

# 肝细胞肝癌患者血清 LG2m 和 hPG80 表达水平及临床价值研究

刘 宏, 张春华, 阳 宏, 王万琴 (成都市双流区第一人民医院 / 四川大学华西空港医院消化内科, 成都 610200)

**摘要:** **目的** 研究肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者血清层黏连蛋白  $\gamma 2$  单体 (laminin gamma 2 monomer, LG2m)、人循环前胃泌素 (human circulating gastrin, hPG80) 表达水平及临床价值。**方法** 选取2016年1月~2018年1月成都市双流区第一人民医院收治的128例HCC患者为HCC组, 以同期诊治的70例肝脏良性病变患者为良性病变组, 以同期体检的70例健康人为对照组。应用酶联免疫吸附试验检测血清LG2m和hPG80水平。受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清LG2m和hPG80对HCC患者预后的评估价值。Kaplan-Meier生存分析比较不同血清LG2m和hPG80水平HCC患者生存预后差异。COX回归分析影响HCC患者预后的因素。**结果** HCC组血清LG2m ( $28.14 \pm 3.10$  ng/L), hPG80 ( $84.83 \pm 11.39$  ng/L) 水平高于良性病变组 ( $9.18 \pm 1.74$  ng/L,  $25.10 \pm 4.11$  ng/L) 和对照组 ( $8.24 \pm 1.65$  ng/L,  $23.15 \pm 3.26$  ng/L), 差异具有统计学意义 ( $t=68.240 \sim 76.635$ , 均  $P<0.05$ )。TNM分期Ⅲ期、低分化程度、血清AFP $>400 \mu\text{g/L}$ 患者血清LG2m, hPG80水平高于TNM分期I~Ⅱ期、高中分化程度、AFP $\leq 400 \mu\text{g/L}$ 患者, 差异具有统计学意义 ( $t=3.216 \sim 13.552$ , 均  $P<0.05$ )。血清LG2m, hPG80联合检测对HCC患者预后评估的曲线下面积 (95%CI) 为0.934 (0.889 ~ 0.961), 大于单项指标检测0.813 (0.774 ~ 0.849), 0.896 (0.840 ~ 0.937)。血清LG2m高表达和低表达HCC患者的五年总体生存率分别为33.33% (21/63), 67.69% (44/65)。与血清LG2m低表达HCC患者相比, 血清LG2m高表达HCC患者五年累积生存率更低 (Log-Rank $\chi^2=19.522$ ,  $P<0.05$ )。血清hPG80高表达和低表达HCC患者的五年总体生存率分别为35.48% (22/62), 65.15% (43/66)。与血清hPG80低表达HCC患者相比, 血清hPG80高表达HCC患者五年累积生存率更低 (Log-Rank $\chi^2=12.546$ ,  $P<0.05$ )。TNM分期Ⅲ期 (OR=1.487,  $P<0.05$ )、低分化程度 (OR=1.611,  $P<0.05$ )、血清AFP $\geq 400 \mu\text{g/L}$  (OR=1.416,  $P<0.05$ )、血清LG2m (OR=1.838,  $P<0.05$ ) 高表达、hPG80 (OR=1.735,  $P<0.05$ ) 高表达是HCC患者不良预后的独立危险因素。**结论** HCC患者血清LG2m和hPG80水平升高, 两者与TNM分期、肿瘤分化程度及血清AFP水平有关, 是评估HCC患者生存预后的血清标志物。

**关键词:** 肝细胞肝癌; 层黏连蛋白  $\gamma 2$  单体; 人循环前胃泌素

**中图分类号:** R735.7; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 01-083-07

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.015

## Study on the Expression Levels and Clinical Value of Serum LG2m and hPG80 in Patients with Hepatocellular Carcinoma

LIU Hong, ZHANG Chunhua, YANG Hong, WANG Wanqin (Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Shuangliu District/West China Airport Hospital of Sichuan University, Chengdu 610200, China)

**Abstract:** **Objective** To study the serum laminin  $\gamma 2$  monomer (LG2m), human circulating Gastrin (hPG80) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and their clinical value. **Methods** 128 HCC patients admitted to the First People's Hospital of Shuangliu District from January 2016 to January 2018 were selected as the HCC group, 70 patients with benign liver lesions diagnosed and treated at the same time were selected as the benign lesion group, and 70 healthy individuals who underwent physical examinations during the same time were selected as the control group. Use enzyme-linked immunosorbent assay to detect serum LG2m and hPG80 levels. The evaluation value of serum LG2m and hPG80 in predicting the prognosis of HCC patients were analyzed by receiver operating characteristic curve. Kaplan-Meier survival analysis was used to compare the survival prognosis of HCC patients with different serum LG2m and hPG80 levels. COX regression analysis was used to analyze the prognostic factors of HCC patients. **Results** The levels of serum LG2m ( $28.14 \pm 3.10$  ng/L), hPG80 ( $84.83 \pm 11.39$  ng/L) in the HCC group were higher than those in the benign lesion group ( $9.18 \pm 1.74$  ng/L,  $25.10 \pm 4.11$  ng/L) and the control group ( $8.24 \pm 1.65$  ng/L,  $23.15 \pm 3.26$  ng/L), and the differences were statistically significant ( $t=68.240 \sim 76.635$ , all  $P<0.05$ ). The levels of serum LG2m and hPG80 in patients with TNM stage III, low differentiation degree, serum AFP $>400 \mu\text{g/L}$  were higher than those in TNM stage I to II, high differentiation, AFP $\leq 400 \mu\text{g/L}$ , the differences were statistically significant

**基金项目:** 四川省医学卫生健康科研课题 (19PJ065): 肝细胞肝癌 (HCC) 患者血清 LG2m, hPG80 的水平及临床意义。

**作者简介:** 刘宏 (1984-), 男, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事消化肿瘤工作及研究, E-mail: liuhong201407@126.com。

( $t=3.216 \sim 13.552$ , all  $P<0.05$ ). The area under the curve (95% CI) of the combined evaluation of serum LG2m and hPG80 for the prognosis of HCC patients was 0.934 (0.889 ~ 0.961), which was greater than the single indicator of 0.813 (0.774 ~ 0.849) and 0.896 (0.840 ~ 0.937). The overall 5-year survival rates of HCC patients with high and low serum LG2m expression were 33.33% (21/63) and 67.69% (44/65), respectively. Compared with HCC patients with low expression of serum LG2m, HCC patients with high expression of serum LG2m had a lower 5-year cumulative survival rate (Log-Rank $\chi^2=19.522$ ,  $P<0.05$ ). The overall 5-year survival rates of HCC patients with high and low serum hPG80 expression were 35.48% (22/62) and 65.15% (43/66), respectively. Compared with HCC patients with low serum hPG80 expression, HCC patients with high serum hPG80 expression had a lower 5-year cumulative survival rate (Log-Rank $\chi^2=12.546$ ,  $P<0.05$ ). TNM stage III (OR=1.487,  $P<0.05$ ), low differentiation degree (OR=1.611,  $P<0.05$ ), serum AFP  $\geq 400 \mu\text{g/L}$  (OR=1.416,  $P<0.05$ ), high expression of serum LG2m (OR=1.838,  $P<0.05$ ), and high expression of hPG80 (OR=1.735,  $P<0.05$ ) were independent risk factors for poor prognosis in HCC patients. **Conclusion** The serum levels of LG2m and hPG80 in HCC patients increase, which are related to TNM staging, tumor differentiation, and serum AFP levels. They are serum biomarkers for evaluating the survival and prognosis of HCC patients.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma; laminin gamma 2 monomer; human circulating gastrin

肝癌(liver cancer)是常见的消化系统恶性肿瘤,全球每年有100万新发病例,死亡达74万例<sup>[1]</sup>。肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肝癌最常见的病理类型。目前HCC的治疗以手术、化疗、靶向治疗及免疫治疗等综合治疗为主,但HCC易复发和转移,患者预后不佳<sup>[2]</sup>。层黏连蛋白 $\gamma 2$ 单体(laminin gamma 2 monomer, LG2m)是层黏连蛋白的多肽链组成成分,参与细胞黏附、分化、增殖和迁移等生理过程。研究发现, LG2m在膀胱癌、卵巢癌等<sup>[3-4]</sup>恶性肿瘤中表达上调,能促进肿瘤细胞的侵袭和迁移,是新的评估肿瘤患者预后的生物标志物。人循环前胃泌素(human circulating gastrin, hPG80)是胃窦G细胞合成的胃泌素前体。研究发现,神经内分泌癌、肾细胞癌等恶性肿瘤中hPG80表达升高,其能促进肿瘤的增殖及侵袭,导致患者不良预后。目前, HCC患者血清LG2m, hPG80表达及临床意义尚不清楚。本研究通过检测HCC患者血清LG2m和hPG80水平,探讨两者的临床意义。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2016年1月~2018年1月成都市双流区第一人民医院收治的128例HCC患者作为HCC组。纳入标准:①均接受根治性或姑息性肝切除术,术后病理明确为HCC;②首次诊治;③临床及病理资料完整;④患者及家属已签署知情同意书。排除标准:①并发胆管细胞癌或混合细胞型肝癌;②并发急性病毒性肝炎、肝脓肿等感染性疾病;③并发其它系统恶性肿瘤;④并发胃炎、胃溃疡及胃泌素瘤等疾病;⑤并发类风湿关节炎等免疫性疾病。HCC组中,男性70例,女性58例;年龄29~78( $63.18 \pm 8.25$ )岁;肿瘤直径 $\leq 5\text{ cm}$ 者52例,  $> 5\text{ cm}$ 者76例;TNM分期I~II期67例, III期61例;肿瘤分化程度:低分化55例,高中分化73例;血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein,

AFP) $< 400 \mu\text{g/L}$  58例,  $\geq 400 \mu\text{g/L}$  70例;并发乙病毒感染(hepatitis B virus, HBV)78例;脉管浸润39例。以同期诊治的70例肝脏良性病变患者为良性病变组。其中男性40例,女性30例;年龄27~79( $64.02 \pm 8.17$ )岁;肝囊肿33例,肝脏局灶性结节性增生24例,肝脏血管平滑肌脂肪瘤13例。以同期体检的70例健康人为对照组,其中男性37例,女性33例;年龄25~80( $63.52 \pm 7.97$ )岁。三组患者性别、年龄差异无统计学意义( $\chi^2/t=0.110, 0.061, 0.260; 0.687, 0.281, 0.367$ , 均 $P>0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 LG2m试剂盒(重庆智选生物科技有限公司,货号ZX15987);hPG80试剂盒(武汉菲恩生物科技有限公司,货号EH4077);imark酶标仪(美国伯乐公司)。

## 1.3 方法

1.3.1 检测方法:采集HCC组和良性病变组患者入院次日清晨空腹及对照组体检当日清晨空腹静脉血5ml, 3 500 r/min离心30 min,分离血清。采用酶联免疫吸附实验(双抗体夹心法)检测血清LG2m和hPG80水平。实验步骤按照试剂盒说明书进行,根据标准品绘制标准曲线,计算样品的浓度值。

1.3.2 随访:HCC患者出院后采用门诊或电话进行随访,第1年每3个月随访1次,第2年每6个月随访1次,第3~5年每年随访1次。记录患者生存时间。随访截止时间至2023年2月1日。随访的终点为随访时间截止或患者死亡。

1.4 统计学分析 采用SPSS25.0统计软件对数据进行分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两独立样本 $t$ 检验,三组间比较采用 $F$ 检验,两两比较采用LSD- $t$ 检验。采用受试者工作特征曲线(receiver operating curve, ROC)分析

血清 LG2m, hPG80 对 HCC 患者生存预后的评估价值。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, Log-Rank 检验比较曲线间差异。采用单因素和多因素 COX 回归分析 HCC 患者预后的影响因素。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 各组血清 LG2m, hPG80 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)					
项 目	HCC 组 (n=128)	良性病变组 (n=70)	对照组 (n=70)	F	P
LG2m	28.14 ± 3.10	9.18 ± 1.74	8.24 ± 1.65	2 070.739	0.000
hPG80	84.83 ± 11.39	25.10 ± 4.11	23.15 ± 3.26	1 777.784	0.000

2.2 血清 LG2m, hPG80 水平与 HCC 临床病理参数的关系 见表 2。TNM 分期Ⅲ期、低分化程度、血清 AFP>400 μg/L 患者血清 LG2m, hPG80

2 结果

2.1 各组血清 LG2m, hPG80 水平比较 见表 1。HCC 组血清 LG2m, hPG80 水平较良性病变组和对照组显著升高, 差异具有统计学意义 ( $t=73.015$ ,  $76.635$ ;  $68.240$ ,  $70.468$ , 均  $P<0.05$ )。

水平高于 TNM 分期 I ~ II 期、高中分化程度, AFP ≤ 400 μg/L 患者, 差异均具有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。

表 2 血清 LG2m, hPG80 水平与 HCC 临床病理参数的关系 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)								
类 别		n	LG2m	t	P	hPG80	t	P
年龄 (岁)	< 60	54	27.76 ± 3.04	0.119	0.905	83.20 ± 12.50	1.405	0.162
	≥ 60	74	28.42 ± 3.58			86.02 ± 10.18		
性别	男性	70	28.45 ± 2.99	1.246	0.215	85.06 ± 10.24	0.251	0.802
	女性	58	27.77 ± 3.17			84.55 ± 12.74		
肿瘤直径 (cm)	≤ 5	52	27.61 ± 3.56	1.519	0.131	84.02 ± 12.60	0.645	0.520
	> 5	76	28.50 ± 3.03			85.38 ± 11.06		
TNM 分期	I ~ II	61	25.38 ± 3.04	9.481	0.000	80.20 ± 12.34	4.465	0.000
	Ⅲ	67	30.65 ± 3.23			89.05 ± 10.05		
肿瘤分化程度	高中分化	73	23.58 ± 3.04	13.552	0.000	81.88 ± 11.39	3.216	0.002
	低分化	55	31.19 ± 3.28			88.74 ± 12.65		
血清 AFP (μg/L)	≤ 400	58	26.11 ± 3.10	6.812	0.000	80.03 ± 12.57	4.336	0.000
	> 400	70	29.82 ± 3.04			88.81 ± 10.34		
HBV 感染	有	78	28.55 ± 3.08	1.865	0.064	85.03 ± 10.25	0.260	0.795
	无	50	27.50 ± 3.15			84.52 ± 11.68		
脉管浸润	有	39	28.44 ± 3.24	0.720	0.473	85.51 ± 12.20	0.448	0.655
	无	89	28.01 ± 3.05			84.53 ± 11.04		

2.3 血清 LG2m, hPG80 对 HCC 的预后评估价值 见表 3, 图 1。以 HCC 患者随访中是否死亡为因变量 (是=1, 0=否), ROC 曲线分析结果, 血清

LG2m, hPG80 联合对 HCC 患者预后评估的曲线下面积为 0.934, 大于单项指标检测的 0.813 和 0.896。

表 3 血清 LG2m, hPG80 对 HCC 的预后评估价值					
项 目	曲线下面积 (95%CI)	约登指数	截断值	敏感度	特异度
LG2m	0.813(0.774 ~ 0.849)	0.444	29.69 ng/L	0.803	0.641
hPG80	0.896(0.840 ~ 0.937)	0.668	85.81 ng/L	0.864	0.804
两项联合	0.934(0.889 ~ 0.961)	0.699	-	0.914	0.785

2.4 不同血清 LG2m, hPG80 水平 HCC 患者生存预后比较 HCC 患者随访中, 2 例失访, 63 例死亡, 五年总体生存率为 50.78% (65/128)。以表 3 中血清 LG2m, hPG80 诊断 HCC 预后的最佳截

断值为临界值, 将 HCC 患者分为 LG2m 高表达组 (> 29.69ng/L, n=65) 和低表达组 (≤ 29.69ng/L, n=63), hPG80 高表达组 (> 85.81ng/L, n=62) 和低表达组 (≤ 85.81ng/L, n=66)。

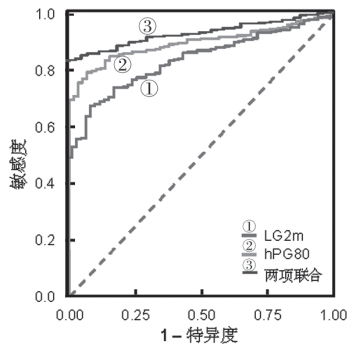
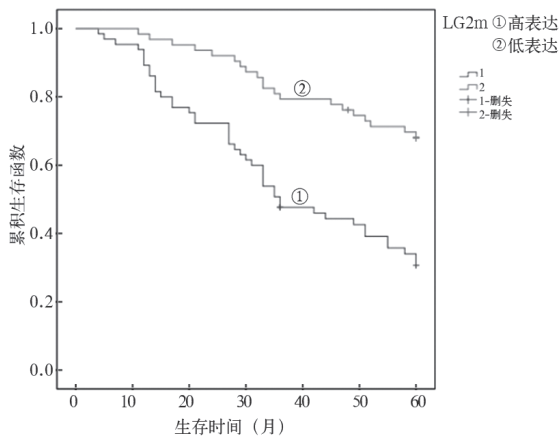


图1 时间依赖 ROC 曲线分析血清 LG2m, hPG80 对 HCC 的预后评估价值



血清 LG2m 高表达组和低表达组 HCC 患者的五年总体生存率分别为 33.33% (21/63), 67.69% (44/65)。与血清 LG2m 低表达 HCC 患者相比,血清 LG2m 高表达 HCC 患者五年累积生存率更低 ( $\text{Log-Rank}\chi^2=19.522, P=0.000$ )。血清 hPG80 高表达和低表达组 HCC 患者的五年总体生存率分别为 35.48% (22/62), 65.15% (43/66)。与血清 hPG80 低表达 HCC 患者相比,血清 hPG80 高表达 HCC 患者五年累积生存率更低 ( $\text{Log-Rank}\chi^2=12.546, P=0.000$ )。见图 2。

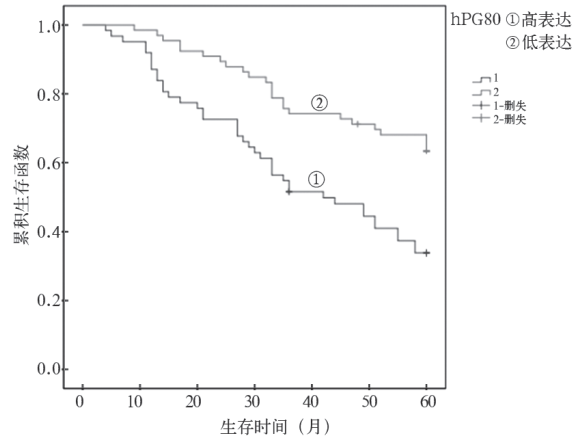


图2 Kaplan-Meier 生存分析血清 LG2m, hPG80 水平对 HCC 患者预后影响

2.5 血清 LG2m, hPG80 水平与 HCC 预后关系的单因素、多因素分析 见表 4, 5。结果显示 TNM 分期Ⅲ期、低分化程度、血清 AFP  $\geq 400 \mu\text{g/L}$  和

LG2m 高表达, hPG80 高表达是 HCC 患者不良生存预后的独立危险因素。

表4 HCC 患者预后的单因素 COX 回归分析

因素	赋值	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	HR	95%CI
年龄	$\geq 60$ 岁=1, $< 60$ 岁=0	0.142	0.113	1.579	0.342	1.153	0.924 ~ 1.438
性别	男=1, 女=0	0.161	0.135	1.422	0.428	1.174	0.902 ~ 1.531
HBV 感染	阳性=1, 阴性=0	0.160	0.130	1.534	0.368	1.201	0.849 ~ 1.699
脉管浸润	有=1, 无=0	0.266	0.183	2.113	0.291	1.305	0.911 ~ 1.868
AFP	$> 400 \mu\text{g/L}$ =1, $\leq 400 \mu\text{g/L}$ =0	0.348	0.107	10.577	0.000	1.416	1.148 ~ 1.747
肿瘤直径	$> 5\text{cm}$ =1, $\leq 5\text{cm}$ =0	0.381	0.251	2.304	0.261	1.464	0.893 ~ 2.394
肿瘤分化程度	低分化=1, 高中分化=0	0.477	0.161	8.778	0.000	1.611	1.175 ~ 2.209
TNM 分期	Ⅲ期=1, I ~ II 期=0	0.570	0.182	9.089	0.000	1.768	1.238 ~ 2.526
LG2m	高表达=1, 低表达=0	0.620	0.171	13.146	0.000	1.859	1.330 ~ 2.599
hPG80	高表达=1, 低表达=0	0.574	0.169	11.536	0.000	1.775	1.275 ~ 2.473

### 3 讨论

我国肝癌发病率约 14.80/10 万, 死亡率约 9.51/10 万, 严重威胁人民健康<sup>[7]</sup>。HCC 的治疗方案包括手术治疗、介入治疗、化疗等, 但 HCC 肿瘤恶性程度高, 肿瘤容易复发转移, 患者生存预后较差<sup>[8]</sup>。目前临床上主要根据 TNM 分期系统、

巴塞罗那临床分期系统对 HCC 患者的预后进行评估。但由于 HCC 肿瘤的异质性和复杂性等因素, 各预后评估系统尚不能准确评估所有患者的临床预后。深入研究 HCC 的疾病机制, 寻找能够有效评估 HCC 患者临床预后的生物标志物, 具有重要的临床意义。



表5 HCC患者预后的多因素COX回归分析

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	HR	95%CI
AFP	0.574	0.163	12.401	0.000	1.775	1.290 ~ 2.444
肿瘤分化程度	0.477	0.155	9.471	0.000	1.611	1.189 ~ 2.183
TNM分期	0.397	0.122	10.589	0.000	1.487	1.171 ~ 1.889
LG2m	0.609	0.176	11.973	0.000	1.838	1.302 ~ 2.596
hPG80	0.551	0.178	9.582	0.000	1.735	1.224 ~ 2.459

层黏连蛋白  $\gamma 2$  单体 (LG2m) 是层黏连蛋白的构成成分, 其作为基底膜中细胞外基质蛋白, 在细胞黏附、迁移等过程中发挥重要的调控作用。研究发现, 多聚体形式的层黏连蛋白可水解为单体形式的 LG2m, 在胃癌等恶性肿瘤中发挥促进肿瘤细胞迁移和侵袭作用<sup>[9]</sup>。本研究中, HCC 患者血清 LG2m 升高, 这与既往在 HCC 组织中通过免疫组织化学方法检测的结果一致<sup>[9]</sup>。HCC 患者血清 LG2m 升高与基质金属蛋白酶对层黏连蛋白蛋白酶解有关。研究表明, HCC 中基质金属蛋白酶 -14 表达升高<sup>[10]</sup>, 基质金属蛋白酶 -14 能够裂解层黏连蛋白的 LG2m 链的结构域, 导致血清游离 LG2m 水平升高<sup>[11]</sup>。本研究中, 血清 LG2m 与 HCC 患者不良临床病理特征有关, 提示 LG2m 参与 HCC 的肿瘤进展。研究表明, LG2m 含有层黏连蛋白 - 表皮生长因子样基序样结构域, 通过结合表皮生长因子受体, 激活下游 AKT 信号传导, 促进肿瘤细胞恶性增殖、侵袭转移, 导致肿瘤进展<sup>[12]</sup>。尚有学者在卵巢癌中发现, 分泌的 LG2m 能够与核受体亚家族 6A 组成员 1 形成融合蛋白, 激活表皮生长因子信号通路, 促进卵巢癌肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移<sup>[4]</sup>。本研究中, 血清 LG2m 对 HCC 患者的生存预后具有较高的诊断价值, LG2m 高表达的 HCC 患者生存预后更差, 表明血清 LG2m 是评估 HCC 患者生存预后的血清标志物。分析其机制, 一方面是 LG2m 能够促进 HCC 的肿瘤恶性进展, 导致患者不良预后。研究表明, HCC 肿瘤细胞中 LG2m 的表达升高能够结合肿瘤细胞表面跨膜整合素受体  $\alpha 3 \beta 1$ , 激活转录因子 Snail 的表达, 促进肿瘤细胞发生上皮间质转化, 肿瘤细胞的侵袭和迁移能力增强, 容易形成微小转移病灶及脉管内癌栓, 术中难以彻底切除, 导致术后肿瘤复发和转移<sup>[13]</sup>。另一方面是 LG2m 的表达上调能够降低肿瘤对化疗等治疗的敏感性, 导致不良生存预后。有学者报道能够上调胰腺癌中三磷酸腺苷结合盒转运蛋白表达, 促进吉西他滨等化疗药的外排, 增强肿瘤细胞对铂类化疗药物的耐药性<sup>[14]</sup>。因此, HCC 中 LG2m 的表达升高促进肿瘤的发生发展, 是新的 HCC 预后相关肿瘤标志物。

人循环前胃泌素 (hPG80) 是由 GAST 基因编

码的 80 个氨基酸的蛋白。胃窦 G 细胞中 hPG80 翻译后在内质网中折叠, 由高尔基体包装、切割加工形成成熟的胃泌素, 并以囊泡形式转运分泌到细胞外<sup>[15]</sup>。近年来发现, 乳腺癌等恶性肿瘤患者血清 hPG80 水平升高, 并增加肿瘤复发和转移的风险, 是新的肿瘤诊断及预后评估的血清标志物<sup>[16]</sup>。本研究中, HCC 患者血清 hPG80 水平升高, 这与 DUPUY 等<sup>[17]</sup>学者在早期 HCC 中发现的血清 hPG80 水平升高的研究结果一致。HCC 患者血清 hPG80 水平升高与肿瘤中 Wnt 通路的过度激活有关。研究表明, HCC 中存在 WNT/ $\beta$ -连环蛋白/T 细胞因子 4 激活的现象, T 细胞因子 4 活化后进入细胞核, 结合 hPG80 的编码基因 GAST 的启动子区域, 在转录水平激活 hPG80 的表达, 引起 HCC 患者血清 hPG80 水平升高<sup>[18-19]</sup>。本研究中, hPG80 与 HCC 患者不良临床病理特征有关, 提示 hPG80 促进 HCC 的肿瘤进展。分析其机制, hPG80 能够通过上调肿瘤干细胞标志物如性别决定区 Y 框蛋白 4 的表达, 增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力, 导致肿瘤恶性进展<sup>[20]</sup>。有学者利用 hPG80 单克隆抗体对结直肠癌、食管癌及肝癌等肿瘤细胞系进行体外孵育, 发现其能够明显抑制肿瘤细胞的增殖及干细胞样特征, 减弱肿瘤细胞的侵袭和转移能力<sup>[21]</sup>。因此, HCC 中 hPG80 的表达升高促进肿瘤发生发展, 是潜在的 HCC 预后及治疗靶点。本研究发现, 血清 hPG80 对评价 HCC 患者的生存预后具有较高的诊断价值, 提示 hPG80 是新的评估 HCC 预后相关血清标志物。研究发现, 肿瘤细胞分泌的 hPG80 可作用于肿瘤微环境中的成纤维细胞, 促进其向肿瘤相关成纤维细胞分化, 抑制肿瘤微环境中肿瘤杀伤性 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的浸润, 导致肿瘤免疫逃逸的发生<sup>[21]</sup>。另外, hPG80 的升高亦能够增加 HCC 肿瘤复发及转移的风险, 导致患者不良预后。研究发现, 肿瘤细胞中 hPG80 的表达上调能够增强肿瘤干性标志物表达, 促进肿瘤细胞对化疗药物耐药性形成, 降低化疗治疗有效性, 导致患者不良预后<sup>[6]</sup>。

本研究中, TNM 分期 III 期、低分化程度和血清 AFP  $\geq 400 \mu\text{g/L}$  是 HCC 患者不良生存预后的独立危险因素, 这与既往研究报道一致<sup>[22]</sup>。笔者分析, 对于高 TNM 分期、低分化程度及血清 AFP 水平较

高的 HCC 患者, 肿瘤恶性程度高, 易发生血管侵犯及病灶周围微小转移灶, 术中肿瘤切除难度大, 这些因素均会增加患者治疗后肿瘤复发和转移率, 影响 HCC 患者远期生存预后。

综上所述, HCC 患者血清 LG2m 和 hPG80 水平升高, 两者表达与 TNM 分期、肿瘤分化程度、AFP 水平有关, 均参与 HCC 的肿瘤发生发展过程。血清 LG2m, hPG8 高表达的 HCC 患者临床预后较差, 是 HCC 患者不良生存预后的独立危险因素, 两项联合能有效评估 HCC 患者生存预后。因此, 血清 LG2m 和 hPG8 可作为新的评价 HCC 患者临床预后的生物标志物, 同时结合传统的肿瘤 TNM 分期及肿瘤分化程度等临床病理因素, 综合评估 HCC 患者的生存预后。但本研究也存在一定的局限, 本研究样本量有限, 未能动态监测血清 LG2m 和 hPG8 水平变化, 有待今后设计多中心大样本临床实验, 进一步研究 HCC 患者血清 LG2m 和 hPG8 水平变化的临床意义。

#### 参考文献:

- [1] KONYN P, AHMED A, KIM D. Current epidemiology in hepatocellular carcinoma[J]. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 2021, 15(11): 1295-1307.
- [2] 张鑫浩, 张涛元, 李俏, 等. 基于 GEO 芯片数据的肝癌关键生物标志物的筛选与鉴定及生物信息学分析[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(4): 26-31.  
ZHANG Xinhao, ZHANG Taoyuan, LI Qiao, et al. Screening, identification and bioinformatics analysis of key biomarkers for hepatocellular carcinoma based on GEO chip data [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(4): 26-31.
- [3] KARASHIMA T, UMEMOTO S, KISHIDA T, et al. Clinical evaluation of urine laminin- $\gamma$ 2 monomer as a potent biomarker for non-muscle invasive bladder cancer[J]. Cancer Medicine, 2023, 12(3): 2453-2462.
- [4] DAISUKE H, KATO H, FUKUMURA K, et al. Novel LAMC2 fusion protein has tumor-promoting properties in ovarian carcinoma[J]. Cancer Science, 2021, 112(12): 4957-4967.
- [5] CHAUHAN A, PRIEUR A, KOLESAR J, et al. HPG80(circulating progastrin), a novel blood-based biomarker for detection of poorly differentiated neuroendocrine carcinoma and well differentiated neuroendocrine tumors[J]. Cancers, 2022, 14(4): 235-243.
- [6] KOHLI M, TAN W, VIRE B, et al. Prognostic value of plasma hPG80 ( circulating progastrin) in metastatic renal cell carcinoma [J]. Cancers ( Basel), 2021, 13(3): 375.
- [7] 杨帆, 曹毛毛, 李贺, 等. 1990-2019 年中国人群肝癌流行病学趋势分析及预测 [J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(1): 106-113.  
YANG Fan, CAO Maomao, LI He, et al. Analysis and prediction of the epidemiological trend of liver cancer in the Chinese population from 1990 to 2019 [J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2022, 21(1): 106-113.
- [8] 杨鑫, 贾户亮, 钦伦秀. 肝癌术后复发的分子机制及其预测研究进展 [J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(10): 1030-1035.  
YANG Xin, JIA Huliang, QIN Lunxiu. Progress in the molecular mechanism and the prediction of postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma [J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2019, 39(10): 1030-1035.
- [9] YASUDA H, NAKAGAWA M, KIYOKAWA H, et al. Unique biological activity and potential role of monomeric laminin- $\gamma$ 2 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma: a review [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(1): 226.
- [10] GUO Danfeng, ZHANG Xiaodan, CUI Honglei, et al. ACADL functions as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma metastasis by inhibiting matrix metalloproteinase 14 [J]. Front Oncol, 2022, 12: 821484.
- [11] BUDUNELI E, VARDAR-ŞENGÜL S, BUDUNELI N, et al. Matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, and laminin-5  $\gamma$ 2 chain immunolocalization in gingival tissue of endotoxin-induced periodontitis in rats: effects of low-dose doxycycline and alendronate[J]. Journal of Periodontology, 2007, 78(1): 127-134.
- [12] KIRTONIA A, PANDEY A K, RAMACHANDRAN B, et al. Overexpression of laminin-5 gamma-2 promotes tumorigenesis of pancreatic ductal adenocarcinoma through EGFR/ERK1/2/AKT/mTOR cascade[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2022, 79(7): 362.
- [13] SCIALPI R, ARRÈ V, GIANNELLI G, et al. Laminin-332  $\gamma$ 2 monomeric chain promotes adhesion and migration of hepatocellular carcinoma cells[J]. Cancers ( Basel), 2023, 15(2): 373.
- [14] OKADA Y, TAKAHASHI N, TAKAYAMA T, et al. LAMC2 promotes cancer progression and gemcitabine resistance through modulation of EMT and ATP-binding cassette transporters in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Carcinogenesis, 2021, 42(4): 546-556.
- [15] CAPPELLINI M, FLACELIERE M, SAYWELL V, et al. A novel method to detect hPG80 ( human circulating progastrin) in the blood[J]. Anal Methods, 2021, 13(38): 4468-4477.
- [16] PRIEUR A, HARPER A, KHAN M, et al. Plasma hPG80(circulating progastrin) as a novel prognostic biomarker for early-stage breast cancer in a breast cancer cohort[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 305-311.
- [17] DUPUY M, ILTACHE S, RIVIERE B, et al. Plasma hPG80 ( circulating progastrin) as a novel prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma. [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(2): 478-483.
- [18] TANG E, WANG Yongfeng, LIU Tiemei, et al. Gastrin promotes angiogenesis by activating HIF-1  $\alpha$  /  $\beta$ -catenin/VEGF signaling in gastric cancer[J]. Gene, 2019, 704: 42-48.
- [19] HE Shuai, TANG Shilei. WNT/ $\beta$ -catenin signaling in the development of liver cancers[J]. Biomedicine & Pharmacotherapie, 2020, 132: 110851.

- [20] TANAKA H, KAWAGUCHI M, SHODA S, et al. Nuclear accumulation of  $\beta$ -catenin in cancer stem cell radioresistance and stemness in human colon cancer[J]. *Anticancer Research*, 2019, 39(12): 6575-6583.
- [21] YOU B, MERCIER F, ASSENAT E, et al. The oncogenic and druggable hPG80 (Progastrin) is overexpressed in multiple cancers and detected in the blood of patients [J]. *EBio Medicine*, 2020, 51: 102574.
- [22] 李长贤, 张慧, 吴晓峰, 等. 不同中国肝癌分期肝癌

根治性切除术后的临床效果及预后因素分析[J]. *中华外科杂志*, 2021, 59(2): 134-143.

LI Changxian, ZHANG Hui, WU Xiaofeng, et al. Clinical efficacy and prognostic factors analysis following curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma patients with different China liver cancer staging [J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2021, 59(2): 134-143.

收稿日期: 2023-06-24

修回日期: 2023-08-18

## (上接第72页)

- [9] 刘爽, 马文成, 张贤英, 等. 过敏性鼻炎患者血清IL-8, IL-22及TNF- $\alpha$ 水平的变化及其与病情严重程度关系的研究[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(9): 1716-1719, 1777.
- LIU Shuang, MA Wencheng, ZHANG Xianying, et al. Changes in serum IL-8, IL-22 and TNF- $\alpha$  levels in patients with allergic rhinitis and their relationship with severity of the disease[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2020, 20(9): 1716-1719, 1777.
- [10] ZHAO Shiqiao, GONG Junzuo, YIN Songlin, et al. The association between interleukin 8 gene 251 A/T polymorphism and sepsis: a protocol for systematic review and meta analysis[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2021, 100(15): e25483.
- [11] SILJAN W W, HOLTER J C, NYMO S H, et al. Cytokine responses, microbial aetiology and short-term outcome in community-acquired pneumonia[J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2018, 48(1): e12865.
- [12] 陈晗璐, 吴盛海. 血培养阴性血流感染影响因素及实验室检测研究进展[J]. *检验医学*, 2022, 37(7): 688-694.
- CHEN Hanlu, WU Shenghai. Influence factors of blood culture negative results and progress of pathogen detection in bloodstream infection[J]. *Laboratory Medicine*, 2022, 37(7): 688-694.
- [13] 骆付丽, 华维, 钱民, 等. T淋巴细胞亚群及Th1/Th2细胞因子谱早期鉴别细菌尿源性脓毒症[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(4): 502-506.
- LUO Fu-li, HUA Wei, QIAN Min, et al. T lymphocyte subsets and Th1/Th2 cytokine profile in the early identification of bacteria in urinary sepsis[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2021, 31(4): 502-506.
- [14] DOGANYIGIT Z, EROGLU E, AKYUZ E. Inflammatory mediators of cytokines and chemokines in sepsis: from bench to bedside[J]. *Human & Experimental Toxicology*, 2022, 41: 9603271221078871.
- [15] POTJO M, THERON AJ, COCKERAN R, et al. Interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist distinguish between patients with sepsis and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [J]. *Cytokine*, 2019, 120: 227-233.
- [16] ZENG Gongbo, CHEN Dong, ZHOU Renxi, et al. Combination of C-reactive protein, procalcitonin, IL-6, IL-8, and IL-10 for early diagnosis of hyperinflammatory state and organ dysfunction in pediatric sepsis[J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2022, 36(7): e24505.
- [17] NAGASE H, UEKI S, FUJIEDA S. The roles of

IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis[J]. *Allergology International*, 2020, 69(2): 178-186.

- [18] LIANG Wanqian, LI Jianhua, BAI Caiyan, et al. Interleukin-5 deletion promotes sepsis-induced M1 macrophage differentiation, deteriorates cardiac dysfunction, and exacerbates cardiac injury via the NF- $\kappa$ B p65 pathway in mice[J]. *BioFactors(Oxford, England)*, 2020, 46(6): 1006-1017.
- [19] 朱德胜, 罗兰, 曾方玲. 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和白细胞介素2水平在脓毒症患儿心肌早期损伤中的预测作用[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2017, 9(3): 262-264.
- ZHU Desheng, LUO Lan, ZENG Fangling. Predictive value of IL-2 and TNF- $\alpha$  levels in early myocardial injury in children with sepsis[J]. *Chinese Pediatrics of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2017, 9(3): 262-264.
- [20] 王小军, 王海晶. 可溶性CD14亚型、白介素-6和C反应蛋白对脓毒症休克预后的评估价值[J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(1): 36-39.
- WANG Xiaojun, WANG Haijing. The evaluation value of soluble CD14 subtype, interleukin-6 and C-reactive protein on prognosis of septic shock[J]. *Journal of Internal Intensive Medicine*, 2021, 27(1): 36-39.
- [21] 张晨, 孙虹佳. 新型感染标志物在脓毒症早期诊断中的应用及研究进展[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(1): 156-160.
- ZHANG Chen, SUN Hongjia. Latest research progress of early serum inflammatory and oxidative stress mediator of sepsis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(1): 156-160.
- [22] ZENG Lanlan, WANG Shuhui, LIN Minchun, et al. Evaluation of time to positivity for blood culture combined with immature granulocytes, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and CRP in identifying bloodstream coagulase-negative *Staphylococci* infection in pediatric patients[J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2020, 34(11): e23473.
- [23] 张玮, 华璐, 邵慧宇, 等. 重症肺炎合并脓毒症患者的预后影响因素分析及预测模型构建[J]. *中华临床感染病杂志*, 2022, 15(5): 352-359.
- ZHANG Wei, HUA Lu, TAI Huiyu, et al. Construction of a prediction model for prognosis of severe pneumonia patients combined with sepsis[J]. *Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases*, 2022, 15(5): 352-359.

收稿日期: 2023-05-30

修回日期: 2023-10-08