

· 论著 ·

HBV感染相关性肝细胞癌患者血甲胎蛋白、转氨酶水平与HBV-DNA载量和病情进展的关系*

段丽娟^{1,*} 高照伟¹ 赵芳¹ 武伟龙²

1.安阳市肿瘤医院中心实验室(河南 安阳 455000)

2.安阳市肿瘤医院内一科(河南 安阳 455000)

【摘要】目的 探讨乙型肝炎病毒(HBV)感染相关性肝细胞癌(HCC)患者血甲胎蛋白(AFP)、转氨酶水平与HBV-DNA载量和病情进展的关系。**方法** 回顾性分析2022年1月至2023年4月本院收治的50例HBV感染相关性HCC患者资料并设为HCC组,另筛选同期HBV相关肝硬化(LC)和慢性乙型肝炎(CHB)患者资料各30例设为LC组和CHB组,比较三组血AFP及转氨酶水平;比较HCC组不同HBV-DNA载量患者AFP及转氨酶水平差异,并分析肝癌组患者AFP及转氨酶水平与病情进展的关系。**结果** HCC组患者AFP和丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平均高于CHB组和LC组($P<0.05$);50例HCC患者中,中低分化及III~IV期患者血AFP和ALT水平高于高分化及I~II期患者($P<0.05$);HBV-DNA高载量患者血AFP和ALT水平高于低载量患者($P<0.05$),且患者HBV-DNA载量与其血AFP和ALT水平呈正相关($P<0.05$)。**结论** HBV感染相关性HCC患者血AFP和ALT水平显著提升,且血AFP和转氨酶水平与HBV-DNA载量、肿瘤分期分化程度关系密切,二者对临床评估HBV感染相关性HCC病情进展有一定提示作用。

【关键词】 乙型肝炎病毒感染相关性肝细胞癌; 甲胎蛋白; 转氨酶; HBV-DNA载量; 病情进展

【中图分类号】 R512.6+2

【文献标识码】 A

【基金项目】 安阳市科技计划项目(2021C01SF055)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.10.023

Relationship between Serum Alpha-fetoprotein, Aminotransferase and HBV-DNA Load, Disease Progression in Patients with HBV Infection-associated Hepatocellular Carcinoma*

DUAN Li-juan^{1,*}, GAO Zhao-wei¹, ZHAO Fang¹, WU Wei-long².

1.Central Laboratory, Anyang Cancer Hospital, Anyang 455000, Henan Province, China

2.Department of Internal Medicine, Anyang Cancer Hospital, Anyang 455000, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore the relationship between serum alpha-fetoprotein (AFP), aminotransferase and HBV-DNA load, disease progression in patients with hepatitis B virus (HBV) infection-associated hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A retrospective analysis was performed on the data of 50 patients with HBV infection-associated HCC (HCC group) admitted to the hospital between January 2022 and April 2023, while 30 patients with HBV infection-associated liver cirrhosis (LC) and 30 patients with chronic hepatitis B (CHB) during the same period were enrolled as LC group and CHB group. The levels of AFP and aminotransferase were compared among the three groups and in HCC patients with different HBV-DNA loads. The relationship between AFP, aminotransferase levels and disease progression in HCC group was analyzed. **Results** The levels of AFP and alanine aminotransferase (ALT) in HCC group were higher than those in CHB group and LC group ($P<0.05$). Among the 50 patients with HCC, levels of AFP and ALT in patients with low-moderate differentiation and stages III-IV were higher than those with high differentiation and stages I-II ($P<0.05$). The levels of AFP and ALT in patients with high HBV-DNA load were higher than those with low load ($P<0.05$). HBV-DNA load was positively correlated with levels of serum AFP and ALT ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum AFP and ALT are significantly increased in patients with HBV infection-associated HCC, and which are closely related to HBV-DNA load, tumor staging and differentiation degree. Clinically, the two indexes have certain evaluation value for progression of HBV infection-associated HCC.

Keywords: Hepatitis B Virus Infection-associated Hepatocellular Carcinoma; Alpha-fetoprotein; Aminotransferase; HBV-DNA load; Disease Progression

乙型肝炎病毒(HBV)中正嗜肝DNA病毒是导致人体感染的主要病毒属,具有较强的传染性,在HBV感染者潜伏期、急性期、慢性期均具有传染性,感染后若因免疫功能低下或受到抑制导致未能及时有效清除病毒,则会导致病毒持续感染并在肝细胞内复制增殖,感染症状迁延不愈,逐渐发展至慢性乙型肝炎(CHB)、肝硬化(LC)等疾病,部分患者甚至发生癌变,最终导致HBV感染相关性肝细胞癌(HCC)的发生^[1]。目前针对HBV感染相关性HCC尚无治愈手段,但如能早发现诊断并及时予以介入和手术等规范治疗,能有效延长患者生存期,而发现诊断的时间越晚,治疗难度大大提升,其复发转移和病死风险也更高,患者预后极差^[2]。但因HBV感染相关性HCC早期症状并不明显,极易与CHB、HBV感染相关性LC相混淆,待发现时已错过最佳治疗时机,而病理学

检测又较为复杂且为损伤性检查,不适合用于早期的筛查诊断,因而亟待寻找更多能辅助诊断评估、指导治疗HBV感染相关性HCC的肝癌标志物^[3]。甲胎蛋白(AFP)是一类主要由胎儿肝脏和胎盘合成的糖蛋白,随着人的生长发育逐渐降至较低水平,而在肝炎、LC及肝癌患者中AFP水平均有不同程度的增长,同时也是肝癌常见的辅助诊断及治疗效果评估的指标之一^[4-5];转氨酶包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶,主要参与氨基酸代谢过程中的转氨作用,在人体肝脏、心脏、肌肉等组织中广泛存在,其中ALT在氨基酸代谢过程中起着重要的作用,它参与将丙氨酸转化为丙酮酸,并与谷氨酸进行转氨反应,在肝脏受到损伤或疾病影响时,血液中ALT水平显著升高,对于肝脏相关疾病的诊断评估具有一定的提示作用^[6]。基于此,本院对50例肝癌

【第一作者】段丽娟,女,主管技师,主要研究方向:分子生物学、临床检验及临床微生物学。E-mail: ljduan0713@163.com

【通讯作者】段丽娟

患者资料进行回顾性分析,探讨HBV感染相关性肝细胞癌患者血AFP、转氨酶水平与HBV-DNA载量和病情进展的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2022年1月至2023年4月本院收治的50例肝癌患者资料并将其设为HCC组。

纳入标准:确诊为原发性HCC,且均伴有HBV慢性感染^[7-8];临床资料完整。排除标准:其他类型肝癌;存在其他部位肿瘤等恶性疾病;严重脏器功能障碍;伴有其他肝炎病毒感染。HCC组中男29例,女21例;年龄42~72岁,平均年龄(59.44±6.17)岁。筛选同期HBV相关LC和CHB患者资料各30例设为LC组和CHB组(确诊为LC或CHB^[8],其余纳入和排除标准同HCC组)。LC组16例,女14例;年龄40~75岁,平均年龄(58.64±7.01)岁。CHB组男18例,女12例;年龄36~73岁,平均年龄(58.32±6.54)岁。三组一般资料差异无统计学意义(P>0.05)。

1.2 方法 于入院当天取三组患者空腹静脉血3 mL,以3000 r/min离心10 min后取上层血清,采用化学免疫发光法测定患者血清中AFP和ALT水平。采用实时荧光定量PCR检测测定HBV感染相关性HCC患者HBV-DNA载量,并根据HBV-DNA载量将患者分为高载量组(HBV-DNA载量≥10⁴ copy/mL)和低载量组(HBV-DNA载量<10⁴ copy/mL)。

1.3 观察指标 比较HCC组和CHB组、LC组患者血AFP和ALT水平差异;比较HCC组中不同HBV-DNA载量患者血AFP和ALT水平差异,并分析血AFP和ALT水平与HBV感染相关性HCC患者病情进展的关系。

1.4 统计学方法 采用SPSS 24.0软件进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,进行t检验。计数资料用%表示,两组间比较采用

χ^2 检验,相关性分析采用Spearman相关分析。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCC组和CHB组、LC组患者血AFP和ALT水平差异比较 HCC组患者血AFP和ALT水平平均高于CHB组和LC组(P<0.05),见表1。

2.2 血AFP和ALT水平与HBV感染相关性HCC患者病情进展的关系分析 50例HCC患者中,中低分化及III~IV期患者血AFP和ALT水平高于高分化及I~II期患者(P<0.05),见表2。

2.3 不同HBV-DNA载量患者血AFP和ALT水平比较 50例HCC患者中,根据HBV-DNA载量将患者分为高载量组(n=29)和低载量组(n=21),HBV-DNA高载量患者血AFP和ALT水平高于低载量患者(P<0.05)。见表3。

2.4 HBV感染相关性HCC患者血AFP和ALT水平与HBV-DNA载量相关性分析 相关性分析显示,HBV感染相关性HCC患者HBV-DNA载量与其血AFP和ALT水平呈正相关(P<0.05),见表4。

表1 三组患者血AFP和ALT水平差异比较

组别	AFP(ng/mL)	ALT(U/L)
HCC组(n=50)	529.77±87.92	84.17±9.70
LC组(n=30)	227.69±54.44 ^a	58.94±6.12 ^a
CHB组(n=30)	34.50±9.10 ^{ab}	48.65±6.01 ^{ab}
F值	560.593	212.214
P值	<0.001	<0.001

注:与HCC组比较,^aP<0.05;与LC组比较,^bP<0.05。

表2 血AFP和ALT水平与HBV感染相关性HCC患者病情进展的关系分析

指标	n	AFP(ng/mL)	t值	P值	ALT(U/L)	t值	P值
性别	男	29	536.24±76.42	0.674	0.504	83.09±9.14	0.984
	女	21	520.84±84.17			85.66±9.09	0.330
年龄	<60岁	20	521.19±81.63	0.586	0.561	83.14±10.78	0.651
	≥60岁	30	535.49±86.42			84.86±7.91	0.518
分化程度	高分化	17	425.06±95.11	5.609	<0.001	62.82±8.45	11.452
	中低分化	33	583.71±94.57			95.17±9.93	<0.001
病理分期	I~II期	28	484.29±95.02	4.172	<0.001	81.77±9.32	2.100
	III~IV期	22	587.65±75.31			87.23±8.87	0.041

表3 不同HBV-DNA载量患者血AFP和ALT水平比较

组别	AFP(ng/mL)	ALT(U/L)
高载量组(n=29)	575.24±96.32	88.25±9.45
低载量组(n=21)	466.98±90.03	78.54±9.66
t值	4.030	3.553
P值	<0.001	0.001

表4 HBV感染相关性HCC患者血AFP和ALT水平与HBV-DNA载量相关性分析

指标	HBV-DNA载量(copy/mL)	
	r值	P值
AFP(ng/mL)	0.693	<0.001
ALT(U/L)	0.477	0.001

3 讨论

HCC是原发性肝癌最常见的类型，也是肝癌相关死亡的主要原因之一，其发病机制尚不明确，但相关研究证实长期慢性HBV感染是导致HCC发生的主要原因之一^[9]。HBV属嗜肝DNA病毒科，可通过血源性、医源性、母婴等多途径传播，感染后病毒致机体免疫应答低下，加之抗体和细胞介导的免疫病理损害，直接或间接损伤肝细胞，导致患者免疫功能和肝脏功能受损，感染易慢性化，诱发肝硬化，最终可恶变HCC^[10-11]。HBV感染相关性HCC患者早期多无典型临床症状，可仅表现为肝区疼痛、头晕乏力、恶心呕吐等症状，极易漏诊误诊，待诊断时癌症已达中晚期，错过最佳治疗时机，患者预后较差，仍有较高的复发和死亡率。因此，探寻更敏感高效的生物学标志物对于HBV感染相关性HCC早期诊断、病情评估以及后续治疗方案的选择均有重要意义。

AFP是由胎儿肝脏和胎盘为主要合成场所的蛋白质，在胎儿发育过程中其水平通常较高，可以用于筛查神经管缺陷、腹壁缺陷等先天畸形，而在出生后几月内机体AFP逐渐降低，正常生理状态下，成年人体内AFP水平极低或难以检测^[12]。大量临床证实，AFP与肝癌的发生有密切联系，作为肝癌的筛查工具具有较高的敏感性，且操作更便捷^[13-14]。本次研究结果显示，HCC组患者血AFP较CHB组和LC组更高，HCC患者中HBV-DNA高载量组血AFP水平明显高于低载量组，相关性分析也显示HBV感染相关性HCC患者HBV-DNA载量与其血AFP水平呈正相关，同时中低分化及III~IV期患者血AFP水平高于高分化及I~II期患者，说明血AFP水平与HBV感染相关性HCC患者HBV-DNA载量及癌症进展均有密切关联。HBV-DNA载量主要反映HBV在血液中的病毒复制水平，是评估乙型肝炎感染程度和疾病进展的重要指标之一^[15-16]。陈颖^[17]等的临床实践证实，随着HBV感染程度的加重，HBV-DNA影响机体正常干细胞遗传特异性，进而影响AFP调控基因，导致AFP合成异常活跃；同时，随着肝癌的发生和进展，机体正常AFP的糖链结构发生改变，且随着癌症发生进展肝脏损伤程度越严重其分泌水平越高，使癌症相关因子持续表达，肝癌细胞迅速增殖致使病情进一步恶化^[18]。

ALT是目前研究证实与肝脏疾病关系最为密切的转氨酶，主要存在于肝细胞中，也有少量存在于心肌、肾脏和肺等组织中，主要参与氨基酸的代谢过程，在脂肪肝、药物性肝损伤、自身免疫性肝炎等均可出现ALT水平异常增长，但有关ALT与HCC病情进展的联系临床上存在较大争议^[19-20]。本次研究中，HCC组患者血ALT水平远高于CHB组和LC组，相关性分析显示血ALT水平与HCC患者HBV-DNA载量呈正相关，且不同病理分期和分化程度的HCC患者血ALT水平也有显著差异，提示血ALT水平亦与HBV感染相关性HCC患者HBV-DNA载量及癌症进展有紧密联系。HBV感染相关性HCC患者随着HBV-DNA载量的增长，其诱导的机体免疫炎症反应加剧，进而加重肝细胞损伤，大量纤维组织增生，加重肝脏纤维化和肝功能损伤，正常肝细胞破坏加重，细胞内ALT大量释放入血，并随着HCC的病情进展逐步增加^[21]，张莉等^[22]的相关研究也证实，血ALT与HCC的病情治疗和发展均有重要的参考价值。

综上所述，血AFP和ALT水平与HBV感染相关性HCC患者病情发展及HBV-DNA载量均有紧密联系，临床可通过对二者水平的测定辅助评估HBV感染相关性HCC病情状况，为后续治疗方案的选择提供一定参考。

参考文献

- [1] 易爱芬,高明. 层粘连蛋白对乙肝病毒感染相关肝癌患者术后复发及预后状况的效果分析[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29 (9): 41-42, 56.
- [2] Shen J, Qi W, Dai J, et al. Tenofovir vs. entecavir on recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria after hepatectomy[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 135 (3): 301-308.
- [3] 张小芳, 刘志良, 蔡勇, 等. HIF-1 α 、MITF、CRP、NLR在乙型肝炎病毒感染相关性肝癌中的表达及其意义[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36 (7): 1084-1086.
- [4] Lee JS, Chon YE, Kim BK, et al. Prognostic value of alpha-fetoprotein in patients who achieve a complete response to transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Yonsei Med J, 2021, 62 (1): 12-20.
- [5] Kudo M, Finn RS, Morimoto M, et al. Ramucirumab for patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein: pooled results from two phase 3 studies (REACH and REACH-2) [J]. Liver Cancer, 2021, 10 (5): 451-460.
- [6] 王文玲, 张馨元, 叶松, 等. 丙氨酸氨基转移酶水平对FibroTouch检测慢性乙型肝炎患者肝脏硬度值的影响研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24 (30): 3842-3847.
- [7] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38 (2): 288-303.
- [8] 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]. 中华传染病杂志, 2023, 41 (1): 3-28.
- [9] 郭欣, 霍传红, 解景东, 等. 乙型肝炎病毒一相关肝细胞癌患者行微波消融术治疗后复发相关因素分析[J]. 中国临床实用医学, 2020, 11 (4): 48-51.
- [10] 陈颖, 方亮, 刘正爱, 等. 乙型肝炎肝硬化患者血清HBV-DNA载量与HSP70、CEA及AFP水平的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30 (23): 3607-3611.
- [11] Campbell C, Wang T, McNaughton AL, et al. Risk factors for the development of hepatocellular carcinoma (HCC) in chronic hepatitis B virus (HBV) infection: a systematic review and meta-analysis [J]. J Viral Hepat, 2021, 28 (3): 493-507.
- [12] 陈永丰, 张德军, 敬文斌. 甲胎蛋白、癌胚抗原联合MSCT扫描对肝胆管细胞癌的诊断价值研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18 (8): 83-85.
- [13] 胡广梅, 钟日辉, 黄利思, 等. 甲胎蛋白、 α -L-岩藻糖苷酶、糖链抗原125血清检测在原发性肝癌筛查及鉴别诊断中的价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30 (17): 2052-2055.
- [14] 刘毓健, 马明洋. 血清标志物在肝细胞肝癌早期诊断中的研究进展及应用前景[J]. 医学综述, 2020, 26 (7): 1325-1330, 1336.
- [15] 唐玉秀, 蒋世海, 吕永昌. 不同乙型肝炎病毒DNA载量对乙型肝炎相关性肝细胞癌患者肝功能的影响[J]. 中国综合临床, 2021, 37 (2): 117-122.
- [16] 李成, 张伟, 陈曲, 等. 不同临床类型慢性HBV感染患者血清ADA、miR-181a、NK细胞与HBV DNA载量的关系[J]. 肝脏, 2021, 26 (11): 1231-1235.
- [17] 陈颖, 方亮, 刘正爱, 等. 乙型肝炎肝硬化患者血清HBV-DNA载量与HSP70、CEA及AFP水平的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30 (23): 3607-3611.
- [18] 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.
- [19] Chen YP, Huang LW, Lin XY, et al. Alanine aminotransferase influencing performances of routine available tests detecting hepatitis B related cirrhosis [J]. J Viral Hepat, 2020, 27 (8): 826-836.
- [20] 王杉, 梁鑫鸿, 朱庚, 等. 细胞周期蛋白Y与肝癌病变程度及手术前后肝损伤的相关性分析[J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44 (9): 796-800.
- [21] 林宝圆, 陈志鸿. 慢性乙型肝炎患者血清HBV-DNA定量检测水平与肝功能指标的关系研究[J]. 数理医药学杂志, 2022, 35 (11): 1632-1634.
- [22] 张莉, 胡鹏. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗中丙氨酸转氨酶水平与肝细胞癌的相关性[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27 (11): 838-841.

(收稿日期: 2023-08-25)

(校对编辑: 韩敏求)