

• 论 著 •

血清肿瘤标志物联合检测在原发性肝癌诊断中的临床价值

张小南, 朱跃进, 卢祥珍

(四川省泸州市妇幼保健院/四川省泸州市第二人民医院检验科 646100)

摘要:目的 探讨血清肿瘤标志物, 包括 α -L 岩藻糖苷酶(AFU)、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)联合检测在原发性肝癌诊断中的临床价值。方法 选取 2015 年 1~12 月泸州市市妇幼保健院/泸州市第二人民医院收治的 80 例原发性肝癌患者及 80 例良性肝病组, 以及同期进行健康体检的 100 例健康者, 均进行血清肿瘤标志物 AFU、AFP、CEA、GGT 联合检测及对比分析。结果 原发性肝癌患者血清肿瘤标志物(AFU、AFP、CEA、GGT)水平显著高于健康对照组和良性肝病组, 组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。4 种血清肿瘤标志物联合检测的阳性率显著高于单项检测, 而阴性率显著低于单项检测, 组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 采用血清肿瘤标志物(AFU、AFP、CEA、GGT)联合检测诊断原发性肝癌, 能够提高诊断的阳性率, 从而有助于原发性肝癌的早期诊断, 对提高患者治疗效果具有重要意义, 值得临床推广应用。

关键词:原发性肝癌; 肿瘤标志物; 联合检测; 阳性率

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.11.017

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)11-1492-03

The clinical value of combined detection of 4 serum tumor markers for the diagnosis of primary liver cancer

ZHANG Xiaonan, ZHU Yuejin, LU Xiangzhen

(Department of Clinical Laboratory, Luzhou Maternal and Child Health Hospital/Luzhou

Second People's Hospital, Luzhou, Sichuan 646100, China)

Abstract:Objective To explore the clinical value of combined detection of serum tumor markers including α -L-fucosidase (AFU), α -fetoprotein (AFP), cancer embryo antigen (CEA) and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) for the diagnosis of primary liver cancer. **Methods** 80 cases of primary liver cancer patients, 80 patients with benign liver diseases and 100 cases of healthy subjects were selected from January 2015 to December 2015. All the individuals were measured with serum levels of AFU, AFP, CEA and GGT. And the results of detection were compared and analyzed in different groups. **Results** The serum levels of the four kinds of tumor markers in patients with primary liver cancer were significantly higher than that in the health control group and benign liver disease group ($P<0.05$). The combined detection had higher positive rate than any single item of the four serum tumor markers, and the differences had statistical significances ($P<0.05$). In addition, the combined detection had the lower negative rate than any single item of the four serum tumor markers, and the differences had statistical significances ($P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of AFU, AFP, CEA, GGT can improve the positive rate of primary liver cancer, which could be helpful for the early diagnosis of primary liver cancer and have great significance to improve the effect of treatment for patients. Combined detection of tumor markers is worthy of clinical popularization and application.

Key words: primary liver cancer; tumor markers; combined detection; positive rate

原发性肝癌(PHC)是临床常见的恶性肿瘤之一, 近年来我国肝癌的患病人数逐年增多, 且众多患者就诊时常已处于疾病的中、晚期, 对患者的生命健康构成了严重威胁。由于 PHC 具有侵袭性强、进展快、恶性程度高、预后情况差及病死率高等特点, 因此, 尽早发现并给予有效治疗是提高患者临床治疗效果的关键。目前, 肿瘤标志物检测对肝癌的诊断发挥了重要作用, 诸如甲胎蛋白(AFP), 但越来越多的报道显示, 单一肿瘤标志物检测存在局限性, 诸如特异性、敏感度不高等, 容易出现误诊、漏诊情况^[1]。本研究对本院 80 例 PHC 患者进行血清肿瘤标志物联合检测, 包括 α -L 岩藻糖苷酶(AFU)、AFP、癌胚抗原(CEA)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT), 探讨肿瘤标志物联合检测对 PHC 诊断的应用价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1~12 月本院收治的 80 例 PHC 患者作为 PHC 组, 均符合原卫生部 2011 年《PHC 诊疗

规范》的诊断标准^[2]。男 49 例, 女 31 例, 年龄 36~72 岁, 平均(50.71 \pm 5.34)岁; 80 例良性肝病患者作为良性肝病组, 主要为肝占位良性病变、慢性肝炎及肝硬化等, 男 42 例, 女 38 例, 年龄 34~71 岁, 平均(49.82 \pm 6.63)岁。上述患者均经详细临床检查、影像学检查及实验室生化检查确诊。另选取同期进行健康体检的 100 例健康者作为健康对照组, 男 52 例, 女 48 例, 并排除肾、肝、心血管等功能受损者。所有纳入者均对本研究内容知情, 并签署知情同意书, 本研究得到医院伦理委员会批准。3 组研究对象年龄、性别等经统计学分析, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 所有纳入研究者均取清晨空腹静脉血约 5 mL, 并于 4℃ 1 500 r/min 离心 15 min, 然后将血清分离, 并分为 2 份, 分别进行检测及封闭保存备用。注意部分标本出现严重溶血、血脂及黄疸等应重新采集。

1.2.2 肿瘤标志物检测 CEA、AFP 检测采用免疫化学发光法,采用化学发光仪(SIEMENS ADVIA Centaur CP)及原装配套试剂检测,其中 CEA 正常参考值为 0.0~5.8 $\mu\text{g/L}$,AFP 正常参考值为 0~10 $\mu\text{g/L}$ 。GGT、AFU 采用全自动生化分析仪(贝克曼 AU680 型)及原装配套试剂测定,其中 GGT 正常参考值为 8~85 U/L,AFU 正常参考值为 4~54 U/L。所有检测均严格按照仪器及试剂说明书进行操作。

1.3 统计学处理 本研究数据采用 SPSS20.0 计量软件分析,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差比较,计量资

料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清肿瘤标志物检测结果比较 见表 1。PHC 组血清肿瘤标志物(AFU、AFP、CEA、GGT)水平显著高于健康对照组和良性肝病组,组间比较差异均有统计学意义($F=10\,565,13\,534,4\,762,9\,595,P<0.05$)。良性肝病组患者血清肿瘤标志物(AFU、AFP、CEA、GGT)水平显著高于健康对照组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 各组 AFU、AFP、CEA、GGT 水平比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	AFU(U/L)	AFP($\mu\text{g/L}$)	CEA($\mu\text{g/L}$)	GGT(U/L)
健康对照组	100	13.10 \pm 2.51*	9.17 \pm 0.24*	1.13 \pm 0.12*	38.23 \pm 2.21*
良性肝病组	80	25.95 \pm 3.04*#	115.28 \pm 11.12*#	1.75 \pm 0.03*#	143.31 \pm 11.25*#
PHC 组	80	72.45 \pm 2.92	314.32 \pm 19.48	19.31 \pm 2.46	305.58 \pm 20.19

注:与 PHC 组比较,* $P<0.05$;与健康对照组比较,# $P<0.05$ 。

2.2 PHC 患者各种血清肿瘤标志物单项及联合检测结果比较 见表 2。PHC 患者进行 AFU、AFP、CEA、GGT 4 种血清肿瘤标志物联合检测阳性率显著高于单项检测,而阴性率显著低于单项检测,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 PHC 患者血清肿瘤标志物单项及联合检测结果比较[<i>n</i> (%)]			
肿瘤标志物	<i>n</i>	阳性	阴性
AFU	80	59(73.75)	21(26.25)
AFP	80	67(83.75)	11(13.75)
CEA	80	55(68.75)	25(31.25)
GGT	80	62(77.50)	18(22.50)
4 种联合检测	80	75(93.75)	15(18.75)

3 讨 论

近年来,病毒性肝炎在我国普通人群中的发病率日益升高,有研究显示,乙型肝炎、丙型肝炎等病毒感染与 PHC 的发生率存在正相关性,这也是导致我国 PHC 发病率居高不下的重要因素^[3]。PHC 多发生于中老年患者,男性多于女性,以全身消化道症状、肝区疼痛、肝癌转移及肝大等为主要临床症状,但因其恶性程度较高,侵袭性较强,病情进展较快,患者初期症状并不明显,而确诊时往往已经处于中、晚期,从而导致患者预后不理想,病死率较高。因此,加强对 PHC 的预防和治疗具有重要意义。

AFP 是一种胚肝细胞及卵黄囊产生的甲种球蛋白,是目前诊断肝癌最常用的肿瘤标志物。部分急性肝炎患者血清 AFP 水平往往升高,但不超过 300 $\mu\text{g/L}$,同时伴天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平升高,随患者病情康复,AST、ALT 水平恢复正常,AFP 水平也随之降至正常水平,病程多数不超过 2 个月^[4]。如果患者 AFP 水平超过 500 $\mu\text{g/L}$,即使 ALT 水平不升高,患者仍然存在较大的肝癌发生可能性。另外,患者 AST、ALT 稳定或降低,但 AFP 水平存在升高,也应该给予高度重视肝癌发生的风险。有研究显示,小肝癌患者,尤其是直径不足 1 cm 的患者,其 AFP 水平处于较低水平^[5]。同时由于妊娠、肝硬化、肝炎等因素影响,导致 AFP 检测的敏感度不高。本研究中,AFP 对 PHC 诊断的阳性检测率为 83.75%,由此提示单纯检测 AFP 容易出现误诊或

漏诊,AFP 阴性仍然存在 PHC 的可能性,实际应用中还需结合患者的临床症状、影像学检查、其他生化检查及动态观察。

AFU 是一种人体广泛存在的溶酶体酸性水解酶,化学本质为一种糖蛋白,特别在肾、肝、胰等组织中有较高活性。AFU 在 PHC 患者血清中存在水平升高,其可联合其他肿瘤标志物检测诊断 PHC,对提高 PHC 诊断率具有重要意义^[6]。但在其他类肿瘤,诸如乳腺癌、卵巢癌、肺癌等肿瘤之间存在重叠。另外在腹部消化道出血、慢性肝炎、肝硬化患者血清中 AFU 也有升高趋势,所以 AFU 可用于早期 PHC 诊断,但对肿瘤的鉴别诊断意义不大。尽管如此,AFU 仍可弥补 AFP 的不足,有助于降低漏诊率,以及提高 PHC 早期诊断率。

CEA 是一种结肠癌中的分离酸性蛋白,作为肿瘤抗原的一种,可在胃癌、肠癌、乳腺癌等患者血清水平中升高,常用来鉴别良性及恶性肿瘤的诊断指标。CEA 在 PHC 发生远处转移后具有明显优势,但其检测敏感度不佳,仅作为 PHC 早期诊断的辅助参考指标。

GGT 广泛存在于脑、肾、肝组织,在 PHC 患者血清中水平显著升高,而其他系统肿瘤 GGT 保持基础水平,但在肝硬化、酒精性肝炎、胰腺炎等良性疾病患者中存在表达水平升高,这也是 GGT 对 PHC 早期诊断缺乏特异性的主要原因^[7]。本研究结果发现,GGT 水平在 AFP 阴性患者及良性肝病组中均存在较高水平表达,由此提示 GGT 水平升高是发生 PHC 的危险标志之一。

本研究结果显示,与健康对照组及良性肝病组相比,PHC 患者血清肿瘤标志物(AFU、AFP、CEA、GGT)水平显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),与文献^[8]报道保持一致。提示 4 种肿瘤标志物可作为 PHC 的诊断指标,对 PHC 的早期诊断具有重要意义。另外,本研究结果显示,传统 AFP 单项检测 PHC 阳性率为 83.75%,而 4 种肿瘤标志物联合检测 PHC 阳性率高达 93.75%,表明四者联合检测能够提高 PHC 的阳性检测率,进一步弥补了单项 AFP 检测的限制,有助于减少 PHC 的误诊率或漏诊率。但在临床实际操作过程中,还应同时结合患者的临床资料、影像学资料及病理学资料等对 PHC 进行综合评估,对 PHC 的早期诊断具有重要应用价值。

综上所述,采用多种血清肿瘤标志物(AFU、AFP、CEA、GGT)联合检测诊断 PHC,提高了 PHC 的阳(下转第 1496 页)

ICAM-1 为内皮细胞表达的常见的黏附分子,可以有效调节内皮细胞与白细胞的黏附。sICAM-1 为 ICAM-1 膜外段脱落所产生,与 T2DM 患者进展性微血管病变及血栓形成关系密切,患者血管内皮产生损伤后,内皮细胞表达大量的 ICAM-1,促进内皮细胞与白细胞之间的黏附,严重诱发微血管栓塞,并导致微血管内皮细胞损伤,最终诱发 DR 发生。而 sICAM-1 水平的变化可反映 ICAM-1 水平,因此,sICAM-1 可以反映 DR 患者视网膜病变程度,可作为 DR 病情进展的监测指标^[6]。本研究结果显示,sICAM 水平在 NDR 组、NDPR 组及 PDR 组依次明显升高,尤其是 NDPR 组和 PDR 组患者较健康对照组升高更加明显,由此提示 sICAM-1 在 DR 的发生和进展中扮演着重要角色,与视网膜新生血管的产生相关。有研究采用抗 ICAM-1 抗体降低视网膜动、静脉和毛细血管中的 sICAM-1 水平,结果显示黏附的白细胞数和内皮细胞死亡数降低明显,能有效改善血管-视网膜屏障。

一般而言,外周凝血与纤溶处于动态平衡,而 T2DM 患者常伴有微血管损伤,并导致大量的血管活性物质释放,部分患者出现凝血功能障碍,而高凝状态会诱发微血栓形成,进一步促进微血管病变的进展。D-二聚体是纤维蛋白通过纤溶酶降解产生的片段,为 T2DM 患者继发性纤维蛋白溶解的敏感度指标,能有效反映高凝状态和血栓。DR 发生后,D-二聚体水平的变化能说明 DR 患者的高凝状态程度较严重^[7]。因此,早期及时检测 T2DM 患者血浆 D-二聚体水平,能及时准确明确机体的高凝状态,通过及时治疗,能有效延缓微血管病变。本研究结果显示,NDR 组、NDPR 组及 PDR 组 D-二聚体明显高于健康对照组,而且伴随 DR 的进展,D-二聚体水平升高更加明显,这也支持 DR 患者明显存在高凝状态,并可能促进血栓形成的危险。

本研究结果显示,在 DR 患者血清中 hsCRP、sICAM-1、D-二聚体水平明显高于健康对照组,并且伴随 DR 的加重,hs-CRP、sICAM-1、D-二聚体水平明显升高。尽管 DR 发病机制还不太清晰,原因尚不清楚,但 hs-CRP、sICAM-1 水平的升高促进并加重了 T2DM 患者的慢性炎症反应,微血管受到损伤,外周细胞及内皮细胞明显减少,视网膜血流动力学发生改变。部分血管活性物质的释放,加重机体的凝血功能障碍,D-二聚体水平明显升高,在血栓形成及部分新生血管的影响下,加速

患者的视网膜病变。由此也说明 hs-CRP、sICAM-1、D-二聚体彼此相互联系,同时也反映了机体在不同状态下的变化情况。本研究结果显示,hs-CRP、sICAM-1、D-二聚体水平呈正相关。因此,仅仅通过 hs-CRP、sICAM-1、D-二聚体单项水平的变化来评判 DR 的发生和进展,灵敏度不高,不能真实反映 DR 的严重程度。本研究结果显示,联合检测 hs-CRP、sICAM-1、D-二聚体 3 项指标,可以明显提高 DR 诊断的阳性率,提高 T2DM 患者视网膜病变诊断的准确性,提高检测阳性率和诊治效率。

总之,hs-CRP、sICAM-1、D-二聚体的水平变化能动态反映 T2DM 患者视网膜微血管病变程度,联合检测可提高 T2DM 患者视网膜微血管病变阳性检出率,为 DR 的预防、诊断及治疗和预后提供依据。

参考文献

[1] 郑志. 糖尿病视网膜病变临床防治:进展、挑战与展望[J]. 中华眼底病杂志,2012,28(3):209-214.

[2] 吴茂红. 糖尿病微血管病变患者炎症因子水平、血浆同型半胱氨酸水平及血液流变学指标变化[J]. 中国动脉硬化杂志,2011,19(6):514-516.

[3] 胡安娣娜,李涛,罗燕. 增殖性糖尿病视网膜病变的危险因素分析[J]. 中国实用眼科杂志,2011,29(9):925-928.

[4] Cekic S, Cvetkovic T, Jovanovic I, et al. C-reactive protein and chitinase 3-like protein 1 as biomarkers of spatial redistribution of retinal blood vessels on digital retinal photography in patients with diabetic retinopathy[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2014, 14(3): 177-184.

[5] 武圣洁,李双农. Hcy、CRP 与 T2DM 视网膜病变的相关性分析[J]. 中国中医眼科杂志,2014,24(1):48-51.

[6] 周丹丹,白晓光. 可溶性细胞间黏附分子-1 与糖尿病视网膜病变的关系[J]. 内蒙古医科大学学报,2015,37(4):358-362.

[7] 王红,王华. D-二聚体水平与糖尿病视网膜病变关系的研究[J]. 检验医学,2011,26(8):506-507.

(收稿日期:2016-01-11 修回日期:2016-03-13)

(上接第 1493 页)

性诊断率,同时根据患者的临床症状、影像学检查及实验室检查等,有助于 PHC 的早期诊断及治疗,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 祝普利,尹超,冯建龙. 原发性肝癌综合治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(6):965-968.

[2] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 临床肝胆病杂志,2011,27(11):1141-1159.

[3] 郝婷婷,马晓鹏,刘文娜,等. Logistic 回归分析乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌的危险因素[J]. 医学理论与实践,2015,28(18):2433-2435.

[4] 田育佼. 血清肿瘤标志物的联合检测在原发性肝癌中的诊断价值[J]. 中国卫生标准管理,2015,6(25):172-173.

[5] 廖毓菁,黄静. 原发性肝癌患者临床诊疗现状分析及多学科协作诊疗的初步探讨[J]. 实用肝脏病杂志,2015,18(5):512-516.

[6] 庾少梅,林珠,连炬飞,等. 联合检测 CHE、AFU 及 AFP 与原发性肝癌的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(13):1821-1822.

[7] 黄国友,吴金兰,彭玉芳. 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.

[8] 庞敏红. 多项瘤标记物联合检测对原发性肝癌诊断的价值[J]. 海南医学院学报,2015,21(11):1581-1583.

(收稿日期:2015-12-25 修回日期:2016-02-25)