

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.10.011
文章编号: 1005-8982(2020)10-0054-05

HC-gp39 和 GP73 检测对原发性肝癌的诊断及 TACE 预后的评估价值

唐辉, 刘伟, 陈根生

(丽水市人民医院介入科, 浙江 丽水 323000)

摘要: 目的 探讨血清人软骨糖蛋白 39 (HC-gp39) 和高尔基体糖蛋白 73 (GP73) 检测对原发性肝癌 (PHC) 的诊断及经导管肝动脉化疗栓塞术 (TACE) 预后的评估价值。**方法** 选取 2016 年 6 月—2018 年 6 月丽水市人民医院收治的 PHC 患者 58 例作为观察组, 同期该院健康体检者 60 例作为对照组。检测两组血清 HC-gp39、GP73 水平, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线和生存曲线分析 HC-gp39、GP73 在 PHC 患者 TACE 预后中的评估价值。**结果** 观察组治疗前、治疗后 1 个月血清 HC-gp39、GP73 水平均高于对照组 ($P < 0.05$), 且观察组治疗后 1 个月低于治疗前 ($P < 0.05$)。血清 HC-gp39、GP73 联合诊断 PHC 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.814 (95% CI: 0.733, 0.892), 敏感性和特异性分别为 70.0% (95% CI: 0.636, 0.766) 和 88.6% (95% CI: 0.822, 0.969)。治疗后血清 HC-gp39 < 335.76 pg/ml 患者总体生存率 (33.33%) 高于血清 HC-gp39 \geq 335.76 pg/ml 患者 (25.00%) ($P < 0.05$); 治疗后血清 HC-gp39 < 335.76 pg/ml 患者中位生存时间 (25.50 个月) 高于血清 HC-gp39 \geq 335.76 pg/ml 患者 (20.86 个月) ($P < 0.05$)。治疗后血清 GP73 < 213.84 ng/ml 患者总体生存率 (38.71%) 高于血清 GP73 \geq 213.84 ng/ml 患者 (25.00%) ($P < 0.05$); 治疗后血清 GP73 < 213.84 ng/ml 患者中位生存时间 (24.63 个月) 高于血清 GP73 \geq 213.84 ng/ml 患者 (20.12 个月) ($P < 0.05$)。**结论** 血清 HC-gp39、GP73 水平升高对 PHC 具有一定诊断价值, 联合诊断价值更高。TACE 术后血清 HC-gp39、GP73 水平降低 PHC 患者的生存质量明显优于未降低患者, 两者对 TACE 术后预后具有一定评估价值。

关键词: 肝肿瘤; 肿瘤, 多原发性; 糖蛋白类; 抗肿瘤联合化疗方案; 血清学试验

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

Value of HC-gp39 and GP73 in the diagnosis of primary liver cancer and prognosis of TACE

Hui Tang, Wei Liu, Gen-sheng Chen

(Department of Intervention, Lishui People's Hospital, Lishui, Zhejiang 323000, China)

Abstract: Objective To investigate the value of serum human cartilage glycoprotein 39 (HC-gp39) and Golgi protein 73 (GP73) in diagnosis of primary liver cancer and prognosis of transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods** Total of 58 patients with primary liver cancer admitted to our hospital from June 2016 to June 2018 were selected as the observation group, and 60 healthy patients during the same period were selected as the control group. The levels of serum HC-gp39 and GP73 in the two groups were detected. The receiver operating characteristic curve (ROC) and the survival curve were used to analyze the diagnostic value of HC-gp39 and GP73 in primary liver cancer and the prognosis of TACE. **Results** The levels of serum HC-gp39 and GP73 in the observation group were higher than those in the control group before treatment ($P < 0.05$). 1 month after treatment, the levels of serum HC-gp39 and GP73 in the observation group were lower than those before treatment and higher than those in the control group ($P < 0.05$). The AUC of serum HC-gp39 and GP73 combined in the diagnosis of primary

liver cancer was 0.814 (95% CI: 0.733, 0.892), and the sensitivity and specificity were 70.05% (95% CI: 63.65%, 76.55%) and 88.64% (95% CI: 82.24%, 96.94%) respectively. The overall survival of patients with serum HC-gp39 < 335.76 pg/ml after treatment was 33.33%, higher than 25.00% of patients with serum HC-gp39 \geq 335.76 pg/ml after treatment ($\chi^2 = 3.192, P = 0.036$). The median survival time of patients with serum HC-gp39 < 335.76 pg/ml after treatment was 25.50 months, higher than 20.86 months of patients with serum HC-gp39 \geq 335.76 pg/ml after treatment ($\chi^2 = 5.145, P = 0.020$). The overall survival of patients with serum GP73 < 213.84 ng/ml after treatment was 38.71%, which was higher than 25.00% of patients with serum GP73 \geq 213.84 ng/ml after treatment ($\chi^2 = 4.176, P = 0.029$). The median survival time of patients with serum GP73 < 213.84 ng/ml after treatment was 24.63 months, which was higher than 20.12 months of patients with serum GP73 \geq 213.84 ng/ml after treatment ($\chi^2 = 4.996, P = 0.025$). **Conclusion** The levels of serum HC-gp39 and GP73 are elevated in primary liver cancer, and have certain diagnostic value for primary liver cancer, and their combined diagnosis was more valuable. The prognosis of serum HC-gp39 and GP73 with decreasing in patients were significantly better than those of patients without decreasing. HC-gp39 and GP73 have certain value in evaluating the prognosis after TACE.

Keywords: liver neoplasms; tumor, multiple primary; glycoproteins; antitumor combined chemotherapy; serologic tests

原发性肝癌 (primary hepatic carcinoma, PHC) 是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一。目前, PHC 发病率位列我国常见恶性肿瘤的第 4 位, 男性发病率高于女性, 病死率在肿瘤致死病因中位列第 2 位, 严重威胁人们的生命健康^[1-2]。PHC 的发病机制尚不十分明确, 难以针对病因彻底根治, 总体生存率较低^[3]。而且在疾病初期, 临床表现不典型, 一旦出现明显症状, 即表明肿瘤发展迅速, 患者多已进展为中晚期^[4]。因而, 早期及时诊断 PHC 对患者的治疗和预后非常重要。在实验室检查方面, 甲胎蛋白是肝癌诊断的常用指标, 但部分患者检测结果可以出现假阴性, 因此需要寻求敏感性和特异性更高的肝癌血清标志物。人软骨糖蛋白 39 (human cartilage glycoprotein-39, HC-gp39) 不仅是炎症疾病的血清标志物, 而且与多种恶性肿瘤密切相关^[5]。高尔基体糖蛋白 73 (Golgi protein 73, GP73) 在各类肝脏疾病中的异常表达受到越来越多的关注, 被认为在肝细胞病变中发挥着重要作用^[6-7]。经导管肝动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 是通过栓塞动脉以阻断血供, 来达到抑制肿瘤生长、促使肿瘤凋亡的目的。PHC 患者在中晚期无法行手术切除病灶时, TACE 成为重要治疗手段^[8]。本研究探讨血清 HC-gp39、GP73 水平在 PHC 中的诊断价值及其与 TACE 患者术后预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 6 月—2018 年 6 月丽水市人民医院收治的 PHC 患者 58 例作为观察组。其中, 男性 41 例,

女性 17 例; 年龄 34 ~ 72 岁, 平均 (47.35 \pm 16.82) 岁。选取同期健康体检者 60 例作为对照组。其中, 男性 41 例, 女性 19 例; 年龄 35 ~ 70 岁, 平均 (45.68 \pm 13.49) 岁。纳入标准: ①符合《原发性肝癌诊治规范 (2011)》^[9]; ②经影像学检查确诊; 临床资料完整。排除标准: ①转移性肝癌; ②严重心、肺、肾等器官功能不全; ③其他恶性肿瘤; ④合并免疫性疾病; ⑤合并血液系统疾病; ⑥相关手术禁忌证。本研究通过医院伦理委员会批准, 患者及其家属知情同意。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 研究方法

1.2.1 观察组 患者入院后于清晨抽取空腹静脉血 3 ~ 5 ml, 离心分离血清标本。采用双抗体夹心酶联免疫法检测血清 HC-gp39 (试剂盒购自北京中山生物科技有限公司)、GP73 水平 (试剂盒购自北京热景生物科技股份有限公司)。微孔板包被、洗板、封闭、显色等实验过程严格按照试剂盒说明书进行, 采用艾德康 600 全自动酶标仪 (烟台艾德康生物科技股份有限公司) 读取光密度值。根据 PHC 诊治规范原则, 所有患者行 TACE 手术: 采用 Seldinger 法穿刺股动脉插入微导管 (北京麦瑞通医疗器械有限公司), 根据患者个体的肿瘤病灶大小、位置、数目、肝功能等具体情况, 缓慢注入适量氟尿嘧啶 (长春长庆药业集团有限公司) 和奥沙利铂 (江苏恒瑞医药股份有限公司), 然后注入碘化油 (法国加柏大药厂) 栓塞肿瘤微血管, 部分患者辅以明胶海绵颗粒 (杭州艾力康医药科技有限公司) 加强栓塞。治疗后 1 个月, 采用相同方法检测血

清 HC-gp39、GP73 水平。对观察组进行随访,从患者行 TACE 术后第 1 天开始,截至 2019 年 12 月 30 日,随访时间 3 ~ 40 个月。

1.2.2 对照组 患者于体检当天抽取空腹静脉血 3 ~ 5 ml,采用相同方法检测血清 HC-gp39、GP73 水平。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较用方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 法;计数资料以率 (%) 表示,比较采用 χ^2 检验;绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,比较采用 Log-rank χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 HC-gp39、GP73 水平比较

对照组与观察组治疗前、治疗后 1 个月血清 HC-gp39、GP73 水平比较,经方差分析,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),观察组治疗前、治疗后 1 个月高于对照组 ($P < 0.05$),且观察组治疗后 1 个月低于治疗前 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 血清 HC-gp39、GP73 对 PHC 的诊断价值

血清 HC-gp39、GP73 联合诊断 PHC 的 ROC

表 1 两组血清 HC-gp39、GP73 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HC-gp39/ (pg/ml)	GP73/ (ng/ml)
对照组	60	188.24 \pm 89.73	66.78 \pm 27.41
观察组	58		
治疗前		335.76 \pm 136.28 ^①	213.84 \pm 120.25 ^①
治疗后 1 个月		276.28 \pm 116.35 ^{①②}	170.41 \pm 95.22 ^{①②}
<i>F</i> 值		4.571	10.236
<i>P</i> 值		0.001	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

曲线下面积 (AUC) 高于 HC-gp39 单一检测。见表 2 和图 1。

2.3 血清 HC-gp39、GP73 与 TACE 患者术后预后的关系

截至 2019 年 12 月 30 日,失访 2 例,共 56 例获得随访,死亡 39 例。治疗后 36 例血清 HC-gp39 < 335.76 pg/ml 患者死亡 24 例,总体生存率为 33.33%; 20 例血清 HC-gp39 \geq 335.76 pg/ml 患者死亡 15 例,总体生存率为 25.00%。两者总体生存率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 3.192$, $P = 0.036$),血清 HC-gp39 < 335.76 pg/ml 患者高于血清 HC-gp39 \geq 335.76 pg/ml 患者。治疗后血清 HC-gp39 < 335.76 pg/ml 患者中位生存时间为 25.50 个月,血清 HC-gp39 \geq 335.76 pg/ml 患

表 2 血清 HC-gp39、GP73 在 PHC 中的诊断价值参数

指标	AUC	95% CI		截断值	敏感性	95% CI		特异性	95% CI	
		上限	下限			上限	下限		上限	下限
HC-gp39	0.626	0.521	0.730	0.346	0.555	0.482	0.622	0.678	0.633	0.732
GP73	0.785	0.685	0.885	0.486	0.681	0.627	0.774	0.857	0.795	0.912
联合诊断	0.814	0.733	0.892	0.489	0.700	0.636	0.766	0.886	0.822	0.969

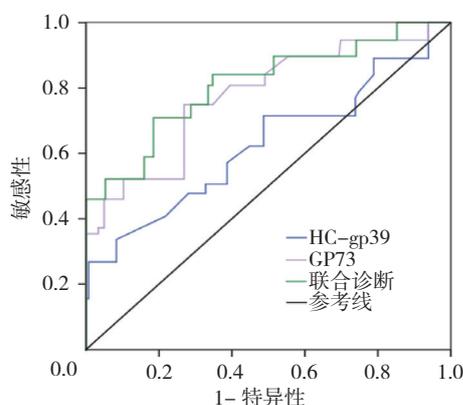


图 1 血清 HC-gp39、GP73 诊断 PHC 的 ROC 曲线

者中位生存时间为 20.86 个月。两者生存时间比较,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.415$, $P = 0.020$),治疗后血清 HC-gp39 < 335.76 pg/ml 患者高于血清 HC-gp39 \geq 335.76 pg/ml 患者。见图 2。

治疗后 31 例血清 GP73 < 213.84 ng/ml 患者死亡 19 例,总体生存率为 38.71%; 25 例血清 GP73 \geq 213.84 ng/ml 患者死亡 20 例,总体生存率为 20.00%。两者治疗后总体生存率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.176$, $P = 0.029$),血清 GP73 < 213.84 ng/ml 患者高于血清 GP73 \geq 213.84 ng/ml 患者。治疗后血清 GP73 < 213.84 ng/ml 患者中位生存时间为 24.63 个月,

血清 GP73 ≥ 213.84 ng/ml 患者中位生存时间为 20.12 个月。两者治疗后生存时间比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.996, P=0.025$), 血清 GP73 <213.84 ng/ml 患者高于血清 GP73 ≥ 213.84 ng/ml。见图 3。

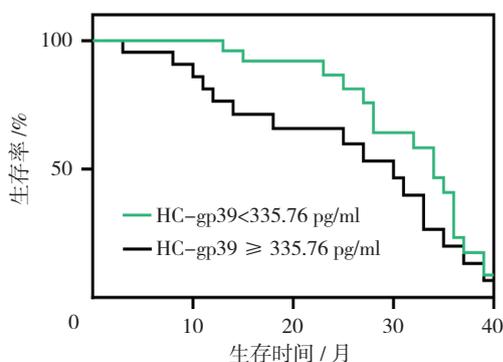


图 2 治疗后不同血清 HC-gp39 水平患者的生存曲线

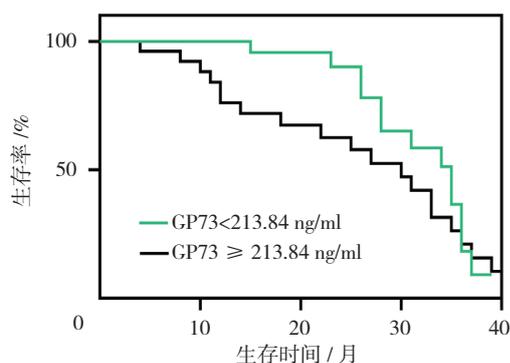


图 3 治疗后不同血清 GP73 水平患者的生存曲线

3 讨论

近年来, 我国 PHC 的发病率呈上升趋势。PHC 不仅进展快, 极易复发和转移, 而且预后差, 5 年生存率 $<10\%$, 病死率 $>50\%$ 。此外 PHC 早期临床症状表现不典型, 患者难以及时确诊, 以致错过最佳治疗时间^[4, 10-11]。影像学检查是诊断 PHC 的重要方式, 但病灶在 CT 成像中受到多种因素制约, 可能影响诊断结果^[12]。甲胎蛋白是最常用于肝癌诊断的血清标志物, 但存在部分患者早期检测阴性的现象, 应用价值有限^[13]。肿瘤标志物有助于表达肿瘤的病变状态, 因此寻求更加有效的血清标志物一直是临床研究的重点。

HC-gp39 广泛分布于组织器官, 在炎症疾病中呈高表达, 在卵巢癌、膀胱癌等多种恶性肿瘤中也出现了显著变化, 提示 HC-gp39 与肿瘤相关^[14]。在正常肝细胞中, GP73 呈低表达状态, 当肝脏组织遭受损伤或

发生病变, GP73 表达明显上调^[15-16]。本研究中, 观察组治疗前、治疗后 1 个月血清 HC-gp39、GP73 水平高于对照组, 且观察组治疗后 1 个月低于治疗前, 说明 PHC 患者血清 HC-gp39、GP73 水平均高于健康人。HC-gp39 和 GP73 均在肝细胞癌变过程中发挥重要作用。HC-gp39 参与细胞增殖分化, 能够提高瘤旁间质的黏附性, 促进肿瘤周围组织的血管增生, HC-gp39 还能通过肿瘤细胞外基质重建过程帮助肿瘤浸润^[17]。高尔基体参与细胞转化和细胞间信号传导, GP73 作为与高尔基体的生理结构密切相关的跨膜蛋白, 当肝细胞中高尔基体结构出现异常, GP73 分泌明显增加^[18-20]。本研究中, 两者联合诊断 PHC 的 AUC 为 0.814, 敏感性和特异性分别为 70.05% 和 88.64%, 提示血清 HC-gp39、GP73 联合检测对 PHC 具有一定的诊断价值。

外科手术切除是治疗 PHC 的理想手段, 但是考虑到早期临床症状不典型, 许多患者确诊时已处于癌症中晚期, 肿瘤侵袭范围过大, 无法切除病灶, 因此 TACE 成为首选治疗方式^[13]。肿瘤生长依赖新生血管, TACE 通过阻断血供来抑制肿瘤生长, 疗效可靠, 且副反应较轻^[21]。肿瘤生长受限使血清 HC-gp39、GP73 水平出现变化。本研究中, 观察组治疗后 1 个月血清 HC-gp39、GP73 水平相比治疗前有所降低, 治疗后血清 HC-gp39 <335.76 pg/ml 患者总体生存率和中位生存时间均高于血清 HC-gp39 ≥ 335.76 pg/ml 患者; 治疗后血清 GP73 <213.84 ng/ml 患者总体生存率和中位生存时间均高于血清 GP73 ≥ 213.84 ng/ml 患者, 结果显示术后血清 HC-gp39、GP73 水平降低的 TACE 患者生存质量明显优于未降低患者。

综上所述, 血清 HC-gp39、GP73 水平升高对 PHC 具有一定的诊断价值, 联合诊断价值更高。TACE 术后血清 HC-gp39、GP73 水平降低的 PHC 患者生存质量明显优于未降低患者, 两者对 TACE 术后预后具有一定的诊断价值。

参考文献:

- [1] 黎小花, 王群拴, 刘阿静, 等. 原发性肝癌患者血清 AFP、AFU、TSGF、GP73 水平变化及其 CT 特征分析 [J]. 海南医学, 2019, 30(19): 2473-2475.
- [2] 孙巨勇, 李伟, 牟娜, 等. FN 与 PTEN 在原发性肝癌患者血清中的表达及联合诊断与预后评估的价值 [J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(15): 30-35.
- [3] 张稳稳, 郑曦孜, 郑小红, 等. 晚期原发性肝癌药物研究进展 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(33): 28-31.
- [4] SIA D, VILLANUEVA A, FRIEDMAN S L, et al. Liver cancer

- cell of origin, molecular class, and effects on patient prognosis[J]. *Gastroenterology*. 2017, 152(4): 745-761.
- [5] CILEDAG A, AKIN K P, CELIK G, et al. High serum HC-gp39 level is associated with poor prognosis in patients with lung cancer[J]. *Tuberk Toraks*, 2018, 66(4): 273-279.
- [6] 王蓉, 蔡高涛, 钟小青, 等. 血清 AFP-L3 和 GP-73 联合检测对原发性肝癌诊断的 Meta 分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(2): 72-75.
- [7] 韩云竹. 乳腺癌患者放疗前后血清 HC-gp39 水平变化及其对临床症状的影响 [J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(23): 3450-3453.
- [8] 顾朋, 叶尔麦克·阿哈提, 樊喜文. 原发性肝癌 TACE 治疗栓塞剂对疗效和预后影响 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(23): 1658-1663.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范 (2011 年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(10): 929-946.
- [10] 崔琦, 董延娥, 霍云龙, 等. 血清 AFP、GP73、SF、DCP 联合检测在原发性肝癌诊断中的应用 [J]. *中国医科大学学报*, 2019, 48(5): 434-436.
- [11] 程书蕙, 陈波, 李晔雄. 原发性肝癌术后辅助治疗的研究进展 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28(3): 233-237.
- [12] 刘羽, 李杨健. 多层螺旋 CT 扫描结合血清 AFP 检测对原发性肝癌的诊断价值探讨 [J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2019, 17(8): 96-99.
- [13] 沈迪, 张莉, 金恩浩, 等. 甲胎蛋白对原发性肝癌患者 TACE 治疗效果及预后的评估价值 [J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(4): 640-643.
- [14] 侯永强, 王新征. 血清 HC-gp39 蛋白水平与肝硬化患者肝功能、肝纤维化的相关性及其作用机制 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2019, 29(5): 427-429.
- [15] 王钢, 陈涛, 卢峰, 等. 血清高尔基体糖蛋白 73 在慢性肝病诊断中的应用研究 [J]. *临床输血与检验*, 2018, 20(4): 428-431.
- [16] 王翠晓, 高静. 血清高尔基蛋白 73、甲胎蛋白异质体 3、甲胎蛋白和 α -L-岩藻糖苷酶水平诊断原发性肝癌的效能分析 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(1): 113-116.
- [17] 赵明英, 李春林. 血清 HC-gp39 联合 AFP 在肝细胞癌手术患者中的水平及其对预后状况的影响 [J]. *肝胆外科杂志*, 2019, 27(5): 341-343.
- [18] LIU Y, ZHOU S, SHI J, et al. c-Myc transactivates GP73 and promotes metastasis of hepatocellular carcinoma cells through GP73-mediated MMP-7 trafficking in a mildly hypoxic microenvironment[J]. *Oncogenesis*, 2019, 8(10): 58.
- [19] YANMING L, YUE C, WENCAN C, et al. Combined detection of AFP-L3, GP73 and TIP30 enhances diagnostic accuracy for HBV-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *J Pak Med Assoc*, 2019, 69(9): 1279-1286.
- [20] KE M Y, WU X N, ZHANG Y, et al. Serum GP73 predicts posthepatectomy outcomes in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 140.
- [21] GALANAKIS N, KEHAGIAS E, MATTHAIOU N, et al. Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency or microwave ablation for hepatocellular carcinoma: a review[J]. *Hepat Oncol*, 2018, 5(2): DOI: org/10.2217/hep-2018-0001.

(唐勇 编辑)

本文引用格式: 唐辉, 刘伟, 陈根生. HC-gp39 和 GP73 检测对原发性肝癌的诊断及 TACE 预后的评估价值 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(10): 54-58.