

亮氨酸氨基肽酶和甲胎蛋白联合检测肝癌的临床价值*

胡芳¹, 袁剑锋², 胡慧萍¹, 汪宏良^{1△}, 李培林¹ (湖北省黄石市中心医院/湖北理工学院附属医院:

1. 医学检验科; 2. 疾病感染科, 湖北黄石 435000)

【摘要】目的 探讨血清亮氨酸氨基肽酶(LAP)、甲胎蛋白(AFP)在肝癌诊断和介入治疗中的临床应用价值。

方法 对 2011 年 6 月至 2013 年 8 月在本院体检健康者 102 例和肝癌患者 78 例采用罗氏 P800 全自动生化分析仪测定其血清 LAP、AFP 水平。

结果 肝癌组血清 LAP、AFP 显著高于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两种标志物的联合检测阳性率达 91.0%, 较 LAP、AFP 单项检测时有明显提高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论 LAP、AFP 在肝癌的诊断和介入治疗的效果监测方面有一定应用价值, 联合检测可提高肝癌的阳性诊断率。

【关键词】 肝癌; 亮氨酸氨基肽酶; 甲胎蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.21.034 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)21-3026-01

肝脏含酶丰富, 酶参与肝脏复杂的代谢功能。由于肝脏在病理情况下, 血液中酶的浓度也发生变化, 临床上常根据血清酶活性的增高和降低来判断肝脏病变的性质和程度, 作出诊断和预后判断^[1]。亮氨酸氨基肽酶(LAP)是近年来报道的诊断肝病的一个新指标^[2-4]。甲胎蛋白(AFP)是原发性肝癌的高特异性和高灵敏度的肿瘤标志物。本文探讨 LAP、AFP 联合检测对肝癌早期诊断和介入治疗的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 6 月至 2013 年 8 月在本院感染科、肿瘤科行介入手术治疗的肝癌患者, 随访 1 个月选取临床资料完整患者 78 例, 其中男 45 例, 女 33 例, 年龄 42~65 岁, 平均 48 岁。经影像学分析(CT 检查)后分为两组, 即治疗前肝癌组与肝癌介入术后组。同时选择本院同期体检健康者 102 例作为健康对照组, 其中男 55 例, 女 47 例, 年龄 30~62 岁, 平均 40 岁。三组研究对象性别、年龄等比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 仪器和试剂 采用德国罗氏 P800 全自动生化分析仪检测 LAP。试剂(批号 20120805)由日本和光纯药工业株式会社提供, 质控品(批号 45642, 45643)由美国伯乐生命公司提供; 血清 AFP 检测采用德国罗氏公司生产的 E170 全自动电化学发光免疫分析仪, 配套原装进口试剂(批号 168819-01)、校准品和质控品(批号 168334-90, 168335-90)。

1.3 方法 嘱受试者早晨空腹采集标本。2 h 内分离血清, 标本无溶血、黄疸、脂浊, 直接上机检测, 当天测定完毕。LAP 试验方法为速率法, AFP 为电化学发光法。

1.4 判断标准 以 LAP 男性大于 63 U/L, 女性大于 54 U/L^[5]和 AFP > 5.8 IU/mL 作为阳性判断标准。

1.5 统计学处理 采用 SPSS10.0 统计软件进行处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以率表示, 比较采用 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 LAP、AFP 检测结果比较 治疗前肝癌组的 LAP、AFP 与健康对照组及肝癌介入术后组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 肝癌患者 LAP、AFP 单项及联合检测阳性率比较 78 例肝癌患者中, LAP 检测阳性率为 75.6% (59 例), AFP 检测阳性率为 73.1% (57 例), LAP 与 AFP 联合检测阳性率

91.0% (71 例)。LAP、AFP 单项及联合检测阳性率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 各组血清 LAP、AFP 检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LAP(U/L)	AFP(IU/mL)
健康对照组	102	41.5 ± 9.2	2.8 ± 1.5
治疗前肝癌组	78	117.8 ± 80.8	359.0 ± 460.0
肝癌介入术后组	78	59.3 ± 17.6	99.1 ± 135.2

3 讨论

3.1 AFP 是一种糖原蛋白, 在哺乳动物胚胎期由肝脏实质细胞和卵黄囊细胞合成。原发性肝癌患者血清中有高浓度 AFP 存在, 是因为抑制合成 AFP 基因又重新获得解脱, 癌变肝细胞又恢复胚胎期合成 AFP 的功能。AFP 是目前诊断原发性肝癌最常用的肿瘤标志物, 然而并非所有肝癌细胞都分泌 AFP, 有大约 20%~30% (尤其小肝癌) 患者的 AFP 检测呈阴性, 在临床上极易造成漏检^[6]。本试验结果显示, 肝癌患者 AFP 敏感性只有 73.1%, 提示单独使用 AFP 诊断易造成肝癌的漏诊。

3.2 LAP 是近年来报道的在肝癌应用价值较高的一种蛋白水解酶, 是一种蛋白分解酶, 由于能水解肽链 N 端由亮氨酸和其他氨基酸所形成的肽键, 故称此酶为 LAP。LAP 广泛分布于肝、胰、胆、肾、小肠以及子宫肌层等组织中, 参与组织蛋白和某些肽类的降解更新, 主要定位于毛细胆管上皮细胞, 是反映肝、胆、胰等组织病变的酶^[7]。LAP 也是一种膜结合酶, 能反映胆汁淤积, 在临床上可用于鉴别诊断黄疸。原发性肝癌时, LAP 可大量生成而释放入血^[8]。

钮心怡^[9]证实 LAP 在肝胆疾病中的临床意义与 γ 谷氨酰转移酶(GGT)、ALP 十分相似, LAP 在淤胆性肝炎时的升幅最高, 原发性肝癌、肝炎后肝硬化次之, 急性肝炎、慢性肝炎升幅不大。有研究发现, 各癌症组中 LAP 阳性率的比较, 肝癌组最高, 阳性率达 88.0%, 其次为胰腺癌, 达 84.6%, 而胃癌、肺癌、食道癌则与对照组比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。但 LAP 活性值正常并不能排除肝癌的可能性, 肝癌组 LAP 活性可能是正常的。因此, 在测定患者其他肝酶异常时, 应检测 LAP 活性, 特别是当肝脏其他功能都正常时, 在排除胆汁淤积、阻塞性黄疸等疾病后, 应考虑肝癌的可能(下转第 3028 页)

* 基金项目: 湖北省黄石市卫生系统医药科研立项项目(黄科农社[2011]1 号)。

△ 通讯作者, E-mail: jy69970@163.com。

3.2 染色体结构异常 本研究中共发现染色体结构异常 70 例,占非多态性异常的 26.7%(70/262)。其中又以易位染色体最为常见,本文中共有 65 例染色体平衡易位。对于这些易位型,建议检查胎儿父母的外周血染色体,来确定是遗传还是新发的染色体易位。遗传至亲代的,由于没有遗传物质的丢失,亲代表型正常的话,一般建议继续妊娠。如为新发的,异常的概率也大,定期 B 超检测,需谨慎分析,告知孕妇可能的结果,是否选择继续妊娠。本文中共检测出染色体平衡易位 65 例,平衡易位来源有两种,一种是遗传,一种是新生的,遗传性的平衡易位无表型异常。新发的通常有表型异常,这是因为虽然染色体结构重排,看上去是平衡的,但是有可能存在亚显微水平的缺失或重复,因而严格来说,应该是发生了非平衡易位^[4]。通过查父母外周血染色体来确定是否为遗传还是新生的平衡易位。新生的平衡易位携带者需结合 B 超检测,若 B 超提示异常,建议孕妇终止妊娠。还有 3 例染色体增加和 2 例染色体缺失。对于染色体增加和缺失,因有基因的增加或者缺失,征得患者的同意予以引产。

3.3 染色体嵌合体 嵌合体是指具有 2 个以上不同核型细胞系的个体。当染色体不分离、染色体丢失、染色体体内复制以及在染色体断裂和变位重接基础上产生的各种类型染色体数目和结构畸变发生在受精卵的早期卵裂过程中者,则形成各种染色体数目与结构畸变的嵌合体^[5]。产前羊水诊断中出现嵌合体的概率一般为 3.4%~8.6%,大部分为假嵌合体。嵌合体可涉及任何一条染色体的畸变,通常发生在合子形成后的卵裂或胚胎进入正常发育早期,在胚胎发育的不同阶段如果发生了突变,可以产生组织部分性和全身性嵌合体。如果突变只发生在胚胎发育早期减数分裂前的生殖细胞形成的过程中,这种变异的细胞系只占生殖腺的一部分,这样的嵌合体称为生殖腺嵌合体,即突变只发生在生殖细胞系,而机体其他组织都没有发生突变。生殖腺嵌合体患者自身可无任何临床表现,但可产生正常和异常两种配子,他们的子代可能发病^[6]。嵌合体的诊断存在一定的假性嵌合型,羊水细胞既可来源于胎儿,也可以来自于胎膜和胎盘等胎儿附属物。同时,母体细胞也会造成污染。抽脐带血复查 90% 正常,羊水细胞属于真性嵌合体的只占其中的很小部分,Hsu 等^[7]报道发生率为 0.1%~0.3%。异常者选择继续妊娠的话,应该加强后期随访,尤其是性染色

体的嵌合体,随访时间应延长至青春期^[8]。

由此可见,结合孕妇高龄、血清学筛查阳性和超声异常 3 个重要因素选择高危孕妇进行羊水染色体检查,可明显提高检出染色体非多态性异常,尤其是非整倍体的检测。结果分析中,还发现产前筛查唐氏高风险不仅提示 21-三体综合征,对其他染色体异常也能给予提示。但是应当尽量减少不必要的介入性穿刺产前诊断操作,努力提高筛查的准确率显得尤为重要。临床上可结合血清学筛查、超声检测和孕妇的其他临床表现来联合分析。

参考文献

- [1] Tassin M, Cordier AG, Laher G, et al. Amniocentesis trainer; development of a cheap and reproducible new training model[J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2012, 41(7): 679-683.
- [2] Kong CW, Leung TN, Leung TY, et al. Risk factors for procedure-related fetal losses after mid-trimester genetic amniocentesis[J]. Prenat Diagn, 2006, 26(10): 925-930.
- [3] 王艳晓, 扬景珍, 张克娜. 高龄妇女妊娠的常见问题及对策[J]. 中国实用医药, 2009, 4(7): 224-225.
- [4] 刘学军, 刘慈, 尹桂然, 等. 65 例染色体平衡易位携带者的不同临床效应分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(3): 351-352.
- [5] 夏家辉. 医学遗传学讲座[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998.
- [6] 高淑英, 司艳梅, 薛虹, 等. 关于产前诊断绒毛细胞和羊水细胞中嵌合现象[J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(11): 11.
- [7] Hsu LY, Perlis TE. United States survey on chromosome mosaicism and pseudomosaicism in prenatal diagnosis[J]. Prenat Diagn, 1984, 4: 97-130.
- [8] 贾维雄, 王树玉, 高淑英, 等. 31 例羊水染色体异常核型、B 超检查和产后随访分析[J]. 北京医学, 2004, 26(1): 38-39.

(收稿日期: 2014-03-09 修回日期: 2014-06-12)

(上接第 3026 页)

性。由此可见, LAP 可作为反映肝脏疾病的灵敏指标。

3.3 目前常规肝功能项目无 LAP, 而且 AFP 未作为肝炎患者的普查项目, 因此肝癌的漏诊率极高。LAP、AFP 两项指标的灵敏度均不高, 联合检测对肝癌的阳性检出率更高, 达 91.0%。因此二者联合检测对肝癌的早诊断、早治疗提供了可靠的依据, 从而减少了肝癌的病死率。另外, 从表 1 可看出, 肝癌患者 LAP、AFP 结果均较健康人群高, 肝癌介入术后 1 个月复查 LAP、AFP, 比介入前降低很多, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。因此, 可将 LAP、AFP 检测应用于肝癌介入治疗效果的一个判断指标。

综上所述, LAP、AFP 两项指标联合检测提高了对肝癌的诊断率, 减少肝癌的漏诊, 同时也能够判断肝癌治疗的效果, 可以作为肝癌治疗的随访指标。

参考文献

- [1] 郭晓林, 韩淑芳, 迟宝荣, 等. 亮氨酸氨基肽酶在肝病诊断中的临床意义[J]. 吉林医学, 1998, 19(4): 5.
- [2] 宋佩君, 翁彭剑, 高国生. 血清亮氨酸氨基肽酶检测在肝病中的临床价值[J]. 现代实用医学, 2010, 22(11): 1300-

1301.

- [3] 王忠. LAP 和 β -MG 在乙型肝炎肝硬化和酒精性肝硬化鉴别诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(7): 744-745.
- [4] 李伟, 孙静, 郭英. 葡萄籽提取物对化学性肝损伤的肝功能保护作用[J]. 热带医学杂志, 2007, 7(1): 42-45.
- [5] 胡芳, 汪玉芳, 司平, 等. 健康成人亮氨酸氨基肽酶参考值的调查[J]. 热带医学杂志, 2012, 12(10): 1205-1206.
- [6] 李小月, 李宗光, 沈继龙. 血清 α -L-岩藻糖苷酶和甲胎蛋白在原发性肝癌中的临床应用[J]. 安徽医学, 2011, 32(7): 924-925.
- [7] 朱一堂, 孙艳, 李福坤, 等. 血清亮氨酸氨基肽酶和 γ -谷氨酰转肽酶在酒精性肝病诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(12): 1146-1147.
- [8] 陈红. 亮氨酸氨基肽酶在肝病中的变化探讨[J]. 医学信息, 2010, 5(12): 3453.
- [9] 钮心怡. 亮氨酸氨基肽酶在肝病诊断中的临床应用[J]. 国际医药卫生导报, 2006, 12(8): 84-85.

(收稿日期: 2014-02-23 修回日期: 2014-05-26)