

•临床研究 Clinical research•

肝细胞肝癌患者抗凝血酶Ⅲ的测定及意义

孔 杰, 何 旭, 赵伯翔, 公茂峰, 陆照璇, 周阳逸, 陈 亮, 苏浩波,
楼文胜, 陈国平, 顾建平, 王小平

【摘要】 目的 研究抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)在肝癌患者和非肝癌患者的活性差异。**方法** 回顾性分析 2017 年 1 月至 2018 年 12 月治疗肝癌患者 95 例及非肝癌患者 212 例,收集各组的临床资料,测量所有患者的 ATⅢ活性,比较两组间 ATⅢ活性的差异。**结果** 肝癌组 ATⅢ活性(U/dL)为 73.88 ± 22.03 , 相对非肝癌组(87.92 ± 19.09),ATⅢ活性低且差异有统计学意义。**结论** 肝癌患者 ATⅢ活性低于非肝癌组且差异有统计学意义。对肝癌患者测定 ATⅢ活性有一定临床意义。

【关键词】 肝癌; 抗凝血酶Ⅲ, 抗凝

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2020)-12-1232-03

The detection of antithrombin Ⅲ and its clinical significance in patients with hepatocellular carcinoma

KONG Jie, HE Xu, ZHAO Boxiang, GONG Maofeng, LU Zhaoxuan, ZHOU Yangyi, CHEN Liang, SU Haobo, LOU Wensheng, CHEN Guoping, GU Jianping, WANG Xiaoping. Department of Vascular Interventional Radiology, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Municipal First Hospital, Nanjing, Jiangsu Province 210006, China

Corresponding author: WANG Xiaoping, E-mail: kilogram@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the difference in antithrombin Ⅲ(AT Ⅲ) activity between hepatocellular carcinoma (HCC) patients and non-HCC patients. **Methods** The clinical data, including AT Ⅲ activity, of 95 HCC patients and 212 non-HCC patients, who received treatment during the period from January 2017 and December 2018, were retrospectively analyzed. The AT Ⅲ activity was determined in all patients. The difference in AT Ⅲ activity between the two groups was evaluated. **Results** The AT Ⅲ activity in HCC group was (73.88 ± 22.03) IU/dL, which was lower than (87.92 ± 19.09) U/dL in non-HCC group, the difference between the two groups was statistically significant. **Conclusion** The AT Ⅲ level in HCC patients is significantly lower than that in non-HCC patients, therefore, the determination of AT Ⅲ activity in HCC patients has certain clinical significance. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 1232-1234)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; antithrombin Ⅲ; anticoagulation

在全世界范围内,肝细胞肝癌(HCC),是癌症相关性死亡的主要病因之一^[1],据统计是第4常见的癌症相关性死亡^[1-5]。门静脉血栓也是进展期肝癌患者的常见合并疾病^[6]。目前,抗凝是治疗静脉血栓的一线推荐方法^[7]。而无论是肝素还是低分子肝素都是通过增强抗凝血酶Ⅲ(antithrombin Ⅲ,ATⅢ)活性,发挥其抗凝效果。ATⅢ的主要抗凝机制是抑制丝氨酸蛋白酶,其缺乏不仅会影响肝素的抗凝效

果,也是血栓性疾病的危险因素。静脉血栓形成的三大危险因素(即Virchow三要素)包括:内皮损伤、高凝状态和血流速度减慢^[8]。门静脉系统的血流动力学特点是压力低、流速慢及血容量高^[9]。肝癌患者合成凝血因子及抗凝血酶的能力均现下降,易处于高凝状态;且肝癌有可能伴发癌栓^[10-11],影响门静脉血流,上述原因均可增加门静脉血栓发生概率^[12]。研究肝癌患者的ATⅢ活性,指导其抗凝方案有重

要意义。现分析我院自 2017 年 1 月至 2018 年 12 月收治的 HCC 患者及非肝癌患者共 307 例的临床资料及各组的 ATⅢ活性,探讨其临床意义。

1 材料与方法

1.1 临床资料

自 2017 年 1 月至 2018 年 12 月我院共收治肝癌患者 95 例和非肝癌患者 212 例。肝癌的诊断经穿刺活检病理证实。非肝癌组包括:动脉硬化闭塞症 151 例,静脉曲张 31 例,脑或腹主动脉瘤 30 例。

1.2 方法

ATⅢ检测采用放射免疫分析试剂盒,取经 EDTA-Na 抗凝的静脉血 4 mL,离心分离血浆,置于-20℃冰箱统一测量或直接测量,严格按照试剂盒说明操作。

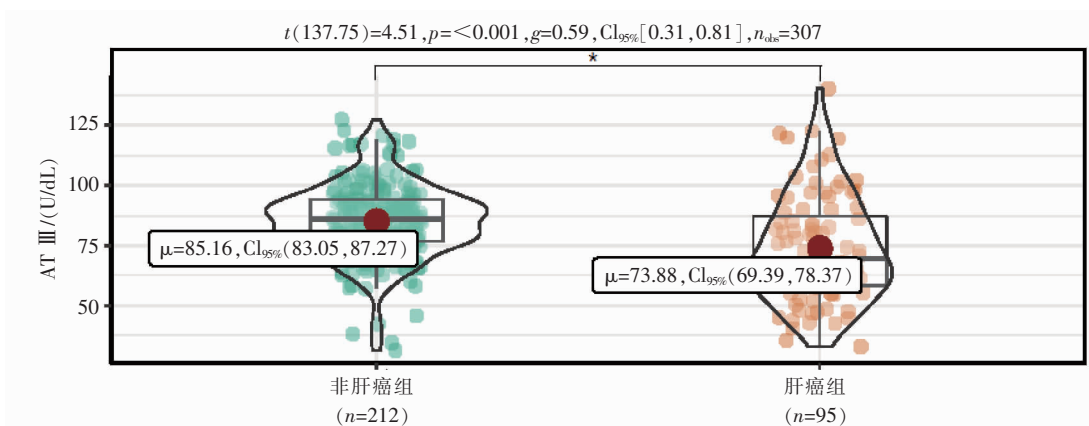
回顾性分析 307 例患者的临床资料,包括年龄、性别、糖尿病病史、高血压病史、诊断,并予入院时抽

静脉血测量 ATⅢ。根据诊断分为肝癌组及非肝癌组。应用 R 3.6.1 及 SPSS 22.0 软件分析各相关因素,计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 t 检验或方差分析,探讨各组的 ATⅢ差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

非肝癌组及肝癌组的年龄分别为, (68.2 ± 12.4) 、 (65.5 ± 13.3) 岁, $t=1.69$, $P=0.093$; (女性占比)分别为 37%、39% $\chi^2=0.13$, $P=0.718$, 两组患者的年龄和性别的差异均无统计学意义,基线资料基本一致。非肝癌组及肝癌组的糖尿病患病率分别为 28%、17%, 卡方检验示 $\chi^2=4.63$, $P=0.032$ 。高血压患病率分别为 63%、43%, 卡方检验示 $\chi^2=10.76$, $P<0.001$ 。

非肝癌组和肝癌组的 ATⅢ活性分别为, (85.16 ± 15.58) U/dL、 (73.88 ± 22.03) U/dL, t 检验示 $t=4.51$, $P<0.001$ (图 1)。肝癌组的 ATⅢ活性低于非肝癌组,且差异有显著统计学意义。



图表 1 肝癌组和非肝癌组测值

3 讨论

ATⅢ是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,其分子量为 58 kDa,是一种重要的调节凝血的糖蛋白,其抗凝作用主要是通过抑制激活的凝血酶Ⅱa和Xa^[13]。ATⅢ可与丝氨酸蛋白酶凝血因子 1:1 不可逆结合,从而抑制凝血因子活性^[14]。肝素通过改变 ATⅢ的构象,提高肝素的抗凝效率至少 100 倍。因此 ATⅢ缺乏的患者,对肝素的抗凝效果显著下降。

ATⅢ不同于其他诸如蛋白 C 或蛋白 S 等天然抗凝血因子,是非维生素 K 依赖抗凝物质,其主要由肝实质细胞合成^[13]。据报道,一般人群中 ATⅢ缺乏的患病率为 1/2 000~1/20 000^[15]。诸多文献报道了 ATⅢ缺乏和血栓形成相关,据报道对于静脉血栓患者人群,ATⅢ缺乏的患病率可达 1/20 到 1/40^[16-17]。对于遗传性 ATⅢ缺乏患者,自发性深静脉

血栓的年发病率约为 1.6%^[18]。获得性 ATⅢ缺乏的原因很多,包括肝脏疾病或者营养不良导致的 ATⅢ合成障碍,肾脏疾病会导致 ATⅢ丢失增多以及凝血功能亢进导致的 ATⅢ消耗增多^[13],恶性肿瘤也会导致 ATⅢ消耗增多^[19-20]。因此肝癌患者一方面可能肝脏合成功能下降,另一方面恶性肿瘤导致 ATⅢ消耗增多,都会影响 ATⅢ活性。本研究证实了肝癌患者的 ATⅢ显著性低于非肝癌组,和既往文献报道一致。

既往也有一些文献报道了肝癌与 ATⅢ关系。Akiyama 报道了 1 例 HCC 伴 ATⅢ水平增高,该研究团队对 HCC 病例标本行免疫组化,发现抗 ATⅢ抗体阳性,从而推断可能 HCC 过度分泌 ATⅢ是 ATⅢ水平增高的原因。Kuroda 等^[21]报道行肝癌切除术后可能发生的肝切除后肝衰竭提示了预后不良可

能性大,而补充 ATⅢ可减少肝切除后肝衰竭的发生。Iwako 等^[22]也报道了 ATⅢ水平可提示肝癌切除术后 ATⅢ水平较高提示预后更好。本研究数据显示肝癌组的 ATⅢ水平低于非肝癌组,这可能和本组研究的 HCC 患者均采用 TACE 治疗而非肝切除治疗。

本研究的局限:①本研究为回顾性研究,无法进行随机分组,故各组患者的糖尿病及高血压等合并疾病的比例并不一致,对结果的解释有一定影响;②本组研究的对照组为非肝癌组,但是静脉曲张等非肝癌疾病是否会影响 ATⅢ水平鲜见文献报道,在今后的研究中将尽可能收集更多样本做对照组。

[参 考 文 献]

- [1] Zuo MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. J Intervent Med, 2018, 1: 70-76.
- [2] McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability[J]. Clin Liver Dis, 2015, 19: 223-238.
- [3] Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16: 589-604.
- [4] Yue YX, Ren ZZ, Ying L, et al. Changes in the frequency of myeloid - derived suppressor cells after transarterial chemoembolization with gelatin sponge microparticles for hepatocellular carcinoma[J]. J Intervent Med, 2019, 2: 21-26.
- [5] Xiao LZ, Xiao EH. Blood Oxygen level - dependent functional magnetic resonance imaging can evaluate the efficiency of transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. J Intervent Med, 2019, 2: 5-7.
- [6] Patterson BO, Hinchliffe R, Loftus IM, et al. Indications for catheter-directed thrombolysis in the management of acute proximal deep venous thrombosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30: 669-674.
- [7] Xiao L, Huang DS, Shen J, et al. Introducer curving technique for the prevention of tilting of transfemoral Günther tulip inferior vena cava filter[J]. Korean J Radiol, 2012, 13: 483-491.
- [8] 顾建平,范春瑛,何旭,等. 下肢深静脉血栓形成的综合性介入治疗[J]. 介入放射学杂志, 2000, 9:206-209.
- [9] 沈新颖,单鸿. 肝癌合并肝动脉-门静脉分流影响门静脉血流动力学的定量研究[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14:21-23.
- [10] 周春,周卫忠,刘圣,等. 无水乙醇明胶海绵混合物栓塞治疗肝癌合并中重度肝动脉门静脉分流的疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:793-798.
- [11] 孙世蒙,郭应兴,雷振武,等. TACE 治疗原发性肝癌伴门静脉癌栓研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:668-671.
- [12] 张磊,陆骊工,李勇,等. 门静脉支架联合肝动脉化疗栓塞治疗肝癌伴门静脉癌栓的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20:968-973.
- [13] Maclean PS, Tait RC. Hereditary and acquired antithrombin deficiency: epidemiology, pathogenesis and treatment options [J]. Drugs, 2007, 67: 1429-1440.
- [14] Hunt LT, Dayhoff MO. A surprising new protein superfamily containing ovalbumin, antithrombin-Ⅲ, and alpha 1-proteinase inhibitor[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1980, 95: 864-871.
- [15] Hirsh J, Piovella F, Pini M. Congenital antithrombin Ⅲ deficiency. Incidence and clinical features[J]. Am J Med, 1989, 87: 34S-38S.
- [16] Harper PL, Luddington RJ, Daly M, et al. The incidence of dysfunctional antithrombin variants: four cases in 210 patients with thromboembolic disease[J]. Br J Haematol, 1991, 77: 360-364.
- [17] Mateo J, Oliver A, Borrell M, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism: results of the Spanish Multi-centric Study on Thrombophilia(EMET-Study)[J]. Thromb Haemost, 1997, 77: 444-451.
- [18] 中国医师协会介入医师分会. 下肢深静脉血栓形成介入治疗规范的专家共识(第2版)[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:1-10.
- [19] 孙亚鹏. 髂静脉重度狭窄继发急性左下肢深静脉血栓形成——支架植入时机研究[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:23-26.
- [20] 樊晓乐. 急性下肢深静脉血栓形成介入治疗研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:98-101.
- [21] Kuroda S, Tashiro H, Kobayashi T, et al. Administration of antithrombin Ⅲ attenuates posthepatectomy liver failure in hepatocellular carcinoma[J]. Dig Surg, 2015, 32: 173-180.
- [22] Iwako H, Tashiro H, Amano H, et al. Prognostic significance of antithrombin Ⅲ levels for outcomes in patients with hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19: 2888-2896.

(收稿日期:2019-10-03)

(本文编辑:俞瑞纲)