

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

## 中晚期肝癌围介入期血清 CXCL9 和 HSP90 水平的变化及其临床意义

钟 胜, 蔡越飞, 谭小明, 王有枝, 冼重扬, 简 燕

**【摘要】 目的** 探讨中晚期肝癌围介入期血清趋化因子 9(CXCL9)和热休克蛋白 90(HSP90)水平的变化及其与患者预后情况的关系。**方法** 选取 2010 年 1 月至 2012 年 6 月拟行介入治疗的中晚期肝癌患者 68 例为肝癌组,另选取 30 例同期健康体检志愿者为对照。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测对照组和肝癌组介入治疗前( $T_0$ )、介入治疗后 1 d( $T_1$ )、3 d( $T_2$ )、7 d( $T_3$ )及 10 d( $T_4$ )的血清甲胎蛋白(AFP)、CXCL9 和 HSP90 水平。采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行肝癌组随访 3 年的生存分析并分别采用 Spearman 秩相关法分析中晚期肝癌围介入期血清 CXCL9、HSP90、AFP 水平和 3 年生存率的关系,采用 Logistic 多因素分析法分析中晚期肝癌围介入期血清 CXCL9 和 HSP90 水平对其预后的影响。**结果** 肝癌组围介入期的血清 AFP、CXCL9 和 HSP90 水平均明显高于对照组;与  $T_0$  比较,肝癌组  $T_3$  和  $T_4$  的血清 AFP 水平、CXCL9 和 HSP90 水平均明显降低( $P<0.05$ )。肝癌组随访 3 年的生存率为 67.6%,且存活患者围介入期的血清 CXCL9 和 HSP90 水平均低于死亡患者( $P<0.05$ )。Spearman 秩相关法分析结果显示,中晚期肝癌围介入期血清 CXCL9 和 HSP90 水平与其血清 AFP 水平呈正相关( $r=-0.728, -0.746, P<0.05$ ),与其 3 年生存率则均呈负相关( $r=-0.728, -0.792, P<0.05$ )。Logistic 多因素分析结果显示,血清 CXCL9 和 HSP90 水平均为其预后情况的独立相关因素。**结论** 中晚期肝癌围介入期血清 CXCL9 和 HSP90 水平较高且均与其预后情况密切相关,中晚期肝癌患者的围介入期血清 CXCL9 和 HSP90 可能作为其预后情况评估的参考指标。

**【关键词】** 中晚期; 肝癌; 介入治疗; CXCL9; HSP90; 预后; 生存率

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2016)-04-0312-04

Changes of serum CXCL9 and HSP90 levels during interventional perioperative period in patients with middle-late stage liver cancer and their clinical significance ZHONG Sheng, CAI Yue-fei, TAN Xiao-ming, WANG You-zhi, XIAN Chong-yang, JIAN Yan. Department of Interventional Radiology, Affiliated Donghua Hospital, Zhongshan University, Dongguan, Guangdong Province 523110, China

Corresponding author: ZHONG Sheng, E-mail: 14716481@qq.com

**【Abstract】 Objective** To explore the changes of serum chemokine 9 (CXCL9) and heat shock protein 90 (HSP90) levels during interventional perioperative period in patients with middle-late stage liver cancer and to discuss their relationships with the prognosis. **Methods** A total of 68 patients with middle-late stage liver cancer, who were admitted to authors' hospital during the period from January 2010 to June 2012 and planned to receive interventional treatment, were collected as the study group; other 30 healthy volunteers who underwent health screening during the same period were selected as the control group. Using enzyme-linked immunosorbent (ELISA) method, the serum alpha-fetoprotein (AFP), CXCL9 and HSP90 levels of all subjects in both groups were determined before interventional therapy ( $T_0$ ) and at 1 d ( $T_1$ ), 3 d ( $T_2$ ), 7 d ( $T_3$ ) and 10 d ( $T_4$ ) after interventional therapy. Kaplan Meier-survival curve was adopted to analyze the 3-year survival rate of the study group, and Spearman rank correlation method was used to analyze the relationship between the perioperative serum AFP, CXCL9 and HSP90 levels and the 3-year survival rate, besides,

Logistic multiple factors analysis was employed to evaluate the correlation of perioperative serum CXCL9 and HSP90 levels with the patient's prognosis. Results In the study group the serum AFP, CXCL9 and HSP90 levels of  $T_0$  were evidently higher than those in the control group, and the serum AFP, CXCL9 and HSP90 levels of  $T_3$  and  $T_4$  were remarkably lower than those of  $T_0$  ( $P<0.05$ ). The 3-year survival rate of the study group was 67.6%, and the perioperative serum CXCL9 and HSP90 levels of the survivors were significantly lower than those of the patients who died ( $P<0.05$ ). Spearman rank correlation analysis revealed that in the study group a parallel correlation existed between the perioperative serum CXCL9 and HSP90 levels and the perioperative serum AFP levels ( $r=-0.728$  and  $r=-0.746$  respectively,  $P<0.05$ ), while a negative correlation existed between the perioperative serum CXCL9 and HSP90 levels and the 3-year survival rate ( $r=-0.728$  and  $r=-0.792$  respectively,  $P<0.05$ ). Logistic multiple factors analysis indicated that both serum CXCL9 level and HSP90 level were the independent factors for the evaluation of prognosis. Conclusion In patients with middle-late stage liver cancer, the perioperative serum CXCL9 and HSP90 levels are higher, which are closely correlated with the prognosis. Therefore, the perioperative serum CXCL9 and HSP90 levels may be used as reference indexes for evaluating the prognosis in patients with middle-late stage liver cancer. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 312-315)

【Key words】 middle-late stage; liver cancer; interventional therapy; CXCL9; HSP90; prognosis; survival rate

肝癌是我国常见的消化系统恶性肿瘤疾病,是肿瘤相关性死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。20 世纪 70 年代末肝癌的介入治疗开始应用于临床,然而术后常可出现复发,患者预后情况并不乐观<sup>[2-3]</sup>。因此对肝癌患者的预后情况进行早期评估有利于其早期干预及预后情况的改善。趋化因子 9(CXCL9)在机体炎性反应、自身免疫疾病以及肿瘤发生发展中均具有重要作用<sup>[4]</sup>,在肝癌的发生发展中亦可能具有重要作用,CXCL9 表达水平可能反映患者病情,从而可用于预后情况的预测。热休克蛋白 90(HSP90)在多数肿瘤中均呈高表达<sup>[5]</sup>。本研究分析中晚期肝癌围介入期血清 CXCL9 和 HSP90 水平的变化及其与患者血清 AFP 水平、预后情况的关系,旨在为中晚期肝癌介入治疗患者预后情况的评估和改善提供指导,结果报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2010 年 1 月至 2012 年 6 月拟于我院行介入治疗的中晚期肝癌患者 68 例为肝癌组,所有纳入患者均经实验室检查确定 AFP 值大于 500 ng/ml,并经超声检查、DSA 选择性肝动脉造影以及病理检查证实为中晚期肝癌,符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范,第二册原发性肝癌》(1991)的诊断标准和 2001 年广州第八届全国肝癌学术会议上正式通过的原发性肝癌的临床诊断与分期标准<sup>[6]</sup>。剔除合并其他重要器官功能障碍患者,无法耐受介入治

疗患者、术前经其他治疗患者或中途转出患者。另选取 30 例同期健康体检志愿者为对照。本研究经医院伦理委员会审核批准且入选者均已签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 肝癌组患者均接受介入治疗,具体同参考文献<sup>[7]</sup>。介入治疗后所有患者均预计随访 3 年,每半年随访 1 次,期间无患者失访,随访率 100%(68/68)。

1.2.2 检测方法 分别于对照组入选次日及观察组介入治疗前( $T_0$ )、介入治疗后 1 d( $T_1$ )、3 d( $T_2$ )、7 d( $T_3$ )及 10 d( $T_4$ )清晨采取空腹静脉血 5 ml 常规进行离心和冷藏待测。血清 AFP、CXCL9 和 HSP90 水平的检测均采用酶联免疫吸附法(ELISA),相关试剂盒均由武汉博士德生物工程有限公司提供,酶标仪为美国伯腾公司的 Synergy H4 全功能酶标仪,操作均严格按照仪器及相关试剂盒的说明进行。采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行肝癌组随访 3 年的生存分析,统计随访 3 年间的存活情况并计算 3 年生存率。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件,计数资料以百分率表示,比较采用卡方检验,计量资料以均数±标准差表示,比较采用 t 检验,采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行生存分析,关系分析采用 Spearman 秩相关法和 Logistic 多因素分析法,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肝癌组和对照组临床资料比较

肝癌组和对照组的性别比、年龄、体质量指数等临床资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 肝癌组和对照组临床资料比较

组别	例数	性别比(男/女)	年龄/岁	体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )
肝癌组	68	42/26	51.15±6.62	19.62±1.52
对照组	30	20/10	52.03±6.48	19.85±1.71
统计量		$\chi^2=0.215$	$t=0.610$	$t=0.664$
P 值		0.928	0.648	0.625

### 2.2 肝癌组和对照组血清 CXCL9 和 HSP90 水平比较

与对照组比较,肝癌组围介入期血清 AFP、CXCL9 和 HSP90 水平均明显升高;与 T<sub>0</sub> 比较,肝癌组 T<sub>3</sub> 和 T<sub>4</sub> 的血清 AFP、CXCL9 和 HSP90 水平均降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 肝癌组和对照组血清 CXCL9 和 HSP90 水平比较

组别	时间	例数	CXCL9/(pg/ml)	HSP90/(ng/ml)	AFP/(ng/ml)
肝癌组	T <sub>0</sub>	68	925.26±46.28	0.082±0.012	752.62±58.62
	T <sub>1</sub>	68	931.15±48.72	0.085±0.014	765.52±62.25
	T <sub>2</sub>	68	922.02±43.35	0.074±0.008	749.25±57.18
	T <sub>3</sub>	68	902.15±33.48 <sup>*</sup>	0.065±0.006 <sup>*</sup>	583.24±43.62 <sup>*</sup>
	T <sub>4</sub>	68	748.15±28.39 <sup>#</sup>	0.054±0.005 <sup>#</sup>	426.18±35.39 <sup>#</sup>
对照组		30	633.24±21.14 <sup>Δ</sup>	0.035±0.003 <sup>Δ</sup>	3.89±1.28 <sup>Δ</sup>

注:与 T<sub>0</sub> 比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>#</sup> $P<0.05$ ;与肝癌组围介入期比较,<sup>Δ</sup> $P<0.05$

### 2.3 肝癌组预后情况分析

肝癌组随访 3 年期间死亡患者 22 例,生存患者 46 例,3 年生存率为 67.6%,肝癌组预后情况较差,亟需改善,见图 1。

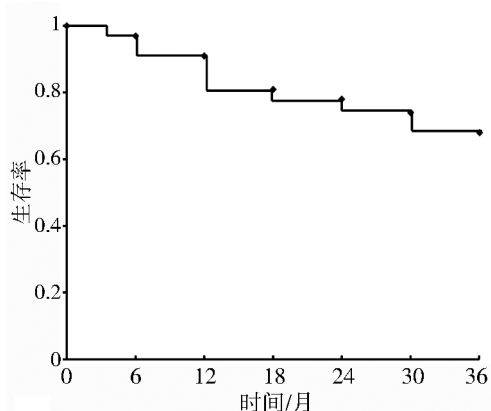


图 1 肝癌组随访情况的 Kaplan-Meier 生存曲线分析

### 2.4 肝癌组不同预后情况患者围介入期血清 CXCL9 和 HSP90 水平比较

与死亡患者比较,生存患者围介入期的血清

CXCL9 和 HSP90 水平均降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 肝癌组不同预后情况患者围介入期血清 CXCL9 和 HSP90 水平比较

时间/检测项目	死亡组(n=22)	生存组(n=46)
T <sub>0</sub>		
CXCL9	942.62±43.35	901.18±32.67
HSP90	0.091±0.016	0.070±0.008
T <sub>1</sub>		
CXCL9	948.52±41.15	902.96±30.34
HSP90	0.089±0.012	0.068±0.006
T <sub>2</sub>		
CXCL9	929.18±40.06	882.74±32.15
HSP90	0.086±0.005	0.065±0.004
T <sub>3</sub>		
CXCL9	923.06±29.78	874.18±26.42
HSP90	0.075±0.004	0.061±0.002
T <sub>4</sub>		
CXCL9	786.62±21.45	732.65±18.25
HSP90	0.063±0.004	0.054±0.005

注: CXCL9/(pg/ml);HSP90/(ng/ml);死亡组各时间点 CXCL9、HSP90 与生存组比较 P 值均=0.000

### 2.5 中晚期肝癌围介入期血清 CXCL9 和 HSP90 水平与其 3 年生存率关系的 Spearman 秩相关法分析

Spearman 秩相关法分析结果显示,中晚期肝癌围介入期血清 CXCL9 和 HSP90 水平与其血清 AFP 水平呈正相关( $r=0.728, 0.746, P<0.05$ ),与其 3 年生存率则均呈负相关( $r=-0.728, -0.792, P<0.05$ )。

### 2.6 中晚期肝癌围介入期血清 CXCL9 和 HSP90 水平与其 3 年生存率关系的 Logistic 多因素分析法分析

Logistic 多因素分析结果显示,血清 CXCL9 和 HSP90 水平均为其预后情况的独立相关因素,见表 4。

表 4 中晚期肝癌围介入期血清 CXCL9 和 HSP90 水平与其 3 年生存率关系的 Logistic 多因素分析法分析

因素	$\beta$	SE	Wald	P 值	OR	95%CI
CXCL9	1.465	0.362	4.047	0.000	9.145	2.406~15.116
HSP90	1.482	0.358	4.140	0.000	9.238	2.513~15.718

## 3 讨论

肝癌是常见的消化道恶性肿瘤,恶性程度高,患者预后差<sup>[8-9]</sup>。提高肝癌患者的治疗效果并改善其预后情况是目前亟需解决的问题。近年来肝癌的介入治疗亦取得了较大的进展,然而患者术后仍常可出现疾病的复发,术后生存率低,预后情况仍较差<sup>[10-11]</sup>。因此对肝癌患者的预后情况进行早期评估并及时调整干预方案从而提高疗效和改善预后

具有重要意义。CXCL9 是趋化因子亚组的一类,可通过对 T 淋巴细胞和 NK 细胞进行趋化、对肿瘤血管进行扩张以及与 CXCR3 协同作用促进肿瘤的转移以及侵袭,其在脑胶质瘤等疾病中的表达水平出现明显的升高,可用于脑胶质瘤的诊断和鉴别诊断<sup>[12]</sup>。CXCL9 亦可能参与肝癌的发生发展,可能反映其病情并用于预后情况的早期评估。HSP90 是由肿瘤细胞分泌的,在绝大多数癌症中其血清浓度均显著高于常人,且与肿瘤分期级别等相关<sup>[13]</sup>。因此 HSP90 亦可能与肝癌相关,其血清浓度可能反映其病情,用于其预后情况的早期评估。明确 HSP90 和 CXCL9 水平与疾病预后的关系可为其预后的早期评估干预及改善提供指导。

本研究结果显示,中晚期肝癌患者的血清 HSP90 和 CXCL9 水平均明显高于正常健康人群,提示这 2 个指标可能与肝癌的发生发展相关。而随着介入治疗时间的延长,中晚期肝癌患者的血清 AFP、HSP90 和 CXCL9 水平均可不断地下降,提示血清 HSP90 和 CXCL9 水平可能与肝癌的发生发展相关,其血清水平的变化可反映患者病情的变化,可能用于其病情及预后情况的评估。中晚期肝癌介入治疗患者随访 3 年期间约 30% 患者死亡,其 3 年生存率不足 70%,患者预后情况差,亟需改善。而治疗期间患者的血清 HSP90 和 CXCL9 水平和血清 AFP 水平均可随着病情的变化而变化,且治疗后 3 年仍生存的中晚期肝癌患者围介入期的血清 HSP90 和 CXCL9 水平均明显低于已经死亡的患者,提示中晚期肝癌患者围介入期的血清 HSP90 和 CXCL9 水平与其血清 AFP 水平和 3 年生存率可能相关。进一步 Spearman 秩相关法分析结果显示,中晚期肝癌围介入期血清 CXCL9 和 HSP90 水平与其血清 AFP 水平和 3 年生存率均相关,而 Logistic 多因素分析结果更表明血清 CXCL9 和 HSP90 水平均为其预后情况的独立相关因素。较高水平的 HSP90 和 CXCL9 可有效促进肿瘤的发展,导致细胞的恶性增殖和转移,促进癌症细胞的扩散,影响患者的预后情况。然而肝癌患者的介入治疗效果可因患者个体因素的影响而较大,而本研究中的样本量较小,因此明确中晚期肝癌患者围介入期的血清 HSP90 和 CXCL9 水平与其预后情况的关系需更全面的实验设计和

更大样本量的深入研究。

综上所述,中晚期肝癌围介入期血清 CXCL9 和 HSP90 水平均较高,且均与其预后情况密切相关,因此中晚期肝癌患者的围介入期血清 CXCL9 和 HSP90 水平可用于其预后情况的早期评估,指导其治疗方案的调整,有利于提高疗效和改善预后。

#### [参 考 文 献]

- [1] 赵慧金,李胜棉,张慧景,等. 肝癌患者血浆 RASSF1A 与 APC 基因甲基化诊断和预后价值分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20: 53-57.
- [2] 王黎洲,李 兴,宋 杰,等. 血管内皮生长因子基因型对介入化疗栓塞治疗原发性肝癌预后的评估[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 396-399.
- [3] 李金鹏,石丛丛,宋金龙,等. 血清 LDH 的水平与肝癌介入治疗预后的关系[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40: 332-335.
- [4] Lu H, Liu H, Wang J, et al. The chemokine CXCL9 exacerbates chemotherapy-induced acute intestinal damage through inhibition of mucosal restitution[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2015, 141: 983-992.
- [5] 吴梦婕,张 红,姚元春,等. HSP90 $\alpha$ 、HSP90 $\beta$  在人胃癌组织中的表达[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49: 1754-1758.
- [6] 吴光兴,陈恩碧,谢美强. 中晚期肝癌介入治疗及预后分析[J]. 现代临床医学生物工程杂志, 2005, 11: 110-112.
- [7] 王建华,周康荣. 肝癌综合性介入治疗规范化方案(草案)[J]. 临床放射学杂志, 2002, 21: 497-500.
- [8] Cong WM, Wu MC. New insights into molecular diagnostic pathology of primary liver cancer: advances and challenges[J]. Cancer Lett, 2015, 368: 14-19.
- [9] 唐 辉,唐云强,洪 健,等. E2F-1 在肝癌中的表达及对预后的影响[J]. 广东医学, 2013, 34: 3154-3156.
- [10] Cui X, Hu ZP, Li Z, et al. Overexpression of chaperonin containing TCP1, subunit 3 predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21: 8588-8604.
- [11] 林志芳,贾 冰,全 毅,等. 介入联合肿瘤间质治疗肝癌患者免疫功能变化及其与预后的关系[J]. 广东医学, 2012, 33: 2294-2296.
- [12] 洪 亮,程志俭,殷庆章,等. 趋化因子 CXCL9 在结直肠癌中的表达及其临床意义[J]. 中国临床医学, 2014, 21: 403-406.
- [13] Hunter MC, O'Hagan KL, Kenyon A, et al. Hsp90 binds directly to fibronectin (FN) and inhibition reduces the extracellular fibronectin matrix in breast cancer cells[J]. PLoS One, 2014, 9: e86842.

(收稿日期:2015-09-20)

(本文编辑:俞瑞纲)