

血清 γ -谷氨酰转肽酶与乙型肝炎相关肝细胞癌患者预后的关系

黄其峰,赵寅生,邵璇璇,金玉亮

(中国人民解放军第一零五医院检验科,安徽 合肥 230031)

摘要:目的 研究血清 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)水平与乙型肝炎相关肝细胞癌(HBV-HCC)患者手术预后的关系及其在肝细胞癌(HCC)诊断中的价值。**方法** 收集330例HBV-HCC患者、90例乙型肝炎相关肝硬化患者(HBV-LC)及90例慢性乙型肝炎(CHB)患者病例资料,回顾性分析GGT及甲胎蛋白(AFP)水平,比较不同组间相关指标差异,使用ROC曲线分析GGT对HCC诊断的价值,使用Kaplan-Meier生存曲线及Cox风险比例模型分析GGT与HCC患者预后的关系。**结果** HBV-HCC患者血清GGT($94.2 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$)显著高于HBV-LC($78.3 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$)和CHB对照组($34.7 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$)($P < 0.001$)。血清GGT联合AFP诊断肝癌阳性率高达76.2%;分别以HBV-LC及CHB为对照组,血清GGT诊断肝癌的AUC分别为0.579,0.764。Kaplan-Meier生存曲线表明高GGT水平HBV-HCC患者组具有更高的肿瘤复发率($P < 0.001$)。Cox风险比例模型分析显示:肿瘤转移、肿瘤大小 $>3 \text{ cm}$ 、血管栓塞、 $\text{GGT} \geq 60 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $\text{PLT} < 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 是HBV-HCC患者术后肿瘤复发的危险因素($P < 0.05$)。**结论** 血清GGT检测可以提高HBV-HCC患者的检出率,高GGT是术后肿瘤复发的独立危险因素之一,应加强重视。

关键词:肝细胞癌;谷氨酰转肽酶;乙型肝炎病毒;血清标志物;肿瘤复发

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.05.023

Association between serum gamma glutamyltransferase level and prognosis of patients with HBV related hepatocellular carcinoma

HUANG Qifeng, ZHAO Yinsheng, SHAO Xuanxuan, JIN Yuliang

(Department of Laboratory Medicine, The 105th Hospital of PLA, Hefei, Anhui 230031, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between serum gamma glutamyltransferase (GGT) level and prognosis of patients with HBV related hepatocellular carcinoma (HBV-HCC) and the diagnosis value of GGT in HBV-HCC patients. **Methods** Clinical data of 330 HBV-HCC patients undergoing surgery resection, 90 HBV-liver cirrhosis (HBV-LC) patients and 90 chronic hepatitis B (CHB) patients were collected. Clinical features including alpha fetoprotein (AFP) and GGT were retrospectively analyzed, and the correlation indices between different groups were compared. The value of GGT for HCC diagnosis was evaluated with receiver operating characteristic (ROC) curve, and the relationship between serum GGT with prognosis of HBV related HCC patients was estimated with Kaplan-Meier curve and Cox's proportional hazards regression model. **Results** Serum GGT in HBV-HCC patients ($94.2 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$) was significantly higher than counterparts in HBV-LC ($78.3 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$) and CHB ($34.7 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$) patients ($P < 0.001$). There were 76.2% HBV-HCC patients detected positive of combination of serum AFP and GGT. And the area under the curve (AUC) of serum GGT was 0.579 and 0.764 respectively, with HBV-LC and CHB patients as control group. Kaplan-Meier curve revealed that HBV-HCC patients with higher GGT levels were more inclined to relapse ($P < 0.001$). Cox's proportional hazards regression model showed that independent risk factors of tumor recurrence included tumor metastasis, tumor size $>3 \text{ cm}$, vessel embolism, $\text{GGT} \geq 60 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ and $\text{PLT} < 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ($P < 0.05$). **Conclusions** Serum GGT assay can improve the detection rate of HBV-HCC patients, and high GGT is one of the independent risk factors of postoperative tumor recurrence, which is worthy of attention.

Key words: hepatocellular carcinoma; gamma glutamyltransferase; HBV; serum marker; tumor recurrence

肝细胞癌(HCC)是全球排名第6位的恶性肿瘤,年均新增56万例,病死率位列恶性肿瘤的第3位^[1],其中来自中国的病例占全球的50%以上^[2]。由于肿瘤发现较晚且缺乏有效诊断,HCC术后的5年生存率为40%~50%,术后累计的5年复发率为75%~100%^[3-4]。然而甲胎蛋白(AFP)作为早期的诊断指标,敏感性不足,需要其他指标进行联合诊

断^[5]。因此,有必要进一步提高HCC诊断阳性率,同时加强HCC术后复发的监控。乙型肝炎是HCC发生及预后的最重要危险因素之一^[6]。血清 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)是常规肝功能检测项目,在肝胆疾病的诊断中,GGT作为敏感性指标已被临床医学界公认,但血清GGT与肝癌术后复发的关系研究较少,有其不足,需要进一步探讨。本研究在评价血

清 GGT 诊断乙型肝炎相关肝细胞癌 (HBV-HCC) 效能的基础上,进一步探索血清 GGT 作为 HBV-HCC 术后复发预测指标的价值,从而更好的判断肝癌预后。本研究得到了医院伦理委员会批准。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009—2015 年在解放军第一零五医院接受手术切除的 330 例 HBV-HCC、90 例乙型肝炎相关肝硬化 (HBV-LC) 及 90 例慢性乙型肝炎 (CHB) 患者病例资料。所有病例均应满足乙肝表面抗原阳性 6 个月以上,其中 HBV-HCC 患者由临床病理报告作为最终诊断标准。同时收集患者首次就诊时临床检查及检验结果,并进行分析。

1.2 检测方法 常规生化检测使用西门子 Adiya2400 全自动生化分析仪及配套试剂,血清 GGT 检测为速率法。乙肝表面抗原、AFP 使用雅培 Architect i2000 微粒子化学发光仪及配套试剂。所以项目均质控在控。

1.3 手术指征和随访方式 肝癌患者手术指征包括:(1)年龄 <80 岁;(2)术前评估肿瘤可切除;(3)预计术后剩余肝脏在正常肝脏中 >30%,在肝硬化患者中 >50%;(4)肝功能 Child-Pugh 评分 ≤7 分。所有肝癌患者术后均接受常规随访:术后 2 年内每 2 个月检查一次肝功能、腹部超声和血清 AFP 检查。随访期间出现 AFP 异常升高或 B 超检查提示术后肝脏占位性病变可疑复发者,即行腹部增强 CT、磁共振 (MRI) 或肝血管造影检查。明确为复发者,将 AFP 再次异常升高或影像学出现新发肿块的时间为复发时间。随访终点为患者死亡时间或术后 12 个月时间。肝炎和肝硬化无随访记录。患者均签署了知情同意书。

1.4 统计学方法 使用 SPSS19.0 进行数据分析。计量资料用 *t* 检验或 Mann-Whitney U 检验进行比较,分类变量通过 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验比较计算。单因素分析采用 ANOVA 检验、*t* 检验、Kaplan-Meier 法绘制生存曲线、Log-rank 检验生存率差

异;多因素分析采用 Cox 比例风险模型。1 年肿瘤复发是主要的研究终点,肿瘤复发时间为从手术到术后第一次诊断复发或转移时间。所有检验为双边检验,*P* < 0.05 认为差异有统计学意义。

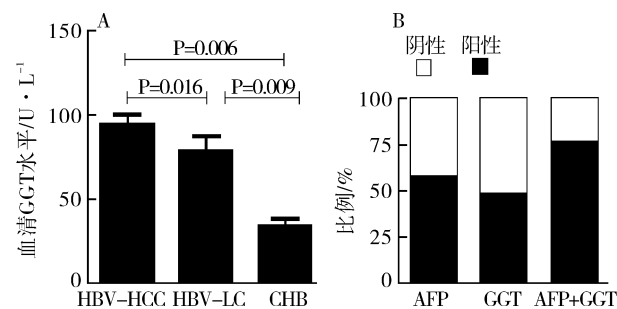
2 结果

2.1 患者临床基本特征 HBV-HCC、HBV-LC 及 CHB 患者相关临床资料见表 1,三组患者年龄、性别、AFP、白蛋白、天冬氨酸氨基转移酶、血小板等常见肝功能指标差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。

2.2 乙型肝炎相关肝病中血清 GGT 水平比较

HBV-HCC 组、HBV-LC 和 CHB 组血清 GGT 水平分别为 94.2、78.3、34.7 U · L⁻¹,HBV-HCC 组显著高于 HBV-LC 和 CHB 组 (*P* < 0.05),且 HBV-LC 组与 CHB 组差异有统计学意义 (*P* < 0.05),见图 1A。

2.3 血清 GGT 联合 AFP 检测可提高 HBV-HCC 组患者检出率 以 GGT > 60 U · L⁻¹ 和 AFP ≥ 20 μg · L⁻¹ 作为阳性截断值 (cut-off) 值。在 HBV-HCC 组中,GGT 阳性率达 49%,AFP 的阳性率为 57.9%,联合 GGT 和 AFP 两项指标时,共有 76.7% 的 HBV-HCC 患者阳性,远高于单个指标,如图 1B 表示。



注:A. HBV-HCC 组、HBV-LC 和 CHB 组血清 GGT 水平比较;B. HBV-HCC 患者 AFP 及 GGT 阳性率比较。

图 1 乙型肝炎相关肝病患者血清 GGT 水平比较

2.4 血清 GGT 鉴别乙肝相关肝病诊断效率评价

血清 GGT 鉴别诊断 HBV-HCC 与 CHB 时,ROC 曲线下面积 (AUC) = 0.764,95% CI (0.686 ~

表 1 乙肝相关肝病患者基本信息

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	男性/例 (%)	AFP/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	白蛋白/ ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}, \bar{x} \pm s$)	丙氨酸氨基转移酶/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	天冬氨酸氨基转移酶/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	血小板/ $\times 10^9 \text{L}^{-1}$
肝细胞癌	330	50.84 ± 10.04	280 (84.8)	400.4	41.68 ± 4.07	43.85	48.85	159.86
肝硬化	90	49.5 ± 10.73	68 (75.6)	80.11	32.69 ± 6.92	67.56	52.80	81.49
慢性肝炎	90	39.33 ± 10.68	17 (56.7)	5.16	45 ± 4.06	46.76	77.13	159.80
<i>P</i> 值		0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.065	0.046	<0.001

0.843),具有一定的鉴别作用,但在鉴别诊断 HBV-HCC 与 HBV-LC 患者时,AUC = 0.579,效果一般。血清 GGT 鉴别 HBV-LC 与 CHB 时,AUC = 0.669,也有较好的效果,见表 2。

表 2 GGT 在乙型肝炎相关肝病中的诊断评价			
变量	HBV-HCC	HBV-HCC	HBV-LC
	vs	vs	vs
	HBV-LC	CHB	CHB
敏感性/%	49	49	34
特异度/%	64.40	83.30	83.30
阳性似然比	1.37	2.92	2.13
阴性似然比	0.79	0.61	0.77
阳性比值/%	83.40	96.90	86.50
阴性比值比/%	25.60	12.88	30.10
约登指数	0.13	0.32	0.19
AUC	0.579	0.764	0.669
(95% CI)	(0.51 ~ 0.649)	(0.686 ~ 0.843)	(0.586 ~ 0.759)

2.5 不同血清 GGT 水平 HBV-HCC 患者术后复发率比较 不同血清 GGT 水平 HBV-HCC 患者术后复发累积风险如图 2 所示,高表达 GGT 组 HBV-HCC 患者术后早期复发率为 36.0% (58/161),低表达 GGT 组为 19.5% (33/169)。Kaplan-Meier 生存曲线及 Log-rank 法分析表明高血清 GGT 水平 $\geq 60 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ HBV-HCC 患者术后肝癌更易复发 ($P = 0.05$)。

2.6 HBV-HCC 患者术后肿瘤复发的危险因素分析 以本研究资料为样本,以患者是否术后肿瘤复发为应变量,以各种可能影响因素为自变量,分别通过单因素分析(Log-rank 法分析)和多因素分析(COX 分析),探讨 HBV-HCC 患者术后复发危险因

素。结果表明,肿瘤转移、肿瘤直径 $\geq 3 \text{ cm}$ 、血管栓塞及 $\text{GGT} \geq 60 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 是肿瘤复发的独立危险因素,见表 3。

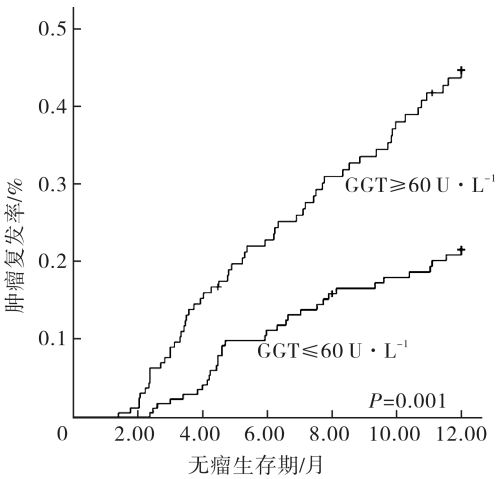


图 2 不同血清 GGT 水平 HBV-HCC 患者术后复发 Kaplan-Meier 曲线

3 讨论 HCC 是世界上最常见、恶性程度较高的一种恶性肿瘤,早期诊断效率低,预后较差。血清 GGT 主要由肝脏产生,在肝癌中,肝脏肿瘤压迫胆管导致胆汁液排出受阻时,肝细胞内 GGT 水平上升,同时肝癌细胞死亡也可释放出大量的 GGT,从而造成血清 GGT 水平明显升高,故而 GGT 持续升高应警惕肝癌发生的可能,需进一步检查^[7]。

血清 GGT 是谷胱甘肽催化的关键酶,参与生物转化、核酸代谢及肿瘤发生过程,研究表明 GGT 可

表 3 HBV-HCC 肿瘤复发的危险因素分析					
变量	单因素分析		多因素分析		
	患者数/例 (%)	P 值	HR	95% CI	P 值
年龄(≥ 45 岁)	231(70.0)	0.925			
性别/男	280(84.8)	0.205			
肿瘤转移	29(9.1)	<0.001	4.144	2.231 ~ 7.697	0.000
肿瘤大小($\geq 3 \text{ cm}$)	245(74.2)	<0.001	1.745	1.171 ~ 2.602	0.006
血管栓塞	62(18.8)	<0.001	1.76	1.048 ~ 3.077	0.033
肝硬化	173(52.4)	0.558			
包膜缺失	83(25.2)	0.013	1.018	0.731 ~ 1.417	0.917
HBVDNA/ $\geq 3.3 \text{ Log}_{10} \text{ IU/mL}$	151(45.8)	0.496			
甲胎蛋白/ $\geq 20 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	191(57.8)	0.049	1.25	0.913 ~ 1.713	0.164
乳酸脱氢酶/ $\geq 225 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$	44(13.3)	0.243			
谷丙转氨酶/ $\geq 60 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$	65(19.7)	0.102			
谷草转氨酶/ $\geq 45 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$	42(12.7)	0.558			
GGT/ $\geq 60 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$	161(48.8)	<0.001	1.419	1.042 ~ 1.932	0.026
血小板/ $<100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$	59(17.9)	0.011	2.837	1.016 ~ 7.923	0.047
总蛋白/ $<65 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$	55(16.7)	0.735			
岩藻糖苷酶/ $\geq 40 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$	13(3.9)	<0.001	1.028	0.304 ~ 3.472	0.965

作为包括肝癌、卵巢癌及肾细胞癌等肿瘤的诊断指标^[8-9]。叶恒山^[10]报道 HCC 患者血清中 GGT 检测的阳性检出率达 86.9%；姚登福、蒋道荣^[11]对肝癌患者 GGT 及其同工酶的研究中发现 GGT 的阳性率可达到 86.2%；本研究表明血清 GGT 能够作为肝细胞癌的诊断指标，同时可弥补 AFP 在诊断肝癌时阳性率不足的问题，提高了肝癌的检出率。比较不同乙肝相关肝病血清 GGT 表明 HBV-HCC 组 GGT 值最高，HBV-HCC 组 GGT 值次之，CHB 组 GGT 值最低，三组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。血清 GGT 联合 AFP 检测时，HBV-HCC 组中联合指标阳性率在提高到 76.7%，相比 AFP 57.9% 的阳性率有显著提高。恶性肿瘤早发现、早诊断、早治疗，可以明显延长患者生存时间。然而，由于肿瘤异质性，同一肿瘤标记物在不同癌症人群的水平存在较大差异，如部分 HCC 患者中 AFP 并不升高，容易造成漏诊，故单一肿瘤标记物诊断肝癌存在着一定的缺陷，不利于肿瘤早期诊断^[12]。目前 AFP 仍然是原发性肝癌诊断的最主要指标，同时联合其它血清指标可以提高肝癌诊断的灵敏度^[13]，本研究结果表明血清 GGT 联合 AFP 可以显著提高肝癌的诊断效率。

此外，通过对 330 例 HBV-HCC 患者的随访，我们重点分析了术前 GGT 水平与 HBV-HCC 患者术后肿瘤复发的关系，结果显示血清 GGT 较高的肝癌患者术后肿瘤复发率更高，与王进等的研究结果类似^[14-16]。同时相关研究表明，食管鳞癌及子宫内膜癌患者血清 GGT 水平升高表示预后不良^[17-18]。由此可以推测 GGT 可能参与了多种肿瘤的发生与再生过程。血清 GGT 与肝癌复发的相关机制研究仍然较少，机制仍未明确。有学者认为，肝内阻塞及肝癌细胞增殖造成的血清 GGT 中度或高度增加，释放入血的 GGT 反过来也可促进肝癌的恶性发展过程，同时有研究表明 GGT 也参与体内氧化应激过程^[19]，共同导致肿瘤复发。

综上所述，血清 GGT 检测可明显提高肝癌的诊断效率，同时对于预后也有较高的预测价值，GGT 较高的患者术后复发的可能性更大，需要进一步关注。

参考文献

- [1] BRUIX J, SHERMAN M. Management of hepatocellular carcinoma: An update[J]. *Hepatology*, 2011, 53(3): 1020-1022.
- [2] YUEN MF, HOU JL, CHUTAPUTTI A. Hepatocellular carcinoma in the Asia pacific region[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2009, 24(3): 346-353.
- [3] ZHU WJ, HUANG CY, LI C, et al. Risk factors for early recurrence of HBV-related hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria after curative resection[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(12): 7101-7106.
- [4] ZHOU L, RUI JA, WANG SB, et al. Clinicopathological predictors of poor survival and recurrence after curative resection in hepatocellular carcinoma without portal vein tumor thrombosis[J]. *Pathol Oncol Res*, 2015, 21(1): 131-138.
- [5] 曹博, 王龙胜, 郑穗生, 等. 弥散加权成像联合甲胎蛋白对原发性肝癌早期诊断价值[J]. *安徽医学*, 2014, 35(12): 1673-1676.
- [6] 程晓光, 张振华, 王长泰, 等. 乙型肝炎表面抗原定量与原发性肝癌的相关性研究[J]. *安徽医学*, 2015, 36(9): 1058-1060.
- [7] 谢启贤. γ -谷氨酰转肽酶在临床诊断上的应用[J]. *检验医学与临床*, 2008, 5(18): 1147-1148.
- [8] HOFBAUER SL, STANGL KI, DE MARTINO M, et al. Pretherapeutic gamma-glutamyltransferase is an independent prognostic factor for patients with renal cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(8): 1526-1531.
- [9] GRIMM C, HOFSTETTER G, AUST S, et al. Association of gamma-glutamyltransferase with severity of disease at diagnosis and prognosis of ovarian cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(3): 610-614.
- [10] 叶恒山. 血清 GGT 的测定对肝癌的诊断价值[J]. *现代养生*, 2014(4): 40-41.
- [11] 姚登福, 蒋道荣. γ -谷氨酰转移酶及同工酶对肝细胞癌变的监测作用[J]. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8(1): 30-32.
- [12] 郑飞, 周文平. 四种肿瘤标记物联合检测诊断原发性肝癌的临床观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2013, 20(9): 941-943.
- [13] 殷翠红, 蒋龙凤, 严友德, 等. AFP、AFU、 β_2 -MG、CA199 联合检测对原发性肝癌的早期诊断价值[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(36): 7124-7127.
- [14] 王进, 夏国兵, 樊慧. 肝癌预后与血清 α -藻糖苷酶、 γ -谷氨酰转肽酶水平的关系[J]. *中华实验外科杂志*, 2013, 30(12): 2745.
- [15] FU SJ, ZHAO Q, JI F, et al. Elevated preoperative serum gamma-glutamyltranspeptidase predicts poor prognosis for hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28835.
- [16] ZHANG TT, ZHAO XQ, LIU Z, et al. Factors affecting the recurrence and survival of hepatocellular carcinoma after hepatectomy: a retrospective study of 601 Chinese patients[J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, 18(8): 831-840.
- [17] YANG F, ZHANG S, YANG H, et al. Prognostic significance of gamma-glutamyltransferase in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Disease of The Esophagus*, 2015, 28(5): 496-504.
- [18] SEEBACHER V, POLTERAUER S, GRIMM C, et al. Prognostic significance of gamma-glutamyltransferase in patients with endometrial cancer: a multi-centre trial[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(9): 1551-1555.
- [19] REUTER S, GUPTA SC, CHATURVEDI MM, et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2010, 49(11): 1603-1616.

(收稿日期: 2016-08-15, 修回日期: 2016-12-02)