

· 论著 ·

层粘连蛋白对乙肝病毒感染相关肝癌患者术后复发及预后状况的效果分析*

易爱芬^{1,*} 高明²

1.河南省安阳市第五人民医院肝四科 (河南 安阳 455000)

2.郑州大学第一附属医院肿瘤科 (河南 郑州 450000)

【摘要】目的 分析在乙肝病毒感染相关肝癌患者术后复发以及预后状况中层粘连蛋白发挥的作用和影响。**方法** 回顾性方式展开研究, 研究时段为2017年1月至2018年12月, 将我院乙肝病毒感染相关肝癌患者100例予以选取, 将所有对象采集肝部组织标本, 且借助免疫组化法对肝癌组织中层粘连蛋白表达实施检测, 将癌旁组织、肝癌、良性肝组织中层的粘连蛋白表达展开观察和对比。**结果** 肝窦和新生血管中的层粘连蛋白阳性率较高(60.00%), 与肝癌组织细胞膜和细胞质中的层粘连蛋白(40.00%)进行对比, 统计学成立, $P < 0.05$ 。在不同病理指标下肿瘤个数一般超过3个, 而微卫星灶、血管侵犯等病理下的层粘连蛋白表达率较高, $P < 0.05$ 。层粘连蛋白阳性表达患者共有73例, 给予手术治疗或复发者35例(35/73), 复发率占比47.94%; 且与层粘连蛋白阴性表达者的术后生存率相较, 前者生存率明显较低。**结论** 肝癌组织中分布着层粘连蛋白, 且与肝癌患者病理进展程度之间存在直接关系, 检验层粘连蛋白效果显著, 可帮助临床工作人员有效预测患者术后是否复发。

【关键词】层粘连蛋白; 乙肝病毒感染; 肝癌; 术后复发; 预后状况

【中国分类号】R735.7

【文献标识码】A

【基金项目】绿茶主成分EGCG抑制卵巢的机制研究 (21A320072)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.09.020

Effect of Laminin on Postoperative Recurrence and Prognosis of Patients with Hepatitis B Virus Infection Related Liver Cancer*

Yi Ai-fen^{1,*}, GAO Ming².

1.Fourth Department of Liver, Fifth People's Hospital, Anyang 455000, Henan Province, China

2.Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: Objective To analyze the role and influence of laminin in postoperative recurrence and prognosis of hepatitis B virus infection related liver cancer patients.

Methods The study was carried out in a retrospective manner. The study period was from January 2017 to December 2018. 100 patients with liver cancer related to hepatitis B virus infection in our hospital were selected. Liver tissue samples were collected from all subjects, and the expression of laminin in the middle layer of liver cancer tissue was detected by immunohistochemistry. The expression of laminin in adjacent tissues, liver cancer and benign liver disease tissues was observed and compared. **Results** The positive rate of laminin in hepatic sinuses and neovascularization was higher(60.00%), Compared with laminin(40.00%)in the cell membrane and cytoplasm of liver cancer tissue, Statistics established, $P < 0.05$. Under different pathological indexes, the number of tumors is generally more than 3, The expression rate of laminin was higher in microsatellite lesions and vascular invasion, $P < 0.05$. There were 73 cases with positive expression of laminin, 35 cases(35/73) were treated by operation or relapse, The recurrence rate was 47.94%, The survival rate of patients with negative expression of laminin was higher than that of patients with negative expression of laminin, The survival rate of the former was significantly lower. **Conclusion** laminin is distributed in liver cancer tissues and has a direct relationship with the pathological progress of liver cancer patients. The test of laminin has a significant effect, which can help clinical staff to effectively predict whether the patients relapse after operation.

Keywords: Laminin; Hepatitis B Virus Infection; Liver Cancer; Postoperative Recurrence; Prognosis

层粘连蛋白是一种常见蛋白质, 主要分布于细胞外基质, 同时也是细胞基底膜的重要组成部分, 可以有效保持细胞基底膜完整性。研究指出, 细胞的黏附、生长等过程均有粘连蛋白参与, 如若层粘连蛋白功能结构出现异常, 极易和肿瘤细胞黏附、生长等过程密切相关, 进而会对肿瘤细胞的转移、血管的生成发挥促进作用^[1]。但目前临床并没有关于“层粘连蛋白表达是否会影响癌症患者术后复发”的统一研究和定论; 因此为进一步了解层粘连蛋白对乙肝病毒感染相关肝癌患者术后复发和预后状况的作用, 特纳我院2017至2018年度100乙肝病毒感染相关肝癌患者进行研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象 将我院2017年1月至2018年12月内接收并治疗的100乙肝病毒感染相关肝癌患者进行研究, 其中男性、女性患者分别为55、45例, 年龄59~85(72.36±8.56)岁。乙肝病毒感染相关肝癌病程区间1.5~10(5.78±2.33)年。

纳入标准: 临床资料完整; 符合临床对乙肝病毒感染相关肝癌的诊断标准; 除乙肝病毒外并无其他感染性疾病合并存在; 无

认知障碍; 无精神疾病; 初次在我院接受肝癌相关治疗; 预计生存期超过1年; 并未合并其他严重疾病存在。排除标准^[2]: 除乙肝病毒感染外还合并存在其他感染性疾病; 临床资料缺失; 心、脑、肾等脏器合并存在严重疾病; 已经出现呕血、黑便症状者; 入院前近期内接受相关手术; 呼吸功能不全者; 无法坚持完成全程治疗者; 咯血患者; 认知障碍合并精神疾病。

1.2 方法 标本收集: 研究对象均来自我院, 且已经被确诊为乙肝病毒感染相关肝癌, 收集所有手术标本后借助中性甲醛溶液(40 g/L)进行固定, 石蜡包埋, 切片厚度4μm, 后实施免疫组化法染色处理。

免疫组化法染色: 对切片进行脱蜡水化, PBS洗涤三次, 单次时间控制在3min, 后借助高压高温法修复组织, 冷却样片后再次进行PBS洗涤三次, 后将样片置入过氧化氢溶液(3%)浸泡, 时间控制在10 min, 确保全部去除内源性过氧化物酶。浸泡后进行第三次PBS洗涤, 后加一抗并至于恒温中(-4℃)保存, 12h后进行第四次PBS洗涤, 加二抗至于恒温中(37℃)保存20min。进行第五次PBS洗涤, 后给予DAB显色。

【第一作者】易爱芬, 女, 副主任医师, 主要研究方向: 肝。E-mail: kw158_2@126.com

【通讯作者】易爱芬

1.3 观察指标 不同组织层粘连蛋白表达情况。不同病理指标下层粘连蛋白表达情况。术后复发率和生存率。

1.4 统计学分析 本研究数据均借助SPSS22.0录入并分析；计数资料以%表示且用 χ^2 检验，计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示且用t检验，计数资料分析t、 χ^2 与P，组间数据间差大， $P<0.05$ 视为比较研究具备高统计学价值。

2 结 果

2.1 不同组织层粘连蛋白表达情况 数据显示，肝窦和新生血管

中的层粘连蛋白阳性率较高，与肝癌组织细胞膜和细胞质中的层粘连蛋白进行对比，数据差异显著，统计学成立， $P<0.05$ ，见表1。

2.2 不同病理指标下层粘连蛋白表达情况 数据显示，在不同病理指标下肿瘤个数一般超过3个，而微卫星灶、血管侵犯等病理下的层粘连蛋白表达率较高，数据差异显著，统计学成立， $P<0.05$ ，见表2。

2.3 术后复发率和生存率 数据显示，100例患者中共有73例层粘连蛋白阳性表达患者，占比73.00%；给予手术治疗且术后复发者有35例(35/73)，复发率占比47.94%；且与层粘连蛋白阴性表达者的术后生存率相较，前者生存率明显较低。

表1 不同组织层粘连蛋白表达情况

组织来源	例数	细胞膜/细胞质		肝窦和新生血管		χ^2	P
		阳性例数	阳性率(%)	阳性例数	阳性率(%)		
肝癌组织	100	40	40.00	60	60.00	6.5988	$P<0.05$
肝旁组织	100	35	35.00	65	65.00	7.1522	$P<0.05$
良性肝病	45	2	4.44	8	17.77	5.1026	$P<0.05$
χ^2	-	-	6.5611	--	8.5215	--	--
P	--	--	$P<0.05$	--	$P<0.05$	--	--

表2 不同病理指标下层粘连蛋白表达情况

病理指标	调查例数	阳性例数(n=73)	阳性率(%)	χ^2/Z	P
肿瘤个数	1	65	40	8.5611	$P<0.05$
	2~3	10	9		
	>3	25	24		
术前甲胎蛋白(μg/L)	<40	48	20	12.6648	$P<0.05$
	40~1000	22	8		
	>1000	30	29		
血管侵犯	有	70	30	7.2655	$P<0.05$
	无	30	28		
微卫星灶	有	58	30	10.2366	$P<0.05$
	无	42	40		
乙肝病毒抗原阳性	否	80	45	15.1086	$P<0.05$
	是	20	19		
TNM分期	T ₁	33	15	8.6639	$P<0.05$
	T ₂	42	41		
	T ₃	25	20		

3 讨 论

多项临床研究证实，肝癌的发生和发展过程，由多基因、多因素、多步骤共同参与的，所以该病是典型的生物学过程；若患者的抑癌基因、癌基因活化出现异常，则会造成组织细胞增殖而形成肿瘤。因此也就证实了肿瘤细胞的生成和转移是多因素影响且多方面共同参与的一个过程^[2-3]。而癌细胞脱离母体的过程一般有两个周期，癌细胞从管壁基底膜进入淋巴管等组织后着床是第一周期第二个周期基本同于第一个周期，但是会发生在转移灶形成后，所以肿瘤细胞的侵袭以及转移过程，是需要多次黏附才能完成的^[4-5]。

层粘连蛋白不仅参与细胞间机制的构成，还与细胞黏附之间联系密切，而经临床研究指出，在肿瘤细胞的侵袭中层粘连蛋白发挥着至关重要的影响^[6]。近年来在多因素的联合作用下，我国肝癌发病率不断上升，且患者术后复发率居高不下，为进一步了解癌症复发机制，需对层粘连蛋白展开详细研究，从而对临床后续治疗提供指导依据^[7]。

此次研究结果示：在不同组织中层粘连蛋白表达存在显著差异，肝窦和新生血管中的层粘连蛋白阳性率较高，与肝癌组织细胞膜和细胞质中的层粘连蛋白进行对比，数据差异显著，统计学成立， $P<0.05$ ^[8]。分析原因，层粘连蛋白会对新生血管的生成发挥促进作用，并且会对肿瘤的侵袭发挥推动作用，而位于层粘连

蛋白a链中的多肽，可促进肿瘤细胞黏附，进而对肿瘤血管的生成进行促进，所以层粘连蛋白在肝窦和新生血管中的表达会出现明显的异常情况^[9]。在不同病理指标下肿瘤个数一般超过3个，而微卫星灶、血管侵犯等病理下的层粘连蛋白表达率较高，数据差异显著，统计学成立， $P<0.05$ ^[10]。分析原因，肿瘤个数、微卫星灶等指标与肿瘤进展程度之间关系密切，而经研究证实，肿瘤细胞侵袭程度和层粘连蛋白表现水平之间呈现正相关关系，所以也会导致层粘连蛋白在肿瘤进展程度较高的患者中会有高水平的表达^[11]。患者术后生存率明显比层粘连蛋白阴性表达者低，表示层粘连蛋白阳性水平和患者术后复发率之间也呈现正相关关系，所以层粘连蛋白已被临床证实，可以用于肿瘤患者术后康复的预测工作中^[12]。

综上所述，在肝癌组织中广泛分布着层粘连蛋白，且层粘连蛋白的阳性表达水平与肝癌患者病理进展程度之间具有一定的相关性，借助层粘连蛋白表达情况可以为肝癌患者术后复发情况展开有效的预测，其中层粘连蛋白阳性表达则表示肝癌患者术后复发的可能性较大。而此次研究中病例纳入较少，且研究时段较短，所以数据会存在不同程度的偶然性，进而在今后的研究中我们会增加病例纳入数量并延长研究时段，确保研究数据更加准确和严谨。

(参考文献下转第 56 页)

表1 疗效n(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
实验组	93	52(55.91)	36(38.71)	5(5.38)	88(94.62)
对照组	93	41(44.09)	32(34.41)	20(21.51)	73(78.49)
χ^2					10.398
P					0.001

表2 中医证候积分(分)

组别	例数	月经周期		月经量	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	93	4.79±1.24	1.10±0.57	4.66±1.15	0.85±0.40
对照组	93	4.82±1.25	2.43±0.96	4.68±1.17	2.01±0.83
t		0.164	11.488	0.118	12.142
P		0.870	<0.001	0.907	<0.001

表3 不良反应发生率n(%)

组别	例数	头痛	胃肠道不适	情绪异常	发生率
实验组	93	2(2.15)	1(1.08)	3(3.23)	6(6.45)
对照组	93	6(6.45)	4(4.30)	6(6.45)	16(17.20)
χ^2					5.155
P					0.023

3 讨论

月经不调是妇科病中近年来发病率较高的疾病，常表现为月经不规律、功能失调性子宫出血、闭经与绝经等临床症状，会引起头痛、失血性贫血、衰老加快、其他妇科病及不孕不育^[5-7]。黄体酮在临床治疗中应用较为广泛，可保护子宫内膜，起到调经作用，但单独应用整体效果不理想，且易反复发作^[8]。

月经不调病机为“肾气不足”“血寒凝滞”，中医认为治疗方向为“补肾调经”“活血化瘀”。补肾养血调经丸含有熟地黄、制首乌、赤芍、川芎、巴戟天、醋香附、阿胶、菟丝子、枸杞子、红花、川牛膝等中药成分。熟地黄性温，味甘，归肝、肾

经，可滋阴、补血；制首乌性温，味甘、涩，归肝、肾经，可补肝肾、益精血；川芎性温，味辛，归肝、胆经，可祛风止痛、活血行气；醋香附性平，味辛、微苦，归肝、脾经，可疏肝理气、调经止痛；阿胶性平，味甘，归肺、肝、肾经，可补血止血、滋阴润肺；赤芍性寒，味苦，归肝经，可清热凉血、散瘀止痛；红花性温，味辛，归心、肝经，可活血通经、散瘀止痛；川牛膝性平，味甘、微苦，归肝、肾经，可逐瘀通经；诸药联合使用可补肾调经、活血化瘀、散瘀止痛、调节月经^[9-10]。本研究针对月经不调患者采用补肾养血调经丸治疗，结果显示实验组总有效率95.00%较对照组77.50%高($P<0.05$)，提示补肾养血调经丸可提高疗效。同时，研究结果显示，治疗后实验组月经周期、月经量评分较对照组低($P<0.05$)，提示补肾养血调经丸可改善临床症状。现代药理学研究认为，补肾养血调经丸可松弛子宫平滑肌，刺激子宫收缩，并可调节内分泌系统，促使机体恢复正常性腺轴功能，达到标本兼治效果，纠正紊乱月经，建立正常月经周期。本次研究结果显示，实验组不良反应发生率6.45%较对照组17.20%低($P<0.05$)，提示补肾养血调经丸具有用药安全性。

综上所述，补肾养血调经丸治疗月经不调患者疗效显著，可改善临床症状，降低不良反应发生率。

参考文献

- [1] Jiao Jiao, Matthew Sagnelli, Bei Shi, et al. Genetic and epigenetic characteristics in ovarian tissues from polycystic ovary syndrome patients with irregular menstruation resemble those of ovarian cancer [J]. BMC Endocr Disord, 2019, 19(1): 30.
- [2] 慕向军, 陈月梅, 陈国铭等. 基于数据挖掘的膏方治疗月经病组方规律分析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(2): 248-253.
- [3] 李耀新. 月经不调的中医治疗进展 [J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(6): 189-191.
- [4] 尤焱南, 周涛, 赵霞. 《中医病证诊断疗效标准》修订文献研究法探析 [J]. 中医药导报, 2019, 25(21): 22-25.
- [5] 李丽娟, 侯政昆. 桂枝茯苓丸加味治疗痤疮伴月经不调临床观察 [J]. 光明中医, 2019, 34(8): 1143-1145.
- [6] 程红, 钮缓缓, 蓝晓颖, 等. 和血汤和养精通络汤序贯治疗联合雌孕激素周期治疗人工流产后月经过少30例 [J]. 安徽中医药大学学报, 2016, 35(4): 21-24.
- [7] 顾小青, 梅菊丽, 费敏洁. 补肾疏肝活血方联合雌孕激素周期疗法治疗人工流产后月经过少临床研究 [J]. 山东中医杂志, 2020, 39(9): 950-956.
- [8] 李祥, 孙凤仙, 郭新平. 复原益肾活血汤联合黄体酮胶囊治疗人工流产后月经不调的临床研究 [J]. 中医药导报, 2018, 24(20): 97-100, 103.
- [9] 魏丹妮, 王璐, 齐琦, 等. 基于数据挖掘的4种月经病中药方剂用药规律比较研究 [J]. 中草药, 2018, 49(8): 1939-1945.
- [10] 李丹. 补肾化痰祛瘀方治疗女性月经不调临床观察 [J]. 陕西中医, 2017, 38(5): 625-626.
- [11] 彭孟凡, 刘保松, 朱正望, 等. 补肾方药在妇科疾病中应用规律分析 [J]. 中医学报, 2019, 34(12): 2699-2703.

(收稿日期: 2021-08-15)

(上接第 42 页)

参考文献

- [1] 姚明解, 陈华楠, 钱相君, 等. 乙型肝炎病毒感染相关肝癌患者术前异常凝血酶原和甲胎蛋白水平对其预后影响的研究 [J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(7): 640-643.
- [2] 张洋, 王健, 吴铮, 等. 层粘连蛋白对乙型肝炎病毒感染相关肝癌患者术后复发的预测效果 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(20): 3058-3061.
- [3] 苏丽萍, 吕永祥, 杨怀成, 等. 甲胎蛋白阴性肝细胞肝癌77例患者术前中性粒细胞与淋巴细胞比值对术后复发的预测价值分析 [J]. 中国综合临床, 2017, 33(009): 828-833.
- [4] 冯超, 黄丽虹, 王培晓, 等. 层粘连蛋白预测HBV感染相关性肝癌肝移植术后肿瘤复发的临床意义 [J]. 中华器官移植杂志, 2019, 40(5): 298-302.
- [5] 翁佳雷, 尹毅锐, 周晨浩, 等. 乙肝免疫球蛋白预防乙肝相关肝癌患者术后病毒再激活的效果研究 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2020, 32(4): 205-210.
- [6] 陈明, 曹洋. 抗乙肝病毒对肝癌TACE术后复发转移的临床疗效及免疫功能研究 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(5): 396-400.
- [7] 郑羽翾, 钱宝鑫, 覃琴, 等. 乙型肝炎S基因Pre-S区突变的人肝癌细胞HepG2稳定株构建及其生物学行为变化 [J]. 山东医药, 2019, 59(2): 36-39.

- [8] 周锐峰, 何盛华, 蔡琳, 等. 乙型肝炎病毒DNA和e抗原载量与原发性肝癌病程的相关性观察 [J]. 四川医学, 2016, (2): 178-180, 181.
- [9] YONGDI CHEN, GAO FENG CAI, CHU ZHANG, et al. The association of serum markers of fibrosis and development of liver cirrhosis in chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta-analysis [J]. Cogent Medicine, 2019, 6(1): 112-115.
- [10] YUAN LIAO, JIAO GONG, WENYING ZHOU, et al. Serum liver fibrosis markers discriminate significant liver inflammation in chronic hepatitis B patients with normal or near-normal alanine aminotransferase [J]. Journal of Medical Virology, 2019, 91(4): 642-649.
- [11] 曹小迪. 输液热敷贴联合综合放松训练在肝癌射频消融术后PICC置管困难患者中的应用 [J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28(1): 76, 78.
- [12] 张占超, 王玉恒, 张凯, 等. CT联合超声造影诊断早期肝癌的效能评估 [J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28(2): 63-64.

(收稿日期: 2021-08-30)