

## 原发性肝细胞癌 828 例临床实验室特征分析

赵云鹏,朱 茜,高春芳\*,赵美芸,徐玉兵,方 芳,赵 琳

(第二军医大学东方肝胆外科医院实验诊断科,上海 200438)

**[摘要]** **目的:** 回顾性分析原发性肝细胞癌(HCC)临床常用实验室指标,寻找与 HCC 诊断相关的指标。**方法:** 收集 828 例病理确诊为 HCC 患者术前检查中的常用肿瘤标志物、血清学生化指标、乙型肝炎病毒(HBV)标志物、HBV DNA 滴度等临床实验室数据,分析其与肿瘤大小和肿瘤病理分级之间的相关性。**结果:** 828 例中 97.7% 的患者有 HBV 感染,其中 70.9% 的患者伴有不同程度的肝纤维化。HCC 患者中肿瘤大小与白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)、白球比(ALB/GLB)、天冬氨酸转氨酶(AST)、AST/ALT、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、 $\alpha$ -岩藻糖苷酶(AFU)、甲胎蛋白(AFP)、肿瘤分级多项指标有相关性,肿瘤的病理分级(分化程度)与前白蛋白(PALB)、GGT、肿瘤大小有相关性( $P < 0.05$ )。**结论:** HCC 进展与临床实验室多项生化、肿瘤、病毒指标存在相关性,综合应用这些指标对 HCC 的辅助诊断价值值得进一步研究。

**[关键词]** 癌,肝细胞;诊断;肿瘤标记,生物学**[中图分类号]** R 735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)12-1296-06

## Analysis of clinical laboratory parameters of 828 patients with hepatocellular carcinoma

ZHAO Yun-peng, ZHU Qian, GAO Chun-fang\*, ZHAO Mei-yun, XU Yu-bing, FANG Fang, ZHAO Lin (Department of Laboratory Medicine, Eastern Hepatobiliary Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To retrospectively analyze the routine clinical laboratory parameters for hepatocellular carcinoma, in an attempt to search for parameters for diagnosis of hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods:** The pre-operation clinical laboratory data, such as tumor makers, and serological biochemical indices, hepatitis B virus (HBV) infection markers, and HBV DNA titers, were collected from 828 patients who were pathologically diagnosed as having HCC; then the correlation between these data with tumor size and the pathological grades of HCC was analyzed. **Results:** It was found that 97.9% of the 828 patients were infected with HBV and 70.9% of them were accompanied by liver fibrosis. We also found that the tumor size was correlated with albumin (ALB), globulin (GLB), A/G, aspartate aminotransferase (AST), ratio of aspartate to alanine aminotransferase (AST/ALT), gamma-glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), alpha-L-fucosidase (AFU), alpha-fetoprotein (AFP) and tumor grades; meanwhile, the pathological grades of tumor was correlated to prealbumin(PALB), GGT and tumor size(all  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The progress of HCC is correlated with several clinical laboratory biochemistry indices and virus indices. The combined application of these indices is worth studying for auxiliary diagnosis of HCC.

**[KEY WORDS]** carcinoma, hepatocellular; diagnosis; tumor markers, biological

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(12):1296-1301]

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在全球恶性肿瘤死亡率中居第三位,目前居我国恶性肿瘤发病率第二位,近年来有逐渐上升的趋势<sup>[1]</sup>。我国是 HCC 高发国家,在我国引起 HCC 的原因主要是:病毒性肝炎、黄曲霉毒素、饮水污染、饮酒与吸烟。其中病毒性肝炎是最主要的原因,我国肝癌患者乙型肝炎病毒(HBV)感染者达到 85%~90%。原发性肝癌起病多较隐匿,早期一般多无临床症状,或仅有肝炎的症状与体征,很难早期发现,尽管近年随着影像技术的不断进步和治疗水平的不断提高,肝癌的诊断与治疗取得了一些进展,但早期诊断和肝癌治疗的 5 年生存率并未有明显改善<sup>[2]</sup>。早期诊断是提高肝癌治疗生存率的关键,也是困扰临床和肝癌研究者的难题。病理组织学检查是诊断的金标准,然而组织学检

查固有的缺陷,如检查手段的损伤性、动态监测的不可重复性、取材的差异性等,使其不适用于早期诊断。非损伤性检查如肿瘤标志物检测、临床肝功能检测、DNA 滴度检测等虽然方便、经济、可以重复进行,但这些指标受指标本身特异性及体内多种因素的干扰,单项指标特异性、敏感性均不高,因此迫切需要寻求一种经济、有效的非创伤性诊断体系用于辅助临床诊断。本研究通过大样本回顾性分析,对常用血清生化

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30571774);上海市科学委员会登山计划(064119522). Supported by National Natural Science Foundation of China(30571774) and Mountaineering Program Foundation of Science and Technology Committee of Shanghai(064119522).

**[作者简介]** 赵云鹏,硕士生. E-mail:jane124600@163.com

\* Corresponding author. E-mail:gaocf1115@yahoo.com

指标、常用肝癌肿瘤标志物、HBV 标志物、HBV DNA 滴度等与肿瘤大小、肿瘤分级进行了相关性研究,为后期建立肝癌实验室诊断模型奠定基础。

## 1 材料和方法

1.1 标本的选取 选取 2005 年 7 月至 2007 年 4 月第二军医大学东方肝胆外科医院住院患者中的 828 例 HCC 患者。符合以下入选标准:(1)年龄 20~79 岁;(2)术后病理标本均经本院病理科专家确诊为 HCC 患者且未发生转移;(3)排除人类免疫缺陷病毒

(HIV), 肝炎病毒丙型(HCV)、丁型(HDV)、戊型(HEV)和梅毒(syphilis)等除 HBV 感染之外的其他病原感染;(4)排除自身免疫性肝病、酒精性肝病、药物性肝病和 Wilson 病;每例患者临床血常规、生化、肿瘤标志物、HBV 标志物、DNA 载量等数据均采集自患者手术治疗前 1 周之内。HCC 的病理分级按照 Edmonson 分级标准,I+II 组合计 87 例,III 组 726 例,IV 组 15 例。根据肿瘤直径( $d$ )大小将原发性肝癌分为 3 组: $d \leq 5$  cm 409 例, $5 \text{ cm} < d \leq 10$  cm 276 例, $d > 10$  cm 143 例。患者基本信息见表 1。

表 1 828 例原发性肝细胞癌病例临床基本信息表  
Tab 1 Clinical information of 828 patients with HCC

Index	$\bar{x} \pm s$	Median(min-max)	N	Reference value
Age( $t$ /year)	49.9 $\pm$ 10.6	50.0(21.0-79.0)	828	
Male/female	701/127(5.5)	—	828	
TBIL( $c_B/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	18.7 $\pm$ 15.2	16.6(5.7-378.0)	828	5.1-18.8
DBIL( $c_B/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	6.9 $\pm$ 9.8	5.7(1.6-255.6)	828	1.7-6.8
TBA( $c_B/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	11.2 $\pm$ 22.9	6.1(0.2-380.4)	826	<12.0
TP( $\rho_B/\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	72.4 $\pm$ 6.6	71.8(44.4-102.1)	828	66.0-87.0
ALB( $\rho_B/\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	41.7 $\pm$ 4.4	41.6(24.5-55.9)	828	35.0-55.0
GLB( $\rho_B/\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	30.7 $\pm$ 5.4	30.3(3.2-61.8)	828	
ALB/GLB	1.4 $\pm$ 0.5	1.4(0.5-12.9)	828	1.5-2.5
PALB( $\rho_B/\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	40.9 $\pm$ 60.6	21.3(1.7-357.0)	798	170.0-420.0
ALT( $z_B/\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ )	62.1 $\pm$ 105.3	43.0(5.8-2 072.5)	828	4.0-44.0
AST( $z_B/\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ )	60.7 $\pm$ 94.8	42.9(12.6-1 986.1)	828	8.0-38.0
AST/ALT	1.2 $\pm$ 0.7	1.0(0.1-8.1)	828	
GGT( $z_B/\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ )	121.8 $\pm$ 144.1	78.0(6.0-1 211.0)	826	8.0-64.0
ALP( $z_B/\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ )	113.7 $\pm$ 91.9	96.0(21.8-1 920.0)	826	40.0-129.0
AFU( $z_B/\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ )	31.2 $\pm$ 13.2	29.0(2.4-132.0)	799	<40.0
AFP( $\rho_B/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	436.8 $\pm$ 696.9	140.4(0.6-1210.0)	810	<20.0
CEA( $\rho_B/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	2.0 $\pm$ 1.6	1.7(0.1-27.0)	799	<10.0
CA19-9( $z_B/\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$ )	20.1 $\pm$ 29.0	13.1(0.1-610.0)	799	<39.0
Log HBV DNA	4.7 $\pm$ 1.5	4.6(2.7-9.8)	608	<3.0
HBsAg( $n/N$ )				
Neg	19/828			
e <sup>-</sup>	552/828			
e <sup>+</sup>	257/828			
Pathology grade( $n/N$ )				
I + II	87/828			
III	726/828			
IV	15/828			
Size( $n/N$ )				
$d \leq 5$ cm	409/828			
$5 \text{ cm} < d \leq 10$ cm	276/828			
$d > 10$ cm	143/828			

TBIL: Total bilirubin; DBIL: Direct bilirubin; TBA: Total bile acid; TP: Total protein; ALB: Albumin; GLB: Globulin; PALB: Prealbumin; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; GGT: Gamma-glutamyl transferase; ALP: Alkaline phosphatase; AFU: Alpha-fucosidase; AFP: Alpha-fetoprotein; CEA: Carcino-embryonic antigen; Neg: The five HBV infection markers are all negative

## 1.2 实验室指标检测

1.2.1 临床实验室指标 肝功能指标采用日本 Hitachi 7600 全自动生化分析仪应用日本和光公司等诊断试剂检测,包括胆红素代谢指标:总胆红素(TBIL),直接胆红素(DBIL);脂肪代谢指标:总胆汁酸(TBA);蛋白质代谢指标:总蛋白(TP),白蛋白

(ALB),球蛋白(GLB),白球比(ALB/GLB),前白蛋白(PALB);酶学指标:丙氨酸转氨酶(ALT),天冬氨酸转氨酶(AST), $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT),碱性磷酸酶(ALP), $\alpha$ -岩藻糖苷酶(AFU)。

1.2.2 肿瘤标志物 甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 19-9(CA19-9)采用 Bayer ADVIA

Centaur 及其配套试剂检测,测定方法为化学发光法。

1.2.3 HBV 相关指标 (1)病毒标志物 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb 采用 Architect I 2000SR 化学发光微粒子免疫分析法(CMIA)及美国雅培 Architect 配套试剂盒检测;(2)HBV DNA 载量采用 ABI7300 实时荧光定量 PCR 法及达安基因诊断试剂测定,检测下限为 $1.0 \times 10^3$  copy/ml。

1.3 统计学处理 应用 SPSS11.0 软件对研究数据进行统计分析。各指标用  $\bar{x} \pm s$  表示。多组均数的显著性检验采用单因素方差分析。两指标间相关性分析:双变量正态分布资料采用直线相关法,非参数相关分析采用 Spearman 相关分析。样本率的比较用  $\chi^2$  检验及 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$  为有显著性差异。

## 2 结果

2.1 HCC 患者一般特征分析 828 例 HCC 患者

中有 67.15% 为年龄在 40~60 岁中年男性,平均年龄为  $(49.9 \pm 10.6)$  岁,男/女为 5.52。乙肝 5 项(HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb)检测除全阴和仅有 HBsAb 阳性的患者外是 809 例,占 97.71%。血清酶学指标均有不同程度的升高,均值分别是 ALT 62.1 U/L, AST 60.7 U/L, GGT 121.8 U/L, ALP 113.7 U/L。PALB 均值为 40.9 mg/L,明显低于参考值 170~420 mg/L。GGT 为  $(121.8 \pm 94.8)$  U/L,高于其正常上限值的 2 倍。AFP 为  $(436.8 \pm 696.9)$   $\mu\text{g/L}$ ,以 20  $\mu\text{g/L}$  为正常上限值,本样本组阳性率为 67.5%。

2.2 不同肿瘤大小分组后的实验室特征 HCC 患者中肿瘤大小与 ALB、GLB、ALB/GLB、AST、AST/ALT、GGT、ALP、AFU、AFP、肿瘤分级多项指标相关,肿瘤大小与 ALB、GLB、ALB/GLB、AST、AST/ALT、GGT、ALP、AFU、AFP 相关显著 ( $P < 0.05$ ,表 2)。

表 2 不同大小肿瘤组实验室特征相关性分析

Tab 2 Correlation analysis between tumor size and clinical laboratory parameters

Index	Tumor size	$\bar{x} \pm s$	F value	P value	r value	P value
ALB( $\rho_B/g \cdot L^{-1}$ )	$d \leq 5$ cm	42.05 ± 4.11	5.861	0.003	-0.117	0.001
	5 cm < $d \leq 10$ cm	41.36 ± 4.52				
	$d > 10$ cm	40.70 ± 4.60				
GLB( $\rho_B/g \cdot L^{-1}$ )	$d \leq 5$ cm	29.92 ± 4.83	10.670	0.000	0.157	0.000
	5 cm < $d \leq 10$ cm	31.04 ± 5.97				
	$d > 10$ cm	32.20 ± 5.30				
ALB/GLB	$d \leq 5$ cm	1.44 ± 0.26	4.650	0.010	-0.090	0.009
	5 cm < $d \leq 10$ cm	1.41 ± 0.75				
	$d > 10$ cm	1.29 ± 0.26				
AST( $z_B/U \cdot ml^{-1}$ )	$d \leq 5$ cm	49.03 ± 71.60	6.577	0.001	0.125	0.000
	5 cm < $d \leq 10$ cm	69.30 ± 131.52				
	$d > 10$ cm	77.45 ± 57.68				
AST/ALT	$d \leq 5$ cm	0.98 ± 0.42	52.570	0.000	0.303	0.000
	5 cm < $d \leq 10$ cm	1.15 ± 0.55				
	$d > 10$ cm	1.66 ± 1.25				
GGT( $z_B/U \cdot ml^{-1}$ )	$d \leq 5$ cm	128.80 ± 6.37	25.324	0.000	0.240	0.000
	5 cm < $d \leq 10$ cm	148.10 ± 8.93				
	$d > 10$ cm	153.90 ± 12.80				
ALP( $z_B/U \cdot ml^{-1}$ )	$d \leq 5$ cm	93.07 ± 41.46	29.290	0.000	0.252	0.000
	5 cm < $d \leq 10$ cm	121.60 ± 85.90				
	$d > 10$ cm	187.35 ± 163.20				
AFU( $z_B/U \cdot ml^{-1}$ )	$d \leq 5$ cm	28.06 ± 9.63	48.090	0.000	0.298	0.000
	5 cm < $d \leq 10$ cm	31.23 ± 11.03				
	$d > 10$ cm	40.10 ± 20.09				
AFP( $\rho_B/\mu\text{g} \cdot L^{-1}$ )	$d \leq 5$ cm	365.50 ± 865.35	8.473	0.000	0.131	0.000
	5 cm < $d \leq 10$ cm	440.40 ± 459.20				
	$d > 10$ cm	644.70 ± 451.20				
Pathology grade					0.172	0.000

ALB:Albumin;GLB:Globulin;AST:Aspartate aminotransferase;ALT:Alanine amino transferase;GGT:Gamma-glutamyl transferase;ALP:Alkaline phosphatase;AFU:Alpha-fucosidase;AFP:Alpha-fetoprotein

e 抗原阳性通常是 HBV 复制活跃的标志, 根据 e 抗原及其他 HBV 感染标志物, 将样本分为 3 种类型: 阴性 Neg (乙肝 5 项全阴); e 抗原阴性 (HBeAg 阴性) e<sup>-</sup>; e 抗原阳性 (HBeAg 阳性) e<sup>+</sup>。在根据肿瘤大小分组的 3 组中, 上述 3 型构成比有显著性差异 ( $P < 0.05$ , 表 3)。

2.3 肿瘤分级分组的实验室特征分析 肿瘤的病理分级(分化程度)与 ALB、GGT、肿瘤大小有相关性。不同病理分级(分化程度)的患者在 ALB、PALB、GGT、肿瘤大小上存在显著差异 ( $P < 0.05$ , 表 4), e 抗原的表达在不同肿瘤分级之间无统计学

差异。

表 3 e 抗原在不同大小肿瘤分组之间的表达分析

**Tab 3 Expression of HBeAg in different tumor size groups**

Tumor size	[n(%)]				$\chi^2$	P
	Neg	e <sup>-</sup>	e <sup>+</sup>			
$d \leq 5$ cm	8(2.00)	256(62.60)	145(35.40)	10.55	0.032	
$5 \text{ cm} < d \leq 10$ cm	8(2.90)	187(67.75)	81(29.35)			
$d > 10$ cm	3(2.10)	109(76.22)	31(21.68)			

Neg: The five HBV infection markers are all negative

表 4 临床常规指标在不同肿瘤分级之间的比较及其相关性分析

Tab 4 Comparison between different tumor grades and clinical laboratory parameters and their correlation analysis

Index	Pathology grade	$\bar{x} \pm s$	F value	P value	r value	P value
ALB( $\rho_B/g \cdot L^{-1}$ )	I + II	42.60 ± 4.24	3.699	0.025	-0.056	0.106
	III	41.40 ± 4.35				
	IV	42.80 ± 4.49				
PALB( $\rho_B/g \cdot L^{-1}$ )	I + II	65.88 ± 87.35	8.358	0.000	-0.112	0.002
	III	38.32 ± 56.60				
	IV	24.24 ± 8.57				
GGT( $z_B/U \cdot ml^{-1}$ )	I + II	84.34 ± 79.44	4.081	0.017	0.081	0.02
	III	127.15 ± 150.40				
	IV	80.64 ± 63.32				
Size(d/cm)	I + II	4.03 ± 3.03	15.86	0.000	0.172	0.000
	III	6.73 ± 4.37				
	IV	6.80 ± 4.57				

ALB; Albumin; PALB; Prealbumin; GGT; Gamma-glutamyl transferase

### 3 讨论

目前针对肝癌的实验室检查项目种类繁多, 但遗憾的是尚没有理想、特异的肿瘤标志物, 单个项目均不能概括肝脏功能及疾病状态的全貌。如何合理、有效地利用现有诊断条件以提高诊断敏感性和特异性是目前迫切需要解决的问题。近几年在 *Hepatology* 等肝脏病杂志上陆续发表了多篇关于原发性肝癌癌前病变——肝硬化、肝纤维化的早期实验室综合诊断模型的论文<sup>[3-7]</sup>, 引起本课题组极大关注。如何在 HCC 的实验室诊断中建立具有较高早期诊断价值的诊断模型值得探索。

本研究发现, 常规肝功能指标中 ALB 血清浓度随着肿瘤直径的增大逐渐降低, 而 GLB 血清浓度随着肿瘤直径的增大而逐渐升高, 同时 ALB/GLB 的比值降低。肝脏合成除  $\gamma$ -球蛋白以外的大部分血浆蛋白, 因此, 肝脏功能受损时血浆蛋白质浓度将发生改变, 其变化取决于肝损害的类型、严重程度和持续的

时间。由于肝脏的储备能力及多数蛋白的半衰期相对较长, 故在急性肝损害时, 血浆蛋白浓度变化不大; 而在慢性肝病时血浆 ALB 降低,  $\gamma$ -球蛋白升高, 出现 ALB/GLB 的比值降低, 甚至倒置。PALB 完全由肝细胞合成, 半衰期仅 1.9 d, 随着肿瘤分级程度加重而逐渐降低。AST 随肿瘤直径的增大逐渐升高, 且 3 组均大于正常上限值。ALT、AST 是主要反映肝实质细胞损伤的酶, ALT 主要存在于非线粒体中, 而大约 80% 的 AST 存在于线粒体内。在严重肝细胞损伤时, 线粒体膜亦损伤, 血清中 AST/ALT 比值升高。GGT、ALP 随肿瘤直径的增大逐渐升高, 其中 GGT 均至少是其正常上限值的 2 倍, 且与肿瘤的分级存在相关性。GGT、ALP 主要是反映胆汁淤积的酶, 有助于判断有无肿瘤及其生长和胆道通畅情况。AFU 随肿瘤直径的增大逐渐升高。AFU 是一种溶酶体酸性水解酶, 其生理功能是催化含岩藻糖基的低聚糖、糖肽、糖蛋白和糖苷的分解代谢<sup>[8]</sup>。正常人血清 AFU 含量稳定在一个低水平范围内, 关于 HCC 患者血清

AFU水平升高的机制尚不清楚,一般认为AFU升高原因与肝脏组织的增生和坏死无关,可能是肝脏清除溶酶体过程中受到干扰,或来自转化细胞生成的结果。有文献报道AFU对肝细胞癌诊断的灵敏度和特异性分别为75%~81%和91%<sup>[9]</sup>。

肿瘤标志物中AFP的高低直接反映了肿瘤的大小,相关系数为0.131( $P < 0.05$ )。在828例HCC患者中有67.49%患者 $AFP > 20 \mu\text{g/L}$ 。文献报道AFP对HCC的诊断敏感性为70%~80%,但对肝转移癌的诊断无显著意义<sup>[10]</sup>,其敏感性较本实验略高。文献报道显示,AFP高者则预后不佳,AFP含量上升提示病情恶化,AFP的动态变化也是提示治疗效果优劣的一项敏感指标。通常肝癌手术切除后,AFP值应很快下降,若降得不多,则提示切除不彻底;若降而反弹,有可能复发。在本研究样本中仅有3例患者CEA大于参考范围,提示CEA对HCC的诊断无显著意义,但有文献报道其对肝转移癌具有一定的诊断价值<sup>[11]</sup>。有8.3%的患者CA19-9大于参考范围,CA19-9是消化道肿瘤标志物,尤以胰腺癌、胆道恶性肿瘤阳性率最高,但随着临床的应用,显示出在HCC中也有较高的阳性率,与AFP联合检测将使HCC检出阳性率有所提高<sup>[11]</sup>。

HBV DNA是HBV复制的直接指标,检测HCC患者HBV DNA水平可揭示HCC患者的HBV复制情况及感染的病毒水平,有利于深入研究HBV感染导致HCC发病的机制。有研究发现HCC的风险性与血清中HBV DNA水平的生物学滴度间有显著相关性<sup>[12]</sup>。可能是因为HBV在慢性感染过程中,易与宿主细胞发生整合,并通过插入、重排等变化,使癌基因活化或抑制癌基因失活,导致细胞恶性转化<sup>[13-14]</sup>。但在本研究中未得出上述结论。

HBeAg一般被作为HBV复制和传染性指标。本研究中根据e抗原表达情况分为3型:阴性Neg(乙肝5项全阴),e抗原阴性(HBeAg阴性) $e^-$ ,e抗原阳性(HBeAg阳性) $e^+$ 。在根据肿瘤大小分组的3组中,上述3型构成比有显著性差异( $P < 0.05$ ),e抗原阴性(HBeAg阴性)比率随着肿瘤直径的增多而增大。有文献报道,HBeAg阳性患者肝内整合作用并不多见,而HBeAb阴性者大多有整合型的HBV DNA,整合作用可能触发肝细胞染色体DNA序列的缺失、重排或启动原癌基因,终至引起癌的发生<sup>[15]</sup>。本研究结果与此相符。

通过对828例HCC患者临床实验室特征分析,我们发现ALB、GLB、ALB/GLB、AST、AST/ALT、GGT、ALP、AFU、血清HBV病毒学标志物,肿瘤标

志物AFP及病理分级与肿瘤大小有一定相关性。虽然上述指标除AFP等肿瘤标志物系癌变肝细胞直接产生外,ALB、PALB、AST/ALT等是肝功能指标,并不能直接反映肿瘤特征性改变,但由于肿瘤生长及大部分HCC患者存在肝硬化,可出现肝功能改变并与疾病程度相关,因此这些指标能从另一个侧面反映HCC患者的进展状况,这一结果作为肝癌实验室诊断与肝癌临床及病理相关性研究的第一步,为探索和寻找肝癌早期诊断的敏感、可追踪的血清学指标提供了研究基础,在后续研究中,我们将结合大样本HCC癌前病变——肝硬化/纤维化临床实验室特征分析,进一步总结自肝炎-肝硬化-肝癌发展过程中实验室指标变化的规律,寻找一组相关性密切的指标,为肝癌高危患者(如慢性乙肝患者)建立实验室监测数据档案,尽早预警,并最终建立有助于HCC诊断及鉴别诊断的多参数诊断模型。

(志谢 特别感谢东方肝胆外科医院病理科从文铭主任对本课题的大力协助和支持!)

#### [参考文献]

- [1] Lopez L J, Marrero J A. Hepatocellular carcinoma [J]. Curr Opin Gastroentero, 2004, 10: 248-253.
- [2] 杨广顺, 杨宁. 原发性肝癌近20年诊治进展和发展趋势[J]. 实用外科杂志, 2002, 2: 9-11.
- [3] Fornis X, Ampurdanès S, Llovet J M, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model [J]. Hepatology, 2002, 36(4 Pt 1): 986-992.
- [4] Sud A, Hui J M, Farrell G C, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index [J]. Hepatology, 2004, 39: 1239-1247.
- [5] Patel K, Gordon S C, Jacobson I, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients [J]. J Hepatology, 2004, 41: 935-942.
- [6] Calès P, Oberti F, Michalak S, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis [J]. Hepatology, 2005, 42: 1373-1381.
- [7] Zeng M D, Lu L G, Mao Y M, et al. Prediction of significant fibrosis in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B by a noninvasive model [J]. Hepatology, 2005, 42: 1437-1445.
- [8] Deugnier Y, David V, Brissot P, et al. Serum  $\alpha$ -L-fucosidase: a new marker for the diagnosis of primary hepatic carcinoma [J]? Hepatology, 1984, 4: 889-892.
- [9] 魏学, 王少斌, 芮静安. 原发性肝癌诊断中血清 $\alpha$ -L岩藻糖苷酶的价值[J]. 中华肿瘤杂志, 2000, 22: 148-150.
- [10] Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. Anticancer Res, 2003, 23: 1747-1753.
- [11] 谢中志, 陶光川. 血AFP、CEA、CA50、CA199联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 河南肿瘤学杂志, 2000, 13: 270-271.
- [12] Liu C J, Chen B F, Chen P J, et al. Role of hepatitis B viral load and basal core promoter mutation in hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers [J]. J Infect Dis, 2006, 193: 1258-1265.

- [13] Sommer G, Günther S, Steneck M, et al. A new class of defective hepatitis B virus genomes with an internal poly(dA) sequence[J]. *Virology*, 1997, 239:402-412.
- [14] Kessler H H, Preininger S, Stelzl E, et al. Identification of different states of hepatitis B virus infection with a quantitative PCR assay[J]. *Chin Diagn Lab Immunol*, 2000, 7:298-300.

- [15] Takada S, Shirakata Y, Kaneniwa N, et al. Association of hepatitis B virus X protein with mitochondria causes mitochondrial aggregation at the nuclear periphery, leading to cell death [J]. *Oncogene*, 1999, 18:6965-6968.

[收稿日期] 2007-09-27

[修回日期] 2007-11-15

[本文编辑] 曹静

## • 短篇报道 •

## 大型未染色细胞百分比升高住院患者 100 例分析

## Increased percentage of large unstained cells: an analysis of 100 hospitalized patients

李慧, 侯丽娜, 高春芳\* (第二军医大学东方肝胆外科医院实验诊断科, 上海 200438)

[关键词] 大型未染色细胞; 肝疾病; 胆道疾病; 诊断; 治疗学

[中图分类号] R 575 [文献标识码] B [文章编号] 0258-879X(2007)12-1301-01

ADVIA120 全自动血液分析仪具有检测快速、参数多、准确性高、自动化等特点, 在做好仪器、样本质量控制的情况下, 能获得准确的结果, 适合临床常规应用。大型未染色细胞 (large unstained cell, LUC) 百分比 (LUC%) 是 ADVIA120 全自动五分类血液分析仪推出的一种全新参数, 即 LUC 数与白细胞数之比, 正常参考范围为 0~4%。LUC 系在过氧化物酶染色中未被染色的细胞, 又称未染色大细胞, 包括大淋巴细胞、浆细胞、各种原始和幼稚细胞。为探讨 LUC% 升高与肝胆疾病间的关系, 我们对 2005 年 1 月至 2006 年 12 月间住院患者血常规检测结果 LUC% 大于 6% 的患者进行了分析, 现报告如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 ADVIA120 全自动五分类血液分析仪及原装进口配套试剂 (德国 Bayer 公司); 高、中、低 3 种浓度全血质控品 (德国 Bayer 公司); EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝血 2 ml。

1.2 观察对象 观察对象均为我院 2005 年 1 月至 2006 年 12 月期间住院患者, 血常规测定。结果 LUC% 大于 6% 为入选条件, 共 100 例。其中男 72 例, 女 28 例, 年龄 29~80 岁 (中位数 55 岁)。

1.3 质量控制 ADVIA120 分析仪的准确性、精密度等指标均符合上海市临床检验中心室内质控要求。实验过程中, 每日开机后质控品测定结果在允许范围后方可测定患者标本。

1.4 标本采集和分析 采集静脉血用 EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝, 所有血液标本采集后室温放置, 2 h 内完成对标本的测定。血常规测定结果 LUC% 大于 6% 为入选条件。

## 2 结果

2005 年 1 月至 2006 年 12 月期间, 我院住院患者中, 血常规项目 LUC% 大于 6% 的病共 100 例, 其中原发性肝癌最多, 共 63 例; 其次为肝硬化 (13 例); 胆囊或胆管癌共 11 例; 肝内外胆管结石 10 例; 其他 3 例。

## 3 讨论

白血病, 炎症或病毒感染如病毒性肝炎、流行性腮腺炎、

肾综合征出血热、风疹病毒感染等状态下血液中的异形淋巴细胞和退化粒细胞等的比例将升高, 因此 LUC% 检测对于上述疾病的发现及临床疗效的监测具有积极的提示作用。

我院作为肝胆疾病专科医院, 住院患者肝胆疾病占绝大部分, 乙型肝炎病毒感染及其他类型的肝胆系统细菌性感染病例很多, 血常规日常检测工作中 LUC% 升高病例也非常多见。本研究收集了 100 例 LUC% 升高病例, 其中原发性肝癌占 63%, 其次为肝硬化和胆管癌, 表明了 LUC% 指标与肝胆系统疾患尤其是恶性疾患的相关性。这对于协助临床医生了解病情的进展程度及疗效观察都有一定的指导意义。然而单纯仪器检测用于确诊异形淋巴细胞及退化粒细胞目前尚存在较大缺陷, 且有作者<sup>[1]</sup>强调过: 血常规检验要做形态学观察。因此, 本室对这类 LUC% 大于 6% 的病例均按血常规手工分类法要求<sup>[2]</sup>进行手工复检, 以弥补仪器之不足<sup>[3]</sup>。复检结果, 绝大部分 LUC 被鉴定为退化粒细胞及异形淋巴细胞, 尚有部分归类为单核细胞。本组观察数据表明, ADVIA120 的血常规 LUC% 检测项目属于 ADVIA120 的常规项目, 无需增加成本, 较适合临床应用; 而且提示 LUC% 检测可能成为肝胆系统疾病临床诊疗的一种新的、有意义的实验室检测项目。

## [参考文献]

- [1] 李顺义. 应重视血常规检验中的形态学观察[J]. *中华医学检验杂志*, 1999, 22:22.
- [2] 叶应妩, 王毓三. 全国临床检验操作规程[M]. 2 版. 南京: 东南大学出版社, 1997:11.
- [3] 吴茅, 王海英, 陈秉宇, 等. 血细胞分析仪提示中性粒细胞增高标本被忽视及其对策[J]. *临床检验杂志*, 2002, 20:47-48.

[收稿日期] 2007-09-18

[修回日期] 2007-10-23

[本文编辑] 邓晓群

[作者简介] 李慧, 检验师.

\* Corresponding author. E-mail: gaocf1115@yahoo.com