

- 国儿童保健杂志, 2011, 19(4): 390-392.
- [2] SULTAN C, GASPARI L, KALFA N, et al. Clinical expression of precocious puberty in girls[J]. *Endocr Dev*, 2012, 22: 84-100.
- [3] TREMBLAY L, FRIGON J Y. Precocious puberty in adolescent girls: a biomarker of later psychosocial adjustment problems[J]. *Child Psychiatry Hum Dev*, 2005, 36(1): 73-94.
- [4] YOO J H. Effects of early menarche on physical and psychosocial health problems in adolescent girls and adult women[J]. *Korean J Pediatr*, 2016, 59(9): 355-361.
- [5] DAY F R, ELKS C E, MURRAY A, et al. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11208.
- [6] 成红霞, 邓小虎, 姚家奎. 性早熟儿童与甲状腺功能的关系[J]. *健康导报(医学版)*, 2015, 20(12): 213.
- [7] CAREL J C, LAHLOU N, ROGER M, et al. Precocious puberty and statural growth[J]. *Hum Reprod Update*, 2004, 10(2): 135-147.
- [8] NADERI F, SOHEILIRAD Z, HAGHSHENAS Z. The influence of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on thyroid function tests in children with central idiopathic precocious puberty[J]. *Med Arch*, 2019, 73(2): 101-103.
- [9] GIANNAKOPOULOS A, LAZOPOULOU N, PERVANIDOU P, et al. The impact of adiposity and puberty on thyroid function in children and adolescents[J]. *Child Obes*, 2019, 15(6): 411-415.
- [10] 杨冬梓. 女性性早熟[J]. *广东医学*, 2000, 21(3): 177-179.
- [11] 张英华, 颜美玲, 张丹. 中枢性性早熟幼女性激素、IGF-1 与生长发育的临床关系探讨[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(35): 75-78.
- [12] LEE H S, KIM Y J, SHIM Y S, et al. Associations between serum vitamin D levels and precocious puberty in girls[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2014, 19(2): 91-95.
- [13] ZHAO Y, LONG W J, DU C Q, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in girls with idiopathic central precocious puberty[J]. *Fronti Med*, 2018, 12(2): 174-181.
- [14] 黄晓燕, 陈积雄, 罗海伶, 等. 单纯乳房早发育和中枢性性早熟女童血清 25 羟维生素 D 水平的分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2019, 27(8): 831-834.
- [15] 陈瑞敏, 袁欣. 维生素 D 缺乏与儿童内分泌疾病[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(9): 673-679.

(收稿日期: 2020-03-02 修回日期: 2020-06-27)

• 短篇论著 •

## 血小板 4 项参数联合血清 AFP 水平检测对乙型肝炎肝硬化肝癌的诊断价值研究

张 瑜<sup>1</sup>, 陈 琨<sup>2△</sup>

(1. 重庆市沙坪坝区陈家桥医院检验科, 重庆 401331; 2. 陆军军医大学第一附属医院消化内科, 重庆 400038)

**摘要:**目的 研究血小板 4 项参数联合血清甲胎蛋白(AFP)水平检测对乙型肝炎肝硬化肝癌的诊断价值。方法 选取重庆市沙坪坝区陈家桥医院 2016 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 84 例乙型肝炎肝硬化肝癌患者纳入为观察组, 另收集同期进行肝癌筛查的体检健康者 100 例作为对照组。检测血小板 4 项参数及 AFP 水平, 测量肝脏硬度(LSM), 并对检测结果进行统计学分析。结果 观察组血小板 4 项参数水平低于对照组, LSM、AFP 水平高于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); Pearson 相关性分析显示, LSM 值与血小板 4 项参数水平呈负相关( $P < 0.05$ ), 与 AFP 水平呈正相关( $P < 0.05$ ); 受试者工作特征(ROC)曲线显示, 血小板 4 项参数联合 AFP 诊断乙型肝炎肝硬化肝癌的 ROC 曲线下面积(AUC)高于上述指标单一诊断的 AUC( $P < 0.05$ )。结论 血小板 4 项参数联合血清 AFP 水平检测可提高对乙型肝炎肝硬化肝癌的诊断价值。

**关键词:**乙型肝炎肝硬化肝癌; 甲胎蛋白; 血小板; 肝脏硬度

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2020.23.024

**中图法分类号:**R735.7

**文章编号:**1673-4130(2020)23-2921-04

**文献标识码:**B

慢性乙型肝炎是导致肝硬化肝癌的重要原因之一。目前临床上评估乙型肝炎肝硬化肝癌的金标准是肝穿刺活检, 但肝穿刺活检存在组织取样不均匀、操作侵入性强, 以及早期无症状患者不易接受等原因, 导致其在临床上早期广泛应用具有一定的局限

性。血清学检查在一定程度上能够反映肝脏病变程度, 且操作简便, 经济实用, 有助于全程追踪肝脏疾病进展。甲胎蛋白(AFP)属糖蛋白, 是目前诊断乙型肝炎肝硬化肝癌的首选血清标志物。临床研究表明, 肝硬化肝癌患者存在血小板数量及功能的异常<sup>[1]</sup>, 检测

△ 通信作者, E-mail: 3039086@qq.com。

患者血小板计数(PLT)、血小板平均容积(MPV)、血小板压积(PCT)、血小板分布宽度(PDW)水平有助于提高诊断准确度。目前临床上少有血小板 4 项参数联合血清 AFP 诊断乙型肝炎肝硬化肝癌的相关报道。本研究选取重庆市沙坪坝区陈家桥医院 2016 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 84 例乙型肝炎肝硬化肝癌患者,探究血小板 4 项参数联合血清 AFP 水平检测对乙型肝炎肝硬化肝癌的诊断价值,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 84 例乙型肝炎肝硬化肝癌患者纳入观察组,并选取同期进行肝癌筛查的 100 例体检健康者作为对照组。纳入标准:(1)患者符合中华医学会肝病学分会制定的慢性乙型肝炎肝硬化肝癌的诊断标准<sup>[2]</sup>,且血清学检测证实为乙型肝炎病毒(HBV)感染;(2)丙氨酸氨基转移酶(ALT)正常或升高幅度低于参考区间上限的 2 倍、总胆红素正常、体质量指数<28 kg/m<sup>2</sup> 的患者;(3)未接受过抗病毒及降酶药物治疗的患者;(4)患者均行血常规、生化检查及肝脏活检病理检查;(5)病历资料及影像学资料完整的患者。排除标准:(1)合并全身血液性疾病或凝血功能严重障碍者;(2)合并其他类型肝病者;(3)心、肺、肾功能严重不全者;(4)恶性肿瘤或结核患者;(5)认知障碍、精神疾病患者;(6)病历资料不全者;(7)过敏体质或自身免疫性疾病者;(8)妊娠及哺乳期女性;(9)活动性肝病或转移性肝癌。

### 1.2 方法

**1.2.1 实验室检查** 抽取待检者清晨空腹静脉血 4 mL。(1)采用美国库尔特公司 JT-IR 型血细胞分析仪,试剂由厂家提供,将抗凝剂(15% EDTA-K<sub>2</sub>) 0.2 mL 置于试管内烘干后,加入 0.5~1.0 mL 血混匀,2 h 内置仪器进行自动测试,即可得出相应的 PLT、MPV、PDW、PCT(PLT 与 MPV 的乘积);(2)采用美国罗氏公司 Cobas 6000e601 电化学发光免疫分析仪及配套试剂盒检测血清 AFP 水平,操作按照仪器和试剂使用说明书进行;(3)采用酶联免疫吸附试验定量检测 HBV 血清学标志物乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎表面抗体、乙型肝炎 e 抗原、乙型肝炎 e 抗体、核心抗体,试剂盒由上海仁度生物科技

有限公司提供,严格按照说明书进行。HBV 阳性判断标准:HBsAg 阳性,检出 HBV-DNA。

**1.2.2 肝脏硬度(LSM)测量** 采用第 3 代 Fibro-Touch(购自中国海斯凯尔公司)对患者进行 LSM 测量。患者仰卧位,右手抱头,选择右腋前线至腋中线 7、8、9 肋间为检测点,操作者维持探头与扫查部位的垂直和固定,避开脉管系统的肝实质进行测量,患者平静呼吸,连续有效检测 10 次,取中位数作为该患者的最终测定结果。

**1.2.3 血小板 4 项参数及 AFP 联合检测的判断标准** 联合诊断时 PLT<157.09×10<sup>9</sup>/L、MPV<11.53 fL、PDW<15.30 fL、PCT<0.18%、AFP>27.19 ng/mL,只要 1 项为阳性者即为联合检测阳性,以上指标全为阴性者即为联合检测阴性。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS20.0 软件处理研究数据。符合正态分布的计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示,呈正态分布、方差齐的 2 组独立资料组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用频数、率表示,组间比较用  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 相关性分析血小板 4 项参数、血清 AFP 与 LSM 值之间的关系,受试者工作特征(ROC)曲线分析血小板 4 项参数、血清 AFP 单独或联合检测对乙型肝炎肝硬化肝的诊断价值,曲线下面积(AUC)表示预测的准确度。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2 组一般资料比较** 观察组与对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);观察组 LSM 值高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

| 表 1 2 组一般资料比较 |          |                            |                        |                           |
|---------------|----------|----------------------------|------------------------|---------------------------|
| 组别            | <i>n</i> | 男/女( <i>n</i> / <i>n</i> ) | 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁) | LSM( $\bar{x}\pm s$ ,kPa) |
| 观察组           | 84       | 51/33                      | 54.78±6.86             | 13.16±4.79                |
| 对照组           | 100      | 58/42                      | 55.62±6.26             | 6.38±2.41                 |
| $\chi^2/t$    |          | 0.139                      | 0.868                  | 12.472                    |
| <i>P</i>      |          | 0.709                      | 0.387                  | <0.001                    |

**2.2 2 组血小板 4 项参数及血清 AFP 水平的比较** 观察组 PLT、MPV、PDW、PCT 水平低于对照组,而 AFP 水平高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

| 表 2 2 组血小板 4 项参数及血清 AFP 水平比较( $\bar{x}\pm s$ ) |          |                          |            |            |           |               |
|------------------------------------------------|----------|--------------------------|------------|------------|-----------|---------------|
| 组别                                             | <i>n</i> | PLT(×10 <sup>9</sup> /L) | MPV(fL)    | PDW(fL)    | PCT(%)    | AFP(ng/mL)    |
| 观察组                                            | 84       | 117.37±43.13             | 9.89±2.37  | 14.39±2.18 | 0.14±0.06 | 356.32±160.32 |
| 对照组                                            | 100      | 182.66±55.49             | 10.71±2.59 | 15.32±2.24 | 0.19±0.08 | 13.03±2.51    |
| <i>t</i>                                       |          | 8.782                    | 2.223      | 2.840      | 4.720     | 21.421        |
| <i>P</i>                                       |          | <0.001                   | 0.027      | 0.005      | <0.001    | <0.001        |

**2.3 血小板 4 项参数、血清 AFP 水平与 LSM 之间的相关性分析** 对 2 组间差异有统计学意义的变量

进行 Pearson 相关性分析,LSM 与 PLT、MPV、PCT、PDW 水平呈负相关( $P<0.05$ ),与 AFP 水平呈正相关( $P<0.05$ )。见表 3。

**2.4 血小板 4 项参数、血清 AFP 单独或联合检测对乙型肝炎肝硬化肝癌的诊断效能比较** PLT、MPV、PDW、PCT、AFP 单独对乙型肝炎肝硬化肝癌诊断效能比较,AFP 的 AUC、灵敏度、特异度分别为 0.843、0.952、0.780,其诊断效能最高。而上述指标联合诊断乙型肝炎肝硬化肝癌的 AUC、灵敏度、特异度分别为 0.995、0.976、0.871,高于以上指标的单独诊断效能。见表 4。

| 表 3 血小板 4 项参数、血清 AFP 水平与 LSM 之间的相关性分析 |          |          |
|---------------------------------------|----------|----------|
| 指标                                    | <i>r</i> | <i>P</i> |
| PLT                                   | -0.261   | <0.05    |
| MPV                                   | -0.235   | <0.05    |
| PDW                                   | -0.284   | <0.05    |
| PCT                                   | -0.282   | <0.05    |
| AFP                                   | 0.296    | <0.05    |

| 表 4 血小板 4 项参数及 AFP 对乙型肝炎肝硬化肝癌诊断效能比较 |       |                           |       |       |
|-------------------------------------|-------|---------------------------|-------|-------|
| 项目                                  | AUC   | 截断值                       | 灵敏度   | 特异度   |
| PLT                                 | 0.818 | 157.09×10 <sup>9</sup> /L | 0.807 | 0.703 |
| MPV                                 | 0.687 | 11.53 fL                  | 0.843 | 0.446 |
| PDW                                 | 0.588 | 15.30 fL                  | 0.711 | 0.495 |
| PCT                                 | 0.633 | 0.18%                     | 0.759 | 0.515 |
| AFP                                 | 0.843 | 27.19 ng/mL               | 0.952 | 0.780 |
| 联合                                  | 0.995 | —                         | 0.976 | 0.871 |

注:—表示无数据。

3 讨论

近几年来肝癌发病率呈不断上升趋势,其中多数患者确诊时已错过最佳手术时机,故生存率较低。流行病学及实验研究资料表明,HBV 感染与肝癌发病相关,乙型肝炎导致的肝硬化是肝癌发生的危险因素之一<sup>[3]</sup>。早期准确诊断能够有效预防肝病的进展,对于改善乙型肝炎肝硬化肝癌的预后也有重要的作用。肝穿刺组织病理检查是诊断乙型肝炎肝硬化肝癌的金标准,但其为有创性操作,在临床上不适宜反复操作,同时肝穿刺也有一定的风险,故而导致其在临床上作为早期诊断手段具有很大的局限性。因此,寻找一种无创简便的诊断方式对于早期无明显症状的患者具有重要的意义,有助于早期发现,及时干预治疗,避免疾病进一步发展。临床研究表明,实验室指标如 PLT、AFP 等对乙型肝炎肝硬化肝癌具有一定的诊断价值<sup>[4]</sup>。

AFP 是一种特殊的糖蛋白,由单一多聚体肽链构

成,主要由胎儿肝脏实质细胞和卵黄囊细胞合成,具有多种生理功能,包括运输功能、双向调节功能、免疫抑制等。AFP 在成人血清中水平极低,其与肝癌的发生和发展密切相关,肝细胞癌变时其水平显著升高,可作为肝癌的阳性检测指标。但有文献报道 27.70% 的良性肝病患者血清 AFP 水平升高<sup>[5]</sup>,本研究结果表明乙型肝炎肝硬化肝癌患者 AFP 水平明显升高,AFP 对乙型肝炎肝硬化肝癌诊断的 AUC 为 0.843,特异度为 0.780,灵敏度为 0.952,与刘前程等<sup>[6]</sup>研究结果大体一致。但另有研究报道约有 30.00% 的肝癌患者 AFP 水平不升高,追其原因可能是此类肝癌患者肝细胞分化程度接近正常,癌组织中结缔组织成分过多,导致 AFP 合成量较低<sup>[7]</sup>。故而单独检测 AFP 易造成漏诊或误诊,耽误患者的治疗。

肝病对血小板的影响较为复杂,涉及血小板结构、形态、生理生化性质多方面的改变。乙型肝炎肝硬化肝癌患者由于脾大导致血小板分布异常,脾功能亢进促使血小板破坏增加,故而其血小板数量会明显减少。此外,HBV 对骨髓巨核细胞系统有明显的抑制作用,乙型肝炎肝硬化肝癌患者由于骨髓生成不良也可导致血小板数量减少,功能异常。血小板 4 项参数与体外血小板功能有较好的相关性,可间接反映血小板功能状况。本研究中患者均为乙型肝炎所致肝硬化,进而导致原发性肝癌,且本研究结果表明乙型肝炎肝硬化肝癌患者 PLT、MPV、PDW、PCT 水平明显降低,这反映了肝硬化肝癌患者存在血小板数量及功能的异常,与国外研究结果基本一致<sup>[8]</sup>,同时提示骨髓异常为患者血小板减少的主要原因之一。本研究结果显示,PLT、MPV、PDW、PCT 单一诊断乙型肝炎肝硬化肝癌的灵敏度及特异度均有待提高,提示需与其他指标进行联合诊断,与国内文献<sup>[9]</sup>报道一致。

FibroScan 采用瞬时弹性记录仪检测肝组织的硬度,可对肝硬化程度进行评估,具有无创、简便、可重复操作等优势。研究表明 LSM 值对于乙型肝炎肝硬化肝癌进展具有一定的预测价值。本研究结果 Pearson 相关性分析显示,LSM 值与 PLT、MPV、PCT、PDW 水平呈显著负相关,与 AFP 水平呈显著正相关,提示 PLT、MPV、PCT、PDW、AFP 可能参与乙型肝炎肝硬化肝癌的病程进展,与朱旭青等<sup>[10]</sup>在血小板相关参数和凝血指标对肝硬化患者的诊断价值中及余晓辉等<sup>[11]</sup>在 FER、AFP 及 AFP-L3 对肝癌患者的诊断效果中描述一致。本研究通过 ROC 曲线分析显示,联合检测的 AUC 值高于其他单独检测结果,提示联合检查可集合各项检查的优势,可提高对乙型肝炎肝硬化肝癌的诊断价值,与国内文献<sup>[12]</sup>报道一致。

综上所述,血小板 4 项参数联合血清 AFP 水平检测安全性较高,可重复操作,对于提高乙型肝炎肝硬化肝癌的诊断价值具有积极作用。

参考文献

[1] 林秀清,黄智铭,金瑞放,等.不同 Child-Pugh 分级肝硬化患者血小板参数与凝血指标的变化研究[J].中国卫生检验杂志,2018,28(6):686-688.

[2] 中华医学会肝病学会肝病学分会肝癌学组. HBV/HCV 相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家建议[J].实用肝脏病杂志,2013,16(2):188-192.

[3] LIU X R,LI J J,YU Z J,et al. MiR-935 promotes liver cancer cell proliferation and migration by targeting SOX7 [J]. Oncol Res,2017,25(3):427-435.

[4] 周淑燕,卓传尚,柳丽娟,等. PIVKA-II 和 AFP 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J].现代检验医学杂志,2017,32(1):69-71.

[5] PARK S J,JANG J Y,JEONG S W,et al. Usefulness of AFP,AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma[J]. Medicine (Baltimore),2017,96(11):e5811.

[6] 刘前程,王强,卢小岚. PIVKA-II 联合 AFP 检测在原发性肝癌中的诊断价值[J].中国热带医学,2018,18(9):10-

13.

[7] FENG F,TIAN Y Z,XU G H,et al. Diagnostic and prognostic value of CEA,CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer[J]. BMC Cancer,2017,17(1):737.

[8] MORI T,OHSAKI Y,OBA-YABANA I,et al. Diuretic usage for protection against end-organ damage in liver cirrhosis and heart failure[J]. Hepatol Res,2017,47(1):11-22.

[9] 马红萍,牛莉莉,王昌敏. 血小板参数联合凝血检测在肝硬化患者诊疗及预后判断的研究[J].临床检验杂志,2017,6(4):800-801.

[10] 朱旭青,严志涵. 血小板相关参数和凝血指标对肝硬化患者的诊断价值[J].中西医结合肝病杂志,2018,28(1):43-45.

[11] 余晓辉,徐传华. FER、AFP 及 AFP-L3 对肝癌患者的诊断效果[J].检验医学与临床,2017,14(21):3264-3266.

[12] 郭晓燕,王璐,秦斌. 肝硬化患者血小板功能研究进展[J].肝脏,2017,22(8):673-674.

(收稿日期:2020-02-26 修回日期:2020-06-27)

• 短篇论著 •

# 外周血 GDF-15、TN-C 联合检测对慢性心力衰竭的诊断及其对不良心血管事件的预测价值

杨 蕾,李 媛,胡 琳

(青海省心脑血管病专科医院中心实验室,青海西宁 810001)

**摘 要:****目的** 研究外周血生长分化因子 15(GDF-15)、肌腱蛋白 C(TN-C)联合检测对慢性心力衰竭(CHF)的诊断价值及在不良心血管事件中的预测价值。**方法** 收集该院 2016 年 6 月至 2018 年 6 月收治的 113 例 CHF 患者纳为 CHF 组,同时将 50 例单纯高血压及心律失常患者纳为对照组。并以纽约心脏病协会心功能分级、原发疾病类型、左心室射血分数(LVEF)作为不同分组标准将 CHF 患者分别分组。检测 2 组外周血 GDF-15、TN-C 及脑钠肽(BNP)水平,统计 CHF 组患者住院期间不良心血管事件(心源性休克、脑梗死、再发急性左心衰竭等)发生情况,并进行统计学分析。**结果** 外周血 GDF-15、TN-C 及 BNP 水平比较,CHF 组高于对照组( $P<0.05$ ),心功能Ⅲ~Ⅳ级组高于Ⅰ~Ⅱ级组( $P<0.05$ ),缺血性心力衰竭组与非缺血性心力衰竭(NIHF)组外周血 GDF-15、TN-C 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),而 BNP 水平高于 NIHF 组( $P<0.05$ );LVEF $<50\%$ 组与 LVEF $\geq 50\%$ 组比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),不良心血管事发生组高于未发生组( $P<0.05$ )。绘制受试者工作特征曲线并计算曲线下面积(AUC),外周血 GDF-15 单独诊断 CHF 的效能( $AUC=0.776,95\%CI:0.691\sim 0.862$ )更高,TN-C 次之,BNP 较低,三者联合应用时可有效提高 CHF 的诊断效能( $AUC=0.863,95\%CI:0.800\sim 0.925$ );外周血 TN-C 预测不良心血管事件的效能( $AUC=0.814,95\%CI:0.727\sim 0.902$ )更高,GDF-15 次之,BNP 较低,三者联合应用时可有效提高不良心血管事件的预测效能( $AUC=0.864,95\%CI:0.783\sim 0.945$ )。**结论** CHF 患者外周血 GDF-15 及 TN-C 水平均明显高于单纯高血压及心律失常者,2 项检测指标在诊断 CHF 及预测 CHF 患者不良心血管事件发生中均具有良好应用价值。

**关键词:**外周血生长分化因子 15; 肌腱蛋白 C; 慢性心力衰竭; 不良心血管事件

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2020.23.025 **中图法分类号:**R541.6

**文章编号:**1673-4130(2020)23-2924-05 **文献标识码:**B

慢性心力衰竭(CHF)是各种病因所致的心脏疾病终末期阶段,是一种复杂的临床综合征<sup>[1]</sup>。CHF

本文引用格式:杨蕾,李媛,胡琳. 外周血 GDF-15、TN-C 联合检测对慢性心力衰竭的诊断及其对不良心血管事件的预测价值[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(23):2924-2927.