

免疫与感染

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000171

肝细胞性肝癌合并门静脉癌栓与甲胎蛋白的高危因素分析

邓 新¹, 杜成友², 钟永富¹, 谭德明¹

(1. 重庆三峡中心医院急诊外科, 万州 404000; 2. 重庆医科大学附属第一医院肝胆外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨肝细胞性肝癌(hepatic carcinoma, HCC), 以下简称肝癌, 患者发生门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)的高危因素。**方法:**通过回顾性分析随机抽取的本科室 2009 年 4 月至 2011 年 4 月收治的 HCC 患者 126 例。分析 PVTT 形成高危因素, 包括甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)值(以 400 ng/ml 为界)、有无 PVTT、HBsAg、肿瘤直径、肿瘤数目、细胞分化程度(Edmondson-Steiner 分级法)、有无脉管浸润以及性别。用卡方检验及非条件 logistic 回归分析。**结果:**126 例为 HCC, 56 例(44.4%)确诊为 HCC 合并 PVTT。脉管浸润、肿瘤直径、高滴度 AFP、肿瘤数目、细胞分化程度为 PVTT 形成的高危因素($\chi^2=20.97, 13.67, 4.73, 5.04$, 均 $P<0.05$)。肿瘤大小、脉管浸润、细胞分化程度与 AFP 有关系($\chi^2=8.121, 4.038$, 均 $P<0.05$)。多因素分析 AFP、脉管浸润是 PVTT 发生的独立危险因素。**结论:**在 HCC 患者中, 高滴度血清 AFP 可成为 HCC 患者发生 PVTT 的一项危险指标, 对早期发现肝癌合并 PVTT 具有临床指导意义。

【关键词】肝细胞性肝癌; 门静脉癌栓; 甲胎蛋白; 危险因素

【中图分类号】R735.7

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-03-27

Analysis of high risk factors for hepatocellular carcinoma combined with portal vein tumor thrombus and alpha-fetoprotein

Deng Xin¹, Du Chengyou², Zhong Yongfu¹, Tan Deming¹

(1. Department of Emergency Surgery, Chongqing Three Gorges Center Hospital;

2. Department Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the risk factors for hepatocellular carcinoma (HCC) combined with portal vein tumor thrombus (PVTT). **Methods:** Retrospective analysis was conducted for 126 HCC patients chosen at random in the department of hepatobiliary

作者介绍: 邓 新, Email: 306539550@qq.com,

研究方向: 肝胆外科学。

通信作者: 杜成友, Email: duchengyou@163.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000171.html>

surgery in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from April 2009 to April 2011. Alpha-fetoprotein (AFP) level (400 ng/ml is the dividing line), with or without the PVTT, tumor size, cell differentiation grade (Edmondson-Steiner grade),

flammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation[J]. J Exp Med, 2003, 198(12): 1951-1957.

[10] Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation[J]. Immunity, 2004, 21(4): 467-476.

[11] Molet S, Hamid Q, Davoine F, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines[J]. J Allergy Clin Immunol, 2001, 108(3): 430-438.

[12] 高 惠, 罗征秀, 刘 超, 等. 支气管哮喘患儿诱导痰 IL-17 水平分析[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(9): 1094-1096.

[13] Laan M, Cui ZH, Hoshino H, et al. Neutrophil recruitment by human IL-17 via C-X-C chemokine release in the airways[J]. J Immunol, 1999, 162(4): 2347-2352.

[14] Schnyder-Candrian S, Togbe D, Couillin I, et al. Interleukin-17 is a negative regulator of established allergic asthma[J]. J Exp Med, 2006, 203(12): 2715-2725.

[15] Lei Z, Liu G, Huang O, et al. SCF and IL-31 rather than IL-17 and BAFF are potential indicators in patients with allergic asthma[J]. Allergy, 2008, 63(3): 327-332.

[16] Ciprandi G, Fenoglio D, De Amici M, et al. Serum IL-17 levels in patients with allergic rhinitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 122(3): 650-651.

[17] Ciprandi G, De Amici M, Murdaca G, et al. Serum interleukin-17 levels are related to clinical severity in allergic rhinitis[J]. Allergy, 2009, 64(9): 1375-1378.

[18] Klemens C, Rasp G, Jund F, et al. Mediators and cytokines in allergic and viral-triggered rhinitis[J]. Allergy Asthma Proc, 2007, 28(4): 434-441.

[19] Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy[J]. Curr Opin Immunol, 2007, 19(6): 652-657.

(责任编辑: 唐秋姗)

tumor number, gender and vascular invasion were observed. Chi-square test and non-conditional logistic regression analysis were adopted to do statistical analysis. **Results:** Totally 126 patients were diagnosed as HCC including 56 HCC patients combined with PVTT (44.4%). Vascular invasion, tumor size, high level of AFP, cell differentiation grade, tumor number were the risk factors for PVTT formation ($\chi^2=20.97, 13.67, 4.73, 5.04$, all $P<0.05$). Vascular invasion, tumor size, cell differentiation grade were the risk factors for AFP ($\chi^2=8.121, 4.038$, all $P<0.05$). AFP and vascular invasion were the independent risk factors for PVTT. **Conclusion:** High leveled AFP could become one risk factor for HCC patients combined with PVTT, which can help to find or treat PVTT at early stage. **[Key words]** hepatocellular carcinoma; portal vein tumor thrombus; alpha-fetoprotein; risk factor

肝细胞性肝癌 (hepatic carcinoma, HCC), 简称肝癌, 原发性肝癌是指原发于肝细胞或胆管细胞的恶性肿瘤。肝癌恶性程度极高, 对人类健康危害很大, 其死亡率已成为各种恶性肿瘤中的第 2 位^[1]。故定期体检、早期诊断、早期治疗是目前延长其寿命的重要手段。因此, 早发现对肝癌的治疗相当重要。

随着医疗设施及技术的逐步提升, HCC 的病例数逐年增加, 而门静脉癌栓 (portal vein tumor thrombus, PVTT) 是肝癌晚期表现的一个重要特征, 部分病人确诊时就已合并 PVTT。未行治疗的肝癌患者合并 PVTT 平均生存时间约 2.7~4.0 个月^[2]。可见对 PVTT 缺乏有效发现和处理是肝癌预后较差的一个重要原因。本研究通过回顾性分析, 旨在探讨肝癌患者发生 PVTT 的高危因素, 从而获得早期干预 PVTT 的血清学指标, 为临床早期发现肝癌合并 PVTT 及改善患者的预后提供依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

随机抽取本科室 2009 年 4 月至 2011 年 4 月 126 例 HCC 患者。在这些病例中, 男 110 例, 女 16 例, 年龄 23~85 岁, 中位年龄为 55 岁。甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) ≥ 400 ng/ml 54 例, 肿瘤直径大于 10 cm 者为 39 例, 乙肝表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HbsAg) 阳性者为 84 例, 有脉管浸润者有 35 例, 手术病人 84 例, 肝癌的诊断符合标准^[3], 通过病理或临床诊断结果。

1.2 观察指标

1.2.1 有无 PVTT PVTT 的诊断以 B 超及 CT 发现为准。PVTT 的诊断标准主要为: 在 B 超下的主要表现是门静脉内有部分或者全部充满的低回声影。间接征象包括其周围侧支循环的建立, 栓塞段及近侧静脉的扩张、变形等^[4]。PVTT 在 CT 中的征象是门静脉管腔直径增大, 低密度的充盈缺损及强化在腔内形成。其间接征象包括门脉的环形强化、海绵样改变、侧支循环的建立等^[5]。

1.2.2 AFP 值及乙肝两对半 由我科抽血, 检验科统一测定。

1.2.3 细胞分化程度 根据病史记录患者性别、年龄, 通过 CT、B 超及术后病理观察患者有无脉管浸润、肿瘤大小、肿瘤数目, 以 Edmondson-Steiner 分级法分析细胞分化程度。

1.3 分析方法

AFP 值以 400 ng/ml 为界限, 分为高低滴度组。以有无 PVTT 分为 2 组, 分析 AFP、HbsAg、脉管浸润、肿瘤数目、性别、肿瘤直径、细胞分化程度等因素与发生 PVTT 的关系, 再分析 HbsAg、脉管浸润、肿瘤数目、性别、肿瘤直径、细胞分化程度等因素与 AFP 值的关系, 讨论 AFP 与发生 PVTT 的关系。

1.4 统计方法

采用 SPSS 17.0 软件分析。计数资料用构成比表示, 单因素分析采用卡方检验, 多因素资料采用非条件 logistic 回归分析。选入及剔除变量的标准: 由于不是每个病人都行手术治疗, 故细胞分化程度资料不齐全, 未纳入回归分析, 同时, 性别、HbsAg、肿瘤数目与 PVTT 及 AFP 关系均无明显统计学差异, 未行纳入回归分析, 肿瘤在弥漫型时, 直径常较小, 体积较大时也可以形成 PVTT, 较易影响回归分析, 其分类不完全存在线性关系, 故未纳入回归分析, 采取以有无 PVTT 为因变量, AFP 值及脉管浸润为协变量进行非条件的 logistic 回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

单因素分析结果, AFP 为高滴度时其发生 PVTT 占 55.56%, AFP 值、脉管浸润、肿瘤直径、肿瘤数目及细胞分化程度 P 值均 <0.05 , 有统计学差异, 为发生门静脉癌栓的影响因素, 性别、HbsAg P 值均 >0.05 , 无明显统计学差异, 与 PVTT 的发生无明显关系, 在与 AFP 分析中, 脉管浸润、肿瘤直径、细胞分化程度的 P 值均 <0.05 , 有统计学差异, 表明其与 AFP 的高低有关系, 性别、HbsAg、肿瘤数目 P 值均 >0.05 , 无明显统计学差异, 故其与 AFP 的高低无明显关系。多因素分析结果, AFP 值、脉管浸润 P 值 <0.05 , 有统计学差异, 故 AFP 值及脉管浸润是肝癌合并 PVTT 的独立危险因素。见表 1~3。

表 1 126 例肝细胞性 HCC 患者与门静脉癌栓相关单因素分析结果

Tab.1 Relevant single factor analysis results of 126 HCC patients combined with PVTT

影响因素	有 PVTT 56 例	无 PVTT 70 例	χ^2 值	P 值
AFP(ng/ml)				
≥400	30	24	4.75	0.03
<400	26	46		
肿瘤数目(个)				
1	42	39	5.04	0.025
≥2	14	31		
性别				
男	51	59	1.29	0.256
女	5	11		
HBsAg				
阳性	36	48	0.26	0.612
阴性	20	22		
脉管浸润				
有	25	10	13.67	0.03
无	31	60		
肿瘤直径(cm)				
≤2	3	8	13.67	0.03
2~5	10	27		
5~10	17	22		
>10	26	13		
细胞分化程度				
I~II	2	40	8.12	0.004
III~IV	13	29		

表 2 肝细胞性肝癌甲胎蛋白相关单因素分析结果

Tab.2 Relevant single factor analysis results of AFP in HCC patients

影响因素	AFP≥400 ng/ml (54 例)	AFP<400 ng/ml (72 例)	χ^2 值	P 值
性别				
男	46	64	2.42	0.120
女	10	6		
肿瘤数目(个)				
1	33	48	0.42	0.520
≥2	21	24		
HBsAg				
阳性	35	49	0.15	0.705
阴性	19	23		
肿瘤直径(cm)				
≤2	4	7	8.12	0.044
2~5	10	27		
5~10	17	22		
>10	23	16		
脉管浸润				
有	20	15	4.04	0.044
无	34	57		
细胞分化程度				
I~II	3	39	25.49	0.000
III~IV	26	16		

表 3 126 例 HCC 合并门静脉癌栓的多因素分析

Tab.3 Multiple-factor analysis of 126 HCC patients combined with PVTT

变量	赋值情况	偏回归系数	标准误	卡方值	P 值	OR 值	95%CI
AFP值(X1)	AFP<400 ng/ml=0, AFP≥400 ng/ml=1	0.77	0.385	4.008	0.045	2.160	1.016~4.591
脉管浸润(X2)	无脉管浸润=0, 有脉管浸润=1	1.344	0.423	10.111	0.001	3.835	1.675~8.782

3 讨 论

肝癌随着其生长,到达一定的阶段是很容易侵犯门静脉,形成 PVTT。在临床中,可观察到有一定数量的病例发现肝癌时已经侵犯了门静脉。在中晚期的患者形成癌栓的可能性或许更高。PVTT 的形成是肝癌在内部局部播散及根治性手术后早期复发的重要因素,其严重影响这类患者总体的预后情况。PVTT 形成的机制十分复杂,目前常用的包括:①肝癌的生物学性质和组织解剖等自身所具有的特点决定了其有发生门静脉转移的倾向。Mitsumobu 等通过影像学及病理等发现,肝肿瘤的出瘤血管均属于门静脉的细小分支,癌细胞侵入出瘤血管,遂黏附于门静脉管壁上并从中获得营养,逐渐形成 PVTT。②正常的肝脏组织是受肝动脉和门静脉的双重血供。因肝脏中肝小叶的中央静脉缺乏结缔组织,由于易受到癌结节的压迫致其血流困难,所以灌注其的血液逆行入门静脉,癌细胞也跟随进入门静脉,从而形成了 PVTT^[6]。

PVTT 的形成是多因素、多环节过程的结果,在其形成的各个环节中可以不断影响变化,但其具体形成机制尚不明确,有待进一步研究。

本组资料显示,在 126 例 HCC 患者中并发 PVTT 的有 56 例,约 44.4%,与国内报道的发生率相符。其中男女性发生率各占 46.4%、45.5%,无明显差异,故发生 PVTT 与性别无明显关系。分析测定的患者 AFP 值,在超过 400 ng/ml 的患者中,发生 PVTT 的约占 55.6%,所以当肝癌患者 AFP 为高滴度时,需警惕 PVTT 的发生,特别是在 HCC 患者中,AFP 的升高能反映肿瘤进展的程度。根据患者 HbsAg 的情况,HBsAg 阳性发生 HCC 的可能性较大,但本组资料显示其与 PVTT 的发生无明显关联。肿瘤直径超过 10 cm 的约占 66.7%,所以肿瘤体积较大时,较易发生 PVTT。当出现脉管浸润时,发生 PVTT 的约占 71.4%,故有脉管浸润时,发生 PVTT 的可能性较大。在肿瘤数目组,单发肿瘤中发生 PVTT 的约占 51.9%,发生率明显高于多发组,有报道称弥漫型肝癌发生 PVTT 的可能性较结节型或者块状型大,但

本组研究表明 PVTT 在单发肿瘤中出现的可能性较大。在细胞分化组中,Ⅲ~Ⅳ组在发生 PVTT 时约占 86.67%,肿瘤分化程度越差,提示出现 PVTT 的可能性较大。所以经过单因素分析表明 AFP(≥ 400 ng/ml)、有脉管浸润、肿瘤直径(>10 cm)、肿瘤数目(单个)、细胞分化程度(Ⅲ~Ⅳ)为发生 PVTT 的高危因素。也有报道证明当肿瘤直径超过 8 cm、浸润微血管、AFP 超过 400 ng/ml 时容易伴发 PVTT^[7]。

AFP 早已被公认为早期诊断及监测肝癌的转移和复发的生化指标之一^[8]。高滴度血清 AFP 的肝癌患者会有着生长成巨块型、弥漫型的肝癌、肿瘤复发及并发 PVTT 的趋势^[9-10]。也有学者观察到 AFP 在人类肝细胞中可通过调节表达 c-Fos、Fas/FasL、caspase-3 等一系列因子促进细胞的分化、协助并躲避自身免疫的监视功能,从而抑制细胞凋亡,促进肿瘤的形成^[11]。

本组资料在 AFP 分析中,性别、HbsAg 与 AFP 值的高低无明显统计学意义。在肿瘤直径组,肿瘤直径超过 10 cm 时,高浓度 AFP 组约占 59.0%,即当肿瘤体积较大时,AFP 升高较明显。在有脉管浸润组中,高滴度 AFP 组约占 57.1%,即当有脉管浸润时,AFP 为高滴度的可能性较大。在细胞分化组中,Ⅲ~Ⅳ组高滴度 AFP 约占 61.90%,即分化程度较低时,AFP 高表达情况较多,细胞分化程度是 AFP 高低的影响因素。单因素分析也表明 AFP 与脉管浸润、肿瘤大小分析具有统计学意义。脉管浸润、肿瘤直径、细胞分化程度是 AFP 高低的影响因素。

同时多因素分析结果也表明 AFP 值和脉管浸润是并发 PVTT 的独立危险因素,当 AFP 为高滴度时,或有证据表明肿瘤已经有微血管浸润,肿瘤细胞分化程度也多趋向于中低分化,此时肝癌患者并发 PVTT 的可能性就较大。所以高滴度 AFP 可成为预测发生 PVTT 的生化指标之一。

HCC 合并 PVTT 的诊断及治疗宜在早期进行,从而可延长其生存时间,改善预后,降低肝癌伴有 PVTT 患者的死亡率。高滴度 AFP 作为监测随访指标,对病人具有方便、价廉、准确度较高等优势。

本研究通过随机抽取分析 126 例 HCC 患者,分析 HCC 患者中与 PVTT 形成有关的危险因素,可以得出结论:AFP、脉管浸润、细胞分化程度、肿瘤直

径及肿瘤数目为发生 PVTT 的高危因素。脉管浸润、肿瘤大小及细胞分化程度是 AFP 的影响因素。AFP 和脉管浸润是并发 PVTT 的独立因素。AFP 可成为预测 PVTT 发生的生化指标之一,具有临床指导意义。但 AFP 不能单独诊断 PVTT 的形成,仍需要其他辅助措施共同配合发现 PVTT。目前血清高浓度 AFP 与 PVTT 是否存在细胞生物学联系,PVTT 形成的确切机制及 PVTT 早期有效的干预措施都还有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29.
- [2] Ikai I, Yamaoka Y, Yamamoto Y, et al. Surgical intervention for patients with stage IV-A hepatocellular carcinoma without lymph node metastasis: proposal as a standard therapy[J]. Ann Surg, 1998, 227(3): 433-439.
- [3] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌诊断标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(3): 135.
- [4] Torzilli G, Leoni P, Gendarini A, et al. Ultrasound-guided liver resections for hepatic carcinoma[J]. Hepatogastroenterology, 2002, 49(43): 21-27.
- [5] Lim JH, Auh YH. Hepatocellular carcinoma presenting only as portal venous tumor thrombosis: CT demonstration[J]. J Comput Assist Tomogr, 1992, 16(1): 103-106.
- [6] 薛峰, 沈锋, 吴孟超, 等. 肝癌合并门静脉癌栓的诊治进展[J]. 中国肿瘤, 2005, 14(3): 148-152.
- [7] Chen XH, Zhang BF, Xin Y, et al. Risk factors for residual tumor after resection of hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterology, 2011, 17(14): 1889-1894.
- [8] 史硕达. 3 种肿瘤标志物联合检测诊断原发性肝癌 58 例临床分析[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(12): 984-985.
- [9] Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels[J]. Clin Gastroenterol, 2000, 31(4): 302-308.
- [10] Fujioka M, Nakashima Y, Nakashima O, et al. Immunohistologic study on the expressions of alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence or antagonist II in surgically resected small hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2001, 34(6): 1128-1134.
- [11] Yang X, Zhang Y, Zhang L, et al. Silencing alpha fetoprotein expression induces in human hepatocellular cancer cell[J]. Cancer Lett, 2008, 271(2): 281-293.

(责任编辑:冉明会)