

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250524

肿瘤出芽在肝细胞癌中的分子机制及临床应用价值

张宏斌^{1,2}, 谭凯¹, 杨振宇¹, 贾生雄¹, 杜锡林¹

1 空军军医大学第二附属医院普通外科, 西安 710038

2 中国人民解放军63600部队医院普通外科, 兰州 732750

通信作者: 杜锡林, duxl0705@fmmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-0435-5488)

摘要: 肿瘤出芽是一种存在于多种实体癌中的特殊病理形态学表现。近年来,肿瘤出芽被认为是肿瘤侵袭和转移的重要生物学特征,成为研究肿瘤进展的新焦点。尽管已有研究探讨了肿瘤出芽在多种肿瘤中的作用,但其在肝细胞癌领域的相关研究仍然相对较少。本综述旨在系统地回顾肝细胞癌中肿瘤出芽的研究进展,重点分析肿瘤出芽机制、出芽与肿瘤进展的关系及其在预后评估中的潜在应用,力求为肝细胞癌的早期诊断及治疗提供新的思路和策略。

关键词: 癌, 肝细胞; 肿瘤出芽; 预后

基金项目: 西安市科技计划项目(23YXYJ0154); 唐都医院学科助推计划(2024JSYX019)

Molecular mechanisms and clinical applications of tumor budding in hepatocellular carcinoma

ZHANG Hongbin^{1,2}, TAN Kai¹, YANG Zhenyu¹, JIA Shengxiong¹, DU Xilin¹

1. Department of General Surgery, The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, China;

2. Department of General Surgery, 63600 Army Hospital of PLA, Lanzhou 732750, China

Corresponding author: DU Xilin, duxl0705@fmmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-0435-5488)

Abstract: Tumor budding is a distinct pathomorphological feature observed in various types of solid tumor. In recent years, tumor budding has been recognized as an important biological feature associated with tumor invasion and metastasis, and it has become a new focus in the research on tumor progression. Although studies have explored the role of tumor budding in different types of tumor, there are studies in the field of hepatocellular carcinoma (HCC). This article systematically reviews the research advances in tumor budding in HCC, with a focus on the mechanism of tumor budding, the association between tumor budding and tumor progression, and the potential application of tumor budding in prognostic assessment, in order to provide new insights and strategies for the early diagnosis and treatment of HCC.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Tumor Budding; Prognosis

Research funding: The Science and Technology Project of Xi'an (23YXYJ0154); Tangdu Hospital Discipline Promotion Project (2024JSYX019)

原发性肝癌是全球第六大最常见癌症,也是第三大癌症死亡原因,其中肝细胞癌(HCC)占比75%~85%^[1],其发病率和病死率均较高。HCC起病隐匿,早期无明显症状,大多数HCC患者初诊时即为中晚期^[2]。HCC的发生与多种因素密切相关,其中慢性HBV和HCV感染、酒精滥用及非酒精性脂肪性肝病等是主要的致病因素^[3]。

虽然近年来在HCC的早期诊断和治疗方面取得了一定进展,但由于患者通常在晚期被确诊,其预后仍然不理想,5年生存率较低^[3]。肿瘤转移是导致HCC预后不良的重要因素^[4]。肿瘤出芽是指肿瘤细胞在肿瘤边缘以小团块或单个细胞的形式脱离主肿瘤,并向周围组织扩散的现象。这一现象不仅与肿瘤的恶性程度密切相关,

并且与预后不良、转移潜能增加和总体生存率降低有关^[5]。肿瘤出芽存在于多种癌症类型中,并预示着不良预后,包括结直肠癌(colorectal cancer, CRC)^[6]、食管癌^[7]、乳腺癌^[8]、肺癌^[9]和胰腺癌^[10]等。研究表明,肿瘤出芽的存在可能反映肿瘤细胞的强侵袭性和转移能力,进而影响患者的生存率和复发风险^[11]。深入研究肿瘤出芽在HCC中的作用,不仅有助于理解其生物学特性,还能为临床提供新的预后标志物和治疗靶点。尽管当前已有一些研究探讨肿瘤出芽与HCC预后之间的关系^[12-13],但仍需大量的临床数据和实验研究来验证其在不同分期HCC中的普遍性及适用性。HCC的发病机制复杂,肿瘤出芽作为一个重要的生物学现象,对于理解HCC的侵袭性和转移能力具有重要意义。因此,肿瘤出芽的机制及其在HCC中的作用值得进一步深入探讨,以期为肝癌的早期诊断和个性化治疗提供新的思路。

1 肿瘤出芽的概念

肿瘤出芽是指在恶性肿瘤侵袭性边界存在单个细胞或小簇(少于5个细胞)的肿瘤上皮细胞。这是一种组织病理学特征,被认为是癌症侵袭和转移的标志,反映了肿瘤从原发部位扩散的能力。肿瘤出芽已被证实是多种实体肿瘤的独立预后影响因素,其病理分级与疾病进展速度、淋巴结转移风险及总生存期缩短显著正相关^[14-15]。具体而言,肿瘤出芽是肿瘤微环境的一部分,其缺乏细胞凝聚力并表现出间充质表型。通常,肿瘤出芽表现为上皮标志物(例如E-钙黏蛋白)表达减少,而间充质标志物(例如波形蛋白)表达增加,这表明肿瘤出芽与上皮-间质转化有关^[16-17]。在上皮-间质转化过程中,恶性上皮细胞获得基质细胞特性,使其能够浸润到周围的结缔组织,并渗透到血管空间内,进而到达远处并沉积,形成远处转移^[18]。该过程通过促进局部侵袭和远处转移,在许多癌症的进展中起着至关重要的作用。

2 肿瘤出芽的分子机制

肿瘤出芽是肿瘤微环境中一个重要的生物学现象,涉及多个信号通路调控。近年来研究表明,肿瘤出芽与多种信号通路的激活密切相关,包括Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt、MAPK和TGF- β 等。Wnt/ β -catenin信号通路在肿瘤细胞的增殖和迁移中发挥关键作用,通路的失调与肿瘤的侵袭性相关^[19-20]。该通路的突变或失调可能促使细胞脱离原发性肿瘤,从而促进出芽。此外,PI3K/Akt通路的异常激活亦与肿瘤出芽的发生相关,其能够

促进肿瘤细胞的存活和迁移^[21]。再者,TGF- β 信号通路在肿瘤微环境中通过促进上皮-间质转化来增强肿瘤细胞的侵袭性,这一过程与肿瘤出芽密切相关^[13]。

肿瘤微环境在肿瘤出芽的形成过程中发挥着至关重要的作用。肿瘤微环境由肿瘤细胞、基质细胞、免疫细胞以及这些细胞分泌的细胞因子等组成,这些成分通过复杂的相互作用,显著影响肿瘤的生长与转移过程。研究表明,肿瘤出芽的发生与微环境中的多种因素密切相关,如氧气浓度、细胞外基质的成分以及免疫细胞的浸润情况。例如,缺氧环境可能会抑制肿瘤细胞的迁移,并通过影响细胞内的信号传导途径,进一步影响肿瘤出芽的发生^[21]。此外,微环境的变化能够调节肿瘤细胞与基质之间的相互作用,可能促进或抑制肿瘤出芽的形成。因此,针对肿瘤微环境进行干预有望为肿瘤治疗开辟新的思路和策略^[22]。然而,目前关于肿瘤出芽的分子生物学研究主要集中在CRC领域,而HCC的相关研究相对较少,亟需给予更多关注。

3 肿瘤出芽分级与不同类型肿瘤临床关系

多项荟萃分析已证明肿瘤出芽在不同肿瘤患者预后中的评估价值,包括食管癌、胃癌、胆管癌及CRC^[23-24]。然而,由于缺乏标准化的评估和报告方法,肿瘤出芽在临床实践中的应用受到限制。2016年,国际肿瘤出芽共识会议(International Tumor Budding Consensus Conference, ITBCC)明确了肿瘤出芽的标准化定义(单个肿瘤细胞或最多4个肿瘤细胞的细胞簇)、组织病理学方法以及肿瘤出芽分级标准。ITBCC根据出芽数量将CRC肿瘤出芽分为低、中、高三个等级。目前,绝大多数其他类型肿瘤均采用此标准进行分级(表1)。

表1 ITBCC肿瘤出芽分级标准
Table 1 ITBCC tumor budding grading criteria

肿瘤出芽数量	肿瘤出芽分级
0~4个	低级别肿瘤出芽(BD1)
5~9个	中级别肿瘤出芽(BD2)
≥10个	高级别肿瘤出芽(BD3)

注:使用20倍物镜在HE染色标本上的“热点”处计数肿瘤出芽数量,然后标准化为0.785 mm²的视野面积。

有相关研究报道,高级别肿瘤出芽往往与较差的临床预后相关,尤其是在CRC和乳腺癌等肿瘤中,出芽现象与肿瘤大小、分化程度、淋巴结转移及TNM分期等多项临床病理特征有显著相关性^[25-26]。肿瘤出芽的增加通常预示着更高的转移风险和更低的生存率^[9,27]。因此,将肿瘤出芽作为肿瘤分级的一部分,可以为肿瘤的生

物学行为提供更深入的理解,并为临床治疗提供指导。例如,在乳腺癌中,肿瘤出芽的程度与肿瘤大小、淋巴结转移及肿瘤分期显著相关^[28-29]。在口腔鳞状细胞癌中,肿瘤出芽被认为是一项重要的预后指标,出芽强度与患者的生存率呈负相关^[30-31]。此外,胰腺癌的肿瘤出芽现象也与肿瘤的侵袭性生长模式相关,影像学评估显示,肿瘤的突出程度与组织学切片中的出芽数量存在显著相关性^[32]。上述研究表明,肿瘤出芽不仅是肿瘤生物学的重要特征,还可能成为肿瘤分类和预后评估的重要依据。

4 肿瘤出芽在HCC中的机制

尽管肿瘤出芽的分子机制尚不完全明确,但已有研究揭示了部分关键基因的表达变化与HCC出芽之间的关系。Jiang等^[13]探讨了肿瘤出芽在HCC中的分子机制,通过分析HCC组织中肿瘤出芽阳性和肿瘤出芽阴性样本的差异表达基因,发现与胚胎肾发育相关的功能注释显著上调,提示肿瘤出芽过程可能部分模拟胚胎肾发育。此外,ADAMTS16和BMP2在肿瘤出芽阳性样本中的表达显著上升,BMP2在出芽细胞中的表达水平高于肿瘤中心。研究表明,ADAMTS16和BMP2可能在HCC的肿瘤出芽中发挥促进作用,从而推动HCC的恶性进展。该研究通过细胞培养实验进一步验证了ADAMTS16和BMP2能够促进HCC的肿瘤出芽^[13],这一发现为深入研究HCC的分子机制奠定了基础,并可能为未来开发新的诊断和治疗策略提供潜在的靶点。

HCC中的肿瘤出芽不仅受到肿瘤细胞内分子机制的调控,还受到细胞间相互作用的显著影响。研究表明,肿瘤微环境中的免疫细胞与肿瘤细胞之间的相互作用对肿瘤出芽具有重要影响。例如,Wei等^[33]分析了HCC患者的肿瘤出芽与淋巴细胞浸润之间的关联,结果显示,肿瘤出芽是HCC患者的不良预后因素,并且与肿瘤微环境中免疫细胞的浸润情况密切相关。此外,肿瘤出芽的发生与肿瘤细胞表型的转变(如上皮-间质转化)密切相关,这种转变使肿瘤细胞能够更有效地逃避免疫监视,并促进肿瘤的侵袭性^[34]。因此,了解HCC中细胞间相互作用的机制,不仅有助于揭示肿瘤出芽的生物学基础,还可能为HCC的个体化治疗提供新的策略。通过针对肿瘤微环境的干预,可能有效抑制肿瘤出芽并改善患者预后。

5 肿瘤出芽与HCC临床病理及预后之间的关系

肿瘤出芽作为一种组织学特征,已被证明与HCC的

预后密切相关。研究发现,肿瘤出芽分级与HCC患者的生存率呈负相关,肿瘤出芽越明显,患者的预后越差^[35]。此外,肿瘤出芽的存在与HCC的分期、肿瘤大小及微血管侵袭等临床病理特征密切相关,这些因素共同影响患者的生存率和治疗反应。Shafiq等^[36]对74例HCC患者的手术病理标本进行了分析,评估了肿瘤出芽与临床病理特征之间的关系。结果显示,高级别肿瘤出芽与淋巴血管栓塞、肿瘤坏死和HCC分级显著相关。在HCC组织中,高级别肿瘤出芽的发生率显著高于正常肝组织。该研究同时发现,肿瘤出芽是影响患者无病生存率和整体生存率的重要病理因素。此外,肿瘤出芽的存在与肿瘤微环境中的免疫细胞浸润情况相关,肿瘤浸润淋巴细胞水平也与肿瘤出芽的程度密切关联^[33]。因此,肿瘤出芽不仅反映了肿瘤的生物特性,还可能成为评估HCC患者预后的重要组织病理学指标。

此外,肿瘤出芽还被视为HCC转移的重要预测因素,能够预测患者的生存率和疾病进展^[13]。通过结合肿瘤出芽与免疫评分,研究者能够更好地对HCC患者进行分类,识别高风险患者并优化治疗策略。Kairaluoma等^[12]报道,接受手术治疗的HCC患者中,肿瘤出芽阳性与5年总生存率和疾病特异性生存率显著相关。具体而言,肿瘤出芽阴性患者的5年生存率为72.1%,显著高于肿瘤出芽阳性患者的29.2%($P=0.009$)。此外,两组患者5年疾病特异性生存率比较,差异也具有统计学意义(86.5% vs 35.1%, $P=0.002$)。多因素分析显示,肿瘤出芽是手术治疗HCC的独立预后因素。这些发现为未来的临床研究和治疗方案的制订提供了重要参考依据。因此,肿瘤出芽不仅为HCC的病理特征提供了重要信息,也为临床分期和预后评估提供了新的视角。

6 HCC中肿瘤出芽的临床应用前景

尽管肿瘤出芽在HCC中的预后价值已逐渐受到认可,但目前尚未形成可指导临床诊疗的标准化应用体系。有研究显示,出芽的肿瘤细胞会产生基质金属蛋白酶(MMP)来侵入基质并促进肿瘤进展,抑制MMP活性可能会阻止细胞外基质的降解,并减少与肿瘤出芽相关的侵袭和转移^[37]。为此,已经开发了MMP抑制剂,其中一部分正在进行临床前和临床试验,以测试其在肿瘤治疗中的潜在疗效^[38-39]。肿瘤基质内的免疫细胞(例如肿瘤相关巨噬细胞和髓系抑制细胞)是另一个备受关注的领域。这些细胞能够支持肿瘤微环境并促进肿瘤出芽。通过调节免疫细胞和基质细胞在肿瘤微环境中的功能,

可以为HCC的免疫治疗提供新的治疗策略和靶点,从而抑制肿瘤出芽并改善HCC预后。肿瘤起始细胞(tumor-initiating cell, TIC)是具有自我更新和分化能力的肿瘤细胞亚群,可导致肿瘤异质性和对治疗的耐药性。肿瘤出芽与TIC的存在有关,TIC可在侵袭前沿引发新的肿瘤生长^[40-41]。通过选择性抑制TIC,可能会影响其生存和功能,从而进一步推动肿瘤治疗朝着有效的方向发展^[42-43]。总之,肿瘤出芽可能是HCC一个重要而独特的特征,其显著影响肿瘤基质并导致肿瘤的侵袭和转移。

肿瘤出芽不仅在HCC的预后评估中具有重要意义,还为临床治疗策略的制订提供依据。通过将肿瘤出芽与其他临床病理特征结合,医生能够更准确地评估患者的病情,制订更为合理的治疗方案。此外,肿瘤出芽的动态监测也可能为治疗效果的评估提供重要信息,帮助医生及时调整治疗策略以应对HCC的进展^[44]。

7 小结与展望

目前研究表明,出芽过程与HCC的发生、发展及转移密切相关,揭示了肿瘤微环境、细胞间相互作用以及肿瘤细胞的异质性等因素在这一过程中的重要作用。然而,关于肿瘤出芽与HCC发生发展的复杂生物学机制以及与预后关系的探讨仍然较少,需进一步深入研究。将肿瘤出芽纳入常规临床评估可能为HCC的个体化治疗开辟新的路径。通过识别出芽现象的具体标志和机制,临床医生可以更加准确地评估患者的预后,并制订更精准的治疗方案。探索肿瘤出芽相关信号通路在HCC中的作用,将能够识别出新的生物标志物,并开发出更具针对性的治疗策略。此外,结合个性化诊疗理念,将肿瘤出芽与患者的具体病理特征相结合,有望提升HCC的预后评估和治疗效果。总体而言,肿瘤出芽在HCC中的研究不仅提供了新的生物学视角,也为HCC的治疗策略开发提供了可行的方向。未来应开展多中心、大规模样本的协作研究,更全面地评估肿瘤出芽在HCC中的作用,继续聚焦于揭示肿瘤出芽过程的过程及其机制,并探索如何将这些发现转化为临床应用,以改善HCC患者的预后和生存质量。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 张宏斌负责确定选题,资料分析,撰写论文;谭凯、杨振宇参与文章审阅,修改论文;贾生雄负责文献检索,收集资料;杜锡林负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] PRASAD D, NGUYEN MH. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, surveillance, and management of hepatocellular carcinoma associated with vascular liver disease[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(5): 355-360. DOI: 10.1002/kjm2.12368.
- [3] TÜMEN D, HEUMANN P, GÜLOW K, et al. Pathogenesis and current treatment strategies of hepatocellular carcinoma[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(12): 3202. DOI: 10.3390/biomedicines10123202.
- [4] TURAJLIC S, SWANTON C. Metastasis as an evolutionary process[J]. *Science*, 2016, 352(6282): 169-175. DOI: 10.1126/science.aaf2784.
- [5] LUGLI A, ZLOBEC I, BERGER MD, et al. Tumour budding in solid cancers[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(2): 101-115. DOI: 10.1038/s41571-020-0422-y.
- [6] HASE K, SHATNEY C, JOHNSON D, et al. Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer[J]. *Dis Colon Rectum*, 1993, 36(7): 627-635. DOI: 10.1007/BF02238588.
- [7] REGMI SM, REGMI P, PAUDYAL A, et al. Tumor budding is associated with poor prognosis and clinicopathologic factors in esophageal carcinoma: A meta-analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2024, 50(12): 108668. DOI: 10.1016/j.ejso.2024.108668.
- [8] OKCU O, ÖZTÜRK Ç, ŞEN B, et al. Tumor Budding is a reliable predictor for death and metastasis in invasive ductal breast cancer and correlates with other prognostic clinicopathological parameters[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2021, 54: 151792. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2021.151792.
- [9] GÜRÇAY N, ACAR LN, ÜNAL TDK, et al. High grade tumor budding is associated with poor survival in pathologic stage I lung adenocarcinoma[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2023, 66: 152188. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2023.152188.
- [10] KARAMITOPOULOU E, GLOOR B. Tumour budding is a strong and independent prognostic factor in pancreatic cancer. Reply to comment[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(10): 2458-2459. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.03.028.
- [11] KEMI N, ESKURI M, IKÄLÄINEN J, et al. Tumor budding and prognosis in gastric adenocarcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(2): 229-234. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001181.
- [12] KAIRALUOMA V, KEMI N, POHJANEN VM, et al. Tumour budding and tumour-stroma ratio in hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(1): 38-45. DOI: 10.1038/s41416-020-0847-1.
- [13] JIANG D, XU SS, ZHANG CP, et al. Association between the expression levels of ADAMTS16 and BMP2 and tumor budding in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2023, 25(6): 256. DOI: 10.3892/ol.2023.13842.
- [14] BERG KB, SCHAEFFER DF. Tumor budding as a standardized parameter in gastrointestinal carcinomas: More than just the colon[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(6): 862-872. DOI: 10.1038/s41379-018-0028-4.
- [15] ALMANGUSH A, SALO T, HAGSTRÖM J, et al. Tumour budding in head and neck squamous cell carcinoma - a systematic review[J]. *Histopathology*, 2014, 65(5): 587-594. DOI: 10.1111/his.12471.
- [16] ZLOBEC I, LUGLI A. Tumour budding in colorectal cancer: Molecular rationale for clinical translation[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(4): 203-204. DOI: 10.1038/nrc.2018.1.
- [17] NIRANJAN KC, RAJ M, HALLIKERI K. Prognostic evaluation of tumour budding in oral squamous cell carcinoma: Evidenced by CD44 expression as a cancer stem cell marker[J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 251: 154883. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154883.
- [18] ALMAYOUF F. Tumor budding in upper gastrointestinal carcinomas: A systematic review and meta-analysis[J]. *Cureus*, 2024, 16(9): e70422. DOI: 10.7759/cureus.70422.
- [19] KOVEITYPOUR Z, PANAH F, VAKILIAN M, et al. Signaling pathways

- involved in colorectal cancer progression[J]. *Cell Biosci*, 2019, 9: 97. DOI: 10.1186/s13578-019-0361-4.
- [20] SUN JY, YIN C, LI J. Research progress on pathways related to proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin J Med Offic*, 2024, 52(9): 982-985. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.09.29. 孙嘉钰, 尹畅, 李京. 肝细胞癌增殖与转移相关通路研究进展[J]. *临床军医杂志*, 2024, 52(9): 982-985. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.09.29.
- [21] HADDAD TS, van den DOBBELSTEEN L, ÖZTÜRK SK, et al. Pseudobudding: Ruptured glands do not represent true tumor buds[J]. *J Pathol*, 2023, 261(1): 19-27. DOI: 10.1002/path.6146.
- [22] SHAKHPAZYAN N, MIKHALEVA L, BEDZHANYAN A, et al. Cellular and molecular mechanisms of the tumor stroma in colorectal cancer: Insights into disease progression and therapeutic targets[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(9): 2361. DOI: 10.3390/biomedicines11092361.
- [23] ROGERS AC, WINTER DC, HEENEY A, et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of tumour budding in colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(7): 831-840. DOI: 10.1038/bjc.2016.274.
- [24] BOSCH SL, TEERENSTRA S, de WILT JH, et al. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: A systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions[J]. *Endoscopy*, 2013, 45(10): 827-834. DOI: 10.1055/s-0033-1344238.
- [25] KAUNDIYAL S, CHANDRA S, ARORA A. Study of tumor budding and its association with clinicopathological parameters in breast carcinoma[J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2024, 70(7): e20240173. DOI: 10.1590/1806-9282.20240173.
- [26] VASUDEVAN S, KANNAN K, RAGHAVAN AV, et al. Analyzing tumor budding scores in invasive breast carcinoma: A tertiary care center study in south India[J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2024, 16(Suppl 2): S1850-S1853. DOI: 10.4103/jpbs.jpbs_910_23.
- [27] EL YAAGOUBI S, ZARYOUHI M, BENMAAMAR S, et al. Prognostic impact of tumor budding on Moroccan gastric cancer patients[J]. *Clin Pathol*, 2023, 16: 2632010X231184329. DOI: 10.1177/2632010X231184329.
- [28] RATHOD GB, DESAI KN, SHRIVASTAVA A, et al. Correlation of tumor budding with known clinicopathological, histomorphological and hormonal receptor status in patients with invasive breast carcinoma[J]. *Cureus*, 2022, 14(9): e29637. DOI: 10.7759/cureus.29637.
- [29] KUMARGURU BN, RAMASWAMY AS, SHAIK S, et al. Tumor budding in invasive breast cancer - An indispensable budding touchstone[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2020, 63(Supplement): S117-S122. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM_731_18.
- [30] de ASSIS EM, RODRIGUES M, VIEIRA JC, et al. Lymphatic vascular density, the expression of podoplanin and tumor budding in oral squamous cell carcinoma[J]. *Head Neck Pathol*, 2023, 17(2): 371-382. DOI: 10.1007/s12105-022-01511-z.
- [31] ASSIS EM, RODRIGUES M, VIEIRA JC, et al. Microvascular density and tumor budding in oral squamous cell carcinoma[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2023, 28(2): e174-e182. DOI: 10.4317/med-oral.25640.
- [32] MAYER P, HAUSEN A, STEINLE V, et al. The radiomorphological appearance of the invasive margin in pancreatic cancer is associated with tumor budding[J]. *Langenbeck's Arch Surg*, 2024, 409(1): 167. DOI: 10.1007/s00423-024-03355-3.
- [33] WEI L, DELIN Z, KEFEI Y, et al. A classification based on tumor budding and immune score for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 9(1): 1672495. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1672495.
- [34] ZHOU B, ZONG S, ZHONG W, et al. Interaction between laminin-5 γ 2 and integrin β 1 promotes the tumor budding of colorectal cancer via the activation of Yes-associated proteins[J]. *Oncogene*, 2020, 39(7): 1527-1542. DOI: 10.1038/s41388-019-1082-1.
- [35] UNAL B, CELIK MY, GEDIK EO, et al. Tumor budding as a potential prognostic marker in determining the behavior of primary liver cancers[J]. *World J Hepatol*, 2023, 15(6): 775-785. DOI: 10.4254/wjh.v15.i6.775.
- [36] SHAFIQ AM, TAHA NA, ZAKY AH, et al. Prognostic significance of the tumor budding and tumor-infiltrating lymphocytes in survival of hepatocellular carcinoma patients[J]. *Int J Health Sci (Qassim)*, 2024, 18(6): 10-19.
- [37] MONDAL S, ADHIKARI N, BANERJEE S, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitors in cancer: A minireview[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 194: 112260. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112260.
- [38] FUERST R, CHOI JY, KNAPINSKA AM, et al. Development of a putative Zn²⁺-chelating but highly selective MMP-13 inhibitor[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2022, 76: 129014. DOI: 10.1016/j.bmcl.2022.129014.
- [39] SANYAL S, AMIN SA, BANERJEE P, et al. A review of MMP-2 structures and binding mode analysis of its inhibitors to strategize structure-based drug design[J]. *Bioorg Med Chem*, 2022, 74: 117044. DOI: 10.1016/j.bmc.2022.117044.
- [40] CHEN C, ZHAO SJ, KARNAD A, et al. The biology and role of CD44 in cancer progression: Therapeutic implications[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 64. DOI: 10.1186/s13045-018-0605-5.
- [41] MA ZL, GUO DL, WANG QX, et al. Lgr5-mediated p53 Repression through PDCD5 leads to doxorubicin resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Theranostics*, 2019, 9(10): 2967-2983. DOI: 10.7150/thno.30562.
- [42] XIA LZ, OYANG L, LIN JG, et al. The cancer metabolic reprogramming and immune response[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 28. DOI: 10.1186/s12943-021-01316-8.
- [43] LI ZZ, SUN CJ, QIN ZH. Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts and its effect on cancer cell reprogramming [J]. *Theranostics*, 2021, 11(17): 8322-8336. DOI: 10.7150/thno.62378.
- [44] ALAWYIA B, CONSTANTINOU C. Hepatocellular carcinoma: A narrative review on current knowledge and future prospects[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2023, 24(7): 711-724. DOI: 10.1007/s11864-023-01098-9.

收稿日期: 2024-11-28; 录用日期: 2025-01-22

本文编辑: 葛俊

引证本文: ZHANG HB, TAN K, YANG ZY, et al. Molecular mechanisms and clinical applications of tumor budding in hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(5): 963-967.

张宏斌, 谭凯, 杨振宇, 等. 肿瘤出芽在肝细胞癌中的分子机制及临床应用价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(5): 963-967.