

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.01.014

联合血清 AFP-L3%和 DCP 在 AFP 低水平 HCC 诊断中的作用^{*}

杨术生,方欢英[△]

同济大学附属东方医院检验科,上海 200123

摘要:**目的** 探讨血清甲胎蛋白异质体比率(AFP-L3%)、异常凝血酶原(DCP)对甲胎蛋白(AFP)低水平肝细胞癌(HCC)的诊断价值。**方法** 采用回顾性研究方法,纳入 2020 年 1 月至 2021 年 2 月在该院就诊的 120 例低水平 AFP 患者作为研究对象,其中 HCC 组 47 例、非 HCC 患者 73 例(包括良性肝病组 40 例,健康对照组 33 例),测定血清 AFP-L3%、DCP 水平并进行统计分析。**结果** HCC 组、良性肝病组、健康对照组血清 AFP、AFP-L3%和 DCP 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);AFP-L3%诊断 AFP 低水平 HCC 的灵敏度为 78.72%、特异度为 96.97%;DCP 诊断 AFP 低水平 HCC 的灵敏度为 78.72%、特异度为 100.00%;联合检测 AFP-L3%和 DCP 诊断 AFP 低水平 HCC 的曲线下面积(AUC)为 0.953,明显高于 AFP 和 AFP-L3%单独诊断,差异均有统计学意义($Z=2.577, P=0.010; Z=2.459, P=0.014$),与单独 DCP 诊断比较差异无统计学意义($Z=1.804, P=0.071$)。**结论** 在 AFP 低水平 HCC 诊断上,DCP 或优于 AFP-L3%,两者联合检测有助于提高 AFP 低水平 HCC 的诊断效能,为 AFP 低水平 HCC 早期诊断提供可靠依据。

关键词:肝细胞癌; 甲胎蛋白异质体比率; 异常凝血酶原

中图法分类号:R512.62

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)01-0051-04

Role of serum AFP-L3% and DCP combination in the diagnosis of HCC with low concentration of AFP^{*}

YANG Shusheng, FANG Huanying[△]

Department of Clinical Laboratory, Shanghai East Hospital, Tongji University

School of Medicine, Shanghai 200123, China

Abstract:**Objective** To explore the diagnosis value of serum alpha-fetoprotein-L3 ratio(AFP-L3%) and Des- γ -carboxyprothrombin(DCP) in hepatocellular carcinoma(HCC) patients with low concentration of AFP. **Methods** Using retrospective study method, 47 cases with HCC and 73 cases without HCC [including benign liver disease group (40 cases) and control group (33 cases)] with low concentration of AFP from January 2020 to February 2021 in a Hospital were enrolled. Serum AFP-L3% and DCP concentrations were measured and statistically analyzed. **Results** The serum AFP, AFP-L3% and DCP levels of HCC group, benign liver disease group and healthy control group were significantly different ($P<0.05$). Serum AFP-L3% had a sensitivity of 78.72% and a specificity of 96.97% in the diagnosis of HCC with low concentration of AFP, while DCP had a sensitivity of 78.72% and a specificity of 100.00%. The area under the curve for combined detection of AFP-L3% and DCP was 0.953, which was significantly higher than that of AFP and AFP-L3% ($Z=2.577, P=0.010; Z=2.459, P=0.014$), but not significant higher than DCP ($Z=1.804, P=0.071$). **Conclusion** The combined detection of AFP-L3% and DCP can improve the diagnostic efficiency of HCC with low concentration of AFP, and provide reliable basis for the early diagnosis of HCC with low concentration of AFP.

Key words: hepatocellular carcinoma; alpha-fetoprotein-L3 ratio; Des- γ -carboxyprothrombin

肝细胞癌(HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一^[1-2]。HCC 具有生长快、侵袭力强、易浸润血管、易经血液扩散及通过上皮-间质转化等恶性进展特点,尽管在其监测和治疗方面有所改善,但预后仍较差^[3]。由于 HCC 患者早期症状不明显,确诊时大多已是中

晚期,因此早期诊断、优化治疗策略和治疗后监测对 HCC 患者的治疗和生存显得更为重要。传统的血清学标志物——甲胎蛋白(AFP)是当前诊断 HCC 常用而又重要的方法,国内将其用于 HCC 筛查的诊断标准为 $\text{AFP} \geq 400 \mu\text{g/L}$ 且排除慢性或活动性肝炎、肝

^{*} 基金项目:上海市公共卫生体系建设三年行动计划项目(2020—2022 年)(GWV-10.1-XK04)。

作者简介:杨术生,男,主管技师,主要从事生化免疫检验与管理工作研究。 [△] 通信作者, E-mail: fhy-050@163.com。

本文引用格式:杨术生,方欢英.联合血清 AFP-L3%和 DCP 在 AFP 低水平 HCC 诊断中的作用[J].检验医学与临床,2022,19(1):51-54.

硬化、睾丸或卵巢胚胎源性肿瘤及怀孕等^[4]。但其灵敏度和特异度都不足以满足临床需求,尤其在 HCC 早期阶段肿块较小时,AFP 水平往往不高甚至正常^[5]。因此,发掘新的标志物和/或多种标志物联合检测具有更高的临床应用价值。近年来,甲胎蛋白异质体比率(AFP-L3%)、异常凝血酶原(DCP)等被推荐作为 HCC 监测的肿瘤标志物并得到广泛应用。本研究旨在评估血清 AFP-L3 %及 DCP 水平在 AFP 低水平 HCC 诊断中的应用,为临床 AFP 低水平 HCC 患者的血清学诊断提供数据支撑。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用分层整群抽样回顾性分析法抽取本院 2020 年 1 月至 2021 年 2 月就诊的 AFP 低水平患者 120 例作为研究对象,低 AFP 水平定义为 AFP 为 10~200 ng/mL,其中肝组织病理检查结果确诊为 HCC 患者 47 例作为 HCC 组,慢性肝炎、肝硬化、炎性假瘤、局灶性结节性增生等患者 40 例作为良性肝病组,表观健康人群(即为体检结果正常,肝功能、肾功能、血糖、血脂检测结果正常;无手术、肿瘤、慢性肾病、高血压、糖尿病、冠心病等病史,排除近期服用药物、长期饮酒、吸烟、妊娠、哺乳期、肥胖者等) 33 例作为健康对照组。排除标准:(1)临床资料不完整者;(2)合并其他重要器官功能不全者;(3)使用维生素 K 及维生素 K 拮抗剂患者;(4)孕妇和哺乳期患者。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 抽取研究对象静脉血 3~4 mL, 3 500 r/min 离心 10 min 分离血清备用。

1.2.2 检测方法 血清 AFP 采用电化学发光法检测,仪器为德国罗氏 Cobas e801 全自动免疫分析仪,试剂为罗氏公司原装试剂。AFP-L3%采用磁微粒化学发光免疫分析双抗体夹心法检测,仪器为北京热景 C2000 分析仪,试剂为原装试剂。DCP 采用化学发光酶免疫法检测,仪器为瑞必欧 LUMIPULSE G1200 免疫化学发光仪,试剂为日本富士公司原装试剂。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,计量资料经 Kolmogorov-Smirnov 检验进行数据正态性检验,符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两

组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;偏态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),根据曲线下面积(AUC)计算对应的灵敏度、特异度等,采用 MEDCAL19.6 软件 Delong-Delong-Clarke-Pearson 方法比较 AUC,评估不同标志物对 AFP 低水平 HCC 的诊断效能。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组基线特征和血清 AFP、AFP-L3%、DCP 水平比较 各组年龄、男性占比基线特征比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。HCC 组、良性肝病组和健康对照组血清 AFP、AFP-L3%和 DCP 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);良性肝病组和健康对照组间血清 AFP、AFP-L3%和 DCP 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 各指标单独诊断 AFP 低水平 HCC 的诊断学评价 ROC 曲线显示,AFP、AFP-L3%、DCP 单独诊断 AFP 低水平 HCC 的 AUC 分别为 0.837、0.885、0.907。用于诊断 AFP 低水平 HCC 的血清 AFP、AFP-L3%、DCP 临界值分别为 13.0 ng/mL、5.0%和 50 mAU/mL ($P < 0.05$)。AFP 的诊断灵敏度为 65.96%、特异度为 96.97%;AFP-L3%的诊断灵敏度为 78.72%、特异度为 96.97%;DCP 的诊断灵敏度为 78.72%、特异度为 100.00%,见表 2。采用 Delong-Delong-Clarke-Pearson 方法比较显示,DCP 单独诊断 AFP 低水平 HCC 的 AUC 虽优于其余指标,但差异均无统计学意义(DCP & AFP: $Z = 1.243, P = 0.214$; DCP & AFP-L3%: $Z = 0.534, P = 0.593$; DCP & GALAD: $Z = 0.721, P = 0.471$)。

2.3 AFP-L3%和 DCP 联合诊断 AFP 低水平 HCC 的诊断学评价 AFP-L3%和 DCP 联合检测的 AUC 为 0.953,对应的诊断灵敏度为 89.36%、特异度为 100.00%,明显高于 AFP 和 AFP-L3%的 AUC ($Z = 2.577, P = 0.010$; $Z = 2.459, P = 0.014$);AFP-L3%和 DCP 联合检测的 AUC 与 DCP 的 AUC 比较,差异无统计学意义($Z = 1.804, P = 0.071$),见表 2、图 1。

表 1 各组基线特征和血清 AFP、AFP-L3%、DCP 水平比较

项目	健康对照组($n=33$)	良性肝病组($n=40$)	HCC 组($n=47$)	P	P_1	P_2	P_3
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	64.2 $\pm$ 12.7	60.0 $\pm$ 11.1	63.0 $\pm$ 8.5	0.200	0.095	0.619	0.191
男性[n (%)]	25(75.8)	36(90.0)	41(87.2)	0.204	0.102	0.184	0.687
AFP[$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]	9.2(8.0, 10.4)	9.5(7.9, 13.8)	32.9(10.0, 108.0)	<0.001	0.090	<0.001	<0.001
AFP-L3[$M(P_{25}, P_{75})$, %]	5.0(5.0, 5.0)	5.0(5.0, 5.0)	9.0(6.9, 13.0)	<0.001	0.616	<0.001	<0.001
DCP[$M(P_{25}, P_{75})$, mAU/mL]	26(20, 31)	23(17, 27)	748(67, 8 527)	<0.001	0.991	0.004	0.004

注: P_1 为良性肝病组与健康对照组之间比较, P_2 为 HCC 组与健康对照组之间比较, P_3 为 HCC 组与良性肝病组之间比较。

表 2 各指标单独和联合诊断的评价指标

指标	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	阴性预测值 (%)	阳性预测值 (%)	AUC	95%CI
AFP	13.0 ng/mL	65.96	96.97	0.629 3	66.67	96.88	0.837	0.738~0.910
AFP-L3	5.0%	78.72	96.97	0.756 9	76.19	97.37	0.885	0.794~0.945
DCP	50 mAU/mL	78.72	100.00	0.787 2	76.74	100.00	0.907	0.821~0.960
AFP-L3+DCP	—	89.36	100.00	0.893 6	86.84	100.00	0.953	0.880~0.988

注：—表示无数据。

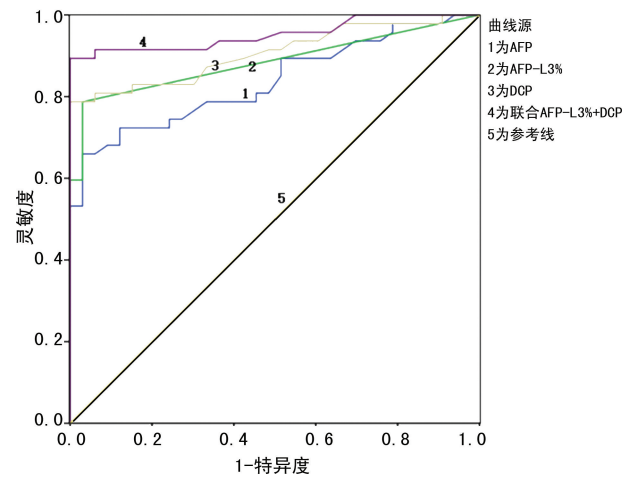


图 1 AFP-L3%和 DCP 联合 ROC 曲线

3 讨 论

AFP 作为应用最为广泛的 HCC 诊断指标,灵敏度和特异度有限,较多 HCC 患者仅有 AFP 轻度升高,特别是肿瘤直径<3 cm 的小肝癌,其 AFP 水平甚至没有变化^[6]。本研究对 AFP 低水平 HCC 研究发现,单独的 AFP 诊断 AFP 低水平 HCC 的 AUC 为 0.837,且当 AFP 阈值调整为 13.0 ng/mL 时,其诊断效能最高,特异度为 96.97%,但灵敏度为 65.96%,提示其在 AFP 低水平 HCC 诊断中的实际应用价值有限。

AFP-L3 是 AFP 的晶状体库蚊凝集素反应性组分,与小扁豆凝集素亲和力较强并能够与之结合。AFP-L3 与 HCC 具有极为紧密的关系。李鲁平等^[7]发现在低水平 AFP 肝病患者中,AFP-L3%对 HCC 的早期诊断和术后疗效评估都具有一定的临床意义。日本肝病学会指南建议 HCC 监测使用 AFP-L3%^[8]。但本研究结果提示 AFP-L3%单独诊断 AFP 低水平 HCC 的 AUC 与 AFP 相当,差异无统计学意义($P>0.05$),这可能与该部分患者本身 AFP 水平较低,AFP-L3 不易被检出有关,也有可能样本量较小有关,需进一步扩大样本或多中心验证。

DCP 也被称为维生素 K 缺乏或拮抗剂Ⅱ诱导蛋白,这种凝血酶原异常形式是由于凝血酶原前体翻译后羧基化的获得性缺陷而在恶性细胞中产生的^[9],可出现于维生素 K 缺乏、使用华法林治疗或 HCC 患者的血清中。DCP 与 AFP 的产生机制不同,半衰期更

短,研究认为血清 DCP 与 AFP 水平无显著相关性且 DCP 比 AFP 对 HCC 的诊断具有更高的灵敏度和特异度,可作为临床上检测和评价 HCC 预后的肿瘤标志物^[10-12]。美国肝病研究协会(AASLD)、欧洲肝脏研究协会(EASL)和日本肝病学会均推荐 DCP 作为 HCC 监测的肿瘤标志物。JI 等^[13]一项多中心研究结果显示 DCP 对 AFP 的优势主要在于早期 HCC 的监测和 AFP 阴性 HCC 的监测及区分 HCC 与肝硬化方面。本研究中 DCP 单独诊断 AFP 低水平 HCC 的 AUC 为 0.907,虽优于其余指标,但差异无统计学意义($P>0.05$)。当 DCP 诊断临界值为 50.0 mAU/mL,诊断灵敏度为 78.72%、特异度为 100.00%,阳性预测值为 100.00%,提示在 AFP 低水平的 HCC 患者诊断中,DCP 检测有其必要性和较好的实际应用价值。

多项指标联合检验往往比单一指标具有更高的临床应用价值。KIM 等^[14]通过 245 例经组织学证实的 HCC 患者和 267 例非 HCC 患者的对比研究发现,联合检测 AFP 和 DCP 有助于提高 HCC 诊断的灵敏度和特异度。孙艳华等^[15]将血清 AFP-L3、AFP、高尔基蛋白 73(GP73)、碱性磷酸酶(ALP)联合用于疑似 HCC 患者检测,发现联合检测 HCC 阳性检出率最高,且在诊断 HCC 灵敏度、特异度等方面更具优势。本研究显示 AFP-L3%和 DCP 联合检测诊断 AFP 低水平 HCC 的 AUC 为 0.953,明显高于 AFP 和 AFP-L3%($Z=2.577, P=0.010; Z=2.459, P=0.014$),联合检测在 AFP 低水平 HCC 诊断中具有较高的临床应用价值,在实验室项目选择上,优选 DCP 和 AFP-L3%同时开展,如果条件受限,开展 DCP 检测的临床价值优于 AFP-L3%。

综上所述,血清 DCP 可作为 AFP 低水平 HCC 的临床诊断标志物,AFP-L3%及 DCP 联合检测或有助于提高 AFP 低水平 HCC 的诊断效能,为 AFP 低水平 HCC 的早期诊断提供可靠依据。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185

- countries[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] ZHOU M, WANG H, ZENG X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990 — 2017; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10204): 1145-1158.
 - [3] YANG B, LI M, TANG W, et al. Dynamic network bio-marker indicates pulmonary metastasis at the tipping point of hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):678.
 - [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范: 2017 年版[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(1):886-895.
 - [5] JOHNSON P J. The role of serum alpha-fetoprotein estimation in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Liver Dis*, 2001, 5(1):145-159.
 - [6] MANNE V, HANDA P, KOWDLEY K V. Pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22(1):23-27.
 - [7] 李鲁平, 谷海峰, 陈霖, 等. 甲胎蛋白异质体 L3 对低浓度甲胎蛋白肝癌诊断的临床意义[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2013, 7(6):52-454.
 - [8] KOKUDO N, TAKEMURA N, HASEGAWA K, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update[J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(10): 1109-1113.
 - [9] INAGAKI Y, TANG W, MAKUUCHI M, et al. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker Des- γ -carboxyprothrombin[J]. *Liver Int*, 2011, 31(1):22-35.
 - [10] SAITTA C, RAFFA G, ALIBRANDI A, et al. PIVKA- II is a useful tool for diagnostic characterization of ultrasound-detected liver nodules in cirrhotic patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(26):e7266.
 - [11] HUANG S, JIANG F, WANG Y, et al. Diagnostic performance of tumor markers AFP and PIVKA- II in Chinese hepatocellular carcinoma patients[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6):101-109.
 - [12] 秦亚楠, 洪雷, 宋正霞, 等. 血清 PIVKA- II 在原发性肝癌诊断中的应用[J]. *肝脏*, 2017, 22(12):1103-1106.
 - [13] JI J, WANG H, LI Y, et al. Diagnostic evaluation of des-gamma-carboxy prothrombin versus α -fetoprotein for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in China: a large-scale, multicentre study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0153227.
 - [14] KIM D Y, PAIK Y H, AHN S H, et al. PIVKA- II is a useful tumor marker for recurrent hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. *Oncology*, 2007, 72(1):52-57.
 - [15] 孙艳华, 夏瑞雪, 王宁, 等. AFP-L3、AFP、GP73、ALP 联合检测对原发性肝癌的诊断价值研究[J]. *肝脏*, 2020, 25(1):63-66.

(收稿日期: 2021-06-23 修回日期: 2021-11-19)

(上接第 50 页)

务, 疾病基因谱在不同区域、不同种族之间都处于动态变化, 因此, 提高地贫的筛查技术具有重要意义。本研究为红细胞检测参数对地贫的诊断提供了新的思路。随着检测手段的不断更新, 遗传疾病的检测能力也在不断提高, 但是技术的更新离不开临床经验的积累, 临床医师要足够重视对传统检验项目的深入分析, 这样才能提高检验项目辅助诊断疾病的能力。

参考文献

- [1] 张小庄, 冯占春, 叶宁. 地中海贫血的预防控制[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014:1-2.
- [2] GIARDINE B, BORG J, VIENNAS E, et al. Updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations[J]. *Nucl Acids Res*, 2014, 42(1): 1063-1069.
- [3] 裴元元, 冉健, 丛潇怡, 等. 不同基因型轻型 β -地中海贫血患者血液学特征[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(10):1691-1692.
- [4] 刘玲, 蒋玮莹, 许世艳, 等. 广东地区地中海贫血致病基因的基因型及 β 珠蛋白基因多态性研究[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(7):595-599.
- [5] 杨高晖. 广西重型 β 地中海贫血患者铁过载及其相关并发症和机制研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2013.
- [6] LAI K, HUANG G, SU L, et al. The prevalence of thalassemia in mainland China: evidence from epidemiological surveys[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):920.
- [7] 童芳芳, 孙慧, 方小桂. 武汉地中海贫血流行病学调查及基因突变类型与频率分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(8):759-760.
- [8] 陈丽, 曹文静, 张洪波, 等. 湖北地区 84 例地中海贫血基因诊断分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2009, 17(6):11-12.
- [9] 陈敏芳, 王家健, 汪垚, 等. 江西省部分地区 1 630 例地中海贫血基因突变类型分布研究[J/CD]. *中华临床实验室管理电子杂志*, 2019, 7(2):96-99.
- [10] 刘运洪, 崔晓阳, 魏晓珠, 等. 深圳龙华地区 β -地中海贫血基因型与红细胞参数分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(11):1443-1447.
- [11] 裴元元, 冉健, 丛潇怡, 等. 不同基因型轻型 β -地中海贫血患者血液学特征[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(10):1691-1692.
- [12] 唐燕青, 陈秋莉, 陈碧艳, 等. 15 969 例轻型 α 地中海贫血的基因型和血液学分析[J]. *中国计划生育学杂志*, 2017, 25(1):57-60.

(收稿日期: 2021-04-19 修回日期: 2021-11-20)