

· 论著 ·

血清生长分化因子15联合AFP检测对HBV感染相关肝细胞癌诊断的效果观察

张献波* 李坤朋 李 焕

南阳市第二人民医院检验科 (河南 南阳 473000)

【摘要】目的 探究血清生长分化因子15(GDF-15)联合甲胎蛋白(AFP)检测对HBV感染相关肝细胞癌诊断的效果。方法 选取我院2020.2-2021.2期间收治的疑似HBV感染相关肝细胞癌的79例患者,全部患者进行GDF-15及AFP检测,以病理检查结果为准,比较单独GDF-15及AFP及两者联合的诊断结果。结果 GDF15+AFP在特异性、准确度、灵敏度(92.41%、93.75%、92.06%)上与AFP(64.56%、56.25%、66.67%)、GDF15(68.82%、50.00%、69.84%)相比显著较高($P<0.05$);两者联合(AUC: 0.920)显著高于单独GDF-15(AUC: 0.616)、AFP(AUC: 0.649)。结论 GDF-15联合AFP检测灵敏度、准确度及特异性较高,为HBV感染相关肝细胞癌提供可靠的鉴别诊断依据,此方法值得应用与推广。

【关键词】HBV感染;甲胎蛋白;肝细胞癌;生长分化因子15;诊断价值

【中图分类号】R735.7

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.05.024

Effect Observation of Serum Growth and Differentiation Factor-15 and AFP Combined Examination on Diagnosis of HBV-Associated Hepatocellular Carcinoma

ZHANG xian-bo*, LI Kun-peng, LI Huan.

Department of Laboratory, Nanyang Second People's Hospital, Nanyang 473000, Henan Province, China

Abstract: *Objective* To study the effect of serum growth and differentiation factor-15 (GDF-15) and alpha fetoprotein (AFP) combined examination on diagnosis of HBV (hepatitis B virus)-associated hepatocellular carcinoma. *Methods* 79 suspected patients with HBV-associated hepatocellular carcinoma (2020.02-2021.02) were selected. GDF-15 and AFP were measured; according to pathological results, clinical results based on GDF-15, AFP or combined examination were compared. *Results* GDF15+AFP was significantly higher than AFP (64.56%, 56.25%, 66.67%) and GDF15 (68.82%, 50.00%, 69.84%) in specificity, accuracy and sensitivity (92.41%, 93.75%, 92.06%) High ($P<0.05$); the combination of the two (AUC: 0.920) was significantly higher than that of GDF-15 (AUC: 0.616) and AFP (AUC: 0.649) alone. *Conclusion* GDF-15 and AFP examinations can increase the diagnosis sensitivity, accuracy and specificity, providing basis on the differential diagnosis of HBV-associated hepatocellular carcinoma.

Keywords: HBV Infection; Alpha Fetoprotein; Hepatocellular Carcinoma; Growth and Differentiation Factor-15; Diagnosis Value

乙肝又称为乙型病毒性肝炎(hepatitis b virus, HBV),其属于现阶段我国最为流行、广泛且危害性极强的一类传染病,主要由HBV传染后诱发。相关数据统计发现^[1],该疾病呈世界范围流行,全球HBV感染人数可达到20多亿,其中慢性感染者占18%,该人群伴有不同程度的肝细胞癌、肝硬化等发生严重疾病及死亡风险^[2]。多数肝细胞癌出现于潜在肝病患者,多由乙型或者丙型肝炎病毒感染引起。但也有一些病例因肝硬化而发展为原发性肝转移瘤,因此早期发现和及时治疗对改善病人预后非常重要。近年来很多肝脏血清学指标例如甲胎蛋白等已经成为临床医生在肝癌诊断中实验室参考指标,但单一使用AFP诊断时灵敏度和特异性都不够理想,生长分化因子15(GDF-15)属于TGF β 超家族成员,在炎症和恶性肿瘤等病理状态时会显著升高^[3-4]。本研究采用血清生长分化因子15联合AFP诊断,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经伦理委员会批准于2020年2月至2021年2月选取我院接诊的79例疑似HBV感染相关肝细胞癌患者作为研究对象,男女比例44:35,体质指数18.5~24.0kg/m²,平均(22.54 $\pm$ 1.33)kg/m²,肿块大小1.67~12.41cm,平均(5.16 $\pm$ 0.54)cm,年龄33~78岁,平均(59.11 $\pm$ 5.43)岁。

纳入标准:病历资料完整,中途未退出者。具有较高的研究依从性。均经病理确诊。排除标准:合并其他部位的良恶性肿瘤。近期急性、慢性感染者。恶性肿瘤发生转移、扩散者。

1.2 方法 所有患者均采用空腹静脉血,2小时内分离血清,放置

于零下20℃保存待测。AFP水平采用全自动免疫分析仪进行检测,GDF15水平采用ELISA法检测,装载试剂,进行校准,进行质控,输入标本检测项目,加载样品,患者标本测定,进行结果复核。阳性判断标准^[5]: GDF15: >0.5 ng/mL, AFP大于400 μ g/L。

1.3 观察指标 (1)将检查方法所得结果与金标准(手术病理检查)进行比对; 准确度=(A+D)/总例数 $\times 100\%$, 灵敏度=A/(A+C) $\times 100\%$, 特异度=D/(D+B) $\times 100\%$ 。其中A为真阳性,B为假阳性,C为假阴性,D为真阴性^[4]。(2)采用受试者工作特征(ROC)曲线对其诊断性能进行评估。

1.4 统计学处理 采用SPSS 22.0统计软件对研究数据进行分析,分别用t和 χ^2 进行检验,以($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,组间比较行t检验,以%表示计数资料,组间比较行 χ^2 检验,检验标准为 $\alpha=0.05$,以P值是否<0.05为判断标准。

2 结果

2.1 三种检查方法与金标准对比 将单独GDF15、单独AFP及两者结合的诊断结果与手术病理结果进行比对,见表1~表2。

表1 GDF15与手术病理对比结果

GDF15	手术病理		合计
	阳性	阴性	
阳性	44	8	52
阴性	19	8	27
合计	63	16	79

【第一作者】张献波,男,主管检验师,主要研究方向:检验。E-mail: xiaole280@yeah.net

【通讯作者】张献波

表2 AFP与手术病理对比结果

AFP	手术病理		合计
	阳性	阴性	
阳性	42	7	49
阴性	21	9	30
合计	63	16	79

表3 联合诊断与手术病理对比结果

GDF15+AFP	手术病理		合计
	阳性	阴性	
阳性	58	1	59
阴性	5	15	20
合计	63	16	79

2.2 不同诊断方法检出情况 79例疑似HBV感染相关肝细胞癌患者经手术确诊后,有63例为阳性。GDF15+AFP在特异度、准确度、灵敏度(92.41%、93.75%、92.06%)上与AFP(64.56%、56.25%、66.67%)、GDF15(68.82%、50.00%、69.84%)相比显著较高($P<0.05$),见表4。

表4 不同诊断方法检出情况对比[n(%)]

组别	n	诊断准确率	特异性	灵敏度
GDF15	79	68.82(52/79)	50.00(8/16)	69.84(44/63)
AFP	79	64.56(51/79)	56.25(9/16)	66.67(42/63)
GDF15+AFP	79	92.41(73/79)	93.75(15/16)	92.06(58/63)
χ^2	-	22.248	8.063	13.300
P	-	0.001	0.018	0.001
χ^2_1	-	0.028	0.126	0.147
P_1	-	0.867	0.723	0.702
χ^2_2	-	18.647	7.575	10.088
P_2	-	0.001	0.006	0.002
χ^2_3	-	19.928	6.000	12.406
P_3	-	0.001	0.014	0.001

2.3 GDF15联合AFP诊断性能ROC分析 GDF15与AFP的ROC曲线下面积之差为0.033(95%CI: -0.104~0.170), GDF15与联合检测ROC曲线下面积之差为0.304(95%CI: 0.184~0.424), AFP与联合检测ROC曲线下面积之差为0.271(95%CI: 0.158~0.384), 两者联合(AUG: 0.920)显著高于单独GDF-15(AUG: 0.616)、AFP(AUG: 0.649), 见图1。

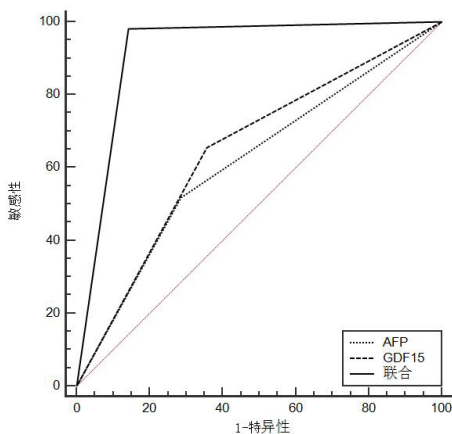


图1 GDF15联合AFP诊断性能ROC分析

3 讨论

HBV感染作为一个重要公共卫生问题,呈现世界性疫情。世界卫生组织(WHO)报告,每年大约100万人死于与HBV有关的肝衰竭(HF)或肝癌。在我国,HBV相关性肝病发病率较高,已成为继病毒性肝炎和丙型肝炎后第三大传染病^[6-7]。肝癌不但使病人生活质量下降、经济负担加重,而且严重地影响病人寿命、危害很大。

我国是肝癌发生大国,肝癌对我国人民健康及生命安全造成严重威胁,对原发肝癌进行确诊并做好其早期预防至关重要^[8]。目前临床上对肝细胞癌的早期诊断多依靠影像学检验及血清AFP, AFP是一种酸性糖蛋白,其结构类似胰岛素,主要通过胎儿肝细胞和卵黄囊合成,然后在肝脏中分解而发挥作用,在成人中一般较低^[9]。AFP与许多癌症(如原发性的肝癌)均有相关性,且在某些肝炎及肝硬化病人中亦有不同程度的增高,这对于临床诊断有重要意义,但亦有其局限性,如在慢性肝炎及肝硬化及妊娠期女性的检查中,AFP也表现为生理性增高,单用AFP来诊断肝细胞癌,因其特异性及灵敏度不高容易造成误诊及漏诊,已经不能满足临床上的需求^[10-11]。因此,寻求一种新的血清肿瘤标志物就显得尤为重要。GDF-15是一种新的肿瘤分子标志物,相关研究表明,肝癌与GDF-15水平高低密切相关。本文研究显示, GDF-15联合AFP在灵敏度、准确度及特异性上与GDF-15、AFP相比显著较高($P<0.05$),对两种指标进行诊断性能评估后发现, GDF-15与AFP两者联合(AUG: 0.920)显著高于单独GDF-15(AUG: 0.616)、AFP(AUG: 0.649)。分析原因: AFP作为目前确诊原发性肝癌最为特异性标志物,在确诊肝细胞癌方面具有相对专一性,被广泛应用于肝癌普查,诊断,疗效判断和复发预测等方面,肝癌病人血清AFP不断升高,常在500ng/L以上,阳性率高达70~90%。肝癌根治术后AFP定期复查也是评判肝癌疗效和监测复发与否的主要标志之一^[12-13]。可水解蛋白GDF-15分子量62kDa, 又称巨噬细胞抑制因子。它具有多种生物学活性,包括调节免疫功能、抗氧化应激及抗氧化损伤等;同时还在许多疾病治疗方面显示出良好的疗效。GDF-15与机体的生理和病理过程包括组织的生长发育,炎症,肿瘤和创伤都有广泛的关系。GDF-15在肿瘤发生、发展过程中起着抗肿瘤蛋白作用,它可通过调节细胞凋亡来调节肿瘤生长、促进肿瘤细胞增殖、集落形成等,并可抑制肿瘤细胞生长、促进凋亡、抑制肿瘤转移^[14-15]。将GDF-15与AFP进行联合诊断,可避免单一诊断出现的误诊漏诊情况,本研究结果证实,联合检测的灵敏度、准确度及特异性显著高于单一检测。

综上所述, GDF-15与AFP联用具有很高的灵敏度,准确度和特异性,对与HBV感染有关的肝细胞癌提供可靠鉴别诊断,该方法可在临床上广泛推广使用。

参考文献

- [1] 张晓坤,司徒瑞儒. 甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体3比率、高尔基体蛋白73联合检测在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(8): 1068-1071.
- [2] 吴鸿瀚. 甲胎蛋白检测肝细胞肝癌的临床应用价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(12): 1809-1811, 1824.
- [3] 王美英,甄延明,韩艳秋. 甲胎蛋白、IV型胶原蛋白、甘胆酸、GPC3在乙型肝炎肝硬化与肝癌鉴别诊断的临床价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(1): 15-18.
- [4] 王希君,沈容芳,王想,等. 甲胎蛋白高表达和低表达肝细胞肝癌的基因表达谱差异分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(5): 396-402.
- [5] 周静娣,华馨,胡耀仁,等. 血清甲胎蛋白异质体在慢性肝病中的表达及对肝癌的诊断价值探讨[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2020, 34(5): 527-531.
- [6] 胡仁智,赵世巧,申波,等. 血清甲胎蛋白及其异质体和异常凝血酶原对原发性肝癌的诊断价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(8): 634-637.
- [7] 龙静,刘洁玲,韩朝辉,等. 甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体与TNF- α 联合检测在原发性肝癌诊断中的应用及其临床价值[J]. 武汉大学学报(医学版), 2021, 42(3): 418-422.
- [8] 朱艳,夏芹芹,罗俊,等. 甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体与TNF- α 因子联合检测在原发性肝癌诊断中的应用价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(4): 383-386.
- [9] 周彬,陆惠波,侯凯哲. 血清甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体与肝癌患者的近期疗效和预后的关系及其诊断价值分析[J]. 国际消化病杂志, 2020, 40(1): 63-66, 70.
- [10] 陈娟娟,汤冬玲,张平安. 生长分化因子15在肝癌中的研究进展[J]. 职业与健康, 2021, 37(7): 994-997, 1001.
- [11] 李欢,陈娟娟,祝成亮,等. 血清生长分化因子15和甲胎蛋白联合检测对HBV相关肝细胞癌的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(3): 569-572.
- [12] 王运东,张运东,王立志. 血清生长分化因子15水平对慢性肝病患者严重程度的评估价值及其临床意义[J]. 内科理论与实践, 2019, 14(3): 183-187.
- [13] 陈娟娟,汤冬玲,祝成亮,等. 生长分化因子15在HBV相关肝病中的变化及其价值[J]. 职业与健康, 2020, 36(15): 2044-2047.
- [14] 谭清元,邓力璋,夏庆. 生长分化因子15与消化系统肿瘤的研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2018, 25(7): 873-877.
- [15] Resection plus post-operative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization(TACE) compared with resection alone for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. Cardiovascular and interventional radiology: A journal of imaging in diagnosis and treatment, 2020, 43(4): 572-586.

(收稿日期: 2021-09-03) (校对编辑: 朱丹丹)