

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.008

论著·临床

# 原发性肝癌患者血清 KL-6、TRAP1 水平与临床分期及预后的关系

郑倩倩, 雷炜, 姜姗, 田波彦

基金项目: 陕西省重点研发计划项目( 2022SF-036)

作者单位: 710061 西安, 西安交通大学第一附属医院肝胆外科

通信作者: 田波彦, E-mail: tianboyan029@163.com



**【摘要】目的** 探究血清涎液化糖链抗原-6( KL-6)、肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1( TRAP1) 在原发性肝癌( PLC) 中的水平变化及其与临床分期和预后的关系。**方法** 选取 2021 年 8 月—2023 年 8 月西安交通大学第一附属医院肝胆外科收治的 PLC 患者 135 例为 PLC 组, 将 PLC 患者根据临床分期标准分为 I 期 36 例、II 期 45 例、III 期 38 例、IV 期 16 例, 根据复发、转移、生存情况分为预后良好亚组 83 例和预后不良亚组 52 例, 另选取同期体检健康志愿者 120 例作为健康对照组。采用 ELISA 检测血清 KL-6、TRAP1 水平; Spearman 法分析血清 KL-6、TRAP1 水平与临床分期的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 PLC 患者预后不良的影响因素; 采用 ROC 曲线和 DCA 曲线分析血清 KL-6、TRAP1 水平对 PLC 患者预后不良的预测价值; 相对危险度( RR) 分析不同血清 KL-6、TRAP1 水平与 PLC 患者预后不良的关系。**结果** PLC 组血清 KL-6、TRAP1 水平高于健康对照组(  $t/P=14.500/<0.001$ 、 $28.592/<0.001$ ); 不同分期 PLC 患者血清 KL-6、TRAP1 水平比较, I 期<II 期<III 期<IV 期(  $F/P=22.194/<0.001$ 、 $55.861/<0.001$ ); 血清 KL-6、TRAP1 水平与 PLC 患者临床分期呈正相关(  $r_s/P=0.544/<0.001$ 、 $0.734/<0.001$ ); 预后不良亚组淋巴结转移、肿瘤分期为 III~IV 期、有门静脉癌栓比例及血清 KL-6、TRAP1 水平高于预后良好亚组(  $\chi^2/t/P=12.622/<0.001$ 、 $6.756/0.009$ 、 $6.204/0.013$ 、 $6.994/<0.001$ 、 $6.206/<0.001$ ); 淋巴结转移、肿瘤分期 III~IV 期、门静脉癌栓、KL-6 高、TRAP1 高是 PLC 患者预后不良的危险因素 [OR( 95%CI) = 1.528( 1.108~2.107)、1.329( 1.061~1.665)、1.743( 1.139~2.667)、2.046( 1.246~3.359)、1.835( 1.491~2.259) ]; 血清 KL-6、TRAP1 水平单独及二者联合预测 PLC 患者预后不良的曲线下面积( AUC) 分别为 0.788、0.789、0.896, 二者联合预测的价值高于单独预测(  $Z/P=2.212/0.013$ 、 $2.155/0.031$ ); 在 0.10~0.92 高风险阈值内, KL-6 与 TRAP1 联合预测 PLC 患者预后不良的净收益优于各自单独预测; RR 分析结果显示, 血清 KL-6、TRAP1 高水平的 PLC 患者预后不良风险是低水平患者的 3.375、4.400 倍(  $\chi^2/P=30.111/<0.001$ 、 $28.927/<0.001$  )。 **结论** PLC 患者血清 KL-6、TRAP1 水平升高, 二者水平与临床分期呈正相关, 且联合检测对患者预后具有较好的预测效能。

**【关键词】** 原发性肝癌; 涎液化糖链抗原-6; 肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1; 临床分期; 预后**【中图分类号】** R735.7**【文献标识码】** A

**The relationship between serum KL-6 and TRAP1 levels and clinical stage and prognosis in patients with primary liver cancer** Zheng Qianqian, Lei Wei, Jiang Shan, Tian Boyan. The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi, Xi'an 710061, China

Funding program: Shaanxi Provincial Key Research and Development Program ( 2022SF-036)

Corresponding author: Tian Boyan, E-mail: tianboyan029@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the changes in serum Krebs von den Lungen-6 (KL-6) and tumor necrosis factor receptor-associated protein 1 (TRAP1) levels in patients with primary liver cancer (PLC) and their relationships with clinical stage and prognosis. **Methods** A total of 135 patients with PLC admitted to our hospital from August 2021 to August 2023 were enrolled as the PLC group. Based on clinical staging criteria, patients were classified into stage I (36 cases), stage II (45 cases), stage III (38 cases), and stage IV (16 cases). According to recurrence, metastasis, and survival status during follow-up, patients were further divided into a good prognosis group (83 cases) and a poor prognosis group (52 cases). Another 120 healthy volunteers who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. Serum levels of KL-6 and TRAP1 were detected by ELISA. The Spearman method was used to analyze the correlation between

serum KL-6, TRAP1 levels and clinical stage. Logistic regression analysis was performed to identify factors influencing poor prognosis in PLC patients. ROC and DCA curves were used to evaluate the predictive value of serum KL-6 and TRAP1 for poor prognosis. Relative risk (RR) analysis was conducted to explore the relationship between different serum levels of KL-6 and TRAP1 and poor prognosis. **Results** Serum KL-6 and TRAP1 levels in the PLC group were significantly higher than those in the control group ( $t=14.500, 28.592$ ; both  $P<0.05$ ). As clinical stage increased, serum KL-6 and TRAP1 levels gradually increased ( $F=22.194, 55.861$ ; both  $P<0.05$ ), and both were positively correlated with clinical stage ( $r_s=0.544, 0.734$ ; both  $P<0.05$ ). The poor prognosis subgroup had significantly higher proportions of patients with lymph node metastasis, tumor stage III - IV, portal vein tumor thrombus, and elevated serum KL-6 and TRAP1 levels compared with the good prognosis subgroup ( $\chi^2/t=12.622, 6.756, 6.204, 6.994, 6.206$ ;  $P<0.001, 0.009, 0.013, <0.001, <0.001$ ). Lymph node metastasis  $OR(95\%CI)=1.528(1.108-2.107)$ , tumor stage III - IV  $OR(95\%CI)=1.329(1.061-1.665)$ , portal vein tumor thrombus  $OR(95\%CI)=1.743(1.139-2.667)$ , high KL-6  $OR(95\%CI)=2.046(1.246-3.359)$ , and high TRAP1  $OR(95\%CI)=1.835(1.491-2.259)$  were independent risk factors for poor prognosis in PLC patients. The AUCs of serum KL-6, TRAP1, and their combination for predicting poor prognosis were 0.788, 0.789, and 0.896, respectively. The combined prediction showed significantly better performance than either marker alone ( $Z=2.212, 2.155$ ;  $P=0.013, 0.031$ ). DCA results indicated that within the high-risk threshold range of 0.10 - 0.92, the combined prediction provided greater net benefit than individual markers. RR analysis showed that PLC patients with serum KL-6  $>109.40$  U/ml  $RR(95\%CI)=3.375(2.093-5.442)$  and TRAP1  $>28.62$   $\mu\text{g/L}$   $RR(95\%CI)=4.400(2.246-8.620)$  had a significantly higher risk of poor prognosis (both  $P<0.05$ ). **Conclusion** Serum KL-6 and TRAP1 levels are elevated in PLC patients and are positively correlated with clinical stage. Both markers demonstrate good predictive value for patient prognosis.

**【Key words】** Primary liver cancer; Krebs von den Lungen-6; Tumor necrosis factor receptor-associated protein 1; Clinical stage; Prognosis

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是肝脏常见的恶性肿瘤,根据病理类型可分为肝细胞癌、肝内胆管癌及混合型肝细胞癌-胆管癌,严重威胁患者生存<sup>[1]</sup>。目前,手术切除仍是 PLC 的重要临床干预手段,但多数患者确诊时已至晚期,错失手术窗口期,导致高复发率和低生存率<sup>[2]</sup>。因此,亟须建立有效的早期筛查策略,以尽早诊断并及时治疗。涎液化糖链抗原-6(Krebs von den Lungen-6, KL-6)是一种唾液酸化糖链抗原,被认为是间质性肺炎的生物标志物<sup>[3]</sup>。研究报道, KL-6 也可作为肿瘤标志物,在胰腺癌<sup>[4]</sup>、肺癌<sup>[5]</sup>等多种恶性肿瘤患者中表达升高,且与患者预后密切相关。肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1(TNF receptor-associated protein 1, TRAP1)是一种线粒体蛋白,主要定位于肿瘤细胞线粒体中,参与癌症的发生发展<sup>[6]</sup>。研究报道,胃癌患者 TRAP1 水平升高,与总生存率降低有关<sup>[7]</sup>;食管癌患者 TRAP1 水平随临床分期增加而升高,与临床分期及预后密切相关<sup>[8]</sup>。然而,目前关于血清 KL-6、TRAP1 水平与 PLC 患者临床分期及预后的关系尚未系统阐明。本研究对此进行探究,以期对 PLC 的早期诊断与干预治疗提供新视角,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 8 月—2023 年 8 月西安交通大学第一附属医院肝胆外科收治的 PLC 患者 135

例为 PLC 组,男 76 例,女 59 例,年龄 45~58( $53.15\pm 4.02$ )岁。按照临床分期标准<sup>[9]</sup>,将患者分为 I 期 36 例、II 期 45 例、III 期 38 例、IV 期 16 例。另选取同期医院体检健康志愿者 120 例作为健康对照组,男 68 例,女 52 例,年龄 45~60( $54.08\pm 4.76$ )岁。2 组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2021042),受试者和家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合 PLC 诊断标准<sup>[10]</sup>,且经病理检测确诊;②年龄 $>18$ 岁;③初诊;④临床资料完整。(2) 排除标准:①合并其他肿瘤患者;②入院前接受肝癌切除术等相关治疗;③合并免疫及血液疾病;④心、肾等其他重要器官衰竭。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 KL-6、TRAP1 水平检测:于患者入院/健康志愿者体检时采集其清晨空腹肘静脉血 5 ml,离心后留取血清保存备用。使用 ELISA 法检测血清 KL-6(上海康朗生物科技有限公司试剂盒,货号:KL-KL-6-Hu)、TRAP1(湖北艾普蒂生物工程有限公司试剂盒,货号:IPD-E17179h)水平,严格按照试剂盒说明操作。

1.3.2 预后评估及分组:患者出院后,通过电话、门诊等方式进行 2 年随访,每隔 3 个月随访 1 次,随访截止时间为 2025 年 9 月。根据患者复发、转移、生存情况,分为预后良好亚组(83 例)、预后不良亚组(52 例),预

后不良包括患者复发、转移、随访时间内死亡。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用 $F$ 检验;Spearman 法分析血清 KL-6、TRAP1 水平与临床分期的相关性;多因素 Logistic 回归分析 PLC 患者预后不良的影响因素;采用 ROC 曲线和 DCA 曲线分析血清 KL-6、TRAP1 水平对 PLC 患者预后不良的预测价值;相对危险度(RR)分析不同血清 KL-6、TRAP1 水平与 PLC 患者预后不良的关系。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 血清 KL-6、TRAP1 水平比较 PLC 组血清 KL-6、TRAP1 水平高于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 健康对照组与 PLC 组血清 KL-6、TRAP1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Comparison of serum KL-6 and TRAP1 levels between the healthy control group and the PLC group

| 组别    | 例数  | KL-6( U/ml)        | TRAP1( $\mu\text{g/L}$ ) |
|-------|-----|--------------------|--------------------------|
| 健康对照组 | 120 | 85.43 $\pm$ 9.72   | 15.62 $\pm$ 2.89         |
| PLC 组 | 135 | 106.29 $\pm$ 12.82 | 28.71 $\pm$ 4.21         |
| $t$ 值 |     | 14.500             | 28.592                   |
| $P$ 值 |     | <0.001             | <0.001                   |

2.2 不同分期 PLC 患者血清 KL-6、TRAP1 水平比较 不同分期 PLC 患者血清 KL-6、TRAP1 水平比较, I 期<II 期<III 期<IV 期( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 不同分期 PLC 患者血清 KL-6、TRAP1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of serum KL-6 and TRAP1 levels in patients with different stages of PLC

| 临床分期  | 例数 | KL-6( U/ml)        | TRAP1( $\mu\text{g/L}$ ) |
|-------|----|--------------------|--------------------------|
| I 期   | 36 | 97.45 $\pm$ 8.36   | 24.92 $\pm$ 2.17         |
| II 期  | 45 | 103.71 $\pm$ 10.92 | 27.47 $\pm$ 2.51         |
| III 期 | 38 | 111.81 $\pm$ 11.45 | 31.56 $\pm$ 3.28         |
| IV 期  | 16 | 120.33 $\pm$ 11.73 | 33.96 $\pm$ 3.69         |
| $F$ 值 |    | 22.194             | 55.861                   |
| $P$ 值 |    | <0.001             | <0.001                   |

2.3 血清 KL-6、TRAP1 水平与临床分期的相关性分析 Spearman 相关性分析显示,血清 KL-6、TRAP1 水平与 PLC 患者临床分期呈正相关( $r_s/P = 0.544 / < 0.001, 0.734 / < 0.001$ )。

2.4 不同预后 PLC 患者临床资料及血清 KL-6、TRAP1 水平比较 预后不良亚组淋巴结转移、肿瘤分

期为 III ~ IV 期、有门静脉癌栓比例及血清 KL-6、TRAP1 水平高于预后良好亚组( $P < 0.05$  或 0.01); 2 亚组其他临床资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

表 3 不同预后 PLC 患者临床资料及血清 KL-6、TRAP1 水平比较

Tab.3 Comparison of clinical data and serum KL-6 and TRAP1 levels among patients with different prognoses of PLC

| 项目                                         | 预后良好亚组<br>( $n = 83$ ) | 预后不良亚组<br>( $n = 52$ ) | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值  |
|--------------------------------------------|------------------------|------------------------|--------------|--------|
| 性别 例(%) ]                                  |                        |                        | 0.206        | 0.650  |
| 男                                          | 48( 57.83)             | 28( 53.85)             |              |        |
| 女                                          | 35( 42.17)             | 24( 46.15)             |              |        |
| 年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)                   | 52.86 $\pm$ 4.35       | 53.61 $\pm$ 4.72       | 0.943        | 0.347  |
| 吸烟史 例(%) ]                                 | 43( 51.81)             | 31( 59.62)             | 0.787        | 0.375  |
| 饮酒史 例(%) ]                                 | 39( 46.99)             | 29( 55.77)             | 0.986        | 0.321  |
| 肝硬化史 例(%) ]                                | 38( 45.78)             | 32( 61.54)             | 3.179        | 0.075  |
| 肿瘤直径 例(%) ]                                |                        |                        | 1.814        | 0.178  |
| $\geq 5$ cm                                | 38( 45.78)             | 30( 57.69)             |              |        |
| <5 cm                                      | 45( 54.22)             | 22( 42.31)             |              |        |
| 淋巴结转移 例(%) ]                               | 33( 39.76)             | 37( 71.15)             | 12.622       | <0.001 |
| 分化程度 例(%) ]                                |                        |                        | 2.892        | 0.089  |
| 低分化                                        | 37( 44.58)             | 31( 59.62)             |              |        |
| 中高分化                                       | 46( 55.42)             | 21( 40.38)             |              |        |
| 肿瘤分期 例(%) ]                                |                        |                        | 6.756        | 0.009  |
| I ~ II 期                                   | 57( 68.67)             | 24( 46.15)             |              |        |
| III ~ IV 期                                 | 26( 31.33)             | 28( 53.85)             |              |        |
| 肿瘤数量 例(%) ]                                |                        |                        | 0.082        | 0.775  |
| 单发                                         | 42( 50.60)             | 25( 48.08)             |              |        |
| 多发                                         | 41( 49.40)             | 27( 51.92)             |              |        |
| 肿瘤位置 例(%) ]                                |                        |                        | 0.003        | 0.998  |
| 左叶                                         | 29( 34.94)             | 18( 34.62)             |              |        |
| 右叶                                         | 32( 38.55)             | 20( 38.46)             |              |        |
| 双叶                                         | 22( 26.51)             | 14( 26.92)             |              |        |
| 乙型肝炎病毒感染 例(%) ]                            | 44( 53.01)             | 29( 55.77)             | 0.098        | 0.754  |
| 门静脉癌栓 例(%) ]                               | 36( 43.37)             | 34( 65.38)             | 6.204        | 0.013  |
| KL-6( $\bar{x} \pm s$ , U/ml)              | 101.25 $\pm$ 10.07     | 114.33 $\pm$ 11.34     | 6.994        | <0.001 |
| TRAP1( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{g/L}$ ) | 27.46 $\pm$ 2.83       | 30.71 $\pm$ 3.16       | 6.206        | <0.001 |

2.5 多因素 Logistic 回归分析 PLC 患者预后不良的影响因素 以 PLC 患者预后情况( 预后不良 = 1, 预后良好 = 0) 为因变量,以淋巴结转移、肿瘤分期、门静脉癌栓、KL-6、TRAP1 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示: 淋巴结转移、肿瘤分期 III ~ IV 期、门静脉癌栓、KL-6 高、TRAP1 高是 PLC 患者预后不良的危险因素( $P < 0.05$  或 0.01),见表 4。

2.6 血清 KL-6、TRAP1 水平对 PLC 患者预后不良的预测价值分析 绘制血清 KL-6、TRAP1 水平预测 PLC 患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示: 血清 KL-6、TRAP1 水平单独及二者联合预测 PLC 患者预后不良的 AUC 分别为 0.788、

0.789、0.896,二者联合预测的价值高于单独预测(  $Z/P=2.212/0.013$ 、 $2.155/0.031$  ),见表 5、图 1。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 PLC 患者预后不良的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis in PLC patients

| 自变量      | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值    | OR 值  | 95%CI       |
|----------|-----------|-------|--------|--------|-------|-------------|
| 淋巴结转移    | 0.424     | 0.164 | 6.683  | 0.010  | 1.528 | 1.108~2.107 |
| 肿瘤分期Ⅲ~Ⅳ期 | 0.284     | 0.115 | 6.117  | 0.013  | 1.329 | 1.061~1.665 |
| 门静脉癌栓    | 0.556     | 0.217 | 6.556  | 0.010  | 1.743 | 1.139~2.667 |
| KL-6 高   | 0.716     | 0.253 | 8.007  | 0.005  | 2.046 | 1.246~3.359 |
| TRAP1 高  | 0.607     | 0.106 | 32.797 | <0.001 | 1.835 | 1.491~2.259 |

表 5 血清 KL-6、TRAP1 预测 PLC 患者预后不良的临床价值比较

Tab.5 Comparison of the clinical value of serum KL-6 and TRAP1 in predicting poor prognosis in patients with PLC

| 指 标   | 截断值                   | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|-------|-----------------------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| KL-6  | 109.40 U/ml           | 0.788 | 0.709~0.868 | 0.692 | 0.783 | 0.475 |
| TRAP1 | 28.62 $\mu\text{g/L}$ | 0.789 | 0.710~0.869 | 0.846 | 0.627 | 0.473 |
| 二者联合  |                       | 0.896 | 0.840~0.951 | 0.789 | 0.868 | 0.657 |

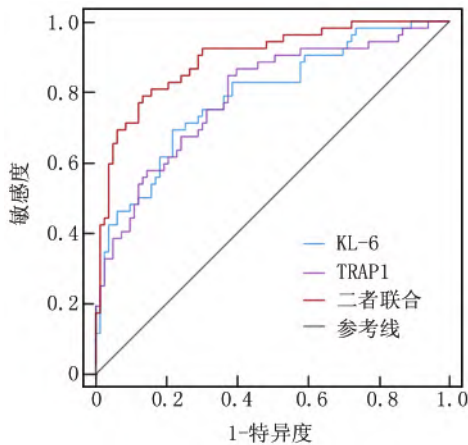


图 1 血清 KL-6、TRAP1 水平预测 PLC 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting poor prognosis in PLC patients based on serum KL-6 and TRAP1 levels

2.7 DCA 曲线分析血清 KL-6、TRAP1 水平与 PLC 患者预后不良的关系 DCA 曲线分析结果显示,在 0.10~0.92 高风险阈值内,KL-6 与 TRAP1 联合的净收益优于各自单独预测,见图 2。

2.8 不同血清 KL-6、TRAP1 水平与 PLC 患者预后不良的关系分析 以 ROC 截断值为界,将血清 KL-6、TRAP1 分为高、低水平,RR 分析结果显示,血清 KL-6、

TRAP1 高水平的 PLC 患者预后不良风险是低水平患者的 3.375、4.400 倍(  $P<0.01$  ),见表 6。

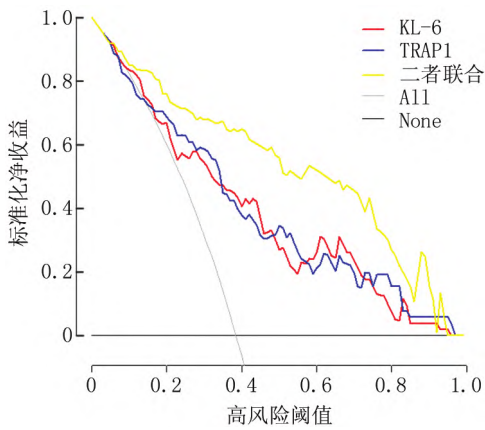


图 2 血清 KL-6、TRAP1 水平与 PLC 患者预后不良的 DCA 曲线分析

Fig.2 The relationship between serum KL-6, TRAP1 and poor prognosis in PLC patients -DCA curve analysis

表 6 血清 KL-6、TRAP1 与 PLC 患者预后不良的关系

Tab.6 The relationship between serum KL-6, TRAP1 and poor prognosis in PLC patients

| 项 目                      | 预后良好<br>( $n=83$ ) | 预后不良<br>( $n=52$ ) | RR 值  | 95%CI       | $\chi^2$ 值 | P 值    |
|--------------------------|--------------------|--------------------|-------|-------------|------------|--------|
| KL-6(U/ml)               |                    |                    | 3.375 | 2.093~5.442 | 30.111     | <0.001 |
| >109.40                  | 18                 | 36                 |       |             |            |        |
| $\leq 109.40$            | 65                 | 16                 |       |             |            |        |
| TRAP1( $\mu\text{g/L}$ ) |                    |                    | 4.400 | 2.246~8.620 | 28.927     | <0.001 |
| >28.62                   | 31                 | 44                 |       |             |            |        |
| $\leq 28.62$             | 52                 | 8                  |       |             |            |        |

### 3 讨 论

PLC 是一种高度侵袭性的肿瘤,发病率和病死率均高,大多数患者确诊时为中晚期,伴有转移、侵袭、细胞凋亡逃逸、耐药等,使临床治疗复杂化、患者预后不佳<sup>[1]</sup>。目前迫切需要识别和验证 PLC 的生物标志物,以促进早期诊断和治疗干预,确定可靠的生物标志物对 PLC 的早期发现和有效治疗至关重要。

在癌细胞中,黏蛋白(MUC) 通常异常表达和/或糖基化,促进癌细胞的增殖、代谢、侵袭转移、血管生成和化疗耐药<sup>[2]</sup>。KL-6 是 MUC1 细胞外结构域上,由特定唾液酸化糖链和核心肽段共同构成的抗原之一,在肺炎、肺癌等多种肺部疾病中作为诊断生物标志物使用<sup>[3]</sup>。Huang 等<sup>[4]</sup> 研究显示,血清 KL-6 水平升高是肺癌患者预后不良的生物标志物。宋洁等<sup>[5]</sup> 研究显示,KL-6 在胰腺癌高表达,其对 I 期胰腺癌具有较

高辅助诊断价值,表明 KL-6 可能参与癌症的发生发展,与预后及分期有关。本研究结果显示,PLC 患者随着临床分期的增加,KL-6 水平逐渐升高,且对患者预后不良具有一定的预测效能,表明 KL-6 水平升高可能参与 PLC 患者病情进展,推测原因可能为 KL-6 参与 PLC 的恶性进展,抑制 KL-6 表达可以抑制癌细胞增殖、迁移,从而抑制癌症进展的发生<sup>[14]</sup>。TRAP1 又称 Hsp75,是 Hsp90 分子伴侣的线粒体同源体,其结构域组成和整体折叠方式相似,氨基酸序列高度同源,TRAP1 活性对肿瘤细胞向更恶性表型进化的能力有深远的影响,TRAP1 高表达可促进癌细胞恶性进展,且与细胞耐药相关<sup>[17-19]</sup>。研究显示,TRAP1 在肺癌、食管癌等多种癌症中高表达,与患者预后密切相关<sup>[20-21]</sup>。牛静静等<sup>[22]</sup>研究显示,TRAP1 参与肝癌进展,沉默其表达可抑制癌细胞发生发展,提示 TRAP1 水平与 PLC 的恶性进展有关。本研究结果显示,TRAP1 在 PLC 患者中高表达,其水平与临床分期呈正相关,对患者预后不良具有较高的预测价值,表明 TRAP1 可预测癌症预后,且与肿瘤特征密切相关,是一个极具前景的预后生物标志物,推测机制可能为 TRAP1 上调通过促进糖酵解代谢和拮抗多种细胞死亡途径之前的线粒体通透性转变,导致癌症的代谢重编程和细胞凋亡逃逸,促进许多癌症的生长和进展<sup>[23]</sup>;TRAP1 还可能通过调控氧化应激、细胞凋亡,参与肿瘤细胞的恶性表型<sup>[24-25]</sup>。

本研究 ROC 曲线显示,血清 KL-6、TRAP1 联合预测 PLC 患者预后不良的效能优于单独预测;DCA 结果显示,在 0.10~0.92 高风险阈值内,二者联合预测的净收益优于各自单独预测;RR 分析显示,血清 KL-6、TRAP1 高水平与 PLC 患者预后不良关系密切,推测原因可能为临床上联合检测血清 KL-6、TRAP1 可扩大对 PLC 患者预后不良的预测效能,弥补单独指标预测的不足,为临床 PLC 的预后评估提供了新见解。

#### 4 结 论

综上所述,PLC 患者血清 KL-6、TRAP1 水平升高,与临床分期和预后关系密切,二者联合预测 PLC 患者预后不良的效能优于单独指标预测,其可作为临床分期诊断及预后评估的辅助指标,为临床诊治提供一定的指导意义。但本研究仍存在样本量少,样本来源单一等不足,今后仍需扩大样本进一步验证本研究结论,为其临床应用提供更多依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

郑倩倩:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;雷炜:实

施研究过程,资料搜集整理,论文修改;姜姗:实施研究过程,进行统计学分析;田波彦:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

#### 参考文献

- [1] Deng Y, Chen Z, He Q, et al. Clinical value of systemic immunoinflammatory index in predicting recurrence and metastasis in patients with primary liver cancer [J]. BMC Gastroenterol, 2025, 25(1): 169-178. DOI: 10.1186/s12876-025-03749-7.
- [2] Chen ZH, Zhang XP, Feng JK, et al. Patterns, treatments, and prognosis of tumor recurrence after resection for hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: A multicenter study from China [J]. HPB (Oxford), 2022, 24(1): 1063-1073. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.12.007.
- [3] Ishida K, Hasegawa G, Takada T, et al. KL-6 mucin as serum tumor marker of metastatic renal cancer: A case report [J]. Case Rep Urol, 2024, 2024(1): 6648459-6648471. DOI: 10.1155/2024/6648459.
- [4] 邢瑞青, 彭道荣, 刘杨. 血清 CA199, KL-6 和 PIVKA-II 水平联合检测在胰腺癌诊断中的应用价值分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 100-104. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.05.022.
- [5] Nakahama K, Izumi M, Yoshimoto N, et al. Clinical significance of KL-6 in immune-checkpoint inhibitor treatment for non-small cell lung cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2023, 92(5): 381-390. DOI: 10.1007/s00280-023-04573-0.
- [6] Xie S, Wang X, Gan S, et al. The mitochondrial chaperone TRAP1 as a candidate target of oncotherapy [J]. Front Oncol, 2021, 10(1): 585047-585056. DOI: 10.3389/fonc.2020.585047.
- [7] 杜张敏, 刘盼, 杨建, 等. 血清 SGK1、TRAP1、FOXQ1 与晚期胃癌患者化疗疗效和预后的关系研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(12): 1458-1462, 1468. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.12.010.
- [8] 严铃铃, 冯晓云, 马庆霞. VEGF 联合 TRAP1、CEA 在食管癌患者肿瘤转移、分化、临床分期中的临床价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(18): 2301-2304. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.18.026.
- [9] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中国研究型医院学会肝病专业委员会, 中华医学会肝病学分会, 等. 原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020 版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(2): 286-295. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.02.009.
- [10] 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. DOI: 10.12151/JMCM.2020.02-40.
- [11] Huang S, Zhu Z, Ruan Y, et al. Prognostic factors and survival prediction in hepatocellular carcinoma: Development and validation of a novel Nomogram based on the SEER database [J]. J Gastrointest Oncol, 2023, 14(10): 1817-1829. DOI: 10.21037/jgo-23-427.
- [12] Stockhammer P, Baumeister H, Ploenes T, et al. Krebs von den Lungen 6 (KL-6) is a novel diagnostic and prognostic biomarker in pleural mesothelioma [J]. Lung Cancer, 2023, 185(1): 107360-107371. DOI: 10.1016/j.lungcan.2023.107360. (下转 1212 页)

- [16] Bateman AC, Culver EL. Challenges and pitfalls in the diagnosis of IgG4-related disease [J]. Semin Diagn Pathol, 2024, 41( 2): 45-53. DOI: 10.1053/j.semdp.2023.11.005.
- [17] Peng L, Zhang X, Zhou J, et al. Comparison of clinical features and outcomes of proliferative, fibrotic, and mixed subtypes of IgG4-related disease: A retrospective cohort study [J]. Chin Med J ( Engl ), 2024, 137 ( 3 ): 303-311. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002755.
- [18] Lanzillotta M, Culver E, Sharma A, et al. Fibrotic phenotype of IgG4-related disease [J]. Lancet Rheumatol, 2024, 6( 7 ): e469-e480. DOI: 10.1016/S2665-9913( 23 ) 00299-0.
- [19] Katz G, Hernandez-Barco Y, Palumbo D, et al. Proliferative features of IgG4-related disease [J]. Lancet Rheumatol, 2024, 6( 7 ): e481-e492. DOI: 10.1016/S2665-9913( 24 ) 00022-5.
- [20] Koga R, Maehara T, Aoyagi R, et al. Granzyme K- and amphiregulin-expressing cytotoxic T cells and activated extrafollicular B cells are potential drivers of IgG4-related disease [J]. J Allergy Clin Immunol, 2024, 153( 4 ): 1095-1112. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.11.916.
- [21] Grados A, Ebbo M, Piperoglou C, et al. T cell polarization toward T ( H ) 2/T( FH ) 2 and T( H ) 17/T( FH ) 17 in patients with IgG4-related disease [J]. Front Immunol, 2017, 8: 235. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00235.
- [22] Sun R, Luo Q, Wang M, et al. Epithelial cells facilitate tissue fibrosis through early growth response-1 overexpression in IgG4-related disease [J]. Sci Bull( Beijing ), 2025, 70( 17 ): 2753-2757. DOI: 10.1016/j.scib.2025.06.041.
- [23] 王莉莎, 徐铤, 张丽萍, 等. 特发性腹膜后纤维化 1 例 [J]. 中国临床实用医学, 2022, 13( 3 ): 69-70. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20220222-00340.
- [24] 陈亚哈, 曹倩, 万钰磊, 等. 腹膜后纤维化 CT 误诊原因分析 [J]. 临床误诊误治, 2023, 36( 3 ): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2023.03.001.
- [25] 于国洋, 陈涛, 于静森, 等. 软组织炎性肌纤维母细胞瘤超声表现及临床意义 [J]. 临床军医杂志, 2026, 54( 2 ): 140-143. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2026.02.07.

( 收稿日期: 2026-02-03 )

## ( 上接 1200 页 )

- [13] 朱雪华, 秦亦如, 农琪鄂, 等. 血清涎液化糖链抗原 6 对肺部疾病预警作用研究进展 [J]. 中国职业医学, 2023, 50( 1 ): 104-109. DOI: 10.20001/j.issn.2095-2619.20230218.
- [14] Huang H, Fu L, Feng C, et al. Serum Krebs von den Lungen-6 before treatment predicts the prognosis of lung cancer in Asian populations: A systematic review and meta-analysis [J]. Front Immunol, 2025, 16 ( 1 ): 1644573-1644582. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1644573.
- [15] 宋洁, 刘翔, 吕锦春, 等. 血清 sICAM-1、CHI3L1、TSGF、KL-6 联合检测在胰腺癌早期临床诊断中的价值 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2024, 29( 7 ): 690-694. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2024.07.013.
- [16] Ichihara T, Hayashi Y, Sato T, et al. Hypoxia-mediated Krebs von den Lungen-6 expression in breast cancer: Implications for tumor invasion and metastasis [J]. Oncol Rep, 2026, 55( 2 ): 35-46. DOI: 10.3892/or.2025.9040.
- [17] Masgras I, Laquatra C, Cannino G, et al. The molecular chaperone TRAP1 in cancer: From the basics of biology to pharmacological targeting [J]. Semin Cancer Biol, 2021, 76( 1 ): 45-53. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.07.002.
- [18] 胡颜霞, 宋晓霞, 张喜红. TRAP1 调控氧化磷酸化在卵巢癌顺铂耐药中的作用研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30( 4 ): 205-212. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2023.04.04.
- [19] 黄思源, 石雅倩, 李鑫, 等. 雷帕霉素调控 TRAP1 抑制三阴性乳腺癌细胞增殖 [J]. 新医学, 2023, 54( 6 ): 410-414. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.06.007.
- [20] 刘桃桃, 寇介丽, 刘娜, 等. CT 联合血清 miR-136-5p、TRAP1 对非小细胞肺癌的诊断价值及血清指标与预后关系的研究 [J]. 检验医学与临床, 2025, 22( 9 ): 1165-1169. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2025.09.003.
- [21] 景鑫, 郭海华, 杨利博, 等. 血清 HIF-1 $\alpha$ 、Stathmin、TRAP1 水平对全腹腔镜食管癌手术患者预后的预测价值 [J]. 检验医学与临床, 2025, 22( 3 ): 309-313, 319. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2025.03.005.
- [22] 牛静静, 高秀侠, 谢超, 等. TRAP1 在肝细胞癌中的表达及生物学功能 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2025, 38( 5 ): 360-368. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2025.05.002.
- [23] Wengert LA, Backe SJ, Bourbonlalia D, et al. TRAP1 chaperones the metabolic switch in cancer [J]. Biomolecules, 2022, 12( 6 ): 786-795. DOI: 10.3390/biom12060786.
- [24] 唐月红, 施庆彤, 林涛, 等. 血清 TRAP1、Cystatin-SN 联合检测在肺结节鉴别诊断中的价值 [J]. 疑难病杂志, 2024, 23( 11 ): 1363-1367. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.11.016.
- [25] Shan S, Wang T, Sun F, et al. Comprehensive pan-cancer analysis of TRAP1 and its experimental validation in hepatocellular carcinoma [J]. Discov Oncol, 2025, 17( 1 ): 152-161. DOI: 10.1007/s12672-025-04238-9.

( 收稿日期: 2026-04-08 )