

• 临床检验研究论著 •

血清 TK1、AFP、CEA 联合检测在原发性肝癌诊断中的临床价值

王 强, 谢跃文, 夏 洁

(武汉科技大学附属医院/武汉市普仁医院检验科, 湖北武汉 430081)

摘 要:目的 探讨血清胸苷激酶 1(TK1)、甲胎蛋白(AFP)与癌胚抗原(CEA)联合检测在原发性肝癌诊断中的临床价值。方法 选择原发性肝癌、良性肝脏疾病患者分别作为原发性肝癌组($n=50$)、良性肝病组($n=50$),另选择 50 例健康者作为对照组。对上述患者或健康者血清 TK1、AFP、CEA 进行检测。结果 原发性肝癌组患者血清 TK1、AFP、CEA 水平显著高于良性肝病组与对照组($P<0.01$),TK1 与 AFP、CEA 联合检测对原发性肝癌的诊断敏感性显著高于无 TK1 的检测组($P<0.01$)。结论 联合检测血清 TK1、AFP、CEA 对原发性肝癌的诊断具有重要意义。

关键词:肝肿瘤; 胸苷激酶; 甲胎蛋白类; 癌胚抗原; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.09.019 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2013)09-1101-02

Clinical value of combined detection of serum TK1, AFP, CEA in diagnosis of primary liver cancer

Wang Qiang, Xie Yuewen, Xia Jie

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Wuhan University of Science and Technology/
Puren Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430081, China)

Abstract:Objective To explore the clinical value of combined detection of thymidine kinase 1(TK1), alpha-fetoprotein(AFP) and carcinoembryonic antigen(CEA) in diagnosis of primary liver cancer. **Methods** Patients with primary liver cancer, benign liver disease served as primary liver cancer group($n=50$) and benign liver disease group($n=50$), respectively, and 50 healthy people as control group. Serum TK1, AFP, CEA of patients and healthy people mentioned above were detected. **Results** Serum levels of TK1, AFP, CEA of patients in primary liver cancer group were significant higher than those in benign liver disease group and control group($P<0.01$). Sensitivity of TK1 detection combined with AFP and CEA in primary liver cancer diagnosis was obvious higher than those in detection groups without TK1($P<0.01$). **Conclusion** Combined detection of serum TK1, AFP, CEA might be of important significance in diagnosis of primary liver cancer.

Key words: liver neoplasms; thymidine kinase; alpha-fetoproteins; carcinoembryonic antigen; diagnosis

原发性肝癌是中国常见恶性肿瘤之一,多为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)等感染导致的慢性病毒性肝炎发展为肝硬化,在肝硬化的基础上进展而来。国内新发原发性肝癌的人数占全球发病人数一半以上,病死率在恶性肿瘤中居第 3 位。本组联合检测血清胸苷激酶 1(thymidine kinase 1, TK1)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)与癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA),探讨其原发性肝癌诊断中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 9 月至 2011 年 12 月于本院住院治疗的 50 例原发性肝癌患者作为原发性肝癌组,其中,男 27 例,女 23 例;平均年龄 62 岁,根据临床表现, B 超、计算机断层扫描(computer tomography, CT)等检查,提示肝脏占位病灶或肝外转移灶,均经病理组织学检查,确诊为原发性肝癌。选择本院同期住院的 50 例其他良性肝脏疾病(乙型肝炎、丙型肝炎、脂肪肝等)患者作为良性肝病组,其中,男 14 例,女 46 例;平均年龄 53 岁。选择 50 例在本院进行健康体检的人员作为对照组,其中,男 30 例,女 20 例;平均年龄 55 岁;排除器质性疾病,患者肝、肾功能正常。

1.2 主要仪器与试剂 CIS-1 型化学发光数字成像分析仪及试剂盒由华瑞同康生物技术(深圳)有限公司提供; Elecsys 2010 型全自动电化学发光免疫分析仪及试剂盒由罗氏诊断产品(上海)有限公司提供。

1.3 检测方法 采用无添加剂的一次性真空采血管抽取上述人员空腹静脉血 4 mL,分离血清后置-20℃保存,避免溶血

和脂血,于采血后 7 d 内集中检测。原发性肝癌组与良性肝病组患者均在接受治疗前采血。TK1 采用酶免疫点迹化学发光法检测,临界值为 2.0 pmol/L; AFP、CEA 采用电化学发光免疫分析法检测,临界值分别为 5.8 IU/mL、3.4 ng/mL。所有项目均严格按试剂盒说明书操作,测定值超过临界值为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,率的比较用 χ^2 检验,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组患者血清 TK1、AFP、CEA 水平的比较 良性肝病组与对照组比较,患者血清 TK1、AFP 水平的差异无统计学意义($P>0.05$),CEA 水平的差异有统计学意义($P<0.05$);原发性肝癌组患者血清 TK1、AFP、CEA 水平显著高于良性肝病组与对照组($P<0.01$),见表 1。

表 1 各组患者血清 TK1、AFP、CEA 测定结果的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TK1(pmol/L)	AFP(IU/mL)	CEA(ng/mL)
原发性肝癌组	50	5.37±4.82 ^a	52.79±140.93 ^a	9.09±16.70 ^a
良性肝病组	50	1.88±0.53 ^b	2.94±5.77 ^b	2.76±1.79 ^c
对照组	50	1.27±0.76	3.06±1.54	1.35±0.64

^a: $P<0.01$,与良性肝病组、对照组比较; ^b: $P>0.05$; ^c: $P<0.05$,与对照组比较。

2.2 各组患者血清 TK1、AFP、CEA 阳性结果的比较 良性

肝病组与对照组比较,患者血清 TK1、AFP、CEA 阳性结果的差异无统计学意义($P>0.05$);原发性肝癌组患者血清 TK1、AFP、CEA 的阳性率显著高于良性肝病组与对照组($P<0.01$),见表 2。

2.3 血清 TK1 单项及联合检测在原发性肝癌诊断中的评价
TK1 与 AFP、CEA 联合检测对原发性肝癌的诊断敏感性显著高于无 TK1 的检测组($P<0.01$),见表 3。

表 3 血清 TK1 单项及联合检测在原发性肝癌诊断中的评价 [% (n/n)]

检测项目	敏感性	特异性	准确性	阳性预期值	阴性预期值
TK1	86.00(43/50) ^a	88.00(88/100)	87.30(131/150)	78.20(43/55)	92.60(88/95)
AFP	34.00(17/50)	95.00(95/100)	74.70(112/150)	77.30(17/22)	74.20(95/128)
CEA	52.00(26/50)	93.00(93/100)	79.30(119/150)	78.80(26/33)	79.50(93/117)
AFP+CEA	54.00(27/50)	90.00(90/100)	78.00(117/150)	73.00(27/37)	79.60(90/113)
TK1+AFP+CEA	92.00(46/50) ^a	83.00(83/100)	86.00(129/150)	73.00(46/63)	95.40(83/87)

^a: $P<0.01$,与 AFP、CEA、AFP+CEA 组相同项目比较。

3 讨 论

原发性肝癌的早期诊断与治疗是提高患者 5 年生存率的关键。目前临床上常用的血清学筛查手段主要有 AFP 和 CEA 的检测。AFP 是诊断原发性肝癌的首选肿瘤标志物,但 AFP 敏感性(70.00%)与特异性(64.00%)均较低^[1],胆管细胞癌患者血清 AFP 水平大多正常^[2]。本组实验中,AFP 在原发性肝癌诊断中的敏感性仅为 34.00%,远低于雷光文等^[3]报道的其在原发性肝细胞性肝癌的敏感性(64.56%),分析原因,这除了与肝癌类型有关外,还可能与肿瘤的大小、生长速度及恶性程度的不同有关。

CEA 是一种糖蛋白,体内 CEA 水平受年龄,饮酒、吸烟习惯的影响。高浓度 CEA 主要见于结直肠癌及其肝转移瘤^[4],在其他肿瘤患者中也可检出 CEA 升高。本研究中,原发性肝癌组患者血清 CEA 水平显著高于良性肝病组与对照组;但良性肝病组与对照组患者血清 CEA 水平也有显著差异,因此,CEA 只能作为肝脏肿瘤鉴别诊断的辅助指标。

TK1 是 DNA 合成的关键酶,与细胞增殖有密切关系。异常增殖类病变由于病变细胞缺失了凋亡调控,DNA 合成剧增导致 TK1 水平异常升高。正常人体内 TK1 水平极微量或无^[5],因此,血清 TK1 检测目前被广泛用于恶性增殖性病变的筛查和治疗后的跟踪监测。由表 2 可见,原发性肝癌组患者血清 TK1、AFP 及 CEA 的阳性率均显著高于良性肝病组与对照组,其中 TK1 阳性率最高,且在肝良性疾病中表达较低,显示 TK1 是一种极具潜力的肿瘤筛查标志物。

但是,TK1 的临床应用也有一定的局限性,妊娠期、月经期的细胞处于增殖阶段,使 TK1 水平升高而造成假阳性;患有异常增殖性疾病的患者存在个体差异,部分患者细胞增殖速率较低,使 TK1 水平始终处于低增殖状态,从而造成假阴性;另

表 2 各组患者血清 TK1、AFP、CEA 阳性率结果比较

组别	n	TK1[n(%)]	AFP[n(%)]	CEA[n(%)]
原发性肝癌组	50	43(86.00) ^a	17(34.00) ^a	26(52.00) ^a
良性肝病组	50	8(16.00) ^b	3(6.00) ^b	4(8.00) ^b
对照组	50	4(8.00)	2(4.00)	3(6.00)

^a: $P<0.01$,与良性肝病、对照组比较;^b: $P>0.05$,与对照组比较。

外,人们发现 TK1 至少在 10 种不同的恶性肿瘤中呈高表达^[6],因此,单独检测 TK1 虽在原发性肝癌患者中有 86.00% 的敏感性,但其不足以成为原发性肝癌的首选诊断指标,需要联合其他特异性较高的肿瘤标志物才能解决 TK1 涉及癌谱较广的问题。由表 3 可见,联合检测 TK1、AFP 及 CEA 可使诊断敏感性提高到 92.00%,特异性达 83.00%,准确性较 AFP、CEA 单项及两项联合检测高;阳性预期值与 AFP、CEA 联合检测相似,而阴性预期值大幅提高,这提示 TK1、AFP 及 CEA 的联合检测可作为早期诊断原发性肝癌的一种有价值的方法。

参考文献

[1] Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Anticancer Res. 2003, 23(2C): 1747-1753.

[2] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10): 929-946.

[3] 雷光文, 衡爱萍, 史锋庆, 等. 原发性肝癌患者血清 AFP、VEGF、IGF-Ⅱ 联检的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(1): 83-84.

[4] 胡敏华, 陈燕, 黄建英. 肝癌患者癌胚抗原检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(1): 10-11.

[5] Wu C, Yang R, Zhou J, et al. Production and characterisation of a novel chicken IgY antibody raised against C-terminal peptide from human thymidine kinase 1[J]. J Immunol Methods, 2003, 277(1/2): 157-169.

[6] 李清茹, 桑士标, 袁航, 等. 血清胸苷激酶 1 检测对恶性肿瘤诊断及疗效评估的意义[J]. 中华核医学杂志, 2009, 29(4): 271-273.

(收稿日期: 2012-12-26)

(上接第 1100 页)

48(4): 497-503.

[12] Boeken U, Feindt P, Schulte HD, et al. Elastase release following myocardial ischemia during extracorporeal circulation (ECC)——marker of ongoing systemic inflammation[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2002, 50(3): 136-140.

[13] Bakhtiary F, Moritz A, Kleine P, et al. Leukocyte depletion during cardiac surgery with extracorporeal circulation in high risk patients[J]. Inflamm Res, 2008, 57(12): 577-585.

[14] Butler J, Parker D, Pillai R, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumor necrosis factor[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993, 105(1): 25-30.

[15] Bidouard JP, Duval N, Kapui Z, et al. SSR69071, an elastase inhibitor, reduces myocardial infarct size following ischemia-reperfusion injury[J]. Eur J Pharmacol, 2003, 461(1): 49-52.

(收稿日期: 2012-12-05)