

异常凝血酶原预测肝癌微血管侵犯的价值研究

邱寒玉

湖南省人民医院感染科

DOI:10.12238/bmtr.v6i5.10093

[摘要] 目的：探讨肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生微血管侵犯(MVI)的影响因素及研究血清异常凝血酶原(PIVKA-II)预测HCC发生MVI的价值；方法 回顾性分析湖南省人民医院2020-01-01至2024-03-31行手术治疗且病理结果为HCC的126例患者的临床资料。按照是否发生MVI分为MVI阴性组(60例)和MVI阳性组(66例)。收集患者基本信息及术前的病理、影像学、PIVKA-II、甲胎蛋白、血常规、肝功能、凝血功能等指标,采用单因素及多因素Logistic回归探讨HCC出现MVI的影响因素,且根据受试者工作曲线(ROC)研究PIVKA-II预测HCC发生MVI的价值。结果 (1)通过单因素分析发现：白细胞、凝血酶原时间、血小板、总胆红素、甲胎蛋白、异常凝血酶原、肿瘤最大径、肿瘤个数差异具有统计学意义($P < 0.05$)；(2)多因素Logistic回归分析发现：PIVKA-II($OR = 2.001, P = 0.007$)为HCC患者发生MVI的独立危险因素；(3)ROC曲线分析发现：PIVKA-II诊断MVI的曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度和截断值分别为0.935、86%、87%、270.15mAU/ml。结论(1)PIVKA-II大于270.15mAU/ml是HCC出现MVI的独立危险因素。(2)PIVKA-II预测HCC出现MVI有良好的价值。

[关键词] 异常凝血酶原；肝细胞癌；微血管侵犯

中图分类号：R446.11 文献标识码：A

Study on the value of abnormal prothrombin in predicting microvascular invasion in Hcancer

Hanyu Qiu

Department of Infection, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha City

[Abstract] Objective To explore the factors of microvascular invasion (MVI) in hepatocellular carcinoma (hepatocellular carcinoma, HCC) and the value of abnormal serum prothrombin (PIVKA-II) in predicting MVI in HCC; Methods to analyze the clinical data of 126 patients treated by surgery from 2020-01-01 to 2024-03-31 and the pathological results were HCC. MVI was divided into MVI negative group (60 cases) and MVI positive group (66 cases). Basic information of patients and preoperative pathology, imaging, PIVKA-II, alpha-fetoprotein, blood routine, liver function and coagulation function were collected, and multivariate Logistic regression was used to explore the factors affecting MVI of HCC, and the value of PIVKA-II predicting MVI of HCC according to receiver working curve (ROC). Results (1) By univariate analysis: leukocytes, prothrombin time, platelet, total bilirubin, alpha-fetoprotein, abnormal prothrombin, tumor diameter, number of tumors were statistically significant ($P < 0.05$) (2) Multivariate Logistic regression analysis: PIVKA-II ($OR = 2.001, P = 0.007$) is an independent risk factor for MVI in HCC patients. (3) The ROC curve analysis found that: the area under the curve of PIVKA-II diagnosis (AUC), sensitivity, specificity, and cut-off value of MVI were 0.935, 86%, 87%, 270.15mAU/ml, respectively. Conclusions (1) PIVKA-II greater than 270.15mAU/ml is an independent risk factor for MVI in HCC. (2) PIVKA-II has a good value in predicting the occurrence of MVI in HCC.

[Key words] abnormal prothrombin; hepatocellular carcinoma; microvascular invasion

原发性肝癌是全球癌症死亡的第三大原因,约占全人类癌症的7.8%,其组织学类型包括肝细胞癌、肝内胆管细胞癌和肝细胞-胆管细胞混合性癌^[1],其中HCC占85%~90%。我国HCC发病

率高居全球首位,病死率高,居全球第3位^[2]。原发性肝癌预后差有两大因素,一方面原发性肝癌起病隐匿,早期无明显症状,导致部分患者就诊时已处于中晚期,目前随着影像学水平不断提

高及人们体检意识的增强,早期诊断及早期手术比例逐步升高;另一方面是HCC复发率高,HCC根治性手术切除后5年复发率最高可达70%^[3],肝移植术后复发率可达35%。有研究发现MVI是HCC早期复发的独立危险因素之一^[4],术前预测MVI对原发性肝癌的治疗有重要指导意义。MVI是指仅在显微镜下于内皮细胞衬覆的血管腔内发现癌细胞巢团,常见于门静脉、肝静脉、肿瘤包膜中的血管及分支。目前MVI只能依据术后组织病理确诊,很难在术前通过影像学检查发现。因此寻找术前预测MVI的指标有助于选择最优治疗方案,降低术后复发风险,延长患者生存期。近年来陆续有研究发现伴有MVI的肝癌患者血清PIVKA-II水平高于无MVI的肝癌患者,提示PIVKA-II可以作为预测HCC发生MVI的血清学指标,但目前PIVKA-II可预测HCC发生MVI的研究较少,因此本研究旨在探讨HCC发生MVI的影响因素,并研究血清PIVKA-II预测HCC发生MVI的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象回顾性分析

湖南省人民医院2020-01-01至2024-03-31行手术治疗且病理结果为HCC的126例患者的临床资料。纳入标准:(1)年龄18岁以上;(2)首诊为HCC且接受根治性肝切除术。排除标准:(1)近期用过维生素K、华法林等抗凝剂;(2)合并其他部位恶性肿瘤;(3)术前已行HCC相关治疗;(4)临床资料不全。MVI分3级。M0:未发现微血管癌栓;M1:微血管癌栓1~5个,且发生于近癌旁肝组织($\leq 1\text{cm}$),M2:微血管癌栓 >5 个,或微血管癌栓发生于远癌旁肝组织($> 1\text{cm}$)^[5]。根据有无MVI将研究对象分为MVI阴性组(M0,60例)和MVI阳性组(M1+M2,60例)。本院伦理委员会已批准本研究。

1.2 研究指标

收集患者临床资料:(1)术前基本资料,包括年龄、性别;(2)实验室指标,血常规、术前血清PIVKA-II、AFP、肝功能、凝血功能,并计算出相应的child分级;全自动生化分析仪(西门子ADVIA 2400)及配套试剂以化学发光法检测肝功能,全自动血细胞分析仪(迈瑞BC-6800P)及配套试剂检测血常规,全自动凝血分析仪(普朗PUN-2048A)检测凝血功能,全自动免疫分析仪(比利时LUMIPULSE G1200)检测血清PIVKA-II、AFP水平。(3)影像学指标,肿瘤数目、肿瘤最大径;(4)病理结果,MVI分级、病理类型。

1.3 统计学方法

运用SPSS26.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以平均值±标准差表示且组间比较应用独立样本t检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(第一四分位数-第三四分位数)表示且组间比较应用非参数检验(曼惠尼特检验);计数资料以构成比表示,计数资料组间比较应用 χ^2 检验;多因素分析采用二元Logistic回归分析。采用ROC分析异常凝血酶原预测肝细胞癌出现MVI的及曲线下面积(AUC)、最佳cut-off值、灵敏度、特异度。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HCC患者出现MVI的单因素分析结果

126例HCC患者中,MVI阴性组60例,MVI阳性组66例;在性别、年龄、血红蛋白、白蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、child分级方面比较,两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。MVI阴性组与MVI阳性组患者在白细胞、凝血酶原时间、血小板、总胆红素、甲胎蛋白、异常凝血酶原、肿块个数、肿瘤最大径方面比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),结果表明这8项指标是HCC发生MVI的危险因素,见表1。

表1 HCC患者出现MVI的单因素分析结果

指标	MVI 阴性组	MVI 阳性组	χ^2 、t 或 Z	P
性别			0.143	0.705
男	54(90%)	58(87.9%)		
女	6(10%)	8(12.1%)		
年龄(岁)	59.2±9.5	55.6±12.0	1.738	0.085
白细胞($\times 10^9/L$)	4.8±1.9	6.0±1.8	3.507	0.001
血红蛋白(g/L)	131.6±20.7	137.7±15.5	1.832	0.070
白蛋白(g/L)	38.4±6.0	39.8±4.7	1.41	0.161
凝血酶原时间(s)	11.9±1.8	11.3±1.4	2.179	0.031
血小板($\times 10^9/L$)	105(81.3-172.5)	171(114.8-221.5)	3.293	0.001
谷丙转氨酶(U/L)	31.3(22.1-43.6)	34.3(19.2-64.8)	0.662	0.508
谷草转氨酶(U/L)	35.8(27.4-48.1)	37.3(28.4-53.8)	0.554	0.579
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	16.1(11.2-23.4)	12.9(9.9-17.4)	2.047	0.041
甲胎蛋白(ng/ml)	16.1(3.4-185.5)	144(9.4-762.2)	3.187	0.001
异常凝血酶原(mAU/ml)	69.4(29.6-136.3)	1167.8(340.5-3176.6)	7.632	0.000
肿块个数(个)			6.486	0.011
1	53(88.3%)	46(69.7%)		
≥ 2	7(11.7%)	20(30.3%)		
肿块最大径(mm)	34.5(24-50)	56.5(30-79.3)	3.732	0.000
Child 分级			3.665	0.056
A 级	46(76.7%)	59(89.4%)		
B 级	14(23.3%)	7(10.6%)		

2.2 HCC患者出现MVI的多因素分析结果

将白细胞、血小板、凝血酶原时间、总胆红素、甲胎蛋白、异常凝血酶原、肿块个数、肿瘤最大径在单因素分析中差异有统计学意义的指标进行多因素Logistic回归分析,结果显示:PIVKA-II是HCC出现MVI的独立危险因素($P < 0.05$),见表2。

表2 HCC患者出现MVI的多因素分析结果

指标	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
白细胞	0.310	0.161	3.688	1.363	0.994-1.869	0.055
血小板	0.002	0.004	0.214	0.998	0.991-1.005	0.644
凝血酶原时间	0.051	0.169	0.092	1.052	0.765-1.464	0.761
总胆红素	0.011	0.017	0.410	0.989	0.958-1.022	0.522
甲胎蛋白	0.000	0.000	1.267	1.000	1.000-1.001	0.260
异常凝血酶原	0.001	0.000	7.311	2.001	2.000-2.001	0.007
肿块个数	0.721	0.577	1.559	0.486	0.157-1.508	0.212
肿块最大径	0.004	0.010	0.152	1.004	0.985-1.023	0.697

注:肿块个数赋值(1个肿块=0,多个肿块=1)

2.3 PIVKA-II对HCC患者出现MVI的诊断效能分析结果

ROC曲线分析显示,PIVKA-II检测的曲线下面积(AUC)为0.935(0.896-0.974),检测灵敏度为86%,特异度为87%,截断值270.15mAU/ml,见图1。

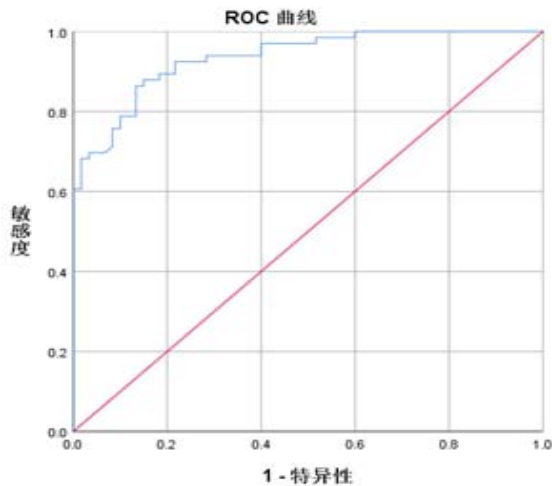


图1 PIVKA-II诊断HCC出现MVI的ROC曲线

3 讨论

原发性肝癌进展快、恶性程度高、平均生存周期短、预后差,严重危害人民群众的健康,给国家和社会带来了沉重的经济负担。目前原发性肝癌最主要及最可靠的治疗手段是早期根治性手术切除,但术后复发率高。MVI是原发性肝癌具有侵袭性生物学行为的标志,同时是原发性肝癌术后早期复发的独立危险因素之一。MVI阳性人群比MVI阴性人群更容易、更早出现肝内转移,造成生存率降低。目前关于HCC患者发生MVI的研究报道不一,由于病人的来源、疾病的诊断以及肿瘤的取材等方面的差异,使得原发性肝癌患者术后切除的病理标本中发现MVI的概率为15%~57%。本研究结果发现,126例HCC患者中有66例发生MVI,MVI的发生率为52%,提示HCC患者MVI的发生率总体较高。

以往关于解剖与非解剖性肝切除对复发的影响存在争议,目前研究表明解剖性肝切除术、术中扩大肿瘤切缘(>1cm)能有效提高MVI阳性HCC患者的中位生存期和无瘤生存期^[6]。因此术前准确评估肝细胞癌是否发生MVI,据此制定手术方式及治疗方案可有效降低HCC的术后复发风险,从而改善HCC患者的预后。术后病理检查是目前唯一确诊MVI的金标准,无法用于术前评估,故寻找一个无创、操作简单、能重复检测的指标用于术前准确评估肝癌MVI的指标刻不容缓。

异常凝血酶原,即维生素K缺乏或拮抗剂-II诱导的蛋白质,又称脱- γ -羧基凝血酶原,是肝脏在合成凝血酶原过程中,由于机体缺乏维生素K,使不同数目的谷氨酸残基未被完全羧化,失去了与钙离子和磷脂结合的能力,形成脱 γ -羧基凝血酶原,即为异常的凝血酶原,并释放入血。有研究表明44%~81%的HCC患者血清PIVKA-II水平升高,一方面是由于HCC患者维生素K代谢紊乱,导致其含量降低,不能形成有活性的凝血酶原,从而导致

血清PIVKA-II水平升高,另一方面是HCC发生时,肿瘤细胞本身会分泌PIVKA-II,但具体机制尚未明确。异常凝血酶原近年来被很多国家视为一种新型的肝癌血清学标志物,对HCC具有良好的诊断价值。日本肝癌协会推荐PIVKA-II用于原发性肝癌高危人群的筛查及辅助诊断,且已将PIVKA-II列为肝癌诊疗指南中。我国2019年制定的原发性肝癌诊疗规范指南中指出PIVKA-II可作为肝癌早期筛查血清学指标,特别是针对血清AFP阴性人群。研究发现伴有MVI的肝癌患者血清PIVKA-II水平高于无MVI的肝癌患者,提示PIVKA-II有望作为一种预测HCC发生MVI的血清学指标。

目前已有研究对HCC患者出现MVI的危险因素进行了探讨,郑华珍等^[7]对104例进行肝切除术的HCC患者进行多因素分析结果为PIVKA-II>220mAU/mL和AFP>305ng/mL均是MVI的独立危险因素,ROC曲线分析显示,PIVKA-II单独检测的曲线下面积、灵敏度和特异度分别为0.709、76.3%、54.5%;周小泉等^[8]对148例行根治性手术切除的HCC患者进行研究,发现PIVKA-II>152mAU/mL、肿瘤直径>6.75cm、NLDA评分>0.025是HCC发生MVI的独立危险因素,此时PIVKA-II单独预测MVI的曲线下面积为0.693,灵敏度为75.4%,特异度为60.9%;何涛等^[9]研究发现PIVKA-II \geq 120mAU/ml、包膜类型、肿瘤最大径以及肿瘤分化程度均为HCC患者发生MVI的独立危险因素,PIVKA-II单独预测MVI的曲线下面积、灵敏度及特异度分别为0.799、85.9%、64.7%;PIVKA-II联合肿瘤大小预测MVI的曲线下面积、灵敏度及特异度分别为0.802、87.2%、63.2%,优于PIVKA-II。蒋传林等^[10]研究表明,异常凝血酶原 \geq 40mAU/mL、中性粒细胞-淋巴细胞比(NLR) \geq 1.36、血清甲胎蛋白 \geq 400ng/mL、包膜完整性均是HCC出现MVI独立危险因素,并以术前NLR、异常凝血酶原及血清甲胎蛋白为指标创建了预测肝细胞癌出现MVI的诊断模型,该模型诊断MVI的曲线下面积为0.903。本研究结果提示PIVKA-II>270.15mAU/ml为HCC患者发生MVI的独立危险因素,与上述研究相似,虽不同研究得出的PIVKA-II最佳截断值不同,但均表明高水平的PIVKA-II与MVI的发生呈正相关。本研究中HCC发生MVI的独立危险因素仅为异常凝血酶原,而甲胎蛋白、肿瘤最大径、肿块个数等指标不是HCC发生MVI的独立危险因素,而目前大部分研究表明,MVI发生独立危险因素多为两个及以上,可能与样本量、纳入的变量及参数有关,提示异常凝血酶原仅为HCC发生MVI的独立危险因素之一,待发掘更多指标联合应用准确预测MVI的发生。另外,本研究PIVKA-II诊断MVI的曲线下面积、灵敏度、特异度和分别为0.935、86%、87%,均高于上述研究,考虑与样本量、研究参数不同有关,但均表明PIVKA-II预测HCC发生MVI的有较好的诊断效能,且与不同危险因素联合检测MVI结果会较准确、有效。

PIVKA-II可以促进脐静脉血管内皮细胞的增殖,以剂量依赖的方式刺激肿瘤血管生成因子表达,表明PIVKA-II能提高血管内皮细胞迁移和增殖的能力,促进肿瘤血管生成并导致血管侵犯,为PIVKA-II预测HCC发生MVI提供理论依据。

总而言之, MVI对HCC患者的手术治疗方案的选择极为重要, 且严重影响HCC患者的预后。术前血清PIVKA-II是HCC患者出现MVI的独立危险因素之一, 且对预测HCC出现MVI有较好的诊断价值。但是目前不同研究对PIVKA-II的临界值存在争议, 且PIVKA-II作为预测因子目前无法全面评价MVI。如果要在术前准确预测MVI, 需待未来进行多中心、大样本、前瞻性及不同指标联合的研究进一步证实。

[参考文献]

[1] Peng, Liu, Qinghe, Tang, Miaomiao, Chen et al. Hepatocellular Senescence: Immunosurveillance and Future Senescence-Induced Therapy in Hepatocellular Carcinoma. [J]. Front Oncol, 2020, 10(0):589-908.

[2] Seehofer D, Sucher R, Denecke T. Resection and transplantation for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Radiologe, 2022, 62(3):210-218.

[3] Ma XL, Zhu J, Wu J, et al. Significance of PIVKA-II levels for predicting microvascular invasion and tumor cell proliferation in Chinese patients with hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma [J]. Oncol Lett, 2018, 15(6):8396-8404.

[4] LI H, LI T, HU J, et al. A nomogram to predict microvascular

invasion in early hepatocellular carcinoma [J]. J Cancer Res Therap, 2021, 17(3):652.

[5] 国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范 (2019年版) [J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(2):121-138.

[6] LINWD, YELN, SONGZS, et al. Wide surgical margins improve prognosis for HCC with microvascular invasion [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(5):2052-2059.

[7] 郑华珍, 雷秋成, 陈展泽, 等. 异常凝血酶原联合甲胎蛋白预测肝细胞癌微血管侵犯的价值研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(7):790-793.

[8] 周小泉, 赵凯亮, 王卫星. 肝细胞癌微血管侵犯术前预测因素及价值探讨 [J]. 微循环学杂志, 2023, 33(2):55-60.

[9] 何涛. 探讨异常凝血酶原对肝癌微血管侵犯和预后的预测价值 [D]. 西南医科大学, 2020.

[10] 蒋传林. 术前NLR, 血清AFP联合异常凝血酶原对肝细胞癌微血管侵犯的预测分析 [D]. 广西医科大学, 2022.

作者简介:

邱寒玉 (1994--), 汉族, 湖南娄底人, 硕士研究生, 医师, 研究方向: 肝病与感染性疾病。