

· 论 著 ·

血清 TK1、AFP 及 CHI3L1 预测放疗后原发性肝癌患者预后的临床价值

谢雯净, 梁 猛

十堰市太和医院/湖北医药学院附属医院肿瘤科, 湖北十堰 442000

摘 要:目的 探讨血清胸苷激酶 1(TK1)、甲胎蛋白(AFP)、壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)对放疗后原发性肝癌(PLC)患者预后的预测价值。**方法** 回顾性分析该院 2017 年 1 月至 2019 年 6 月收治的行立体定向放疗的 97 例 PLC 患者的临床资料,根据治疗后 1 年 PLC 的复发转移情况将患者分为复发转移组(42 例)与未复发转移组(55 例)。根据治疗后 1 年的生存情况将患者分为生存组(67 例)、死亡组(30 例)。比较复发转移组与未复发转移组、死亡组与生存组的血清 TK1、AFP、CHI3L1 水平。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 TK1、AFP 及 CHI3L1 对放疗后 PLC 患者复发转移及生存情况的预测价值。**结果** 复发转移组血清 TK1、AFP、CHI3L1 水平均明显高于未复发转移组,差异有统计学意义($P<0.05$)。死亡组血清 TK1、AFP、CHI3L1 水平均明显高于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,TK1、AFP、CHI3L1 联合预测放疗后 PLC 患者复发转移的 AUC 为 0.847,高于各项指标单独预测。TK1、AFP、CHI3L1 联合预测放疗后 PLC 患者生存情况的 AUC 为 0.936,高于各项指标单独预测。**结论** 血清 TK1、AFP、CHI3L1 对放疗后 PLC 患者的预后具有一定的预测价值,可用于临床预后评估。

关键词:原发性肝癌; 胸苷激酶 1; 甲胎蛋白; 壳多糖酶 3 样蛋白 1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.12.020 **中图法分类号:**R735.7

文章编号:1673-4130(2021)12-1495-04 **文献标志码:**A

Clinical value of serum TK1, AFP and CHI3L1 in predicting the prognosis of patients with primary liver cancer after radiotherapy

XIE Wenjing, LIANG Meng

Department of Oncology, Taihe Hospital of Shiyan City/Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China

Abstract:**Objective** To explore the predictive value of serum thymidine kinase 1 (TK1), alpha-fetoprotein (AFP) and chitinase 3-like protein 1 (CHI3L1) on the prognosis of patients with primary liver cancer (PLC) after radiotherapy. **Methods** Retrospectively analyzed the clinical data of 97 patients with PLC who received stereotactic radiotherapy in the hospital from January 2017 to June 2019. According to the recurrence and metastasis of PLC 1 year after treatment, patients were divided into recurrence and metastasis group (42 cases) and non-recurrence and metastasis group (55 cases). According to the survival status 1 year after treatment, patients were divided into survival group (67 cases) and death group (30 cases). The serum TK1, AFP and CHI3L1 levels of the recurrence and metastasis group and the non-recurrence and metastasis group, the death group and the survival group were compared. Receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the predictive value of serum TK1, AFP and CHI3L1 on recurrence, metastasis and survival status of PLC patients after radiotherapy. **Results** The serum TK1, AFP and CHI3L1 levels in the recurrence and metastasis group were significantly higher than those in the non-recurrence and metastasis group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum TK1, AFP and CHI3L1 levels in the death group were significantly higher than those in the survival group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of TK1, AFP and CHI3L1 combination in predicting the recurrence and metastasis of PLC patients after radiotherapy was 0.847, which was higher than that predicted by each index alone. The AUC of TK1, AFP and CHI3L1 combination in predicting the survival of PLC patients after radiotherapy was 0.936, which was higher than that predicted by each index alone. **Conclusion** Serum TK1, AFP and CHI3L1 have certain predictive value for the prognosis of PLC patients after ra-

作者简介:谢雯净,女,技师,主要从事肿瘤放射物理计划设计及放射生物方面的研究。

本文引用格式:谢雯净,梁猛.血清 TK1、AFP 及 CHI3L1 预测放疗后原发性肝癌患者预后的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(12): 1495-1498.

diotherapy, and can be used for clinical prognosis evaluation.

Key words: primary liver cancer; thymidine kinase 1; alpha-fetoprotein; chitinase-3-like protein 1

原发性肝癌(PLC)是临床常见的恶性肿瘤,其病死率位于我国消化系统恶性肿瘤的第三位^[1]。由于 PLC 患者早期缺乏特异性的临床表现,多数患者在确诊时已失去手术治疗指征。对于无法采取手术治疗的 PLC 患者,经导管肝动脉化疗栓塞是临床首选方案,但此方案难以彻底清除肿瘤病灶,远期疗效不理想。随着精确放疗技术的成熟,出现了越来越多可用于 PLC 患者经导管肝动脉化疗栓塞后的辅助治疗方案,并在临床应用中取得了较好的效果^[2]。采用血清肿瘤标志物评估恶性肿瘤患者的预后是目前临床研究的热点。研究证实,胸苷激酶 1(TK1)、甲胎蛋白(AFP)及壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)均是 PLC 的血清肿瘤标志物^[3]。但目前关于上述 3 项指标对 PLC 患者预后的预测价值鲜有报道。本研究回顾性分析了本院收治的行立体定向放疗的 PLC 患者的临床资料,探讨了血清 TK1、AFP 及 CHI3L1 对患者预后的预测价值。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院 2017 年 1 月至 2019 年 6 月收治的行立体定向放疗的 97 例 PLC 患者的临床资料。PLC 诊断标准参照《CSCO 原发性肝癌诊疗指南》^[4]。纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)经组织病理学检查确诊为 PLC;(3)经导管肝动脉化疗栓塞后行立体定向放疗;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并严重心、肺、肾等器官功能异常;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)合并自身免疫性疾病、血液疾病或严重感染;(4)对放疗不耐受。根据治疗后 1 年 PLC 的复发转移情况将患者分为复发转移组(42 例)与未复发转移组(55 例)。复发转移组中男 27 例,女 15 例;年龄 37~74 岁,平均(63.39±4.78)岁。未复发转移组中男 36 例,女 19 例;年龄 39~72 岁,平均(63.50±4.91)岁。复发转移组与未复发转移组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。根据治疗后 1 年的生存情况将患者分为生存组(67 例)、死亡组(30 例)。生存组中男 41 例,女 26 例;年龄 37~68 岁,平均(63.01±4.50)岁。死亡组中男 22 例,女 8 例;年龄 39~74 岁,平均(63.65±4.97)岁。生存组与死亡组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 血清 TK1、AFP、CHI3L1 水平检测 所有患者入院时采集空腹静脉血 5 mL,2 500 r/min 离心 12 min,分离血清并保存于-70 ℃冰箱中。采用酶联免疫吸附试验检测血清 TK1、CHI3L1 水平,试剂盒均购买于杭州普望生物技术有限公司。采用罗氏 Cobase 602 电化学发光仪检测血清 AFP 水平。

1.2.2 立体定向放疗 所有患者经导管肝动脉化疗

栓塞 4 周后行立体定向放疗。患者取仰卧位,固定体膜,根据 LISPEED VCT 64 排 CT 机(西门子公司)扫描定位,勾勒出肿瘤靶体积,以肿瘤靶体积外放 10 mm 为计划靶区,采用 Elekta synergy 6120 型放疗仪(医科达医疗器械有限公司)配套计划系统指定临床放疗方案,放疗剂量为 50%等剂量曲线,癌灶周边剂量为 4 200~4 800 cGy,分 12 次,每日 1 次,连续照射。

1.3 评价指标 比较复发转移组与未复发转移组血清 TK1、AFP、CHI3L1 水平。比较死亡组和生存组血清 TK1、AFP、CHI3L1 水平。分析血清 TK1、AFP 及 CHI3L1 对放疗后 PLC 患者复发转移及生存情况的预测价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行预测价值分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 复发转移组与未复发转移组血清 TK1、AFP、CHI3L1 水平比较 复发转移组血清 TK1、AFP、CHI3L1 水平均明显高于未复发转移组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 复发转移组与未复发转移组血清 TK1、AFP、CHI3L1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TK1 (pmol/L)	AFP (ng/mL)	CHI3L1 (ng/mL)
复发转移组	42	12.20±2.58	270.09±34.19	121.35±19.87
未复发转移组	55	7.32±1.70	210.36±23.77	87.66±14.59
<i>t</i>		11.207	9.676	9.631
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.0014

2.2 生存组与死亡组血清 TK1、AFP、CHI3L1 水平比较 死亡组血清 TK1、AFP、CHI3L1 水平均明显高于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 生存组与死亡组血清 TK1、AFP、CHI3L1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TK1 (pmol/L)	AFP (ng/mL)	CHI3L1 (ng/mL)
死亡组	30	15.31±3.11	309.09±37.21	130.19±22.07
生存组	67	6.80±1.51	203.50±21.90	89.74±13.70
<i>t</i>		14.254	17.483	9.271
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清 TK1、AFP、CHI3L1 对放疗后 PLC 患者复发转移的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,TK1 的最佳截断值为 9.87 pmol/L,预测放疗后 PLC 患者复发转移的曲线下面积(AUC)为 0.741;AFP 的最佳截断值为 239.83 ng/mL,预测放疗后 PLC 患者复发转移的 AUC 为 0.794;CHI3L1 的最佳截断值为 102.69 ng/mL,预测放疗后 PLC 患者复发转移的 AUC 为 0.782;3 项指标联合预测放疗后 PLC 患者复发转移的 AUC 为 0.847,高于各项指标单独预测。见图 1、表 3。

2.4 血清 TK1、AFP、CHI3L1 对放疗后 PLC 患者生存情况的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,TK1 的最佳截断值为 10.32 pmol/L,预测放疗后 PLC 患者生存情况的 AUC 为 0.770;AFP 的最佳截断值为 240.19 ng/mL,预测放疗后 PLC 患者生存情况的 AUC 为 0.765;CHI3L1 的最佳截断值为 113.78

ng/mL,预测放疗后 PLC 患者生存情况的 AUC 为 0.859;3 项指标联合预测放疗后 PLC 患者生存情况的 AUC 为 0.936,高于各项指标单独预测。见表 4、图 2。

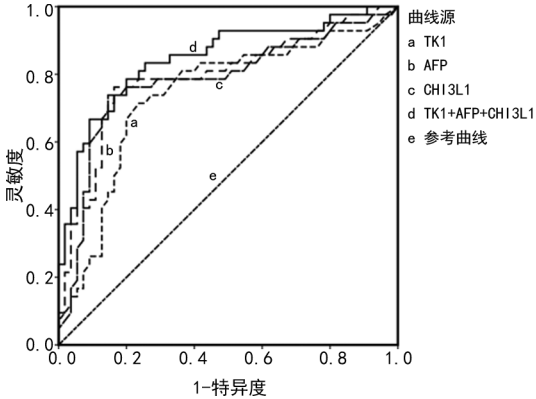


图 1 血清 TK1、AFP、CHI3L1 预测放疗后 PLC 患者复发转移的 ROC 曲线

表 3 血清 TK1、AFP、CHI3L1 对放疗后 PLC 患者复发转移的预测价值

指标	AUC	最佳截断值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)
TK1	0.741	9.87 pmol/L	0.636~0.845	71.4	76.4
AFP	0.794	239.83 ng/mL	0.699~0.889	76.2	83.6
CHI3L1	0.782	102.69 ng/mL	0.682~0.882	73.8	85.5
TK1+AFP+CHI3L1	0.847	—	0.765~0.928	78.6	80.0

注:—为无数据。

表 4 血清 TK1、AFP、CHI3L1 对放疗后 PLC 患者生存情况的预测价值

指标	AUC	最佳截断值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)
TK1	0.770	10.32 pmol/L	0.657~0.883	73.3	85.1
AFP	0.765	240.19 ng/mL	0.650~0.881	70.0	88.1
CHI3L1	0.859	113.78 ng/mL	0.764~0.953	70.0	95.5
TK1+AFP+CHI3L1	0.936	—	0.868~1.000	96.7	80.6

注:—为无数据。

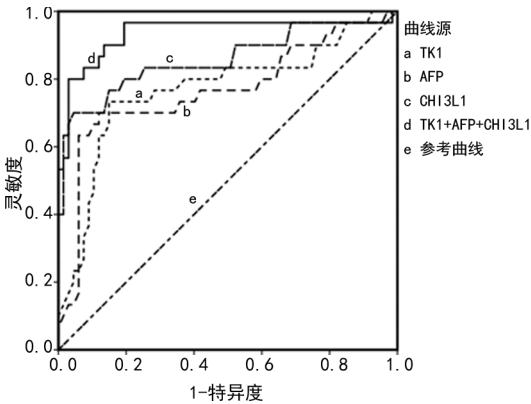


图 2 血清 TK1、AFP、CHI3L1 预测放疗后 PLC 患者生存情况的 ROC 曲线

3 讨 论

PLC 在我国高发,调查显示,我国 PLC 患病人数占全球 PLC 患病人数的 50%,且随着近年来我国人

口老龄化问题的不断加重,PLC 发病率呈逐年上升的趋势,已成为危害我国居民生命健康的一大杀手^[5]。现阶段 PLC 的发病机制尚未完全明确,考虑可能与环境因素、肝炎、肝硬化等有关。相关文献报道,对无法进行手术切除的 PLC 病灶,经导管肝动脉化疗栓塞是公认的治疗 PLC 最有效的手段^[6]。但仅采取单一的经导管肝动脉化疗栓塞,术后肿瘤细胞血供可能通过侧支循环或栓塞血管再通,造成肿瘤复发,治疗效果并不理想。放射生物学认为肝脏是多个功能单位并联构成的“并型”器官,对放疗存在明显的体积效应。随着放疗技术逐渐成熟,经导管肝动脉化疗栓塞联合定向放疗已被证实可最大程度消灭残留癌栓,改善患者预后^[7]。

血清肿瘤标志物在临床中已广泛用于评估恶性肿瘤患者的预后。AFP 是 PLC 常用的血清肿瘤标志物,已被作为 PLC 诊断的重要依据^[8]。研究指出,

AFP 具有复杂的生物学功能,在 PLC 的发生、发展过程中高表达,而由 PLC 细胞表达的 AFP 存在促进肿瘤细胞生长及抑制免疫系统的双重作用^[9]。但由于 AFP 在肝脏良性病变,如肝硬化、慢性肝炎等中也呈现高表达状态,故 AFP 单独检测诊断 PLC 的价值有限,而 AFP 用于评估 PLC 患者预后的研究也较少。本研究结果显示,复发转移组血清 AFP 水平明显高于未复发转移组,死亡组血清 AFP 水平明显高于生存组。通过 ROC 曲线分析 AFP 单独检测对放疗后 PLC 患者预后的预测价值,结果显示,AFP 预测放疗后 PLC 患者复发转移的 AUC 为 0.794,预测生存情况的 AUC 为 0.765,可见 AFP 对放疗后 PLC 患者的预后具有一定的预测价值。

研究指出,TK1 是 DNA 合成过程中的关键酶,同时也是与肿瘤细胞增殖关系密切的血清肿瘤标志物之一^[10]。肿瘤细胞过度增殖是肿瘤发生的第一步,因此检测 TK1 水平可在一定程度上评估恶性肿瘤的发生风险^[11]。在健康人群体内血清 TK1 水平极低,而在大多数恶性肿瘤患者中其水平升高^[12]。由于 TK1 单独诊断 PLC 的灵敏度不足,因此其并非 PLC 诊断的首选标志物,但其在辅助诊断或评估 PLC 患者的预后中有一定价值。本研究中复发转移组血清 TK1 水平明显高于未复发转移组,死亡组血清 TK1 水平明显高于生存组,可见不同预后的 PLC 患者血清 TK1 水平存在差异。采用 ROC 曲线分析其预测价值,结果显示,TK1 预测放疗后 PLC 患者复发转移的 AUC 为 0.741,预测生存情况的 AUC 为 0.770,提示 TK1 对放疗后 PLC 患者的预后具有一定的预测价值。

CHI3L1 是一种由中性粒细胞、肿瘤细胞及巨噬细胞等分泌的糖蛋白,被证实在组织重塑和炎症反应中具有重要作用^[13]。CHI3L1 在肝脏中的表达远高于其他组织。研究显示,血清 CHI3L1 水平随肝脏炎症反应的加重而逐渐升高,可作为鉴别肝脏良性病变及 PLC 的标志物^[14]。本研究结果显示,复发转移组血清 CHI3L1 水平明显高于未复发转移组,死亡组血清 CHI3L1 水平明显高于生存组。ROC 曲线分析结果显示,CHI3L1 预测放疗后 PLC 患者复发转移的 AUC 为 0.782,预测生存情况的 AUC 为 0.859。CHI3L1、TK1、AFP 联合预测放疗后 PLC 患者复发转移的 AUC 为 0.847,预测生存情况的 AUC 为 0.936,预后评估价值高于各指标单独检测。

综上所述,血清 TK1、AFP、CHI3L1 对放疗后

PLC 患者的预后具有一定的预测价值,可用于临床预后评估。

参考文献

- [1] 陈壮荣,黄伟,陈灵芝,等. 甲胎蛋白、胸苷激酶 1、Dickkopf 相关蛋白 1 联合检测在原发性肝癌中的诊断价值[J]. 癌症进展,2019,17(17):2059-2061.
- [2] 郁沙沙,潘波,郭玉玉,等. 血清前白蛋白(PA)含量在肝脏 TACE 术患者预后中的临床价值[J]. 现代肿瘤医学,2019,27(2):278-280.
- [3] 贺娟,肖伟利,任志宏,等. 血清 AFP、CEA 与肝癌患者临床病理分期和预后的关系及其诊断价值分析[J]. 现代生物医学进展,2020,20(8):1501-1505.
- [4] 孙永琨. 2018《CSCO 原发性肝癌诊疗指南》解读:全身治疗部分[J/CD]. 肝癌电子杂志,2018,5(3):11-14.
- [5] 王佳,张红玉. 血清 NGAL 及 UCH-L1 预测重度颅脑损伤预后的价值[J]. 中国临床研究,2017,30(9):1182-1185.
- [6] 毛玉环,谭黎明,李建英,等. 血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 和甲胎蛋白及铁蛋白检测在原发性肝癌诊断中的应用评价[J]. 实用预防医学,2018,25(4):401-404.
- [7] 周彬,陆惠波,侯凯哲. 血清甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体与肝癌患者的近期疗效和预后的关系及其诊断价值分析[J]. 国际消化病杂志,2020,40(1):63-66.
- [8] 王勇朝,田亚楠,王建宇,等. 血清透明质酸水平预测急性期自发性脑出血患者预后的临床研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2017,44(2):128-131.
- [9] 赵萍,翟玉峰,张怀宏. 血清甲胎蛋白和凝血酶原活动度水平对慢加急性肝衰竭患者预后的预测价值研究[J]. 实用肝脏病杂志,2017,20(2):230-231.
- [10] 谢荣章,陈树华. 联合血清 AFP、TK1 及 DKK1 水平检测对原发性肝癌诊断价值研究[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(8):939-941.
- [11] 李娟,向保云,聂艳霞,等. 血液恶性肿瘤患者血清脂蛋白 a 和胸苷激酶 1 的表达及临床意义[J]. 新乡医学院学报,2018,35(8):694-696.
- [12] 刘新承,郝少龙,姜立新,等. 胸苷激酶 1 在普通外科恶性肿瘤中的研究和应用进展[J]. 中国现代普通外科进展,2017,20(5):365-367.
- [13] 方先松,温小云,叶建明. 甲胎蛋白联合血清异常凝血酶原检测诊断原发性肝癌的价值分析[J]. 当代医学,2019,25(32):38-40.
- [14] 董阳,戴美云,马亚文,等. 联合检测 AFP、FER、CHI3L1 和 GP73 在原发性肝癌诊断中的应用价值[J]. 国际消化病杂志,2018,38(6):393-396.

(收稿日期:2020-09-02 修回日期:2021-03-02)