

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.07.018

❖ 临床研究 ❖

术前血清 r-GT、ALP 水平与晚期肝癌患者经导管肝动脉化疗栓塞术疗效的相关性

李艳秋, 刘培明, 范德胜

(淮北矿工总医院医学检验科, 安徽 淮北 235000)

【摘要】目的: 探讨术前血清 r-谷氨酰转肽酶 (r-GT)、碱性磷酸酶 (ALP) 水平与晚期肝癌患者经导管肝动脉化疗栓塞术 (TACE) 疗效的相关性。**方法:** 80 例晚期肝癌患者设为观察组, 同期 80 名健康体检者设为对照组。采集观察组患者治疗前两周和对照组体检当日的空腹静脉血, 分别采用速率法和荧光法检测两组血清 r-GT 和 ALP 水平, 并进行差异性分析。TACE 术后 28 d 复查增强 CT, 根据 TACE 疗效将 80 例患者分为有效组和无效组, 比较两组术前血清 r-GT 和 ALP 水平。采用 Spearman 相关系数分析术前血清 r-GT 和 ALP 水平与晚期肝癌患者 TACE 疗效的相关性; 采用 Logistic 回归方程分析术前血清 r-GT 和 ALP 水平是否是影响晚期肝癌患者 TACE 疗效的相关因素, 并绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线评估术前血清 r-GT 和 ALP 单独及联合检测对晚期肝癌患者 TACE 疗效的预测价值。**结果:** 观察组术前血清 r-GT 和 ALP 水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。有效组术前血清 r-GT 和 ALP 水平均低于无效组 ($P < 0.05$)。Spearman 相关性分析显示, 晚期肝癌患者术前血清 r-GT 和 ALP 水平与 TACE 疗效呈负相关性 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, 术前血清 r-GT、ALP 水平均是晚期肝癌患者 TACE 疗效的影响因素 ($P < 0.05$)。ROC 曲线显示, 术前血清 r-GT、ALP 水平预测晚期肝癌患者 TACE 疗效的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.762、0.765, 两项联合预测的 AUC 值为 0.880, 均大于两项单独检测 ($P < 0.05$)。**结论:** 晚期肝癌患者血清 r-GT、ALP 水平高于健康人群, 其 TACE 疗效与术前血清 r-GT、ALP 水平具有一定相关性, 两项指标联合检测可在一定程度上提高晚期肝癌患者 TACE 疗效预测效能。

【关键词】 晚期肝癌; 经导管肝动脉化疗栓塞术; r-谷氨酰转肽酶; 碱性磷酸酶; 临床疗效

【中图分类号】 R735.7 **【文献标志码】** A

Correlation between preoperative serum r-GT, ALP levels and the efficacy of transcatheter hepatic artery chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma

LI Yan-qi, LIU Pei-ming, FAN De-sheng

(Department of Medical Laboratory, Huaibei Miners General Hospital, Huaibei 235000, Anhui, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the correlation between preoperative serum r-glutamyl transpeptidase (r-GT), alkaline phosphatase (ALP) levels and the efficacy of transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE) in patients with advanced hepatocellular carcinoma. **Methods:** 80 patients with advanced hepatocellular carcinoma were selected for the study (observation group), and 80 healthy checkups during the same period were used as the control group. Fasting venous blood was collected from patients with advanced hepatocellular carcinoma 2 weeks before treatment and from the control group on the day of physical examination, and the serum r-GT and ALP levels of the two groups were measured by the rate method and fluorometric method, respectively, and analyzed for differences. Enhanced CT was reviewed 28 d after TACE, and 80 patients were divided into effective and ineffective groups according to the efficacy of TACE, and the preoperative serum r-GT and ALP levels were compared between the two groups. Spearman's correlation coefficient was used to analyze the correlation between preoperative serum r-GT and ALP levels and the efficacy of TACE in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Logistic regression equations were used to analyze whether preoperative serum r-GT and ALP levels were correlates of TACE efficacy in patients with advanced hepatocellular carcinoma, and subject operating characteristic (ROC) curves were plotted to assess the predictive value of preoperative serum r-GT and ALP testing alone and in combination on TACE efficacy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. **Results:** The preoperative serum r-GT and ALP levels in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The preoperative serum r-GT and ALP levels in the effective group were lower than those in the ineffective group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that preoperative serum r-GT and ALP levels were

基金项目: 安徽省淮北市 2018 年科技攻关计划项目 (rj201834)

作者简介: 李艳秋 (1979 -), 女, 主管技师。E-mail: liyanqi1lyq@126.com

negatively correlated with TACE efficacy in patients with advanced hepatocellular carcinoma ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that preoperative serum r-GT and ALP levels were both influential factors in the efficacy of TACE in patients with advanced hepatocellular carcinoma ($P < 0.05$). The ROC curves showed that the AUCs of preoperative serum r-GT and ALP levels to predict the efficacy of TACE in patients with advanced hepatocellular carcinoma were 0.762 and 0.765, respectively, and the AUC predicted by the combination of the two was 0.880, which were greater than the AUCs of the two tests alone ($P < 0.05$). **Conclusion:** The serum r-GT and ALP levels of patients with advanced hepatocellular carcinoma are higher than those of healthy population, and their TACE efficacy is correlated with the preoperative serum r-GT and ALP levels, and the combined testing of the two indicators can improve the predictive efficacy of TACE efficacy in patients with advanced hepatocellular carcinoma to a certain extent.

[Key words] Advanced hepatocellular carcinoma; Transcatheter arterial chemoembolization; R-glutamyl transpeptidase; Alkaline phosphatase; Clinical efficacy

2020 年全球肝癌病死率高达 91.6%^[1],我国肝癌每年新发病例为 37 万,死亡病例 32.6 万^[2]。肝癌恶性程度极高,发病较隐匿,早期症状不明显,导致难以诊断,且病情进展较快,一旦确诊多为中晚期,预后较差^[3]。晚期肝癌患者已基本失去手术机会,主要通过局部联合系统化疗的方式延长生存时间、改善预后,其中经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)经过肿瘤主要供血靶动脉注入化疗药物,治疗效果良好,不良反应轻微,被广泛应用于中晚期肝癌患者的非手术治疗中^[4]。目前,临床上主要依据影像学检查监测 TACE 疗效,但不仅监测成本较高,还可能对人体造成损害,因此寻找新的简单有效的生化指标评估或预测肝癌患者 TACE 疗效意义重大。r-谷氨酰转肽酶(r-glutamyl transferase, r-GT)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)与肝癌的发生发展关系密切,是研究肝胆病变的关键指标^[5-6]。目前,有关血清 r-GT 和 ALP 水平与晚期肝癌患者 TACE 疗效的相关性的研究较少,且多为单一指标报道。鉴于此,本研究拟通过检测晚期肝癌患者 TACE 术前血清 r-GT 和 ALP 水平,探讨两者与 TACE 疗效的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2022 年 1 月淮北矿工总医院肝胆科收治的 80 例晚期肝癌患者(观察组)为研究对象。其中男性 57 例,女性 23 例;年龄(55.48 ± 10.26)岁;Child-Pugh 分级^[7]:A 级 32 例,B 级 38 例,C 级 10 例。以同期 80 名健康体检者为对照组。其中男性 49 例,女性 31 例;年龄(57.52 ± 9.88)岁。两组年龄、性别一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:(1)符合《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》^[8]中关于晚期肝癌的诊断标准;(2)经术后病理检查确诊;(3)年龄 > 18 岁,具有 TACE 手术指征;(4)生命体征平稳,Karnofsky 评分 ≥ 60 分,预计生存期 ≥ 3 个月;(5)无淋巴结、远处转移,无癌栓。排除标准:(1)鉴别诊断为继发性肝

癌者;(2)合并心、肺、肾等器官功能严重障碍者;(3)伴有严重代谢性疾病或严重免疫系统疾病者;(4)存在消化道出血或有出血倾向者;(5)近期有感染史或既往有肝移植史者。

1.2 方法

1.2.1 血清 r-GT 和 ALP 水平检测 采集晚期肝癌患者治疗前 2 周和对照组体检当日的空腹静脉血,3~4 mL,4 000 rpm 20 ℃、离心 10 min,收集上清液,使用 Au5800 全自动生化分析仪(贝克曼公司)检测两组血清 r-GT(速率法)(正常值:男性 11~50 U/L、女性 7~32 U/L)和 ALP(速率法)水平(正常值:40~150 U/L),检测试剂盒购于贝克曼库尔特实验系统(苏州)有限公司,并严格按照说明书进行操作。

1.2.2 TACE 治疗 所有操作均由副主任医师及以上职称医师完成。术前常规检查患者肝、肾、心、肺功能、血常规、尿常规、凝血功能。常规消毒铺巾,按照 Seldinger 技术行股动脉插管,成功后将导管插入腹腔干,行肿瘤病灶血管造影,明确肿瘤位置、大小、数量和血供情况后行选择性肝动脉插管,以适当速度混合注入栓塞剂(超液态碘化油 2~3 mL)和化疗药物(奥沙利铂 50 mg,吡柔比星 20 mg),确保完全栓塞肿瘤供血动脉后拔管,加压包扎穿刺动脉。

1.2.3 疗效评价 TACE 术后 28 d 复查增强 CT,参照实体瘤疗效评价标准^[9]评估 TACE 临床疗效,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD),其中 CR+PR 定义为有效,SD+PD 定义为无效。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;采用 Spearman 相关系数分析术前血清 r-GT 和 ALP 水平与晚期肝癌患者 TACE 疗效的相关性;采用 Logistic 回归方程分析术前血清 r-GT 和 ALP 水平与晚期肝癌患者 TACE 疗效的相关性,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估术前血清 r-GT 和 ALP 单独及联合检测对晚期肝癌患者 TACE

疗效的预测价值,计算各指标的 ROC 曲线下面积 (AUC)。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术前血清 r-GT 和 ALP 水平比较

观察组术前血清 r-GT 和 ALP 水平均高于对照组,差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 1。

表 1 两组术前血清 r-GT 和 ALP 水平比较 ($\bar{x} \pm s, U/L$)

组别	r-GT	ALP
对照组 (n = 80)	43.69 ± 4.45	62.58 ± 6.84
观察组 (n = 80)	108.85 ± 16.24	201.48 ± 22.39
t 值	34.611	53.066
P 值	< 0.001	< 0.001

2.2 观察组中有效和无效患者术前血清 r-GT 和 ALP 水平比较

TACE 术后 28 d 复查增强 CT, 根据 TACE 疗效将 80 例患者分为有效组 (n = 46) 和无效组 (n = 34), 比较两组术前血清 r-GT 和 ALP 水平。有效组术前血清 r-GT 和 ALP 水平均低于无效组, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 2。

表 2 有效组和无效组术前血清 r-GT 和 ALP 水平比较 ($\bar{x} \pm s, U/L$)

组别	r-GT	ALP
有效组 (n = 46)	68.69 ± 8.85	170.06 ± 18.52
无效组 (n = 34)	231.17 ± 25.47	345.65 ± 35.75
t 值	53.897	39.007
P 值	< 0.001	< 0.001

2.3 术前血清 r-GT 和 ALP 水平与 TACE 疗效的相关性

Spearman 相关性分析显示, 晚期肝癌患者术前血清 r-GT 和 ALP 水平与 TACE 疗效呈负相关性 (P < 0.05)。见图 1。

2.4 晚期肝癌患者术前血清 r-GT、ALP 水平 Logistic 逐步回归分析

将晚期肝癌患者术前血清 r-GT (X₁)、ALP 水平 (X₂) 作为自变量 (X), 晚期肝癌患者 TACE 疗效作为因变量 (Y: 1 = 有效, 2 = 无效), 建立 Logistic 逐步回归方程, 结果显示, 术前血清 r-GT、ALP 水平均是晚期肝癌患者 TACE 疗效的影响因素 (P < 0.05)。见表 3。

2.5 晚期肝癌患者术前血清 r-GT、ALP 水平对 TACE 疗效的预测价值分析

联合预测的 AUC 值大于两项单独预测 (Z = -3.469、-3.448, P < 0.05)。当血清 r-GT、ALP 取最佳截断值时, 其预测晚期肝癌患者 TACE 疗效的敏感度分别为 85.3%、82.4%; 特异度分别为 43.5%、

56.5%; 当 r-GT 和 ALP 联合检测时, 敏感度为 79.4%, 特异度为 82.6%。见图 2 及表 4。

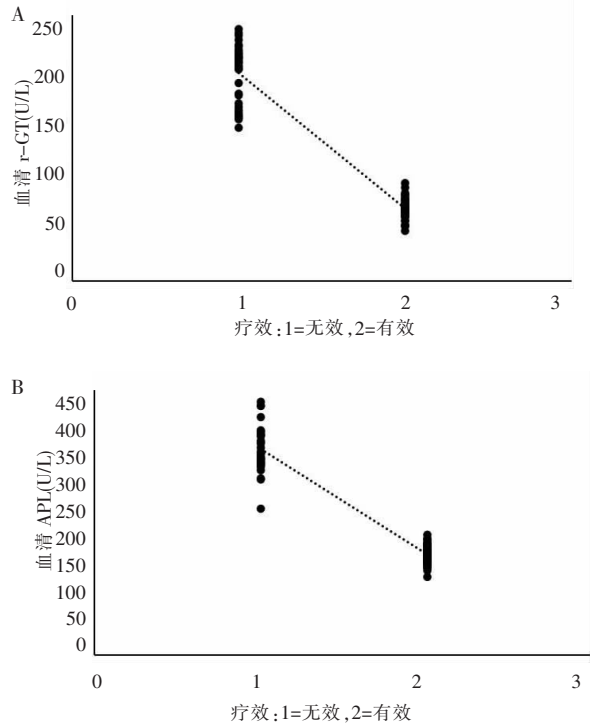


图 1 晚期肝癌患者术前血清 r-GT、ALP 水平与 TACE 疗效的相关性

A. 晚期肝癌患者术前血清 r-GT 和 ALP 水平与 TACE 疗效的相关性; B. 晚期肝癌患者术前血清 ALP 水平与 TACE 疗效的相关性。

表 3 晚期肝癌患者术前血清 r-GT、ALP 水平 Logistic 逐步回归分析

变量	β 值	SE 值	Wald 值	OR (95% CI)	P 值
r-GT (X ₁)	0.052	0.102	10.263	2.105 (1.257 ~ 3.128)	< 0.001
ALP (X ₂)	0.103	0.009	12.528	1.896 (1.124 ~ 3.088)	< 0.001
常数项	-12.45	1.805	35.69	-	-

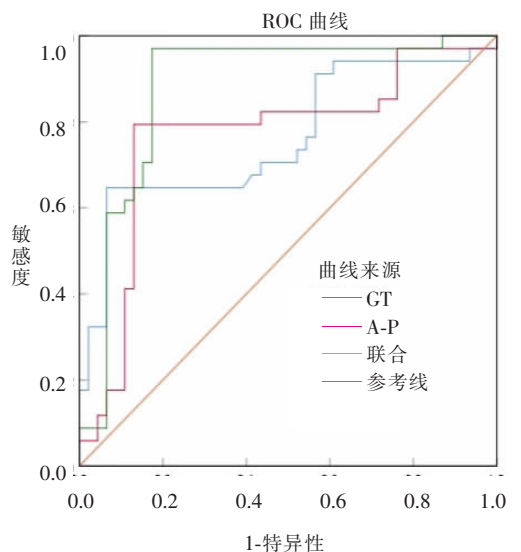


图 2 晚期肝癌患者术前血清 r-GT、ALP 水平预测 TACE 疗效的 ROC 曲线

表 4 晚期肝癌患者术前血清 r-GT、ALP 水平对 TACE 疗效的预测价值

指标	AUC 值	95% CI	P 值	Cut-off 值 (U/L)	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
r-GT	0.762	0.649~0.874	<0.001	70.58	85.3	43.5	0.288
ALP	0.765	0.650~0.881	<0.001	178.86	82.4	56.5	0.389
两项联合	0.880	0.796~0.963	<0.001		79.4	82.6	0.620

3 讨论

肝癌发病率日益提高,逐渐成为全球性健康问题^[10]。与此同时,研究者对肝癌的发病机制也逐渐形成深刻认识,PI3K/AKT/MTOR 通路、P53 细胞周期信号通路、WNT/ β -catenin、RAS/RAF/MAPK 通路、表观遗传修饰和氧化应激信号通路是目前发现的肝癌发生过程中主要涉及的分子调控机制^[11]。由于肝癌异质性极大,每位患者的发病机制及用药方案不尽相同,如何针对不同个体进行早期诊断、精准化治疗和疗效评估日益成为医学界关注的焦点问题。

肝胆系统恶性肿瘤患病风险随血清 r-GT、ALP 水平升高而增高^[12]。临床研究和动物实验^[13]表明,血清 r-GT、ALP 水平均与肝胆疾病相关,可在一定程度上作为肝脏系统疾病的诊断或预后预测指标。本研究中,观察组术前血清 r-GT 和 ALP 水平均高于对照组,提示晚期肝癌患者血清 r-GT 和 ALP 水平异常升高。r-GT 属肝脏特异性酶类,是一种广泛分布于肝脏的质膜结合糖蛋白,主要存在于肝细胞膜和微粒体中,肝癌患者受癌细胞逆向分化影响导致肝细胞合成过多的 r-GT,同时癌细胞自身可合成 r-GT,导致血清中 r-GT 含量升高^[14]。ALP 是一种广泛分布于人体肝脏、骨骼等组织内的磷酸单酯水解酶,经肝脏向胆外排出,当肝脏病变时,癌细胞大量增殖,刺激肝细胞过度合成 ALP 并反流入血液,使血清 ALP 水平升高^[15]。既往报道^[16]显示,25%~35% 的肝癌患者单独应用 TACE 作为局部治疗可使肿瘤得到有效控制,使巴塞罗那临床肝癌分期为中期的患者生存期得到有效延长。TACE 包括肝动脉灌注栓塞术和区域化疗,通过栓塞肿瘤供血动脉、局部灌注化疗药物,使得肿瘤组织缺血坏死,抑制肿瘤生长,同时减少化疗药物用量,降低药物不良反应,对肝脏损伤较小,成为目前临床上中晚期肝癌的首选治疗方法。临床常用于监测 TACE 疗效的方法主要是以 B 超、CT 和 MRI 等影像学检查手段为主,但在小病灶评估中不敏感,改善疗效评估性能的合理策略可能是寻找简单方便的血清学指标。

本研究结果显示,有效组术前血清 r-GT 和 ALP 水平低于无效组,且 Spearman 相关性分析显示,晚

期肝癌患者术前血清 r-GT 和 ALP 水平与 TACE 疗效呈负相关性,提示晚期肝癌患者术前血清 r-GT 和 ALP 水平可有效预测 TACE 疗效,两者水平越高,可能晚期肝癌患者 TACE 疗效越差,降低晚期肝癌患者术前血清 r-GT 和 ALP 水平可在一定程度上改善 TACE 治疗效果。本研究通过 Logistic 逐步回归分析发现,术前血清 r-GT 和 ALP 水平是影响晚期肝癌患者 TACE 疗效的独立危险因素。同时,ROC 曲线分析显示,术前血清 r-GT、ALP 水平预测晚期肝癌患者 TACE 疗效的 AUC 值分别为 0.762、0.765,取最佳 Cut-off 值时,敏感度分别为 85.3%、82.4%,特异度分别为 43.5%、56.5%,而两项联合检测预测晚期肝癌患者 TACE 疗效的 AUC 值为 0.880,敏感度为 79.4%,特异度为 82.6%,表明术前血清 r-GT、ALP 水平与晚期肝癌患者 TACE 疗效有关,并能在某种程度上作为晚期肝癌患者 TACE 疗效的有效预测指标,且联合检测时可使预测效能有效提升。这可能是因为联合检测可以取长补短,将多种指标整合成一组敏感性和特异性都较高的标志物体系,从而提高评估效能。尽管本研究可在一定程度上指导晚期肝癌患者 TACE 疗效及预后评估,但仍存在局限性,譬如,本研究为单中心研究,纳入样本量有限,研究结论仍需多中心、大样本研究予以支撑。

综上,血清 r-GT、ALP 在晚期肝癌患者中呈现高表达,与晚期肝癌患者 TACE 疗效存在一定相关性,二者联合检测可有效提高对晚期肝癌患者 TACE 疗效的预测效能。

参考文献

- [1] Anwanwan D, Singh SK, Singh S, *et al.* Challenges in liver cancer and possible treatment approaches [J]. *Biochimica et Biophysica Acta Reviews on Cancer*, 2020, 1873(1): 188314.
- [2] Shi JF, Cao M, Wang Y, *et al.* Is it possible to halve the incidence of liver cancer in China by 2050? [J]. *International Journal of Cancer*, 2021, 148(5): 1051-1065.
- [3] Orcutt ST, Anaya DA. Liver resection and surgical strategies for management of primary liver cancer [J]. *Cancer Control*, 2018, 25(1): 1073274817744621.
- [4] Wei ZQ, Zhang YW. Transcatheter arterial chemoembolization followed by surgical resection for hepatocellular carcinoma: A focus on its controversies and screening of patients most likely to benefit [J]. *Chinese Medical Journal*, 2021, 134(19): 2275-2286.
- [5] Xiao B, Peng J, Tang J, *et al.* Serum gamma glutamyl transferase is a predictor of recurrence after R0 hepatectomy for patients with colorectal cancer liver metastases [J]. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2020, 12(12): 394-424.

(下转第 913 页)