

## • 临床研究 Clinical research •

## 金属硫蛋白-3 与肝细胞肝癌 TACE 治疗近、远期疗效的关系

吴 军, 闫雪华, 陈小勇, 杨祯忠, 张继续, 张 沅

**【摘要】 目的** 探究肝细胞癌(HCC)患者癌组织中金属硫蛋白-3(metallothionein-3, MT-3)水平与 TACE 治疗疗效的关系。**方法** 选择 2013 年 3 月至 2015 年 1 月 104 例确诊的 HCC 患者作为研究对象。采用蛋白质免疫印迹法(Western blotting)检测 HCC 组织中 MT-3 水平,并分析其评价 TACE 治疗近、远期疗效的价值。**结果** 有效组 HCC 组织中 MT-3 水平高于无效组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。MT-3 评价接受 TACE 治疗的 HCC 患者近期疗效的受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)、灵敏度和特异度分别为 0.825、76.5%和 78.6%。MT-3 评价接受 TACE 治疗的 HCC 患者远期疗效的 ROC 曲线 AUC、灵敏度和特异度分别为 0.913、88.10%和 83.87%。Cox 回归分析结果显示肿瘤分期、Child-Pugh 分级和肿瘤直径是 HCC 患者 5 年生存预后的独立危险因素( $P<0.05$ ),MT-3 是 HCC 患者 5 年生存预后的独立保护因素( $P<0.05$ )。**结论** MT-3 评价接受 TACE 治疗的 HCC 患者近、远期疗效的价值均较高,可辅助判断生存预后。

**【关键词】** 肝细胞肝癌; 金属硫蛋白-3; 经肝动脉化疗栓塞术; 疗效; 预后

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2021)-02-0168-05

**The relationship of metallothionein-3 level to the short-term and long-term efficacy of TACE therapy for hepatocellular carcinoma** WU Jun, YAN Xuehua, CHEN Xiaoyong, YANG Zhenzhong, ZHANG Jixu, ZHANG Yuan. Department of Radiology, Lanzhou Municipal Second People's Hospital, Lanzhou, Gansu Province 730046, China

Corresponding author: YAN Xuehua, E-mail: 137552748@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the correlation between the metallothionein-3 (MT-3) level in cancer tissues and the therapeutic effect of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 104 patients with HCC, whose diagnoses were confirmed at the Lanzhou Municipal Second People's Hospital of China during the period from March 2013 to January 2015, were enrolled in this study. Western blotting was used to detect the level of MT-3 in HCC tissues, and its value in assessing the short-term and long-term efficacy of TACE treatment was analyzed. **Results** The level of MT-3 in HCC tissues in the effective group was higher than that in the ineffective group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC), sensitivity and specificity of MT-3 for evaluation of the short-term efficacy of HCC patients after receiving TACE were 0.825, 76.5% and 78.6%, respectively. The AUC of ROC, sensitivity and specificity of MT-3 in evaluating the long-term efficacy of HCC patients after receiving TACE were 0.913, 88.10% and 83.87%, respectively. Cox regression analysis showed that tumor stage, Child-Pugh classification and tumor diameter were independent risk factors for 5-year survival prognosis of patients with HCC ( $P<0.05$ ), and MT-3 level was an independent protective factor for 5-year survival prognosis of HCC patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion** MT-3 level carries higher value in assessing the short-term and long-term efficacy in HCC patients after receiving TACE, which can be used to make adjuvant judgment of survival prognosis. (J Intervent Radiol, 2021, 30:168-172)

**【Key words】** hepatocellular carcinoma; metallothionein-3; transcatheter arterial chemoembolization; curative effect; prognosis

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.02.014

基金项目: 兰州市人才创新创业项目(2016-RC-8)

作者单位: 230046 兰州市第二人民医院放射科(吴 军、杨祯忠、张继续、张 沅)、肝病科(闫雪华、陈小勇)

通信作者: 闫雪华 E-mail: 137552748@qq.com

肝细胞癌(HCC)是全球第二大肿瘤死亡原因,严重危害着人们的生命安全<sup>[1]</sup>。我国是 HCC 的高发国家,发病率占全球患者总数的 55%左右<sup>[2]</sup>。HCC 是一类血供的恶性肿瘤,约 90%以上血供来自于肝动脉<sup>[3]</sup>。TACE 已被公认为是治疗不能切除 HCC 有效的常用方法之一<sup>[4]</sup>。目前,临床缺乏准确率高的评价 TACE 治疗疗效的生物标志物。

金属硫蛋白-3(metallothionein-3, MT-3)是一种分子量为 6~7 kD,富含半胱氨酸的蛋白质,有维持体内锌离子稳态和清除自由基的作用<sup>[5]</sup>。有文献报道 MT 在 HCC 组织中低表达,HCC 分化程度低者 MT 表达水平低,其与 HCC 发病及进展有关<sup>[6]</sup>。目前有报道证实 MT-3 可下调神经胶质瘤细胞自噬水平<sup>[7]</sup>。癌细胞的自噬水平与化疗灵敏度密切相关<sup>[8]</sup>。推测 HCC 病灶内 MT-3 水平可反映癌细胞的自噬水平,检测其水平可了解 TACE 治疗疗效,遂开展本研究,以期为 HCC 患者 TACE 治疗疗效评估提供参考。现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

选择 2013 年 3 月至 2015 年 1 月在兰州市第二人民医院确诊的 104 例 HCC 患者作为研究对象。参照《原发性肝癌规范化诊治专家共识》<sup>[9]</sup>诊断和治疗 HCC。纳入标准:①经穿刺病理检查确诊为 HCC;②接受 TACE 治疗;③有保存在液氮罐中完好的 HCC 组织;④年龄 18~70 岁;⑤Child-Pugh 分级 A 级或 B 级。排除标准:①肿瘤分期Ⅲb 期或Ⅳ期;②存在 TACE 治疗禁忌;③生存期低于 3 个月;④美国东部协作组(ECOG)体力状况(PS)评分高于 2 分;⑤接受过射频消融术、微波消融术、根治性手术或靶向药物治疗等。104 例 HCC 患者中男 72 例,女 32 例,年龄 51~70 岁,平均(62.7±5.3)岁。本研究经本院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

1.2.1 临床信息收集 收集 HCC 患者年龄、性别、肿瘤分期、肿瘤数目、肿瘤直径、乙肝病毒表面抗原(HBsAg)、Child-Pugh 分级、甲胎蛋白(AFP)、TACE 治疗后近、远期疗效等。

1.2.2 HCC 组织中 MT-3 水平检测 采用蛋白质免疫印迹法(Western blotting)<sup>[10]</sup>检测 HCC 组织中 MT-3 水平。步骤如下:将细胞裂解液滴加至装有 HCC 组织的试管中,裂解癌组织细胞;4℃下以 3 500 r/min 转速离心 10 min(离心半径 8 cm),分离

上清液;用 BCA 蛋白定量试剂盒对蛋白进行定量;电泳 120 V 100 min,转膜 200 mA 90 min;滴加兔抗人 MT-3 单克隆抗体(上海群己生物科技有限公司),4℃孵育过夜,次日滴加二抗,室温下孵育 1 h;曝光显影,用 Image J 软件分析实验结果。

1.2.3 TACE 治疗方法 术前检查所有 HCC 患者血、尿、粪便常规,凝血功能,肝、肾功能及心电图等。术中患者取仰卧位,常规消毒、铺巾,局部麻醉。经股动脉入路,置入导管鞘,插管至腹腔动脉或肝总动脉造影,了解肿瘤病灶的供血情况。将化疗药物(奥沙利铂 100 mg/m<sup>2</sup>和 5-氟尿嘧啶 500 mg/m<sup>2</sup>)和 5~20 mL 已充分乳化的化疗药物与超液化碘化油混悬液灌注至肿瘤病灶供血动脉<sup>[11]</sup>。根据肿瘤病灶大小和血供情况判断乳化剂用量,最大程度做到完全栓塞。术后给予镇痛、保肝和止吐药物,同时给予营养支持,密切观察有无相关并发症发生,如发热、恶心、呕吐及肝区闷痛等,如有相关并发症发生给予对症治疗<sup>[12]</sup>。术后 1 个月复查 CT,若有新生肿瘤病灶或病灶内有强化区域,再次给予 TACE 治疗;若肿瘤病灶坏死且无增大或碘油沉积浓密,则暂不给予 TACE 治疗。若发生 TACE 治疗抵抗,则采取综合治疗方案,如联合靶向治疗、消融治疗等。

1.2.4 TACE 治疗疗效判断 于患者出院后 1 个月开始随访,首次随访采用复诊方式,复查 CT 或 MRI,了解有无肿瘤复发、转移等情况。后续随访通过电话和复诊方式了解 HCC 患者预后情况。每月随访 1 次,末次随访时间为 2020 年 1 月 18 日。

近期疗效:采用改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)<sup>[13]</sup>评价 TACE 治疗的近期疗效(术后 4 周)。经 CT 或 MRI 检查,所有目标病灶内动脉期无增强显影,则定义为完全缓解(CR);经 CT 或 MRI 检查,目标病灶的直径总和降低 30%,则定义为部分缓解(PR);经 CT 或 MRI 检查,目标病灶的直径总和降低,但未达到 PR 标准或升高程度低于 20%,则定义为疾病稳定(SD);经 CT 或 MRI 检查,目标病灶的直径总和升高 20%或有新病灶出现,则定义为疾病进展(PD)。本研究将 CR、PR 和 SD 定义为治疗有效,将 PD 定义为治疗无效<sup>[14]</sup>。

远期疗效:用 HCC 患者 5 年生存预后评价 TACE 治疗的远期疗效。通过电话及复诊等方式了解 HCC 患者生存及死亡等情况。

### 1.3 统计学分析

用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析。正态分布的定量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组独立数

据比较采用独立样本  $t$  检验。定性资料用例或率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。用受试者工作特征(ROC)曲线评价 MT-3 诊断 TACE 治疗疗效的价值。用 Kaplan-Meier 绘制不同 MT-3 水平的 HCC 患者生存曲线,用 Log-Rank 法比较差异。用 Cox 回归分析影响 HCC 患者生存预后的因素。将  $P < 0.05$  定义为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

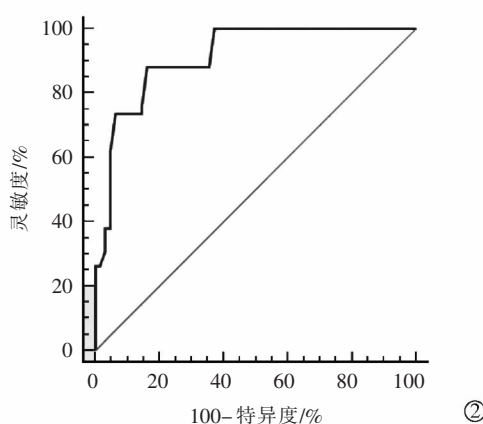
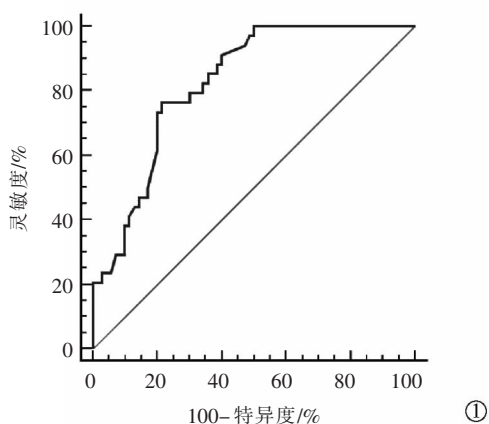
104 例 HCC 患者经 TACE 治疗后,CR 18 例(17.3%),PR 31 例(29.8%),SD 21 例(20.2%),PD 34 例(32.69%)。有效组(70 例)和无效组(34 例)在年龄、性别、Child-Pugh 分级、肿瘤分期、肿瘤数目、肿瘤直径、HBsAg 和 AFP 水平方面比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 MT-3 评价 TACE 疗效的价值

有效组 HCC 组织中 MT-3 水平为( $4.29 \pm 1.01$ ),高于无效组( $3.07 \pm 0.68$ ),差异有统计学意义( $t = 7.275, P < 0.001$ )。MT-3 评价接受 TACE 治疗的 HCC 患者近期疗效的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.825(95%CI:0.738~0.892),最大约登指数为 0.550,其所对应的最佳截断点、灵敏度和特异度分别为 3.52、76.5%和 78.6%,见图 1①。104 例 HCC 患者 1 年、3 年和 5 年生存率分别为 85.6%(89/104)、72.1%

参数	有效组 (n=70)	无效组 (n=34)	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄/岁	63.2 $\pm$ 5.5	61.68 $\pm$ 4.85	1.367	0.175
性别/n(%)			1.243	0.265
男	46(65.7)	26(76.5)		
女	24(34.3)	8(23.5)		
Child-Pugh 分级/n(%)			0.003	0.960
A	62(88.6)	30(88.2)		
B	8(11.4)	4(11.8)		
肿瘤分期/n(%)			3.192	0.073
Ⅱ a	15(21.4)	5(14.7)		
Ⅱ b	38(54.3)	15(44.1)		
Ⅲ a	17(24.3)	14(41.2)		
肿瘤数目/n(%)			0.038	0.845
1	24(34.3)	11(32.4)		
$\geq 2$	46(65.7)	23(67.7)		
肿瘤直径/n(%)			0.438	0.508
$< 5$ cm	23(32.9)	9(26.5)		
$\geq 5$ cm	47(67.1)	25(73.5)		
HBsAg/n(%)			2.276	0.131
-	10(14.3)	9(26.5)		
+	60(85.7)	25(73.5)		
AFP/n(%)			3.286	0.070
$< 40$ $\mu$ g/L	15(21.4)	13(38.2)		
$\geq 40$ $\mu$ g/L	55(78.6)	21(61.8)		

(75/104)和 59.6%(62/104)。MT-3 评价接受 TACE 治疗的 HCC 患者远期疗效的 ROC AUC 为 0.913(95%CI:0.842~0.960),最大约登指数为 0.720,其所对应的最佳截断点、灵敏度和特异度分别为 3.58、88.10%和 83.87%,见图 1②。



①近期疗效;②远期疗效

图 1 MT-3 诊断 TACE 治疗近远期疗效的 ROC 曲线

### 2.3 MT-3 与接受 TACE 治疗的 HCC 患者预后的关系

以 MT-3 评价接受 TACE 治疗的 HCC 患者远期疗效的最佳截断点为界,将 104 例 HCC 患者分为两组:高表达组(MT-3  $\geq 3.58, n = 63$ )和低表达组(MT-3  $< 3.58, n = 41$ )。高表达组中位生存时间高于

低表达组(60 个月比 26 个月),差异有统计学意义(Log-Rank Chi-square=45.373,  $P < 0.001$ ),见图 2。

### 2.4 影响接受 TACE 治疗的 HCC 患者预后的因素分析

将 HCC 患者 5 年生存预后作为因变量,将年龄、性别、Child-Pugh 分级、肿瘤分期、肿瘤数目、肿

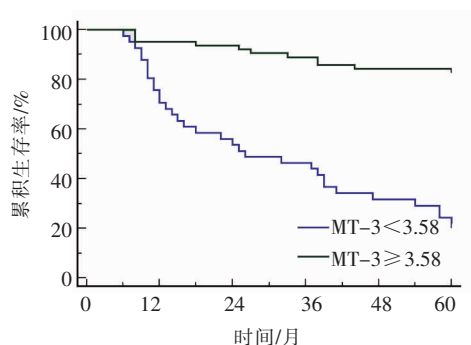


图2 两组患者生存曲线

瘤直径、HBsAg、AFP 和 MT-3 水平作为自变量,纳入 Cox 单因素回归分析,结果显示肿瘤分期、Child-Pugh 分级、肿瘤直径和 MT-3 水平与 HCC 患者 5 年生存预后有关( $P<0.05$ )。将肿瘤分期、Child-Pugh 分级、肿瘤直径和 MT-3 作为自变量,将 HCC 患者 5 年生存预后作为因变量,纳入 Cox 多因素回归分析,结果显示肿瘤分期、Child-Pugh 分级和肿瘤直径是 HCC 患者 5 年生存预后的独立危险因素( $P<0.05$ ),MT-3 是 HCC 患者 5 年生存预后的独立保护因素( $P<0.05$ ),见表 2。

表2 影响 HCC 患者 5 年生存预后的因素分析

参数	Cox 单因素			Cox 多因素		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
年龄	1.050	0.990~1.113	0.109			
性别	1.125	0.578~2.189	0.731			
Child-Pugh 分级	2.642	1.224~5.701	0.014	4.070	1.790~9.254	0.001
肿瘤分期	1.826	1.413~5.871	0.015	2.026	1.499~7.621	0.028
肿瘤数目	0.744	0.382~1.448	0.386			
肿瘤直径	8.382	2.600~27.018	<0.001	5.228	1.588~17.204	0.007
HBsAg	1.038	0.482~2.233	0.925			
AFP	1.127	0.569~2.235	0.733			
MT-3	0.275	0.185~0.407	<0.001	0.268	0.174~0.411	<0.001

### 3 讨论

MT 可整合致癌金属离子和维持氧化还原稳态在正常细胞发挥抑癌作用。MT 在部分恶性肿瘤表达上调,与肿瘤恶性程度高度相关,且与放化疗灵敏度有关<sup>[15-16]</sup>。MT 与铂类化疗药物耐药有关,被视为预后不良的标志物<sup>[17-18]</sup>。MT-3 作为 MT 家族的一员,在不同类型恶性肿瘤中表达水平差异较大,其在乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、肺癌、多形性成胶质细胞瘤和神经胶质瘤中高表达<sup>[6,19-24]</sup>,但在 HCC、胃癌、食管癌和白血病中低表达<sup>[6,25-27]</sup>,并与患者预后关系密切。

本研究主要探究 HCC 组织中 MT-3 表达水平与 TACE 治疗近、远期疗效的关系,结果显示有效组 HCC 组织中 MT-3 水平高于无效组,该结果提示 MT-3 可能与 TACE 治疗近期疗效有关。此外,本研究结果还显示 MT-3 评价接受 TACE 治疗的 HCC 患者近期疗效的 ROC 曲线 AUC、灵敏度和特异度分别为 0.825、76.47% 和 78.57%,该结果表明 MT-3 对 TACE 治疗近期疗效的价值较高,灵敏度和特异度尚可;MT-3 评价接受 TACE 治疗的 HCC 患者远期疗效的 ROC 曲线 AUC、灵敏度和特异度分别为 0.913、88.10% 和 83.87%,该结果表明 MT-3 对 TACE 治疗远期疗效的价值极高,灵敏度和特异度均较高。为进一步分析 MT-3 与 TACE 治疗 HCC 远

期预后的价值,本研究比较了 MT-3 高表达和低表达组 5 年生存预后,结果显示高表达组中位生存时间高于低表达组,该结果表明 HCC 组织中 MT-3 水平可能与 HCC 患者预后有关。

张长坤等<sup>[28]</sup>研究表明 HCC 患者 Child-Pugh 分级、肿瘤直径和 AFP 与预后密切相关。刘光华等<sup>[11]</sup>研究曾证实 HCC 肿瘤分期、肿瘤数目多发、病灶直径大于 5 cm 及 AFP 是其预后不良的独立危险因素。为避免混杂因素影响分析结果,本研究采用 Cox 单因素和多因素回归分析影响 HCC 患者 5 年生存预后的因素,结果显示肿瘤分期、Child-Pugh 分级和肿瘤直径是 HCC 患者 5 年生存预后的独立危险因素,而 AFP 和肿瘤数目与预后无关,与上述文献结果存在出入,推测与样本量大小、地域及纳排标准等有关,后续还需开展大样本、多中心研究予以验证。此外,本研究还证实 MT-3 是 HCC 患者 5 年生存预后的独立保护因素,推测 MT-3 通过下调 HCC 细胞自噬水平增加对化疗药物的灵敏度,检测 HCC 组织中 MT-3 水平可了解癌细胞的自噬水平,进而了解化疗灵敏度,从而评价 TACE 治疗疗效。

综上所述,HCC 组织中 MT-3 水平高提示接受 TACE 治疗的近、远期疗效均较好。本研究尚未探究 MT-3 参与 HCC 发病及进展的病理生理机制以及其与 HCC 细胞化疗灵敏度的关系,下一步将开展基础



研究进行阐明。

# 参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67: 7-30.
- [2] 刘建军,刘建国,刘常林,等. 如何从源头降低我国肝细胞癌发病率[J]. 新医学, 2020, 51:250-253.
- [3] 杨传玉,徐政,柯恩明,等. 姜黄素联合防粘连膜经多途径血供阻断治疗兔 VX2 肝癌及其对残癌组织新生血管的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26:775-777.
- [4] Qiu ZK, Gui SW, Fei G. Whole-course management of interventional treatment in liver cancer patients with portal hypertension[J]. J Intervent Med, 2019, 2: 52-54.
- [5] Yu M, Cao T, Yu D, et al. Association study between metallothionein-3 protein polymorphisms and autism[J]. Neurotox Res, 2018, 34: 74-78.
- [6] 易石坚,钟德珩,杨竹林. 金属硫蛋白在肝细胞癌中的表达及其临床意义[J]. 南华大学学报(医学版), 2006, 34:530-533.
- [7] Cho YH, Lee SH, Lee SJ, et al. A role of metallothionein-3 in radiation-induced autophagy in glioma cells[J]. Sci Rep, 2020, 10: 2015.
- [8] Hu Y, Zhang HR, Dong L, et al. Enhancing tumor chemotherapy and overcoming drug resistance through autophagy-mediated intracellular dissolution of zinc oxide nanoparticles[J]. Nanoscale, 2019, 11: 11789-11807.
- [9] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作委员会,中华医学会肝病学分会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14:259-269.
- [10] Zheng S, Chen Y, Zheng S, et al. Inhibition of mastermind-like 1 alleviates liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2018, 243:1099-1108.
- [11] 刘光华,俞炬明,范国平,等. 肝细胞癌患者伴发糖尿病行肝动脉化疗栓塞术的预后因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:926-930.
- [12] 中国医师协会介入医师分会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗(TACE)临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98:3811-3819.
- [13] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST(mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30:52-60.
- [14] 李威,杨学刚,杨浩,等. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗直径 3.1~5.0 cm 肝细胞癌的疗效评价[J]. 中华普通外科杂志, 2019, 34:240-243.
- [15] Knipp M. Metallothioneins and platinum(II) anti-tumor compounds[J]. Curr Med Chem, 2009, 16:522-537.
- [16] Cai L, Satoh M, Tohyama C, et al. Metallothionein in radiation exposure: its induction and protective role[J]. Toxicology, 1999, 132: 85-98.
- [17] Krizkova S, Ryvolova M, Hrabeta J, et al. Metallothioneins and zinc in cancer diagnosis and therapy[J]. Drug Metab Rev, 2012, 44: 287-301.
- [18] Pedersen M, Larsen A, Stoltenberg M, et al. The role of metallothionein in oncogenesis and cancer prognosis[J]. Prog Histochem Cytochem, 2009, 44: 29-64.
- [19] Sens MA, Somji S, Lamm DL, et al. Metallothionein isoform 3 as a potential biomarker for human bladder cancer[J]. Environ Health Perspect, 2000, 108: 413-418.
- [20] Somji S, Garrett SH, Zhou XD, et al. Absence of metallothionein 3 expression in breast cancer is a rare, but favorable marker of outcome that is under epigenetic control[J]. Toxicol Environ Chem, 2010, 92: 1673-1695.
- [21] Werynska B, Pula B, Muszczynska-Bernhard B, et al. Expression of metallothionein-III in patients with non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Res, 2013, 33: 965-974.
- [22] Juang HH, Chung LC, Sung HC, et al. Metallothionein 3: an androgen-upregulated gene enhances cell invasion and tumorigenesis of prostate carcinoma cells[J]. Prostate, 2013, 73: 1495-1506.
- [23] Kmiecik AM, Pula B, Suchanski J, et al. Metallothionein-3 increases triple-negative breast cancer cell invasiveness via induction of metalloproteinase expression[J]. PLoS One, 2015, 10: e0124865.
- [24] Mehrian-Shai R, Yalon M, Simon AJ, et al. High metallothionein predicts poor survival in glioblastoma multiforme[J]. BMC Med Genomics, 2015, 8: 68.
- [25] Deng D, El-Rifai W, Ji J, et al. Hypermethylation of metallothionein-3 CpG island in gastric carcinoma[J]. Carcinogenesis, 2003, 24: 25-29.
- [26] Peng D, Hu TL, Jiang A, et al. Location-specific epigenetic regulation of the metallothionein 3 gene in esophageal adenocarcinomas[J]. PLoS One, 2011, 6: e22009.
- [27] Yf T, Xu LX, Lu J, et al. Metallothionein III(MT3) is a putative tumor suppressor gene that is frequently inactivated in pediatric acute myeloid leukemia by promoter hypermethylation[J]. J Transl Med, 2014, 12: 182.
- [28] 张长坤,张龙辉,王东,等. 术前肝功能 Child-Pugh 评分与白蛋白-胆红素评分对肝癌患者肝切除术后肝衰竭和预后的预测价值[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17:474-482.

(收稿日期:2020-07-21)

(本文编辑:俞瑞纲)