维生素 K_1 对异常凝血酶原升高的不同肝病患者疗效的研究

杨　雪　徐　斌　陈　杰　李文娟　韩　莹

摘　要　目的　分析维生素 K_1 治疗血清异常凝血酶原(proteinin - duced by vitamin K absence or antagonist Ⅱ,PIVKA - Ⅱ)升高的不同肝病患者的疗效。**方法**　回顾性分析 2017 年 1 月 ~2020 年 7 月在首都医科大学附属北京佑安医院收治的经维生素 K_1 治疗的 PIVKA - Ⅱ升高的 230 例患者。其中肝癌组 86 例,亚急性肝衰竭组 69 例,胆汁淤积性肝病组 75 例,比较 3 组患者入院时的 PIVKA - Ⅱ水平;3 组患者应用维生素 K_1 治疗 7 天后 PIVKA - Ⅱ和凝血酶原活动度(PTA)的变化。**结果**　原发性肝癌组患者 PIVKA - Ⅱ值明显高于亚急性肝衰竭组、胆汁淤积性肝病组。亚急性肝衰竭组患者 PTA 水平明显低于原发性肝癌组、胆汁淤积性肝病组($P<0.001$),经维生素 K_1 治疗后,原发性肝癌组 PIVKA - Ⅱ、PTA 水平较入院时变化不明显,差异无统计学意义($P>0.05$)。胆汁淤积性肝病组 PIVKA - Ⅱ明显下降,PTA 明显升高,差异有统计学意义($P<0.001$)。亚急性肝衰竭组,根据出院方式分为存活组及死亡组,死亡组患者 PIVKA - Ⅱ下降不明显,PTA 略有增加或无变化;存活组患者 PIVKA - Ⅱ明显下降,PTA 明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论**　临床上对亚急性肝衰竭及胆汁淤积明显患者给予维生素 K_1 治疗,如果 PIVKA - Ⅱ降低、PTA 在短时间内增加,患者更有可能存活。

关键词　异常凝血酶原　肝衰竭　胆汁淤积性肝病　维生素 K_1

中图分类号　R575　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2022.07.024

Effect of Vitamin K_1 on Different Liver Diseases with Abnormal Prothrombin Elevation.

YANG Xue, XU Bin, CHEN Jie, et al. Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract　Objective　To analyze the therapeutic effect of vitamin K_1 on patients with different liver diseases with elevated serum proteinin - duced by vitamin K absence or antagonist Ⅱ (PIVKA - Ⅱ). **Methods**　A retrospective analysis was performed on 230 patients treated with vitamin K_1 in Beijing Youan Hospital, Capital Medical University from January 2017 to July 2020, including 86 patients in liver cancer group, 69 patients in liver failure group, and 75 patients in cholestatic liver disease group. The levels of PIVKA - Ⅱ and prothrombin activity PTA in the three groups were compared at admission and changes in PIVKA - Ⅱ and PTA after 7 days of vitamin K_1 treatment in the three groups was compared. **Results**　The value of PIVKA - Ⅱ in patients with HCC was mostly higher, which was significantly higher than that of liver failure group and cholestatic liver disease group ($P<0.001$). The level of PTA in subacute liver failure group was significantly lower than that in primary liver cancer group and cholestatic liver disease group ($P<0.001$). After treatment with vitamin K_1, the levels of PIVKA - Ⅱ and PTA in the primary liver cancer group were not significantly changed compared with those at admission, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). PIVKA - Ⅱ was significantly decreased and PTA was significantly increased in the cholestatic liver disease group, and the difference was statistically significant($P<0.001$). Subacute liver failure group was divided into survival group anddeath group according to discharge mode. PIVKA - Ⅱ in the death group was not significantly decreased, while PTA was slightly increased or did not change. PIVKA - Ⅱ was significantly decreased and PTA was significantly increased in the survival group, and the difference was statistically significant ($P<0.001$). **Conclusion**　Patients with clinically significant subacute liver failure and cholestasis treated with vitamin K_1 are more likely to survive if PIVKA - Ⅱ reduces、and PTA increases it over a short period of time.

Key words　Abnormal prothrombin; Liver failure; Cholestatic liver disease; Vitamin K_1

血清异常凝血酶原(proteinin - duced by vitamin K absence or antagonist Ⅱ, PIVKA - Ⅱ)是一种特异性较强且敏感度较高的肿瘤标志物,它是一种异常的凝血酶原分子,主要由肝细胞的微粒体羧化酶系和环氧化物还原酶共同作用而产生[1]。PIVKA - Ⅱ对诊断肝癌具有高敏感度和特异性[2,3]。但临床中发现,

基金项目:北京市医院管理局消化内科学科协同发展中心项目(XXT25);北京市医院管理局培育计划项目(PX2017010)

作者单位:100069　首都医科大学附属北京佑安医院

通信作者:韩莹,主任医师,电子信箱:gladyhanying@ccmu.edu.cn

除了肝癌患者,肝脏严重受损的患者其 PIVKA－Ⅱ亦异常增高,可能与维生素 K_1 缺乏有关。本研究通过回顾性分析不同肝脏疾病患者的 PIVKA－Ⅱ 水平,评价经维生素 K_1 治疗后不同肝病患者的疗效来判断预后,为临床合理用药提供依据。

对象与方法

1. 研究对象:选取 2017 年 1 月～2020 年 7 月于首都医科大学附属北京佑安医院收治入院的 PIVKA－Ⅱ >40mAU/ml(正常参考值≤40mAU/ml)且使用维生素 K_1 治疗的患者共 230 例为研究对象。依据出院诊断分为 3 组:①原发性肝癌组 86 例,诊断依据符合《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》,均经病理检查确诊,无其他重要脏器合并症或肿瘤[4];②亚急性肝衰竭组 69 例,诊断依据符合《肝衰竭诊治指南(2018 年版)》,肝衰竭病因不限[5];③胆汁淤积性肝病组 75 例,诊断依据符合《胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识(2015)》[6]。排除标准:①合并出血或血栓性疾病;②合并妊娠;③服用华法林或同类制剂等抗凝制剂以及应用维生素 K_1 或同类制剂的患者。本研究已通过首都医科大学附属北京佑安医院医学伦理学委员会批准(伦理学审批号:LL－2019－033－K)。

2. 研究方法:收集所有入组患者一般资料,包括性别、年龄及入院时的血常规、肝功能、凝血项、肿瘤标志物等指标,所有患者均给予维生素 K_1 补充治疗,收集治疗后 7 天相对应的 PIVKA－Ⅱ、凝血等指标。

3. 统计学方法:采用 SPSS 24.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料呈正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组样本比较采用随机区组设计的方差分析,同组治疗前后比较用自身配对 t 检验。两组计数资料比较用四格表 χ^2 检验或 *Fisher* 确切概率检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1. 一般资料分析:86 例原发性肝癌患者中,男性 49 例(56.9%),女性 37 例(43.1%),患者平均年龄为 55.09±10.55 岁,79 例肝癌根治术后稳定出院,7 例死亡。69 例亚急性肝衰竭患者中,男性 41 例(59.4%),女性 28 例(40.6%),患者平均年龄为 38.56±15.81 岁,45 例胆红素下降至 40μmol/L 以下,肝功能指标恢复,凝血功能恢复正常出院,24 例病情恶化濒临死亡而自动出院或死亡。75 例胆汁淤积性肝病患者中,男性 46 例(61.3%),女性 29 例(38.7%),平均年龄为 53.60±11.07 岁,72 例皮肤瘙痒等症状明显改善,胆管酶及胆红素指标明显下降,病情稳定出院,3 例死亡。原发性肝癌组患者发病年龄明显高于亚急性肝衰竭组及胆汁淤积性肝病组患者(P 均 <0.05)。3 组肝功能指标比较,亚急性肝衰竭组患者的谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBil)指标明显高于原发性肝癌组及胆汁淤积性肝病组患者;原发性肝组癌患者 AFP 指标明显高于亚急性肝衰竭组及胆汁淤积性肝病组患者,差异均有统计学意义(P 均 <0.05),详见表 1。

表 1　3 组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	原发性肝癌组(n=86)	亚急性肝衰竭组(n=69)	胆汁淤积性肝病组(n=75)	F/χ^2	P
年龄(岁)	58.09±10.55	38.56±15.81	48.60±11.07	10.078	<0.001
男性/女性	49/37	41/28	46/29	3.996	0.136
好转/死亡	79/7	45/24	72/3	33.378	<0.001
WBC($\times 10^9$/L)	7.34±3.65	8.98±3.32	8.95±3.47	0.142	0.868
PLT($\times 10^9$/L)	143.71±82.79	161.56±97.58	157.43±81.49	1.171	0.618
ALT(U/L)	126.14±57.89	212.31±70.36	120.81±67.65	1.033	0.359
AST(U/L)	197.40±45.36	157.41±65.79	164.81±35.65	1.350	0.263
TBil(μmol/L)	41.65±35.78	392.12±105.73	109.05±61.08	48.542	<0.001
CHE(U/L)	4323.13±224.89	3584.01±621.83	3650.62±291.82	3.587	0.031
ALB(g/L)	33.93±8.73	29.16±8.91	33.83±6.28	1.301	0.276
Fib(g/L)	3.02±1.24	1.67±0.78	3.31±1.45	15.487	<0.001
PTA(%)	72.28±22.15	38.33±17.72	54.73±16.50	25.145	<0.001
AFP(ng/ml)	10996.06±2130.23	4047.07±659.10	15162.02±2898.64	2.916	0.005

WBC. 白细胞计数;PLT. 血小板计数;ALT. 谷丙转氨酶;AST. 谷草转氨酶;TBil. 总胆红素;CHE. 胆碱酯酶;ALB. 血浆白蛋白;Fib. 纤维蛋白原;PTA. 凝血酶原活动度;AFP. 甲胎蛋白

2. 3 组患者入院时 PIVKA－Ⅱ水平比较:原发性肝癌组患者 PIVKA－Ⅱ值较高(13768±5639mAU/ml),明显高于亚急性肝衰竭组(9716±2324mAU/ml)和胆汁淤积性肝病组(10986±9754mAU/ml),差异均有

统计学意义(P 均 <0.001)。

3.3 组患者应用维生素 K_1 治疗 7 天后 PIVKA－Ⅱ和 PTA 的水平比较:经维生素 K_1 治疗 7 天后,原发性肝癌组 PIVKA－Ⅱ、PTA 水平较入院时变化不明显,差异无统计学意义($P>0.05$)。胆汁淤积性肝病组经维生素 K_1 治疗后,PIVKA－Ⅱ明显下降,PTA 明显升高,差异有统计学意义($P<0.001$)。亚急性肝衰竭组,根据出院方式分为存活组及死亡组,经维生素 K_1 治疗后,死亡组患者 PIVKA－Ⅱ下降不明显,PTA 略有增加或无变化。存活组患者 PIVKA－Ⅱ明显下降,PTA 明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$),详见表 2、表 3。

表 2 原发性肝癌组及胆汁淤积性肝病组患者应用维生素 K_1 治疗前后 PIVKA－Ⅱ及 PTA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	PIVKA－Ⅱ(mAU/ml)	PTA(%)
原发性肝癌组		
治疗前	13768±2639	72.28±22.15
治疗后	10965±2589	74.39±11.05
前后差值绝对值	3007±657	4.65±7.83
自身配对 $\lvert t\rvert$	0.951	2.395
自身配对 P	0.347	0.211
胆汁淤积性肝病组		
治疗前	10986±1754	54.73±16.50
治疗后	2256±1354	84.32±4.17
前后差值绝对值	7305±3963	34.65±16.67
自身配对 $\lvert t\rvert$	6.765	4.867
自身配对 P	0.001	0.001
两组差值绝对值比较 $\lvert t\rvert$	6.587	4.869
两组差值绝对值比较 P	0.001	0.001

表 3 亚急性肝衰竭存活组及死亡组患者应用维生素 K_1 治疗前后 PIVKA－Ⅱ及 PTA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	PIVKA－Ⅱ(mAU/ml)	PTA(%)
亚急性肝衰竭存活组		
治疗前	8541±2515	44.30±3.86
治疗后	2237±1134	68.94±3.98
前后差值绝对值	5017±1435	14.62±7.74
自身配对 $\lvert t\rvert$	5.875	6.593
自身配对 P	0.003	<0.001
亚急性肝衰竭死亡组		
治疗前	9187±1876	37.65±6.54
治疗后	7875±1763	41.68±5.43
前后差值绝对值	2305±875	2.65±8.76
自身配对 $\lvert t\rvert$	1.209	0.289
自身配对 P	0.245	0.775
两组差值绝对值比较 $\lvert t\rvert$	5.863	6.763
两组差值绝对值比较 P	0.003	<0.001

讨 论

肝脏疾病最常见的并发症就是出血倾向(包括牙龈出血、消化道出血等),这是由于肝脏是合成凝血因子的重要场所,当肝功能减退时,肝脏合成的凝血因子减少,导致凝血功能下降,临床上表现为出血或凝血酶原时间(prothrombin time,PT)延长。维生素 K_1 又称凝血维生素,作为辅酶参与肝脏凝血因子的合成,目前临床上普遍认为肝病患者凝血异常的常见因素是维生素 K_1 缺乏,故把补充维生素 K_1 作为凝血异常的肝病患者常规治疗方法。PIVKA－Ⅱ产生机制可能与患者肝脏维生素 K_1 缺乏导致的代谢异常有关[8,9]。因此本研究分析 PIVKA－Ⅱ升高的不同肝病患者经维生素 K_1 治疗后的疗效来判断其预后。

患有原发性肝癌时,由于癌细胞对凝血酶原前体的合成发生异常,凝血酶原前体羧化不足,从而生成大量的 PIVKA－Ⅱ。本研究结果显示,原发性肝癌患者 PIVKA－Ⅱ水平明显升高,经维生素 K_1 治疗后,PIVKA－Ⅱ水平变化不明显,表明 PIVKA－Ⅱ是原发性肝癌的特异性标志物。这些发现与其他研究的数据一致[10,11]。

本研究发现亚急性肝衰竭患者经维生素 K_1 治疗 1 周后,PIVKA－Ⅱ水平明显降低,PTA 升高的患者更易存活,而 PIVKA－Ⅱ水平变化不明显患者预后较差。肝衰竭时由于患者伴有严重消化道症状及并发症,食欲减退,进食减少,且肝功能受损,合成及吸收功能下降,导致蛋白合成能力降低,凝血因子合成减少,常出现以 PT、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)等延长为主的凝血功能障碍[12,13]。因此肝衰竭患者可通过补充维生素 K_1 来改善凝血功能。但本研究还发现,预后较差的肝衰竭患者予维生素 K_1 治疗后凝血功能改善不明显,这可能是因为肝衰竭时由于肝细胞的大范围损伤坏死,导致了促凝血因子和抗凝血因子合成不足,纤溶系统紊乱以及血小板生成素合成不足和针对血小板的免疫破坏,从而加重了凝血功能障碍[14~16]。因此,肝衰竭患者经维生素 K_1 治疗后,PIVKA－Ⅱ下降明显,患者预后良好。

本研究表明,胆汁淤积性肝病患者 PIVKA－Ⅱ亦明显升高,但经补充维生素 K_1 治疗后,PIVKA－Ⅱ明显下降,PTA 基本恢复正常。这可能是因为维生素 K_1 进入人体后,在胆汁参与下,主要在回肠吸收,有赖于胆汁酸盐和体内脂肪吸收正常状况[17~19]。其肝脏作为脂质代谢场所,多种原因引起的胆汁淤积肝病表现为肝内或肝外胆汁淤积,造成脂质代谢紊乱,维生素 K_1 吸收不良[20]。因此对于胆汁淤积性肝病伴

有 PIVKA－Ⅱ异常升高患者，给予适当维生素 K_1 治疗可多层次、多靶点控制病情进展，有效发挥保肝利胆的作用，改善患者的肝功能。

综上所述，临床上观察不同肝病患者的 PIVKA－Ⅱ和 PTA 的变化，有助于做出正确的诊断和治疗，判断预后。通过给予维生素 K_1 治疗，如果 PIVKA－Ⅱ降低 PTA 并在短时间内增加，患者更有可能存活。但本研究为回顾性研究，亚急性肝衰竭及胆汁淤积肝病患者数量相对较少，总样本量也较小，受试者选自单一三级甲等医院，入选人数不均，存在一定选择偏倚，尚需开展进一步研究。

参考文献

1 Benson AB, Angelica, Abbott de, *et al*. NCCN guidelines insights: hepatobiliary cancers version 2019 featured updates to the NCCN guidelines[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(4): 302－310

2 Siegel, Miller, Jemal, *et al*. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67: 7－30

3 Thomas F. Progress and opportunities for enhancing the delivery and efficacy of checkpoint inhibitors for cancer immunotherapy[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 114: 33－42

4 国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 2: 112－118

5 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(1): 38－44

6 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识(2015)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1989－1999

7 Xing H, Zheng YJ, Han J, *et al*. Protein induced by vitamin K absence or antagonist－Ⅱ versus alpha fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review with meta analysis[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Innt, 2018, 17(6): 487－495

8 Singal K. Surveillance for hepatocellular carcinoma: current best practice and future direction[J]. Gastroenterology, 2019, 157(1): 54－64

9 Tzartzevak, Obij, Richne, *et al*. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepato cellularcar cinoma in patients with cirrhosis: a Meta－analysis[J]. Gastroenterology, 2018, 154(6): 1706－1718

10 Viggianiv, Palombis, Gennarinig, *et al*. Protein induced by vitamin K absence or antagonist－Ⅱ (PIVKA－Ⅱ) specifically increased in Italian hepatocellular carcinoma patients[J]. Scand J Gastroentero, 2016, 51(10): 1257－1262

11 Kampsr, Brandãor, Boschb, *et al*. Next generation sequencing in oncology: genetic diagnosis, risk prediction and cancer classification[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18: 308

12 宁会彬, 尚佳. 肝硬化患者凝血功能障碍的探讨[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(6): 1083－1085

13 Teruy AM, Sound AE, Hui SR, *et al*. PIVKA－Ⅱ correlates with INR but not protein C or protein S concentrations in cord blood among newborns[J]. J Neonatal Perinatal Med, 2016, 9: 139－143

14 Maoq. Pathogenesis and management strategies of liver failure－associated cholestasis[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(2): 258－261

15 Meyer AV, Green M, Pautle, *et al*. Impact of vitamin K administration on INR changes and bleeding events among patients with cirrhosis[J]. Ann Pharmacother, 2016, 50(2): 113－117

16 Rivosecchi RM, Kane, Gill SL, *et al*. The effectiveness of intravenous vitamin K in correcting cirrhosis－associated coagulopathy[J]. Int J Pharm Pract, 2017, 25(6): 463－465

17 Liu ZL, Lang YQ, Chen CY, *et al*. The quantitative analysis of vitamin K_1 in human serum by isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. Chin J Clin Lab Sci, 2018, 36(6): 415－417

18 张锋, 李艳, 王会哲, 等. 维生素 K_1 用于肝病中的不良反应分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(30): 114－116

19 毛青. 肝衰竭时胆汁淤积的发生机制及处置对策[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(2): 258－261

20 Regai A. Routine use of vitamin K in the treatment of cirrhosis－related coagulopathy: is it A－O－K? Maybe not, we say[J]. PT, 2019, 44(3): 131－136

(收稿日期: 2021－12－02)
(修回日期: 2021－12－13)

(接第 119 页)

6 杨德斌, 姚晓华, 王静, 等. 超微血流成像评价颈动脉斑块新生血管与缺血性脑卒中的关系[J]. 中国医学影像学杂志, 2018, 26(12): 934－939

7 Geyer T, Schwarze V, Marschner C, *et al*. Diagnostic performance of contrast－enhanced ultrasound (CEUS) in the evaluation of solid renal masses[J]. Medicina: Kaunas, 2020, 56(11): 624

8 周青, 陈琴. 超声造影对肾脏实性肿瘤的定性诊断价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2018, 26(8): 602－605, 611

9 Xue LY, Lu Q, Huang BJ, *et al*. Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma with contrast－enhanced ultrasonography[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2016, 63(4): 361－371

10 Mao Y, Mu J, Zhao J, *et al*. The value of superb microvascular imaging in differentiating benign renal mass from malignant renal tumor: a retrospective study[J]. Br J Radiol, 2018, 91(1082): 20170601

11 Ljungberg B, Albiges L, Abu－Ghanem Y, *et al*. European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update[J]. Eur Urol, 2019, 75(5): 799－810

12 李淑兰, 张学兰, 周祖邦, 等. 肾透明细胞癌常规超声和超声造影特征及其与病理分化程度的相关性[J]. 中国超声医学杂志, 2014, 30(6): 534－537

13 Murase Y, Iwata H, Takahara T, *et al*. The highest fuhrman and WHO/ISUP grade influences the Ki－67 labeling index of those of grades 1 and 2 in clear cell renal cell carcinoma[J]. Pathol Int, 2020, 70(12): 984－991

(收稿日期: 2021－11－14)
(修回日期: 2021－12－11)