

CENPM 表达在肝移植术后肝癌复发患者中的临床意义

黄倩, 张坤, 张霞, 叶俊生, 赖彦华, 吴志贤

基金项目: 福建省自然科学基金面上项目(编号:2020J011131); 福建省科技创新联合资金项目(编号:2019Y9044)

作者单位: 350122 福州,福建中医药大学附属第三人民医院肝胆科(黄倩); 361100 厦门,厦门大学附属翔安医院肝胆外科(张坤); 350025 福州,联勤保障部队第900医院肝胆内科(张霞,吴志贤); 510515 广州,南方医科大学南方医院肾移植科(叶俊生); 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院移植科(赖彦华)

作者简介: 黄倩(1992-),女,医学硕士,住院医师,研究方向:各种类型病毒性肝炎、肝衰竭、肝硬化以及肝癌的内科治疗。E-mail: 963771889@qq.com

通讯作者: 吴志贤(1980-),男,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌的内科治疗。E-mail: zxwu@xmu.edu.cn



吴志贤,联勤保障部队第900医院(原南京军区福州总医院)肝胆内科副主任医师、副教授、医学博士,国家公派美国哈佛医学院访问学者,厦门大学医学院博士后。福建医科大学、厦门大学医学院、福建中医药大学硕士研究生导师。主要从事慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌的内科治疗。福建省医师协会感染科分会委员、台海医学发展委员会青年常务委员。《中华干细胞与细胞杂志》编委。主持福建省自然科学基金面上项目3项,福建省科技创新联合资金项目2项,获得中国博士后基金一等奖。以第一作者或通讯作者发表SCI论文20篇,最高影响因子11.8分。参与获得福建科技进步二等奖1项,军队医疗成果二等奖、三等奖各1项,

参编专著2部,获得实用新型专利2项。

[摘要] **目的** 研究促肝癌基因着丝粒蛋白 M(CENPM)在肝移植术后肝癌复发患者中表达与临床特征的相关性以及对预后的影响。**方法** 纳入肝移植术后肝癌复发患者82例,未复发组40例,对切除肝标本进行免疫组织化学染色观察 CENPM 表达水平,收集患者临床资料及预后情况,分析高表达组与低表达组临床特征、复发特征和预后的差异。**结果** 复发患者82例中位随访时间为22(8~38)个月,CENPM 高表达比例为70.7%,而未复发组为50.0%,差异有统计学意义($P=0.025$)。复发患者中,高表达组与低表达组相比,无疾病生存时间差异有统计学意义($P=0.036$);高表达组总体生存时间低于低表达组,差异有统计学意义($P=0.019$)。**结论** CENPM 表达与肝移植术后肝癌较快复发及转移有关,并影响患者预后。

[关键词] 着丝粒蛋白 M; 肝癌; 肝移植; 移植后复发

[中图分类号] R 657.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)12-1199-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.12.04

Clinical significance of CENPM expression in patients with recurrent liver cancer after liver transplantation

HUANG Qian, ZHANG Kun, ZHANG Xia, et al. Department of Hepatobiliary Disease, the Third People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China

[Abstract] **Objective** To study the correlation between the expression of the liver cancer-promoting gene centromere protein M(CENPM) in patients with recurrent liver cancer after liver transplantation and the clinical characteristics and its influence on the prognosis. **Methods** Eighty-two patients with recurrent liver cancer after liver transplantation and 40 patients without recurrence(the nonrecurrent group) were enrolled in the study. The expression of CENPM was detected by immunohistochemical staining in the resected liver specimens. The clinical data and prognosis of the patients were collected. The differences in clinical features, recurrence characteristics and prognosis between the high expression group and the low expression group were analyzed. **Results** The median follow-up time of the 82 patients with recurrent liver cancer was 22(8~38)months. The high expression ratio of CENPM was 70.7%

in the 82 patients with recurrent liver cancer, and 50.0% in the nonrecurrent group, and the difference was statistically significant ($P=0.025$). In the patients with recurrence, the difference in disease-free survival time between the high expression group and the low expression group was statistically significant ($P=0.036$), and the overall survival time of the high expression group was significantly lower than that of the low expression group ($P=0.019$). **Conclusion** The expression of CENPM is related to the faster recurrence and metastasis of liver cancer after liver transplantation and affects the prognosis of the patients.

[Key words] Centromere protein M (CENPM); Liver cancer; Liver transplantation; Recurrence after transplantation

原发性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC, 以下简称肝癌) 是全球主要恶性肿瘤之一, 发病率居所有恶性肿瘤第六位, 而死亡则居第二位^[1]。2018 年我国肝癌发病 392 868 例, 占全球 46.71%^[2]。2019 年, 我国慢性乙型病毒性肝炎感染者约 7 000 万, 由乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 所致的肝癌为 84%^[3]。肝移植术是肝癌重要的根治性治疗方法之一^[4], 近年来我国大陆肝移植患者中, 肝癌肝移植占 36.8%^[5]。虽然部分患者可以通过手术达到长期生存, 但仍然有 20.0% ~ 57.8% 的患者术后出现肝癌复发^[6~9], 而且由于术后患者临床状态的改变 (包括依靠口服免疫抑制维持), 导致患者肝癌复发后中位生存期仅 10.6 ~ 12.1 个月^[10,11]。因此, 如何寻找可靠的生物标志物预测肝癌复发的风险尤为重要。着丝粒蛋白 M (centromere protein M, CENPM) 是近年发现的促癌分子, 具有促进肝癌增殖及转移的作用^[12]。本研究中, 我们研究了 CENPM 在肝移植术后肝癌复发患者中的表达及其与临床特征和预后的相关性。

1 资料与方法

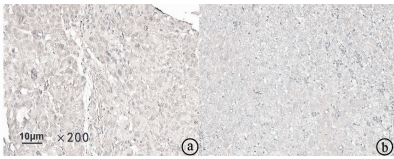
1.1 临床资料 选择联勤保障部队第 900 医院 2014-01 ~ 2018-06 行肝移植术 (其中包括符合米兰标准、杭州标准和超出杭州标准患者) 并复发肝癌的患者 82 例 (复发组), 并选择同期手术未复发患者 40 例 (未复发组) 作为对照, 术前诊断均是 HCC, 肝移植供体为心脏死亡器官捐献 (donation after cardiac death, DCD) 来源。所有患者均采用原位肝移植手术方式, 术后 3 个月免疫抑制剂为激素 + 他克莫司 + 西罗莫司, 后期采用小剂量他克莫司联合西罗莫司方案。所有患者均签署知情同意书。米兰标准^[13]: 单个肿瘤直径 ≤ 5 cm, 或肿瘤数目 ≤ 3 个, 每个直径 ≤ 3 cm, 并且无大血管侵犯和远处转移。杭州标准^[14]: (1) 无大血管侵犯和肝外转移; (2) 肿瘤直径之和 ≤ 8 cm, 或肿瘤直径之和 > 8 cm, 但满足术前甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) ≤ 400 $\mu\text{g/L}$, 且组织学分级为高、中分化。超出杭州标准: (1) 有大血管侵犯和 (或) 肝外转移; (2) 肿瘤直径之和 > 8 cm, 术前 AFP > 400 $\mu\text{g/L}$ 。纳入标准: (1) 肝移植患者相关资料完

整; (2) 肝移植术前明确诊断为 HCC, 并且病理证实为 HCC; (3) 患者年龄 > 18 岁。排除标准: (1) 合并其他器官移植患者; (2) 合并胆管细胞癌, 或其他恶性肿瘤; (3) 随访资料不完整者。

1.2 资料收集 采集术前临床资料包括性别、年龄、HBV 感染、肝硬化、肝功能、血细胞分析、肿瘤 TNM 分期、肿瘤包膜、AFP 水平、手术方式、免疫抑制剂方案等。采集复发患者明确诊断时的无疾病生存时间 (disease-free survival, DFS)、肝功能、血细胞分析、TNM 分期、血管侵犯、肿瘤包膜、淋巴结转移、远处转移、AFP 水平等。

1.3 随访观察 随访问隔为 1 ~ 3 个月, 术后早期指标不稳定时为 1 个月, 半年后状态稳定患者可延长至 3 个月。实验室检查内容包括肝肾功能、电解质、血脂、AFP 及常见肿瘤指标、血细胞分析、凝血功能、乙型肝炎病毒相关指标、免疫抑制药物浓度 (采用酶联免疫吸附法测定), 以及影像学检查包括腹部彩超、腹部或胸部 CT 或腹部核磁共振。HCC 复发诊断主要依据增强腹部和胸部 CT 或 MRI, 并结合 AFP 指标, 影像学报告均由有经验的高年资影像学专科医师出具。

1.4 免疫组织化学染色 标本为肝移植术后病肝的肝癌标本所制蜡块。常规二甲苯蜡, 梯度酒精脱水。抗原修复: 置 0.01 M 枸橼酸缓冲液 (pH 6.0) 中进行修复 (95 $^{\circ}\text{C}$, 15 ~ 20 min), 自然冷却 20 min 以上, 再用冷水冲洗缸子, 加快冷却至室温, PBS (现配现用 pH 7.2) 冲洗 3 \times 5 min; 阻断灭活性过氧化氢酶: 3% H_2O_2 室温下孵育 10 min, PBS 冲洗 3 \times 5 min; 室温下放入 0.05% Tween20 (pH 7.0) 10 min; 稀释一抗, 滴加 50 μl 稀释好的一抗, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 60 min; PBS 冲洗 3 \times 5 min (用 PBS 缓冲液代替一抗作阴性对照), 擦干后滴加 30 μl 聚合物增强剂 (二抗试剂 A) 室温 25 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 20 min, PBS 冲洗 3 \times 5 min; 加生物素化抗兔二抗室温下 30 min, PBS 冲洗 3 \times 5 min, 滴加 100 μl 新鲜配制的 DAB 显色液, 显微镜下观察 5 ~ 20 min; 自来水冲洗后, 苏木素复染, PBS 液返蓝。常规 95% 酒精脱水, 干燥, 封片。见图 1。参照文献使用的方法^[15], 由 3 位病理专家对染色程度进行半



①肝癌组织染色显示 CENPM 高表达; ②癌旁组织染色显示 CENPM 表达不明显

图1 肝移植术患者切除肝标本癌组织与癌旁组织免疫组织化学染色所见

定量评分。评分标准:切片在400倍显微镜下,随机选取5个视野,每个视野计数200个细胞,根据染色细胞所占百分率评分。无明显细胞着色为0分,1%~10%着色为1分,>10%~30%着色为2分,>30%着色为3分;再根据染色强度评分,未显色或显色不清为0分,浅黄色为1分,棕黄色为2分,深褐色为3分。每张切片最终得分为染色百分率和染色强度平均分

表1 两组患者人口学资料及一般临床资料比较[n,(x̄±s)]

组别	例数	性别		年龄(岁)	HBV感染		肝硬化		ALT(IU/L)	TBiL(µmol/L)	WBC(×10 ⁹ /L)	PLT(×10 ⁹ /L)
		男	女		是	否	是	否				
复发组	82	71	11	42.3±11.7	76	6	62	20	52.3±13.8	12.4±4.1	6.2±1.1	182.3±27.5
未复发组	40	34	6	40.7±9.2	37	3	26	14	55.7±16.2	11.3±3.8	6.4±1.0	184.2±31.7
t/χ ²	-	0.056		0.758	-		1.506		1.206	1.424	0.971	0.341
P	-	0.812		0.450	1.000*		0.220		0.230	0.157	0.334	0.734

组别	例数	包膜完整		TNM分期 ^[16]		肝移植标准		免疫抑制剂浓度(ng/ml)		CENPM表达	
		是	否	I	II	米兰标准	其他标准 [△]	他克莫司	西罗莫司	高	低
复发组	82	37	45	43	39	54	28	3.7±0.8	4.2±1.2	58	24
未复发组	40	22	18	32	8	22	18	3.5±0.9	4.4±1.3	20	20
t/χ ²	-	1.051		8.623		1.348		1.244	0.841	5.011	
P	-	0.305		0.003		0.246		0.216	0.402	0.025	

注:ALT:谷丙转氨酶(alanine aminotransferase),TBiL:总胆红素(total bilirubin),WBC:白细胞(white blood cell),PLT:血小板(platelet)。[△]其他标准为杭州标准和超出杭州标准;复发组有2例,未复发组有3例为超出杭州标准。*采用Fisher's确切概率法

2.2 复发患者 CENPM 高表达组与低表达组临床资料比较

在复发患者中,高表达组与低表达组相

数的乘积,得分≥3分者定为高表达,得分<3分者定为低表达。

1.5 统计学方法 应用 Graphpad Prism 7.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料以例数(*n*)表示,组间比较采用 Fisher's 确切概率法或 χ^2 检验。等级资料的组间比较采用秩和检验。以 log-rank 检验比较两组预后情况。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者人口学资料及一般临床资料比较 复发组与未复发组在年龄、性别、HBV 感染、肝功能、肝硬化上差异无统计学意义(*P* > 0.05),在 TNM 分期、CENPM 表达上差异有统计学意义(*P* < 0.05)。复发组 CENPM 高表达比例为 70.7%,而未复发组为 50.0%,差异有统计学意义(*P* = 0.025)。见表 1。

比,年龄、性别、HBV 感染、肝功能、TNM 分期、肝硬化等方面差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

表2 复发患者 CENPM 高表达组与低表达组临床资料比较[n,(x̄±s)]

组别	例数	性别		年龄(岁)	HBV感染		肝硬化		ALT(IU/L)	TBiL(µmol/L)	WBC(×10 ⁹ /L)	PLT(×10 ⁹ /L)	包膜完整		TNM分期			
		男	女		是	否	是	否					是	否	I	II	III	IV
高表达组	58	51	7	41.9±10.6	53	5	46	12	52.9±12.7	11.8±3.8	6.3±1.1	177.8±29.4	26	32	21	12	11	14
低表达组	24	20	4	43.3±12.2	23	1	16	8	50.9±14.4	12.9±4.4	6.0±1.0	169.0±24.1	11	13	13	4	7	0
t/χ ² /Z	-	0.040		0.520	-		1.472		0.624	1.138	0.769	1.296	0.007		1.944			
P	-	0.842		0.604	0.666*		0.225*		0.535	0.258	0.444	0.199	0.934		0.052			

注:*采用Fisher's确切概率法

2.3 肝移植术后肝癌复发患者 CENPM 高表达组与低表达组总体生存时间(overall survival time, OS)和

DFS 比较 患者中位随访时间为 22(8~38)个月,CENPM 高表达组生存 17 例,死亡 41 例,中位 OS 为

25个月,低表达组生存10例,死亡14例,中位OS为32个月,差异有统计学意义(log-rank 6.711, $P = 0.019$)。高表达组DFS为6(3~21)个月,低表达组DFS为11(6~24)个月,差异有统计学意义(log-rank 4.726, $P = 0.036$)。

3 讨论

3.1 目前关于CENPM的病理、生理功能研究有限,其在肝移植术后患者中的临床意义鲜见报道。CENPM是着丝点(kinetochore,又名动粒)蛋白复合体的构成组分^[17,18],对于包含CENP-I、CENP-H和CENP-K的HIKM四聚体的组装和稳定性至关重要^[19]。CENPM功能异常可以导致有丝分裂停滞^[20]以及染色体排列缺陷^[21]。并且,CENPM可能在免疫系统中具有一定的功能意义^[22]。CENPM基因可以编码一种新的人类次要组织相容性抗原^[19]。研究显示,CENPM可能是自身免疫性疾病系统性硬化的自身抗体作用靶标蛋白之一^[23]。CENPM在肿瘤中的研究较少。Oliveras-Ferraro等^[24]发现,乳腺癌细胞转化为二甲双胍抵抗状态后,CENPM出现异常表达。CENPM在肝癌中的异常表达可促进肝癌增殖,但其表达在肝移植术后复发肝癌患者中的临床意义尚不明确。

3.2 本研究发现,与肝移植术后肝癌无复发患者相比,复发组患者CENPM高表达比例明显升高,提示CENPM与移植术后肝癌增殖有关,同时也提示移植标准与复发风险相关。免疫抑制剂浓度在两组间未见明显差异。目前有研究发现,一些肝癌相关因子与肝移植术后肝癌复发相关^[25]。Duvoux等^[26]发现,运用AFP、肿瘤体积及数量的数学模型可以预测肝移植术后肝癌复发,曲线下面积为0.701(0.63~0.76)。Shim等^[27]发现,肝癌细胞核因子-1 β (hepatocellular carcinoma cell nuclear factor-1 β ,HNF-1 β)表达与肝移植术后复发患者的高水平AFP(>200 ng/ml)相关,且在符合米兰标准的患者中,HNF-1 β 阳性组10年复发与死亡率是阴性组的10倍。但当前大部分研究均为回顾性分析。

3.3 本研究显示,在肝移植术后复发患者中,高表达CENPM的患者与低表达组相比,肿瘤分期更差,DFS明显变差,提示CENPM表达促进更快的复发,其中机制有待进一步探索。de Ataide等^[28]采用7因素标准重新将患者分组并分析预后,该标准包括肿瘤数量、最大直径、血管侵犯和肿瘤分组等。符合标准的患者术后1、3、5年的生存率分别是87.7%、74.5%和65.3%,而不符合标准的患者则是80.7%、51.7%和32.1%。An等^[29]发现,血清C反应蛋白水平是

移植术后复发的独立预测因素,可以预测超出米兰标准的移植患者复发后的结局。这些研究提示预测肝移植术后肝癌复发需要进一步探索更多的模型和标志物。

综上所述,在肝移植术后肝癌复发患者中,CENPM表达具有重要的临床意义,高表达CENPM可能促进肿瘤的复发与转移。本研究为回顾性研究,且样本数量偏小,另外患者术后用药方案及治疗方案不同可能影响预后。本研究结论有待更大规模的研究进一步证实,而相关机制值得深入探索。

参考文献

- 1 Tang A, Hallouch O, Chernyak V, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018,43(1):13-25.
- 2 Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study [J]. *JAMA Oncol*, 2017,3(4):524-548.
- 3 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].*中华肝脏病杂志*,2019,27(12):938-961.
- 4 谢勇,马晓飞,刘晓平,等.腹腔镜下复发肝癌切除术的临床效果观察[J].*中国临床新医学*,2017,10(9):860-863.
- 5 中国医师协会器官移植医师分会,中华医学会器官移植学分会.中国肝癌移植临床实践指南(2018版)[J].*中华普通外科杂志*,2019,34(2):190-192.
- 6 Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2009,10(1):35-43.
- 7 Xu X, Lu D, Ling Q, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria[J]. *Gut*,2016,65(6):1035-1041.
- 8 Xu SL, Zhang YC, Wang GY, et al. Survival analysis of sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016,40(6):674-681.
- 9 Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria[J]. *Gastroenterology*, 2012,143(4):986-994. e3.
- 10 Bodzin AS, Lunsford KE, Markovic D, et al. Predicting mortality in patients developing recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: impact of treatment modality and recurrence characteristics[J]. *Ann Surg*,2017,266(1):118-125.
- 11 Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, et al. Benefit of treating hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation and analysis of prognostic factors for survival in a large Euro-American

- series[J]. *Ann Surg Oncol*,2015,22(7):2286-2294.
- 12 Wu ZH, Yang DL. High CENPM mRNA expression and its prognostic significance in hepatocellular carcinoma: a study based on data mining [J]. *Cancer Cell Int*,2020,20:406.
- 13 Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis[J]. *N Engl J Med*,1996,334(11):693-699.
- 14 Zheng SS, Xu X, Wu J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma; Hangzhou experiences [J]. *Transplantation*, 2008, 85(12):1726-1732.
- 15 李光耀, 蒺卫东, 程亚, 等. CNTN-1 表达在肝癌术后早期复发中的预测价值[J]. *安徽医科大学学报*,2016,51(4):587-591.
- 16 Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th edition of the AJCC cancer staging manual: pancreas and hepatobiliary cancers[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018,25(4):845-847.
- 17 Hara M, Fukagawa T. Where is the right path heading from the centromere to spindle microtubules? [J]. *Cell Cycle*,2019,18(11):1199-1211.
- 18 Hara M, Fukagawa T. Critical foundation of the kinetochore: the Constitutive Centromere-Associated Network (CCAN) [J]. *Prog Mol Subcell Biol*,2017,56:29-57.
- 19 Basilico F, Maffini S, Weir JR, et al. The pseudo GTPase CENP-M drives human kinetochore assembly[J]. *Elife*,2014,3:e02978.
- 20 Lermontova I, Sandmann M, Mascher M, et al. Centromeric chromatin and its dynamics in plants[J]. *Plant J*, 2015,83(1):4-17.
- 21 Dhatchinamoorthy K, Mattingly M, Gerton JL. Regulation of kinetochore configuration during mitosis[J]. *Curr Genet*,2018,64(6):1197-1203.
- 22 Joglekar AP, Kukreja AA. How kinetochore architecture shapes the mechanisms of its function[J]. *Curr Biol*,2017,27(16):R816-R824.
- 23 Song G, Hu C, Zhu H, et al. New centromere autoantigens identified in systemic sclerosis using centromere protein microarrays[J]. *J Rheumatol*,2013,40(4):461-468.
- 24 Oliveras-Ferreros C, Vazquez-Martin A, Cuyàs E, et al. Acquired resistance to metformin in breast cancer cells triggers transcriptome reprogramming toward a degradome-related metastatic stem-like profile[J]. *Cell Cycle*,2014,13(7):1132-1144.
- 25 Bierie B, Edwin M, Melenhorst JJ, et al. The proliferation associated nuclear element (PANE1) is conserved between mammals and fish and preferentially expressed in activated lymphoid cells[J]. *Gene Expr Patterns*, 2004,4(4):389-395.
- 26 Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria [J]. *Gastroenterology*, 2012,143(4):986-994. e3.
- 27 Shim JH, Lee HC, Han S, et al. Hepatocyte nuclear factor 1 β is a novel prognostic marker independent of the Milan criteria in transplantable hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis based on tissue microarrays[J]. *Liver Transpl*,2013,19(3):336-345.
- 28 de Ataide EC, Garcia M, Mattosinho TJ, et al. Predicting survival after liver transplantation using up-to-seven criteria in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Transplant Proc*,2012,44(8):2438-2440.
- 29 An HJ, Jang JW, Bae SH, et al. Serum C-reactive protein is a useful biomarker for predicting outcomes after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Transpl*, 2012,18(12):1406-1414.

[收稿日期 2020-11-18][本文编辑 吕文娟 余军]

本文引用格式

黄倩,张坤,张霞,等. CENPM 表达在肝移植术后肝癌复发患者中的临床意义[J]. *中国临床新医学*,2020,13(12):1199-1203.