

• 论 著 •

血清 α1-抗胰蛋白酶、α1-酸性糖蛋白和甲胎蛋白联合检测 对原发性肝癌的诊断价值

李君玲

(徐州市第一人民医院检验科, 江苏 221002)

摘要:目的 探讨血清 α1-抗胰蛋白酶(AAT)、α1-酸性糖蛋白(AAG)和甲胎蛋白(AFP)单独及联合检测对原发性肝癌(PHC)诊断的价值。**方法** 用速率散射比浊法对 58 例 PHC 患者, 47 例良性肝病及 41 例健康者进行血清 AAT、AAG 测定, 同时应用化学发光法测定上述人群血清 AFP 水平。**结果** PHC 组 AAT、AAG、AFP 水平与对照组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。AAT、AAG、AFP 检测对 PHC 诊断的灵敏度分别为 82.8%、84.5%、72.4%, 特异度分别为 85.2%、90.9%、83.0%, 联合检测对 PHC 诊断的灵敏度可提高到 98.3%。**结论** 血清 AAT、AAG 的检测可作为对 AFP 的补充, 联合检测可提高对 PHC 的诊断率。

关键词:原发性肝癌; 甲胎蛋白; α1-抗胰蛋白酶; α1-酸性糖蛋白
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.04.016 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2015)04-0470-03

Diagnostic value of combined detection of serum alpha1-antitrypsin, alpha1-acid glycoprotein and alpha-fetoprotein in patients with primary hepatic carcinoma

Li Junling

(Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Xuzhou, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

Abstract: **Objective** To investigate the significance of single and combined detection of serum alpha1-antitrypsin, alpha1-acid glycoprotein and alpha-fetoprotein in the diagnosis of primary hepatic carcinoma(PHC). **Methods** Technique of rate nephelometry was used to detect the serum AAT and AAG in 58 PHC patients, 47 patients with benign liver disease and 41 healthy people. The serum levels of AFP in the three groups were measured by chemiluminescence immunoassay. **Results** The levels of AAT, AAG and AFP in PHC group was higher than those in control group ($P<0.05$). The sensitivity of AAT, AAG and AFP in the diagnosis of PHC was 82.8%, 84.5% and 72.4% respectively; The specificity was 85.2%, 90.9% and 83.0% respectively. The combined measurement of the 3 makers could elevated the diagnostic specificity of PHC to 98.3%. **Conclusion** Detection of serum AAT and AAG can be a supplement to AFP. Combined measurement of the 3 makers might increase the diagnostic sensitivity of PHC.

Key words: primary hepatic cancer; alpha-fetoprotein; alpha1-antitrypsin; alpha1-acid glycoprotein

甲胎蛋白(AFP)用于诊断原发性肝癌(PHC)的价值已得到肯定, 但仍有 20%~40% 的 PHC 患者 AFP 呈阴性或低值^[1], 多种肿瘤标志物联合检测可以提高对 PHC 诊断的灵敏度。本研究旨在探讨 AFP、α1-抗胰蛋白酶(AAT)、α1-酸性糖蛋白(AAG)单独及联合检测对 PHC 诊断的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 146 例 2013 年 3 月至 2014 年 3 月本院住院及门诊的肝病患者。其中 PHC 患者 58 例(PHC 组), 其中男 41 例、女 17 例, 年龄 32~72 岁, 平均 52 岁, 诊断符合中国抗癌协会肝癌专业委员会 1999 年成都会议修订的《原发性肝癌诊断标准》^[2]; 良性肝病组 47 例(良性肝病组), 其中肝硬化 28 例、急性肝炎 8 例、慢性肝炎 11 例, 男 31 例、女 16 例, 年龄(21~67)岁, 平均 43 岁, 诊断符合中华医学会传染病与寄生虫病学分会 2000 年西安会议修订的《病毒性肝炎防治方案》^[3]。另外, 选取同期于本院进行体检且合格者 41 例作为对照组, 其中男 21 例、女 20 例, 年龄 22~61 岁, 平均 39 岁。上述纳入研究人群均排除急、慢性感染性疾病、心脏病和自身免疫性疾病。

1.2 方法 上述纳入研究者均为清晨空腹肘静脉抽取血液标

本, 分离血清并进行同步检测。AAT、AAG 检测采用速率散射比浊法, 使用德国 Siemens 公司生产的 BN II System 特种蛋白仪检测, 所用试剂、标准液、质控液等均为进口原配套试剂; AFP 采用化学发光法, 使用德国拜耳公司生产的 ACS180SE 型全自动化学发光仪进行检测, 试剂为原配套。结果判断: 根据试剂盒提供的参考范围, 以 2.0 g/L 为 AAT 阳性的临界值, 以 1.2 g/L 为 AAG 阳性的临界值, 以 20 ng/mL 为 AFP 阳性的临界值。

1.3 统计学处理 计量数据采用 Excel2003 统计软件进行统计分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以率表示, 组间阳性率的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间 AAT、AAG、AFP 水平及阳性率的比较 良性肝病组、对照组血清 AAT、AAG、AFP 水平与 PHC 组比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表 1; 良性肝病组、对照组 AAT、AAG、AFP 阳性率与 PHC 组比较, 差异均有统计学意义($P<0.01$), 见表 2; 良性肝病组 AAG 水平比对照组低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 1。

表 1 各组血清 AAT、AAG、AFP 水平 ($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	AAT(g/L)	AAG(g/L)	AFP(ng/mL)
对照组	41	1.35±0.315*	0.74±0.190*	3.8±4.5*
良性肝病组	47	1.79±0.649*	0.52±0.374*	70.9±62.7*
PHC 组	58	3.82±1.198	3.35±1.310	3 517.0±2 184.6

*: $P<0.05$, 与对照组比较; Δ : $P<0.05$ 。

表 2 各组血清 AAT、AAG、AFP 检测的阳性率 (%)				
组别	<i>n</i>	AAT	AAG	AFP
对照组	41	0.0	0.0	0.0
良性肝病组	47	27.7	17.0	31.9
PHC 组	58	82.8	84.5	72.4

2.2 三项指标单独及联合检测对 PHC 诊断的灵敏度 联合检测时只要有一项阳性即为阳性,见表 3。

表 3 PHC 组 AAT、AAG、AFP 单独及联合检测诊断率比较		
检测项目	阳性(<i>n</i>)	灵敏度 (%)
AFP	42	72.4
AAT	48	82.8
AAG	49	84.5
AFP+AAT	55	94.8
AFP+AAG	56	96.6
AFP+AAT+AAG	57	98.3

2.3 AFP 阴性与阳性 PHC 患者 AAT、AAG 水平的分析 两类 PHC 患者间 AAT、AAG 水平及阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4、5。

表 4 PHC 组中 AFP 阴性与阳性患者 AAT、AAG 水平 ($\bar{x}\pm s$)			
PHC 患者类型	<i>n</i>	AAT(g/L)	AAG(g/L)
AFP 阴性组	16	3.84±1.16	3.43±1.28
AFP 阳性组	42	3.82±1.22	3.32±1.33

表 5 PHC 组 AFP 阴性与阳性患者 AAT、AAG 阳性率 (%)			
组别	<i>n</i>	AAT	AAG
AFP 阴性组	16	87.5	81.3
AFP 阳性组	42	81.0	85.7

表 6 血清 AAT、AAG、AFP 对 PHC 诊断的灵敏度与特异度 (%)			
检测项目	AAT	AAG	AFP
灵敏度	82.8	84.5	72.4
特异度	85.2	90.9	83.0

2.4 血清 AAT、AAG、AFP 检测对 PHC 诊断的灵敏度和特

异度 3 项指标对 PHC 诊断的灵敏度由高到低依次为 AAG、AAT、AFP,特异度由高到低依次为 AAG、AAT、AFP,见表 6。

3 讨 论

PHC 是最常见的消化系恶性肿瘤之一,AFP 作为目前诊断 PHC 的首选肿瘤标志物,存在一定的局限性。本研究显示,PHC 组 AFP 水平与良性肝病组及对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);AFP 用于 PHC 诊断的灵敏度为 72.4%,但仍有 31.9%的良性肝病患者 AFP 水平增高,特异度为 83.0%,故仅凭 AFP 诊断 PHC 易造成漏诊与误诊。

PHC 患者血清 AAT 水平比其他良性肝病患者高,差异有统计学意义($P<0.05$),国内外已有其对 PHC 的诊断价值的报道^[4-5]。本研究中,PHC 组 AAT 阳性率为 82.8%,AFP 阴性 PHC 患者阳性率为 87.5%,与文献报道相符^[6];AAT 诊断 PHC 的灵敏度及特异度高于 AFP,但低于 AAG。对于 AFP 阴性 PHC 患者 AAT、AAG 联合检测阳性率可达 93.8%;AFP 与 AAT 联合检测,可将 PHC 的诊断率提高到 94.8%,降低了 AFP 阴性 PHC 患者的漏诊率。故 AAT 与多种肿瘤标志物联合检测诊断 PHC,检出率可大大提高,尤其对 AFP 低浓度阳性或阴性病例有临床应用价值。PHC 患者血清 AAT 异常增高的确切机制目前尚不清楚,这可能与肝癌细胞合成和分泌增多有关,肿瘤组织自身可以产生并释放 AAT,同时 AAT 作为一种非特异度急性时相反应蛋白,当肝肿瘤合并细胞坏死和炎症时,免疫细胞如巨噬细胞、淋巴细胞参与了机体对抗肿瘤的免疫反应,在免疫反应的过程中释放出 IL-1、IL-6 和肿瘤坏死因子等诱导肝脏产生 AAT^[7],AAT 相对分子质量较小,可通过毛细血管进入组织液,PHC 患者的 AAT 水平往往很高,甚至成倍增长。在胚胎组织中 AAT 的出现与 AFP 平行,正常肝细胞转化为癌细胞后,使原来受抑制的 AAT 合成功能解除了抑制,胚胎性基因产物再现。

很多短期培养的肿瘤组织及细胞系可以合成 AAG 类似的或与其有交叉抗原的糖蛋白,提示 AAG 可能是一种与肿瘤有关的血清成分^[8]。AAG 是一种较好的非特异度肿瘤标志物^[9-10]。肝癌时肿瘤组织自身可以产生并释放 AAG,同时机体有抑制肿瘤发展的免疫功能,这一过程可能刺激肝细胞释放 AAG,是机体免疫功能状态的反应,最终导致血液中 AAG 浓度升高。另外,AAG 是急性时相反应物,存在于组织细胞中,细菌及毒素对组织细胞的破坏,白细胞吞噬时的分解,可使 AAG 释放入血。在感染或损伤的情况下,IL-1 刺激吞噬细胞释放脂多聚糖,可促进 AAG 的合成使血中水平升高。本研究显示 AAG 用于 PHC 诊断的阳性率为 84.5%,AFP 阴性 PHC 的阳性率为 81.3%,与文献报道一致^[11],AAG 与 AFP 联合检测对 PHC 的阳性诊断率可提高到 96.6%,PHC 组 AAG 水平及阳性率明显高于良性肝病及对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。良性肝病组 AAG 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。在排除感染、炎症等情况下,AAG 对 PHC 诊断的特异度高达 90.9%,这有利于肝癌与良性肝病的鉴别。AAG 浓度低于正常水平,则可有效地排除肝癌。AAG 主要由肝细胞合成和分泌,良性肝病组 AAG 水平降低可能和肝细胞受损,影响 AAG 的合成和分泌有关。因此,血清 AAG 测定可作为 PHC 患者辅助性诊断的一个新指标。

综上所述,单独检测 PHC 患者血清 AFP、AAT、AAG 浓度,难以获得满意的 PHC 检出率,但三项指标(下转第 474 页)

sdLDL-C 水平。因其与冠心病、动脉粥样硬化等心脑血管疾病的发病密切相关,近年来备受关注,却受到检测技术和成本的限制^[7],鲜有大规模的血脂正常人群的 sdLDL 分布调查报道,因此做血脂正常人群的 sdLDL-C 水平及 sdLDL-C/LDL-C 分布情况的调查显得非常必要。本次调查结果显示:男、女 sdLDL-C 在 70 岁之前均随年龄的增长而逐渐升高,70 岁之后开始下降,总体均值男性高于女性,男、女间 sdLDL-C/LDL-C 在各年龄段内比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

本研究还做了 sdLDL-C 与 TC、TG、ApoB、HDL-C、ApoA I 等血脂组分指标的相关性分析,结果显示 sdLDL-C 与 TC、TG、ApoB 呈正相关,与 TG 先相关性最大,与相关研究结果一致^[8]。当血液中 TG 增加时,在相关酶的介导作用下,形成体积较大但密度较小的 LDL-C,如果 TG 继续增加超过一定范围,大而轻的 LDL-C 中 TG 水解从而转化为 sdLDL-C,导致血液中 sdLDL-C 水平升高^[9]。sdLDL-C 与 ApoB 的相关系数也很高,原因在于 LDL-C 颗粒大小与组成都不均一,每个 LDL-C 颗粒包含一分子的 ApoB,血液中 ApoB 大都分布于 sdLDL-C。由于 sdLDL-C 中胆固醇水平很低^[10],ApoB 所占比例中较其他 LDL-C 亚型更高,故而 sdLDL-C 与 ApoB 相关性也高。

综上所述,sdLDL-C 与 TC、TG、ApoB 呈正相关,与 HDL-C、ApoA I 呈负相关,能较准确地反映机体脂质代谢整体状况,对于诊治心脑血管疾病有一定意义。

参考文献

[1] 吉苏珍,韩雅玲,荆全民,等.瑞舒伐他汀对糖尿病合并轻、中度肾

功能不全患者 PCI 术后 LDL-C 水平及心血管事件发生的影响[J].解放军医学杂志,2014,39(4):259-264.

[2] 沈昊,沈国荣,杨鸿林,等.小颗粒致密低密度脂蛋白与颈动脉斑块形成及危险因素的关系[J].中国动脉硬化杂志,2011,19(11):926-928.

[3] 马梅英.健美操训练对绝经期妇女激素、血脂及脂质过氧化物的影响[J].中国老年学杂志,2014,23(9):2331-2332.

[4] 卓滋泽,刘玲,赵欣,等.UVA 和 UVB 对去卵巢骨质疏松大鼠血脂和抗氧化能力的影响[J].毒理学杂志,2014,28(4):282-287.

[5] 薛艳军,谢华,孙美灵,等.PCOS 合并胰岛素抵抗的血脂代谢异常特点分析[J].中国现代医学杂志,2014,24(25):94-98.

[6] 郭伟.健美操运动对中年人血脂成分和高分子量脂联素的影响[J].西安体育学院学报,2014,12(5):601-604.

[7] 于群,王惠民.小而密低密度脂蛋白的检测方法[J].临床检验杂志,2013,31(5):339-340.

[8] 林杰,陈力平,孔维菊,等.2 型糖尿病患者血清小而密 LDL 胆固醇水平、脂类代谢紊乱情况以及胰岛素治疗对脂类代谢的影响[J].中华内分泌代谢杂志,2013,29(12):1021-1025.

[9] 李江,鄢盛恺.临床血脂分析与应用新进展[J].临床检验杂志,2013,31(5):324-327.

[10] 陈力平,林杰,孔维菊,等.不同血脂水平人群小而密 LDL 胆固醇分布及其与血脂组分的相关性[J].中华检验医学杂志,2012,35(4):354-358.

(收稿日期:2014-09-17)

(上接第 471 页)

联合检测检出率可高达 98.3%,这一结果提示,在 PHC 的实验室诊断中,应把 AAT、AAG 和 AFP 联合检测作为常规肝肿瘤标志物来检测,同时结合超声、影像、病理等检查手段综合考虑,才能减少误诊和漏诊,全面提高肝肿瘤诊断的正确率。

参考文献

[1] 张天泽,徐光炜.肿瘤学[M].天津:天津科学技术出版社,1996:1556.

[2] 中国抗癌协会肝癌专业委员会.原发性肝癌诊断标准[J].中华肝脏病杂志,2000,8(3):135.

[3] 中华医学会肝病学会,传染病与寄生虫病学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝病杂志,2000,8(6):324-329.

[4] Chio LF, Oon CJ. Changes in serum alpha 1 antitrypsin, alpha 1 acid glycoprotein and beta 2 glycoprotein I in patients with malignant hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 1979, 43(2):596-604.

[5] 林晓娥,王淑英,唐蕊,等.血清 α 1-抗胰蛋白酶、胆碱酯酶及甲胎蛋白联合检测在肝癌诊断中的临床意义[J].中国煤炭工业医学杂志,2013,16(6):892-894.

[6] 解渝,许国荣,张小海,等.血清 α 1-抗胰蛋白酶测定和甲胎蛋白阴性原发性肝癌关系的研究[J].陕西医学检验,2001,16(4):13-14.

[7] Mcmillan DC, Wotherspoon HA, Fearon KC, et al. A prospective study of tumor recurrence and the acute-phase response after apparently curative colorectal Cancer surgery[J]. Am J Surg, 1995, 170(4):319-322.

[8] Alexandrakis MG, Coulocheri SA, Bouros D, et al. Significance of alpha-2-macroglobulin, alpha-1-acid glycoprotein, and C-reactive protein in pleural effusion differentiation[J]. Respiration, 2000, 67(1):30-35.

[9] 戴一扬,程家欣,徐伟红,等.免疫抑制酸性蛋白在消化系统恶性肿瘤中的测定和意义[J].浙江医学,2000,22(7):16-17.

[10] 肖亮生,陈小品,陈曼娜,等.血清 PAB、AAG、C3、C4 的检测在肝病诊断中的意义[J].吉林医学:综合版,2004,25(3):12-13.

[11] 解渝,许国荣,张小海,等.血清 α 1-酸性糖蛋白测定与甲胎蛋白阴性原发性肝癌关系的研究[J].中西医结合肝病杂志,2001,11(4):208-209.

(收稿日期:2014-10-25)

欢迎投稿

欢迎订阅