

## • 论 著 •

原发性肝癌伴癌综合征的发生率及其临床特点<sup>\*</sup>章 静<sup>1</sup>, 黄柳清<sup>2</sup>, 曾方银<sup>1△</sup>

(1. 安徽省淮南市妇幼保健院检验科 232007; 2. 广东省广州市污水治理有限责任公司 510100)

**摘要:**目的 探讨原发性肝癌(PHC)患者伴癌综合征(PNS)的发病率、临床特征及其实验室指标的变化规律。方法 回顾性分析 166 例 PHC 患者临床生化、血常规、甲胎蛋白(AFP)、HBsAg、HCV-Ab 等实验室检查结果, 比较 PNS 组与非 PNS 组的差异。结果 25.9%(43/166)的 PHC 患者出现 PNS 表现, 其中 19 例有 1 种 PNS 表现, 16 例有 2 种 PNS 表现, 5 例出现 3 种 PNS 表现。PNS 患者高胆固醇血症占同期 PHC 住院患者的 15.1%, 白细胞增多症占 9.0%, 血小板增多症占 7.8%, 红细胞增多症占 4.2%, 低糖血症占 6.6%, 高钙血症占 1.8%。PHC 患者 PNS 组平均 AFP 水平、乙肝病毒与丙肝病毒感染血清标志物阳性率、血清总胆固醇、血钙、白细胞、血小板、碱性磷酸酶的实验室检查结果同非 PNS 组相比差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 PHC 患者 PNS 的发生率较高, 多项实验室指标有其独特特点且对减少 PHC 的误诊率、调整治疗方案、疗效评价和预后判断均具有重要意义。

**关键词:**肝肿瘤; 生物医学研究; 伴癌综合征

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.09.003

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2011)09-0927-02

The incidence and clinical significance of paraneoplastic syndromes in patients with primary hepatic carcinoma<sup>\*</sup>Zhang Jing<sup>1</sup>, Huang Liuqing<sup>2</sup>, Zeng Fangyin<sup>1△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, The Women and Children Hospital of Huainan, Anhui 232007, China;

2. Guangzhou Sewage Treatment Co. Ltd, Guangdong 510100, China)

**Abstract: Objective** To investigate the incidence, clinical significance and the diversity rule of laboratory items of paraneoplastic syndromes(PNS) in patients with primary hepatic carcinoma(PHC). **Methods** The detection results of clinical biochemistry, blood routine test, alpha-fetoprotein(AFP), HBsAg and HCV-Ab of 166 patients with PHC were reviewed retrospectively. Data from PNS group and non-PNS group were analyzed. **Results** 25.9%(43/166) of patients with PHC were with complicated with PNS, among whom 19 patients with one kind of PNS clinical situation, 16 with two kinds and 5 with three kinds. Hypercholesterolemia was found in 15.1%, leucocytosis in 9.0%, thrombocytosis in 7.8%, erythrocytosis in 4.2%, hypoglycemia in 6.6% and hypercalcemia in 1.8% of the hospitalized patients with PHC. There were statistical differences of AFP, positive rates of HBsAg and HCV-Ab, total cholesterol, blood calcium, white blood cells, platelets and alkaline phosphatase between PNS and non-PNS groups. **Conclusion** The incidence of PNS in patients with PHC is relatively high, with unique characteristics in many laboratory items, which might have important value to the reduction of misdiagnosis rate, the adjustment of treatment scheme, the evaluation of treatment effect and the judgment of prognosis.

**Key words:** liver neoplasms; biomedical research; hepatocellular carcinoma

伴癌综合征(paraneoplastic syndromes, PNS)是指肿瘤本身代谢异常或癌组织对机体发生各种影响引起的内分泌或代谢方面的症候群, 多种癌症如肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌等均可出现。各种癌症的 PNS 临床表现差异较大, 从而使癌症的临床表现更加复杂且治疗处理更加棘手。原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PHC)也可作用于其他系统引起肝外表现, 如代谢、内分泌、神经肌肉、皮肤、结缔组织、血液系统和血管的异常改变等。本研究对广州南方医院 166 例 PHC 患者的资料进行回顾性分析, 总结其 PNS 的发生率及其实验室检查的特点, 现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集为 2008 年 6 月至 2010 年 5 月间广州南方医院住院的 166 例 PHC 患者, 均按中国抗癌协会肝癌专业委员会的临床诊断与分期标准<sup>[1]</sup>, 通过病理或影像学(CT 及 MRI)检查确诊; 其中男 141 例, 女 25 例; 年龄 10~79 岁, 平均 47.4 岁。

1.2 肝癌 PNS 诊断标准 目前根据参考文献[2-3]拟定的诊断标准。(1)实验室检查异常值: 空腹血糖值小于或等于 3.0 mmol/L; 血清钙大于或等于 2.8 mmol/L; 血胆固醇大于或等于 6.0 mmol/L; 末梢血红细胞总数, 男性大于或等于  $6.0 \times 10^{12}/L$ , 女性大于或等于  $5.5 \times 10^{12}/L$ ; 血小板计数大于或等于  $350 \times 10^{12}/L$ ; 白细胞总数大于或等于  $15 \times 10^9/L$ (排除感染、应激等影响因素)。(2)相关检查指标连续 2 次以上异常, 排除其他可引起该项指标异常改变的疾病。(3)手术切除或经行肝动脉栓塞化疗术(TACE)等治疗后相应指标明显下降或降至正常。PHC 在病理学确诊基础上, 同时符合条件(1)、(2)中任何一项者诊断为 PNS, 条件(3)非诊断必须, 但可支持诊断。

1.3 方法 查阅入选对象的住院病案及检验科 LIS 系统中患者实验室检查数据, 制订表格收集 PHC 住院患者的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆固醇、血钙、血糖、前清蛋白、碱性磷酸酶、γ-谷氨酰转肽酶、总胆汁酸、胆碱酯酶、α-L-岩藻糖苷酶、甲胎蛋白(AFP)、血红蛋白、红细

\* 基金项目: 广东省自然科学基金资助项目(9451051501003704)。

△ 通讯作者, E-mail: zengfy@126.com。

胞、白细胞、血小板、HBsAg、HCV-Ab 等实验室检查数据,结合各病例病理生理变化特点,按肝癌 PNS 诊断标准将 PHC 患者分成 PNS 组与非 PNS 组;总结其临床表现特点及合并 2 种或 3 种 PNS 的病例具体情况;以同期 PHC 患者中非 PNS 患者为对照,进行统计学分析,比较 PNS 组与非 PNS 组实验室检查结果的差异。

**1.4 统计学处理** 病例资料采用 SPSS 16.0 统计软件进行处理。计数资料用  $\chi^2$  检验,计量资料用  $t$  检验,组间比较采用两样本  $t$  检验。

## 2 结 果

**2.1 临床特征** 166 例 PHC 患者男女比例为 5.6:1;全部病例中 PNS 发生率为 25.9%(43/166),其中男 41 例,女 2 例,年龄 19~67 岁,平均 49.5 岁。PHC 患者 PNS 主要有 6 种临床表现,其中高胆固醇血症最常见有 25 例(15.1%),其次为白细胞增多症 15 例(9.0%)、血小板增多症 13 例(7.8%)、低血糖症 11 例(6.6%)、红细胞增多症 7 例(4.2%)、高血钙症 3 例(1.8%)。43 例 PNS 患者男女比例为 20.5:1;男性患者远高于女性患者,本组资料中女性患者 2 例 PNS 表现均为红细胞增多症。

**2.2 PNS 的表现形式** PNS 常表现为同时存在 2 种或 3 种组合,本组资料高胆固醇血症合并白细胞增多症最为常见,且有 26 例为合并 2 种 PNS,5 例为合并 3 种 PNS。

**2.3 PNS 组与非 PNS 组实验室结果的差异** PHC 组与非 PNS 组相比,多项实验室指标差异显著。PNS 组中乙型肝炎与丙型肝炎病毒感染率达 90.7%,非 PNS 组中肝炎病毒感染率达 82.9%。PNS 组总胆固醇、血钙、白细胞、血小板、碱性磷酸酶显著高于非 PNS 组,两组 AFP 水平差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 PNS 组与非 PNS 组间实验室结果比较

项目	PNS 组	非 PNS 组	t 值	P 值
总胆红素(μmol/L)	62.0±19.1	39.7±10.0	-1.057	0.293
ALT(U/L)	91.6±21.8	87.7±15.0	-0.145	0.885
AST(U/L)	2.7±79.8	1.1±16.7	-1.912	0.068
总胆固醇(mmol/L)	6.7±0.6	4.1±0.2	-4.180	0.000
血钙(mmol/L)	2.3±0.04	2.2±0.1	-3.170	0.002
血糖(mmol/L)	5.2±0.5	5.38±0.2	0.280	0.780
白细胞(×10 <sup>9</sup> /L)	14.5±3.28	6.6±0.3	-2.416	0.024
血小板(×10 <sup>9</sup> /L)	274.0±33.5	180.0±12.6	-2.618	0.014
红细胞(×10 <sup>12</sup> /L)	4.5±0.2	4.3±0.1	-0.729	0.472
血红蛋白(g/L)	129.0±5.1	127.0±2.4	-0.444	0.658
前清蛋白(μg/L)	140.0±11.2	143.6±8.0	0.262	0.794
碱性磷酸酶(U/L)	259.0±48.6	148.0±13.8	-2.196	0.041
γ-谷氨酰转肽酶(U/L)	250.0±58.8	131.0±18.3	-1.923	0.070
总胆汁酸(μmol/L)	37.9±12.9	38.9±9.3	0.060	0.952
胆碱酯酶(U/L)	4.5±0.7	5.1±0.30	0.820	0.421
α-L-岩藻糖苷酶(U/L)	40.5±7.2	27.7±1.8	-1.723	0.102
AFP(μg/L)	27 047.0±8 856	7 690.0±1 762	-2.144	0.044
HBsAg/HCV-Ab 阳性率(%)	90.7	82.9	4.073	0.044

## 3 讨 论

PNS 可在 PHC 局部症状之前出现而成为首发症状,其发生率各家报道有较大差异。本研究资料显示,其发生率为 25.9%,与 Chithriki 等<sup>[4]</sup> 报道相近,但低于 Huh 等<sup>[5]</sup> 报道的 43.6%。其中,高胆固醇血症的发生率约为 15.1%,与张文洁和杨冬华<sup>[6]</sup> 报道的 15.9% 相当。其发生机制可能为:(1)癌组

织自主合成胆固醇,且失去正常的负反馈作用,致合成失控,使大量胆固醇释放入血中;(2)胆固醇合成限速酶(羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶,活性提高,胆固醇代谢调节障碍;(3)PHC 合成极低密度脂蛋白增加,导致血脂升高;(4)肿瘤压迫致肝内外胆管阻塞,胆汁排泄不畅,胆汁中胆固醇和磷脂进入血液循环过多。

低血糖症是 PHC 常见的 PNS 之一,主要与残留肝组织的糖原储备不足、肝癌组织糖酵解增强、胰岛素肝内灭活作用降低及脂肪分解受抑制葡萄糖利用过多有关。本组资料发生率为 6.6%,低于韩国学者报道的 12.7%<sup>[5]</sup>;可能与收集的病例部分为转院的非初诊患者,其低血糖状态已得到一定程度的改善有关。而 PHC 高钙血症的特点是高血钙常伴低血磷,这与肿瘤骨转移时的高血钙伴高血磷不同。有研究报道其发生率为 1.8%~15.6%,本组资料为 1.8%,与张文洁和杨冬华<sup>[6]</sup> 报道相近。这类患者多合并转移及门静脉癌栓,提示高钙血症多发生于 PHC 病程晚期及肝功能代偿差者。

本组资料白细胞增多症发生率为 9.0%,这类患者骨髓原始和早幼细胞很少达到白血病的程度,无白血病细胞浸润表现,一般也不伴贫血。伴发血小板增多者骨髓仅见巨核细胞及血小板增多,且多在  $1000 \times 10^9/L$  以下;血栓栓塞与异常出血少见;脾脏无肿大,这可能与血小板生成素增多有关。本研究血小板增多症发生率为 7.8%,与张文洁和杨冬华<sup>[6]</sup> 的报道相近。而 4.2% 的 PHC 患者伴红细胞增多症,其发生机制可能是肝癌合并肝硬化时,肝脏灭活功能降低,促使红细胞生成素半衰期延长,浓度相对增高,刺激骨髓产生过多的红细胞所致;也可能与癌组织分泌雄性激素样物质,使红细胞造血功能活跃有关。Brownstein 等<sup>[7]</sup> 发现外周血、尿液及癌组织提取物中红细胞生成素增多,认为肝硬化患者出现红细胞增多是癌变的一个可靠指标;动态观察肝硬化患者外周血红细胞的变化,有助于 PHC 的早期诊断。

AFP 是 PHC 最具特征性的血清学标志物<sup>[8-10]</sup>,本组资料还显示,PNS 组 AFP 水平显著高于非 PNS 组,与 Huh 等<sup>[5]</sup> 的研究相一致。这可能与 PNS 患者癌灶常为多发性、常常左右肝叶同时受累、瘤体较大有关。Luo 等<sup>[11]</sup> 报道,AFP 水平及肿瘤体积大小可作为 PHC 发生 PNS 的独立预测指标。乙型肝炎与丙型肝炎病毒感染的血清学标志物阳性率亦有明显差异;而前清蛋白、胆碱酯酶等反映蛋白质合成能力的指标无显著性差异。

现有的研究已表明,PNS 的出现与肿瘤大小、是否转移、有无癌栓等密切相关。存在 PNS 的患者肝脏 Child-Pugh 评分较高,提示肝脏的贮备功能差,病情更加严重,患者的病情可能进展更快。而出现严重的高钙血症等表现时须及时进行降钙治疗,否则有生命危险。Furusawa 等<sup>[12]</sup> 研究发现,PNS 组患者往往更易发生门静脉癌栓,且生存期短,其平均生存时间不到半年。本研究显示,超过一半的 PNS 患者(26/43)同时存在 2 种或 3 种 PNS 表现,这部分患者可能预后更差。

PNS 的临床表现缺乏特异性,除了常见的代谢改变和血液系统改变外,少数患者还可出现甲状腺功能亢进、性征改变、皮肤卟啉症、高纤维蛋白原血症、神经系统病变、高血压等症,容易漏诊或误诊,对 PHC 的高危人群可作为存在 PHC 的提示线索。如能对 PNS 的特征性指标进行更深入的研究和动态监测,对提高 PHC 诊断的准确性、调整治疗方案、疗效评价和预后判断均具有重要意义。

(下转第 931 页)

开放,从而使细胞内 Ca 离子浓度增加,血清 Ca 水平降低<sup>[9]</sup>。所以,对于高原旅居者在服用抗缺氧药物的同时补充适量 Ca 剂也是十分必要的。

Mg 离子作为机体内一种主要的内源性保护因子参与细胞代谢及调节,防止脂质过氧化反应引起的细胞膜损伤<sup>[10]</sup>。Mg 离子是非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,可以阻止 Ca 离子内流从而减轻缺血缺氧时细胞内 Ca 超载造成的毒性损害<sup>[11]</sup>。另外,Mg 离子还能够通过捕捉初级自由基来对抗细胞脂质过氧化反应,并通过影响酶的合成和活化增强抗氧化酶活性<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,慢性缺氧后血清 Mg 离子水平下降明显,这主要与缺氧抑制甲状腺旁腺素分泌,从而导致肠道和肾脏吸收 Mg 离子能力降低有关。这也提示,在高原习服过程中应注意 Mg 的合理摄入。

Cu 也是人体必需的微量元素之一,是铜蓝蛋白、铜锌-超氧化物歧化酶、细胞色素氧化酶、过氧化物酶、单胺氧化酶等的重要组成成分,影响线粒体能量代谢及细胞生长<sup>[13]</sup>。部分学者发现,低压缺氧使大鼠血浆 Cu 元素含量明显增加,推测这种变化可能是一种代偿性反应<sup>[14-15]</sup>,而 Rawal 等<sup>[16]</sup>和本实验则表明慢性缺氧对血浆 Cu 元素水平无明显影响,具体机制有待进一步研究。

## 参考文献

- [1] 高钰琪.高原军事医学[M].重庆:重庆出版社,2005:221-230.
- [2] Fraga CG, Oteiza PI, Keen CL. Trace elements and human health [J]. Mol Aspects Med, 2005, 26(4/5):233-234.
- [3] 谢坤,程菊,侯敏,等.外源性锌对缺氧神经元的保护作用[J].解剖学杂志,2008,31(5):684-686.
- [4] 陈耀明,陈景元.茶及茶加锌对小鼠耐缺氧及脂质过氧化作用的影响[J].第四军医大学学报,1999,20(6):489-491.

(上接第 928 页)

## 参考文献

- [5] 王华仁,李积胜,陈俊.锌对急性重复缺氧小鼠学习记忆的影响[J].营养学报,2005,27(4):296-299.
- [6] 陈东升,杨家驹,石元刚,等.不同模拟高度对大鼠营养状态的影响[J].第三军医大学学报,1999,21(2):123-124.
- [7] 李青仁,蒋君辉.钙与人体健康[J].世界元素医学,2008,15(3):16-20.
- [8] 闫敬雄,闫小宁,李莉.新生儿缺氧缺血性脑病血清钙测定的临床意义[J].延安大学学报:医学科学版,2008,6(4):89-91.
- [9] Seta KA, Yuan Y, Spicer Z, et al. The role of calcium in hypoxia-induced signal transduction and gene expression[J]. Cell Calcium, 2004, 36(3/4):331-340.
- [10] 于挺敏,姚刚.镁对缺血性脑损害的保护作用[J].中国老年学杂志,2009,29(10):1310-1312.
- [11] Smetana R, Wink K. Magnesium, acute myocardial infarction and reperfusion injury[J]. Clin Calcium, 2005, 15(2):261-264.
- [12] 吕晓华,王瑞淑.镁对内皮细胞脂质过氧化和抗氧化酶的影响[J].营养学报,2001,23(3):250-253.
- [13] Uriu-Adams JY, Keen CL. Copper, oxidative stress, and human health[J]. Mol Aspects Med, 2005, 26(4/5):268-298.
- [14] 金连海,秦迎新,徐斌,等.间断低氧对大鼠主要脏器及血清中锌铜铬含量的影响[J].解放军预防医学杂志,2009,27(1):22-25.
- [15] Vats P, Singh SN, Kumria MM, et al. Effect of hypoxia on the circulating levels of essential mineral elements in rats[J]. J Environ Biol, 2001, 22(4):277-282.
- [16] Rawal SB, Singh MV, Tyagi AK, et al. Effect of time exposure to high altitude on zinc and copper concentrations in human plasma [J]. Aviat Space Environ Med, 1999, 70(12):1161-1165.

(收稿日期:2010-12-30)

- [1] 中国抗癌协会肝癌专业委员会.原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J].中华肝脏病杂志,2001,9(6):324.
- [2] 殷浩,郭闻渊,傅志仁.原发性肝癌伴癌综合征研究进展[J].中国实用外科杂志,2010,30(4):321-326.
- [3] 钱亦平,黄小勇.原发性肝癌伴癌综合征患者糖代谢异常的临床特征[J].临床医学,2007,27(4):16-17.
- [4] Chithrikri M, Jaibaji M, Vandermolen R. Solitary fibrous tumor of the liver with presenting symptoms of hypoglycemic coma[J]. Am Surg, 2004, 70(4):291-293.
- [5] Huh UY, Kim JH, Kim BH, et al. The incidence and clinical significance of paraneoplastic syndromes in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Korean J Hepatol, 2005, 11(3):275-283.
- [6] 张文洁,杨冬华.肝癌伴癌综合征的临床特征[J].中华消化杂志,2004,11(24):653-654.
- [7] Brownstein MH, Dewit LT, Vandeden OM, et al. Hepatoma associated with erythrocytosis[J]. Am J Med, 1966, 40(21):204-207.
- [8] 侯振江,王秀文,张丽华,等.原发性肝癌患者血清血管内皮生长因子和甲胎蛋白的表达及临床意义[J].国际检验医学杂志,2006,27(11):964-966.
- [9] 张瑞霞,杨义明,赵学峰,等.血清甲胎蛋白、α-L-岩藻糖苷酶和肿瘤相关物质联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2006,27(2):111-115.
- [10] 李淑群,陈谦,喻亚群,等.3 项指标联合检测在肝细胞肝癌中的诊断价值[J].检验医学与临床,2010,7(21):2305-2306.
- [11] Luo JC, Hwang SJ, Wu JC, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes[J]. Hepatogastroenterology, 2002, 49(47):1315-1319.
- [12] Furusawa A, Unoura M, Notsumata K, et al. Clinicopathological study of juvenile hepatocellular carcinoma[J]. Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi, 1989, 86(43):2765-2772.

(收稿日期:2011-02-01)