

多项肿瘤标志物检测对原发性肝癌的诊断价值

熊将军,曹 阳,张雨相(湖南省直中医医院检验科,湖南株洲 412000)

【摘要】 目的 探讨检测血清甲胎蛋白(AFP)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)、糖类抗原 125(CA125)和癌胚抗原(CEA)含量对原发性肝癌(PHC)的临床诊断价值。**方法** 对 68 例 PHC 患者、50 例良性肝病组及 60 例健康对照组的样本,分别用化学发光法测定 CA125、生物化学比色定量法测定 TSGF、放射免疫法测定 AFP 和 CEA。**结果** AFP、TSGF、CA125 和 CEA 指标与健康对照组比较,在良性肝病组中含量有所增高,差异有统计学意义($P < 0.01$);而各指标在 PHC 组中的水平与健康对照组、良性肝病组比较,含量明显增高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。AFP、TSGF、CA125 和 CEA 单项指标诊断 PHC 的阳性率均低于联合检测的阳性率,差异有统计学意义(χ^2 值分别为 4.42、17.65、34.40、68.72, P 值均小于 0.05)。单项检测中 AFP 对诊断 PHC 的敏感度、阴性预测值和准确度最高,联合检测可使敏感度、阴性预测值和准确度提高到 91.2%、93.9% 和 86.5%。**结论** AFP、TSGF、CA125 和 CEA 对肝肿瘤良恶性辅助诊断及鉴别诊断具有一定应用价值,联合检测可以提高 PHC 的阳性诊断率。

【关键词】 甲胎蛋白; 肿瘤特异性生长因子; 糖类抗原 125; 癌胚抗原; 原发性肝癌

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.02.014 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)02-0157-02

Diagnostic value of multiple tumor markers detection on primary hepatic carcinoma XIONG Jiang-jun, CAO Yang, ZHANG Yu-xiang (Department of Clinical Laboratory, Hunan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhuzhou, Hunan 412000, China)

【Abstract】 Objective To study the value of detection of serum levels of AFP, TSGF, CA125 and CEA in the diagnosis of primary hepatic carcinoma (PHC). **Methods** In 68 cases of primary hepatic carcinoma, 50 cases of benign liver disease and 60 healthy control samples, serum CA125 was detected by chemiluminescence, TSGF by biochemical colorimetric quantitative determination, AFP and CEA by radioimmunoassay respectively. **Results** Compared with the healthy control group, serum AFP, TSGF, CA125 and CEA levels in the benign liver disease group were increased with statistical difference ($P < 0.01$); and compared with healthy control group and benign liver disease group, the various indicators in the PHC group were significantly increased with statistical difference ($P < 0.01$). The positive rate in single index of AFP, TSGF, CA125 and CEA for diagnosing PHC was less than that of joint detection, showing statistical difference ($\chi^2 = 4.42, 17.65, 34.40, 68.72, P < 0.05$). The single AFP detection had highest sensitivity, negative prediction and accuracy were highest for diagnosing PHC. The combined detection could increase the sensitivity, negative predictive value and accuracy by 91.2%, 93.9% and 86.5% respectively. **Conclusion** AFP, TSGF, CA125 and CEA have certain application value in the auxiliary diagnosis of benign and malignant liver tumor and differential diagnosis. The combined detection can increase the rate of positive diagnosis of PHC.

【Key words】 AFP; TSGF; CA125; CEA; primary hepatic carcinoma

原发性肝癌(PHC)是常见的恶性肿瘤,发病率高,预后差,及早发现和诊断 PHC 对患者的治疗和预后具有重要价值。血清甲胎蛋白(AFP)对 PHC 的早期诊断具有重要价值,但由于 10%~30% 的 PHC 患者血清中 AFP 为阴性,因此,联合检测血清 AFP 及其他肿瘤标志物有利于提高 PHC 的早期诊断率。本文联合检测血清 AFP、肿瘤特异性生长因子(TSGF)、糖类抗原 CA125 和癌胚抗原(CEA)含量,以探讨这 4 种肿瘤标志物对 PHC 的临床诊断价值。

1 资料与方法

1.1 检测对象 PHC 组来自 2008 年 1 月至 2011 年 1 月本院肝胆科、肿瘤科 PHC 患者 68 例,其中男 63 例,女 5 例,年龄 18~65 岁,平均 46 岁;均按照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》中有关 PHC 诊断标准确定。良性肝病组来自同期本院肝病科肝硬化、慢性肝炎患者共 50 例,其中男 38 例,女 12 例,年龄 16~75 岁,平均 43 岁;所有患者均经临床、B 超、CT 或血清学检查确诊。健康对照组来自同期本院健康体检中心健康体检者 60 例,其中男 32 例,女 28 例,年龄 20~50 岁,平均 38 岁;

各项肝功能检查均正常。

1.2 检测方法和仪器 抽取所有受检者清晨空腹静脉血,分离血清后于当天检测。AFP、CEA 采用 GC-911 γ 放射免疫计数仪及北京北方生物技术研究所提供的试剂检测, TSGF 采用日立 7600 生化分析仪及福建大陆生物技术有限公司提供的试剂检测, CA125 采用雅培 AXSYM 化学发光分析仪及其配套试剂检测。均严格按说明书操作。

1.3 阳性判断标准 检测项目的正常参考值范围: AFP ≤ 20 ng/mL, TSGF ≤ 64 U/mL, CA125 ≤ 35 U/mL, CEA ≤ 20 ng/mL。测定结果超过正常参考值范围上限即为阳性。

1.4 统计学处理 应用 SPSS14.0 统计软件包进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,诊断效能评价以敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确度表示。

2 结果

2.1 各组血清 AFP、TSGF、CA125 和 CEA 含量比较,见表 1。AFP、TSGF、CA125 和 CEA 指标与健康对照组比较,在良性

肝病组中含量有所增高,差异有统计学意义($P<0.01$);而各指标在 PHC 组中的水平与健康对照组、良性肝病组比较,含

量明显增高,差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 1 各组血清 AFP、TSGF、CA125、CEA 含量测定结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	AFP(ng/mL)	TSGF(U/mL)	CA125(U/mL)	CEA(ng/mL)
健康对照组	5.54±2.98	45.74±7.92	8.82±2.56	7.65±3.45
良性肝病组	27.18±22.79*	55.67±12.29*	21.85±17.31*	12.82±8.39*
PHC 组	676.65±671.18*☆	72.09±13.79*☆	111.34±193.86*☆	20.24±15.10*☆

注:与健康对照组比较,* $P<0.01$;与良性肝病组比较,☆ $P<0.01$ 。

2.2 各指标单项和联合检测诊断阳性率比较,见表 2。AFP、TSGF、CA125、CEA 单项检测及联合检测诊断 PHC 的阳性率与健康对照组比较差异有统计学意义(χ^2 值分别为 79.81、53.23、34.57、11.03、106.09, P 值均小于 0.05);AFP、TSGF、CA125 和 CEA 单项指标诊断 PHC 的阳性率均低于联合检测的阳性率,差异有统计学意义(χ^2 值分别为 4.42、17.65、34.40、68.72, P 值均小于 0.05)。

表 2 各组 AFP、TSGF、CA125、CEA 单项检测与联合检测诊断 PHC 阳性率比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	AFP	TSGF	CA125	CEA	联合
健康对照组	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
良性肝病组	50	15(30.0)	10(20.0)	16(32.0)	8(16.0)	18(36.0)
PHC 组	68	53(77.9)	41(60.3)	30(44.1)	14(20.6)	62(91.2)

2.3 各指标单项检测和联合检测的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确度比较,见表 3。在单项检测中,AFP 对 PHC 诊断的敏感度、阴性预测值和准确度最高,联合检测可使敏感度、阴性预测值和准确度提高到 91.2%、93.9% 和 86.5%。

表 3 血清 AFP、TSGF、CA125、CEA 单项检测与联合检测对 PHC 诊断价值比较(%)

各类指标	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
AFP	77.9	86.4	77.9	86.4	83.1
TSGF	60.3	90.9	80.4	78.7	79.2
CA125	44.1	85.5	65.2	71.2	69.7
CEA	20.6	91.8	60.9	65.2	64.6
联合	91.2	83.6	77.5	93.9	86.5

3 讨 论

PHC 是我国常见的恶性肿瘤之一,发病隐匿,早期缺乏典型症状,恶性程度高,危害大,大多数患者就诊时已经属于中晚期,故对 PHC 的早期诊断尤为重要。AFP 是由卵黄囊和肝细胞合成的特殊球蛋白^[1],对 PHC 而言,AFP 仍是目前公认的特异性最强的肿瘤标志物和诊断肝癌的主要指标^[2]。然而,由于 AFP 阳性率不是很高,有报道为 60%~85%,30% 左右的患者 PHC 患者 AFP 呈阴性或低浓度^[3-4]。本文 PHC 组 77.9% 的患者 AFP 阳性,良性肝病组 30.0% 的患者呈低浓度阳性。TSGF 是由加拿大多伦多大学的科学家们于 1989 年发现的,是恶性肿瘤形成和生长时促进肿瘤及周边毛细血管增殖并释放到外周血液中的因子,在肿瘤形成早期即明显升高,在恶性

肿瘤诊断中具有重要价值^[5-6]。有文献报道,在良性肝病高危人群中动态检测 TSGF 对早期发现 PHC 有重要价值^[7]。据黄介花等^[8]对恶性肿瘤患者的 TSGF 研究表明,恶性肿瘤的平均阳性检出率为 84.39%,尤其是转移癌患者阳性率达 96.70%,提示 TSGF 对肿瘤及其转移有早期预测价值。CA125 是来源于体腔上皮各种组织所共有的抗原,较早应用于卵巢癌的诊断、疗效预后和预测等方面。CA125 并非卵巢癌的特异性抗原,为肿瘤相关性抗原,在肝癌患者中也有一定的表达^[9]。CEA 是一种胚胎性抗原,存在于 2~6 个月胎儿胃管、胰腺和肝脏,出生后组织内含量很低,是一种广谱的肿瘤标志物,在恶性肿瘤的鉴别诊断、病情监测、疗效评价等方面仍有重要临床价值。

目前,多种肿瘤标志物的联合检测日益受到重视,能够弥补单项肿瘤标志物的不足,提高诊断的准确性。联合检测其他非特异性肿瘤标志物对 AFP 阴性及低浓度肝癌的筛选均有很大的临床意义,也有助于良恶性肝病的鉴别^[10-12]。从本文结果中可以看出:(1)AFP、TSGF、CA125 和 CEA 指标与健康对照组比较,在良性肝病组中含量有所增高,差异有统计学意义($P<0.01$);而各指标在 PHC 组中的水平与健康对照组、良性肝病组比较,含量明显增高,差异有统计学意义($P<0.01$);(2)68 例 PHC 患者血清 AFP 阳性检出率最高为 77.9%,TSGF、CA125 和 CEA 单项阳性检出率均不高,分别为 60.3%、44.1% 和 20.6%;(3)在单项检测中,AFP 对 PHC 诊断的敏感度、阴性预测值和准确度最高,联合检测可使敏感度、阴性预测值和准确度提高到 91.2%、93.9% 和 86.5%。

综上所述,AFP、TSGF、CA125 和 CEA 4 项肿瘤标志物对肝肿瘤良恶性辅助诊断及鉴别诊断具有一定应用价值,在检测 PHC 患者血清 AFP 的同时,联合检测 TSGF、CA125 和 CEA 能够弥补单项肿瘤标志物检测的不足,可以提高 PHC 的阳性诊断率。

参考文献

[1] 尹伯元.放射免疫分析在医学中的应用[M].北京:原子能出版社,1999:132.
[2] 潘源,梁寒,钱碧云,等. AFU、AFP 及 CEA 对原发性肝癌的诊断意义[J]. 中国肿瘤临床,2002,29(6):444-445.
[3] 钟明,许德明. 血清 CEA、SF、AFP 联合检测对肝转移癌的诊断价值[J]. 现代肿瘤医学,2004,12(3):183-184.
[4] 朱波,万里凯. 原发性肝癌患者 TSGF 与 AFP 的相关性研究[J]. 现代肿瘤医学,2001,12(1):24-25.
[5] 曹志林,冯小琼. TSGF 在临床的应用[J]. 四川肿瘤防治,2005,18(1):47-48.

(下转第 160 页)

3 讨 论

HFMD 主要是由 EV71 及 CV 等引起的全球范围小儿传染病^[1]。自 20 世纪 90 年代后期以来,亚太地区该病发生率呈上升趋势,其流行具有一定的季节性。Hii 等^[4]在新加坡的研究表明,在气温高于 32 ℃ 的情况下,气温每升高 1 ℃,HFMD 的发病率增加 36%,而且发现中等程度下雨也增加 HFMD 的发生。某项在日本的研究也表明,对于小于 10 岁的儿童,平均气温每升高 1 ℃,HFMD 发生率增加 11.2%;湿度每增加 1%,HFMD 就增加 4.7%^[5]。2010 年右江河谷气温较高,雨量较多,HFMD 病例增加,到本院就诊的患儿增加,且以 6~9 月份为多,与文献报道相似。高温及中等雨量对病毒活性及小儿免疫力可能会造成一定的影响,导致发病率增加。EV71 为 RNA 病毒,1969 年在美国加州首次分离成功,研究发现其与位于 WBC、呼吸道细胞、胃肠道细胞及神经元树突上特异的 EV71 受体结合,通过细胞因子,如 IL-6 等增加来改变机体的免疫状态,造成炎症及损害^[6-7]。Xie 等^[8]研究也表明,B 淋巴细胞及 IgG 也参与了 EV71 的致病过程。本研究显示,住院 HFMD 患儿男:女为 1.8:1.0,表明男孩易感染 HFMD 病毒。此外,≤1 岁患儿 11 例,占 37.9%,>1 岁患儿 18 例,占 62.1%,表明不同年龄小儿受感染的机会及免疫力不同,发病率也不同。本院的手足口病普通患儿中尚未发现小于 6 个月的小儿,这可能是一方面这个月龄的小儿接触到病毒的机会较少,另一方面也可能是这个月龄儿童体内含有较多经胎盘和母乳获得了母体对抗病毒的抗体。

CRP 是在人体感染和组织损伤时血浆浓度急剧升高的主要急性期蛋白,其可以激活补体和加强吞噬细胞的吞噬功能而起调理作用,从而清除入侵机体的病原微生物和损伤、坏死、凋亡的组织细胞,在机体的天然免疫过程中发挥重要的保护作用。国内研究表明,HFMD 患儿的 CRP 增加,并认为 CRP 是 HFMD 早期诊断的敏感指标^[2-3]。成年人血清 CRP 浓度的正常参考值为 0~10 mg/L,而本院研究显示,≤1 岁患儿 CRP 为 4~39 mg/L,>1 岁患儿 CRP 为 5~55 mg/L,说明小儿的免疫功能较成年人低,尤其以婴幼儿更明显。所以,在临床上以 CRP 来诊断 HFMD 及观察其病情变化时不能以 10 mg/L 作为界值,而是要综合年龄差异来考虑。在婴幼儿,血清 CRP 3 mg/L 为升高,稍大儿童以 5 mg/L 为升高。本研究还显示,第 2 组患儿血清 CRP 浓度较第 1 组高,差异有统计学意义($P=0.039\ 1$)。表明不同年龄患儿 CRP 变化和免疫力不同,对病毒的反应及炎症表现也不一致。

尽管韦小莉^[3]的研究提示 HFMD 患儿的 WBC 计数高于健康对照组,但本研究显示,≤1 岁患儿外周血 WBC 为 $(5.4\sim 15.3)\times 10^9/L$; >1 岁患儿外周血 WBC 为 $(5.4\sim 13.5)\times 10^9/L$ 。说明部分 HFMD 患儿的外周血 WBC 正常,与文献^[3]报道的不一致。本院两组 HFMD 患儿的外周血 WBC 差异无统计学意义($P=0.113\ 8$),说明年龄与 WBC 变化无明显关系。

总之,本研究表明,住院 HFMD 患儿的特征为患儿比例较高,年龄大的儿童比年龄小的儿童容易患 HFMD,且血清 CRP 浓度也较高,但两组患儿外周血 WBC 无明显差别。

参考文献

[1] Liu Q, Ku Z, Cai Y, et al. Detection, characterization and quantitation of Cocksackievirus A16 using polyclonal antibodies against recombinant capsid subunit proteins[J]. J Virol Methods, 2011, 173(1): 115-120.

[2] 陈国强, 张玉霞, 张勤. 手足口病患儿血浆 hs-CRP 检测及意义[J]. 放射免疫学杂志, 2008, 21(4): 362-363.

[3] 韦小莉. 手足口病患儿血糖、白细胞计数及血浆 hs-CRP 检测及其临床意义[J]. 山东医药, 2010, 50(11): 70-71.

[4] Hii YL, Rocklöv J, Ng N. Short term effects of weather on hand, foot and mouth disease[J]. PLoS One, 2011, 6(2): e16796-e16798.

[5] Onozuka D, Hashizume M. The influence of temperature and humidity on the incidence of hand, foot, and mouth disease in Japan[J]. Sci Total Environ, 2011, 410(411): 119-125.

[6] Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71[J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10(11): 778-790.

[7] Khong WX, Foo DG, Trasti SL, et al. Sustained high levels of IL-6 contribute to the pathogenesis of Enterovirus 71 in a neonate mouse model[J]. J Virol, 2011. [Epub ahead of print].

[8] Xie J, Jiao Y, Qiu Z, et al. Significant elevation of B cells at the acute stage in enterovirus 71-infected children with central nervous system involvement[J]. Scand J Infect Dis, 2010, 42(11-12): 931-935.

(收稿日期: 2011-07-14)

(上接第 158 页)

[6] 范公忍, 邬光惠, 胡大荣. 肿瘤特异性生长因子测定在肝癌诊断中的应用及与 AFP 的比较[J]. 癌症, 2001, 20(2): 203-204.

[7] 张效本, 阮秀花, 张喜梅. 恶性肿瘤相关物质动态检测早期诊断原发性肝癌[J]. 临床肝胆病杂志, 2004, 20(4): 250-251.

[8] 黄介花, 王秀钦, 蔡桦. 肿瘤特异性生长因子(TSGF)检测分析[J]. 肿瘤防治研究, 2000, 27(3): 205-206.

[9] 陈勇霞. 卵巢肿瘤患者血清 CA125、CA199 及 CEA 含量的检测及其意义[J]. 广东医学, 2001, 20(1): 28-29.

[10] 黄文成, 黄玲莎, 王英, 等. AFP、CA125 和 TSGF 联合检测在原发性肝癌诊治中的应用[J]. 现代肿瘤医学, 2005, 13(4): 490-491.

[11] 黄学梅, 沈萍, 林丁. 血清 TSGF 与 AFP 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 重庆医学, 2003, 32(12): 1668-1669.

[12] 张德奎, 杨燕, 马力, 等. TSGF、AFP、CEA、CA-50 联合检测在肝癌诊断中的价值[J]. 中国全科医学, 2005, 8(8): 625-626.

(收稿日期: 2011-07-12)