

极高血清甲胎蛋白水平的急性肝衰竭 1例报道并文献复习

华中科技大学同济医学院附属同济医院 谭根梅 习洋 杨道锋*, 武汉 430030

关键词 甲胎蛋白; 急性肝衰竭 良性肝病

中图分类号 R575.3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190524

甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)作为原发性肝癌、生殖腺胚胎癌、胃癌、胰腺癌等疾病发生的肿瘤标志物,临床中多用于监测原发性肝癌的发生与进展。近年来其定量检测在肝细胞坏死后的肝细胞再生、判断重症肝炎预后方面的研究引起了广泛关注^[1]。在良性肝病如:病毒性肝炎、肝硬化、重型肝炎患者中,血清AFP水平也有不同程度升高,但现有报道的峰值极少超过1 000 ng/mL^[2]。华中科技大学同济医学院附属同济医院近期接收的1例原因不明的急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)患者,其7 d内AFP上升达8 836 ng/mL,现将其诊治经过报道如下。

临床资料

患者女,23岁,因“呕吐、腹胀10天,双眼黄染1周”入院。患者自诉10 d前无明显诱因出现呕吐、腹胀,无发热、腹泻,无头晕头痛,无视物模糊,1周前出现双眼巩膜黄染,2018年5月1日在华中科技大学同济医学院附属同济医院门诊查肝功能示:丙氨酸转氨酶(ALT)2302 U/L,天门冬氨酸转氨酶(AST)1312 U/L,总胆红素(TBil)221.8 μmol/L,直接胆红素(DBil)140.1 μmol/L,白蛋白(ALB)41.4 g/L,碱性磷酸酶(ALP)130 U/L,谷氨酰转肽酶(GGT)60 U/L;凝血功能:凝血酶原时间(PT)23.7 s,凝血酶原活动度(PTA)31%,国际标准化比值(INR)2.11;5月2日收入院。既往体健。无烟酒及其他特殊嗜好。发病前未服用特殊药物。家族中无肝病患者。查体:嗜睡状态,全身皮肤巩膜明显黄染,未见肝掌及蜘蛛痣,浅表淋巴结未及肿大。腹软,全腹部未触及压痛及反跳痛,肝脾肋下未及,肝浊音界缩小,移动性浊音阴性,余查体未见明显异常。入院后相关检查示:AFP 109.00 ng/mL,余肿瘤标志物均在正常范围;血清铜11.0 μmol/L,铜蓝蛋白

0.214 g/L,尿常规:红细胞(隐血)±,尿胆红素+,真菌+。血氨90 μmol/L。降钙素原0.2 ng/mL,C-反应蛋白(CRP)、白介素6(IL-6)、血沉(ESR)正常范围。甲、乙、丙、戊肝炎病毒感染血清学检测和EB病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV)、单纯疱疹病毒(HSV)、水痘-带状疱疹病毒(VZV)、微小病毒B19等病毒检测均为阴性。血常规、粪常规、甲状腺功能、风湿免疫相关抗体、结核感染T细胞检测,HIV抗体、梅毒螺旋体抗体检测、胸部CT平扫均未见明显异常。诊断考虑:病毒性肝炎未定型,急性肝衰竭^[3]。治疗上予以抗肝性脑病(门冬氨酸鸟氨酸、甘露醇)、促肝细胞生长(小牛血去蛋白提取物)、护肝降酶(还原型谷胱甘肽、乙酰半胱氨酸)、降黄(熊去氧胆酸、前列地尔)、抗感染(比阿培南)、补充凝血因子等对症支持治疗^[4],5月7日复查肝功能、凝血功能较前明显好转,AFP 8836 ng/mL。予以适当补充白蛋白,继续上述对症支持治疗1周后,5月14日再次复查AFP 5727 ng/mL,肝功能:ALT 110 U/L,AST 97 U/L,TBil 92.8 μmol/L,DBil 70.2 μmol/L,ALB 42.3 g/L,ALP 97 U/L,GGT 131 U/L。凝血功能:PT 13.7 s,PTA 89%,INR 1.07。血氨53 μmol/L。肝脏MRI平扫+弥散+灌注结果未见异常。患者及家属要求出院,嘱其回当地继续护肝、降黄治疗,半月后随访复查肝功能基本正常,AFP 100 ng/mL,1月后随访复查肝功能正常,AFP 30 ng/mL,复查肝脏MRI平扫+灌注+弥散检查均未见明显异常。

讨论

AFP是卵黄囊(妊娠前3个月内)及胎儿肝脏(妊娠3个月后)合成的一种生理性产物,出生后AFP的合成受到抑制,至周岁时接近成人水平(<30 ng/mL),并且一直均维持在较低水平(<20 ng/mL)。原发性肝癌患者,肝癌细胞大量生长,癌细胞基因启动肝细胞的原始生长因子,使原来已丧失合成AFP能力的细胞又重新开始合成,以致血

*通信作者:杨道锋,E-mail:yangdaofeng@alyun.com

中 AFP 含量显著升高(常 >400 ng/mL)^[5]。Karvountzis 等^[6]认为在急性肝衰竭时也存在 AFP 相关基因重新被激活,由于肝细胞快速再生,有丝分裂旺盛,产生幼稚肝细胞引起。Spear^[7]运用转基因小鼠研究 AFP 重新被激活的机制,发现肝细胞再生(增殖)和肿瘤是通过不同的作用路径导致 AFP 重新激活。由上可知,肝细胞的快速增生及幼稚化,促进了 AFP 的合成。近年来,相关研究^[2, 8, 9]表明 AFP 可引起胞内钙离子浓度升高,通过与胞膜受体结合而导致胞膜对钙离子通透性发生改变,引起 cAMP 浓度升高,从而影响细胞内各种蛋白质的磷酸化和/或去磷酸化,进而促进变异型蛋白的表达和肝细胞再生,即高表达的 AFP 又将进一步促进肝细胞的再生。临床中急慢性肝炎、肝硬化、重型肝炎等良性肝病肝细胞再生的过程中也多伴有轻中度 AFP 升高,但多 < 400 ng/mL, AFP 升高的峰值很少超过 1 000 ng/mL,且持续时间一般不超过 2 周^[10],而肝癌患者 AFP 多 >400 ng/mL,有时甚至几千或更高,持续时间多 > 4 周以上^[11];研究表明,AFP 的增高程度与肝细胞增生程度存在相关性,而良性肝病有限的细胞增殖与肝癌细胞的恶性增殖是造成 AFP 增高差异的主要原因,具体机制有待进一步研究。

本例患者为青年未婚女性,其急性肝衰竭的诊断符合 EASL 指南(2017 版)及中华医学会肝衰竭诊治指南(2012 年版)的诊断标准^[12, 13]。该患者入院后 AFP 在短期内剧增的趋势,与肝癌早期 AFP 增长速度大致相符,峰值达 8 836 ng/mL(目前所报道的良性病变中属最高水平),5 次查 AFP 定量由低到极高后又逐渐下降及肝脏的 2 次 MRI 平扫灌注弥散检查,基本排除了肝癌的可能。表明良性肝病在发病早期也有类似肝癌的表现,在临床工作中,对类似 AFP 极高的病例,临床医生应客观分析 AFP 增高的主要原因,判断癌变的可能性大小,与患者及家属进行有效及合理的沟通并密切随访,以免进行大

量不必要的检查和给患者及家属造成患肝癌的误导,从而引起不必要的焦虑和恐慌。

参考文献

- 1 Varshney A, Gupta R, Verma SK, et al. Alpha-fetoprotein as a prognostic marker in acute liver failure: a pilot study [J]. Trop Doct, 2017, 47(3):202-205.
- 2 Kakisaka K, Kataoka K, Onodera M, et al. Alpha-fetoprotein: A biomarker for the recruitment of progenitor cells in the liver in patients with acute liver injury or failure [J]. Hepatol Res, 2015, 45(10): E12-E20.
- 3 王丹,林芳,牟劲松,等.横纹肌溶解综合征合并急性肝损伤的临床诊治[J].内科急危重症杂志,2018,24(5):389-391.
- 4 肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(1):38-44.
- 5 朱惠娜,田德英.鳞状细胞癌抗原与原发性肝癌相关性研究进展[J].内科急危重症杂志,2015,21(3):235-237.
- 6 Karvountzis GG, Redeker AG. Relation of alpha-fetoprotein in acute hepatitis to severity and prognosis [J]. Ann Intern Med, 1974, 80(2): 156-160.
- 7 Jin L, Long L, Green MA, et al. The alpha-fetoprotein enhancer region activates the albumin and alpha-fetoprotein promoters during liver development [J]. Dev Biol, 2009, 336(2):294-300.
- 8 Kordes C, Sawitza I, Gotze S, et al. Hepatic stellate cells contribute to progenitor cells and liver regeneration [J]. J Clin Invest, 2014, 124(12):5503-5515.
- 9 李友炳,张军,陈靖,等.肝功能衰竭患者血清磷和甲胎蛋白检测的临床意义[J].中华传染病杂志,2014,32(8):470-473.
- 10 裴冬萍,马科,杨道锋.肝病患者甲胎蛋白定量检测的临床意义[J].胃肠病学和肝病杂志,2009,18(9):834-836.
- 11 Sauzay C, Petit A, Bourgeois AM, et al. Alpha-fetoprotein (AFP): A multi-purpose marker in hepatocellular carcinoma [J]. Clin Chim Acta, 2016, 463(1):39-44.
- 12 Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, et al. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure [J]. J Hepatol, 2017, 66(5):1047-1081.
- 13 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2012 年版)[J].实用肝脏病杂志,2013,16(3):210-216.

(2018-09-10 收稿 2019-03-20 修回)

《内科急危重症杂志》编辑部搬迁公告

尊敬的作者和读者:

本刊编辑部于 2018 年 6 月 1 日搬迁至武汉市蔡甸区中法新城-同济院区,具体通信地址会尽快公布,编辑部电话号码更改为 027-69378378。

非常感谢您对本编辑部的支持!

本刊编辑部