

甲胎蛋白异质体对诊断肝细胞癌的相关价值研究

徐飞, 刘颖, 胡艳玲, 杨晓玲, 刘欢, 马彩萍 (首都医科大学附属北京地坛医院 检验科, 北京 100015)

摘要: 目的 评价甲胎蛋白异质体 (AFP-L3) 对于原发性肝癌 (PHC) 的诊断价值。方法 收集本院2013年1月至2013年7月住院及门诊患者185例, 包括PHC患者61例 (PHC组)、肝硬化患者66例 (肝硬化组)、慢性活动性肝炎患者58例 (慢性肝炎组)。选择同期健康体检者60例为对照组。AFP-L3采用亲和吸附离心管分离血清, AFP和AFP-L3水平采用化学发光法检测, 以AFP-L3 $\geq 10\%$ 为阳性诊断标准, 计算AFP-L3的百分含量。结果 PHC组、肝硬化组、慢性肝炎组、对照组患者血清AFP-L3阳性率分别为78.02%、69.8%、78.26%、0%。PHC组患者AFP-L3水平与肝硬化组比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.062$)。PHC组患者AFP-L3水平与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.031$)。结论 AFP-L3是国际公认的对PHC鉴别诊断的有用指标, 但本研究显示其在良性肝病特别是肝硬化与PHC差别不明显, 因此仍应与AFP及影像学联合检测更有利于PHC的诊断。

关键词: 肝肿瘤; 肝硬化; 甲胎蛋白类

Value of alpha-fetoprotein for diagnosis of primary hepatocellular carcinoma

XU Fei, LIU Ying, HU Yan-ling, YANG Xiao-ling, LIU Huan, MA Cai-ping (Department of Clinical Laboratory, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: objective To evaluate the value of AFP different isoforms (AFP-L3) for the diagnosis of primary hepatic carcinoma (PHC). **Methods** Total of 185 patients from January 2013 to July 2013 included 61 patients with primary hepatocellular carcinoma (PHC group), 66 patients with cirrhosis of the liver (liver cirrhosis group) and 58 patients with chronic active hepatitis (chronic hepatitis group) was recruited. Control group has 60 patients of the the corresponding time period healthy physical examination controls. AFP-L3 was detected using affinity adsorption centrifugal tube separation, serum AFP and AFP-L3 levels by was detected using chemiluminescence detection, AFP-L3 10% or more was regarded as positive for diagnostic criteria, the percentage content of AFP-L3 was calculated. **Results** The serum AFP-L3 positive rate of PHC group, liver cirrhosis group, chronic hepatitis group and control group were 78.02%, 69.8%, 78.26% and 0%, respectively. The difference between AFP-L3 levels of PHC group and that of liver cirrhosis group was not significant ($P = 0.062$). AFP-L3 level of PHC group was significantly higher than that of control group ($P = 0.031$). **Conclusions** AFP-L3 is internationally recognized as useful indicators to differential diagnosis of PHC, but this study shows that in the benign liver diseases, especially in liver cirrhosis with PHC difference is not significant, so the AFP and imaging detection is more advantageous to the diagnosis of PHC.

Key words: Liver neoplasms; Liver cirrhosis; Alpha-fetoproteins

原发性肝癌 (primary hepatocellular carcinoma, PHC) 是常见的恶性肿瘤之一, 其病死率位居肿瘤发病的第三位, 当前原发性肝癌的诊断临床主要根据影像学检查加甲胎蛋白 (alpha

fetoprotein, AFP) 定量测定作为诊断标准。近年来, 甲胎蛋白异质体 (AFP-L3) 被国际公认为灵敏度高于AFP的诊断标志物, 虽然许多学者均对其诊断PHC的价值给予很高评价, 但AFP-L3在肝炎肝硬化和慢性活动性肝炎以及对肝癌的特异性方面,

特别是对于亚洲人群中肝癌检测的特异性方面尚待进一步研究。本研究采用微量亲和离心管分离AFP-L3电化学发光方法检测了样本中的AFP-L3水平,并试图评价AFP-L3在诊断PHC中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集本院2013年1月至2013年7月住院及门诊患者血清标本185例,其中男性148例,女性35例,年龄24~84岁,平均年龄(54±30)岁。185例患者中,PHC患者61例(PHC组),包括男性41例,女性20例,年龄43~63岁,平均年龄(53±10)岁;肝硬化患者66例(肝硬化组),包括男性44例,女性22例,年龄46~66岁,平均年龄(56±10)岁;慢性肝炎患者58例(慢性肝炎组),包括男性42例,女性16例,年龄34~62岁,平均年龄(48±14)岁。选择同期体检健康职工60例为对照组,包括男性35例,女性25例,年龄26~64岁,平均年龄(45±49)岁。PHC患者均经过超声影像学、病理组织确诊;肝硬化、慢性肝炎患者疾病符合《病毒性肝炎防治方案》^[1]诊断标准。所有血清标本分离后置于-80℃保存。

1.2 仪器与试剂 AFP检测为全自动微粒化学发光免疫分析仪(贝克曼Dxl800)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 方法 AFP-L3的分离采用亲和吸附离心管法,采用化学发光法检测血清中总AFP及AFP-L3的水平,计算AFP-L3的百分含量。

1.4 统计学处理 采用SPSS 13.0软件进行统计学分析。各组AFP、AFP-L3统计采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者AFP-L3的比较 PHC组、肝硬化组、慢性肝炎组、对照组患者血清AFP-L3阳性率分别为77.02%、69.70%、77.58%、0%,PHC组患者AFP-L3水平与肝硬化组比较($P = 0.062$),差异无统计学意义;PHC组患者AFP-L3水平与慢性肝炎组比较($P = 0.032$),差异有统计学意义,见表1。

2.2 AFP-L3联合AFP对于实验组检测比较 在61例PHC患者中,AFP的灵敏度(73.77%)低于

表1 四组AFP、AFP-L3测定结果[例(%)]

组别	AFP阳性率	AFP-L3阳性率
PHC组(n=61)	45(73.77)	47(77.02) ^{ab}
肝硬化组(n=66)	31(46.97)	46(69.70)
慢性肝炎组(n=58)	24(41.40)	45(77.58)
对照组(n=60)	0(0)	0(0)

注:^a与肝硬化组比较, $P = 0.062$;^b与慢性肝炎组比较, $P = 0.032$

AFP-L3(77.05%),AFP特异性(45.35%)亦低于AFP-L3(65.95%)。AFP和AFP-L3联合诊断的灵敏度(83.60%)明显高于AFP-L3单独检测(77.05%)。在特异性方面,联合诊断与AFP-L3的特异性分别为83.60%和75.0%。差距明显,结果显示,联合检测的灵敏度与特异性均高于AFP-L3,见表2。

表2 185例肝病患者AFP-L3单项及联合AFP检测结果比较[例(%)]

检测项目	灵敏度(n=61)	特异性(n=124)
AFP	45(73.77)	74(59.67)
AFP-L3	47(77.05)	81(65.32)
AFP + AFP-L3	51(83.60)	93(75.0)

3 讨论

AFP-L3又称甲胎蛋白异质体,其存在于肝细胞癌患者血清中,对于早期的肝细胞癌的诊断有着很高的特异性^[2,3]。近年来甲胎蛋白异质体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^[4-6]。因此探讨AFP-L3对于在PHC早期诊断中具有重要的意义^[7,8]。有报道^[9]称,AFP-L3对于在低浓度AFP和小肝癌患者中AFP升高不明显时可作为辅助诊断。AFP-L3敏感性和特异性均高于AFP,具有重要的临床应用价值^[10],Sterling等^[11]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在影像学检查发现肝癌特征性占位性病变前12个月即有不同程度的升高。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^[12,13]。我国的PHC主要是由慢性肝炎、肝硬化发展而来,本研究分别检测了PHC、肝硬化、慢性活动性肝炎患者的AFP-L3,经过分析AFP-L3对于PHC和肝硬化区分不明显,两者难以单凭一项

指标进行区分,因此需要进行影像学以及相关检查来联合诊断。一项跟踪研究^[14]显示,AFP-L3比影像学可以提前9~12个月发现肝癌的存在。

本研究结果显示,AFP-L3在肝癌的早期诊断鉴别诊断,疗效评估预后检测等方面有一定的灵敏度和特异性,但是在应用AFP-L3鉴别原发性肝癌与慢性肝炎方面无明显差异,说明存在假阳性和假阴性的情况,这与殷正丰^[15]的结论一致,在原发性肝癌患者AFP-L3的灵敏度与特异性都低于联合检测。因此,应该联合其他肿瘤标志物诊断并且联合影像学检测来提高对于良恶性肿瘤的鉴别以及诊断。

参考文献

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志,2001,19:56-62.
- [2] 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,2001,9:324.
- [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,2011,14:300-302.
- [4] Okuda H, Nakanishi T, Takatsu 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,2002,17:772-778.
- [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, 2011,26:731-738.
- [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,2009,9:3117-3118.
- [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,2009,9:292-293.
- [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,2001,16:3178-3183.
- [9] 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,1993,328:1802-1806.
- [10] 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,2009,14:3-4.
- [11] Sterling RK, Jeffers L, Gordon F, et al. 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,2009,7:104-113.
- [12] ter Voert EG, Heijmen L, van Laarhoven HW, et al. In vivo magnetic resonance spectroscopy of liver tumors and metastases[J]. World J Gastroenterol,2011,17:5133-5149.
- [13] 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,2008,14:37-38.
- [14] Han YF, Zhao J, Ma LY, et al. Factors predicting occurrence and prognosis of hepatitis-B-virus-related hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol,2011,17:4258-4270.
- [15] 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,2004,19:1-4.

收稿日期: 2013-08-14

· 消息 ·

与本刊编辑部互动方式

尊敬的作者、尊敬的读者,有关投稿、稿件查询、杂志订阅、地坛国际感染病学术会议消息、肝脏病和感染病诊疗指南等有关咨询或学术疑难问题,您可以登陆本刊网站<http://www.j-ditan.com>、发送邮件至Email: editordt@163.com;或拨打电话010-84322058/84322059与编辑部联系。

本刊编辑部