

文章编号 1006-8147(2014)06-0475-02

论 著

甲胎蛋白和甲胎蛋白异质体诊断原发性肝癌的价值

徐 飞^{1,2}, 牛文彦³

(1.天津医科大学研究生院,天津 300070;2.首都医科大学附属北京地坛医院,北京 100015;3.天津医科大学基础医学院免疫学系,天津 300070)

摘要 目的:探讨甲胎蛋白(AFP)和甲胎蛋白异质体(AFP-L3)在原发性肝癌(PHC)诊断中的应用价值。方法:收集 256 例血清标本,其中 PHC 患者 91 例(PHC)、肝硬化患者 96 例(肝硬化组)、慢性活动性肝炎患者 69 例(慢性肝炎组)、正常健康人群对照 70 例。采用化学发光法检测 AFP 和 AFP-L3。结果:AFP、AFP-L3 在 PHC 组的浓度水平和阳性率与肝硬化组、慢性肝炎组和正常组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。AFP 和 AFP-L3 水平和阳性率在肝良性疾病组比较差异无统计学意义。单独检测 AFP、AFP-L3 灵敏度分别为 74.43%、77.18%,特异性分别为 45.45%、80.61%,联合检测灵敏度、特异性分别为 79.12%和 70.91%,AFP-L3 灵敏度和特异性优于 AFP,灵敏度虽低于联合检测,但相差不大,特异性明显高于联合检测。结论:AFP-L3 检测可显著提高原发性肝癌诊断的灵敏度和特异性,对原发性肝癌的筛查诊断具有重要意义。

关键词 甲胎蛋白;甲胎蛋白异质体;原发性肝癌;灵敏度;特异性

中图分类号 R735.7+R446

文献标志码 A

原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PHC)是指在肝细胞或肝内胆管上皮发生的恶性肿瘤,是我国常见恶性肿瘤之一,其死亡率在消化系统恶性肿瘤仅次于胃癌和食管癌,并且发病率有上升趋势。甲胎蛋白(alpha. fetoprotein, AFP)是一种糖蛋白,许多年来一直用于对 PHC 辅助诊断,然而约有 35%~40%的 PHC 患者血清 AFP 呈低浓度升高,因此迫切需要新的指标来替代。甲胎蛋白异质体(AFP-L3)是一种与小扁豆凝集素高亲和力结合的 AFP,它是一种异常糖基化的 AFP,近年来被 FDA 批准用于 PHC 的临床辅助诊断,许多学者均对其诊断 PHC 的价值给予很高评价,AFP-L3 能预警 PHC 的发生,因此第四届全国肝癌学术会议将 AFP-L3 定为 PHC 临床诊断标记物之一。本研究分别对 PHC、肝硬化以及慢性活动性肝炎患者检测 AFP 和 AFP-L3,以探讨二者在 PHC 辅助诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集北京地坛医院 2013 年 1 月~7 月住院及门诊患者血清共 256 例标本,男 198 例,女 58 例,年龄为 26~84 岁,平均 54.83 岁。其中慢性肝炎患者 69 例,男 53 例,女 16 例,平均年龄(48 ± 14)岁;肝硬化患者 96 例,男 74 例,女 22 例,平均年龄(56 ± 10)岁;PHC 患者 91 例,男 71 例,女 20 例,平均年龄(56 ± 10)岁。肝硬化、肝炎诊断标准符合 2000 年中华医学会传染病与寄生虫病学分会肝病分会联合修订的“病毒性肝炎防治方案”中病毒

性肝炎和肝硬化的诊断标准。所有血清标本分离后冻存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱。对照组 70 例均来自健康职工体检人员。

1.2 仪器与试剂 AFP 和 AFP-L3 检测为全自动微粒化学发光免疫分析仪(贝克曼 DxI800)及配套试剂,AFP-L3 分离试剂由北京热景生物技术有限公司提供。

1.3 检测方法 采用化学发光法检测血清中 AFP 及 AFP-L3 的水平,并以 $\text{AFP-L3}/\text{AFP}>10\%$ 作为 AFP-L3 异常升高的判断标准(2005 年美国 FDA 设定 AFP-L3 辅助诊断肝癌的阳性界值)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。疾病组与对照组的 AFP、AFP-L3 统计采用异方差 t 检验。 $P<0.05$ 为具有显著统计学意义。

2 结果

2.1 各组的血清 AFP、AFP-L3 浓度和阳性率比较 PHC 组、肝硬化组、慢性肝炎组、健康对照组的 AFP、AFP-L3 水平和阳性率见表 1。4 组的 AFP 和 AFP-L3 阳性率比较有显著性差异,PHC 组均为最高,进一步两两比较差异有统计学意义,AFP-L3 阳性率高于 AFP。疾病组中的 AFP 及 AFP-L3 的浓度水平均随疾病的发展而有所增高。慢性肝炎、肝硬化组的 2 组间比较,AFP、AFP-L3 差异无统计学意义。PHC、慢性肝炎、肝硬化组与健康对照组两两比较,AFP、AFP-L3 水平差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 AFP、AFP-L3 单项及联合检测对 PHC 的诊断价值 在 91 例 PHC 患者中,AFP-L3 灵敏度高于 AFP 的灵敏度,AFP-L3 特异性也明显高于 AFP;

作者简介 徐飞(1979-),男,主管技师,硕士在读,研究方向:感染免疫学;E-mail:tsq_docxu@163.com。

AFP 和 AFP-L3 联合诊断的灵敏度略高于 AFP-L3, 在特异性方面, 联合诊断的特异性低于 AFP-L3。AFP-L3 灵敏度虽低于 2 项联合检测, 但相差不多, 在特异性方面明显优于 AFP 单项及联合检测。见表 2。

表 1 各组的 AFP、AFP-L3 浓度水平测定结果以及阳性率

组别	例数	AFP		AFP-L3	
		浓度/(ng/mL)	阳性率/%	浓度/(ng/mL)	阳性率/%
PHC 组	91	482.00±183.60	74.43	28.60±10.50	77.18
肝硬化组	96	183.20±20.60	47.30	23.49±7.26	49.80
慢性肝炎组	69	138.36±34.90	39.38	17.35±5.85	38.38
对照组	70	2.6±2.6	0.00	0.52±0.52	0.00

表 2 AFP、AFP-L3 单项及联合检测对 PHC 的价值比较[n(%)]

检测项目	灵敏度(n=91)	特异性(n=165)
AFP	67(74.43)	74(45.45)
AFP-L3	71(77.18)	133(80.61)
AFP+AFP-L3	72(79.12)	117(70.91)

3 讨论

AFP 是早已普遍用于肝细胞癌早期诊断的肿瘤标志物, 广泛用于 PHC 的普查、诊断、判断治疗效果及预测复发^[1-2]。当前我国 PHC 的诊断临床主要根据影像学检查加 AFP 定量测定辅助作为诊断标准^[3]。然而约有 35%~40% 的 PHC 患者血清 AFP 呈低浓度升高, 因此越来越需要更为准确的实验室指标^[4-5]。近年来 AFP-L3 越来越被国际公认为灵敏度高于 AFP 的诊断标志物, 许多学者均对其诊断 PHC 的价值给予很高评价^[6-7]。而且, AFP-L3 对于亚洲人群肝癌诊断特异性有着更高的价值, 因此探讨 AFP-L3 对于 PHC 辅助诊断具有重要的意义^[8]。Sterling 等^[9-10]对 AFP-L3 阳性的 PHC 患者进行回顾性分析后发现, 有 41% 患者的 AFP-L3 在影像学检查显示肝癌特征性占位性病变前 12 个月就有不同程度的升高。可见, 在影像学检查尚未发现肝癌特征性占位性病变时, 对 AFP-L3 检测可以早期预警 PHC 发生^[11-12]。本文研究结果显示, AFP-L3 在 PHC 组检测的阳性率为 77.18%, 高于其他组, 也高于 AFP。国内部分学者报道 AFP、AFP-L3 的联合检测在 PHC 诊断方面更准确^[13-14], 本研究也进行了这方面的比较, 结果显示: AFP 和 AFP-L3 联合检测原发性肝癌其灵敏度高于单项检测, 但与 AFP-L3 相差不多, 而特异性明显低于 AFP-L3。由于 AFP-L3 具有较高的特异性, 因此其可用于肝癌患者治疗后的

随访。AFP-L3 由阳性转为阴性提示成功的临床治疗^[15]。

综合分析, 单独检测 AFP-L3 费用低, 检测相对方便, 特异性更高, 因此 AFP-L3 用于原发性肝癌的早期筛查诊断、疗效评估及预后监测等具有更高的临床应用价值, 是新一代的肿瘤标志物, 值得在临床上推广应用。

参考文献:

- [1] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9(6): 324
- [2] Sato Y, Nakata K, Kato Y, et al. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein[J]. N Engl J Med, 1993, 328(25): 1802
- [3] 吴晓霞, 邓俊, 姚悦萍, 等. 血清甲胎蛋白异质体对肝细胞癌的诊断意义[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(4): 300
- [4] Okuda H, Saito A, Shiratori K, et al. Clinicopathologic features of patients with hepatocellular carcinoma seropositive for alpha-fetoprotein-L3 and seronegative for des-gamma-carboxy prothrombin in comparison with those seropositive for des-gamma-carboxy prothrombin alone[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2005, 20(5): 759
- [5] Matsuda M, Asakawa M, Amemiya H, et al. Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP is a useful prognostic biomarker for survival after repeat hepatic resection for HCC[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(4): 731
- [6] 陈建文. 亲和层析结合酶联免疫定量检测甲胎蛋白异质体[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(13): 3117
- [7] 蒋英, 谢延, 宫贺, 等. AFP-L3 在肝细胞癌早期诊断中的应用价值研究[J]. 中国热带医学, 2009, 9(2): 292
- [8] Oka H, Saito A, Ito K, et al. Multicenter prospective analysis of newly diagnosed hepatocellular carcinoma with respect to the percentage of lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2001, 16(12): 3178
- [9] Sterling R K, Jeffers L. Utility of lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin, alone or in combination, as biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009, 7(1): 104
- [10] 殷正丰. 甲胎蛋白异质体作为肝癌标志物的临床应用[J]. 实用肿瘤杂志, 2004, 19(1): 1
- [11] 屠振兴, 吴孟超, 崔贞福. 甲胎蛋白异质体对原发性肝癌早期诊断的研究[J]. 第二军医大学学报, 1985, 4(4): 193
- [12] 郑颖, 单晓洁, 任茗睿, 等. 微量离心柱法检测甲胎蛋白异质体对原发性肝癌诊断的意义[J]. 浙江实用医学, 2009, 14(1): 3
- [13] 胡敏华, 陈燕, 梁亚嘉, 等. 新微量离心柱法测定甲胎蛋白异质体对原发性肝癌诊断的价值[J]. 福建医药杂志, 2009, 31(4): 95
- [14] 熊彪, 蔡其浩, 蒙凯. 三项生化指标联合甲胎蛋白诊断原发性肝癌的研究[J]. 当代医学, 2008, 14(17): 37
- [15] ter V E, Heijmen L, van Laarhoven H W, et al. In Vivo magnetic resonance Spectroscopy of liver tumors and metastases[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(47): 5133

(2014-04-29 收稿)