

原发性肝癌患者介入治疗前后 血清异常凝血酶原和甲胎蛋白变化的意义

郑海伦, 赵睿, 李大鹏, 汪强武, 汪建超, 王启之

[摘要] **目的:**探讨原发性肝癌(PHC)行经导管动脉化疗栓塞术(TACE)前后血清异常凝血酶原(DCP)和甲胎蛋白(AFP)变化的临床意义。**方法:**利用ELISA分别检测PHC患者TACE术前及术后第1、2、4个月血清DCP和AFP值;将95例行TACE术治疗的PHC患者根据治疗效果分为好转组和进展组,分析观察术前和术后DCP、AFP动态变化与TACE治疗效果的关系。**结果:**好转组术后第2、4个月血清DCP和术后第4个月AFP水平均较术前降低($P < 0.01$);进展组术后第2、4个月血清DCP和术后第4个月AFP水平均较术前升高($P < 0.05$)。AFP < 400 ng/ml的PHC患者中进展组术后第1、2、4个月血清DCP水平均较术前升高($P < 0.05$),术前、术后AFP水平变化差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**DCP和AFP都可以作为PHC患者TACE术疗效判断的指标,在AFP较低时DCP在判断TACE术治疗效果方面比AFP更具优势。

[关键词] 肝肿瘤;异常凝血酶原;甲胎蛋白;栓塞

[中国图书资料分类法分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A

The significance of the level changes of serum DCP and AFP before and after the intervention treatment in patients with primary hepatic carcinoma

ZHENG Hai-lun, ZHAO Rui, LI Da-peng, WANG Qiang-wu, WANG Jian-chao

(Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical significance of the level changes of serum Des- γ -carboxy-prothrombin (DCP) and α -fetoprotein (AFP) before and after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in patients with primary hepatic carcinoma (PHC).

Methods: The serum levels of DCP and AFP in patients with HPC before TACE, and in 1, 2 and 4 months after TACE were detected by ELISA. Ninety-five PHC patients treated with TACE were divided into the improvement group and progression group according to their clinical effects. The relationships between DCP and AFP dynamic changes before and after TACE and TACE treatment effect were analysed. **Results:** Compared with the preoperation, the serum DCP levels in 2 and 4 months after operation and AFP level in 4 months after operation in improvement group decreased ($P < 0.01$), but in progression group, their levels increased ($P < 0.05$). Compared with the preoperation, the serum DCP levels in PHC patients of progression group with less than 400 ng/ml of AFP increased in 1, 2 and 4 months after operation ($P < 0.05$), and the difference of AFP level was not statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusions:** The serum DCP and AFP level in PHC patients can be acted as the index in judging the curative effect of TACE. The DCP has more advantage than AFP in judging the curative effect of TACE while the serum AFP level is low.

[Key words] liver neoplasm; Des- γ -carboxy-prothrombin; α -fetoprotein; embolism

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)男性发病率仅次于胃癌、食管癌。PHC起病隐匿,一般早期无明显临床症状,发现时多处于中晚期,仅约20%的患者适合手术^[1]。对于不能手术的中晚期PHC,经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗是首选的、有肯定疗效的治疗方法,但缺乏对其治疗效果进行评价的客

观统一标准^[1]。肿瘤标志物甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、异常凝血酶原(Des- γ -carboxy-prothrombin, DCP)能够用于PHC的早期诊断^[2],其中AFP还用于判断PHC的预后,但效果仍不能令人满意,特别是对于AFP表达阴性或<400 ng/ml的患者,不能用它进行疗效和预后的判断^[3]。本研究通过监测PHC患者TACE术前后血清DCP水平变化,进一步明确DCP对于PHC患者疗效、预后评估的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 PHC患者95例,均为我院2011年1月至2013年6月住院治疗患者,其中男82例,女

[收稿日期] 2014-01-16

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 消化科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 郑海伦(1976-),男,博士,主治医师,讲师。

[通信作者] 王启之,硕士研究生导师,主任医师,教授。E-mail: wangqz2004@sina.com

13 例;年龄 37 ~ 65 岁。诊断标准符合 2011 年中国卫生部颁布的《原发性肝癌诊治规范》;无淋巴结及远处转移、无其他严重器质性疾病,肝功能 Child-Pugh 分级为 A ~ B 级、体力状态 PS 评分 0 ~ 1 分,能顺利完成整个治疗过程,均采用碘化油(法国加柏药厂)、顺铂(江苏豪森药业)、表柔比星(深圳万乐药业)、替加氟(齐鲁制药)联合 TACE 治疗。

1.2 方法

1.2.1 血清标本的收集 PHC 患者分别于第 1 次 TACE 术前及术后第 1、2、4 个月清晨空腹抽取静脉血 4 ml,血样收集在分离管中,低温 4 °C 4 000 r/min 离心 10 min,分离血清保存在液氮中待测。并常规抽血行肝功能、肾功能、电解质、凝血四项检查,每次介入治疗前常规行上腹部 CT、胸部 X 线检查,当有相关特定临床症状,针对性行相关检查。

1.2.2 血清 DCP 和 AFP 检测 利用 ELISA 分别检测 PHC 患者术前及术后第 1、2、4 个月血清 DCP 和 AFP。AFP 酶联免疫试剂盒、DCP 酶联免疫试剂盒均购自美国 Sigma 公司。参照试剂盒操作说明书步骤进行操作。

1.2.3 疗效评价与观察^[2] 在第 1 次术前及术后 1、2、4 个月对患者进行病情评估。评估项目包括:

表 1 PHC 患者 TACE 术前后血清 DCP 水平的变化($\bar{x} \pm s$; mAU/ml)

| 分组 | n | 术前 | 术后 1 个月 | 术后 2 个月 | 术后 4 个月 | F | P | MS _{组内} |
|-----|----|---------------|---------------|------------------|-------------------|------|-------|------------------|
| 好转组 | 58 | 4 086 ± 5 675 | 2 927 ± 3 960 | 1 908 ± 2 765 ** | 788 ± 1 566 ** | 7.95 | <0.01 | 14 496 201.500 |
| 进展组 | 37 | 4 242 ± 5 275 | 5 968 ± 6 219 | 8 496 ± 7 346 * | 11 483 ± 8 349 ** | 7.33 | <0.01 | 47 545 413.500 |

q 检验:与术前比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 2 PHC 患者 TACE 术前后血清 AFP 水平的变化($\bar{x} \pm s$; ng/ml)

| 分组 | n | 术前 | 术后 1 个月 | 术后 2 个月 | 术后 4 个月 | F | P | MS _{组内} |
|-----|----|----------------|----------------|-----------------|--------------------|------|-------|------------------|
| 好转组 | 58 | 5 822 ± 13 112 | 4 370 ± 9 690 | 2 198 ± 4 456 | 844 ± 1 718 ** | 3.95 | <0.01 | 72 157 026.000 |
| 进展组 | 37 | 4 889 ± 11 051 | 7 975 ± 15 262 | 11 384 ± 20 363 | 19 791 ± 27 645 ** | 3.99 | <0.01 | 383 487 759.750 |

q 检验:与术前比较 * $P < 0.01$

2.3 AFP < 400 ng/ml PHC 患者术前术后 DCP 水平的变化 AFP < 400 ng/ml PHC 患者中好转组术后第 1、2 和 4 个月血清 DCP 水平均较术前降低 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$),进展组术后第 4 个月血清 DCP 水平较术前升高 ($P < 0.05$) (见表 3)。

2.4 AFP < 400 ng/ml PHC 患者术前术后 AFP 水平的变化 AFP < 400 ng/ml PHC 患者中好转组术后第 1、2 和 4 个月血清 AFP 水平与术前差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 4);进展组术后第 1、2 和 4 个月血清 AFP 水平与术前差异均无统计学意

Child-Pugh 分级变化、肝脏 CT 所见肿瘤大小变化、有无新发病灶、TNM 分期、PS 评分变化。将治疗结果分为:进展组、好转组,其中好转组中包括完全缓解、部分缓解、稳定病例。进展组:肿瘤增大或出现新发病灶、远处转移、TNM 分期、Child-Pugh 分级、PS 评分有进展、AFP 明显升高。好转组:肿瘤缩小或稳定、TNM 分期、Child-Pugh 分级、PS 评分好转或无明显变化、AFP 水平增加不明显或降低。95 例中好转组 58 例,男 50 例,女 8 例,年龄 (55.12 ± 8.75) 岁;进展组 37 例,男 32 例,女 5 例,年龄 (54.16 ± 9.62) 岁。

1.3 统计学方法 采用方差分析和 q 检验。

2 结果

2.1 PHC 患者术前与术后 DCP 水平的变化 好转组患者术后第 2、4 个月血清 DCP 水平均较术前显著降低 ($P < 0.01$),进展组术后第 2、4 个月血清 DCP 水平均较术前显著升高 ($P < 0.01$) (见表 1)。

2.2 PHC 患者术前与术后 AFP 水平的变化 好转组术后第 4 个月血清 AFP 水平较术前显著降低 ($P < 0.01$),进展组术后第 4 个月血清 AFP 水平较术前显著升高 ($P < 0.01$) (见表 2)。

义 ($P > 0.05$) (见表 4)。

3 讨论

PHC 起病隐匿,一般发现时多处于中晚期,对于中晚期 PHC, TACE 治疗是首选的、有肯定疗效的治疗方法。目前 AFP 用于判断 TACE 术疗效及预后不能令人满意,特别是对于 AFP 表达阴性或 AFP < 400 ng/ml 的患者。有研究^[4]发现 DCP 能够作为 PHC 临床早期诊断的有用指标,且能反映 PHC 细胞的侵袭性。但对 DCP 能否作为 TACE 术疗效及预

表3 AFP <400 ng/ml PHC 患者 TACE 术前后血清 DCP 水平的变化 ($\bar{x} \pm s$; mAU/ml)

| 分组 | n | 术前 | 术后 1 个月 | 术后 2 个月 | 术后 4 个月 | F | P | MS _{组内} |
|-----|----|---------------|-----------------|---------------|------------------|------|-------|------------------|
| 好转组 | 16 | 3 498 ± 4 729 | 1 648 ± 1 827 * | 810 ± 798 * | 300 ± 327 * * | 4.77 | <0.01 | 6 611 275.750 |
| 进展组 | 13 | 4 166 ± 4 164 | 6 111 ± 6 062 | 8 712 ± 7 530 | 11 581 ± 8 711 * | 2.89 | <0.05 | 46 629 895.250 |

q 检验:与术前比较 * P < 0.05, ** P < 0.01

表4 AFP <400 ng/ml PHC 患者 TACE 术前后血清 AFP 水平的变化 ($\bar{x} \pm s$; ng/ml)

| 分组 | n | 术前 | 术后 1 个月 | 术后 2 个月 | 术后 4 个月 | F | P | MS _{组内} |
|-----|----|-----------|-----------|-----------|-----------|------|-------|------------------|
| 好转组 | 16 | 113 ± 103 | 119 ± 96 | 111 ± 109 | 136 ± 121 | 0.18 | >0.05 | 11 586.750 |
| 进展组 | 13 | 137 ± 125 | 131 ± 125 | 132 ± 123 | 127 ± 127 | 0.01 | >0.05 | 15 627.000 |

后判断方面则需要进一步研究。

DCP 是肝脏在合成凝血酶原过程中前体羧化不完全所致,当肝细胞发生癌变、羧化酶基因表达水平下降或者肝细胞内存在羧化酶抑制剂时 PHC 患者血清 DCP 含量升高,而在健康人群血清中无法检测到 DCP,慢性肝炎患者血清 DCP 水平也为阴性^[5]。血清 DCP 水平升高与肿瘤有血管侵袭或者肝内转移关系密切^[6-7],这也使得 DCP 可能成为 TACE 术疗效判断的指标。本研究中 PHC 患者 DCP 水平高于文献^[8]报道的诊断 PHC 水平的界值,这也再次验证了 DCP 具有诊断 PHC 价值的结论。PHC 患者术前与术后 DCP 水平的差异具有统计学意义,术前与术后 4 个月 AFP 水平的差异也具有统计学意义,这可能表明 DCP 和 AFP 都能够作为 TACE 治疗效果判断的指标。血清 DCP 水平与 PHC 患者是否有动脉侵入有很大关联性,血清 DCP 水平 >300 mAU/mL 的 PHC 患者绝大多数伴有动脉侵入^[5];肝内转移特别是门静脉转移可能与 DCP 有关,在 PHC 预后预测方面 DCP 可能优于 AFP^[1]。

在本实验中观察到进展组血清 DCP 水平随着术后时间的延长而升高,这与疾病的进展恶化发展趋势相一致。PHC 出现转移、肿瘤增大、肝功能下降导致肝脏在合成凝血酶原过程中前体羧化不完全也相应增多,相应的 DCP 水平也上升,这表明 DCP 能较好地评价和观察 TACE 术疗效。

DCP 在 AFP <400 ng/ml 的 PHC 组中仍具有较高的浓度,且在 TACE 术治疗恶化时如肿瘤增大或出现肝内转移、门静脉栓塞时,DCP 水平更加增高,这与文献^[9]报道的 DCP 可能通过一些机制导致肝癌细胞更具侵袭性的机制有关。本研究结果表明 AFP <400 ng/ml 时,进展组术前、术后 AFP 变化差异均无统计学意义,这说明此时不能利用 AFP 判断 TACE 术的治疗效果和预后。而 AFP <400 ng/ml

PHC 患者中好转组术后第 1、2 和 4 个月血清 DCP 水平均较术前降低,进展组术后第 4 个月血清 DCP 水平较术前升高,这说明在 AFP <400 ng/ml 时 DCP 仍然可以用于判断 TACE 术治疗效果,比用 AFP 更具优势。

[参 考 文 献]

- [1] Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, *et al.* AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC [J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(12): 1272-1282.
- [2] 王媛媛,朱丽影,钟丽华,等.原发性肝癌患者 TACE 前后血清 GP73 动态变化 [J/CD]. *中国肝脏病杂志: 电子版*, 2013, 5(2): 14-18.
- [3] Nanashima A, Abo T, Taura N, *et al.* NX-PVKA levels before and after hepatectomy of hepatocellular carcinoma as predictors of patient survival: a preliminary evaluation of an improved assay for PIVKA-II [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(6): 2689-2697.
- [4] Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, *et al.* High serum des-γ-carboxy prothrombin level predicts poor prognosis after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer*, 2009, 115(3): 571-580.
- [5] Gao P, Li M, Tian QB, *et al.* Diagnostic performance of des-γ-carboxy prothrombin (DCP) for hepatocellular carcinoma: a bivariate meta-analysis [J]. *Neoplasma*, 2012, 59(2): 150-159.
- [6] Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, *et al.* Predictors of microvascular invasion before hepatectomy for hepatocellular carcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102(5): 462-468.
- [7] Matsubara M, Shiraha H, Kataoka J, *et al.* Des-γ-carboxyl prothrombin is associated with tumor angiogenesis in hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(10): 1602-1608.
- [8] 刘传苗,徐静.肝细胞癌血清肿瘤标志物 DCP、AFP-L3 和 AFP 的表达及临床意义 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2012, 37(9): 1031-1033.
- [9] Nishikawa H, Osaki Y, Kita R, *et al.* Comparison of transcatheter arterial chemoembolization and transcatheter arterial chemotherapy infusion for patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(1): 65-72.

(本文编辑 章新生)