

• 临床探讨 •

5 种血清标记物联合检测对原发性肝癌的诊断意义*

林晓娥¹, 刘俊娥¹, 吴景华^{2△}, 王永增¹

(1. 河北省唐山市工人医院 063000; 2. 华北理工大学附属医院, 河北唐山 063000)

摘要:目的 探讨血清中腺苷脱氨酶(ADA)、甲胎蛋白(AFP)、铁蛋白(SF)、岩藻糖苷酶(AFU)和高尔基体糖蛋白 73(GP-73)在肝癌患者中的诊断价值。方法 选取肝癌患者、良性肝病组及健康体检者各 45 例, 分别检测其血清 ADA、AFP、SF、AFU 及 GP-73 水平, 统计分析各组间结果差异, 并比较 5 种指标单独或联合检测对肝癌诊断的灵敏度和特异度。结果 血清 ADA、AFP、SF、AFU 及 GP-73 水平在肝癌组明显高于良性肝病组及对照组, 差异均有统计学意义($P<0.017$); 单项检测 ADA、AFP、SF、AFU 及 GP-73 的灵敏度分别为 78.0%、82.0%、73.0%、80.0%和 82.0%, 特异度分别为 91.0%、90.0%、88.0%、96.0%和 88.0%; 5 项指标联合检测的灵敏度为 93.0%, 特异度为 83.0%。结论 5 项联合检测提高了肝癌诊断的灵敏度, 有利于肝癌的早期诊断, 降低了对肝癌的漏诊, 可在临床广泛推广。

关键词:腺苷脱氨酶; 甲胎蛋白; 铁蛋白; 岩藻糖苷酶; 高尔基体糖蛋白 73
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.23.035 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)23-3523-02

肝癌属于恶性肿瘤疾病, 据有关资料显示, 一般患者 5 年生存率不超过 5%^[1], 近些年来, 肝癌的患病率正逐渐增加, 已对人们的身体健康带来严重威胁。因肝癌患者早期临床表现不具备特异性, 因此在患者出现身体不适来院就诊时, 病情常常已发展到中晚期, 且肝癌患者的预后极差。临床诊断肝癌时, 诸多肿瘤指标与生化指标受到重视, 其中甲胎蛋白(AFP)为诊断肝癌时最为常用的指标。近年来, 有关腺苷脱氨酶(ADA)、铁蛋白(SF)、岩藻糖苷酶(AFU)和高尔基体糖蛋白 73(GP-73)在肝癌的诊断和鉴别诊断中的价值和临床意义逐渐被研究。本研究对上述 5 项血清指标联合检测在 45 例肝癌患者中的诊断价值进行分析, 同时与良性肝病组及健康体检者展开对比, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2010 年 7 月至 2011 年 7 月确诊且住院的肝癌患者 45 例为肝癌组, 年龄 42~64 岁, 中位年龄 52 岁; 选择同期良性肝病组 45 例为良性肝病组, 年龄 44~63 岁, 中位年龄 49 岁; 选择同期的健康体检者 45 例为对照组, 年龄 41~66 岁, 中位年龄 41 岁。所选患者全部通过临床诊断, 病理检查, 以及核磁共振成像(MRI)、B 超、CT 等确诊, 患者影像学资料完整。3 组研究对象一般资料比较, 差异无统计学意

义($P>0.05$), 具有可比性。
1.2 方法 所有研究对象于清晨空腹状态采集 3 mL 外周静脉血, 将血清分离后置-20℃保存待查。采用贝克曼 AU480 全自动生化分析仪测定血清 ADA 及 AFU 水平; 采用罗氏 E411 全自动电化学发光仪测定血清 AFP 及 SF 水平, 采用热景 UPT-3A 上转发光免疫分析仪检测 GP-73 水平, 检测试剂均为原装配套试剂。其参考值范围分别为: ADA 4~18 U/L, AFP 0~20 g/L, SF 80~130 g/L, AFU 5~40 U/L, GP-73 0~150 ng/mL。
1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件对数据进行分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用方差分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。
2 结果
2.1 血清 ADA、AFP、SF、AFU 和 GP-73 的检测结果 3 组间血清 ADA、AFP、SF、AFU 和 GP-73 的水平差异有统计学意义($P<0.05$); 肝癌组的 5 种指标水平高于良性肝病组及对照组, 差异均有统计学意义($P<0.017$, 3 组研究对象两两比较, 检验水准 $\alpha=0.05/3=0.017$); 良性肝病组与对照组比较, 差异无统计学意义($P>0.017$), 见表 1。

表 1 肝癌组、良性肝病组及对照组 5 项指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ADA(U/L)	AFP(μg/L)	SF(μg/L)	AFU(U/L)	GP-73(ng/mL)
肝癌组	45	42.0±41.0*#	446.0±256.0*#	288.0±245.0*#	82.0±41.0*#	258.6±132.3*#
良性肝病组	45	25.0±14.0	22.0±21.0	114.0±36.0	23.0±12.0	82.6±15.6
对照组	45	11.0±2.0	10.0±4.0	103.0±25.0	12.0±8.0	26.9±7.6
<i>F</i>		5.52	21.56	5.63	12.30	6.56
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: 与良性肝病组比较, * $P<0.017$; 与对照组比较, # $P<0.017$

2.2 肝癌患者 5 项血清指标检测的灵敏度、特异性和准确度比较 各项指标超出参考值范围为阳性结果, 血清 ADA、

AFP、SF、AFU 及 GP-7 中灵敏度最高的为 AFP 和 GP-73, 均为 82.0%; 灵敏度最低为 SF(73.0%); 特异度最高的为 AFU

* 基金项目: 河北省自然科学基金资助项目(H2016209007)。
△ 通信作者, E-mail: 18633116220@163.com。

(96.0%),最低的为 SF(88.0%)和 GP-73(88.0%);5 项指标联合检测灵敏度(93.0%)明显高于单项指标的检测,但特异度有所降低(83.0%)。见表 2。

表 2 5 项血清指标对肝癌的诊断价值(%)						
项目	ADA	AFP	SF	AFU	GP-73	联合检测
灵敏度	78.0	82.0	73.0	80.0	82.0	93.0
特异度	91.0	90.0	88.0	96.0	88.0	83.0
准确性	87.0	87.0	83.0	90.0	86.0	87.0

3 讨 论

原发性肝癌在我国比较常见,现阶段发病率呈上升趋势,而在临床中,肝脏穿刺广泛重复开展存在一定的难度,因此研究者们对血清学指标诊断肝癌的意义提高了重视^[2-3]。目前为止,血清 AFP 仍是检测原发性肝癌灵敏度及特异度较高的标记物,但存在假阳性和假阴性的问题。临床常见一些良性肝病 患者 AFP 水平升高,与原发性肝癌有重叠现象,而部分原发性肝癌患者 AFP 呈低水平或阴性^[4-6],单独检测 AFP 会大大增加漏诊率,因此多项指标联合检测会增加灵敏度,降低漏诊率,确保临床诊断准确率提升。

ADA 为单链蛋白质,可在人体中广泛分布,属于嘌呤核苷酸代谢的关键酶类,一旦患者肝细胞受损,ADA 可以释放入血,增高血中的活性,肿瘤患者血清及肝癌组织中 ADA 活性均会明显升高,ADA 活性是反映肝脏受损程度的敏感指标^[7]。在本次研究中,肝癌组患者血清 ADA 的活性为(42.0±41.0)U/L,阳性率为 78.0%,与良性肝病组相比明显升高,差异有统计学意义($P<0.017$)。

SF 是检查体内铁缺乏的最灵敏的指标,肝脏含 SF 约占体内储存铁的 1/3,在血循环中 SF 被肝细胞清除,肝病时可造成血清 SF 升高^[8]。在肝癌生长时会出现肝组织变性坏死的情况,因此存在于肝脏中的 SF 会大量地流入到血循环中,加重网状内皮系统内铁的负荷量,肿瘤细胞可利用 Fe²⁺ 合成 SF,这样 Fe²⁺ 的数量,就取决于肝细胞受损的程度;大部分肝癌患者均存在肝硬化表现及肝脏病变,患者受损的肝细胞可降低 SF 的廓清率,外加肝癌自身可分泌异 SF 及 SF,因此肝癌患者血清当中的 SF 水平会明显增高^[9]。本次研究肝癌组患者其血清 SF 的灵敏度为 73.0%,特异度为 88.0%。

AFU 是一种溶酶体酸性水解酶,广泛分布于人体正常组织、血液、体液中,在人体脑、肝、肺、肾、脾纤维细胞等溶酶体中,肝脏中含量最多,对于一些非肝癌的肝脏疾病,以及糖尿病、胰腺炎、甲状腺功能减低的患者中,AFU 水平也会有所升高。AFU 常过量表达于原发性肝癌的早期,及后续肝硬化和肝癌患者的血清中^[10-11]。本研究结果显示,AFU 对原发性肝癌诊断的特异度(96.0%)比 AFP 的特异度(90.0%)更高。

GP-73 作为存在于高尔基体内的跨膜糖蛋白之一,在健康者的肝组织内通过胆管的上皮细胞进行表达,肝细胞的表达非常少或几乎不表达,在有乙型肝炎病毒感染及腺病毒感染的肝组织中,胆管细胞表达改变不明显,在肝细胞呈高表达,在各型肝硬化组织中几乎所有肝细胞均表达,结缔组织周边和肝硬化结节表达明显^[12-13]。GP-73 的异常表达与肝癌密切相关,发现肝癌患者血清中 GP-73 水平较乙型肝炎病毒携带者及健康人

群显著提高^[13]。本次研究显示,肝癌组 CP-73 水平均明显高于良性肝病组及对照组,差异有统计学意义($P<0.017$),其诊断肝癌的灵敏度及特异度分别为 82.0%和 88.0%。

本次研究发现,ADA、AFP、SF、AFU 和 CP-73 联合检测准确度、灵敏度,均比单一检测高,表明肝硬化逐渐转化为肝癌时,定时检查肿瘤标记物水平改变情况,可为临床诊断早期肝癌提供参考依据。联合检测 5 项指标均可使肝癌诊断的阳性检出率得到显著提高,弥补了单项检测的不足,避免了漏诊、误诊,值得临床推广。

参考文献

[1] 中华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]. 肿瘤防治研究,2002,14(4):324.

[2] 宋培军,刘会春,周磊,等. 原发性肝癌患者血清 IGF-II、TGF-β1 及 IL-10 的检测及意义[J]. 实用医学杂志,2015,31(24):4040-4042.

[3] 刘彦晓,马丽娜,雒夏,等. 肝硬度联合血清超敏 C 反应蛋白检测在诊断乙肝肝硬化并发原发性肝癌中的价值[J]. 中华肿瘤杂志,2015,21(2):119-122.

[4] 李嘉妍,宋金云,王建芳,等. AFP、CA19-9、CEA 联合检测对原发性肝癌的早期诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(7):1291-1295.

[5] 董菊子,宋森,胡秦妮. 血清 AFP、CA199、CA50 水平与原发性肝癌关系探讨[J]. 西南国防医药,2013,23(2):132-133.

[6] 许方,李晓兰,吴小利. 血清 GPC3 与 AFP 的检测对原发性肝癌诊断意义比较[J]. 中国实验诊断学,2013,17(6):1053-1056.

[7] 魏小勤. 血清肿瘤标志物的联合检测在原发性肝癌中的诊断价值[J]. 临床医药文献杂志,2016,3(44):8779-8782

[8] 葛家芳,费仕海. CEA、AFP、铁蛋白联合 CA199 检测对原发性肝癌的临床诊断价值分析[J]. 吉林医学,2017,38(6):1066-1067.

[9] 刘志云,陈志刚. AFP、AFU、Fer、GP73 联合检测在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 河南职工医学院学报,2011,23(6):654-656.

[10] 范见佩,汤文辉. AFP、AFU、CA199 和 GGT 在原发性肝癌诊断中的临床价值[J]. 中外医学研究,2014,12(22):66-67.

[11] 徐瀚峰,王礼学,朱传东,等. 联合检测血清 GP73、AFP、AFP-L3 及 AFU 在原发性肝癌诊断中的作用[J]. 安徽医药,2014,18(2):282-284.

[12] 崔冉亮,李悦国,张鹏宇,等. 血清高尔基体蛋白 73 联合甲胎蛋白检测在原发性肝癌患者中的诊断价值[J]. 中国肿瘤临床,2015,25(4):222-225.

[13] 马丽敏,贾德兴,冯静,等. GP73、AFU 及 AFP 联合检测在原发性肝癌诊断中的应用[J]. 辽宁医学院学报,2013,34(6):17-19.