

甲胎蛋白异质体检测在肝癌诊断中的意义

李海雁¹, 鲍盛杰²

(1.湖州市妇幼保健院, 浙江 湖州 313000; 2.湖州市第一人民医院, 浙江 湖州 313000)

摘要: [目的] 探讨联合检测血清甲胎蛋白(AFP)及甲胎蛋白异质体(AFP-L3)含量在肝癌诊断中的意义。[方法] 采用全自动化学发光分析技术检测 185 例肝癌患者、225 例肝良性病变患者以及 200 名健康对照中血清 AFP 和 AFP-L3 的含量。[结果] 肝癌组、肝良性病变组 AFP、AFP-L3 值均高于正常对照组($P<0.05$), 肝癌组 AFP 和 AFP-L3 水平均高于肝良性病变组($P<0.05$)。AFP 诊断肝癌的灵敏度为 68.11%, 特异性为 80.94%; 而 AFP-L3 灵敏度为 83.78%, 特异性为 96.00%; AFP 及 AFP-L3 联合检测的灵敏度为 93.51%, 特异性为 78.35%。[结论] AFP、AFP-L3 联合检测对肝癌早期诊断及鉴别诊断具有一定意义。

关键词: 肝癌; 甲胎蛋白; 甲胎蛋白异质体

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2013)05-0406-03

Significance of Alpha-feto-protein Heterogeneity Detection in Diagnosis for Liver Cancer

LI hai-yan¹, BAO Sheng-jie²

(1.Huzhou Maternal and Child Health Hospital, Huzhou 313000, China; 2.Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, China)

Abstract: [Purpose] To explore the significance of combined detection of serum alpha-fetoprotein(AFP) and Alpha-fetoprotein heterogeneity (AFP-L3) in the diagnosis for liver cancer. [Methods] Automatic chemiluminescent analysis technique was used to detect the AFP and AFP-L3 level in 185 cases with liver cancer, 225 cases with benign liver lesion and 200 healthy controls. [Results] AFP and AFP-L3 levels in liver cancer group and benign liver lesion group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$); AFP and AFP-L3 levels in liver cancer group were significantly higher than those in benign liver lesion group ($P<0.05$). The sensitivity and specificity of AFP for diagnosing liver cancer were 68.11% and 80.94% respectively, and those of AFP-L3 were 83.78% and 96.00% respectively. The sensitivity and specificity of combined AFP with AFP-L3 was 93.51% and 78.35%. [Conclusion] Combined detection of AFP and AFP-L3 is positively significant for early diagnosis and differential diagnosis in liver cancer.

Key words: liver cancer; alpha-feto-protein; alpha-feto-protein heterogeneity(AFP-L3)

我国肝癌在恶性肿瘤死亡率中居第 2 位^[1]。原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)是指肝细胞或肝内胆管细胞发生的恶性肿瘤。近年来,虽然甲胎蛋白(alpha-feto-protein, AFP)作为肝癌的肿瘤标志物价值得到了肯定,但约 30%~40%的 PHC 患者 AFP 阴性,AFP 检测仍有一定局限性^[2]。甲胎蛋白异质体(alpha-feto-protein-L3, AFP-L3)被认为是最有潜力的一种肝癌血清肿瘤标志物。本文通过联合检测血清中肿瘤标志物 AFP 及 AFP-L3 的含量,探讨其在肝癌诊断中的意义。

收稿日期:2013-01-23;修回日期:2013-03-25
E-mail:37924003@qq.com

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取湖州市第一人民医院 2010 年 3 月至 2012 年 3 月就诊的肝脏疾病患者 410 例,其中肝良性病变患者 225 例,年龄 28~78 岁,平均 (33.4 ± 10.6) 岁;肝癌患者 185 例,年龄 35~77 岁,平均 (41.8 ± 10.8) 岁,均经临床和术后病理证实。另选取同期健康体检者 200 名,年龄 21~73 岁,平均 (35.0 ± 21.2) 岁。

1.2 实验方法

用真空采血管抽取受检者静脉血 3ml,室温

静置 30min,3 800r/min 离心 10min 后分离血清, -80℃保存备测。

AFP-L3 检测前处理: 采用装有耦联 LCA 的琼脂糖微量离心柱分离 AFP-L3。当血清流过离心柱时,AFP-L3 结合于柱中, 经过两步清洗去除不结合 AFP,再经离心洗脱获得 AFP-L3。该离心柱由北京热景生物技术有限公司提供。

AFP、AFP-L3 检测采用雅培 I2000sr 全自动化学发光分析仪和原装配套试剂。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件分析数据, 组间比较采用方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AFP 及 AFP-L3 检测结果

肝癌组及肝脏良性病变组 AFP 及 AFP-L3 值均高于正常对照组,差异有统计学意义(F 值分别为 433.1 和 312.9, P 均 <0.01);肝癌组 AFP 及 AFP-L3 值均高于肝脏良性病变组,差异有统计学意义(P 均 <0.05) (Table 1)。

Table 1 AFP and AFP-L3 level in different groups

Groups	N	AFP(ng/ml)	AFP-L3(%)
Liver cancer group	185	323.5±267.4	37.7±23.4
Benign liver lesions group	225	46.6±90.8	13.9±19.8
Control group	200	6.3±1.7	3.4±2.9

2.2 AFP 及 AFP-L3 诊断效能

AFP 及 AFP-L3 在肝癌组阳性检出率分别为 68.1%(126/185)和 83.8%(155/185);在肝脏良性病变组,AFP 及 AFP-L3 阳性检出率分别为 36.0%(81/225)和 7.6%(17/225)。肝癌组 AFP 及 AFP-L3 阳性检出率明显高于肝脏良性病变组($P<0.05$)。

AFP 诊断肝癌的灵敏度为 68.11%(126/185),特异性为 80.94%(344/425);AFP-L3 灵敏度为 83.78%(155/185),特异性为 96.00%(408/425);AFP 及 AFP-L3 两项联合检测(两项中至少一项为阳性)灵敏度为 93.51%(173/185),特异性为 78.35%(92/425)(Table 2)。肝癌组的 AFP 及 AFP-L3 的 ROC 曲线;下面积(AUC) 分别为 0.750 和 0.899,AFP 及 AFP-L3 联合检测的 ROC 曲线曲线下面积为 0.827(Figure 1)。

Table 2 Positive expression of AFP,AFP-L3 in different groups

Groups	N	AFP(+)	AFP-L3(+)	AFP(+)+ AFP-L3(+)
Liver cancer group	185	126	155	173
Benign liver lesions group	225	81	17	92
Control group	200	0	0	0

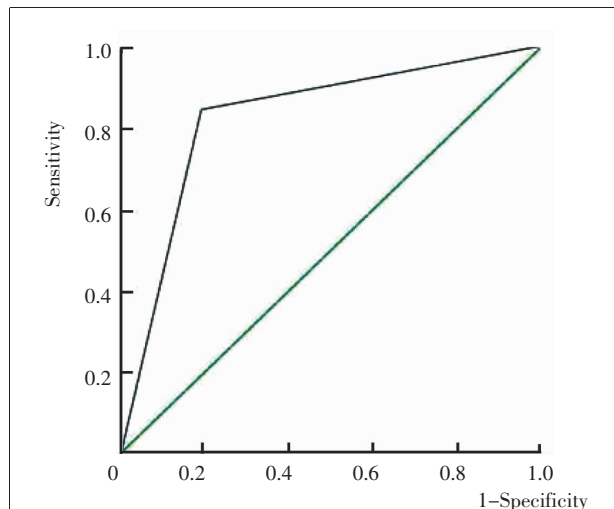


Figure 1 ROC curve of combined AFP with AFP-L3 for liver cancer

3 讨论

肿瘤标志物对肿瘤的早期诊断、疗效判断、转移、复发及预后等具有重要意义。AFP 是一种糖蛋白,含两条复合糖链,含糖量约 4%,主要为甘露糖、半乳糖、N-乙酰葡萄糖和唾液酸。AFP 是目前公认的诊断肝癌的最佳肿瘤标志物^[3,4]。本文结果显示肝癌组及肝脏良性病变组 AFP 水平均高于正常对照组;肝癌组 AFP 水平高于肝脏良性病变组。但有报道 AFP 在肝癌患者中仍有约 30%~40%为阴性^[2]。本次研究中 AFP 在肝癌患者中有 31.89%(59/185)为阴性,这也是单一 AFP 指标作为诊断肝癌肿瘤标志物的局限性之一。

研究发现 AFP 存在多种异质体(variants or analogues)。AFP 分子存在异质性,尤其糖链的差异较大,导致一些肝癌患者由于 AFP 检测阴性或持续低浓度阳性而被漏诊^[5-7]。而造成异质性的主要原因是 AFP 糖链结构的差异,且与疾病相关。1970 年, Purves 等首先应用淀粉凝胶电泳分离出人的 AFP 异

质体。扁豆凝集素(LCA)反应性 AFP 与 LCA 结合位点是门冬酰胺连接的岩藻糖化 AFP, 在植物凝集素亲和性电泳中位于第三区带, 称 AFP-L3。本文中 AFP-L3 的阳性检出率为 83.78%(155/185), 高于 AFP 的阳性检出率 68.11%(126/185)。AFP 阴性的肝癌患者 APF-L3 阳性检出率较高。本研究中 185 例肝癌患者中有 155 例(83.78%)AFP-L3 阳性;而 225 例良性肝病患者中仅有 17 例(7.56%)APF-L3 阳性, 两组存在明显差异($P=0.0001$)。少数良性肝病患者伴有肝细胞炎症、坏死、再生而导致 AFP 轻、中度升高。因此, 当 AFP 轻、中度升高时, 很难鉴别肝癌和肝良性疾病^[8]。本研究结果显示 AFP-L3 有助于鉴别 AFP 升高是由于肝癌或良性肝病所致, 以提高 AFP 阴性肝癌患者的阳性检出率。

ROC 曲线是指受试者工作特征(receiver operating characteristics, ROC), 是一种广泛应用的数据统计方法, 综合了灵敏度、特异性两个指标, 能客观、全面地评价诊断试验的准确性, 可用于诊断临界点的正确选择, 对临床实验室工作尤为重要^[9]。本次研究资料显示肝癌组与肝脏良性病变组及正常对照组比较, 3 组间血清 AFP 及 AFP-L3 含量存在显著差异。AFP、AFP-L3 的 ROC 曲线 AUC 分别是 0.750 和 0.899, AFP 与 AFP-L3 联合检测时 AUC 是 0.827。AFP 及 AFP-L3 联合检测的灵敏度为 93.51%(173/185), 特异性为 78.35%(92/425)。虽然联合检测的特异性有所降低, 低于单独检测的特异性, 但其灵敏度从单独检测时的 68.11%(126/185)、83.78%(155/185), 提高到 93.51%(173/185)。因此 AFP 及 AFP-L3 联合检测能够提高肝癌的检出率。

综上所述, AFP 及 AFP-L3 联合检测可以提高肝恶性肿瘤早期诊断的阳性率(灵敏度), 在肝脏肿瘤的诊断及鉴别诊断中发挥着重要作用。

参考文献:

- [1] Yin ZF. Alpha-fetoprotein heterogeneity as liver cancer markers in clinical applications[J]. Journal of Practical Oncology, 2004, 19(1):1-4. [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):1-4.]
- [2] Wang YZ, Luo LB, Wu GX, et al. The microcentrifuge-column separation and detection of alpha-fetoprotein heterogeneity (AFP-L3) and its clinical significance[J]. Journal of Experimental and Clinical Virology, 2007, 21 (2):135-137. [王永忠, 罗立波, 吴国祥, 等. 微量离心柱法分离检测甲胎蛋白异质体(AFP-L3)及其临床意义[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2007, 21(2):135-137.]
- [3] Gao X, Lu QM, Sun Y, et al. Detection value of AFP united AFP-L3, and AFP united AFU in the diagnosis of primary liver cancer[J]. Gansu Medicine, 2012, 31 (5):330-332. [高翔, 卢启明, 孙莹, 等. AFP 联合 AFP-L3、AFP 和 AFU 检测在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 甘肃医药, 2012, 31(5):330-332.]
- [4] Shen Z, Shen X. The clinical value of the detection of alpha-fetoprotein and its heterogeneity[J]. Shanghai Journal of Medical Laboratory, 2000, 15(6):361-362. [沈铮, 沈霞. 甲胎蛋白及其异质体检测的临床应用价值[J]. 上海医学检验杂志, 2000, 15(6):361-362.]
- [5] Xu CX, Chu BY, Xu JF, et al. Alpha-fetoprotein, AFP heterogeneity, ferritin and tumor-related factors combined detection of the value in the diagnosis of primary liver cancer[J]. Chinese Health Inspection, 2012, 22(2):308-311. [许成新, 褚邦勇, 徐玖飞, 等. 甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体、铁蛋白和肿瘤相关因子联合检测在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 中国卫生检验, 2012, 22(2):308-311.]
- [6] Chen M, Wang YZ, Hang SR, et al. Prediction of Alpha-fetoprotein heterogeneity in hepatocellular carcinoma[J]. New Medicine, 2009, 40(8):514-515. [陈敏, 王永忠, 杭双荣, 等. 甲胎蛋白异质体对肝细胞癌的预测作用[J]. 新医学, 2009, 40(8):514-515.]
- [7] Kong XG, Han SL, Zheng ZM, et al. Golgi protein 73 combined with alpha-fetoprotein the heterogeneity value in the diagnosis of primary liver cancer[J]. Journal of Shandong University (Medical Sciences), 2011, 49(4):110-114. [孔祥亘, 韩绍磊, 郑昭敏, 等. 高尔基体蛋白 73 联合甲胎蛋白异质体在原发性肝癌诊断中的价值 [J]. 山东大学学报(医学版), 2011, 49(4):110-114.]
- [8] Zhan AX, Li Q, Zhu GY. Role of AFP-L3 in differentiating benign and malignant liver disease[J]. Radiation Immunology, 2010, 23 (1):88-89. [詹爱霞, 李强, 祝光耀. AFP-L3 在鉴别良恶性肝病中的作用[J]. 放射免疫学杂志, 2010, 23(1):88-89.]
- [9] Cao L, Sun HB, Ao QF, et al. Value of ROC curve in the diagnosis of alpha-fetoprotein heterogeneity in primary liver cancer[J]. Experimental and Laboratory Medicine, 2010, 28 (5):465-467. [曹立, 孙华宝, 敖琴芳, 等. ROC 曲线评价甲胎蛋白异质体对原发性肝癌的诊断价值[J]. 实验与检验医学, 2010, 28(5):465-467.]