

原发性肝癌患者介入治疗后血清 GPC3、miR-424 水平与复发的关系*

杨帆¹,赵晓智²,袁玥^{3△}

1. 陕西省宝鸡高新医院介入导管室,陕西宝鸡 721000;2. 陕西省宝鸡高新医院肝胆外科,陕西宝鸡 721000;3. 陕西省宝鸡市中心医院肿瘤内科,陕西宝鸡 721000

摘要:目的 探讨原发性肝癌(PHC)患者介入治疗后血清磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)、miR-424 水平及其与患者复发的关系。方法 选取 2020 年 6 月至 2023 年 6 月在陕西省宝鸡高新医院进行介入治疗的 PHC 患者 130 例作为研究对象。随访 6 个月,根据随访期间复发情况分为复发组和未复发组。采用多因素 Logistic 回归分析 PHC 患者介入治疗后复发的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 GPC3、miR-424 单独及联合检测对 PHC 患者介入治疗后复发的预测价值。采用 Pearson 相关分析 PHC 患者血清 GPC3 水平与 miR-424 水平的相关性。结果 复发组纳入 61 例,未复发组纳入 64 例,研究期间失访 5 例。复发组肿瘤最大径 ≥ 5 cm、有淋巴结转移、有微血管侵犯的占比,以及血清 GPC3 水平均高于未复发组,miR-424 水平低于未复发组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,肿瘤最大径 ≥ 5 cm、有淋巴结转移、微血管侵犯、GPC3 水平升高均为 PHC 患者介入后复发的独立危险因素($P < 0.05$)。血清 miR-424 水平升高为 PHC 患者介入后复发的独立保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 GPC3、miR-424 单独及二者联合预测 PHC 患者介入治疗后复发的 AUC 分别为 0.792、0.789、0.896,二者联合预测 PHC 患者介入治疗后复发的 AUC 大于单独检测的 AUC($Z = 2.563, 2.930, P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,PHC 患者血清 GPC3 水平与 miR-424 水平呈负相关($r = -0.76, P = 0.021$)。结论 血清 GPC3、miR-424 在介入治疗后复发的 PHC 患者中均有异常表达,二者存在显著相关性且是 PHC 患者介入后复发的影响因素,可作为患者复发的预测指标。

关键词:原发性肝癌; 磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3; miR-424; 复发; 相关性; 介入治疗

中图法分类号:R446.1;R575

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)23-3169-06

Correlation between serum GPC3 and miR-424 levels and recurrence after intervention therapy in patients with primary liver cancer*

YANG Fan¹, ZHAO Xiaozhi², YUAN Yue^{3△}

1. Interventional Catheterization Laboratory, Baoji High-tech Hospital, Baoji, Shaanxi 721000, China;

2. Department of Hepatobiliary Surgery, Baoji High-tech Hospital, Baoji, Shaanxi 721000, China;

3. Department of Oncology, Baoji Central Hospital, Baoji, Shaanxi 721000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum glypican-3 (GPC3) and miR-424 levels and recurrence in patients with primary hepatocellular carcinoma (PHC) after interventional therapy. **Methods** A total of 130 patients with PHC who underwent interventional therapy in Baoji Gaoxin Hospital of Shaanxi Province from June 2020 to June 2023 were selected as the research objects. The patients were followed up for 6 months and divided into recurrence group and non-recurrence group according to the recurrence during the follow-up period. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of PHC recurrence after interventional therapy. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum GPC3, miR-424 alone and combined detection for the recurrence of PHC patients after interventional therapy. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum GPC3 level and miR-424 level in PHC patients. **Results** There were 61 cases in the recurrence group and 64 cases in the non-recurrence group, and 5 cases were lost to follow-up during the study. The proportion of tumor maximum diameter ≥ 5 cm, lymph node metastasis, microvascular invasion, and serum GPC3 level in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group, and the level of miR-424 was lower

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2020SF-043)。

作者简介:杨帆,男,主管技师,主要从事医学影像技术方面的研究。△ 通信作者,E-mail:zxxywyw@163.com。

引用格式:杨帆,赵晓智,袁玥.原发性肝癌患者介入治疗后血清 GPC3、miR-424 水平与复发的关系[J].检验医学与临床,2025,22(23):

than that in the non-recurrence group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that maximum tumor diameter ≥ 5 cm, lymph node metastasis, microvascular invasion, increased GPC3 level were independent risk factors for recurrence of PHC after interventional therapy ($P < 0.05$), and the increased miR-424 level was independent protective factor for recurrence of PHC after interventional therapy ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the AUC of serum GPC3, miR-424 alone and their combination in predicting recurrence of PHC patients after interventional therapy were 0.792, 0.789 and 0.896 respectively. The AUC of serum GPC3, miR-424 combined in predicting recurrence of PHC patients after interventional therapy was greater than that of serum GPC3, miR-424 alone ($Z = 2.563, 2.930, P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the level of serum GPC3 was negatively correlated with the level of miR-424 in PHC patients ($r = -0.76, P = 0.021$). **Conclusion** Serum GPC3 and miR-424 are abnormally expressed in patients with recurrent PHC, and they are influencing factors for the recurrence of PHC after interventional therapy, which can be used as predictors of recurrence.

Key words: primary liver cancer; glypican-3; miR-424; relapse; relevance; intervention therapy

原发性肝癌(PHC)属于致死率较高的一种恶性肿瘤,其发病隐匿且肿瘤生长缓慢,因此多数患者确诊时已为晚期,无法通过手术根治^[1-2]。介入治疗是错过手术治疗的 PHC 患者最常用干预方式,其主要是通过建立通道向病变部位导入特定器械,在小创伤前提下阻断肿瘤血供,最终影响肿瘤组织,使其萎缩坏死,但部分患者存在复发的可能性,严重者会影响患者生命健康,因此,积极寻找 PHC 患者介入治疗后复发的预测指标是改善患者预后的关键^[3-4]。血清磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)是一种膜蛋白,存在于细胞膜表面,在肝细胞癌患者中 GPC3 呈高表达,其有助于 PHC 的早期诊断和良恶性肝肿瘤的鉴别诊断^[5]。miR-424 在血管新生中具有关键作用,而在肿瘤生长、转移过程中,最重要的环节之一是血管新生,miR-424 在结直肠癌、舌癌、胰腺神经内分泌肿瘤及肺癌中均异常表达^[6-7]。但现阶段关于血清 GPC3、miR-424 在 PHC 患者介入治疗后复发过程中水平变化的研究较少见,基于此,本研究探讨了 130 例进行介入治疗的 PHC 患者血清 GPC3、miR-424 水平与患者复发的关系,以期为临床治疗 PHC 提供相关的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月至 2023 年 6 月在陕西省宝鸡高新医院进行介入治疗的 PHC 患者 130 例作为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肝癌诊疗指南》^[8]中关于 PHC 的诊断标准,均在陕西省宝鸡高新医院进行介入治疗;(2)精神正常,可有效配合研究人员工作;(3)心肺无损伤,预计生存时间 ≥ 3 个月;(4)临床资料完整;(5)未经手术治疗只进行介入治疗。排除标准:(1)合并肝部其他病毒感染疾病;(2)存在第 2 种原发肿瘤;(3)伴有器质性疾病、凝血功能障碍;(4)同时参与其他研究,影响本研究数据收集。脱落标准:失访。所有研究对象及其亲属均知情同意本研究并签署知情同意书。本研究通过陕西省宝鸡高新医院医学伦理

委员会审核批准(2020-006)。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 通过陕西省宝鸡高新医院设计的结构化资料收集表,对所有参与资料收集的研究人员进行培训,确保他们对研究目的、变量定义、数据收集方法有统一的理解,系统记录所有相关数据,包括患者的基本信息、诊断信息、治疗数据等,按照设计好的流程和时间表收集数据,确保数据的完整性和一致性。从医院电子病历信息调取患者基线资料,包括年龄、性别、体质量指数(BMI)、病理类型、肿瘤最大径、有无淋巴结转移、有无微血管侵犯、肝功能分级。

1.2.2 GPC3 水平检测 采集所有患者介入治疗后第二天清晨空腹静脉血 5 mL,在 4 °C 条件下离心 10 min(速率 3 000 r/min,半径 10 cm),分离上层血清并均分为 2 份保存至 -80 °C 环境中待检。取一份血清,采用酶联免疫吸附试验检测 GPC3 水平(试剂盒均购自上海通蔚试剂实业有限公司,货号:CSB-E15877m)。

1.2.3 总 RNA 提取 取另一份血清,加入其 3 倍体积的 TRIzol 提取试剂后混合均匀,在室温条件下放置 15 min,4 °C 条件下 2 000 r/min 离心 15 min,得到上清液采用 EP 管吸取后 18 000 r/min 离心 10 min,得到上层血清,依据 miRNA 试剂盒要求提取血清总 RNA。采用荧光定量聚合酶链反应检测 miR-424 相对表达水平,试剂购自美国应用生物系统公司,每 10 μ L 反转录作为 1 个反应体系,仪器参数设置为 95 °C 2 min,40 个循环,95 °C 15 s,30 个循环,90 °C 2 min,40 个循环。U6 正向引物为 5'-CGTGACTC-TACGTGATA-3',反向引物为 5'-TCACATCAC-TACATCTACT-3';miR-424 正向引物为 5'-CATG-TACAGCATCACGTACATA-3',反向引物为 5'-GACTAGATCGATCATCATCCTC-3';Cq 值采用 CFX manager 3.0 软件分析,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 miR-424 相对表达水平。

1.3 随访 通过电话、面访、复查等形式对患者进行

6 个月随访,根据随访期间复发情况分为复发组和未复发组。复发标准:肝区疼痛、恶心呕吐等表现突出,并且经肝脏超声检查有顽固性腹水。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 PHC 患者介入治疗后复发的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 GPC3、miR-424 单独及联合检测对 PHC 患者介入治疗后复发的预测价值。采用 Pearson 相关分析 PHC 患者血清 GPC3 水平与 miR-424 水平的相关性。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 复发组与未复发组临床资料比较 复发组纳入

61 例,未复发组纳入 64 例,研究期间失访 5 例。复发组肿瘤最大径 ≥ 5 cm、有淋巴结转移、有微血管侵犯的占比,以及血清 GPC3 水平均高于未复发组,miR-424 水平低于未复发组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 PHC 患者介入治疗后复发影响因素 以是否复发作为因变量,以表 1 中差异有统计学意义的变量作为自变量(赋值见表 2)进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,肿瘤最大径 ≥ 5 cm、有淋巴结转移、微血管侵犯、GPC3 水平升高、GPC3 水平升高均为 PHC 患者介入后复发的独立危险因素($P < 0.05$)。血清 miR-424 水平升高为 PHC 患者介入后复发的独立保护因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 复发组与未复发组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	男性	BMI(kg/m ²)	病理类型		肿瘤最大径(cm)	
					肝细胞癌	胆管细胞癌	<5	≥ 5
未复发组	64	61.61±4.27	35(54.69)	23.33±1.22	46(71.88)	18(28.12)	45(70.31)	19(29.69)
复发组	61	61.36±4.64	30(49.18)	23.56±1.25	40(65.57)	21(34.43)	13(21.31)	48(78.69)
<i>t</i> / χ^2		0.312	0.380	−1.051	0.578		30.153	
<i>P</i>		0.756	0.538	0.295	0.447		<0.001	

组别	<i>n</i>	有淋巴结转移	有微血管侵犯	肝功能分级		GPC3 (μg/L)	miR-424
				A 级	B 级		
未复发组	64	21(32.81)	4(6.25)	41(64.06)	23(35.94)	0.24±0.12	9.36±1.39
复发组	61	36(59.02)	12(19.67)	37(60.66)	24(39.34)	0.45±0.15	7.26±1.14
<i>t</i> / χ^2		8.645	5.041	0.154		−8.778	9.274
<i>P</i>		0.003	0.025	0.694		<0.001	<0.001

表 2 变量赋值

变量	赋值
肿瘤最大径	≥ 5 cm=1,<5 cm=0
淋巴结转移	有=1,无=0
微血管侵犯	有=1,无=0
GPC3	原值录入
miR-424	原值录入
复发	复发=1,未复发=0

2.3 血清 GPC3、miR-424 单独及联合检测对 PHC 患者介入治疗后复发的预测价值 以患者是否复发作为状态变量(复发=1,未复发=0),以血清 GPC3、miR-424 水平作为检验变量进行 ROC 曲线分析。结果显示,血清 GPC3、miR-424 单独及二者联合预测 PHC 患者介入治疗后复发的 AUC 分别为 0.792、0.789、0.896,二者联合预测 PHC 患者介入治疗后复发的 AUC 大于单独检测的 AUC($Z = 2.563$ 、 2.930 , $P < 0.05$)。见表 4、图 1。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 PHC 患者介入治疗后复发危险因素

变量	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	OR 的 95%CI
肿瘤最大径	1.139	0.279	8.924	<0.001	3.124	1.579~5.136
淋巴结转移	0.966	0.316	3.467	0.002	2.627	1.024~4.399
微血管侵犯	1.143	0.263	10.226	<0.001	3.136	1.798~6.527
GPC3	1.224	0.335	9.867	<0.001	3.401	1.207~4.552
miR-424	−0.897	0.347	5.469	<0.001	0.526	0.218~0.676

表 4 血清 GPC3、miR-424 单独及联合检测对 PHC 患者介入治疗后复发的预测价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	约登指数	P
GPC3	0.792	0.711~0.860	88.52	70.31	0.27 μg/L	0.588	<0.05
miR-424	0.789	0.707~0.857	78.69	81.25	7.91	0.599	<0.05
二者联合	0.896	0.829~0.943	91.80	89.06	—	0.809	<0.05

注:—表示无数据。

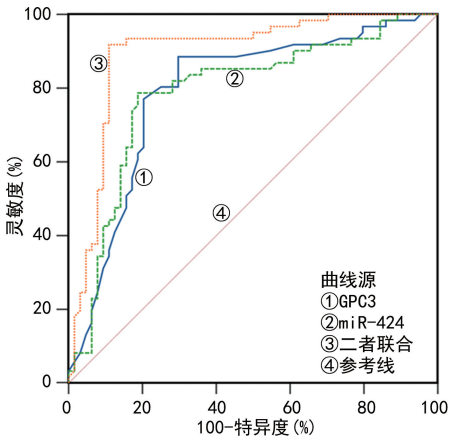


图 1 血清 GPC3、miR-424 单独及联合检测预测 PHC 患者介入治疗后复发的 ROC 曲线

2.4 PHC 患者血清 GPC3 水平与 miR-424 水平相关性 Pearson 相关分析结果显示,PHC 患者血清 GPC3 水平与 miR-424 水平呈负相关($r=-0.76$, $P=0.021$)。

3 讨 论

本研究发现,PHC 患者介入治疗后复发的影响因素包括肿瘤最大径 ≥ 5 cm、有淋巴结转移、有微血管侵犯,提示肿瘤最大径、淋巴结转移、微血管侵犯与 PHC 患者介入治疗后复发具有紧密联系。其原因为,肿瘤最大径越大表明其在体内的生长时间越长,越是处于中晚期,介入治疗效果较差,具有较高复发性^[9-10]。张英檀等^[11]研究表明,微血管侵犯是 PHC 患者术后复发的重要因素,LIU 等^[12]的多中心研究结果表明,165 例接受术后辅助肝动脉化疗栓塞治疗的单发肝癌患者中,微血管侵犯是早期复发(≤ 24 个月)的独立危险因素,YU 等^[13]研究表明肿瘤最大径 > 5 cm 是肝癌患者早期复发的独立预测因子,并且微血管侵犯阳性组中肿瘤最大径 > 5 cm 患者的 2 年复发率高达 66.1%,ZHANG 等^[14]发表的多中心对照研究中,分析了 751 例肝癌患者的复发模式,发现淋巴结转移患者的肺转移和区域淋巴结转移发生率分别为 14.3%和 4.3%,高于无淋巴结转移组,且淋巴结转移是远处复发的独立危险因素,CHEN 等^[15]的多中心观察性研究中,发现肿瘤最大径 > 6.5 cm 与微血管侵犯是同等重要的预后因素,二者同时存在时患者生存率降低,以上研究结果均与本研究结论一致。体内癌转移最常见的区域为肝脏和淋巴系统,一旦出现淋巴结转移则表明癌症处于中晚期,手术治疗可以对原病灶的肿瘤进行切除,但无法完全消除其他部位的

转移,故出现淋巴结转移的 PHC 患者介入治疗后存在较高复发性,需及时采取治疗措施^[16-17]。本研究结果显示,血清 GPC3 水平升高为 PHC 患者介入治疗后复发的独立危险因素,miR-424 水平升高为 PHC 患者介入治疗后复发的独立保护因素。从 GPC3 在人体内分布情况来看,其与组织分化呈密切相关性,当组织分化时其表达特异度升高,而其表达水平越高,其肿瘤最大径更大,分化就更差,从而肿瘤侵袭能力较强,并且其高表达会显著增加患者复发风险,与国内外研究基本一致^[18-19]。miR-424 的功能因机体条件不同而表达随之呈现差异,包括不同的生理、病理条件下,患者机体的 miR-424 表达均有显著不同,且其在多项研究中已被证实,如 YE 等^[20]研究表明,miR-424 在乳腺上皮细胞重构中参与血管生成和血管重建,在单核细胞和骨骼肌祖细胞分化中,其也发挥着重要作用;长链非编码 RNA(LncRNA)可以通过下调 miR-424 促进肝癌细胞的增殖,人肝癌细胞(HepG2)转染 miR-424,可抑制肿瘤细胞克隆形成能力,miR-424 在肝癌中发挥抑癌作用^[21];miR-424 水平降低会打破血管生成的平衡,从而增加 PHC 患者复发风险^[22]。

本研究结果显示,血清 GPC3、miR-424 可以对 PHC 患者介入治疗复发进行有效诊断,并且二者联合检测灵敏度和特异度更高,提示血清 GPC3、miR-424 可作为 PHC 患者介入治疗复发的预测指标。分析其机制可能为 GPC3 在人体胚胎时期显著表达于胃肠道和中胚层来源的组织中,属于一种膜性硫酸乙酰肝素蛋白多糖,待成人时期 GPC3 仅存在于心脏、肺、卵巢及肾脏等少数组织中,肝脏组织出现损伤时其才会有所表达,LIN 等^[23]指出 GPC3 诊断灵敏度为 76.92%,特异度为 73.08%(最佳截断值 0.100 ng/mL),且 GPC3 > 0.124 ng/mL 的高危组 3 年生存率显著低于低危组,JENG 等^[24]对组织和循环 miRNA 生物标志物进行全面分析,发现 miR-424-5p 低表达是肝癌患者总生存期(OS)的独立预测因子且与复发密切相关,ALEMAYEHU 等^[25]发现循环 miRNAs 诊断肝癌的综合灵敏度为 84%,特异度为 81%,且 miRNA 组合检测的灵敏度和特异度分别高达 88%和 88%,优于单一 miRNA 检测,王美英等^[26]指出 GPC-3 对乙型肝炎肝硬化和 PHC 的鉴别针对具有重要价值。miR-424 表达降低会进一步增加癌细胞的转移,促进血管生成,从而加快癌细胞转移,导致 PHC 患者

复发概率显著提升^[27]。

GPC3 是一类分布在细胞膜表面的蛋白聚糖,通过磷脂酰肌醇锚定在细胞膜上,通过结合胞外基质、生长因子和蛋白酶等影响信号传递,对细胞生长、分化、迁徙、肿瘤形成及转移有重要作用,GPC3 表达降低则增加细胞凋亡^[28]。miR-424 在肝癌细胞中表达,能够抑制肝癌细胞上皮间质转化,抵抗失巢凋亡,并抑制肝癌细胞的恶性增殖和侵袭转移^[29]。血清 GPC3 水平降低导致细胞凋亡增加,miR-424 水平升高导致细胞凋亡增加,故推测二者存在相关性,本研究 Pearson 相关分析结果显示,二者呈负相关,与既往研究结果^[30]基本吻合。

综上所述,血清 GPC3、miR-424 是 PHC 患者介入治疗后复发的影响因素,血清 GPC3 与 PHC 患者介入治疗后复发呈正相关,血清 miR-424 与 PHC 患者介入治疗后复发呈负相关;且血清 GPC3、miR-424 及其联合检测可作为临床诊断 PHC 患者介入治疗后复发的评估指标。但本研究因人力、物力限制存在一定局限性,样本量较少、随访时间较短,后续还需加大样本量的选取,同时将随访时间扩大,以进一步证实血清 GPC3、miR-424 与 PHC 患者介入治疗后复发的关系。

参考文献

- [1] 黄珊珊,张维,谢昭鹏,等. 超声造影联合微血管成像技术与钆塞酸二钠增强 MRI 评价原发性肝癌 TACE 术后复发的诊断效能对照分析[J]. 现代生物医学进展,2021,21(17):3289-3294.
- [2] 买尔旦·赛力木,阿里旦·艾尔肯,柯于必,等. 晚期糖基化终末产物受体对原发性肝癌患者根治术后复发转移及死亡的预测价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(1):22-26.
- [3] ECKER B L, LEE J, SAADAT L V, et al. Recurrence-free survival versus overall survival as a primary endpoint for studies of resected colorectal liver metastasis: a retrospective study and Meta-analysis[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(10):1332-1342.
- [4] SINUKUMAR S, DAMODARAN D, RAY M, et al. Pattern of recurrence after interval cytoreductive surgery and HIPEC following neoadjuvant chemotherapy in primary advanced stage III C/IV A epithelial ovarian cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2021, 47(6):1427-1433.
- [5] 李恒,袁俊建,许艳东,等. MR 扩散加权成像联合血清 IP-10、GPC3 检测在原发性肝癌诊断中的临床价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2023,21(7):119-121.
- [6] NING D, CHEN J, DU P C, et al. The crosstalk network of XIST/miR-424-5p/OGT mediates RAF1 glycosylation and participates in the progression of liver cancer[J]. Liver Int, 2021, 41(8):1933-1944.
- [7] GHAFOURI-FARD S, ASKARI A, HUSSEN B M, et al. Role of miR-424 in the carcinogenesis[J]. Clin Transl Oncol, 2024, 26(1):16-38.

- [8] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肝癌诊疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:66.
- [9] 周娜,潘磊,徐爱民,等. 原发性肝癌患者 TACE 术后癌症复发恐惧的影响因素及认知行为疗法的治疗效果研究[J]. 现代生物医学进展,2023,23(16):3037-3042.
- [10] 刘赛男,赵和平,韦鳗真,等. 原发性肝癌患者生存期的危险因素及贝叶斯网络模型分析[J/CD]. 肿瘤代谢与营养电子杂志,2024,11(5):683-690.
- [11] 张英檀,李佩佩,陈晓,等. 术前 Ki-67 联合多模态超声检查对原发性肝癌微血管侵犯的预测价值[J]. 中国超声医学杂志,2022,38(11):1248-1251.
- [12] LIU J, DING X, ZHANG Y, et al. A Clinical-Imaging Nomogram for predicting early recurrence in patients with solitary hepatocellular carcinoma after postoperative adjuvant TACE[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2025, 12:1835-1847.
- [13] YU Y, WANG XH, HU W J, et al. Patterns, Risk Factors, and outcomes of recurrence after hepatectomy for Hepatocellular carcinoma with and without microvascular Invasion[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2024, 11:801-812.
- [14] ZHANG J, CHEN Y, YE P, et al. Prognostic comparison between LNM and MaVI of hepatocellular carcinoma: a multicenter population-based propensity scores matching study[J]. BMC Gastroenterol, 2025, 25(1):618.
- [15] CHEN H Y, TSAI H I, YU M C, et al. Tumor size larger than 6.5 cm and microvascular invasion are comparable prognosticators for hepatocellular carcinoma: a multi-institutional observational study[J]. Clin Transl Oncol, 2025, 10(32):323.
- [16] 孔杰,李辉,曾雪燕,等. 原发性肝癌区域淋巴结转移的临床病理特点及预后分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2022,29(4):290-295.
- [17] YANG H, CHENG J, ZHUANG H, et al. Pharmacogenomic profiling of intra-tumor heterogeneity using a large organoid biobank of liver cancer[J]. Cancer Cell, 2024, 42(4):535-551.
- [18] 董美衬,白晶,刘海顺,等. 血清 GPC3、DCP、GP73 及 AFP 联合检测在原发性肝癌的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床,2022,29(7):1142-1147.
- [19] STEFFIN D, GHATWAI N, MONTALBANO A, et al. Interleukin-15-armored GPC3-CAR T cells for patients with solid cancers[J]. Res Sq, 2024, 3:4103623.
- [20] YE Z, HE Q, WANG Q, et al. LINC00922 promotes the proliferation, migration, invasion and EMT process of liver cancer cells by regulating miR-424-5p/ARK5[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(10):3757-3769.
- [21] GHAFOURI-FARD S, ASKARI A, HUSSEN B M, et al. Role of miR-424 in the carcinogenesis[J]. Clin Transl Oncol, 2024, 26(1):16-38.
- [22] WEI B, XIAO S, LOU W. In silico whole-transcriptome analysis reveals a potential hsa_circ_0000375-miR-424-5p-TPM2/SRPX/SRGA1 regulatory network related to liver metastasis of colorectal cancer[J]. Heliyon, 2023, 9(11):e21688.

肿瘤的实验室检测专题 · 论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.23.002

贝伐珠单抗与奥希替尼联合用于ⅠB~ⅢA期非小细胞肺癌患者术后辅助治疗中的效果及对cGAS/STING信号通路因子的影响*

刘雨鑫¹,周小伟¹,雷 蕾²,杨林琪¹,王志渝^{1△}

四川省广元市中心医院:1.胸外科;2.检验科,四川广元 628000

摘要:目的 探讨贝伐珠单抗与奥希替尼联合用于ⅠB~ⅢA期非小细胞肺癌(NSCLC)患者术后辅助治疗中的效果及对环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cGAS)/干扰素基因刺激蛋白(STING)信号通路因子的影响。方法 选取2019年1月至2021年6月该院收治的ⅠB~ⅢA期NSCLC患者122例作为研究对象。按随机数字表法分为研究组与对照组,每组61例。所有患者均于术后进行常规化疗,对照组在常规化疗基础上给予奥希替尼,研究组在对照组治疗基础上增加贝伐珠单抗治疗。比较2组治疗前后肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、神经烯醇化酶(NSE)、糖类抗原125(CA125)、糖类抗原199(CA199)]、生长因子[表皮生长因子受体(EGFR)、结缔组织生长因子(CTGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子-β1(TGF-β1)]、cGAS/STING信号通路因子水平和生存质量(包括肺癌特异模块症状、功能状况、躯体状况、社会/家庭情况及情感状况评分)评分及不良反应发生情况。随访3年,统计2组3年生存率。采用Kaplan-Meier生存曲线分析观察组与对照组3年生存情况。结果 治疗4个周期后,2组血清CEA、NSE、CA125、CA199、EGFR、VEGF、CTGF、TGF-β1、cGAS mRNA、STING mRNA水平均低于治疗前,且研究组均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);2组肺癌特异模块症状、功能状况、躯体状况、社会/家庭情况及情感状况评分均高于治疗前,且研究组均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。2组胃肠道反应、白细胞减少、口腔黏膜炎、骨髓抑制、周围神经等不良反应发生情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。随访3年,研究组失访4例,对照组失访3例。研究组3年生存率为87.72%(50/57),高于对照组的72.41%(42/58),差异有统计学意义($\chi^2=4.209, P=0.040$)。Kaplan-Meier生存曲线分析结果显示,研究组的生存曲线整体优于对照组(Log-rank $\chi^2=4.250, P=0.039$)。结论 奥希替尼联合贝伐珠单抗在ⅠB~ⅢA期NSCLC患者术后辅助治疗中可控制肿瘤发展,延长生存期,提高生存质量。

关键词:非小细胞肺癌; 胸腔镜根治术; 奥希替尼; 贝伐珠单抗; 生长因子; 生存质量; 肿瘤标志物; cGAS/STING

中图法分类号:R734.2;R284.1;R446.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2025)23-3174-07

Effect of bevacizumab combined with osimertinib in the adjuvant treatment of patients with stage I B-III A non-small cell lung cancer and its effect on cGAS/STING signaling pathway factors*

LIU Yuxin¹, ZHOU Xiaowei¹, LEI Lei², YANG Linqi¹, WAN Zhiyu^{1△}

1. Department of Thoracic Surgery; 2. Department of Clinical Laboratory, Central Hospital of Guangyuan City, Guangyuan, Sichuan 628000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of bevacizumab combined with osimertinib in the adjuvant treatment of patients with stage I B-III A non-small cell lung cancer (NSCLC) and its effect on cyclic guanylate adenylate synthase (cGAS)/stimulator of interferon gene (STING) signaling pathway factors. **Methods** A total of 122 patients with stage I B-III A NSCLC admitted to the hospital from January 2019 to June 2021 were selected as the research objects. According to the random number table method, they were divided into study group and control group, with 61 cases in each group. All patients were given conventional chemotherapy, the control group was given osimertinib on the basis of conventional chemotherapy, and the study group was given bevacizumab on the basis of the control group. The tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), neural enolase (NSE), carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 199

* 基金项目:2020年四川省医学(青年创新)科研项目(S201249)。

作者简介:刘雨鑫,男,主治医师,主要从事普胸外科方面的研究。△ 通信作者,E-mail:52421280@qq.com。

引用格式:刘雨鑫,周小伟,雷蕾,等.贝伐珠单抗与奥希替尼联合用于ⅠB~ⅢA期非小细胞肺癌患者术后辅助治疗中的效果及对cGAS/STING信号通路因子的影响[J].检验医学与临床,2025,22(23):3174-3180.