

患者健康教育中的应用效果[J]. 国际护理学杂志, 2013, 32(5):1094-1096.

[5] 袁静. 健康教育在肾病综合征患者 118 例临床护理中的应用效果[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(24):2726-2727.

[6] 阮永兰, 解红文. 医护患一体化服务模式在产科的应用研究[J]. 中国实用护理杂志, 2016, 32(27):2110-2113.

[7] 冯灵, 杨文兵, 李银萍, 等. 医护患一体化健康教育模式在帕金森病住院患者中应用的效果评价[J]. 中国实用护理杂志, 2012, 28(19):70-71.

[8] 赵军, 孟丽霞, 孙玲, 等. 针对性护理干预对提高肾病综合征青少年韧性和降低抑郁水平的作用[J]. 国际精神病学杂志, 2016, 43(2):375-378.

[9] 沈聪, 陈苏红, 汤彩虹, 等. 医院社区家庭一体化管理在慢性胃溃疡患者康复中的应用[J]. 中华现代护理杂志, 2015, 21(19):2279-2282.

[10] 姚天兰, 张燕, 杨卉, 等. 护理干预对肾病综合征患者用药依从性的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(14):46-48.

[11] 林丽, 舒芬华, 朱亚东, 等. 护理干预对 120 例出院肾病综合征患者使用激素依从性的影响[J]. 护理实践与研究, 2013, 10(8):38-39.

[12] 余慧保. 187 例肾病综合征患者的生活质量、抑郁及焦虑情绪的调查研究[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(9):35-36.

(收稿日期:2017-04-26 修回日期:2017-07-18)

• 临床探讨 •

FER、AFP 及 AFP-L3 对肝癌患者的诊断效果

余晓辉, 徐传华

(重庆市垫江县人民医院检验科 408300)

摘要:目的 研究铁蛋白(FER)、甲胎蛋白(AFP)及甲胎蛋白异质体(AFP-L3)对肝癌患者的诊断效果。方法 选取 2014 年 1 月至 2016 年 12 月在该院进行治疗的肝病及健康体检者共计 943 例,根据试验需要分为 4 组,其中原发性肝癌(PHC)组 372 例(I 期患者 79 例,II 期患者 137 例,III 期患者 142 例,IV 期患者 14 例),慢性肝炎组 177 例,肝硬化组 222 例和健康对照组 172 例,分别检测 FER、AFP、AFP-L3。采用独立和联合方法对 FER、AFP、AFP-L3 水平进行诊断和性能分析。结果 PHC 组 FER、AFP 及 AFP-L3 水平均明显高于健康对照组和肝硬化组,差异有统计学意义($P < 0.05$);慢性肝炎组 FER、AFP 及 AFP-L3 水平均明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);慢性肝炎组 FER 水平明显高于肝硬化组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。PHC 不同分期患者随病情加重,FER、AFP 及 AFP-L3 水平均不断升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。采用 FER、AFP、AFP-L3 单项指标检测 PHC 时,敏感度最高为 FER(74.89%),特异度最高为 AFP-L3(82.50%);采用 2 项指标检测 PHC 时,敏感度最高为 FER、AFP 并联方案(89.11%),特异度最高为 FER、AFP-L3 串联方案(86.19%)和 AFP、AFP-L3 串联方案(86.19%);采用 3 指标联合检测 PHC 时,敏感度最高为 FER、AFP、AFP-L3 并联方案(89.11%),特异度最高为 FER、AFP、AFP-L3 串联方案(86.51%)。FER、AFP、AFP-L3 串联方案 95%CI 为 0.776~0.845,明显高于 FER 和 AFP-L3 单独检测时的 95%CI,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但其与 AFP 单独检测时的 95%CI 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 FER、AFP、AFP-L3 串联方案可有效提高肝癌患者的诊断率,FER 在肝癌的诊断中价值最高。

关键词:铁蛋白; 甲胎蛋白; 甲胎蛋白异质体; 肝癌

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.21.056 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)21-3264-03

原发性肝癌(PHC)不仅是世界性十大恶性肿瘤之一,也是我国最常见的恶性肿瘤之一。PHC 早期发现及治疗是提高疗效的关键,患者的存活率为 5 年^[1]。甲胎蛋白(AFP)在 PHC 检测中的应用最为广泛,其敏感度为 41%~64%,特异度为 75%~95%,敏感度和特异度的误差导致 30%~42%的肝癌患者被漏检^[2]。因此,甲胎蛋白异质体(AFP-L3)逐渐成为肝癌检测的新一代标志物。AFP-L3 是肝癌细胞产生的特异性 AFP,其弥补了 AFP 的缺陷,在 PHC 的发现和确诊指标上具有一定特异度,对 AFP 水平较低、小肝癌的早期发现及确诊具有重要意义。铁蛋白(FER)与 AFP 具有紧密联系,其在肝癌患者的水平高于健康人群,因此 FER 又被称为 PHC 的第 2 血清学标志物^[3]。PHC 早期实验室诊断较为复杂,而单一指标检测又不能满足临床需求,故联合检测的重要性逐渐凸显。为提高 PHC 的诊断治愈率,本研究采用 FER、AFP 和 AFP-L3 进行联合检测,探讨其对 PHC 的诊断治疗价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2016 年 12 月本院接受治疗的肝病及健康体检者共 943 例,根据试验需要分为 4 组。PHC 患者 372 例(PHC 组),男 317 例,女 55 例;平均年龄(55.9±11.2)岁;I 期患者 79 例,II 期患者 137 例,III 期患者 142 例,IV 期患者 14 例。慢性肝炎患者 177 例(慢性肝炎组),男 147 例,女 30 例;平均年龄(48.4±13.2)岁。肝硬化患者 222 例(肝硬化组),男 175 例,女 47 例;平均年龄(53.2±12.8)岁。健康体检者 172 例(健康对照组),男 112 例,女 60 例;平均年龄(53.8±13.6)岁。PHC 及慢性肝炎、肝硬化诊断标准除符合《PHC 诊疗方案》外,也符合《病毒性肝炎防治方案》的相关诊断标准。本次试验得到医院伦理委员会批准,所有患者在试验知情同意书上签字同意。

1.2 仪器与试剂 采用电化学发光法对 FER、AFP 进行检测,检测分析仪为德国罗氏公司的 Cobas e601,配套试剂均由德国罗氏公司提供。采用北京热景生物技术有限公司的 AFP-

L3 亲和吸附离心管进行 AFP-L3 的初步分离,后采用德国罗氏公司的 Cobas e601 以电化学发光法进行检测。

1.3 方法 参与研究的各组在清晨空腹状态下采集静脉血 3 mL,放置在室温下 15~30 min,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清待检。FER、AFP 和 AFP-L3 的检测在 4 h 内严格按照说明书完成。检测方案分为 3 种:单项检测、2 项联合检测、3 项联合检测。在多项联合检测中,分为并联试验或者是串联试验。选用并联方法检测时,只要有 1 项指标为阳性,则诊断结果为阳性。选用串联方法检测时,必需全部指标为阳性时,诊断结果才为阳性。正常观察指标范围:男 FER 为 30~400 $\mu\text{g/L}$,女 FER 为 10~150 $\mu\text{g/L}$; AFP<7 $\mu\text{g/L}$; AFP-L3<1 $\mu\text{g/L}$ 。检测结果高于正常观察指标均为阳性。

1.4 观察指标 比较 PHC 组(I~IV 期)、慢性肝炎组、肝硬化组和健康对照组 FER、AFP 及 AFP-L3 单项及联合检测的疗效。

1.5 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计学软件进行数据分析。计量资料不服从正态分布,以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组患者 3 项指标的水平比较 PHC 组 FER、AFP 及 AFP-L3 水平均明显高于健康对照组和肝硬化组,差异有统计学意义($P<0.05$);慢性肝炎组和肝硬化组 FER、AFP 及 AFP-L3 水平均明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);慢性肝炎组 FER 水平明显高于肝硬化组,差异有统计学意义($P<0.05$)。PHC 不同分期患者随病情加重,FER、AFP 及 AFP-L3 水平均不断升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 PHC 组 FER、AFP 及 AFP-L3 单项及联合检测的疗效比较 采用 FER、AFP、AFP-L3 单项指标检测 PHC 时,敏感度最高为 FER(74.89%),特异度最高为 AFP-L3(82.50%);采用 2 项指标检测 PHC 时,敏感度最高为 FER、AFP 并联方案(89.11%),特异度最高为 FER、AFP-L3 串联方案(86.19%)和 AFP、AFP-L3 串联方案(86.19%);采用 3 项指标联合检测 PHC 时,敏感度最高为 FER、AFP、AFP-L3 并联方案(89.11%),特异度最高为 FER、AFP、AFP-L3 串联方案(86.51%)。见表 2。

表 1 4 组患者 3 项指标的水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	FER($\mu\text{g/L}$)	AFP($\mu\text{g/L}$)	AFP-L3($\mu\text{g/L}$)
PHC 组	372	307.32(150.01,661.88)	49.60(5.14,746.50)	4.66(0.59,127.85)
I 期	79	220.40(104.66,392.88)	9.77(2.89,90.11)	0.60(0.59,9.47)
II 期	137	238.77(135.22,531.10)	32.11(4.88,296.11)	3.29(0.59,39.89)
III 期	142	445.50(233.89,901.44)	436.60(11.12,12189)	41.86(0.59,3489.98)
IV 期	14	644.18(262.99,988.88)	147.89(7.40,1472.88)	49.76(264.98,989.32)
慢性肝炎组	177	298.24(157.33,702.10)	4.67(2.26,30.65)	0.60(0.59,2.48)
肝硬化组	222	151.72(51.54,506.78)	3.89(1.77,17.62)	0.60(0.59,2.48)
健康对照组	172	113.48(54.88,221.82)	2.65(0.91,3.88)	0.60(0.59,0.63)
U		3.916	4.214	4.876
P		<0.05	<0.05	<0.05

表 2 PHC 组 3 项指标单项及联合检测的疗效比较

标志物	阳性(n)	敏感度(%)	特异度(%)	阴性预测值(%)	阳性预测值(%)	准确度(%)
FER	279	74.89	80.04	83.14	70.97	78.08
AFP	266	71.80	74.56	80.19	64.66	73.41
AFP-L3	217	58.55	82.50	73.34	68.52	73.04
FER、AFP 并联	331	89.11	63.20	89.94	61.15	73.43
FER、AFP 串联	214	57.56	85.25	75.55	71.78	74.34
FER、AFP-L3 并联	319	85.88	67.78	88.06	63.42	74.90
FER、AFP-L3 串联	177	47.66	86.19	71.66	69.19	71.01
AFP、AFP-L3 并联	268	72.10	73.30	80.19	63.77	72.87
AFP、AFP-L3 串联	216	58.12	86.19	71.66	69.16	71.01
FER、AFP、AFP-L3 并联	331	89.11	59.80	89.46	59.08	71.39
FER、AFP、AFP-L3 串联	175	47.16	86.51	71.56	69.46	71.01

注:并联时,其中 1 个检测结果为阳性,则最终结果为阳性;串联时,所有检测结果均为阳性,则最终结果为阳性

2.3 PHC 组 3 项指标的单项及联合检测评价 FER、AFP、AFP-L3 串联方案 95%CI 为 0.776~0.845,明显高于 FER 和

AFP-L3 单独检测时的 95%CI, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但与其与 AFP 单独检测时的 95%CI 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 PHC 组 3 项指标单项和联合检测评价

项目	P	95%CI
FER	<0.05	0.715~0.788*
AFP	<0.05	0.733~0.828#
AFP-L3	<0.05	0.677~0.774*
FER、AFP、AFP-L3 串联	<0.05	0.776~0.845

注:与 FER、AFP、AFP-L3 串联比较, * $P > 0.05$, # $P < 0.05$

3 讨 论

PHC 是临床常见恶性肿瘤。PHC 在初期很难被察觉, 进展到晚期后治疗效果差、病死率高, 因此诊断 PHC 需更加严谨^[4], 要求早发现、早诊断、早治疗。其中, 诊断是关键^[5]。AFP 是目前检验 PHC 是应用最为广泛的临床标志物, 但 AFP 在某些患者体内水平较低, 且在慢性肝炎和肝硬化患者等非 PHC 患者中仍有 30% 患者的 AFP 水平较高, 导致 AFP 容易造成漏诊和误诊^[6]。为提高 PHC 的诊断率, 笔者建议采用多项指标联合诊断。

FER 在肝脏内合成, 水平最高, 当肝脏有病灶发生时, 会破坏干细胞使 FER 被大量释放^[7]。本研究中, PHC 组 FER 水平明显高于健康对照组和肝硬化组, 慢性肝炎组和肝硬化组 FER 水平明显高于健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明 FER 可用于 PHC 诊断, 且对肝硬化的检验有一定作用。慢性肝炎组 FER 水平明显高于肝硬化组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但与其与 PHC 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 考虑可能是由于炎症反应引发细胞受损, FER 释放升高^[8]。肝硬化会使肝脏的病理结构发生变化, 使 FER 合成受到抑制^[9-10]。为排除误差, 本研究对 PHC 不同分期患者进行检验, 随着患者病情的加重, FER、AFP 及 AFP-L3 水平均不断升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示 PHC 检测指标与 PHC 不同分期有关, 但需进一步研究证明。采用 FER、AFP、AFP-L3 单项指标检测 PHC 时, 敏感度最高为 FER (74.89%), 特异度最高为 AFP-L3 (82.50%), 说明 FER 和 AFP-L3 对 PHC 检测有较好的指示作用。采用 2 项指标检测 PHC 时, 敏感度最高为 FER、AFP 并联方案 (89.11%), 特异度最高为 FER、AFP-L3 串联方案 (86.19%) 和 AFP、AFP-L3 串联方案 (86.19%), 说明 FER、AFP 和 AFP-L3 在两两结合后检测效果得到提高。采用 3 项指标联合检测 PHC 时, 敏感度最高为 FER、AFP、AFP-L3 并联方案 (89.11%), 特异度最高为 FER、AFP、AFP-L3 串联方案 (86.51%), 说明采用 3 项指标检测 PHC 时, 诊断率大大提高, 效果明显高于单项指标检测。FER、AFP、AFP-L3 串联方案 95%CI 为 0.776~0.845,

明显高于 FER 和 AFP-L3 单独检测时的 95%CI, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但与其与 AFP 单独检测时的 95%CI 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明采用 3 项指标联合检测可提高 PHC 诊断率。

综上所述, 采用 FER、AFP、AFP-L3 单项指标检测 PHC 时, 虽可起到指示作用, 但仍然有不足之处。FER 和 AFP 敏感度较高, 但其特异度较低; AFP-L3 特异度较高, 但是其敏感度较低。采用 FER、AFP、AFP-L3 联合检测, 对 PHC 的诊断和治疗效果评估有重要意义。

参考文献

- [1] 李玉柱, 张玉敏. 血清铁蛋白、甲胎蛋白和甲胎蛋白异质体联合检测对原发性肝癌诊断的临床意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2014, 29(7): 468-469.
- [2] 赵运胜, 王猛, 崔辰莹, 等. 评价 8 种血清标志物在原发性肝癌诊断中的临床价值[J]. 重庆医学, 2014, 43(2): 214-216.
- [3] 袁星星, 姜菲菲, 贾泳梅, 等. 血清铁蛋白和甲胎蛋白及甲胎蛋白异质体-L3 单项与联合检测对原发性肝癌辅助诊断的临床应用价值[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(8): 604-608.
- [4] 孔颖, 蔺淑梅, 王维娟, 等. 血清高尔基体蛋白 73 诊断原发性肝癌价值探讨[J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 18(4): 341-343.
- [5] 叶芳, 计海芬, 罗锐, 等. 血清标记物联合检测对肝癌的临床诊断价值[J]. 临床输血与检验, 2016, 18(1): 32-34.
- [6] Zhao YS, Cui CY, Zhang LN, et al. Clinical significance of serum GP73 combined with AFP, CEA and FER in the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Practical J Med, 2012, 41(20): 3465-3467.
- [7] 贾良勇, 阮彩莲. 5 种血清肿瘤标志物联合检测在肝癌诊断中的应用研究[J]. 中国美容医学, 2012, 21(18): 157-158.
- [8] 曹立, 孙华宝. 联合检测血清肿瘤标志物对肝癌诊断的价值[J]. 山东医药, 2012, 55(29): 14-16.
- [9] 宋巍. 联合检测血清 AFP、AFU、GP73 及 IL-8 在原发性肝癌诊断中的临床意义[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(9): 1266-1270.
- [10] 张永, 李晓勇, 宋瑜等. 优化肿瘤标志物群建立的决策树模型对肝癌辅助诊断的价值[J]. 郑州大学学报(医学版), 2015, 54(6): 794-797.

(收稿日期: 2017-03-26 修回日期: 2017-06-18)