

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.08.013

❖ 临床研究 ❖

血清异常凝血酶原联合甲胎蛋白检测在原发性肝癌诊断中的应用

李静博, 苏小红

(聊城市人民医院检验科, 山东 聊城 252000)

【摘要】目的: 探究血清异常凝血酶原(DCP)联合甲胎蛋白(AFP)检测在原发性肝癌(PLC)诊断中的临床应用价值。**方法:** 选择 51 例原发性肝癌患者作为 PLC 组;同时选择同期接受治疗的 47 例乙型肝炎病毒(HBV)携带者和 47 例肝硬化(LC)患者分别作为 HBV 组和 LC 组;另选择同期在本院进行常规体检的 30 名健康志愿者作为对照组。各组受检者均采集血液分离血清,对 AFP 和 DCP 水平进行测定。以 PLC 组患者和非 PLC 组患者(HBV 组和 LC 组)作为因变量,以血清 AFP、DCP 水平作为自变量进行二元 Logistic 回归分析。绘制血清 AFP、DCP 在诊断 PLC 的受试者工作特征曲线(ROC),分析二者在诊断 PLC 的诊断效能。**结果:** 各组受检者的血清 AFP、DCP 水平比较:PLC 组 > LC 组 > HBV 组 > 对照组 ($P < 0.05$);二元 Logistic 回归分析结果显示,血清 AFP、DCP 水平的升高与 PLC 的发生具有相关性 ($P < 0.05$);ROC 曲线分析结果显示,血清 AFP、DCP 在诊断 PLC 的 AUC 分别为 0.960、0.972,敏感度、特异度分别为 86.27%、96.77% 和 92.16%、93.55%。**结论:** 血清 DCP、AFP 水平在 PLC 患者中呈现出高表达,二者在 PLC 的早期诊断以及病情评价上均具有较高的临床指导意义。

【关键词】 异常凝血酶原;甲胎蛋白;原发性肝癌;乙型肝炎病毒;肝硬化

【中图分类号】 R735.7 **【文献标志码】** A

Application of abnormal serum prothrombin combined with alpha-fetoprotein in the diagnosis of primary liver cancer

LI Jing-bo, SU Xiao-hong

(Department of Laboratory, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China)

【Abstract】Objective: To explore the clinical application value of abnormal prothrombin (DCP) combined with alpha-fetoprotein (AFP) in the diagnosis of primary liver cancer (PLC). **Methods:** 51 patients with PLC were selected as PLC group, 47 patients with hepatitis B virus (HBV) and 47 patients with liver cirrhosis (LC) treated in the same period were selected as HBV group and LC group, respectively, and 30 healthy volunteers who underwent routine physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. All groups of subjects collected their serum samples to measure their AFP and DCP levels. With PLC group and non-PLC group (HBV group and LC group) as dependent variables, serum AFP and DCP levels as independent variables, binary Logistic regression analysis was performed. Drew the receiver operating characteristic curve (ROC) of serum AFP and DCP in diagnosing PLC, and analyzed their diagnostic efficiency in diagnosing PLC. **Results:** Compared with the levels of serum AFP and DCP in groups: PLC group > LC group > HBV group > control group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the increase of serum AFP and DCP levels was correlated with the occurrence of PLC ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of serum AFP and DCP in PLC diagnosis was 0.960 and 0.972, and the sensitivity and specificity were 86.27%, 96.77% and 92.16%, 93.55%. **Conclusion:** Serum DCP and AFP levels are highly expressed in PLC patients, and both of them have high clinical guiding value in early diagnosis and disease evaluation of PLC.

【Key words】 Abnormal prothrombin; Fetal protein; Primary liver cancer; Hepatitis B virus; Liver cirrhosis

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是临床上常见的一类恶性肿瘤,具有发病隐匿,恶性程度高的特点,多数患者确诊时已达到病程的中晚期,导致 PLC 患者的 5 年生存率较低,且预后较差^[1-2]。相

关研究^[3]表明,早期发现和诊治能够在一定程度上提高 PLC 生存率。目前,PLC 的临床诊断主要利用病理学活检和影像学手段,但病理学活检属于有创性检查,同时存在不可连续监测、重复性较差等不

基金项目: 山东省医学科技项目(2015-01-03-52-1)

作者简介: 李静博(1990-),女,硕士,主管技师。E-mail:15092283092@163.com

通讯作者: 苏小红。E-mail:327815038@qq.com

足,导致患者不易接受。影像学检查受医师主观判断和临床经验的影响较大,诊断准确率参差不齐^[4]。近年来,甲胎蛋白(AFP)和异常凝血酶原(DCP)等生物学标志物逐渐应用于PLC的早期诊断,有望成为原发性肝癌诊断的重要血清标志物^[5]。然而,目前关于AFP、DCP等血清标志物在不同肝脏疾病间的比较研究甚少。本研究通过分析PLC患者、乙型肝炎病毒携带者和肝硬化患者的血清AFP、DCP水平,旨在进一步明确上述指标在诊断早期PLC的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2021年8月至2022年9月聊城市人民医院收治的51例原发性肝癌(PLC)患者作为PLC组。其中,单个肿瘤21例,多个肿瘤30例;肿瘤直径1.2~6.8 cm,平均直径(3.56±0.79)cm;CNLC分期:I期11例,II期15例,III期17例,IV期8例。选择同期接受治疗的47例乙型肝炎病毒(HBV)携带者和47例肝硬化(LC)患者分别作为HBV组和LC组。另选择同期在本院进行常规体检的30名健康志愿者作为对照组。纳入标准:(1)PLC组患者均符合《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》中关于原发性肝癌的相关诊治标准^[6];(2)HBV组、LC组患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》中的相关诊断标准^[7];(3)PLC组、HBV组和LC组患者均为首次就诊,入院前无相关治疗史;(4)对照组志愿者的查体各项指标均显示正常。排除标准:(1)合并除肝脏以外的恶性肿瘤者;(2)合并全身性感染性疾病者;(3)合并有自身免疫障碍性疾病或血液系统疾病者;(4)精神障碍或意识不清等无法积极配合完成相关检查者;(5)临床资料不全或缺失者。各组受检者的性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$);LC组和HBV组的病程比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究经过聊城市人民医院伦理委员会审批,受检者均知情并签署知情同意书。

表1 各组受检者一般资料比较($\bar{x}\pm s, n(\%)$)

组别	男/女	年龄(岁)	病程(年)
PLC组($n=51$)	28(54.90)/23(45.10)	56.92±9.23	-
LC组($n=47$)	25(53.19)/22(46.81)	56.48±8.44	3.14±0.87
HBV组($n=47$)	24(51.06)/23(48.94)	55.79±8.92	3.21±0.94
对照组($n=30$)	17(56.67)/13(43.33)	56.03±8.78	-
$\chi^2/F/t$ 值	0.272	0.152	0.375
P 值	0.965	0.930	0.709

1.2 检测方法

所有受检者于早晨采集空腹静脉血5 mL,分离血清后检测AFP和DCP水平。检测仪器为C2000全自动化学发光免疫分析仪,试剂盒分为AFP-13%测定试剂盒和DCP测定试剂盒,检测仪器和相关试剂盒均购自北京热景生物技术股份有限公司。

1.3 统计学分析

采用SPSS20.0软件进行统计学处理与分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验进行,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA)。将PLC组患者和非PLC组患者(HBV组和LC组)作为因变量,以血清AFP、DCP水平作为自变量进行二元Logistic回归分析。绘制血清AFP、DCP在诊断PLC的受试者工作特征曲线(ROC),计算ROC曲线下面积(AUC),计算约登指数并确定最佳截断值,同时得出敏感度和特异度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组受检者的血清AFP和DCP水平

各组受检者的血清AFP、DCP水平比较:PLC组>LC组>HBV组>对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 各组受检者的血清AFP和DCP水平比较($\bar{x}\pm s, \text{ng/mL}$)

组别	AFP	DCP
PLC组($n=51$)	147.17±49.27*# Δ	208.47±61.25*# Δ
LC组($n=47$)	57.90±24.91*#	86.47±33.44*#
HBV组($n=47$)	61.55±28.67*	94.54±41.50*
对照组($n=30$)	7.84±6.88	10.83±3.52
F 值	128.221	147.864
P 值	<0.001	<0.001

* $P<0.05$,与对照组比较;# $P<0.05$,与HBV组比较; $\Delta P<0.05$,与LC组比较。

2.2 血清AFP、DCP水平影响PLC发生的Logistic回归分析

Logistic回归分析显示,血清AFP、DCP水平的升高与PLC的发生密切相关($P<0.05$),见表3。

表3 血清AFP、DCP水平影响PLC发生的Logistic回归分析

变量	β 值	SE值	Wald值	P 值	95%CI
AFP	0.110	0.037	9.013	0.003	1.039~1.200
DCP	0.094	0.029	10.320	<0.001	1.037~1.164
常数	-23.601	7.150	10.894	<0.001	

2.3 血清AFP、DCP在诊断PLC上的价值

血清AFP、DCP在诊断PLC的AUC分别为0.960、0.972,敏感度、特异度分别为86.27%、96.77%和92.16%、93.55%。二者在诊断PLC上的具

有较好的临床指导价值。见表 4、图 1。

表 4 血清 AFP、DCP 对 PLC 的诊断效能

变量	AUC 值	95% CI	截断值 (ng/mL)	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
AFP	0.960	0.926 ~ 0.994	98.32	86.27%	96.77%	0.830
DCP	0.972	0.949 ~ 0.996	139.01	92.16%	93.55%	0.857

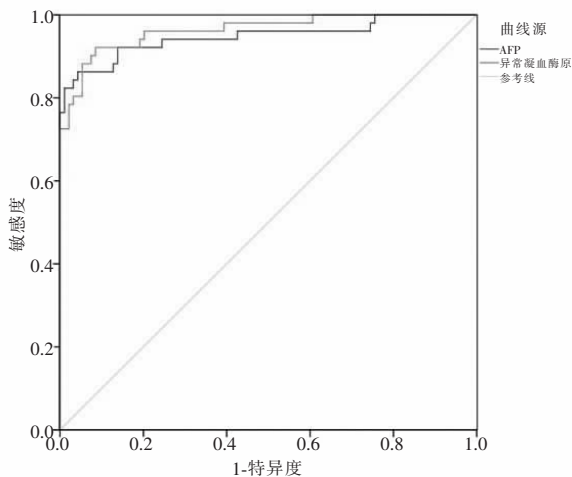


图 1 血清 AFP、DCP 诊断 PLC 的 ROC 曲线

3 讨论

研究^[8]表明,PLC 的形成是一个长时间持续演变的过程,多由慢性肝病发展而来,早期 PLC 多表现为肝脏疼痛,多数患者在确诊时已发展至中晚期。早期筛查、诊断和及早干预治疗对于改善 PLC 患者预后、提高生存质量具有重要意义。

血清肿瘤标志物检测是临床上用于筛查、诊断肿瘤高危人群的常见手段,在肿瘤诊断、临床分期和疗效评估中具有较高的应用价值。AFP 在 PLC 发生时快速升高,是临床上用于 PLC 诊断的常用血清学指标^[9]。然而,受基因表达缺失等因素的影响,临床中发现部分 PLC 患者的 AFP 水平未见升高,同时一些乙型肝炎病毒携带者和肝硬化患者等慢性肝病患者的 AFP 水平也存在异常表达^[10]。因此,对于 AFP 异常表达的患者,仍需通过详细的影像学检查进行进一步明确。相关研究^[11-12]表明,血清 DCP 水平与肝细胞癌变密切相关。一般情况下,维生素 K 可采用凝血酶原前体的羧化反应而生成正常的凝血素。肝脏发生癌变或维生素 K 缺乏时,凝血酶原前体的羧化反应无法正常进行而产生不具有凝血活性的 DCP。DCP 可在 PLC 患者的血清中检测到,而在非肝癌患者的血清中含量极低,因此可将其作为早期诊断 PLC 的指标之一。

胡春梅等^[13]研究发现,PLC 组患者的血清 DCP、AFP 水平高于肝良性病变组和对照组,肝良性病变组的血清 DCP、AFP 水平高于对照组。本研究在此基础上将肝良性病变患者进一步细分为 LC 患者、HBV 患者,同时对比了 PLC 患者、LC 患者、HBV 患者及健康志愿者的血清 AFP、DCP 水平,结果显示,各组受检者的血清 DCP、AFP 水平比较:PLC 组 > LC 组 > HBV 组 > 对照组。李艳萌等^[14]研究指出,肝癌组患者的血清 DCP 水平高于非肝癌组;Logistic 回归分析显示,血清 DCP 水平的升高与原发肝癌的发生密切相关。本研究指出,血清 AFP、DCP 在 PLC 组患者、LC 组患者、HBV 组患者和对照组受检者中依次递减。而二元 Logistic 回归分析结果显示,血清 AFP、DCP 水平的升高与 PLC 的发生密切相关,通过观察患者的血清 AFP、DCP 水平变化能够为 PLC 的临床诊断提供参考。

为进一步明确上述指标在诊断 PLC 上的临床价值,本研究绘制了血清 AFP、DCP 诊断 PLC 的 ROC 曲线,结果显示,血清 AFP、DCP 在诊断 PLC 的 AUC 分别为 0.960、0.972,敏感度、特异度分别为 86.27%、96.77% 和 92.16%、93.55%。二者在诊断 PLC 上的具有较好的临床指导价值。

综上,PLC 患者的血清 DCP、AFP 水平存在异常表达,通过观察其血清水平变化能够为 PLC 的临床诊断、预后评估和复发监测提供依据,值得在临床上积极推广。但本研究人存在一定不足,如收集样本量较少,研究时间较短、观察指标不够全面等问题,后续仍需扩大样本量、增加研究时间和指标进行进一步研究,为 PLC 的临床诊断提供更多可靠依据。

参考文献

- [1] 余微微,李秋艳,罗云程,等.异常凝血酶原在肝癌临床诊疗中的应用价值[J].介入放射学杂志,2021,30(11):1193-1196.
- [2] Kotwani P, Chan W, Yao F, et al. DCP and AFP-L3 are complementary to AFP in predicting high-risk explant features: results of a prospective study [J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology: the Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association, 2022, 20(3): 701-703, e2.
- [3] 董美村,白晶,刘海顺,等.血清 GPC3、DCP、GP73 及 AFP 联合检测在原发性肝癌的诊断价值[J].标记免疫分析与临床,2022,29(7):1142-1147.
- [4] Núñez KG, Sandow T, Fort D, et al. Baseline alpha-fetoprotein, alpha-fetoprotein-L3, and des-gamma-carboxy prothrombin biomarker status in bridge to liver transplant outcomes for hepatocellular carcinoma [J]. Cancers, 2021, 13(19): 4765.

(下转第 1073 页)