

## 免疫球蛋白在肝癌 TACE 治疗过程中的变化及预测疗效的价值

闫兰竹<sup>1)</sup>, 乔顺义<sup>1)</sup>, 张艳丽<sup>1)</sup>, 赵二强<sup>1)</sup>, 杨虎<sup>1)</sup>, 林静<sup>2)</sup>, 付海艳<sup>1,2,3)</sup>

(1)武警河北总队医院检验与病理科; 2)内二科, 河北石家庄 050080;

3)河北医科大学第一医院肿瘤科, 河北石家庄 050030)

**[摘要]** **目的** 分析免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)在肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗过程中的变化及预测疗效的价值。**方法** 选取2022年1月至2023年1月武警河北总队医院100例HCC患者作为肝癌组,另选50例肝脏良性疾病患者作为良性组,50例健康志愿者作为对照组。比较3组一般资料、血清Ig(IgA、IgG、IgM)及常规肿瘤标志物[甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、细胞角蛋白19(cytokeratin 19, CK19)、高尔基膜蛋白73(golgi protein 73, GP73)]水平,分析肝癌组血清Ig与常规肿瘤标志物水平的相关性。并比较肝癌组TACE治疗后不同疗效患者治疗前后血清Ig、常规肿瘤标志物水平及变化值,分析血清Ig及常规肿瘤标志物水平变化值与TACE疗效的相关性、预测疗效的价值,比较含与不含Ig预测方案对疗效的预测价值。**结果** 肝癌组血清IgA、IgG、IgM水平低于良性组、对照组,AFP、CK19、GP73水平高于良性组、对照组,良性组血清IgA、IgG、IgM水平低于对照组,AFP、CK19、GP73水平高于对照组( $P < 0.05$ );肝癌组血清IgA、IgG、IgM水平与血清AFP、CK19、GP73水平呈负相关( $P < 0.05$ );肝癌组TACE治疗后疗效不良患者治疗前、治疗后血清IgA、IgG、IgM水平低于疗效良好患者,AFP、CK19、GP73水平高于疗效良好患者, $\Delta$ IgA、 $\Delta$ IgG、 $\Delta$ IgM、 $\Delta$ AFP、 $\Delta$ CK19、 $\Delta$ GP73小于疗效良好患者( $P < 0.05$ ); $\Delta$ IgA、 $\Delta$ IgG、 $\Delta$ IgM、 $\Delta$ AFP、 $\Delta$ CK19、 $\Delta$ GP73与TACE疗效呈正相关( $P < 0.05$ ); $\Delta$ IgA、 $\Delta$ IgG、 $\Delta$ IgM、 $\Delta$ AFP、 $\Delta$ CK19、 $\Delta$ GP73预测HCC患者TACE疗效不良的曲线下面积(AUC)分别为0.777、0.784、0.793、0.779、0.710、0.746;与不含Ig预测方案( $\Delta$ AFP、 $\Delta$ CK19、 $\Delta$ GP73联合预测)比较,含Ig预测方案( $\Delta$ IgA、 $\Delta$ IgG、 $\Delta$ IgM、 $\Delta$ AFP、 $\Delta$ CK19、 $\Delta$ GP73联合预测)预测HCC患者TACE疗效不良的AUC明显增大,NRI、IDI均 $> 0$ ( $P < 0.05$ )。**结论** HCC患者TACE治疗过程中血清IgA、IgG、IgM水平升高,各指标变化值可为临床预测TACE疗效提供可靠依据。

**[关键词]** 肝细胞性肝癌;免疫球蛋白;肝癌肝动脉化疗栓塞术;疗效;预测

**[中图分类号]** R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)04-0128-07

## Changes of Immunoglobulin in TACE Treatment of Hepatocellular Carcinoma and Its Value in Predicting Curative Effect

YAN Lanzhu<sup>1)</sup>, QIAO Shunyi<sup>1)</sup>, ZHANG Yanli<sup>1)</sup>, ZHAO Erqiang<sup>1)</sup>,

YANG Hu<sup>1)</sup>, LIN Jing<sup>2)</sup>, FU Haiyan<sup>1,2,3)</sup>

(1) Dept. of Laboratory and Pathology; 2) Dept. of Internal Medicine, Hebei Armed Police Corps

Hospital, Shijiazhuang Hebei 050080; 3) Dept. of Oncology, The 1st Hospital of

Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei 050030, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the changes of immunoglobulin (Ig) during the process of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for hepatocellular carcinoma (HCC) and predict the value of treatment efficacy.

**[收稿日期]** 2023-11-29

**[基金项目]** 河北省重点研发计划基金资助项目(21372789D)

**[作者简介]** 闫兰竹(1987~),女,河北衡水人,医学硕士,技师,主要从事医学检验工作。

**[通信作者]** 林静, E-mail: 360958994@qq.com

**Methods** A total of 100 HCC patients in Hebei Armed Police Corps Hospital from January 2022 to January 2023 were selected as the liver cancer group, 50 patients with benign liver disease were selected as the benign group, and 50 healthy volunteers were selected as the control group. The general data, serum Ig (IgA, IgG, IgM) and conventional tumor markers [ $\alpha$ -fetoprotein (AFP), cytokeratin 19 (CK19), Golgi protein 73 (GP73)], and the correlation between serum Ig and conventional tumor markers in the HCC group was analyzed. The serum levels and changes of Ig and conventional tumor markers in patients with different efficacy after TACE treatment in the liver cancer group were compared before and after treatment. The correlation between the changes of serum Ig and conventional tumor markers and the efficacy of ACE was analyzed, and the predictive value of ACE prediction scheme with or without Ig was compared. **Results** The levels of IgA, IgG and IgM in liver cancer group were lower than those in benign group and control group; the levels of AFP, CK19 and GP73 in liver cancer group were higher than those in benign group and control group; the levels of IgA, IgG and IgM in benign group were lower than those in control group; the levels of AFP, CK19 and GP73 in benign group were higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). Serum IgA, IgG and IgM levels were negatively correlated with serum AFP, CK19 and GP73 levels in HCC group ( $P < 0.05$ ). The serum levels of IgA, IgG and IgM in patients with poor TACE treatment were lower than those in patients with good efficacy before and after treatment, the levels of AFP, CK19 and GP73 were higher than those in patients with good efficacy, and  $\Delta$ IgA,  $\Delta$ IgG,  $\Delta$ IgM,  $\Delta$ AFP,  $\Delta$ CK19 and  $\Delta$ GP73 were lower than those in patients with good efficacy ( $P < 0.05$ ).  $\Delta$ IgA,  $\Delta$ IgG,  $\Delta$ IgM,  $\Delta$ AFP,  $\Delta$ CK19,  $\Delta$ GP73 were positively correlated with the therapeutic effect of TACE ( $P < 0.05$ ). The area under the curve (AUC) of  $\Delta$ IgA,  $\Delta$ IgG,  $\Delta$ IgM,  $\Delta$ AFP,  $\Delta$ CK19 and  $\Delta$ GP73 for predicting poor TACE efficacy in HCC patients were 0.777, 0.784, 0.793, 0.779, 0.710 and 0.746, respectively. Compared with the non-Ig prediction scheme ( $\Delta$ AFP,  $\Delta$ CK19,  $\Delta$ GP73 combined prediction), the AUC with Ig prediction scheme ( $\Delta$ IgA,  $\Delta$ IgG,  $\Delta$ IgM,  $\Delta$ AFP,  $\Delta$ CK19,  $\Delta$ GP73 combined prediction) was significantly increased in predicting poor TACE efficacy in HCC patients. Both NRI and IDI were  $> 0$  ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of serum IgA, IgG and IgM in HCC patients increased during TACE treatment, and the changes of each index can provide a reliable basis for clinical prediction of TACE efficacy.

[**Key words**] Hepatocellular carcinoma; Immunoglobulin; Hepatic artery chemoembolization for liver cancer; Curative effect; Forecast

肝癌是全球 46 个国家癌症死亡的三大原因之一, 90 个国家癌症死亡的五大原因之一, 2020 年全球估计有 905 700 人被诊断患有肝癌, 830 200 人死于肝癌, 预计到 2040 年每年新增肝癌病例数将增加 55.0%, 死亡率将增加 56.4%<sup>[1]</sup>。肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肝癌的主要组织学类型, 占肝癌诊断和死亡的 75%~85%<sup>[2-3]</sup>。我国 HCC 死亡率占全球 HCC 死亡率的 45% 左右, 给患者及社会带来巨大经济负担, 并严重影响患者生活质量<sup>[4]</sup>。外科手术是 HCC 首选治疗方法, 是实现长期生存甚至治愈的唯一途径, 但我国绝大多数 HCC 患者一经确诊已处于中晚期, 不再有手术的机会<sup>[5]</sup>。肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是中晚期 HCC 的标准治疗方法, 也可用于早期 HCC 的替代疗法或肝移植前的新辅助治疗<sup>[6]</sup>。但 TACE 治疗 HCC 的临床疗效仍不尽满意<sup>[7]</sup>。积极寻找疗效

相关标志物对指导临床完善治疗方法具有重要意义。研究显示, 免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)与原发肝癌介入治疗后肝纤维化的发生密切相关<sup>[8]</sup>。但 Ig 在 HCC 患者 TACE 治疗过程中的变化及预测疗效的价值尚未明确, 本研究重点对此进行分析, 旨在为临床治疗提供重要依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

选取 2022 年 1 月至 2023 年 1 月武警河北总队医院 100 例 HCC 患者作为肝癌组, 按照 2:1 对照原则, 另随机选取同期 50 例肝脏良性疾病患者作为良性组, 50 例健康志愿者作为对照组。纳入标准: 肝癌组均符合 HCC 诊断标准<sup>[9]</sup>, 且具备 TACE 指征<sup>[10]</sup>; 良性组均符合肝良性肿瘤相关诊断标准<sup>[11]</sup>; 对照组均为全身健康体检正常的志

愿者；年龄 18~80 岁；无神经系统疾病，能正常沟通交流；已签署知情同意书。排除标准：血液系统疾病；自身免疫性疾病；合并其他恶性肿瘤；感染、严重创伤或近期有手术史；长期服用激素类药物或免疫抑制剂。本研究通过武警河北总队医院伦理委员会审批(2021-01-12)。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 血清指标检测** 所有研究对象均于入院当天采集空腹静脉血 5 mL，离心处理(转速 3500 r/min，时间 5 min，半径 8 cm)取血清，采用免疫比浊法(试剂盒厂家：上海盈公生物)检测血清 IgA、IgG、IgM 水平，采用电化学发光法(试剂盒厂家：美国 R&D 公司)测定血清甲胎蛋白(alpha feto protein, AFP)、高尔基膜蛋白 73(golgi protein 73, GP73)水平，采用酶联免疫吸附法(试剂盒厂家：江苏基蛋生物)检测血清细胞角蛋白 19(cytokeratin 19, CK19)水平。

**1.2.2 肝癌组治疗及疗效评估方法** 肝癌组均参照 TACE 治疗临床实践指南<sup>[10]</sup>行 TACE 治疗，1 次/月，共治疗 2~3 次。TACE 治疗后(指最后一次 TACE 治疗后 1 周)1 个月参照实体瘤疗效评价标准-RECIST<sup>[12]</sup>评估疗效，分为完全缓解、部分缓解、稳定、进展，将完全缓解、部分缓解纳入疗效良好，稳定、进展纳入疗效不良。

## 1.3 观察指标

(1)3 组、血清 Ig(IgA、IgG、IgM)及常规肿瘤标志物(AFP、CK19、GP73)水平；(2)肝癌组 TACE 治疗后(指最后 1 次 TACE 治疗后 1 周)不同疗效患者治疗前后血清 Ig、常规肿瘤标志物水平及变化值，以  $\Delta$  表示对应指标治疗前后变化值的绝对值。

## 1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件。计数资料以  $n$  描述、 $\chi^2$  检验。计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述、 $t$  检验。多组间比较采用单因素方差分析，组间比较采用 SNK- $q$  检验。采用 Pearson 相关系数分

析肝癌组血清 Ig 与常规肿瘤标志物水平的相关性。采用 Spearman 相关系数分析肝癌组 TACE 治疗前后血清 Ig 及常规肿瘤标志物水平变化值与 TACE 疗效的相关性。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清 Ig 及常规肿瘤标志物水平变化值预测 TACE 疗效的价值，获取曲线下面积(area under the curve, AUC)、置信区间、截断值、敏感度、特异度。不同预测方案间 AUC 比较采用 DeLong 检验，进一步通过净重新分类指数(net reclassification improvement, NRI)、综合判别改善指数(inte-grated discrimination improvement, IDI)比较含与不含 Ig 预测方案对疗效的预测价值，NRI、IDI>0 说明提示新预测方案的预测能力提高。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组一般资料、血清 Ig、常规肿瘤标志物水平比较

对比 3 组性别、年龄、体重指数，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )；3 组血清 IgA、IgG、IgM、AFP、CK19、GP73 水平比较，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，肝癌组血清 IgA、IgG、IgM 水平低于良性组、对照组，AFP、CK19、GP73 水平高于良性组、对照组，良性组血清 IgA、IgG、IgM 水平低于对照组( $P < 0.05$ )，AFP、CK19、GP73 水平高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 肝癌组血清 Ig 与常规肿瘤标志物水平的相关性

Pearson 相关性分析显示，肝癌组血清 IgA、IgG、IgM 水平与血清 AFP、CK19、GP73 水平呈负相关( $P < 0.05$ )，见表 2。

### 2.3 不同疗效患者病情资料、血清 Ig、常规肿瘤标志物水平及变化值比较

肝癌组疗效为：疗效不良 32 例(稳定 25 例，进展 7 例)，疗效良好 68 例(完全缓解 17 例，部

表 1 3 组一般资料、血清 Ig、常规肿瘤标志物水平比较 [ $(\bar{x} \pm s)/n(\%)$ ]

Tab. 1 Comparison of general data, serum Ig and conventional tumor markers among the 3 groups [ $(\bar{x} \pm s)/n(\%)$ ]

组别	$n$	性别(男/女)	年龄(岁)	体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)	AFP(ng/mL)	CK19(ng/mL)	GP73( $\mu$ g/L)
肝癌组	100	65/35	60.35 $\pm$ 7.28	22.86 $\pm$ 1.85	1.15 $\pm$ 0.38 <sup>ab</sup>	6.18 $\pm$ 1.36 <sup>ab</sup>	0.75 $\pm$ 0.24 <sup>ab</sup>	91.47 $\pm$ 28.52 <sup>ab</sup>	147.52 $\pm$ 39.16 <sup>ab</sup>	171.28 $\pm$ 32.25 <sup>ab</sup>
良性组	50	30/20	58.41 $\pm$ 8.13	23.09 $\pm$ 1.91	2.23 $\pm$ 0.60 <sup>b</sup>	8.02 $\pm$ 1.51 <sup>b</sup>	1.03 $\pm$ 0.31 <sup>b</sup>	49.65 $\pm$ 15.41 <sup>b</sup>	34.02 $\pm$ 10.58 <sup>b</sup>	91.15 $\pm$ 21.32 <sup>b</sup>
对照组	50	26/24	57.62 $\pm$ 8.29	23.51 $\pm$ 1.87	3.12 $\pm$ 0.75	9.86 $\pm$ 1.92	1.46 $\pm$ 0.39	14.96 $\pm$ 4.63	12.86 $\pm$ 3.49	51.73 $\pm$ 15.94
$F/\chi^2$		2.364	2.395	2.015	225.289	94.439	93.039	216.746	487.193	384.338
$P$		0.307	0.094	0.136	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*

与良性组比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；与对照组比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ ；\* $P < 0.05$ 。

表 2 肝癌组血清 Ig 与常规肿瘤标志物水平的相关性分析  
Tab. 2 Correlation analysis between serum Ig and the level of conventional tumor markers in liver cancer group

指标		AFP	CK19	GP73
IgA	<i>r</i>	-0.465	-0.627	-0.513
	<i>P</i>	<0.001*	<0.001*	<0.001*
IgG	<i>r</i>	-0.382	-0.516	-0.439
	<i>P</i>	0.007*	<0.001*	0.001*
IgM	<i>r</i>	-0.369	-0.482	-0.405
	<i>P</i>	0.011*	<0.001*	0.004*

\**P* < 0.05。

分缓解 51 例)。不同疗效患者治疗前肿瘤大小、数量、位置等病情资料比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 疗效不良患者治疗前、治疗后血清

IgA、IgG、IgM 水平低于疗效良好患者, AFP、CK19、GP73 水平高于疗效良好患者, ΔIgA、ΔIgG、ΔIgM、ΔAFP、ΔCK19、ΔGP73 小于疗效良好患者 (*P* < 0.05), 见表 3。

2.4 血清 Ig 及常规肿瘤标志物水平变化值与 TACE 疗效的相关性

Spearman 相关性分析显示, ΔIgA、ΔIgG、ΔIgM、ΔAFP、ΔCK19、ΔGP73 与 TACE 疗效 (赋值: 疗效不良=1, 疗效良好=2) 呈正相关 (*P* < 0.05), 见表 4。

2.5 血清 Ig 及常规肿瘤标志物水平变化值预测疗效的价值

以疗效不良患者为阳性样本, 疗效良好患者为阴性样本, 绘制 ΔIgA、ΔIgG、ΔIgM、ΔAFP、ΔCK19、ΔGP73 预测 HCC 患者 TACE 疗效不良

表 3 不同疗效患者病情资料、血清 Ig、常规肿瘤标志物水平及变化值比较 [( $\bar{x} \pm s$ )/n(%)](1)

Tab. 3 Comparison of disease data, serum Ig, conventional tumor marker levels and change values of patients with different efficacy [( $\bar{x} \pm s$ )/n(%)](1)

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)		肿瘤大小(cm)		肿瘤数量(个)		肿瘤位置		肝功能Child-Pugh分级	
		男	女	<60	≥60	<5	≥5	1	≥2	右上腹	左上腹	A级	B级
疗效不良	32	20 (62.50)	12 (37.50)	21 (65.63)	11 (34.38)	12 (37.50)	20 (62.50)	10 (31.25)	22 (68.75)	24 (75.00)	8 (25.00)	15 (46.88)	17 (53.13)
疗效良好	68	45 (66.18)	23 (33.82)	35 (51.47)	33 (48.53)	35 (51.47)	33 (48.53)	33 (48.53)	35 (51.47)	49 (72.06)	19 (27.94)	43 (63.24)	25 (36.76)
$\chi^2/t$		0.129		1.769		1.705		2.651		0.096		2.391	
<i>P</i>		0.719		0.184		0.192		0.104		0.757		0.122	

表 3 不同疗效患者病情资料、血清 Ig、常规肿瘤标志物水平及变化值比较 [( $\bar{x} \pm s$ )/n(%)](2)

Tab. 3 Comparison of disease data, serum Ig, conventional tumor marker levels and change values of patients with different efficacy [( $\bar{x} \pm s$ )/n(%)](2)

治疗前	IgA(g/L)			IgG(g/L)			IgM(g/L)		
	治疗后	Δ		治疗前	治疗后	Δ	治疗前	治疗后	Δ
0.78±0.21	1.52±0.26 <sup>a</sup>	0.74±0.23		5.13±0.87	5.95±0.98 <sup>a</sup>	0.82±0.27	0.56±0.18	0.76±0.21 <sup>a</sup>	0.20±0.06
1.32±0.31	2.47±1.86 <sup>a</sup>	1.15±0.37		6.67±1.15	8.46±1.39 <sup>a</sup>	1.21±0.36	0.84±0.22	1.16±0.30 <sup>a</sup>	0.32±0.10
8.925	2.869	5.758		6.718	9.186	5.444	6.274	6.792	6.268
<0.001*	0.005*	<0.001*		<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*

表 3 不同疗效患者病情资料、血清 Ig、常规肿瘤标志物水平及变化值比较 [( $\bar{x} \pm s$ )/n(%)](3)

Tab. 3 Comparison of disease data, serum Ig, conventional tumor marker levels and change values of patients with different efficacy [( $\bar{x} \pm s$ )/n(%)](3)

治疗前	AFP(ng/mL)			CK19(ng/mL)			GP73(μg/L)		
	治疗后	Δ		治疗前	治疗后	Δ	治疗前	治疗后	Δ
112.53±24.18	93.90±20.76 <sup>a</sup>	18.63±6.14		195.27±32.39	135.09±28.14 <sup>a</sup>	60.18±20.01	207.36±29.17	168.12±25.19 <sup>a</sup>	39.24±12.76
81.56±25.34	53.84±16.27 <sup>a</sup>	27.72±9.15		125.05±36.21	38.69±11.24 <sup>a</sup>	86.36±27.54	154.30±31.46	97.26±22.04 <sup>a</sup>	57.04±18.73
5.784	10.491	5.099		9.346	24.501	4.808	8.048	14.320	4.865
<0.001*	<0.001*	<0.001*		<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*

与同组治疗前比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05; Δ表示对应指标治疗前后变化值的绝对值; \**P* < 0.05。

表 4 血清 Ig 及常规肿瘤标志物水平变化值与 TACE 疗效的相关性

Tab. 4 Correlation between serum Ig and routine tumor marker levels and TACE efficacy

指标		$\Delta$ IgA	$\Delta$ IgG	$\Delta$ IgM	$\Delta$ AFP	$\Delta$ CK19	$\Delta$ GP73
TACE疗效	<i>r</i>	0.462	0.437	0.518	0.405	0.379	0.391
	<i>P</i>	<0.001*	0.001*	<0.001*	0.005*	0.015*	0.012*

\* $P < 0.05$ 。

的 ROC 曲线, 见图 1, 结果显示各指标单独预测疗效不良的 AUC 分别为 0.777、0.784、0.793、0.779、0.710、0.746, 见表 5。

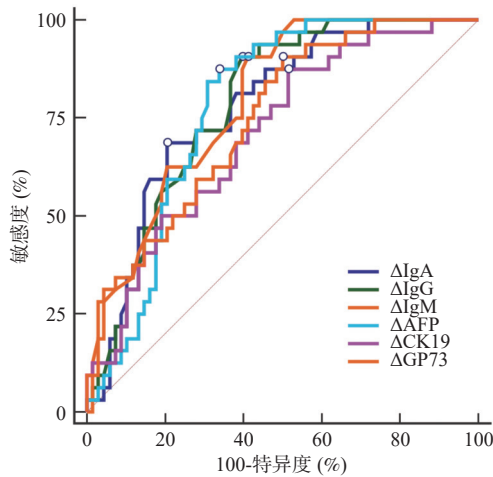


图 1 血清 Ig 及常规肿瘤标志物水平变化值预测疗效的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum Ig and routine tumor marker level changes to predict curative effect

### 2.6 含与不含 Ig 预测方案对疗效的预测价值

将  $\Delta$ AFP、 $\Delta$ CK19、 $\Delta$ GP73 联合预测作为不含 Ig 预测方案,  $\Delta$ IgA、 $\Delta$ IgG、 $\Delta$ IgM、 $\Delta$ AFP、 $\Delta$ CK19、 $\Delta$ GP73 联合预测作为含 Ig 预测方案, 绘制两种方案预测 HCC 患者 TACE 疗效不良的 ROC 曲线, 见图 2。结果显示, 不含 Ig 预测方案的 AUC 为 0.834(95%CI: 0.746 ~ 0.901), 预测敏感度、特异度分别为 81.25%、80.88%, 含 Ig 预测方案的 AUC 为 0.945(95%CI: 0.881 ~ 0.981),

预测敏感度、特异度分别为 93.75%、86.76%。与不含 Ig 预测方案比较, 含 Ig 预测方案的 AUC 明显增大( $Z = 2.096$ ,  $P < 0.05$ ), NRI、IDI 均  $> 0$ ( $P < 0.05$ ), 见表 6。

## 3 讨论

### 3.1 研究背景

HCC 是肝癌最普遍形式, 其发生发展与遗传、环境和行为因素等多因素有关, 预后较差<sup>[13-14]</sup>。研究显示, Ig 是反映机体免疫状态的重要因子, 参与癌症的发生发展, 如 IgA 可能为急性白血病的临床诊断和感染评估提供依据<sup>[15]</sup>。

### 3.2 HCC 患者 Ig 变化及意义

Ig 在肝病方面的研究主要集中在肝纤维化方面<sup>[16-17]</sup>, 在 HCC 中的作用尚未明确。本研究创新性探究 HCC 患者血清 Ig 水平变化情况, 结果显示, HCC 患者血清 IgA、IgG、IgM 水平明显低于肝脏良性疾病患者及健康志愿者。说明血清 IgA、IgG、IgM 与 HCC 的发生有关。原因考虑为, HCC 患者存在不同程度肝功能损伤, 导致机体免疫功能低下, 血清 IgA、IgG、IgM 水平是反映机体免疫功能的可靠标志物, 免疫功能降低导致血清 IgA、IgG、IgM 水平下降。因此 HCC 患者血清 IgA、IgG、IgM 水平明显下调。AFP、CK19、GP73 是肝癌临床诊断、病情评估和预后监测的常用肿瘤标志物, 其在肝癌患者血清中表达水平明显上调, 且能促进癌细胞增殖、浸润和转移, 随

表 5 血清 Ig 及常规肿瘤标志物水平变化值预测疗效的价值

Tab. 5 Value of serum Ig and routine tumor markers in predicting curative effect

指标	AUC	95%CI	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	<i>P</i>
$\Delta$ IgA	0.777	0.682 ~ 0.854	0.90 g/L	68.75	79.41	<0.001*
$\Delta$ IgG	0.784	0.690 ~ 0.860	1.00 g/L	90.62	60.29	<0.001*
$\Delta$ IgM	0.793	0.701 ~ 0.868	0.25 g/L	90.62	58.82	<0.001*
$\Delta$ AFP	0.779	0.685 ~ 0.856	21.01 ng/mL	87.50	66.18	<0.001*
$\Delta$ CK19	0.710	0.610 ~ 0.796	69.89 ng/mL	87.50	48.53	<0.001*
$\Delta$ GP73	0.746	0.649 ~ 0.828	45.97 $\mu$ g/L	90.62	50.01	<0.001*

\* $P < 0.05$ 。

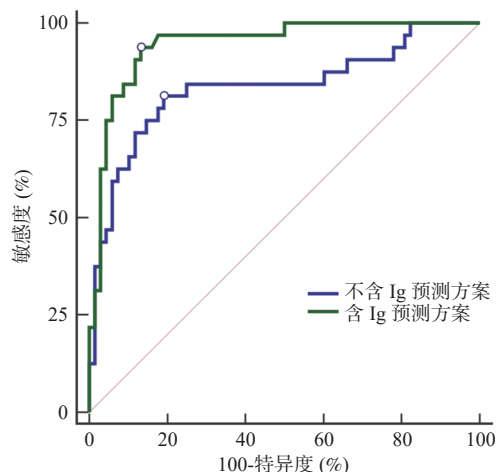


图2 含与不含 Ig 预测方案预测疗效的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curve of predicted efficacy with and without Ig prediction regimen

着肝癌病情加重, 血清 AFP、CK19、GP73 水平逐渐升高<sup>[18-19]</sup>。本研究结果显示, HCC 患者血清 IgA、IgG、IgM 水平与血清 AFP、CK19、GP73 水平呈负相关。由此可见, 随着 HCC 患者病情加重, 其血清 IgA、IgG、IgM 水平逐渐降低, 免疫功能降低更严重。

### 3.3 TACE 治疗对 HCC 患者 Ig 的影响

TACE 是目前不可手术治疗 HCC 患者的首选治疗方法, 能通过对肿瘤组织局部血管进行栓塞处理, 降低或阻塞病灶血流供应, 持续、有效促

进肿瘤组织缺血坏死、抑制肿瘤进展, 近期疗效显著<sup>[20]</sup>。本研究重点分析了 HCC 患者 TACE 治疗过程中 Ig 的变化情况, 结果显示, HCC 患者治疗后血清 IgA、IgG、IgM 水平明显升高, 与国内既往研究<sup>[21-22]</sup> 结果基本一致。这是因为 TACE 能持续有效杀死肿瘤细胞、抑制肿瘤细胞生长, 发挥调节肿瘤微环境的作用, 从而减轻肿瘤的免疫抑制机制, 增强机体抗肿瘤免疫效应, 能正向调节免疫, 促进患者免疫功能恢复, 引起血清 IgA、IgG、IgM 水平升高。本研究还发现, 不同疗效患者治疗前、治疗后血清 Ig 水平存在明显差异, 其中疗效不良患者血清 IgA、IgG、IgM 水平明显降低, 且 TACE 治疗过程中血清 IgA、IgG、IgM 水平变化值更小, 进一步通过相关性分析发现,  $\Delta$ IgA、 $\Delta$ IgG、 $\Delta$ IgM 与 TACE 疗效呈正相关。说明 HCC 患者血清 IgA、IgG、IgM 水平与 TACE 疗效有关, 治疗前后监测各指标水平有助于反映疗效。分析其原因在于, 治疗前血清 IgA、IgG、IgM 水平降低提示机体免疫功能低下, 各指标水平降低越明显, 患者免疫功能越差, 机体抗肿瘤免疫效应减弱, 增加治疗难度, 导致 TACE 疗效变差。而 TACE 疗效良好患者病情得到良好控制, 患者免疫功能改善, 血清 IgA、IgG、IgM 水平升高明显, 疗效不良患者治疗前后血清 IgA、IgG、IgM 水平变化相对较小。

表6 含与不含 Ig 预测方案对疗效的预测价值比较

Tab. 6 Comparison of the predictive value of treatment with and without Ig

成对对比	AUC差异(95%CI, P)	NRI(95%CI, P)	IDI(95%CI, P)
含Ig预测方案vs不含Ig预测方案	0.111(0.007 ~ 0.215, 0.036*)	0.028(0.017 ~ 0.050, 0.012*)	0.046(0.35 ~ 0.063, 0.024*)

\* $P < 0.05$ 。

### 3.4 Ig 变化预测 HCC 患者 TACE 疗效的价值

本研究通过 ROC 曲线对此进行分析, 结果显示  $\Delta$ IgA、 $\Delta$ IgG、 $\Delta$ IgM 预测 HCC 患者 TACE 疗效不良的 AUC 均在 0.7 以上, 具有预测疗效的价值, 但各指标单独预测的效果欠佳, 这与单一指标对疾病影响的作用有限有关。本研究还发现,  $\Delta$ AFP、 $\Delta$ CK19、 $\Delta$ GP73 同样具有预测 TACE 疗效的作用, 特别是  $\Delta$ IgA、 $\Delta$ IgG、 $\Delta$ IgM、 $\Delta$ AFP、 $\Delta$ CK19、 $\Delta$ GP73 联合预测 TACE 疗效不良的 AUC 明显增大, 预测能力明显高于  $\Delta$ AFP、 $\Delta$ CK19、 $\Delta$ GP73 联合预测, 可为临床预估 TACE 疗效提供更准确临床依据, 有助于指导临床医生完善治疗方法。

综上所述, HCC 患者血清 IgA、IgG、IgM 水

平明显降低, TACE 治疗过程中血清 IgA、IgG、IgM 水平升高, 各指标变化值与 TACE 疗效密切相关, 且在预测 TACE 疗效方面具有良好预测效能。

### [参考文献]

- [1] Rungay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1598-1606.
- [2] McGlynn K A, Petrick J L, El-Serag H B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2021, 73 Suppl 1(Suppl 1): 4-13.
- [3] Feng J, Li J, Wu L, et al. Emerging roles and the regula-

- tion of aerobic glycolysis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 126.
- [4] Zou H, Li M, Lei Q, et al. Economic burden and quality of life of hepatocellular carcinoma in greater China: A systematic review[J]. *Front Public Health*, 2022, 10(1): 801981.
- [5] Zhou H, Song T. Conversion therapy and maintenance therapy for primary hepatocellular carcinoma[J]. *Biosci Trends*, 2021, 15(3): 155–160.
- [6] Chang Y, Jeong S W, Young Jang J, et al. Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8165.
- [7] Liu B, Zhang Y, Chen H, et al. The combination of transcatheter arterial chemoembolisation (TACE) and thermal ablation versus TACE alone for hepatocellular carcinoma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 1(1): CD013345.
- [8] 黄翠, 余方方, 黎笔娥, 等. 原发性肝癌患者免疫球蛋白水平与介入治疗后肝纤维化的相关性[J]. *临床消化病杂志*, 2022, 34(5): 375–379.
- [9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(2): 112–128.
- [10] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2021年版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(24): 1848–1862.
- [11] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of benign liver tumours[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(2): 386–398.
- [12] Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1–update and clarification: From the RECIST committee[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 62(1): 132–137.
- [13] Ajoolabady A, Tang D, Kroemer G, et al. Ferroptosis in hepatocellular carcinoma: mechanisms and targeted therapy[J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(2): 190–205.
- [14] 游长金, 邓娟, 崔俐莉. MRI参数联合血清MIF、miR-1203在肝细胞肝癌早期诊断中的价值及与疗效的关系[J]. *中国医师杂志*, 2021, 23(5): 734–738, 743.
- [15] 施青青, 孙幸, 吴蔚, 等. 血清免疫球蛋白检测在急性白血病患者中的临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(20): 2975–2977, 2981.
- [16] 金宇, 刘晓玲, 黄怡丹. 免疫球蛋白和自身抗体在乙型肝炎肝硬化发病和进展中的表达及与预后的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(4): 56–61.
- [17] 祁燕伟, 刘春云, 刘立, 等. HIV/HBV共感染患者免疫功能与肝组织纤维化的相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(1): 34–39.
- [18] Zhuo J Y, Lu D, Tan W Y, et al. CK19–positive hepatocellular carcinoma is a characteristic subtype[J]. *J Cancer*, 2020, 11(17): 5069–5077.
- [19] 潘俊均, 黄仙圣, 岑伟明, 等. AFP、AFP-L3%、DCP与GP73联合检测辅助诊断肝炎、肝癌临床价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(10): 1579–1582.
- [20] Huppert P. Transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. *Radiologe*, 2022, 62(3): 225–233.
- [21] 张永涛, 谭业栋, 张立成, 等. 微波消融术联合经导管动脉化疗栓塞对原发性肝癌患者免疫功能、肝功能与生存情况的影响[J]. *癌症进展*, 2021, 19(18): 1903–1906.
- [22] 程媛, 胡洋, 邱发凯. 经导管动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的临床疗效[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(5): 697–700.