



#### 专家简介:

彭利,1996年毕业于河北医科大学,河北医科大学第四医院副院长。医学博士,博士研究生导师,教授,主任医师。中国抗癌协会胰腺癌专业委员会委员、中国抗癌协会肿瘤精准治疗专业委员会委员、国际肝胆胰协会中国分会中国腹腔镜肝切除发展与推广专家委员会委员、中国医师学会胰腺疾病分会胰腺癌学组委员、海峡两岸医药卫生交流协会肿瘤防治专家委员会胰腺癌学组委员,河北省抗癌协会胰腺癌专业委员会主任委员、河北省肿瘤防治联合会胆胰肿瘤专业委员会主任委员、河北省抗癌协会肝癌专业委员会副主任委员。在

省内率先开展腹腔镜肝癌切除术、腹腔镜胰腺肿瘤切除术、胰腺癌腹膜后清扫等高难度手术。在SCI及核心期刊以第一作者和通讯作者发表论文50余篇。培养研究生30名,承担省自然科学基金课题、省财政厅优秀医学资助课题、省中医药管理局课题多项,获得河北省科技进步三等奖2项,河北省优秀医学一等奖3项。主编、副主编著作3部,参译著作1部,《中华肿瘤杂志》、《中华转移性肿瘤杂志》编委,《世界华人消化杂志》、《肿瘤防治研究》审稿专家。

## 铜死亡相关基因 LIPT1 对中国肝癌分期 I a 期肝细胞癌术后复发的预测价值

杨吴翰<sup>1</sup>,王淑彬<sup>2</sup>,陈耀文<sup>1</sup>,刘成禹<sup>1</sup>,刘月平<sup>3</sup>,彭利<sup>1\*</sup>

(1.河北医科大学第四医院肝胆外科,河北石家庄 050011;2.河北医科大学第四医院全科医疗科,河北石家庄 050011;3.河北医科大学第四医院病理科,河北石家庄 050011)

**[摘要]** 目的 探讨铜死亡相关基因脂酰转移酶 1(lipoyltransferase 1,LIPT1)在中国肝癌分期 I a 期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)中的表达及其意义,并构建 LIPT1 相关列线图预测 I a 期 HCC 患者术后复发风险。方法 收集在河北医科大学第四医院接受根治性手术的 I a 期 HCC 患者(139 例)的临床资料,采用免疫组织化学检测肿瘤组织中 LIPT1 的表达状态。使用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,Cox 比例风险模型评估无病生存时间(disease-free survival,DFS)的影响因素。基于多因素 Cox 回归分析结果建立 I a 期 HCC 患者无病生存率预测模型,并通过校准曲线和时间依赖曲线下面积对模型进行验证。结果 139 例 I a 期 HCC 患者 1 年、3 年和 5 年的疾病无进展生存率分别为 76.3%、56.1% 和 46.5%。LIPT1 高表达患者 89 例,LIPT1 低表达患者 50 例。多因素 Cox 回归分析显示,LIPT1 表达量(HR=1.093,95%CI:1.001~1.193)和糖尿病病史(HR=2.172,95%CI:1.126~4.191)是影响 I a 期 HCC 患者 DFS 的独立危险因素。基于这些指标构建的 DFS 预测模型显示出良好的一致性。列线图在训练集中 1 年、3 年和 5 年的时间依赖曲线下面积分别为 0.785、0.780 和 0.766,在验证集中为 0.712、0.794 和 0.716,均高于肿瘤直径。结论 LIPT1 可以作为预测 I a 期 HCC 患者术后复发时间的有效标志物。相比于传统指标肿瘤直径,所建立的列线图在预测 I a 期 HCC 患者 DFS 方面具有更高的效能,为早期肝癌术后监测和个体化治疗提供了新的方向。

**[关键词]** 肝肿瘤;脂酰转移酶 1;预后 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.10.009

**[中图分类号]** R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)10-1181-07

### The predictive value of cuproptosis-related gene lipoyltransferase 1 on postoperative recurrence in patients with CNLC stage I a hepatocellular carcinoma

[收稿日期]2024-07-02

[基金项目]河北省自然科学基金“精准医学”联合基金重点项目(H2022206335)

[作者简介]杨吴翰(1993-),男,河北石家庄人,河北医科大学第四医院主治医师,医学博士研究生,从事肝胆胰恶性肿瘤诊治研究。

\* 通信作者。E-mail:15632370973@163.com

YANG Wu-han<sup>1</sup>, WANG Shu-bin<sup>2</sup>, CHEN Yao-wen<sup>1</sup>,LIU Cheng-yu<sup>1</sup>, LIU Yue-ping<sup>3</sup>, PENG Li<sup>1\*</sup>

(1.Department of Hepatobiliary Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 0500011 China; 2.Department of General Medicine, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 3.Department of Pathology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the expression and significance of cuproptosis-related gene lipoyltransferase 1 (LIPT1) in patients with China liver cancer staging (CNLC) I a hepatocellular carcinoma (HCC) and to construct a LIPT1-related nomogram to predict the risk of postoperative recurrence in these patients. **Methods** Clinical data of 139 CNLC I a HCC patients who underwent radical surgery at the Fourth Hospital of Hebei Medical University were collected. Immunohistochemistry was used to detect LIPT1 expression in tumor tissues. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method, and the Cox proportional hazards model was employed to evaluate factors affecting disease-free survival (DFS). A prediction model for DFS was established based on multivariate Cox regression analysis results and validated using calibration curves and time-dependent area under the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The 1-year, 3-year, and 5-year DFS rates of 139 CNLC I a HCC patients were 76.3%, 56.1%, and 46.5%, respectively. Among these patients, 89 had high LIPT1 expression, and 50 had low LIPT1 expression. Multivariate Cox regression analysis revealed that LIPT1 expression (HR=1.093, 95%CI: 1.001-1.193) and history of diabetes (HR=2.172, 95%CI: 1.126-4.191) were independent risk factors for DFS of CNLC I a HCC patients. The DFS prediction model constructed based on the above indicators showed good consistency. The time-dependent area under the ROC curve of the nomogram for 1-year, 3-year, and 5-year DFS was 0.785, 0.780, 0.766, respectively, and 0.712, 0.794, 0.716, respectively, which were higher than those for tumor size. **Conclusion** LIPT1 can serve as an effective marker to predict postoperative recurrence in CNLC I a HCC patients. Compared with the traditional indicator tumor size, the nomogram has higher efficacy in predicting DFS of CNLC I a HCC patients, providing a new direction for postoperative monitoring and individualized treatment of early-stage liver cancer.

**[Key words]** liver neoplasms; lipoyltransferase 1; prognosis

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占原发性肝癌 90%以上,每年因 HCC 死亡人数超过 50 万<sup>[1]</sup>。根据我国肝癌分期(China liver cancer staging, CNLC),单个肿瘤直径≤5 cm、无血管侵犯、肝外转移、肝功能 Child-Pugh 分级 A/B 级、体能状态良好(PS 评分:0~2 分)的患者被定义为 I a 期<sup>[2]</sup>。2016 年《“健康中国 2030”规划纲要》的提出, I a 期 HCC 的检出率从 40 年前的 15.2%提升至现在的 61.2%<sup>[3-5]</sup>。然而,由于 HCC 的高度异质性,即使行根治性手术切除, I a 期 HCC 的 5 年复发率高达 43.7%<sup>[6]</sup>。巴塞罗那分期和现有的预测模型都无法对这类患者的预后进行更好的分层<sup>[7-10]</sup>。因此,挖掘新型标记物以指导 I a 期 HCC 患者预后是当前临床亟待解决的问题。脂酰转移酶 1

(lipoyltransferase 1, LIPT1)是铜死亡过程中的关键基因,研究表明 LIPT1 可能与多种肿瘤的预后显著相关<sup>[11-13]</sup>。但 LIPT1 与 HCC 患者预后的具体关系仍无定论。本研究通过分析 I a 期 HCC 肿瘤样本中 LIPT1 表达量与临床病理因素的相关性,验证其在预测 I a 期 HCC 患者术后复发方面的应用价值。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 对 2017 年 1 月—2021 年 12 月在河北医科大学第四医院行根治性手术的 HCC 患者病历进行了系统回顾。纳入标准:①病理明确诊断为 HCC 且根据 CNLC 为 I a 期的患者<sup>[2]</sup>;②肿瘤接受根治性手术切除,且手术前未接受任何抗癌治疗;

③术后生存期超过6个月。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②临床病理资料不完整。最终筛选出139例患者。将研究对象按照7:3随机抽样分为训练集(98例)和验证集(41例)。

**1.2 资料收集** 收集包括性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤直径,有无肝炎病史,有无高血压病史,有无糖尿病病史,有无吸烟史,有无饮酒史,甲胎蛋白数值,有无微血管侵犯,肝功能 Chind-Pugh 分级等临床资料。通过医疗记录或电话追踪获取患者术后复发信息。无病生存时间(disease-free survival, DFS)定义为从手术切除至肿瘤复发或转移的时间。随访日期截止于2023年11月20日。

本研究已获得医院伦理委员会的批准,审批编号为2023KS181。

**1.3 免疫组织化学染色和结果评估** 取手术切除的HCC肿瘤样本进行石蜡包埋切片,对每个样本进行LIPT1(多克隆抗体,商品编号:PA5-57064, Thermo公司,染色浓度1:200)的免疫组织化学染色。每张切片由两名病理医师根据阳性细胞的比例和染色强度进行量化评分。阳性细胞百分比评分:1分(0%~25%)、2分(26%~50%)、3分(51%~75%)、4分(76%~100%)。染色强度评分:0分(无着色)、1分(淡黄色)、2分(棕黄色)、3分(棕褐色)。把这两类分数的乘积定为最终的LIPT1免疫组织化学评分。

**1.4 统计学方法** 应用R4.1.2统计软件分析数据。正态分布的计量资料采用 $t$ 检验,非正态分布的计量资料采用秩和检验。计数资料采用 $\chi^2$ 检验

或Fisher精确检验。免疫组织化学评分作为LIPT1的表达量,定义LIPT1免疫组织化学评分 $\geq 8$ 分为高表达。采用Kaplan-Meier法进行生存分析,Log-rank检验比较组间疾病无进展生存率。Cox风险比例模型评估训练集患者的预后影响因素。根据多因素Cox回归分析结果,建立预后列线图。列线图的准确度和区分度通过预后校准曲线和时间依赖曲线下面积(area under the curve, AUC)曲线进行评估。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床病理特征和复发情况** 139例Ia期HCC患者平均年龄( $58.04 \pm 9.27$ )岁;其中男性116例,女性23例;肝右叶104例,肝左叶35例;一般临床病理特征资料详见表1。训练集和验证集患者的临床病理特征差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。免疫组织化学染色显示LIPT1表达于细胞质中(图1)。本研究共有LIPT1高表达患者89例,LIPT1低表达患者59例。在随访期间,69例患者出现疾病进展,1、3、5年的疾病无进展生存率为76.3%、56.1%、46.5%。训练集和验证集患者DFS差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.2 LIPT1和肿瘤直径与HCC患者术后DFS相关性** 在Ia期HCC患者中,LIPT1高表达组的DFS显著低于低表达组( $HR = 1.90, 95\%CI: 1.15 \sim 3.16, P = 0.013$ ,图2A);而肿瘤直径 $\leq 2$ cm与 $> 2$ cm患者的DFS差异无统计学意义( $HR = 1.12, 95\%CI: 0.64 \sim 1.96, P = 0.694$ ,图2B)。

表1 139例Ia期HCC患者的临床病理特征

Table 1 Baseline clinicopathological characteristics of 139 CNLC Ia HCC patients

组别	例数	性别(例数,%)		肿瘤部位(例数,%)		肝炎病史(例数,%)		
		男性	女性	肝左叶	肝右叶	无病史	乙型肝炎	丙型肝炎
训练集	98	83(84.7)	15(15.3)	74(75.5)	24(24.5)	15(15.3)	79(80.6)	4(4.1)
验证集	41	33(80.5)	8(19.5)	30(73.2)	11(26.8)	11(26.8)	29(70.7)	1(2.4)
$\chi^2/t/Z$ 值		0.370		0.084		2.632		
$P$ 值		0.543		0.772		0.268		
组别	例数	高血压病史(例数,%)		糖尿病病史(例数,%)		吸烟史(例数,%)		
		无	有	无	有	无	有	
训练集	98	64(65.3)	34(34.7)	80(81.6)	18(18.4)	44(44.9)	54(55.1)	
验证集	41	27(65.9)	14(34.1)	34(82.9)	7(17.1)	16(39.0)	25(61.0)	
$\chi^2/t/Z$ 值		0.004		0.033		0.496		
$P$ 值		0.951		0.856		0.524		
组别	例数	饮酒史(例数,%)		微血管侵犯(例数,%)		Child-Pugh分级(例数,%)		
		无	有	无	有	无	有	
训练集	98	59(60.2)	39(39.8)	92(93.9)	6(6.1)	91(92.9)	7(7.1)	
验证集	41	25(61.0)	16(39.0)	38(92.7)	3(7.3)	38(92.7)	3(7.3)	
$\chi^2/t/Z$ 值		0.007		0.000		0.000		
$P$ 值		0.932		1.000		1.000		

表 1 (续)

组别	例数	年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	肿瘤直径 [M(QR), cm]	甲胎蛋白 [M(QR), mm/L]	LIPT1 表达量 [M(QR)]
训练集	98	57.79 $\pm$ 9.91	3.00(1.95)	14.54(228.95)	8.00(7.25)
验证集	41	58.66 $\pm$ 7.60	3.00(1.50)	12.12(197.92)	8.00(3.00)
$\chi^2/t/Z$ 值		0.505	0.457	0.315	0.362
$P$ 值		0.615	0.564	0.837	0.681

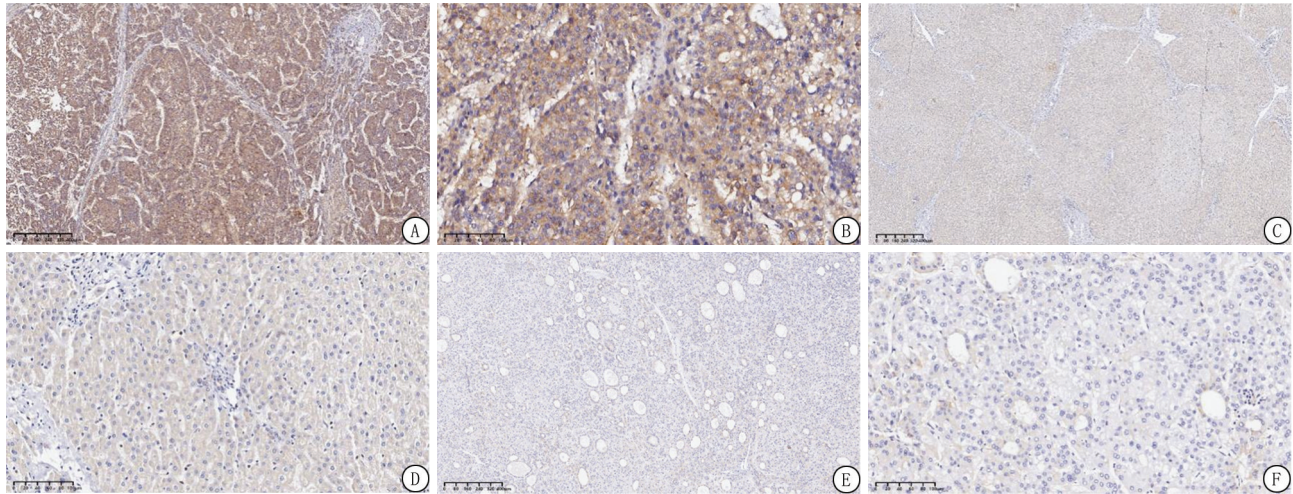


图 1 免疫组织化学检测 HCC 组织中 LIPT1 的表达情况

A.LIPT1 高表达( $\times 50$ );B.LIPT1 高表达( $\times 200$ );C.LIPT1 中等表达( $\times 50$ );D.LIPT1 中等表达( $\times 200$ );E.LIPT1 低表达( $\times 50$ );F.LIPT1 低表达( $\times 200$ )

Figure 1 Immunohistochemical staining of LIPT1 expression in HCC tissues

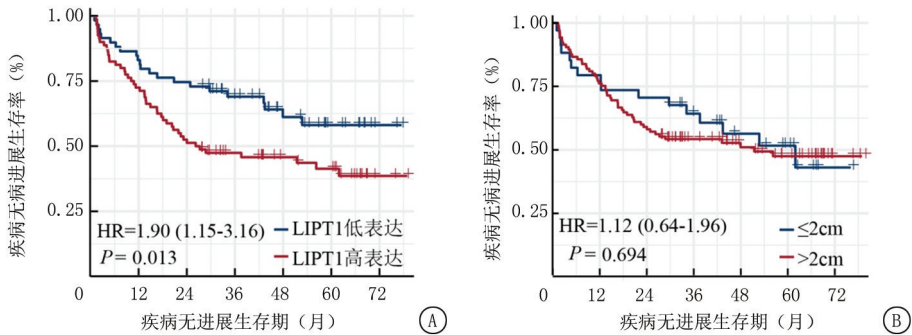


图 2 LIPT1 表达量和肿瘤直径与 CNLC I a 期 HCC 的 DFS 关系

A.LIPT1 低表达和高表达患者的无病生存曲线;B.肿瘤直径 $\leq 2$  cm 和 $> 2$  cm 患者的无病生存曲线

Figure 2 Correlation between LIPT1 expression and tumor size with DFS in CNLC I a HCC

2.3 预后影响因素分析 多变量赋值量表见表 2。 表达量为影响 I a 期 HCC 患者 DFS 的独立危险因素。而肿瘤直径对 DFS 无显著影响。见表 3。

表 2 Cox 回归分析法赋值

Table 2 Cox regression analysis assignments

变量	赋值	变量	赋值
性别	男性=0, 女性=1	微血管侵犯	无=0, 有=1
肿瘤部位	肝左叶=0, 肝右叶=1	Child-Pugh 分级	A 级=0, B 级=1
肝炎病史	无病史=1, 乙型肝炎=2, 丙型肝炎=3	年龄	连续变量
高血压病史	无=0, 有=1	肿瘤直径	连续变量
吸烟史	无=0, 有=1	甲胎蛋白	连续变量
饮酒史	无=0, 有=1	LIPT1 表达量	连续变量

表3 训练集 HCC 患者预后影响因素的多因素 Cox 回归分析

Table 3 Multivariate Cox regression analysis of prognostic factors in the training set of HCC

影响因素	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P 值	HR 值	95%CI
糖尿病病史(有)	0.774	0.326	5.637	0.021	2.172	1.126~4.191
肿瘤直径(cm)	0.169	0.130	1.685	0.194	1.184	0.917~1.528
LIPT1 表达量	0.097	0.050	3.957	0.047	1.093	1.001~1.193

2.4 LIPT1 相关预后列线图的建立 根据多因素 Cox 回归分析结果,构建了 I a 期 HCC 患者术后复发风险模型: 风险评分 = 糖尿病病史(有)  $\times$  72.767 + (LIPT1 表达量 - 1)  $\times$  9.091, 可视化见图 3。

2.5 列线图的验证及评价 在训练集和验证集中, CNLC I a 期 HCC 患者 1、3、5 年的预测疾病无进展生存率与实际疾病无进展生存率具有良好的一致性。在训练集中, 列线图 1、3、5 年的 AUC 分别为 0.785、0.780、0.766, 高于肿瘤直径的 0.685、0.619、0.581; 在验证集中, 列线图 1、3、5 年 AUC 分别为 0.712、0.794、0.716, 高于肿瘤直径 0.515、0.581、0.627 (图 4)。这些结果表明, 列线图在预测 I a 期

HCC 患者术后复发风险方面具有良好的效能。

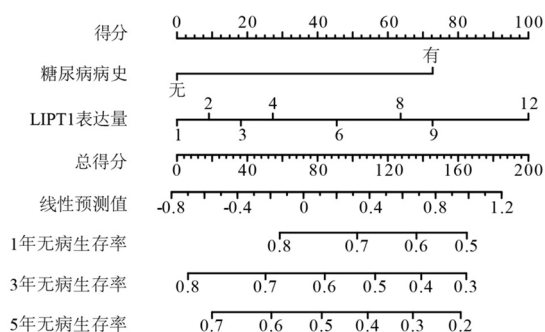


图3 CNLC I a 期 HCC 患者疾病无进展生存率列线图

Figure 3 Nomogram for predicting disease-free survival rates in CNLC I a HCC patients

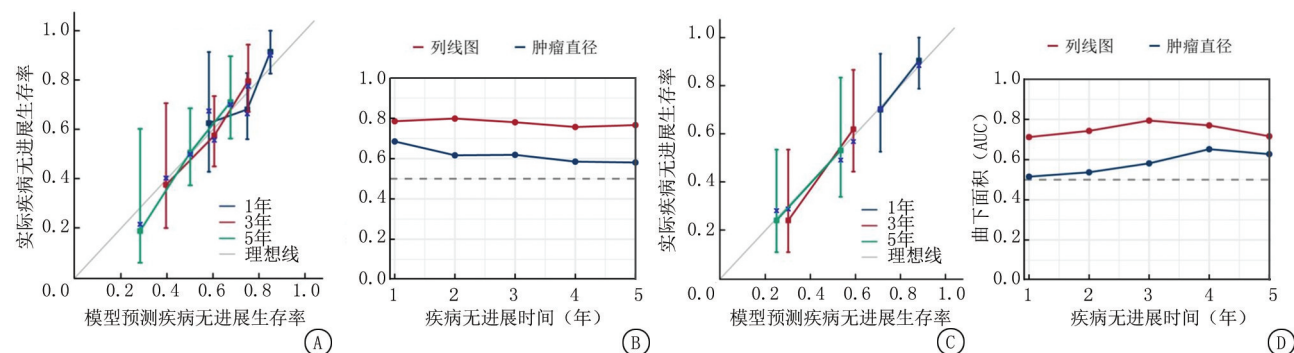


图4 预测模型的验证

A. 诺莫图预测训练集患者疾病无进展生存率的一致性曲线; B. 肿瘤直径、列线图预测训练集患者疾病无进展生存率时间依赖 AUC 曲线; C. 诺莫图预测验证集患者疾病无进展生存率的一致性曲线; D. 肿瘤直径、列线图预测验证集患者疾病无进展生存率时间依赖 AUC 曲线

Figure 4 Validation of the nomogram

### 3 讨 论

随着肝癌早期筛查和“早诊早治”理念的普及, I a 期 HCC 的检出率显著提升, 但术后复发率依然居高不下, 预后较差。本研究中 I a 期 HCC 患者 1、3 和 5 年的无疾病进展生存率分别为 76.3%、56.1% 和 46.5%, 与既往文献报道一致<sup>[4,14]</sup>。当前, 探索新型标记物或构建预测模型以对 I a 期 HCC 患者进行更精准的预后分层, 成为临床亟待解决的重要问题。

肿瘤直径作为一个重要的临床指标, 已被纳入多种 HCC 分期系统。然而, 其能否作为独立的预后预测因素仍有争议<sup>[15-16]</sup>。一些大型研究表明, 肿

瘤直径对 HCC 患者的预后影响不显著<sup>[8,17]</sup>。尽管巴塞罗那分期系统将肿瘤直径  $\leq 2$  cm 定义为极早期肝癌, 本研究发现肿瘤直径  $\leq 2$  cm 和  $> 2$  cm 患者的术后复发率差异无统计学意义, 多因素分析也显示肿瘤直径并非影响 DFS 的独立危险因素。这可能是因为肿瘤直径仅为 HCC 的一种形态学特征, 在早期或晚期 HCC 中, 其对预后的影响并非关键因素<sup>[18]</sup>。此外, 由于 HCC 异质性较高, 相同肿瘤直径可能会导致显著预后不同。因此, 深入挖掘 HCC 的分子特征和新型病理标记物, 可能比传统指标更有效地预测复发风险。

LIPT1 作为铜死亡相关基因, 在硫辛酸代谢中起关键作用<sup>[19]</sup>。LIPT1 的突变或缺失可导致多种

严重疾病,如亚急性坏死性脑病和早发癫痫性脑病等<sup>[13]</sup>。研究表明,LIPT1与多种肿瘤预后显著相关,但大多基于生物信息学分析,缺乏实验证据<sup>[20-21]</sup>。Li等<sup>[22]</sup>发现LIPT1在肝癌中高表达,并通过AKT/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin通路调控脂质代谢,促进HCC进展。Yan等<sup>[23]</sup>研究显示,敲除LIPT1抑制肝癌细胞增殖和迁移,提示其可能为肝癌治疗的新靶点。本研究通过临床数据分析发现,LIPT1表达量是影响Ia期HCC患者DFS的独立危险因素,LIPT1高表达的患者预后显著缩短,进一步证明了LIPT1的促癌作用和其作为预后标记物的潜力。

糖尿病在多种癌症的发病率和病死率中起重要作用,但其对HCC患者预后的影响仍有争议<sup>[24-25]</sup>。一项Meta分析纳入20篇文献、9767例HCC患者,指出糖尿病与较差的总生存率和无病生存率显著相关<sup>[26]</sup>。然而,也有前瞻性研究表明,2型糖尿病不会对HCC的病程产生显著影响<sup>[27]</sup>。糖尿病影响肿瘤预后的机制可能与高胰岛素血症或胰岛素抵抗有关,这些因素可激活胰岛素样生长因子信号通路,促进肿瘤进展<sup>[28]</sup>。二甲双胍作为2型糖尿病的常用药物,通过激活肝激酶B1和腺苷单磷酸活化蛋白激酶来抑制mTOR活性,阻止肿瘤蛋白质合成和细胞生长<sup>[29-30]</sup>。这可能是导致文献中存在争议的原因。本研究发现,有糖尿病病史的HCC患者术后DFS显著缩短。结合LIPT1表达量和糖尿病病史构建的列线图,在预测Ia期HCC患者术后复发方面具有良好效果,其1~5年的AUC值均高于肿瘤直径。

综上所述,本研究进一步证明了LIPT1作为预后标记物的潜力。基于LIPT1构建了新型列线图来预测Ia期HCC患者术后复发风险,并展示出良好的预测价值。然而,本研究的局限性在于单中心回顾性设计,虽然划分了训练集和验证集,但仍需多中心前瞻性研究以验证列线图的可靠性。此外,LIPT1高表达的Ia期HCC患者DFS显著缩短,其具体机制尚不明确,需进一步基础研究探讨。总之,基于铜死亡相关基因LIPT1构建的列线图在预测Ia期HCC患者术后复发方面展示出良好的效能,为早期肝癌术后监测和个体化治疗提供了新的思路。

#### [参考文献]

[1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.

- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司.原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J].协和医学杂志, 2024, 15(3): 532-559.
- [3] 郑永昌,毛一雷.早诊早治,提高我国肝癌5年生存率[J].肝胆胰外科杂志, 2022, 34(6): 321-324.
- [4] Xia YX, Zhang F, Li XC, et al. Surgical treatment of primary liver cancer: a report of 10 966 cases [J]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2021, 59(1): 6-17.
- [5] 钱建民,张峰,王学浩,等.肝癌的现代综合治疗(附1320例报告)[J].中国实用外科杂志, 1997, 17(1): 16-18.
- [6] Yao LQ, Chen ZL, Feng ZH, et al. Clinical features of recurrence after hepatic resection for early-stage hepatocellular carcinoma and long-term survival outcomes of patients with recurrence: a multi-institutional analysis [J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29: 4291-4303.
- [7] Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification [J]. Semin Liver Dis, 1999, 19(3): 329-338.
- [8] Xie J, Zheng C, Xie J, et al. No significant relationship exists between tumor size and prognosis in distant metastatic hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis based on SEER database [J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 274.
- [9] Liu S, Xu Z, Fang Z, et al. The combination of age, international standardized ratio, albumin and gamma-glutamyltransferase (AIAG), tumor size and alpha fetoprotein (AFP) stage as the prognostic model for hepatitis B-related hepatocellular carcinoma [J]. Int J Gen Med, 2021, 14: 4291-4301.
- [10] Jang W, Lee HW, Lee JS, et al. Clinical characteristics and prognosis of Korean patients with hepatocellular carcinoma with respect to etiology [J]. J Liver Cancer, 2022, 22(2): 158-166.
- [11] Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins [J]. Science, 2022, 375(6586): 1254-1261.
- [12] Cao X, Zhu L, Song X, et al. Protein moonlighting elucidates the essential human pathway catalyzing lipoic acid assembly on its cognate enzymes [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(30): E7063-E7072.
- [13] Liu Y, Luo G, Yan Y, et al. A pan-cancer analysis of copper homeostasis-related gene lipoyltransferase 1: Its potential biological functions and prognosis values [J]. Front Genet, 2022, 13: 1038174.
- [14] Li G, Liu H, Zeng D, et al. Identification of a prognostic signature model for predicting disease-free survival of hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2022, 40 (16 Suppl): e16128.
- [15] Goh BK, Teo JY, Chan CY, et al. Importance of tumor size as a prognostic factor after partial liver resection for solitary hepatocellular carcinoma: Implications on the current AJCC staging system [J]. J Surg Oncol, 2016, 113(1): 89-93.
- [16] Minagawa M, Ikai I, Matsuyama Y, et al. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the Japanese TNM

- and AJCC/UICC/TNM systems in a cohort of 13 772 patients in Japan[J]. *Ann Surg*,2007,245(6):909-922.
- [17] Zhang H, Yuan SX, Dai SY, et al. Tumor size does not independently affect long-term survival after curativeresection of solitary hepatocellular carcinoma without macroscopic vascularinvasion[J]. *World J Surg*,2014,38(4):947-957.
- [18] Greer JA, Applebaum AJ, Jacobsen JC, et al. Understanding and addressing the role of coping in palliative care for patientswith advanced cancer[J]. *J Clin Oncol*,2020,38(9):915-925.
- [19] Habarou F, Hamel Y, Haack TB, et al. Biallelic mutations in LIPT2 cause a mitochondrial lipoylation defect associated with severe neonatal encephalopathy[J]. *Am J Hum Genet*, 2017,101(2):283-290.
- [20] Chen Y, Xu T, Xie F, et al. Evaluating the biological functions of the prognostic genes identified by the Pathology Atlas in bladder cancer[J]. *Oncol Rep*,2021,45(1):191-201.
- [21] Lv H, Liu X, Zeng X, et al. Comprehensive analysis of cuproptosis-related genes in immune infiltration andprognosis in Melanoma[J]. *Front Pharmacol*,2022,13:930041.
- [22] Li J, Tuo D, Guo G, et al. Aberrant expression of cuproptosis-related gene LIPT1 is associated with metabolic dysregulation of fatty acid and prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*,2023,149(17):15763-15779.
- [23] Yan C, Niu Y, Ma L, et al. System analysis based on the cuproptosis-related genes identifies LIPT1 as a novel therapy target for liver hepatocellular carcinoma[J]. *J Transl Med*, 2022,20(1):452.
- [24] Nakatsuka T, Tateishi R. Development and prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes[J]. *Clin Mol Hepatol*,2023,29(1):51-64.
- [25] Azit NA, Sahran S, Meng LV, et al. The survival outcomes and prognostic factors of hepatocellular carcinoma amongtype 2 diabetes patients; a two-centre retrospective cohort study [J]. *Turk J Med Sci*,2022,52(5):1580-1590.
- [26] Wang YG, Wang P, Wang B, et al. Diabetes mellitus and poorer prognosis in hepatocellular carcinoma; a systematicreview and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e95485.
- [27] Howell J, Yiu M, Gibson R, et al. Type 2 diabetes does not worsen prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Res Hepatol Gastroentero*,2011,35(3):214-220.
- [28] Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*,2009,52(9):1766-1777.
- [29] Hydes TJ, Cuthbertson DJ, Graef S, et al. The impact of diabetes and glucose-lowering therapies on hepatocellular carcinomaincidence and overall survival[J]. *Clin Ther*,2022, 44(2):257-268.
- [30] Ono M, Fujita K, Kobayashi K, et al. Influence of diabetes mellitus and effectiveness of metformin on hepatocellularcarcinoma[J]. *Hepatol Res*,2023,53(7):579-594.

(本文编辑:刘斯静)