

• 临床研究 •

层粘连蛋白预测 HBV 感染相关性肝癌 肝移植术后肿瘤复发的临床意义

冯超¹ 黄丽虹¹ 王培晓² 孙萍¹ 陈新国¹ 沈中阳¹ 张庆¹

¹中国人民解放军总医院第三医学中心肝脏移植科,北京 100039;²河南省儿童医院消化内科,郑州 450018

通信作者:张庆,Email:zqy6920@sina.com

【摘要】目的 探讨层粘连蛋白(LN)与乙型肝炎病毒(HBV)感染相关性肝癌(HCC)肝移植术后肿瘤复发的相关性及其意义。**方法** 251例HBV感染相关性HCC患者接受了肝移植,采集病肝组织,应用免疫组化法检测肝癌组织中LN的表达情况,采用Spearman秩检验,Kaplan-Meier和Log-rank检验以及多因素Cox回归方法分析影响术后生存/复发的风险因素。**结果** LN在肝癌肝窦窦壁/血管内皮上的阳性表达与肿瘤个数($P=0.00$)、微卫星灶($P=0.02$)、血管侵犯($P=0.048$)、TNM分期($P=0.00$)、术前AFP水平($P=0.00$)、HBV DNA($P=0.02$)、HBeAg($P=0.02$)、术后复发($P=0.00$)有关联性。Log-rank分析显示,LN在肝癌窦壁/血管内皮上不同表达(-,+, $\geq++$)受者间术后1、3、5年总存活率($P<0.05$)或无瘤存活率($P<0.05$)的差异均有统计学意义。多因素Cox回归分析显示,LN在肝癌窦壁/血管内皮上的强阳性表达($P=0.01$)是肝移植术后较差无瘤存活率的独立预测因子。**结论** LN可能预测HBV相关性HCC肝移植术后肿瘤复发。

【关键词】 肝细胞肝癌;乙型肝炎病毒;肝移植;层粘连蛋白

基金项目: 国家自然科学基金(81372595);国家重大科学研究计划(937)项目(2014CBA02001)
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.05.010

Laminin may be a predictor of recurrence after liver transplantation for HBV-related hepatocellular carcinoma patients

Feng Chao¹, Huang Lihong¹, Wang Peixiao², Sun Ping¹, Chen Xinguo¹, Shen Zhongyang¹, Zhang Qing¹

¹Department of Liver Transplantation, Third Medical Centre, General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100039, China; ²Institute of Gastroenterology, Henan Children's Hospital, Zhengzhou 450018, China

Corresponding author: Zhang Qing, Email: zqy6920@sina.com

【Abstract】Objective To explore the prognostic role of laminin (LN) as a tumor biological marker in predicting the recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) related with HBV infection after liver transplantation (LT). **Methods** Tissue samples from 251 HBV-related HCC patients undergoing LT were immunohistochemically stained with anti-LN antibody. The relevant prognostic factors were analyzed using Spearman's rank test, Kaplan-Meier method, log-rank test and multivariate step-wise Cox regression analysis. **Results** The expressions of LN in tumor tissues were significantly positively correlated with tumor number ($P=0.00$), microsatellite ($P=0.02$), venous invasion ($P=0.048$), pTNM tumor stage ($P=0.00$), pre-LT serum α -fetoprotein (AFP) level ($P=0.00$), HBV DNA level ($P=0.02$), HBeAg level ($P=0.02$) and tumor recurrence ($P=0.00$) respectively. Significant differences existed in 1/3/5-year overall survival or tumor recurrence-free survival rate post-LT among LN different expression (-, +, $\geq++$) in HBV-related HCC patients ($P<0.05$). Multivariate analysis indicated that LN was a significantly independent predictor in predicting poor tumor recurrence-free survival post-LT ($P=0.01$). **Conclusions** LN may be a feasible marker in predicting HCC recurrence post-LT for HBV-related HCC patients.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Hepatitis B virus; Liver transplantation; Laminin

Fund program: National Natural Science Foundation of China, General Program(81372595); Chinese State Key Projects for Basic Research and Development Program(973 Program,2014CBA02001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.05.010

肝细胞癌(HCC)是目前全球范围内癌症死亡率 约80%以上肝癌发生与慢性乙型肝炎病毒(HBV)感
位居第三位的恶性肿瘤^[1]。中国是HCC的高发区, 染有关。肝移植是目前唯一治疗HCC和肝硬化的最

有效手段^[2-3]。然而,肝癌肝移植术后肿瘤复发率较高,进展迅速,是目前尚未解决的难题。术前筛选合适的肝移植肝癌受者有助于降低术后肿瘤复发率,故寻找有效的早期预测 HCC 复发的分子标志物十分必要。层粘连蛋白(LN)是细胞外基质中一种重要的蛋白质,是基底膜的重要组成部分。LN 对于维持基底膜的完整性起重要作用,还参与细胞粘附、生长、迁移和分化^[4]。有研究提示 LN 功能异常可能参与肿瘤细胞粘附、迁移、分化及血管形成,导致肿瘤的转移^[5]。然而关于其与 HCC 术后复发的相关报道甚少,本研究初步探讨 LN 与 HBV 感染相关性 HCC 肝移植术后肝癌复发的相关性及其预测作用。

对象与方法

一、研究对象

2009 年 1 月至 2014 年 5 月间,我院 251 例 HBV 感染相关性 HCC 患者接受了肝移植,均经病理证实为 HCC 伴肝硬化。所有受者术前均被检测出乙肝表面抗原(HBsAg)阳性,术后进行了长期随访,具备完整的临床资料。251 例受者中,男性 242 例,女性 9 例,移植时年龄中位数 52.04 岁(30~71 岁)。251 例受者及不同 LN 在肝癌组织中表达分层受者的主要临床和肿瘤病理学特征见表 1。

二、材料准备及处理

术中采集 251 例受者的病肝标本。所有标本经甲醛固定及石蜡包埋处理后,连续切片(厚 4 μm),进行免疫组化染色。此外,均设阳性对照及用磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作阴性对照。抗 LN 抗体为鼠抗人多克隆抗体(英国 Abcam 公司,产品编号: Ab11575,规格为 0.2 ml 装原液)。二抗为通用型 kit,PV-6000 山羊抗兔/小鼠 IgG/HRP 聚合物(北京中杉金桥生物技术有限公司,产品编号: PV-6000,规格为 18ml)。

三、LN 的检测与结果判定

采用免疫组化法进行检测,使用链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连结(SP)法进行免疫组化染色:染色步骤参照 SP 染色试剂盒说明书(北京中杉金桥生物技术有限公司):石蜡切片脱蜡水化;PBS 洗涤 3 min×3 次,采用高温高压法行组织修复,修复时间 2.5 min;冷却降温后,PBS 洗涤 3min×3 次,放入 3%双氧水中 10 min 以除去内源性过氧化物酶;PBS 洗涤 3 min×3 次,加一抗,于 4℃下冰箱过夜;PBS 洗涤 3 min×5 次,加二抗,于 37℃下孵育 20 min;PBS 洗涤 3 min×5 次,二氨基联苯胺

(DAB)显色,自来水冲洗,苏木素复染,0.1%盐酸分化,自来水冲洗,氨水返蓝,梯度酒精脱水干燥,中性树脂封片。根据阳性细胞数、染色范围和强度,判定标准为:阳性染色呈棕黄色颗粒,以阳性面积占肝血窦及微血管面积的 30%以下为阳性(+);30%~70%和 70%以上为强阳性(++、+++)

表 1 层粘连蛋白(LN)在肝癌组织中表达与肝癌临床病理指标及复发的关联性分析[例(%)]

变量	例数	LN 在肝癌组织中表达			P 值
		阴性(-)	阳性(+)	强阳性(≥++)	
肿瘤个数					0.00
1	101(40.2)	36(35.6)	28(27.7)	37(36.6)	
2-3	56(22.3)	20(35.7)	12(21.4)	24(42.9)	
>3	94(37.5)	19(20.2)	18(19.1)	57(60.6)	
微卫星灶					0.02
无	144(57.4)	52(36.1)	32(22.2)	61(42.4)	
有	107(42.6)	23(21.5)	26(24.3)	58(54.2)	
血管侵犯					0.048
无	184(73.3)	63(34.2)	39(21.2)	82(44.6)	
有	67(26.7)	12(17.9)	19(28.4)	36(53.7)	
TNM-t 分期					0.00
T 1	91(36.3)	31(34.1)	23(25.3)	37(40.7)	
T 2	69(27.5)	24(34.8)	19(27.5)	27(39.1)	
T 3	86(34.3)	16(18.6)	16(18.6)	55(64.0)	
T 4	5(2.0)	4(80.0)	0(00)	1(20.0)	
术前 AFP(μg/L)					0.00
<400	154(61.4)	59(38.3)	38(24.7)	56(36.4)	
400~1000	13(5.2)	3(23.1)	3(23.1)	7(53.8)	
1000~2000	13(5.2)	1(7.7)	3(23.1)	9(69.2)	
>2000	71(28.3)	11(15.5)	14(19.7)	47(66.2)	
HBV DNA					0.02
≤1	161(64.1)	56(34.8)	36(23.8)	69(42.9)	
>1	81(32.3)	16(19.8)	19(23.5)	46(56.8)	
HBeAg					0.02
阴性	170(67.7)	56(32.9)	43(25.3)	71(41.8)	
阳性	81(32.3)	18(22.2)	15(18.5)	47(58.0)	
是否复发					0.00
无	71(28.3)	37(52.1)	16(22.5)	18(25.4)	
有	180(71.7)	37(20.6)	42(23.3)	102(56.7)	
肝内复发					0.04
无	165(65.7)	57(34.5)	37(22.4)	72(43.6)	
有	86(34.3)	18(20.9)	21(24.4)	47(54.7)	
肺转移					0.07
无	171(68.1)	63(36.8)	29(17.0)	79(46.2)	
有	80(31.9)	12(15.0)	29(36.3)	39(48.8)	

注:AFP 为甲胎蛋白,HBV 为乙型肝炎病毒,HBeAg 为 HBV e 抗原

四、复发判断指标

术后随访期间,早期的肿瘤复发或转移可以通过每月检测血清甲胎蛋白(AFP)水平,复查腹部 B 型超声,胸部 X 线,或 3~6 个月进行一次胸、腹部 CT 或 MRI 扫描,以及全身骨扫描来协助诊断。必要时可进行肝脏穿刺活检明确是否复发。此外,肝

移植术前与术后常规进行肝功能检查。

五、统计学分析

采用 SPSS(15.0 版)软件进行统计处理。受者的复发、存活时间从手术当日开始统计。LN 表达与临床病理指标的相关性分析采用 Spearmanrank 检验,比较术后生存曲线采用 Kaplan-Meier 及 Log-rank 检验,分析相关的预后因素采用多因素 Cox 回归分析方法。 $P < 0.05$ (双尾)为差异有统计学意义。

结 果

一、LN 在肝癌组织中的表达与肝癌临床病理指标的相关性

LN 在肝癌组织中的阳性表达主要在肝窦窦壁/血管内皮上,阳性率为 70.1%;在癌旁组织上表达的阳性率为 35.1%。LN 在肝癌肝窦窦壁/血管上的表达与肿瘤个数($P = 0.00$)、微卫星灶($P = 0.02$)、血管侵犯($P = 0.048$)、TNM 分期($P = 0.00$)、术前 AFP 水平($P = 0.00$)、HBV DNA($P = 0.02$)、HBeAg($P = 0.02$)、术后复发($P = 0.00$)以及肝内复发($P = 0.04$)呈明显相关性(表 1),与肺转移($P = 0.07$)存在相关趋势(表 1)。

二、不同 LN 表达分层受者术后存活情况

251 例受者的中位随访时间为 47 个月[(47.41 ± 14.89)个月,1~71 个月]。Kaplan-Meier 分析 LN 不同表达受者术后 1、3、5 年存活率详见表 2。LN 阳性表达($\geq ++$)受者术后 1、3、5 年存活率最低,分别为 66.3%、33.8%和 26.5%。Log-rank 分析结果显示(图 1),LN 在肝癌窦壁/血管中不同表达(-, +, $\geq ++$)受者间术后 1、3、5 年存活率的差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 肝癌组织中层粘连蛋白(LN)不同表达受者术后 1、3、5 年存活率及其比较

LN 表达	例数	术后存活率(%)			P 值
		1 年	3 年	5 年	
阴性(-)	75	81.6	68.2	55.0	0.002
阳性(+)	58	84.2	57.8	41.3	0.041
强阳性($\geq ++$)	118	66.3	33.8	26.5	

三、肝移植术后生存风险的多因素分析

Cox 多因素分析显示,影响术后存活率的风险因素主要包括:受者性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤数目、血管侵犯、组织学分化、术前抗肿瘤治疗、术前 AFP 水平、HBV DNA、HBeAg、终末期肝病模型(MELD)评分、Child-pugh 评分以及 LN 不同表达。

结果显示,受者年龄($P = 0.00$)、肿瘤 > 5 cm($P = 0.01$)、肿瘤个数 > 1 个($P = 0.01$)以及血管侵犯($P = 0.01$)均是 HCC 肝移植术后生存风险的独立预测因子(表 3)。

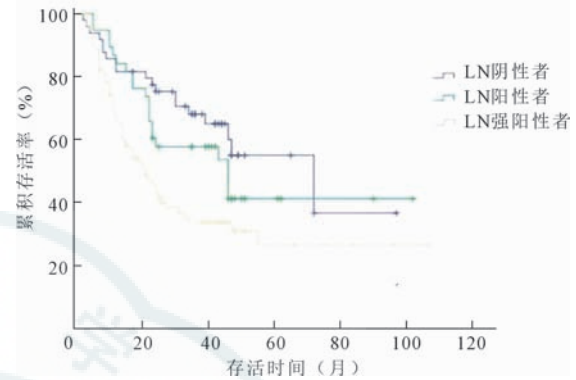


图 1 肝癌组织中层粘连蛋白(LN)不同表达受者术后生存曲线

表 3 Cox 多因素分析影响乙型肝炎相关性肝细胞癌肝移植受者术后生存的风险因素

因素	B	SE	P 值	HR	95%可信区间
年龄(≤ 50 岁与 > 50 岁)	-0.87	0.24	0.00	0.42	0.26~0.68
肿瘤大小(≤ 5 cm 与 > 5 cm)	0.65	0.23	0.01	1.92	1.22~3.02
肿瘤个数(单个与 > 1 个)	0.86	0.26	0.01	2.36	1.41~3.95
血管侵犯(是与否)	0.71	0.27	0.01	2.03	1.21~3.43
LN 在肝癌组织中表达			0.14		
阳性(+)	-0.27	0.38	0.48	0.77	0.37~1.61
强阳性($\geq ++$)	0.44	0.29	0.12	1.56	0.89~2.73

注:B 为回归系数,SE 为标准误,HR 为风险比

四、不同 LN 表达分层受者术后无瘤存活情况

Kaplan-Meier 分析显示,LN 不同表达受者术后 1、3、5 年的无瘤存活率详见表 4, LN 阳性表达($\geq ++$)受者术后 1、3、5 年无瘤存活率最低,分别为 36.0%、16.1%和 0。Log-rank 分析结果显示, LN 在肝癌窦壁/血管中不同表达(-, +, $\geq ++$)受者间术后 1、3、5 年无瘤存活率的差异均有统计学意义($P < 0.05$,图 2)。

表 4 肝癌组织中层粘连蛋白(LN)不同表达受者术后 1、3、5 年存活率及其比较

LN 表达	例数	术后无瘤存活率(%)			P 值
		1 年	3 年	5 年	
阴性(-)	75	74.5	54.4	54.4	0.000
阳性(+)	58	57.9	33.5	33.5	0.035
强阳性($\geq ++$)	118	36.0	16.1	0	

注:B 为回归系数,SE 为标准误,HR 为风险比

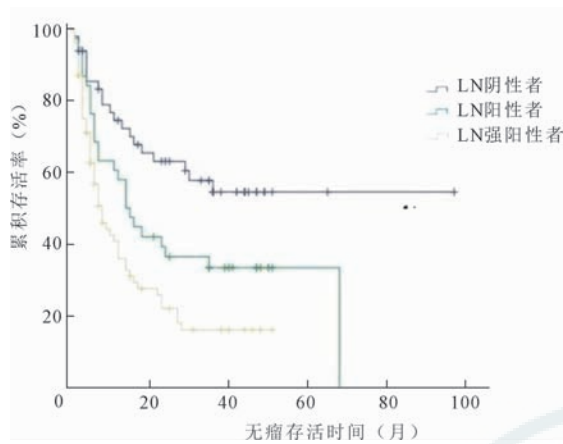


图2 肝癌组织中中层粘连蛋白(LN)不同表达受者术后无瘤存活率

五、肝移植术后无瘤存活的多因素分析

Cox 多因素分析显示, LN 在肝癌窦壁/血管中表达强阳性($\geq ++$, $P = 0.01$)、肿瘤大小 > 5 cm ($P = 0.00$)、肿瘤个数 ≥ 2 个 ($P = 0.00$) 及术前 AFP 水平 ≥ 2000 $\mu\text{g/L}$ ($P = 0.00$) 均为影响 HCC 肝移植术后无瘤生存风险的独立预测因子。

表5 Cox 多因素分析影响乙型肝炎相关性肝细胞癌肝移植术后无瘤生存的风险因素

因素	B	SE	P 值	HR	95%可信区间
肿瘤大小(≤ 5 cm 与 > 5 cm)	0.76	0.21	0.00	2.15	1.41~3.26
肿瘤个数(单个与 > 1 个)	0.73	0.24	0.00	2.08	1.29~3.34
术前 AFP($\mu\text{g/L}$)			0.01		
400~1000	0.44	0.53	0.40	1.56	0.56~4.36
1000~2000	0.45	0.61	0.47	1.57	0.47~5.19
> 2000	0.80	0.24	0.00	2.21	1.40~3.51
LN 在肝癌组织中表达			0.01		
阳性(+)	0.37	0.32	0.26	1.44	0.77~2.71
强阳性($\geq ++$)	0.79	0.28	0.01	2.19	1.27~3.78

注: B 为回归系数, SE 为标准误, HR 为风险比

讨论

由于肝移植是将整个病肝切除, 并且移植术后受者需长期服用免疫抑制剂, 因此肝癌肝移植术后肿瘤复发机制较为复杂, 不同于肝癌部分切除术后复发机制。受者肝移植术前或术中残留癌细胞的侵袭或者某种致癌机制持续作用, 移植肝术后可出现肝癌复发。目前认为在 HCC 侵袭和转移的演进过程中, 肿瘤微环境的异常改变起了关键作用。其主要焦点为肿瘤细胞首先必须具备降解细胞外基质的能力。细胞外基质及基底膜的降解, 为肿瘤细胞启

动转移及在目标器官的定植创造条件^[6]。LN 是一种重要的细胞外基质成分。既往研究证实, LN 功能结构的异常可参与多种肿瘤细胞的粘附、迁移、侵袭、血管形成及转移, 如结肠直肠癌^[7]、神经内分泌肿瘤^[8]、黑色素瘤^[9] 及胃癌^[10] 等。近年的研究显示 LN 参与肝癌细胞的侵袭转移^[11-13], 与肝癌患者术后预后有关^[14], 可能是一个预测肝癌预后的风险因子^[14, 15]。但关于 LV 在 HCC 肝移植术后肿瘤复发方面的研究尚无报道。

本研究显示, LN 在肝癌肝窦窦壁/血管中的表达高于其在癌旁组织中的表达。既往研究显示 LN 能够促进肿瘤细胞向血管的定位粘附与侵入, 并参与肿瘤血管的形成^[7-13]。目前认为在肝癌发生发展过程中, 肝窦窦腔的毛细血管化也是重要的环节之一。肝窦内皮细胞原来的窗孔丢失, 并形成底层基膜, 可引起血管重组及血管增生^[16]。我们推测 LN 在肝癌中的过表达可能与肿瘤血管形成相关, 并且可能参与 HCC 中肝窦窦腔血管化的过程。但 LN 参与肿瘤血管形成的机制还需进一步探索研究。

HBV 持续感染是 HCC 的主要致病因素^[17]。本研究发现 LN 在 HCC 组织中的阳性表达不仅与肿瘤个数、微卫星灶、血管侵犯、TNM 分期以及术前 AFP 水平有关, 而且与术前 HBV 感染指标 HBeAg 和 HBV-DNA 密切相关。说明 LN 的高表达可能与 HBV 相关性 HCC 的发生、发展有关。既往有研究报道位于 LN $\alpha 1$ 链的长臂的 SIKVAV 肽, 能够促进肿瘤细胞粘附、侵入和向内皮细胞的迁移, 促进肿瘤细胞转移生长^[10]。还有研究发现 LN 可能通过参与 TGF- β 信号转导通路促进肝癌的侵袭转移^[13]。TGF- β 通路在细胞与微环境水平与肝癌的发生发展关系密切^[18]。以上推测 LN 可能参与 HBV 相关性 HCC 肝移植术后的肝癌复发转移。

影响肝癌肝移植预后的因素很多, 既往研究显示肿瘤大小、肿瘤结节数量、有无血管侵犯、淋巴结转移、微转移、肿瘤组织学分级、TNM 分期以及术前 AFP 水平等肿瘤病理临床指标与肝癌患者肝移植术后肿瘤复发及不良预后密切相关^[19, 20]。我们的研究也证实肿瘤大小 > 5 cm、肿瘤个数 ≥ 3 个、血管侵犯及术前 AFP 水平 > 2000 $\mu\text{g/L}$ 是 HBV 相关性 HCC 患者移植术后较差预后的独立风险因子。尽管对于符合米兰标准(单个肿瘤直径 ≤ 5 cm 或者 3 个肿瘤结节, 最大单个肿瘤直径 ≤ 3 cm, 且无血管侵犯)的肝癌肝移植受者术后 5 年存活率达 70% 以上^[21]。但也有一些符合米兰标准的肝移植

受者术后较早出现复发转移,其发生机制尚不清楚。因此寻找与肝移植术后肝癌复发相关的分子指标有助于筛选合适的受者,弥补肿瘤病理临床指标的不足。值得注意的是,本研究发现 LN 强阳性表达与肝移植术后肿瘤复发及不良预后显著相关。并且多因素分析进一步显示 LN 强阳性表达也是影响肝移植术后较差无瘤存活率的独立风险因子。由此推测, LN 与受者术后不良预后相关,可能是预测肝移植术后肝癌复发的风险指标。

综上所述, LN 在肝癌窦壁/血管中高表达可能与 HCC 肝移植术后肿瘤复发有关,可能是预测 HBV 相关性 HCC 肝移植后肿瘤复发及不良预后的风险因子。我们提出术前检测 LN 的表达可能有助于筛选合适的 HBV 相关性 HCC 肝移植受者,但还需多中心大样本临床研究进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection[J]. *Hepatology*, 2009, 49: S45-S55. DOI: 10. 1002/hep. 22898.
- [2] Zhang Q, Chen X, Zang Y, et al. The survival benefit of liver transplantation for hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B virus infection and cirrhosis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e50919. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0050919.
- [3] Sutcliffe R, Maguire D, Portmann B, et al. Selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation[J]. *Br J Surg*, 2006, 93(1): 11-18. DOI: 10. 1002/bjs. 5198.
- [4] Aldinger KA, Mosca SJ, Tetreault M, et al. Mutations in LAMA1 cause cerebellar dysplasia and cysts with and without retinal dystrophy[J]. *Am J Hum Genet*, 2014, 95(2): 227-234. DOI: 10. 1016/j. ajhg. 2014. 07. 007.
- [5] Fotouhi O, Adel FM, Kjellman M, et al. Global hypomethylation and promoter methylation in small intestinal neuroendocrine tumors: An in vivo and in vitro study[J]. *Epigenetics*, 2014, 9(7): 987-997. DOI: 10. 4161/epi. 28936.
- [6] Tahmasebi BM, Carloni V. Tumor Microenvironment, a Paradigm in Hepatocellular Carcinoma Progression and Therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): E405. DOI: 10. 3390/ijms18020405.
- [7] Ashktorab H, Rahi H, Wansley D, et al. Toward a comprehensive and systematic methylome signature in colorectal cancers[J]. *Epigenetics*, 2013, 8(8): 807-815. DOI: 10. 4161/epi. 25497.
- [8] Fotouhi O, Adel FM, Kjellman M, et al. Global hypomethylation and promoter methylation in small intestinal neuroendocrine tumors: an in vivo and in vitro study[J]. *Epigenetics*, 2014, 9(7): 987-997. DOI: 10. 4161/epi. 28936.
- [9] Choi MR, An CH, Yoo NJ, et al. Laminin gene LAMB4 is somatically mutated and expressionally altered in gastric and colorectal cancers[J]. *APMIS*, 2015, 123(1): 65-71. DOI: 10. 1111/apm. 12309.
- [10] Negishi Y, Hamano N, Tsunoda Y, et al. AG73-modified Bubble liposomes for targeted ultrasound imaging of tumor neovasculature[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(2): 501-507. DOI: 10. 1016/j. biomaterials. 2012. 09. 056.
- [11] Govaere O, Petz M, Wouters J, et al. The PDGFR α -laminin B1-keratin 19 cascade drives tumor progression at the invasive front of human hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2017, 36(47): 6605-6616. DOI: 10. 1038/onc. 2017. 260.
- [12] Yang ZP, MaHS, WangSS, et al. LAMC1 mRNA promotes malignancy of hepatocellular carcinoma cells by competing for MicroRNA-124 binding with CD151[J]. *IUBMB Life*, 2017, 69(8): 595-605. DOI: 10. 1002/iub. 1642.
- [13] Yang J, Lu Y, Lin YY, et al. Vascular mimicry formation is promoted by paracrine TGF- β and SDF1 of cancer-associated fibroblasts and inhibited by miR-101 in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2016, 383(1): 18-27. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2016. 09. 012.
- [14] Huang JL, Fu YP, Jing CY, et al. A novel and validated prognostic nomogram based on liver fibrosis and tumor burden for patients with hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(4): 625-633. DOI: 10. 1002/jso. 24895.
- [15] Jhunjhunwala S, Jiang Z, Stawiski EW, et al. Diverse modes of genomic alteration in hepatocellular carcinoma[J]. *Genome Biol*, 2014, 15(8): 436-450. DOI: 10. 1186/s13059-014-0436-9.
- [16] 劳远翔, 贺福初, 姜颖. 肝窦内皮细胞生理功能及病理过程的分子机制[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2012, 28(7): 609-616.
- [17] Gao J, Xie L, Yang WS, et al. Risk Factors of Hepatocellular Carcinoma -Current Status and Perspectives[J]. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2012, 13(3): 743-752. DOI: 10. 7314/APJCP. 2012. 13. 3. 743.
- [18] Neuzillet C, de Gramont A, Tijeras-Raballand A, et al. Perspectives of TGF- β inhibition in pancreatic and hepatocellular carcinomas[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(1): 78-94. DOI: 10. 18632/oncotarget. 1569.
- [19] Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1): 35-43. DOI: 10. 1016/S1470-2045(08)70284-5.
- [20] Zhang Q, Deng YL, Liu C, et al. Diabetes mellitus may affect the long-term survival of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma patients after liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(43): 9571-9585. DOI: 10. 3748/wjg. v22. i43. 9571.
- [21] Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival[J]. *Hepatology*, 2001, 33(6): 1394-1403. DOI: 10. 1053/jhep. 2001. 24563.

(收稿日期: 2018-03-25)