

术前甲胎蛋白水平对肝细胞癌患者手术预后影响的Meta分析

程里礼, 杜杰, 张李威, 黄子锋, 江帆 (武汉市普仁医院 肝胆胰外科, 武汉 430080)

摘要: 目的 系统评价术前甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)水平对肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者手术预后的影响。方法 通过计算机在PubMed、EMbase、Cochrane Library、CBM、WanFang Data和CNKI数据库中检索关于术前AFP水平对HCC患者手术预后影响的随机对照试验或前瞻性队列研究,检索时限均为从建库至2018年10月,由两位研究者独立筛选文献、提取资料,并评价纳入研究的偏倚风险后,采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果 共纳入5篇文献,总计2345例患者,AFP阴性1046例,AFP阳性1299例,Meta分析结果显示AFP阴性组总生存率显著高于AFP阳性组,差异有统计学意义($HR = 1.58$, $95\%CI: 1.24 \sim 2.02$, $I^2 = 72\%$, $P = 0.0002$),进一步亚组分析显示AFP阴性组1年、3年和5年生存率均高于AFP阳性组,且随着时间延长,两组的差异增大($RR = 1.12$, $95\%CI: 1.0 \sim 1.25$, $I^2 = 90\%$, $P = 0.05$; $RR = 1.28$, $95\%CI: 1.13 \sim 1.45$, $I^2 = 63\%$, $P < 0.00001$; $RR = 1.31$, $95\%CI: 1.02 \sim 1.70$, $I^2 = 83\%$, $P = 0.04$)。共3篇文献提及无瘤生存率,采用随机效应模型,Meta分析结果显示AFP阴性组无瘤生存率显著高于AFP阳性组,差异有统计学意义($HR = 1.62$, $95\%CI: 1.26 \sim 2.10$, $I^2 = 64\%$, $P = 0.0002$)。结论 AFP阴性HCC患者手术预后较AFP阳性患者好,AFP可作为HCC患者术后复查和随访的一个有效指标。

关键词: 甲胎蛋白; 肝细胞癌; 预后评价; Meta分析

Effects of preoperative alpha-fetoprotein levels on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma: A Meta-analysis

CHENG Li-li, DU Jie, ZHANG Li-wei, HUANG Zi-feng, JIANG Fan (*Hepatopancreatobiliary Surgery, Wuhan Puren Hospital, Wuhan 430080, China*)

Abstract: Objective To systematically evaluate the effects of preoperative alpha-fetoprotein (AFP) levels on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Databases including PubMed, EMbase, Cochrane Library, CBM, WanFang Data and CNKI were electronically searched to collect randomized controlled trials or prospective cohort studies about the effects of preoperative AFP levels on the surgical prognosis of patients with HCC from inception to October 2018. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Meta-analysis was performed by RevMan 5.3 software. **Results** A total of 5 articles involving 2345 patients were included. There were 1046 AFP negative cases and 1299 AFP positive cases. Meta-analysis showed that the overall survival of AFP negative group was obviously higher than that of AFP positive group, the difference was statistically significant ($HR = 1.58$, $95\%CI: 1.24 \sim 2.02$, $I^2 = 72\%$, $P = 0.0002$), further subgroup analysis showed that 1-year, 3-year and 5-year survival rates in AFP negative groups were higher than those in AFP positive group, and with the prolongation of time, the greater the difference between the two groups ($RR = 1.12$, $95\%CI: 1.0 \sim 1.25$, $I^2 = 90\%$, $P = 0.05$; $RR = 1.28$, $95\%CI: 1.13 \sim 1.45$, $I^2 = 63\%$, $P < 0.00001$; $RR = 1.31$, $95\%CI: 1.02 \sim 1.70$, $I^2 = 83\%$, $P = 0.04$). Disease-free survival rates were incorporated in three papers, according to fixed effects model, Meta-analysis showed that the disease-free survival of AFP negative group was obviously higher than that of AFP positive group, the difference was statistically significant ($HR = 1.62$, $95\%CI: 1.26 \sim 2.10$, $I^2 = 64\%$, $P = 0.0002$). **Conclusion** The operation prognosis of HCC patients with AFP negative is better than that of AFP positive patients, AFP can be used as an effective index for postoperative reexamination and follow-up of patients with HCC.

Key Words: Alpha-fetoprotein; Hepatocellular carcinoma; Prognosis evaluation; Meta-analysis

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)作为最常见的恶性肿瘤之一,预后较差,是人类癌症相关死亡的第3大病因,严重危及人类健康^[1]。据统计,全球每年新发HCC超过25万例,每年有50万~60万患者死亡^[2]。目前,肝癌的主要治疗手段有手术切除、经导管动脉栓塞化疗(transhepatic arterial chemotherapy and embolization, TACE)、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、肝移植及分子免疫治疗,但效果欠佳,且缺乏可靠的预后评价指标。甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)在大部分HCC患者中会过度表达,成为目前诊断HCC最常用的肿瘤标记物。随着对AFP的不断了解,越来越多的临床工作者将AFP作为HCC预后的评价指标,并被纳入HCC监控的国际指南^[3]。研究显示,仅70%的HCC患者AFP阳性^[4],故AFP能否评价30%阴性HCC患者的预后仍是值得关注的重点。Bai等^[5]认为AFP阴性HCC患者的术后无瘤生存率(recurrence-free survival rate)及总生存率(overall survival rate)均高于AFP阳性患者,但Shim等^[6]认为两者总生存率无显著差异。基于此,本研究对AFP阴性和阳性HCC患者的总生存率、无瘤生存率及1年、3年、5年生存率进行比较,探讨术前AFP水平对HCC预后的影响,为临床医生做出最佳决策提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机检索PubMed、EMbase、Cochrane Library、CBM、中国知网和万方数据库,检索AFP阴性和AFP阳性肝癌患者预后比较的相关研究,检索时间为从建库到2018年10月1日。英文检索词包括:AFP level、alpha fetoprotein level、alpha-fetoprotein level、AFP positive、alpha fetoprotein positive、alpha-fetoprotein positive、AFP negative、alpha fetoprotein negative、alpha-fetoprotein negative、hepatectomy及Liver resection等。中文检索词包括:甲胎蛋白阳性、甲胎蛋白阴性、甲胎蛋白水平及肝癌切除术。以PubMed数据库为例,具体检索策略为#1 AFP level; #2 alpha fetoprotein level; #3 alpha-fetoprotein level; #4 AFP positive; #5 alpha fetoprotein positive; #6 alpha-fetoprotein positive; #7 AFP negative; #8 alpha fetoprotein negative; #9 alpha-fetoprotein negative; #10 hepatectomy; #11 Liver resection ((#1 OR #2 OR #3) OR (#4 OR #5 OR #6) OR (#7 OR #8 OR #9)) AND (#10 OR #11)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)或前瞻性队列研究;

②进行肝癌切除术,且术后病理确诊为HCC;③试验组为AFP阴性组(即术前AFP ≤ 20 ng/ml),对照组为AFP阳性组(即术前AFP > 20 ng/ml);④结局指标至少包括总生存率,无瘤生存率,1年、3年及5年生存率。排除标准:①合并胆管癌和其他恶性肿瘤的患者;②非中、英文文献;③无法提取数据的文献;④数据缺失且联系作者求取未果;⑤重复发表的文献。

1.3 文献筛选和资料提取 由两位专业评价员按照事先制定好的PICOS标准^[7]独立筛选文献并提取资料,最后将筛选结果进行交叉核对,如出现分歧,则由第三方协助判断,通过联系原作者求取补充缺乏关键数据的文献。提取的内容主要包括:①纳入文献的一般情况,包括题目、第一作者及发表时间;②研究对象的基本特征,包括参加试验组和对对照组例数、年龄、总生存率,无瘤生存率,1年、3年及5年生存率;③各研究关注的结局指标和结果测量数据。

1.4 纳入文献的偏倚风险评估 根据NOS(Newcastle-Ottawa Scale)量表评估纳入研究的风险和可信度,根据人群选择、可比性、暴露评价和结果评价指标采取星级系统的半量化原则,由两位实施者独立评估文献质量,当出现分歧时进行讨论达成一致意见^[7]。

1.5 统计学处理 采用RenMan 5.3软件进行分析,总生存率和无瘤生存率作为表述生存过程的指标,生存风险比(hazard ratio, HR)为效应指标,亚组分析1年、3年及5年生存率采用风险比(risk ratio, RR)为效应指标,各效应量均给出其点估计值和95%CI,纳入研究的异质性采用 χ^2 检验(检验水准 $\alpha = 0.1$),同时结合 I^2 定量判断异质性的程度,若 $I^2 < 40\%$,说明各研究结果间异质性较小,则采取固定效应模型进行Meta分析,若各研究结果间存在异质性,则进一步分析异质性来源,在排除明显异质性的影响后,采用随机效应模型进行Meta分析^[8]。Meta分析的检验水准设为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索 初检出相关文献1913篇,排除重复文献956篇,阅读全文后排除527篇,主要是不符合纳入标准或资料不全,最终纳入5篇文献^[9-13],文献检索流程及结果见图1。

2.2 纳入文献的基本特征和偏倚风险评价 共纳入5篇文献,发表年限为2012~2018年,研究对象的时间为1996~2016年,3篇为随机对照研究,其他均为前瞻队列研究。共纳入2345例患者,其中AFP阴性1046例,AFP阳性1299例,所有文献均

报道了患者的总生存率,其中3篇报道无瘤生存率。纳入文献的偏倚风险采用 NOS 量表进行评价,纳入的5篇文献均属于高质量文献,见表1。

2.3 Meta 分析

2.3.1 总生存率 采用随机效应模型分析,Meta 分析结果显示 AFP 阴性组总生存率显著高于 AFP 阳性组,差异有统计学意义 ($HR=1.58$, $95\%CI$: $1.24 \sim 2.02$, $I^2=72\%$, $P=0.0002$),见图2。进一步亚组分析1年、3年、5年生存率,Meta 分析显示 AFP 阴性组总生存率均高于 AFP 阳性组,且随着时间增长,两组的

差异增大,差异有统计学意义 ($RR=1.12$, $95\%CI$: $1.0 \sim 1.25$, $I^2=90\%$, $P=0.05$; $RR=1.28$, $95\%CI$: $1.13 \sim 1.45$, $I^2=63\%$, $P<0.00001$; $RR=1.31$, $95\%CI$: $1.02 \sim 1.70$, $I^2=83\%$, $P=0.04$),见图3。

2.3.2 无瘤生存率 共3篇文献报告了无瘤生存率,采用随机效应模型,Meta 分析结果显示 AFP 阴性组的无瘤生存率显著高于 AFP 阳性组,其差异有统计学意义 ($HR=1.62$, $95\%CI$: $1.26 \sim 2.10$, $I^2=64\%$, $P=0.0002$),见图4。

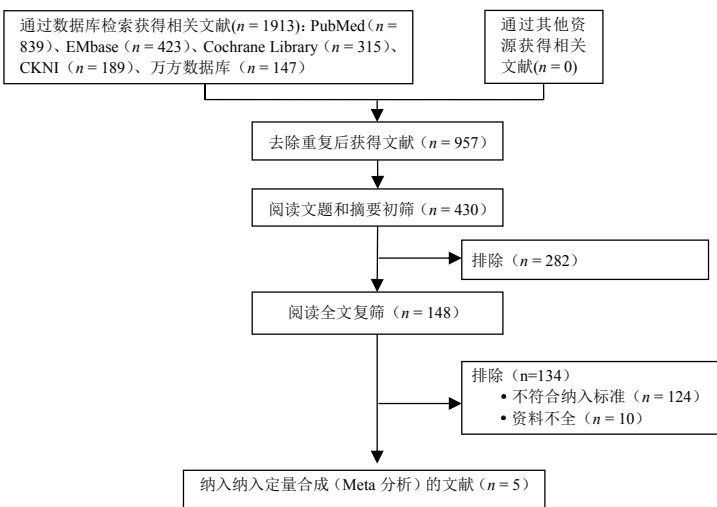


图1 文献筛选流程及结果

表1 纳入研究的基本特征

文献	研究年限	研究类型	AFP阴性		AFP阳性		NOS量表评分(分)
			例数(男/女)	年龄(岁)	例数(男/女)	年龄(岁)	
Song, 2015 ^[9]	2006.1-2011.12	前瞻队列	129/13	55.23 ± 11.375	85/24	53.16 ± 10.112	9
Yao, 2016 ^[10]	2008.12-2013.12	RCT	168	NA	448	NA	8
Xia, 2012 ^[11]	1996.2-2001.7	RCT	172/24	51.8 ± 10.6	162/34	50.9 ± 11.3	8
Rungsakulkij, 2018 ^[12]	2006.1-2016.12	RCT	86/92	59 ± 9.56	56/73	57.56 ± 10.43	9
毕宇新, 2014 ^[13]	1999.6-2010.3	前瞻队列	326/36	56 (25~84)	347/70	54 (19~85)	8

注: Yao, 2016^[10] 文中仅提及总例数为168; 年龄采用 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(p25, p75)$ 表示; RCT 随机对照试验; NA 未说明

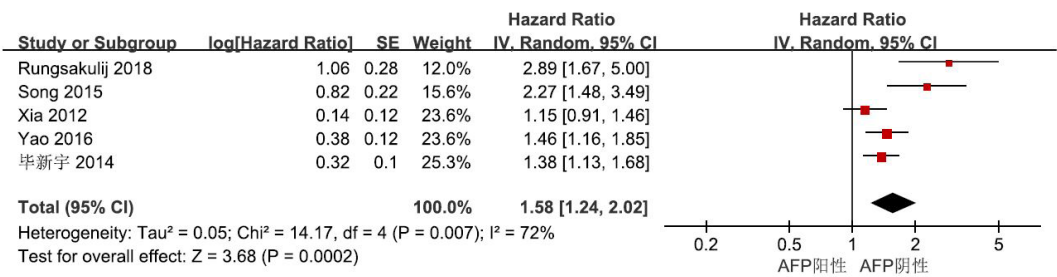


图2 AFP 阴性和阳性 HCC 患者术后总生存率

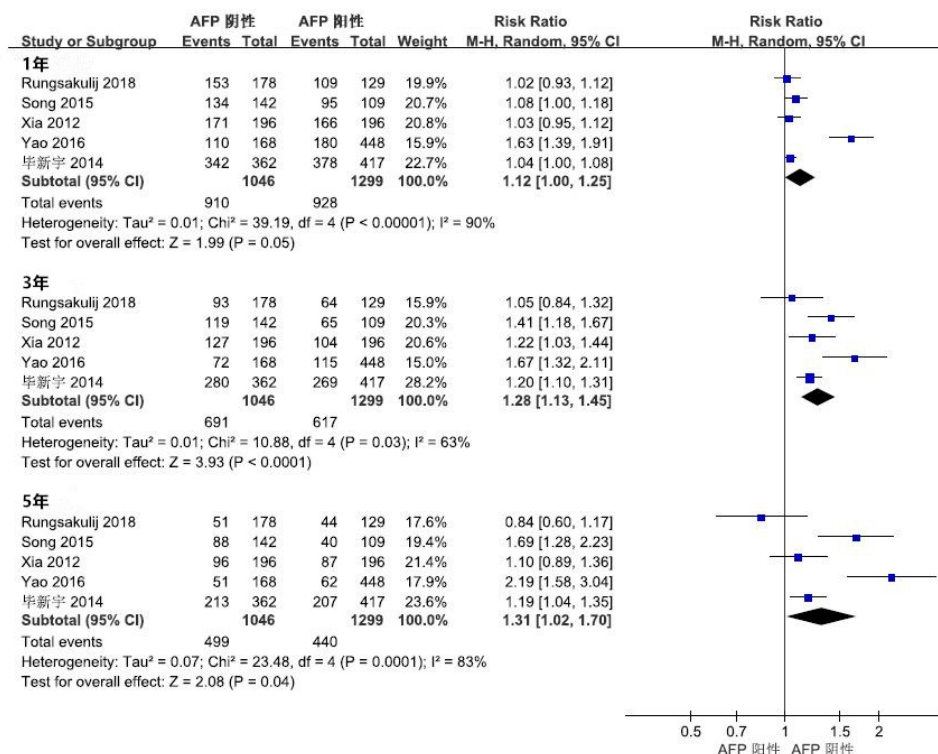


图3 AFP阴性和AFP阳性HCC患者1年、3年、5年生存率

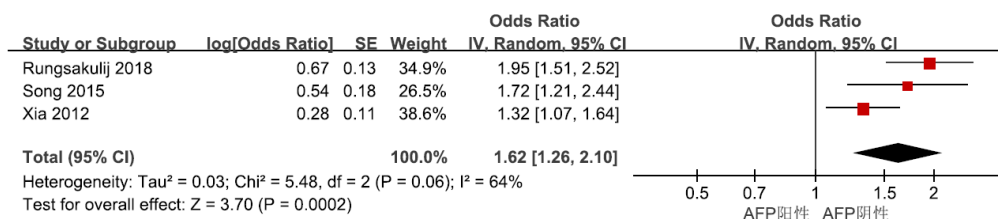


图4 AFP阴性和AFP阳性HCC患者术后无瘤生存率

3 讨论

AFP是一种与肿瘤相关的糖蛋白，来源于胚胎内皮组织细胞，也被称为癌胚蛋白^[14]，AFP在胚胎发育的第6周就能够被检测出，13周时其浓度达到最大值，约3~4 mg/ml，16周后开始迅速下降，胎儿出生1周后降到最低值，甚至难以测出^[15]。健康成人的肝细胞丧失了合成AFP的能力，故血清AFP一般低于20 ng/ml，当肝细胞癌变后，可重新获得合成AFP的能力，除肝癌外，消化道肿瘤（如胃癌、胰腺癌）和生殖系统恶性肿瘤也能分泌少量AFP^[16]。

AFP很早就开始用于HCC的筛查，随后作为诊断HCC最常用的肿瘤标记物，截止目前，AFP被广泛用于HCC的普查、早期诊断、术后评价、术后复查及随访。随着对AFP的不断认识，AFP对HCC手术预后的评价作用引起了较大争议，有研究者认为AFP

水平与手术预后呈负相关，即术前AFP越高，术后总体生存率和无瘤生存率越低，预后越差^[17,18]。然而也有学者认为AFP不能很好评估HCC预后，尤其是小肝癌（直径≤2 cm），对于AFP的截止点也存在质疑^[19,20]。本研究共纳入5篇国内外文献，Meta分析显示AFP阴性组的总生存率显著高于AFP阳性组，进一步亚组分析1年、3年和5年生存率均高于AFP阳性组，且随时间延长，两组差异越大，研究结果与徐琳丽等^[25]一致，其认为AFP水平与远期预后密切相关，AFP水平越高，生存率越低，复发率越高，尤其是远期生存率。Meta分析结果显示AFP阴性组的无瘤生存率显著高于AFP阳性组。

为什么AFP阴性HCC患者会有相对较好的预后，分析原因有以下几点：①有研究表明，AFP主要存在于细胞表面或细胞质内部，而细胞质中的AFP通

过AFP受体的内吞作用传送到细胞中^[21],并依赖于CAMP-PKA信号转导通路和Ca²⁺内流来促进肿瘤的增殖,导致细胞内Ca²⁺增加,CAMP相应升高,蛋白酶A活性增强,从而促进DNA合成,达到肿瘤细胞增殖目的^[22];②研究发现,AFP可刺激参与细胞增殖的多种致癌基因的表达,包括c-fos、c-jun、N-ras等,上调参与细胞周期进展的蛋白,刺激血管内皮生长因子诱导的内皮细胞增殖^[23];此外,AFP还能与半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶相互作用,阻断肝癌细胞凋亡^[24],为进一步证实AFP的促生长作用,Yang等^[25]抑制了HCC细胞系中AFP的表达,结果表明AFP沉默后细胞增殖受到抑制,凋亡细胞数量增加;③对于AFP强阳性HCC患者,其脉管瘤栓及肿瘤远处转移的风险显著增高,研究显示,AFP阳性HCC患者的病理分化程度及脉管瘤栓比例显著高于AFP阴性患者,这决定了AFP阳性患者预后必然较差^[15];④Song等^[9]研究发现AFP阳性组的肝硬化及巴塞罗那分级B级和C级患者比例显著高于AFP阴性患者,提示AFP阳性患者具有较差的肝脏背景。而肝硬化程度是HCC预后的重要影响因素,同时,肝功能较差同样会导致手术难度大、预后较差。

综上所述,AFP阴性HCC患者手术预后比AFP阳性患者好,可将AFP作为HCC患者术后复查和随访的有效指标。

参考文献

- [1] Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2018,154(6):1706-1718.
- [2] Mailey B, Artinyan A, Khalili J, et al. Evaluation of absolute serum α -fetoprotein levels in liver transplant for hepatocellular cancer[J]. *Arch Surg*, 2011,146(1):26-33.
- [3] Pelusi S, Baselli G, Pietrelli A, et al. Rare pathogenic variants predispose to hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Sci Rep*, 2019,9(1):3682.
- [4] Carr BI, Guerra V. Low alpha-fetoprotein levels are associated with improved survival in hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis[J]. *Dig Dis Sci*, 2016,61(3):937-947.
- [5] Bai DS, Zhang C, Chen P, et al. The prognostic correlation of AFP level at diagnosis with pathological grade, progression, and survival of patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2017,7(1):12870.
- [6] Shim JH, Yoon DL, Han S, et al. Is serum alpha-fetoprotein useful for predicting recurrence and mortality specific to hepatocellular carcinoma after hepatectomy? A test based on propensity scores and competing risks analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012,19(12):3687-3696.
- [7] Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5*[J]. *Cochr Database System Rev*, 2011,(2):S38-S40.
- [8] 程里礼,雷鹏,陶园,等.基于统计学角度:解读固定效应模型和随机效应模型[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017,9(3):261-264.
- [9] An SL, Xiao T, Wang LM, et al. Prognostic significance of preoperative serum alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma and correlation with clinicopathological factors: a single-center experience from China[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015,16(10):4421-4427.
- [10] Yao M, Zhao J, Lu F. Alpha-fetoprotein still is a valuable diagnostic and prognosis predicting biomarker in hepatitis B virus infection-related hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016,7(4):3702-3708.
- [11] Xia Y, Yan ZL, Xi T, et al. A case-control study of correlation between preoperative serum AFP and recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy[J]. *Hepatogastroenterology*, 2012,59(119):2248-2254.
- [12] Rungsakulkij N, Suragul W, Mingphruehdi S, et al. Prognostic role of alpha-fetoprotein response after hepatocellular carcinoma resection[J]. *World J Clin Cases*, 2018,6(6):110-120.
- [13] 毕新宇,阎涛,赵宏,等.甲胎蛋白水平与肝细胞癌预后的相关性分析[J]. *中华医学杂志*, 2014,94(34):2645-2649.
- [14] 王仕模,胡永浩,李强. AFP水平与原发肝癌手术患者预后的相关分析[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2017,23(2):134-136.
- [15] Nakagawa H, Mizukoshi E, Kobayashi E, et al. Association between high-Avidity T-Cell receptors, induced by α -fetoprotein-derived peptides, and anti-tumor effects in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2017,152(6):1395-1406.
- [16] Yamao T, Yamashita YI, Imai K, et al. Clinical significance of preoperative hepatocellular carcinoma with high agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein, but low alpha-fetoprotein[J]. *Anticancer Res*, 2019,39(2):883-889.
- [17] Schnapauff D, Tegel BR, Powerski MJ, et al. Interstitial brachytherapy in combination with previous transarterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2019,39(3):1329-1336.
- [18] Li P, Wang SS, Liu H, et al. Elevated serum alpha fetoprotein levels promote pathological progression of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2011,17(41):4563-4571.
- [19] Notarapao A, Layese R, Magistri P, et al. Validation of the AFP model as a predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC[J]. *J Hepatol*, 2017,66(3):552-559.
- [20] Jin J, Zhang XY, Shi JL, et al. Application of AFP whole blood one-step rapid detection kit in screening for HCC in Qidong[J]. *Am J Cancer Res*, 2017,7(6):1384-1388.
- [21] Zhao L, Liu S, Xu J, et al. A new molecular mechanism underlying the EGCG-mediated autophagic modulation of AFP in HepG2 cells[J]. *Cell Death Dis*, 2017,8(11):e3160.
- [22] 胡明芬,庄林,李云丽,等.异常凝血酶原对原发性肝癌的诊断价值[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2017,9(1):79-82.
- [23] Hu J, Wang N, Yang Y, et al. Diagnostic value of alpha-fetoprotein combined with neutrophil-to-lymphocyte ratio for hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Gastroenterol*, 2018,18(1):186.
- [24] 孙明辉,刘龙,杨瑞萍,等.异常凝血酶原联合甲胎蛋白检测在HBV相关肝细胞癌中的诊断价值[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2018,10(4):1-6.
- [25] Yang X, Zhang Y, Zhang L, et al. Silencing alpha fetoprotein expression induces growth arrest and apoptosis in human hepatocellular cancer cell[J]. *Cancer Lett*, 2008,271(2):281-293.

收稿日期: 2019-03-07

程里礼,杜杰,张李威,等.术前甲胎蛋白水平对肝细胞癌患者手术预后影响的Meta分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019,11(3):42-46.