

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.04.006

# 血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 在慢性乙型肝炎不同病情阶段中的水平及对慢性乙型肝炎相关原发性肝癌的诊断价值\*

曹晶晶, 周冰清, 汤洁, 李荣<sup>△</sup>

江苏省淮安市第四人民医院肝病科, 江苏淮安 223001

**摘要:**目的 探讨血清层黏连蛋白(LN)、甲胎蛋白异质体 L3(AFP-L3)、异常凝血酶原 II (PIVKA-II) 在慢性乙型肝炎(简称慢性乙肝)不同病情阶段中的水平及对慢性乙肝相关原发性肝癌的诊断价值。方法 选取该院 2022 年 1 月至 2024 年 7 月收治的慢性乙肝患者 165 例作为研究对象(研究组), 根据所处病情阶段将患者分为单纯慢性乙肝(肝炎组, 57 例)、慢性乙肝后肝硬化(肝硬化组, 55 例)、慢性乙肝相关原发性肝癌(肝癌组, 53 例)。选择同期在该院体检的志愿者 55 例作为对照组。比较研究组与对照组血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 水平; 比较慢性乙肝不同病情阶段患者血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 水平及 aMAP 评分; 采用多因素 Logistic 回归分析慢性乙肝相关原发性肝癌发生的影响因素; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析不同方案对慢性乙肝相关原发性肝癌的诊断价值。结果 研究组血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 水平均高于对照组( $P < 0.05$ )。肝癌组血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 水平及 aMAP 评分均高于肝硬化组、肝炎组( $P < 0.05$ ); 肝硬化组血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 水平及 aMAP 评分均高于肝炎组( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 水平升高均是发生慢性乙肝相关原发性肝癌的危险因素( $P < 0.05$ )。LN、AFP-L3、PIVKA-II、LN+AFP-L3+PIVKA-II、aMAP 评分诊断慢性乙肝相关原发性肝癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.817、0.784、0.824、0.921、0.804。LN+AFP-L3+PIVKA-II 诊断慢性乙肝相关原发性肝癌的 AUC 明显大于 LN( $Z=2.314, P < 0.05$ )、AFP-L3( $Z=2.891, P < 0.05$ )、PIVKA-II ( $Z=2.347, P < 0.05$ ) 单项诊断的 AUC, 且大于 aMAP 评分诊断的 AUC( $Z=2.795, P < 0.05$ )。结论 慢性乙肝不同病情阶段血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 水平有明显差异, 血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 均与慢性乙肝相关原发性肝癌风险有关, 3 项联合检测时能提高对慢性乙肝相关原发性肝癌的诊断价值, 从而有效地指导个体化慢性乙肝相关原发性肝癌的监测。

**关键词:**慢性乙型肝炎; 肝硬化; 肝癌; 层黏连蛋白; 甲胎蛋白异质体 L3; 异常凝血酶原 II; aMAP 评分

中图法分类号: R735.7; R512.62; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2026)04-0465-07

## Levels of serum LN, AFP-L3 and PIVKA-II in different stages of chronic hepatitis B and their diagnostic value for chronic hepatitis B related primary liver cancer\*

CAO Jingjing, ZHOU Bingqing, TANG Jie, LI Rong<sup>△</sup>

Department of Hepatology, Huaian Municipal Fourth People's Hospital, Huaian, Jiangsu 223001, China

**Abstract: Objective** To investigate the levels of serum laminin (LN), alpha-fetoprotein variant L3 (AFP-L3) and protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) in different stages of chronic hepatitis B (CHB) and their diagnostic value for CHB related primary hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 165 CHB patients admitted and treated in this hospital from January 2022 to July 2024 were selected as the study subjects (observation group), and divided into the simple chronic hepatitis B group (hepatitis group, 57 cases), post-CHB cirrhosis group (cirrhosis group, 55 cases) and CHB-related primary HCC group (HCC group, 53 cases) according to the different stages of the illness. Additionally, 55 volunteers who underwent physical examination in this hospital during the same period were selected as the control group. The serum LN, AFP-L3 and PIVKA-II levels were compared between the observation group and control

\* 基金项目: 江苏省优势学科建设工程项目(YSHL2201-10647)。

作者简介: 曹晶晶, 女, 副主任医师, 主要从事肝病方向的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 1020504813@qq.com。

引用格式: 曹晶晶, 周冰清, 汤洁, 等. 血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 在慢性乙型肝炎不同病情阶段中的水平及对慢性乙型肝炎相关原发性肝癌的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(4): 465-470.

group. The serum LN, AFP-L3 and PIVKA-Ⅱ levels and the aMAP scores were compared among the patients with different stages of CHB. The multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors for CHB-related HCC occurrence. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic values of different schemes for CHB-related HCC. **Results** The serum LN, AFP-L3 and PIVKA-Ⅱ levels in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The serum LN, AFP-L3 and PIVKA-Ⅱ levels and aMAP scores in the HCC group were higher than those in the liver cirrhosis group and hepatitis group ( $P < 0.05$ ). The serum LN, AFP-L3 and PIVKA-Ⅱ levels and aMAP scores in the cirrhosis group were higher than those in the hepatitis group ( $P < 0.05$ ). The multivariate Logistic regression analysis results showed that the serum LN, AFP-L3 and PIVKA-Ⅱ levels increase all were the risk factors for CHB-related HCC occurrence ( $P < 0.05$ ). The areas under the curves (AUCs) of LN, AFP-L3, PIVKA-Ⅱ, LN + AFP-L3 + PIVKA-Ⅱ and aMAP score for diagnosing CHB-related HCC were 0.817, 0.784, 0.824, 0.921 and 0.804 respectively. The AUC of LN + AFP-L3 + PIVKA-Ⅱ for diagnosing CHB-related HCC was significantly greater than that of LN ( $Z = 2.314, P < 0.05$ ), AFP-L3 ( $Z = 2.891, P < 0.05$ ) and PIVKA-Ⅱ alone ( $Z = 2.347, P < 0.05$ ), moreover greater than that of aMAP score for diagnosing CHB-related HCC ( $Z = 2.795, P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum LN, AFP-L3 and PIVKA-Ⅱ levels in different stages of CHB have significant differences. Serum LN, AFP-L3 and PIVKA-Ⅱ levels all are related with the risk of CHB-related HCC. The three items combination detection could increase the diagnostic value of CHB-related HCC, thus effectively guide the monitor and prevention of personalized CHB-related HCC.

**Key words:** chronic hepatitis B; cirrhosis; hepatocellular carcinoma; laminin; alpha-fetoprotein variant L3; protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ; aMAP score

根据国家癌症中心 2022 年发布的全国癌症统计数据,肝癌在我国恶性肿瘤中的发病率和病死率分别位居第 4 位和第 2 位,早期确诊率仅 33%,总体生存期为 23 个月,5 年生存率不足 15%,其中慢性乙型肝炎(简称慢性乙肝)相关原发性肝癌占比在 80%以上,严重威胁患者生命健康<sup>[1-2]</sup>。肝炎—肝硬化—肝癌是肝炎进展为慢性乙肝相关原发性肝癌的常见发展过程,研究患者病情进展的相关机制和标志物对预警肝癌发生风险、预防病情进展等均具有重要意义<sup>[3-4]</sup>。慢性肝病肝癌风险预测模型(aMAP)评分由年龄、性别、总胆红素、清蛋白、血小板计算获得,能预测患者肝癌的风险,被推荐用于慢性肝病人群的分层管理,但仍存在一些局限性,如忽略了肝癌发生风险会因病情的改变而不断改变的特点、在肝硬化患者中预测能力下降等,因此有必要研究新的预测手段<sup>[5-6]</sup>。层黏连蛋白(LN)是细胞黏着于基质的介质,通过结合多种基底膜成分,调节细胞生长和分化<sup>[7]</sup>。研究发现,随着肝脏炎症损害程度和纤维化程度加重,血清 LN 水平逐渐升高<sup>[8]</sup>。甲胎蛋白异质体 L3(AFP-L3)是肝癌的一个特异性标志物,在肝癌早期诊断中具有一定参考价值<sup>[9]</sup>。异常凝血酶原Ⅱ(PIVKA-Ⅱ)是凝血酶原的一种异常形式,在肝细胞癌生长和恶化的病理生理过程中起到重要作用<sup>[10]</sup>。本研究拟探讨慢性乙肝不同病情阶段患者血清 LN、AFP-L3、PIVKA-Ⅱ水平,分析其对慢性乙肝相关原发性肝癌的诊断价值,并与 aMAP 评分进行比较,以期临床通过有效手段早期诊断慢性乙肝相关原发性肝癌、实现肝癌危险人

群精准分层与规范管理等提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院 2022 年 1 月至 2024 年 7 月收治的慢性乙肝患者 165 例作为研究对象(研究组),根据所处病情阶段将患者分为单纯性慢性乙肝(肝炎组,57 例)、慢性乙肝后肝硬化(肝硬化组,55 例)、慢性乙肝相关原发性肝癌(肝癌组,53 例)。纳入标准:(1)肝炎组、肝硬化组、肝癌组分别满足慢性乙肝<sup>[11]</sup>、慢性乙肝后肝硬化<sup>[12]</sup>、慢性乙肝相关原发性肝癌<sup>[1]</sup>的诊断标准;(2)年龄 > 18 岁。排除标准:(1)存在其他原因导致的肝硬化;(2)伴其他原发性肿瘤;(3)患艾滋病;(4)患酒精性肝病;(5)存在心、肾功能不全;(6)存在药物性肝损伤;(7)存在急性感染;(8)长期使用糖皮质激素、免疫抑制药等可能影响研究结果的药物;(9)存在乙型肝炎病毒与甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒等其他肝炎病毒的重叠感染。另外选择同期在本院体检的志愿者 55 例作为对照组。纳入标准:(1)无乙型肝炎病毒感染史;(2)无病毒性肝炎、酒精性肝病等慢性肝病病史;(3)年龄 > 18 岁。排除标准:(1)3 个月内有急性感染或外伤、手术史;(2)妊娠期或哺乳期女性。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(HASY2024016)。所有研究对象或其家属均签署知情同意书。各组一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),均衡可比。见表 1。

## 1.2 方法

**1.2.1 标本采集** 患者入组就诊时、对照组体检当日用含乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K<sub>2</sub>)的真空抗凝管

采集空腹静脉血 2 mL,用于血常规分析;用普通凝胶血清分离管采集空腹静脉血 5 mL,以 3 000 r/min(离

心半径 10 cm)离心 10 min,分离血清并保存于 -80 °C 冰箱待测。

表 1 各组一般资料比较[ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

组别	n	体质量指数 (kg/m <sup>2</sup> )	年龄(岁)	性别		病史			
				男	女	糖尿病	高血压	冠心病	高脂血症
肝炎组	57	23.83±1.06	49.92±11.51	32(56.14)	25(43.86)	7(12.28)	6(10.53)	5(8.77)	8(14.04)
肝硬化组	55	23.63±1.00	50.87±10.13	31(56.36)	24(43.64)	5(9.09)	7(12.73)	8(14.55)	9(16.36)
肝癌组	53	23.59±1.12	51.14±12.78	26(49.06)	27(50.94)	4(7.55)	9(16.98)	6(11.32)	7(13.21)
对照组	55	23.70±0.95	49.56±13.02	29(52.73)	26(47.27)	5(9.09)	6(10.91)	4(7.27)	11(20.00)
F/ $\chi^2$		0.577	0.218	0.774		0.765	1.276	1.793	1.135
P		0.631	0.884	0.856		0.858	0.735	0.617	0.769

**1.2.2 血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 检测** 取待测血清,采用全自动化学发光免疫分析仪(厦门优迈科医学仪器有限公司,型号:Caris200)检测血清 LN,采用全自动化学发光免疫分析仪(美国雅培公司,型号:i2000 SR)检测血清 PIVKA-II,采用全自动化学发光免疫分析仪(深圳市新产业生物医学工程股份有限公司,型号:MAGLUMI X8)检测血清 AFP-L3。

**1.2.3 aMAP 评分** 取待测血清,采用全自动生化分析仪(罗氏 Cobas c702)及配套试剂检测血清总胆红素和清蛋白水平。取抗凝全血,使用全自动血液分析仪(希森美康 XN-9000)检测血小板计数。计算 aMAP 评分,计算公式为: $aMAP = \{ [0.06 \times \text{年龄} + 0.89 \times \text{性别} + 0.48 \times (0.66 \times \log \text{总胆红素} - 0.085 \times \text{清蛋白}) - 0.01 \times \text{血小板计数}] + 7.4 \} / 14.77 \times 100$ 。公式中年龄单位为年;性别:男性=1,女性=0;总胆红素单位为  $\mu\text{mol/L}$ ;清蛋白单位为  $\text{g/L}$ ;血小板单位为  $10^3/\text{mm}^3$ 。aMAP 分值越高,肝癌的风险越高<sup>[4]</sup>。

**1.3 观察指标** (1)比较研究组与对照组血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 水平。(2)比较慢性乙肝不同病情阶段患者血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 水平及 aMAP 评分。(3)分析慢性乙肝相关原发性肝癌发生的影响因素。(4)分析不同方案诊断慢性乙肝相关原发性肝癌的价值。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS27.0 软件进行统计分析。计数资料以例数、百分率表示,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,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD- $t$  检验;采用多因素 Logistic 回归分析慢性乙肝相关原发性肝癌发生的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析不同方案对慢性乙肝相关原发性肝癌的诊断价值,曲线下面积(AUC)的比较采用 DeLong 检验。检验标准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 研究组与对照组血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 水平比较** 研究组血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 水平均高于对照组( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 研究组与对照组血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	LN(ng/mL)	AFP-L3(%)	PIVKA-II (mAU/mL)
研究组	165	170.36±22.55	8.12±2.65	51.87±17.86
对照组	55	112.81±18.76	5.51±1.79	13.00±4.19
t		17.054	6.800	15.972
P		<0.001	<0.001	<0.001

**2.2 慢性乙肝不同病情阶段患者血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 水平及 aMAP 评分比较** 肝癌组血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 水平及 aMAP 评分均高于肝硬化组、肝炎组( $P<0.05$ );肝硬化组血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 水平及 aMAP 评分均高于肝炎组( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 慢性乙肝不同病情阶段患者血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 水平及 aMAP 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	LN(ng/mL)	AFP-L3(%)	PIVKA-II (mAU/mL)	aMAP 评分(分)
肝炎组	57	136.55±29.40	7.00±2.31	18.52±5.77	30.94±3.11
肝硬化组	55	169.76±36.57 <sup>a</sup>	8.35±2.78 <sup>a</sup>	23.65±7.03 <sup>a</sup>	55.03±5.49 <sup>a</sup>
肝癌组	53	207.34±31.85 <sup>ab</sup>	9.09±2.54 <sup>ab</sup>	117.03±15.68 <sup>ab</sup>	78.20±6.57 <sup>ab</sup>
F		64.313	9.572	1 553.893	1 126.864
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与肝炎组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与肝硬化组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

**2.3 多因素 Logistic 回归分析慢性乙肝相关原发性肝癌发生的影响因素** 多重共线性检验显示, aMAP 评分的方差膨胀因子大于 10, 存在多重共线性问题, 所以手动将 aMAP 评分剔除, 见表 4。以是否发生慢性乙肝相关原发性肝癌(否=0, 是=1)为因变量, 以血清 LN(实测值)、AFP-L3(实测值)、PIVKA-II(实测值)为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 水平升高均是发生慢性乙肝相关原发性肝癌的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 5。

**2.4 不同方案对慢性乙肝相关原发性肝癌的诊断价值** 以是否发生慢性乙肝相关原发性肝癌(否=0, 是=1)为状态变量, 以 LN、AFP-L3、PIVKA-II、LN+AFP-L3+PIVKA-II 及 aMAP 评分为检验变量, 绘制 ROC 曲线。依据前面回归分析结果构建 LN+AFP-L3+PIVKA-II 的诊断模型:  $\text{Logit}(P) = -1.044 + 0.091X_{\text{LN}} + 0.158X_{\text{AFP-L3}} + 0.134X_{\text{PIVKA-II}}$ 。

结果显示, LN、AFP-L3、PIVKA-II、LN+AFP-L3+PIVKA-II、aMAP 评分诊断慢性乙肝相关原发性肝癌的 AUC 分别为 0.817、0.784、0.824、0.921、0.804; LN+AFP-L3+PIVKA-II 诊断慢性乙肝相关原发性肝癌的 AUC 明显大于 LN( $Z = 2.314, P < 0.05$ )、AFP-L3( $Z = 2.891, P < 0.05$ )、PIVKA-II( $Z = 2.347, P < 0.05$ ) 单项诊断的 AUC, 且大于 aMAP 评分诊断的 AUC( $Z = 2.795, P < 0.05$ )。见表 6。

表 4 多重共线性检验结果

指标	容忍度	方差膨胀因子
LN	0.320	3.129
AFP-L3	0.190	5.256
PIVKA-II	0.365	2.739
aMAP 评分	0.067	15.004

表 5 多因素 Logistic 回归分析慢性乙肝相关原发性肝癌发生的影响因素

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR	OR 的 95%CI		P
					下限	上限	
LN	0.091	0.027	11.445	1.095	1.068	1.124	<0.001
AFP-L3	0.158	0.039	16.457	1.171	1.135	1.209	<0.001
PIVKA-II	0.134	0.032	17.498	1.143	1.102	1.186	0.004
常数项	-1.044	0.081	22.605	—	—	—	<0.001

注:—表示无数据。

表 6 不同方案对慢性乙肝相关原发性肝癌的诊断价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
LN	0.817	0.749~0.873	194.44 ng/mL	75.47	77.68	0.532	<0.001
AFP-L3	0.784	0.713~0.844	10%	73.58	75.00	0.486	<0.001
PIVKA-II	0.824	0.757~0.879	110.66 mAU/mL	73.58	73.21	0.468	<0.001
aMAP 评分	0.804	0.735~0.861	90.66 分	79.25	70.54	0.498	<0.001
LN+AFP-L3+PIVKA-II	0.921	0.869~0.957	—	81.13	91.07	0.722	<0.001

注:LN+AFP-L3+PIVKA-II 采用 Logistic 回归模型的预测概率值;—表示无数据。

### 3 讨 论

规范、有效的抗病毒治疗能降低慢性乙肝患者肝癌的发生风险, 但仍有部分患者病情发生进展。研究慢性乙肝不同病情阶段血清标志物, 可评估病情进展, 预测肝硬化及肝癌风险, 并用于高风险人群的精准分层管理。

LN 来源于肝内皮细胞、贮脂细胞等, 是构成细胞间质的一种非胶原糖。LN 过表达可上调肝间质细胞相关标志物水平, 诱导上皮-间质转化<sup>[13]</sup>。慢性乙肝患者血清 LN 水平升高, 病情缓解后 LN 水平则降低<sup>[14]</sup>。本研究发现, 研究组血清 LN 水平高于对照组, 且血清 LN 水平在肝炎组、肝硬化组、肝癌组水平

依次升高, 与陈媛等<sup>[15]</sup>研究结果一致, 提示 LN 与慢性乙肝及其病情进展有关。在慢性乙肝阶段, 受病毒感染刺激和损伤, 激活肝星状细胞, 导致 LN 合成增加, LN 参与肝纤维化; 随着 LN 合成增加, 肝纤维化逐渐加重, 逐步进展为肝硬化; 在肝硬化阶段, LN 通过整合素与肝癌细胞黏连蛋白受体结合, 介导肝癌细胞黏附于基底膜 A 型胶原, 为肝癌细胞迁移、侵袭创造有利条件<sup>[16-17]</sup>。YAMASHITA 等<sup>[18]</sup>招募了 399 例慢性丙型肝炎患者, 发现血清 LN 水平升高与患者肝癌的高发生率相关, 血清 LN 可作为肝癌的一个预测指标。本研究多因素 Logistic 回归分析发现, 血清 LN 水平升高是慢性乙肝相关原发性肝癌发生的危险

因素,因此 LN 有望成为慢性乙肝病情进展的候选标志物,抑制 LN 合成可能为防治慢性乙肝病情进展提供了一个新思路。

AFP-L3 是近年来慢性肝病领域研究的一个热点指标,不同肝脏病变组织细胞在合成甲胎蛋白过程中,各种 N 糖链加工酶活性不同,造成了甲胎蛋白糖链结构的不均性,形成 AFP-L3。在乙肝相关性肝癌患者中,AFP-L3 水平与肝功能状态密切相关<sup>[19]</sup>。刘莹等<sup>[20]</sup>报道,慢性乙肝患者、慢性乙肝后肝硬化、慢性乙肝相关原发性肝癌患者 AFP-L3 水平依次升高,本研究也出现了类似结果,提示慢性乙肝不同病情阶段中的血清 AFP-L3 水平有明显差异,与患者病情进展有关。在以上研究基础上,本研究还进行了多因素 Logistic 回归分析,发现 AFP-L3 水平升高是慢性乙肝相关原发性肝癌发生的危险因素,血清 AFP-L3 可作为预测慢性乙肝患者病情进展的一个标志物。一般认为 AFP-L3 正常值小于 10%,本研究对照组、肝炎组、肝硬化组、肝癌组 AFP-L3 水平分别为(5.51±1.79)%、(7.00±2.31)%、(8.35±2.78)%、(9.09±2.54)%,肝癌组高于对照组、肝炎组、肝硬化组,说明 AFP-L3 具有一定的参考价值,但各组均值均小于 10%,提示应结合其他手段综合评估肝癌的风险。

PIVKA-II 在肝癌中无论有无维生素 K 缺乏均会显著升高,而在其他肝病的升高幅度明显减小<sup>[21]</sup>。与传统标志物甲胎蛋白相比,PIVKA-II 可提早 6~18 个月预警肝癌<sup>[22]</sup>。有研究将 PIVKA-II 用于预警肝癌术后早期复发的风险<sup>[23]</sup>。但关于 PIVKA-II 在慢性乙肝不同病情阶段表达情况的研究较少,本研究对此进行探讨,发现肝癌组血清 PIVKA-II 水平高于肝硬化组、肝炎组,肝硬化组血清 PIVKA-II 水平高于肝炎组,表明血清 PIVKA-II 在不同病情阶段表达不同。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 PIVKA-II 水平升高是慢性乙肝相关原发性肝癌发生的危险因素。SU 等<sup>[24]</sup>报道,PIVKA-II > 50 mAU/mL 时肝癌的风险增加 3.16 倍,在已实现病毒学缓解但最终仍发展为肝癌的患者中,PIVKA-II 水平持续增加,再次说明 PIVKA-II 对慢性乙肝病情进展的提示意义。

在以上研究基础上,本研究还进行了 ROC 曲线分析,发现血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II、aMAP 评分诊断慢性乙肝相关原发性肝癌的 AUC 分别为 0.817、0.784、0.824、0.804,均大于 0.7,具有一定诊断价值,且 LN+AFP-L3+PIVKA-II 诊断的 AUC 为 0.921,显著大于 LN、AFP-L3、PIVKA-II 单独诊断的 AUC,表明 3 项联合检测能进一步提高诊断的准确性。LN 主要反映肝纤维化/基质重构的微环境改变,AFP-L3 与异常增生肝细胞的糖基化修饰相关,PIVKA-II 涉及肝癌细胞的维生素 K 代谢异常及异常凝血酶原合成<sup>[25-27]</sup>。这 3 项指标分别从微环境、异常

细胞及代谢维度提供互补信息,故 3 项联合能显著提升诊断效能,同时也表明肝癌发生是多种机制协同作用的复杂事件<sup>[28-30]</sup>。aMAP 评分是当前评估慢性乙肝患者肝癌发生风险的主要工具,多项研究报道证实其能提供有价值的参考信息<sup>[31-32]</sup>。本研究发现, LN+AFP-L3+PIVKA-II 诊断慢性乙肝相关原发性肝癌的 AUC 明显大于 aMAP 评分,提供了一种改进的富集策略,识别肝癌高危患者,这可以有效地指导个体化肝癌的监测,防治慢性乙肝患者病情的进展。

综上所述,慢性乙肝不同病情阶段血清 LN、AFP-L3、PIVKA-II 水平差异明显,均是慢性乙肝相关原发性肝癌发生的影响因素,3 项联合能提高对慢性乙肝相关原发性肝癌的诊断效能,从而有效地指导个体化肝癌的监测与预防。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 曹晶晶:研究设计,撰写文章和文章修改;周冰清、汤洁:收集、分析实验数据;李荣:文章审核。

## 参考文献

- [1] 《原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)》编写专家委员会,周俭. 原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)[J]. 中国临床医学,2024,31(2):277-334.
- [2] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 中国肝癌多学科综合治疗专家共识[J]. 临床肝胆病杂志,2021,37(2):278-285.
- [3] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)[J]. 实用肝脏病杂志,2023,26(3):457-478.
- [4] 国际肝胆胰协会中国分会,中国抗癌协会肝癌专业委员会,中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会,等. 乙肝病毒相关肝细胞癌抗病毒治疗中国专家共识(2023 版)[J]. 中华消化外科杂志,2023,22(1):29-41.
- [5] 全国多中心前瞻性肝癌极早期预警筛查项目(PreCar)专家组. 中国肝癌早筛策略专家共识[J]. 中华肝脏病杂志,2021,29(6):515-522.
- [6] FAN R, CHEN L, ZHAO S R, et al. Novel, high accuracy models for hepatocellular carcinoma prediction based on longitudinal data and cell-free DNA signatures[J]. J Hepatol, 2023, 79(4):933-944.
- [7] MOU Y J, SUN Q G. The long non-coding RNA ASMTL-AS1 promotes hepatocellular carcinoma progression by sponging miR-1343-3p that suppresses LAMC1 (laminin subunit gamma 1)[J]. Bioengineered, 2022, 13(1):746-758.
- [8] 徐爱蕾,张欢桂,王为. 肝纤维四项检查在肝脏疾

- 病监测中的临床价值[J]. 临床消化病杂志, 2022, 34(4): 294-296.
- [9] NORMAN J S, LI P J, KOTWANI P, et al. AFP-L3 and DCP strongly predict early hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(6): 1469-1477.
- [10] OGAWA E. Editorial; the role for PIVKA-II measurement after HCV elimination by direct-acting anti-virals in terms of prediction of hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 55(1): 122-123.
- [11] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性乙型肝炎中西医结合诊疗专家共识(2025年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2025, 33(12): 1111-1122.
- [12] 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2408-2425.
- [13] 陈辉, 张继舜. 层粘连蛋白  $\gamma 2$  诱导小鼠肝细胞 AML12 细胞发生上皮-间质转化[J]. 中国生物工程杂志, 2023, 43(11): 1-7.
- [14] 史蕾, 王洋, 孟雪, 等. 软肝化坚颗粒联合生物信息红外肝病治疗仪对慢性乙型肝炎病人抗肝纤维化疗效观察[J]. 安徽医药, 2024, 28(8): 1599-1603.
- [15] 陈媛, 苟运浩, 俞秀丽, 等. HBV 感染相关肝脏疾病外周血 miR-129-5p 和 miR-210 与 miR-143 表达及意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(5): 647-651.
- [16] CHEN P D, LIAO Y Y, CHENG Y C, et al. Decreased B4GALT1 promotes hepatocellular carcinoma cell invasiveness by regulating the laminin-integrin pathway[J]. *Oncogenesis*, 2023, 12(1): 49.
- [17] SCIALPI R, ARRÈ V, GIANNELLI G, et al. Laminin-332  $\gamma 2$  monomeric chain promotes adhesion and migration of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(2): 373.
- [18] YAMASHITA T, KOSHIKAWA N, SHIMAKAMI T, et al. Serum laminin  $\gamma 2$  monomer as a diagnostic and predictive biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2021, 74(2): 760-775.
- [19] 靳克俭, 潘新波. HBV 阳性肝癌患者 DCP、AFP、AFP-L3 与肝功能状态相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(17): 2379-2381.
- [20] 刘莹, 陈东妙, 王从容. 慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化和原发性肝癌患者血清腺苷脱氨酶、 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶和 AFP-L3 水平变化及其临床意义探讨[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(4): 552-555.
- [21] VILLALBA-LÓPEZ F, SÁENZ-MATEOS L F, SÁNCHEZ-LORENCIO M I, et al. Usefulness of PIVKA-II for monitoring after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 5621.
- [22] KIM D Y, TOAN B N, TAN C K, et al. Utility of combining PIVKA-II and AFP in the surveillance and monitoring of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(2): 277-292.
- [23] CAI Y S, XIE K L, ADEEB ALHMOUD M N, et al. Effect of PIVKA-II and AFP secretion status on early recurrence of hepatocellular carcinoma after open and laparoscopic surgery[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(17): 17866-17877.
- [24] SU T H, PENG C Y, CHANG S H, et al. Serum PIVKA-II and alpha-fetoprotein at virological remission predicts hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B related cirrhosis[J]. *J Formos Med Assoc*, 2022, 121(3): 703-711.
- [25] LIU T, GAN H, HE S, et al. RNA helicase DDX24 stabilizes LAMB1 to promote hepatocellular carcinoma progression [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(17): 3074-3087.
- [26] TONG J S, LU CD, LU C J, et al. Longitudinal surveillance of three biomarkers to predict recurrence of hepatocellular carcinoma after radical resection[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 35(10): 1178-1185.
- [27] LEE H A, LEE R, LEE Y S, et al. Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein improves diagnostic accuracy for hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(28): 4687-4696.
- [28] KUDO M. Urgent global need for PIVKA-II and AFP-L3 measurements for surveillance and management of hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Cancer*, 2024, 13(2): 113-118.
- [29] FANG Y S, WU Q, ZHAO H C, et al. Do combined assays of serum AFP, AFP-L3, DCP, GP73, and DKK-1 efficiently improve the clinical values of biomarkers in decision-making for hepatocellular carcinoma? A Meta-analysis[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(9): 1065-1076.

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.04.007

## 血清 TSP-1、INHA 对双胎妊娠期糖尿病患者妊娠结局的预测价值\*

张 宁,魏 娜,邓丽君,杨 沫<sup>△</sup>

河北省秦皇岛市妇幼保健院产科,河北秦皇岛 066000

**摘要:**目的 探讨血清血小板反应蛋白-1(TSP-1)、抑制素 A(INHA)对双胎妊娠期糖尿病患者妊娠结局的预测价值。方法 选取 2020 年 10 月至 2023 年 10 月该院收治的 118 例双胎妊娠期糖尿病患者作为研究组,另选同期在该院产检的健康双胎孕妇 118 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测所有研究对象血清 TSP-1、INHA 水平。随访记录双胎妊娠期糖尿病患者的妊娠结局,根据妊娠结局将患者分为妊娠结局不良组和妊娠结局良好组。比较各组血清 TSP-1、INHA 水平;采用多因素 Logistic 回归分析双胎妊娠期糖尿病患者妊娠结局不良的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 TSP-1、INHA 对双胎妊娠期糖尿病患者妊娠结局不良的预测价值。结果 研究组血清 TSP-1、INHA 水平均高于对照组( $P < 0.05$ )。妊娠结局良好组 69 例,妊娠结局不良组 49 例。妊娠结局不良组有流产史、有 PCOS 病史比例及产前空腹血糖水平均高于妊娠结局良好组( $P < 0.05$ )。妊娠结局不良组患者血清 TSP-1、INHA 水平均高于妊娠结局良好组( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,有流产史、有 PCOS 病史、产前空腹血糖水平升高及血清 TSP-1、INHA 水平升高均是双胎妊娠期糖尿病患者妊娠结局不良的危险因素( $P < 0.05$ )。血清 TSP-1、INHA 单独及联合预测双胎妊娠期糖尿病患者妊娠结局不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.790(95%CI:0.704~0.876)、0.805(95%CI:0.719~0.892)、0.924(95%CI:0.872~0.975)。2 项联合预测双胎妊娠期糖尿病患者妊娠结局不良的 AUC 大于 TSP-1( $Z = 3.076, P < 0.05$ )、INHA( $Z = 2.975, P < 0.05$ )单独预测的 AUC。结论 双胎妊娠期糖尿病患者血清 TSP-1、INHA 水平升高,与患者妊娠结局有关,2 项联合对双胎妊娠期糖尿病患者妊娠结局不良具有较高的预测价值。

**关键词:**妊娠期糖尿病; 双胎妊娠; 血小板反应蛋白-1; 抑制素 A; 妊娠结局

**中图分类号:**R714.356;R713;R446.1

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2026)04-0471-07

**Predictive value of serum TSP-1 and INHA for pregnancy outcome in patients with twin pregnant gestational diabetes mellitus\***

ZHANG Ning, WEI Na, DENG Lijun, YANG Mo<sup>△</sup>

Department of Obstetrics, Qinhuangdao Municipal Maternal and Child Healthcare Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066000, China

**Abstract: Objective** To explore the predictive value of serum thrombospondin-1 (TSP-1) and inhibin A (INHA) for the pregnancy outcome of the patients with twin pregnant gestational diabetes mellitus.

**Methods** A total of 118 patients with twin pregnant gestational diabetes mellitus admitted and treated in this hospital from October 2020 to October 2023 were selected as the study group, and 118 pregnant women with healthy twin in this hospital during the same period were selected as the control group. The enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the serum TSP-1 and INHA levels in all research subjects. The pregnancy outcomes of the patients with twin pregnant gestational diabetes mellitus were followed and recorded. The patients with twin pregnant gestational diabetes mellitus were divided into the poor pregnant outcome group and good pregnant outcome group according to the pregnant outcome. The serum TSP-1 and INHA levels were compared among the groups. The multivariate Logistic regression to analyze the influencing factors of poor pregnancy outcome in the patients with twin pregnant gestational diabetes mellitus. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum TSP-1 and INHA for the poor pregnancy outcome of twin pregnant gestational diabetes mellitus. **Results** The serum TSP-1 and

\* 基金项目:河北省秦皇岛市卫生健康委员会项目(202401A098)。

作者简介:张宁,女,主治医师,主要从事妇产科方向的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:13184725286@163.com。

引用格式:张宁,魏娜,邓丽君,等.血清 TSP-1、INHA 对双胎妊娠期糖尿病患者妊娠结局的预测价值[J].检验医学与临床,2026,23(4):