

不同肿瘤标志物联合检测对原发性肝癌诊断的临床价值

陈英杰

作者单位:452371 新密市,郑煤集团总医院检验科

【摘要】 目的 探讨不同肿瘤标志物联合检测对原发性肝癌的诊断价值。方法 选择 2012 年 12 月至 2014 年 12 月我院收治的 34 例原发性肝癌患者、40 例肝良性病变患者及同期健康体检者 40 例为研究对象,对比三组受检者血清 α -L-岩藻糖苷酶(α -L-fucosidase, AFU)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、糖链抗原 50(carbohydrate antigen 50, CA50)水平,并分析四项肿瘤标志物单独及联合检测诊断原发性肝癌的诊断价值。**结果** 原发性肝癌组、肝良性病变组及正常对照组间 AFU、AFP、GGT、CA50 检测结果差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。原发性肝癌组 AFU、AFP、GGT、CA50 检测结果均显著高于肝良性病变组和正常对照组,且差异均有统计学意义(P 均 <0.05);肝良性病变组 AFU、AFP、GGT、CA50 检测结果均显著高于正常对照组,且差异均具有统计学意义(P 均 <0.05)。原发性肝癌组各指标单独及联合检测的阳性率均高于肝良性病变组,且差异均有统计学意义(P 均 <0.05);原发性肝癌组各指标联合检测阳性率高于各指标单项检测的阳性率,且差异均具有统计学意义(P 均 <0.05)。血清 AFU、AFP、GGT、CA50 单独检测及联合检测用于诊断原发性肝癌的受试者工作特征曲线下面积分别为 0.867、0.774、0.742、0.704、0.984。四项指标联合检测诊断原发性肝癌的诊断性能均优于各指标单独检测,其灵敏度为 94.12%,特异性为 87.50%,Youden 指数为 0.82。**结论** AFU、AFP、GGT、CA50 各指标联合检测能够提高原发性肝癌的诊断准确性。

【关键词】 原发性肝癌;甲胎蛋白; α -L-岩藻糖苷酶; γ -谷氨酰转肽酶;糖链抗原 50;联合诊断;肿瘤标志物

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.04.007

Clinical value of combined detection of different tumor markers in patients with primary liver cancer

CHEN Ying-jie. Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Zhengzhou Coal Group, Xinmi 452371, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the diagnostic value of combined detection of different tumor markers in primary liver cancer. **Methods** 34 patients with primary liver cancer, 40 patients with hepatic benign lesions and 40 normal subjects in our hospital from December 2012 to December 2014 were selected as the research objects. The levels of serum alpha-L-fucosidase (AFU), alpha-fetoprotein (AFP), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) and carbohydrate antigen 50 (CA50) in the three groups were compared. The accuracy, sensitivity and specificity of 4 kinds of tumor markers in alone and combined detection in diagnosis of primary liver cancer were analyzed. **Results** There were statistical significance in the differences of AFU, AFP, GGT and CA50 levels among primary liver cancer group, hepatic benign lesions group and the control group (P all <0.05). The AFU, AFP, GGT and CA50 levels in primary liver cancer group were all higher than that of hepatic benign lesions group and control group, the AFU, AFP, GGT and CA50 levels in hepatic benign lesions group were all higher than that of control group, and the differences all had statistical significance (P all <0.05). The positive rates of single index and combined detection of primary liver cancer group were all higher than that of hepatic benign lesions, and the differences all had statistical significance (P all <0.05). The positive rate of combined detection of primary liver cancer group was significantly higher than that of single index (P all <0.05). The area under receiver operating characteristic curve of AFU, AFP, GGT, CA50 and combined detection in diagnosing primary liver cancer were 0.867, 0.774, 0.742, 0.704, 0.984. The diagnosis ability of combined detection was higher than that of single index, and the sensitivity was 94.12%, specificity was 87.50%, Youden index was 0.82. **Conclusion** Combined detection of AFU, AFP, GGT and CA50 can improve the accuracy of primary liver cancer diagnosing.

【Key words】 Primary liver cancer; Alpha-fetoprotein; Alpha-L-fucosidase; Gamma-glutamyl transpeptidase; Carbohydrate antigen 50; Combined diagnosis; Tumor marker

原发性肝癌是临床常见的恶性肿瘤之一,具有发病率高、恶性程度高、病死率高的特点。手术是临床治疗原发性肝癌的有效方式,但大部分患者入院时已处于疾病中、晚期,错失最佳手术时机。早期诊断,早期干预治疗,可提高肝癌患者的 5 年生存率。甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)是临床早期诊断肝癌的常用肿瘤标志物,在评估临床疗效和预后中具有较高的应用价值,但仍有 20%~30%的原发性肝癌患者 AFP 检查呈阴性,在临床应用中存在局限性。有报道^[1]指出,采用多种肿瘤标志物联合检测,可提高诊断准确率。基于此,本文通过检测原发性肝癌患者、肝良性病变患者及正常对照者 α -L-岩藻糖苷酶(α -L-fucosidase, AFU)、AFP、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、糖链抗原 50(carbohydrate antigen 50, CA50)几项肿瘤标志物的变化情况,探讨各肿瘤标志物联合检测在肝癌诊断中的应用价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2012 年 12 月至 2014 年 12 月我院收治的原发性肝癌患者 34 例为原发性肝癌组,男性 23 例,女性 11 例,平均年龄(53.26 ± 3.52)岁(以病理学诊断为金标准确诊原发性肝癌患者)。依据诊断标准《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》^[2]将原发性肝癌患者进行 TNM 分期:Ⅰ期 5 例,Ⅱ期 11 例,Ⅲ期 18 例。同期选取我院收治的肝良性病变患者 40 例为肝良性病变组,男性 24 例,女性 16 例,平均年龄(52.04 ± 4.16)岁,其中肝囊肿患者 28 例,肝血管瘤患者 12 例,所有患者均符合《肿瘤外科学》^[3]中拟定的相应诊断标准。另选取我院健康体检者 40 例为正常对照组,男性 27 例,女性 13 例,平均年龄(52.63 ± 3.72)岁。三组受试者年龄及性别经平衡检验差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性。

1.2 标本采集 采集受试者静脉血 2 ml,以离心半径 13.5 cm,3000 r/min 离心 10 min 分离血清待检。

1.3 检测方法 及判读标准 AFU 检测采用比色速

率法,GGT 检测采用对硝基苯胺法,均采用日立 7170A 全自动生化分析仪检测,试剂分别购自珠海金赛尔公司和上海科华生物工程有限公司。AFP、CA50 检测采用电化学发光法,采用瑞士罗氏公司的全自动电化学发光免疫分析仪及其配套试剂进行检测;所有操作均严格按照试剂盒操作说明书进行。以 $AFU > 40$ U/L、 $AFP > 13.6$ μ g/mL、 $GGT > 40$ U/L、 $CA50 > 20$ kU/L 判断为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间计量资料的比较采用方差分析;计数资料采用百分率表示,各组间计数资料的比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价各指标单独及联合检测对原发性肝癌的诊断价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 原发性肝癌组、肝良性病变组及正常对照组间各指标检测结果比较 三组间 AFU、AFP、GGT、CA50 检测结果差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。原发性肝癌组 AFU、AFP、GGT、CA50 检测结果均显著高于肝良性病变组和正常对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);肝良性病变组 AFU、AFP、GGT、CA50 检测结果均显著高于正常对照组,且差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05),见表 1。

2.2 各指标单独及联合检测在原发性肝癌组和肝良性病变组的阳性率结果比较 原发性肝癌组各指标单独及联合检测的阳性率均高于肝良性病变组,且差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);原发性肝癌组各指标联合检测阳性率均高于各指标单项检测的阳性率,且差异均具有统计学意义($\chi^2 = 6.48, 5.31, 10.35, 8.99, P$ 均 < 0.05),详见表 2。

2.3 四项肿瘤标志物单独及联合检测诊断原发性肝癌的诊断价值评价 血清 AFU、AFP、GGT、CA50 单独检测及四者联合检测用于诊断原发性肝癌的 ROC 曲线下面积分别为 0.867、0.774、0.742、0.704、

表 1 原发性肝癌组、肝良性病变组及正常对照组间各指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AFU(U/L)	AFP(μ g/mL)	GGT(U/L)	CA50(kU/L)
正常对照组	40	30.62 \pm 4.16	8.52 \pm 3.06	22.33 \pm 5.17	10.26 \pm 2.59
肝良性病变组	40	51.02 \pm 7.28*	24.26 \pm 7.83*	73.21 \pm 8.41*	43.06 \pm 4.26*
原发性肝癌组	34	89.63 \pm 52.34**	69.85 \pm 11.24**	195.37 \pm 15.26**	71.58 \pm 9.56**
F 值	-	25.34	41.28	57.63	39.68
P 值	-	0.00	0.00	0.00	0.00

注:*与正常对照组比较, $P < 0.05$;#与肝良性病变组比较, $P < 0.05$;

0.984,且四项指标联合检测对于原发性肝癌的诊断性能的其他评价指标水平亦均优于各指标单独检测,见图 1、表 3。

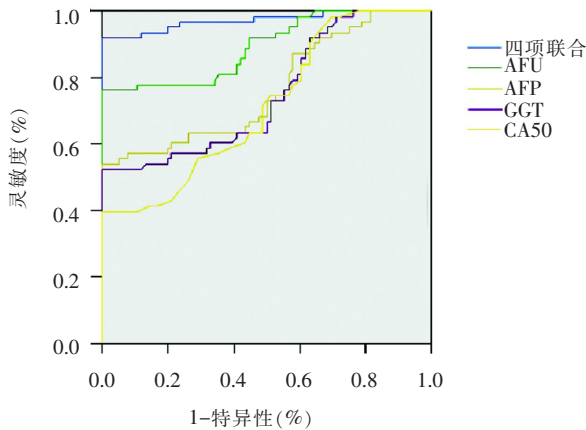


图 1 AFU、AFP、GGT、CA50 单独及联合检测用于诊断原发性肝癌的 ROC 曲线

3 讨论

原发性肝癌是临床常见恶性肿瘤,居于恶性肿瘤第 5 位。据不完全统计,我国原发性肝癌发病人数占全球 55%^[1]。该疾病具有恶性程度高、预后差的特点,严重威胁人们的健康。早期诊断,早期干预治疗,可抑制疾病发展,延长原发性肝癌患者的生存周期。因此,临床越来越重视对原发性肝癌的早期诊断。

AFP 是临床用于诊断原发性肝癌常见肿瘤标志物^[3]。AFP 主要由胎儿肝脏合成,出生后明显下降,2 岁左右可达到成人水平。然而,肝脏出现恶性病变时,促使 AFP 合成的相关基因被激活,合成速度加快,导致原发性肝癌患者 AFP 水平高于正常人。目

前,临床研究结果已证实,AFP 在原发性肝癌的早期诊断和筛查中具有较高的应用价值。然而,单独采用该肿瘤标志物检查存在局限性,肿瘤瘤体较小者血清 AFP 仍处于低水平,检查结果多呈阴性^[4]。AFU 为溶酶体酸性水解酶,广泛存在于人体组织中。有研究^[5]表明,AFU 诊断小细胞癌的敏感性和特异性较高,其诊断肝癌的敏感性可达 79%~90%。目前,关于原发性肝癌患者 AFU 水平升高的诱发机制尚不明确,可能与肿瘤患者伴随肿瘤蛋白质合成加快,诱导 AFU 合成并释放入血液有关;另外,肝癌细胞会抑制 AFU 合成,降低其水解能力,可导致 AFU 的代偿性增高,但具体机制还有待进一步研究。GGT 主要存在于细胞膜和线粒体上,血液中的含量相对较少。然而,肝内合成异常会导致细胞膜上的 GGT 大量释放入血液中,增加血清 GGT 水平。CA50 属于肿瘤糖类相关抗原的一种,有研究^[6]表明,恶性肿瘤组织的 CA50 水平会明显升高,对临床诊断原发性肝癌具有一定辅助价值。

本文研究结果显示,原发性肝癌组、肝良性病变组及正常对照组间 AFU、AFP、GGT、CA50 检测结果差异均有统计学意义(P 均 <0.05),且各组间两两比较,各指标差异亦均有统计学意义(P 均 <0.05)。提示 AFU、AFP、GGT、CA50 各指标的检测结果均可用于原发性肝癌的诊断以及与肝良性疾病的鉴别诊断,与相关文献研究^[7-9]报道结果基本一致。

四项指标单独及联合检测的阳性率在原发性肝癌组均高于肝良性病变组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05),且原发性肝癌组各指标联合检测的阳性

表 2 各指标单独及联合检测在原发性肝癌组和肝良性病变组的阳性率结果比较[n(%)]

组别	例数	AFU	AFP	GGT	CA50	联合检测
原发性肝癌组	34	24(70.59)	25(73.53)	21(61.76)	22(64.71)	30(91.18)
肝良性病变组	40	2(5.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.5)	0(0.0)
χ^2 值	-	34.69	44.42	34.50	33.20	62.76
P 值	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 血清 CEA、APF、GGT、CA50 单独及联合检测用于诊断原发性肝癌的临床诊断性能评价结果

指标	灵敏度(%)	特异性(%)	准确度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	阳性似然比	阴性似然比	Youden 指数
AFP	70.59	77.59	74.32	72.73	75.61	3.14	32.26	0.48
AFU	73.53	80.00	77.03	75.76	78.05	3.68	28.12	0.53
GGT	66.23	77.50	70.27	70.00	70.45	2.94	41.94	0.44
CA50	64.71	70.00	67.57	64.71	70.00	2.15	42.86	0.35
AFU+AFP +GGT+CA50	94.12	87.50	90.54	86.48	94.59	6.72	6.15	0.82

率高于各指标单独检测阳性率, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05), 提示各指标可用于原发性肝癌的诊断及鉴别诊断, 且各指标联合检测可提高原发性肝癌的检出率。

本文对各指标用于诊断原发性肝癌的诊断性能评价分析结果显示, 血清 AFU、AFP、GGT、CA50 单独检测及四者联合检测用于诊断原发性肝癌的 ROC 曲线下面积分别为 0.867、0.774、0.742、0.704、0.984, 且各指标联合检测对于原发性肝癌的诊断性能评价的其他指标亦均优于各指标单独检测, 与国内相关研究^[10,11]结果相一致, 说明多指标联合检测可提高原发性肝癌的诊断准确度。

综上所述, AFU、AFP、GGT、CA50 单独检测对于原发性肝癌的诊断均有一定的临床应用价值, 但都存在局限性, 各指标联合检测可提高诊断原发性肝癌的准确度, 同时降低漏诊率。

4 参考文献

- 1 李芒会, 张利侠, 李亚娥, 等. 肿瘤标志物检测对原发性肝癌早期诊断的分析. 现代检验医学杂志, 2014, 29: 149-151.
- 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. 中华肝脏病杂志, 2001, 9: 324-326.
- 3 华积德, 主编. 肿瘤外科学. 第 1 版. 北京: 人民军医出版社, 1995: 2085-2099.
- 4 Abdelaziz AO, Shousha HI. Survival and prognostic factors for hepatocellular carcinoma: an Egyptian multidisciplinary clinic experience. Asian Pac J Cancer, 2014, 15: 3915-3920.
- 5 Song IH, Kim SM. Risk prediction of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma in the era of antiviral therapy. World J Gastroenterol, 2013, 19: 8867-8872.
- 6 蔡静清. 血清 TPS、AFU 和 NSE 在原发性肝癌患者化疗监测中的应用. 中国老年学杂志, 2014, 34: 2079-2081.
- 7 李霞. 原发性肝癌患者围手术期血清 AFU、PA、CHE 联合检测的临床意义. 实用检验医师杂志, 2013, 5: 168-170.
- 8 张瑞霞, 杨义明, 赵学峰, 等. 血清甲胎蛋白、 α -L-岩藻糖苷酶和肿瘤相关物质联合检测对原发性肝癌的诊断价值. 国际检验医学, 2006, 27: 111-115.
- 9 马莹, 王念跃, 张岱. AFP、AFU、DSA-GGT 联合检测对原发性肝癌的诊断价值. 中国生化药物杂志, 2009, 30: 49-51.
- 10 王延峰, 李南阳, 任雅玲, 等. GPC3 和 AFP 联合检测对原发性肝癌的诊断价值. 中国实验诊断学, 2015, 19: 366-368.
- 11 王英, 李佩章, 朱波, 等. 应用 Logistic 回归和 ROC 曲线综合评价肿瘤标志物联合检测对肺癌的诊断价值. 中国现代医学杂志, 2015, 25: 47-50.

(收稿日期: 2015-08-14)

(本文编辑: 陈淑莲)

消 息

致谢

《实用检验医师杂志》编辑部全体工作人员衷心感谢以下编委/专家对本刊出版的大力支持! (姓名以拼音为序)

陈建魁	陈 伟	胡成进	胡晓波	贾克刚	敬 华	李会强
李健开	梁国威	刘 蕊	穆 红	秦 莉	曲 芬	任建平
宋秀宇	唐爱国	陶庆春	王昌富	魏殿军	魏路清	伍严安
夏时海	肖创清	徐菲莉	袁 慧	张贺平	张会英	张 鹏
张时民	邹学森					