

• 论 著 •

联合检测 CHE、AFU 及 AFP 与原发性肝癌的相关性研究^{*}

庾少梅, 林 珠, 连炬飞, 周伟青, 王 卓

(广州市中医医院, 广东广州 510130)

摘 要:目的 探讨血清胆碱酯酶(CHE)、 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)及甲胎蛋白(AFP)联合检测与原发性肝癌(PHC)的相关性。方法 选取 PHC 患者 56 例(PHC 组)、肝硬化(LC)患者 52 例(LC 组)和体检健康者 60 例(对照组),检测其血清 CHE、AFU 和 AFP 水平并行统计学分析。结果 PHC 患者血清 CHE 水平与 AFU、AFP 均呈负相关(相关系数 r 分别为 -0.889 、 -0.797 , $P<0.05$),LC 患者血清 CHE 水平与 AFU、AFP 也呈负相关(相关系数 r 分别为 -0.598 、 -0.653 , $P<0.05$)。PHC 组与 LC 组 3 项指标联合检测的阳性率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 CHE、AFU 及 AFP 是肝脏病变的敏感指标,联合检测对辅助诊断 PHC 及监测其病情发展具有重要的临床参考价值。

关键词:胆碱酯酶; α -L-岩藻糖苷酶; 甲胎蛋白; 原发性肝癌; 肝硬化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.13.008

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)13-1821-03

Study on correlation between the joint detection of CHE, AFU and AFP and primary liver cancer^{*}

Yu Shaomei, Lin Zhu, Lian Jufei, Zhou Weiqing, Wang Zhuo

(Guangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong, Guangzhou 510130, China)

Abstract:Objective To explore the correlation between the joint detection of cholinesterase(CHE), alpha-L-fucosidase(AFU) and alpha-fetoprotein(AFP) and primary hepatic cancer(PHC). **Methods** 56 cases of patients with PHC(PHC group), 52 cases of patients with liver cirrhosis(LC group) and 60 cases of healthy individuals(control group) were enrolled in this study, and serum levels of CHE, AFU and AFP were detected and statistically analysed. **Results** Serum levels of CHE in patients with PHC were negatively correlated with levels of AFU and AFP(correlation coefficient was -0.889 and -0.797 respectively, $P<0.05$), the serum levels of CHE in patients with LC were also negatively correlated with levels of AFU and AFP(correlation coefficient was -0.598 and -0.653 respectively, $P<0.05$). The positive rates of joint detection of CHE, AFU and AFP in PHC group and LC group were higher than that in the control group, had statistically significant differences($P<0.05$). **Conclusion** CHE, AFU and AFP are sensitive indicators of liver lesions, and the joint detection could provide reference value for diagnosis and monitoring progression of PHC.

Key words: cholinesterase; alpha-L-fucosidase; alpha-fetoprotein; primary hepatic cancer; liver cirrhosis

原发性肝癌(PHC)是临床常见的恶性肿瘤之一^[1],其主要特点为恶性程度高、病程发展快、预后差、病死率高等。如何及时诊断与治疗 PHC 一直是临床医学所关注的焦点。大量研究表明,血清胆碱酯酶(CHE)活性是评估肝细胞蛋白质合成和储备功能的敏感指标^[2-3]; α -L-岩藻糖苷酶(AFU)是一种溶酶体酸性水解酶,在发生 PHC 时升高极为明显^[4];甲胎蛋白(AFP)是早期诊断及筛查 PHC 的经典指标^[5]。本文通过对 108 例肝脏疾病患者及 60 例体检健康者 CHE、AFU 及 AFP 水平变化的比较,探讨 CHE、AFU 及 AFP 联合检测在诊断 PHC 中的应用价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 3 月至 2014 年 12 月在本院内科就诊的 108 例肝脏疾病患者,男 58 例,女 50 例;平均年龄(48.24 ± 10.37)岁;其中 PHC 患者 56 例(PHC 组),肝硬化(LC)患者 52 例(LC 组);所有患者均根据 CT 影像、临床病史并结合各项实验室指标确诊。另选取同期体检健康者 60 例设为对照组,男 30 例,女 30 例,平均年龄(49.01 ± 11.24)岁。两组年龄和性别比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。调研期间,纳入的所有受试者均未服用可能对检测结果造成影响的

药物,且排除 PHC 和 LC 以外的其他恶性肿瘤患者。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 清晨用分离胶促凝管采取受试者静脉血 3 mL,采用德国西门子 ADVIA2400 全自动生化分析仪测定 CHE(丁酰基硫代胆碱方法)与 AFU(MG-CNPF 法);美国雅培 ARCHITECT i2000SR 全自动免疫分析仪测定 AFP(化学发光法)。检测总胆汁酸(TBA)水平。

1.2.2 观察指标 生化指标参考范围:CHE 为 $4\ 620 \sim 11\ 500$ U/L,AFU 为 $5 \sim 40$ U/L,AFP 为 $0 \sim 20$ ng/mL。CHE 检测水平低于参考值则为 CHE 阳性,AFU、AFP 检测水平高于参考值则为 AFU、AFP 阳性,任意一项条件满足则为联合检测阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理与统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关性分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组各指标检测水平比较 PHC 组分别与 LC 组、对照

^{*} 基金项目:广东省科学技术厅资助项目(2011B031800311)。 作者简介:庾少梅,女,主管检验技师,主要从事临床检验、血液检验、生化检验研究。

组比较, CHE、AFU、AFP 及 TBA 水平差异均有统计学意义 ($P<0.05$); LC 组与对照组比较, CHE、AFU、AFP 及 TBA 水

平差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组各检测指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CHE(U/L)	AFU(U/L)	AFP(ng/mL)	TBA(μ mol/L)
PHC 组	56	3 542.73 $\pm$ 151.80*#	67.23 $\pm$ 5.20*#	52.38 $\pm$ 5.79*#	45.99 $\pm$ 6.02*#
LC 组	52	3 991.17 $\pm$ 147.60*	38.71 $\pm$ 4.19*	32.68 $\pm$ 4.92*	28.25 $\pm$ 4.41*
对照组	60	7 209.08 $\pm$ 241.95	21.78 $\pm$ 1.44	10.00 $\pm$ 0.72	6.08 $\pm$ 0.34

*: $P<0.05$, 与对照组比较; #: $P<0.05$, 与 LC 组比较。

2.2 肝脏疾病患者 CHE、AFU 及 AFP 的相关性 相关性分析显示, PHC 患者血清 CHE 水平与 AFU、AFP 均呈负相关 (相关系数 r 分别为 -0.889 、 -0.797 , $P<0.05$), LC 患者血清 CHE 水平与 AFU、AFP 也呈负相关 (相关系数 r 分别为 -0.598 、 -0.653 , $P<0.05$)。

2.3 3 组 CHE、AFU 及 AFP 单独检测与联合检测阳性率比较 与对照组比较, PHC 组和 LC 组的 CHE、AFU 及 AFP 阳性率均升高, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); PHC 组 AFU、AFP 阳性率与 LC 组比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。PHC 组和 LC 组 3 项指标联合检测的阳性率分别为 89.28% 和 84.62%, 均高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 3 组 CHE、AFU 及 AFP 单独检测与联合检测阳性率比较 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	CHE	AFU	AFP	3 项联合检测
PHC 组	56	46(82.14)*	40(71.43)*#	39(69.64)*#	50(89.28)*
LC 组	52	42(80.77)*	18(34.62)*	21(40.38)*	44(84.62)*
对照组	60	4(6.67)	1(1.67)	0(0.00)	5(8.33)

*: $P<0.05$, 与对照组比较; #: $P<0.05$, 与 LC 组比较。

3 讨 论

CHE 是一种由肝脏合成的非特异性酯酶^[6], 其半衰期为 10 d。肝脏是合成 CHE 的唯一器官, 当肝细胞发生实质性损伤时, 如间质炎性细胞浸润、纤维组织和结缔组织增生、肝癌、LC 等, 肝细胞病变坏死会导致 CHE 合成下降。Araoud 等^[7]及 Ramachandran 等^[8]认为, CHE 能作为肝脏细胞受损程度的敏感指标, 且其血清水平与肝脏病变程度呈负相关。本研究中 PHC 组和 LC 组的 CHE 水平明显降低, 其阳性率分别为 82.14% 和 80.77%, 与对照组比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。因此, 检测 PHC、LC 患者血清 CHE 水平可作为客观反映肝脏损伤程度的敏感指标, 可以通过监测患者的 CHE 浓度变化来判断肝脏疾病的病情进展。

AFU 广泛存在于机体的体液、血液及组织细胞溶酶体中, 其活性以肾脏、肝脏中最高。Fawzy 等^[9]及 Wang 等^[10]研究认为, 当肝细胞发生癌性病变时, 糖脂代谢和含岩藻糖基的糖蛋白紊乱, AFU 随着肝癌细胞坏死而刺激大量溶酶体释放入血, 致 PHC 患者 AFU 水平明显升高。笔者研究发现, PHC 组 AFU 水平明显高于 LC 组与对照组, 其阳性率为 71.43%, 这可能与机体 AFU 代偿性增高及肝癌细胞产生一种 AFU 抑制剂, 使其对底物水解能力下降有关, 与曾文冰^[11]研究相符。因此, 借助于对 AFU 浓度进行监测, 对 PHC 的严重程度有一定的预示作用。

AFP 是一种胎儿早期发育由卵黄囊和肝脏分泌的血清糖

蛋白, 健康成年人其血液浓度极低^[12]。肝癌细胞能够合成和分泌 AFP, 渗入肿瘤周围组织并进入血液循环, 使血液中 AFP 处于高浓度水平或持续升高。AFP 具有浓度稳定、特异性强等特点, 王华等^[13]研究指出, 肝癌患者血清 AFP 浓度与肝脏组织的恶性程度呈正相关, 与本研究结果相符。本资料结果显示, 当 PHC 发生时, CHE 与 AFU、AFP 呈负相关, 且联合检测阳性率高达 89.28%。表明患者在肝脏病变过程中, 肿瘤因子刺激机体内相关反应细胞产生大量的 AFU 和 AFP, 并使 CHE 合成降低。3 种指标均可作为诊断肝脏细胞损伤的可靠指标, 可同时联合应用于 PHC 的病情评估和疗效判断, 并指导临床的合理用药。CHE、AFU、AFP 的检测可作为平行试验, 从 3 种不同的途径反映肝脏疾病的存在, 联合检测能够有效地提高诊断试验的灵敏度、不易漏诊, 在 PHC 的诊断中显得尤为重要。本研究还发现, CHE、AFU 及 AFP 联合检测在 LC 患者中也存在一定的阳性率, 需要动态监测这部分患者的 CHE、AFU 及 AFP 水平, 以警示其进一步病变的可能。

综上所述, CHE 降低, AFU、AFP 升高与 PHC 存在密切的关系, 联合检测 CHE、AFU 和 AFP 对辅助诊断 PHC, 监测其病情发展, 预后评估及指导临床用药具有重要的临床意义, 但如何确立细分 PHC、LC 的可靠辅助诊断指标有待进一步探讨。

参考文献

[1] Lee JW, Kim MW, Choi NK, et al. Double primary hepatic cancer (sarcomatoid carcinoma and hepatocellular carcinoma): a case report[J]. Mol Clin Oncol, 2014, 2(6): 949-952.

[2] Meng F, Yin X, Ma X, et al. Assessment of the value of serum cholinesterase as a liver function test for cirrhotic patients[J]. Biomed Rep, 2013, 1(2): 265-268.

[3] Takeda H, Nishikawa H, Iguchi E, et al. Impact of pretreatment serum cholinesterase level in unresectable advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib[J]. Mol Clin Oncol, 2013, 1(2): 241-248.

[4] Mossad NA, Mahmoud EH, Osman EA, et al. Evaluation of squamous cell carcinoma antigen-immunoglobulin M complex (SCCA-IGM) and alpha-L-fucosidase (AFU) as novel diagnostic biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. Tumour Biol, 2014, 35(11): 11559-11564.

[5] 黄国友, 吴金兰, 彭玉芳, 等. AFP 联合 AFU 检测原发性肝癌的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(8): 1070-1071.

[6] Ba L, Wu DQ, Qian AY, et al. Dynamic changes of serum cholinesterase activity after severe trauma[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2014, 15(12): 1023-1031.

[7] Araoud M, Mhenni H, Hellara I, et al. Plasma cholinesterase activity in hepatic diseases[J]. Ann Biol Clin, 2013, (下转第 1825 页)

相关性良好。

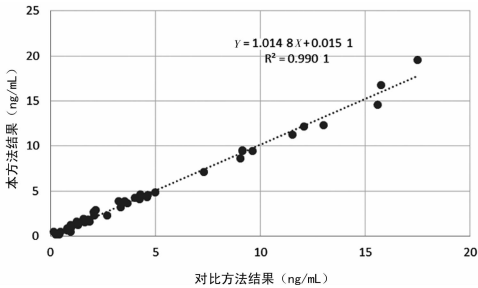


图 2 本方法与商品试剂盒测试 40 份标本的对比结果

3 讨 论

本研究基于磁珠分离系统,建立了一种灵敏、快速的化学发光免疫分析方法用于检测人体血清中 SCCA 水平。该发光系统主要包括包被有抗 FITC 抗体的磁珠, FITC 标记的 SCCA 抗体, ABEI 标记的 SCCA 抗体及发光强度检测系统 4 个部分。SCCA 抗原和标记的抗体形成“夹心反应物”,试剂的浓度和反应时间是影响免疫反应的关键参数。研究结果显示,当 ABEI-SCCA 抗体和 FITC-SCCA 抗体的稀释比例增大时, S_1 和 S_0 的 RLU 呈下降趋势。考虑到线性范围($RLUS_5/RLUS_1$ 比值)和灵敏度($RLUS_1/RLUS_0$ 比值),分别选择了 1 : 600 和 1 : 1 000 作为最优的稀释比例。免疫反应时间的长短也是影响免疫检测灵敏度的关键参数之一,研究显示,随着温育时间延长, RLU 增加,当温育时间为 25 min 时达到最大,因此免疫反应的时间设为 25 min。本方法检测步骤包括加试剂、温育、洗涤、捕获等,完成一个完整的测试只需 40 min,而采用 CLEIA 法检测一般需要一个多小时^[11]。Erickson 等^[12]研发了基于微孔板的 ELISA 测定血清 SCCA,尽管结论显示这种方法的性能参数符合要求,但手工 ELISA 操作需要更长的时间,检测效率不高。

本方法与其他 SCCA 检测方法相比具有几个优点。首先,灵敏度高,本方法 SCCA 检测的灵敏度为 0.025 ng/mL,而 ELISA 方法的灵敏度为 0.3 ng/mL。其次,免疫反应不需要通过酶的催化作用,并能避免一些非特异性反应。另外,磁珠用来作为分离载体,很好地解决了使用微孔板作为分离载体带来的不均匀性及包被抗体数量较少的问题,从而可以提高反应的线性范围,有较好的临床应用价值。

参考文献

[1] 杨冰,张洁清,李力,等. 鳞状细胞癌抗原用于宫颈鳞癌疗效及复

发监测的意义[J]. 中国基层医药,2011,18(22):3131-3133.

[2] Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma[J]. Cancer, 1977, 40(4): 1621-1628.

[3] Kaddi CD, Wang MD. Models for predicting stage in head and neck squamous cell carcinoma using proteomic data[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2014, 2014:5216-5219.

[4] Schoenfeld JD. Immunity in head and neck cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3(1):12-17.

[5] Shah TM, Patel AK, Bhatt VD, et al. The landscape of alternative splicing in buccal mucosa squamous cell carcinoma[J]. Oral Oncol, 2013, 49(6):604-610.

[6] Sánchez De Cos J, Masa F, de la Cruz JL, et al. Squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) in the diagnosis and prognosis of lung cancer[J]. Chest, 1994, 105(3):773-776.

[7] Ho YJ, Hsieh JF, Tasi SC, et al. Tissue polypeptide specific antigen and squamous cell carcinoma antigen for early prediction of recurrence in lung squamous cell carcinoma[J]. Lung, 2000, 178(2): 75-80.

[8] Erickson JA, Lu J, Smith JJ, et al. Immunoassay for quantifying squamous cell carcinoma antigen in serum[J]. Clin Chem, 2010, 56(9):1496-1499.

[9] 李智勇,张倩云,赵利霞,等. 板式磁颗粒化学发光免疫分析在癌胚抗原测定中的应用[J]. 中国科学:化学, 2010, 61(5):812-819.

[10] Tian D, Duan C, Wang W, et al. Sandwich-type electrochemiluminescence immunosensor based on N-(aminobutyl)-N-ethylisoluminol labeling and gold nanoparticle amplification[J]. Talanta, 2009, 78(2):399-404.

[11] Zhang Q, Wang X, Li Z, et al. Evaluation of alpha-fetoprotein (AFP) in human serum by chemiluminescence enzyme immunoassay with magnetic particles and coated tubes as solid phases[J]. Anal Chim Acta, 2009, 631(2):212-217.

[12] Erickson JA, Lu J, Smith JJ, et al. Immunoassay for quantifying squamous cell carcinoma antigen in serum[J]. Clin Chem, 2010, 56(9):1496-1499.

(收稿日期:2015-05-12)

(上接第 1822 页)

71(3):293-298.

[8] Ramachandran J, Sajith KG, Priya S, et al. Serum cholinesterase is an excellent biomarker of liver cirrhosis[J]. Trop Gastroenterol, 2014, 35(1):15-20.

[9] Fawzy MM, Amin Sakr M, Omar Khalifa M, et al. Alpha-L-fucosidase as a tumour marker of hepatocellular carcinoma[J]. Arab J Gastroenterol, 2012, 13(1):9-13.

[10] Wang K, Guo W, Li N, et al. Alpha-1-fucosidase as a prognostic indicator for hepatocellular carcinoma following hepatectomy: a large-scale, long-term study[J]. Br J Cancer, 2014, 110(7):1811-

1819.

[11] 曾文冰. 血清 AFU 检测诊断原发性肝癌的意义[J]. 黑龙江医学, 2014, 38(3):268-269.

[12] 朱远航,朱冬林,张敏,等. AFP、AFU 联合 β 2-MG 在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(14):2045-2047.

[13] 王华,闫福堂,袁军,等. 血清 AFU 和 AFP 联合检测在原发性肝癌诊断中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(16):2093-2094.

(收稿日期:2015-04-28)