

论 著

血清DKK1、FGF19联合CT在原发性肝癌患者介入治疗疗效评估中的应用价值*

李 森^{1,*} 曾 庆¹ 马彦高¹
何行昌²

1.南阳市中心医院放射影像科
(河南 南阳 473000)
2.商丘市第一人民医院胃肠肝胆外科
(河南 商丘 476100)

【摘要】目的 探讨血清Dickkopf-1(DKK1)、成纤维细胞生长因子19(FGF19)联合计算机断层扫描(CT)对原发性肝癌(PHC)患者经导管动脉栓塞化疗(TACE)的疗效评估价值。方法 分别纳入2022年1月—2023年2月本院136例PHC患者, TACE治疗2个月依据疗效分为灭活组(59例)与残留组(77例)。双抗体夹心法检测血清DKK1、FGF19水平, 并对患者进行CT扫描。ROC曲线获取血清DKK1、FGF19诊断PHC患者TACE治疗后疗效的最佳截断值。以数字减影血管造影检查(DSA)为金标准, 探讨血清DKK1、FGF19联合CT扫描对TACE治疗后疗效的诊断价值。采用Kappa检验分析血清DKK1、FGF19联合CT诊断PHC疗效与DSA结果一致性。结果 残留组患者血清DKK1、FGF19水平分别为(2.41±0.33) ng/mL、(206.72±21.60) pg/mL, 明显高于灭活组的(1.87±0.29) ng/mL、(169.57±18.45) pg/mL, 差异有统计学意义(P<0.05)。ROC曲线显示, 血清DKK1、FGF19水平诊断PHC患者TACE治疗后疗效的曲线下面积分别为0.925、0.916, 敏感度为83.12%、84.42%, 特异度为91.52%、94.92%。CT扫描评估PHC患者TACE治疗疗效与DSA结果一致性高, Kappa值=0.766(P<0.05)。血清DKK1、FGF19联合CT扫描诊断疗效的准确率为93.38%, 敏感度、特异度为96.10%、89.83%, 且联合检测的敏感度明显优于单独DKK1、FGF19、CT扫描(P<0.05)。结论 血清DKK1、FGF19联合CT扫描对PHC患者TACE治疗后疗效有一定诊断价值。

【关键词】原发性肝癌; Dickkopf-1;
成纤维细胞生长因子19;
计算机断层扫描; 经导管动脉栓塞化疗
【中图分类号】R735.7
【文献标识码】A
【基金项目】河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20191495)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.04.030

The Application Value of Serum DKK1, FGF19 Combined with CT in Evaluating the Efficacy of Interventional Therapy in Patients with Primary Hepatic Carcinoma*

Li Sen^{1,*}, ZENG Qing¹, MA Yan-gao¹, HE Xing-chang².
1.Department of Radiology, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, Henan Province, China
2.Gastrointestinal Hepatobiliary Surgery, Shangqiu City First People's Hospital, Shangqiu 476100, Henan Province, China

ABSTRACT
Objective To explore the value of serum Dickkopf-1 (DKK1), fibroblast growth factor 19 (FGF19) combined with computed tomography (CT) in evaluating the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in patients with primary hepatic carcinoma (PHC). **Methods** A total of 136 PHC patients in our hospital from January 2022 to February 2023 were included. After 2 months of TACE treatment, they were grouped into an inactivated group (59 cases) and a residual group (77 cases) based on their efficacy. The double antibody sandwich method was applied to detect serum DKK1 and FGF19 levels, and CT scans were performed on patients. ROC curve was applied to obtain the optimal cutoff values for the efficacy of TACE treatment in diagnosing PHC patients with serum DKK1 and FGF19. Using digital subtraction angiography (DSA) as the gold standard, the diagnostic value of serum DKK1, FGF19 combined with CT scan for the efficacy of TACE treatment was explored. Kappa test was applied to analyze the consistency between the efficacy of serum DKK1, FGF19 combined with CT in diagnosing PHC and DSA results. **Results** The serum levels of DKK1 and FGF19 in the residual group were (2.41 ± 0.33) ng/mL and (206.72 ± 21.60) pg/mL, respectively, which were obviously higher than those in the inactivated group (1.87 ± 0.29) ng/mL and (169.57 ± 18.45) pg/mL (P<0.05). The ROC curve showed that the area under the curve for diagnosing the efficacy of TACE treatment in PHC patients with serum DKK1 and FGF19 levels was 0.925 and 0.916, respectively, with sensitivity of 83.12% and 84.42%, specificity of 91.52% and 94.92%. CT scan evaluation of TACE treatment efficacy in PHC patients showed high consistency with DSA results, with Kappa value=0.766 (P<0.05). The accuracy of serum DKK1, FGF19 combined with CT scan in diagnosing efficacy was 93.38%, and the sensitivity and specificity were 96.10% and 89.83%, respectively, the sensitivity of the combined detection was obviously better than that of single DKK1, FGF19, and CT scan (P<0.05). **Conclusion** The combination of serum DKK1 and FGF19 with CT scan has certain diagnostic value for the efficacy of TACE treatment in PHC patients.
Keywords: Primary Hepatic Carcinoma; Dickkopf-1; Fibroblast Growth Factor 19; Computer Tomography; Transcatheter Arterial Embolization Chemotherapy

原发性肝癌(PHC)起病隐匿, 自查难度大, 早期确诊率低, 且具备恶性程度高, 易转移特点, 具有较高死亡率^[1]。然而, PHC发病率仍在不断增加, 预计到2040年可能诊断出肝癌140万人, 有130万人死于肝癌(比2020年增加56.4%)^[2]。PHC早期临床诊断难度较高, 导致患者失去根治手术机会, 对于此类患者则需要给予非手术方法, 其中以TACE介入术治疗效果较为显著^[1]。经导管动脉栓塞化疗(TACE)属于一种栓塞疗法, 可阻断肝动脉血供并将化疗药物输送到靶向肿瘤病灶, 促进肿瘤细胞凋亡, 提高化疗效果, 是中晚期原发性肝癌患者的首选方法^[3]。但TACE治疗后患者个体差异较大, 病灶消除情况不一致, 复发情况存在差异, 需要采用血清指标或影像学方法及时评估疗效, 以便于及早发现残留病灶, 及时干预^[4]。目前尚缺乏预测PHC经TACE治疗后效果的标志物。Dickkopf-1(DKK1)在PHC中呈高表达, 参与血管生成、细胞迁移、侵袭等恶性行为, 已证实与肿瘤分期、较差的预后有关, 有学者认为DKK1是PHC新型肿瘤标志物及治疗靶点^[5]。成纤维细胞生长因子19(FGF19)主要作用于成年人的肝脏, 调控胆汁酸合成、能量稳态及脂质等, 其与受体FGF4的过表达能够调控细胞迁移、侵袭、凋亡等行为, 参与PHC发生发展, 并与预后相关^[6]。计算机断层扫描(CT)因其出色的空间分辨率、组织对比度和可用性而成为最常用的影像技术, 可以解决导致X射线对比度差和结构无法识别的模糊问题, 能很好地显示残留病灶位置、大小等信息, 空间分辨率高, 价格适中, 广泛应用于肝病的诊断^[7-8]。鉴于此, 本研究旨在明确血清DKK1、FGF19联合CT扫描对PHC患者TACE治疗后疗效的诊断价值, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年1月至2023年2月本院确诊PHC患者136例, 均行TACE治疗, 其中男75例, 女61例, 平均年龄(50.67±6.82)岁; 结节型55例, 块状型81例。
纳入标准: 均实施TACE治疗^[9]; 行CT扫描前无治疗史; 预计生存期>6个月; 无严重脏器功能缺陷; 入组者均知悉本研究内容; 肿瘤最大径≤5cm。排除标准: 活动性感

【第一作者】李 森, 女, 主治医师, 主要研究方向: 医学影像诊断与介入。E-mail: lisensen123321@126.com
【通讯作者】李 森

染；接受外科治疗；失访者；腹腔积液、明显的肝动静脉瘘；病历资料不全；门静脉癌栓；病灶>4个，且为弥漫性病变。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

治疗2个月后均行数字减影血管造影检查(DSA)检查，依据TACE治疗结果分为灭活组(59例，完全灭活)，残留组(77例，病灶有残留)，病灶残留：肿瘤染色及肿瘤血管，动静脉瘘^[10]。

1.2 研究方法 (1)TACE治疗方法：治疗2个月后，入院复查，嘱患者在TACE术前禁食8h，排空大小便，取平卧位，设备为Philips UNIQFD20，常规消毒铺巾，麻醉方式为局部麻醉，进行右股动脉穿刺，明确病灶位置、供血，动脉灌注化疗药物采用肿瘤供血动脉中插管(恒瑞2.6F微导管)，注入碘化油，栓塞1~2次，加压包扎穿刺部位。化疗药物包括丝裂霉素、吡柔比星、氟尿嘧啶、奥沙利铂等，根据患者病情调整用量。(2)CT检查方法：采用西门子64层CT扫描仪对全肝部位进行扫描，检查前嘱患者禁食8h，仰卧位躺下，双臂上举，CT平扫区域为膈肌至肾脏下缘，管电压为120kv，螺距1.0，矩阵512×512，层距/厚3/5mm，电流240mAs，然后进行增强扫描，通过肘静脉注射碘伏醇100mL(注射速率3.0mL/s)，生理盐水冲洗血管(20mL)，扫描门脉期(60~70s)、动脉期(20~25s)、延迟期(120~180s)，最后将原始图像传输至工作站进行重建，并由本院高年资影像科主任医师对结果进行分析。CT扫描：动脉期强化，CT值>10HU，门脉期低密度，提示有残留^[10]。(3)血清DKK1、FGF19水平检测：取PHC患者治疗2个月后空腹外周血，离心取血清(半径8 cm，3000r/min 10min)，采用双抗夹心法定量检测血清DKK1(货号：CSB-E10104h)、FGF19(货号：CSB-EL008624HU)水平，操作步骤参照说明书，均由华美公司提供。

1.3 观察指标 (1)分析2组血清DKK1、FGF19水平。(2)ROC曲线获取血清DKK1、FGF19诊断PHC患者TACE治疗后疗效的最佳截断值。(3)PHC患者TACE治疗后CT检查结果与DSA结果比较：CT诊断PHC疗效与DSA一致为阳性，否则为假阳性。(4)PHC患者TACE治疗后血清DKK1、FGF19联合CT扫描与DSA结果比较：血清DKK1与血清FGF19联合CT扫描检测时，阳性定义为任一检

测结果为阳性，阴性定义为三项结果均阴性。(5)血清DKK1、FGF19联合CT扫描对PHC患者TACE治疗后疗效的评估效能。

1.4 统计学方法 SPSS 25.0软件处理数据。计量资料(DKK1、FGF19)用($\bar{x} \pm s$)表示，采用t检验。计数资料以n表示，采用 χ^2 检验。ROC曲线分析血清DKK1、FGF19对PHC疗效诊断价值。采用Kappa检验分析血清DKK1、FGF19联合CT诊断PHC疗效与DSA结果一致性。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 灭活组与残留组患者血清DKK1、FGF19水平比较 灭活组患者血清DKK1、FGF19均明显低于残留组($P<0.05$)。见表1。

2.2 血清DKK1、FGF19对PHC患者TACE治疗后疗效的诊断价值 血清DKK1、FGF19水平诊断PHC患者TACE治疗后疗效的截断值分别为2.01ng/mL、190.97pg/mL，曲线下面积(AUC)分别为0.925(95%CI:0.879~0.971)、0.916(95%CI:0.869~0.964)，敏感度为83.12%、84.42%，特异度为91.52%、94.92%。血清DKK1、FGF19诊断疗效与DSA结果一致性较好(Kappa=0.735、0.779， $P<0.05$)。具体结果详见图1，表2。

2.3 PHC患者TACE治疗后CT扫描结果与DSA结果比较 TACE治疗2个月后，经DSA检查显示，59例患者的85个病灶已完全灭活，77例患者的103个病灶残留；CT扫描示，71例患者的102个病灶已完全灭活，65例患者的86个病灶残留，典型案例见图2。CT扫描评估PHC患者TACE治疗疗效与DSA结果一致性高Kappa值=0.766($P<0.05$)。见表3。

2.4 PHC患者TACE治疗后血清DKK1、FGF19联合CT扫描与DSA结果比较 血清DKK1、FGF19联合CT扫描(任一检测项目为阳性则判定为TACE治疗后PHC阳性)，经一致性检验，联合检测与DSA结果一致性较好，Kappa值为0.864($P<0.05$)。见表4。

2.5 血清DKK1、FGF19联合CT扫描对PHC患者TACE治疗后疗效的评估效能 血清DKK1、FGF19联合CT扫描诊断疗效的准确度为93.38%，敏感度、特异度为96.10%、89.83%，且联合检测的敏感度明显优于单独DKK1、FGF19、CT扫描($P<0.05$)。见表5。

表1 灭活组与残留组患者血清DKK1、FGF19水平比较

分组	DKK1(ng/mL)	FGF19(pg/mL)
灭活组(n=59)	1.87±0.29	169.57±18.45
残留组(n=77)	2.41±0.33	206.72±21.60
t值	9.961	10.579
P值	0.000	0.000

表2 PHC患者TACE治疗后血清DKK1、FGF19诊断结果与DSA结果比较

DKK1	DSA			FGF19	DSA		
	阳性	阴性	合计		阳性	阴性	合计
阳性	64	5	69	阳性	65	3	68
阴性	13	54	67	阴性	12	56	68
合计	77	59		合计	77	59	
Kappa值	0.735			Kappa值	0.779		
P值	0.000			P值	0.000		

表3 PHC患者TACE治疗后CT扫描结果与DSA结果比较

CT	DSA		合计
	阳性	阴性	
阳性	63	2	65
阴性	14	57	71
合计	77	59	
Kappa值	0.766		
P值	0.000		

表4 PHC患者TACE治疗后血清DKK1、FGF19联合CT扫描与DSA结果比较

联合检查	DSA		合计
	阳性	阴性	
阳性	74	6	80
阴性	3	53	56
合计	77	56	
Kappa值	0.864		
P值	0.000		

表5 血清DKK1、FGF19联合CT对PHC的诊断效能比较(%)

诊断方法	敏感度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
DKK1	83.12(64/77)*	91.52(54/59)	86.76(118/136)	92.75(64/69)	80.60(54/67)
FGF19	84.42(65/77)*	94.92(56/59)	88.97(121/136)	95.89(65/68)	82.35(56/68)
CT	81.82(63/77)*	96.61(57/59)	88.24(120/136)	96.92(63/65)	80.28(57/71)
联合诊断	96.10(74/77)	89.83(53/59)	93.38(127/136)	92.50(74/80)	94.64(53/56)

注：*与联合诊断比较，P<0.05。

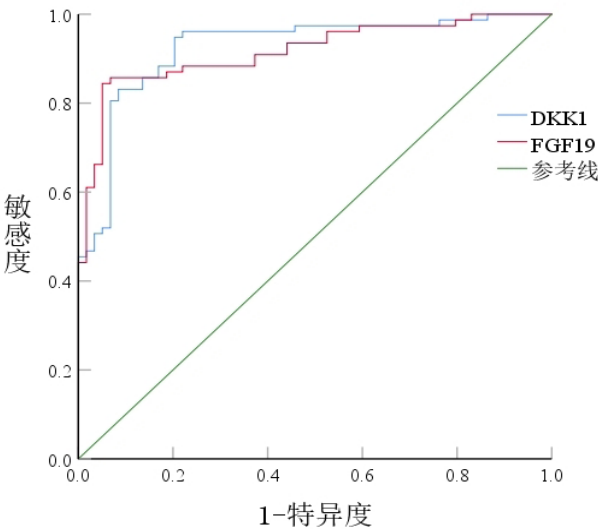


图1 血清DKK1、FGF19诊断PHC患者TACE治疗后疗效的ROC曲线

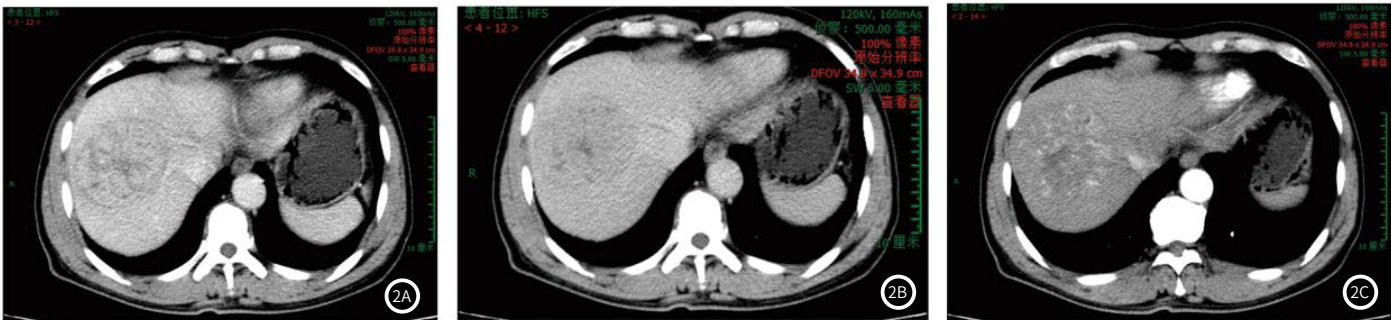


图2A-图2C 56岁男性原发性肝癌患者CT增强

3 讨论

鉴于PHC患者确诊时多处于中晚期、抵抗力差等因素，加之PHC易转移，恶性程度高，仅少数患者可行手术治疗，而不可行手术切除的患者需要进行靶向药物治疗、肝移植或介入治疗^[1]。临床研究证实，TACE起效快、疗效显著、安全性高、经济、可重复性强以及对患者造成的痛苦轻等优点，是中晚期PHC患者的首选治疗方式^[11]。但由于PHC肝癌病灶丰富血供，侵袭能力强，或术中栓塞剂填充不完全等因素，仅一次难以彻底清除肿瘤细胞，导致病灶残留，个体预后差异大，需要多次重复治疗，以避免再次复发，而疗效评估是决定重复治疗的关键^[4]。虽然已有多项研究报道血清学指标及影像学检查对PHC患者TACE治疗后疗效有一定价值，但仍缺乏高准确度、高敏感度的检测方法。

DKK1是一种含有266个氨基酸组成的分泌型糖蛋白，位于人染色体10q11.2.26，是Wnt信号通路的抑制剂，研究显示，DKK1在肝癌患者组血清及PHC细胞系中表达上调，通过β-连环蛋白/MMP7信号传导促进PHC细胞迁移和侵袭，抑制DKK1表达可抑制

PHC细胞的侵袭、转移^[12]。DKK1高表达还可激活Akt信号通路，促进肝细胞肝癌(HCC)细胞中NUAK1表达，增强HCC细胞增殖、迁移，加速肿瘤生长，而DKK1的缺失会减弱NUAK1 mRNA和蛋白水平并抑制肿瘤生长；DKK1通过上调VEGFR2介导的mTOR/p70S6K信号传导促进内皮细胞血管生成，并通过激活不同HCC模型中的EMT因子促进HCC进展，DKK1是HCC的潜在治疗靶点^[13]。本研究显示，病灶完全灭活PHC患者血清DKK1水平明显低于残留者，与甄珍等^[14]研究一致，说明经TACE治疗后仍有残留病灶，TACE未能彻底清除肝癌细胞，引起血清DKK1水平上升，并进一步促进PHC复发。甄珍等^[14]亦证实，血清DKK1预测TACE治疗后复发的AUC为0.809，敏感度为71.4%，特异度为87.5%。另有研究显示，血清DKK1在PHC中上调表达，其单独诊断PHC的AUC为0.901，敏感度85.70%，特异度为80.00%^[15]。本研究ROC曲线显示，血清DKK1诊断TACE治疗后疗效的AUC为0.925，说明检测血清FGF19水平可有助于评估TACE疗效。

FGF19属于FGF家族,可与FGFR4结合,FGF19-FGFR4轴异常表达是肝癌发展的关键驱动因素^[16]。小鼠模型中,FGF19过表达可导致抗FGFR4和抗FGF19抗体敏感的肝癌;FGF19还与肝癌预后不良、复发、进展和较短的生存率有关^[17]。胡晓茵等^[18]认为,血清FGF19可作为肝细胞肝癌的肿瘤标志物。本研究发现,TACE治疗后病灶完全灭活者血清FGF19水平低于残留者,提示血清FGF19能反映TACE治疗情况,可作为临床疗效评估标志物。另有研究显示,肝癌患者血清FGF19水平升高与较差临床参数有关,其诊断PHC的AUC为0.773,敏感度为79.20%,特异度为72.30%^[19]。ROC曲线显示,血清FGF19诊断TACE疗效的AUC为0.916,提示检测血清FGF19水平有利于评估PHC患者TACE治疗后疗效。

随着医疗技术的发展,医疗设备和技术得到了改进和更新,CT检查在临床疾病检查中得到了广泛应用和推广^[7]。CT图像清晰度高,耗时短,实现全肝螺旋扫描,清晰显示患者肝血管和肝脏肿瘤的特征和状况^[20]。CT也可以通过使用造影剂更好地反映血流,为肝癌的临床诊断提供影像学证据^[21]。Niu等^[22]研究显示,PHC患者在治疗前进行CT扫描,基于该结果可用于在首次TACE治疗前单独预测患者的难治状态,从而为反复接受TACE治疗的患者提供改善临床决策提供机会,提高总生存率。本研究显示,CT扫描评估TACE疗效的敏感度为81.82%,特异度为96.61%,准确度为88.24%,说明CT评估TACE疗效价值较好,可能是CT具有高空间分辨率,能显示是否有残留,以及病变的大小、形状、数量、血供及肝外转移情况。另有研究显示,CT增强扫描对PHC患者TACE术后病灶残余判定的敏感度为88.90%,特异度为83.30%,具有较好的实用价值^[23]。本研究显示,CT与DSA检查结果一致性较高,可能是多时相增强扫描能显示肝实质血流动力学变化,有助于判定肿瘤血供情况,可反映病灶是否有转移、病灶残留情况。但CT也存在局限性,可能是CT扫描在检测病灶位置特殊,无法配合呼吸,肿瘤血管较少,增强扫描时对比剂未进入病灶等患者时,结果存在偏差,且PHC患者在重复TACE治疗后病灶大小发生改变,而部分位置特殊的小病灶难以清晰显示;碘沉积造成的碘油伪影也会影响检查结果^[8]。鉴于CT扫描、血清DKK1、FGF19单独对PHC诊断效能有限,本研究将其联合诊断TACE疗效,结果显示,CT扫描联合血清DKK1与FGF19诊断PHC患者TACE疗效的敏感度明显优于单一指标,可能是CT扫描可从形态学反映肝脏病变情况,血清DKK1、FGF19能从分子生物学反映PHC,三者联合可弥补各自不足,故可有效评估PHC患者经TACE治疗后效果。

综上,CT联合血清DKK1、FGF19评估PHC患者TACE治疗后疗效,效能较高,可降低漏诊率,临床上有较好推广前景。但本研究为单中心,小样本量,结果可能缺乏普适性,所得结果仍需大样本量验证。

参考文献

- [1] Wang H, Xiao W, Han Y, et al. Study on safety and efficacy of regorafenib combined with transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma after first-line targeted therapy[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(3): 1248-1254.
- [2] Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1598-1606.
- [3] 石磊,郝建梅,杭嘉敏,等.白莲化痰汤对原发性肝癌TACE术后患者VEGF、肝功能及AFP-L3表达水平的影响[J]. *海南医学*, 2021, 32(3): 278-281.

- [4] Sun B, Zhang L, Sun T, et al. Safety and efficacy of lenvatinib combined with camrelizumab plus transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a two-center retrospective study[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 982948.
- [5] Suda T, Yamashita T, Sunagozaka H, et al. Dickkopf-1 promotes angiogenesis and is a biomarker for hepatic stem cell-like hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2801.
- [6] Kanzaki H, Chiba T, Ao J, et al. The impact of FGF19/FGFR4 signaling inhibition in antitumor activity of multi-kinase inhibitors in hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 5303.
- [7] Wang X, Liu L, Ma N, et al. Computed tomography image feature under intelligent algorithms in diagnosing the effect of humanized nursing on neuroendocrine hormones in patients with primary liver cancer[J]. *J Healthc Eng*, 2021, 2021: 4563100.
- [8] 吴水天. CT增强扫描在评估原发性肝细胞肝癌TACE术后疗效中的应用[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2022, 20(3): 91-93.
- [9] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会. 中国原发性肝细胞癌放射治疗指南(2020年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(5): 1029-1033.
- [10] 中华医学会肝病学会. 原发性肝癌二级预防共识(2021年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(3): 532-542.
- [11] Liu B, Zhang Y, Chen H, et al. The combination of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and thermal ablation versus TACE alone for hepatocellular carcinoma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 1(1): CD013345.
- [12] Zhu G, Song J, Chen W, et al. Expression and Role of Dickkopf-1 (Dkk1) in Tumors: from the cells to the patients[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 659-675.
- [13] Seo SH, Cho KJ, Park HJ, et al. Dickkopf-1 promotes angiogenesis by upregulating VEGF receptor 2-mediated mTOR/p70S6K signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(10): 4788-4806.
- [14] 甄珍, 王瑛, 赵欣, 等. Dickkopf-1、高尔基体蛋白73及胸苷激酶1对经导管动脉栓塞化疗的原发性肝癌的评估价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(1): 63-68.
- [15] 梁芳, 张昊, 郅辉, 等. 外周血NLR联合血清AFP、GP73、DKK1检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(6): 989-993.
- [16] Wang J, Zhao H, Zheng L, et al. FGF19/SOCE/NFATc2 signaling circuit facilitates the self-renewal of liver cancer stem cells[J]. *Theranostics*, 2021, 11(10): 5045-5060.
- [17] Huynh H, Prawira A, Le TBU, et al. FGF401 and vinorelbine synergistically mediate antitumor activity and vascular normalization in FGF19-dependent hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(11): 1857-1868.
- [18] 胡晓茵, 田新宇, 沈瀚. 肝细胞肝癌患者血清中成纤维细胞生长因子19表达对早期诊断的意义[J]. *东南国防医药*, 2020, 22(5): 473-476.
- [19] 陈月, 黄香, 孙春晓. 原发性肝癌患者血清成纤维细胞生长因子19、乳脂球蛋白生成因子-8水平检测及临床意义[J]. *创伤与急救危重病医学*, 2020, 8(3): 163-166.
- [20] Zhang H, Luo K, Deng R, et al. Deep learning-based CT imaging for the diagnosis of liver tumor[J]. *Comput Intell Neurosci*, 2022, 2022: 3045370.
- [21] Kong Y, Jing Y, Sun H, et al. The diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound and enhanced CT combined with tumor markers AFP and CA199 in liver cancer[J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022: 5074571.
- [22] Niu XK, He XF. Development of a computed tomography-based radiomics nomogram for prediction of transarterial chemoembolization refractoriness in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(2): 189-207.
- [23] 魏博文, 任峥, 张亮, 等. 增强CT扫描评估TACE术治疗的原发性肝癌患者效果分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2022, 25(04): 603-604.

(收稿日期: 2023-07-12)

(校对编辑: 韩敏求)