

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.07.020

血清 GDF-15、CTCs 在肝细胞癌患者中的表达及与预后的关系

高超, 郑晨[△]

陕西省西安市中心医院普外科, 陕西西安 710000

摘要:目的 观察肝细胞癌患者血清生长分化因子 15(GDF-15)、循环肿瘤细胞(CTCs)水平,分析二者与术后患者预后的关系。方法 选择 2018 年 1 月至 2021 年 1 月该院收治的 102 例肝细胞癌患者作为观察组,纳入同期该院收治的 102 例肝脏良性疾病患者作为对照组,检测两组血清 GDF-15、CTCs 水平。全部肝细胞癌患者均接受手术治疗,术后进行为期 1 年的随访,观察患者术后复发情况,以术后是否复发作为评估患者预后的标准,分为预后不良组、预后良好组。收集肝细胞癌患者基线资料和相关实验室指标,采用 COX 回归分析肝细胞癌术后患者预后的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析血清 GDF-15、CTCs 预测术后患者预后的价值。结果 与对照组比较,观察组血清 GDF-15、CTCs 水平均升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);肝细胞癌手术患者中有 16 例患者出现复发,复发率为 15.69%(16/102);预后不良组血清甲胎蛋白(AFP)、GDF-15、CTCs 水平均高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);COX 回归分析结果显示,血清 AFP、GDF-15 和 CTCs 水平升高是肝细胞癌术后患者预后的影响因素($P < 0.05$);ROC 曲线分析结果显示,血清 GDF-15、CTCs 单独及联合预测肝细胞癌术后患者预后的曲线下面积分别为 0.751、0.741、0.810,均具有一定的预测价值,但以联合预测的价值最高。结论 血清 GDF-15、CTCs 在肝细胞癌患者中水平明显升高,且与术后患者的预后有关。

关键词:肝细胞癌; 生长分化因子 15; 循环肿瘤细胞

中图法分类号:R735.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)07-0952-06

Expressions of serum GDF-15 and CTCs in hepatocellular carcinoma patients and their relationship with prognosisGAO Chao, ZHENG Chen[△]

Department of General Surgery, Xi'an Municipal Central Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China

Abstract: Objective To observe the levels of serum growth differentiation factor 15 (GDF-15) and circulating tumor cells (CTCs) in the patients with hepatocellular carcinoma (HCC), and to analyze their relationship with postoperative prognosis. **Methods** A total of 102 patients with HCC admitted and treated in this hospital from January 2018 to January 2021 were selected as the observation group, and 102 patients with benign liver diseases admitted and treated in this hospital during the same period were included as the control group. The levels of serum GDF-15 and CTCs in the two groups were detected. All patients with HCC received the surgery and the 1-year followed up. The postoperative recurrence was observed and whether the postoperative recurrence served as the standard for evaluating the prognosis of the patients. The patients with HCC were divided into the poor prognosis group and good prognosis group. The baseline data and related laboratory indexes of the patients with HCC were collected, and the COX regression was adopted to analyze the postoperative influencing factors in the patients with HCC; the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn and the value of serum GDF-15 and CTCs in predicting postoperative prognosis was analyzed. **Results** Compared with the control group, the levels of serum GDF-15 and CTCs in the observation group were significantly increased, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); among the operative patients with HCC, 16 cases had recurrence with the recurrence rate of 15.69%(16/102); the levels of serum AFP, GDF-15 and CTCs in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the COX regression analysis results showed that serum AFP, GDF-15 and CTCs levels increase were the influencing factors of the prognosis after operation in the patients with HCC ($P < 0.05$); the ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of serum GDF-15 and CTCs single detection and their combination detection for predicting the prognosis in the postoperative patients with HCC were

0.751, 0.741 and 0.810 respectively. All had certain predictive value, but the combined detection had the highest prediction value. **Conclusion** The expression of serum GDF-15 and CTCs in the patients with HCC is significantly increased, moreover which is related to the postoperative prognosis.

Key words: hepatocellular carcinoma; growth differentiation factor 15; circulating tumor cells

原发性肝癌发病率和病死率位于恶性肿瘤的第 3 位,其中肝细胞癌是原发性肝癌的一种病理类型,占肝癌的 85%~90%^[1]。临床认为表观遗传改变、病毒感染、吸烟等因素均为肝细胞癌发生的主要危险因素。肝癌切除术是目前肝细胞癌的主要治疗方法之一,被临床认为是肝细胞癌治疗的“金标准”,可有效延长患者生存期,但术后复发仍是影响患者长期生存的重要因素^[2]。相关研究指出,复发率和转移率高是肝癌患者预后差的主要原因^[2-3]。因此,在临床实践中,早期准确判断患者病情、预估患者预后情况对指导后续治疗、改善预后具有积极意义。

生长分化因子-15(GDF-15)是转化生长因子-β超家族成员之一,其作为一种血液循环应激蛋白可参与、调控包括肝癌在内的多种肿瘤的发生与发展^[4]。近年来,循环肿瘤细胞(CTCs)在肝癌中的作用成为临床研究的热点。有学者认为,CTCs 除包括从肿瘤原发灶或转移病灶脱落进入血液循环系统的肿瘤细胞外,还包括诊疗过程中造成肿瘤细胞脱落而进入血液循环系统的肿瘤细胞^[5]。结合 CTCs 来源的特殊性,有学者认为,肿瘤患者外周血 CTCs 水平可反映患者体内肿瘤细胞特性,可应用于监测肿瘤复发和转移,判断疗效和评估预后等^[6]。因此,结合 GDF-15、CTCs 在肿瘤进展中的作用与机制,本研究以此作为切入点,观察了血清 GDF-15、CTCs 水平与肝细胞癌患者预后的相关性,旨在阐明二者在肝细胞癌发生和发展中的作用,以期更好地预估患者预后,并为后续

治疗提供新靶点,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 1 月至 2021 年 1 月本院收治的 105 例肝细胞癌患者作为观察组,纳入同期本院收治的 105 例肝脏良性疾病患者作为对照组。观察组纳入标准:(1)肝细胞癌符合《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》^[7]中相关诊断标准;(2)首次诊治,经影像学、病理学等检查确诊;(3)巴塞罗那分期(BCLC)^[8]A~B 期;(4)肝功能 Child-Pugh 分级^[9]为 A 级或 B 级;(5)符合手术指征,首次接受手术治疗;(6)患者意识清晰,具备一定的交流沟通能力,可配合研究。对照组纳入标准:(1)肝脏良性疾病包括肝硬化、病毒性肝炎、酒精性肝病、肝脓肿等;(2)肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级或 B 级;(3)患者意识清晰,具备一定的交流沟通能力,可配合研究。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)既往有放疗史;(3)伴甲状腺功能亢进、严重感染、凝血功能障碍等;(4)伴心血管疾病、自身免疫性疾病等;(5)心、肾等脏器功能不全;(6)伴精神障碍、认知障碍等;(7)经病理学检查证实为胆管细胞癌、混合型肝癌及其他少见病理类型的肝癌。剔除标准:(1)随访期间病死者;(2)随访期间失访者;(3)主动退出本研究者;(4)病情突然变化,不宜继续参与试验者。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。本研究取得本院伦理委员会批准,患者及其家属对研究知情并签署同意书。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	肝功能 Child-Pugh 分级[n(%)]	
		男	女			A 级	B 级
观察组	105	81(77.14)	24(22.86)	52.78±6.43	22.81±1.57	61(58.10)	44(41.90)
对照组	105	79(75.24)	26(24.76)	53.89±7.50	22.49±1.71	67(63.81)	38(36.19)
t/χ ²		0.105		1.151	1.413		0.720
P		0.756		0.251	0.159		0.396

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

所有肝细胞癌患者均接受肝癌切除手术治疗,依据患者病情和实际情况辅以消融治疗、抗病毒治疗和药物治疗等。对照组均接受对症治疗,包括药物治疗、饮食管理等综合性治疗方案。

1.2.2 实验室指标检测

对照组于入院当天采集清晨空腹静脉血 9 mL,观察组于术前采集清晨空腹外周血 9 mL,均分为 3 支试管。(1)肝功能检测:取 1

份血液样本,经离心机进行离心处理(速度 3 000 r/min,时间 10 min,半径 12 cm)后取血清保存待检。使用日本 Olympus 的 2700 型全自动生化分析仪测定丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、清蛋白(ALB)水平。(2)甲胎蛋白(AFP)、GDF-15 检测:取 1 份血液样本,经离心机进行离心处理(速度 3 500 r/min,时间 5 min,半径 16 cm)后取血清保存待检。使用西门子公司

ADVIA Centaur XP 全自动化学发光免疫分析仪测定血清 AFP 水平。使用美国安迪生物 R&D 公司的试剂盒,采用酶联免疫吸附试验测定血清 GDF-15 水平。(3)CTCs 检测:取 1 份血液样本(5 mL),经离心机进行离心处理(速度 3 000 r/min,时间 5 min,半径 8 cm)后弃上清液。将管内剩余液体过滤,采用甲醛溶液固定 60 min,加入红细胞裂解液孵育,将滤膜放入其中,去除液体,用磷酸盐缓冲液冲洗 3 次。将滤膜放置于含探针工作液的 24 孔板中,40 °C 孵育 3 h,去除液体,洗涤 3 次,再加入扩增缓冲液,40 °C 孵育 3 min,去除液体,洗涤 3 次,加入显色工作液,40 °C 孵育 30 min,去除液体,洗涤。最后将滤膜细胞面朝上放置在载玻片上,在样本上加入抗荧光淬灭剂后,放置 5 min,在显微镜下进行 CTCs 计数。

1.2.3 临床资料收集 通过电子病历管理系统记录患者以下临床资料:性别、年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)情况、肝功能 Child-Pugh 分级、BCLC 分期、肿瘤个数(单发、多发)、门静脉高压情况等。

1.2.4 肝细胞癌患者术后预后情况判断 肝细胞癌患者术后肝区疼痛、黄疸减轻,一般情况好,可进半流食,伤口愈合良好,无皮下积液(或门诊可处理的少量积液),引流管拔除后无需要住院处理的并发症和(或)合并疾病则予以出院。患者出院后均接受为期 1 年的随访,采用门诊复诊及电话随访的方式进行,术后 3 个月每周随访 1 次,复查 AFP,若出现水平升高则进一步行胸腹部 CT 检查;术后 4~6 个月每 2 周随访 1 次,复查 AFP 和肝脏超声,若出现异常则进一步行胸腹部 CT 检查;术后 7 个月至 1 年每个月随访 1 次,复查 AFP 和胸腹部 CT。对于高度疑似复发的患者进行病理活检,记录随访期间内患者肿瘤复发情况,以复发作为停止随访的终点事件。确诊复发者纳入预后不良组,剩余患者纳入预后良好组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行处理和分析。采用 Shapiro-Wilk 检验验证数据分布的正态性。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 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 Kaplan-Meier 曲线和 COX 回归进行生存分析;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析指标的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组 and 对照组血清 GDF-15、CTCs 水平比较 观察组中有 1 例随访期间病死,2 例随访期间失访被剔除,对照组中有 2 例主动退出研究,1 例病情突然变化被剔除,最终以观察组和对照组各 102 例纳入研究。与对照组比较,观察组血清 GDF-15、CTCs 水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 观察组和对照组血清 GDF-15、CTCs 水平比较

组别	<i>n</i>	GDF-15 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)	CTCs [$M(P_{25}, P_{75})$, 个/5 毫升]
观察组	102	1.13 ± 0.39	4.00(2.00, 5.00)
对照组	102	0.34 ± 0.11	1.00(0.00, 1.00)
<i>t/Z</i>		19.791	12.697
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001

2.2 肝细胞癌术后患者预后情况 经过为期 1 年的随访,102 例肝细胞癌手术患者中有 16 例复发,复发率为 15.69%(16/102)。全部患者随访时间 1~12 个月,中位随访时间 12 个月。

2.3 肝细胞癌预后不良组和预后良好组临床资料、实验室指标比较 与预后良好组比较,预后不良组在性别、年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、HBsAg 情况、肝功能 Child-Pugh 分级、BCLC 分期、肿瘤个数等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),但血清 AFP、GDF-15、CTCs 水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 肝细胞癌术后患者预后影响因素的 COX 回归分析 将肝细胞癌术后患者预后情况作为因变量(1=预后不良,0=预后良好),以 2.3 项中差异有统计学意义的变量作为自变量并赋值(血清 AFP、GDF-15 和 CTCs 均为连续变量,采用原值代入)进行 COX 回归,结果显示,血清 AFP、GDF-15 和 CTCs 分别每增加 1 个单位,肝细胞癌患者术后预后不良风险增加 1.023、15.321 和 1.684 倍($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 肝细胞癌预后不良组和预后良好组临床资料、实验室指标比较

组别	<i>n</i>	性别[<i>n</i> (%)]		年龄 ($\bar{x} \pm s, \text{岁}$)	体质量指数 ($\bar{x} \pm s, \text{kg/m}^2$)	BCLC 分期[<i>n</i> (%)]	
		男	女			0+A 期	B 期
预后不良组	16	11(68.75)	5(31.25)	54.06 ± 6.88	23.13 ± 1.42	6(37.50)	10(62.50)
预后良好组	86	68(79.07)	18(20.93)	51.19 ± 6.23	22.54 ± 1.63	37(43.02)	49(56.98)
$\chi^2/t/Z$		0.338		1.668	1.341	0.169	
<i>P</i>		0.561		0.099	0.183	0.681	

续表 3 肝细胞癌预后不良组和预后良好组临床资料、实验室指标比较

组别	n	HBsAg 情况[n(%)]		高血压史[n(%)]		糖尿病史[n(%)]		饮酒史[n(%)]	
		阴性	阳性	有	无	有	无	有	无
预后不良组	16	2(12.50)	14(87.50)	6(37.50)	10(62.50)	3(18.75)	13(81.25)	5(31.25)	11(68.75)
预后良好组	86	15(17.44)	71(82.56)	18(20.93)	68(79.07)	11(12.79)	75(87.21)	20(23.26)	66(76.74)
$\chi^2/t/Z$		0.015		1.241		0.058		0.134	
P		0.903		0.265		0.810		0.714	

组别	n	吸烟史[n(%)]		肝功能 Child-Pugh 分级[n(%)]		肿瘤个数[n(%)]		门静脉高压[n(%)]	
		有	无	A 级	B 级	单发	多发	有	无
预后不良组	16	4(25.00)	12(75.00)	7(43.75)	9(56.25)	4(25.00)	12(75.00)	11(68.75)	5(31.25)
预后良好组	86	17(19.77)	69(80.23)	52(60.47)	34(39.53)	36(41.86)	50(58.14)	57(66.28)	29(33.72)
$\chi^2/t/Z$		0.019		1.546		1.609		0.037	
P		0.890		0.214		0.205		0.847	

组别	n	ALT	AST	TBIL	ALB	AFP	GDF-15	CTCs
		($\bar{x} \pm s, U/L$)	[$M(P_{25}, P_{75}), U/L$]	($\bar{x} \pm s, \mu mol/L$)	($\bar{x} \pm s, g/L$)	($\bar{x} \pm s, ng/mL$)	($\bar{x} \pm s, ng/mL$)	($\bar{x} \pm s, 个/5 毫升$)
预后不良组	16	201.13 \pm 29.72	178.36(164.80,178.36)	172.51 \pm 30.05	24.61 \pm 4.36	478.97 \pm 42.45	1.39 \pm 0.26	5.81 \pm 2.66
预后良好组	86	189.29 \pm 24.28	185.51(163.80,210.79)	161.51 \pm 21.17	23.78 \pm 4.94	439.48 \pm 36.74	1.09 \pm 0.39	3.55 \pm 1.18
$\chi^2/t/Z$		1.728	0.179	1.778	0.628	3.853	3.021	5.539
P		0.087	0.858	0.079	0.532	<0.001	0.003	<0.001

2.5 血清 GDF-15、CTCs 预测肝细胞癌术后患者预后的 ROC 曲线分析 以肝细胞癌术后患者预后情况作为状态变量,绘制 ROC 曲线,血清 GDF-15、CTCs 单独及联合预测肝细胞癌术后患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.751、0.741、0.810,均具有一定的预测价值,但以联合预测的价值最高。见图 1、表 5。

2.6 不同血清 GDF-15、CTCs 水平患者生存率比较 以 ROC 曲线得到的血清 GDF-15、CTCs 水平阈值作为临界值,将肝细胞癌患者分为 GDF-15 高表达组和 GDF-15 低表达组、CTCs 高表达组和 CTCs 低表达组。GDF-15、CTCs 高表达组生存率均明显低于 GDF-15、CTCs 低表达组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2、3。

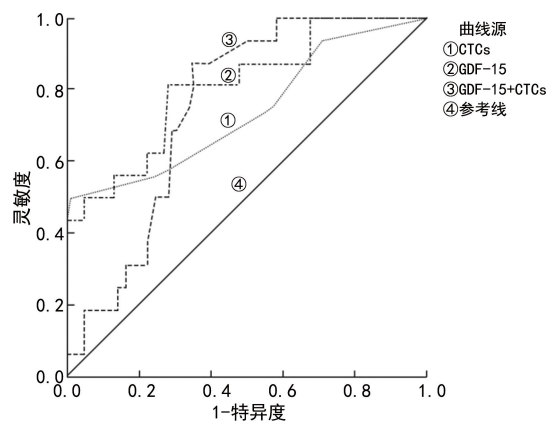


图 1 血清 GDF-15、CTCs 预测肝细胞癌术后患者预后的 ROC 曲线

表 4 肝细胞癌术后预后患者的 COX 回归分析

项目	β	SE	Wald	P	HR(95%CI)
AFP	0.023	0.008	8.247	0.004	1.023(1.007~1.039)
GDF-15	2.729	0.970	7.921	0.005	15.321(2.290~102.504)
CTCs	0.521	0.115	20.379	<0.001	1.684(1.343~2.112)

注:HR 为风险比。

表 5 血清 GDF-15、CTCs 预测肝细胞癌术后患者预后的效能比较

项目	AUC(95%CI)	标准误	P	临界值	特异度	灵敏度	约登指数
GDF-15	0.751(0.651~0.852)	0.051	0.001	1.22 ng/mL	0.663	0.750	0.413
CTCs	0.741(0.588~0.894)	0.078	0.002	3.50 个/5 毫升	0.430	0.750	0.180
GDF-15+CTCs	0.810(0.690~0.930)	0.061	<0.001	—	0.698	0.813	0.511

注:—表示无数据。

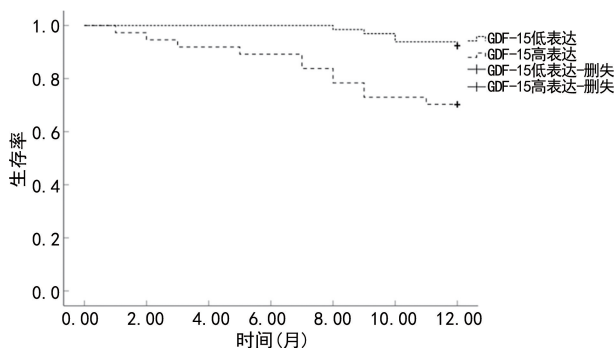


图 2 不同血清 GDF-15 水平肝细胞癌患者 Kaplan-Meier 曲线

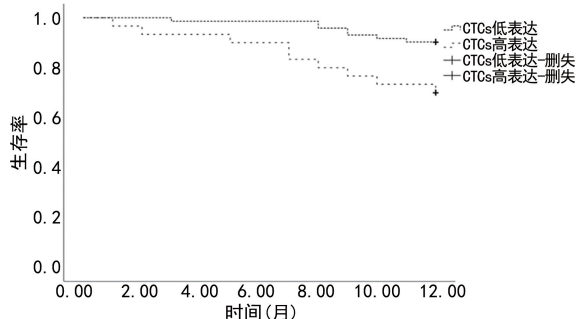


图 3 不同血清 CTCs 水平肝细胞癌患者 Kaplan-Meier 曲线

3 讨 论

肝细胞癌起病隐匿,发展迅速,恶性程度高,具有较强的侵袭和转移能力,早期即可侵犯血管,出现远处转移,术后复发、转移率较高^[10]。陈柯等^[11]研究指出,肝癌患者术后 2 年内复发率高达 39.62%,严重影响患者的预后。本研究经随访,102 例肝细胞癌手术患者术后复发率为 15.69%,远低于上述研究结果,分析原因可能与本研究随访时间较短有关,但仍提示肝细胞癌患者术后复发率较高,探寻有效的肿瘤转移和复发标志物迫在眉睫。血清 AFP 是常用于诊断肝癌和监测疗效的重要指标,2019 年制订的相关指南指出,当患者排除慢性或活动性肝病、消化道肿瘤等多种情况后血清 AFP 水平 ≥ 400 ng/mL 时则高度提示肝癌^[12]。血清 AFP 已成为公认的肝癌诊断、预后评估的血清学指标,故本研究并未进行重点分析。并且,有研究指出,单一使用 AFP 检测的灵敏度和特异度都不够理想^[13]。可见,临床还迫切需要有效、早期检测,并可应用于监测患者术后复发的特异、灵敏的血清学标志物,以为后续肝细胞癌的防治提供新的思路。

近年来,有相关研究表明,GDF-15 在肿瘤发生、发展过程中发挥关键性作用,正常生理条件下 GDF-15 广泛存在于各类细胞中,主要见于胎盘和前列腺中,在肝脏、肺等组织器官和血液中的水平较低,但在炎症、肾脏疾病和恶性肿瘤等疾病状态下 GDF-15 水平可明显升高^[14]。目前,GDF-15 在肿瘤中的双

向作用已得到广泛关注,在肿瘤中 GDF-15 可发挥抑癌作用,也可发挥促癌作用。AGARWAL 等^[15]提出,GDF-15 可使细胞周期停滞于 S 期,进而诱导细胞凋亡,抑制肿瘤增殖,发挥抑癌作用。但近年来,有关 GDF-15 的研究不断开展和深入,GDF-15 被证实在肝癌中起到促癌的作用^[16]。

CTCs 检测是近年来评估肿瘤疗效和预测预后的新工具,特异度和灵敏度均较高,与肿瘤的复发和转移密切相关^[17]。现有研究表明,肝癌患者在接受手术和移植术治疗前部分从病灶脱落的肿瘤细胞已进入外周血中,这可能是导致肝癌术后复发和转移的重要原因之一,与患者的临床预后存在密切关联^[18]。结合上述研究结果,本研究主要以肝细胞癌患者作为研究对象,分析了血清 GDF-15、CTCs 的表达情况及与术后患者预后的关系,结果显示,肝细胞癌患者血清 GDF-15、CTCs 水平明显升高,表明二者参与了肝细胞癌的发生与发展。进一步经 Kaplan-Meier 曲线和 COX 回归分析发现,血清 GDF-15、CTCs 与肝细胞癌术后患者预后情况有关,血清 GDF-15、CTCs 高表达者生存率更低,预后较差。探析其中具体原因为过表达的 GDF-15 可靶向激活 Akt/GSK-3 β /Raf 信号通路,进而改变肿瘤细胞的生长周期,促进肿瘤细胞的增殖和侵袭,提高肝细胞癌患者术后复发风险,影响预后^[19]。DONG 等^[20]指出,GDF-15 可激发肝星状细胞的活性,并促进新生血管形成,更利于肿瘤细胞的转移和扩散,加速肝癌进展。这可能也是影响肝细胞癌术后患者预后的机制之一。CTCs 不仅可体现肿瘤原发灶特征,还可代表肿瘤转移灶的特性,当其水平升高时说明患者血液中的脱落肿瘤细胞较多,可血行转移至各个器官组织,从而提高肝细胞癌患者术后复发率,增加预后风险,与苏日古嘎等^[21]研究结果一致。此外,本研究还验证了血清 GDF-15、CTCs 预测肝细胞癌患者预后的价值,结果显示,二者的预测价值较高,且以联合预测的价值更高。与冯锦城等^[22]研究结论基本一致。外周血中可检出 CTCs 的肝癌患者移植后的肿瘤复发风险高,可作为判断肝癌患者肿瘤复发的独立指标。未来或可将二者辅以传统血清学指标联合预测肝细胞癌患者的预后情况,以更好地指导后续治疗,延长患者生存时间,改善预后。

综上所述,肝细胞癌患者血清 GDF-15、CTCs 水平升高,且与术后患者的预后存在一定的关系。但本研究仍存在一定的不足,如观察时间较短,仅观察了患者术后 1 年(短期预后)的预后情况,且单次检测结果无法反映个体长期的暴露水平,结果可能存在偏倚,血清 GDF-15、CTCs 之间是否存在相互作用也尚不明确。未来还需开展大量研究进一步分析,为肝细胞癌的病情判断、预后评估和防治提供新的思路。

参考文献

- [1] 罗湘,李涛,朱继业,等.三维重建在精准肝切除治疗复杂原发性肝癌术前评估中的应用[J].中华医学杂志,2021,101(28):2210-2215.
- [2] ZHANG X P,LIU Y C,CHEN Z H, et al. Postoperative adjuvant transarterial chemoembolization improves outcomes of hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: a propensity score matching analysis[J]. *Ann Surg Oncol*,2019,26(5):1465-1473.
- [3] ABDEL G M T,ELKHOULY R A,ELNAGGAR M H, et al. Utility of serum neuropilin-1 and angiotensin-2 as markers of hepatocellular carcinoma[J]. *J Investig Med*, 2021,69(6):1222-1229.
- [4] FANG L,LI F,GU C. GDF-15: a multifunctional modulator and potential therapeutic target in cancer[J]. *Curr Pharm Des*,2019,25(6):654-662.
- [5] GALL T M H,BELETE S,KHANDERIA E, et al. Circulating tumor cells and cell-free dna in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Am J Pathol*,2019,189(1):71-81.
- [6] FRIEDLANDER T W,WELTY C,ANANTHARAMAN A, et al. Identification and characterization of circulating tumor cells in men who have undergone prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer[J]. *J Urol*, 2019,202(4):732-741.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J].中华消化外科杂志,2017,16(7):1419-1431.
- [8] LIN C W,CHEN Y S,LO G H, et al. Resubclassification and clinical management for Barcelona clinic liver cancer stage C hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(4):946-956.
- [9] ANTHONY P P,ISHAK K G,NAYAK N C, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization [J]. *J Clin Pathol*,1978,31(5):395-414.
- [10] KUWANO A,YADA M,NAGASAWA S, et al. Serum α -fetoprotein level at treatment completion is a useful predictor of hepatocellular carcinoma occurrence more than one year after hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral treatment [J]. *J Viral Hepat*, 2022, 29 (1):35-42.
- [11] 陈柯,田云鸿,刘小红.预测肝癌术后早期与晚期的复发因素研究[J].西部医学,2015,27(7):1008-1010.
- [12] 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].中华消化外科杂志, 2020,19(7):1-20.
- [13] 雷云静,师丽娟,赵东焕.瞬时弹性成像系统联合血清 GPC3 和 AFP 在肝癌早期诊断中的价值[J].临床和实验医学杂志,2019,18(9):929-932.
- [14] HASANPOUR S Z,NOURI-VASKEH M,NOROOZI G S, et al. GDF-15: diagnostic, prognostic, and therapeutic significance in glioblastoma multiforme[J]. *J Cell Physiol*,2021,236(8):5564-5581.
- [15] AGARWAL M K,HASTAK K,JACKSON M W, et al. Macrophage inhibitory cytokine 1 mediates a p53-dependent protective arrest in S phase in response to starvation for DNA precursors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2006, 103(44):16278-16283.
- [16] XIONG X,YUAN J,ZHANG N, et al. Silencing of lncRNA PVT1 by miR-214 inhibits the oncogenic GDF15 signaling and suppresses hepatocarcinogenesis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2020,521(2):478-484.
- [17] REN J,HE J,ZHANG H, et al. Platelet TLR4-ERK5 axis facilitates NET-mediated capturing of circulating tumor cells and distant metastasis after surgical stress[J]. *Cancer Res*,2021,81(9):2373-2385.
- [18] 李晨光,奚文广,付义彬,等. CT 技术联合 CTCs、AFP 对肝细胞癌微血管侵犯的预测价值[J].肝脏,2021,26 (10):1112-1114.
- [19] XU Q,XU H X,LI J P, et al. Growth differentiation factor 15 induces growth and metastasis of human liver cancer stem-like cells via AKT/GSK-3 β / β -catenin signaling[J]. *Oncotarget*,2017,8(10):16972-16987.
- [20] DONG G,MA M,LIN X, et al. Treatment-damaged hepatocellular carcinoma promotes activities of hepatic stellate cells and fibrosis through GDF15[J]. *Exp Cell Res*, 2018,370(2):468-477.
- [21] 苏日古嘎,李巍.循环肿瘤细胞检测对肝细胞肝癌的诊断及监测的临床价值[J].中华肝胆外科杂志,2019,25(2): 154-157.
- [22] 冯锦城,杨博,代辰,等.肝癌患者外周血中循环肿瘤细胞数量与肝移植后肿瘤早期复发的相关性研究[J].中华器官移植杂志,2016,37(2):76-80.

(收稿日期:2022-09-11 修回日期:2022-12-10)