免疫功能异常者;(6)合并严重的心、肾、肺等脏器功能不全者。其中年龄38~72岁,平均年龄(53.56±8.98)岁;男性70例、女性24例;肿瘤数目:单发26例、多发68例;肿瘤最大直径3.83~6.74 cm,平均(5.50±1.49)cm;肝功能Child-Pugh分级:A级64例、B级30

例。所有患者均对本研究知情同意,本研究经海军军医大学第二附属医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 TACE 治疗 所有患者均接受TACE治疗,患者术前应用2%利多卡因局麻,应用Seldinger技术于患者右侧股动脉进行穿刺,置入5Fr导管鞘。选择插管行肠系膜上动脉、腹腔干、肝动脉动脉造影,观察肝动脉主要分支、门静脉、肝内病灶的血流情况。根据病灶和血流供应情况经导管灌注10~20 mL碘化油、10~20 mL明胶海绵栓塞剂、30~50 mg多柔比星、50~100 mg顺铂混合物。术中再根据病灶大小及血供情况确定乳化剂用量,并实时观察确保肿瘤供血动脉全部栓塞。术后观察患者情况,如患者出现发热、恶心、肝区疼痛等症状均给予对症治疗。

1.2.2 超声造影检查 所有患者在TACE治疗前1 d行超声造影检查。仪器为LOGIQ E9超声诊断仪(美国GE公司生产)。频率2~5 MHz,于患者浅静脉注射六氟化硫微泡造影剂(上海博莱科信谊药业分装,批准文号:国药准字J2018005)。首先选择二维超声模式对患者肝内肝癌病灶的大小、位置和血流情况进行观察,然后选择造影模式,观察动脉期(从注射造影剂开始至此30秒)、门脉期(注射后31~120秒)与延迟期(注射后120秒以后)结果,记录始增时间、达峰时间、低增强开始时间、等增强开始时间。始增时间为注射造影剂后病灶开始增强的时间。达峰时间是注射造影剂后肿瘤强化程度最强的时间。低增强开始时间、等增强开始时间分别为肿瘤组织与周围正常肝实质组织开始呈低增强、等增强的时间。由两名高年资的超声学医师对所获得的图像结果进行准确判断,当两者意见不一致,经协商确定最终结果。

1.2.3 血清AFP、VEGFR-2、sTim-3水平检测 所有患者于术前1 d采集清晨空腹静脉血5 mL,经3500 r/min,离心半径12 cm,离心5 min后分离血清,应用酶联免疫吸附法检测血清AFP、VEGFR-2、sTim-3水平,试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司,严格按照试剂盒操作说明进行。

1.3 疗效判定及分组^[10]

所有患者行TACE治疗2个月后根据改良的实体瘤的疗效评价标准评估疗效。结果包括:完全缓解:治疗后肿瘤完全消失,持续时间≥30 d;部分缓解:治疗后肿瘤病灶体积较术前缩小超过30%,持续时间≥30 d;疾病稳定:治疗后肿瘤病灶体积较术前缩小不足30%或增大<20%,持续时间≥30 d;疾病进展:治疗后肿瘤病灶体积较术前增大超过20%。将完全缓解、部

分缓解疗效的患者作为疗效良好组;将疾病稳定、疾病进展疗效的患者作为疗效不良组。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。计数资料以例及率表示,采用 χ^2 检验。应用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析超声造影定量分析联合血清 AFP、VEGFR-2、sTim-3 对原发性肝癌患者 TACE 治疗疗效的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同治疗效果原发性肝癌患者一般资料比较

经 TACE 治疗,62 例患者疗效良好(疗效良好组)、32 例患者疗效不良(疗效不良组),治疗有效率为 65.96%。不同治疗效果原发性肝癌患者性别、年龄、肿瘤数目、肿瘤最大直径、肝功能分级比较无统计学差异($P > 0.05$),见表 1。

表 1 不同治疗效果原发性肝癌患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data of patients with primary hepatocellular carcinoma with different therapeutic effects

Groups	n	Gender[n(%)]		Age (years, $\bar{x} \pm s$)	Number of tumors[n(%)]		Maximum diameter of tumor(cm, $\bar{x} \pm s$)	Liver function grading [n(%)]	
		Male	Female		Single shot	Multiple shot		Child-Pugh grade A	Child-Pugh grade B
Good efficacy group	62	46(74.19)	16(25.81)	53.27 $\pm$ 6.27	18(29.03)	44(70.97)	5.32 $\pm$ 1.45	43(69.35)	19(30.65)
Poor efficacy group	32	24(75.00)	8(25.00)	54.11 $\pm$ 5.93	8(25.00)	24(75.00)	5.86 $\pm$ 1.57	21(65.63)	11(31.25)
χ^2/t		0.007		-0.627	0.172		-1.663	0.135	
<i>P</i>		0.932		0.532	0.679		0.100	0.713	

2.2 治疗前后原发性肝癌患者超声造影图像特征及超声造影定量分析参数比较

原发性肝癌患者超声造影图像显示肿瘤病灶血流供应丰富,增强模式表现为"快进快出型"。78 例患者(82.98%)表现为动脉期增强,门脉期低增强,延迟期低增强;其余 16 例患者

(17.02%)表现为动脉期、门脉期整体增强,并有小区域弱回声甚至无回声,延迟期低回声。疗效良好组术前超声造影达峰时间、等增强开始时间显著长于疗效不良组($P < 0.05$),两组始增时间、低增强开始时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2、图 1。

表 2 不同治疗效果原发性肝癌患者术前超声造影定量分析参数比较($s, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of preoperative contrast-enhanced ultrasound quantitative analysis parameters in patients with primary hepatocellular carcinoma with different therapeutic effects($s, \bar{x} \pm s$)

Groups	n	Starting time	Peak time	Low enhancement start time	Equal enhancement start time
Good efficacy group	62	14.95 $\pm$ 3.72	25.05 $\pm$ 3.65	104.84 $\pm$ 27.45	61.83 $\pm$ 10.75
Poor efficacy group	32	14.07 $\pm$ 3.78	22.28 $\pm$ 3.78	98.89 $\pm$ 22.09	52.45 $\pm$ 8.86
<i>t</i>		1.081	3.445	1.061	4.245
<i>P</i>		0.283	0.001	0.292	0.000

2.3 不同治疗效果原发性肝癌患者术前血清 AFP、VEGFR-2、sTim-3 水平比较

疗效良好组术前血清 AFP、VEGFR-2、sTim-3 水平显著低于疗效不良组($P < 0.05$),见表 3。

2.4 超声造影定量分析联合血清 AFP、VEGFR-2、sTim-3 对原发性肝癌 TACE 治疗疗效的预测价值

ROC 曲线分析结果显示,超声造影定量分析联合血清 AFP、VEGFR-2、sTim-3 对原发性肝癌患者 TACE 治疗疗效预测的曲线下面积(AUC)为 0.950,高于各指标单独检测,提示上述指标联合检测对原发性肝癌 TACE 治疗疗效的预测效能更高,见表 4、图 2。

3 讨论

TACE 是一种姑息性介入手术,其原理是通过介入的方法

向肝动脉内注射化疗药物和阻断肿瘤应用动脉,进而减少甚至阻断血管向肝癌细胞供血,导致肝癌组织坏死,实现对肝癌的精准治疗^[1]。研究表明,TACE 可以控制肝癌生长,具有创伤小、术后并发症少等优势,临床应用范围广泛,然而临床实践显示,有部分进行 TACE 治疗的患者术后疗效不佳^[2]。如能在 TACE 治疗早期对治疗效果进行预测,则有利于制定原发性肝癌合理的治疗方案,改善患者预后。

本研究中 94 例接受 TACE 治疗的原发性肝癌患者经治疗有 32 例患者疗效不佳,62 例患者疗效良好,治疗有效率为 65.96%,略高于 Yuan P^[13]等相关报道,分析原因可能为样本量差异所致。超声造影是利用造影剂使用后散射回声增强的原理,提高超声诊断的分辨率,不仅能观察病变组织和正常组织的血流灌注情况,还能对造影剂使用后产生的时间-强度变化进行量化分析,进而反映组织的血流灌注情况,可提高诊断的

灵敏度和特异度^[14]。本研究结果显示,原发性肝癌患者超声造影图像特点具有以下特点^[15]:(1)原发性肝癌病灶血流供应丰富,增强模式表现为"快进快出型";(2)大部分患者表现为动脉期增强,门脉期低增强,延迟期低增强;(3)少部分患者可以表现为动脉期、门脉期整体增强,并有小区域弱回声甚至无回声,延迟期低回声。从定量分析结果来看,疗效良好组术前超声造影达峰时间、等增强开始时间显著长于疗效不良组。其中达

峰时间为注射造影剂后肿瘤强化程度最强的时间,可以反映肿瘤血流供应结构,其值越低表明病灶动脉供血比例越大、肿瘤生长迅速、侵袭力强,侧支循环丰富,因此提示 TACE 治疗后效果不佳^[16]。而等增强开始时间则是肿瘤组织与周围正常肝实质组织开始呈等增强的时间,可以反映病灶组织情况,其值越低表明病灶肿瘤生长迅速、侵袭力强,提示 TACE 治疗后效果不佳^[17]。

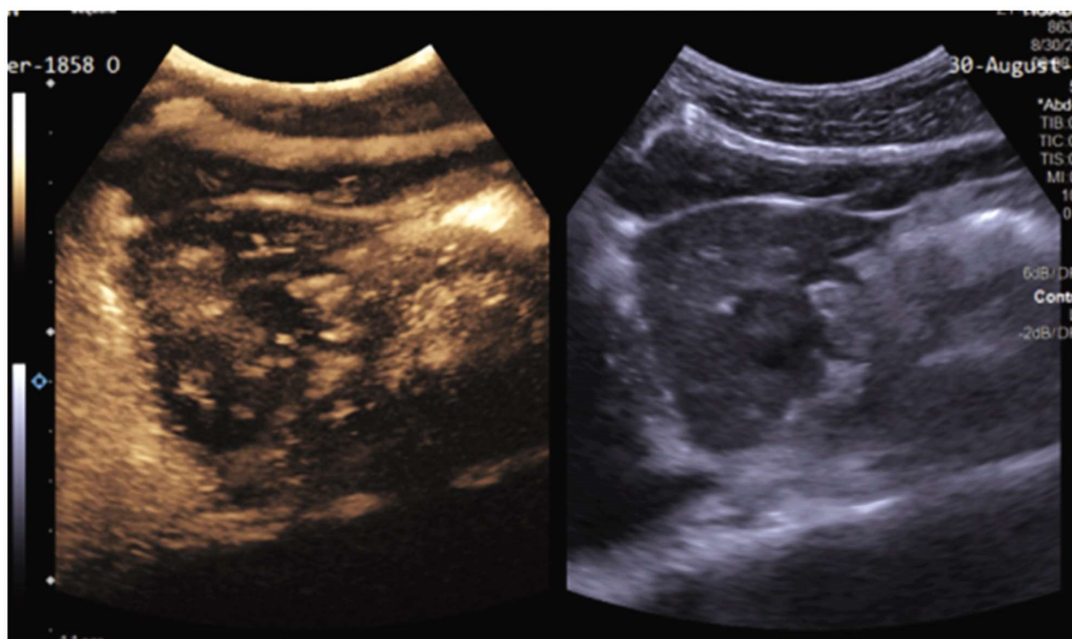


图 1 原发性肝癌患者超声造影图像

Fig.1 Contrast-enhanced ultrasound images of patients with primary hepatocellular carcinoma

Note: Contrast-enhanced ultrasound images of patients with primary hepatocellular carcinoma before TACE treatment showed rapid enhancement inside the tumor, abundant blood supply in the focus, and the enhancement pattern presented as "fast in and fast out type".

表 3 不同治疗效果原发性肝癌患者术前血清 AFP、VEGFR-2、sTim-3 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of preoperative serum AFP, VEGFR-2 and sTim-3 levels in patients with primary hepatocellular carcinoma with different therapeutic effects($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	AFP(ng/mL)	VEGFR-2(pg/mL)	sTim-3(pg/mL)
Good efficacy group	62	527.24 $\pm$ 63.75	6815.65 $\pm$ 1274.32	1829.37 $\pm$ 472.91
Poor efficacy group	32	614.67 $\pm$ 80.85	8662.24 $\pm$ 1831.74	2751.28 $\pm$ 682.72
t		-5.740	-5.710	-7.665
P		0.000	0.000	0.000

表 4 超声造影定量分析联合血清 AFP、VEGFR-2、sTim-3 对原发性肝癌 TACE 治疗疗效的预测价值

Table 4 The predictive value of contrast-enhanced ultrasound quantitative analysis combined with serum AFP, VEGFR-2 and sTim-3 in the efficacy of TACE treatment of primary hepatocellular carcinoma

Indexes	Cut-off value	AUC	95%CI	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden index
Serum AFP	557.00(ng/mL)	0.856	0.801~0.902	80.81	77.87	0.587
Serum VEGFR-2	7429.53(pg/mL)	0.774	0.728~0.803	70.14	72.42	0.426
Serum sTim-3	2167.51(pg/mL)	0.804	0.766~0.841	75.11	71.37	0.465
Peak time	23.82(s)	0.643	0.608~0.692	62.42	54.02	0.164
Equal enhancement start time	57.32(s)	0.723	0.681~0.763	65.24	60.77	0.260
Combine test	-	0.905	0.821~0.933	84.85	82.12	0.670

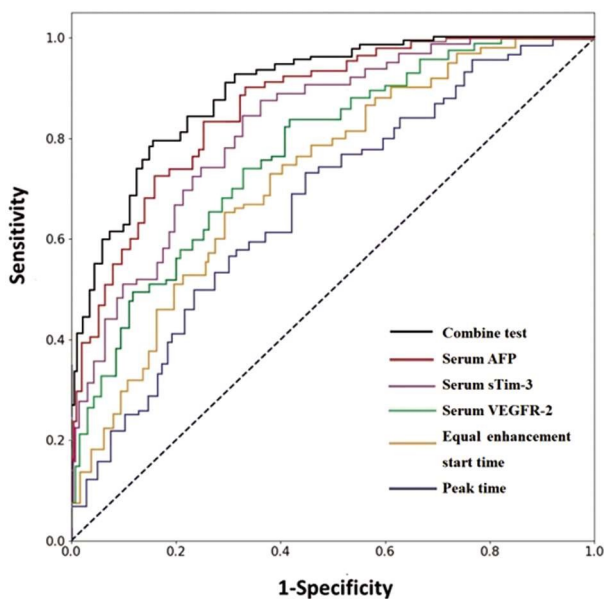


图2 超声造影定量分析联合血清 AFP、VEGFR-2、sTim-3 对原发性肝癌 TACE 治疗疗效预测价值的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of the predictive value of contrast-enhanced ultrasound quantitative analysis combined with serum AFP, VEGFR-2, and sTim-3 in the efficacy of TACE treatment of primary hepatocellular carcinoma

AFP 是一种糖蛋白,与肝癌的发生及发展有密切关系^[18]。研究表明,当肝细胞组织发生恶变后,可以启动 AFP 合成功能,导致血液中 AFP 水平升高^[18]。VEGFR-2 是 VEGF 的主要受体之一,主要存在于血管内皮细胞和淋巴管内皮细胞,当 VEGF 与 VEGFR-2 结合后可以促进管内皮细胞和淋巴管内皮细胞增殖,进而促进淋巴管和血管生成^[19]。由于肝癌细胞增殖较快,肿瘤生长迅速,因此需要更大的血流供应,会刺激周围组织分泌更多的 VEGFR-2,引起血清 VEGFR-2 水平升高^[20]。sTim-3 是一种免疫共抑制分子,具有调节免疫反应和诱导免疫耐受的功能^[21]。研究表明,肝癌细胞可以表达 sTim-3,sTim-3 可阻断免疫细胞杀伤肿瘤细胞,起到促进肿瘤细胞生长的作用^[22]。本研究结果显示疗效不良组术前血清 AFP、VEGFR-2、sTim-3 水平显著高于疗效良好组。提示原发性肝癌患者术前血清 AFP、VEGFR-2、sTim-3 水平可反映患者接受 TACE 治疗的效果。分析原因可能为血清 AFP 水平较高往往提示肿瘤恶性程度更高^[23];VEGFR-2 水平较高则可能提示肝癌细胞血管更为丰富,侧支循环更加充分,同时病灶细胞增殖较快,肿瘤生长迅速^[24];sTim-3 水平较高则可能通过阻断免疫细胞杀伤肿瘤细胞,降低 TACE 治疗效果^[25]。

本文 ROC 曲线分析结果显示,超声造影定量分析、血清 AFP、VEGFR-2、sTim-3 对原发性肝癌 TACE 治疗疗效均具有一定预测价值,且联合检测的预测价值最高,其联合检测的 AUC 为 0.905,灵敏度为 84.85%,特异度为 82.12%,高于各指标单独检测。分析联合检测效能更高的原因可能是综合了超声造影定量分析和血清 AFP、VEGFR-2、sTim-3 的优点,同时也弥补了单一指标在评价 TACE 治疗疗效时信息不全面的缺陷。这也提示临床上对于接受 TACE 治疗的原发性肝癌患者可以通过联合上述指标对治疗疗效进行预测,对于疗效不佳的患者应制定合理的治疗方案,以改善患者的预后。

综上所述,超声造影定量分析参数联合血清 AFP、VEGFR-2、sTim-3 对原发性肝癌患者 TACE 治疗的疗效具有重要的预测价值,其联合检测可进一步提升治疗疗效的预测效能。

参考文献(References)

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(2): 143-168
- [2] Liu CY, Chen KF, Chen PJ. Treatment of Liver Cancer[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015, 5(9): a021535
- [3] 包长斌, 刘明涛, 蒋林, 等. 肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期原发性肝癌的疗效分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(32): 3424-3425
- [4] 刘剑飞, 李枫, 王凝芳, 等. 肝动脉灌注化疗栓塞联合射频消融对中晚期肝癌患者生存率、肝功能和 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(9): 1669-1672, 1701
- [5] 袁福建. 肝动脉灌注化疗栓塞对中晚期肝癌患者疗效及生命质量的影响[J]. 医疗装备, 2020, 33(1): 117-118
- [6] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7): 635-647
- [7] 孟庆雯, 李勇, 胡宝山, 等. 血清 VEGFR-2 浓度预测肝动脉化疗栓塞肝癌患者的预后[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(5): 341-344
- [8] 彭加丽. 免疫检查点分子可溶性形式 sTim-3 调控肿瘤免疫应答的作用研究[D]. 山东: 山东大学, 2019
- [9] Squires JH, Fetzer DT, Dillman JR. Practical Contrast Enhanced Liver Ultrasound[J]. Radiol Clin North Am, 2022, 60(5): 717-730
- [10] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247
- [11] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2021 年版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(24): 1848-1862
- [12] 张慧贤, 马向明, 付庆江, 等. 经肝动脉化疗栓塞联合经皮微波消融序贯治疗中晚期肝癌的疗效及预后分析 [J]. 肝脏, 2017, 22(5): 431-434
- [13] Yuan P, Wang F, Zhu G, et al. The clinical efficiency of TACE combined with simultaneous computed tomography-guided radiofrequency ablation for advanced hepatocellular carcinoma [J]. Invest New Drugs, 2021, 39(5): 1383-1388
- [14] Faccia M, Garcovich M, Ainora ME, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound for Monitoring Treatment Response in Different Stages of Hepatocellular Carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(3): 481
- [15] 徐娟, 赵晔, 李俊芝. 原发性肝癌超声造影诊断的特征性声像图表现[J]. 肝脏, 2016, 21(6): 441-443
- [16] 刘明, 徐明, 李晓菊, 等. 超声造影定量分析评价 HCC 行 TACE 术后局部疗效的影响因素[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(8): 1129-1132, 1135
- [17] 贵传玲. 超声造影技术对原发性肝癌介入治疗效果的评估价值[J]. 山东医药, 2016, 56(33): 86-88
- [18] Zheng Y, Zhu M, Li M. Effects of alpha-fetoprotein on the occurrence and progression of hepatocellular carcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(10): 2439-2446
- [19] Shah AA, Kamal MA, Akhtar S. Tumor Angiogenesis and VEGFR-2: Mechanism, Pathways and Current Biological Therapeutic Interventions[J]. Curr Drug Metab, 2021, 22(1): 50-59

- [21] Onose G, Anghelescu A, Blendea D, et al. Cellular and Molecular Targets for Non-Invasive, Non-Pharmacological Therapeutic/Rehabilitative Interventions in Acute Ischemic Stroke [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 221-229
- [22] Zhou F, Jiang H, Kong N, et al. Electroacupuncture Attenuated Anxiety and Depression-Like Behavior via Inhibition of Hippocampal Inflammatory Response and Metabolic Disorders in TNBS-Induced IBD Rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 9(17): 8295580
- [23] Qin S, Zhang Z, Zhao Y, et al. The impact of acupuncture on neuroplasticity after ischemic stroke: a literature review and perspectives[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16(9): 817732
- [24] Xu J, Xie H, Liu L, et al. Brain Mechanism of Acupuncture Treatment of Chronic Pain: An Individual-Level Positron Emission Tomography Study[J]. *Front Neurol*, 2022, 13(9): 884770
- [25] Yang N N, Lin L L, Li Y J, et al. Potential Mechanisms and Clinical Effectiveness of Acupuncture in Depression [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2022, 20(4): 738-750
- [26] Yeom M, Ahn S, Jang S Y, et al. Acupuncture attenuates comorbid anxiety- and depressive-like behaviors of atopic dermatitis through modulating neuroadaptation in the brain reward circuit in mice [J]. *Biol Res*, 2022, 55(1): 28-32
- [27] Yin T, He Z, Chen Y, et al. Predicting acupuncture efficacy for functional dyspepsia based on functional brain network features: a machine learning study[J]. *Cereb Cortex*, 2022, 9(16): 451-456
- [28] Siow T Y, Toh C H, Hsu J L, et al. Association of Sleep, Neuropsychological Performance, and Gray Matter Volume With Glymphatic Function in Community-Dwelling Older Adults [J]. *Neurology*, 2022, 98(8): e829-e838
- [29] Wang H, Lei S Q, Du X Z, et al. [Naochang Tongtiao acupuncture based on brain-gut axis for acute ischemic stroke and its effect on levels of IL-17, hs-CRP and TMAO][J]. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2022, 42(8): 853-856
- [30] Cao L X, Lin S J, Zhao S S, et al. Effects of acupuncture on microglial polarization and the TLR4/TRIF/MyD88 pathway in a rat model of traumatic brain injury [J]. *Acupunct Med*, 2022, 2(211): 8214
- [31] Chen J K, Tsai W T, Lin S Z, et al. Using radial pulse wave as hemodynamic measurements to quantify effects of acupuncture therapy for patients with traumatic brain injury and ischemia stroke [J]. *J Tradit Complement Med*, 2022, 12(6): 594-598

(上接第 3236 页)

- [20] Bösmüller H, Pfefferle V, Bittar Z, et al. Microvessel density and angiogenesis in primary hepatic malignancies: Differential expression of CD31 and VEGFR-2 in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(8): 1136-1141
- [21] Yang Y, Ying G, Wu F, et al. sTim-3 alleviates liver injury via regulation of the immunity microenvironment and autophagy[J]. *Cell Death Discov*, 2020, 6(7): 62
- [22] Li F, Li N, Sang J, et al. Highly elevated soluble Tim-3 levels correlate with increased hepatocellular carcinoma risk and poor survival of hepatocellular carcinoma patients in chronic hepatitis B virus infection[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10(5): 941-951
- [23] Jiao HB, Wang W, Guo MN, et al. Evaluation of high-risk factors and the diagnostic value of alpha-fetoprotein in the stratification of primary liver cancer[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(26): 9264-9275
- [24] 陈丹, 王凯冰, 李加桢, 等. 血清 VEGFR-2 浓度变化预测肝癌患者 TACE 近期疗效的研究[J]. *中国肿瘤*, 2017, 26(6): 476-481
- [25] 熊斌, 何秀珍, 叶小兰, 等. 血清可溶性 Tim-3 预测肝细胞癌动脉化疗栓塞治疗的疗效和预后的价值[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(6): 527-532