

3 项指标联合检测肝硬化的临床价值

李 萍¹, 马 健^{2△} (1. 四川省成都市妇女儿童中心医院检验科 610031; 2. 四川省成都市锦江区妇幼保健院检验科 610061)

【摘要】 目的 探讨血清甲胎蛋白(AFP)、丙酮酸激酶 M2(M2-PK)、清蛋白(ALB)联合检测在肝硬化诊断中的临床价值。**方法** 将 2011 年 3 月至 2013 年 3 月成都市妇女儿童中心医院收治的 178 例各类肝病患者按照疾病类型分为急性肝炎组 52 例、慢性肝炎组 57 例、肝硬化组 69 例,另选择同期健康体检的健康者 60 例作为对照组,对比各组研究对象的血清 AFP、M2-PK、ALB 水平。**结果** 与对照组相比,急性肝炎组、慢性肝炎组、肝硬化组血清 AFP、M2-PK 水平均明显升高,ALB 明显降低,组间相比差异有统计学意义($P < 0.05$);与其他 3 组相比,肝硬化组血清 AFP、M2-PK 水平最高,ALB 水平最低($P < 0.05$)。AFP、M2-PK 水平随着 Child-Pugh 分级增高而升高,ALB 水平随着 Child-Pugh 分级增高而降低,组间相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。AFP、M2-PK、ALB 联合检测能够提高检测特异性和准确性。**结论** AFP、M2-PK、ALB 联合检测在肝硬化诊断中有较高的临床应用价值。

【关键词】 甲胎蛋白; 丙酮酸激酶 M2; 清蛋白; 肝硬化

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.22.022 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)22-3142-02

Clinical value of combination detection of peripheral alpha fetoprotein, pyruvate kinase M2 and albumin in liver cirrhosis

LI Ping¹, MA Jian^{2△} (1. Department of Clinical Laboratory, Chengdu Municipal Women and Children Central Hospital, Chengdu, Sichuan 610031, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Jingjiang District Maternal and Child Health Care Hospital, Chengdu, Sichuan 610061, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical value of combination detection of peripheral alpha fetoprotein (AFP), pyruvate kinase M2(M2-PK) and albumin(ALB) in the diagnosis of liver cirrhosis. **Methods** 178 cases of various liver diseases in the Chengdu Municipal Women and Children Central Hospital from March 2011 to March 2013 were divided into the acute hepatitis group(52 cases), chronic hepatitis group(57 cases) and liver cirrhosis group(69 cases) according to the types of disease; at the same period 60 individuals with healthy examination were selected as the control group. The serum levels of AFP, M2-PK and ALB were compared among 3 groups. **Results** Compared with the control group, serum AFP, M2-PK levels in the acute hepatitis group, the chronic hepatitis group and the cirrhosis group were significantly increased, ALB was significantly decreased, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); compared with the other three groups, serum AFP, M2-PK levels in the hepatic cirrhosis group were highest, the serum ALB level was lowest ($P < 0.05$). The serum AFP, M2-PK levels were increased with the increase of the Child-Pugh grade, and the serum level of ALB was decreased with the increase of the Child-Pugh grade, differences between them were statistically significant ($P < 0.05$). The combined detection of AFP, M2-PK and ALB could improve the detection specificity and accuracy. **Conclusion** The combination detection of AFP, M2-PK and ALB has the higher clinical application value in the diagnosis of liver cirrhosis

【Key words】 alpha fetoprotein; pyruvate kinase M2; albumin; liver cirrhosis

肝癌是危害人类生命的重大疾病之一,我国肝癌的发生率和病死率均较高。导致肝癌病死率高居不下的原因之一是由于肝癌早期诊断缺乏特异性指标^[1],一经确诊往往已经为肝癌的中、晚期。调查显示,90%的肝癌患者均为肝硬化的基础病变^[2]。因此在肝硬化早期阶段寻找到一些特异性指标,并对病情治疗预后的评估,从而及时采取积极的治疗干预措施,可以有效预防肝硬化患者进一步发展成肝癌。本研究通过对各种肝病患者血清甲胎蛋白(AFP)、丙酮酸激酶 M2(M2-PK)、清蛋白(ALB)水平进行检测,探讨三者联合检测在肝硬化早期诊断及预后评估中的临床价值。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 3 月至 2013 年 3 月成都市妇女儿童中心医院门诊、住院治疗的各类肝病患者 178 例作为研究对象,男 109 例,女 69 例,年龄 18~73 岁,平均(41.5±8.7)

岁。按照疾病类型分为急性肝炎组 52 例、慢性肝炎组 57 例、肝硬化组 69 例,所有患者均符合 2000 年全国肝病学会制定的相关诊断标准^[3]。肝硬化患者同时行肝功能 Child-Pugh 分级(CTP 评分):A 级 27 例(CTP 评分 5~6 分),B 级 21 例(CTP 评分 7~9 分),C 级 21 例(CTP 评分大于或等于 10 分)。另选择同期健康体检的健康者 60 例作为对照组,男 37 例,女 23 例,年龄 16~78 岁,平均(42.1±10.6)岁。各组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 所有研究对象均于清晨空腹静脉取血 5 mL,采用含乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝的采血管收集,静置 10 min 后高速离心分离血浆,−20℃冰箱中保存待检。

1.2.2 检测方法 (1)AFP 采用电化学发光分析法进行检测,仪器为贝克曼 DSI-800 全自动免疫分析仪,相关试剂盒由贝克曼公司提供;(2)采用酶联免疫吸附试验对 M2-PK 进行检

测,相关试剂盒由上海凯博生化试剂有限公司提供;(3)ALB 采用溴甲酚绿法检测,仪器为罗氏 P-800 全自动生化分析仪,相关试剂盒由罗氏公司提供。所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,独立样本采用 t 检验或 F 检验,相关性采用 Pearson 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组间血清 AFP、M2-PK、ALB 水平对比 与对照组相比,急性肝炎组、慢性肝炎组、肝硬化组血清 AFP、M2-PK 水平均明显升高,ALB 水平明显降低,组间相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$);其中与其他 3 组相比,肝硬化组血清 AFP、M2-PK 水平最高,ALB 水平最低 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组间血清 AFP、M2-PK、ALB 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	AFP(ng/mL)	M2-PK(U/mL)	ALB(mg/mL)
对照组	52	4.13±1.08	5.76±1.43	40.31±3.49
急性肝炎组	57	87.35±23.18 ^a	17.37±8.47 ^a	35.43±6.46 ^a
慢性肝炎组	69	108.64±56.37 ^{ab}	18.41±10.57 ^a	36.97±8.04 ^a
肝硬化组	60	206.47±143.76 ^{abc}	23.19±13.26 ^{abc}	29.17±6.64 ^{abc}

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与急性肝炎组相比,^b $P < 0.05$;与慢性肝炎组相比,^c $P < 0.05$ 。

2.2 肝硬化组血清 AFP、M2-PK、ALB 水平与 Child-Pugh 分级的关系 AFP、M2-PK 水平随着 Child-Pugh 分级增高而升高,ALB 水平随着 Child-Pugh 分级增高而降低,组间相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 肝硬化组血清 AFP、M2-PK、ALB 水平与 Child-Pugh 分级的关系 ($\bar{x} \pm s$)

Child-Pugh 分级	<i>n</i>	AFP(ng/mL)	M2-PK(U/mL)	ALB(mg/mL)
A 级	27	131.54±13.74	16.43±10.86	31.29±5.59
B 级	21	251.37±171.25 ^a	27.36±15.47 ^a	27.46±7.41 ^a
C 级	21	397.33±194.43 ^{ab}	47.57±21.39 ^{ab}	23.65±3.49 ^{ab}

注:与 A 级相比,^a $P < 0.05$;与 B 级相比,^b $P < 0.05$ 。

2.3 Child-Pugh 分级与 AFP、M2-PK、ALB 水平相关性分析 AFP、M2-PK 水平与 Child-Pugh 分级呈明显正相关关系,ALB 水平 Child-Pugh 分级呈负相关关系 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 Child-Pugh 分级与 AFP、M2-PK、ALB 水平相关性分析

统计值	AFP	M2-PK	ALB
<i>r</i>	0.517	0.331	-0.324
<i>P</i>	0.000	0.018	0.015

2.4 单项指标与 3 项指标联合检测的特异性和敏感性对比 3 项指标联合检测后能够使特异性和准确性提高至 81.16%和 95.65%。见表 4。

表 4 单项指标与 3 项指标联合检测的特异性 和敏感性对比 (%)

检测指标	<i>n</i>	特异性	敏感性
AFP	69	71.01	75.36
M2-PK	69	66.67	60.87
ALB	69	52.17	56.62
3 项联合	69	81.16	95.65

3 讨 论

肝硬化是由多种病因长期反复发作所导致的肝细胞坏死、结缔组织再生、假小叶形成,最终会引起肝脏发硬、变形。绝大多数肝癌患者均有肝硬化基础病变,因此在早期肝硬化阶段寻找特异性的标志物能够对肝癌、肝硬化分型的诊断起到临床预警作用。肝脏具有物质代谢的功能,当发生肝硬化时,特别是发展到失代偿期肝硬化,肝细胞会受到损害^[4-5],体内蛋白质代谢、各种肝脏酶均存在相应的功能障碍。

AFP 是由肝细胞合成的一种蛋白,临床上常作为原发性肝癌特异性的标志物。龚显恩等^[6]认为对肝炎患者定期检查 AFP 能够及时发现肝脏的恶变倾向。本研究中发现,肝硬化患者血清 AFP 水平明显高于其他 3 组,且随着 Child-Pugh 分级增高 AFP 水平也随之升高,提示 AFP 作为肝硬化诊断指标的可能性。但是单独检测 AFP 对肝硬化检测的特异性和敏感性均较低,而联合检测则可以明显提高诊断准确率。

M2-PK 是与糖酵解有关的一种酶^[7],在肿瘤形成阶段起到调控作用,临床上常用于胃癌、肝癌等恶性肿瘤的早期诊断。曲秋月等^[8]在研究中发现,肝癌患者 M2-PK 水平异常升高,进而推测 M2-PK 在肝癌的发生、发展中起着重要作用。本研究中发现,肝硬化患者 M2-PK 水平高于急慢性肝炎患者,提示随着肝炎的不断加重,血清 M2-PK 水平不断升高。

肝脏是合成蛋白质的主要器官,当各种原因导致肝功能损害时会引起 ALB 浓度降低。但是 ALB 的半衰期为 16~22 d,因此在早期肝脏损害时难以检测到 ALB 水平降低,只有肝脏损害到一定程度后 ALB 才明显降低^[9]。林一民等^[10]对急性肝炎、肝癌患者血清 ALB 水平进行对比研究后发现,肝癌患者 ALB 水平明显低于健康人群和肝炎患者,而急性肝炎患者血清 ALB 水平则与健康对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。因此测定 ALB 水平能够准确体现出肝脏的损害程度,对于肝硬化、肝癌的早期诊断有一定的临床意义。

综上所述,AFP、M2-PK、ALB 均可作为诊断肝硬化的指标,且随着肝功能降低,3 项指标均发现明显变化。但就单项检测而言,每个指标的特异性和敏感性均较低,而联合检测则可以明显提高诊断的特异性和准确性,说明 AFP、M2-PK、ALB 联合检测能够作为肝硬化早期诊断和预后的有效指标。

参考文献

[1] 陈欣,刘怀平,刘树业,等.肝癌肝硬化患者生化、凝血指标与 Child-Pugh 分级之间的相关性[J].中国老年学杂志,2013,33(20):4974-4976.

[2] Persson EC, Quraishi SM, Welzel TM, et al. Risk of liver cancer among US male veterans with cirrhosis, 1969-1996 [J]. Br J Cancer, 2012, 107(1): 195-200.

[3] 朱疆依,周新民,王建宏,等.两种诊断标准诊断原发性胆汁性肝硬化-自身免疫性肝炎重叠综合征的比较[J].中华肝病杂志,2011,19(2):132-133.

[4] Goldacre MJ, Wotton CJ, Yeates D, et al. Liver cirrhosis, other liver diseases, pancreatitis and subsequent cancer: record linkage study. [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2008, 20(5): 384-392.

[5] 裴彦祯,韩涛,马晓艳,等. HBsAg 及 HBV DNA 定量水平在慢性乙型肝炎、肝硬化和肝癌患者中的变化[J].中华肝病杂志,2011,19(10):743-746.

[6] 龚显恩,刘娟.肝硬化合并肝癌患者血清甲胎蛋白、胆碱酯酶、总胆汁酸水平与 Child-Pugh 分(下转第 3146 页)

同组内治疗前相比,差异有统计学意义($P<0.05$),且联合组疗效明显好于特布他林组($P<0.05$)。治疗后联合组及特布他林组 FVC、FEV1 明显较治疗前升高($P<0.05$),且联合组疗效明显好于特布他林组($P<0.05$)。正是由于两种药物的作用靶点不同,联合吸入可从不同环节抑制慢性炎症引发的气流阻塞,改善通气,缓解呼吸道梗阻,改善黏液流变性质,减轻纤毛受损功能及气流受限的症状。

并且,COPD 患者血清细胞因子 TNF- α 、IL-8 随着疾病病情增加而增加。相关研究认为,TNF- α 是决定 COPD 患者肺功能的主要因子,在细胞因子网络中起关键性的作用。TNF 杀伤细胞的机理还不十分清楚,现代研究主要认为其有直接杀伤或抑制作用,与相应受体结合后向细胞内移,被靶细胞溶酶体摄取导致溶酶体稳定性降低,各种酶外泄,引起细胞溶解,导致细胞死亡。同时 TNF- α 诱导单核巨噬细胞产生 IL-8,而后者的主要功能是趋化和激活中性粒细胞,使之释放大量的活性氧自由基、蛋白水解酶、脂类介质及细胞因子,这些因子共同引起严重肺损伤。本研究结果显示,两组患者治疗后的血清细胞因子 TNF- α 、IL-8 水平与治疗前相比,水平明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组比较发现,联合组血清细胞因子 TNF- α 、IL-8 水平明显下降,下降幅度大于特布他林组($P<0.05$)。

综上所述,异丙托溴铵和特布他林联合吸入在临床总有效率、PaO₂ 升高、PaCO₂ 降低,在 FEV1、FVC 以及血清细胞因子 TNF- α 、IL-8 水平的改善方面上,效果明显好于特布他林组,亦未出现严重的不良反应。因此,短期内异丙托溴铵和特布他林联合治疗可以缓解老年患者的 COPD 症状,值得临床推广。

参考文献

[1] 包明红,梅晓冬.慢性阻塞性肺疾病急性加重期联合吸入药物治疗的临床研究[J].临床肺科杂志,2011,16(7):1018-1019.

[2] 刘洁,姜艳.老年慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的睡眠质量调查[J].中国老年保健医学,2010;8(1):45-46.

[3] 范晓东,吴艳,惠复新,等.鼻(面)罩无创正压通气治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并Ⅱ型呼吸衰竭患者的疗效[J].中国老年学杂志,2012,32(17):3673-3674.

[4] 袁玮,王浩彦,徐秋芬,等.慢肺活量与用力肺活量的差异可预测慢性阻塞性肺疾病患者气道阻塞严重程度[J].中国呼吸与危重监护杂志,2013,12(4):329-333.

[5] 杜秀然,李幸彬,耿书军,等.慢性阻塞性肺疾病患者用力肺活量最佳替代指标的探讨[J].中国综合临床,2013,29(7):710-713.

[6] 李娜,贾玮,李月川,等.细导管排气减压治疗 COPD 并发气胸的效果研究[J].天津医药,2012,40(5):471-473.

[7] 詹达天,王秀川,林崖,等.COPD 患者血气分析和生化试验的结果分析[J].中国实验诊断学,2011,15(9):1506-1509.

[8] 李志刚.噻托溴铵和舒利迭联用对中、重度 COPD 患者肺功能的影响[J].天津医药,2011,39(3):199-201.

[9] Cui K,Ge XY, Ma HL. Association of -238G/A and -863C/A polymorphisms in the TNF- α gene with chronic obstructive pulmonary disease based on a meta-analysis[J]. Genet Mol Res. 2013, 24;12(4):4981-4989.

[10] 何世贵,朱晓兰,房三友.甲基强的松龙联合布地奈德、复方异丙托溴铵雾化吸入对中重度 AECOPD 的疗效[J].江苏医药,2011,37(24):2936-2938.

[11] 李亚珍,傅应云,韩雪梅,等.糖皮质激素对慢性阻塞性肺疾病患者 IL-8 及 TNF- α 的影响[J].广东医学,2011,32(5):602-604.

[12] 张念,徐清,陈菁,等.吸烟对慢性阻塞性肺疾病患者血清及肺泡灌洗液中肿瘤坏死因子- α 及干扰素- γ 的影响[J].实用医学杂志,2012,28(12):1980-1982.

[13] 王丽,谭焰,谷伟,等.慢性阻塞性肺疾病缓解期患者血清中 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 表达的研究[J].临床肺科杂志,2011,16(6):835-836.

[14] Wen FQ, He B. Interpretation of Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (revised 2011)[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi,2012,92(14):939-40.

[15] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J].中华内科杂志,2007,46(3):254-261.

[16] 何权瀛,陈琳.2006 版慢性阻塞性肺疾病全球倡议评介[J].中国实用内科杂志,2007,27(16):1235-1237.

[17] 向左娟,孙宏斌.慢性阻塞性肺疾病的发病机制和临床药物研究进展[J].药学与临床研究,2013,21(1):47-56.

[18] 邱川,李明才,武燕等.慢性阻塞性肺疾病气道炎症的研究进展[J].中国呼吸与危重监护杂志,2011,10(2):196-199.

[19] 杨卫.细胞周期调节与支气管哮喘的气道重塑[J].河北医科大学学报,2013,34(8):986-990.

(收稿日期:2014-03-05 修回日期:2014-06-26)

(上接第 3143 页)

级间的相互关系[J].检验医学,2012,27(1):79-80.

[7] 赵朋月,宋建,刁路明,等.量子点免疫荧光技术检测基质 Cav-1、LDH-B 和 PKM2 蛋白在人肺腺癌中的表达及其临床意义[J].肿瘤,2012,32(9):731-737.

[8] 曲秋月,于源滋,李杰,等.肝硬化患者血浆中 AFP、PKM2 和 ALB mRNA 的检测与分析[J].军事医学,2011,35(7):500-504.

[9] Hirata K, Maruyama T, Watanabe H, et al. Genetically

engineered mannosylated-human serum albumin as a versatile carrier for liver-selective therapeutics[J]. J Control Release,2010,145(1):9-16.

[10] 林一民,黄学梅,易琳,等.血清 PA、ALB 及 TBA 联合检测在肝病诊断中的应用价值[J].重庆医学,2011,40(34):3455-3456.

(收稿日期:2014-03-28 修回日期:2014-06-12)