

## 经导管动脉化疗栓塞术对肝癌转移潜能的影响

康振, 肖恩华

### 背景资料

经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)对肝癌转移潜能的影响目前观点尚不统一。

康振, 肖恩华, 中南大学湘雅二医院放射科 湖南省长沙市 410011

肖恩华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事腹部影像诊断及介入治疗研究。

湖南省社发领域科技支撑计划项目, No. 2015SF2020-4

作者贡献分布: 本文综述由康振完成; 肖恩华审校。

通讯作者: 肖恩华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 410011, 湖南省长沙市芙蓉区人民中路139号, 中南大学湘雅二医院放射科, [cjr.xiaoenhua@vip.163.com](mailto:cjr.xiaoenhua@vip.163.com)

电话: 0731-85292116

收稿日期: 2015-04-06 修回日期: 2015-06-01

接受日期: 2015-06-11 在线出版日期: 2015-07-18

### Effect of transcatheter arterial chemoembolization on metastasis potential of hepatocellular carcinoma

Zhen Kang, En-Hua Xiao

Zhen Kang, En-Hua Xiao, Department of Radiology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, Hu'nan Province, China

Supported by: Hunan Province Scientific and Technological Support Project in the Field of Social Development, No. 2015SF2020-4

Correspondence to: En-Hua Xiao, Professor, Chief Physician, Department of Radiology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, 139 Renmin Middle Road, Furong District, Changsha 410011, Hu'nan Province, China. [cjr.xiaoenhua@vip.163.com](mailto:cjr.xiaoenhua@vip.163.com)

Received: 2015-04-06 Revised: 2015-06-01

Accepted: 2015-06-11 Published online: 2015-07-18

### Abstract

Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is an important treatment method for advanced hepatocellular carcinoma (HCC), but whether it promotes the metastasis potential of HCC is still controversial. TACE can inhibit tumor cell proliferation, promote tumor cell apoptosis, increase the expression of tumor-suppressor

factors, and decrease the expression of some tumor angiogenesis factors, thus benefiting HCC patients and decreasing the metastasis potential of HCC. However, TACE could increase the expression of some angiogenesis factors, change the hemodynamics of HCC, and bring some adverse impacts on patients' immune system and HBV load, which could potentially lead to HCC metastasis. This review summarizes the impacts of TACE on tumor cells, tumor hemodynamics, angiogenesis, immune function and HBV load, with an aim to elucidate the effect of TACE on HCC metastasis potential.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transcatheter arterial chemoembolization; Hepatocellular carcinoma; Metastasis; Cell apoptosis; Tumor suppressor factor; Tumor angiogenesis factor; Immune; Hepatitis B virus

Kang Z, Xiao EH. Effect of transcatheter arterial chemoembolization on metastasis potential of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(20): 3182-3187 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3182.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i20.3182>

### 摘要

经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是治疗中晚期肝癌的重要方法, 但其是否促进肝癌的转移潜能, 目前研究观点尚不统一。TACE可通过抑制肝癌细胞增殖, 促进肿瘤细胞凋亡, 促使抑癌因子表达增加, 降低部分肿瘤血管生成因子的表达, 使肝癌患者获益并降低肝癌转移潜能; 但也可能使部分肿瘤血管

### 同行评议者

孙诚谊, 教授, 贵阳医学院附属医院; 李家平, 教授, 主任医师, 中山大学附属第一医院肿瘤介入科

生成因子表达增加, 改变肝癌供应血流动力学, 对患者免疫及病毒载量一些可能的负面影响而成为肝癌转移的潜在危险因素. 本文从TACE对肿瘤细胞、血管改变及生成、免疫、病毒的影响各方面作一综述, 阐述TACE对肝癌转移潜能的可能影响.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 经导管动脉化疗栓塞术; 肝癌; 转移; 细胞凋亡; 抑癌因子; 肿瘤血管生成因子; 免疫; 乙型肝炎病毒

**核心提示:** 本研究从经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)对肝癌细胞的作用, 肿瘤供血血管宏观及微观的改变, 转移抑制相关因子、肿瘤血管生成因子、免疫、乙型肝炎病毒的变化这些方面综合阐述了TACE对肝癌转移的影响.

康振, 肖恩华. 经导管动脉化疗栓塞术对肝癌转移潜能的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(20): 3182-3187 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3182.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i20.3182>

## 0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发性肝脏恶性肿瘤, 约占90%, 根据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer)数据显示, 每年大约有670000新发肝癌病例<sup>[1]</sup>, 使其成为全球发病率第5位和致死率第3位的癌症. 一般来说, 只有不到30%-40%的肝癌患者能获得潜在治愈性疗法, 包括手术切除和肝移植, 因为患者在确诊时往往处于晚期, 而失去治愈的机会<sup>[2]</sup>.

经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)通过超选肿瘤供血动脉将药物包括化疗药物、栓塞剂或放射性物质输送至肝癌病灶, 被证明是能提高肝癌患者生存率的治疗方法, >50%的肝癌患者对TACE存在客观的反应, 表现为肿瘤的坏死, 最终转变为患者生存率的提高, 随机对照试验<sup>[3]</sup>和系统评价<sup>[4]</sup>等证据级别较高的研究均证明这一观点.

但TACE也有其自身弊端, TACE难以完全栓塞肿瘤供血血管, 改变肝癌血流动力学, 术中术后缺血缺氧等因素可造成侧支供血、血管新生, 从而影响TACE疗效, 对于不能接受手术

切除及射频消融的肝癌患者其5年生存率仅有17.0%-38.8%<sup>[5]</sup>, 且有研究<sup>[6]</sup>显示TACE仅对分化好的肝癌有效, 对于低分化的肝癌效果较差, 残余肝癌细胞将更具有侵袭性, 且可游离至血液中, 造成肝内外转移, 虽然TACE可反复再次治疗, 但从长期看其控制肿瘤的能力仍欠佳<sup>[7]</sup>, 患者容易发生复发和转移<sup>[8]</sup>. 本文将本研究团队近年来的研究成果做一总结, 同时从宏观及微观方面阐述TACE对肝癌转移潜能的影响.

## 1 TACE对HCC肿瘤细胞及转移的影响

本研究团队早期研究显示接受TACE治疗的肝癌患者中位生存期为803.3 d, 1、2、3年生存率分别为84.0%、67.9%、40.7%, 均高于单纯手术组, 提示TACE治疗HCC安全有效, 可改善患者的生存率. TACE术后, 与肿瘤细胞增殖活性相关的*p53*、*PCNA*、*Ki-67*基因及癌基因*bcl-2*表达下降, 而细胞凋亡基因*bax*表达增加, 并且TACE可诱导细胞凋亡, 引起肿瘤坏死, 促使肿瘤包膜形成、体积缩小, 导致转移潜能下降<sup>[9]</sup>.

我们进一步发现TACE抑制肝癌转移潜能是通过抑制肝癌细胞增殖指数、S期细胞比率而实现的, 而肿瘤DNA指数与转移关系不大, 多次、多材料联合化疗栓塞、重复治疗间隔<2 mo对肝癌转移潜能抑制作用最强, 这也是目前国内TACE治疗肝癌的普遍观念<sup>[10]</sup>.

## 2 TACE对肝癌侧支血管形成及转移的影响

多次TACE( $\geq 2$ 次)有可能引起肝癌细胞通过外周血转移<sup>[11]</sup>, 推测可能与肝癌TACE术后血流动力学改变有关, 包括供瘤血管难以完全栓塞、已栓塞血管再通、部分门脉参与供血, 且局部肿瘤处于缺氧环境, 诱发肿瘤血管生成, 在宏观上表现为供瘤血管侧支形成或潜在交通支的开放<sup>[12]</sup>. 丁勋<sup>[13]</sup>报道肝癌TACE术后, 近半数出现了侧支循环, 其中又有约70%为肝外侧支, 且随着TACE次数的增加, 肝外侧支循环发生率增加, 从第1次TACE术后的10.2%到第4次TACE术后的75.0%, 侧支循环的起源均为靠近肿瘤或临近肝脏的主要解剖血管, 如膈下动脉、肠系膜上动脉、胃的多根供血血管等, 随着TACE次数的增加, 潜在的侧支血管增多, 从而导致肝癌细胞血行转移的风险增加. 这提示我们无论哪一次TACE, 术中应尽量仔细寻找供瘤血管, 将其进行栓塞, 以最大程度地栓塞

## ■ 相关报道

高国政报道TACE术后肝癌的复发或转移与栓塞是否彻底、侧支循环的建立密切相关. 亦有较多的研究报道了许多因子参与肝癌的转移过程. 本文综合各方面研究观点, 概述TACE对肝癌转移潜能的影响.

### 应用要点

TACE对肝癌细胞有促坏死凋亡的作用, 并具备抑制肝癌转移的潜能, 但在侧支形成、微血管生成方面需要引起临床医生的注意及给予相应的治疗措施, 防止肝癌转移, 同时检测患者的免疫状态、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)载量也可用于病情的评估及预后。

供瘤血管, 防止肝癌的血管生成, 以减少肝癌的复发及转移。我们的研究提示TACE次数增加、栓塞量是肝癌进展的保护性因素。

### 3 TACE对微血管的影响

侧支或者新生血管是TACE术后的宏观表现, 从微观方面来讲, 是因为存在血管生成拟态, 血管生成拟态表现为肿瘤血管不规则, 缺乏完整的基底膜从而具有一定渗漏性, 血管存在异常分支模式, 并且癌细胞自身具有形成肿瘤血管通道的能力, 这些均是肝癌血管新生的基础及微观表现<sup>[14]</sup>。同时TACE术后微血管密度增加, 也是血管新生的微观表现<sup>[15]</sup>。微血管密度可能与血管生成相关因子有关, 这些血管生成因子在肝癌的侵袭转移中占有重要的地位, 将在下面叙述。

### 4 TACE对转移抑制相关因子的影响

我们早期研究<sup>[16]</sup>显示转移抑制基因*nm23/ndpk*高表达可抑制HCC的转移, 不同TACE术后*nm23/ndpk*阳性率均高于手术后阳性表达率, 说明TACE没有促进HCC转移。这在随后的研究<sup>[17]</sup>也得到验证, 术前TACE能提高转移抑制因子*nm23*的表达, 能潜在性地抑制HCC的转移并提高患者的生存率。

上皮型钙黏蛋白Ecad是转移抑制因子, 其高表达可抑制HCC侵袭转移潜能, 我们的研究<sup>[18]</sup>表明不同HCC类型TACE术后Ecad表达不同, 对于梁索型和透明细胞型的肝癌, TACE术后Ecad表达下降, 而未分化型和实体型的肝癌TACE术后Ecad表达增高; 且随病理分级的增高Ecad表达减低, TACE治疗却可以使其增加, 提示TACE抑制了肝癌的转移。这在随后的研究中亦得到证实, Ecad在TACE组和直接手术组相比无差异, TACE对肝癌的侵袭转移能力未产生不良的影响, 术前行TACE治疗可使不能一期直接手术切除的肝癌患者获益<sup>[19]</sup>。Ecad同时是上皮间质转化的标志之一, 他是肿瘤转移的重要机制, Ecad阴性的肝癌患者接受TACE治疗后, 其远期生存率较差, 容易早期复发<sup>[20]</sup>, 亦验证了我们的研究结果。

*CD151*是被证实的人类第一个促癌基因, 我们通过ELISA检测TACE术前后巨块型肝癌患者血清*CD151*的表达, 发现*CD151*在术后5-7 d表达水平明显升高, 术后30 d降低, 随访6 mo未发现明显复发及转移, 提示巨块型HCC患者接

受TACE治疗, 肿瘤的侵袭转移不明显<sup>[21]</sup>。

### 5 TACE对肿瘤血管生成因子的影响

国内外许多研究研究了TACE对肿瘤血管生成因子的影响, 研究最多也比较成熟的是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), VEGF在TACE术后表达增高, 提示可能会增加HCC的转移潜能<sup>[22]</sup>。Hsieh等<sup>[23]</sup>报道TACE术后7 d VEGF-A>16.7 pg/mL可作为肿瘤快速生长的一个独立诊断标准, 其诊断敏感度是76%, 特异度是66.7%; 我们之前的一项研究<sup>[24]</sup>亦证实, 血清VEGF高水平组(>100 ng/L)患者中74%再发, 而血清VEGF低水平组(<100 ng/L)的患者中无1例再发, 提示VEGF可以作为预测HCC患者介入后复发转移的生物学指标。同时不同栓塞程度对VEGF也会有不同影响, 完全栓塞后血清中VEGF逐渐增高, 至术后1 mo时下降; 大部分栓塞后血清中VEGF短期内明显下降, 至1 mo时增高; 小部分栓塞后血清中VEGF于术后3 d下降, 以后逐渐升高<sup>[25]</sup>, 提示介入医生应在患者耐受许可下尽量栓塞, 同时应给予抗血管生成治疗<sup>[21]</sup>, 尤其是在术后3 d-1 mo内。

基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)是基质金属蛋白酶家族中促使VEGF释放的主要成分<sup>[26]</sup>, 通过促进细胞外基质水解进而促进HCC细胞的浸润转移<sup>[27]</sup>, 而TACE可以降低HCC组织MMP-9的表达, 提示TACE有可能抑制HCC细胞的转移潜能, 术前TACE有可能延长可切除HCC患者的生存期<sup>[28]</sup>, 且术后第2天MMP-2浓度下降, 虽术后30 d浓度升高, 但仍未超过治疗前水平, 提示肿瘤侵袭性较治疗前未增加, TACE未增加肝癌的侵袭性<sup>[29]</sup>。

TACE术后, 组织的缺氧环境可能激活Akt、Erk通路, 激活缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)-1 $\alpha$ 蛋白水平的增加<sup>[30]</sup>, 且HIF-1 $\alpha$ 的升高与VEGF升高具有相关性, 与门静脉侵犯及转移显著相关<sup>[22]</sup>, 提示HIF-1 $\alpha$ 可能参与肿瘤的侵袭转移。

其他的相关因子也有许多研究, 如胰岛素样生长因子(insulinlike growth factors, IGF)-II<sup>[31]</sup>、Survivin<sup>[32]</sup>、尿激酶型纤溶酶原激活因子(urokinase type plasminogen activator, uPA)<sup>[33]</sup>、可溶性细胞黏附因子-1(soluble vascular cell adhesion molecule-1, sICAM-1)<sup>[34]</sup>在TACE术后下降; 碱性成纤维因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)<sup>[35]</sup>、肝细胞生长因子(hepatocyte growth



factor, HGF)<sup>[36]</sup>、 $\alpha$ v整合素<sup>[37]</sup>、血浆胎生生长因子(placental growth factor, PLGF)在TACE术后升高; 其他无显著相关性的为CD44V6<sup>[38]</sup>、黑色素瘤抗原基因(melanoma antigen gene, MAGE-1)<sup>[39]</sup>。而骨桥蛋白(osteopontin, OPN)尚存在不一致的观点<sup>[40,41]</sup>。

以上研究显示TACE对常见且主要的抑癌因子及促肿瘤血管生成因子的影响, 总体效应倾向于TACE可抑制HCC的转移潜能。这些因子如同癌症相关的原癌基因与抑癌基因一样, 存在一种对立的关系, 但总体上看TACE可使患者获益, 抑制HCC的转移潜能, 至于那些潜在性促使HCC转移相关的血管生成因子在TACE术后有的表达增加, 目前支持其促使了HCC转移的证据略少, 检测这些因子可帮助评估TACE疗效, 为HCC有无残存、复发、转移及下一步的治疗方法提供参考依据。

## 6 TACE对免疫的影响

机体的免疫状态涉及很多方面, 包括天然性免疫和获得性免疫, 在TACE术后, 外周血的树突状细胞明显减少, 提示TACE可能影响肝癌患者的免疫功能, 且树突状细胞的减少与EVGF的表达水平明显升高有相关性<sup>[42]</sup>, 提示TACE术后免疫功能与肿瘤血管生成及肿瘤转移亦可能存在相关性。TACE对中性粒细胞/淋巴细胞比值影响不一, 但一项研究<sup>[43]</sup>显示87.6%肝癌患者TACE术后中性粒细胞/淋巴细胞比值升高, 预后较好, 这可能与HCC患者免疫相关。

在TACE术前及术后1 wk, CD4(+)CD25(+)调节性T细胞的比例并未明显变化, 但术后1 mo病情稳定的患者中CD4(+)CD25(+)的比例下降, 而病情恶化的患者中CD4(+)CD25(+)的比例明显上升, 提示可根据CD4(+)CD25(+)的比例来预测患者的免疫功能及预后<sup>[44]</sup>。TACE会使CD3、CD4和CD4/8水平显著增加, 也会增加免疫球蛋白和补体水平, 提示可能改善了肝癌患者的细胞免疫和体液免疫<sup>[45]</sup>。

目前证据尚不能证明TACE对患者免疫功能产生负面影响, 监测患者的免疫功能可以帮助评估患者的病情及预后。

## 7 TACE对HBV的影响

我们对TACE后乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的变化进行综述, 发现TACE对HBV的影响目前看法尚不一致<sup>[46]</sup>, 一些研究显示可激活

HBV病毒, 一般发生在TACE术后3 mo, HBV DNA中位水平为 $1.58 \times 10^4$  IU/mL, 重要的预测因子包括血清总胆红素、肝硬化、TACE次数<sup>[47]</sup>、术前白细胞减低<sup>[48]</sup>, 但亦有研究<sup>[49]</sup>表明TACE并不会影响HBV DNA的水平及HBV的激活; 但无论TACE对HBV的影响如何, 监测HBV的变化及必要时的干预是很必要的, 一项研究<sup>[50]</sup>显示HBV DNA高载量是TACE术后肝癌复发或转移的独立预测因子, 我们的研究亦提示HBV阳性是肝癌终末进展(包括复发及转移)的危险因素。

## 8 对策

从以上几方面提示我们应当尽量栓塞肝癌供血血管, 术后给予抗血管生成及抗HBV治疗, 同时肿瘤血管生成因子在肝癌的复发转移中占有重要的地位, 提示临床医生也从这些因子着手减少肝癌的复发转移, 有研究<sup>[5]</sup>显示Batimastat(BB-94)是一种有效的、广谱MMP抑制剂, 联合TACE可减少肝癌的复发。HIF-1 $\alpha$ -ASODN能抑制TACE术后肿瘤新生血管生成, 且研制出特殊纳米粒子载体, 提高抗血管生成效率<sup>[51]</sup>。通过基因敲除或者RNA干扰方法降低血管生成相关分子的表达, 可使缺氧条件下增强的细胞迁移和侵袭能力降低<sup>[52]</sup>。研究能与肝癌细胞特异性结合的肽类物质, 并将其运用在TACE中, 更能提高治疗的靶向性, 尚需很大的努力。

## 9 结论

TACE对抑癌因子、肿瘤血管生成相关因子、免疫、HBV多方面的积极作用均提示TACE治疗HCC具有明确及肯定的效果, 对于一些肿瘤血管生成因子不利的影响要求我们筛选出高敏感性的转移相关因子, 用于评估HCC患者TACE术后的病情变化, 适时去再次干预, 并努力开发出相应的抑制剂及降低其表达的技术; TACE对免疫及HBV的影响尚不一致, 对其进行监测具有重要的意义。以后的研究可专注于微观环境的变化方面, 更好的改善TACE, 以提高HCC患者的生存率。

## 10 参考文献

- 1 Kudo M. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma: bench to bedside. *Dig Dis* 2011; 29: 273-277 [PMID: 21829017 DOI: 10.1159/000327558]

## 同行评价

本文将该团队近年来的研究成果做一总结, 从TACE对肿瘤细胞、侧枝血管、微血管、转移抑制相关因子、肿瘤血管生成因子、免疫、HBV等方面的影响归纳文献, 阐述了TACE对肝癌转移潜能的影响。文章思路清晰, 格式工整。

- 2 Song P, Tang W, Tamura S, Hasegawa K, Sugawara Y, Dong J, Kokudo N. The management of hepatocellular carcinoma in Asia: a guideline combining quantitative and qualitative evaluation. *Biosci Trends* 2010; 4: 283-287 [PMID: 21248425]
- 3 Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-1171 [PMID: 11981766 DOI: 10.1053/jhep.2002.33156]
- 4 Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, Meyer T, Patch DW, Burroughs AK. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 6-25 [PMID: 17103105 DOI: 10.1007/s00270-006-0062-3]
- 5 Xiao L, Wang M. Batimastat nanoparticles associated with transcatheter arterial chemoembolization decrease hepatocellular carcinoma recurrence. *Cell Biochem Biophys* 2014; 70: 269-272 [PMID: 24639109 DOI: 10.1007/s12013-014-9893-8]
- 6 Gao ZH, Bai DS, Jiang GQ, Jin SJ. Review of preoperative transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015; 7: 40-43 [PMID: 25624995 DOI: 10.4254/wjh.v7.i1.40]
- 7 Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379: 1245-1255 [PMID: 22353262 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0]
- 8 康振, 肖恩华. 肝细胞肝癌TACE术后血管改变研究进展. 国际医学放射学杂志 2013; 4: 353-356, 360
- 9 肖恩华, 胡国栋, 李锦清, 黄洁夫. 经导管动脉化疗栓塞治疗肝细胞癌的疗效观察. 中华肿瘤杂志 2005; 8: 478-482
- 10 肖恩华, 胡国栋, 李锦清, 张亚奇, 陈敏山. 化疗栓塞对肝细胞癌PI、SPF、DI的影响. 临床放射学杂志 2001; 8: 624-627
- 11 敖江帆, 肖永奇, 倪惠文. TACE治疗肝癌前后外周血中AFP mRNA的变化及其意义研究. 中华肿瘤防治杂志 2006; 15: 1188-1190
- 12 Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, Yoshie Y, Nakashima Y, Ikeno H, Orito N, Matsui O. The march of extrahepatic collaterals: analysis of blood supply to hepatocellular carcinoma located in the bare area of the liver after chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 513-522 [PMID: 19756862 DOI: 10.1007/s00270-009-9697-1]
- 13 丁勋. 原发性肝癌TACE术后血管改变及复发转移的部分因素分析. 昆明: 昆明医学院, 2007
- 14 Folberg R, Hendrix MJ, Maniotis AJ. Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis. *Am J Pathol* 2000; 156: 361-381 [PMID: 10666364 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64739-6]
- 15 Yi J, Liao X, Yang Z, Li X. Study on the changes in microvessel density in hepatocellular carcinoma following transcatheter arterial chemoembolization. *J Tongji Med Univ* 2001; 21: 321-322, 331 [PMID: 12539559 DOI: 10.1007/BF02886568]
- 16 肖恩华, 胡国栋, 刘鹏程, 胡道予, 刘绍春, 郝春荣. 化疗栓塞对肝细胞癌转移抑制基因nm23/ndpk表达的影响-介入治疗与肿瘤转移潜能研究之一. 临床放射学杂志 2000; 11: 716-718
- 17 Lu W, Li YH, He XF, Mo YY, Zhu ZY. Transcatheter arterial chemoembolization enhances expression of Nm23-H1 and TIMP-2 in the tumor tissue of patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 558-564 [PMID: 21661431]
- 18 肖恩华, 胡国栋, 胡道予, 刘鹏程, 刘绍春, 郝春荣. 化疗栓塞对肝细胞癌上皮型钙粘蛋白表达的影响. 介入放射学杂志 2001; 1: 20-23
- 19 王超. 术前TACE对肝细胞肝癌病人P53、Ki-67、E-cadherin蛋白表达和预后的影响. 青岛: 青岛大学, 2010
- 20 谢晓莺. 上皮间质转化(EMT)与肝细胞肝癌根治切除术后肝内复发的关系以及与肝动脉栓塞化疗疗效的关系研究. 上海: 复旦大学, 2008
- 21 Kang Z, Xiao E. Expression of CD151 before and after transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer and its correlation with invasion and metastasis. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2014; 36: 921-922 [PMID: 25623767]
- 22 Jia ZZ, Jiang GM, Feng YL. Serum HIF-1 $\alpha$  and VEGF levels pre- and post-TACE in patients with primary liver cancer. *Chin Med Sci J* 2011; 26: 158-162 [PMID: 22207924 DOI: 10.1016/S1001-9294(11)60041-2]
- 23 Hsieh MY, Lin ZY, Chuang WL. Serial serum VEGF-A, angiopoietin-2, and endostatin measurements in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma treated by transcatheter arterial chemoembolization. *Kaohsiung J Med Sci* 2011; 27: 314-322 [PMID: 21802642 DOI: 10.1016/j.kjms.2011.03.008]
- 24 熊正平, 杨树仁, 肖恩华, 周顺科, 张子曙, 梁赵玉. 肝细胞癌化疗栓塞后血清血管内皮细胞生长因子与转移关系的研究. 中华肿瘤杂志 2003; 25: 562-565
- 25 张富强. 肝癌患者不同栓塞程度对血清中血管内皮生长因子含量变化关系的研究. 泸州: 泸州医学院, 2009
- 26 Bergers G, Brekken R, McMahon G, Vu TH, Itoh T, Tamaki K, Tanzawa K, Thorpe P, Itohara S, Werb Z, Hanahan D. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 737-744 [PMID: 11025665 DOI: 10.1038/35036374]
- 27 李宾. S100A4、MMP-9在肝癌细胞株、肝细胞肝癌组织中的表达及意义. 济南: 山东大学, 2008
- 28 卢伟, 李彦豪, 何晓峰, 秦耿耿, 梅雀林, 庞桦进. TACE对肝癌MMP-2和MMP-9表达及患者预后的影响研究. 临床放射学杂志 2010; 5: 665-668
- 29 张彩芬. 原发性肝癌TACE治疗前后血HIF-1 $\alpha$ 、OPN、sICAM-1、MMP-2的动态变化及临床意义. 济南: 山东大学, 2010
- 30 Xu W, Kwon JH, Moon YH, Kim YB, Yu YS, Lee N, Choi KY, Kim YS, Park YK, Kim BW, Wang HJ. Influence of preoperative transcatheter arterial chemoembolization on gene expression in the HIF-1 $\alpha$  pathway in patients with hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 1507-1515 [PMID: 24853275 DOI: 10.1007/s00432-014-1713-4]
- 31 任宗海, 虞希祥, 李荣洲, 林纳, 季婷婷, 蔡积武. 血清IGF-II在肝癌患者TACE介入治疗前后的变化. 中国中西医结合外科杂志 2007; 4: 339-341
- 32 文张, 郭雅, 李家荃, 黎乐群. 经动脉化疗栓塞术对肝癌细胞凋亡抑制基因Survivin mRNA和蛋白的影响. 实用放射学杂志 2008; 5: 697-700, 703

- 33 陈济铭, 郑山, 陈仲武, 陈一平. 原发性肝癌TACE前后血清uPA含量变化及其意义. 当代医学 2009; 29: 550-553
- 34 陈仲武, 陈济铭, 陈一平, 李海利, 郑山. 肝细胞肝癌患者TACE前后血清sICAM-1的表达及其意义. 中国介入影像与治疗学 2009; 3: 226-229
- 35 曾普华. 原发性肝癌围介入期中证候演变规律及介入对VEGF、bFGF表达水平影响. 广州: 广州中医药大学, 2007
- 36 李波, 倪才方, 刘一之, 金泳海, 朱晓黎, 邹建伟. 肝癌患者经导管动脉化疗药物栓塞术前后血清肝细胞生长因子水平变化及其临床意义. 中国临床药理学与治疗学 2008; 11: 1268-1271
- 37 周建平, 周伟平. 大肝癌TACE后肿瘤组织VEGF、 $\alpha$ v整合素表达及MVD变化. 东南国防医药 2010; 3: 206-208
- 38 李兴睿, 杨志芳, 易继林. 肝癌经肝动脉栓塞化疗后VEGF和CD44v6表达的意义. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1305-1308
- 39 李传行, 张福君, 吴明玮, 吴沛宏, 黄金华, 范卫君. 肝动脉化疗栓塞对肝癌患者外周血MAGE-1 mRNA的影响. 中国(第七届)肿瘤微创治疗学术大会暨世界影像引导下肿瘤微创治疗学会成立筹备大会, 中国广东广州, 2011
- 40 王冠. 肝癌患者TACE前后血清VEGF、CTGF、HIF-1 $\alpha$ 和OPN的动态变化及临床意义. 济南: 山东大学, 2013
- 41 杨光, 黄景香, 李智岗, 李顺宗, 谷铁树. 原发性肝癌TACE治疗前后血清中OPN含量的变化. 第五届中国肿瘤学术大会暨第七届海峡两岸肿瘤学术会议、国际肿瘤细胞与基因治疗学会会议、第二届中日肿瘤介入治疗学术会议, 中国河北石家庄, 2008
- 42 Liu J, Yi J. Relationship between the changes of VEGF level and dendritic cells in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2007; 27: 58-60 [PMID: 17393111 DOI: 10.1007/s11596-007-0117-y]
- 43 Huang ZL, Luo J, Chen MS, Li JQ, Shi M. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 702-709 [PMID: 21514523 DOI: 10.1016/j.jvir.2010.12.041]
- 44 Xiong B, Feng G, Luo S, Liang H, Qiu L, Zheng C, Liu X, Zhou G. Changes of CD4(+) CD25 (+) regulatory T cells in peripheral blood in patients with hepatocellular carcinoma before and after TACE. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2008; 28: 645-648 [PMID: 19107357 DOI: 10.1007/s11596-008-0606-7]
- 45 Quan Y, Liu JG, Cai YC, Zhang JR. [Changes of immune function in liver cancer patients after transcatheter arterial chemoembolization combined with interstitial therapy]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2009; 29: 2288-2290 [PMID: 19923089]
- 46 尹芝兰, 肖恩华. 原发性肝癌行TACE术后对乙型肝炎病毒影响. 介入放射学杂志 2014; 23: 1114-1116
- 47 Peng JW, Lin GN, Xiao JJ, Jiang XM. Hepatitis B virus reactivation in hepatocellular carcinoma patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization therapy. *Asia Pac J Clin Oncol* 2012; 8: 356-361 [PMID: 22897940 DOI: 10.1111/j.1743-7563.2012.01534.x]
- 48 Lin CI, Lin ZY, Hsieh MY, Huang CF, Chen SH, Chuang WL. Potential risk factors for the reactivation of the replication of hepatitis B and C viruses after transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Kaohsiung J Med Sci* 2011; 27: 554-559 [PMID: 22208538 DOI: 10.1016/j.kjms.2011.06.029]
- 49 Lao XM, Wang D, Shi M, Liu G, Li S, Guo R, Yuan Y, Chen M, Li J, Zhang Y, Lin X. Changes in hepatitis B virus DNA levels and liver function after transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2011; 41: 553-563 [PMID: 21615643 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00796.x]
- 50 Tan YW, Zhang YH, Jiang WJ, Xing MY, Man XB, Mao JZ, Ge GH, Wu CS, Zhu MQ, Xu J, Sun L, Zhou XP. [Relationship between metastasis or recurrence of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus DNA or double mutation at 1762/1764 in the basic core promoter]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2013; 21: 679-683 [PMID: 24160343 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.09.008]
- 51 郑延波. 载HIF-1 $\alpha$ 反义寡核苷酸纳米粒对兔VX2肝移植瘤TACE术后肿瘤新生血管影响的实验研究. 沈阳: 中国医科大学, 2007
- 52 陈呈世. 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )的RNA干扰联合经动脉化疗栓塞治疗肝癌的实验研究. 上海: 复旦大学, 2012

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

