

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.21.024

AFP 结合异常凝血功能相关指标辅助诊断原发性肝癌的临床价值

朱小艳, 陈梓宁

江西省宜春市樟树市人民医院检验科, 江西宜春 331200

摘要:目的 分析甲胎蛋白(AFP)结合异常凝血指标检测用于辅助诊断原发性肝癌的临床价值。方法 选取该院2020年9月至2022年12月收治的30例原发性肝癌患者为观察组,另选取同期在该院检查的健康志愿者50例为对照组。所有研究对象入院后均先行凝血指标[凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物(FDP)、D-二聚体(D-D)]水平检测,再行相关肿瘤标志物[AFP、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原-19-9(CA19-9)、自然杀伤(NK)细胞]水平检测。对比两组各指标检测结果,并分析异常凝血指标与AFP单独及联合诊断原发性肝癌的准确率及灵敏度。结果 观察组患者的TT、PT、APTT、FDP、D-D、AFP、CEA、CA19-9水平显著高于对照组,而FIB、NK细胞水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。凝血酶原与AFP单独诊断原发性肝癌的灵敏度、特异度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);但二者联合诊断的准确率、灵敏度显著高于各指标单独检测($P < 0.05$)。结论 AFP结合异常凝血指标检测可有效辅助诊断原发性肝癌,且准确率较高。

关键词:原发性肝癌; 甲胎蛋白; 凝血酶原检测

中图分类号:R735.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)21-3205-04

Clinical value of AFP combined with abnormal coagulation index in auxiliary diagnosis of primary liver cancer

ZHU Xiaoyan, CHEN Zining

Department of Clinical Laboratory, Zhangshu People's Hospital of Yichun, Yichun, Jiangxi 331200, China

Abstract: Objective To analyze the clinical value of alpha-fetoprotein (AFP) combined with abnormal coagulation indexes in auxiliary diagnosis of primary liver cancer. **Methods** Thirty patients with primary liver cancer admitted to Zhangshu People's Hospital from September 2020 to December 2022 were selected as the observation group, and 50 healthy volunteers underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. All subjects were tested for coagulation indexes [thrombin time (TT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), fibrin/fibrinogen degradation product (FDP), D-dimer (D-D)] first after admission, then the levels of related tumor markers [Carcinoembryonic antigen (CEA), glycan antigen-19-9 (CA19-9), natural killer (NK) cells] were detected. The results of each indexes between the two groups were compared, and the accuracy and sensitivity of abnormal coagulation index and AFP alone and in combination in diagnosis of primary liver cancer were analyzed. **Results** The levels of TT, PT, APTT, FDP, D-D, AFP, CEA, CA19-9 in the observation group were higher than those in the control group, while the levels of FIB and NK cells were lower than those in the control group, the differences had statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical difference in accuracy, sensitivity and specificity between coagulation index detection and AFP detection alone for the diagnosis of primary liver cancer ($P > 0.05$), but the diagnostic accuracy and sensitivity of AFP detection combined with coagulation index detection were significantly higher than that of each index alone ($P < 0.05$). **Conclusion** AFP combined with abnormal coagulation index detection can effectively assist in the auxiliary diagnosis of primary liver cancer with high diagnostic accuracy.

Key words: primary liver cancer; alpha-fetoprotein; prothrombin test

肝脏是人体消化系统中最大的消化腺,也是重要的代谢和解毒器官。肝癌主要分为原发性和继发性,

前者多由肝硬化引起,后者是因其他脏器存在恶性肿瘤,其肿瘤细胞通过血液或其他途径转移到肝脏上,原发性肝癌更为常见^[1]。根治术是原发性肝癌的首选治疗手段,大部分患者可通过及时的干预治疗获得满意的病情转归效果,从而降低短期病死率,但原发性肝癌早期无明显症状表现,大部分患者难以察觉,当患者因明显腹痛、黄疸、腹水等症状就诊时,多已发展至中晚期,从而错失最佳治疗时机^[2]。因此,早期确诊对原发性肝癌患者十分重要。病理组织穿刺是检查肿瘤的金标准,可通过病理组织切片明确诊断疾病类型及病情发展程度^[3]。但病理组织穿刺具有检查措施复杂、耗时长、有创伤性、对医疗器械要求高的特点,难以在临床普及推广。生化检测是用生物化学方法对患者血清进行疾病相关指标的检测,该技术操作简单、耗时短、对医疗器械要求低,在临床上广泛作为疾病筛查手段,故将其用于原发性肝癌患者的疾病诊断中具有积极作用。而原发性肝癌患者受肝功能影响,多存在凝血功能障碍,因此凝血指标检测是其常用生化检测方法,但凝血功能障碍还可由血小板异常、药物等因素影响,将其单一作为原发性肝癌患者的检测方法时,误诊率较高^[4]。因此,结合原发性肝癌患者的恶性肿瘤特点,在凝血指标检测基础上,增加肿瘤标志物检测十分重要。甲胎蛋白(AFP)是一种糖蛋白,主要存在于胚胎时期的肝细胞内,一般情况下,血清中含量较少,当其水平升高,且合并肝炎、肝硬化等疾病时,则提示原发性肝癌^[5]。基于此,本文对 AFP 结合异常凝血指标检测用于辅助诊断原发性肝癌的临床价值进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取樟树市人民医院 2020 年 9 月至 2022 年 12 月收治的原发性肝癌患者 30 例作为观察组,另选取同期在该院体检的健康志愿者 50 例作为对照组。观察组中男 16 例(53.33%),女 14 例(46.67%);年龄 30~68 岁,平均(50.16±9.23)岁;肝硬化病程 2~8 年,平均(5.01±1.24)年;TNM 分期:Ⅰ期 8 例、Ⅱ期 18 例、Ⅲ期 4 例;Child-Pugh 分级:A 级 7 例、B 级 21 例、C 级 2 例。对照组中男 26 例(52.00%),女 24 例(48.00%);年龄 30~65 岁,平均(51.02±9.17)岁。两组患者的男女构成比及平均年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象均了解本研究内容后自愿参与,并签署知情同意书,本研究通过本院医学伦理委员会审批通过。

纳入标准:(1)原发性肝癌患者符合《原发性肝癌诊疗指南》^[6]中的相关诊断标准,且均经实验室病理检查确诊;(2)既往病史资料完整;(3)无精神病史,语

言、认知等障碍。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤或已出现远处转移者;(2)合并凝血功能障碍及重大脏器衰竭者;(3)处于妊娠期、哺乳期或月经期女性;(4)不接受随访者。

1.2 方法 采集两组研究对象晨起空腹静脉血 5 mL,以北京白洋医疗器械有限公司提供的 BY-600A 型离心机进行常规离心处理(3 000 r/min 离心 15 min),取上清液备用,每位研究对象的血浆标本均分为两份。第 1 份以枸橼酸钠抗凝 2 mL 进行凝血功能分析,使用拜恩电子有限公司生产的型号为 Thrombolyzer XRM 全自动凝血分析仪联合武汉塞力斯生物技术有限公司提供的酶联检测试剂盒检测凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物(FDP)、D-二聚体(D-D)等凝血指标的水平。第 2 份使用德国 Cobase 601 模块化生化免疫分析仪联合郑州安图生物工程有限公司提供的生化免疫检测试剂盒,采用酶联免疫吸附试验测定血清中 AFP、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原-19-9(CA19-9)、自然杀伤细胞(NK)等肿瘤标志物水平。以上所有操作均严格按照试剂盒规范进行操作。

1.3 观察指标 (1)凝血功能相关指标水平。TT(正常范围:11~13 s)、PT(正常范围:11~13 s)、APTT(正常范围:32~43 s)等凝血指标高于正常范围即判读为真阳,反之则为真阴。(2)AFP 等肿瘤标志物相关指标水平。AFP(正常范围<7 ng/mL)高于正常范围即判断为真阳,反之则为真阴。(3)AFP 结合异常凝血功能相关指标对原发性肝癌的诊断价值。诊断准确率=(真阳性例数+真阴性例数)/总例数×100%,灵敏度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数)×100%,特异度=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数)×100%。

1.4 统计学处理 采用 Excel 2010 和 SPSS20.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象的凝血指标及凝血因子水平比较 观察组的 TT、PT、APTT、FDP、D-D 水平显著高于对照组($P<0.05$),而 FIB 显著低于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组研究对象的肿瘤标志物水平比较 观察组的 AFP、CEA、CA19-9 水平显著高于对照组($P<0.05$),而 NK 细胞水平显著低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组研究对象的凝血指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TT(s)	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	FDP($\mu\text{g}/\text{mL}$)	D-D($\mu\text{g}/\text{mL}$)
观察组	30	17.12 \pm 1.21	18.11 \pm 1.57	49.68 \pm 5.12	1.31 \pm 0.71	7.43 \pm 0.52	603.96 \pm 61.95
对照组	50	12.81 \pm 0.72	12.01 \pm 0.62	30.26 \pm 5.09	3.02 \pm 0.43	3.26 \pm 0.12	261.08 \pm 31.24
t		20.009	24.547	16.485	-13.439	54.547	17.357
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组研究对象的肿瘤标志物水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AFP ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	CEA (ng/mL)	CA19-9 (U/mL)	NK 细胞 (%)
观察组	30	597.20 \pm 104.60	7.26 \pm 1.35	48.56 \pm 6.31	8.61 \pm 0.84
对照组	50	5.37 \pm 0.44	4.68 \pm 0.74	20.56 \pm 2.77	14.09 \pm 1.54
t		15.266	11.053	27.370	-17.926
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 3 种检查方式诊断原发性肝癌的准确率分析 凝血酶原检查诊断原发性肝癌的准确率为 76.67%(23/30), 低于病理诊断结果的 80.00%(20/25), 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.286, P = 0.038$), 见表 3; 血清 AFP 诊断原发性肝癌的准确率为 73.33%(22/30), 低于病理诊断结果的 76.00%(19/25), 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.455, P = 0.020$), 见表 4; 血清 AFP 结合凝血酶原诊断原发性肝癌的准确率为 96.67%(29/30), 与病理诊断结果[100.00%(25/25)]比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 1.017, P = 0.313$), 见表 5。

表 3 凝血酶原检查对原发性肝癌的阳性检出率分析(n)

	病理诊断		合计
	阴性	阳性	
阴性	3	5	8
阳性	2	20	22
合计	5	25	30

表 4 血清 AFP 对原发性肝癌的阳性检出率分析(n)

	病理诊断		合计
	阴性	阳性	
阴性	3	6	9
阳性	2	19	21
合计	5	25	30

表 5 血清 AFP 结合凝血酶原对原发性肝癌的阳性检出率分析(n)

	病理诊断		合计
	阴性	阳性	
阴性	4	0	4
阳性	1	25	26
合计	5	25	30

2.4 凝血酶原与 AFP 单独及联合诊断原发性肝癌的灵敏度、特异度比较 凝血酶原与 AFP 单独诊断原发性肝癌的准确率、灵敏度比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 但二者联合诊断的准确率、灵敏度显著高于各指标单独检测($P < 0.05$), 见表 6。

表 6 凝血酶原与 AFP 单独及联合诊断原发性肝癌的灵敏度、特异度比较[%(n/n)]

检查方式	准确率	灵敏度	特异度
凝血酶原	76.67(23/30) ^a	80.00(20/25) ^a	60.00(3/5)
血清 AFP	73.33(22/30) ^a	76.00(19/25) ^a	80.00(4/5)
血清 AFP 联合凝血酶原	96.67(29/30)	100.00(25/25)	80.00(4/5)
χ^2	6.537	6.605	5.371
P	0.038	0.037	0.068

注: 与血清 AFP 联合凝血酶原比较, ^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

原发性肝癌是来源于肝脏细胞、胆管细胞、间叶组织等肝脏本身的恶性肿瘤, 属于临床上常见的恶性肿瘤之一, 主要包括肝细胞肝癌、肝内胆管细胞癌和肝细胞肝癌及肝内胆管细胞癌混合型 3 种不同的病理类型, 多由肝硬化进展而来。根治术是原发性肝癌患者的首选治疗手段, 可通过切除肿瘤病灶达到治疗效果, 但由于原发性肝癌患者早期无明显症状表现, 导致大部分患者错过最佳手术时机^[7]。因此, 推广科学、快速、准确的疾病筛查手段, 为当前临床研究重点。

生化检验是临床常用检查手段, 可有效反应机体代谢功能、免疫功能及凝血功能等一系列组织器官功能, 对于原发性肝癌患者而言, 受肝组织损伤导致的凝血功能障碍因素影响, 此项检查措施可有效反映机体凝血情况。本研究结果显示, 观察组患者的 TT、PT、APTT、FDP、D-D、AFP、CEA、CA19-9 水平均显著高于对照组($P < 0.05$), 而 FIB、NK 细胞水平显著低于对照组($P < 0.05$)。分析原因, TT、PT、APTT、FDP、D-D 均为反映机体血凝效果的常用指标, 数值异常升高, 则提示机体呈低凝状态。FIB 是由肝细胞合成与分泌的糖蛋白, 是参与机体凝血和止血的重要纤维蛋白, 其数值越低, 凝血功能越差^[8]。对于原发性肝癌患者而言, 由于肝脏是抗纤溶物质、纤维蛋白

溶解物、凝血因子等合成与杀灭的重要脏器,是以此维持机体抗凝系统和凝血系统平衡稳定主要脏器,一旦肝脏组织受损,则可导致凝血因子合成减少,抗凝血因子杀灭作用降低,从而引起机体抗凝系统和凝血系统紊乱,导致机体呈现低凝反应^[9]。其次,AFP 主要来自胚胎的肝细胞,随着年龄增长可逐渐降低,CEA 属于一种酸性糖蛋白,胚胎期在小肠、肝脏、胰腺合成,一般情况下,二者在成人血清中的含量均较低,属于广谱的肿瘤标记物,当其水平升高时,则提示肝脏组织严重受损(经血液循环进入外周血);CA19-9 是一种低聚糖类肿瘤相关糖类抗原,是单克隆抗体识别的一种肿瘤标志物指标,其水平与肿瘤病变呈正比;NK 细胞是反映机体抗肿瘤及抗病毒的重要指标之一,其水平与肿瘤病变呈反比^[10-11]。对于原发性肝癌患者而言,受恶性肿瘤增殖因素影响,AFP、CEA、CA19-9 等肿瘤标志物水平可异常上升,而 NK 细胞水平异常降低的情况^[12-13]。由此可见,二者均可作为原发性肝癌患者的检查手段,但 CEA、CA19-9、NK 细胞水平可受免疫功能影响,无法作为原发性肝癌患者的早期筛查指标。

本研究结果还显示,凝血酶原指与 AFP 单独诊断原发性肝癌的准确率、灵敏度、特异度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但二者联合诊断的准确率明显高于各指标单独检测($P < 0.05$)。分析原因,对于原发性肝癌患者而言,凝血酶原是由肝脏合成的维生素 K 依赖因子之一,当肝组织损伤后,凝血因子合成数量降低,从而延长 PT,但此现象还可能因药物原因(如抗凝药)、血小板功能等引起,AFP 是恶性肿瘤的常用标志物检测指标,可有效检出恶性肿瘤,但对于早期恶性肿瘤患者而言,受肿瘤增殖较小因素影响,其水平含量较低,进而增加了漏诊率,因此,二者单一用于原发性肝癌患者的临床诊断中,均无法取得较高的诊断准确率^[14-15]。而将二者联合用于原发性肝癌患者的临床诊断中,则可相互弥补应用局限,从而提升诊断准确率。

综上所述,AFP 结合 TT、PT、APTT 等异常凝血功能相关检测,可有效提高原发性肝癌患者的诊断准确率,并有效反应患者病情,可作为原发性肝癌患者的筛查方法。

参考文献

[1] 林召,党小军,侯智辉,等.血清 α -L-岩藻糖苷酶、甲胎蛋白、脱 γ -羧基异常凝血酶原检测在原发性肝癌诊断中的

价值及临床意义研究[J].中国医药科学,2018,8(11):113-116.

- [2] 周杰超.甲胎蛋白、异常凝血酶原对原发性肝癌诊断价值的 Meta 分析[J].检验医学与临床,2021,18(14):2047-2052.
- [3] 李玉霞,田中华,应红,等. AFP 和 DCP 单项与联合检测对原发性肝癌诊断价值的 Meta 分析[J].国际检验医学杂志,2021,42(22):2718-2723.
- [4] 班立芳,李广明,孔庆飞,等.血清甲胎蛋白、铁蛋白、 α -L-岩藻糖苷酶以及异常凝血酶原联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J].医学检验与临床,2021,32(10):4-7.
- [5] 朱嫦琳,陈展泽,李启欣.基于决策曲线分析评估血清异常凝血酶原和甲胎蛋白在原发性肝癌中的诊断价值[J].实用医学杂志,2021,37(19):2524-2529.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J].中华肝脏病杂志,2022,30(4):367-388.
- [7] 陈泽衍,陈晓静,郑文斌,等. AFP、PIVKA-II 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J].海南医学,2020,31(10):1232-1234.
- [8] 谈艳芳,刘利洪,袁成良. AFP、AFP-L3/AFP、PIVKA-II 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J].检验医学与临床,2021,18(20):2970-2972.
- [9] 邸亮,丁兢,赵晓飞.血清 AFP、PIVKA-II、GGT 及 GGT/ALT 检测对早期原发性肝癌的诊断价值[J].临床和实验医学杂志,2022,21(3):270-273.
- [10] 胡春梅,童玲,刘霞,等.血清异常凝血酶原、甲胎蛋白、铁蛋白和血清淀粉样蛋白 A 联合检测在原发性肝癌中的应用价值[J].国际检验医学杂志,2022,43(8):967-972.
- [11] 赵云,刘兴祥,张媛媛,等.血清甲胎蛋白及异常凝血酶原 II 和 α -L-岩藻糖苷酶对原发性肝癌的诊断价值[J].中国中西医结合消化杂志,2021,29(9):615-618.
- [12] 付彪,吕沐瀚,唐世孝.异常凝血酶原(PIVKA-II)和甲胎蛋白在原发性肝癌中的诊断价值[J].广西医学,2018,40(19):2268-2271.
- [13] 吴晓英.血清甲胎蛋白高尔基体糖蛋白 73 与去 r-羧基凝血酶原三项联合检测在原发性肝癌诊断中的应用[J].中国药物与临床,2021,21(5):824-825.
- [14] 龙静,刘洁玲,韩朝辉,等.甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体与 TNF- α 联合检测在原发性肝癌诊断中的应用及其临床价值[J].武汉大学学报(医学版),2021,42(3):418-422.
- [15] 孙倍倍. AFP、GPC3、GP73、CA125 联合检验诊断原发性肝癌的临床应用价值分析[J].现代诊断与治疗,2022,33(2):266-268.

(收稿日期:2023-03-05 修回日期:2023-09-11)