

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2023.01.15

· 临床实验研究 ·

基于临床实验室指标的肝细胞癌术前微血管侵犯预测模型的建立

卢英,苏看看,缪淑贤,吴志奇(南京医科大学第一附属医院检验学部,国家医学检验临床医学研究中心分中心,南京 210029)

摘要:目的 通过分析临床实验室检验数据,建立肝细胞癌(HCC)微血管侵犯(MVI)的预测模型。方法 回顾性分析 2009 年 1 月至 2017 年 8 月 479 例在南京医科大学第一附属医院接受手术切除 HCC 患者的临床资料,包括性别、年龄及术前 13 项临床常用实验室指标检测结果。用 ROC 曲线评估诊断效能。结果 Logistic 回归结果表明,AFP($OR = 1.002, 95\% CI: 1.001 \sim 1.002, P < 0.001$)、AST($OR = 1.011, 95\% CI: 1.006 \sim 1.016, P < 0.01$)、GGT($OR = 1.005, 95\% CI: 1.003 \sim 1.007, P < 0.001$)与 LDH($OR = 1.003, 95\% CI: 1.001 \sim 1.005, P < 0.01$)是 HCC 患者 MVI 的独立危险因素,并由此建立预测模型。诊断 MVI 的 ROC 曲线下面积(AUC^{ROC})为 0.815,敏感性、特异性分别为 81.3%、71.6%。结论 基于临床常用实验室检验项目建立的预测模型对 HCC 患者术前发生微血管侵犯有一定的诊断价值。

关键词:肝细胞癌;微血管侵犯;临床预测模型

中图分类号:R446

文献标志码:A

肝切除与肝移植是目前治疗肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的主要方法,可为适宜患者提供治疗和生存机会。然而 HCC 切除术患者的预后较差,术后复发风险较高并且预后不佳,这主要是与 HCC 复发和转移的可能性较高有关^[1]。研究发现,微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)是 HCC 术后复发和转移的高危因素,特别是对可能治愈的手术患者^[2],这也是影响 HCC 患者术后生存率的重要因素^[3-4]。因此,术前准确判断 HCC 患者 MVI 的存在有利于临床医生选择合适的治疗方式,有利于判断患者预后和延长患者生存期。目前 MVI 的诊断主要依靠肝切除术后的病理组织学检查,尚无有效、准确并且简单易行的术前预测方法。本研究旨在基于临床常用检验项目数据建立 Logistic 回归模型,预测 HCC 患者的 MVI,以期对临床治疗有所助益。

1 对象和方法

1.1 研究对象 回顾性收集南京医科大学第一附属医院 2009 年 1 月至 2017 年 8 月因 HCC(HCC 诊断遵循《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》)接受肝切除术治疗的患者 479 例,其中男 402 例,女 77 例,男女比例 5.22:1。收集包括性别、年龄及术前

13 项临床实验室检验项目结果,根据术后 MVI 病理诊断为金标准^[5],分为 MVI 阴性组,共 335 例(男 281 例,女 54 例);MVI 阳性组,共 144 例(男 121 例,女 23 例)。(1)纳入标准:首次接受手术治疗为根治性肝切除术且术后组织病理学诊断为 HCC;(2)诊断时所有病例基本信息和临床实验室数据基本完整。排除标准:(1)术前接受过其他抗肿瘤治疗或合并其他器官的恶性肿瘤;(2)患有严重的重要脏器疾病及感染性疾病;(3)MVI 病理诊断不明确或实验室检验数据散失严重。本研究已获南京医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准(批准文号:2021-SR-253)。

1.2 标本采集与处理 患者术前一周内空腹静脉采血 2 mL,3 000×g 离心 10 min 分离血清,并迅速进行检测。血液标本均无溶血、脂血或黄疸。

1.3 检测方法 采用 Cobase602 全自动免疫分析仪(德国罗氏公司)及配套试剂采用电化学发光法检测血清甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、糖类抗原 199(carbohydrate antigen 199, CA199)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染相关标志物乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)。AU5800 全自动生化分析仪(美国 Beckman Coulter

作者简介:卢英,1976 年生,女,副主任技师,大学本科,主要研究方向为肝脏疾病免疫结果解读及分析。

通信作者:吴志奇,主任技师,硕士,E-mail:qiecho@126.com。

公司)及配套试剂,采用钒酸盐氧化法测定血清总胆红素(total bilirubin, T-Bil)、直接胆红素(direct bilirubin, D-Bil),采用双缩脲比色法测定血清总蛋白(total protein, TP),溴甲酚绿比色法测定血清白蛋白(albumin, Alb),采用速率法测定血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH),采用速率法测定血清 γ -谷氨酰基转移酶(gammaglutamyltransferase, GGT),采用肌氨酸氧化酶法测定血清肌酐(creatinine, Cr)。以上操作和结果判读均严格按照仪器和试剂作业指导书完成。

1.4 统计学分析 用 SPSS 26.0 统计软件进行。偏态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料用率表示。分类变量的比较采用卡方检验,连续变量的比较采用 Kruskal Wallis H 秩和检验。将统

计分析中有意义的变量纳入 Logistic 回归分析,评估每个变量与 MVI 的关系,筛选出 $P < 0.05$ 的变量。通过逐步回归分析确定诊断 MVI 的独立危险因素,构建相应的 Logistic 回归模型。绘制 ROC 曲线并计算 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC^{ROC})。通过最大约登指数确定最佳截点,计算模型中变量的敏感性和特异性及准确性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCC 患者基本临床特征 见表 1。以术后病理结果为金标准,HCC 患者 MVI 发生率为 30.06% (144/479)。MVI 阴性组和阳性组之间年龄、AFP、AST、GGT 和 LDH 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),其他参数差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

表 1 479 例 HCC 患者的基本临床特征

参数	MVI 阴性组($n=335$)	MVI 阳性组($n=144$)	$H/\chi^2(P)$ 值
年龄(岁)	57.0(47.0,65.5)	52.0(47.0,61.0)	8.453(0.002)
性别[$n(\%)$]			0.001(0.992)
男性	281(83.9)	121(84.0)	
女性	54(16.1)	23(16.0)	
HBsAg[$n(\%)$]			2.507(0.113)
阴性	74(22.5)	23(16.1)	
阳性	255(77.5)	120(83.9)	
AFP(ng/mL)	37.10(5.65,439.75)	1 210.00(115.50,1 210.00)	77.732(<0.001)
CEA(ng/mL)	2.43(1.60,3.78)	2.55(1.46,3.55)	4.381(0.048)
CA199(U/L)	15.64(9.45,30.25)	19.80(12.19,35.77)	3.447(0.053)
ALT(U/L)	31.70(23.00,48.20)	40.10(30.20,66.50)	3.084(0.105)
AST(U/L)	33.80(25.75,48.35)	54.65(38.15,83.47)	57.382(<0.001)
GGT(U/L)	50.70(29.95,90.00)	117.75(57.38,213.10)	64.539(<0.001)
LDH(U/L)	188.00(165.50,222.00)	223.50(189.75,287.75)	41.423(<0.001)
T-Bil(μmol/L)	14.50(11.65,20.05)	16.55(12.50,21.02)	0.343(0.500)
D-Bil(μmol/L)	5.10(3.90,7.25)	5.60(4.20,7.95)	0.819(0.382)
TP(g/L)	71.20(66.60,75.50)	70.20(65.90,73.40)	1.703(0.221)
Alb(g/L)	41.30(37.80,44.00)	40.90(37.95,42.92)	1.837(0.191)
Cr(μmol/L)	70.90(61.80,80.50)	69.30(58.10,79.10)	2.101(0.137)

2.2 HCC 患者发生 MVI 的 Logistic 回归分析 Logistic 回归分析结果显示,AFP($OR = 1.002, 95\% CI: 1.001 \sim 1.002, P < 0.001$)、AST($OR = 1.011, 95\% CI: 1.006 \sim 1.016, P < 0.001$)、GGT($OR = 1.005, 95\% CI:$

$1.003 \sim 1.007, P < 0.001$) 与 LDH($OR = 1.003, 95\% CI: 1.001 \sim 1.005, P < 0.01$) 4 个参数是 MVI 发生的独立危险因素。见表 2。

表 2 HCC 患者临床参数的单因素和多因素 Logistic 分析结果

参数	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
性别	0.997(0.585, 1.699)	0.992	—	—
年龄	0.973(0.956, 0.990)	0.002	0.982(0.962, 1.002)	0.076
HBsAg 阳性	1.376(0.803, 2.357)	0.245	—	—
AFP(ng/mL)	1.002(1.001, 1.002)	<0.001	1.002(1.001, 1.002)	<0.001
CEA(ng/mL)	1.037(0.993, 1.083)	0.097	—	—
CA199(U/L)	1.002(1.000, 1.004)	0.078	—	—
ALT(U/L)	1.002(0.999, 1.006)	0.176	—	—
AST(U/L)	1.011(1.006, 1.016)	<0.001	1.003(1.000, 1.008)	0.013
GGT(U/L)	1.005(1.003, 1.007)	<0.001	1.004(1.002, 1.006)	<0.001
LDH(U/L)	1.003(1.001, 1.005)	0.001	1.001(1.000, 1.002)	0.036
T-Bil(μmol/L)	1.005(0.991, 1.019)	0.507	—	—
D-Bil(μmol/L)	1.009(0.988, 1.030)	0.403	—	—
TP(g/L)	0.982(0.953, 1.011)	0.221	—	—
Alb(g/L)	0.972(0.932, 1.014)	0.191	—	—
Cr(μmol/L)	0.988(0.975, 1.000)	0.047	—	—

2.3 HCC 患者发生 MVI 根据年龄分组进行 Logistic 分析 Logistic 回归分析显示, 年龄是 HCC 患者发生 MVI 的危险因素。取数据集中 HCC 患者年龄的中位数将患者分为 <56 岁与 ≥56 岁两组, 对 AFP、AST、GGT 和 LDH 进行分层分析, 结果显示在年龄 <56 岁组, AFP、AST、GGT 和 LDH 的水平都与发生 MVI 的风险有关 ($P < 0.05$)。在年龄 ≥56 岁组, AFP 和 GGT 与发生 MVI 的风险有关 ($P < 0.05$), AST 和 LDH 与发生 MVI 风险的相关性无统计学意义, P 值分别为 0.301 和 0.543。

2.4 HCC 患者发生 MVI 预测模型的建立及诊断性能的评估 经过 Logistic 回归分析建立联合预测模型 $\text{Logit}(\text{MVI}) = -2.68365 + 0.00178 \times \text{AFP} + 0.00345 \times \text{AST} + 0.004 \times \text{GGT} + 0.00085 \times \text{LDH}$ 。根据预测模型绘制 ROC 曲线, 见图 1, ROC 曲线下面积 (AUC^{ROC}) 为 0.815 (95% CI: 0.773~0.857), 约登指数最大时, 预测模型的特异性、敏感性和准确性分别为 71.6%、81.3% 和 75.5%。见表 3。

表 3 预测模型对 MVI 的诊断性能

参数	AUC^{ROC} (95%CI)	最佳阈值	特异性	敏感性	准确性
AFP	0.751(0.703, 0.798)	690.85 ng/mL	0.806	0.639	0.756
AST	0.718(0.669, 0.768)	38.15 U/L	0.609	0.750	0.651
GGT	0.731(0.682, 0.780)	100.90 U/L	0.785	0.583	0.724
LDH	0.685(0.633, 0.738)	238.50 U/L	0.848	0.431	0.722
模型	0.815(0.773, 0.857)	—	0.716	0.813	0.755

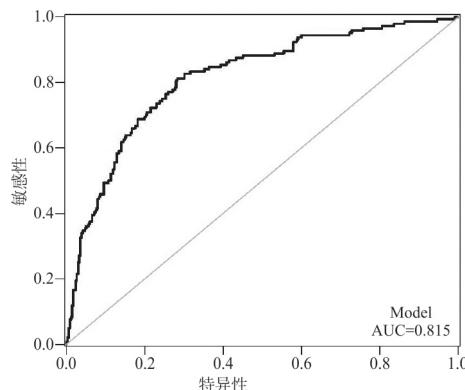


图 1 HCC 患者发生 MVI 的 ROC 曲线

3 讨论

MVI 在 HCC 中较为常见, 是 HCC 患者肝切除术后或肝移植术后早期复发和生存的关键决定因素^[6]。回顾性分析 HCC 术后 MVI 对预后影响的观察研究^[7]显示, MVI 发生率的中位数是 30%, 与本研究结果相符。MVI 侵犯小血管, 只能在手术后组织学检查中发现^[5]。既往研究表明, 影像学 MVI 的预测模型对数据的提取需要非常专业的技术而使影像学的临床应用存在一些局限性^[8]。

MVI 与 HCC 之间的相关性可通过易于获得的变量提供一种新的可量化的评价方法。Chen 等^[9]利用深度学习的方法综合术前血液检测结果预测肝细胞癌 MVI 的风险, 利用常规血液检测和 AFP 的检测结果对 MVI 进行术前预测, 量化 MVI 的风险。Chen 等^[9]研究发现, AFP 与 MVI 的相关性在所有血液参数中排名第 5 位, 还发现当 LDH、GGT、AST 水平达到一定量时, 患者发生 MVI 的风险显著增加, 而当这些变量低于一定值时, 风险降低, 与本

研究结果一致。本研究结果表明,除了 AFP 外,GGT、AST、LDH 也是 MVI 发生的重要指标,需要引起临床医生更多的关注。何羽童等^[10]基于实验室指标建立 HBV 相关的 HCC 患者 MVI 预测模型,与本研究结果不一致,可能与研究人群的选择有关。Shen 等^[11]将 157 例 55 岁以下 HCC 患者和 158 例 55 岁以上 HCC 患者进行比较发现,年龄≤55 岁的 HCC 患者 MVI 发生率明显高于年龄>55 岁的患者,MVI 的发生率分别为 67/157(42.7%) 和 44/158(27.8%)。本研究结果发现,MVI 阳性组年龄的中位数 52 岁,MVI 阴性组年龄的中位数为 57 岁,差异有统计学意义($P=0.002$),与 Shen 等^[11]研究结果一致。本研究结果还发现,低龄 HCC 患者发生 MVI 的风险高于高龄患者,提示临床医生注意低年龄 HCC 患者发生 MVI 的风险。

综上所述,本研究基于临床常见实验室指标对 HCC 患者术前发生 MVI 有较好的预测效率,所用变量是患者术前的常规检测项目,数据的易获得性也使得该模型易于临床使用和推广。但单个中心研究的样本量相对较小,仍需要积累更多病例资料,进行多中心前瞻性研究,以提高模型的稳定性和可靠性。

4 参考文献

- [1] Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, et al. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis [J]. Ann Surg, 2015, 261(5): 947-955.
- [2] Du M, Chen LL, Zhao J, et al. Microvascular invasion (MVI) is a poorer prognostic predictor for small hepatocellular carcinoma [J]. BMC Cancer, 2014, 14: 38.
- [3] Hung HH, Lei HJ, Chau GY, et al. Milan criteria, multi-nodularity, and microvascular invasion predict the recurrence patterns of hepatocellular carcinoma after resection [J]. J Gastrointest Surg, 2013, 17(4): 702-711.
- [4] Kim JM, David Kwon CH, Joh JW, et al. Differences between hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection in patients with and without cirrhosis [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(2): 458-465.
- [5] Roayaie S, Blume IN, Thung SN, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2009, 137(3): 850-855.
- [6] Erstad DJ, Tanabe KK. Prognostic and therapeutic implications of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(5): 1474-1493.
- [7] Rodríguez-Perálvarez M, Luong TV, Andreana L, et al. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(1): 325-339.
- [8] Limkin EJ, Sun R, Dercle L, et al. Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology [J]. Ann Oncol, 2017, 28(6): 1191-1206.
- [9] Chen G, Wang RD, Zhang C, et al. Integration of pre-surgical blood test results predict microvascular invasion risk in hepatocellular carcinoma [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2021, 19: 826-834.
- [10] 何羽童, 黄晨军, 王颖, 等. 基于临床实验室指标的 HBV 相关性原发性肝癌微血管侵犯预测模型的建立 [J]. 临床检验杂志, 2020, 38(7): 498-502.
- [11] Shen JY, Li C, Yan LN, et al. Short- and long-term outcomes between young and older HCC patients exceeding the Milan criteria after hepatectomy [J]. Ann Hepatol, 2018, 17(1): 134-143.

(收稿日期:2022-01-27)

(本文编辑:王海燕)