

网络出版时间: 2021-6-11 16:00 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20210611.0929.023.html>

血清可溶性甘露糖受体在肝癌患者中的表达及其临床意义

黄程荣, 李太平, 汪 静, 张 浩, 谢 然, 王 琴

摘要 目的 探讨肝癌(HCC)患者体内可溶性甘露糖受体(sMR)的表达水平及其临床意义。方法 采用酶联免疫吸附实验检测肝癌、慢性乙型肝炎(CHB)患者及健康对照(HC)者血清sMR水平,统计一般资料,比较不同分期及病理特征患者血清sMR水平,并通过绘制ROC曲线评价sMR及AFP对肝癌的诊断效能。结果 肝癌患者血清sMR水平高于慢性乙型肝炎及健康对照者,并且与肿瘤分期、大小及数目有关,血清sMR与AFP联合检测对于肝癌的诊断水平高于AFP。结论 血清sMR水平在肝癌患者中升高,sMR对肝癌诊断具有重要临床意义和应用价值。

关键词 肝癌;可溶性甘露糖受体;甲胎蛋白;诊断

中图分类号 R 735.7

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2021)07-1127-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.07.023

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第六大常见癌症,其发病率和病死率不断上升,早期5年总生存率为50%~70%,晚期低于5%^[1]。目前甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)作为肝癌诊断的经典血清学标志,在部分肝癌患者中呈阴

性^[2],易造成临床漏诊而使部分患者失去最佳的治疗机会。因此,单一进行AFP检测无法对肝癌的诊断及预后提供准确信息。

甘露糖受体(mannose receptor, MR)主要结合在M2型巨噬细胞膜上,在维持内稳态、识别病原、抗原递呈等过程中发挥重要作用^[3]。可溶性甘露糖受体(soluble mannose receptor, sMR)由内源性细胞金属蛋白酶对膜结合形式的MR水解切割释放,在外周血清中表达^[4]。M2型巨噬细胞,是肿瘤微环境中最丰富的免疫抑制细胞,可通过分泌抑制性细胞因子下调免疫应答^[5]。有研究^[6-8]表明,血清sMR水平在多种恶性肿瘤中会升高,并与其不良预后及肿瘤的侵袭转移密切相关。目前关于sMR在肝癌中的表达水平及临床意义鲜有报道,该研究推测血清sMR水平在肝癌患者中可能会升高,并与疾病的进展有关。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取2018年8月—2020年2月在安徽医科大学第二附属医院住院确诊的肝癌患者129例,慢性乙型肝炎患者61例,健康体检者25例作为研究对象。其中所有肝癌患者均符合《原发性肝癌诊疗规范(2019版)》标准^[9],排除转移性肝癌、接受过任何肝癌治疗及合并其他恶性肿瘤疾病患者,慢性乙型肝炎患者诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》标准^[10],健康体检者经检测

2021-03-27 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号:81972013);安徽省转化医学研究院“A类”研究项目(编号:2017zhxy11);安徽高校自然科学基金重点项目(编号:KJ2019A0253)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院检验科,合肥 230601

作者简介: 黄程荣,女,硕士研究生;

王 琴,女,医学博士,副主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: qinwang1025@163.com

228 patients were divided into Group A (CA125 was 0-16.79 U/ml without GnRH-a), group B (CA125 was 16.79-35 U/ml without GnRH-a) and Group C (CA125 was 16.79-35 U/ml with GnRH-a), and the general condition and pregnancy outcome were compared among the three groups. **Results** There were no statistically significant differences between the three groups in age, years of infertility, body mass index, number of transplanted embryos and high quality embryo rate. There were statistically significant differences in embryo implantation rate and clinical pregnancy rate between Group B, C and Group A, and there were statistically significant differences in embryo implantation rate and clinical pregnancy rate between group B and Group C ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences in endometrial thickness, ectopic pregnancy rate and live birth rate among the three groups. **Conclusion** Serum CA125 ≥ 16.79 U/ml before FET in EMs patients can predict the adverse pregnancy outcome, and applying GnRH-a before FET can improve the adverse pregnancy outcome in EMs patients.

Key words endometriosis; CA125; *in vitro* fertilization-embryo transfer; gonadotropin releasing hormone agonist

排除肝脏、肾脏、心血管等疾病。

1.2 仪器与试剂 采用贝克曼 AU-5800 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT), 血清天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST), 血清总胆红素(total bilirubin, TBIL), 血清白蛋白(albumin, ALB)。采用罗氏全自动电化学发光分析仪(瑞士罗氏公司)检测血清 AFP, 定义血清 AFP 检测低于 20 ng/L 为 AFP 阴性。血清乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)检测采用雅培全自动化学发光分析仪(上海雅培贸易有限公司)。血清 sMR 检测采用 MR 检测试剂盒(ELISA)(美国 GTX 公司)定量测定, 吸光度使用 microplate reader (美国 BioTek 公司)测量。

1.3 方法 收集研究对象治疗前空腹全血, 并于室温下 4 000 r/min 离心 5 min 制备血清, 并于 -80 °C 冰箱保存备用。用生化分析仪及配套的试剂盒采用 NADH 法定量检测血清中 ALT 及 AST、重氮试剂法定量检测 TBIL、溴甲酚绿法检测 ALB 水平; 使用罗氏全自动电化学发光分析仪及其配套试剂盒采用化学发光法定量检测血清中 AFP 水平; 雅培全自动化学发光分析仪及其配套试剂盒采用化学发光法定量检测血清中 HBsAg 水平; sMR 水平使用 MR 检测试剂盒采用 ELISA 法定量测定, 样品及标准品在 450 nm 处用酶标仪测量其吸光度(OD)值, 并制作标准曲线。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 22.0、GraphPad Prism 6.0 和 MedCalc 15.2 软件进行数据分析。连续变量若符合正态分布则用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验及方差分析进行组间比较, 若不符合正态分布则用中位数及四分位数表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验, *P* <

0.05 被认为差异有统计学意义。通过构建 ROC 曲线比较 sMR 及 AFP 的诊断效能, 并用 *Z* 检验比较不同 ROC 曲线下面积(AUC)。

2 结果

2.1 病例资料 该研究共纳入研究对象 205 例, 其中初诊肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者 129 例, 慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者 61 例, 健康对照(healthy control, HC)者 25 例。所有患者临床特征及数据见表 1。HCC 患者 AFP 及 sMR 水平高于其他两组, 而 ALB 水平低于其他两组, ALT 及 AST 水平低于 CHB 组高于 HC 组。

2.2 HCC 患者不同分组 sMR 水平比较 血清 sMR 检测结果显示, HCC 患者血清 sMR 水平高于 CHB 患者及 HC, 差异有统计学意义(*P* < 0.001) (图 1A)。根据巴塞罗那临床肝癌(barcelona clinic liver cancer, BCLC)分期分类标准将 HCC 患者的疾病严重程度分为巴塞罗那 A、B、C、D 期(早、中、晚、终末期), 其中 A 期 27 例, B 期 39 例, C 期 42 例, D 期 21 例。结果提示随着疾病进展, 肝癌患者体内 sMR 水平升高, 差异有统计学意义(*P* < 0.05) (图 1B)。

2.3 sMR 及 AFP 与肝癌病理资料相关性 HCC 患者血清中 sMR 水平在肝癌组肿瘤直径 > 5 cm 及多发结节组中均升高(*P* < 0.05) (图 2A、B)。而肝癌患者血清中 AFP 水平与肿瘤大小及数目差异无显著性(表 2)。

2.4 血清 sMR 及 AFP 对肝癌患者的诊断效能 以不同研究对象作为对照组绘制 ROC 曲线评估 sMR 及 AFP 对 HCC 患者的诊断效能, 结果见下图 3, 以 HC 组或非肝癌患者为对照组 sMR 曲线下面积均高于 AFP, 且当 AFP 与 sMR 联合检测时, ROC 曲线下面积均高于 AFP 及 sMR。AFP 与 sMR + AFP 相比 *Z* 值

表 1 不同分组之间检测指标分析结果($\bar{x} \pm s$)

项目	HC 组(<i>n</i> = 25)	CHB 组(<i>n</i> = 61)	HCC 组(<i>n</i> = 129)	<i>P</i> 1 值	<i>P</i> 2 值	<i>P</i> 3 值
年龄(岁)	43.42 ± 11.69	39.93 ± 14.02	60.32 ± 12.73	0.000	0.000	0.168
性别(男/女)	14/11	43/18	109/20	0.024	0.001	0.197
ALT (U/L)	16.50 (11.25 ~ 22.25)	125.00 (43.50 ~ 654.50)	39.00 (24.00 ~ 76.00)	0.000	0.000	0.000
AST (U/L)	21.50 (17.25 ~ 23.75)	105.25 (32.50 ~ 355.25)	55.50 (35.50 ~ 107.25)	0.022	0.000	0.000
TBIL (μmol/L)	12.50 (10.63 ~ 16.18)	22.50 (13.35 ~ 53.85)	20.35 (14.30 ~ 32.70)	0.458	0.000	0.000
ALB (g/L)	44.80 (43.03 ~ 46.55)	37.80 (32.20 ~ 40.45)	34.40 (30.10 ~ 38.40)	0.007	0.000	0.000
AFP (ng/ml)	2.34 (1.79 ~ 3.60)	4.64 (2.78 ~ 17.38)	126.90 (4.49 ~ 3 471.50)	0.000	0.000	0.000
sMR (pg/ml)	30.20 (19.47 ~ 33.57)	82.37 (53.06 ~ 109.20)	180.99 (135.41 ~ 235.40)	0.000	0.000	0.001
HBsAg (阳/阴性)	0/25	61/0	96/33	0.000	0.000	0.000
肝硬化(是/否)	0/25	12/49	76/53	0.000	0.000	0.000

*P*1: HCC 组与 CHB 组比较; *P*2: HCC 组与 HC 组比较; *P*3: CHB 组与 HC 组比较

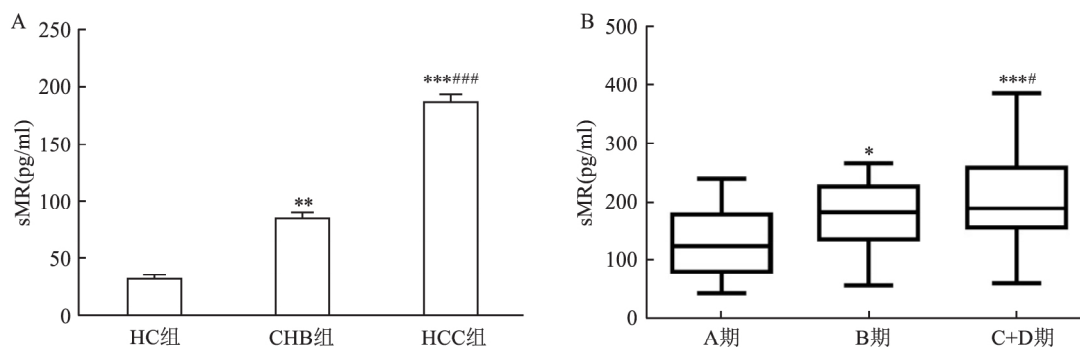


图1 不同分组患者血清 sMR 水平比较

A: HC、CHB 及 HCC 患者血清 sMR 表达水平; 与 HC 组比较: ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 与 CHB 组比较: ### $P < 0.001$; B: HCC 患者不同 BCLC 分期 sMR 表达水平; 与 A 期比较: * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$; 与 B 期比较: # $P < 0.05$

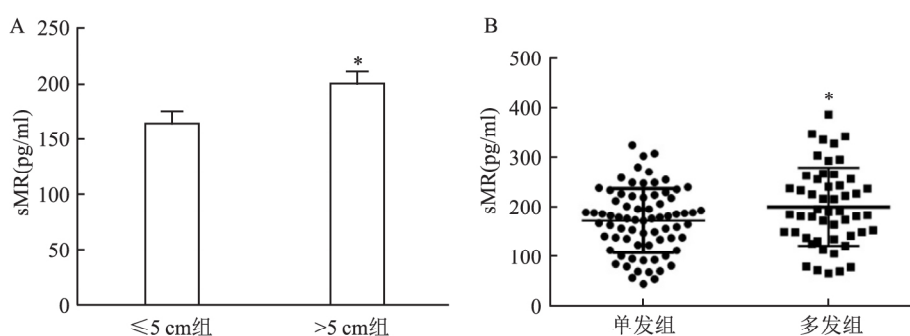


图2 肝癌患者血清 sMR 水平与肿瘤病理资料相关性

A: 肝癌患者中不同肿瘤大小组血清 sMR 表达水平; 与 ≤5 cm 组比较: * $P < 0.05$; B: 肝癌患者中不同肿瘤数目组血清 sMR 表达水平; 与肿瘤单发组比较: * $P < 0.05$

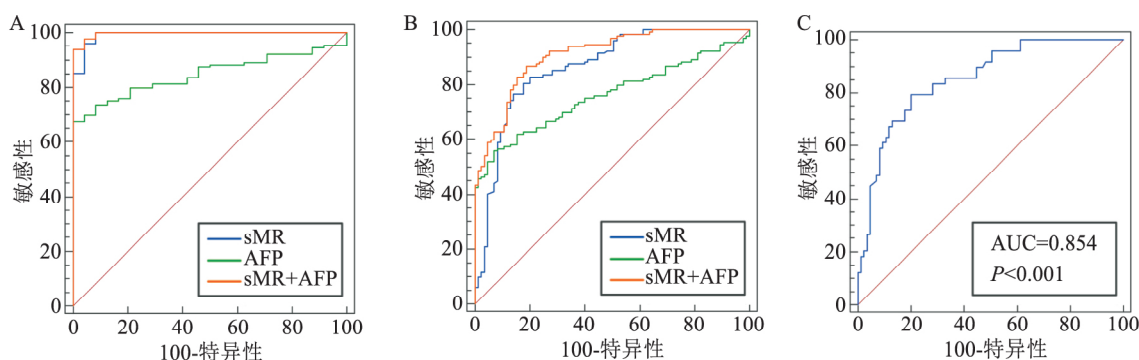


图3 血清 sMR 与 AFP 检测肝癌 ROC 曲线

A: 以 HC 为对照组, HCC 患者为病例组; B: 以非肝癌组 (HC + CHB 患者) 为对照组, HCC 患者为病例组; C: 以非肝癌组为对照组, AFP 阴性 HCC 患者为病例组

表2 肝癌患者血清 AFP 与肿瘤临床病理相关性

项目	n	AFP 平均浓度 (ng/ml)	P 值
肿瘤大小 (cm)			0.520
≤5	45	48.41 (4.61 ~ 751.68)	
>5	59	63.79 (2.98 ~ 10 281.00)	
肿瘤数目			0.336
单发	73	70.26 (4.05 ~ 3 235.75)	
多发	53	594.75 (6.08 ~ 4 505.00)	

因病理资料不全, 肿瘤大小分组中实际纳入肝癌患者 104 例

分别为 4.858、5.085 ($P < 0.001$), 说明 AFP + sMR 是 HCC 患者诊断的良好预测指标。以非肝癌组为对照组, AFP 阴性 HCC 患者 (49 例) 作为病例组, 结果显示 sMR 对于 AFP 阴性的 HCC 患者也有一定的补充诊断价值。

2.5 血清 sMR 及 AFP 联合检测对早期肝癌的诊断价值 以非肝癌患者为对照组, 巴塞罗那 A 期 HCC 患者为病例组, 绘制 ROC 曲线见图 4, 结果显示 sMR

曲线下面积高于 AFP, 差异无统计学意义, 当 AFP 与 sMR 联合检测时, AFP 与 sMR + AFP 相比 Z 值为 2.028 ($P < 0.05$), sMR + AFP 对早期 HCC 的诊断价值高于 AFP。

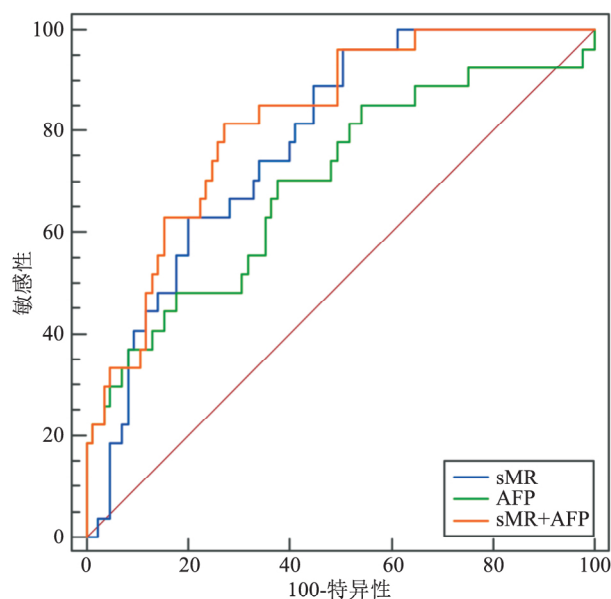


图4 血清 sMR 与 AFP 检测巴塞罗那 A 期 HCC 患者 ROC 曲线

3 讨论

HCC 是全球最常见的癌症之一, 尽管近年来其治疗水平不断上升, 但预后仍不理想, 大多数肝癌患者诊断时处于晚期阶段, 治疗的机会是有限的, 主要是由于缺少有前途和可靠的生物标志物用于肿瘤的早期诊断^[1]。目前对于肝癌的筛查主要采取 B 超 + AFP 检测, AFP 作为 HCC 筛查的经典血清学标记物, 敏感性 & 特异性均不高, 因此, 单一的血清 AFP 水平作为 HCC 的筛查指标具有一定的局限性。

巨噬细胞在功能上分为两种不同的亚型: M1 和 M2 型^[2]。其中 M2 型巨噬细胞可通过促进血管生成、免疫抑制和肿瘤细胞的激活促进肿瘤的形成, 并具有促进肿瘤细胞转移、增殖和侵袭的作用, 其细胞表面高表达 CD206 分子即 MR^[3]。sMR 由内源性细胞金属蛋白酶对膜结合形式的 MR 水解切割释放^[4]。有研究^[5]表明, 血清 sMR 水平在结直肠癌患者中高表达, 并与淋巴结转移呈正相关, 胃癌患者术前血清 sMR 水平显著升高, 并与胃癌淋巴和远处转移及不良预后相关^[6], 并且血清 sMR 水平在 27% 的多发性骨髓瘤患者中会升高, 治疗后降低^[7]。而在肝脏中, 血清 sMR 水平与 CHB 患者肝炎活性及肝活检纤维化程度有关, 并且可通过抗病毒药物的治疗而下降^[8],

另外在肝硬化患者中, 血清 sMR 水平与疾病严重程度相关, 其对于预测肝硬化相关并发症的发生及预后有一定作用^[9]。该研究同样表明, 在 CHB 患者中, 血清 sMR 水平显著高于健康对照, 这与先前的研究结果相似, 而在 HCC 患者体内, 血清 sMR 水平显著高于 HC 及 CHB 患者, 随着疾病进展, sMR 水平逐渐升高, 并且 HCC 患者血清中 sMR 水平与肿瘤的大小及数目相关, 这些结果表明, 血清 sMR 水平能很好地区分慢性肝病及 HCC 患者, 并且对于疾病的严重程度及预后具有一定的预测价值。

该研究通过绘制 ROC 曲线来评估血清 sMR 及 AFP 对 HCC 的诊断效能, sMR 曲线下面积及敏感性、特异性均高于 AFP, 表明 sMR 对于 HCC 的诊断效能优于 AFP, 当两项指标联合检测时, 其曲线下面积高于单一指标, 并且当以非肝癌患者作为对照, AFP 阴性 HCC 患者作为病例组时, sMR 对 HCC 患者的诊断的敏感性 & 特异性均较高, 表明 sMR 对于 AFP 阴性的肝癌患者也有一定的补充诊断价值。研究^[10]表明 40% ~ 50% 的患者在早期 HCC 诊断中, 处于可接受治疗的阶段, 根据巴塞罗那临床肝癌分期分类指南^[11], 对于早期 HCC 患者 (BCLC-A) 可采用根治性手术治疗, 建议中间阶段患者 (BCLC-B) 采用肝动脉化疗栓塞术实现局部控制和缓解, 对于晚期 (BCLC-C) 患者预后多不良, 预期中位生存期为 6 个月, 而该结果显示在巴塞罗那 A 期 HCC 患者中, 当 AFP + sMR 联合检测时, 其诊断的准确性显著高于 AFP, sMR + AFP 联合检测对 HCC 的诊断效能优于 AFP 单一检测。

参考文献

- [1] Llovet J M, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16-8.
- [2] 席强, 孙桂荣, 丛培珊, 等. 血清异常凝血酶原和甲胎蛋白联合检测对原发性肝癌的临床价值 [J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(12): 928-32.
- [3] Nielsen M C, Andersen M N, Rittig N, et al. The macrophage-related biomarkers sCD163 and sCD206 are released by different shedding mechanisms [J]. J Leukoc Biol, 2019, 106(5): 1129-38.
- [4] De Vlieger G, Vanhorebeek I, Wouters P J, et al. The soluble mannose receptor (sMR/sCD206) in critically ill patients with invasive fungal infections, bacterial infections or non-infectious inflammation: a secondary analysis of the EPaNIC RCT [J]. Crit Care, 2019, 23(1): 270.
- [5] Zhang Z, Zhang J, He P, et al. Interleukin-37 suppresses hepatocellular carcinoma growth through inhibiting M2 polarization of tumor-associated macrophages [J]. Mol Immunol, 2020, 122: 13-

- 20.
- [6] Ding D, Yao Y, Yang C, et al. Identification of mannose receptor and CD163 as novel biomarkers for colorectal cancer [J]. *Cancer Biomark*, 2018, 21(3): 689–700.
- [7] Ding D, Song Y, Yao Y, et al. Preoperative serum macrophage activated biomarkers soluble mannose receptor (sMR) and soluble haemoglobin scavenger receptor (sCD163), as novel markers for the diagnosis and prognosis of gastric cancer [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 2982–90.
- [8] Andersen M N, Andersen N F, Rodgaard-Hansen S, et al. The novel biomarker of alternative macrophage activation, soluble mannose receptor (sMR/sCD206): implications in multiple myeloma [J]. *Leuk Res*, 2015, 39(9): 971–5.
- [9] 吴孟超, 汤钊猷, 刘允怡, 等. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2020(2): 121–38.
- [10] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版) [J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2015, 19(5): 1–18.
- [11] Ma X L, Tang W G, Yang M J, et al. Serum STIP1, a novel indicator for microvascular invasion, predicts outcomes and treatment response in hepatocellular carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 511.
- [12] Tavernier Q, Legras A, Didelot A, et al. High expression of spliced X-Box binding protein 1 in lung tumors is associated with cancer aggressiveness and epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10188.
- [13] Komohara Y, Niino D, Ohnishi K, et al. Role of tumor-associated macrophages in hematological malignancies [J]. *Pathol Int*, 2015, 65(4): 170–6.
- [14] Laursen T L, Wong G L, Kazankov K, et al. Soluble CD163 and mannose receptor associate with chronic hepatitis B activity and fibrosis and decline with treatment [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(2): 484–91.
- [15] Rainer F, Horvath A, Sandahl T D, et al. Soluble CD163 and soluble mannose receptor predict survival and decompensation in patients with liver cirrhosis, and correlate with gut permeability and bacterial translocation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(5): 657–64.
- [16] Llovet J M, Montal R, Sia D, et al. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(10): 599–616.
- [17] Le Y, Shen J X, Zhang Y F, et al. Transarterial chemoembolization related to good survival for selected patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *J Cancer*, 2019, 10(3): 665–71.

Expression and clinical significance of serum soluble mannose receptor in patients with hepatocellular carcinoma

Huang Chengrong, Li Taiping, Wang Jing, et al

(Dept of Clinical Laboratory, The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract Objective To investigate the expression level of soluble mannose receptor (sMR) in hepatocellular carcinoma (HCC) patients and its clinical significance. **Methods** The serum sMR levels of patients with hepatocellular carcinoma, chronic hepatitis B (CHB) and healthy controls (HC) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The general data were collected, and the serum sMR levels in patients with different stages and pathological characteristics were compared. The ROC curve was drawn to evaluate the diagnostic efficacy of sMR and AFP for hepatocellular cancer. **Results** The serum sMR level of hepatocellular cancer patients was related to tumor stage, size and number. The combined diagnostic efficacy of serum sMR and AFP was significantly higher than that of a single indicator. **Conclusion** Serum sMR level is significantly increased in patients with hepatocellular cancer. sMR detection has important clinical significance and application value in the diagnosis of hepatocellular cancer.

Key words hepatocellular carcinoma; soluble mannose receptor; alpha-fetoprotein; diagnosis