

论著 • 临床研究

凝血四项指标及肿瘤标志物诊断乙型肝炎相关肝癌的检验分析*

李 卷¹, 全 媛¹, 肖文明^{2△}

(1. 湖南中医药大学第二附属医院普外科, 湖南长沙 410000; 2. 中南大学湘雅二医院普外科, 湖南长沙 410000)

摘 要:目的 探讨凝血四项指标及肿瘤标志物诊断乙型肝炎相关肝癌的价值。方法 选择湖南中医药大学附属第二医院 2016 年 1—12 月收治的乙型肝炎相关肝癌患者 79 例作为观察组, 同期选择湖南中医药大学附属第二医院收治的良性肝病者 60 例作为对照组。检测两组凝血四项指标和肿瘤标志物变化。比较两组凝血四项指标变化和阳性率, 及肿瘤标志物变化和阳性率。结果 观察组凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)水平高于对照组, 而纤维蛋白原(Fib)水平低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 观察组 PT、APTT、TT、Fib 阳性率高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组肿瘤标志物甲胎蛋白(AFP)、血管内皮生长因子(VEGF)、岩藻糖苷酶(AFU)高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 观察组 AFP、VEGF、AFU 阳性率高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 凝血四项联合肿瘤标志物诊断特异度和灵敏度高于凝血四项肿瘤标志物单独诊断。结论 凝血四项指标及肿瘤标志物具有重要乙型肝炎相关肝癌诊断价值。

关键词:凝血四项; 肿瘤标志物; 乙型肝炎; 肝癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.21.009 **中图法分类号:**R446.1; R575.1

文章编号:1673-4130(2018)21-2626-04 **文献标识码:**A

Diagnosis and analysis of four markers of blood coagulation and tumor markers
for hepatitis B related liver cancer*

LI Juan¹, QUAN Yuan¹, XIAO Wenming^{2△}

(1. Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410000, China; 2. Department of General Surgery, Xiangya Second Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of four blood coagulation markers and tumor markers in the diagnosis of hepatitis B related liver cancer. **Methods** Seventy-nine patients with hepatitis B related liver cancer admitted to the Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine from January to December 2016 were selected as the observation group. Sixty patients with benign liver diseases at the same time were selected as the control group. The changes of four items of coagulation and tumor markers were detected in the two groups. The changes and positive rates of four indexes of coagulation and tumor markers were compared between the two groups. **Results** The levels of prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and thrombin time (TT) in the observation group were higher than those in the control group, while the levels of fibrinogen (Fib) were lower than those in the control group ($P<0.05$), and the positive rates of PT, APTT, TT and Fib in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of alpha fetoprotein (AFP), vascular endothelial growth factor (VEGF) and fucosidase (AFU) in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$), and the positive rates of AFP, VEGF and AFU in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The specificity and sensitivity of coagulation combined with tumor markers were higher than those of coagulation and tumor markers alone. **Conclusion** Four indexes of coagulation and tumor markers have important value in diagnosis of hepatitis B related liver cancer.

* 基金项目: 湖南省教育厅科研项目(14C0863)。

作者简介: 李卷, 男, 副主任医师, 主要从事肝脏肿瘤研究。 △ 通信作者, E-mail: 27824973@qq.com。

本文引用格式: 李卷, 全媛, 肖文明. 凝血四项指标及肿瘤标志物诊断乙型肝炎相关肝癌的检验分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(21):

Key words:four items of blood coagulation; tumor markers; hepatitis B; liver cancer

原发性肝癌是常见的一种肿瘤,其发病率呈不断上升趋势,严重影响人们身心健康和生活质量^[1-2]。肝炎病毒的感染是造成原发性肝癌的主要因素,且我国以乙型肝炎病毒为主,单眼病毒感染致使肝脏损伤后半持续的肝细胞增殖,若出现细胞增殖加速,则会使得肝细胞增殖周期中的调控基因更易出现随机改变,细胞增殖加速也易导致慢性肝病过程中致病因子造成的 DNA 突变得以保留且迅速克隆,进一步致使肝癌的发生^[3-5]。因此,临床上采取早期诊断和治疗尤为重要^[6-7]。本研究旨在探讨凝血四项指标及肿瘤标志物诊断乙型肝炎相关肝癌的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择湖南中医药大学附属第二医院 2016 年 1—12 月收治的乙型肝炎相关肝癌患者 79 例作为观察组。入组标准:(1)经病理组织切片诊断为肝癌;(2)经医院伦理委员会审核;(3)签署知情同意书者。排除标准:(1)伴内分泌疾病和代谢性疾病;(2)合并肺、肾等功能严重异常者;(3)合并其他恶性肿瘤者;(4)精神疾病者。入组的 79 例患者中,男 48 例,女 31 例,患者年龄 40~75 岁,平均年龄(59.83±6.35)岁;Child-Pugh 分级:A 级 49 例,B 级 21 例,C 级 9 例;其中早早期 29 例,早期肝癌 24 例,进展期肝癌 18 例,晚期肝癌 8 例。选择湖南中医药大学附属第二医院同期收治的良性肝病患者 60 例,男 36 例,女 24 例,患者年龄 42~74 岁,平均年龄(59.51±6.17)岁;其中慢性乙型肝炎 25 例,肝硬化失代偿期 23 例,肝硬化代偿期 12 例。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采取外周静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,放置于-20℃条件下保存待测。

1.2.2 凝血四项指标检测方法 凝血四项包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib),采用凝固法测定 PT、APTT、TT,采用 Cluss 法测定 Fib,应用 Sysmex CA-7000 全自动血凝仪检测。

1.2.3 肿瘤标志物检测方法 肿瘤标志物包括甲胎蛋白(AFP)、血管内皮生长因子(VEGF)、岩藻糖苷酶(AFU),应用美国贝克曼公司 LX20 型全自动生化分析仪测定 AFU 和 VEGF,应用德国 ROCHE 公司全自动化学发光免疫分析仪测定 AFP。

1.3 观察指标 (1)观察两组凝血指标变化;(2)观察两组凝血指标阳性情况;(3)观察两组血清肿瘤标志物变化情况;(4)观察两组血清肿瘤标志物阳性情况;(5)观察凝血四项联合肿瘤标志物诊断效能,包括

特异度和灵敏度。特异度(%)=真阴性患者/(真阴性患者+假炎性患者)×100%;灵敏度(%)=真阳性患者/(真阳性患者+假阴性患者)×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计学软件进行数据分析,采用 Microsoft Excel 建立数据库,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。采用 ROC 曲线分析诊断价值。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组凝血四项指标变化比较 观察组 PT、APTT、TT 水平高于对照组,而 Fib 水平低于对照组,且差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 两组凝血四项指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	Fib(g/L)
观察组	79	19.84±2.41	49.83±6.57	23.14±4.67	1.74±0.34
对照组	60	14.67±2.18	24.56±3.89	15.68±3.25	2.79±0.47
<i>t</i>		13.048	26.464	10.576	15.284
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组凝血四项指标阳性率比较及诊断价值 观察组 PT、APTT、TT、Fib 阳性率高于对照组,且差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。采用 ROC 曲线分析凝血四项指标对乙型肝炎相关肝癌诊断价值,PT、APTT、TT 以及 Fib 曲线下面积分别为 0.807、0.852、0.749、0.777,见图 1。

表 2 两组凝血四项指标阳性率比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	PT	APTT	TT	Fib
观察组	79	54(68.35)	49(62.03)	52(65.82)	64(81.01)
对照组	60	7(11.67)	5(8.33)	9(15.00)	10(16.67)
χ^2		44.499	41.381	35.767	50.714
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

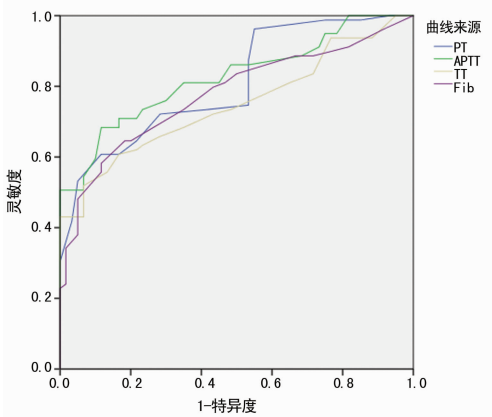


图 1 ROC 曲线分析凝血四项指标对乙型肝炎相关肝癌诊断价值

2.3 两组肿瘤标志物指标变化比较 观察组 AFP、VEGF、AFU 高于对照组,且差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组肿瘤标志物指标变化比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	AFP($\mu\text{g/L}$)	VEGF(pg/mL)	AFU(U/L)
观察组	79	98.47 $\pm$ 8.97	765.21 $\pm$ 87.92	79.54 $\pm$ 6.74
对照组	60	11.43 $\pm$ 3.25	184.52 $\pm$ 18.98	35.46 $\pm$ 3.67
<i>t</i>		71.625	50.238	45.744
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.4 两组肿瘤标志物指标阳性率比较及诊断价值 观察组 AFP、VEGF、AFU 阳性率高于对照组,且差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。采用 ROC 曲线分析凝血四项指标对乙型肝炎相关肝癌诊断价值,AFP、VEGF 以及 AFU 曲线下面积分别为 0.998、0.893、0.911,见图 2。

表 4 两组肿瘤标志物指标阳性率比较[<i>n</i> (%)]				
组别	<i>n</i>	AFP	VEGF	AFU
观察组	79	68(86.08)	64(81.01)	63(79.75)
对照组	60	14(23.33)	12(20.00)	15(25.00)
χ^2		55.492	51.225	41.504
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

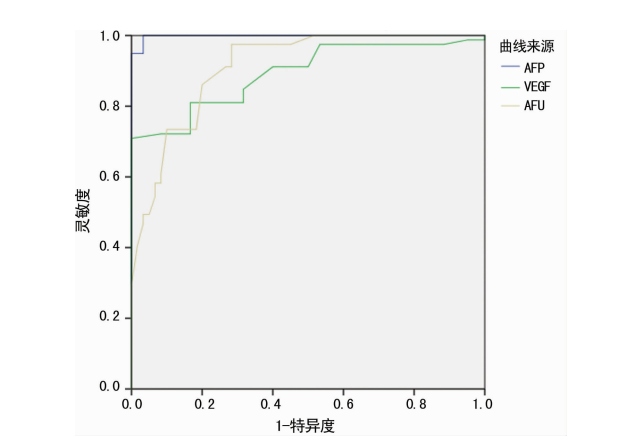


图 2 ROC 曲线分析肿瘤标志物对乙型肝炎相关肝癌诊断价值

2.5 凝血四项联合肿瘤标志物诊断价值 凝血四项联合肿瘤标志物诊断特异度和灵敏度高于凝血四项肿瘤标志物单独诊断,见表 5。

表 5 凝血四项联合肿瘤标志物诊断价值(%)		
指标	特异度	灵敏度
凝血四项	65.29	54.21
肿瘤标志物	58.97	50.32
凝血四项联合肿瘤标志物	93.24	84.15

3 讨 论

肝脏是凝血因子合成的重要场所,同时也是灭活

和合成纤维蛋白溶解物与抗纤溶物质的场所,且认为其在抗凝血和凝血系统的动态平衡中具有一定的调节作用^[8]。PT 主要见于因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ降低及纤维蛋白原的缺乏^[9]。而凝血因子 APTT 是敏感且可靠的一种检查内源性凝血系统的筛选试验,当凝血因子低于正常水平的 15%~30%则为异常,且该因子常见于因子Ⅶ、Ⅺ、Ⅸ、Ⅷ及 Fib 缺乏^[10]。TT 主要是指凝血酶使 Fib 转变为纤维蛋白所需的时间,该因子能够反映血浆中是否含足够量的 Fib 及 Fib 的结构是否符合人体正常凝血要求致使纤维蛋白降解产物增多时 TT 延长^[11]。Fib 又为凝血因子 I,主要是血浆中水平最高的一种凝血因子,同时也是凝血过程中的主要蛋白。Fib 主要是由肝脏分泌和合成的急性时相性的一种大分子凝血糖蛋白,并且与细胞增殖净化、黏附、吞噬及血液凝固相关。Fib 在肝脏受损时合成上升,其上升是机体的非特异性反应,且其于肝脏严重受损时合成降低^[12]。本研究结果表明,观察组 PT、APTT、TT 高于对照组,而 Fib 低于对照组,说明乙型肝炎相关肝癌凝血功能存在明显异常。

AFP 主要于胎儿肝中合成,是临床上目前监测、筛选原发性肝癌常用的一种肿瘤标志物,但在退行发育的原发性肝癌或者分化程度好的原发性肝癌中无 AFP 水平上升或者仅有轻度 AFP 水平上升,而针对肿瘤直径<1 cm 的微小肿瘤病灶检出率仍不高。近年来研究表明,AFP 水平能够在 80%左右的肝癌患者血清中上升,且认为是用于原发性肝癌诊断的一种特异性肿瘤标志物^[13]。本研究结果表明,观察组 AFP 水平高于对照组,且 AFP 阳性率高于对照组,说明乙型肝炎相关肝癌患者血清 AFP 水平明显上升。AFU 是一种存在于多种组织中的溶酶体酶,并且以肝脏组织活性最高。AFU 产生机制可能与原发性肝癌时 AFU 合成增加,以及降解下降相关。且有研究报道显示,肝癌细胞产生一种 AFU 抑制剂,从而使其对底物水解能力降低,导致底物堆积及 AFU 代偿性上升^[14]。本研究结果表明,观察组 AFU 水平高于对照组,且 AFU 阳性率高于对照组,说明乙型肝炎相关肝癌患者血清 AFU 水平明显上升。VEGF 与恶性肿瘤的转移、侵袭、生长及预后关系紧密,肝细胞主要通过分泌大量的 VEGF,使血管通透性增加和促进血管生成,加速肿瘤的生长增殖。本研究结果表明,观察组 VEGF 水平高于对照组,且 VEGF 阳性率高于对照组,说明乙型肝炎相关肝癌患者血清 VEGF 水平明显上升。

4 结 论

凝血四项指标及肿瘤标志物具有重要乙型肝炎相关肝癌诊断价值。但本文研究还存在一些不足之处,观察纳入研究对象相对较少,观察研究指标较少,

因此,临床上还需研究纳入对象及增加观察研究指标进行深入研究,以提供可靠参考价值。

参考文献

[1] 陈雪莉,杨宏强,季榕. 乙型肝炎病毒感染与肝癌相关性的多因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2014,5(17): 4288-4289.

[2] 高蕊,刘中景,陈菲,等. 乙型肝炎相关性原发性肝癌相关危险因素的 Logistic 回归分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2014,30(4):370-372.

[3] 李勤英,胡晓锋,赵玲俊,等. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎相关性肝癌的生存分析[J]. 河北医学,2014, 11(3):491-493.

[4] 姜政伟,王东清. 介入治疗联合抗病毒治疗乙型肝炎相关肝癌的疗效分析[J]. 国际病毒学杂志,2015,22(z1):199-201.

[5] 甘雨,田娜娜,陈华辉,等. 原发性肝癌患者 AFP 浓度与临床特点及预后的相关性[J]. 中华肿瘤防治杂志,2016, 23(14):958-962.

[6] 刘英丽,张青云. 甲胎蛋白和 α -L-岩藻糖苷酶及乙型肝炎病毒核酸水平与原发性肝癌的关系[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(3):241-243.

[7] 李宁侠,付琳,董恒利,等. 原发性肝癌患者中不同水平

AFP 值与 AFP-L 3、GP73 和 AFU 三者异常率的相关性研究[J]. 现代消化及介入诊疗,2016,21(2):280-281.

[8] 汤海玲,范丽梅,韩珍,等. 乙型肝炎相关肝癌各临床分期中血管新生相关因子的研究[J]. 中国药理学通报,2015, 24(6):882-883.

[9] 张申. 不同容量管理方案对原发性肝癌手术患者凝血功能影响的研究[J]. 中国医药导刊,2015,17(9):893-894.

[10] 林一,窦敏,陈喜军,等. 凝血功能检测在肝癌患者中的应用[J]. 实验与检验医学,2014(4):454-456.

[11] 杜垚强,王震,陈秉宇,等. 血浆输注对肝癌患者凝血功能和肝生化指标的影响[J]. 浙江医学,2015,37(24):2010-2012.

[12] 鲁欣然,冯景见,檀军丽,等. TACE 对原发性肝癌患者凝血功能的影响[J]. 河北医药,2014,19(6):863-864.

[13] 徐向勇,刘显畅,李正峰,等. 高尔基体蛋白联合甲胎蛋白检测在原发性肝癌早期诊断中的价值[J]. 中国医药导报,2014,11(1):83-85.

[14] 张双元,朱振国,解占峰. 甲胎球蛋白、 α -L-岩藻糖苷酶、高尔基体蛋白 73 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 实用医学杂志,2014,14(16):2650-2652.

(收稿日期:2018-03-24 修回日期:2018-06-30)

(上接第 2625 页)

monitored with multiplate, ROTEM and Sonoclot[J]. Scand J Clin Lab Invest,2016,76(4):282-290.

[7] AGGARWAL V,KAPOOR P M,CHOUDHURY M,et al. Utility of sonoclot analysis and tranexamic acid in tetralogy of fallot patients undergoing intracardiac repair [J]. Ann Card Anaesth,2012,15(1):26-31.

[8] SARODE K,HUSSAIN S S,TYROCH A,et al. A Review of the current role of blood clotting analyzers in clinical practice[J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets,2017,17(3):167-179.

[9] DZEMALI O,GANTER M T,ZIENTARA A,et al. Evaluation of a new sonoclot device for heparin management in cardiac surgery[J]. Clin Appl Thromb Hemost,2017,23 (1):20-26.

[10] BHARDWAJ V,MALHOTRA P,HASIJA S,et al. Coagulopathies in cyanotic cardiac patients:an analysis with three point-of-care testing devices (thromboelastography, rotational thromboelastometry, and sonoclot analyzer)[J]. Ann Card Anaesth,2017,20(2):212-218.

[11] WAN P,TONG H S,ZHANG X Q,et al. Diagnosis of overt disseminated intravascular coagulation in critically ill adults by Sonoclot coagulation analysis[J]. Int J Hema-

tol,2014,100(2):125-131.

[12] YANG W X,LAI C L,CHEN F H,et al. The value of Sonoclot detection technology to guide the clinical medication of the perioperative anticoagulation and antiplatelet therapy in patients with acute myocardial infarction undergoing emergent PCI[J]. Exp Ther Med,2017,13(6): 2917-2921.

[13] RAJKUMAR V,KUMAR B,DUTTA V,et al. Utility of Sonoclot in prediction of postoperative bleeding in pediatric patients undergoing cardiac surgery for congenital cyanotic heart disease;a prospective observational study[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth,2017,31(3):901-908.

[14] BISCHOF D B,GANTER M T,SHORE-LESSERSON L,et al. Viscoelastic blood coagulation measurement with Sonoclot predicts postoperative bleeding in cardiac surgery after heparin reversal [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth,2015,29(3):715-722.

[15] KANDER T,BROKOPP J,ERLINGE D,et al. Temperature effects on haemostasis in whole blood from ticagrelor and aspirin-treated patients with acute coronary syndrome [J]. Scand J Clin Lab Invest,2015,75(1):27-35.

(收稿日期:2018-02-14 修回日期:2018-05-16)