

论 著

# CT引导下氩氦刀冷冻消融术辅助治疗原发性肝癌对肿瘤组织血流变化的影响

1.河南大学附属南阳南石医院肿瘤内科  
(河南 南阳 473000)

2.河南大学附属南阳南石医院介入科  
(河南 南阳 473000)

翟焕阁<sup>1\*</sup> 肖正红<sup>1</sup> 杨双林<sup>2</sup>

**【摘要】目的** 探讨CT引导下氩氦刀冷冻消融术辅助治疗原发性肝癌(PHC)对肿瘤组织血流变化的影响。**方法** 按照治疗方案将我院84例PHC患者(2017年5月至2019年4月)分为观察组与对照组, 每组42例。对照组行肝动脉化疗栓塞术(TACE), 观察组行CT引导下氩氦刀冷冻消融术+TACE。对比两组术前及术后4周肿瘤组织CT灌注参数[肝动脉灌注量(HAP)、总肝脏灌注量(TLP)、肝灌注指数(HPI)]、血管新生相关指标[缺氧诱导因子- $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、血管内皮生长因子(VEGF)]、肿瘤侵袭相关指标[基质金属蛋白酶-13(MMP-13)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)]变化、肿瘤学疗效、生存质量改善情况。**结果** (1) 术后4周观察组HAP、TLP、HPI参数低于对照组( $P<0.05$ ); (2) 术后4周观察组血清HIF-1 $\alpha$ 、VEGF水平低于对照组( $P<0.05$ ); (3) 术后4周观察组血清MMP-13、ICAM-1水平低于对照组( $P<0.05$ ); (4) 术后4周, 观察组疾病控制率高于对照组( $P<0.05$ ); (5) 术后4周, 观察组生活质量改善率高于对照组( $P<0.05$ )。**结论** CT引导下氩氦刀冷冻消融术辅助治疗HCC患者有助于降低CT灌注参数, 提高疾病控制率, 改善生活质量, 机制可能与下调血中MMP-13、HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、ICAM-1水平有关。

**【关键词】** 原发性肝癌; 氩氦刀冷冻消融术; CT; 肝动脉化疗栓塞术; ICAM-1; MMP-13; HIF-1 $\alpha$ ; VEGF

**【中图分类号】** R735.7

**【文献标识码】** A

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-5131.2021.09.030

# Effect of CT-guided Cryoablation with Argon-helium Cryoablation on Hepatic Blood Flow Changes in Primary Liver Cancer

ZHAI Huan-ge<sup>1\*</sup>, XIAO Zheng-hong<sup>1</sup>, YANG Shuang-lin<sup>2</sup>.

1.Department of Oncology, Nanyang Nanshi Hospital Affiliated to Henan University, Nanyang 473000, Henan Province, China

2.Department of Intervention, Nanyang Nanshi Hospital Affiliated to Henan University, Nanyang 473000, Henan Province, China

## ABSTRACT

**Objective** To investigate the effect of CT-guided cryoablation with argon-helium cryoablation on blood flow changes in primary liver cancer (PHC). **Methods** According to the treatment plan, 84 patients with PHC in our hospital (May 2017 to April 2019) were divided into observation groups and control groups, 42 cases in each group. The control group underwent transcatheter arterial chemoembolization (TACE), and the observation group underwent CT-guided argon-helium cryoablation plus TACE. CT perfusion parameters of tumor tissue before and 4 weeks after operation [hepatic arterial perfusion (HAP), total hepatic perfusion (TLP), hepatic perfusion index (HPI)], angiogenesis-related indicators [hypoxia-inducible factor- $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), vascular endothelial growth factor (VEGF)], tumor invasion related indicators [matrix metalloproteinase-13 (MMP-13), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)] changes, oncology efficacy, Improvement in quality of life. **Results** (1) The levels of HAP, TLP, and HPI in the observation group were lower than those in the control group at 4 weeks after the operation ( $P<0.05$ ). (2) The levels of serum HIF-1 $\alpha$  and VEGF in the observation group were lower than those in the control group at 4 weeks after the operation ( $P<0.05$ ). (3) The levels of serum MMP-13 and ICAM-1 in the observation group were lower than those in the control group at 4 weeks after the operation ( $P<0.05$ ). (4) At 4 weeks after the operation, the disease control rate of the observation group was higher than that of the control group ( $P<0.05$ ). (5) After 4 weeks, the improvement rate of quality of life in the observation group was higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** CT-guided cryoablation with argon-helium cryoablation in patients with PHC can help reduce CT perfusion parameters, improve disease control rate, and improve quality of life. The mechanism may be related to down-regulation of MMP-13, HIF-1 $\alpha$ , VEGF, ICAM-1 level in blood related.

**Keywords:** Primary liver Cancer; Cryoablation with Argon-helium Cryoablation; CT; Transcatheter Arterial Chemoembolization; ICAM-1; MMP-13; HIF-1 $\alpha$ ; VEGF

原发性肝癌(primary hepatic cancer, PHC)为临床常见恶性肿瘤, 70%左右患者就诊时病情已演变为中晚期, 治疗难度大, 预后普遍较差<sup>[1]</sup>。肝动脉化疗栓塞术(transcatheter hepatic arterial chemoembolization, TACE)是治疗中晚期PHC首选手段, 可在短期内杀灭肿瘤细胞、栓塞肿瘤血管, 然而也存在一定不足之处, 如栓塞不充分, 残余肿瘤细胞多, 且残留细胞可分泌血管内皮生长因子(VEGF)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、基质金属蛋白酶-13(MMP-13)等细胞因子, 导致肿瘤复发转移, 进而降低治疗效果<sup>[2-3]</sup>。CT引导下氩氦刀冷冻消融术为近年来用于临床的技术, 可通过理化效应破坏肝癌细胞及其供血血管, 实现杀灭肿瘤细胞的目的<sup>[4]</sup>。目前, 关于两者联合治疗研究多集中于疗效、生存率、复发率等指标分析, 较少报道对PHC患者癌细胞恶性生物学行为的影响, 鉴于此, 本研究分析TACE联合CT引导下氩氦刀冷冻消融术对PHC患者血清VEGF、MMP-13、ICAM-1水平及其临床价值。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 经我院伦理委员会审核批准, 按照治疗方案将我院84例PHC患者(2017年5月至2019年4月)分为观察组与对照组, 每组42例。两组性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤位置、肝功能Child-Pugh分级、肿瘤数量、肝癌家族史、受教育程度等

**【第一作者】** 翟焕阁, 女, 主治医师, 主要研究方向: 肿瘤治疗。E-mail: duanwuqioo@163.com

**【通讯作者】** 翟焕阁

资料均衡可比( $P>0.05$ ), 见表1。

表1 两组临床资料比较

临床资料	对照组(例数=42)	观察组(例数=42)	t/ $\chi^2$ /u	P
性别(男/女)	29/13	25/17	0.829	0.362
年龄(岁)	18~74(46.01±13.36)	19~75(47.13±12.48)	0.397	0.692
肿瘤直径(cm)	2.1~5.2(3.64±0.63)	2.2~5.2(3.71±0.51)	0.559	0.577
Child-Pugh分级	A级	26(61.90)	0.051	0.821
	B级	15(35.71)		
肿瘤位置[n(%)]	肝门区	14(33.33)	0.222	0.636
	非肝门区	30(71.43)		
肝癌家族史[n(%)]	有	4(9.52)	0.000	1.000
	无	39(92.86)		
肿瘤数量[n(%)]	>3	11(26.19)	0.063	0.801
	≤3	32(76.19)		
受教育程度[n(%)]	初中及以下	11(26.19)	0.409	0.682
	高中及中专	17(40.48)		
	大专及以上学历	15(35.71)		

纳入标准: (1)符合PHC诊断标准<sup>[5]</sup>; (2)细胞学检查证实PHC; (3)预计生存期限≥3个月; (4)年龄≥18岁; (5)体力状况良好, 卡氏(Karnofsky, KPS)评分≥70分; (6)患者及家属知晓并签订同意书。排除标准: (1)本研究治疗禁忌证者; (2)全身急慢性感染者; (3)其他恶性肿瘤者; (4)术前1周接受放疗或分子靶向治疗者; (5)妊娠或哺乳期女性; (6)严重躯体疾病者; (7)肝功能Child-Pugh分级C级者; (8)近3个月伴有消化道大出血或接受外科手术者; (9)凝血功能异常者。

## 1.2 方法

1.2.1 观察组 行CT引导下氩氦刀冷冻消融术+肝动脉化疗栓塞术(TACE), TACE操作步骤: 采取Seldinger穿刺法穿刺右侧股动脉, 将导管插入肝动脉行动脉造影, 确定肿瘤位置、血供情况, 将微导管插入肿瘤供血动脉, 注入碘化油乳剂(100~150mg奥沙利铂+10~20mg多柔比星+10~20mL超液化碘油), 栓塞肿瘤血管, 血供丰富者加用350~560 $\mu$ m明胶海绵颗粒栓塞, 根据肿瘤控制情况行2~4次TACE, 术后2~4周行CT引导下氩氦刀冷冻消融术, 根据肝脏CT检查结果确定进针点、进针深度及角度, 做好标记, 应用美国Endocare公司生产氩氦超导手术系统及插入式冷刀, 规格依次为1.4、2、5mm, 根据肿瘤大小选取相应型号冷刀, 利多卡因(浓度为2%)局麻, 自穿刺点作一切口, 长度约3mm, 细针刺入病灶靶点, CT扫描视野下, 确定位置满意后, 启动低温手术系统, 冷冻15min, 最低温度-150 $^{\circ}$ C, 氦气复温5min, 最高温度40 $^{\circ}$ C, 上述操作重复2次, 持续CT扫描, 必要时调整冷刀角度及位置。术毕退刀, 腹带加压包扎, 并给予止血、护肝、抗感染、营养支持等常规操作。

1.2.2 对照组 行TACE, 操作步骤同观察组。术后4周进行效果评估。

1.2.3 检测方法 于清晨抽取3ml空腹肘静脉血, 放入离心机, 以3000r/min转速离心10min, 取上层清液, 保存于-20 $^{\circ}$ C冰

箱内。以酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清VEGF、MMP-13、缺氧诱导因子- $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、ICAM-1。上海通蔚科技有限公司提供所用试剂、试剂盒, 参照试剂盒说明书操作。

1.3 疗效评价<sup>[6]</sup> 参照实体瘤疗效评价标准, 取增强CT下准确、重复测量病灶, 以其动脉期强化时区域为目标病灶。完全缓解(CR): 目标病灶动脉期增强显影消失; 部分缓解(PR): 目标病灶动脉期增强显影直径总和缩小30%以上; 疾病稳定(SD): 目标病灶动脉期增强显影直径总和缩小不足30%; 疾病进展(PD): 目标病灶动脉期增强显影直径总和增大20%以上。总有效率=(CR+PR)/总例数 $\times$ 100%。疾病控制率=(CR+SD+PR)/总例数 $\times$ 100%。

1.4 观察指标 (1)两组术前及术后4周肝动脉灌注量(HAP)、总肝脏灌注量(TLP)、肝灌注指数(HPI)。检测方法: 应用Philips Brilliance极速256层螺旋CT扫描机, 仰卧位, 叮嘱患者尽量平静小幅度呼吸, 先行常规肝脏平扫, 明确灌注扫描范围, 1~2h后行CT灌注扫描, 经肘正中静脉静脉团注50mL离子型对比剂优维显, 速度为5mL/s, 扫描条件: 管电流100mAs, 管电压120kV, 重建间隔5mm, 重建层厚5mm, 矩阵512 $\times$ 512, 探测器排列128mm $\times$ 0.625mm, 总扫描次数15次, 延迟5s扫描, 间隔3.8s, 扫描范围110.8~120.8mm。将所获图像传输至Philips EBW 4.5.1工作站肝灌注软件, 取感兴趣区(ROI), 软件自动生成灌注参数伪彩图、时间-密度曲线(TDC), 得到HAP、TLP、HPI。(2)两组术前及术后4周血清HIF-1 $\alpha$ 、VEGF水平。(3)两组术前及术后4周血清MMP-13、ICAM-1水平。(4)两组肿瘤学疗效。(5)两组生存质量改善情况。选用KPS评分<sup>[7]</sup>评估, 包含改善(术后增加 $\geq$ 10分)、稳定(术后增加<10分)、降低(术后降低 $\geq$ 10分)等3个等级。

1.5 统计学方法 通过SPSS 25.0处理, 计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 行t检验, 计数资料以n(%)表示, 行 $\chi^2$ 检验,  $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 典型病例分析** 术前、术中及术后CT灌注成像表现：女，49岁，PHC；CT引导下氩氦刀冷冻消融术CT灌注成像表现，见图1~3。

**2.2 肿瘤学疗效** 术后4周，观察组疾病控制率高于对照组( $P < 0.05$ )，两组治疗总有效率比较，差异无统计学意义

( $P > 0.05$ )。见表2。

**2.3 CT灌注参数** 术前两组HAP、TLP、HPI参数比较无显著差异( $P > 0.05$ )；术后4周均较术前降低，且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表3。

**2.4 血管新生相关指标** 术前两组血清HIF-1 $\alpha$ 、VEGF水平比较无显著差异( $P > 0.05$ )；术后4周较术前降低，且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表4。

表2 两组治疗总有效率、疾病控制率比较[n(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效率	疾病控制率
观察组	42	13(30.95)	16(38.10)	10(23.81)	3(7.14)	29(69.05)	39(92.86)
对照组	42	7(16.67)	14(33.33)	11(26.19)	10(23.81)	21(50.00)	32(76.19)
$\chi^2$						3.162	4.459
P						0.075	0.035

表3 两组肿瘤组织CT灌注参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	HAP[mL/(100mL·min)]		TLP[mL/(100mL·min)]		HPI(%)	
		术前	术后4周	术前	术后4周	术前	术后4周
观察组	42	52.42 $\pm$ 4.46	19.35 $\pm$ 3.24	101.63 $\pm$ 6.48	63.39 $\pm$ 7.43	73.26 $\pm$ 5.41	32.46 $\pm$ 4.17
对照组	42	53.14 $\pm$ 5.02	23.58 $\pm$ 4.35	99.44 $\pm$ 5.94	72.02 $\pm$ 9.61	72.48 $\pm$ 6.22	48.62 $\pm$ 5.26
t		0.694	5.054	1.614	4.604	0.613	14.832
P		0.489	<0.001	0.110	<0.001	0.541	<0.001

**2.5 肿瘤侵袭相关指标** 术前两组血清MMP-13、ICAM-1水平比较无显著差异( $P > 0.05$ )；术后4周较术前降低，且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表5。

**2.6 生存质量** 术后4周，观察组生存质量改善率高于对照组( $P < 0.05$ )。见表6。

表4 两组血清HIF-1 $\alpha$ 、VEGF水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	HIF-1 $\alpha$ (ng/L)		VEGF(pg/mL)	
		术前	术后4周	术前	术后4周
观察组	42	111.82 $\pm$ 16.34	47.29 $\pm$ 6.42	2194.23 $\pm$ 128.63	736.59 $\pm$ 71.52
对照组	42	113.04 $\pm$ 15.41	64.38 $\pm$ 7.77	2202.37 $\pm$ 126.45	943.61 $\pm$ 93.44
t		0.352	10.988	0.293	11.402
P		0.725	<0.001	0.771	<0.001

## 3 讨论

正常肝脏组织中，25%供血来自肝动脉，75%供血来自

表5 两组血清MMP-13、ICAM-1水平比较( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	例数	MMP-13		ICAM-1	
		术前	术后4周	术前	术后4周
观察组	42	265.42 $\pm$ 16.53	91.59 $\pm$ 9.67	19.03 $\pm$ 2.72	6.32 $\pm$ 1.11
对照组	42	268.55 $\pm$ 15.17	164.84 $\pm$ 14.92	18.85 $\pm$ 2.64	11.61 $\pm$ 2.37
t		0.904	26.699	0.307	13.099
P		0.369	<0.001	0.759	<0.001

表6 两组生存质量改善情况比较[n(%)]

组别	例数	改善	稳定	降低
观察组	42	29(69.05)	8(19.05)	5(11.90)
对照组	42	19(45.24)	14(33.33)	9(21.43)
$\chi^2$		4.861	2.217	1.371
P		0.027	0.136	0.241



图1~3 术前、术中及术后CT灌注成像

门静脉,而PHC中90%供血来自肝动脉,故阻断肝动脉供血,可促使肝癌病灶缺血性坏死,且对正常肝组织血液灌注影响较小<sup>[8]</sup>。基于上述血供差异,临床主张以TACE治疗为主,通过局部化疗、栓塞,使肿瘤细胞缺血缺氧坏死,从而起到杀灭肿瘤细胞的目的。临床实践发现,因栓塞剂流失,导致肿瘤病灶坏死率低,而残留肿瘤病灶具有较强侵袭及增殖能力,易导致病情反复发作<sup>[9]</sup>。同时反复多次TACE治疗可加重患者肝功能损伤,影响治疗效果及预后。

CT引导下氩氦刀冷冻消融术的出现能有效弥补单纯TACE治疗不足,强化整体治疗效果,其主要机制包含细胞内冰晶形成及冰晶机械性损伤<sup>[10]</sup>。当温度为-15℃时,细胞内开始形成冰晶,当温度降至-40℃甚至-100℃时,细胞内外快速形成冰晶,使肿瘤细胞破裂及细胞内蛋白质理化变性,最终导致肿瘤细胞凋亡。血管损伤是CT引导下氩氦刀冷冻消融术杀伤肿瘤细胞又一重要机制,冰晶形成可阻碍冷冻靶区血液循环,损伤血管内皮细胞,复温解冻后,血管内皮细胞剥落,增加毛细血管通透性,形成血栓,完全封闭微小血管,从而促使肿瘤组织缺血坏死<sup>[11-12]</sup>。数字减影血管造影(DSA)是PHC血供评价“金标准”,但其属于侵入性检查,加以其费用昂贵,不适用于常规随访。随功能性成像特别是CT灌注成像技术完善与改进,将形态与功能相结合,为临床分析肝脏微循环改变提供新途径。研究表明,HAP、TLP、HPI等CT灌注参数能直接反映局部组织血供状态及其血流动力学改变<sup>[13]</sup>。鉴于此,本研究将上述CT灌注参数作为观察指标,给予TACE联合CT引导下氩氦刀冷冻消融术,结果显示,术后4周观察组HAP、TLP、HPI参数低于对照组( $P<0.05$ ),说明TACE联合CT引导下氩氦刀冷冻消融术治疗后,能更加彻底阻断肿瘤细胞血供,减少新生血管生成,抑制肿瘤侵袭与转移。

文献报道,肿瘤组织灌注状态与新生血管生成密切相关,相对高灌注提示肿瘤内部血管生成旺盛<sup>[14]</sup>。VEGF为高度特异性促血管内皮生长因子,可直接参与肿瘤血管生成。缺氧条件下,HIF-1 $\alpha$ 可与低氧反应因子发生反应,诱导VEGF生成,刺激血管内皮细胞增生,形成新生血管,导致肿瘤细胞扩散、转移<sup>[15]</sup>。刘亮等<sup>[16]</sup>研究报道,TACE治疗后,PHC患者血中VEGF、HIF-1 $\alpha$ 水平呈降低趋势。但有研究指出,TACE治疗期间,VEGF、HIF-1 $\alpha$ 等细胞因子极易出现活化,进而形成新生血管,致使肿瘤复发、转移<sup>[17]</sup>。在此背景下,本研究给予42例PHC患者TACE联合CT引导下氩氦刀冷冻消融术,并以单纯TACE治疗作为对照,结果显示,术后4周观察组血清HIF-1 $\alpha$ 、VEGF水平低于对照组( $P<0.05$ ),可能机制为CT引导下氩氦刀冷冻消融术能增加肿瘤细胞膜通透性,提高肿瘤细胞对化疗药物吸收,强化肿瘤细胞杀灭作用,进而抑制细胞因子表达及肿瘤血管新生能力,降低血清HIF-1 $\alpha$ 、VEGF水平。

基质金属蛋白酶(MMP)家族由多种锌离子依赖性酶组成,亚型众多,如基质金属蛋白酶9(MMP-9)、MMP-13,可通过降解细胞外基质成分,促使肿瘤生长、转移。ICAM-1主要作用机制为促使异源细胞间相互黏附,实现不同细胞间相互效应,促使肿瘤转移<sup>[18]</sup>。张先俊等<sup>[19]</sup>研究显示,PHC患者血中

ICAM-1呈高表达,且与肝细胞损伤程度、肝纤维化密切相关。张鹏<sup>[20]</sup>研究报道,ICAM-1、MMP-13在PHC患者中含量较高,经TACE联合氩氦刀冷冻消融术治疗后,呈显著降低趋势。本研究结果显示,术后4周观察组血清MMP-13、ICAM-1水平低于对照组( $P<0.05$ ),与上述研究结果相符,说明联合应用可降低PHC患者血清MMP-13、ICAM-1水平。探究原因发现,TACE治疗可减少肿瘤血供,闭塞多处小血管,提高氩氦刀冷冻区域冷冻效应,彻底杀灭肿瘤细胞,降低其侵袭转移能力,进而降低血中MMP-13、ICAM-1水平<sup>[21]</sup>。在此基础上,本研究对两组肿瘤学疗效、生活质量进行统计分析,结果发现,术后4周,观察组疾病控制率、生活质量改善率高于对照组( $P<0.05$ ),说明TACE联合CT引导下氩氦刀冷冻消融术有助于提高PHC患者疾病控制率,改善生活质量。但本研究仍存在一定不足,如未统计远期疗效、样本量少,尚需临床扩大样本量,增加随访时间,进行深入研究。

综上所述,CT引导下氩氦刀冷冻消融术辅助治疗PHC患者,有助于降低CT灌注参数,提高疾病控制率,改善生活质量,机制可能与下调血中MMP-13、HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、ICAM-1水平有关。

## 参考文献

- [1] Abdulmajeed B, Mohamed A, Sarah K, et al. Sequence-dependent effect of sorafenib in combination with natural phenolic compounds on hepatic cancer cells and the possible mechanism of action[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3): 1695-1715.
- [2] 杨泽冉, 苏天昊, 尉建安, 等. 肝动脉化疗栓塞术联合阿帕替尼治疗中晚期原发性肝癌疗效评价[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(17): 880-885.
- [3] Huang D, Chen Y, Zeng Q, et al. Blood supply characteristics of pedunculated hepatocellular carcinoma prior to and following transcatheter arterial chemoembolization treatment: an angiographic demonstration[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3): 3383-3389.
- [4] 邓梨平, 程瑞文, 李秋国, 等. 氩氦刀冷冻消融术治疗中晚期原发性肝癌患者的血小板计数变化规律研究[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(18): 2223-2226.
- [5] 陈孝平, 汪建平. 外科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 432-435.
- [6] 沈永奇, 黄军, 陈超庭, 等. 雷替曲塞联合奥沙利铂与FOLFOLX4方案治疗中晚期原发性肝癌的疗效评价[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(7): 39-42.
- [7] 周福平, 杨喜晶, 王真, 等. 脾多肽注射液联合经导管肝动脉化疗栓塞治疗中晚期原发性肝癌[J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38(3): 379-382.
- [8] Liu M X, Jin L, Sun S J, et al. Metabolic reprogramming by PCK1 promotes TCA cataplerosis, oxidative stress and apoptosis in liver cancer cells and suppresses hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2018, 37(12): 1637-1653.
- [9] 诸佳瑜, 徐望, 陈闯, 等. 隔姜灸联合经肝动脉化疗栓塞术治疗肝郁脾虚型原发性肝癌的效果观察[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(1): 87-90.
- [10] 庄炜钊, 黄晨, 姬智艳, 等. TACE联合氩氦刀冷冻消融治疗中晚期肝癌的疗效分析[J]. *医学影像学杂志*, 2016, 26(12): 2247-2250.

(下转第 110 页)

- [11] 胡婷业, 许秀芳, 陆玉和, 等. CT引导下经皮穿刺氩氦刀微创治疗中晚期肝癌的集束化围手术期护理[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27(1): 80-82.
- [12] 徐苏琴, 杨茂江, 严静, 等. 氩氦刀治疗肝癌的研究进展[J]. 西部医学, 2017, 29(3): 441-444.
- [13] 李珊玫, 高知玲, 吕茜婷, 等. 全肝CT灌注成像定量评估肝癌经肝动脉化疗栓塞术后血流状态变化的价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(6): 429-435.
- [14] 付宁, 沙莎. 腹腔镜精准肝切除对原发性肝癌患者MMP、VEGF、sPD-1的影响[J]. 成都医学院学报, 2018, 13(5): 589-593.
- [15] Luo W, Wang Y. Epigenetic regulators: multifunctional proteins modulating hypoxia-inducible factor- $\alpha$  protein stability and activity[J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(6): 1043-1056.
- [16] 刘亮, 刘劲松, 贺娟, 等. 原发性肝癌患者TACE术后血清HIF-1 $\alpha$ 和VEGF水平变化[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(6): 781-782.
- [17] 李佳, 曾宝珠, 孙志刚, 等. 动脉置管灌注华蟾素注射液联合TACE术对原发性肝癌患者HIF-1 $\alpha$ 、VEGF的影响及其机理探讨[J]. 世界中医药, 2018, 13(2): 396-399.
- [18] 罗思佳, 梅洪亮, 叶家欣, 等. 腹腔镜肝癌切除术对肝细胞癌中的治疗效果及对血清AFP、sEC、HGF、ICAM-1的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(2): 301-304.
- [19] 张先俊, 徐莉芳, 何忠良, 等. 原发性肝癌患者血清可溶性细胞间黏附分子-1的水平及其与肝纤维化的关系[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(3): 31-34.
- [20] 张鹏. 氩氦刀治疗对肝癌患者癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(22): 42-45.
- [21] 叶伟东, 纪建松, 涂建飞, 等. 氩氦刀冷冻消融联合肝动脉栓塞化疗术治疗中晚期肝癌的疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24(5): 392-395.

(收稿日期: 2019-06-25)