

血清PIVKA-Ⅱ、CHI3L1、TFF-1水平在原发性肝癌患者中的变化及临床意义

苗亚琼,郭黎英,徐赛赛,和 谦

(鹤壁市人民医院检验科,河南鹤壁 458030)

摘要: **目的** 分析血清异常凝血酶原-Ⅱ(PIVKA-Ⅱ)、壳多糖酶3样蛋白1(CHI3L1)、三叶肽因子-1(TFF-1)水平在原发性肝癌患者中的变化及其临床意义。**方法** 选取2021年7月~2023年2月鹤壁市人民医院收治的肝癌患者97例为研究组,另选取同期56例肝硬化患者为对照组。比较2组入院时血清PIVKA-Ⅱ、CHI3L1、TFF1水平;比较不同病理学参数(肿瘤直径、TNM分期、分化程度)原发性肝癌患者血清PIVKA-Ⅱ、CHI3L1、TFF1水平;分析不同病理学参数与血清PIVKA-Ⅱ、CHI3L1、TFF1水平的相关性及联合诊断价值。**结果** 入院时研究组血清PIVKA-Ⅱ、CHI3L1、TFF-1水平高于对照组($P<0.05$);不同病理学参数原发性肝癌患者血清PIVKA-Ⅱ、CHI3L1、TFF1水平比较:肿瘤直径($\leq 5\text{cm}$)低于肿瘤直径($> 5\text{cm}$)、Ⅰ~Ⅱ期低于Ⅲ~Ⅳ期($P<0.05$);低分化程度肝癌患者血清PIVKA-Ⅱ水平高于中高分化程度肝癌患者,血清CHI3L1、TFF1水平低于中高分化程度肝癌患者($P<0.05$);入院时血清PIVKA-Ⅱ水平与肿瘤直径、TNM分期呈正相关,与分化程度呈负相关($P<0.05$);血清CHI3L1、TFF1水平与肿瘤直径、TNM分期呈正相关($P<0.05$);入院时血清PIVKA-Ⅱ、CHI3L1、TFF1水平联合诊断原发性肝癌的AUC为0.903($P<0.05$)。**结论** 血清PIVKA-Ⅱ、CHI3L1、TFF-1水平与原发性肝癌患者病情关系密切,可作为临床制定治疗方案的重要参考指标。

关键词: 原发性肝癌;异常凝血酶原-Ⅱ;壳多糖酶3样蛋白1;三叶肽因子-1

中图分类号: R735.7

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2024)01-0030-04

Changes and Clinical Significance of Serum PIVKA-Ⅱ, CHI3L1 and TFF-1 Levels in Patients with Primary Liver Cancer

MIAO Ya-qiong, GUO Li-ying, XU Sai-sai, HE Qian

(Laboratory Department of Hebi People's Hospital, Hebi, Henan, 458030, China)

Abstract: **Objective** To analyze the changes and clinical significance of abnormal serum levels of prothrombin-Ⅱ (PIVKA-Ⅱ), chitosinase 3-like protein-1 (CHI3L1) and trefoil peptide factor-1 (TFF-1) in patients with primary liver cancer. **Methods** Ninety-seven patients with liver cancer admitted to our hospital from July 2021 to February 2023 were selected as the study group, and 56 patients with cirrhosis were selected as the control group. The serum levels of PIVKA-Ⅱ, CHI3L1 and TFF1 were compared between the two groups at admission. The serum levels of PIVKA-Ⅱ, CHI3L1 and TFF1 in patients with primary liver cancer were compared with different pathological parameters (tumor diameter, TNM stage and differentiation degree). The correlation and combined diagnostic value of different pathologic parameters with serum PIVKA-Ⅱ, CHI3L1 and TFF1 levels were analyzed. **Results** The serum levels of PIVKA-Ⅱ, CHI3L1 and TFF-1 in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Comparison of serum PIVKA-Ⅱ, CHI3L1 and TFF1 levels in patients with primary liver cancer with different pathological parameters: tumor diameter ($\leq 5\text{cm}$) was lower than that of tumor diameter ($> 5\text{cm}$), and stage I to Ⅱ was lower than stage III to stage IV ($P<0.05$); the serum PIVKA-Ⅱ levels in low-differentiated HCC patients were higher than those in medium-differentiated HCC patients, and the serum CHI3L1 and TFF1 levels were lower than those in medium-differentiated HCC patients ($P<0.05$). At admission, serum PIVKA-Ⅱ level was positively correlated with tumor diameter and TNM stage, but negatively correlated with differentiation degree ($P<0.05$). Serum CHI3L1 and TFF1 levels were positively correlated with tumor diameter and TNM stage ($P<0.05$). At

admission, the AUC of serum PIVKA- II, CHI3L1 and TFF1 levels combined with the diagnosis of primary liver cancer was 0.903 ($P<0.05$). **Conclusion** Serum PIVKA- II, CHI3L1 and TFF-1 levels are closely related to the disease of patients with primary liver cancer, which can be used as an important reference index for clinical treatment.

Key words: isosorbide mononitrate; β -receptor blocker; acute myocardial infarction; myocardial fatty acid binding protein

原发性肝癌是隐匿性较强、病死率较高的一种恶性肿瘤疾病。随着社会快速发展、饮食结构逐渐趋于复杂,我国原发性肝癌患病率逐年上升^[1]。目前,对原发性肝癌的发病机制尚未完全明确,但相关文献均表明可能与饮食习惯、环境、遗传史、化学致癌物质等多种因素共同影响有关^[2]。现今,临床诊断主要以影像学检查、血清标志物、分子生物学等手段为主^[3]。故本研究选取我院收治的肝癌患者97例为研究对象,探讨血清异常凝血酶原- II (PIVKA- II)、壳多糖酶3样蛋白1 (CHI3L1)、三叶肽因子-1 (TFF-1)水平在原发性肝癌患者中的变化及临床应用效果,如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年7月~2023年2月鹤壁市人民医院收治的肝癌患者97例为研究组,另选取同期56例肝硬化患者为对照组。研究组:男52例,女45例;年龄22~62岁,平均年龄(42.19 ± 9.88)岁;发生感染87例,未发生感染10例;Child-Pugh肝功能分级A级60例,B级19例,C级20例。对照组:男34例,女22例,年龄25~60岁,平均年龄(41.97 ± 8.12)岁;发生感染14例,未发生感染42例;Child-Pugh肝功能分级A级24例,B级20例,C级12例。2组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经我院伦理委员会审批通过。

1.2 纳入排除标准

纳入标准:均符合《原发性肝癌诊断标准》中关于原发性肝癌的诊断标准^[4];符合《肝硬化诊治指南》^[5]中关于肝硬化的诊断标准;年龄 ≥ 18 岁;临床资料完整;患者及其家属均同意并签署研究同意书。排除标准:重要器官受损;精神疾病患者;妊娠期或哺乳期妇女;合并自身免疫、血液系统疾病;近1月内服用过维生素。

1.3 检测方法

采集患者入院时清晨空腹肘静脉血6 mL,真空采血

管(含惰性分离胶成分)保存,离心机(型号:低速150C,产地:北京白洋医疗器械有限公司)4000 r/min离心5 min分离血清,取上清液后,放置于-80℃冰箱中保存待测。(1)采用免疫组织染色法检测血清PIVKA- II水平(试剂盒:武汉菲恩生物科技有限公司)。(2)采用酶标仪(型号:MIK3,产地:上海热点仪器有限公司)和洗板机(型号:Elx50,产地:美国Biotrk公司)及酶联免疫吸附法测定血清CHI3L1、TFF-1水平(试剂盒:杭州普望生物技术有限公司)。

1.4 观察指标

(1)比较2组入院时血清PIVKA- II、CHI3L1、TFF-1水平。(2)比较不同病理学参数原发性肝癌患者血清PIVKA- II、CHI3L1、TFF-1水平。(3)分析血清PIVKA- II、CHI3L1、TFF-1水平与肿瘤直径、TNM分期、分化程度的相关性。(4)ROC分析,入院时血清PIVKA- II、CHI3L1、TFF-1水平联合检测对原发性肝癌的诊断价值。

1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0对数据进行分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两样本比较应用独立样本 t 检验,计数资料($n, \%$)表示,2组间比较应用 χ^2 检验,采用Spearman分析血清PIVKA- II、CHI3L1、TFF-1水平与肿瘤直径、TNM分期、分化程度的相关性,采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析血清PIVKA- II、CHI3L1、TFF-1联合检测对原发性肝癌的诊断价值,根据曲线下面积(area under the curve, AUC)评估预测效能, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组入院时血清PIVKA- II、CHI3L1、TFF-1水平比较

与对照组相比,入院时研究组血清PIVKA- II、CHI3L1、TFF-1水平较高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 2组血清各指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PIVKA-Ⅱ (mAU/mL)	CHI3L1 (pg/mL)	TFF-1 (ng/mL)
研究组	97	1049.97±203.01	125.37±13.81	6.67±2.21
对照组	56	529.86±6.51	96.85±13.52	2.51±0.73
<i>t</i> 值		19.140	12.400	13.647
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.2 不同病理学参数原发性肝癌患者血清各指标比较

表2 不同病理学参数原发性肝癌患者血清各指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	PIVKA-Ⅱ (mAU/mL)	<i>t</i>	<i>P</i>	CHI3L1 (pg/mL)	<i>t</i>	<i>P</i>	TFF-1 (ng/mL)	<i>t</i>	<i>P</i>	
肿瘤直径	≤ 5cm	42	923.31±75.29	13.994	0.000	102.57±13.14	15.011	0.000	5.31±1.75	5.561	0.000
	> 5cm	55	1146.69±79.82			142.78±13.02			7.71±2.34		
TNM分期	I ~ Ⅱ期	55	885.68±147.23	10.787	0.000	112.10±12.31	12.040	0.000	5.87±1.88	4.348	0.000
	Ⅲ ~ Ⅳ期	42	1265.11±201.10			142.75±12.57			7.72±2.31		
分化程度	中高分化	43	925.31±135.71	8.561	0.000	134.12±12.34	6.558	0.000	7.85±2.59	4.609	0.000
	低分化	54	1149.24±121.51			118.40±11.22			5.73±1.94		

2.3 血清PIVKA-Ⅱ、CHI3L1、TFF-1水平相关性分析

入院时血清PIVKA-Ⅱ水平与肿瘤直径、TNM分期呈正相关,与分化程度呈负相关,差异具有统计学意义

不同病理学参数原发性肝癌患者血清PIVKA-Ⅱ、CHI3L1、TFF1水平比较:肿瘤直径(≤5cm)低于肿瘤直径(>5cm),I~II期低于III~IV期,低分化程度肝癌患者血清PIVKA-Ⅱ水平高于中高分化程度肝癌患者,血清CHI3L1、TFF1水平低于中高分化程度肝癌患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

($P<0.05$);血清CHI3L1、TFF1水平与肿瘤直径、TNM分期呈正相关,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 血清PIVKA-Ⅱ、CHI3L1、TFF-1水平相关性分析

病理学参数	PIVKA-Ⅱ		CHI3L1		TFF-1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
肿瘤直径	0.701	< 0.001	0.621	< 0.001	0.626	< 0.001
TNM分期	0.684	< 0.001	0.608	< 0.001	0.642	< 0.001
分化程度	0.712	< 0.001	-0.612	< 0.001	-0.634	< 0.001

赋值:肿瘤直径(≤5cm=1,>5cm=2);TNM分期(I~II期=1,III~IV期=2);分化程度(中高分化=1,低分化=2)。

2.4 血清PIVKA-Ⅱ、CHI3L1、TFF1水平ROC分析

以原发性肝癌患者为阳性样本,以肝硬化患者为阴性样本绘制ROC曲线,结果显示,入院时血清PIVKA-Ⅱ、

CHI3L1、TFF1水平联合诊断原发性肝癌的AUC大于各单独指标诊断,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 血清PIVKA-Ⅱ、CHI3L1、TFF1检测对原发性肝癌的诊断效能

诊断项目	AUC	95% CI	cut-off值	敏感度(%)	特异度(%)	<i>P</i>
PIVKA-Ⅱ	0.853	0.824~0.892	> 512.37 mAU/mL	81.44	89.29	< 0.001
CHI3L1	0.698	0.632~0.712	> 97.32 pg/mL	71.13	94.64	< 0.001
TFF-1	0.747	0.721~0.781	> 45.69 ng/mL	68.04	73.21	< 0.001
联合检测	0.903	0.872~0.934		89.69	96.43	< 0.001

3 讨论

原发性肝癌是由多种因素相互诱发而成的恶性疾病,是一个持续演变的过程。临床表现为生存率较低、病程时间较长、侵袭性及恶化程度较高、预后恢复困难,严重影响患者的生存、生活质量^[6]。若早期确诊并进行单项治疗或综合治疗(肿瘤切除术、肝移植介入栓塞等),可及时控制病情的进一步发展。但因确诊时期多为晚期,错过最佳治疗时间,导致患者生存率大幅度降低。故寻

找敏感、准确的检测指标有利于提高患者的生存、生活质量。

PIVKA-Ⅱ具有疾病指向性良好、生物效应明显等优势,其产生机制可能与肝脏的合成与释放有关^[7]。研究显示,当肝脏维生素K代谢失调时,会影响凝血酶原前体羧化,导致PIVKA-Ⅱ水平的异常表达,继而参与肝脏肿瘤的发生、发展^[8]。本研究表明,研究组血清PIVKA-Ⅱ水

• 33 •