

原发性肝癌的预后影响因素

郑海棠¹, 其其格^{2*}

¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院感染科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年8月29日; 录用日期: 2024年9月23日; 发布日期: 2024年10月8日

摘要

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是一种恶性肿瘤, 有恶性程度较高、治疗效果较差、预后不良等特点, 以及病人平均生存时间较短, 以下简称肝癌。而影响原发性肝癌预后的因素很多, 大致可分为患者因素、肿瘤本身因素、治疗相关因素3大类。本文综述了影响原发性肝癌预后的相关因素, 为该病患者的临床诊疗和预后判断提供一定参考。

关键词

肝癌, 免疫功能, 肝脏状态, 肿瘤分期, 肿瘤标志物, 治疗方式

Prognostic Factors of Primary Liver Cancer

Haitang Zheng¹, Qiqige^{2*}

¹The First Clinical Medical School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Infection, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Aug. 29th, 2024; accepted: Sep. 23rd, 2024; published: Oct. 8th, 2024

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a kind of malignant tumor with high malignant degree, poor therapeutic effect and poor prognosis, and the average survival time of patients is short. There are many factors affecting the prognosis of primary liver cancer, which can be roughly divided into three categories: patient factors, tumor factors and treatment-related factors. In this paper, the factors affecting the prognosis of primary liver cancer were reviewed in order to provide some reference for the clinical diagnosis, treatment and prognosis of patients with this disease.

*通讯作者。

文章引用: 郑海棠, 其其格. 原发性肝癌的预后影响因素[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 105-111.

DOI: 10.12677/acm.2024.14102626

Keywords

Liver Cancer, Immune Function, Liver Status, Tumor Stage, Tumor Marker, Treatment Mode

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着经济社会的发展及对肝癌的防控防治,我国肝癌的发病率总体趋于稳定,但基于我国人口基数多、人口老龄化、居民生活方式的变化等,我国仍属肝癌大国。2020 年全球最新癌症负担数据[1]显示,我国 2020 年肝癌新发人数超过了 41 万人,位居恶性肿瘤第 5 位,此年肝癌死亡人数超过了 39 万人,死亡人数与新发人数差距极小,这提示我国肝癌患者生存率较低,预后较差。肝癌的发生与很多因素有关,包括乙肝病毒和丙肝病毒的感染,性别、年龄、代谢综合征的相关疾病、2 型糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪肝、吸烟、饮酒、摄入黄曲霉毒素污染的食物和肝吸虫感染等[2]。其中乙肝病毒及丙肝病毒感染是占比最大的。随着生活条件的变好,其余因素的占比也在随之增加。而这些危险因素与肝癌的预后也密切相关。除了危险因素,治疗方式也对肝癌的预后起着不可忽视的影响[3]。随着科学技术的发展,肝癌的治疗方式也不断进展,这提高了肝癌患者的生存率及生存质量,但其总体预后仍然较差[4]。

2. 影响肝癌预后的患者因素

2.1. 患者的年龄、性别

肝癌多见于 40~60 岁的中老年人,但年龄是否为影响肝癌预后的因素,不同研究各有差异。有的资料表明年龄和肝癌患者的预后关系密切[5],青年肝癌患者的预后比老年患者有所改善[6]。这是因为青年患者的身体素质及肝功能储备,行手术切除时切除率高,术后复发转移率较中老年人低[7],而老年人群由于多个脏器组织功能退化,合并的基础病较多,引发手术严重应激反应的风险较大,术后并发症较多,临床上没有采取积极的治疗措施[8],故相对年轻人群预后较差。但也有资料[9][10]显示青年患者因早期无明显临床表现,未常规体检,发现肿瘤时大多为晚期,缺乏早期诊断,恶性程度高等原因,相对于中老年人群预后差。故青年患者的预后也不容乐观。还有研究[11][12]报告两组之间的生存预后没有差异,即年龄不是原发性肝癌患者预后的影响因素。

目前研究发现肝癌男女发病率及预后差异较大,男性发病率是女性的 2~4 倍,更具有侵袭性及预后差的特点。众所周知,引起肝癌的最主要原因为乙肝病毒(HBV)感染,有研究表明相比于女性,男性吸烟、饮酒等不良生活方式较女性更普遍,故更容易感染 HBV,这说明肝癌发生之前男女患肝癌的风险就有所不同[13]。因为性别不同,肝癌的发病及预后有很大差异,考虑与男女性体内激素分布不同有关。国内学者对肝癌病人肿瘤组织中的雄激素受体(AR)和雌激素受体(ER)检测显示:AR 增多,ER 减少,而外周血中雄激素水平不高,雌激素水平明显增高[14]。也有研究认为雌二醇可通过激活雌激素受体(Estrogen Receptor, ER)在抑制肝癌细胞增殖和介导癌细胞凋亡方面起到重大影响,并且对 HBV 转录和 DNA 复制方面起到保护作用[15]。

2.2. 患者的免疫功能

人体内的免疫系统能够有效地预防病毒、细菌以及其他病原体的入侵,从而有效地预防一系列感染

性疾病发生;免疫系统也能够有效地维持正常的新陈代谢,有效地清除体内受损的细胞以及衰老细胞,从而使人体长期处于稳定的状态;免疫系统还能够识别机体内的突变细胞,可以有效地预防肿瘤相关疾病的发生;以上即免疫系统的防御、调节、监视功能。机体正常的功能维持,有赖于以上免疫功能的相互协同、相互制约,以产生适度的免疫应答。国内外资料显示肿瘤的形成与复发中存在着肿瘤细胞免疫逃逸,这与肝癌的发生发展有着密切联系[16],这也与金方方[17]等的研究证实微环境机体免疫状态与肝癌发生和发展存在关联相一致;T淋巴细胞亚群(包括 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 等)是人体内重要的免疫相关细胞,对人体肿瘤细胞的清除发挥着关键作用,能够促进细胞毒性T淋巴细胞的形成,实现抗病毒与抗肿瘤作用,而T淋巴细胞功能受损会导致外周血 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 表达下降,增加肿瘤细胞免疫逃逸机会,增加原发性肝癌的发生风险,加快病情进展速度[18]。有研究者[19]在抽取外周血进行检测中发现预后不良组肝癌患者 $CD8^+$ T细胞比例较正常人群显著上升,而 $CD4^+$ T细胞比例及 $CD4^+/CD8^+$ 比值较正常人群显著降低,这可能与机体获得性免疫功能的进一步恶化有关[20]。这提示着肝癌患者的免疫功能受抑制,且对肝癌的发生发展起着很大的作用,使其进一步恶化。

2.3. 肝脏状态

影响肝癌预后的因素很多,其中最多见的仍属慢性乙型肝炎病毒感染,感染乙型肝炎病毒的患者不经过正规治疗控制可能导致肝癌的发生,因此积极探讨HBV相关指标在原发性肝癌发生发展过程中的作用及机制并进行有效的干预治疗,可降低病毒相关性肝癌的发病率以及延长生存时间。谢青教授团队[21]、Yin Liu [22]等人进行的回顾性研究证实对于乙/丙肝进行治疗可有效降低肝癌发生改善预后。苏晓岚[23]等的研究也证实HBV感染为影响肝癌预后的危险因素。有研究表明,HBV感染者发生肝癌的风险与HBV DNA的高复制密切相关[24],病毒载量较低或者长期阴性的患者1年和5年生存率较高病毒载量患者明显升高[25],这提示HBV DNA水平对肝癌患者的生存率有较大影响,抗病毒治疗对患者的预后有不忽视的影响[26]。我们通常认为肝炎有一个发展的三部曲:肝炎-肝硬化-肝癌,主要是因为很多患者在肝炎初期不重视,不治疗,到肝硬化肝癌阶段时症状不典型较隐匿,相关症状出现时常已到晚晚期,在此期的恶性肿瘤多伴有肝功能障碍,患者预后较差[27]。肝硬化是肝脏出现进行性弥漫性纤维化性病变,进而比较重或比较大地损伤肝细胞,使其发生非典型增生而引发肝癌。有研究[28]表明肝硬化引起了细胞增殖与调亡的紊乱和相关免疫因子的改变,为肿瘤的生长和免疫逃逸提供了舒适的“土壤”,而肝功能的下降和肝硬化相关并发症加剧了全身状态的恶化,增加了治疗后肝衰竭、恶病质等的发生率,严重不利于预后,齐峰[29]等的研究表示严重肝硬化组的食管胃底静脉曲张程度较非严重肝硬化组更重,上消化道出血发生率更高,Child-Pugh分级B级所占比例更大,术中输血率和术后严重并发症发生率都高于非严重肝硬化组。总之,积极抗病毒治疗,使病毒转阴,能够有效提高肝癌患者的生存率并改善预后。

3. 肿瘤本身因素

3.1. 肿瘤分期

肝癌癌细胞生长极为活跃,侵袭性强,易侵犯包膜和血管,致局部扩散和血道转移而影响肝癌分期及预后。目前,对于肝癌的分期,国内外有多种方案,常用的有肿瘤淋巴结转移分期(Tumor Node Metastasis, TNM)、巴塞罗那临床肝癌分期(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)、中国肝癌分期系统(China Liver Cancer Staging System, CNLC)。然而这些分期系统都有其各自的优缺点。TNM分期系统是一种用于癌症诊断和治疗的分期系统,将肿瘤大小、淋巴结数目和部位、血管周围组织和器官侵犯纳入分期标准。虽然在肝部分切除及肝移植的患者预后得到了验证,但其不包括肝功能状态或健康状态的信息,所以不利于肝癌伴肝硬化患者预后的评估,且由于其需要病理检查来评估微血管侵犯,只适用于接受手术治疗的患者,

故该分期存在不少局限性[30]。BCLC 分期除了将肿瘤大小及个数、血管及器官侵犯等纳入标准外, 还将肝功能情况(Child-Pugh 分级)及个人体力状态评分(Performance Status, PS)等纳入了分期标准, 将肝癌分为 5 期, 为每个分期阶段提供了治疗建议和最佳治疗方案。BCLC 分期作为欧美较为常用的分期系统已经证明了其对生存期预测上的价值, 但在应用人种上也有争议, Kolly Philippe [31]认为 BCLC 分期在应用于欧洲和亚洲患者时, 由于多因素原因的影响导致欧洲患者较亚洲患者更加适用, 对生存率的预测上也更加精准。曾有学者提到, 在一个样本均为亚洲人种的数据中, TNM 分期(第 8 版)在预测长期结果方面优于 BCLC 分期, 而在早期接受了手术治疗的患者中恰好相反[32]。目前国内外临床对于保守治疗的患者应用最多的分期方案为 BCLC 分期, 同时结合 TNM 等病理分期, 还会通过 CT、核磁等影像学指示评估患者肿瘤情况及病情预后。2019 年我国研究人员考虑了我国肝癌中多存在肝炎、肝硬化的背景, 建立了中国肝癌的临床分期方案(China Liver Cancer Staging, CNLC), 依据患者体力活动状态、肝癌及肝功能情况, 分为: CNLC Ia 期、Ib 期、IIa 期、IIb 期、IIIa 期、IIIb 期、IV 期[33]。CNLC 除评估肿瘤数量大小及血管侵犯情况外, 还考虑了患者肝功能及全身状况, 有较强的预后判断能力。一项对 BCLC 和 CNLC 的预后评估能力和指导治疗价值进行比较的研究显示[34], 在预后评估和指导治疗两方面作用, BCLC 和 CNLC 分期系统作用相当, 但 CNLC 较 BCLC 具有更优的预后评估能力, 并且 CNLC 分期方案似乎更适合我国肝癌患者, 符合我国国情。CNLC 与以往 TNM 分期相比, 在预测预后以及生存率上增加了以往 TNM 分期没有的更多因素[32] [35], 在预测价值上更加可靠。总之, 不管哪种分期系统, 均有优点及不足之处, 且没有哪一个分期系统完全适用于每个患者, 故选择一个对于患者最适用的分期系统, 为其选择适当的治疗方案是关键。

3.2. 肿瘤标志物

肿瘤标志物是指特征性存在于恶性肿瘤细胞, 或由恶性肿瘤细胞异常产生的物质, 可以反映肿瘤的发生、发展以及治疗反应, 可在肿瘤患者组织、体液和排泄物中检测到, 对疾病的早期诊断、进展、治疗效果、转移和预后进行评估。以往在原发性肝癌实验室诊断方面, 甲胎蛋白(AFP)一直作为首选的经典标记物应用至今, 但仍有约 20%~30%的原发性肝癌患者外周血液中 AFP 不表达或低表达[36], 除此之外, 除了肝癌, 在某些疾病中也表达, 如肝炎、肝硬化、胆管癌和睾丸生殖细胞瘤和转移性结肠癌中也检测到 AFP 浓度升高[37], 说明 AFP 的特异性并不是 100%, 故单独检测血清 AFP 诊断肝癌价值有限[38]。近年来, 研究人员开展了肝癌血清诊断的研究, 发现分泌型蛋白 Dickkopf-1 (DKK 1)具有特异性高表达, 对肝癌总体诊断特异性可达 90.6%, 并且具有很强的敏感性[39]。许祯杰[40]研究发现除了 AFP, 肝癌患者血清中 miRNA-21、AFP-L3、DCP(脱- γ -羧基凝血酶原)表达水平也显著高于非肝癌组, 说明血清 miRNA-21、AFP-L3、DCP 与 AFP 一样均可作为原发性肝癌的血清学诊断指标。还有研究表明 ADAM9 可以作为肝癌患者诊断、预后和免疫治疗反应预测的有效生物标志物, 可用于识别最有可能从免疫治疗中受益的患者, 以及为癌症患者进行个性化治疗提供依据。除了上述肿瘤标志物, 目前报道的肝癌相关肿瘤标志物还有高尔基体蛋白 73 (golgi protein 73, GP73)、SCARA 5 和 Runx 3 基因甲基化状态, lncRNA 肝癌高表达转录本(Highlyup-Regulated in Liver Cancer, HULC)、HOTAIR、HEIH、lncRNA MALAT1、miR-122、miR-16、miR-375、miR-181a 等非编码 RNAs (non-coding RNAs, ncRNAs), 谷氨酰胺合成酶(Glutamine Synthetase, GS)、血清磷脂酰肌醇蛋白聚糖(glypican-3 GPC-3)、胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1)、血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(VEGFR)、AFP-m RNA、 γ -catenin、CD44、细胞间黏附分子 1 (ICAM -1)、survivin 基因、PTEN 抑癌基因、 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)等多种。

4. 治疗方法

肝癌患者的生存预后主要取决于及时、有效的治疗。肝癌的治疗方法多种多样, 主要包括手术治

疗和非手术治疗两大类, 手术治疗方法主要为肝切除和肝移植, 非手术治疗方法主要包括: 经导管动脉化疗栓塞(Transcatheter Arterial Chemoembolization, TACE)、射频消融术、分子靶向治疗、放疗、免疫治疗、化疗、中医中药治疗等。随着医疗技术水平的提高及肝脏外科技术的发展, 肝癌的治疗手段也在不断更新和完善, 已由单一的手术切除治疗模式发展为联合术前术后经导管动脉化疗栓塞(TACE)、局部消融治疗(PEI、PMCT、RFA)、放疗、化疗、免疫治疗、生物治疗及分子靶向治疗、中医中药治疗和多学科、多方式、多渠道的综合治疗模式等[41]。而不同的治疗方式又可显著影响患者的预后。对于肿瘤直径较小或融合后肿瘤直径仍较小、个数少、包膜完整的早期及极早期肝癌, 肝切除术、肝移植术及 TACE 被选为首选的治疗方式, 这些患者 5 年生存率可达 60%~70% [42] [43]。但由于肝癌自身的特殊性, 其发病早期临床症状不明显, 多数患者在确诊时已到中晚期, 进而错失手术切除的最佳时机, 而我国肝癌患者超过 80%合并有乙肝和肝硬化, 肝储备功能受损, 肝切除术后剩余肝的再生能力下降, 引起肝衰竭甚至死亡。在我国行手术切除的肝癌患者, 术后 5 年复发率至少在 60%以上[44], 故早发现、早诊断、早治疗, 对于肝癌预后的改善尤为重要。相较于肝切除术, 肝移植更适用于肝功能失代偿的患者, 因为肝移植理论上清除了原发癌灶及其背景肝病, 相对手术局部切除有较大的优势, 但术后肿瘤复发率仍较高, 再加上某些外部因素如: 国内肝源欠缺, 移植费用高、需终身服用免疫抑制剂及术后引起排斥反应等均限制肝移植术的开展, 故手术切除仍是早期肝癌的首选治疗方式。肝动脉化疗栓塞术(TACE)是肝恶性肿瘤非手术治疗的常用方式之一, 常用于晚期肝癌无法进行手术切除的患者。但由于肝癌患者常合并有门静脉癌栓, 而癌栓影响静脉血流可能引起肝衰竭而曾被认为是 TACE 的禁忌症, 后又有报道认为即使门静脉有癌栓但有侧支循环形成, 能够足够代偿, 故门脉癌栓的患者应用 TACE 治疗也可。有研究[45]发现, TACE 联合其他治疗比单纯 TACE 更有效, 如与肝切除术术前术后联合, 与放化疗及靶向药物联合等。目前肝癌化疗常用药物为多柔比星(阿霉素)、5-氟尿嘧啶和顺铂。这些化疗药物引起的免疫功能受损、口腔溃疡、食欲低下、恶心呕吐、腹泻等副反应较多, 多数患者难以承受, 且有效期短, 需反复多次化疗, 即使积极化疗, 对肝癌患者生存期延长也非常有限[46]-[49]。自靶向药物索拉非尼问世后, 给晚期肝癌的患者带来了希望, 但因为患者合并肝炎情况、肝功能差异、肿瘤恶性程度不同的影响, 疗效也有所差异, 甚至产生耐药[50]。如今, 世界各地开展了越来越多的晚期肝癌的研究, 靶向药物联合免疫治疗会逐渐成为晚期肝癌的主流治疗方式[51]。

总之, 肝癌的整体预后仍然较差, 影响预后的因素也较多, 需继续研究并了解, 为肝癌的生存预后提供一些有意义的依据对于肝癌患者的预后具有重要意义。

参考文献

- [1] 王悠清. 2020 年全球癌症统计报告[J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(3): 398.
- [2] 杨倩倩. 不同原因的肝细胞癌患者临床特征分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [3] 吴超. 阿帕替尼、卡瑞利珠单抗联合 TACE 治疗晚期肝癌的疗效及对预后的影响[J]. 中国卫生工程学, 2024, 23(3): 404-406.
- [4] Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J. and Jemal, A. (2015) Global Cancer Statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **65**, 87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
- [5] Lee, T.K., Guan, X. and Ma, S. (2021) Cancer Stem Cells in Hepatocellular Carcinoma—From Origin to Clinical Implications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **19**, 26-44. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00508-3>
- [6] Lee, C.R., Lim, J.H., Kim, S.H., Ahn, S.H., Park, Y.N., Choi, G.H., et al. (2012) A Comparative Analysis of Hepatocellular Carcinoma after Hepatic Resection in Young versus Elderly Patients. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **16**, 1736-1743. <https://doi.org/10.1007/s11605-012-1966-7>
- [7] 苗润晨, 许鑫森, 陈伟, 周延岩, 王永, 吕毅, 刘昌. 年龄因素对肝癌肝切除术患者长期预后的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(5): 1123-1126.

- [8] 张怀斌. 乙肝相关性原发性肝癌预后的影响因素分析[J]. 中国实用医药, 2021, 16(10): 68-70.
- [9] Chan, A.C.Y., Poon, R.T.P., Ng, K.K.C., Lo, C.M., Fan, S.T. and Wong, J. (2008) Changing Paradigm in the Management of Hepatocellular Carcinoma Improves the Survival Benefit of Early Detection by Screening. *Annals of Surgery*, **247**, 666-673. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e31816a747a>
- [10] Mirici-Cappa, F., Gramenzi, A., Santi, V., Zambruni, A., Di Micoli, A., Frigerio, M., *et al.* (2010) Treatments for Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients Are as Effective as in Younger Patients: A 20-Year Multicentre Experience. *Gut*, **59**, 387-396. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.194217>
- [11] Shimada, S., Kamiyama, T., Yokoo, H., Wakayama, K., Tsuruga, Y., Kakisaka, T., *et al.* (2013) Clinicopathological Characteristics and Prognostic Factors in Young Patients after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*, **11**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-52>
- [12] Jiao, H., Wang, W., Guo, M., Su, Y., Pang, D., Wang, B., *et al.* (2022) Evaluation of High-Risk Factors and the Diagnostic Value of α -Fetoprotein in the Stratification of Primary Liver Cancer. *World Journal of Clinical Cases*, **10**, 9264-9275. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i26.9264>
- [13] Forsyth, K.S. and Anguera, M.C. (2021) Time to Get Ill: The Intersection of Viral Infections, Sex, and the X Chromosome. *Current Opinion in Physiology*, **19**, 62-72. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2020.09.015>
- [14] 褚光平. 原发性肝癌: 男多女少的原因分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2002, 9(2): 67-68.
- [15] Wang, Y., Xu, G., Jia, W., Han, S., Ren, W., Wang, W., *et al.* (2011) Estrogen Suppresses Metastasis in Rat Hepatocellular Carcinoma through Decreasing Interleukin-6 and Hepatocyte Growth Factor Expression. *Inflammation*, **35**, 143-149. <https://doi.org/10.1007/s10753-011-9299-3>
- [16] 韩月晴, 张语涵, 刘嘉夫, 陈云. 肝癌微环境重塑与免疫治疗策略[OL]. 生物化学与生物物理进展: 1-18. <https://doi.org/10.16476/j.pibb.2024.0335>
- [17] 金方方, 金子铮, 刘宁, 等. 肝细胞肝癌复发前后 CD3 高表达 T 淋巴细胞的变化[J]. 检验医学, 2020, 35(3): 209-213.
- [18] 许怡, 郭云, 黄颖, 等. 乙型病毒性肝炎并原发性肝癌患者外周血中 T 淋巴细胞的表达研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(36): 4010-4014.
- [19] 张第, 卓越, 姚豫桐, 杨卯竹, 黄孝伦, 汪旭. 外周血 T 细胞受体多样性指数联合 CD4/CD8+ T 细胞比值对乙肝相关性肝细胞癌预后转归的预测价值分析[J]. 实用医院临床杂志, 2023, 20(5): 153-157.
- [20] Tang, Y., Wang, J., Zhang, Y., Zhuo, M., Song, L., Tang, Z., *et al.* (2016) Correlation between Low Tapasin Expression and Impaired CD8+ T-Cell Function in Patients with Chronic Hepatitis B. *Molecular Medicine Reports*, **14**, 3315-3322. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5610>
- [21] Ren, P., Cao, Z., Mo, R., Liu, Y., Chen, L., Li, Z., *et al.* (2018) Interferon-Based Treatment Is Superior to Nucleos(t)ide Analog in Reducing HBV-Related Hepatocellular Carcinoma for Chronic Hepatitis B Patients at High Risk. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **18**, 1085-1094. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1518423>
- [22] Liu, Y., Guo, L., Xu, H., Kang, R., Zheng, L., Zhang, L., *et al.* (2021) Risk of Liver Cirrhosis in HBV/HCV-Infected Individuals with First-Degree Relatives Who Have Liver Cancer: Development and Validation of a Simple Model. *Cancer Prevention Research*, **15**, 111-120. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-21-0220>
- [23] 苏晓岚. 原发性肝癌的预后危险因素及与中医证素的相关性研究[D]. [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2024.
- [24] Chen, C., Yang, H. and Iloeje, U.H. (2009) Hepatitis B Virus DNA Levels and Outcomes in Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, **49**, S72-S84. <https://doi.org/10.1002/hep.22884>
- [25] Yuan, P., Chen, P. and Qian, Y. (2016) Evaluation of Antiviral Therapy Performed after Curative Therapy in Patients with HBV-Related Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-analysis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2016**, Article ID: 5234969. <https://doi.org/10.1155/2016/5234969>
- [26] Choi, J., Kim, G., Han, S. and Lim, Y. (2020) Earlier Alanine Aminotransferase Normalization during Antiviral Treatment Is Independently Associated with Lower Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B. *American Journal of Gastroenterology*, **115**, 406-414. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000490>
- [27] European Association for the Study of the Liver and European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2012) EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **56**, 908-943. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>
- [28] Deng, Y., Yoshida, K., Jin, Q.L., Murata, M., Yamaguchi, T., Tsuneyama, K., *et al.* (2014) Reversible Phospho-Smad3 Signalling between Tumour Suppression and Fibrocarcinogenesis in Chronic Hepatitis B Infection. *Clinical and Experimental Immunology*, **176**, 102-111. <https://doi.org/10.1111/cei.12259>
- [29] 齐峰. 严重肝硬化背景下小肝癌的治疗选择及预后因素分析[D]. [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2022.

- [30] Cabibbo, G., Enea, M., Attanasio, M., Bruix, J., Craxi, A. and Cammà, C. (2009) A Meta-Analysis of Survival Rates of Untreated Patients in Randomized Clinical Trials of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **51**, 1274-1283. <https://doi.org/10.1002/hep.23485>
- [31] Kolly, P., Reeves, H., Sangro, B., Knöpfli, M., Candinas, D. and Dufour, J. (2016) Assessment of the Hong Kong Liver Cancer Staging System in Europe. *Liver International*, **36**, 911-917. <https://doi.org/10.1111/liv.13045>
- [32] Chen, L., Chang, Y. and Chang, Y. (2020) Survival Predictability between the American Joint Committee on Cancer 8th Edition Staging System and the Barcelona Clinic Liver Cancer Classification in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *The Oncologist*, **26**, e445-e453. <https://doi.org/10.1002/onco.13535>
- [33] 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(2): 16-53.
- [34] 朱广志, 严律南, 彭涛. 中国《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》与《BCLC 预后预测和治疗推荐策略(2022 年版)》的解读[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2022, 29(4): 434-439.
- [35] Hau, H., Meyer, F., Jahn, N., Rademacher, S., Sucher, R. and Seehofer, D. (2020) Prognostic Relevance of the Eighth Edition of TNM Classification for Resected Perihilar Cholangiocarcinoma. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 3152. <https://doi.org/10.3390/jcm9103152>
- [36] 胡国刚. 血清 3 项肿瘤标志物联合检测诊断原发性肝癌的价值探讨[J]. 中国医学创新, 2017, 14(22): 41-44.
- [37] Zamcheck, N. and Pusztaszeri, G. (1975) CEA, AFP and Other Potential Tumor Markers. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **25**, 204-214. <https://doi.org/10.3322/canjclin.25.4.204>
- [38] 张岩, 邓黎黎, 张壮苗, 等. AFP、AFP-L3、GP73 及 DCP 蛋白在老年肝癌患者中的表达分析及临床意义[J]. 贵州医药, 2019, 43(12): 1875-1878.
- [39] Shen, Q., Fan, J., Yang, X., Tan, Y., Zhao, W., Xu, Y., *et al.* (2012) Serum DKK1 as a Protein Biomarker for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Large-Scale, Multicentre Study. *The Lancet Oncology*, **13**, 817-826. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70233-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70233-4)
- [40] 许祯杰. 血清肿瘤标志物联合动态检测在原发性肝癌诊断和预后评估中的价值[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2024.
- [41] 程树群, 吴孟超. 原发性肝癌综合治疗进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2009, 15(4): 241-243.
- [42] Marrero, J.A., Kulik, L.M., Sirlin, C.B., Zhu, A.X., Finn, R.S., Abecassis, M.M., *et al.* (2018) Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **68**, 723-750. <https://doi.org/10.1002/hep.29913>
- [43] European Association for the Study of the Liver (2018) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **69**, 182-236.
- [44] 梁安民, 莫钦国, 杨南武, 等. 原发性肝癌的综合治疗——附 607 例报告[J]. 癌症, 2004, 23(2): 211-214.
- [45] 陈敏山, 王小辉. TACE 在伴门静脉癌栓肝癌治疗中的应用[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2019, 26(5): 524-527.
- [46] 王阁, 张志敏. 原发性肝癌化学治疗药物的评价与展望[J]. 药品评价, 2009, 6(5): 169-172.
- [47] 张志成, 张汉文. 盐酸多柔比星脂质体治疗晚期肝细胞癌的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(12): 3686-3689.
- [48] Porta, C., Moroni, M., Nastasi, G. and Arcangeli, G. (1995) 5-Fluorouracil and *d, l*-Leucovorin Calcium Are Active to Treat Unresectable Hepatocellular Carcinoma Patients: Preliminary Results of a Phase II Study. *Oncology*, **52**, 487-491. <https://doi.org/10.1159/000227516>
- [49] 陈世发, 赵礼金. 肝癌发生发展机制的研究进展及其治疗现状[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(7): 910-923.
- [50] 刘云朋, 高源, 张红梅, 赵雅波. 肿瘤微环境介导肝细胞癌索拉非尼耐药的研究进展[J]. 药物生物技术, 2024, 31(2): 206-210.
- [51] 张天奇, 曹钰哲, 左孟轩, 顾仰葵. 肝癌靶向联合免疫治疗耐药后的二线治疗方案研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(2): 386-390.