

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.08.022

血清 AFP、CEA 与肝癌患者临床病理分期和预后的关系 及其诊断价值分析 *

贺 娟¹ 肖伟利¹ 任志宏¹ 丁海涛^{1Δ} 云宇婷²

(1 内蒙古自治区人民医院检验科 内蒙古 呼和浩特 010017; 2 内蒙古自治区人民医院消化科 内蒙古 呼和浩特 010017)

摘要 目的:探讨血清甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)与肝癌患者临床病理分期和预后的关系及其诊断价值。**方法:**选取 2010 年 3 月至 2014 年 4 月期间我院就诊的 90 例肝癌患者作为肝癌组,并选择同期在我院进行体检的 90 例健康体检者作为健康组。统计两组的血清 AFP、CEA 水平及阳性率,比较不同 TNM 分期肝癌患者的血清 AFP 和 CEA 水平。分析肝癌患者的 5 年无复发生存率以及血清 AFP 和 CEA 水平对肝癌的诊断价值。**结果:**与健康组相比,肝癌组血清 AFP、CEA 水平及阳性率明显升高($P<0.05$)。IV 期血清 AFP 和 CEA 水平最高,其次 III 期,II 期次之, I 期最低($P<0.05$)。血清 AFP、CEA 阳性患者 5 年无复发生存率明显低于血清 AFP、CEA 阴性患者($P<0.05$),血清 AFP、CEA 联合诊断具有较高的敏感性和特异性。**结论:**肝癌患者的血清 AFP 和 CEA 水平升高,并随 TNM 分期增加而上调。血清 AFP 阳性以及 CEA 阳性患者的 5 年无复发生存率明显下降,血清 AFP 联合血清 CEA 检测在肝癌诊断中具有一定的临床价值。

关键词: 甲胎蛋白;癌胚抗原;肝癌;TNM 分期;预后

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)08-1501-05

The Relationship between Serum AFP, CEA and Clinicopathological Staging and Prognosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Its Diagnostic Value*

HE Juan¹, XIAO Wei-li¹, REN Zhi-hong¹, DING Hai-tao^{1Δ}, YUN Yu-ting²

(1 Department of Laboratory, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China;

2 Department of Gastroenterology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between serum alpha-fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA) and clinicopathological staging and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma and its diagnostic value. **Methods:** From March 2010 to April 2014, 90 patients with hepatocellular carcinoma who were treated in our hospital were selected as the liver cancer group. 90 healthy patients who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the healthy group. The serum AFP, CEA levels and positive rates of the two groups were analyzed, and serum AFP and CEA levels of patients with different stages of liver cancer were compared. The 5-year recurrence-free survival rate in patients with hepatocellular carcinoma and the diagnostic value of serum AFP and CEA levels were analyzed. **Results:** Compared with the healthy group, serum AFP, CEA levels and positive rates in liver cancer group were significantly increased ($P<0.05$). On the serum AFP and CEA levels, the patients of IV period were the highest, secondly patients of III period, next the patients of II period, patients of I period were the lowest ($P<0.05$). The 5-year recurrence-free survival rate of serum AFP and CEA positive patients were significantly lower than those of serum AFP and CEA negative patients ($P<0.05$), and the combined diagnosis of serum AFP and CEA had higher sensitivity and specificity. **Conclusion:** Serum AFP and CEA levels in patients with hepatocellular carcinoma are increased, and upregulated with TNM stages. The 5-year recurrence-free survival rate of serum AFP and CEA positive patients are significantly decreased. Serum AFP combined with serum CEA has a certain clinical value in the diagnosis of liver cancer.

Key words: Alpha-fetoprotein; Carcinoembryonic antigen; Hepatocellular carcinoma; TNM stage; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)08-1501-05

前言

肝癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一,发生率和死亡率分别排在恶性肿瘤的第 3 位和第 2 位,严重影响人们身体健康^[1]。

* 基金项目:内蒙古自治区科技计划项目(201602097)

作者简介:贺娟(1982-),女,硕士研究生,主管检验师,研究方向:临床检验诊断,E-mail: dht1009@163.com

Δ 通讯作者:丁海涛(1973-),女,博士研究生,主任检验师,研究方向:临床检验诊断、病理分析,E-mail: htting2013@163.com

(收稿日期:2019-11-06 接受日期:2019-11-30)

肝癌早期症状不明显,就诊时往往处于肝癌晚期,错过最佳治疗时期,因此提高早期肝癌患者的检出率显得尤为重要^[2]。由于肝癌起病较为隐匿,超声诊断等诊断方式在肝癌的临床诊断中应用十分有限^[3]。与之相比,血清学检测具有灵敏度高、检测时间短和检测结果可靠等优点,在肿瘤临床诊断中逐渐得到广泛应用^[4]。在肿瘤发生发展过程中众多基因和蛋白的表达发生异常,因此从中寻找到与肿瘤发生发展密切相关的标志物分子并将其应用于肿瘤的诊断和治疗具有重要的临床意义^[5]。甲胎蛋白(Alpha-fetoprotein, AFP)属于白蛋白家族,在成年人体内含量极低,而在胃癌等多种肿瘤当中表达水平明显上调,与肿瘤细胞的增殖和免疫抑制密切相关^[6]。癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)是一种膜蛋白,在正常人体中 CEA 含量极低,而在直肠癌等消化道肿瘤当中表达量异常升高^[7],临床上常应用于消化道肿瘤的辅助性临床诊断指标,与肿瘤细胞的增殖、细胞周期进程和肿瘤局部炎症反应密切相关^[8]。本研究对 2010 年 3 月至 2014 年 4 月期间在我院就诊的 90 例肝癌患者进行临床研究,以探讨血清 AFP、CEA 与肝癌患者临床病理分期和预后的关系及其诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2010 年 3 月至 2014 年 4 月期间在我院就诊的 90 例肝癌患者进行临床研究,并将其纳入肝癌组。纳入标准:(1)经病理学诊断确诊为肝癌;(2)入院前未接受过放化疗治疗;(3)不存在感染性疾病和自身免疫性疾病。排除标准:(1)存在严重肾脏损伤;(2)合并存在其它类型肿瘤;(3)入院前 5 个月内接受过抗炎治疗。选择同期在我院进行体检的 90 例健康体检者作为健康组。健康组年龄 35-76 岁,平均年龄(55.19±12.48)岁。男性 52 例,女性 38 例。肝癌组患者年龄 34-76 岁,平均年龄(54.92±13.61)岁。男性 53 例,女性 37 例。TNM 分期 I 期 13 例、II 期 15 例、III 期 39 例和 IV 期 23 例。病理分型包括肝细胞型 32 例,胆管细胞型 25 例和混合型 33 例。两组在年龄和性

别比例等一般资料上比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究开展经过我院伦理委员会同意,与患者均签署知情同意书。

1.2 血清 AFP 和 CEA 检测

抽取 5 mL 所有入组人员的静脉血,室温静置 30 min 后 4000 rpm 离心 20 min,将上清液转移至另一离心管中,-80℃保存,待所有血清样品采集完成后统一进行检测。采用化学发光法对血清 AFP 和 CEA 水平进行检测,AFP 定量检测试剂盒购自北京凯捷伟业科技有限公司(货号:04481798190,规格:100 人份),CEA 定量检测试剂盒购自北京凯捷伟业科技有限公司(货号:1173162932290,规格:100 人份),实验操作严格按照试剂盒说明书进行。血清 AFP 水平 $>25 \mu\text{g/L}$ 、血清 CEA 水平 $>5 \text{ ng/mL}$ 为阳性判断标准。

1.3 随访

患者出院后采用电话随访和门诊复查的方式进行随访,当出现复发或者死亡时则随访结束,本次研究的末次随访日为 2019 年 6 月 25 日,患者的生存时间为出院日期至末次随访日或出院日期至患者死亡时间。

1.4 统计学分析

采用 SPSS18.0 软件对获得的临床数据进行统计分析。平均年龄、血清 AFP 和 CEA 水平等计量资料以均值±标准差表示,采用 t 检验,多组间采用方差分析。性别比例、血清 AFP 和 CEA 阳性率及阴性率等计数资料以百分比的方式来表示,通过 χ^2 检验进行统计学分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,同时采用 ROC 曲线分析各指标对肝癌的诊断敏感性和特异性, $P<0.05$ 则表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的血清 AFP 和 CEA 水平比较

肝癌组的血清 AFP 和 CEA 水平明显高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$)。肝癌组的 AFP 阳性率和 CEA 阳性率均明显高于健康组($P<0.05$),具体数据见表 1 和表 2。

表 1 两组的血清 AFP 和 CEA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum AFP and CEA levels between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	AFP($\mu\text{g/L}$)	CEA(ng/mL)
Healthy group	90	1.02±0.33	0.58±0.19
Liver cancer group	90	158.00±43.94	18.00±4.95
t		33.931	33.018
P		0.000	0.000

2.2 不同 TNM 分期肝癌患者血清 AFP 和 CEA 水平比较

IV 期肝癌患者的血清 AFP 和 CEA 水平明显高于 III 期、II 期和 I 期肝癌患者($P<0.05$),而 III 期肝癌患者的血清 AFP 和 CEA 水平明显高于 II 期和 I 期肝癌患者($P<0.05$),同时 II 期肝癌患者的血清 AFP 和 CEA 水平明显高于 I 期肝癌患者($P<0.05$)。具体数据见表 3。

2.3 血清 AFP 和 CEA 水平与肝癌患者预后的关系

Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,血清 AFP 水平阴性

患者的 5 年无复发生存率为 29.17%(7/24),明显高于阳性患者的 9.09%(6/66),中位生存期分别为 54.48 个月和 32.24 个月,差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=54.057$, $P=0.000$)(图 1A)。CEA 阴性患者的 5 年无复发生存率为 25.93%(7/27),明显高于阳性患者的 9.52%(6/63),中位生存期分别为 52.83 个月和 33.39 个月,差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=23.590$, $P=0.000$)(图 1B)。

表 2 两组血清 AFP 和 CEA 阳性率比较[n(%)]

Table 2 Comparison of serum AFP and CEA positive rates between the two groups[n(%)]

Groups	n	AFP		CEA	
		Negative	Positive	Negative	Positive
Healthy group	90	55(61.11)	35(38.89)	58(64.44)	32(35.56)
Liver cancer group	90	24(26.67)	66(73.33)	27(30.00)	63(70.00)
χ^2			21.679		21.422
P			0.000		0.000

表 3 不同 TNM 分期肝癌患者血清 AFP 和 CEA 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of serum AFP and CEA levels in patients with hepatocellular carcinoma with different TNM stages($\bar{x} \pm s$)

TNM stages	n	AFP($\mu\text{g/L}$)	CEA(ng/mL)
I period	13	81.26 $\pm$ 26.21	7.21 $\pm$ 2.33
II period	15	119.89 $\pm$ 33.30 ^a	10.86 $\pm$ 3.02 ^a
III period	39	161.74 $\pm$ 52.17 ^{ab}	18.79 $\pm$ 6.06 ^{ab}
IV period	23	219.89 $\pm$ 61.08 ^{abc}	27.42 $\pm$ 7.62 ^{abc}
F		7.563	9.183
P		0.000	0.000

Note: Compared with I period, ^a $P < 0.05$; Compared with II period, ^b $P < 0.05$; Compared with III period, ^c $P < 0.05$.

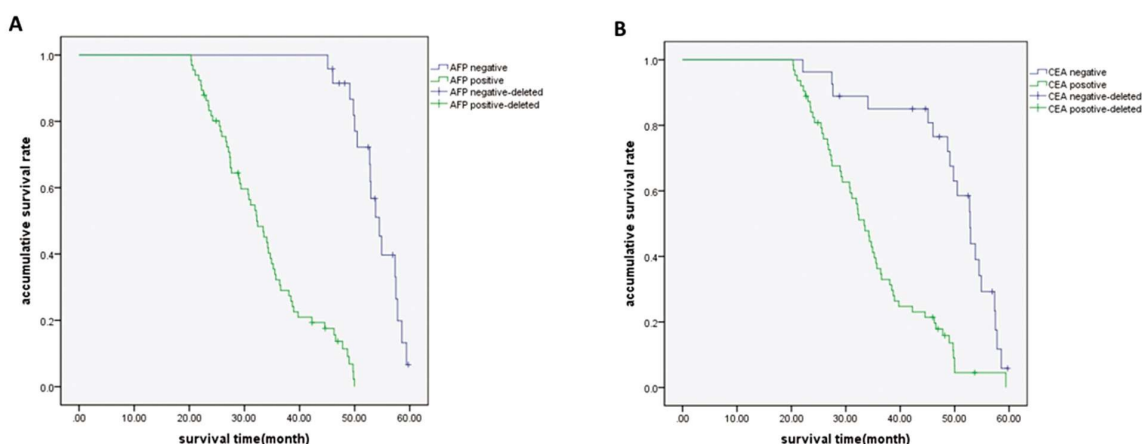


图 1 血清 AFP 和 CEA 水平与肝癌患者预后的关系

Fig. 1 Correlation between serum AFP and CEA levels and prognosis of HCC patients

注:(A)血清 AFP 阴性和阳性患者的无复发生存曲线;(B)血清 CEA 阴性和阳性患者的无复发生存曲线。

Note: (A) Recurrence-free survival curve of serum AFP negative and positive patients;

(B) Recurrence-free survival curve of serum CEA negative and positive patients.

2.4 血清 AFP 与 CEA 单项或联合诊断的 ROC 曲线分析

血清 AFP 和 CEA 联合检测的曲线下面积(Area Under The Curve, AUC)、敏感性和特异性高于血清 AFP 和 CEA 单项检测,统计结果见表 3,各项指标的 ROC 曲线见图 4。

3 讨论

肝癌的发生率和死亡率近年来逐渐攀升,肝癌患者的预后较差,容易复发并且发生转移^[9-11]。目前对肝癌的发生发展机制仍然缺乏了解,在肝癌发病过程中一系列蛋白和基因的表达水平发生变化,从中筛选出与肝癌发病密切相关的标志物分子是目前的研究重点^[12-14]。肝癌标志物的发现和应用对于肝癌的治疗和诊断具有重要的临床价值^[15-17]。

AFP 与胃癌的发生发展密切相关,在胃癌患者血清中均能够检测到 AFP 水平上调^[18-20]。本研究发现肝癌患者血清 AFP 水平和阳性率明显升高,并且其血清水平随患者 TNM 分期的增加而明显升高,同时血清 AFP 阳性患者的无复发生存率明显低于阴性患者。结果表明肝癌患者血清 AFP 水平升高与肝癌患者的不良预后密切相关。Ricco 等人^[21]发现 AFP 能够促进肺癌细胞发生肝转移,并且 AFP 与维生素 K 缺乏或拮抗剂 II (Vitamin K absence or antagonist II, PIVKA-II)蛋白协同促进肺癌细胞的上皮间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)转化,促进肺癌细胞发生转移。Hayashi 等人^[22]发现 AFP 能够促进胃癌细胞中表皮生长因子 2(Epidermal Growth Factor

表 4 血清 AFP 与 CEA 单项或联合诊断的 ROC 曲线分析

Table 4 ROC curve analysis of single or combined diagnosis of serum AFP and CEA

Index	AUC	P	95%CI	Sensitivity(%)	Specificity(%)
Serum AFP	0.675	0.000	0.601~0.748	78.1	64.9
Serum CEA	0.700	0.000	0.629~0.772	76.3	68.1
Serum AFP+Serum CEA	0.752	0.000	0.685~0.819	85.6	69.7

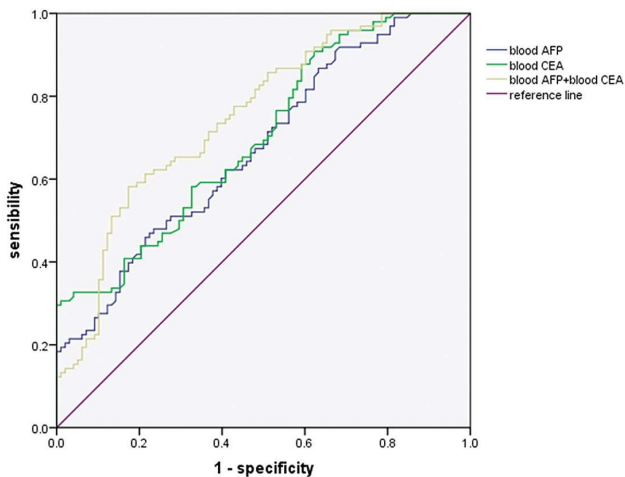


图 2 血清 AFP 与 CEA 单项或联合诊断的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of single or combined diagnosis of serum AFP and CEA

Receptor 2, EGFR2)蛋白的表达,而 EGFR2 蛋白能够诱导肿瘤血管的生成,促进胃癌细胞发生转移。因此在肝癌患者当中,血清 AFP 水平升高一方面会抑制肝癌细胞表面胶原蛋白以及黏附相关蛋白的表达,导致细胞发生 EMT 转化,肝癌细胞的转移能力增强,使得肝癌发生转移。另一方面血清 AFP 水平升高会促进肝癌细胞合成 EGFR2 蛋白,EGFR2 主要分布于细胞膜上,通过与 EGF 配体相结合激活 EGFR 信号通路,活化的 EGFR 受体进一步磷酸化激活信号转导和转录活化因子(Signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 蛋白,促进 STAT3 蛋白的二聚化^[23,24]。磷酸化且二聚化的 STAT3 蛋白进入细胞核中,促进肿瘤血管新生相关基因的转录,促进肿瘤血管生成,而肝癌细胞能够通过肿瘤血管发生远端转移^[25]。因此在肝癌患者中血清 AFP 水平升高会促进肝癌细胞的转移,从而导致肝癌患者的预后较差。

CEA 在临床上常用于消化道肿瘤的辅助性诊断,在胃癌中表达上调,与肿瘤患者的不良预后密切相关^[26]。本研究发现肝癌患者血清 CEA 水平和阳性率明显高于健康组,并且随患者 TNM 分期增加 CEA 水平逐渐上调,同时血清 CEA 阳性患者的无复发生存率明显低于阴性患者。实验结果表明肝癌患者血清 CEA 水平升高与肝癌患者的不良预后密切相关。Yan 等人^[27]发现在直肠癌中 CEA 水平明显上调,并且 CEA 通过促进 IGF1R 蛋白表达提高直肠癌干细胞比例。Nishiyama 等人^[28]发现在肝癌中肿瘤干细胞具有较强的迁移和增殖能力,并且与肝癌患者的不良预后密切相关。因此在肝癌患者中血清 CEA 水平升高会上调胰岛素样生长因子 (Insulinlike growth factor 1 receptor, IGF1R)蛋白表达,从而激活 IGF1R 信号通路。活化的 IGF1R 受体蛋白具有磷酸化酶活性,能够磷酸化丙酮酸脱氢酶

激酶 1(Pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1)蛋白,而磷酸化活化的 PDK1 蛋白进一步对丝苏氨酸激酶(Serine-threonine protein kinase, Akt)的 308 位苏氨酸产生磷酸化,导致 AKT 蛋白活化。叉头转录因子(Forkheadboxclass, FOXO)蛋白是 AKT 蛋白的直接作用底物,AKT 将磷酸基团转移至 FOXO 蛋白上并促进 FOXO 蛋白入核,而 FOXO 蛋白作为转录因子能够结合到 Nanog 和 Slug 等肿瘤干细胞相关基因的启动子上并激活其转录,使得 Nanog 和 Slug 蛋白表达上调,导致肝癌中肿瘤干细胞比例增加,肿瘤干细胞增殖能力较强并且倾向于转移,导致肝癌患者预后较差^[29,30]。本研究进一步发现联合血清 AFP 和 CEA 诊断肝癌具有较高的敏感性和特异性,表明二者联合诊断在肝癌诊断中具有一定的临床应用价值。

综上所述,肝癌患者中血清 AFP 和 CEA 水平上调,并均随患者的 TNM 分期增加而上调。血清 AFP 阳性以及 CEA 阳性患者的预后较差,血清 AFP 联合血清 CEA 检测在肝癌诊断中具有一定临床价值。

参考文献(References)

- [1] Ozakyol A. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma [J]. J Gastrointest Cancer, 2017, 48(3): 238-240
- [2] Carville KS, Maclachlan J, Thursfield V, et al. Hepatocellular carcinoma over three decades in Victoria, Australia: epidemiology, diagnosis, and trends, 1984-2013[J]. Int Med J, 2018, 48(7): 835-844
- [3] Wang L, Pan X, Qin J. Value of ultrasonography in the diagnosis of primary hepatic carcinoma and thyroid carcinoma [J]. Oncol Lett, 2018, 16(4): 5223-5229
- [4] Broodman I, Lindemans J, Van Sten J, et al. Serum protein markers for the early detection of lung cancer: a focus on autoantibodies [J]. J Proteome Res, 2017, 16(1): 3-13
- [5] Shen Y, Bu L, Li R, et al. Screening effective differential expression genes for hepatic carcinoma with metastasis in the peripheral blood mononuclear cells by RNA-seq[J]. Oncotarget, 2017, 8(17): 27976-27989
- [6] 杨建, 周业江. AFP 阳性胃癌多药耐药蛋白水平的研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2017, 26(12): 1365-1369
- [7] Yoo BC, Yeo SG. Identification of CEA-interacting proteins in colon cancer cells and their changes in expression after irradiation[J]. Radiat Oncol J, 2017, 35(3): 281-288
- [8] Kim NH, Lee MY, Park JH, et al. Serum CEA and CA 19-9 Levels are Associated with the Presence and Severity of Colorectal Neoplasia[J]. Yonsei Med J, 2017, 58(5): 918-924
- [9] 黄斌, 余钰, 蒋晓忠, 等. 泛素相关蛋白样因子 2 在肝癌中的表达及意义[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(16): 3046-3051
- [10] Zhang G, Li R, Deng Y, et al. Conditional survival of patients with

- hepatocellular carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results registry[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12(5): 515-523
- [11] 牛殿吉, 魏新哲. 沈阳市乙肝和丙肝患者肝癌发病情况调查 [J]. 中国公共卫生, 2019, 35(3): 358-360
- [12] Ye X, Li C, Zu X, et al. A Large-Scale Multicenter Study Validates AKR1B10 as a New Prevalent Serum Marker for Detection of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Hepatology*, 2019, 69(6): 12-21
- [13] 贾皑, 张璐, 任莉, 等. EMT 分子标志物在肝癌细胞系中的表达及其意义[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2019, 40(4): 537-541
- [14] 罗方舟, 杨喆, 郑树森. 肝癌肝移植预后的分子标志物研究进展[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2019, 31(7): 385-391
- [15] Sia D, Villanueva A, Friedman SL, et al. Liver Cancer Cell of Origin, Molecular Class, and Effects on Patient Prognosis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(4): 745-761
- [16] Zhao SF, Wang SG, Zhao ZY, et al. AKR1C1-3, notably AKR1C3, are distinct biomarkers for liver cancer diagnosis and prognosis: Database mining in malignancies[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(5): 4515-4522
- [17] Sun JH, Luo Q, Liu LL, et al. Liver cancer stem cell markers: Progression and therapeutic implications [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(13): 3547-3557
- [18] Sun W, Liu B, Chen J. Novel characteristics of alpha-fetoprotein (AFP)-producing gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (60): 101944-101951
- [19] 李洋, 田艳涛. AFP 阳性胃癌的研究现状及展望[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11(2): 9-13
- [20] 韩建波, 骆大葵, 杨力, 等. 术前血清 CA19-9 阳性和 AFP 阳性的胃癌患者临床病理研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(8): 1010-1014
- [21] Ricco G, Cosma C, Bedogni G, et al. Clinical significance of time related fluctuations of AFP and PIVKA-II serum levels in patients with cirrhosis undergoing surveillance for hepatocellular carcinoma [J]. *Digest Liver Dis*, 2018, 50(1): 14-15
- [22] Hayashi K, Nagasaki E, Nakada K, et al. Chemotherapy for alpha-fetoprotein producing gastric cancers expressing human epidermal growth factor receptor 2 [J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24 (4): 298-301
- [23] Avalle L, Camporeale A, Camperi A, et al. STAT3 in cancer: A double edged sword[J]. *Cytokine*, 2017, 98(6): 42-50
- [24] 陶元生. CEA、AFP、CA242 在胃癌病理诊断及预后评估中的价值 [J]. *医学临床研究*, 2017, 34(6): 1161-1163
- [25] Hori Y, Ito K, Hamamichi S, et al. Functional Characterization of VEGF- and FGF-induced Tumor Blood Vessel Models in Human Cancer Xenografts[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(12): 6629-6638
- [26] Guo J, Chen S, Li S, et al. A novel classifier based on three preoperative tumor markers predicting the cancer-specific survival of gastric cancer (CEA, CA19-9 and CA72-4)[J]. *Oncotarget*, 2017, 9(4): 4814-4822
- [27] Yan C, Hu Y, Zhang B, et al. The CEA-/lo colorectal cancer cell population harbors cancer stem cells and metastatic cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(49): 80700
- [28] Nishiyama M, Tsunedomi R, Yoshimura K, et al. Metastatic ability and the epithelial-mesenchymal transition in induced cancer stem-like hepatoma cells[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(4): 1101-1109
- [29] Pan CW, Jin X, Zhao Y, et al. AKT-phosphorylated FOXO1 suppresses ERK activation and chemoresistance by disrupting IQGAP1-MAPK interaction[J]. *Embo J*, 2017, 36(8): 995-1010
- [30] Li XL, Liu L, Li DD, et al. Integrin $\beta 4$ promotes cell invasion and epithelial-mesenchymal transition through the modulation of Slug expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(2): 40464

(上接第 1496 页)

- [29] Kubota M, Iijima M, Shirai Y, et al. Association Between Cerebral Small Vessel Disease and Central Motor Conduction Time in Patients with Vascular Risk [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28 (8): 2343-2350
- [30] Maurer CW, Lafaver K, Limachia GS, et al. Gray matter differences in patients with functional movement disorders [J]. *Neurology*, 2018, 91(20): e1870-e1879
- [31] Panara V, Navarra R, Mattei PA, et al. Correlations between cervical spinal cord magnetic resonance diffusion tensor and diffusion kurtosis imaging metrics and motor performance in patients with chronic ischemic brain lesions of the corticospinal tract [J]. *Neuroradiology*, 2019, 61(2): 175-182