

• 经验交流 •

血清生化指标对肝胆管上皮内瘤变及癌变的预测价值

黎村艳¹, 陆建国¹, 曹友德¹, 谭黎明¹, 吴 意¹, 谭超超¹, 李红玲²
(湖南省人民医院:1 检验科;2 病理科, 湖南长沙 410007)

摘 要:**目的** 探讨血清生化指标在肝胆管上皮内瘤变及癌变中判断价值。**方法** 收集 121 例经肝组织病理学检查的肝胆管上皮内瘤变及癌变患者血清,实验分为 3 组:低级别肝胆管上皮内瘤变组 92 例,高级别肝胆管上皮内瘤变组 10 例,癌变组 19 例。采用西门子 7600-20 全自动生化分析仪测定血清总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆汁酸(TBA)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)和胆碱酯酶(CHE)。生化指标与病理学分级的评价采用 Bayes 逐步判别分析。**结果** 血清 TB、DB、AST、TBA、GGT 和 ALP 与肝胆管上皮内瘤变程度及癌变呈正相关($P<0.01$),CHE 与肝胆管上皮内瘤变程度及癌变呈负相关($P<0.05$);血清 TB、DB、GGT 和 ALP 在 3 组间差异有统计学意义($P<0.001$),且随着瘤变程度的严重而逐渐增高。结果符合模型纳入变量、进入判别模型的指标有 TB、TBA 和 GGT,此 Fisher 判别函数预测低级别、高级别瘤变及癌变的正确率分别为 82.6%、40.0%和 52.6%,总正确率为 74.4%。预测肝癌的正确率为 86.0%。**结论** 血清 TB、TBA 和 GGT 对预测肝胆管上皮内瘤变程度及癌变有一定的价值。

关键词:胆管肿瘤; 病理学; 生化指标

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.22.045 文献标识码:B 文章编号:1673-4130(2012)22-2776-02

胆管细胞型肝癌(ICC)是原发性肝癌的肝细胞型的 1 种组织学类型,又称胆管细胞癌、周围型胆管癌或胆管癌肝内型,在世界大部分地区是肝脏第二常见恶性肿瘤,占肝脏原发肿瘤的 5%~25%,且近年来其发病率有上升的趋势。组织学上强调肝胆管上皮内瘤变是 1 种与胆管癌发生有关的癌前病变^[1-2]。本文拟通过逐步判别分析预测血清生化指标在肝胆管上皮内瘤变程度及癌变诊断中的价值,以期为临床的诊断提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 1 月至 2012 年 4 月在湖南省人民医院经病理学检查为肝胆管上皮内瘤变或癌变的住院患者 121 例,男 61 例,女 60 例,年龄 23~76,平均 54.0 岁。参照文献[2]将实验分为 3 组:低级别肝胆管上皮内瘤变组 92 例,高级别肝胆管上皮内瘤变组 10 例,癌变组 19 例。

1.2 方法

1.2.1 实验方法 清晨空腹采静脉血 5 mL,分离血清后按常规进行检测。测定血清总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆汁酸(TBA)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)和胆碱酯酶(CHE)等,均用日立 7600-20 全自动生化分析仪测定。

1.2.2 病理分级标准 参照文献^[2]低级别肝胆管上皮内瘤变,表现为细胞轻度至中度异型,极性相对存在,局灶假复层排列,细胞核稍大深染但核膜不规则,并可见各种上皮化生;高级别肝胆管上皮内瘤变,表现为细胞异型性明显,细胞极性相对存在,可轻度或灶状紊乱,细胞可多形,核增大,核膜不规则,但无足够证据表明为恶性。而当癌变时,胞浆往往丧失分泌现象,细胞异型明显,且癌变浸润区细胞恢复单层排列。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS13.0 统计软件进行分析。计量资料均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,正态分布数据比较采用 ANOVA 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。血清生化指标与病理分期的相关性采用 Spearman 等级相关法。以病理分期作为因变量,以与病理分期有显著相关性的血清生化指标作为自变量,应用 Bayes 逐步判别分析,构建判别函数;分析方法采用 Wilks's lambda 法,模型纳入变量的 $F>3.84$,剔除变量的

$F<2.71$ 。
2 结 果
2.1 血清生化指标与肝胆管上皮内瘤变程度及癌变的相关性 血清 TB、DB、AST、TBA、GGT 和 ALP 与肝胆管上皮内瘤变程度及癌变呈显著正相关($P<0.01$),CHE 与肝胆管上皮内瘤变程度及癌变呈显著负相关($P<0.05$),见表 1。

表 1 血清生化指标与肝胆管上皮内瘤变程度及癌变之间的 Spearman 相关系数

指标	<i>n</i>	相关系数	<i>P</i>
TB(X1)	121	0.335	0.000
DB(X2)	121	0.377	0.000
TP(X3)	121	0.114	0.213
AIB(X4)	121	-0.056	0.543
ALT(X5)	121	0.11	0.230
AST(X6)	121	0.234	0.01
TBA(X7)	121	0.285	0.002
GGT(X8)	121	0.459	0.000
ALP(X9)	121	0.355	0.000
CHE(X10)	121	-0.204	0.025

2.2 不同组别血清生化指标的水平 单因素方差分析结果显示,不同瘤变程度及癌变患者之间血清 TB、DB、GGT 和 ALP 差异存在显著性($P<0.001$),且随着瘤变程度的严重而逐渐增高,结果见表 2。

2.3 不同肝胆管上皮内瘤变程度及癌变的判别函数 选择与瘤变程度及癌变有显著相关性的 TB、DB、AST、TBA、GGT、ALP 和 CHE 七项血清生化指标进行逐步判别分析,结果符合模型纳入变量、进入判别模型的指标有 TB、TBA 和 GGT。不同瘤变程度及癌变的 Fisher 线性判别函数分别为:轻度 = $-1.642+0.005\ 043X1-0.001\ 819X7+0.005\ 465X8$;中度 = $-3.658+0.011\ 01X1-0.008\ 104X7+0.012\ 83X8$;癌变 = $-4.941+0.029\ 33X1-0.008\ 210X7+0.011\ 11X8$ 。

表 2 不同肝胆管上皮内瘤变程度及癌变生化指标的水平比较(±s)

指标	低级别瘤变组	高级别瘤变组	癌变组	λ	F	P
X1	36.29±47.89	66.45±56.95	146.90±133.83	0.74	20.41	0.00
X2	21.00±33.01	44.20±39.19	103.24±100.1	0.73	21.57	0.00
X6	77.70±84.30	95.66±61.65	124.00±99.99	0.96	2.38	0.10
X7	56.24±137.66	63.42±103.17	110.97±103.66	0.98	1.38	0.26
X8	184.17±159.30	381.92±345.68	385.97±196.18	0.82	12.82	0.00
X9	216.04±213.77	450.48±262.29	397.39±298.47	0.88	8.30	0.00
X10	6 523.30±2 359.40	5 737.19±1 176.58	8 320.35±13 654.39	0.98	0.94	0.39

2.4 判别函数的实用性性评价 将血清生化指标的实测值代入判别模型,结果,判别模型预测低级别、高级别瘤变组及癌变的正确率分别为 82.6%、40.0% 和 52.6%,总正确率为 74.4%。预测肝癌的灵敏度、特异度和总符合率分别为 52.6%、92.2% 和 86.0%,见表 3。

表 3 不同肝胆管上皮内瘤变程度及癌变判别符合率				
病理分期	预测病理分期[<i>n</i> (%)]			<i>n</i>
	低级别瘤变组	高级别瘤变组	癌变组	
低级别瘤变组	76(82.6)	10(10.9)	6(6.5)	92
高级别瘤变组	4(40.0)	4(40.0)	2(20.0)	10
癌变组	5(26.3)	4(21.1)	10(52.6)	19

3 讨 论

ICC 与长期胆道感染和炎症密切相关[3]。对既往肝胆管结石反复发作、多次胆管手术史者,肝胆管狭窄、狭窄部以上肝胆管显著扩张者、肝组织萎缩者或常合并梗阻性化脓性肝胆管炎、胆管源性肝脓肿者,应警惕是否伴发肝内胆管癌[4]。研究显示肝内胆管结石引起胆汁淤积和反复胆管炎可以导致胆管周围炎症发展、黏膜上皮细胞增生、增生性乳头状腺瘤和 ICC[5]。血清 TBA 可激活表皮生长因子受体(EGFR),并进一步提高粒细胞白血病序列-1(Mcl-1)蛋白水平,介导胆管癌细胞存活[6-7]。王兵等[8]也报道,肝胆管结扎的大鼠 TB 和 TBA 显著增加,肝组织中可见大量的胆管增生。

GGT 为人体分布很广的一种质膜结合糖蛋白,主要存在于肝细胞和胆管上皮细胞中,当肝脏炎症细胞肿胀、阻塞性黄疸时胆汁或结石压迫,以及实体肿瘤组织的压迫使得肝细胞在挤压的刺激下合成和分泌 GGT 增加,并释放到外周血液中,其合成和分泌 GGT 的量可能与受挤压的肝细胞数量和受压强度呈正相关,同时癌细胞也合成 GGT[9],所以恶性梗阻性黄疸患者 GGT 大多数呈中度以上升高。

本研究结果显示,血清 TB、DB、AST、TBA、GGT、ALP 和 CHE 与肝胆管上皮内瘤变程度及癌变呈显著相关,且 TB、DB、GGT 和 ALP 随着瘤变程度的严重而显著增高。提示血清生化指标可能有预测肝胆管上皮内瘤变程度及癌变的价值。TBA 可能因其标准差较大,掩盖了在 3 组间的差异,而在逐步判别分析中被纳入判别模型,说明其有统计学意义。

单一指标的检测在疾病的诊断中具有重要作用,但有时其

应用价值有限,联合检测可以明显提高实用价值。文献报道,借助 bayes 逐步判别分析,可进一步揭示血清蛋白与肝纤维化程度的联系[10]。本研究中符合模型纳入变量、进入判别模型的指标为 TB、TBA 和 GGT。得到的逐步判别函数总符合率为 74.4%,预测 ICC 的灵敏度、特异度和总符合率分别为 52.6%、92.2% 和 86.0%,提示 TB、TBA 和 GGT 对肝胆管上皮内瘤变程度及癌变有一定判别价值。

综上所述,本研究结果提示肝胆管上皮内瘤变程度及癌变与临床相关生化指标有密切联系,可用 Fisher 判别函数加以预测,控制肝胆管上皮病理变化或向高级别病理分型发展,延缓肝脏损害。

参考文献

[1] 滕晓东,来茂德.肝内胆管上皮内瘤变的病理学特征及诊断[J].中华病理学杂志,2007,36(11):781-784.

[2] 李艳春,雷亚丽,易红梅,等. Ki-67 蛋白和 p53 蛋白在肝胆管上皮内瘤变及癌变诊断中的意义[J].中国普通外科杂志,2010,19(7):823-825.

[3] 孙美洲,段立伟,李东复.胆管细胞型肝癌临床诊治进展[J].胃肠病学和肝病学杂志,2012,21(3):213-215.

[4] 汤天平,许红莲,李秀军,等.肝内胆管癌 38 例临床分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2010,24(7):706-707.

[5] 张敏杰,王成友,郑凯,等.肝内胆管癌的诊断与治疗(附 12 例报告)[J].中华肝胆外科杂志,2004,10(8):556-557.

[6] Isomoto H, Mott JL, Kobayashi S, et al. Sustained IL-6/STAT-3 Signaling in Cholangiocarcinoma Cells due to SOCS-3 Epigenetic Silencing[J]. Gastroenterology, 2007, 132(1):384-396.

[7] Werneburg NW, Yoon JH, Higuchi H, et al. Bile acids activate EGF receptor via a TGF-alpha-dependent mechanism in human cholangiocyte cell lines[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2003, 285(1):G31-G36.

[8] 王兵,刘平,龙爱华,等.胆管上皮细胞增生在胆管结扎大鼠胆汁性肝纤维化形成中的作用[J].肝脏,2007,12(4):275-279.

[9] 沈剑平. AFP、AFU、GGT、ALP 及 CA19-9 联合检测对肝癌的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2012,33(10):1179-1180.

[10] 张占卿,陆伟,陈淑琴,等.基于血清蛋白电泳的比例模型判别肝纤维化程度的研究[J].肝脏,2011,16(3):193-197.