

· 全科医学论著 ·

## 原发性肝癌患者 TACE 前后血清 GP73 的变化及意义

赵睿, 王启之, 郑海伦

蚌埠医学院第一附属医院消化内科, 安徽 蚌埠 233004

**摘要:**目的 探讨原发性肝癌(PHC)患者行经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)前后血清高尔基体蛋白73(GP73)变化的临床意义,进一步明确GP73对PHC患者TACE治疗疗效评估、预后监测的意义。方法 选择2015年1月—12月在蚌埠医学院第一附属医院利用酶联免疫吸附测定法(ELISA)分别检测40例PHC患者TACE术前及术后1d,术后4~6周血清GP73和AFP值;将40例PHC患者根据TACE治疗疗效分为好转组(28例)和恶化组(12例),分析术前和术后第1天,术后4~6周GP73和AFP的变化与TACE治疗疗效及预后的关系。结果 好转组患者术前、术后1d,术后4~6周血清GP73浓度分别为(0.390±0.161)IU/ml, (0.385±0.165)IU/ml, (0.187±0.125)IU/ml, 术后1d血清GP73水平较术前无明显变化( $P>0.05$ ), 术后4~6周血清GP73水平较术前明显降低( $P<0.01$ ); 恶化组术前、术后1d, 术后4~6周血清GP73浓度分别为(0.373±0.134)IU/ml, (0.372±0.130)IU/ml, (0.604±0.121)IU/ml, 恶化组患者术后1d血清GP73水平较术前无明显变化( $P>0.05$ ), 术后4~6周血清GP73水平较术前明显升高( $P<0.01$ )。AFP<400 ng/ml时, PHC患者术前与术后1d、术后4~6周AFP均无明显改变( $P>0.05$ ), 好转组术后4~6周血清GP73水平较术前下降( $P<0.05$ ), 恶化组术后4~6周血清GP73水平较术前升高( $P<0.05$ )。结论 GP73可以作为PHC患者TACE术疗效判断的指标, 尤其是在AFP较低或AFP阴性时GP73作为疗效的评价比AFP更有优势。

**关键词:**原发性肝癌; 甲胎蛋白; 高尔基体蛋白73; 肝动脉化疗栓塞

**中图分类号:** R735.7 R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2018)10-1623-03

**DOI:** 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000441

**Serum levels of Golgi protein 73 before and after TACE in patients with primary liver cancer and its clinical significance**

ZHAO Rui, WANG Qi-zhi, ZHENG Hai-lun

Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233004, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical significance of serum Golgi protein 73 (GP73) levels before and after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in patients with primary hepatocellular carcinoma (PHC), and discuss the role of GP73 in the curative effect evaluation and prognosis monitoring among the PHC patients undergoing TRAC. **Methods** The Enzyme-link immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the serum levels of GP73 and AFP in 40 cases of HPC before TACE, D1 after TRAC and 4 to 6 weeks after TACE. Based on the result of TRAC, 40 patients were assigned into the improved group(28 cases) and progression group (12 cases). The relationship between the dynamic levels of GP73 and AFP and the curative effect and prognosis of the patients were analyzed. **Results** In the improved group, the serum GP73 level before TACE, on the first day and in four to six weeks after TACE were (0.390±0.161) IU/ml, (0.385±0.165) IU/ml and (0.187±0.125) IU/ml, respectively. The serum GP73 level on the first day after TRAC were not significantly improved( $P>0.05$ ), however, in the four to six weeks after TRAC it decreased significantly as compared with the preoperative levels ( $P<0.05$ ). In the progression group, the serum GP73 level before TACE, on the first day after TACE and in the four to six weeks after TACE were (0.373±0.134) IU/ml, (0.372±0.130) IU/ml and (0.604±0.121) IU/ml, respectively. The serum GP73 level did not change significantly on the first day after TRAC( $P>0.05$ ), however, it elevated significantly in the four to six weeks after TACE ( $P<0.05$ ). For the HPC patients with AFP level less than 400 ng/ml, the serum GP73 level in the four to six weeks after TACE significantly decreased in the improved group ( $P<0.05$ ), but significantly increased in the progression group ( $P<0.05$ ); however, the AFP level did not change significantly before and after TACE ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The serum GP73 could be taken as an effective indicator in monitoring the therapeutic effect of TACE in patients with PHC. The GP73 has more advantages than AFP in the monitoring the therapeutic effect of TACE while the serum AFP level is less than 400 ng/ml.

**Key words:** Primary liver cancer;  $\alpha$ -fetoprotein; Golgi protein 73; Transcatheter arterial chemoembolization

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)是目前较常见的恶性肿瘤,也是致死率最高的恶性肿瘤之

一,且发病率有逐年上升的趋势,在我国85%~90%的PHC是在乙型肝炎后肝硬化的基础上发生的,每年全球50%以上新增肝癌病都在我国,其死亡率位居我国癌症死亡率第二位,仅次于肺癌,在某些高发地区甚至跃居第一位<sup>[1]</sup>。PHC早期症状隐匿,多数患者确诊时已属中晚期,目前认为能治愈其的唯一手段可能是

**基金项目:**蚌埠医学院科研课题项目(byky1479);蚌埠医学院第一附属医院2017年度科技发展基金项目(byyfykj201704);安徽高校自然科学研究项目(KJ2015A177)

**通信作者:**王启之, E-mail: 9735385@qq.com

外科手术及肝移植,然而仅有约30%左右的患者适合外科手术<sup>[2]</sup>,故目前临床上多采用非手术方法治疗中晚期肝癌,而经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)已成为肝癌最主要的非根治性治疗方法<sup>[3]</sup>,其理论基础是肝癌血供非常丰富,且主要供血为肝动脉,可通过碘油阻塞肝动脉和局部注射高浓度化疗药物使肝癌组织逐渐缺血、缺氧、坏死<sup>[4]</sup>。但对其治疗效果缺乏客观统一评价标准,目前介入疗效的评价指标仍是甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)与影像学检查,但对于AFP阴性或小于400 ng/L以及肝内微小病灶病例的监测效果仍不令人满意。高尔基体蛋白73(GP73)是存在于高尔基体的一种跨膜糖蛋白,大小为73 kD,有研究证实GP73对于PHC早期诊断和手术后复发病情评估有较高的敏感性、特异性<sup>[5]</sup>。本研究通过监测PHC患者TACE治疗前后GP73水平,进一步明确GP73对PHC患者TACE治疗疗效评估、预后监测的意义,希望能为评估PHC患者预后找到更好的血清标记物。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 PHC患者40例,均为自2015年1—12月我院经临床、病理活检确诊原发性肝癌的患者,其中男性32例,女性8例,年龄46~70岁,其诊断标准符合人民卫生出版社第8版内科学原发性肝癌诊断标准<sup>[6]</sup>。所有患者均符合:①第1次接受TACE治疗,并且均未行全身化疗、放疗或手术治疗;②无淋巴结及远处转移;③无其他严重器质性疾病;④肝功能(Child-Pugh分级)为A~B级且可以顺利完成整个TACE治疗过程;⑤TNM分期均在Ⅲa期之前(其中Ib期2例,Ⅱa期4例,Ⅱb期21例,Ⅲa期13例)。记录治疗期间患者的肝功能、AFP水平以及是否出现有淋巴结肿大、是否存在腹水、是否出现远处转移等相关数据。研究经院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

### 1.2 检测方法

1.2.1 血清标本的收集 分别抽取患者第1次TACE术前和术后1 d,术后4~6周清晨空腹静脉血4 ml,血样收集在消毒血清分离管中,于3 h内低温离心(3 000 r/min,离心半径6.5 cm)10 min,血清分离后保存在-80℃冰箱中待测。并常规抽血行AFP、肝功能检查。每次TACE治疗前常规行胸部、上腹部CT检查。

1.2.2 血清GP73检测 通过酶联免疫吸附法(enzyme-link immunosorbent assay, ELISA)检测PHC患者术前及术后1 d,术后4~6周血清GP73浓度。参照美国Sigma公司酶联免疫试剂盒操作说明书步骤进行操作。

1.3 疗效评价与观察 在第1次术前及术后1 d,术

后4~6周对患者进行病情评估。评估项目包括:TNM分期、Child-Pugh分级变化、有无肿瘤大小变化、有无新发病灶、AFP变化。按治疗结果分为恶化组、好转组,其中恶化组:肿瘤明显增大或发现新发病灶或出现远处转移、TNM分期有进展、Child-Pugh分级有恶化、AFP明显升高。好转组:瘤体无明显增大或瘤体缩小、TNM分期无进展、Child-Pugh分级好转或无明显改变、AFP水平降低或无变化<sup>[7]</sup>。

1.4 统计学方法 采用SPSS 16.0统计软件进行统计分析,GP73和AFP的数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用两独立样本 $t$ 检验和方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 PHC患者术前与术后GP73水平的变化 好转组患者术后1 d血清GP73水平较术前无明显变化( $P > 0.05$ ),术后4~6周血清GP73水平较术前明显降低( $P < 0.01$ );恶化组患者术后1 d血清GP73水平较术前无明显变化( $P > 0.05$ ),术后4~6周血清GP73水平较术前明显升高( $P < 0.01$ ),见表1。

表1 PHC患者TACE术前、术后血清GP73水平的变化( $\bar{x} \pm s$ , IU/ml)

组别	例数	术前	术后		F值	P值
			1 d	4~6周		
好转组	28	0.390 ± 0.161	0.385 ± 0.165 <sup>a</sup>	0.187 ± 0.125 <sup>b</sup>	16.514	<0.001
恶化组	12	0.373 ± 0.134	0.372 ± 0.130 <sup>a</sup>	0.604 ± 0.121 <sup>b</sup>	13.033	<0.001

注:与术前比较,<sup>a</sup> $P > 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.001$ 。

2.2 AFP < 400 ng/ml PHC患者术前与术后血清GP73的变化 2组PHC患者的术前与术后1 d、术后4~6周AFP水平均无明显改变( $P > 0.05$ );好转组术后4~6周血清GP73水平较术前下降( $P < 0.05$ ),恶化组术后4~6周血清GP73水平较术前升高( $P < 0.05$ ),见表2~3。

表2 AFP < 400 ng/ml的PHC患者TACE术前、术后血清AFP水平的变化( $\bar{x} \pm s$ , ng/ml)

组别	例数	术前	术后		F值	P值
			1 d	4~6周		
好转组	10	127.14 ± 130.17	123.51 ± 128.62	122.02 ± 123.49 <sup>a</sup>	16.514	0.996
恶化组	3	246.33 ± 125.60	240.86 ± 115.31	244.96 ± 116.08 <sup>a</sup>	13.033	0.998

注:与术前比较,<sup>a</sup> $P > 0.05$ 。

表3 AFP < 400 ng/ml的PHC患者TACE术前、术后血清GP73水平的变化( $\bar{x} \pm s$ , IU/ml)

组别	例数	术前	术后		F值	P值
			1 d	4~6周		
好转组	10	0.324 ± 0.134	0.310 ± 0.148	0.159 ± 0.114 <sup>a</sup>	4.741	0.017
恶化组	3	0.542 ± 0.073	0.525 ± 0.075	0.725 ± 0.086 <sup>a</sup>	6.012	0.037

注:与术前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

PHC早期临床症状较隐匿,大多数患者就诊时已

属中晚期,对于不能手术的PHC患者来说,TACE治疗是最常用的且有确定疗效的治疗方法<sup>[8]</sup>。但目前用于判断TACE治疗疗效及评估预后的血清学标记物,也仅为AFP,但AFP在妊娠、活动性肝病、胚胎性肿瘤等疾病中也升高。其用于监测的效果不能令人满意,特别是对于AFP阴性的患者。GP73是最近发现的一个肝癌血清肿瘤标志物,且被认为是最值得期待的肝癌血清肿瘤标志物之一,其在肝癌早期诊断,尤其在AFP阴性肝癌诊断中具有较大优势<sup>[9]</sup>。GP73是存在于高尔基体的一种含有400个氨基酸残基的跨膜高尔基体糖蛋白。主要在胆管上皮细胞表达,正常肝细胞中呈低表达甚至不表达,在胆管上皮细胞、结肠表面高分化腺体细胞、支气管纤毛柱状上皮细胞、肾脏远曲小管和集合管上皮细胞、前列腺腺体上皮细胞中以低水平持续表达<sup>[10]</sup>。但在有病变的肝组织,如各种肝炎、肝炎后肝硬化及肝癌中,GP73表达升高,尤其是发展到肝癌时,GP73的表达可达到高峰,且在肝癌组织中的表达明显高于癌旁组织和正常肝组织,其表达水平可能与肿瘤大小、血管侵犯及肿瘤分化等指标相关<sup>[11]</sup>,而且GP73的表达和维持高尔基体结构的完整性有一定相关,且认为细胞器的改变与肿瘤发生密切相关,如线粒体和细胞核的正常的生化功能及结构组成的破坏,反映了癌细胞在微环境和基因组上的改变,进一步适应癌细胞的代谢需求。这也使得GP73有可能成为TACE治疗疗效的判断指标。近年来研究表明,PHC患者血清中GP73的表达显著升高,GP73用于诊断PHC的敏感性、特异性都远高于AFP,而且GP73在AFP阴性肝癌的诊断中具有一定的优势<sup>[12-13]</sup>。有相关研究还表明肝癌术后1周内GP73仍可维持在一定水平<sup>[14]</sup>。但对GP73能否作为TACE疗效及预后判断则需要进一步研究。

本研究按照PHC患者的预后进行分组,好转组与恶化组术后1d的血清GP73水平与术前比较并无明显变化,随着时间的推移,好转组术后4~6周的血清GP73水平较术前明显下降,而恶化组术后4~6周的血清GP73水平较术前明显升高,差异均有统计学意义,提示血清GP73水平的动态变化与TACE治疗后效果相关。在本研究观察到恶化组血清GP73水平随着TACE治疗后的时间延长而升高,这与肝癌不断恶化进展是相一致。可能与GP73主要在胆管上皮细胞表达相关,肝癌细胞不断生长,正常的肝脏组织细胞被破坏,而间质细胞包括胆管上皮细胞不断增生,可使GP73水平不断上调<sup>[15]</sup>,这表明GP73可能更好地对TACE治疗疗效及预后进行判断。

本研究结果表明GP73在AFP < 400 ng/ml的PHC患者中仍处于较高的水平,AFP < 400 ng/ml的

PHC患者,好转组及恶化组TACE治疗术前与术后AFP水平的变化,差异均无统计学意义,这说明当AFP < 400 ng/ml时,AFP不能很好地判断TACE治疗疗效与预后。而AFP < 400 ng/ml的PHC患者,血清GP73在PHC患者中仍具有较高的浓度,术后4~6周的血清GP73水平好转组较术前明显下降,而术后4~6周的血清GP73水平恶化组较术前明显升高,差异均有统计学意义。这提示血清GP73可以作为判断TACE治疗疗效与预后的指标,特别是对于AFP < 400 ng/ml的PHC患者更有意义。

## 参考文献

- [1] 魏矿荣,彭彪彪,梁智恒,等. 全球肝癌流行概况[J]. 中国肿瘤, 2015,24(8):621-630.
- [2] Dhir M, Melin AA, Douaiher J, et al. A Review and Update of Treatment Options and Controversies in the Management of Hepatocellular Carcinoma[J]. Ann Surg, 2016, 236(6):1112-1125.
- [3] 杨建军,党冬梅. TACE治疗肝癌患者30例疗效分析[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(17):16-18.
- [4] Liu J, Li G, Wang X, et al. Droxinostat, a Histone Deacetylase Inhibitor, Induces Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma Cell Lines via Activation of the Mitochondrial Pathway and Downregulation of FLIP[J]. Transl Oncol, 2016, 9(1):70-78.
- [5] Liang R, Chen XY, Ge LY, et al. Meta-analysis supports the diagnostic value of GP73 in primary liver cancer[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015, 39(5):e71-72.
- [6] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013:429-433.
- [7] 郑海伦,赵睿,李大鹏,等. 原发性肝癌患者介入治疗前后血清异常凝血酶原和甲胎蛋白变化的意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2014, 39(8):1012-1014.
- [8] 李仕来,黎乐群. 经导管肝动脉化疗栓塞术在肝细胞癌中的治疗进展[J]. 医学综述, 2015, 21(17):3126-3129.
- [9] 包永星,杨颖,赵化荣,等. 高尔基体蛋白73对早期肝癌的诊断价值及临床意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(7):505-508.
- [10] 魏丰贤,刘钊,耿婕,等. 高尔基体蛋白73与肝脏疾病的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8):1595-1598.
- [11] Ai N, Liu W, Li ZG, et al. High expression of GP73 in primary hepatocellular carcinoma and its function in the assessment of transcatheter arterial chemoembolization[J]. Oncol Lett, 2017, 14(4):3953-3958.
- [12] 邹凡,揭小华,巢映晖,等. GP73在肝细胞癌和胆管细胞癌中的表达[J]. 南昌大学学报(医学版), 2017, 57(1):19-22.
- [13] 马娟,张爱芸,王煜,等. 高尔基体蛋白73在甲胎蛋白阴性原发性肝癌患者中的诊断意义[J]. 宁夏医学杂志, 2017, 39(4):298-300.
- [14] Liang R, Chen XY, Ge LY, et al. Meta-analysis supports the diagnostic value of GP73 in primary liver cancer[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015, 39(5):e71-72.
- [15] Gao G, Dong F, Xu X, et al. Diagnostic value of serum Golgi protein 73 for HBV-related primary hepatic carcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(9):11379-11385.

(本文编辑:赵瑞)

收稿日期:2017-12-22