

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.03.035

❖ 论著 ❖

原发性肝癌患者血清 IGF-1、HSP70 表达水平及其与临床病理参数、预后的关系

李智峰, 赵忠良, 贡红飞, 刘昱良, 王肖君, 彭星华
(邯郸市第一医院普外一科, 河北 邯郸 056000)

【摘要】目的: 探究原发性肝癌患者血清 IGF-1、HSP70 表达水平及其与临床病理参数、预后的关系。**方法:** 采用回顾性分析方法, 将 76 例原发性肝癌患者作为观察组, 另选同期体检的 50 例健康志愿者作为健康组。比较两组血清胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)、热休克蛋白 70 (HSP70) 表达水平, 并分析其与临床病理参数关系; 随访 3 年比较不同 IGF-1、HSP70 表达原发性肝癌患者生存情况。**结果:** 观察组 IGF-1 水平低于健康组, HSP70 水平均高于较健康组 ($P < 0.05$); 原发性肝癌血清 IGF-1 低表达患者肿瘤低分化、有淋巴结转移、TNM III - IV 期、有包膜侵犯的人数均高于 IGF-1 高表达患者 ($P < 0.05$), 血清 HSP70 高表达患者肿瘤低分化、有淋巴结转移、TNM III - IV 期、有包膜侵犯的人数均高于 HSP70 低表达患者 ($P < 0.05$); 血清 IGF-1 高表达患者 3 年总生存率为 43.24%, 高于血清 IGF-1 低表达者的 15.38% ($P < 0.05$), 血清 HSP70 低表达患者 3 年总生存率为 42.50%, 高于血清 HSP70 高表达组的 13.89% ($P < 0.05$)。**结论:** 血清 IGF-1、HSP70 表达水平与 PHC 患者病情发展及转移密切相关, IGF-1 低表达及 HSP70 高表达提示预后不良, IGF-1、HSP70 可作为预后预测的重要指标。

【关键词】 原发性肝癌; 胰岛素样生长因子 1; 热休克蛋白 70; 预后

【中图分类号】 R735.7 **【文献标志码】** A

Expression levels of serum IGF-1 and HSP70 in patients with primary hepatocellular carcinoma and their relationship with clinicopathological parameters and prognosis

LI Zhi-feng, ZHAO Zhong-liang, GONG Hong-fei, LIU Yu-liang, WANG Xiao-jun, PENG Xing-hua
(First Department of General Surgery, Handan First Hospital, Handan 056000, Hebei, China)

【Abstract】 Objective: To explore the expression levels of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and heat shock protein 70 (HSP70) in patients with primary hepatocellular carcinoma (PHC) and their relationship with clinicopathological parameters and prognosis. **Methods:** A retrospective analysis was performed on 76 PHC patients (observation group). 50 healthy volunteers undergoing physical examination in the hospital during the same period were enrolled as healthy group. The expression levels of serum IGF-1 and HSP70 were compared between the two groups. And their relationship with clinicopathological parameters was analyzed. After 3 years of follow-up, survival situations of PHC patients with different expression of IGF-1 and HSP70 were compared. **Results:** IGF-1 level in observation group was lower than that in healthy group, while HSP70 level was higher than that in healthy group ($P < 0.05$). The number of cases with poor tumor differentiation, lymph node metastasis, TNM staging at stage III and IV and capsular invasion in PHC patients with low expression of serum IGF-1 was higher than that with high IGF-1 expression ($P < 0.05$). The number of cases with poor tumor differentiation, lymph node metastasis, TNM staging at stage III and IV and capsular invasion in PHC patients with high expression of HSP70 was higher than that with low HSP70 expression ($P < 0.05$). The 3-year overall survival rate in patients with high serum IGF-1 expression was higher than that with low serum IGF-1 expression (43.24% vs. 15.38%, $P < 0.05$). The 3-year overall survival rate in patients with low serum HSP70 expression was higher than that with high serum HSP70 expression (42.50% vs. 13.89%, $P < 0.05$). **Conclusion:** The expression levels of serum IGF-1 and HSP70 are closely related to the condition development and metastasis of PHC patients. Low IGF-1 expression and high HSP70 expression indicate poor prognosis. IGF-1 and HSP70 can be applied as important indexes to predict prognosis.

【Key words】 Primary hepatocellular carcinoma; Insulin-like growth factor 1; Heat shock protein 70; Prognosis

原发性肝癌 (primary hepatocellular carcinoma, PHC) 是常见难治恶性肿瘤之一, 其病情发展迅速、转移性强, 预后较差, 病死率较高^[1]。胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 是一种

具有抗凋亡作用的多肽类激素,结构与胰岛素高度同源^[2],与肿瘤的发生发展密切相关。肝脏是分泌 IGF-1 的主要部位,因而 IGF-1 水平与 PHC 的发生有一定联系^[3]。热休克蛋白 70(heat shock protein 70,HSP70)属于 HSP 家族,能够维持细胞蛋白稳定,调节细胞增殖,并对原癌基因及抑癌基因有一定影响,参与了肝癌细胞的基因调控过程^[4]。因而,本研究通过回顾性探究 PHC 患者血清 IGF-1、HSP70 表达水平,分析其与临床病理参数、预后的关系,以期临床改善 PHC 预后提供有效借鉴。

1 一般资料

1.1 资料与方法

回顾性分析 2014 年 1 月至 2016 年 1 月邯郸市第一医院收治的 76 例原发性肝癌患者作为观察组,其中男性 41 例,女性 35 例;年龄 34 ~ 74 岁,平均(53.16 ± 6.78)岁。纳入标准:(1)符合原发性肝癌诊断标准^[5],均行根治切除手术,并经病理确诊为原发性肝癌;(2)未发生远处转移;(3)未进行肝癌化疗、放疗等;(4)无肝脏外科手术史。排除标准:(1)有远处转移患者;(2)伴有严重心、肺、肾疾病患者;(3)伴有血液系统或自身免疫疾病患者。另选同期来本院体检的 50 例健康志愿者作为健康组,其中男性 26 例,女性 24 例;年龄 36 ~ 75 岁,平均(54.11 ± 6.24)岁。两组患者的一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医学伦理委员会同意。

1.2 方法

(1)血清 IGF-1、HSP70 水平:采集 PHC 患者术后及健康组清晨空腹静脉血 3 mL,离心 10 min,分离上层血清,采用 ELISA 法检测血清中 IGF-1 及 HSP70,试剂盒来自上海酶联生物科技有限公司,操作步骤按照说明书进行。(2)将原发性肝癌患者按照血清 IGF-1 水平平均数(105.36 ± 18.25)ng/mL,分为血清 IGF-1 水平高表达组 37 例,低表达组 39 例;根据血清 HSP70 水平平均数(83.27 ± 11.13)ng/mL,分为 HSP70 高表达 36 例,低表达 40 例。(3)随访:PHC 患者术后,通过电话及门诊每 3 个月随访 1 次,记录患者总生存人数,随访时间以行根治术时间为起始时间,截止至 2019 年 1 月,共随访 3 年。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析原发性肝癌患者生存时间。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 IGF-1、HSP70 表达水平比较

观察组 IGF-1 水平较健康组低,HSP70 水平均较健康组高($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组 IGF-1、HSP70 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IGF-1 (ng/mL)	HSP70 (ng/mL)
观察组 (n = 76)	105.36 ± 18.25	83.27 ± 11.13
健康组 (n = 50)	250.13 ± 41.34	37.15 ± 5.28
t 值	26.857	27.321
P 值	< 0.001	< 0.001

2.2 原发性肝癌患者血清 IGF-1、HSP70 表达水平与临床病理参数关系

原发性肝癌血清 IGF-1 低表达患者肿瘤低分化、有淋巴结转移、TNM III-IV 期、有包膜侵犯的人数均高于 IGF-1 高表达患者($P < 0.05$);血清 HSP70 高表达患者肿瘤低分化、有淋巴结转移、TNM III-IV 期、有包膜侵犯的人数均高于 HSP70 低表达患者($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 原发性肝癌患者血清 IGF-1、HSP70 表达水平与临床病理参数关系

因素	例数	血清 IGF-1		χ^2 值	P 值	血清 HSP70		χ^2 值	P 值
		低表达 (n = 39)	高表达 (n = 37)			低表达 (n = 39)	高表达 (n = 37)		
肝内转移				0.001	0.981			0.086	0.770
有	40	21	19			18	22		
无	36	19	17			15	21		
分化程度				7.556	0.006			8.998	0.003
高中分化	37	13	24			26	11		
低分化	39	26	13			14	25		
淋巴结转移				7.532	0.006			12.202	0.001
有	41	27	14			14	27		
无	35	12	23			26	9		
病理分型				0.420	0.810			1.450	0.485
肝细胞型	26	14	12			12	14		
胆管型	24	13	11			15	9		
混合型	26	12	14			13	13		
TNM 分期				7.611	0.006			9.764	0.002
I-II 期	31	10	21			23	8		
III-IV 期	45	29	16			17	28		
肿瘤直径				2.532	0.112			0.002	0.961
≥ 5 cm	42	25	17			22	20		
< 5 cm	34	14	20			18	16		
包膜侵犯				4.266	0.039			10.344	0.001
有	38	24	14			13	25		
无	38	15				27	11		

2.3 血清 IGF-1、HSP70 高、低表达与原发性肝癌生存分析

随访 3 年,76 例原发性肝癌患者,共死亡 54 例,其中血清 IGF-1 高、低表达患者死亡人数分别为 21、33 例,血清 IGF-1 高表达患者 3 年总生存率为 43.24%,高于血清 IGF-1 低表达者的 15.38% ($P < 0.05$);血清 HSP70 高、低表达患者死亡人数分别为 31、23 例,血清 HSP70 低表达患者 3 年总生存率为 42.50%,高于血清 HSP70 高表达组的 13.89% ($P < 0.05$),结果见表 3、表 4、图 1 及图 2。

表 3 血清 IGF-1 与原发肝癌生存分析 (%)

组别	3 年总生存率
IGF-1 低表达组 ($n = 39$)	15.38
IGF-1 高表达组 ($n = 37$)	43.24
χ^2 值	4.555
P 值	0.033

表 4 血清 HSP70 与原发肝癌生存分析 (%)

组别	3 年总生存率
HSP70 低表达组 ($n = 40$)	42.50
HSP70 高表达组 ($n = 36$)	13.89
χ^2 值	5.145
P 值	0.023

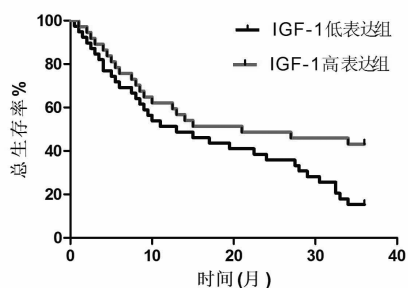


图 1 血清 IGF-1 高、低表达与原发肝癌生存分析

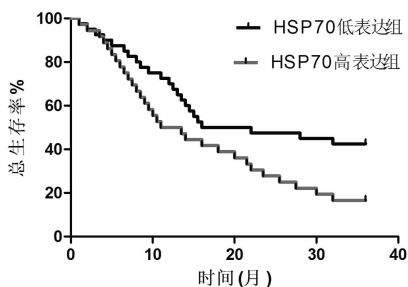


图 2 血清 HSP70 高、低表达与原发肝癌生存分析

3 讨论

PHC 是一种进展迅速的恶性肿瘤,早期的症状不明显,使得患者错过最佳手术时间,预后较差^[6]。IGF-1 具有类胰岛素作用,是细胞增殖、分化和凋亡

的重要调节剂,与肺癌、胃癌、食管癌等多种肿瘤疾病发生、发展相关^[7]。而 IGF-1 主要是由肝脏合成,在肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎、丙肝病毒感染以及肝细胞癌患者中均呈现低表达水平,表明肝功能显著降低^[8]。本研究中,观察组 IGF-1 水平较健康组低,原发性肝癌血清 IGF-1 低表达患者肿瘤低分化、有淋巴结转移、TNM III、IV 期、有包膜侵犯的人数均高于 IGF-1 高表达患者,说明 IGF-1 与 PHC 发展以及侵袭密切相关。IGF-1 的受体为 IGF1-R,主要通过 ERK、PI3K/AKT 等多条信号通路参与肿瘤的发生发展,而 IGF 结合蛋白 3 (IGFBP3) 可与 IGF1-R 结合而使得这些作用被抑制^[9]。刘洪琪等^[10]通过小鼠实验表明,肝肿瘤细胞中 Ras 的活化刺激了 ERK 通路,ERK 通过抑制 IGFBP3 的表达使得 IGF-1 分泌减少。血清 IGF-1 高表达患者 3 年总生存率为 43.24%,高于血清 IGF-1 低表达者的 15.38%,说明血清 IGF-1 水平低表达不利于 PHC 患者预后。Lee 等^[11]研究表明,由于 HCC 细胞抑制了正常的肝功能,且晚期肝癌可能比早期肝癌更大程度地降低 IGF-1 的合成,因而肝细胞癌 (HCC) IGF 水平低表达患者预后较 IGF-1 高表达患者差,与本研究结果一致。因此 IGF-1 水平可以作为肝癌患者预后的预测指标。

HSP70 是高度保守蛋白,可调节细胞凋亡及增殖,通常保持在低水平,但在细胞应激反应中被明显诱导^[12]。HSP70 在许多癌症组织中高表达,如丁莉利等^[13]研究表明在高分化肝细胞癌中 HSP70 的阳性表达率为 83.3%。本研究中,HSP70 水平较健康组高,血清 HSP70 高表达患者肿瘤低分化、有淋巴结转移、TNM III-IV 期、有包膜侵犯的人数均高于 HSP70 低表达患者,说明 HSP70 水平在 PHC 患者中较健康人高,且与 PHC 病情进展有关。裴启福等^[14]研究表明,HSP70 水平高于良性肝病及健康人,检测原发性肝癌的灵敏度较高。Wang 等^[15]研究表明,通过 HSP70 水平可区分 HCC 与慢性肝炎/肝硬化,且 HSP70 在低分化肿瘤中高表达。有研究^[16]表明细胞外 HSP70/HSP70 肽复合物 (HSP70-PCs) 能够通过 PI3K/AKT 调控缺氧诱导因子 (HIF-1 α),促进人肝癌 HepG2 细胞发生上皮-间充质转化现象,从而参与疾病进展。血清 HSP70 低表达患者 3 年总生存率分别为 42.50%,高于血清 HSP70 高表达组的 13.89%,说明血清 HSP70 的高表达不利于预后。贺海斌等^[17]采用 HSP70 反义寡核苷酸阻断人肝癌细胞内 HSP70 的表达,将癌细胞阻断在 G₀/G₁ 期,促使细胞凋亡。因而 HSP70 水平可作为肿瘤标志物,并可考虑降低 HSP70 的表达抑制肿

瘤,从而改善预后。

综上,血清 IGF-1、HSP70 表达水平与 PHC 患者病情发展及转移密切相关,IGF-1 低表达及 HSP70 高表达提示预后不良,因此 IGF-1、HSP70 可作为预后预测的重要指标。

参考文献

[1] 李杰,马晓洁,杜小波,等. 血管生成拟态与 Hif-1 α 、EphA2 在原发性肝癌中表达关系的研究[J]. 川北医学院学报,2019,34(1):36-39.

[2] 张娟,曹婷婷. 食管癌患者血清血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子-1 表达及其与临床病理特征的关系[J]. 中国实验诊断学,2018,22(7):1152-1155.

[3] Wang J, Li YC, Deng M, et al. Serum insulin-like growth factor-I and its binding protein 3 as prognostic factors for the incidence, progression, and outcome of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46):81098-81108.

[4] 赵倩. 热休克蛋白 70 与肝癌[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(9):1301-1305.

[5] 宋培军,刘会春,周磊,等. 原发性肝癌患者血清 IGF-II、TGF- β 1 及 IL-10 的检测及意义[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(24):66-68.

[6] 段松,杨杰斌,石丹,等. EP-CAM、N-CAM1 及 C-KIT 与原发性肝癌分级、转移及患者预后的关系[J]. 医学分子生物学杂志, 2018, 15(5):338-343.

[7] 谭生权,张碧涛,孙建华. 血清胰岛素样生长因子 1 与 E-钙黏蛋白在胃癌患者中的表达及临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(5):467-470.

[8] Sprinzl MF, Puschnik A, Schlitter AM, et al. Sorafenib inhibits macrophage-induced growth of hepatoma cells by interference with insulin-like growth factor-I secretion[J]. *Journal of hepatology*,

2015, 62(4):863-870.

[9] Liu S, Liu Y, Jiang X. Prognostic significance of serum insulinlike growth factor1 in patients with hepatocellular carcinoma following transarterial chemoembolization[J]. *Experimental and therapeutic medicine*, 2016, 11(2):607-612.

[10] 刘洪琪,李宪忠. 肝癌细胞下调 IGF-1 活性因子对 Ras 癌基因诱导小鼠肝肿瘤影响分析[J]. 重庆医学, 2018, 47(21):2773-2776.

[11] Lee DH, Lee JH, Jung YJ, et al. Validation of a modified Child-Turcotte-Pugh classification system utilizing insulin-like growth Factor-I for patients with hepatocellular carcinoma in an HBV endemic area[J]. *PLoS one*, 2017, 12(1):e0170394.

[12] Yang Z, Zhuang L, Szatmary P, et al. Upregulation of heat shock proteins (HSPA12A, HSP90B1, HSPA4, HSPA5 and HSPA6) in tumour tissues is associated with poor outcomes from HBV-related early-stage hepatocellular carcinoma[J]. *International journal of medical sciences*, 2015, 12(3):256-261.

[13] 丁莉利,杨丞,吴文婷. GPC3、HSP70 和 GS 在高分化肝细胞癌中的诊断意义[J]. 中国热带医学, 2019, 19(8):727-730.

[14] 裴启福,李华. 血清 APT、TK1、HSP70 水平在诊断原发性肝癌中的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(10):1119-1121.

[15] Wang Z, Gou W, Liu M, et al. Expression of P53 and HSP70 in chronic hepatitis, liver cirrhosis, and early and advanced hepatocellular carcinoma: An immunohistochemical study[J]. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 2015, 21(4):3209-3212.

[16] 李航宇,李岩,刘丹,等. 细胞外 HSP70/HSP70-PCs 对人肝癌 HepG2 细胞上皮-间充质转化的影响及机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(9):1631-1636.

[17] 贺海斌,刘青光,杨威. 热休克蛋白 70 反义寡核苷酸对肝癌细胞增殖及凋亡的影响[J]. 浙江医学, 2015, 37(10):812-815.

(收稿日期:2020-01-08 学术编辑:李震宇)