

术前 γ -谷氨酰转肽酶对非转移性肾细胞癌预后的影响*孙静¹ 龙琼先² 夏中友¹ 谭小军¹ 王浩¹ 吕宸¹ 伍季¹

(南充市中心医院·川北医学院第二临床医学院 1. 泌尿外科; 2. 病理科, 四川 南充 637000)

【摘要】 目的 评价术前 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)对非转移性肾细胞癌(nmRCC)患者术后预后的影响。方法 收集 2013 年 1 月—2018 年 7 月在本院接受根治性肾切除手术或肾部分切除术治疗的 118 例 nmRCC 患者的临床资料。按受试者工作特征(ROC)曲线确定 GGT 最佳临界值并分为高 GGT 组和低 GGT 组,比较两组患者性别、年龄、肿瘤直径等临床资料,运用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,绘制生存曲线,并采用 Log-rank 法比较各组生存曲线的差异,采用 Cox 多因素回归分析影响 nmRCC 患者预后的独立危险因素。结果 根据 ROC 曲线最大约登指数得出 GGT 最佳截断值为 48.5。本研究结果显示,高 GGT 组的 T3-T4 分期所占百分比高于低 GGT 组(38.9% vs 13.0%, $P < 0.05$)和高 GGT 组的 G3-G4 分级所占百分比高于低 GGT 组(33.3% vs 3.0%, $P < 0.05$)。高 GGT 组总生存期(OS)和无复发生存期(RFS)均低于低 GGT 组(Log-rank=33.743, $P < 0.001$; Log-rank=30.854, $P < 0.001$)。Cox 多因素分析结果表明,肿瘤大小 ≥ 4 cm、更高的肿瘤 T 分期、术前 GGT ≥ 48.5 和更高的 G 分级是影响 nmRCC 患者术后 OS 和 RFS 的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 nmRCC 患者术前高 GGT 是肿瘤高 T 分期和高 G 分级的重要预测指标,同时也是患者术后总生存期和无复发生存期不佳的独立危险因素,能预测其预后。

【关键词】 肾癌; γ -谷氨酰转肽酶; 预后; 独立危险因素**【中图分类号】** R737.11 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.05.023Effect of preoperative γ -glutamyl transpeptidase on prognosis of non-metastatic renal cell carcinomaSUN Jing¹, LONG Qiongqian², XIA Zhongyou¹, TAN Xiaojun¹, WANG Hao¹, LYU Chen¹, WU Ji¹

(1. Department of Urology, The Second Clinical Medical College of North Sichuan Medical College, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China;

2. Department of Pathology, The Second Clinical Medical College of North Sichuan Medical College, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 **Objective** To evaluate the relationship between preoperative gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) and postoperative prognosis of patients with non-metastatic renal cell carcinoma (nmRCC). **Methods** Clinical data of 118 nmRCC patients treated with radical nephrectomy or partial nephrectomy at Nanchong Central Hospital from January 2013 to July 2018 were collected. The optimal critical value of GGT was determined according to the working curve of subjects receiver operator characteristic and divided into high GGT group and low GGT group, comparing the clinical data of patients in the two groups such as gender, age, tumor diameter, etc. Survival analyses were performed by using the Kaplan-Meier method, survival curves were plotted, and the differences in survival curves of the groups were compared by using the Log-rank method, and the differences in the survival curves of the groups were analyzed by using the Cox multifactorial regression analysis. Cox multifactorial regression was used to analyze the independent risk factors affecting the prognosis of nmRCC patients. **Results** The optimal cut-off value of GGT was 48.5 based on the maximum Jordon index of the ROC curve. The results showed that the percentage of T3-T4 staging was higher in the high-GGT group than in the low-GGT group (38.9% vs 13.0%, $P < 0.05$) and the percentage of G3-G4 grading was higher in the high-GGT

基金项目:南充市科技局项目(22JCYJPT0033);南充市市校科技战略合作项目(22ZSXQT0235,22SXQT0233)

通讯作者:伍季,主任医师,硕士研究生导师,E-mail:wuji2168@sina.com

引用本文:孙静,龙琼先,夏中友,等.术前 γ -谷氨酰转肽酶对非转移性肾细胞癌预后的影响[J].西部医学,2024,36(5):749-754. DOI:10.3969/

j.issn.1672-3511.2024.05.023

group than in the low-GGT group (33.3% vs 3.0%, $P < 0.05$). OS and RFS were lower in the high GGT group than in the low GGT group (Log-rank=33.743, $P < 0.001$; Log-rank=30.854, $P < 0.001$). The results of Cox multifactorial analysis showed that tumor size ≥ 4 cm, higher tumor T-stage, preoperative GGT ≥ 48.5 and higher G-grade were independent risk factors affecting postoperative OS and RFS in nmRCC patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Preoperative high GGT in nmRCC patients is an important predictor of high T stage and high G grading of the tumor, as well as an independent risk factor for poor postoperative overall survival and relapse free survival in patients, which can predict their prognosis.

【Key words】 Kidney cancer; γ -glutamyltransferase; Prognosis; Independent risk factors

肾细胞癌(Renal cell carcinoma, RCC)是起源于肾实质泌尿小管上皮系统的恶性肿瘤,其发病率约占成人恶性肿瘤的 2.4%,且发病率持续增长,2020 年全球诊断超过 40 万新发病例,约 18 万例死亡^[1]。目前治疗局限性 RCC 首选的手术治疗方式仍然为根治性肾切除术(Radical nephrectomy, RN)和肾部分切除术(Partial nephrectomy, PN)^[2],但近一半的患者术后会出现复发、转移,导致预期寿命缩短^[3-4]。因此,寻找可以帮助临床医生制定治疗决策及随访,且能进一步提高患者生存的生物标志十分重要。近年来一些实验室生物标志物被提出用于预测局限性 RCC 患者的预后,如 γ -DeltaT 细胞, C-反应蛋白和中性粒细胞-淋巴细胞比率等^[5-6],但由于缺乏标准化的截断值和解释,所以目前尚未建立明确的肾脏肿瘤预后标志物,因此有必要研究其他潜在的生物标志物以实现更准确的预测。 γ -谷氨酰转氨酶(γ -glutamyltransferase, GGT)是参与谷胱甘肽代谢的关键酶,在人类多数恶性肿瘤中表达显著增加^[7],在癌症的发生、肿瘤进展和抗癌药物耐药中起着关键作用^[8]。GGT 已被证实与卵巢癌、乳腺癌、肝细胞癌、鼻咽癌、食管癌等恶性肿瘤的预后相关^[9-13],但在既往 GGT 与 RCC 预后关系的研究中,主要评价的是 GGT 与转移性 RCC 预后的关系及 GGT 与转移性 RCC 药物治疗效果之间的关系^[14-16],结合目前文献,鲜见术前 GGT 与非转移性肾细胞癌(Non-metastatic renal cell carcinoma, nmRCC)患者术后预后的相关研究报道。本研究拟进一步探讨术前 GGT 与 nmRCC 患者术后总生存期(Overall survival, OS)及无复发生存期(Relapse free survival, RFS)的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2013 年 1 月—2018 年 7 月期间在本院接受根治性手术或肾部分切除术治疗的 nmRCC 患者 118 例。纳入标准:①初次就诊,结合患者影像学及术后病理组织学结果确诊的局限性肾细胞癌。②术前未接受抗肿瘤治疗。③临床资料及随访资料完整。排除标准:①有远处器官转移或肾癌以外的其他恶性肿瘤。②术前存在与 GGT 升高有关疾

病(如急性或慢性胰腺炎、急性或慢性肝炎、肝硬变、肝内或肝后胆道梗阻、胆管炎、充血性心力衰竭)或药物(抗甲状腺药物、抗惊厥药物等)。③肾部分切除术后病理切缘阳性患者。④失访患者。⑤围手术期死亡患者。本研究遵循赫尔辛基宣言并获得医院伦理委员会审批[2023 年审(101)号]。

1.2 方法

1.2.1 资料采集 通过调取电子病历及查阅纸质病历获得患者一般临床资料、病理资料和实验室检查数据,包括性别、年龄、体重指数(BMI)、肿瘤侧别、肿瘤大小、T 分期(采用 2017AJCC 第八版肾癌 TNM 分期)、手术方式(根治性肾切除或肾部分切除、腹腔镜或开放)、术后组织病理类型(采用 2016 年 WHO 肾细胞肿瘤病理组织学分类)、肿瘤分级(WHO/ISUP G 分级系统)以及治疗前 1 周内采集患者的空腹外周静脉血(GGT 采用 IFCC 方法检测,反应后检测 405 nm 处的吸收峰,计算 GGT 的血清浓度)等。

1.2.2 术后随访 随访形式包括:电话、微信及门诊复查等。术后 4~6 周进行第一次随访,前 2 年每 3 个月随访一次,3~5 年每半年随访一次,5 年后每年随访一次。随访内容包括:病史询问、体格检查、实验室检查(血常规、生化、尿常规等)、影像学检查(腹部超声或腹部 CT、胸部 X 片或 CT)等。本研究主要结果为患者术后 OS, RFS。OS 定义为手术至患者死亡或未次随访的时间;RFS 定义为手术至复发、转移、死亡或未次评估疾病活动的时间。本研究随访结束时间为 2023 年 8 月。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。根据受试者工作特征(Receiver operator characteristic, ROC)曲线确定 GGT 的最佳截断值(cut-off 值)。计数资料组间比较采用 χ^2 检验、连续校正 χ^2 检验或 fisher 确切概率法。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,用 Log-rank 检验方法分析组间 OS 和 RFS 是否存在差异。采用 Cox 比例风险回归模型对 OS 及 RFS 进行多变量分析,计算各个独立因素的风险比及 95% 置信区间。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前血液 GGT 的最佳截断值 根据 ROC 曲线,当 GGT 为 48.5 时,约登指数值最大(0.452),由此确定 GGT 预测 RCC 患者 OS 的最佳截断值为 48.5。此时 GGT 预测 nmRCC 患者 OS 的 ROC 曲线下面积 (Area under the ROC curve, AUC) 为 0.7,见图 1。判断患者预后的敏感度和特异性分别为 0.524 和 0.928,见表 1。根据最佳临界值,分为低 GGT 组 (GGT<48.5, $n=100$) 和高 GGT 组 (GGT \geq 48.5, $n=18$) 进一步分析。

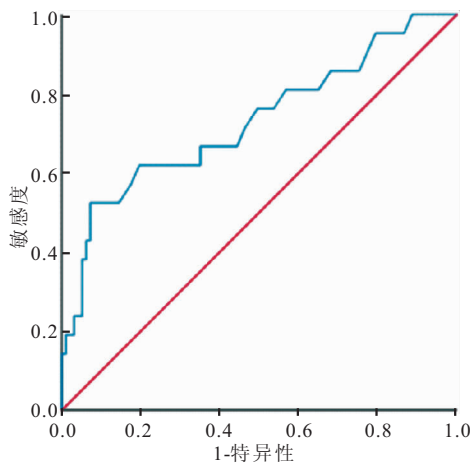


图 1 GGT 受试者 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves for GGT subjects

表 1 GGT 的 AUC 和最佳截断值

Table 1 AUC and optimal cut-off value of GGT

项目	GGT
AUC	0.73
95%CI	0.597~0.863
P	<0.05
敏感度	0.524
特异性	0.928
最佳截断值	48.5

2.2 术前 GGT 水平与 nmRCC 患者临床资料及病理特征关系 纳入研究的 118 例患者中,男性 79 例 (66.9%),女性 39 例 (33.1%)。肾透明细胞癌 100 例 (84.7%),肾非透明细胞癌 18 例 (15.3%)。根据最佳截断值对 GGT 分层,其与临床病理资料关系,见表 2,结果显示高 GGT 组的 T3~T4 分期和 G3~G4 分级所占百分比高于低 GGT 组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),其余临床病理资料差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.3 两组的 OS 及 RFS 生存曲线 采用 Kaplan-Meier 生存分析,log-rank 检验评价 GGT 与患者预后的关系,结果显示,高 GGT 组 OS 和 RFS 均低于低 GGT 组,差异有统计学意义 (Log-rank=33.743, $P<$

表 2 肾细胞癌手术患者不同术前 GGT 分组与临床病理资料关系 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 2 Relationship between different preoperative GGT subgroups and clinicopathologic data in patients operated on for renal cell carcinoma

项目	构成比	低 GGT 组	高 GGT 组	χ^2	P
性别					
男	79(66.9)	65(65.0)	14(77.8)	1.126	>0.05
女	39(33.1)	35(35.0)	4(22.2)		
年龄(岁)					
<60	66(55.9)	54(54.0)	12(66.7)	0.993	>0.05
\geq 60	52(44.1)	46(46.0)	6(33.3)		
糖尿病					
无	112(94.9)	95(95.0)	17(94.4)	—	>0.05
有	6(5.1)	5(5.0)	1(5.6)		
高血压					
无	90(76.3)	74(74.0)	16(88.9)	1.136	>0.05
有	28(23.7)	26(26.0)	2(11.1)		
抽烟					
否	89(75.4)	78(78.0)	11(61.1)	1.525	>0.05
是	29(24.6)	22(22.0)	7(38.9)		
手术类型					
部分	55(46.6)	46(46.0)	9(50.0)	0.098	>0.05
根治	63(53.4)	54(54.0)	9(50.0)		
手术方式					
开腹	62(52.5)	50(50.0)	12(66.7)	1.699	>0.05
腹腔镜	56(47.5)	50(50.0)	6(33.3)		
肿瘤大小(cm)					
\leq 4	47(39.8)	39(39.0)	8(44.4)	0.189	>0.05
>4	71(60.2)	61(61.0)	10(55.6)		
侧别					
左	61(51.7)	51(51.0)	10(55.6)	0.127	>0.05
右	57(48.3)	49(49.0)	8(44.4)		
病理类型					
透明	100(84.7)	85(85.0)	15(83.3)	0.001	>0.05
其他	18(15.3)	15(15.0)	3(16.7)		
T 分期					
T1~T2	98(83.1)	87(87.0)	11(61.1)	5.540	<0.05
T3~T4	20(16.9)	13(13.0)	7(38.9)		
BMI(kg/m ²)					
<24	54(45.8)	46(46.0)	8(44.4)	0.015	>0.05
\geq 24	64(54.2)	54(54.0)	10(55.6)		
G 分级					
G1~G2	109(92.4)	97(97.0)	12(66.7)	15.849	<0.05
G3~G4	9(7.6)	3(3.0)	6(33.3)		

0.001; Log-rank=30.854, $P<0.001$)。见图 2。

2.4 Cox 回归分析 影响 nmRCC 患者预后的因素单因素 COX 回归分析结果显示开腹手术、肿瘤大小 \geq 4 cm、肿瘤 T3-T4 期、GGT \geq 48.5、更高的 G 分级均为 nmRCC 患者 OS 的危险因素 ($P<0.05$)。将上述单因素分析中有统计学意义的相关因素纳入 COX 多因素分析,结果显示肿瘤大小 \geq 4 cm、更高的肿瘤 T 分期、术前 GGT \geq 48.5 和更高的 G 分级是影响 nmRCC 患者术后 OS 的独立危险因素 ($P<0.05$)。见表 3。对影响 nmRCC 患者 RFS 的单因素进行 COX

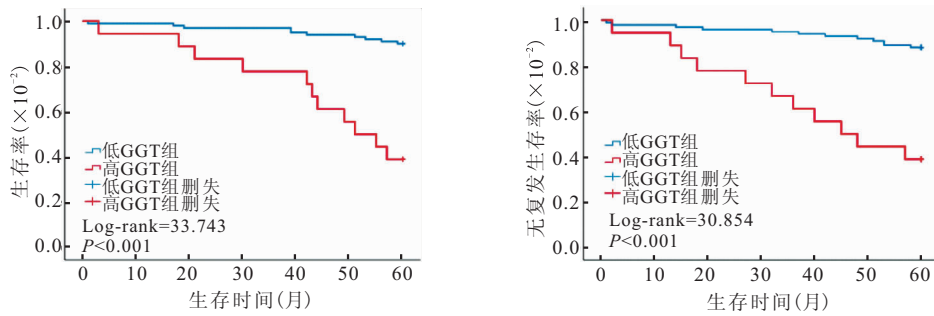


图 2 GGT 的 RFS 曲线和 OS 曲线
Figure 2 RFS curve and OS curve of GGT

多因素分析,结果提示肿瘤大小、肿瘤 T 分期、术前 GGT 水平、G 分级与患者的 RFS 相关 ($P < 0.05$)。见表 4。以上结果表明 GGT 是影响 nmRCC 患者 OS 及 RFS 的独立因素,术前 GGT 水平较高的 nmRCC 患者,术后复发转移风险较高且生存预后较差。

表 3 nmRCC 患者临床病理参数及术前 GGT 预测术后 OS 的单变量和多变量分析

Table 3 Univariate and multivariate analysis of clinicopathologic parameters and preoperative GGT predicting postoperative OS in nmRCC patients

影响因素	单因素			多因素		
	P	HR	95%CI	P	HR	95%CI
性别	>0.05	2.265	0.762~6.732	>0.05	—	—
年龄	>0.05	1.443	0.613~3.398	>0.05	—	—
糖尿病	>0.05	2.136	0.497~9.172	>0.05	—	—
高血压	>0.05	0.723	0.243~2.149	>0.05	—	—
抽烟	>0.05	1.598	0.645~3.960	>0.05	—	—
手术类型	>0.05	1.137	0.479~2.698	>0.05	—	—
手术方式	<0.05	0.163	0.048~0.553	>0.05	0.412	0.110~1.545
肿瘤大小	<0.05	3.105	1.045~9.229	<0.05	10.750	2.525~45.767
侧别	>0.05	2.096	0.846~5.196	>0.05	—	—
病理	>0.05	0.740	0.249~2.200	>0.05	—	—
T 分期	<0.05	5.525	2.339~13.049	<0.05	5.080	1.804~14.302
BMI	>0.05	0.612	0.258~1.453	>0.05	—	—
GGT	<0.05	8.483	3.577~20.118	<0.05	7.752	2.623~22.907
G 分级	<0.05	17.076	6.905~42.228	<0.05	7.362	2.624~20.654

3 讨论

GGT 是一种参与细胞谷胱甘肽稳态的细胞表面酶,作用是催化谷胱甘肽 (Glutathione, GSH) 或其他 γ -谷氨酰化合物中谷氨酰胺键的水解,在许多生命活动中起着举足轻重的作用。正常人血清中 GGT 的含量相对较低,主要集中在肾脏、胰腺和肝脏中,但在人肿瘤细胞中常显著升高,研究表明,GGT 水平与肿瘤进展、侵袭和耐药性相关^[17-18]。有研究指出术前 GGT 升高是泌尿系统肿瘤(前列腺癌和尿路上皮癌)患者的不良预后预测指标^[19-21],sandock 等^[22]最早评估了 GGT 与 RCC 患者的关系,发现与局限性 RCC 患者相

表 4 nmRCC 患者临床病理参数及术前 GGT 预测术后 RFS 的单变量和多变量分析

Table 4 Univariate and multivariate analysis of clinicopathologic parameters and preoperative GGT predicting postoperative RFS in patients with nmRCC

影响因素	单因素			多因素		
	P	HR	95%CI	P	HR	95%CI
性别	>0.05	2.559	0.870~7.523	>0.05	—	—
年龄	>0.05	1.460	0.644~3.310	>0.05	—	—
糖尿病	>0.05	1.904	0.446~8.125	>0.05	—	—
高血压	>0.05	0.637	0.217~1.872	>0.05	—	—
抽烟	>0.05	1.694	0.718~3.996	>0.05	—	—
手术类型	>0.05	1.121	0.492~2.557	>0.05	—	—
手术方式	<0.05	0.209	0.071~0.616	>0.05	0.492	0.152~1.598
肿瘤大小	<0.05	3.534	1.202~10.391	<0.05	11.159	2.769~44.978
侧别	>0.05	1.927	0.817~4.546	>0.05	—	—
病理	>0.05	0.625	0.232~1.685	>0.05	—	—
T 分期	<0.05	4.522	1.978~10.336	<0.05	3.878	1.487~10.112
BMI	>0.05	0.747	0.329~1.693	>0.05	—	—
GGT	<0.05	7.372	3.229~16.839	<0.05	7.919	2.792~22.465
G 分级	<0.05	15.406	6.330~37.493	<0.05	6.567	2.447~17.626

比,GGT 很大比例在转移性 RCC 患者中升高。但是本研究发现,现有的研究仅侧重于 GGT 与转移性肾细胞癌的关系,因此本研究进一步探索了术前 GGT 对非转移性肾细胞癌预后的影响。研究回顾性分析了 118 例接受肾脏手术的 nmRCC 患者的临床病理资料,结果表明高 GGT 组的 T3~T4 分期和 G3~G4 分级所占百分比高于低 GGT 组,多因素分析提示 GGT 是影响 nmRCC 患者 OS 和 RFS 的独立危险因素,术前 GGT 升高可能提示 nmRCC 患者的不良预后。

Hofbauer 等^[23]在对 921 例肾癌术后患者进行生存分析时指出,术前 GGT 水平与病理性 T 分期、淋巴结分期、远处转移、Fuhrman 分级、肿瘤坏死等因素显著相关。因此该研究认为,术前 GGT 可作为肾癌患者不良预后的独立危险因素,这与本研究结果一致。本研究中 nmRCC 患者 OS 期的多因素 Cox 回归分析结果显示,GGT ≥ 48.5 为 nmRCC 患者 OS 期的独立危险因素 (HR = 7.752, 95%CI: 2.623 22.907, $P <$

0.05),这可能与 GGT 有助于肿瘤微环境的形成,保护肿瘤细胞形成氧化应激和药物细胞毒性作用相关^[24]。Luo 等^[25]在对 156 例非转移性肾细胞癌合并静脉瘤血栓患者预后的单因素 Cox 分析中显示,肿瘤血栓水平、TNM 分期、Fuhrman 分级和术前 GGT 与 RFS 相关,在进一步的多因素 Cox 分析证实,术前 GGT 是 RFS 的独立预后因素。本研究中高 GGT 亦为 nmRCC 患者 RFS 期的独立危险因素(HR = 7.919,95%CI:2.792 22.465, $P < 0.05$),与该研究结果相一致。Merseburger 等^[26]研究发现肿瘤直径大于 4 cm 的肾癌患者有相对较高的死亡风险。众所周知,T 分期和 WHO/ISUP 分级是肾细胞癌预后的关键因素,这与本研究的单因素、多因素 Cox 回归分析结果相一致(HR = 5.525,95%CI:2.339 13.049;HR = 17.076,95%CI:6.905 42.228;HR = 5.080,95%CI:1.804 14.302;HR = 7.362,95%CI:2.624 20.654; $P < 0.05$)。因此,在实际临床工作中预测 nmRCC 患者 OS 和 RFS 除了需要关注患者的 GGT 水平外,还应同时结合患者的肿瘤大小、T 分期、WHO/ISUP 分级等相关因素进行全面的考虑。此外,饮食、环境和生活习惯等因素也可能会影响血清和肿瘤内 GGT 的水平,但目前的研究尚未评估,进一步的前瞻性转化和基础研究应侧重于这些问题。在本研究中,单因素 Cox 分析结果显示手术方式影响患者的 OS 和 RFS,但在进一步的多因素分析中结果显示该因素并不是 OS 和 RFS 的独立危险因素,因此后续研究还需进一步扩大样本量加以认证。

Hanigan 等^[27]通过动物实验进行体内肿瘤生长速度与 GGT 之间的关系时得出 GGT 阳性肿瘤的生长速度是 GGT 阴性肿瘤的两倍多的结论。血清 GGT 可能与组织表达、癌症分期和肿瘤负荷有关,血清 GGT 水平高的患者预后(总生存期、无复发生存期和无病生存期)较差。研究表明癌细胞可释放可溶性 GGT,随后导致 GGT 血清水平升高^[28],这可能是肿瘤细胞中 GGT 高表达的原因。GGT 水平升高有助于促氧化活性,起源于氧化过程的几种物种可以与蛋白质的关键硫醇相互作用,从而对细胞产生影响。当 GGT 水平升高时,细胞膜受损导致一些潜在有害物质的释放,从而进一步导致链式促氧化剂反应,促氧化水平升高可导致细胞、组织和 DNA 损伤^[29]。GGT 不仅反映了恶性细胞的转化,而且还会引发癌变,GGT 产生的促氧化反应可能导致“持续氧化应激”被描述为基因组不稳定和致癌的一个因素。GGT 作为谷胱甘肽代谢的关键酶,除了促进致癌作用之外,还可以调节关键的氧化还原敏感功能,如抗氧化、抗毒

防御和细胞的增殖凋亡平衡^[30]。因此,可以合理地推测,GGT 对肿瘤的进展和侵袭性有直接影响。

本研究也存在一些缺陷,作为回顾性分析,一些未知的偏倚是不可避免的,且纳入样本量较少,尚需联合其他相关指标进行多中心、大样本量的前瞻性研究,并需进一步研究术前 GGT 水平在肾癌发生、发展中的相关机制。

4 结论

术前 GGT 水平升高与非转移性 RCC 的不良预后有关,术前 GGT 水平是 nmRCC 患者临床结局的独立预后因素。通过术前 GGT 水平有助于 nmRCC 患者的早发现、早诊断、早治疗,且该指标与 nmRCC 患者预后的相关性较大,临床工作中可为患者进一步制定更加符合病情的随访方案,对临床治疗方案具有一定的指导价值。术前 GGT 可通过生化指标获得,具有获取简单,费用低,减少患者痛苦等优点,容易被患者所接受,因此可以成为评估 nmRCC 患者预后的理想指标。

【参考文献】

- [1] MAKINO T, KADOMOTO S, IZUMI K, *et al.* Epidemiology and Prevention of Renal Cell Carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2022,14(16):4059.
- [2] ESCUDIER B, PORTA C, SCHMIDINGER M, *et al.* Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Annals of Oncology*, 2019,30(5):706-720.
- [3] MARCONI L, SUN M, BEISLAND C, *et al.* Prevalence, Disease-free, and Overall Survival of Contemporary Patients With Renal Cell Carcinoma Eligible for Adjuvant Checkpoint Inhibitor Trials[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2021,19(2):e92-e99.
- [4] CHOUERI T K, MOTZER R J. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2017,376(4):354-366.
- [5] KOBAYASHI H, KONDO T, IIZUKA J, *et al.* A retrospective cohort study of the impact of peripheral blood gamma-delta T cells to prognosis of nonmetastatic renal cell cancer after curative resection[J]. *Urol Oncol*, 2023,4(12):488. e-489. e09.
- [6] OMAE K, KONDO T, TANABE K. High preoperative C-reactive protein values predict poor survival in patients on chronic hemodialysis undergoing nephrectomy for renal cancer[J]. *Urol Oncol*, 2015,33(2):67-69.
- [7] CORTI A, FRANZINI M, PAOLICCHI A, *et al.* Gamma-glutamyltransferase of cancer cells at the crossroads of tumor progression, drug resistance and drug targeting [J]. *Anticancer Res*, 2010,30(4):1169-1181.
- [8] HANIGAN M H. Gamma-glutamyl transpeptidase: redox regulation and drug resistance[J]. *Adv Cancer Res*, 2014,122:103-141.
- [9] GRIMM C, HOFSTETTER G, AUST S, *et al.* Association of

- gamma-glutamyltransferase with severity of disease at diagnosis and prognosis of ovarian cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013,109(3): 610-614.
- [10] STAUDIGL C, CONCIN N, GRIMM C, *et al.* Prognostic relevance of pretherapeutic gamma-glutamyltransferase in patients with primary metastatic breast cancer[J]. *PLoS One*, 2015,10(4): e125317.
- [11] 刘洪君. γ -谷氨酰转肽酶和白蛋白比率与接受根治性肝切除术肝癌患者预后的关系[D]. 右江民族医学院, 2023.
- [12] WEN Y F, YANG X Z, ZENG L S, *et al.* Prognostic impact of pretherapeutic gamma-glutamyltransferase on patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *PLoS One*, 2017,12(2): e172345.
- [13] 崔娟娟, 王玲燕, 卑源琪, 等. γ -谷氨酰转肽酶在食管鳞癌放射治疗中的预后价值[J]. *交通医学*, 2021,35(5): 488-490.
- [14] ISHIYAMA Y, KONDO T, TACHIBANA H, *et al.* Predictive role of gamma-glutamyltransferase in patients receiving nivolumab therapy for metastatic renal cell carcinoma[J]. *Int J Clin Oncol*, 2021,26(3): 552-561.
- [15] DALPIAZ O, PICHLER M, MRSIC E, *et al.* Preoperative serum-gamma-glutamyltransferase (GGT) does not represent an independent prognostic factor in a European cohort of patients with non-metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Pathol*, 2015,68(7): 547-551.
- [16] SHIROTAKE S, TAKAMATSU K, MIZUNO R, *et al.* Serum Lactate Dehydrogenase Before Nivolumab Treatment Could Be a Therapeutic Prognostic Biomarker for Patients With Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2019,39(8): 4371-4377.
- [17] 高顶耀. 新型 γ -谷氨酰转肽酶靶向 PET 分子探针研究[D]. 江南大学, 2021.
- [18] TAKEMURA K, YUASA T, INAMURA K, *et al.* Impact of Serum gamma-Glutamyltransferase on Overall Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Era of Targeted Therapy[J]. *Target Oncol*, 2020,15(3): 347-356.
- [19] TAKEMURA K, BOARD P G, KOGA F. A Systematic Review of Serum gamma-Glutamyltransferase as a Prognostic Biomarker in Patients with Genitourinary Cancer[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021,10(4):549.
- [20] SU S, LIU L, SUN C, *et al.* Preoperative Serum Gamma-Glutamyltransferase as a Prognostic Biomarker in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer[J]. *Front Oncol*, 2021,11: 648904.
- [21] TAKEMURA K, ITO M, NAKANISHI Y, *et al.* Serum gamma-Glutamyltransferase as a Prognostic Biomarker in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide [J]. *Anticancer Res*, 2019,39(10): 5773-5780.
- [22] SANDOCK D S, SEFTEL A D, RESNICK M I. The role of gamma-glutamyl transpeptidase in the preoperative metastatic evaluation of renal cell carcinoma[J]. *J Urol*, 1997,157(3): 798-799.
- [23] HOFBAUER S L, STANGL K I, de MARTINO M, *et al.* Pretherapeutic gamma-glutamyltransferase is an independent prognostic factor for patients with renal cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2014,111(8): 1526-1531.
- [24] WANG T, LU X J, CHI J C, *et al.* Microwave ablation of hepatocellular carcinoma as first-line treatment: long term outcomes and prognostic factors in 221 patients [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32728.
- [25] LUO C, XU B, FAN Y, *et al.* Preoperative Gamma-Glutamyltransferase Is Associated with Cancer-Specific Survival and Recurrence-Free Survival of Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma with Venous Tumor Thrombus [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 3142926.
- [26] MERSEBURGER A S, WEGENER G, HORSTMANN M, *et al.* Impact of tumor size on long-term survival of patients with organ-confined renal cell cancer [J]. *Aktuelle Urol*, 2003, 34(7): 469-474.
- [27] HANIGAN M H, GALLAGHER B C, TOWNSEND D M, *et al.* Gamma-glutamyl transpeptidase accelerates tumor growth and increases the resistance of tumors to cisplatin in vivo [J]. *Carcinogenesis*, 1999,20(4): 553-559.
- [28] PISKOUNOVA E, AGATHOCLEOUS M, MURPHY M M, *et al.* Oxidative stress inhibits distant metastasis by human melanoma cells [J]. *Nature*, 2015,527(7577): 186-191.
- [29] CHEN W, HONG D, CHEN Z, *et al.* Gamma-glutamyl transpeptidase to platelet and gamma-glutamyl transpeptidase to lymphocyte ratio in a sample of Chinese Han population [J]. *BMC Gastroenterol*, 2022,22(1): 442.
- [30] POMPELLA A, De TATA V, PAOLICCHI A, *et al.* Expression of gamma-glutamyltransferase in cancer cells and its significance in drug resistance [J]. *Biochem Pharmacol*, 2006,71(3): 231-238.

(收稿日期: 2023-10-30; 修回日期: 2024-03-22; 编辑: 张翰林)