

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.051

血清 LAG-3 联合 ANXA3 水平与中晚期肝细胞癌患者仑伐替尼联合 TACE 治疗疗效的关系研究*

宗大同¹ 赵旭东¹ 韩正祥² 李雷^{1Δ} 刘阳¹

(1 徐州医科大学附属医院全科医学科 江苏 徐州 221002; 2 徐州医科大学附属医院肿瘤科 江苏 徐州 221002)

摘要 目的:探讨血清淋巴细胞激活基因-3(LAG-3)联合膜联蛋白 A3(ANXA3)与中晚期肝细胞癌(HCC)患者仑伐替尼联合经动脉化疗栓塞(TACE)治疗疗效的关系。**方法:**选取 147 例中晚期 HCC 患者,根据仑伐替尼联合 TACE 治疗后是否缓解分为缓解组与未缓解组。多因素 Logistic 回归模型分析中晚期 HCC 患者经仑伐替尼联合 TACE 治疗后未缓解的影响因素。**结果:**147 例中晚期 HCC 患者经仑伐替尼联合 TACE 治疗后客观缓解率为 36.05%, 未缓解率为 63.95%。未缓解组 Child-Pugh 分级 B 级比例、AFP \geq 400 μ g/L 比例、低分化比例、巴塞罗那肝癌分期(BCLC)C 期、血管侵犯比例和血清 LAG-3、ANXA3 水平高于缓解组($P<0.05$)。Child-Pugh 分级 B 级、低分化、BCLC 分期 C 期、血管侵犯和 LAG-3、ANXA3 水平升高为中晚期 HCC 患者仑伐替尼联合 TACE 治疗后未缓解的独立危险因素($P<0.05$)。**结论:**血清 LAG-3、ANXA3 水平升高与中晚期 HCC 患者治疗后未缓解相关。

关键词:肝细胞癌;中晚期;淋巴细胞激活基因-3;膜联蛋白 A3;仑伐替尼;经动脉化疗栓塞;疗效

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)19-3792-03

Study on the Relationship between Serum LAG-3 Combined with ANXA3 Levels and the Efficacy of Lenvatinib Combined with TACE in Patients with Intermediate and Advanced Hepatocellular Carcinoma*

ZONG Da-tong¹, ZHAO Xu-dong¹, HAN Zheng-xiang², LI Lei^{1Δ}, LIU Yang¹

(1 Department of General Medicine, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221002, China;

2 Department of Oncology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221002, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum lymphocyte-activated gene-3 (LAG-3) combined with annexin A3 (ANXA3) and the efficacy of lenvatinib combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in patients with intermediate and advanced hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** 147 patients with intermediate and advanced HCC were selected, and they were divided into remission group and non-remission group base on whether the combination of lenvatinib and TACE treatment whether to remission. The influencing factors of non-remission after treatment with lenvatinib combined with TACE in patients with intermediate and advanced HCC were analyzed by multifactorial logistic regression model. **Results:** The objective remission rate of 147 patients with intermediate to advanced HCC treated with lenvatinib in combination with TACE was 36.05%, and the non-remission rate was 63.95%. The proportion of Child-Pugh grade B, the proportion of AFP \geq 400 μ g/L, the proportion of poor differentiation, Barcelona liver cancer staging (BCLC) stage C, the proportion of vascular invasion and the levels of serum LAG-3 and ANXA3 in non-remission group were higher than those in remission group($P<0.05$). Child-Pugh grade B, poor differentiation, BCLC stage C, vascular invasion and elevated levels of LAG-3 and ANXA3 were independent risk factors for non-remission after lenvatinib combined with TACE in patients with intermediate and advanced HCC ($P<0.05$). **Conclusion:** Elevated serum LAG-3 and ANXA3 levels are associated with non-remission after treatment in patients with intermediate- and advanced-stage HCC.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Intermediate and advanced; Lymphocyte-activated gene-3; Annexin A3; Lenvatinib; Transcatheter arterial chemoembolization; Efficacy

Chinese Library Classification(CLC): R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)19-3792-03

前言

肝细胞癌(HCC)占所有肝癌的 75%~85%^[1]。仑伐替尼联合经动脉化疗栓塞(TACE)是不可手术切除中晚期 HCC 常用

* 基金项目:江苏省卫健委老年健康科研项目(LK2021015)

作者简介:宗大同(1994-),男,硕士,主治医师,从事肝恶性肿瘤方向的研究,E-mail:15862210081@163.com

Δ 通讯作者:李雷(1972-),男,博士,主任医师/教授,从事慢性病诊治方向的研究,E-mail:Ligroup-999@126.com

(收稿日期:2024-06-05 接受日期:2024-06-30)

的治疗方案,但仍有部分患者经治疗后出现复发、转移和死亡^[2]。TACE 后微血管浸润或癌灶未完全栓塞引起肿瘤细胞持续增殖是导致 HCC 疗效降低的重要机制^[3]。淋巴细胞激活基因(LAG)-3 能通过抑制 T 细胞应答促进肿瘤细胞恶性进展,LAG-3 在 HCC 组织中高表达,与患者预后有关^[4]。膜联蛋白(ANX)A3 能通过激活多条信号通路促进肿瘤细胞恶性进展,ANXA3 在 HCC 中高表达,与 HCC 进展有关^[5]。本研究拟探讨血清 LAG-3 联合 ANXA3 预测中晚期 HCC 患者仑伐替尼联合 TACE 治疗疗效的价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 12 月至 2024 年 2 月在我院就诊的中晚期 HCC 患者 147 例,均接受仑伐替尼联合 TACE 治疗。男 102 例、女 45 例;年龄范围 32~81 岁,平均(60.65±6.36)岁。根据治疗疗效,将患者分为未缓解组和缓解组。纳入标准:(1)符合 HCC 诊断标准^[6],巴塞罗那肝癌(BCLC)分期 B~C 期;(2)美国东部肿瘤协作组功能状态评分 0~2 分;(3)患者或家属书面知情研究;(4)肝功能 Child-Pugh 分级 A、B 级。排除标准:(1)对本研究药物存在禁忌;(2)门静脉主干完全栓塞;(3)严重肝性脑病、肝肾综合征、难治性腹腔积液;(4)对碘对比剂过敏。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集所有患者年龄、性别、甲胎蛋白(AFP)、肿瘤直径、资料分化程度、血管侵犯、Child-Pugh 分级、BCLC 分期、美国东部肿瘤协作组功能状态评分。

1.2.2 血清 LAG-3、ANXA3 水平检测 治疗前 1 d 采集患者 3 mL 空腹静脉血,离心留取上层血清待检。检测 LAG-3、ANXA3 水平,均使用酶联免疫吸附法。

1.2.3 治疗方法 所有中晚期 HCC 患者均接受仑伐替尼联合 TACE 治疗,选择 Seldinger 技术经右侧股动脉穿刺置管,至肝总动脉后行数字减影-血管造影,明确病灶数目、大小和血供等情况后。使用导管超选进入病灶供血动脉,灌注冻干型顺铂(国药准字:H20023461,规格:20 mg)化疗,再根据血管分布和肿瘤大小情况使用乳剂(超液化碘油 50 mL~20 mL+吡柔比星 20 mg)对供血动脉行肝动脉化疗栓塞,待硅油浓缩后再使用明胶海绵颗粒进行栓塞加固(存在微血管侵犯时加用采取微导管栓塞),存在多个病灶时进行多次 TACE,直至复查数字减影-血管造影显示肿瘤染色消失。TACE 结束后 3~7 d 复查肝功能接近正常时,口服仑伐替尼(国药准字:HJ20200044,规格:0.4 g/粒),2 片/次,2 次/d。

1.3 统计学方法

选用 SPSS28.0 统计学软件处理。计量资料以表示并采用 t 检验(或校正 t 检验);计数资料以例(%)表示并采用 χ^2 检验;多因素 Logistic 回归模型分析中晚期 HCC 患者仑伐替尼联合 TACE 治疗后未缓解的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中晚期 HCC 患者仑伐替尼联合 TACE 治疗后未缓解的单因素分析

147 例中晚期 HCC 患者治疗后,部分缓解 53 例、完全缓解 0 例,因而客观缓解率为 36.05%;此外疾病进展 53 例、疾病稳定 41 例,未缓解率为 63.95%。单因素分析显示,未缓解组 AFP \geq 400 μ g/L 比例、Child-Pugh 分级 B 级比例、血管侵犯比例、BCLC 分期 C 期、低分化比例和血清 LAG-3、ANXA3 水平高于缓解组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 中晚期 HCC 患者仑伐替尼联合 TACE 治疗后未缓解的多因素 Logistic 回归分析

以表 1 有差异的 7 个因素:AFP、BCLC 分期、Child-Pugh 分级、血管侵犯、分化程度、血清 LAG-3、ANXA3 为自变量,疗效(未缓解=1,缓解=0)为因变量,建立多因素 Logistic 回归模型。结果发现,中晚期 HCC 患者仑伐替尼联合 TACE 治疗后未缓解的独立危险因素包括 BCLC 分期 C 期(OR=2.015,0.95CI=1.378~2.949)、LAG-3(OR=1.106,0.95CI=1.048~1.168)以及 ANXA3(OR=1.080,0.95CI=1.035~1.127)水平升高、低分化(OR=1.361,0.95CI=1.032~1.795)、血管侵犯(OR=1.419,0.95CI=1.038~1.940)和 Child-Pugh 分级 B 级(OR=1.642,0.95CI=1.064~2.535)($P<0.05$)。

3 讨论

HCC 是源自肝细胞发生的恶性肿瘤,根治性手术切除是早期 HCC 的有效治疗方法^[7],TACE 使用股动脉插管插入病灶供血动脉,可杀伤肿瘤细胞,促进 HCC 病灶坏死,并可在治疗后可使用靶向药物仑伐替尼等进一步阻断 HCC 细胞生长、血管生成,但疗效不佳^[8]。因此,早期预测中晚期 HCC 患者治疗疗效,对患者预后改善具有重要意义。

仑伐替尼联合 TACE 虽然能通过阻断肿瘤细胞供血、增强免疫等机制发挥抗癌作用,但部分肿瘤细胞能释放免疫抑制因子实现免疫逃逸而降低杀伤作用,进一步促进肿瘤发生发展^[9]。LAG-3 能高亲和力地结合 CD4⁺T 细胞,并以此为通路向 T 细胞传递抑制信号,抑制 T 细胞介导的免疫功能,从而促进肿瘤细胞发展^[3]。本研究结果显示,LAG-3 升高为中晚期 HCC 患者仑伐替尼联合 TACE 治疗后未缓解的独立危险因素,说明血清 LAG-3 水平升高会增加中晚期 HCC 患者仑伐替尼联合 TACE 治疗后未缓解风险。分析原因可能是血清 LAG-3 水平升高能抑制 T 细胞介导的肿瘤抑制作用,促进 HCC 细胞免疫逃逸而持续增殖、分化、迁移和侵袭,进而导致疗效降低^[9]。

ANXA3 是 ANX 家族重要成员,研究发现,可通过下调 ANXA3 抑制 Jun 氨基末端激酶信号通路进而促进皮肤鳞状细胞癌细胞凋亡^[10];抑制 ANXA3 与胰腺癌细胞上皮间充质转化和转移有关^[11]。实验报道,ANXA3 在 HCC 组织中表达上调^[5]。相关研究指出,ANXA3 与转移性结直肠癌、宫颈癌患者化疗疗效有关^[12]。本研究结果显示,ANXA3 升高为中晚期 HCC 患者仑伐替尼联合 TACE 治疗后未缓解的独立危险因素,说明血清 ANXA3 水平升高会增加中晚期 HCC 患者仑伐替尼联合 TACE 治疗后未缓解风险。分析原因可能是血清 ANXA3 水平升高能激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路,诱导肿瘤新生血管形成和周期进展,促进 HCC 细胞增殖、分化、迁移、侵袭和抑制凋亡,降低 HCC 疗效^[13]。本研究结果还显示,Child-Pugh 分级 B 级、低分化、BCLC 分期 C 期、血管侵犯也是

表 1 中晚期 HCC 患者仑伐替尼联合 TACE 治疗后未缓解的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of non-remission after treatment with lenvatinib combined with TACE in intermediate and advanced HCC patients

Factors	Non-remission group(n=94)	Remission group(n=53)	χ^2/t	P
Gender[n(%)]			0.084	0.773
Male	66(70.21)	36(67.92)		
Female	28(29.79)	17(32.08)		
Age[n(%)]			2.956	0.086
≥60 years	68(72.34)	31(58.49)		
<60 years	26(27.66)	22(41.51)		
Child-Pugh classification[n(%)]			6.108	0.013
Grade A	18(19.15)	20(37.74)		
Grade B	76(80.85)	33(62.26)		
AFP[n(%)]			4.842	0.028
≥400 μg/L	55(58.51)	21(39.62)		
<400 μg/L	39(41.49)	32(60.38)		
Tumor diameter[n(%)]			1.816	0.178
≥3 cm	62(65.96)	29(54.72)		
<3 cm	32(34.04)	24(45.28)		
Degree of differentiation[n(%)]			4.379	0.036
Poor differentiation	31(32.98)	9(16.98)		
Medium to high differentiation	63(67.02)	44(83.02)		
BCLC stage[n(%)]			13.351	0.005
Stage B	31(32.98)	34(64.15)		
Stage C	63(67.02)	19(35.85)		
Vascular invasion[n(%)]			6.707	0.010
Yes	51(54.26)	17(32.08)		
No	43(45.74)	36(67.92)		
Eastern Tumor Assistance Group Score[n(%)]			3.047	0.081
0 score	34(36.17)	27(50.94)		
1~2 score	60(63.83)	26(49.06)		
LAG-3(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	4.01± 0.53	3.42± 0.49	6.656	0.000
ANXA3(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	6.12± 1.16	4.93± 0.95	6.359	0.000

中晚期 HCC 患者仑伐替尼联合 TACE 治疗后未缓解的独立危险因素。其原因可能是 Child-Pugh 分级 B 级患者肝功能更差和肝损害更严重,因此疗效更差;低分化、BCLC 分期 C 期和血管侵犯反映肿瘤恶性程度更高,因此疗效更差。

综上所述,血清 LAG-3、ANXA3 水平升高与中晚期 HCC 患者仑伐替尼联合 TACE 治疗后未缓解密切相关。

参考文献(References)

[1] Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepato cellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma[J]. Cancer Control, 2017, 24(3): 1073274817729245.
 [2] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2021 年版)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(7): 599-614.
 [3] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 肝细胞癌经动

脉化疗栓塞抵抗及后续治疗专家共识 [J]. 介入放射学杂志, 2022, 31(11): 1039-1044.
 [4] Liu C, Li N, Liu G, et al. Annexin A3 and cancer[J]. Oncol Lett, 2021, 22(6): 834.
 [5] Pan QZ, Pan K, Wang QJ, et al. Annexin A3 as a potential target for immunotherapy of liver cancer stem-like cells [J]. Stem Cells, 2015, 33(2): 354-366.
 [6] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7): 635-647.
 [7] 黄俊海, 黄磊, 陈彬, 等. 腹腔镜与开腹肝切除术治疗原发性肝癌的疗效对比研究及术后 2 年复发的影响因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(19): 3684-3688.
 [8] 赵晓辉, 姚全军, 黎海亮, 等. 经肝动脉化疗栓塞术联合靶向/免疫治疗在中晚期肝细胞癌中的应用进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(12): 2855-2858.

内皮细胞参与白细胞活化、粘附,与微循环障碍和毛细血管通透性变化有关。是由于脓毒性休克是失控性全身炎症反应,而内皮细胞为免疫调节因子,在脓毒性休克发生发展中发挥重要作用^[10]。此外,内皮功能障碍还与凝血与炎症过程激活相关,造成炎症反应的增大与器官功能障碍的进展^[11]。有学者表示ESM-1参与脓毒性休克的发展发生过程,主要是通过内皮细胞功能抗原结合,抑制细胞间粘附分子作用,抑制炎症反应^[12]。大量临床研究显示脓毒性休克患者会出现严重血管内皮功能异常,内皮相关分子与蛋白表达发生改变,诱导机体凝血功能紊乱、血管渗漏、炎症反应过度等,最终发展为多脏器功能障碍^[13]。本研究结果显示,治疗后,观察组E-SLT、sTM、ET-1、Ang-2均低于对照组($P < 0.05$)。提示两者联合可有效地减轻患者的血管内皮功能损害,并对其功能起到保护作用。氢溴酸山莨菪碱是能够阻断M胆碱受体的抗胆碱药,有缓解血管痉挛、舒张平滑肌,是种 α_1 肾上腺素能受体拮抗剂,发现其可以降低微血管漏出与血管内皮细胞损伤,也可通过抑制血浆渗透压的方式改善患者循环功能,有效改善患者内皮细胞功能;临床上可应用于有机磷农药中毒、感染中毒性休克、平滑肌痉挛等疾病。虽然多巴酚丁胺不能直接对肾血管起到扩张,但却可有效提高患者的心脏排血量,改善肾灌注状态,增加肾小球有效过压,对肾脏有一定保护,起到预防效果^[14,15]。因此联合治疗能有效减轻内皮细胞损伤,改善临床表现。

综上所述,经多巴酚丁胺联合氢溴酸山莨菪碱治疗后,脓毒性休克患者有所改善,炎症水平降低,平衡免疫功能,缓解内皮损伤,患者休克持续时间等表现降低。因此可作为患者的一种安全有效的治疗策略。但本研究并未对其作用机制深入探讨,结果可能存在局限性,未来可进一步深入探究,为临床提供参考价值。

参考文献(References)

- [1] Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making[J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(4): 573-585.
- [2] Foster DM, Kellum JA. Endotoxic Septic Shock: Diagnosis and Treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16185.
- [3] Chiscano-Camón L, Plata-Menchaca E, Ruiz-Rodríguez JC, et al. Fisiopatología del shock séptico [Pathophysiology of septic shock] [J]. *Med Intensiva (Engl Ed)*, 2022, 46(1): 1-13.
- [4] 夏苇,刘伟凤,张琦. 氢溴酸山莨菪碱对感染性休克大鼠急性肺损伤的保护作用[J]. *河北医药*, 2023, 45(18): 2746-2750.
- [5] 周晓娜. 血必净注射液联合多巴酚丁胺和酚妥拉明治疗重症肺炎合并心力衰竭的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(3): 507-512.
- [6] 郑瑞强,张艺芬,荣子琪,等.《拯救脓毒症运动:脓毒症与感染性休克治疗国际指南2021版》解读与展望 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(10): 1159-1164.
- [7] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2021 [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(11): 1974-1982.
- [8] Srzić I, Nesek Adam V, Tunjić Pejak D. SEPSIS DEFINITION: WHAT'S NEW IN THE TREATMENT GUIDELINES [J]. *Acta Clin Croat*, 2022, 61(Suppl 1): 67-72.
- [9] 张燕锋,张勇,陈海坚. 早期主动脉内球囊反搏联合多巴酚丁胺对急性心肌梗死合并心源性休克的治疗效果观察 [J]. *中国处方药*, 2023, 21(2): 93-96.
- [10] De Backer D, Ricottilli F, Ospina-Tascó n GA. Septic shock: a microcirculation disease [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2021, 34(2): 85-91.
- [11] 陈艳青,黄满,刘晓立,等. 连续性血液净化对脓毒症患者免疫及内皮细胞功能的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35(2): 146-151.
- [12] 郭艳艳,云云,傅国强. 血必净注射液对脓毒性休克患者血管内皮功能相关因子的表达影响 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(12): 2435-2438.
- [13] Godlewska P, Benke M, Stachlewska-Nasfeter E, et al. Risk factors of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy and central neck dissection for papillary thyroid cancer: a prospective study [J]. *Endokrynol Pol*, 2020, 71(2): 126-133.
- [14] 黄茂,盛芬,孔一名. 小剂量多巴酚丁胺早期干预治疗肺炎合并脓毒症效果分析[J]. *中国基层医药*, 2022, 29(3): 321-324.
- [15] 吕骏翔,籍强,郭婷婷. 氢溴酸山莨菪碱对心脏骤停行心肺复苏患者微循环及冠状动脉内皮功能的影响[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022, 17(7): 856-859.
- [16] progression of pancreatic cancer through the PI3K/Akt signaling pathway by inhibition of Anxa3 [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 319(3): G309-G322.
- [17] 汪继苗,姜舒,仲雅婷,等. 血清 ANXA2、ANXA3 与转移性结肠癌患者化疗疗效的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(2): 324-328.
- [18] Guo C, Li N, Dong C, et al. 33-kDa ANXA3 isoform contributes to hepatocarcinogenesis via modulating ERK, PI3K/Akt-HIF and intrinsic apoptosis pathways[J]. *J Adv Res*, 2020, 11(30): 85-102.

(上接第 3794 页)

- [9] Wei J, Liao Z, Tao Y, et al. Evaluation of the possible association of PDCD-1 and LAG3 gene polymorphisms with hepatocellular carcinoma risk[J]. *BMC Med Genomics*, 2023, 16(1): 92.
- [10] 吴敏,李丽,陈鹏飞,等. 萝卜硫素通过 ANXA3/p38 和 JNK 信号通路诱导人皮肤鳞状细胞癌细胞凋亡[J]. *中国中西医结合皮肤病学杂志*, 2022, 21(5): 398-403.
- [11] Wan X, Guo D, Zhu Q, et al. microRNA-382 suppresses the