

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.13.019

原发性肝癌患者血清 PTN、GP73、FGF19 检测的意义

赵景曼¹, 杨 颖^{1△}, 张晓春¹, 石荣亚², 田 芳¹1. 河北省保定市第一中医院老年病科, 河北保定 071000; 2. 河北省保定市
人民医院消化科, 河北保定 071000

摘 要:目的 探讨原发性肝癌患者血清多效生长因子(PTN)、高尔基体跨膜糖蛋白 73(GP73)、成纤维细胞生长因子 19(FGF19)水平及检测意义。**方法** 选取保定市第一中医院 2019 年 3 月至 2021 年 4 月确诊的 80 例原发性肝癌患者作为肝癌组,另选取同期在保定市第一中医院体检的 80 例健康者作为对照组,以及 80 例其他良性肝病者作为良性组,所有研究对象均进行血清 PTN、GP73、FGF19 水平检测,并进行组间比较。对肝癌组患者以不同临床特征进行分组观察。比较对照组、良性组和肝癌组患者血小板计数、清蛋白、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)/丙氨酸氨基转移酶(ALT)差异,并分析血清 PTN、GP73、FGF19 水平与血小板计数、清蛋白、AST/ALT 的相关性。**结果** 肝癌组患者血清 GP73、FGF19、PTN 水平均明显高于良性组和对照组,良性组患者又明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同性别、年龄肝癌患者血清 GP73、FGF19、PTN 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。TNM 分期为Ⅲ+Ⅳ期、肿瘤最大径 >5 cm、有淋巴结转移、有肝硬化肝癌患者血清 GP73、FGF19、PTN 水平均明显高于 TNM 分期为Ⅰ+Ⅱ期、肿瘤最大径 ≤ 5 cm、无淋巴结转移、无肝硬化肝癌患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。肝癌组患者血小板计数、清蛋白水平均低于良性组和对照组,良性组患者又低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。肝癌组患者 AST/ALT 高于良性组和对照组,良性组患者又高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。血清 GP73、FGF19、PTN 水平与血小板计数、清蛋白水平均呈负相关($P<0.05$),与 AST/ALT 呈正相关($P<0.05$)。**结论** 血清 GP73、FGF19、PTN 水平与原发性肝癌患者 TNM 分期、有无淋巴结转移、肿瘤最大径等临床特征有关,血清 GP73、FGF19 和 PTN 可用于原发性肝癌的辅助诊断,并且与血小板计数、清蛋白、AST/ALT 具有相关性,可作为肝功能损伤评估的辅助指标。

关键词:原发性肝癌; 多效生长因子; 高尔基体跨膜糖蛋白 73; 成纤维细胞生长因子 19**中图法分类号:**R735.7;R446.1**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2022)13-1804-04**Detection Significance of serum PTN,GP73 and FGF19 in patients with primary liver cancer**ZHAO Jingman¹, YANG Ying^{1△}, ZHANG Xiaochun¹, SHI Rongya², TIAN Fang¹

1. Department of Geriatrics, Baoding First Hospital of Traditional Chinese Medicine, Baoding, Hebei 071000, China; 2. Department of Gastroenterology, Baoding People's Hospital, Baoding, Hebei 071000, China

Abstract: Objective To explore the levels and detection significance of serum pleiotropic growth factor (PTN), Golgi transmembrane glycoprotein 73 (GP73) and fibroblast growth factor 19 (FGF19) in patients with primary liver cancer. **Methods** A total of 80 patients with primary liver cancer diagnosed in Baoding First Hospital of Traditional Chinese Medicine from March 2019 to April 2021 were selected as the liver cancer group, and 80 healthy people who underwent physical examination in Baoding First Hospital of Traditional Chinese Medicine during the same period were selected as the control group, and 80 patients with other benign liver diseases as the benign group. All subjects were detected serum PTN, GP73 and FGF19 levels, and compared among groups. The patients in the liver cancer group were grouped and observed according to different clinical characteristics. The differences of platelet count, albumin, aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) in the control group, benign group and liver cancer group were compared, and the correlation between serum PTN, GP73, FGF19 levels between platelet count, albumin and AST/ALT were analyzed. **Results** The serum levels of GP73, FGF19 and PTN in the liver cancer group were significantly higher than those in the benign group and the control group, and the benign group were significantly higher than the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in serum GP73, FGF19 and PTN levels in patients with liver cancer of different genders and ages ($P>0.05$).

The serum GP73, FGF19 and PTN levels of liver cancer patients with TNM stage Ⅲ + Ⅳ, maximum tumor diameter > 5 cm, lymph node metastasis, and with liver cirrhosis were significantly higher than those in liver cancer patients with TNM stage Ⅰ + Ⅱ, tumor maximum diameter ≤ 5 cm, no lymph node metastasis, no liver cirrhosis, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The platelet count and albumin level in the liver cancer group were lower than those in the benign group and the control group, and the the benign group were lower than the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). AST/ALT in the liver cancer group was higher than that in the benign group and the control group, and the benign group was higher than the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum GP73, FGF19 and PTN levels were negatively correlated with platelet count and albumin level ($P < 0.05$), and positively correlated with AST/ALT ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum levels of GP73, FGF19 and PTN are related to TNM staging, lymph node metastasis, maximum tumor diameter and other clinical characteristics of primary liver cancer patients. Serum GP73, FGF19, PTN could be used for the auxiliary diagnosis of primary liver cancer, and is correlated with platelet count, albumin, AST/ALT, and could be used as auxiliary indicators for the assessment of liver function damage.

Key words: primary liver cancer; pleiotropic growth factor; Golgi transmembrane glycoprotein 73; fibroblast growth factor 19

原发性肝癌作为我国致死率排前 3 的恶性肿瘤之一,其具有致死率高、早期确诊率低的特点,近年来随着环境污染加剧,原发性肝癌发病率持续上升^[1]。早诊断、早治疗是提高原发性肝癌患者 5 年生存率的关键,但原发性肝癌早期影像学表现易与其他良性肝病混淆,可靠、准确的血清学指标是完成辅助诊断的重要手段^[2]。成纤维细胞生长因子 19(FGF19)为成纤维细胞因子家族成员之一,与恶性肿瘤的增殖、迁移等有关;多效生长因子(PTN)属于一种分泌生长因子,既往有研究证实其参与了肿瘤内血管生成、肿瘤转移等活动^[3];高尔基体跨膜糖蛋白 73(GP73)为上皮细胞内表达的一种跨膜蛋白,在肝癌、肺腺癌等疾病中存在水平明显上调情况^[4]。本研究选取 240 例研究对象分析血清 PTN、GP73、FGF19 在肝癌患者、良性肝病及健康者之间的水平差异,并进一步考察这 3 项指标在不同临床特征肝癌患者中的水平,以明确其检测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 3 月至 2021 年 4 月保定市第一中医院收治的 80 例原发性肝癌患者作为肝癌组,纳入标准:(1)符合《原发性肝癌规范化病理诊断指南:2015 年版》^[5] 相关诊断标准;(2)均为首次确诊;(3)术前未进行任何放疗和化疗;(4)所有患者均知情同意并签署知情同意书;(5)未合并其他恶性肿瘤或可影响此次血清指标水平的疾病。排除标准:(1)合并呼吸衰竭、心力衰竭等危重疾病;(2)认知功能障碍;(3)临床资料不完整;(4)近 1 个月内曾接受过维生素 K/华法林治疗。另选取同期在保定市第一中医院体检的 80 例健康者作为对照组,以及 80 例其他良性肝病患者(胆囊息肉样病变、肝管细胞腺瘤、肝炎等)作为良性组。肝癌组男 51 例,女 29 例,年龄 30~67 岁,平均(50.26±7.15)岁;良性组男 48 例,女

32 例,年龄 31~68 岁,平均(50.79±7.28 岁);对照组男 49 例,女 31 例,年龄 29~65 岁,平均(49.26±7.31)岁。3 组研究对象性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究所有流程严格遵循《世界医学大会赫尔辛基宣言》相关规定。

1.2 方法 采集所有研究对象空腹静脉血 3.5 mL,以 3 000 r/min 离心 20 min,置于-80 ℃冰箱保存待检。采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清 PTN、GP73、FGF19 水平,试剂盒购于上海研谨生物科技有限公司,检测过程严格遵照试剂盒说明书执行。收集肝癌组患者 TNM 分期、肿瘤最大径、有无淋巴结转移等资料,进一步分析血清 GP73、FGF19、PTN 水平与患者各临床特征的关系;进行血常规及肝功能检测,观察 3 组研究对象血小板计数、清蛋白、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)/丙氨酸氨基转移酶(ALT),并与血清 GP73、FGF19、PTN 水平进行相关性分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK- q 检验。以 Pearson 相关进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组、良性组及和肝癌组血清 GP73、FGF19、PTN 水平比较 3 组血清 GP73、FGF19、PTN 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);肝癌组患者 GP73、FGF19、PTN 水平均明显高于良性组和对照组,良性组患者又明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同性别、年龄肝癌患者血清 GP73、FGF19、

PTN 水平比较 不同性别、年龄肝癌患者血清 GP73、FGF19、PTN 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 1 对照组、良性组和肝癌组血清 GP73、FGF19、PTN 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	GP73(ng/mL)	FGF19(pg/mL)	PTN(ng/mL)
对照组	80	80.63±16.36	79.36±13.64	286.31±34.14
良性组	80	135.64±20.58 [#]	158.69±24.52 [#]	435.82±49.28 [#]
肝癌组	80	285.14±36.31 [*]	247.43±30.97 [*]	563.25±68.21 [*]
<i>F</i>		1 337.591	971.492	559.200
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与良性组 and 对照组比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 2 不同性别、年龄肝癌患者血清 GP73、FGF19、PTN 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
项目	<i>n</i>	GP73(ng/mL)	FGF19(pg/mL)	PTN(ng/mL)
性别				
男	51	282.61±35.28	248.31±31.05	559.58±67.53
女	29	292.14±36.52	243.16±30.25	573.64±69.14
<i>t</i>		1.147	0.720	0.888
<i>P</i>		0.256	0.474	0.378
年龄(岁)				
>45	58	288.62±35.54	250.25±31.24	567.04±67.82
≤45	22	276.93±35.06	240.05±30.53	554.05±65.97
<i>t</i>		1.318	1.286	0.771
<i>P</i>		0.191	0.202	0.443

2.3 不同临床特征肝癌患者血清 GP73、FGF19、PTN 水平比较 TNM 分期为Ⅲ+Ⅳ期、肿瘤最大径>5 cm、有淋巴结转移、有肝硬化肝癌患者血清 GP73、FGF19、PTN 水平均明显高于 TNM 分期为Ⅰ+Ⅱ期、肿瘤最大径≤5 cm、无淋巴结转移、无肝硬化肝癌患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同临床特征肝癌患者血清 GP73、FGF19、PTN 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
项目	<i>n</i>	GP73(ng/mL)	FGF19(pg/mL)	PTN(ng/mL)
TNM 分期				
Ⅰ+Ⅱ期	37	249.67±30.52	223.67±28.14	516.31±63.82
Ⅲ+Ⅳ期	43	316.92±39.64	270.12±34.25	605.28±71.25
<i>t</i>		8.396	6.560	5.890
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001
肿瘤最大径(cm)				
≤5	41	256.31±30.63	231.63±28.71	546.38±56.31
>5	39	314.59±39.81	265.82±37.15	583.67±64.16
<i>t</i>		7.360	4.619	2.767
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.05

续表 3 不同临床特征肝癌患者血清 GP73、FGF19、PTN 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
项目	<i>n</i>	GP73(ng/mL)	FGF19(pg/mL)	PTN(ng/mL)
有淋巴结转移				
有	21	335.63±44.25	283.67±36.71	597.83±70.93
无	59	267.82±33.52	233.45±30.14	548.18±61.14
<i>t</i>		7.297	6.185	3.063
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.05
有无肝硬化				
有	44	310.52±37.93	273.63±34.82	605.31±70.52
无	36	248.82±29.13	220.82±24.93	520.58±61.57
<i>t</i>		8.013	7.635	5.657
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 对照组、良性组和肝癌组血小板计数、清蛋白、AST/ALT 比较 肝癌组患者血小板计数、清蛋白水平均低于良性组和对照组,良性组患者又低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);肝癌组患者 AST/ALT 高于良性组和对照组,良性组患者又高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 对照组、良性组和肝癌组血小板计数、清蛋白、AST/ALT 比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	血小板计数($\times 10^9/L$)	清蛋白(g/L)	AST/ALT
对照组	80	267.85±30.52	46.67±5.84	1.14±0.25
良性组	80	215.25±25.61 [#]	40.31±4.96 [#]	1.41±0.34 [#]
肝癌组	80	196.31±21.14 [*]	34.14±4.17 [*]	1.62±0.39 [*]
<i>F</i>		141.831	108.332	36.820
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与良性组 and 对照组比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.5 血清 GP73、FGF19、PTN 水平与血小板计数、清蛋白、AST/ALT 相关性分析 血清 GP73、FGF19、PTN 水平与血小板计数、清蛋白水平均呈负相关($P<0.05$),与 AST/ALT 呈正相关($P<0.05$)。见表 5。

表 5 血清 GP73、FGF19、PTN 水平与血小板计数、清蛋白、AST/ALT 相关性分析						
指标	血小板计数		清蛋白		AST/ALT	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
GP73	-0.861	<0.001	-0.458	0.013	0.824	<0.001
FGF19	-0.635	0.001	-0.524	0.008	0.714	0.001
PTN	-0.758	<0.001	-0.694	0.001	0.672	0.002

3 讨 论

原发性肝癌具有恶性程度高、预后差、发病率高

等特点,早期症状无特异性,患者自查难度大,且早期影像学诊断易与其他良性肝病混淆,患者早期获诊率较低,治疗效果欠佳^[6-7]。早诊断、早治疗是改善肝癌患者预后的重要手段。血清指标检查具有简便、快捷、经济等优点,是近年来原发性肝癌辅助诊断的研究热点^[7]。

PTN 在甲状腺乳头癌、前列腺癌、乳腺癌等恶性肿瘤的发展中均有参与,PTN 可通过神经纤毛蛋白-1 在肿瘤组织内发挥其侵袭作用,并且可促进癌细胞增殖,抑制转化因子避免癌细胞衰老凋亡^[8-9]。FGF19 可通过与成纤维细胞生长因子受体 4 结合对肝细胞增殖进行调控,其可激活糖原合成激酶 $\beta 3$,上调波形蛋白及锌指转录因子水平,从而抑制 E-钙黏蛋白表达,最终增强肿瘤细胞的迁移能力^[10-11]。GP73 为一种跨膜蛋白,有研究证实,GP73 水平直接影响高尔基体结构的完整性,当细胞恶变后高尔基体组织发生变化,血清 GP73 水平明显升高^[12-13]。本研究结果显示,肝癌组、良性组和对照组血清 GP73、FGF19、PTN 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

不同年龄、性别肝癌患者血清 GP73、FGF19、PTN 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),说明年龄和性别与上述 3 项血清学指标无相关性。不同 TNM 分期、有无肝硬化、有无淋巴结转移、不同肿瘤最大径患者血清 GP73、FGF19、PTN 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。分析认为,血清 GP73、FGF19、PTN 高表达通过促进癌细胞增殖,抑制癌细胞凋亡,强化癌细胞迁移能力,改变高尔基体组织结构等作用,加速肿瘤增大,促使患者正常肝细胞坏死,增加肝硬化及肿瘤细胞转移的风险^[14]。

血小板计数、清蛋白与患者肝功能密切相关,其水平降低提示患者肝功能下降;AST/ALT 可真实反映机体肝细胞的损伤情况,AST/ALT 越大说明患者肝功能损伤越严重^[15]。本研究结果显示,肝癌组、良性组和对照组血小板计数、清蛋白、AST/ALT 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。肝癌组患者血小板计数及清蛋白水平均低于良性组和对照组,良性组患者又低于对照组,肝癌组患者 AST/ALT 高于良性组和对照组,良性组患者又高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。血清 GP73、FGF19、PTN 水平与血小板计数、清蛋白水平均呈负相关($P<0.05$),与 AST/ALT 呈正相关($P<0.05$),说明血清 GP73、FGF19、PTN 水平可间接反映患者肝功能的损伤情况,对肝癌患者的预后评估有一定参考价值。本研究未深入考察 GP73、FGF19、PTN 对原发性肝癌诊断的灵敏度和预后预测效能,且纳入样本有限,仍存在一定不足。本研究结果显示,不同 TNM 分期、不同肿瘤最大径、有淋巴结转移、有无肝硬化肝癌患者

血清 GP73、FGF19、PTN 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

综上所述,血清 GP73、FGF19、PTN 可作为肝癌诊断的辅助指标,并且与肝功能损伤有相关性,也可作为肝功能损伤监测的辅助指标。

参考文献

- [1] 翟相威,闫晓彤,鲁凤民. 现有肝癌筛查能降低肝癌相关病死率[J]. 肝脏,2019,24(1):16-17.
- [2] NAULT J C, CHENG A L, SANGRO B, et al. Milestones in the pathogenesis and management of primary liver cancer[J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 209-214.
- [3] 荆利民,李东,李振强,等. 低剂量 CT 联合血清肿瘤标志物诊断肺结节的临床价值[J]. 医学影像学杂志,2019,29(3):166-169.
- [4] 栗劲松,丁佑铭. 联合 GGT、GP73、AFP 诊断早期原发性肝癌的价值[J]. 肝胆外科杂志,2019,27(5):38-41.
- [5] 中国抗癌协会肝癌专业委员会,中华医学会肝病学分会肝癌学组,中国抗癌协会病理专业委员会,等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南:2015 年版[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23(5):321-327.
- [6] 丛文铭. 肝癌规范化病理诊断[J]. 中国实用外科杂志,2016,36(6):686-687.
- [7] 尹树君,金琦智,马玉靖,等. 原发性肝癌血清蛋白质标志物研究进展[J]. 实用医院临床杂志,2019,16(2):261-264.
- [8] 张黎,杨荣,赵云. 原发性肝癌中血清 PTN 和 GP73 的表达及其在临床诊断中的意义[J]. 肝脏,2020,25(1):61-63.
- [9] 林琳,哈敏文. VEGF、PTN 在肺癌患者外周血及胸腔积液中表达及其意义[J]. 科技通报,2012,28(2):27-28.
- [10] 于文静,师盼,潘琼,等. 胆汁淤积下 FGF19-ERK 通路可上调 MRP3/4 表达减轻肝细胞损伤[J]. 中国细胞生物学报,2019,41(8):130-136.
- [11] 王磊,陈欣菊. FGF19/FGFR4 信号通路在肝细胞癌中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2019,27(16):2949-2954.
- [12] 崔琦,董延娥,霍云龙,等. 血清 AFP、GP73、SF、DCP 联合检测在原发性肝癌诊断中的应用[J]. 中国医科大学学报,2019,48(5):434-436.
- [13] 何静,程义壮,姜徽,等. 血清 AFP、AFP-L3 及 GP73 在原发性肝癌诊断和鉴别诊断中的应用评价[J]. 标记免疫分析与临床,2020,27(2):190-194.
- [14] 施露,崔世昌,宫琳,等. 成纤维细胞生长因子 19(FGF-19)在肝细胞癌组织中的表达及临床意义[J]. 军事医学,2014,59(11):893-896.
- [15] 景晓华,杨学军,雒夏. 原发性肝细胞癌患者血清多效生长因子水平及临床诊断价值评估[J]. 宁夏医科大学学报,2019,41(10):6-7.