

内质网氨肽酶-1在HCC中的表达及预后的相关性研究

刘欢欢¹ 樊星语¹ 杨英¹ 王琴¹ 张浩¹ 潘发明² 陈礼文¹

摘要 目的 探讨外周血内质网氨肽酶-1(ERAP1)水平对肝细胞肝癌(HCC)病情严重程度和预后的诊断价值。方法

采用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测HCC患者、肝硬化患者及健康对照(HC)血清ERAP1水平;分析ERAP1和临床各项指标的相关性,采用多因素Logistic回归分析病情程度和预后的独立危险因素。受试者工作曲线(ROC)评估ERAP1在诊断不同病情程度和预后的敏感性和特异性。结果 HCC患者血清ERAP1水平与HC组、肝硬化组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),ERAP1水平与肿瘤分期、大小及病灶数目均呈显著相关性(均 $P < 0.05$);ERAP1水平与丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清总胆红素(TBIL)、甲胎蛋白(AFP)均呈正相关,与ALB呈负相关($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示ERAP1为病情程度和不同预后的独立预测因素。ERAP1和AFP联合诊断早期HCC的曲线下面积(AUC)为0.932;诊断不良预后时AUC为0.742。结论 ERAP1水平在评估HCC患者病情程度和预后方面具有重要的临床意义和潜在应用价值。

关键词 肝细胞肝癌;内质网氨肽酶-1;病情严重程度;预后;诊断价值

中图分类号 R 446.11

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2022)12-1902-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.12.010

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种常见的消化道肿瘤,发病率占全球癌症发病率第6位,病死率居第4位^[1]。HCC患者生存率较低,中国公布5年生存率低于15%^[2]。44.0%~62.2%的HCC合并门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT),在无任何干预措施的情况下,HCC合并PVTT的中位生存期仅为2.7个月^[3],这可能

是HCC预后不良的重要原因之一。

内质网氨肽酶-1(endoplasmic reticulum aminopeptidase-1, ERAP1)属于锌指金属基质肽酶M1家族^[4],可修剪并递呈多肽,在肿瘤抗原递呈以及启动肿瘤特异性免疫应答中发挥重要作用^[5]。已有研究^[6]表明在甲状腺癌、结肠癌中ERAP1表达升高,但其在肝癌中的表达尚不清楚。该研究旨在探讨HCC患者外周血ERAP1水平与病情严重程度和预后的相关性,并评估了ERAP1对HCC病情严重程度和预后的诊断价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料及分组 收集2016年9月—2019年8月在安徽医科大学第二附属医院确诊的HCC患者91例,年龄42~78(62.70±11.75)岁;收集同期确诊的肝硬化患者38例,年龄36~71(58.89±3.52)岁;选择同期体检人群36例作为健康对照组(HC组),年龄33~68(58.17±5.70)岁。纳入标准:①所有肝癌患者均符合《原发性肝癌诊疗规范(2019版)》^[7]标准,且经病理诊断确诊;②所有肝硬化患者均符合《肝硬化诊断指南》^[8];③健康体检者经检测排除肝脏、肾脏、心血管等疾病。排除标准:①伴有其他恶性肿瘤、其他肝炎病毒感染、其他肝病、严重全身性疾病患者;②经过其他临床抗肿瘤治疗者;③临床检查资料不完整者。根据BCLC分期分类标准将HCC患者的疾病严重程度分为早中期(A+B 46例),晚期(C+D 45例)。根据预后情况将重症患者分为预后良好组(50例,定义为肝癌术后治愈或随访2年生存良好)和预后不良组(41例,定义为死亡或病情危重放弃治疗)。该研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象均签订知情同意书。

1.2 主要仪器与试剂 贝克曼AU-5800全自动生化分析仪购自美国贝克曼库尔特公司;罗氏全自动电化学发光分析仪购自瑞士罗氏公司;全自动定量绘图酶标仪microplate reader购自美国BioTek公司;ELISA检测试剂盒购自美国GTX公司。

1.3 方法

2022-08-22 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81902056);安徽高校自然科学基金项目(编号:KJ2019A0276)

作者单位:¹安徽医科大学第二附属医院检验科,合肥 230601

²安徽医科大学公共卫生学院,合肥 230032

作者简介:刘欢欢,女,硕士研究生;

陈礼文,男,副教授,主任技师,硕士生导师,责任作者,E-mail: chenliwen@ahmu.edu.cn;

潘发明,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail: fanmingpan@ahmu.edu.cn

1.3.1 ELISA 检测患者血清、细胞上清液 ERAP1 表达水平 按照试剂说明书检测样品及标准品吸光度值,并制作标准曲线。通过标准曲线计算 ERAP1 血清浓度。

1.3.2 细胞培养 正常肝细胞 LO2,肝癌细胞系 HepG2、Hep3B 在 10% 胎牛血清、100 U/ml 青 - 链霉素的 DMEM 培养基中培养。

1.3.3 Western blot 检测细胞 ERAP1 表达水平 提取细胞蛋白并进行蛋白定量。定量后的蛋白样本经 10% SDS-PAGE 分离、转膜、封闭后放入一抗 ERAP1、 β -actin 抗体中(1 : 5 000) 4 °C 摇晃过夜。次日漂洗蛋白条带。将条带放入羊抗兔 IgG 二抗(1 : 3 000) 中室温孵育 2 h,漂洗。最后使用 ECL (A 液 : B 液 = 1 : 1) 进行曝光显影。

1.3.4 随访方法 使用电话联系患者的家属了解情况或登门拜访,随访时间为 2 年。无法取得联系的按照死亡病例处理。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 24.0、GraphPad Prism 6.0 和 MedCalc 15.2 软件对数据进行统计分析,采用 MedCalc 15.2 软件绘制 ERAP1、AFP 及联合检测

HCC 的 ROC 曲线。正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。

2 结果

2.1 研究对象基线资料 该研究 HCC 患者 91 例,肝硬化患者 47 例,健康对照(HC)者 36 例。与 HC 组比较,肝硬化组患者各指标差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。与 HC 组比较,HCC 组患者各指标差异显著($P < 0.05$)。与肝硬化组比较,HCC 患者肝功能指标 ALT、AST、ALP、肿瘤指标 AFP 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),ERAP1 表达水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 检测正常肝细胞系 LO2 和肝癌细胞系 HepG2、Hep3B 细胞 ERAP1 蛋白表达情况 ELISA 结果显示,肝癌细胞系 HepG2、Hep3B 细胞中 ERAP1 表达水平明显高于正常肝细胞 LO2 ($P < 0.001$);Western blot 结果显示,ERAP1 在肝癌细胞系 HepG2、Hep3B 细胞中表达水平明显高于正常肝细胞 LO2 ($P < 0.001$),而在 HepG2、Hep3B 细胞中表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1。

表 1 不同分组之间检测指标分析结果 [$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

| 项目 | HC 组 (n=36) | 肝硬化组 (n=47) | HCC 组 (n=91) | F/ χ^2 值 | P 值 |
|--------------------|---------------------|----------------------|------------------------|---------------|-------|
| 年龄(岁) | 60.17 \pm 4.39 | 58.89 \pm 3.52 | 62.70 \pm 11.75 | 37.72 | 0.121 |
| 性别(男/女) | 28/8 | 36/11 | 75/16 | 36.45 | 0.551 |
| ALT(U/L) | 31(21,73) | 39(34,58) | 47(21,73) | 145.03 | 0.042 |
| AST(U/L) | 21.90(19.35,24.80) | 37.59(29.00,98.00) | 50.30(32.00,75.00) | 15.21 | 0.036 |
| TBIL(μ mol/L) | 13.00(10.00,18.00) | 16.73(12.59,33.18) | 20.50(13.90,39.20) | 10.47 | 0.039 |
| ALB(g/L) | 45.52 \pm 3.06 | 39.52 \pm 3.48 | 34.40 \pm 8.10 | 145.07 | 0.047 |
| AFP(ng/ml) | 3.00(2.00,4.00) | 5.07(2.54,8.15) | 106.60(4.03,139.43) | 36.29 | 0.037 |
| ERAP1(pg/ml) | 547.493 \pm 65.07 | 873.156 \pm 142.86 | 1 848.020 \pm 746.25 | 24.07 | 0.026 |

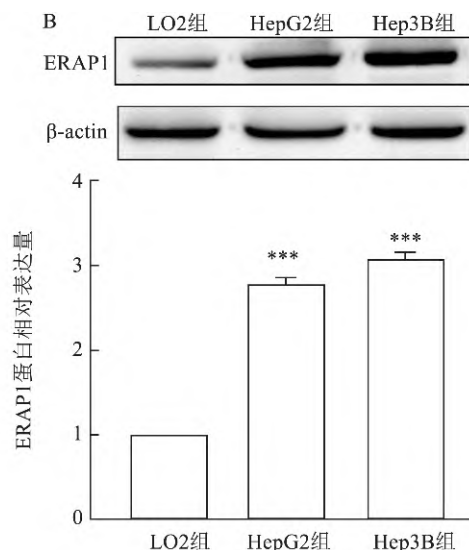
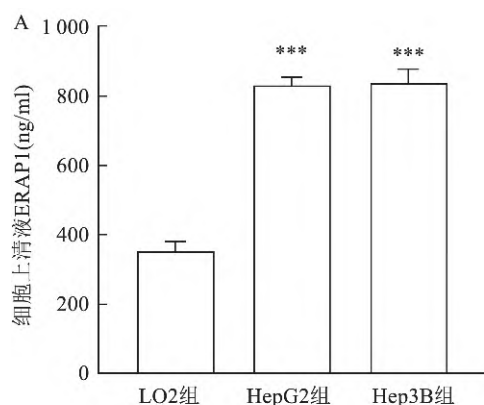


图 1 正常肝细胞系与肝癌细胞系 ERAP1 表达水平分析

A: LO2、HepG2、Hep3B 细胞上清液 ERAP1 水平; B: LO2、HepG2、Hep3B 细胞 ERAP1 表达水平;与 LO2 组比较: *** $P < 0.001$

2.3 HCC 患者 ERAP1 水平与各监测指标的相关性 患者外周血清 ERAP1 水平与实验室指标 ALT、AST、TBIL、AFP 存在相关性 ($r = 0.475、0.240、0.248、0.336、0.225$ 均 $P < 0.05$) 与 ALB 呈负相关 ($r = -0.334, P < 0.05$) ,与其他指标无显著相关性。见表 2。

表 2 HCC 患者 ERAP1 水平与各监测指标的相关性分析

| 检测指标 | r 值 | P 值 |
|------|----------|--------|
| ALT | 0.454 2 | <0.001 |
| AST | 0.252 5 | 0.017 |
| TBIL | 0.471 7 | <0.001 |
| ALB | -0.264 3 | 0.012 |
| AFP | 0.391 1 | <0.001 |

2.4 HCC 患者血清 ERAP1、AFP 水平与 HCC 病理特征的关系 ERAP1 表达水平在肿瘤直径 > 5 cm ,多发结节 ,HCC 伴 PVTT 组中 ERAP1 水平均升高(均 $P < 0.05$) ; AFP 水平在肿瘤 > 5 cm 分组中升高 ($P < 0.05$) 。依据巴塞罗那肝癌(Barcelona clinic liver cancer ,BCLC)分期系统和改良 child 分级系统 ,ERAP1 表达水平与肝癌分级分期相关(均 $P < 0.05$) ,肝癌严重程度越高 ,ERAP1 表达水平越高。

见表 3。

2.5 HCC 患者血清 ERAP1 表达水平与疾病进展的关系 根据 BCLA 分期分类标准将 HCC 患者的疾病严重程度分为 A、B、C、D 期(早、中、晚、终末期) ,其中 A 期 24 例 ,B 期 22 例 ,C 期 26 例 ,D 期 19 例。根据改良 Child-Pugh 分级标准将 HCC 患者肝脏损伤程度分为 I、II、III 三级 ,其中 I 级 34 例 ,II 级 34 例 ,III 级 23 例。结果提示随着疾病进展 ,肝癌患者体内 ERAP1 水平升高 ,而在 BCLA-D 期 ,由于肝细胞大量损坏 ,抗原肽合成能力减弱 ,ERAP1 下降 ,差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 。见图 2。

2.6 血清 ERAP1 对早期肝癌及 AFP 阴性肝癌的诊断效能 以 36 例 HC 为对照组 ,24 例 BCLA-A 期患者为病例组 ,绘制 ROC 曲线。结果显示 ERAP1 诊断的 AUC 为 0.842(95% CI: 0.723 ~ 0.924 ,敏感性为 69.6% ,特异性为 91.7%) ; AFP 诊断的 AUC 为 0.684(95% CI: 0.549 ~ 0.799 ,敏感性为 47.8% ,特异性为 100%) ; 两者联合诊断的 AUC 为 0.932(95% CI: 0.836 ~ 0.981 ,敏感性为 91.3% ,特异性为 86.1%) ,与 AFP 单独诊断相比 , $Z = 3.234, P < 0.05$ 。以 36 例 HC 为对照 ,35 例 AFP 阴性(血清

表 3 血清 ERAP1、AFP 水平与 HCC 病理学特征的关系 [$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

| 项目 | ERAP1 水平 | t/F 值 | P 值 | AFP 水平 | t/F 值 | P 值 |
|-------------|-------------------|--------|-------|------------------------------|---------|-------|
| 肿瘤大小(cm) | | 3.633 | 0.001 | | 2.358 | 0.031 |
| ≤5 | 1 284.29 ± 768.19 | | | 1 408.79 ± 788.20 | | |
| >5 | 1 784.29 ± 646.84 | | | 1 951.24 ± 637.22 | | |
| 肿瘤数目 | | 4.015 | 0.001 | | 1.455 | 0.177 |
| 单发 | 1 196.71 ± 516.38 | | | 7 724.84 ± 306.68 | | |
| 多发 | 1 747.97 ± 602.34 | | | 8 782.25 ± 346.89 | | |
| 腹水 | | 0.891 | 0.452 | | 1.617 | 0.135 |
| 是 | 1 500.11 ± 683.76 | | | 8 967.95 ± 663.12 | | |
| 否 | 1 621.23 ± 837.58 | | | 10 859.02 ± 323.06 | | |
| HCC 伴 PVTT | | 3.725 | 0.001 | | 3.965 | 0.001 |
| 是 | 1 990.06 ± 736.51 | | | 836.30(5.25, ↓ 048.10) | | |
| 否 | 1 271.76 ± 611.46 | | | 227.35(3.57, ↓ 213.58) | | |
| BCLA 分期 | | 73.898 | 0.001 | | 19.487 | 0.217 |
| A | 1 041.51 ± 326.57 | | | 5.56(2.39, ↓ 07.65) | | |
| B | 1 567.11 ± 418.47 | | | 393.42(3.28, ↓ 065.40) | | |
| C | 2 309.71 ± 718.24 | | | 615.20(5.10, ↓ 001.75) | | |
| D | 1 123.45 ± 597.15 | | | 836.30(27.41, ↓ 788.00) | | |
| 改良 child 分级 | | 95.164 | 0.001 | | 101.372 | 0.001 |
| I | 1 081.26 ± 451.30 | | | 1 028.94(768.64, ↓ 411.15) | | |
| II | 1 549.55 ± 544.60 | | | 1 568.37(1 290.46, ↓ 861.93) | | |
| III | 2 235.78 ± 834.60 | | | 2 103.65(1 827.17, ↓ 593.35) | | |
| AFP 阴性 HCC | | 2.318 | 0.032 | | | |
| 是 | 1 371.36 ± 493.12 | | | | | |
| 否 | 1 697.60 ± 753.66 | | | | | |

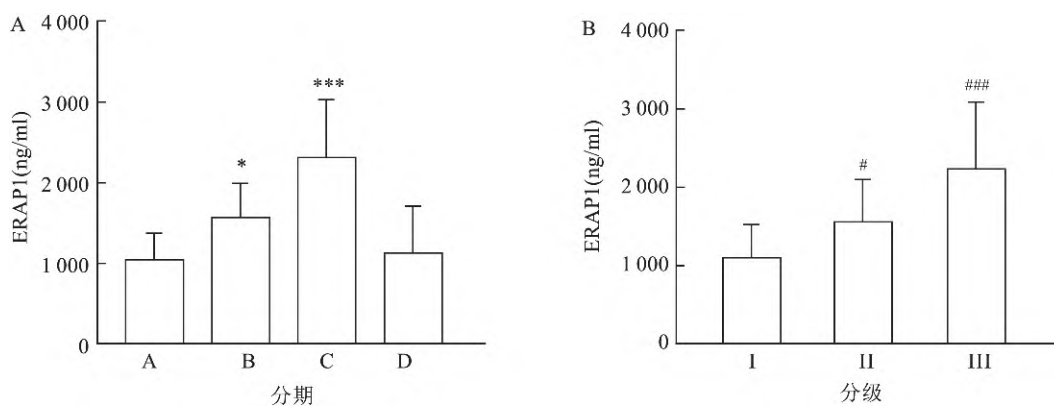


图2 ERAP1 表达水平与肝癌分期的关系

A: HCC 患者不同 BCLC 分期 ERAP1 表达水平; B: HCC 患者不同改良 child 分级 ERAP1 表达水平; 与 A 期比较: * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$; 与 I 级比较: # $P < 0.05$, ### $P < 0.001$

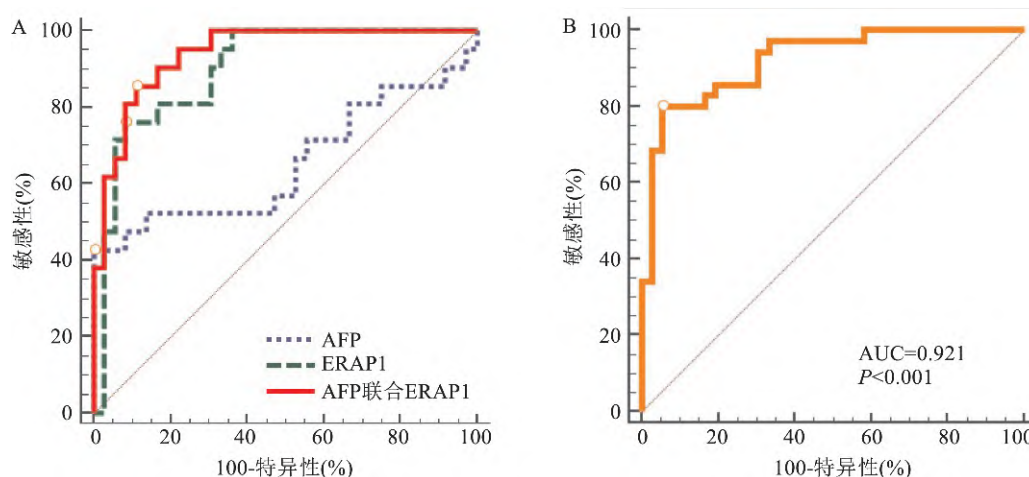


图3 ERAP1 对 HCC 的诊断效能分析

A: 以 HC 为对照 ,BCLC-A 早期患者为病例组; B: 以 HC 为对照 ,AFP 阴性 HCC 为病例组

AFP ≤ 20 ng/ml) HCC 患者对病例组绘制 ROC 曲线 ,ERAP1 诊断的 AUC 为 0.921 95% CI : 0.831 ~ 0.971 ,当 cut-off 值为 986.96 ng/ml 时 ,敏感性和特异性分别为 80.00% 和 94.44% 。见图 3。

2.7 ERAP1 对 HCC 伴/不伴 PVTT 的诊断效能比较 以 56 例 HCC 不伴 PVTT 患者为对照组 ,35 例 HCC 伴 PVTT 患者为病例组绘制 ROC 曲线 ,ERAP1 的曲线下面积为 0.786 (95% CI : 0.683 ~ 0.867 ,敏感性为 76.67% ,特异性为 74.55%) ; AFP 的曲线下面积 0.625 (95% CI : 0.513 ~ 0.728 ,敏感性为 60.0% ,特异性为 72.7%) ;两者联合诊断的曲线下面积为 0.793 (95% CI : 0.691 ~ 0.873 ,敏感性为 80.0% ,特异性为 69.1%) ,与 AFP 单独诊断相比 $Z=2.469$, $P < 0.05$ 。见图 4。

2.8 ERAP1 对 HCC 预后的评估效能 ROC 曲线分析结果显示 ,ERAP1 评估患者不良预后的曲线下

面积为 0.742 (95% CI : 0.577 ~ 0.871) ,当 ERAP1 为 1 408.35 pg/ml 时 ,敏感性和特异性分别为 89.74% 、65.52% 。见图 5。

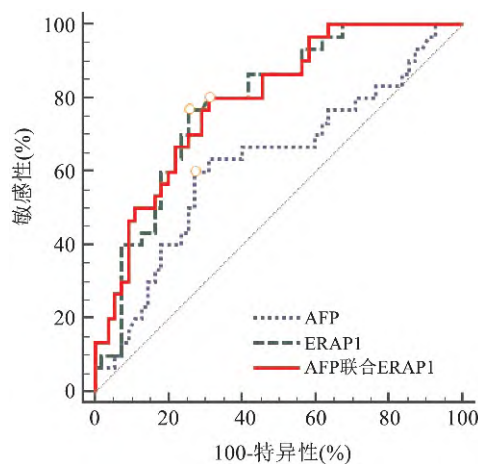


图4 ERAP1 诊断 HCC 伴 PVTT ROC 曲线

表 4 HCC 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

| 因素 | 轻、重症 | | | 重症好转、预后不良 | | |
|-------|-------|----------------|-------|-----------|---------------|-------|
| | OR | 95% CI | P 值 | OR | 95% CI | P 值 |
| 年龄 | 0.788 | 0.938 ~ 1.746 | 0.385 | 0.841 | 0.767 ~ 1.985 | 0.043 |
| ALT | 0.613 | 0.827 ~ 1.256 | 0.998 | | | |
| AST | 0.432 | 0.992 ~ 1.331 | 0.284 | | | |
| TBIL | 0.998 | 0.993 ~ 1.002 | 0.113 | | | |
| ERAP1 | 4.037 | 1.012 ~ 9.069 | 0.003 | 1.921 | 0.913 ~ 3.972 | 0.024 |
| AFP | 3.019 | 1.669 ~ 13.571 | 0.017 | 1.003 | 1.536 ~ 8.971 | 0.009 |

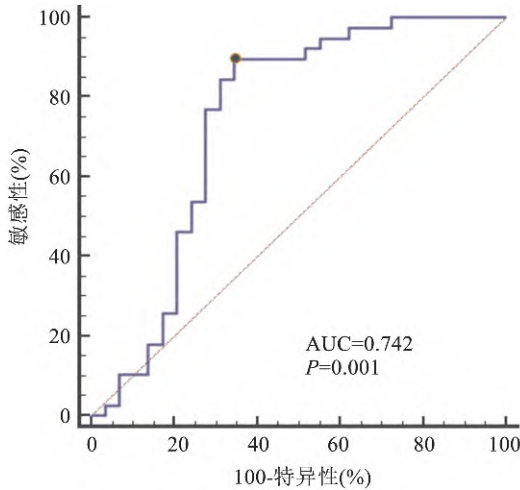


图 5 ERAP1 对 HCC 预后的评估效能

2.9 ERAP1 与各指标对 HCC 患者病情程度、预后的多因素 Logistic 回归分析 以 HCC 患者入院时病情严重程度为分类标准对单因素分析中有差异的指标(年龄、ALT、AST、TBIL、ERAP1、AFP)进行二项多元 Logistic 回归(赋值:轻症 = 0;重症 = 1)。结果显示,ERAP1 和 AFP 是评估 HCC 患者病情程度的独立预测因素(均 $P < 0.05$)。以 HCC 患者重症好转、预后不良为分类标准对单因素分析中有差异的指标(年龄、ERAP1 和 AFP)进行二项多元 Logistic 回归(赋值:预后不良 = 0,重症好转 = 1)。结果显示,ERAP1 和 AFP 是评估 HCC 患者预后的独立预测因素(均 $P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

该研究表明肝硬化患者和 HCC 患者血清中 ERAP1 水平均高于 HC,并且肝硬化患者 ERAP1 远低于 HCC 患者,而肝硬化作为临床 HCC 最常见的癌前病变之一,为临床鉴别肝硬化和 HCC 提供了新的血清学标志物。近年来研究^[9]表明 ERAP1 在结肠癌、甲状腺癌、肺癌等多种恶性肿瘤异常表达,64%的子宫内膜癌组织标本中可检测到 ERAP1 高

表达,并且其表达水平与子宫内膜癌细胞生长和分化水平相关。在另一项研究中^[10],通过小干扰 RNA 降低黑色素瘤细胞 ERAP1 的表达,可导致肿瘤免疫原性的增加,提示了 ERAP1 的表达水平与肿瘤免疫逃逸紧密相关。此外,ERAP1 还可促进肿瘤坏死因子受体 1、白介素 6 受体和白介素 1 受体等可溶性细胞因子表面受体释放,在调节炎症反应和天然免疫方面发挥重要作用^[11]。而 HCC 作为炎症性肿瘤,炎性免疫失衡是诱发 HCC 的关键因素。这些结果均提示,ERAP1 可通过调控肿瘤细胞相关细胞因子表达而参与肿瘤免疫调控过程。

进一步的研究表明,ERAP1 表达水平在 HCC 伴 PVTT 患者中显著高于 HCC 不伴 PVTT。关于 HCC 合并 PVTT 的治疗,国际上尚未达成统一认识。依据 BCLC 分期系统,HCC 合并 PVTT 属于 BCLC-C 期(晚期),患者预后多不良,预期中位生存期为 6 个月,ERAP1 可以比 AFP 更好的区分 HCC 患者是否伴有 PVTT。作为晚期肝癌的常见并发症^[12],PVTT 进展迅速,可引起门脉高压症、顽固性腹水、肝细胞黄疸、肝内散播和外转移。已有研究^[13]表明,ERAP1 能促进血管紧张素 II 转换成血管紧张素 III 和 IV,胰激肽转换成缓激肽,起到血压调节作用,在 PVTT 导致的门静脉高压中发挥作用。另一研究^[9]表明,子宫内膜癌细胞过度表达 ERAP1 基因,能够抑制血管紧张素 II 所诱导的 VEGF 的表达,从而通过调节 VEGF 调节血管生成。提示 ERAP1 可能是 HCC 伴 PVTT 的一个新的候选易感基因,在 PVTT 发生发展中有潜在作用。

研究^[14-15]表明,约 30% 的 HCC 患者血清 AFP 呈阴性,而在部分健康人群及良性肝病中 AFP 也会升高,该研究表明 ERAP1 诊断 AFP 阴性 HCC 的曲线下面积为 0.921,表明 ERAP1 对于 AFP 阴性的肝癌患者有一定的补充诊断价值。此外,多元 Logistic 回归分析结果显示 ERAP1 是 HCC 病情严重程度判断和预后的独立危险因素,进一步提示了血清 ERAP1 水平在 HCC 的诊断和与预后中具有重

要价值。

综上所述,该研究初步探讨了 ERAP1 对于诊断及评估 HCC 病情及预后的潜在意义,对该病早期诊断和预后具有一定的临床意义。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Llovet J M, Montal R, Sia D, et al. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(10): 599-616.
- [3] Zhang Z M, Lai E C, Zhang C, et al. The strategies for treating primary hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus [J]. Int J Surg, 2015, 20: 8-16.
- [4] Stratikos E, Stern L J. Antigenic peptide trimming by ER aminopeptidases—insights from structural studies [J]. Mol Immunol, 2013, 55(3-4): 212-9.
- [5] Alvarez-Navarro C, López De Castro J A. ERAP1 structure, function and pathogenetic role in ankylosing spondylitis and other MHC-associated diseases [J]. Mol Immunol, 2014, 57(1): 12-21.
- [6] Fruci D, Giacomini P, Nicotra M R, et al. Altered expression of endoplasmic reticulum aminopeptidases ERAP1 and ERAP2 in transformed non-lymphoid human tissues [J]. J Cell Physiol, 2008, 216: 742-9.
- [7] 吴孟超, 汤钊猷, 刘允怡, 等. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版) [J]. 中国实用外科杂志, 2020(2): 121-38.
- [8] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化诊治指南 [J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(6): 770-86.
- [9] Fruci D, Giacomini P, Nicotra M R, et al. Altered expression of endoplasmic reticulum aminopeptidases ERAP1 and ERAP2 in transformed non-lymphoid human tissues [J]. J Cell Physiol, 2008, 216(3): 742-9.
- [10] Cifaldi L, Romania P, Falco M, et al. ERAP1 regulates natural killer cell function by controlling the engagement of inhibitory receptors [J]. Cancer Res, 2015, 75(5): 824-34.
- [11] Cui X, Rouhani F N, Hawari F, et al. An aminopeptidase, ARTS-1, is required for interleukin-6 receptor shedding [J]. J Biol Chem, 2003, 278(31): 28677-85.
- [12] Pawarode A, Voravud N, Sriuranpong V, et al. Natural history of untreated primary hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 157 patients [J]. Am J Clin Oncol, 1998, 21(4): 386-91.
- [13] Zee R Y L, Rivera A, Inostroza Y, et al. Gene variation of endoplasmic reticulum aminopeptidases 1 and 2, and risk of blood pressure progression and incident hypertension among 17 255 initially healthy women [J]. Int J Genomics, 2018, 2018: 2308585.
- [14] 安澜, 曾红梅, 郑荣寿, 等. 2015年中国肝癌流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(10): 721-7.
- [15] 黄程荣, 李太平, 汪静, 等. 血清可溶性甘露糖受体在肝癌患者中的表达及其临床意义 [J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(7): 1127-31.

Expression of ERAP1 in patients with hepatocellular carcinoma and its correlation with prognosis

Liu Huanhuan¹, Fan Xingyu¹, Yang Ying¹, Wang Qin¹, Zhang Hao¹, Pan Faming², Chen Liwen¹
(¹Dept of Clinical Laboratory Medicine, The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601;
²School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032)

Abstract Objective To investigate the diagnostic endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 (ERAP1) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the serum levels of ERAP1 in HCC patients, cirrhosis patients and healthy controls (HC). Multivariate logistic regression was used to analyze the independent risk factors of the severity and prognosis, and receiver operating characteristic curve (ROC) was used to evaluate sensitivity and specificity of ERAP1 in the diagnosis of different degree of disease and prognosis. **Results** The serum ERAP1 level of HCC was related to tumor stage, tumor size and number of cancer foci ($P < 0.05$). ERAP1 level of HCC patients was positive correlated with ALT, AST, TBIL and AFP, while negative correlated with ALB ($P < 0.05$). ERAP1 was found to be an independent predictor of different severity and prognosis. When joint diagnosing HCC with AFP, the area under the curve (AUC) was 0.932. For the diagnosis of poor prognosis, the AUC was 0.742. **Conclusion** Serum ERAP1 level has important clinical significance and potential application value in evaluating the severity and prognosis of HCC patients.

Key words hepatocellular carcinoma; endoplasmic reticulum aminopeptidase-1; severity; prognosis; diagnosis