

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190519

血清总胆汁酸水平对肝细胞肝癌患者预后的影响

王妍, 周颖婷, 陈荣新, 任正刚, 张岚*

复旦大学附属中山医院肝肿瘤内科, 上海 200032

[摘要] **目的:**探讨血清总胆汁酸对于肝细胞肝癌(简称肝癌)患者的预后意义。**方法:**收集145例肝癌患者的临床资料并随访其生存期,比较总胆汁酸升高组和正常组两组患者之间临床因素的差异,通过单因素、多因素分析影响肝癌患者总生存期的预后因素。**结果:**高胆汁酸组患者在多个肝功能指标上与正常胆汁酸水平组患者存在显著差异,血清总胆红素 $>17.1 \mu\text{mol/L}$ (22.6% vs 7.2%)、白蛋白 $<35 \text{ g/L}$ (32.3% vs 7.2%)、GGT $>70 \text{ U/L}$ (59.7% vs 39.8%)、PT $>14 \text{ s}$ (27% vs 7.2%)的患者比例明显高于正常胆汁酸水平患者 ($P<0.05$)。多因素分析结果显示:总胆汁酸 $>10 \mu\text{mol/L}$ (HR=1.595, $P=0.029$)、有门静脉侵犯 (HR=2.102, $P=0.005$)、有远处转移 (HR=1.922, $P=0.035$) 是影响肝癌患者总生存期的独立危险因素。**结论:**总胆汁酸是影响肝癌患者预后的独立危险因素。

[关键词] 肝细胞肝癌;总胆汁酸;预后

[中图分类号] R 575 [文献标志码] A

The prognostic value of total bile acid for patients with hepatocellular carcinoma

WANG Yan, ZHOU Ying-ting, CHEN Rong-xin, REN Zheng-gang, ZHANG Lan*

Department of Hepatic Oncology, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To explore the prognostic value of total bile acid (TBA) for patients with hepatocellular carcinoma. **Methods:** The clinical data of 145 patients with hepatocellular carcinoma were collected and their overall survival time was followed up. The differences of clinical factors between TBA high group and TBA normal group were compared. The prognostic factors affecting the overall survival of patients with hepatocellular carcinoma were analyzed by univariate and multivariate analysis. **Results:** There were significant differences in liver function between TBA high group and normal group. The proportion of patients with serum total bilirubin $>17.1 \mu\text{mol/L}$ (22.6% vs 7.2%), albumin $<35 \text{ g/L}$ (32.3% vs 7.2%), GGT $>70 \text{ U/L}$ (59.7% vs 39.8%), and PT $>14 \text{ s}$ (27% vs 7.2%) were significantly higher in TBA high group than those in TBA normal group ($P<0.05$). The multivariate analysis results showed that TBA $>10 \mu\text{mol/L}$ (HR=1.595, $P=0.029$), portal vein invasion (HR=2.102, $P=0.005$), and distant metastasis (HR=1.922, $P=0.035$) were independent risk factors for overall survival of patients with HCC. **Conclusions:** TBA is an independent prognostic factor for patients with hepatocellular carcinoma.

[Key Words] hepatocellular carcinoma; total bile acid; prognosis

胆汁酸(bile acid)是由肝细胞合成的胆汁中的主要有机溶质,在肝脏及肠道中发挥重要功能。初级胆汁酸在肠道菌群的作用下生成次级胆汁酸,大部分次级胆汁酸具有高度疏水性,可导致氧化应激及细胞凋亡,在肝脏中聚集引起炎症、胆汁淤积、胆结石甚至癌变^[1]。既往研究证实,肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC, 以下简称肝癌)患者总胆汁酸(total bile acid, TBA)水平高于健康人群^[2-4],总胆汁酸可以作为肝癌的诊断指标。而近年来多项研究证实,肠道

菌群紊乱与胆汁酸代谢及肝癌的发生发展机制密切相关^[5-7]。那么总胆汁酸是否对肝癌患者的预后评估意义?目前尚乏临床资料证实。因此本研究拟通过对肝癌患者预后因素进行分析,探讨总胆汁酸对于肝癌患者预后的影响及意义。

1 资料与方法

1.1 患者信息收集与随访 回顾性分析2011年11月至2013年11月于复旦大学附属中山医院肝

[收稿日期] 2019-04-11 [接受日期] 2019-05-22

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81602034)。Supported by Youth Fund of National Nature Science Foundation of China (81602034).

[作者简介] 王妍, 硕士, 主治医师。E-mail: wang.yan2@zs-hospital.sh.cn

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: zhang.lan@zs-hospital.sh.cn

肿瘤内科住院治疗的患者,且符合以下条件:(1)根据美国肝病学会肝癌临床诊断标准,诊断为肝癌,或者经病理学诊断为肝癌;(2)既往未接受过抗肿瘤治疗,或与末次抗肿瘤治疗间隔6个月以上;(3)无腹水或肝性脑病;(4)入院后接受肝动脉化疗栓塞(TACE)或射频消融(RFA)治疗。收集符合上述条件的共145例患者术前人口统计学信息及临床信息,术后每隔3个月随访患者生存情况,统计患者的总生存期(OS),末次随访时间为2017年10月。本研究通过复旦大学附属中山医院伦理委员会审核批准,患者签署知情同意书。

1.2 统计学处理 采用SPSS 19.0 统计分析软件;计量资料采用 Student's *t* 检验,计数资料采用 Chi-square 检验或 Fisher 精确概率法检验,单因素生存分析采用 Kaplan-Meier 法,多因素生存分析采用 Cox 回归模型。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 患者基本资料 145例患者年龄最小22岁,

最大86岁,平均年龄(58.72±12.00)岁,其中男性121例,女性24例,1年、2年、3年、5年生存率分别为69%、52%、36%、20%,中位生存时间为(25.45±3.20)个月。

2.2 不同血清胆汁酸水平组患者临床资料的比较 对比不同血清胆汁酸水平的两组患者在年龄、性别、体质指数(BMI)、血清总胆红素、白蛋白、凝血酶原时间(PT)、血清总胆汁酸(TBA)、谷氨酰转肽酶(GGT)、血红蛋白、术前甲胎蛋白(AFP)、乙肝表面抗原(HBsAg)、丙肝抗体(HCV-Ab)、肿瘤直径及个数、有无门脉侵犯、有无远处转移等因素方面的差异,结果发现:高胆汁酸组(TBA>10 μmol/L)患者在多个肝功能指标上与正常胆汁酸水平组患者存在显著差异,血清总胆红素>17.1 μmol/L(22.6% vs 7.2%)、白蛋白<35 g/L(32.3% vs 7.2%)、GGT>70 U/L(59.7% vs 39.8%)、PT大于14 s(27% vs 7.2%)的患者比例明显高于正常胆汁酸水平患者(表1),而在BMI、肿瘤情况等指标上两组患者差异无统计学意义。

表1 高胆汁酸组和正常胆汁酸组患者临床因素分析

指标	TBA>10 μmol/L (n=62)	TBA≤10 μmol/L (n=83)	P值
性别	男性	54	0.370
	女性	8	
年龄/岁	>65	20	0.857
	≤65	42	
总胆红素(μmol/L)	≤17.1	48	0.013
	>17.1	14	
白蛋白(g/L)	≥35	42	0.000
	<35	20	
GGT(U/L)	≤70	25	0.020
	>70	37	
凝血酶原时间/s	≤14	45	0.001
	>14	17	
血红蛋白(g/L)	≤110	7	0.362
	>110	55	
BMI	≤24	40	0.861
	>24	22	
HbsAg	阳性	51	0.316
	阴性	11	
HCV-Ab	阳性	4	0.589
	阴性	58	
术前AFP(ng/mL)	>20	35	0.734
	≤20	27	
肿瘤个数	单个	39	0.497
	多个	23	
肿瘤直径/cm	>10	14	0.845
	≤10	48	
门脉侵犯	有	13	0.473
	无	49	
远处转移	有	9	0.507
	无	53	

2.3 单因素及多因素分析患者预后因素 单因素分析结果显示:总胆汁酸 $>10 \mu\text{mol/L}$ (24.37 vs 32.72个月, $P=0.035$)、GGT $>70 \text{U/L}$ (21.91 vs 34.75个月, $P=0.000$)、术前AFP $>20 \text{ng/mL}$ (24.38 vs 34.76个月, $P=0.004$)、肿瘤直径大于10 cm(16.13 vs 33.11个月, $P<0.001$)、有门静脉侵犯(14.44 vs 32.37个月, $P<0.001$)、有远处转移

(15.34 vs 31.49个月, $P=0.001$)是肝癌患者生存期的影响因素。进一步多因素分析显示:总胆汁酸大于 $10 \mu\text{mol/L}$ (HR=1.595, $P=0.029$)、有门静脉侵犯(HR=2.102, $P=0.005$)、有远处转移(HR=1.922, $P=0.035$)是影响肝癌患者总生存期的独立危险因素(图1、表2)。

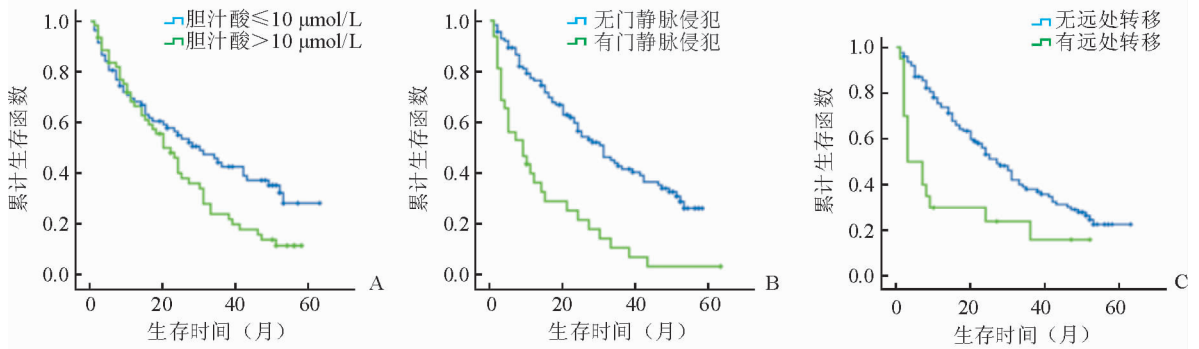


图1 不同分组肝癌患者的生存曲线

A:血清总胆汁酸 $>10 \mu\text{mol/L}$ 组和血清总胆汁酸 $\leq 10 \mu\text{mol/L}$ 组患者生存曲线;B:有门静脉侵犯组和无门静脉侵犯组患者生存曲线;C:有远处转移组和无远处转移组患者生存曲线

表2 单因素和多因素分析影响肝癌患者预后的危险因素

指标	单因素分析			多因素分析	
	<i>n</i> (N=145)	OS(月)	<i>P</i> 值	HR(95%CI)	<i>P</i> 值
性别	男性	121	29.83	0.652	
	女性	24	26.27		
年龄	>65 岁	45	31.16	0.264	
	≤ 65 岁	100	27.79		
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	≤ 17.1	125	29.66	0.721	
	>17.1	20	28.10		
白蛋白(g/L)	≥ 35	119	30.20	0.396	
	<35	26	24.51		
GGT(U/L)	≤ 70	75	34.75	0.000	1.078 (0.651~1.786)
	>70	70	21.91		
凝血酶原时间(s)	≤ 14	122	28.95	0.664	
	>14	23	30.94		
血红蛋白(g/L)	≤ 110	12	21.58	0.299	
	>110	133	30.00		
总胆汁酸($\mu\text{mol/L}$)	≤ 10	83	32.72	0.035	1.595 (1.049~2.425)
	>10	62	24.37		
BMI	≤ 24	95	28.94	0.654	
	>24	50	28.57		
HBsAg	阳性	113	29.67	0.847	
	阴性	32	26.90		
HCV-Ab	阳性	9	30.82	0.507	
	阴性	136	29.08		
术前AFP(ng/mL)	>20	85	24.38	0.004	1.513 (0.963~2.377)
	≤ 20	60	34.76		
肿瘤个数	单个	86	29.48	0.855	
	多个	59	28.16		
肿瘤直径(cm)	>10	35	16.13	0.000	1.608 (0.950~2.721)
	≤ 10	110	33.11		
门脉侵犯	有	32	14.44	0.000	2.102 (1.252~3.531)
	无	113	32.37		
远处转移	有	20	15.34	0.001	1.922 (1.048~3.522)
	无	125	31.49		

3 讨论

胆汁酸是胆固醇在肝细胞中经一系列酶促反应形成的代谢产物,95%以上排入肠道的胆汁酸被重吸收,重吸收的胆汁酸经门静脉入肝,被肝细胞摄取,与新合成的结合胆汁酸一起再经过胆道排入肠道,称为胆汁酸的肝—肠循环^[8]。因此,血浆中胆汁酸的测定能反映肝细胞合成、摄取及分泌功能。本研究对比高胆汁酸水平组和正常胆汁酸水平组两组肝癌患者的基本情况,结果显示两组患者在肝功能储备指标上有显著差异,高胆汁酸组肝癌患者中血胆红素升高、白蛋白降低、GGT升高及PT升高者比例明显高于正常胆汁酸水平患者,由此证实,在肝癌患者中,总胆汁酸的高低也可以反映出患者的肝功能状态。

通过进一步对肝癌患者的预后因素进行多因素分析后结果显示,总胆汁酸 $>10\ \mu\text{mol/L}$ 是影响肝癌患者生存期的独立危险因素,总胆汁酸水平升高是肝癌的预后指标之一。近年来国内外研究证实,胆汁酸主要通过法尼酯受体(FXR)的作用促进肝癌进展。FXR是胆汁酸的生理性受体,可以感知细胞内胆汁酸水平,并反馈性地调节胆汁酸平衡,动物实验证实FXR缺陷可以导致小鼠自发性发生肝脏肿瘤^[9-10],FXR信号减少可以导致肝内胆汁淤积和持续的炎症反应促进肝癌发展^[6-11],增多的胆汁酸可以直接破坏细胞膜活化蛋白激酶C,进而激活p38 MAPK信号途径,活化p53和NF- κ B,NF- κ B的活化可以促进促炎因子释放(IL-6、IL-1 β 、TNF)^[12],IL-6可以活化JAK-STAT3信号途径进而减少凋亡^[13];还可以活化细胞磷脂酶A2,释放花生四烯酸,使肝细胞产生活性氧产物(ROS),造成DNA损伤和活化NF- κ B^[14];FXR的减少可以引起牛磺胆酸的升高和myc表达的升高进而活化下游信号通路^[15]。尽管目前尚缺乏关于胆汁酸与肝癌治疗及预后的前瞻性研究结果,但本研究的结果证实,血清总胆汁酸是肝癌的预后指标,由此提示胆汁酸受体调节的胆汁酸平衡,将有可能成为肝癌治疗的新靶点,为肝癌患者的治疗开辟新的领域。

参考文献

[1] PEREZ M J, BRIZ O. Bile-acid-induced cell injury and protection [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15 (14): 1677-1689.

- [2] 孙萍,许青霞,邵国庆. 血清总胆汁酸和前清蛋白测定在原发性肝癌诊断中的意义[J]. *检验医学与临床*, 2010, 7 (15):1599-1600.
- [3] EL-MIR M Y, BADIA M D, LUENGO N, et al. Increased levels of typically fetal bile acid species in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2001, 100 (5):499-508.
- [4] WANG H, SHANG X, WAN X, et al. Increased hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients with persistently elevated serum total bile acid: a retrospective cohort study [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:38180.
- [5] ANAKK S, BHOSALE M, SCHMIDT V A, et al. Bile acids activate YAP to promote liver carcinogenesis [J]. *Cell Rep*, 2013, 5(4):1060-1069.
- [6] JIA W, XIE G, JIA W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(2):111-128.
- [7] LI T, APTE U. Bile acid metabolism and signaling in cholestasis, inflammation, and cancer [J]. *Adv Pharmacol*, 2015, 74:263-302.
- [8] BOYER J L. Bile formation and secretion [J]. *Compr Physiol*, 2013, 3(3):1035-1078.
- [9] WOLFE A, THOMAS A, EDWARDS G, et al. Increased activation of the Wnt/beta-catenin pathway in spontaneous hepatocellular carcinoma observed in farnesoid X receptor knockout mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 338(1):12-21.
- [10] YANG F, HUANG X, YI T, et al. Spontaneous development of liver tumors in the absence of the bile acid receptor farnesoid X receptor [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(3): 863-867.
- [11] CUPERUS F J, CLAUDEL T, GAUTHEROT J, et al. The role of canalicular ABC transporters in cholestasis [J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(4):546-560.
- [12] LUEDDE T, SCHWABE R F. NF-kappaB in the liver-linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(2):108-118.
- [13] JUNG I H, CHOI J H, CHUNG Y Y, et al. Predominant activation of JAK/STAT3 pathway by interleukin-6 is implicated in hepatocarcinogenesis [J]. *Neoplasia*, 2015, 17 (7):586-597.
- [14] OUYANG X, GHANI A, MEHAL W Z. Inflammasome biology in fibrogenesis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(7):979-988.
- [15] TAKAHASHI S, TANAKA N, FUKAMI T, et al. Role of farnesoid X receptor and bile acids in hepatic tumor development [J]. *Hepatol Commun*, 2018, 2 (12): 1567-1582.