

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 11 月 8 日 第 29 卷 第 21 期 (Volume 29 Number 21)



21 / 2021

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 1207 肿瘤浸润淋巴细胞在胰腺癌中研究进展

祝文君, 胡湛斐, 袁周

临床研究

- 1215 热休克蛋白90联合甲胎蛋白在肝细胞癌早期诊断中的价值

阎春英, 付佐君, 刘贵生, 李江, 孙晨曦

- 1222 吗啉美辛、生长抑素单用或联用使用的选择适应征及其对高风险ERCP患者术后胰腺炎的预防作用

吴灶璇, 王桂良, 邱萍, 龚敏, 李兴, 文剑波

- 1230 自身免疫性胰腺炎19例临床特征分析并文献回顾

王苗苗, 王亚丹, 李莉, 吴静, 魏南, 王沧海, 郭春梅, 宿慧, 刘红

文献综述

- 1237 circRNAs在消化系肿瘤化疗耐药中的研究进展

林洁纯, 朱南星, 吴灵飞

- 1248 伏诺拉生治疗胃食管反流病的研究进展

许文涛, 许向波, 任天舒, 祁兴顺

- 1254 肝窦内皮细胞与非酒精性脂肪性肝病的研究进展

曹婕露, 严峻彬, 吴锦婷, 陈芝芸

临床实践

- 1261 含 ω -3PUFA早期肠内营养对严重多发伤患者能量摄入、血糖波动、免疫状态及临床结局的影响

董晶, 王志宇, 裴奇松

消 息

- 1214 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
- 1229 《世界华人消化杂志》正文要求
- 1236 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 1260 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 1268 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

梁颖, 副教授, 蚌埠医学院药学院. 1984年9月-1988年7月吉林化工学院化工系, 1992年4月-1999年3月长春市石油化工研究所从事胶粘剂研制工作, 1999年4月-2006年3月留学日本, 2002年3月获日本岐阜大学应用化学硕士学位, 同年考入名古屋工业大学, 开始立体规则性高分子设计合成研究. 2006年归国, 2007年4月进入蚌埠医学院药学院, 开始药物化学教学工作. 自2010年始, 开始疏水化多糖设计合成、载药与生物学活性的研究, 申请十余项现已授权4项国家发明专利. 所合成的疏水化多糖载体无毒且具有可生物降解性, 载药性释药性良好, 均可量产. 现担任《世界华人消化杂志》编委.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-11-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 1207 Progress in research of tumor infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer

Zhu WJ, Hu ZF, Yuan Z

CLINICAL RESEARCH

- 1215 Value of heat shock protein 90 combined with alpha-fetoprotein in early diagnosis of hepatocellular carcinoma

Yan CY, Fu JZ, Liu GS, Li J, Sun CX

- 1222 Selective indications of indomethacin and somatostatin, alone or in combination, and their preventive effects in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis

Wu ZX, Wang GL, Qiu P, Gong M, Li X, Wen JB

- 1230 Clinical characteristics of autoimmune pancreatitis: Analysis of 19 cases and a literature review

Wang MM, Wang YD, Li L, Wu J, Wei N, Wang CH, Guo CM, Su H, Liu H

REVIEW

- 1237 Research progress of circRNAs in chemotherapy resistance of digestive system neoplasms

Lin JC, Zhu NX, Wu LF

- 1248 Vonoprazan for treatment of gastroesophageal reflux disease: Research advances

Xu WT, Xu XB, Ren TS, Qi XS

- 1254 Research progress of sinusoidal endothelial cells in nonalcoholic fatty liver disease

Cao JL, Yan JB, Wu JT, Chen ZY

CLINICAL PRACTICE

- 1261 Effect of ω -3 PUFA-containing early enteral nutrition on energy intake, blood glucose fluctuation, immune status, and clinical outcome in patients with severe multiple injuries

Dong J, Wang ZY, Qiu QS

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 21 November 8, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ying Liang, Associate Professor, School of Pharmacy, Bengbu Medical College, No. 2600 Donghai Road, Bengbu 233030, Anhui Province, China. liangyingasdf@aliyun.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 8, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

热休克蛋白90联合甲胎蛋白在肝细胞癌早期诊断中的价值

阎春英, 付佐君, 刘贵生, 李江, 孙晨曦

阎春英, 付佐君, 刘贵生, 孙晨曦, 陕西省人民医院消化内科 陕西省西安市 710000

李江, 陕西省人民医院肿瘤外科 陕西省西安市 710000

付佐君, 临床医学硕士在读, 研究方向为血清标志物对于肝癌早期诊断。

基金项目: 陕西省自然科学基金研究计划项目, No.2012JZ4003。

作者贡献分布: 付佐君、刘贵生对此文所作贡献均等; 此课题由阎春英、付佐君、刘贵生设计; 研究过程由付佐君、孙晨曦、李江操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由李江提供; 数据分析由阎春英、付佐君完成; 本论文写作由阎春英、付佐君完成。

通讯作者: 刘贵生, 医学博士, 主任医师, 710000, 陕西省西安市碑林区含光北路74号, 陕西省人民医院消化内科。liuguish@126.com

收稿日期: 2020-12-29

修回日期: 2021-01-29

接受日期: 2021-09-29

在线出版日期: 2021-11-08

Value of heat shock protein 90 combined with alpha-fetoprotein in early diagnosis of hepatocellular carcinoma

Chun-Ying Yan, Zuo-Jun Fu, Gui-Sheng Liu, Jiang Li, Chen-Xi Sun

Chun-Ying Yan, Zuo-Jun Fu, Gui-Sheng Liu, Chen-Xi Sun, First Department of Gastroenterology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China

Jiang Li, Department of Oncology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China

Supported by: Shaanxi Provincial Natural Science Basic Research Program Project, No. 2012JZ4003.

Corresponding author: Gui-Sheng Liu, Doctor of Medicine, Chief Physician, First Department of Gastroenterology, Shaanxi Provincial People's Hospital, No. 74 Hanguang North Road, Beilin District, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China. liuguish@126.com

Received: 2020-12-29

Revised: 2021-01-29

Accepted: 2021-09-29

Published online: 2021-11-08

Abstract

BACKGROUND

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer in the world, and early diagnosis mainly relies on serological examination. With the deepening of molecular research of heat shock protein 90 (HSP90) in hepatocellular carcinoma, this study innovatively explored the value of HSP90 combined with alpha-fetoprotein (AFP) in early diagnosis of HCC.

AIM

To evaluate the diagnostic value of HSP90 combined with AFP in HCC.

METHODS

A total of 383 subjects, including patients with primary liver cancer, those with posthepatic cirrhosis (types B and C), and healthy subjects, were selected from August 2017 to July 2020. The serum concentration of AFP was measured by electrochemical method, the serum concentration of HSP90 was measured by ELLISA, and the results were processed and analyzed using statistical software.

RESULTS

When AFP or HSP90 alone was used for the diagnosis of HCC, the sensitivity of HSP90 was higher than that of AFP, while the specificity of AFP was higher than that of HSP90. The sensitivity and specificity of AFP combined with HSP90 in the diagnosis of HCC were 87.8% and 91.2%, respectively.

CONCLUSION

AFP combined with HSP90 can significantly improve the diagnostic value of either of them alone in HCC.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: HSP 90; AFP; Diagnosis of liver cancer; Hepatocellular carcinoma

Citation: Yan CY, Fu JZ, Liu GS, Li J, Sun CX. Value of heat shock protein 90 combined with alpha-fetoprotein in early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(21): 1215-1221

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1215.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1215>

摘要

背景

肝细胞癌是全球第六大常见癌症, 早期诊断主要依靠血清学检查, 随着热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)对于肝细胞癌分子研究的深入, 本研究创新性采用HSP90联合甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)的方法, 探究联合诊断对于肝细胞癌的诊断价值。

目的

评估HSP90联合甲胎蛋白AFP在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的诊断价值。

方法

选取2017-08/2020-07原发性肝癌、病毒性肝炎后肝硬化(乙型、丙型)、健康体检者共383位, 采用电化学法检测AFP血清浓度, ELLISA法检测HSP90血清浓度, 并使用统计学软件对结果进行处理及分析。

结果

单独分析AFP及HSP90对HCC的诊断价值, 敏感度HSP90>AFP, 特异度AFP>HSP90, AFP联合HSP90的灵敏度和特异度达到87.8%和91.2%。

结论

AFP联合HSP90建立新型HCC诊断模型能显著提高HCC诊断价值。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: HSP90; AFP; 肝癌诊断; 肝细胞癌

核心提要: 热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)作为新型肝细胞癌血清诊断血清诊断标志物, 在肿瘤细胞信号转导中起重要作用, 对肝细胞癌的诊断具有重要意义, 通过构建诊断模型, 证明HSP90联合甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)可提高肝细胞癌诊断率, 提升诊断价值。

文献来源: 阎春英, 付佐君, 刘贵生, 李江, 孙晨曦. 热休克蛋白90联合甲胎蛋白在肝细胞癌早期诊断中的价值. *世界华人消化杂志* 2021; 29(21):

1215-1221

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1215.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1215>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第六大常见癌症, 被认为是男性癌症诱导死亡的第二大原因, 女性第六大原因^[1]. 在中国, 每年有78000余人死于肝细胞癌^[2]. 目前, HCC患者的治疗选择有限, 只有10%-20%的病例可以通过手术治愈, 并且术后复发率较高. 对于肝癌患者来说, 敏感、准确和及时的诊断是解决这一令人头疼的难题的关键^[3]. 因此, HCC早期诊断成为HCC预后的最重要一步^[4]. 开发具有更好诊断性能的HCC血清标志物成为肝细胞癌提高诊断准确率的重要方式^[5]. 近年来, 热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)已成为肿瘤研究的热点, 它在调节肿瘤细胞信号转导中起关键作用, 是一种进化上高度保守的细胞内分子伴侣^[6]. 由HSP90 α 、HSP90 β 、葡萄糖调节蛋白94(glucose-regulated protein 94, Grp94)和肿瘤坏死因子受体相关蛋白1(tumor necrosis factor receptor-related protein1, TRAP1)四个成员组成^[7]. 此篇研究旨在比较甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)与HSP90在诊断肝癌方面的利弊, 设计临床试验评估血清HSP90对HCC的诊断准确性, 或联合AFP提高HCC诊断价值。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究选取2017-08/2020-07于陕西省人民医院的住院患者及体检中心健康者, 共348例患者, 其中肝细胞癌患者191位, 肝硬化患者157位, 健康对照者35位(健康体检者HBV HCV均阴性). 纳入实验患者及健康对照组均已签署知情同意书, 并通过伦理审批. 纳入标准: 肝病诊断标准符合2000年中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会联合修订的“病毒性肝炎防治方案”中病毒性肝炎诊断标准. 肝硬化诊断符合《2019版中华医学会肝病学分会: 肝硬化诊治指南》^[8], 肝细胞癌诊断包括影像学及血清学及病理学诊断标准, 分期依照《原发性肝癌诊疗规范》^[9]. 健康对照肝功正常, 排除肝炎, 肝硬化, 并排除胃肠道肿瘤, 胆胰, 生殖系统及其他系统恶性肿瘤患者。

1.2 方法 空腹采集外周血2 mL, 无溶血、脂血, 2000 r/min离心8 min, 分离血清, -20 °C保存, 采用微粒子酶联免疫法测定血清AFP, (AB-BOTT AXSYM全自动免疫分析仪). 采用酶联免疫法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清HSP90. AFP>7 ng/mL, Hsp90>90 ng/mL为阳性表达. 灵敏度 = 真阳性例数/HCC患者总数 \times 100%; 特异性 = 真阴性例数/HCC患者总数 \times 100%;

表 1 纳入研究人群的基线特征及统计结果

	病例组(<i>n</i> = 191)	对照组(<i>n</i> = 192)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	57.96 ± 0.27	54.92 ± 0.26	< 0.0001
性别, <i>n</i> (%)			< 0.0001
男性	145(75.9)	140(72.9)	
女性	46(24.0)	52(27.0)	
婚姻状况, <i>n</i> (%)			0.594
未婚	10(5.00)	21(10.93)	
已婚	149(78.01)	134(69.79)	
离异	11(5.75)	19(9.89)	
丧偶	21(10.99)	18(9.37)	
居住地, <i>n</i> (%)			< 0.0001
城市	71(37.1)	64(75.6)	
乡镇	42(2)	21(1)	
农村	78(40.8)	107(24.3)	
病毒感染, <i>n</i> (%)			0.05
乙型肝炎病毒	107(56.0)	125(65.1)	
丙型肝炎病毒	24(9.42)	32(16.6)	
其他	60(31.4)	35(18.2)	
BMI(kg/m ²)	23.6 ± 0.10	23.91 ± 0.17	0.107

BMI: 体质质量指数。

准确性 = (真阳性例数+真阴性例数)/HCC患者总数 × 100%。

统计学处理 数据处理及分析基于SPSS 22.0软件, 均数比较采用方差分析. 建立接受者操作特性曲线, 进行计算血清AFP及血清HSP90诊断肝细胞癌敏感性、特异性, 评估血清标志物诊断价值. $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较 纳入病例组及对照组共383例, 其中病例组191例, 对照组192例. 应用SPSS Statistics 21对实验各组样本的一般临床资料进行统计学分析, 纳入人群的基线特征及各血清标志物比较(表1, 表2), 计算AFP和HSP90对于肝细胞癌诊断价值(表3).

2.2 亚组分析 本研究纳入383名受试者, 分成以下亚组: (1)肝硬化早期组(Child-Pugh A级): 纳入患者44例; (2)肝硬化中期组(Child-Pugh B级): 纳入患者53例; (3)肝硬化晚期组(Child-Pugh C级): 纳入患者60例; (4)肝细胞癌早期组(BCLC 0-A期): 纳入患者140例; (5)肝细胞癌中期组(BCLC B期): 纳入患者51例; (6)对照组: 35名健康志愿者. 图1显示, HSP90和AFP在肝硬化组与肝细胞癌组中浓度变化趋势, 肝硬化晚期组与肝细胞癌早期组及肝细胞癌中期组浓度变化显著, 相比于血清AFP, 血清HSP90浓度随着疾病的进展过程中变化更加线性, 更加符合早期诊

断的要求。

2.3 以AFP、HSP90及性别作为联合诊断指标可提高肝细胞癌诊断准确率 利用ROC曲线分析各组间中血清AFP、HSP90水平变化及年龄和性别变化(图2). 其中AFP的截断值(约登指数最大值)为0.429, 对应灵敏度为61.5%, 特异度为86.2%; HSP90的截断值(约登指数最大值)为0.531, 对应灵敏度为82.5%, 特异度为70.4%。

HCC诊断模型的构建: 以肝病状态(HCC组, 非HCC组)为应变量, 血清AFP、HSP90、性别、年龄、肝功水平测定结果为自变量, 建立Logistic回归模型. 获得HCC诊断概率预测模型 $HCC(P) = -4.555 + 0.884 \times \text{性别}(\text{男} = 1, \text{女} = 0) + 0.157 \times \text{AFP} + 0.25 \times \text{HSP90}$; 该模型经过似然比检验, 此回归模型具有统计学意义($P < 0.01$), 以预测变量PRE为检验变量, 诊断结果为状态变量, 做AFP、HSP90和性别三者联合的ROC曲线分析(图3).

3 讨论

肝细胞肝癌最佳的手术时机是早期肝癌, 但早期多无明显的症状、体征, 发现时多数已为中晚期, 总体5年生存率<5%^[10]. AFP作为目前临床上诊断肝细胞癌应用最广泛的肿瘤标志物其敏感性、特异性均不令人满意. 肝硬化结节, 脂肪浸润, 不典型肝脏炎性病灶及罕见的肝脏良性病变等均可发生AFP升高^[11]. 目前, AFP作为应用最广泛的HCC血清标志物, 主要有两个目的, 一是评测

表 2 病例组与对照组生化检验及血清标志物比较

生化指标	肝癌患者(<i>n</i> = 191)	非肝癌患者(<i>n</i> = 192)	<i>t</i>	95%CI		<i>P</i> 值
				下限	上限	
TBA(μmol/L)	3.95 ± 5.46	3.33 ± 2.55	-4.13	0.33	0.92	0
ALT(IU/L)	75.49 ± 24.60	41.15 ± 17.90	-4.29	2.27	6.1	0
AST(IU/L)	64.55 ± 0.75	51.08 ± 0.23	1	-0.53	1.57	0
TBIL(μmol/L)	101.75 ± 16.16	85.62 ± 20.17	8	1.42	2.33	0.001
DBIL(μmol/L)	75.14 ± 11.39	57.232 ± 10.06	0.1	-0.81	0.73	0
ALP(IU/L)	81.68 ± 0.75	75.06 ± 0.71	6.39	-8.65	-4.59	0.22
γ-GT(IU/L)	66.61 ± 0.82	51.63 ± 0.98	5.49	4.51	9.52	0
GLU(mmol/L)	5.870 ± 0.07	5.28 ± 0.03	8.17	-0.73	-0.45	0
UA(μmol/L)	266.90 ± 2.18	294.10 ± 2.23	8.74	21.1	33.32	0.37
TC(mmol/L)	4.26 ± 0.58	4.58 ± 0.12	0.98	-106.8	35.42	0
TG(mmol/L)	1.43 ± 0.03	1.71 ± 0.03	6.72	0.2	0.36	0.49
HDL(mmol/L)	1.18 ± 0.01	1.26 ± 0.06	1.33	-0.04	0.21	0
LDL(mmol/L)	2.63 ± 0.03	2.67 ± 0.02	1.05	-0.03	0.1	0
HSP90(ng/mL)	230.5 ± 2.21	78.54 ± 1.57	5.99	-13.06	2.18	0
AFP(ng/mL)	150.10 ± 20.21	5.37 ± 2.179	0.94	-240.2	84.36	0

TBA: 总胆汁酸; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; ALP: 碱性磷酸酶; γ-GT: γ-谷氨酰转氨酶; GLU: 葡萄糖; UA: 尿酸; TC: 血清总胆固醇; TG: 血清高甘油三酯; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白; HSP90: 热休克蛋白90; AFP: 甲胎蛋白。

表 3 AFP和HSP90对于肝细胞癌诊断价值

标志物	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值	准确度	曲线下面积	95%CI
AFP	61.5%	86.2%	60.5%	78.6%	75.4%	0.759	0.68-0.83
HSP90	82.5%	70.4%	53.4%	55.7%	79.1%	0.799	0.70-0.86
AFP+HSP90	83.2%	91.2%	75.1%	67.2%	85.1%	0.901	0.86-0.93

AFP: 甲胎蛋白; HSP90: 热休克蛋白90。

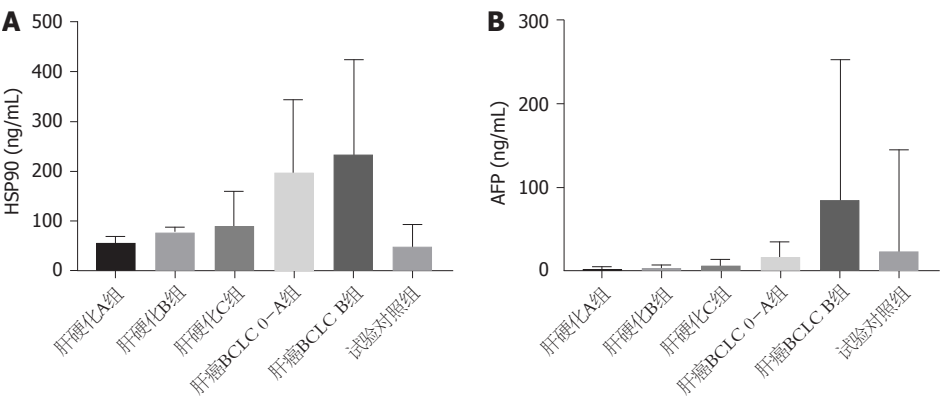


图 1 疾病由肝硬化发展为肝细胞癌的变化过程中血清AFP及血清HSP90的浓度变化情况. A: HSP90在肝硬化组(A B C)、肝癌早中期(BCLC 0-A B)及健康体检对照组中浓度水平变化; B: AFP在肝硬化组(A B C)、肝癌早中期(BCLC 0-A B)及健康体检对照组中浓度水平变化. 肝硬化组(A B C): 肝硬化Child-Pugh分期; HCC(BCLC 0-A B): 肝细胞癌巴塞罗那分期. HSP90: 热休克蛋白90; AFP: 甲胎蛋白; HCC: 肝细胞癌。

HCC发生的风险, 二是检测发现亚临床肝癌^[12]. 对这种风险的准确评估, 将HCC高危患者与低危患者区分开来, 可以有效地降低代偿期肝硬化患者HCC发生风险评估

的成本效益^[13]. 然而, HCC患者血清AFP水平与地区、种族、ALT及病毒感染等因素有关, AFP不同诊断临界值其敏感性和特异性差别很大, 并且认为对于肝硬化患者

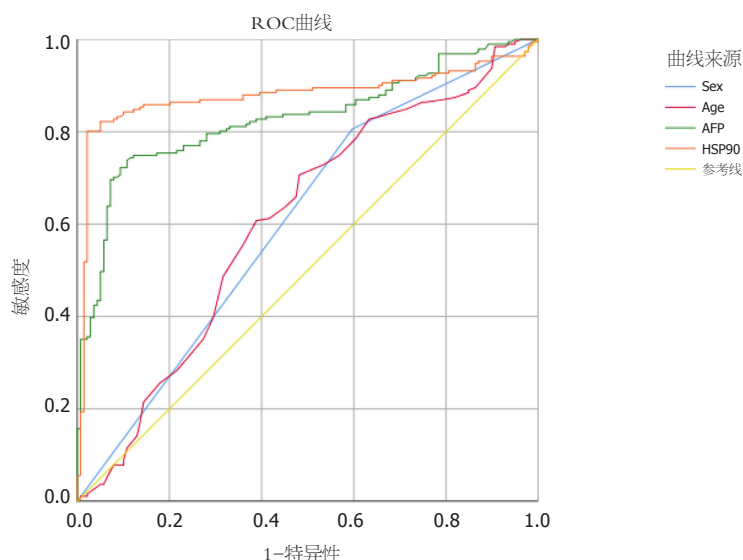


图 2 纳入实验人群中HSP90、AFP及性别、年龄对于肝细胞癌诊断的ROC曲线图. HSP90: 热休克蛋白90; AFP: 甲胎蛋白.

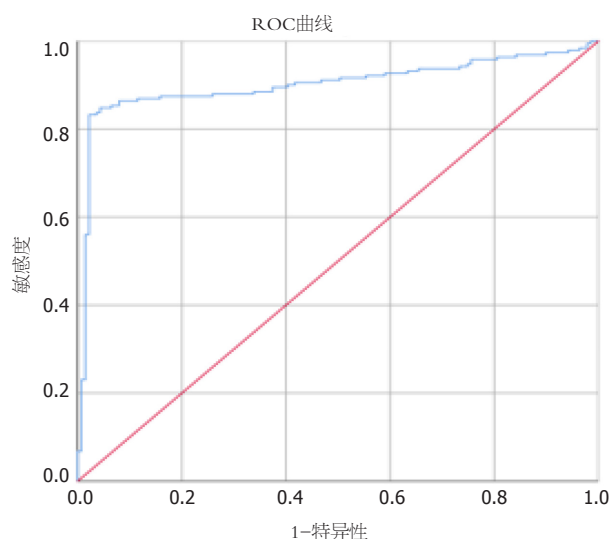


图 3 新型诊断模型以性别、AFP、HSP90作为联合诊断的ROC曲线图. HSP90: 热休克蛋白90; AFP: 甲胎蛋白.

发生HCC, AFP的诊断及筛查价值很差^[14].

近年来, 随着肿瘤基因组学和蛋白质组学的发展, 肝细胞癌诊断标志物的研究越来越多, 目前广泛研究新型肝细胞癌标志物包括甲胎蛋白异质体(culinaris agglutinin A-reactive fraction of AFP, AFP-L3), 高尔基体蛋白73(protein 73, GP73), 脱- γ -羧基-凝血酶原(des- γ -carboxy-prothrombin, DCP), 骨桥蛋白(osteopontin, OPN)等. 然而上述血清标志物在研究中均发现存在敏感性不足的问题, 尚不能替代甲胎蛋白成为肝癌血清学诊断的指标. 研究证明, 与常用的肿瘤生物标志物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白19片段抗原21-1(cytokeratin 19 fragment antigen21-1, CYFRA21-1)(肺癌)及AFP(肝癌)等相比, HSP90是一种更准确的诊断

生物标志物^[15]. Sun等^[16]使用差异蛋白质组学及酶联免疫吸附法分析证实HSP90对肝细胞癌的早期诊断和预后有一定意义. Fu等^[17]在一项大样本、多中心临床试验中, 发现HSP90诊断HCC的灵敏度可达92.7%, 特异度为91.3%, 提示HSP90在诊断AFP阴性的HCC中有较高价值.

肝癌的特点是男性发病率高于女性. 肝癌的男女发病率在2:1到4:1之间变化. 性别是肝癌的一个危险因素^[18]. 本研究发现性别与HCC发生的相关性较年龄更为显著. 因此, 在血清学评估患者肝细胞癌发生率时, 应当将性别纳入评估范围, 这样较单一使用AFP数值评估具有更高的可信度. 先前研究证明肝硬化患者和肝癌患者的AFP明显高于健康对照组. 此外, HCC患者的AFP明显高于非HCC患者^[19]. 然而, 本研究发现, AFP的假阴性

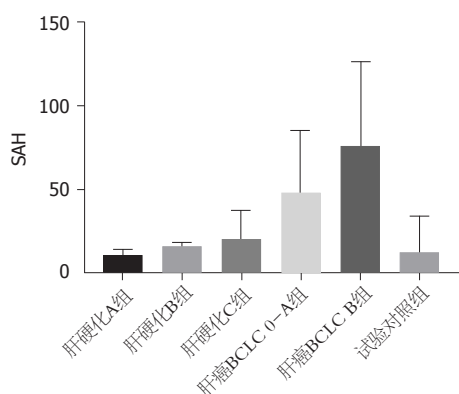


图4 SAH(Sex, AFP, HSP90)联合诊断在肝硬化组(A B C)、肝癌早中期(HCC BCLC 0-A B)及健康体检对照组中浓度水平变化。肝硬化组(A B C): 肝硬化Child-Pugh分期; HCC(BCLC 0-A B): 肝细胞癌巴塞罗那分期。HSP90: 热休克蛋白90; AFP: 甲胎蛋白; HCC: 肝细胞癌。

率较高, 纳入肝细胞癌早期组(BCLC 0-A期)140位患者中111位患者AFP阴性(cut-off值为7 ng/mL); 肝细胞癌中期组(BCLC B期)51位患者中6位患者AFP阴性(cut-off值为7 ng/mL)。同时, HSP90作为新型肝细胞癌血清学标志物, 本研究中, 其对于HCC的敏感度为82.5%, 特异度为70.4%, 准确率为79.1%, 相对于AFP有着独特的优势, 但特异度较AFP稍低。本文旨在通过建立诊断模型, 联合AFP、HSP90和性别指标, 最大程度提高HCC诊断准确率, 运用新的截断值量化患者罹患HCC风险。

本研究通过回顾性收集来自陕西省人民医院的肝硬化及肝细胞癌患者HSP90和AFP数值, 通过分组比较肝硬化早、中、晚期及肝细胞癌早期和中期组中HSP90和AFP浓度差别, 可得出HSP90和AFP对于肝细胞癌早期诊断都有一定的价值, 从两种标志物联合提高诊断价值为切入点, 应用逐步回归方法筛选诊断效能较高的联合检测模型, 纳入该预测模型的指标是AFP、HSP90、性别、年龄, 被剔除的模型是年龄、ALT、AST。将新型HCC诊断模型命名为SAH(Sex, AFP and HSP90)。

如图3, 图4, SAH作为HCC单独诊断的ROC曲线, 其AUC为0.901, 截断值(约登指数最大值)为0.614, 对应灵敏度为87.8%, 特异度为76.8%; 相较于AFP或HSP90, SAH联合诊断不仅提高了诊断灵敏度, 同时也有较高的特异度, 亚组分析中随着SAH数值变化较AFP或HSP90单一数值变化更有阶段性并更显著。因此对于肝细胞癌的早期诊断具有临床意义。

随着HCC的早期诊断技术的发展, AFP呈阴性或低浓度的病例不断增多, 为了提高HCC的诊断价值, 联合其他肿瘤标志物诊断成为提高HCC诊断价值成为目前可行的方法^[20]。本研究证明AFP对于肝细胞癌早期诊断的准确率较低, 假阴性率较高, 通过回归分析建立诊断HCC模型证明HSP90可提高AFP阴性的肝细胞癌早期诊

断价值, 对于HCC的早期诊断具有重要意义。

4 结论

研究表明, 与肝硬化及健康对照组患者相比, 肝细胞癌患者的HSP90水平显著升高。与AFP相比, HSP90对于肝细胞癌的诊断灵敏度更高。应用回归获得的预测模型诊断HCC时, 敏感性显著提高。故此, AFP、HSP90联合检测效果优于AFP单独检测, 能够提高肝癌早期诊断率。

本次研究存在一些局限性, 例如数据来源于单中心, 样本量较小, 没有考虑地域及人种差异。因此, 需要更深入、更严格的设计、大样本量、不同病因和多个协作中心的研究。

文章亮点

实验背景

甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)对于肝细胞癌诊断的准确率逐年降低, 新型肝细胞癌诊断标志物研究深入, 新老血清标志物的联合诊断成为提高诊断价值的重要方法。

实验动机

热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)与AFP联合诊断提高肝细胞癌诊断率。

实验目标

通过构建诊断模型, 得出联合诊断可提高诊断敏感性和特异性。

实验方法

利用SPSS构建肝细胞癌新型诊断模型, 得出诊断公式以证明联合诊断可提高诊断价值。

实验结果

AFP联合HSP90的肝细胞癌诊断灵敏度和特异度较二者单一诊断有了显著提升。

实验结论

新型诊断模型利用联合诊断公式有效提高了肝细胞癌诊断敏感性和特异性, 对提高肝细胞癌诊断价值有更重要意义。

展望前景

本研究构建的新型肝细胞癌诊断模型可较少增加诊断成本的同时, 极大提高诊断准确率, 未来可通过多中心研究归纳统计结果, 对结果的危险程度分级, 对肝细胞癌的极早期诊断做出贡献。

5 参考文献

- Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2019; 156: 477-491.e1 [PMID: 30367835 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.065.]
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262.]
- Trevisani F, Garuti F, Neri A. Alpha-fetoprotein for Diagnosis, Prognosis, and Transplant Selection. *Semin Liver Dis* 2019; 39: 163-177 [PMID: 30849784 DOI: 10.1055/s-0039-1677768.]
- Dimitroulis D, Damaskos C, Valsami S, Davakis S, Garmpis N, Spartalis E, Athanasiou A, Moris D, Sakellariou S, Kykalos S, Tsourouflis G, Garmpi A, Delladetsima I, Kontzoglou K, Kouraklis G. From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 5282-5294 [PMID: 28839428 DOI: 10.3748/wjg.v23.i29.5282]
- Ocker M. Biomarkers for hepatocellular carcinoma: What's new on the horizon? *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3974-3979 [PMID: 30254402 DOI: 10.3748/wjg.v24.i35.3974]
- Li W, Tsen F, Sahu D, Bhatia A, Chen M, Multhoff G, Woodley DT. Extracellular Hsp90 (eHsp90) as the actual target in clinical trials: intentionally or unintentionally. *Int Rev Cell Mol Biol* 2013; 303: 203-235 [PMID: 23445811 DOI: 10.1016/B978-0-12-407697-6.00005-2]
- Streicher JM. The Role of Heat Shock Proteins in Regulating Receptor Signal Transduction. *Mol Pharmacol* 2019; 95: 468-474 [PMID: 30670482 DOI: 10.1124/mol.118.114652.]
- 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 徐京杭, 韩莹, 贾继东, 魏来, 段钟平, 令狐恩强, 庄辉. 肝硬化诊治指南. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 2408-2425
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗规范 (2019年版). 中国临床医学 2020; 27: 140-160
- Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 614-616 [PMID: 19231618 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60381-0]
- Worland T, Harrison B, Delmenico L, Dowling D. Hepatocellular Carcinoma Screening Utilising Serum Alpha-Fetoprotein Measurement and Abdominal Ultrasound Is More Effective than Ultrasound Alone in Patients with Non-viral Cirrhosis. *J Gastrointest Cancer* 2018; 49: 476-480 [PMID: 28920172 DOI: 10.1007/s12029-017-0006-y]
- Costentin CE, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, Pol S, Larrey D, De Ledinghen V, Ouzan D, Zoulim F, Roulot D, Tran A, Bronowicki JP, Zarski JP, Riachi G, Calès P, Péron JM, Alric L, Bourlière M, Mathurin P, Blanc JF, Abergel A, Serfaty L, Mallat A, Grangé JD, Attali P, Bacq Y, Wartelle C, Dao T, Thabut D, Pilette C, Silvain C, Christidis C, Nguyen-Khac E, Bernard-Chabert B, Zucman D, Di Martino V, Sutton A, Letouze E, Imbeaud S, Zucman-Rossi J, Audureau E, Roudot-Thoraval F, Nahon P; ANRS CO12 CirVir Group. Compliance With Hepatocellular Carcinoma Surveillance Guidelines Associated With Increased Lead-Time Adjusted Survival of Patients With Compensated Viral Cirrhosis: A Multi-Center Cohort Study. *Gastroenterology* 2018; 155: 431-442.e10 [PMID: 29729258 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.027.]
- Hiraoka A, Kumada T, Ogawa C, Kariyama K, Morita M, Nouse K, Toyoda H, Tada T, Ochi M, Murakami T, Izumoto H, Ueki H, Kitahata S, Aibiki T, Okudaira T, Yamago H, Iwasaki R, Tomida H, Miyamoto Y, Mori K, Miyata H, Tsubouchi E, Kishida M, Ninomiya T, Michitaka K. Proposed a simple score for recommendation of scheduled ultrasonography surveillance for hepatocellular carcinoma after Direct Acting Antivirals: multicenter analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 436-441 [PMID: 29996177 DOI: 10.1111/jgh.14378.]
- 安松林, 肖汀, 冯林, 郭宏林, 荣维洪, 王黎明, 吴凡, 冯莉, 吴健雄. 甲胎蛋白阴性与甲胎蛋白阳性肝细胞癌基因表达谱差异研究. 中华普通外科杂志 2016; 31: 411-414
- Wang X, Song X, Zhuo W, Fu Y, Shi H, Liang Y, Tong M, Chang G, Luo Y. The regulatory mechanism of Hsp90alpha secretion and its function in tumor malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 21288-21293 [PMID: 19965370 DOI: 10.1073/pnas.0908151106.]
- Sun Y, Zang Z, Xu X, Zhang Z, Zhong L, Zan W, Zhao Y, Sun L. Differential proteomics identification of HSP90 as potential serum biomarker in hepatocellular carcinoma by two-dimensional electrophoresis and mass spectrometry. *Int J Mol Sci* 2010; 11: 1423-1433 [PMID: 20480028 DOI: 10.3390/ijms11041423]
- Fu Y, Xu X, Huang D, Cui D, Liu L, Liu J, He Z, Liu J, Zheng S, Luo Y. Plasma Heat Shock Protein 90alpha as a Biomarker for the Diagnosis of Liver Cancer: An Official, Large-scale, and Multicenter Clinical Trial. *EBioMedicine* 2017; 24: 56-63 [PMID: 28939487 DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.09.007.]
- Rich NE, Murphy CC, Yopp AC, Tiro J, Marrero JA, Singal AG. Sex disparities in presentation and prognosis of 1110 patients with hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 701-709 [PMID: 32598091 DOI: 10.1111/apt.15917.]
- 李鹏, 翟云, 刘晖, 吕福东, 李宁, 丁惠国. 血清AFP、GPC3、VEGF、IGF-II 单独及联合检测对原发性肝细胞癌的诊断价值. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2702-2706
- Kim KA, Lee JS, Jung ES, Kim JY, Bae WK, Kim NH, Moon YS. [Usefulness of serum alpha-fetoprotein (AFP) as a marker for hepatocellular carcinoma (HCC) in hepatitis C virus related cirrhosis: analysis of the factors influencing AFP elevation without HCC development]. *Korean J Gastroenterol* 2006; 48: 321-326 [PMID: 17132920]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

