

# Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路相关蛋白对肝细胞癌肝动脉化疗栓塞术治疗效果的预测价值

徐莉雅, 刘福川 (达州市中心医院 病理科, 四川 达州 635000)

**摘要:** 目的 探究Wnt1蛋白(Wnt1 protein, Wnt1)/ $\beta$ -连接蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路相关蛋白对肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗效果的预测价值。方法 选取2022年1月1日至2023年3月31日于达州市中心医院行TACE治疗的95例HCC患者为研究对象, 采用免疫组织化学法检测病灶组织与周围正常组织Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路相关蛋白(Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白)的相对表达水平。根据TACE治疗效果将患者分为缓解组(23例)和非缓解组(72例), 比较两组患者治疗前病灶组织Wnt1蛋白和 $\beta$ -catenin蛋白的相对表达水平以及血清常规肿瘤标志物[细胞角蛋白19(cytokeratin 19, CK19)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、高尔基膜蛋白73(golgi protein 73, GP73)]水平。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析上述指标对HCC患者TACE治疗效果的预测价值。结果 与周围正常组织比较, 病灶组织Wnt1蛋白( $2.35 \pm 0.57$ 比 $1.08 \pm 0.32$ ;  $t = 18.937$ ,  $P < 0.001$ )、 $\beta$ -catenin蛋白( $3.19 \pm 0.72$ 比 $1.75 \pm 0.36$ ;  $t = 17.436$ ,  $P < 0.001$ )表达水平显著升高。缓解组患者治疗前病灶组织Wnt1蛋白( $1.91 \pm 0.35$ 比 $2.49 \pm 0.56$ )和 $\beta$ -catenin蛋白( $2.67 \pm 0.51$ 比 $3.36 \pm 0.70$ )相对表达水平以及血清CK19 [ $(116.37 \pm 30.28)$   $\mu\text{g/L}$ 比 $(176.42 \pm 45.61)$   $\mu\text{g/L}$ ]、AFP [ $(75.92 \pm 22.49)$   $\mu\text{g/L}$ 比 $(106.71 \pm 30.67)$   $\mu\text{g/L}$ ]、GP73 [ $(123.85 \pm 29.65)$   $\mu\text{g/L}$ 比 $(174.59 \pm 35.18)$   $\mu\text{g/L}$ ]水平均显著低于非缓解组( $P$ 均 $< 0.05$ )。ROC曲线分析表明, Wnt1蛋白 +  $\beta$ -catenin蛋白 + CK19 + AFP + GP73的ROC曲线下面积为0.940, 显著大于CK19 + AFP + GP73及Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白单独预测的曲线下面积( $z = 2.229$ 、 $3.145$ 、 $3.229$ ,  $P = 0.026$ 、 $0.013$ 、 $0.009$ )。结论 HCC病灶组织Wnt1蛋白和 $\beta$ -catenin蛋白表达水平显著高于周围正常组织。病灶组织Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白联合CK19、AFP、GP73水平检测对TACE治疗HCC的疗效具有一定预测价值。

**关键词:** 肝细胞癌; Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路; 肝动脉化疗栓塞术; 疗效; 预测

## Predictive value of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway related protein on the therapeutic efficacy of transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma

Xu Liya, Liu Fuchuan (Department of Pathology, Dazhou Central Hospital, Sichuan Dazhou 635000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the predictive value of Wnt protein (Wnt1) /  $\beta$ -catenin signaling pathway related protein on the therapeutic efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 95 HCC patients who underwent TACE treatment in Dazhou Central Hospital from

January 1st, 2022 to March 31st, 2023 were selected. The relative expression levels of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway-related proteins (Wnt1 protein and  $\beta$ -catenin protein) in tumor tissue and surrounding normal tissue were detected by immunohistochemistry. The patients were divided into remission group (23 cases) and non-remission group (72 cases) according to the effect of TACE. The relative expression levels of Wnt1 and  $\beta$ -catenin in tumor tissue and levels of routine serum tumor markers [cytokeratin 19 (CK19), alpha fetoprotein (AFP), golgi protein 73 (GP73)] were compared between the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of the above indicators on the efficacy of TACE in HCC patients. **Results** The relative expression levels of Wnt1 protein ( $2.35 \pm 0.57$  vs.  $1.08 \pm 0.32$ ;  $t = 18.937$ ,  $P < 0.001$ ) and  $\beta$ -catenin protein ( $3.19 \pm 0.72$  vs.  $1.75 \pm 0.36$ ;  $t = 17.436$ ,  $P < 0.001$ ) in the lesion tissues were significantly higher than those in the surrounding normal tissues. The relative expression levels of Wnt1 protein ( $1.91 \pm 0.35$  vs.  $2.49 \pm 0.56$ ) and  $\beta$ -catenin protein ( $2.67 \pm 0.51$  vs.  $3.36 \pm 0.70$ ), as well as the levels of serum CK19 [ $116.37 \pm 30.28$   $\mu\text{g/L}$  vs. ( $176.42 \pm 45.61$ )  $\mu\text{g/L}$ ], AFP [ $75.92 \pm 22.49$   $\mu\text{g/L}$  vs. ( $106.71 \pm 30.67$ )  $\mu\text{g/L}$ ], and GP73 [ $123.85 \pm 29.65$   $\mu\text{g/L}$  vs. ( $174.59 \pm 35.18$ )  $\mu\text{g/L}$ ] in the lesion tissues of patients in the remission group were significantly lower than those in the non-remission group before treatment (all  $P < 0.05$ ). ROC analysis showed that the area under the ROC curve of Wnt1 protein +  $\beta$ -catenin protein + CK19 + AFP + GP73 was 0.940, which was significantly larger than the area under the ROC curve of CK19 + AFP + GP73 and Wnt1 protein and  $\beta$ -catenin protein alone ( $z = 2.229, 3.145, 3.229$ ;  $P = 0.026, 0.013, 0.009$ ). **Conclusions** The expression levels of Wnt1 and  $\beta$ -catenin in HCC lesion tissue were significantly higher than those in surrounding normal tissue. The expression levels of Wnt1 and  $\beta$ -catenin in HCC lesion tissue combined with levels of CK19, AFP and GP73 had certain predictive value for the efficacy of TACE in HCC treatment.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma; Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway; Transcatheter arterial chemoembolization; Efficacy; Prediction

肝癌以肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 最为常见, 其发生率约占全部肝癌的90%<sup>[1,2]</sup>。手术切除是患者实现长期生存的首选标准根治性治疗方案<sup>[3]</sup>, 但多数患者确诊时已进展至中晚期, 丧失手术机会<sup>[4]</sup>。肝动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 是除手术外控制HCC患者肿瘤进展、延长生存期的最有效方案<sup>[5,6]</sup>。但TACE对肿瘤供血血管难以实现完全栓塞, 可能导致肿瘤细胞残留, 仅少部分患者能获得缓解<sup>[7]</sup>。积极寻找TACE治疗效果的相关标志物对指导临床完善治疗方案、改善疗效具有重要意义。Wnt1蛋白 (Wnt1 protein, Wnt1) / $\beta$ -连接蛋白 ( $\beta$ -catenin) 信号通路在多种恶性肿瘤中异常激活可发挥促癌作用, Wnt1配体/受体、 $\beta$ -catenin破坏复合物及转录复合物是该通路的关键组成部分, Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白异常表达能促进肿瘤干细胞更新、细胞增殖和分化, 从而在肿瘤发生和治疗反应中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。国内外均有报道指出, Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路是一种高度保守和严格控制的分子机制, 能调节胚胎发育、细胞增殖和分

化, 约95%的HCC存在Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路异常, 该通路的异常激活能增强HCC的侵袭能力, 促进HCC的发生发展<sup>[9,10]</sup>。但Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路相关蛋白与HCC患者TACE治疗效果的关系及对治疗效果的预测价值尚未明确, 本研究创新性地对此进行探究, 旨在为临床治疗HCC提供参考依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年1月1日至2023年3月31日于达州市中心医院行TACE治疗的95例HCC患者为研究对象。纳入标准: ①经影像学检查 (磁共振和超声造影) 及活检病理诊断确诊为HCC<sup>[12]</sup>; ②初治患者; ③具备TACE指征<sup>[13]</sup>; ④告知患者需行肝组织活检术, 患者均同意; ⑤均知晓本研究, 已签署知情同意书。排除标准: ①精神疾病; ②有肝脏创伤史、手术史; ③合并其他恶性肿瘤; ④血液系统疾病; ⑤严重心、脑、肺、肾疾病。本研究通过达州市中心医院医学伦理委员会审批 (伦理批号: 2021090165)。

## 1.2 研究方法

1.2.1 Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路相关蛋白检测 所有患

者均行肝组织活检术(穿刺针直径2.1 mm)采集癌组织与癌旁组织(距癌边缘> 1.0 cm, 且病理结果显示无癌细胞)标本, 置于甲醛溶液中浸泡保存。为避免因穿刺导致肿瘤破裂出血和播撒, 活检操作由经验丰富(5年以上工作经验)的医生操作, 穿刺时通过超声或计算机体层成像(computed tomography, CT)引导选择合适的穿刺路径, 准确定位, 避免损伤重要血管及神经, 选择肿瘤边缘较薄、血供较少的区域进行穿刺, 以降低出血风险。围术期严格遵守无菌操作, 防止感染, 同时减少出血和播撒的可能性。穿刺后密切监测患者状况, 如有异常出血迹象立即处理, 并给予止血药物支持, 本研究均未发生肿瘤破裂出血和播撒。采用免疫组织化学法检测病灶组织与周围正常组织Wnt1蛋白和 $\beta$ -catenin蛋白表达水平, 免疫组化试剂盒、二氨基联苯胺显色剂分别购自福州迈新生物技术开发公司、北京索莱宝科技有限公司, 鼠抗人Wnt-1多克隆抗体、鼠抗人 $\beta$ -catenin单克隆抗体购自美国Sigma公司。具体操作严格参照试剂盒说明书进行。于病灶周边取正常肝组织作为对照, 以鼠抗人Wnt-1多克隆抗体、鼠抗人 $\beta$ -catenin单克隆抗体作阳性对照, 以磷酸缓冲盐溶液(等量)代替一抗作为阴性对照。采用Image-Pro Plus 6.0软件对蛋白表达水平进行半定量分析。Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白表达水平以着色强度与阳性面积积分乘积计算, 着色强度: 无色计0分, 淡黄色计1分, 棕黄色计2分, 棕褐色计3分。阳性面积: 无计0分, 占总切片面积 $\leq$  25%计1分, 26%~50%计2分, 51%~75%计3分, > 75%计4分。

1.2.2 血清常规肿瘤标志物检测 采集患者空腹血液标本(入院时), 离心处理取血清, 采用蛋白芯片-化学发光法检测血清细胞角蛋白19(cytokeratin 19, CK19)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、高尔基膜蛋白73(golgi protein 73, GP73)水平。

1.2.3 治疗方法及疗效评估 所有患者均参照TACE临床实践指南<sup>[13]</sup>行TACE治疗, Seldinger技术穿刺右侧股动脉, 经导管灌注10~20 ml碘化油、明胶海绵颗粒栓塞剂、30~50 mg多柔比星及50~100 mg顺铂混合物至动脉分支, 确保完全栓塞肿瘤供血动脉。TACE治疗1次/月, 共治疗2~3次, 人均2.7次。TACE治疗结束后均参照mRECIST标准<sup>[14]</sup>评估疗效, 分为完全缓解、部分缓解、稳定、进展, 将完全缓解和部分缓解患者纳入缓解组, 稳定和进展患者纳入非缓解组。

1.3 观察指标 ①病灶组织与周围正常组织Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路相关蛋白(Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白)的表达水平; ②缓解组和非缓解组患者治疗前病灶组织Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白表达水平、血清常规肿瘤标志物(CK19、AFP、GP73)水平。

1.4 统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行数据处理。Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白相对表达量和血清CK19、AFP、GP73水平均为正态分布的计量资料, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 正常组织与病灶组织Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白相对表达量的比较采用配对 $t$ 检验, 缓解组和非缓解组各指标的比较采用独立样本 $t$ 检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析病灶组织Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白对HCC患者TACE治疗效果的预测价值, 采用DeLong检验对ROC曲线下面积进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 病灶组织与周围正常组织Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白表达水平 纳入的HCC患者中男性60例, 女性35例, 年龄( $62.37 \pm 7.26$ )岁, 体重指数( $23.51 \pm 1.87$ )  $\text{kg/m}^2$ , 巴塞罗那分期<sup>[11]</sup>: B期61例, C期34例。在HCC病灶组织及正常组织中, Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白主要表达于细胞核或细胞浆, 着色以棕褐色为主, 见图1。与周围正常组织比较, 病灶组织Wnt1蛋白( $2.35 \pm 0.57$ 比 $1.08 \pm 0.32$ ;  $t = 18.937$ ,  $P < 0.001$ )、 $\beta$ -catenin蛋白( $3.19 \pm 0.72$ 比 $1.75 \pm 0.36$ ;  $t = 17.436$ ,  $P < 0.001$ )表达水平显著提高。

2.2 缓解组和非缓解组患者Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白及常规肿瘤标志物 患者TACE治疗后, 缓解组23例, 非缓解组72例。缓解组治疗前病灶组织Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白相对表达量和血清CK19、AFP、GP73水平均显著低于非缓解组( $P$ 均 $< 0.05$ ), 见表1。

2.3 病灶组织Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白预测TACE治疗效果为缓解的价值 以缓解组为阳性样本, 非缓解组为阴性样本, 绘制病灶组织Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白预测TACE治疗效果为缓解的ROC曲线, 结果显示二者单独预测的ROC曲线下面积分别为0.755、0.739。以CK19 + AFP + GP73作为常规预测方案, Wnt1蛋白 +  $\beta$ -catenin蛋白 + CK19 + AFP + GP73作为新预测方案, 绘制2种方案预测TACE治疗效果为缓解的ROC曲线, 结果显示常规预测方案和新预测方案的ROC曲线下面积分别为0.803、0.940。新预测方案预测的ROC曲线下面积显著高于常规预测方案、Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白( $z = 2.229$ 、 $3.145$ 、 $3.229$ ,  $P = 0.026$ 、 $0.013$ 、 $0.009$ )。见表2、图2。

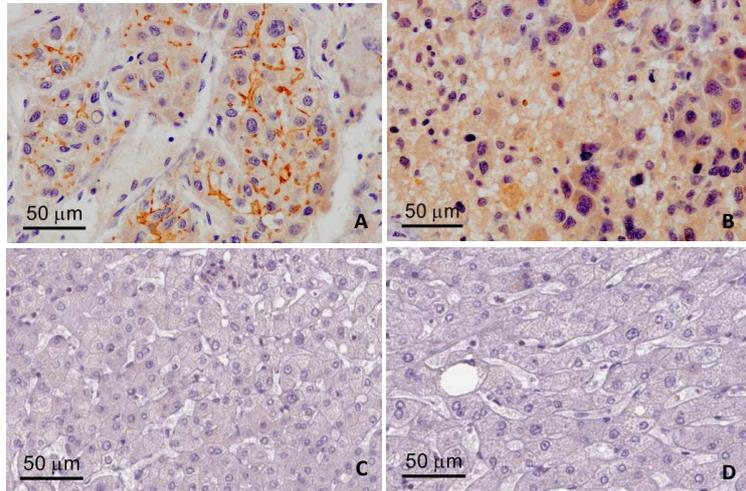


图1 病灶组织和周围正常组织 Wnt1 蛋白、β-catenin 蛋白表达的免疫组织化学图(苏木素染色)

注: A 为病灶组织 Wnt1 蛋白的免疫组织化学图; B 为免疫组化检测病灶组织 β-catenin 蛋白的免疫组织化学图; C 为周围正常组织 Wnt1 蛋白的免疫组织化学图; D 为周围正常组织 β-catenin 蛋白的免疫组织化学图。

表1 缓解组和非缓解组病灶组织 Wnt1 蛋白、β-catenin 蛋白相对表达量及常规肿瘤标志物水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Wnt1蛋白	β-catenin蛋白	CK19 (μg/L)	AFP (μg/L)	GP73 (μg/L)
缓解组 (n = 23)	1.91 ± 0.35	2.67 ± 0.51	116.37 ± 30.28	75.92 ± 22.49	123.85 ± 29.65
非缓解组 (n = 72)	2.49 ± 0.56	3.36 ± 0.70	176.42 ± 45.61	106.71 ± 30.67	174.59 ± 35.18
t值	4.674	4.365	5.901	4.441	6.239
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表2 病灶组织 Wnt1 蛋白、β-catenin 蛋白及 2 种预测方案预测 TACE 治疗效果为缓解的价值

指标	曲线下面积	95%CI	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	P值
Wnt1蛋白	0.755	0.656~0.837	2.30	90.30	50.00	< 0.001
β-catenin蛋白	0.739	0.637~0.824	3.11	91.15	48.61	< 0.001
新预测方案	0.940	0.872~0.978	-	90.30	90.28	< 0.001
常规预测方案	0.803	0.709~0.877	-	65.22	90.28	< 0.001

注: 常规预测方案指 CK19 + AFP + GP73, 新预测方案指 Wnt1 蛋白 + β-catenin 蛋白 + CK19 + AFP + GP73。

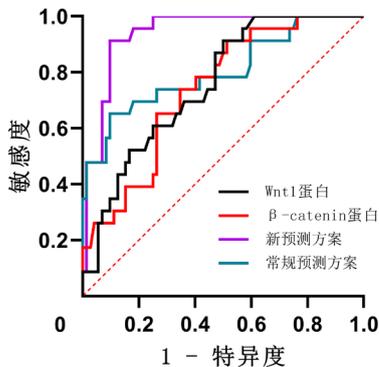


图3 病灶组织 Wnt1 蛋白、β-catenin 蛋白及 2 种预测方案预测 TACE 治疗效果为缓解的 ROC 曲线图

注: 常规预测方案指 CK19 + AFP + GP73, 新预测方案指 Wnt1 蛋白 + β-catenin 蛋白 + CK19 + AFP + GP73。

### 3 讨论

本研究表明, 与周围正常组织比较, HCC 病灶组织中 Wnt1 蛋白、β-catenin 蛋白表达水平显著升

高, 说明 HCC 病灶组织内存在 Wnt/β-catenin 信号通路的异常激活, 表现为 Wnt1 蛋白、β-catenin 蛋白表达增加。原因考虑为 Wnt/β-catenin 是一个在胚胎发育和成人组织稳态中起关键作用的信号通路, 其信号传导异常可导致各种严重疾病, 包括癌症和非癌症疾病<sup>[15]</sup>。有证据表明 Wnt/β-catenin 信号通路失调是 HCC 的主要异常改变之一, 激活的 Wnt/β-catenin 信号通路能协同多个信号级联来驱动 HCC 形成, 并通过其下游效应物发挥作用<sup>[16]</sup>。Wnt/β-catenin 信号通路被激活后, Wnt 编码的 Wnt 蛋白表达增加, Wnt 蛋白能通过与细胞膜上特异性受体结合发挥激活细胞浆内 Dishevelled 蛋白的作用, Dishevelled 蛋白能抑制 β-catenin 磷酸化, 导致 β-catenin 大量堆积于细胞内, 并与核内转录因子结合激活下游靶基因, 最终引起肿瘤细胞增殖<sup>[17-19]</sup>。Wnt/β-catenin 信号通路能诱导上皮-间质转化, 从而增强肿瘤细胞的迁

移和侵袭能力,促进肿瘤的发生发展<sup>[20,21]</sup>。胡鹏蕴等<sup>[22]</sup>研究显示,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路激活能促进肝癌细胞增殖。张伟等<sup>[23]</sup>报道指出,Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白表达增加具有促癌作用,能增强肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力,可反映肿瘤临床病理进展。以上研究结果与本研究结果一致。

TACE不仅能对瘤体进行药物化学治疗,还能阻断瘤体动脉血供,有效杀死肿瘤细胞,抑制肿瘤进展<sup>[24-26]</sup>。但TACE无法彻底杀灭肿瘤细胞,准确判断TACE后活性病灶情况对HCC临床结局至关重要<sup>[27,28]</sup>。本研究表明,缓解组治疗前病灶组织Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白相对表达水平显著低于非缓解组。说明治疗前病灶组织Wnt1蛋白和 $\beta$ -catenin蛋白表达水平对TACE治疗效果具有潜在预测价值。进一步通过ROC曲线分析显示,治疗前病灶组织Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白预测TACE治疗效果为缓解的ROC曲线下面积分别为0.755、0.739,均在0.7以上,具有一定预测效能。相关研究指出,CK19、AFP、GP73均为HCC诊断、预后评估的常规肿瘤标志物。本研究发现CK19 + AFP + GP73预测HCC患者TACE治疗效果为缓解的ROC曲线下面积为0.803,预测效能良好,而Wnt1蛋白 +  $\beta$ -catenin蛋白+CK19+AFP+GP73的ROC曲线下面积提高至0.940,明显大于CK19 + AFP + GP73及Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白单独预测。说明在血清常规肿瘤标志物基础上联合病灶组织Wnt1蛋白、 $\beta$ -catenin蛋白能更准确预测治疗效果,从而为临床预测TACE治疗效果提供更可靠依据。

综上,HCC患者病灶组织Wnt1蛋白和 $\beta$ -catenin蛋白表达水平显著增高,且对TACE治疗效果为缓解具有一定预测效能,与血清常规肿瘤标志物联合能为临床预测TACE治疗效果提供可靠依据。但本研究样本量较少、随访周期较短,研究结果可能存在一定偏倚,未来仍需通过大样本、更长期的跟踪研究来验证研究结果的准确性。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] CHOWDHURY M M H, SALAZAR C J J, NURUNNABI M. Recent advances in bionanomaterials for liver cancer diagnosis and treatment[J]. *Biomater Sci*,2021,9(14):4821-4842.
- [2] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*,2021,7(1):6.
- [3] MAKI H, HASEGAWA K. Advances in the surgical treatment of liver

- cancer[J]. *Biosci Trends*,2022,16(3):178-188.
- [4] 张天奇,曹钰哲,左孟轩,等.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.
- [5] 王浩,马军杰,戴献毅.载药脂微球配合肝动脉栓塞化疗治疗老年肝细胞癌的效果及对生存获益、PD-L1、PD-1水平影响[J]. *世界华人消化杂志*,2021,29(12):647-654.
- [6] 刘腾,常秀娟,何权威,等.冷冻消融协同仑伐替尼和程序性死亡受体1单抗治疗不可切除肝细胞癌的效果及安全性分析[J]. *临床肝胆病杂志*,2024,40(3):539-549.
- [7] WU J Y, YIN Z Y, BAI Y N, et al. Lenvatinib combined with anti-PD-1 antibodies plus transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study[J]. *J Hepatocell Carcinoma*,2021,8(1):1233-1240.
- [8] ZHANG Y, WANG X. Targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in cancer[J]. *J Hematol Oncol*,2020,13(1):165.
- [9] 裴志燕,张岭漪. Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路抑制剂在肝细胞癌中的研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*,2020,29(12):1326-1330.
- [10] HE S, TANG S. WNT/ $\beta$ -catenin signaling in the development of liver cancers[J]. *Biomed Pharmacother*,2020,132(1):110851.
- [11] REIG M, FORNER A, RIMOLA J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update[J]. *J Hepatol*,2022,76(3):681-693.
- [12] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 肝动脉灌注化疗治疗肝细胞癌中国专家共识(2021版)[J]. *中华消化外科杂志*,2021,20(7):754-759.
- [13] 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.
- [14] LENCIONI R, LLOVET J M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Liver Dis*,2010,30(1):52-60.
- [15] LIU J, XIAO Q, XIAO J, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. *Signal Transduct Target Ther*,2022,7(1):3.
- [16] XU C, XU Z, ZHANG Y, et al.  $\beta$ -Catenin signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Invest*,2022,132(4):e154515.
- [17] 王鑫,范仁根,李永,等.腹腔镜与开腹肝部分切除术治疗肝癌的疗效比较及对外周血单核细胞Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的影响[J]. *现代生物医学进展*,2022,22(22):4371-4375.
- [18] 张秀娟,郭东雅,贾玖丽,等. HPV16感染与宫颈鳞癌的相关性及对Wnt/ $\beta$ -catenin信号转导通路表达的影响[J]. *实用癌症杂志*,2022,37(3):371-375.
- [19] 王伟强,李晓,陈玉华,等. Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路相关蛋白在结直肠癌腺瘤中的表达及意义[J]. *中国肿瘤临床与康复*,2020,27(9):1033-1036.
- [20] 郑倩倩,刘亚飞,阙颖钊,等. 肝癌相关成纤维细胞中生长抑素的表达水平与患者预后的关系研究[J]. *肝脏*,2021,26(10):1132-1136,1149.
- [21] 林辉雄,王琳,周悦乔,等. Hsa\_circ\_0003998调控miR-218-5 p/Wnt/ $\beta$ -catenin通路对肝癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J]. *中西医结合肝病杂志*,2021,31(5):435-439.
- [22] 胡鹏蕴,赵宏峰,杨小伟,等. 新型促癌基因LSM11通过Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路促进肝癌细胞增殖[J]. *实用肝脏病杂志*,2022,25(5):628-632.
- [23] 张伟,于鸣,崔啸晨,等. 沉默lncRNA ST7-AS1通过Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路对肝癌细胞增殖、迁移和侵袭影响的实验研究[J]. *中国现代普通外科进展*,2023,26(5):337-341.
- [24] HUPPERT P. Transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. *Radiologe*,2022,62(3):225-233.
- [25] 王京艳,刘妍,周霖,等. 经导管肝动脉化疗栓塞联合经皮射频消融治疗早、中期肝细胞癌的疗效及预后影响因素[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2020,12(4):1-10.
- [26] 曹白露,艾敏,黄平,等. 中晚期肝细胞癌的局部治疗联合系统治疗研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*,2023,39(8):1972-1976.
- [27] 高新选,甄艳华,李会霞. 超声造影对肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗完全缓解病灶预测分析[J]. *肝脏*,2022,27(10):1084-1087.
- [28] 张良,甘棋心,王明明,等. 术前血清VEGF、HMGB1及HIF-1 $\alpha$ 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.

收稿日期: 2024-05-09

徐莉雅,刘福川. Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路相关蛋白对肝细胞癌肝动脉化疗栓塞术治疗效果的预测价值[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2025,17(2):9-13.