

术前血清铁蛋白、白蛋白、铁蛋白与白蛋白比值与肝细胞癌患者肝切除术预后的关系

古仕明, 张永茂, 张新平

(四川中医药高等专科学校临床医学院, 四川 绵阳, 621000)

摘要: **目的** 探讨术前血清铁蛋白、白蛋白、铁蛋白与白蛋白比值与肝细胞癌患者肝切除术预后的关系。**方法** 回顾性分析2015年1月—2020年1月行肝切除术治疗的112例肝细胞癌患者的临床资料。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清铁蛋白、白蛋白、铁蛋白与白蛋白比值预测不良预后的最佳临界值。根据临界值对患者进行分类,分析不同血清铁蛋白、白蛋白、铁蛋白与白蛋白比值与临床病理特征的关系。采用多因素Cox比例风险回归分析影响预后的相关因素。**结果** 112例患者总生存期为5~75个月,平均(53.84±6.51)个月;对于铁蛋白≥108.63 μg/L、白蛋白≤41.19 g/L、铁蛋白与白蛋白比值≥3.42的患者,其生存期为5~31个月,平均(28.56±3.12)个月;对于铁蛋白<108.63 μg/L、白蛋白>41.19 g/L、铁蛋白与白蛋白比值<3.42的患者,其生存期为12~75个月,平均(72.11±1.25)个月;上述差异有统计学意义($t=101.924, P<0.001$)。术前血清铁蛋白、白蛋白、铁蛋白与白蛋白比值与肝硬化有相关性($P<0.05$)。多因素Cox比例风险回归分析结果显示,血清铁蛋白≥108.63 μg/L、白蛋白≤41.19 g/L、铁蛋白与白蛋白比值≥3.42、有肝硬化是肝细胞癌患者肝切除术后预后不良的影响因素。**结论** 术前血清铁蛋白≥108.63 μg/L、白蛋白≤41.19 g/L、铁蛋白与白蛋白比值≥3.42是肝细胞癌患者肝切除术预后的独立危险因素,术前血清铁蛋白、铁蛋白与白蛋白比值升高以及白蛋白水平降低提示预后不良。

关键词: 肝细胞癌; 肝切除术; 铁蛋白; 白蛋白; 铁蛋白与白蛋白比值; 肝硬化; 预后

中图分类号: R 735.7; R 446.11 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)15-065-04 DOI: 10.7619/jcmp.20220518

Relationships of preoperative serum ferritin, albumin and ratio of ferritin to albumin with prognosis after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma

GU Shiming, ZHANG Yongmao, ZHANG Xinping

(School of Clinical Medicine of Sichuan College of Traditional Chinese Medicine, Mianyang, Sichuan, 621000)

Abstract: **Objective** To explore the relationships of preoperative serum ferritin, albumin and ratio of ferritin to albumin with prognosis after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. **Methods** Clinical materials of 112 patients with hepatocellular carcinoma treated by hepatectomy from January 2015 to January 2020 were retrospectively analyzed. The optimal critical value of serum ferritin, albumin and the ratio of ferritin to albumin in predicting poor prognosis was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. The patients were classified according to the critical value, and the relationships of different serum ferritin, albumin, and ratio of ferritin to albumin ratio with clinicopathological features were analyzed. Multivariate Cox proportional hazards regression was used to analyze the related factors affecting the prognosis. **Results** The overall survival of 112 patients was 5 to 75 months, with an average of (53.84 ± 6.51) months; for patients with ferritin ≥ 108.63 μg/L, albumin ≤ 41.19 g/L and the ratio of ferritin to albumin ≥ 3.42, their survival was 5 to 31 months, with an average of (28.56 ± 3.12) months; for patients with ferritin < 108.63 μg/L, albumin > 41.19 g/L and ratio of ferritin to albumin < 3.42, their survival was 12 to 75 months, with an average of (72.11 ± 1.25) months; the differences mentioned above were statistically significant ($t=101.924, P<0.001$). Preoperative serum ferritin, albumin and the ratio of ferritin to albumin were

correlated with liver cirrhosis ($P < 0.05$). Multivariate Cox proportional hazards regression analysis showed that serum ferritin $\geq 108.63 \mu\text{g/L}$, albumin $\leq 41.19 \text{ g/L}$, the ratio of ferritin to albumin ≥ 3.42 and cirrhosis were the influencing factors of poor prognosis after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. **Conclusion** Preoperative serum ferritin $\geq 108.63 \mu\text{g/L}$, albumin $\leq 41.19 \text{ g/L}$ and ratio of ferritin to albumin ≥ 3.42 are the independent risk factors for the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy, and the increase of serum ferritin and ratio of ferritin to albumin as well as the decrease of albumin level before hepatectomy suggest poor prognosis.

Key words: hepatocellular carcinoma; hepatectomy; ferritin; albumin; ratio of ferritin to albumin; cirrhosis; prognosis

肝细胞癌是一种高病死率的原发性肝癌,其具有病情发展迅速、易向周围器官及组织转移等特点,严重威胁患者生命安全^[1]。目前,肝切除是肝细胞癌的主要根治性治疗方法之一,但存在术后复发率较高、预后不佳等问题。影响肝细胞癌预后的因素较多,其中肝功能储备是较为重要的因素。血清铁蛋白广泛存在于肝细胞中,是铁的主要贮存蛋白,能调节机体铁储存,其水平与长期的营养失调密切相关^[2-3]。研究^[4]显示,当肝细胞受损时,铁蛋白释放入血液,巨噬细胞分泌铁蛋白增加。血清白蛋白是肿瘤患者营养状况的有效评估指标之一,其不仅能反映肝功能,还与直肠癌、食管癌等多种恶性肿瘤的预后相关^[5]。本研究通过分析接受肝切除术的原发性肝癌患者的临床资料,探讨术前血清铁蛋白、白蛋白、铁蛋白与白蛋白比值与患者预后的关系,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2015 年 1 月—2020 年 1 月行肝切除术治疗的 112 例肝细胞癌患者的临床资料,其中男 78 例,女 34 例,年龄 41 ~ 72 岁,平均 (50.13 ± 4.24) 岁;临床分期包括 I 期 45 例, II 期 38 例, III 期 29 例;肝功能分级 A 级 74 例, B 级 38 例。参照《原发性肝癌规范化病理诊断指南》^[6] 进行诊断:伴有不同程度肝脏肿大、腹水;影像检查确诊。纳入标准:①符合上述诊断标准者;②临床病史、症状、实验室指标及影像学检查确诊者;③心、脑、肾等脏器无明显障碍者。排除标准:①近期接受过正规免疫调节剂治疗者;②沟通障碍者;③存在肝脏血管畸形、血管瘤等疾病者;④日常生活能力丧失者;⑤无法进行言语交流者;⑥依从性较差者;⑦合并凝血

功能障碍及血液系统疾病者;⑧伴有间质性肺炎或心功能不全者。

1.2 方法

采集 2 组患者入组后第 2 天清晨空腹静脉血样本,以 3 000 转/min 的速度进行离心,离心半径 10 cm,时间 10 min,将提取到的上层血清置于 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 的冷冻箱内储存以备检测。采用免疫比浊法测定血清铁蛋白、白蛋白水平,试剂盒购自深圳晶美生物技术有限公司,仪器为东芝 GA800 生化分析仪,操作严格按照试剂盒说明进行。术后均进行电话随访或门诊随访,随访终点为患者死亡或截至随访日期。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件包进行数据处理,计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 相关系数,采用多因素 Cox 比例风险回归模型分析预后不良的影响因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前不同血清铁蛋白、白蛋白及铁蛋白与白蛋白比值患者的生存期比较

112 例患者总生存期为 5 ~ 75 个月,平均 (53.84 ± 6.51) 个月;对于铁蛋白 $\geq 108.63 \mu\text{g/L}$ 、白蛋白 $\leq 41.19 \text{ g/L}$ 、铁蛋白与白蛋白比值 ≥ 3.42 的患者,其生存期为 5 ~ 31 个月,平均 (28.56 ± 3.12) 个月;对于铁蛋白 $< 108.63 \mu\text{g/L}$ 、白蛋白 $> 41.19 \text{ g/L}$ 、铁蛋白与白蛋白比值 < 3.42 的患者,其生存期为 12 ~ 75 个月,平均 (72.11 ± 1.25) 个月;上述不同血清铁蛋白、白蛋白及铁蛋白与白蛋白比值患者的生存期比较,差异有统计学意义 ($t = 101.924, P < 0.001$)。见图 1。

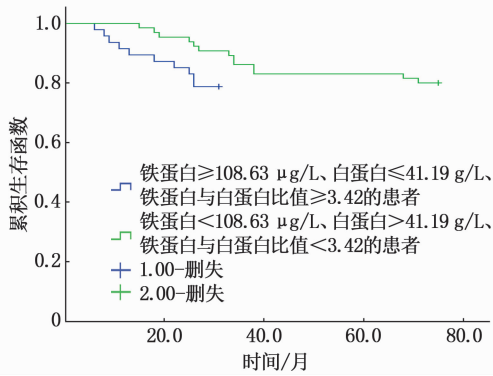


图 1 术前不同血清铁蛋白、白蛋白及铁蛋白与白蛋白比值患者的生存曲线

2.2 术前血清铁蛋白、白蛋白、铁蛋白与白蛋白比值与肝癌临床病理特征的关系

术前不同血清铁蛋白、白蛋白、铁蛋白与白蛋白比值与年龄、性别、症状、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、甲胎蛋白、肿瘤直径、肿瘤多发、肿瘤家族史无相关性($P > 0.05$),而术前血清铁蛋白、白蛋白、铁蛋白与白蛋白比值与肝硬化有相关性($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 多因素 Cox 比例风险回归分析肝细胞癌

患者肝切除术后预后不良的影响因素

多因素 Cox 比例风险回归分析结果显示,血清铁蛋白 $\geq 108.63 \mu\text{g/L}$ 、白蛋白 $\leq 41.19 \text{g/L}$ 、铁蛋白与白蛋白比值 ≥ 3.42 、有肝硬化是肝细胞癌患者肝切除术后预后不良的影响因素,见表 2。

3 讨论

目前,肝细胞癌是世界上第六大常见的恶性肿瘤,好发于 40 岁以上的中老年男性人群中,而中国肝癌发病率与病死率均较高,严重威胁患者的生命安全^[7]。肝癌的发病机制较为复杂,可能受环境和饮食的双重因素影响,目前临床多采用肝切除术对肝细胞癌进行治疗,其能将肝脏的局部性病切除,保留足以维持正常功能的肝组织,具有较好的效果^[8-9]。研究^[10]显示,肝切除术后 5 年复发率高达 75%,生存率不足 50%,长期生存率较低。因此,寻找影响肝细胞癌预后的因素对降低术后肿瘤复发率、延长患者生存时间具有重

表 1 术前血清铁蛋白、白蛋白、铁蛋白与白蛋白比值与肝癌临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理	分类	例数	铁蛋白/($\mu\text{g/L}$)		白蛋白/(g/L)		铁蛋白与白蛋白比值	
			≥ 108.63	< 108.63	≤ 41.19	> 41.19	≥ 3.42	< 3.42
年龄	< 50 岁	52	25(48.08)	27(51.92)	23(44.23)	29(55.77)	20(38.46)	32(61.54)
	≥ 50 岁	60	22(36.67)	38(63.33)	24(40.00)	36(60.00)	27(45.00)	33(55.00)
性别	男	78	30(38.46)	48(61.54)	29(37.18)	49(62.82)	31(39.74)	47(60.26)
	女	34	17(50.00)	17(50.00)	18(52.94)	16(47.06)	16(47.06)	18(52.94)
症状	有	67	30(44.78)	37(55.22)	28(41.79)	39(58.21)	26(38.81)	41(61.19)
	无	45	17(37.78)	28(62.22)	19(42.22)	26(57.78)	21(46.67)	24(53.33)
乙型肝炎表面抗原	阴性	31	12(38.71)	19(61.29)	14(45.16)	17(54.84)	10(32.26)	21(67.74)
	阳性	81	35(43.21)	46(56.79)	33(40.74)	48(59.26)	37(45.68)	44(54.32)
甲胎蛋白/(ng/mL)	< 20	67	33(49.25)	34(50.75)	30(44.78)	37(55.22)	31(46.27)	36(53.73)
	≥ 20	45	14(31.11)	31(68.89)	17(37.78)	28(62.22)	16(35.56)	29(64.44)
肿瘤直径/ cm	< 5	58	25(43.10)	33(56.90)	23(39.66)	35(60.34)	29(50.00)	29(50.00)
	≥ 5	54	22(40.74)	32(59.26)	24(44.44)	30(55.56)	18(33.33)	36(66.67)
肿瘤多发	是	13	3(23.08)	10(76.92)	4(30.77)	9(69.23)	3(23.08)	10(76.92)
	否	99	44(44.44)	55(55.56)	43(43.43)	56(56.57)	44(44.44)	55(55.56)
肝硬化	有	77	40(51.95)	37(48.05)	39(50.65)	38(49.35)	42(54.55)	35(45.45)
	无	35	7(20.00)*	28(80.00)*	8(22.86)*	27(77.14)*	5(14.29)*	30(85.71)*
肿瘤家族史	有	21	7(33.33)	14(66.67)	9(42.86)	12(57.14)	6(28.57)	15(71.43)
	无	91	40(43.96)	51(56.04)	38(41.76)	53(58.24)	41(45.05)	50(54.95)

与有肝硬化比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 多因素 Cox 比例风险回归分析肝细胞癌患者肝切除术后预后不良的影响因素

因素	β	Wald χ^2	HR	95% CI	P
铁蛋白 $\geq 108.63 \mu\text{g/L}$	1.569	11.265	2.523	2.051 ~ 9.305	< 0.001
白蛋白 $\leq 41.19 \text{g/L}$	1.712	10.348	1.649	1.002 ~ 7.561	< 0.001
铁蛋白与白蛋白比值 ≥ 3.42	1.665	11.141	1.742	1.114 ~ 6.598	< 0.001
有肝硬化	1.452	9.589	2.119	1.459 ~ 10.230	< 0.001

要的意义。

血清铁蛋白是在肝脏合成的,是机体铁的主要贮存形式,能调节铁代谢,还参与造血和免疫系统的调控。人体各组织中均有铁蛋白表达,特别是骨髓、肝脏及脾脏,部分肿瘤也会分泌铁蛋白,当肝细胞受损时,大量血清铁蛋白释放入血,导致其水平升高^[11-12]。研究^[13]显示,肺癌患者血清铁蛋白显著升高,且与肺癌患者病理类型、肿瘤直径、临床分期等有关,减缓细胞内铁的代谢可抑制肿瘤细胞生长。研究^[14]显示,机体营养状态是低蛋白水平和癌症发生的原因,肝细胞癌可导致肝脏受损,促使炎性细胞增多,进而导致体内总蛋白水平升高,抑制白蛋白的合成。白蛋白是机体的内源性营养物质,是反映肝脏蛋白合成和机体炎症反应的指标,其水平降低可导致机体免疫功能下降,肝癌患者伴有不同程度的肝功能损害,白蛋白下降程度更为显著^[15]。

研究^[16]显示,术前血清白蛋白水平可作为多种恶性肿瘤的预后标记物。本研究应用受试者工作特征曲线(ROC)确定了铁蛋白预测肝细胞癌不良预后的最佳临界值为 108.63 $\mu\text{g/L}$,白蛋白预测肝细胞癌不良预后的最佳临界值为 41.19 g/L ,铁蛋白与白蛋白比值预测肝细胞癌不良预后的最佳临界值为 3.42,术前血清铁蛋白、白蛋白、铁蛋白与白蛋白比值与肝硬化显著相关。分析原因可能为肝细胞癌的发生导致了机体免疫系统异常,肝细胞炎症明显加剧,从而造成肝细胞损伤,导致肝脏功能受损,影响机体铁代谢,清除血清铁蛋白能力下降,从而导致血清铁蛋白水平增高。本研究结果还显示,112 例患者平均总生存期为 (53.84 ± 6.51) 个月,多因素 Cox 比例风险回归分析结果显示,血清铁蛋白 $\geq 108.63 \mu\text{g/L}$ 、白蛋白 $\leq 41.19 \text{g/L}$ 、铁蛋白与白蛋白比值 ≥ 3.42 、有肝硬化是肝细胞癌患者肝切除术后预后不良的影响因素。

综上所述,术前血清铁蛋白 $\geq 108.63 \mu\text{g/L}$ 、白蛋白 $\leq 41.19 \text{g/L}$ 、铁蛋白与白蛋白比值 ≥ 3.42 是肝细胞癌患者肝切除术预后的独立危险因素,术前血清铁蛋白、铁蛋白与白蛋白比值升高以及白蛋白水平降低提示预后不良。

参考文献

[1] 麦荣云,叶甲舟,王言焱,等. ALBI 联合 APRI 对 HBV 相关肝细胞癌肝切除术后肝衰竭发生的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(2): 292-297.

[2] 牛广林,程昌盛,潘卫珍,等. 血清铁蛋白水平诊断原发性肝癌的价值[J]. 广西医学, 2018, 40(2): 209-210.

[3] 赵惠柳,舒宏,欧超,等. 原发性肝癌病人血清高尔基蛋白 73、铁蛋白、甲胎蛋白联合检测的早期诊断价值分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(2): 246-248.

[4] 杜学峰,徐永富,戴启强,等. C-反应蛋白/血清白蛋白比值与原发肝癌临床病理特征及预后的关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(10): 47-51.

[5] BOGDANOVIĆ A, BULAJIĆ P, MASULOVIĆ D, *et al.* Liver resection versus transarterial chemoembolization for huge hepatocellular carcinoma: a propensity score matched analysis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 4493.

[6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会,中华医学会肝病学会肝癌学组,中国抗癌协会病理专业委员会,等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(3): 145-151.

[7] 王清睿,胡赤丁,吴琳,等. 原发性肝细胞癌切除术后复发的危险因素分析[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(7): 706-709.

[8] GARRIDO I, MARQUES M, SANTOS A L, *et al.* S1053 risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis C cirrhotic patients after successful direct antiviral agents therapy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(1): S534.

[9] 李欢,陈娟娟,祝成亮,等. 血清生长分化因子 15 和甲胎蛋白联合检测对 HBV 相关肝细胞癌的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(3): 569-572.

[10] 周晨阳,周江敏,胡新昇,等. 肝细胞癌患者术后早期复发的危险因素分析及风险评估模型构建[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(8): 973-978.

[11] 毛玉环,谭黎明,李建英,等. 血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 和甲胎蛋白及铁蛋白检测在原发性肝癌诊断中的应用评价[J]. 实用预防医学, 2018, 25(4): 401-404.

[12] RICH N E, HESTER C, ODEWOLE M, *et al.* Racial and ethnic differences in presentation and outcomes of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(3): 551-559, e1.

[13] 汪硕敏,顾康生. 血清癌胚抗原、铁蛋白和糖基抗原 199 在非小细胞肺癌诊断中的临床价值[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(9): 1444-1447.

[14] 钱相君,许强,姚明解,等. 白蛋白与球蛋白比值对肝癌患者术后生存预后的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(9): 670-675.

[15] DENG L, WANG C, HE C, *et al.* Bone mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles promote TRAIL-related apoptosis of hepatocellular carcinoma cells via the delivery of microRNA-20a-3p[J]. *Cancer Biomark*, 2021, 30(2): 223-235.

[16] 张旺,梁文全,蔡爱珍,等. 术前血清白蛋白水平对评估胃神经内分泌肿瘤患者预后的意义[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(2): 143-146.

(本文编辑:梁琥)