

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.22.021

乙型肝炎相关肝细胞癌患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平与微血管侵犯的相关性分析

张晓荣¹, 李 微^{2△}

陕西省榆林市第一医院:1. 检验科;2. 输血科, 陕西榆林 719000

摘要:目的 分析乙型肝炎相关肝细胞癌患者血清甲胎蛋白(AFP)、血管内皮生长因子(VEGF)、岩藻糖苷酶(AFU)水平及与微血管侵犯(MVI)的相关性。方法 选择 2017 年 11 月至 2019 年 11 月该院收治的乙型肝炎相关肝细胞癌患者 235 例,根据是否发生 MVI 分为 MVI 组(108 例)和无 MVI 组(127 例),同时根据 MVI 病理特征将 MVI 组患者分为低危组(M1 期,20 例)、中危组(M2 期,31 例)和高危组(M3 期,57 例),检测血清 AFP、VEGF、AFU 水平,采用 Spearman 相关分析乙型肝炎相关肝细胞癌患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平与 MVI 的相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析血清 AFP、VEGF、AFU 诊断乙型肝炎相关肝细胞癌 MVI 的效能。结果 MVI 组患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平明显高于无 MVI 组患者($P<0.05$);高危组患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平明显高于低危组、中危组患者,中危组患者明显高于低危组患者($P<0.05$);相关性分析显示,乙型肝炎相关肝细胞癌患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平与 MVI 均呈正相关($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,AFP、VEGF、AFU 诊断乙型肝炎相关肝细胞癌患者发生 MVI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.867、0.924 和 0.904,3 项指标联合检测的 AUC 为 0.958,均高于单项指标检测。结论 乙型肝炎相关肝细胞癌患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平明显上升,其水平与 MVI 呈正相关,联合检测血清 AFP、VEGF、AFU 对于诊断乙型肝炎相关肝细胞癌 MVI 具有较高的效能。

关键词:乙型肝炎相关肝细胞癌; 甲胎蛋白; 血管内皮生长因子; 岩藻糖苷酶

中图法分类号:R735.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)22-3294-04

Correlation between levels of serum AFP, VEGF and AFU with microvascular invasion in patients with hepatitis B related hepatocellular carcinoma

ZHANG Xiaorong¹, LI Wei^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Blood Transfusion, Yulin Municipal First Hospital, Yulin, Shaanxi 719000, China

Abstract: Objective To analyze the levels of serum alpha-fetoprotein (AFP), vascular endothelial growth factor (VEGF) and fucosidase (AFU) in the patients with hepatitis B related hepatocellular carcinoma (HCC) and their correlation with microvascular invasion (MVI). **Methods** Totally 235 patients with hepatitis B related HCC admitted to this hospital from November 2017 to November 2019 were selected and divided into the MVI group (108 cases) and non-MVI group (127 cases) according to whether MVI occurrence. Meanwhile, the MVI group was divided into the low-risk group (M1 stage, 20 cases), intermediate-risk group (M2 stage, 31 cases) and high-risk group (M3 stage, 57 cases) according to the MVI pathological characteristics. The levels of serum AFP, VEGF and AFU were detected, and the correlation between the levels of serum AFP, VEGF and AFU with MVI in the patients with hepatitis B related HCC was analyzed by adopting the Spearman correlation, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the efficiency of serum AFP, VEGF and AFU levels for diagnosing MVI in hepatitis B related HCC. **Results** The levels of serum AFP, VEGF and AFU in the MVI group were significantly higher than those in the non-MVI group ($P<0.05$). The levels of serum AFP, VEGF and AFU in the high-risk group were significantly higher than those in the low-risk group and intermediate-risk group, and the intermediate-risk group was significantly higher than the low-risk group ($P<0.05$). The correlation analysis results showed that the levels of serum AFP, VEGF and AFU in the patients with hepatitis B related HCC were positively correlated with MVI. The ROC

作者简介:张晓荣,女,主管技师,主要从事检验技术的相关研究。△ 通信作者, E-mail: 530353157@qq.com。

本文引用格式:张晓荣,李微. 乙型肝炎相关肝细胞癌患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平与微血管侵犯的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(22): 3294-3297.

curve analysis results displayed that the area under the curve (AUC) of AFP,VEGF and AFU in diagnosing MVI occurrence in the patients with hepatitis B related HCC were 0.867,0.924 and 0.904 respectively. AUC of the 3-indicator combined detection was 0.958, which was higher than that of the single index detection.

Conclusion The levels of serum AFP,VEGF and AFU in the patients with hepatitis B related HCC are significantly increased, and their levels are positively correlated with MVI. The combined detection of serum AFP,VEGF and AFU has a higher diagnostic efficiency for diagnosing MVI in the patients with hepatitis B related HCC.

Key words: hepatitis B related hepatocellular carcinoma; alpha-fetoprotein; vascular endothelial growth factor; fucosidase

肝细胞癌是一种恶性程度较高的肿瘤,我国肝细胞癌病死率居世界第 2 位^[1],临床多采用手术及肝移植术等方式治疗肝细胞癌,但患者术后复发率高,远期生存率不理想^[2]。肝细胞癌患者肝脏组织血供丰富,极易发生微血管侵犯 (MVI)^[3],其发生率为 30%~60%,并与其病理特征和临床分期有关,这也是导致肝细胞癌术后复发转移的重要病理学基础^[4]。MVI 是影响肝细胞癌患者术后复发的重要因素,MVI 患者术后 1、2、3、4 年总生存率均明显低于无 MVI 患者^[5]。随着人们对乙型肝炎相关肝细胞癌 MVI 患者血清甲胎蛋白 (AFP)、血管内皮生长因子 (VEGF)、岩藻糖苷酶 (AFU) 等血清学指标的研究深入,AFP、VEGF、AFU 有望作为预测肝细胞癌 MVI 的血清学指标。本研究通过检测乙型肝炎相关肝细胞癌患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平,并分析其与 MVI 的相关性,旨在为临床治疗和预后评估提供指导,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 11 月至 2019 年 11 月本院收治的 235 例乙型肝炎相关肝细胞癌患者作为研究对象。纳入标准:(1)经 CT、磁共振及病理学明确诊断为肝细胞癌,同时符合《慢性乙型肝炎诊断标准(2015 年版)》^[6]中有关乙型肝炎的诊断标准;(2)患者均接受肝细胞癌根治术治疗,同时未接受其他相关治疗;(3)符合赫尔辛基实验准则。排除标准:(1)合并严重心、肾等脏器疾病或其他恶性肿瘤者;(2)丙型肝炎、丁型肝炎以及酒精性肝炎等肝病者;(3)远处转移者;(4)精神障碍者。根据患者是否发生 MVI,将其分为 MVI 组(108 例)和无 MVI 组(127 例)。此外,依据文献^[7]对患者 MVI 病理特征进行分级,将 MVI 组进一步分为低危组(M1 期,20 例)、中危组(M2 期,31 例)和高危组(M3 期,57 例)。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有患者和家属均签署知情同意书。MVI 组和无 MVI 组患者性别、年龄、肝功能分级 (Child-Pugh 分级)、肝硬化情况、肿瘤位置等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

1.2 方法 采集所有研究对象外周静脉血 5 mL,

3 000 r/min 离心 10 min,取血清,保存于-80 ℃冰箱备用。AFP 水平采用化学发光免疫分析仪及配套试剂盒(北京源德生物医学工程有限公司)进行检测;VEGF 水平采用 ELISA 试剂盒(美国安迪生物工程有限公司)进行检测;AFU 水平采用生化定量法进行测定,相关试剂盒由四川迈克生物科技股份有限公司提供。

表 1 患者一般资料在 MVI 组和无 MVI 组间比较				
项目	MVI 组 (n=108)	无 MVI 组 (n=127)	χ^2/t	P
性别(n)			0.040	0.842
男	82	95		
女	26	32		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	54.49 $\pm$ 8.35	55.01 $\pm$ 8.42	0.474	0.636
Child-Pugh 分级(n)			0.152	0.696
A 级	39	49		
B 级	69	78		
肝硬化(n)			0.556	0.456
有	90	101		
无	18	26		
肿瘤位置(n)			1.532	0.465
左叶	25	30		
右叶	61	63		
两叶	22	34		

1.3 观察指标 比较 MVI 组和无 MVI 组患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平;比较不同 MVI 分级患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平;分析乙型肝炎相关肝细胞癌患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平与 MVI 的相关性;分析血清 AFP、VEGF、AFU 诊断乙型肝炎相关肝细胞癌患者发生 MVI 的效能。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用 F 检验,组间两两比较采用 LSD-t 检验,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征 (ROC) 曲线进行诊断效能评价;相关性分析采用 Spearman 相关。以

$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MVI 组和无 MVI 组患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平比较 MVI 组患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平高于无 MVI 组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 MVI 组和无 MVI 组患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	AFP(ng/mL)	VEGF(pg/mL)	AFU(U/L)
MVI 组	108	469.17±109.69	900.50±217.06	67.28±18.92
无 MVI 组	127	320.49±63.45	547.38±96.14	36.93±9.90
<i>t</i>		12.942	16.530	15.726
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同 MVI 分级患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平比较 高危组患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平高于低危组、中危组患者($P<0.05$),中危组患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平高于低危组患者($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同 MVI 分级患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	AFP(ng/mL)	VEGF(pg/mL)	AFU(U/L)
高危组	57	516.68±105.50* [#]	1 004.10±202.33* [#]	78.72±16.08* [#]
中危组	31	448.75±88.02*	879.22±148.01*	61.09±10.63*
低危组	20	365.40±62.78	638.23±68.81	44.25±7.88
<i>F</i>		20.137	34.570	53.067
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与低危组比较,* $P<0.05$;与中危组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 乙型肝炎相关肝细胞癌患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平与 MVI 发生的相关性分析 Spearman 相关分析结果显示,乙型肝炎相关肝细胞癌患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平与 MV 发生 I 均呈正相关($P<0.05$)。见表 4。

表 4 乙型肝炎相关肝细胞癌患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平与 MVI 发生的相关性分析			
项目	AFP	VEGF	AFU
<i>r</i>	0.536	0.609	0.725
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血清 AFP、VEGF、AFU 诊断乙型肝炎相关肝细胞癌发生 MVI 的效能 ROC 曲线分析结果显示,AFP、VEGF、AFU 诊断乙型肝炎相关肝细胞癌 MVI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.867、0.924 和 0.904,3 项指标联合诊断的 AUC 为 0.958,均高于单项指标检测。见图 1、表 5。

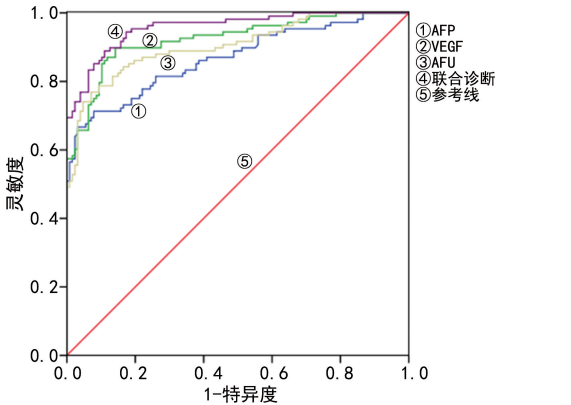


图 1 血清 AFP、VEGF、AFU 诊断乙型肝炎相关肝细胞癌发生 MVI 的 ROC 曲线

表 5 血清 AFP、VEGF、AFU 诊断乙型肝炎相关肝细胞癌发生 MVI 的效能分析					
项目	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI	最佳截断值
AFP	66.70	96.90	0.867	0.820~0.915	451.67 ng/mL
VEGF	87.80	85.80	0.924	0.889~0.958	597.03 pg/mL
AFU	76.90	92.90	0.904	0.865~0.944	52.85 U/L
3 项联合	89.90	83.90	0.958	0.934~0.981	—

注:—表示无数据。

3 讨 论

肝细胞癌是一种常见的原发性肝癌,可能与肝炎病毒感染以及肝硬化有关^[8]。人体感染乙型肝炎病毒后,一方面,乙型肝炎病毒 DNA 可随机插入人染色体,诱导染色体突变、缺失;另一方面,乙型肝炎病毒能够激活原癌基因,致使抑癌基因突变,从而在癌变过程中发挥作用,最终诱发肝细胞癌^[9]。目前,手术切除和肝移植仍是治疗肝细胞癌的主要途径,但患者术后 5 年复发率高达 70%,肝移植后复发率高达 25%^[10]。MVI 指的是门静脉分支在显微镜下出现癌细胞团的现象,也是肝细胞癌术后复发的独立危险因素^[11]。发现 MVI 不仅可帮助临床医生制订手术后治疗方案,还可指导外科医生制订肝移植、肝切除和扩大手术范围。然而,MVI 的诊断仍然依赖于肝切除或肝移植后的病理组织活检。因此,寻找预测肝细胞癌 MVI 的血清学指标具有重要意义。

AFP 已被证实可作为肝细胞癌及术后无复发生存期的预测指标^[12]。血清 AFP 水平升高,多提示预后不良以及肝细胞癌术后复发^[13]。LI 等^[14]研究显示,AFP 可独立预测肝细胞癌切除术后患者总生存期和无复发生存期,在肿瘤复发风险较高(出现单个或多个 MVI)的患者中,AFP 应答者(术后 AFP 下降程度大于 AFP 变化最佳临界值)比无应答者生存率更高。VEGF 是一种与血管生长相关的特异性生长因子,可参与维持血管内皮完整,还可调控肿瘤血管形

成,与肿瘤侵袭和转移有关^[15]。杨锦锋等^[16]研究显示,原发性肝细胞癌患者肿瘤组织 VEGF 表达阳性率明显高于癌旁组织,且其表达与肿瘤转移明显相关。AFU 在肝脏组织中表达丰富,一旦肝脏发生癌变,AFU 大量释放进入血液系统,血清 AFU 水平将明显上升^[17]。相比于健康人群,慢性肝炎、肝硬化以及肝细胞癌患者血清 AFU 水平均呈升高趋势^[18]。本研究结果显示,MVI 组血清 AFP、VEGF、AFU 水平明显高于无 MVI 组,表明血清 AFP、VEGF、AFU 水平可能与乙型肝炎相关肝细胞癌 MVI 有关。同时,随着肝细胞癌 MVI 加重,血清 AFP、VEGF、AFU 水平逐渐上升,表明血清 AFP、VEGF、AFU 水平可反映肝细胞癌 MVI 程度,即血清 AFP、VEGF、AFU 水平越高,肝细胞癌 MVI 越严重。张义等^[19]指出,VEGF 与肝细胞癌血清 AFP 水平有关,且 VEGF 高表达组 2 年内复发率明显高于 VEGF 低表达组,VEGF 高表达可能增加肝细胞癌术后短期复发风险。故 AFP、VEGF、AFU 可作为预测肝细胞癌 MVI 的血清学指标。

相关性分析结果显示,乙型肝炎相关肝细胞癌患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平与 MVI 均呈正相关,表明乙型肝炎相关肝细胞癌患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平能够在一定程度上反映肝细胞癌 MVI 程度,可作为诊断肝细胞癌 MVI 的血清学指标。ROC 曲线分析结果显示,AFP、VEGF、AFU 联合检测诊断乙型肝炎相关肝细胞癌 MVI 的 AUC 明显高于各指标单独检测,表明联合检测有助于提高对肝细胞癌 MVI 的诊断效能。临床通过监测肝细胞癌术后患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平,可尽早筛选出 MVI 高危患者,从而及时实施针对性治疗,以改善患者预后。但本研究收集样本量有限,所得结论可能存在一定偏倚,后续工作中有待进一步增大样本量,以充分证实以上结论的可靠性。

综上所述,乙型肝炎相关肝细胞癌患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平明显上升,其水平与肝细胞癌 MVI 呈正相关,联合检测血清 AFP、VEGF、AFU 对于诊断乙型肝炎相关肝细胞癌 MVI 具有较高的效能。

参考文献

- [1] 肖岚,朱宏,张婷,等.董克礼教授治疗原发性肝癌临床经验[J].陕西中医,2020,41(11):1639-1642.
- [2] 苏艳丽,冯军.血栓弹力图和常规凝血四项检测在评估肝癌患者围术期凝血功能中的应用研究[J].陕西医学杂志,2019,529(7):32-35.
- [3] HU H T, WANG Z, HUANG X W, et al. Ultrasound-based radiomics score: a potential biomarker for the prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. Eur Radiol, 2019, 29(6): 2890-2901.
- [4] 白雪,马作红,郝志强,等.肝细胞癌微血管侵犯相关危险

- 因素[J].临床肝胆病志,2019,35(11):2578-2581.
- [5] 杜培源,宋京海,乔江春,等.肝细胞癌患者微血管侵犯影响因素分析[J].中华肝胆外科杂志,2019,25(1):26-29.
- [6] 中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎诊断标准(2015年版)[J].中西医结合肝病杂志,2015,25(6):384-386.
- [7] 何旭昶,安文慧,赵海泉,等.肝细胞癌微血管侵犯定义和病理分级标准[J].临床肝胆病杂志,2020,36(5):230-233.
- [8] 杨美荣,孟冬梅,方正亚.乙型肝炎后肝硬化并发原发性肝癌患者乙型肝炎病毒定量检测的临床意义[J].中国现代医学杂志,2019,29(1):76-79.
- [9] 王艳巧,陈传杰,张光文.乙型肝炎病毒相关原发性肝癌的危险因素分析[J].肝脏,2019,24(10):1180-1182.
- [10] DENG G, YAO L, ZENG F, et al. Nomogram for preoperative prediction of microvascular invasion risk in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11(1): 9037-9045.
- [11] ISIK B, GONULTAS F, SAHIN T, et al. Microvascular venous invasion in hepatocellular carcinoma: why do recurrences occur[J]. J Gastrointest Cancer, 2020, 51(4): 1133-1136.
- [12] 万波,母齐鸣,贺伟.肝细胞癌术后血清 AFP、CA19-9、HGF 水平对预后状况的影响[J].标记免疫分析与临床,2020,27(1):114-117.
- [13] SHARMA Y, WEAVER M J, LUDWIG D R, et al. Serum alpha-fetoprotein level per total tumor volume as a predictor of recurrence of hepatocellular carcinoma after resection[J]. Surgery, 2018, 163(5): 1002-1007.
- [14] LI X L, ZHU X D, CAI H, et al. Postoperative α -fetoprotein response predicts tumor recurrence and survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis[J]. Surgery, 2019, 165(6): 1161-1167.
- [15] 刘东,张翌,沈忠培,等.艾迪注射液联合肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者的临床疗效、血管生长因子及细胞免疫功能的影响[J].海南医学院学报,2019,25(23):1770-1775.
- [16] 杨锦锋,曾荣耀.血管内皮生长因子和缺氧诱导因子-1 α 的表达与原发肝癌患者临床病理特征及预后的关系[J].中国慢性病预防与控制,2020,29(12):48-51.
- [17] 郁淼,秦兵,胡道军,等.血清甲胎蛋白、高尔基体蛋白 73、 α -L-岩藻糖苷酶、血清铁蛋白联合检测在原发性肝癌早期诊断中的价值[J].实用临床医药杂志,2020,24(20):42-44.
- [18] 王翠晓,高静.血清高尔基蛋白 73、甲胎蛋白异质体 3、甲胎蛋白和 α -L-岩藻糖苷酶水平诊断原发性肝癌的效能分析[J].实用肝脏病杂志,2019,22(1):118-121.
- [19] 张义,陈华阳,张长茂,等.血管内皮生长因子表达与肝癌患者临床病理特征及预后的关系研究[J].广西医科大学学报,2018,35(7):944-947.