

# 尿液 N<sup>1</sup>,N<sup>12</sup>-二乙酰精胺在肝细胞癌诊断及预后中的临床意义

雷秋成<sup>1,2</sup>, 郑华珍<sup>3</sup>, 李巧云<sup>4</sup>, 邓斐文<sup>1</sup>, 王巍<sup>5</sup>, 李启欣<sup>3</sup>, 甄作均<sup>1</sup>, 陈焕伟<sup>1\*</sup>

1.广东省佛山市第一人民医院 肝脏胰腺外科/器官移植中心, 广东 佛山 528000

2.东南大学医学院, 江苏 南京 210009

3.广东省佛山市第一人民医院 检验科, 广东 佛山 528000

4.广东省佛山市第一人民医院 临床营养中心, 广东 佛山 528000

5.广东省佛山市第一人民医院 肿瘤中心, 广东 佛山 528000

**【摘要】** 目的 研究 N<sup>1</sup>,N<sup>12</sup>-二乙酰精胺 (N<sup>1</sup>,N<sup>12</sup>-diacetylspermine, DiAcSpm) 水平在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者尿液中的表达和临床意义。方法 选取佛山市第一人民医院 2017 年 8 月至 2018 年 8 月住院的 86 例 HCC 患者和 30 例良性肝病患者, 另从门诊健康体检中心选取 50 例健康体检者, 采用免疫比浊竞争抑制法检测三组人群的尿液 DiAcSpm 水平。分析尿液 DiAcSpm 水平和 HCC 患者临床病理的关系, 并探讨 DiAcSpm 对 HCC 患者术后复发的影响。结果 HCC 患者的尿液 DiAcSpm 水平高于健康体检者 ( $P < 0.05$ ), 而与良性肝病患者的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。HCC 患者尿液 DiAcSpm 与血清甲胎蛋白水平存在一定的正相关 ( $r = 0.75, P < 0.001$ )。DiAcSpm 诊断 HCC 的敏感度为 0.67, 特异度为 0.51。根据受试者操作特征曲线 cut-off 值 [ $0.61 \mu\text{mol}/(\text{g} \cdot \text{Cre})$ ] 将 HCC 手术患者分为高 DiAcSpm 组和低 DiAcSpm 组, 两组年龄和性别差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ); 其中高 DiAcSpm 组 TNM 分期和巴塞罗那分期晚于低 DiAcSpm 组 (均  $P < 0.05$ ), 而血管浸润在高 DiAcSpm 组患者中的比例高于低 DiAcSpm 组 ( $P < 0.05$ ); 高 DiAcSpm 组 HCC 患者中位无瘤生存时间与低 DiAcSpm 组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 DiAcSpm 在 HCC 患者的尿液中表达升高, 可能与肝癌的发生和发展密切相关, 有望成为 HCC 早期诊断和手术预后监测的有效指标。

**【关键词】** 肝细胞癌; N<sup>1</sup>,N<sup>12</sup>-二乙酰精胺; 甲胎蛋白; 肿瘤标志物

## Significance of urinary N<sup>1</sup>,N<sup>12</sup>-diacetylspermine level in diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma

Lei Qiucheng<sup>1,2</sup>, Zheng Huazhen<sup>3</sup>, Li Qiaoyun<sup>4</sup>, Deng Feiwen<sup>1</sup>, Wang Wei<sup>5</sup>, Li Qixin<sup>3</sup>, Zhen Zuojun<sup>1</sup>, Chen Huanwei<sup>1\*</sup>

1. Department of Hepatopancreatic Surgery/Organ Transplantation Center, the First People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, Guangdong, China

2. School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu, China

3. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, Guangdong, China

4. Department of Clinical Nutrition Center, the First People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, Guangdong, China

5. Department of Oncology Center, the First People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, Guangdong, China

\*Corresponding author: Chen Huanwei, E-mail: chwei\_fsyyy@163.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the expression and the significance of urinary N<sup>1</sup>,N<sup>12</sup>-diacetylspermine (DiAcSpm) in the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) patients. **Method**

86 HCC patients and 30 benign liver disease patients admitted to the First People's Hospital of Foshan from August 2017 to August 2018 were selected as the study subjects, another 50 healthy persons from physical examination center of the hospital were also included. Urinary DiAcSpm level in the three groups were detected by turbidimetric inhibition immuno assay. The relationship between urinary DiAcSpm level and clinicopathological characteristics of HCC patients was analyzed. The impact of DiAcSpm on postoperative recurrence in HCC patients was analyzed. **Result** The urinary DiAcSpm level of HCC patients was higher than that of healthy persons ( $P<0.05$ ), but there was no statistical difference in urinary DiAcSpm level between the HCC patients and benign liver disease patients ( $P>0.05$ ). There is a certain positive correlation between urinary DiAcSpm and serum alpha-fetoprotein levels in HCC patients ( $r=0.75, P<0.001$ ). The sensitivity and specificity of DiAcSpm in diagnosing HCC was 0.67 and 0.51, respectively. Based on the cut-off value [ $0.61 \mu\text{mol}/(\text{g}\cdot\text{Cre})$ ] of receiver operating characteristic curve, the HCC surgical patients were divided into high DiAcSpm group and low DiAcSpm group. There were no statistical differences in age and gender between the two groups (all  $P>0.05$ ). The TNM stage and Barcelona clinic liver cancer stage in the high DiAcSpm group were later than those in the low DiAcSpm group in HCC surgical patients, respectively (all  $P<0.05$ ). Venous invasion was more common in the high DiAcSpm group than in the low DiAcSpm group among HCC surgical patients ( $P<0.05$ ). There was no statistical difference in the median disease free survival between the high DiAcSpm group and the low DiAcSpm group ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The level of urinary DiAcSpm in HCC patients is up-regulated and maybe closely related with the occurrence and progression of HCC, which is an effective biomarker for early diagnosis and surgical prognosis monitoring in HCC patients.

**[Key words]** Hepatocellular carcinoma;  $\text{N}^1, \text{N}^{12}$ -diacetylspermine; Alpha fetoprotein; Tumor markers

据 GLOBOCAN 2020 统计数据, 2020 年全球肝癌新发病例数 90 万, 死亡数 83 万, 是第六大常见癌症, 也是第三大癌症死因<sup>[1]</sup>, 绝大部分的肝癌为肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)。我国每年新发肝癌病例约占全球的 59%<sup>[1]</sup>。早期手术切除仍然是当前肝癌患者主要的治疗手段, 但 HCC 患者早期往往无明显症状, 不容易引起重视, 确诊时大多已处于中晚期, 仅有不足 30% 的患者能够实施外科手术, 但是术后 5 年肿瘤复发转移率亦高达 40%~70%, 成为影响这部分患者长期生存的主要障碍<sup>[2-3]</sup>。早发现、早治疗可以有效改善 HCC 患者的预后, 延长其生存期。HCC 患者如能在早期得到诊断, 可在包括手术切除肿瘤、肝移植、射频消融及介入栓塞等综合治疗中取得相对较好的治疗效果。因此, 临床早期筛查和诊断 HCC 尤为重要。近年来,  $\text{N}^1, \text{N}^{12}$ -二乙酰精胺 ( $\text{N}^1, \text{N}^{12}$ -diacetylspermine, DiAcSpm) 受到临床关注, 大量研究表明多胺类代谢障碍在肿瘤起源、生长和转移中起着重要的作用<sup>[4]</sup>。现已发现多种癌症患者尿液中 DiAcSpm 水平较健康人群水平高, 被认为可能是一种广谱的肿瘤标志物。本研究旨在探讨尿液 DiAcSpm 水平检测对 HCC 的诊断价值和临床预后意义。

## 1 资料与方法

1.1 资料来源 本项目共纳入佛山市第一人民医院 2017 年 8 月至 2018 年 8 月住院的 86 例 HCC 患者和 30 例良性肝病患者, 从门诊健康体检中心选 50 例健康体检者。本研究通过本院伦理委员会批准 [伦审试剂 (2016) 第 3 号], 参与者均签署纸质版知情同意书。

### 1.2 分组定义与纳入排除标准

1.2.1 HCC 的诊断 诊断标准参照《原发性肝癌诊疗规范 (2017 年版)》<sup>[5]</sup>。良性肝病患者: 为同期住院的慢性乙型病毒性肝炎、慢性丙型病毒性肝炎、乙型病毒性肝炎后肝硬化、酒精性肝硬化和脂肪肝等患者。健康体检者: 既往无肝病史、体检时生化指标无异常及无恶性肿瘤等严重疾病的体检人群。

1.2.2 入组标准 ① HCC 患者: 性别不限, 年龄 18 周岁以上; 首诊为 HCC 患者接受治疗前的尿液样本。② 良性肝病患者: 性别不限, 年龄 18 周岁以上; 其他良性肝病者 (如肝炎、肝硬化或脂肪肝) 的尿液样本。③ 健康体检者: 血常规、尿常规、肝功能及肾功能等检测项目无明显异常的健康体检人群的尿液样本。

1.2.3 排除标准 HCC患者入组前3个月内接受过肿瘤治疗的受试者;采集尿液样本前14d服用过雌性激素药物的受试者;样本病例信息不明确者;孕妇。

1.2.4 剔除标准 符合排除标准且已入组的尿液样本;女性受试者尿液样本中人绒毛膜促性腺激素检测阳性的样本;无尿肌酐检测结果的受试者样本;同一受试者接受治疗前重复采集的样本;样本收集时间、病例信息等不明确的;试验操作中因失误导致样本量不足的检测者;不明原因的异常数据点;样本保存处理不当的;任何其他违背伦理的样本。

### 1.3 实验室检测

1.3.1 试剂盒与检测仪器 DiAcSpm试剂盒采购于辽宁迈迪生物科技股份有限公司(免疫比浊竞争抑制法,生产许可证号:辽食药监械生产许20160027号),采用全自动生化分析仪分析(西门子ADVIA2400)。

1.3.2 样本筛选与检测 研究者根据受试者的临床诊断结果或病理诊断结果对检测样本进行筛选,筛选满足入选标准的样本。筛选合格后,研究者对检测样本进行编码。样本为任意时间的中段尿。收集的样本应及时检测,室温保存不超过24h。如需对样本保存超过24h,应置于-20℃保存。严格根据DiAcSpm试剂盒说明书进行检测。

1.4 随访 对所有术后的病例进行紧密随访,随访形式包括门诊随访和电话随访。患者早期复发为终点事件,以无瘤生存时间作为主要研究的时间跨度变量,以月为生存时间单位。早期复发定义为肝癌患者行根治性肝切除术后至随访结束时间内出现肿瘤复发或转移。失访、至随访结束时患者仍存活、死于其他疾病或意外事故均归为截尾数据。

1.5 统计学方法 使用SPSS 19.0统计软件进行统计分析。正态分布的计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,非正态分布计量资料用中位数及四

分位数间距表示,计数资料以例(%)表示。正态分布数据的组间比较采用单因素方差分析或 $t$ 检验,非正态分布数据的组间比较采用秩和检验,两组样本率(构成比)的比较用卡方检验。用受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)分析DiAcSpm的检验效能,根据cut-off值计算其诊断的敏感度和特异度,评价其诊断HCC的价值。在Graphpad prism 9.4.1软件上,用Kaplan-Meier法分析患者的生存率,Log-rank检验组间生存率。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料比较 三组人群的基本资料见表1,与良性肝病比较,HCC患者的年龄有统计学差异( $P=0.026$ );与健康体检者比较,HCC患者的年龄有统计学差异( $P=0.001$ );良性肝病与健康体检者的年龄比较无统计学差异( $P=0.947$ )。三组人群的性别差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.2 三组人群中尿液DiAcSpm的水平变化 如表1所示,三组人群中尿液DiAcSpm水平比较的差异有统计学意义( $H=6.993, P=0.030$ ),其中HCC患者的尿液DiAcSpm水平 $[0.74(0.55,1.57)\mu\text{mol}/(\text{g}\cdot\text{Cre})]$ 高于健康体检者 $[0.60(0.47,0.89)\mu\text{mol}/(\text{g}\cdot\text{Cre})]$ ,差异有统计学意义( $P=0.030$ );HCC患者的尿液DiAcSpm水平 $[0.74(0.55,1.57)\mu\text{mol}/(\text{g}\cdot\text{Cre})]$ 与良性肝病比较,差异无统计学意义( $P=0.501$ );良性肝病患者的尿液DiAcSpm水平 $[0.69(0.45,1.22)\mu\text{mol}/(\text{g}\cdot\text{Cre})]$ 与健康体检者 $[0.60(0.47,0.89)\mu\text{mol}/(\text{g}\cdot\text{Cre})]$ 的比较无统计学差异( $P=1.000$ )。

2.3 HCC患者的DiAcSpm水平与血清甲胎蛋白水平的相关性 在HCC患者中,尿液DiAcSpm与

表1 研究对象的基本临床特征及其DiAcSpm水平

项目	HCC患者	良性肝病患者	健康体检者	$F/\chi^2/H$ 值	$P$ 值
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	57.17±10.29	50.03±12.86	48.52±14.28	9.433	<0.001
性别(例)				45.846	<0.05
男	69	26	19		
女	17	4	31		
DiAcSpm水平 [ $\mu\text{mol}/(\text{g}\cdot\text{Cre})$ ]	0.74(0.55,1.57)	0.69(0.45,1.22)	0.60(0.47,0.89)*	6.993	0.030

注:与HCC患者比较,\* $P < 0.05$ 。

血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)水平存在一定的正相关( $r=0.75, P<0.001$ ),线性方程为 $Y=16358 \times X - 8998$ 。见图1。

**2.4 ROC曲线** 用ROC曲线评估尿液DiAcSpm在HCC患者诊断中的价值,DiAcSpm的ROC曲线的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.63(95% CI:0.54~0.73,  $P=0.011$ ),见图2。根据Youden系数原则,DiAcSpm的cut-off值为 $0.61 \mu\text{mol}/(\text{g} \cdot \text{Cre})$ ,敏感度为0.67,特异度为0.51。

**2.5 尿液DiAcSpm水平与HCC患者临床病理特征的关系** 共有50例HCC患者接受手术切除。根据尿液DiAcSpm诊断HCC的ROC曲线cut-off值[ $0.61 \mu\text{mol}/(\text{g} \cdot \text{Cre})$ ]分为高DiAcSpm组和低DiAcSpm组。高DiAcSpm组的TNM分期( $\chi^2=8.644, P=0.003$ )及巴塞罗那(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)分期( $\chi^2=4.179, P=0.041$ )晚于低DiAcSpm组,而微血管浸润( $\chi^2=5.898, P=0.015$ )在高DiAcSpm组中的比例高于低DiAcSpm组。DiAcSpm表达水平在患者年龄( $\chi^2=0.009, P=0.923$ )、性别( $\chi^2=0.689, P=0.407$ )、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)载量( $\chi^2=2.138, P=0.144$ )、AFP( $\chi^2=0.219, P=0.640$ )、肿瘤大小( $\chi^2=2.289, P=0.130$ )、卫星结节( $\chi^2=3.405, P=0.065$ )及肿瘤包膜( $\chi^2=0.160, P=0.282$ )方面比较,差异无统计学意义,见表2。

**2.6 尿液DiAcSpm表达水平与HCC患者预后之间的关系** 高DiAcSpm组HCC患者中位无瘤生存时间与低DiAcSpm组差异无统计学意义(11个月比24个月,  $P=0.349$ ,图3)。

### 3 讨论

我国是全球肝癌高发国家之一,新增肝癌病

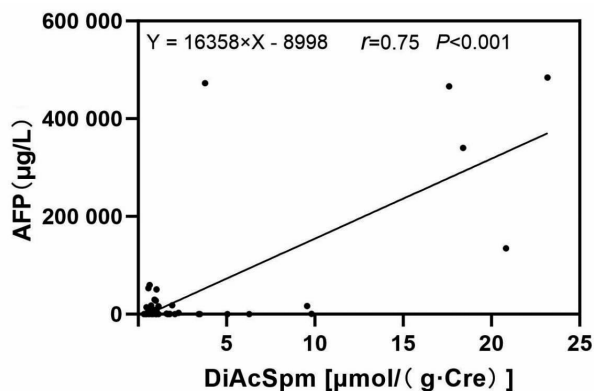


图1 HCC患者血清AFP水平与尿液DiAcSpm水平的相关性

表2 尿液DiAcSpm表达水平与HCC患者临床病理特征的关系[例(%)]

临床特征	例数	DiAcSpm 表达		$\chi^2$ 值	P 值
		低水平组	高水平组		
年龄				0.009	0.923
≤60岁	32	12(37.5)	20(62.5)		
>60岁	18	7(38.9)	11(61.1)		
性别				0.689	0.407
男性	39	16(41.0)	23(59.0)		
女性	11	3(27.3)	8(72.7)		
AFP				0.219	0.640
≤7 µg/L	19	8(42.1)	11(57.9)		
>7 µg/L	31	11(35.5)	20(64.5)		
肿瘤大小				2.289	0.130
≤5 cm	33	15(45.5)	18(54.5)		
>5 cm	17	4(23.5)	13(76.5)		
HBV 载量				2.138	0.144
≤500 U/ml	35	11(31.4)	24(68.6)		
>500 U/ml	15	8(53.3)	7(46.7)		
肿瘤包膜				1.160	0.282
有	41	17(41.5)	24(58.5)		
无	9	2(22.2)	7(77.8)		
微血管浸润				5.898	0.015
有	12	1(8.30)	11(91.7)		
无	38	18(47.4)	20(52.6)		
卫星结节				3.405	0.065
有	5	0(0)	5(100)		
无	45	19(42.2)	26(57.8)		
TNM 分期				8.644	0.003
I 期	39	19(48.7)	20(51.3)		
II 期	11	0(0)	11(100)		
BCLC 分期				4.179	0.041
0+A 期	44	19(43.2)	25(56.8)		
B 期	6	0(0)	6(100)		

注:AFP,甲胎蛋白;BCLC分期,巴塞罗那分期;HBV,乙型肝炎病毒。

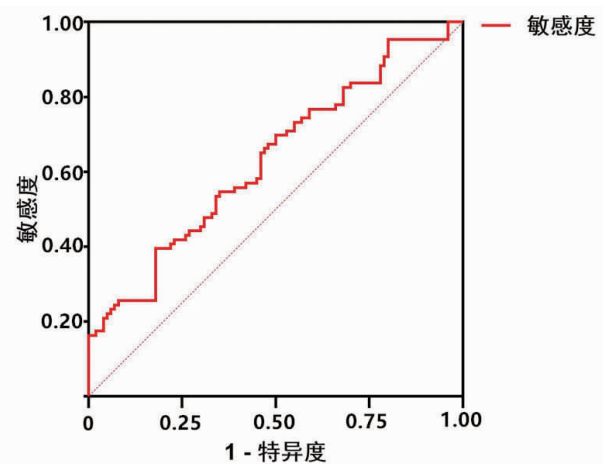


图2 尿液DiAcSpm水平在HCC诊断中的ROC曲线



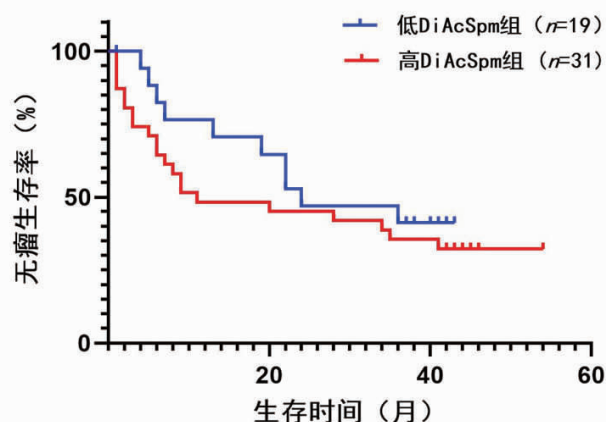


图3 高DiAcSpm组与低DiAcSpm组HCC患者的无瘤生存曲线比较

例数占全球肝癌新发病例的50%以上,我国每年因肝癌死亡的患者约35万<sup>[6]</sup>。HCC发病隐匿,进展较快,预后不良,大部分患者在发现时已处于中晚期且失去了手术治疗的机会。HCC患者如能在早期得到诊断,可在治疗中取得相对较好的效果。目前AFP是应用最广泛的血清学标志物,临床实践中AFP>400 μg/L被认为是诊断HCC的可靠因素,但约1/3的HCC患者AFP为阴性,且在非癌性肝病如急性肝炎或肝硬化及生殖腺肿瘤等疾病进展过程中均可发现AFP水平升高,存在一定的假阳性率<sup>[7]</sup>。因此,寻找新的分子生物标志物对诊断和监测HCC术后复发有着重要的意义。

近年来,越来越多的代谢组学研究表明,多胺类代谢障碍在肿瘤起源、生长和转移中起着重要的作用。DiAcSpm是一种多胺的二乙酰基衍生物,近年来备受临床关注。它的分子式为C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>,相对分子量为286.41,它在体内由鸟氨酸经鸟氨酸脱羧酶作用生成<sup>[4]</sup>。DiAcSpm是肿瘤细胞的代谢产物,随尿排出,其在尿液中的水平变化可作为早期肿瘤标志物<sup>[8]</sup>。细胞癌变后,乙酰基多胺分泌增加,导致肿瘤患者尿液中二乙酰精胺浓度明显升高。导致肿瘤患者尿液中DiAcSpm水平升高的分子基础目前还不十分清楚,可能与以下4个因素有关:①细胞内多胺产生过多;②乙酰基转移酶活性增强;③多胺氧化分解下降;④细胞大量凋亡<sup>[8]</sup>。2015年TAKAHASHI等<sup>[9]</sup>研究发现非小细胞肺癌患者尿液中DiAcSpm的平均水平显著高于健康人群。另有研究对251例非小细胞肺癌患者尿液中DiAcSpm的水平进行预后分析发现,DiAcSpm是复发后生存率的独立预测因素<sup>[10]</sup>。国内学者贺旭

东等<sup>[11]</sup>对78例中晚期非小细胞肺癌化疗前后DiAcSpm水平的变化分析发现,采用含铂两药联合化疗2个疗程后,患者化疗效果与尿液DiAcSpm水平具有良好的相关性,DiAcSpm可作为评价非小细胞肺癌化疗疗效的良好指标。最近研究通过分析201例结直肠癌患者和31例健康志愿者的尿液,发现相比于健康志愿者,结直肠癌患者尿液中的DiAcSpm浓度明显上升<sup>[12]</sup>。2021年一项meta分析表明尿液DiAcSpm浓度在结直肠癌患者中升高<sup>[13]</sup>,这些都提示DiAcSpm可以作为早期诊断结直肠癌患者的标志物。另外,DiAcSpm在结直肠癌组织中表达也明显升高,高水平的DiAcSpm与患者临床分期和Ki67指数相关<sup>[14]</sup>。癌组织DiAcSpm水平升高可能是该类患者尿液DiAcSpm升高的原因。另外也有研究表明乳腺癌和胰胆管癌患者尿液中的DiAcSpm水平均比健康人水平有所升高<sup>[15-16]</sup>。本研究发现与健康体检者相比,HCC患者尿液中的DiAcSpm水平升高,且差异有统计学意义;而HCC患者尿液中的DiAcSpm水平与良性肝病者相比,两者差异无统计学意义,这可能是由于样本量少引起的。另外,HCC患者尿液DiAcSpm水平与血清AFP水平呈正相关。而且,尿液DiAcSpm诊断HCC时的敏感度较高,国外一项研究结果发现尿液DiAcSpm预测HCC的敏感度为65.5%<sup>[17]</sup>,与我们的研究结果相似。这提示DiAcSpm可用于HCC患者的早期辅助诊断。

除了在肿瘤患者尿液中异常表达外,DiAcSpm对肿瘤的进展和预后有着重要的作用。TAKAHASHI等<sup>[9]</sup>研究260例非小细胞肺癌患者尿液DiAcSpm的表达与恶性肿瘤预后的关系发现,尿液DiAcSpm表达越高,临床分期越晚,患者的总生存时间越短,Ⅲ期患者的无瘤生存期越短,可作为晚期非小细胞肺癌预后监测的指标。2021年一项研究显示,DiAcSpm是儿童恶性淋巴瘤筛查和预后随访的有效肿瘤标志物<sup>[18]</sup>。本研究发现,尿液中高DiAcSpm水平的HCC患者TNM分期和BCLC分期均晚于低DiAcSpm组,而高DiAcSpm组的血管浸润多于低DiAcSpm组,这提示DiAcSpm表达水平越高,其病理特征越差。本研究也有以下的不足:①纳入研究的样本量较小,可能存在偏倚;②良性肝病者未能区分急慢性肝炎或肝硬化程度。

综上所述,尿液检测是一种无痛、非侵入、便

捷简单的肿瘤筛查方式。HCC 患者的尿液 DiAcSpm 水平较正常人有不同程度的升高,可能作为 HCC 早期诊断的指标和手术后高危复发风险的辅助评判指标之一。相信随着研究的深入,DiAcSpm 水平可作为诊断 HCC 的新型标志物的临床价值将会进一步得到证实。

#### 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] 刘荣亮. 手术切除联合多途径血供阻断治疗原发性肝癌的生存分析[D]. 厦门: 厦门大学, 2018.
- [3] 叶世青, 郭夏晴, 桂雄斌, 等. 原发性肝癌介入治疗进展[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2021, 13(4): 298–302.
- [4] 李锦, 杨梦瑶, 杨诚, 等. N<sup>1</sup>, N<sup>12</sup>-二乙酰精胺作为一种新的肿瘤标志物的临床价值[J]. *天津科技*, 2019, 46(12): 85–88.
- [5] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J/CD]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2017, 3(4): 14–30.
- [6] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DISHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOB OCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2018, 136(5): E359–E386.
- [7] LIU Z, PU Y, BAO Y, et al. Investigation of Potential Molecular Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of AFP–Negative HCC [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 10(14): 4369–4380.
- [8] KAWAKITA M, HIRAMATSU K, YANAGIYA M, et al. Determination of N<sup>1</sup>, N<sup>12</sup>-diacetylspermine in urine: a novel tumor marker[J]. *Methods Mol Biol*, 2011, 720: 367–378.
- [9] TAKAHASHI Y, SAKAGUCHI K, HORIO H, et al. Urinary N<sup>1</sup>, N<sup>12</sup>-diacetylspermine is a non-invasive marker for the diagnosis and prognosis of non-small-cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(10): 1493–1501.
- [10] KATO M, ONISHI H, MATSUMOTO K, et al. Prognostic significance of urine N<sup>1</sup>, N<sup>12</sup>-diacetylspermine in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(6): 3053–3059.
- [11] 贺旭东, 刘峰, 宫晓丽, 等. 中晚期非小细胞肺癌化疗前后二乙酰精胺的变化[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(14): 2045–2047.
- [12] NAKAJIMA T, KATSUMATA K, KUWABARA H, et al. Urinary Polyamine Biomarker Panels with Machine-Learning Differentiated Colorectal Cancers, Benign Disease, and Healthy Controls [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 756.
- [13] MALLAFRE C, LLAMBRICH M, CUMERAS R, et al. Comprehensive Volatilome and Metabolome Signatures of Colorectal Cancer in Urine: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11): 2534.
- [14] MU T, CHU T, LI W, et al. N<sup>1</sup>, N<sup>12</sup>-Diacetylspermine Is Elevated in Colorectal Cancer and Promotes Proliferation through the miR-559/CBS Axis in Cancer Cell Lines [J]. *J Oncol*, 2021, 2021: 6665704.
- [15] VELENOSI TJ, KRAUSZ KW, HAMADA K, et al. Pharmacometabolomics reveals urinary diacetylspermine as a biomarker of doxorubicin effectiveness in triple negative breast cancer [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2022, 6(1): 70.
- [16] YAMAGUCHI K, NAGANO M, TORADA N, et al. Urine diacetylspermine as a novel tumor marker for pancreatobiliary carcinomas [J]. *Rinsho Byori*, 2004, 52(4): 336–339.
- [17] ENJOJI M, NAKAMUTA M, ARIMURA E, et al. Clinical significance of urinary N<sup>1</sup>, N<sup>12</sup>-diacetylspermine levels in patients with hepatocellular carcinoma. [J]. *Int J Biol Markers*, 2014, 19(4): 322–327.
- [18] YOKOTA K, HINOKI A, HIRAMATSU K, et al. Urinary N<sup>1</sup>, N<sup>12</sup>-diacetylspermine as a biomarker for pediatric cancer: a case-control study [J]. *Pediatr Surg Int*, 2021, 37(12): 1659–1665.