

# 脱- $\gamma$ -羧基凝血酶原升高的甲胎蛋白阴性、酒精性肝病相关晚期肝癌1例

胡德涛<sup>1,2</sup>, 汪晓<sup>1</sup>, 刘园园<sup>1</sup>, 胡波<sup>1</sup>, 杜卫星<sup>1</sup>, 李金科<sup>1</sup>, 刘龙<sup>1</sup>, 谭华炳<sup>1</sup> (1.湖北医药学院附属人民医院 肝病研究所, 湖北 十堰 442000; 2.房县大木厂镇中心卫生院 外科, 湖北 房县 442100)

**摘要:** 本文报道1例失代偿期酒精性肝硬化合并大量腹水患者, 传统肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)筛查指标甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)阴性, 但脱- $\gamma$ -羧基凝血酶原(des-gamma-carboxy-prothrombin, DCP)升高达正常值的48倍, 最终通过影像学确诊为HCC并腹膜转移。提示DCP在HCC早期筛查中具有重要意义, 可弥补AFP在HCC筛查的不足, 尤其是酒精性肝病导致的HCC。

**关键词:** 肝细胞癌; 肝病, 酒精性; 脱- $\gamma$ -羧基凝血酶原; 甲胎蛋白

## A case of hepatocellular carcinoma with elevated des-gamma-carboxy-prothrombin and negative alpha fetoprotein caused by alcoholic liver disease

HU De-tao<sup>1,2</sup>, WANG Xiao<sup>1</sup>, LIU Yuan-yuan<sup>1</sup>, HU Bo<sup>1</sup>, DU Wei-xing<sup>1</sup>, LI Jin-ke<sup>1</sup>, LIU Long<sup>1</sup>, TAN Hua-bing<sup>1</sup> (1.Institute of Liver Diseases, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China; 2.Department of Surgery, Damuchang Township Central Hospital, Fang County 442100, Hubei Province, China)

**Abstract:** We reported one patients with decompensated alcoholic cirrhosis, whose alpha fetoprotein (AFP), the traditional screening index of hepatocellular carcinoma (HCC) was negative, but des-gamma-carboxy-prothrombin (DCP) rose up to 48 times as high as the normal value. Finally, the patients was diagnosed as HCC with peritoneal carcinomatosis by imaging. The results suggested that DCP is of great significance in early HCC screening, which can make up for the deficiency of AFP in HCC screening, especially HCC caused by alcoholic liver disease.

**Key words:** Hepatocellular carcinoma; Liver disease, alcoholic; Des-gamma-carboxy-prothrombin; Alpha fetoprotein

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)严重威胁人类健康, 中国HCC患者占世界HCC患者的53.5%, 80% HCC患者一经发现即为中晚期。HCC的早发现、早诊断、早治疗及规范治疗是国内外HCC防治研究的热点, 其中早发现尤为关键。既往国内外将HCC的早期筛查指标定为甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP), 本文报告1例失代偿期酒精性肝硬化患者发生HCC, 其AFP正常, 异常凝血酶原II(protein induced by vitamin K absence, DCP)异常升高, 通过增强CT确定为HCC并腹膜转移, 以期提高医务工作者对AFP阴性HCC、尤其是酒精性肝病所致HCC的认识, 避免因AFP筛查阴

性而误诊误治。

## 1 病例资料

1.1 主诉 患者女性, 63岁, 农民, 因“水肿、乏力、腹胀半月”于2017年5月14日入院。

1.2 现病史 患者于入院前半个月不明原因出现水肿、乏力、腹胀, 水肿和乏力以双下肢为主, 下午及活动后明显; 腹胀于进食后明显; 伴纳差、厌油腻、咳嗽; 当地医院诊断为“肝硬化失代偿期、原发性腹膜炎、低蛋白血症、电解质紊乱”, 治疗无效。

1.3 既往史 患者既往有长期大量饮酒史, 有“肝硬化门脉高压”病史2年。

1.4 辅助检查 ①体格检查: 体温36.5℃, 心率96次/分, 血压90/60 mmHg (1 mmHg = 133.32 Pa), 神清, 慢性肝病面容, 皮肤及巩膜轻度黄染, 未见

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2018.02.017

基金项目: 湖北医药学院附属人民医院创新团队项目(201404); 湖北医药学院2017年校基金

通讯作者: 谭华炳 Email: renmthb@163.com

肝掌及蜘蛛痣, 双侧中上肺呼吸音粗, 双侧下肺可闻及少量湿啰音, 心律齐, 未闻及杂音, 腹隆起, 全腹无明显压痛及反跳痛, 肝脾肋下未扪及, 肝上界右锁骨中线第5肋间, 肝区叩痛(+), 腹水大量, 双下肢凹陷性水肿, 未引出扑翼样震颤。②血液化验: WBC  $9.80 \times 10^9/L$ , N 83.0%, PLT  $84 \times 10^9/L$ , Hb 86 g/L; TBil 116.8  $\mu\text{mol/L}$ , DBil 48.5  $\mu\text{mol/L}$ , IBil 68.3  $\mu\text{mol/L}$ , AST 157.0 U/L,  $\gamma$ -GGT 233.0 U/L, 白蛋白 25.9 g/L, 球蛋白 43.8 g/L; BUN 7.56 mmol/L, 葡萄糖 6.30 mmol/L,  $\beta$ 2-微球蛋白 4.23 mg/L; 钾 2.83 mmol/L, 氯 95.0 mmol/L; CK 1161 IU/L, CK-MB 77 U/L, HBDH 581.7 IU/L, LDH 680.0 IU/L; PTA 41.2%; HBsAb(+), HBcAb(+), HCV-Ab(-); hCRP 50.20 mg/L; ESR 89 mm/h; HA 951.40 ng/ml, LN 150.90 ng/ml, PIIIP 523.20  $\mu\text{g/L}$ , PIVP 504.50 ng/ml。③彩色超声检查: 肝硬化、脾大; 肝多发囊肿; 肝内实性结节; 胆囊壁肿大、增厚; 脾大; 腹腔大量积液。主动脉瓣、三尖瓣少量反流, 心率稍快。甲状腺未见明显异常, 双侧颈部未见明显肿大淋巴结, 双侧胸腔积液。④CT检查: 双肺上叶多发小结节影; 左侧胸腔中等量积液并左下肺膨胀不全。肝硬化, 脾大、腹水。腹部增强CT: 肝硬化、脾大、腹水、侧支循环形成; 肝内多发肿瘤性病变; 肝内多发小囊肿; 盆腔积液; 大网膜密度增高, 转移或炎性改变; 腹膜后见淋巴结显示; 左侧中等量胸腔积液。⑤肿瘤标志物: AFP 12  $\mu\text{g/L}$ , DCP 1887 mAU/ml; Cyfra21 15.680 ng/ml, CEA 5.320 ng/ml, CA125 700.100 U/ml, CA15-3 50.640 U/ml, CA19-9 94.880 U/ml。

1.5 诊断及治疗 诊断为肝细胞肝癌并腹膜转移; 肝硬化失代偿期并腹水、胸水; 自发性腹膜炎; 电解质紊乱。给予晚期HCC临床综合治疗(中药抗癌、支持); 补充白蛋白、利尿; 抗炎; 抽胸腹水。

1.6 出院情况 经上述治疗, 患者下肢水肿消失, 腹胀减轻。体格检查: 下肢无水肿, 心肺(-), 腹水少量。复查: WBC  $3.94 \times 10^9/L$ , L 19.8%, M 17.8%, PLT  $72 \times 10^9/L$ , RBC  $2.38 \times 10^{12}/L$ , Hb 83 g/L; DBil 45.8  $\mu\text{mol/L}$ , IBil 29.4  $\mu\text{mol/L}$ ,  $\gamma$ -GGT 148.4 U/L, A 29.3 g/L; K 3.11 mmol/L; HBDH 240.0 IU/L, 乳酸脱氢酶 333.0 IU/L; hCRP 11.80 mg/L; ESR 60 mm/h; PTA 55.2%。

## 2 讨论

有效筛查HCC患者, 做到早发现、早诊断、早治疗、规范治疗可有效提高HCC患者预后。HCC的临床诊断标准已得到公认。本例患者既往有肝硬

化证据, 目前有肝硬化失代偿期和病情急剧恶化临床表现, 增强CT示肝脏多发恶性肿瘤, 腹腔增强CT提示HCC腹膜转移, 根据《原发性肝癌诊疗规范(2011)》<sup>[1]</sup>可诊断为HCC并腹腔转移。本例患者的特殊之处: 一是病因学确定为酒精性肝病所致HCC, 与以往嗜肝病毒感染导致HCC有所不同; 二是AFP持续阴性、PIVKA 1887 mAU/ml异常增高预警下, 通过影像学临床确诊为晚期HCC。

酒精性脂肪性肝病(alcoholic fatty liver disease, AFLD)和非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)通过酒精性脂肪性肝炎(alcoholic steatohepatitis, ASH)和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)致HCC已有定论<sup>[2-4]</sup>, 但临床对此认识不足。饮酒、吸烟、糖尿病及肝癌家族史亦与HCC发病有关<sup>[5-7]</sup>。乙醇可直接提高某些癌基因的表达或损害细胞修复自身DNA的能力, 从而增加致癌基因的突变率, 还可通过诱发内毒素血症和氧化应激导致肝细胞脂肪变、肝脏炎症、纤维化及肝硬化, 进而诱发HCC<sup>[8]</sup>。因此, 在AFLD和NAFLD患者中筛查HCC需引起重视。

AFP是临床上常用的早期筛查HCC的血清学标志物。但约1/3 HCC患者血清AFP水平正常, 即所谓的AFP阴性HCC<sup>[9]</sup>。在欧洲, HCC患者AFP阴性率更高, 包括肝内胆管癌、高分化和低分化的HCC或HCC已坏死液化者AFP水平均可出现不增高<sup>[10]</sup>。AFP作为诊断HCC的主要血清标志, 其诊断价值正在减弱<sup>[11]</sup>。根据循证医学的证据, 《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》<sup>[12]</sup>和《慢性乙型肝炎防治指南(2015)》<sup>[1]</sup>将PIVKA作为HCC早期筛查的指标之一。

DCP为HCC细胞自身的产物, 与HCC恶性程度密切相关, 发生HCC时其水平升高<sup>[13-17]</sup>。国内外文献报道以DCP 40 mAU/ml作为临界值<sup>[18]</sup>, 本例患者首次检测DCP为正常值的48倍, 而AFP为阴性, 说明DCP对HCC的诊断具有重要的提示意义, 可弥补AFP在HCC筛查中阳性率较低的不足。DCP水平还与HCC病情轻重、预后、肿瘤转移及复发相关<sup>[19-23]</sup>。本例患者DCP增高48倍, 并已发生腹腔转移也证实了这一点。

## 参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 27(11): 1141-1159.
- [2] Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Dig Dis, 2010, 28(1): 155-161.

- [3] 贺琴, 李芳, 谭华炳. 绞股蓝皂苷对2型糖尿病并发非酒精性脂肪性肝病大鼠脂质过氧化物的影响[J]. 医药导报, 2014, 33(12): 1549-1553.
- [4] 张霞, 李金科, 李芳, 等. CT定量分析在评价绞股蓝治疗2型糖尿病并非酒精性脂肪性肝病效果中的应用[J]. 中国医药导报, 2014, 12(21): 110-113.
- [5] Lin CW, Lin CC, Mo LR, et al. Heavy alcohol consumption increases the incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. J Hepatol, 2013, 58(4): 730-735.
- [6] Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2014, 28(5): 753-770.
- [7] Testino G, Leone S, Borro P, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: A review and a point of view[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(43): 15943-15954.
- [8] Ceni E, Mello T, Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(47): 17756-17772.
- [9] 王静, 石明伟, 张侠. 甲胎蛋白阴性原发性肝癌诊断进展[J]. 医学综述杂志, 2016, 22(2): 269-273.
- [10] 汤昭猷. 现代肿瘤学[M]. 3版. 上海: 复旦大学出版社, 2012: 345.
- [11] 李佳红, 付娜, 牛学敏, 等. 573例原发性肝癌病因及临床特点分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(4): 399-402.
- [12] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3): 1-18.
- [13] Inagaki Y, Tang W, Makuuchi M, et al. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinomatous marker des-carboxyprothrombin[J]. Liver Int, 2011, 31(1): 22-35.
- [14] Okuda H, Obata H, Nakanishi T, et al. Production of abnormal prothrombin(des-gamma-carboxy prothrombin) by hepatocellular carcinoma. A clinical and experimental study[J]. J Hepatol, 1987, 4(3): 357-363.
- [15] Fujiyama S, Morishita T, Sagara K, et al. Clinical evaluation of plasma abnormal prothrombin(PIVKA-II) in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatogastroenterology, 1986, 33(5): 201-205.
- [16] Lefrere JJ, Gozin D, Soulier JP, et al. Specificity of increased des-gamma-carboxy prothrombin in hepatocellular carcinoma after vitamin K1 injection[J]. J Hepatology, 1987, 5(1): 27-29.
- [17] Shah DV, Engelke JA, Suttie JW. Abnormal prothrombin in the plasma of rats carrying hepatic tumors[J]. Blood, 1987, 69(3): 850-854.
- [18] 赵琴, 刘园园, 雷旭, 等. 应用异常凝血酶原在乙型肝炎病毒感染者中筛查HCC研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(9): 803-809.
- [19] Kim DY, Paik YH, Ahn SH, et al. PIVKA-II is a useful tumor marker for recurrent hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. Oncology, 2007, 72 (Suppl 1): 52-57.
- [20] Rodriguez-Perálvarez M, Luong TV, Andreana L, et al. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(1): 325-339.
- [21] Kim JM, Hyuck C, Kwon D, et al. Protein induced by vitamin K antagonist-II (PIVKA-II) is a reliable prognostic factor in small hepatocellular carcinoma[J]. World J Surg, 2013, 37(6): 1371-1378.
- [22] Bae HM, Lee JH, Yoon JH, et al. Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II production is a strong predictive marker for extrahepatic metastases in early hepatocellular carcinoma: a prospective evaluation[J]. BMC Cancer, 2011, 11(1): 1-11.
- [23] Ertle JM, Heider D, Wichert M, et al. A combination of alpha-fetoprotein and desgamma-carboxyprothrombin is superior in detection of hepatocellular carcinoma[J]. Digestion, 2013, 87(2): 121-131.

收稿日期: 2017-07-11

胡德涛, 汪晓, 刘园园, 等. 脱- $\gamma$ -羧基凝血酶原升高的甲胎蛋白阴性、酒精性肝病相关晚期肝癌1例[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(2): 91-93.