

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.04.032

仑伐替尼联合 TACE 对不可切除肝细胞癌患者肿瘤标志物、凋亡分子和血清 ST6GAL1、ANG-2、HGF 的影响*

冯旭晶¹ 苏州² 税莲² 舒泓铭¹ 夏蓉¹ 罗文娟^{2Δ}

(1 川北医学院临床医学系 四川 南充 637000; 2 川北医学院附属第二医院 / 四川绵阳四〇四医院肿瘤科 四川 绵阳 621000)

摘要 目的:探讨仑伐替尼联合肝动脉化疗栓塞术(TACE)对不可切除肝细胞癌患者肿瘤标志物、凋亡分子和血清唾液酸转移酶 1 (ST6Gal1)、血管生成素-2(ANG-2)、肝细胞生长因子(HGF)的影响。**方法:**采用随机数字表法将四川绵阳四〇四医院 2020 年 3 月~2022 年 12 月期间收治的 114 例不可切除肝细胞癌患者分为对照组(n=57, TACE 治疗)和研究组(n=57, 仑伐替尼联合 TACE 治疗)。对比两组疗效、肿瘤标志物[甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原 199(CA199)、癌胚抗原(CEA)]、血清凋亡分子[B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白(Bax)、B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)、存活素(Survivin)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-4(Caspase-4)]和血清 ST6Gal1、ANG-2、HGF 水平,并观察两组治疗期间不良反应发生情况。**结果:**与对照组相比,研究组的临床总有效率更高($P<0.05$)。与对照组相比,研究组治疗后 AFP、CA199、CEA 水平更低($P<0.05$)。与对照组相比,研究组治疗后 Bcl-2、Survivin 水平更低, Bax、Caspase-4 水平更高($P<0.05$)。与对照组相比,研究组治疗后 ST6Gal1、ANG-2、HGF 水平更低($P<0.05$)。两组不良反应总发生率组间对比未见差异($P>0.05$)。**结论:**仑伐替尼联合 TACE 用于不可切除肝细胞癌患者,可提高临床治疗效果,调节肿瘤标志物、凋亡分子和血清 ST6Gal1、ANG-2、HGF 水平,安全性较好。

关键词:仑伐替尼;肝动脉化疗栓塞术;肝细胞癌;肿瘤标志物;凋亡分子;ST6GAL1;ANG-2;HGF

中图分类号:R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)04-764-04

Effect of Lenvatinib Combined with TACE on Tumor Markers, Apoptotic Molecules and Serum ST6GAL1, ANG-2 and HGF in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma*

FENG Xu-jing¹, SU Zhou², SHUI Lian², SHU Hong-ming¹, XIA Rong¹, LUO Wen-juan^{2Δ}

(1 Clinical Medicine Department of Chuanbei Medical College, Nanchong, Sichuan, 637000, China;

2 Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College/Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang, Sichuan, 621000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of lenvatinib combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) on tumor markers, apoptotic molecules, serum sialic acid transferase 1 (ST6Gal1), angiopoietin-2 (ANG-2) and hepatocyte growth factor (HGF) in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. **Methods:** 114 patients with unresectable hepatocellular carcinoma who were admitted to Sichuan Mianyang 404 Hospital from March 2020 to December 2022 were divided into control group (n=57, TACE treatment) and study group (n=57, lenvatinib combine with TACE treatment) by random number table method. The efficacy, tumor markers [alpha-fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 199 (CA199), carcinoembryonic antigen (CEA)], serum apoptotic molecules [B-cell lymphoma-2-associated X protein (Bax), B-cell lymphoma-2 gene (Bcl-2), survivin (Survivin), cysteine aspartic protease-4 (Caspase-4)] and serum ST6Gal1, ANG-2, HGF levels were compared between two groups, and the incidence of adverse reactions during treatment was observed. **Results:** Compared with control group, the total clinical effective rate in study group was higher ($P<0.05$). Compared with control group, the levels of AFP, CA199 and CEA in study group were lower after treatment ($P<0.05$). Compared with control group, the levels of Bcl-2 and Survivin in study group were lower after treatment, and the levels of Bax and Caspase-4 were higher ($P<0.05$). Compared with control group, the levels of ST6Gal1, ANG-2 and HGF in study group were lower after treatment ($P<0.05$). There was no difference in the total incidence of adverse reactions between two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Lenvatinib combined with TACE for patients with unresectable hepatocellular carcinoma, which can improve the clinical treatment effect, regulate the levels of tumor markers, apoptotic molecules and serum ST6Gal1, ANG-2 and HGF, with good safety.

Key words: Lenvatinib; Transcatheter arterial chemoembolization; Hepatocellular carcinoma; Tumor markers; Apoptotic molecules;

* 基金项目:四川省抗癌协会临床科研项目(齐鲁)(XH2022-113)

作者简介:冯旭晶(1997-),女,在读硕士研究生,从事肿瘤学方向的研究, E-mail: 13687227206@163.com

Δ 通讯作者:罗文娟(1968-),女,本科,主任医师,从事肿瘤学方向的研究, E-mail: 563492384@qq.com

(收稿日期:2023-06-10 接受日期:2023-07-06)

ST6GAL1; ANG-2; HGF

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

Article ID: 1673-6273(2024)04-764-04

前言

肝细胞癌是原发性肝癌中常见的一种病理类型,其病因目前尚未完全明确,一般认为可能和肝硬化、病毒性肝炎等疾病有关,癌细胞凋亡、血管生成等病理生理过程均参与肝细胞癌发病^[1]。由于早期肝细胞癌患者症状不典型,不少患者确诊时已错过最佳的根治性手术切除治疗时机,即使经治疗后预后仍较差^[2]。肝动脉化疗栓塞术(TACE)是治疗不可切除肝细胞癌的常用方法,可有效阻断肿瘤血供^[3]。但部分患者经 TACE 治疗后仍存在增加血管再生、侧支循环形成的发生风险,需优化治疗方案^[4]。仑伐替尼是口服的小分子药物,主要用于治疗肝细胞癌,可有效抑制肿瘤增殖、血管生成^[5]。故本研究探讨仑伐替尼联合 TACE 在不可切除肝细胞癌患者应用效果,旨在为临床治疗提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用随机数字表法将四川绵阳四〇四医院 2020 年 3 月~2022 年 12 月期间收治的 114 例不可切除肝细胞癌患者分为对照组($n=57$, TACE 治疗)和研究组($n=57$, 仑伐替尼联合 TACE 治疗)。研究组年龄范围 39~74 岁,平均(49.62 ± 3.97)岁;巴塞罗那分期 B 期 34 例, C 期 23 例;男 35 例,女 22 例。对照组年龄范围 38~76 岁,平均(49.86 ± 4.31)岁;巴塞罗那分期 B 期 36 例, C 期 21 例;男 33 例,女 24 例。两组患者一般资料对比未见差异($P>0.05$)。纳入标准:(1)肝细胞癌诊断标准符合《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》^[6];(2)符合 TACE 治疗指征^[7],首次接受 TACE 治疗;(3)肝癌巴塞罗那分期^[8]为 B、C 期;(4)对本次研究用药无过敏症和禁忌证者;(5)签署同意书。排除标准:(1)近期有消化道出血史者;(2)凝血功能障碍者;(3)既往有外科手术史患者;(4)合并严重心、脑、肺、肾疾病、高血压、糖尿病者;(5)合并其他恶性肿瘤者;(6)腹腔大量积液者;(7)既往服用抗肿瘤药物治疗者;(8)存在 TACE 禁忌证。本研究方案通过四川绵阳四〇四医院医学伦理学委员会批准。

1.2 方法

对照组进行 TACE 治疗,均选择经股动脉入路,采用国药集团新疆制药有限公司生产的盐酸利多卡因注射液(国药准字 H65020295,规格:5 mL:0.1 g)在介入选择处实施局部浸润麻醉,在数字减影血管造影机引导下进行血管造影,明确肝肿瘤情况。术中使用 2.7 FP rogreat 微导管选择性进入肝动脉或插管至肿瘤各异常供血动脉支,经导管将带有高浓度化疗药物的碘化油乳剂推注入其中,直至数字减影血管造影机监视下肿瘤区碘化油沉积浓密,接着向其内补充明胶海绵颗粒栓塞剂,栓塞供养血管。手术完成拔除导管后常规消毒,使用无菌纱布覆盖,加压包扎止血。TACE 术后常规给予护胃、保肝、预防感染等支持治疗。后续是否再次行 TACE 治疗根据肝癌局部疗效决定,如在随访检查中发现病灶内碘油沉积较浓密、瘤细胞已坏

死以及肝内无其他病灶存在时,则可不再继续 TACE 治疗。

研究组在 TACE 的基础上给予正大天晴药业集团股份有限公司生产的甲磺酸仑伐替尼胶囊[国药准字 H20213600,规格:4 mg(按 $C_{21}H_{19}ClN_4O_4$ 计)]治疗,口服,应在每天固定时间服用,空腹或与食物同服均可,对于体重 <60 kg 的患者,本品推荐日剂量为 8 mg(2 粒 4 mg 胶囊),每日一次;对于体重 ≥ 60 kg 的患者,本品推荐日剂量为 12 mg(3 粒 4 mg 胶囊),每日一次。应持续治疗至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。

1.3 疗效判定标准^[9]

完全缓解(CR):观察所有病灶,在 4 周以上时间内无动脉期增强显影。部分缓解(PR):观察所有病灶,在 4 周以上时间内至少减少 30%的病灶直径总和。疾病进展(PD):观察所有病灶,有新病灶出现,或者至少增加 20%的病灶直径总和。疾病稳定(SD):观察所有病灶,病灶变化为 PR 和 PD 间。总有效率=CR 率+PR 率+SD 率。

1.4 观察指标

(1)治疗前后留取患者清晨空腹肘静脉血 10 mL,经离心处理,分离出上清液保存(-60°C 冰箱)待检测。采用酶联免疫吸附法检测肿瘤标志物[甲胎蛋白(AFP,试剂盒采购自武汉艾美捷科技有限公司)、糖类抗原 199(CA199,试剂盒采购自深圳子科生物科技有限公司)、癌胚抗原(CEA,试剂盒采购自上海江莱生物科技有限公司)、血清凋亡分子[B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白(Bax,试剂盒采购自上海江莱生物科技有限公司)、B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2,试剂盒采购自武汉艾美捷科技有限公司)、存活素(Survivin,试剂盒采购自北京百奥莱博科技有限公司)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-4(Caspase-4,试剂盒采购自上海抚生实业有限公司)和血清唾液酸转移酶 I(ST6Gal1,试剂盒采购自上海泽叶生物科技有限公司)、血管生成素-2(ANG-2,试剂盒采购自北京百奥莱博科技有限公司)、肝细胞生长因子(HGF,试剂盒采购自上海泽叶生物科技有限公司)水平。(2)观察两组不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS25.0 软件分析数据。计数资料以率或 $n(\%)$ 的形式表示,组间比较采用卡方检验;计量资料均为符合正态分布且方差齐性的连续变量,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效对比

研究组的临床总有效率为 56.14%,高于对照组的 36.84%($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组肿瘤标志物对比

两组治疗前肿瘤标志物水平对比无差异($P>0.05$)。两组治疗后 AFP、CA199、CEA 水平下降($P<0.05$)。研究组治疗后 AFP、CA199、CEA 水平低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组疗效对比 [例(%)]

Table 1 Comparison of efficacy between the two groups [n(%)]

Groups	CR	PR	SD	PD	Total effective rate
Control group(n=57)	1(1.75)	8(14.04)	12(21.05)	36(63.16)	21(36.84)
Study group(n=57)	3(5.26)	14(24.56)	15(26.32)	25(43.86)	32(56.14)
χ^2					4.267
P					0.039

表 2 两组肿瘤标志物对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of tumor markers between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time point	AFP(ng/mL)	CA199(U/mL)	CEA(ng/ml)
Control group(n=57)	Before treatment	345.87± 38.24	210.17± 32.47	32.07± 3.63
	After treatment	161.92± 24.32*	166.39± 28.34*	25.11± 2.42*
Study group(n=57)	Before treatment	346.39± 42.31	209.93± 31.47	32.23± 4.45
	After treatment	119.71± 22.36*#	131.15± 27.55*#	19.84± 3.03*#

Note: Compare within group before treatment, * $P<0.05$; Compare with control group after treatment, # $P<0.05$.

2.3 两组血清凋亡分子对比

两组治疗前血清凋亡分子水平对比无差异($P>0.05$)。两组治疗后 Bcl-2、Survivin 下降, Bax、Caspase-4 水平升高($P<0.05$)。

研究组治疗后 Bcl-2、Survivin 水平低于对照组, Bax、Caspase-4 水平高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清凋亡分子对比(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum apoptotic molecules between two groups(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

Groups	Time point	Bax	Bcl-2	Survivin	Caspase-4
Control group(n=57)	Before treatment	18.62± 3.22	12.57± 3.52	32.10± 4.92	28.28± 4.59
	After treatment	23.73± 3.84*	8.59± 1.89*	25.27± 3.26*	34.33± 3.62*
Study group(n=57)	Before treatment	18.79± 4.09	12.95± 2.49	32.35± 3.26	28.78± 4.31
	After treatment	28.65± 3.86*#	5.91± 1.37*#	18.51± 2.94*#	40.23± 5.26*#

Note: Compare within group before treatment, * $P<0.05$; Compare with control group after treatment, # $P<0.05$.

2.4 两组 ST6Gal1、ANG-2、HGF 水平对比

两组治疗前 ST6Gal1、ANG-2、HGF 水平对比无差异($P>0.05$)。两组治疗后 ST6Gal1、ANG-2、HGF 水平下降($P<0.05$)。研究组治疗后 ST6Gal1、ANG-2、HGF 水平低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4。

2.5 两组不良反应发生率对比

两组不良反应总发生率组间对比未见差异($P>0.05$)。见表 5。

表 4 两组 ST6Gal1、ANG-2、HGF 水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of ST6Gal1, ANG-2 and HGF levels between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time point	ST6Gal1(ng/mL)	ANG-2(pg/mL)	HGF(ng/mL)
Control group(n=57)	Before treatment	94.61± 9.58	1843.05± 106.46	114.19± 10.34
	After treatment	82.57± 10.47*	1462.28± 117.39*	91.53± 9.28*
Study group(n=57)	Before treatment	95.46± 10.92	1839.26± 124.24	113.57± 14.78
	After treatment	69.51± 6.07*#	1120.53± 108.16*#	78.97± 12.69*#

Note: Compare within group before treatment, * $P<0.05$; Compare with control group after treatment, # $P<0.05$.

3 讨论

肝细胞癌的恶性程度极高, 部分患者临床症状不显著, 确诊时疾病已进展至中晚期, 此时采取手术治疗效果一般, 故而

此类患者多倾向于选择保守治疗, 以延长其生存时间^[1]。TACE 通过阻断肝癌血供、降低门脉系统的 " 热沉降效应 " 等优势成为目前治疗不可切除肝细胞癌的主要方法之一, 可有效延长患者生存期^[2]。一项针对于肝癌领域的全球观察性研究中数据表

表 5 两组不良反应发生率对比 [例(%)]

Table 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between two groups [n(%)]

Groups	Hand and foot skin reaction	Vomiting	Diarrhea	Proteinuria	Hypertension	Total incidence
Control group(n=57)	2(3.51)	3(5.26)	2(3.51)	2(3.51)	6(10.53)	15(26.32)
Study group(n=57)	1(1.75)	4(7.02)	3(5.26)	2(3.51)	7(12.28)	17(29.82)
χ^2						0.174
<i>P</i>						0.677

明,约五成肝细胞癌患者在病程中某个节点接受过 TACE 治疗,体现其治疗的重要性^[10]。然而临床学者也注意到重复的 TACE 手术会损害肝功能并增加与治疗相关的不良事件发生风险,同时单一治疗手段对于治疗不可切除肝细胞癌的疗效不甚理想,应根据患者个体的临床状态进行合理化治疗^[4]。因此有必要开展基于 TACE 的联合治疗以谋求更疗效更佳的治疗方式。仑伐替尼是一种多受体酪氨酸激酶小分子抑制剂,已在美国、欧盟、中国等多个国家批准为用于治疗肝细胞癌的药物^[5]。

本次研究结果显示,TACE 和仑伐替尼联合治疗不可切除肝细胞癌患者,可将临床总有效率 36.84%提高至 56.14%,可见其临床应用价值较好,可显著提升临床疗效。考虑其原因可能与联合治疗可发挥协同作用,更能减轻肿瘤负荷有关^[11]。肝癌相关肿瘤标志物是临床筛查肝细胞癌的常用手段^[12]。AFP 是肝脏肿瘤疾病诊断的特异性指标,正常人血清中 AFP 的含量较低,当其水平升高提示可能存在恶性病变^[13]。CA199、CEA 均属于广谱肿瘤标志物,在肝癌患者中可检测到其水平升高^[14,15]。本文的研究结果显示,仑伐替尼联合 TACE 用于不可切除肝细胞癌患者,可有效降低肿瘤标志物水平。分析原因为仑伐替尼主要通过抑制肿瘤细胞的生长,阻断肿瘤的血供,达到治疗肿瘤的效果^[16]。而良好的疾病控制效果也可更好地控制机体血清肿瘤标志物水平,有效控制肝细胞癌的疾病进展。癌细胞的凋亡进程受阻是导致其不断增殖、肿瘤负荷增加的主要机制之一。Caspase-4 是凋亡途径中重要的执行分子^[17],Bax 属于促凋亡基因^[18],Bcl-2、Survivin 具有抗凋亡作用^[19,20]。本文的研究结果显示,仑伐替尼联合 TACE 用于不可切除肝细胞癌患者,可有效改善凋亡分子水平,提示可从凋亡分子层面证实仑伐替尼联合 TACE 用于不可切除肝细胞癌患者的有效性,考虑可能是因为仑伐替尼不仅能抑制肿瘤血管生成,其对肿瘤免疫微环境也有明显的调节作用,在一定程度上改善凋亡分子分泌水平,进而延缓疾病进展^[21]。

ST6Gal1 是糖蛋白和糖脂的寡糖链的组成成分,在肝细胞癌的生长转移和扩散过程中亦具有重要作用,当癌细胞生长、扩散时,可导致 ST6Gal1 水平迅速升高^[22]。ANG-2 参与肝细胞癌的新生血管形成,可诱导激活多种基质金属蛋白酶,促进内皮细胞以出芽方式形成新生,旺盛的血管新生可加速癌细胞的增殖及远处转移,促使肝细胞癌进展^[23]。HGF 被证实参与肿瘤血管新生过程,还可通过 HGF-MET 轴协调肝癌代谢和自噬对化疗产生耐药^[24]。本次研究结果显示,仑伐替尼联合 TACE 可有效调节不可切除肝细胞癌患者的血清 ST6Gal1、ANG-2、HGF 水平。考虑可能是因为仑伐替尼具有较强的抗血管生成

活性作用,从而抑制肝细胞癌生长^[25]。观察两组安全性可知,仑伐替尼联合 TACE 用于不可切除肝细胞癌患者,不增加不良反应发生率,具有较好的安全性。

综上所述,仑伐替尼联合 TACE 用于不可切除肝细胞癌患者,可提高临床治疗效果,改善肿瘤标志物、凋亡分子和血清 ST6Gal1、ANG-2、HGF 水平,且不增加不良反应发生率。

参考文献(References)

- [1] Ganesan P, Kulik LM. Hepatocellular Carcinoma: New Developments [J]. Clin Liver Dis, 2023, 27(1): 85-102.
- [2] 杨翼帆,王森锐,陈晓明. 2022 年晚期肝细胞癌重要临床研究进展 [J]. 循证医学, 2022, 22(6): 329-331, 335.
- [3] Chang Y, Jeong SW, Young Jang J, et al. Recent Updates of Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8165.
- [4] Li N, Yang P, Fang J. Transarterial chemoembolization (TACE) plus apatinib vs. TACE alone for hepatocellular carcinoma [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2022, 46(9): 102022.
- [5] 杨欣荣,孙惠川,谢青,等. 仑伐替尼肝癌全病程应用中国专家指导意见[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(2): 167-180.
- [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] 中国医师协会介入医师分会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗(TACE)临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(47): 3811-3819.
- [8] Han K, Kim JH. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment: Barcelona clinic liver cancer staging system[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(36): 10327-10335.
- [9] 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.
- [10] Galle PR, Tovoli F, Foerster F, et al. The treatment of intermediate stage tumours beyond TACE: From surgery to systemic therapy [J]. J Hepatol, 2017, 67(1): 173-183.
- [11] 朱方,魏娟,赵慧慧,等. 仑伐替尼和卡瑞利珠单抗联合 TACE 术治疗晚期或不可切除肝细胞癌临床疗效[J]. 东南大学学报(医学版), 2022, 41(4): 557-561.
- [12] 张良,甘棋心,王明明,等. 术前血清 VEGF、HMGB1 及 HIF-1 α 对无法切除的肝细胞癌患者 TACE 术后预后的预测价值[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(15): 2935-2940.
- [13] Hu X, Chen R, Wei Q, et al. The Landscape Of Alpha Fetoprotein In Hepatocellular Carcinoma: Where Are We?[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(2): 536-551.

(下转第 783 页)

- [19] 周春美, 孟侠, 吴垠, 等. 经会阴盆底实时三维超声评估不同分娩方式对产妇产后盆膈裂孔解剖结构及膀胱颈移动度的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(1): 163-167.
- [20] Rada MP, Ciortea R, Mălușan AM, et al. Transperineal Ultrasound Assessment of a Cystocele's Impact on the Bladder Neck Mobility in Women with Stress Urinary Incontinence [J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(9): 562.
- [21] Hilde G, Stær-Jensen J, Siafarikas F, et al. Postpartum pelvic floor muscle training, levator ani avulsion and levator hiatus area: a randomized trial[J]. Int Urogynecol J, 2023, 34(2): 413-423.
- [22] Li Q, Zhang X. Effects of yoga on the intervention of levator ani hiatus in postpartum women: a prospective study [J]. J Phys Ther Sci, 2021, 33(11): 862-869.
- [23] Hainsworth A, Solanki D, Ferrari L, et al. The association between levator plate integrity and pelvic floor defaecatory dysfunction [J]. Neurourol Urodyn, 2023, 42(3): 690-698.
- [24] Alketbi MSG, Meyer J, Robert-Yap J, et al. Levator ani and puborectalis muscle rupture: diagnosis and repair for perineal instability[J]. Tech Coloproctol, 2021, 25(8): 923-933.
- [25] 徐闪闪, 解浩然, 张超学, 等. 三维超声相关参数评价女性盆底功能障碍的效能研究[J]. 影像科学与光化学, 2021, 39(3): 464-467.
- [26] 邢静, 王一清, 彭卫珍, 等. 经会阴四维盆底超声对初产妇盆底功能障碍性疾病的研究 [J]. 医学影像学杂志, 2021, 31 (5): 846-849, 853.
- [27] 贺文丽. 生物反馈电刺激疗法联合盆底肌训练对产后盆底肌力及盆底功能康复的效果评价[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(1): 79-81.
- [28] 韩金芳, 周文蓉, 朵生兰, 等. 经会阴实时三维盆底超声评估不同分娩方式对产后女性前腔室结构和盆膈裂孔的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(23): 4589-4592.
- [29] de Arruda GT, de Andrade DF, Virtuoso JF. Internal structure and classification of pelvic floor dysfunction distress by PFDI-20 total score[J]. J Patient Rep Outcomes, 2022, 6(1): 51.
- [30] de Arruda GT, Dos Santos Henrique T, Virtuoso JF. Pelvic floor distress inventory (PFDI)-systematic review of measurement properties[J]. Int Urogynecol J, 2021, 32(10): 2657-2669.
- [31] de Figueiredo VB, Ferreira CHJ, da Silva JB, et al. Responsiveness of Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI-20) and Pelvic Floor Impact Questionnaire (PFIQ-7) after pelvic floor muscle training in women with stress and mixed urinary incontinence [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020, 255: 129-133.

(上接第 767 页)

- [14] Ding Q, Sun Y, Zhang J, et al. Utility and specificity of plasma heat shock protein 90 alpha, CEA, and CA199 as the diagnostic test in colorectal cancer liver metastasis [J]. J Gastrointest Oncol, 2022, 13 (5): 2497-2504.
- [15] Campos-da-Paz M, Dórea JG, Galdino AS, et al. Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Hepatic Metastasis in Colorectal Cancer: Update on Biomarker for Clinical and Biotechnological Approaches [J]. Recent Pat Biotechnol, 2018, 12(4): 269-279.
- [16] 吕玲, 邹威, 陈晓明. 仑伐替尼治疗中晚期肝癌的研究进展 [J]. 介入放射学杂志, 2022, 31(11): 1128-1131.
- [17] Eltobgy MM, Zani A, Kenney AD, et al. Caspase-4/11 exacerbates disease severity in SARS-CoV-2 infection by promoting inflammation and immunothrombosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(21): e2202012119.
- [18] Spitz AZ, Gavathiotis E. Physiological and pharmacological modulation of BAX[J]. Trends Pharmacol Sci, 2022, 43(3): 206-220.
- [19] Ashkenazi A, Fairbrother WJ, Levenson JD, et al. From basic apoptosis discoveries to advanced selective BCL-2 family inhibitors [J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(4): 273-284.
- [20] Albadari N, Li W. Survivin Small Molecules Inhibitors: Recent Advances and Challenges[J]. Molecules, 2023, 28(3): 1376.
- [21] 袁冰, 王燕, 张金龙, 等. 仑伐替尼治疗经肝动脉化疗栓塞术无效的中晚期肝细胞癌患者的临床观察 [J]. 中华医学杂志, 2020, 100 (11): 833-836.
- [22] Dorsett KA, Marciel MP, Hwang J, et al. Regulation of ST6GAL1 sialyltransferase expression in cancer cells[J]. Glycobiology, 2021, 31 (5): 530-539.
- [23] Zheng J, Du PZ, Yang C, et al. DCE-MRI-based radiomics in predicting angiopoietin-2 expression in hepatocellular carcinoma[J]. Abdom Radiol (NY), 2023, 48(11): 3343-3352.
- [24] Huang X, Gan G, Wang X, et al. The HGF-MET axis coordinates liver cancer metabolism and autophagy for chemotherapeutic resistance[J]. Autophagy, 2019, 15(7): 1258-1279.
- [25] 李广欣, 张钰, 杨艳美, 等. 真实世界中仑伐替尼治疗不可切除晚期肝细胞癌的效果及安全性观察 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36 (10): 2266-2269.