

AFP、AFU、GGT、D-D 联合检测对原发性肝癌的诊断价值

黄裔程

(上海市中医医院检验科 200071)

摘要:目的 探讨血清甲胎蛋白(AFP)、 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)、谷氨酰转肽酶(GGT)、D-二聚体(D-D)联合检测对原发性肝癌的诊断价值。**方法** 采用回顾性研究方法对该院 68 例原发性肝癌患者(肝癌组),79 例代偿性肝硬化患者(肝硬化组),70 例同期该院体检健康者(健康对照组)纳入研究。检测 3 组研究对象 AFP、AFU、GGT、D-D 水平和阳性检出率并进行比较,评估 AFP、AFU、GGT、D-D 单独检测和联合检测对原发性肝癌的诊断效率。**结果** 肝癌组患者 AFP、AFU、GGT、D-D 水平、单项检测阳性率、联合检测阳性率均明显高于肝硬化组和健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且肝硬化组也高于健康对照组($P < 0.05$)。AFP、AFU、GGT、D-D 联合检测提高了原发性肝癌检测的敏感性和阴性预测值($P < 0.05$)。**结论** AFP、AFU、GGT、D-D 联合检测可提高原发性肝癌检测的敏感性和特异性,具有较高的临床应用价值。

关键词: 甲胎蛋白; α -L-岩藻糖苷酶; 谷氨酰转肽酶; D-二聚体; 原发性肝癌

中图分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)10-1408-03

The value of combined test of AFP, AFU, GGT, D-D in primary hepatic cancer diagnosis

HUANG Yicheng

(Department of Clinical Laboratory, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China)

Abstract: Objective To explore the value of combined testing of α -fetoprotein (AFP), α -L-fucosidase (AFU), glutamyl transpeptidase (GGT), D-Dimer (D-D) in primary hepatic cancer diagnosis. **Methods** Retrospective study was adopted. A total of 68 primary hepatic cancer patients (PHC group), 79 compensated cirrhosis patients (cirrhosis group) and 70 health individuals (control group) were enrolled. AFP, AFU, GGT and D-D were assessed and compared between 3 groups. The effectiveness of single tests and combined test was further evaluated. **Results** The AFP, AFU, GGT and D-D expression level, positive rates of single tests, positive rate of combined test in PHC group and Cirrhosis group were significantly higher than Control group ($P < 0.05$), and these results were also significantly higher in Cirrhosis group than control group ($P < 0.05$). Sensitivity and negative predictive value of primary hepatic cancer diagnosis were improved in combined test of AFP, AFU, GGT and D-D. **Conclusion** Combined test of AFP, AFU, GGT and D-D can increase the sensitivity and specificity of primary hepatic cancer diagnosis, and shows important clinical value.

Key words: α -fetoprotein; α -L-fucosidase; glutamyl transpeptidase; D-Dimer; primary hepatic cancer

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,每年约 38.3 万例患者病死于肝癌,约占全世界病例的 51%,其病死率也居我国恶性肿瘤致死原因的第 2 位^[1]。原发性肝癌的发病率高、病死率高、复发率高,但早期无明显临床症状和体征,确诊时多为中、晚期,因此早期诊断、早期治疗对改善患者的生存和预后具有重要的临床意义。血清甲胎蛋白(AFP)作为肝癌诊断的首选标志物已广泛使用于临床,但单项实验室检查指标由于敏感性、假阴性、假阳性等因素,具有一定的局限性。本研究采用回顾性研究方法,分析原发性肝癌、代偿性肝硬化和健康体检者 AFP、 α -L-岩藻糖苷

酶(AFU)、谷氨酰转肽酶(GGT)、D-二聚体(D-D)水平,探讨联合检测方案在肝癌诊断中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月 1 日至 12 月 31 日该院住院诊治的原发性肝癌患者、代偿性肝硬化患者、门诊体检的健康体检者。原发性肝癌患者 68 例(肝癌组),均符合中国抗癌协会肝癌专业委员会原发性肝癌的诊断标准,经病理组织学确诊,男 57 例,女 11 例,年龄 35~82 岁,平均年龄(55.0±9.5)岁。代偿性肝硬化(Child-Pugh 分级为 A 级)患者 79 例(肝

硬化组),男 64 例,女 15 例,年龄 33~78 岁,平均年龄(51.0±9.1)岁。根据体检号随机抽取健康体检者 70 例(健康对照组),男 38 例,女 32 例,年龄 25~55 岁,平均年龄(36.0±5.7)岁。

1.2 仪器与试剂 AFP 检测采用雅培 i2000 全自动免疫分析仪,化学发光微粒子免疫检测法,试剂为雅培公司 AFP 测定试剂盒。AFU 检测和 GGT 检测均采用 Beckman Coulter AU5821 全自动生化分析仪,使用速率法,试剂分别为北京普瑞亚科技有限公司提供德国产 AFU 测定试剂盒和 Beckman Coulter GGT 测定试剂盒。D-D 检测应用 Sysmex CA-7000 全自动凝血分析仪,采用免疫比浊法,试剂为 Siemens 公司生产的 D-D 试剂盒。

1.3 方法 (1)标本采集:3 组研究对象清晨空腹采集上臂静脉血 3 mL。血清标本置于生化管离心 15 min(3 000 r/min,离心半径 15 cm)。血浆标本置于 3.2% 柠檬酸钠抗凝管,混匀,采集后 2 h 内离心 15 min(3 000 r/min,离心半径 15 cm)。标本均无溶血和脂血现象。(2)检测方法:AFP、AFU、GGT、D-D 检测方法均严格参照试剂盒说明书。(3)指标参考值

范围:AFP 为 0~8.78 ng/L,AFU 为 0~40 U/L,GGT 为 0~50 U/L,D-D 为 0~0.55 mg/L。AFP、AFU、GGT、D-D 检测值高于参考值上限为阳性,任意 1 项条件满足为联合检测阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用方差分析;计数资料以例数或百分率表示,组间比较应用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象各指标检测结果比较 肝癌组和肝硬化组 4 项指标均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肝癌组 4 项指标也均高于肝硬化组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组研究对象各指标单独和联合检测的阳性率结果比较 肝癌组和肝硬化组各指标单独和联合检测均高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肝癌组各指标单独和联合检测也均高于肝硬化组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组内联合检测的阳性率高于单项指标检测的阳性率,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 3 组研究对象各指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	AFP(ng/mL)	AFU(U/L)	GGT(U/L)	D-D(mg/L)
肝癌组	68	309.3±145.3*#	103.2±41.7*#	280.5±127.6*#	2.5±1.3*#
肝硬化组	79	73.3±45.1*	54.7±16.3*	160.0±91.1*	1.0±0.8*
健康对照组	70	3.95±1.60	16.5±7.4	35.1±30.4	0.2±0.1

注:与健康对照组比较,* $P < 0.05$;与肝硬化组比较,# $P < 0.05$

表 2 3 组研究对象各指标单独和联合检测的阳性率结果比较[n(%)]

组别	例数(n)	AFP(ng/mL)	AFU(U/L)	GGT(U/L)	D-D(mg/L)	联合检测
肝癌组	68	57(83.8)*#	53(77.9)*#	52(76.5)*#	51(75.0)*#	64(94.1)*#§
肝硬化组	79	24(30.4)*	40(50.6)*	47(57.5)*	26(32.9)*	51(64.6)*
健康对照组	70	1(1.4)	3(4.3)	4(5.7)	1(1.4)	8(2.9)

注:与健康对照组比较,* $P < 0.05$;与肝硬化组比较,# $P < 0.05$;与单项检测比较,§ $P < 0.05$

2.3 各指标单独和联合检测原发性肝癌的诊断效率结果比较 原发性肝癌患者各指标联合检测的敏感性和阴性预测值高于单项检测,差异有统计学意义($P < 0.05$);但特异性、准确性、阳性预测值与单项检测比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 各指标单独检测和联合检测的诊断效率结果比较(%)

检测指标	敏感性	特异性	准确性	阳性预测值	阴性预测值
AFP	83.8	98.6	91.3	98.3	86.3
AFU	77.9	95.7	86.9	94.6	81.7
GGT	76.5	94.3	85.5	92.8	80.5
D-D	75.0	97.1	86.2	96.2	80.0
联合检测	94.1 [§]	92.9	93.5	92.8	94.2 [§]

注:与单项检测比较,§ $P < 0.05$

3 讨论

我国肝癌仍是发病率和病死率居高的恶性肿瘤,随着分子生物学和基因组学的进展,越来越多的肿瘤标志物被发现和应用于临床,为肿瘤早期诊断创造了条件。1 种肿瘤标志物可以存在多个恶性肿瘤中,1 种恶性肿瘤也可表达多个肿瘤标志物,因此仅凭 1 种肿瘤标志物难以满足诊断的高敏感性和高特异性。由于单个肿瘤标志物的诊断价值有限,故近年来越来越多的学者开始关注 2 种甚至更多种肿瘤标志物的联合监测,以提高筛查和诊断价值。进行联合检测的结果如能得到更多临床数据的支持,则可充分发挥现有肿瘤标志物的价值,也将成为未来血清学诊断的发展方向之一^[2]。

AFP 是一种糖蛋白,来源于胎儿的卵黄囊,出生

后不久即消失。肝癌时癌细胞内 AFP 合成基因可被激活,产生和分泌 AFP,因此 AFP 是目前公认的诊断肝癌的特异性指标。据有关研究报道,原发性肝癌中 AFP 单项检测的阳性率较低,其敏感性不能满足临床需求,同时在胃癌、肝硬化、慢性肝炎、妊娠女性都有过表达,易出现假阳性,所以单一 AFP 检测原发性肝癌易发生漏诊或误诊^[3-4]。AFU 是一种溶酶体酸性水解酶,存在于机体多个组织器官,肝脏的活性最高。AFU 参与含岩藻糖基的糖蛋白、糖脂等生物活性大分子的分解代谢,与其他标志物联合检测原发性肝癌效果较好,尤其对小细胞肝癌患者具有诊断意义^[5-6]。GGT 主要来自肝胆系统,癌细胞侵袭周围肝组织,肝细胞内可溶性 GGT 进入血液,产生较高表达,但在肝内外胆道阻塞、胰腺疾病,以及多种肝病中均有表达,因此特异性较差。D-D 是交联纤维蛋白的降解产物,主要反映纤维蛋白溶解功能^[7]。癌细胞合成和分泌纤溶酶原激活物,使交联蛋白断裂形成 D-D,因此恶性肿瘤的 D-D 都升高,是恶性肿瘤生长过程的特异现象。AFP、AFU、GGT、D-D 4 项指标对原发性肝癌敏感性较高,并对疾病的治疗和预后判断具有一定的参考作用,多个不同的原发性肝癌联合检测方案选用了其中 1 项或多项指标,众多研究报道显示联合检测的敏感性和特异性优于单项检测,但较少报道选用这 4 项指标进行联合检测^[3,8-12]。本研究结果表明,3 组研究对象分别进行 AFP、AFU、GGT、D-D 4 项指标的单项和联合检测,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肝癌组患者各单项指标的表达水平和阳性率最高,均高于肝硬化组和健康对照组($P < 0.05$)。肝癌组患者联合检测的阳性率也高于其他 2 组,且高于单项检测,联合检测的敏感性和阴性预测值也优于单项检测,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。因此 AFP、AFU、GGT、D-D 4 项指标的联合检测优于单项检测,提高诊断的敏感性,减少漏诊和误诊。虽然肝硬化组患者 4 项单项指标有 30%~60% 的阳性表达,但联合检测的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值分别为 64.6%、88.6%、75.8%、86.4%、68.9%,提示 4 项指标联合检测肝硬化组的敏感性、准确性、阴性预测值均较低,易造成漏诊和误诊,因此不适用于代偿性肝硬化。在表达阳性的肝硬化组患者中,4 项指标的表达水平明显低于肝癌组($P < 0.05$)。敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值都是基于定性,结合 4 项指标的定量水平,再结合病史、体检、影像学检查等,也有利于对早期原发性肝癌和代偿性肝硬化进行鉴别诊断。

综上所述,AFP、AFU、GGT 和 D-D 在原发性肝癌中均高表达,联合检测更有利于提高检测的敏感性、特异性、准确性,互补作用较强,降低误诊和漏诊,且检测操作简便,因此 4 项指标的联合检测有利于原发性肝癌的早期诊断,为临床选择敏感性高、特异性强、优化合理的指标选择提供了实验室依据。

参考文献

- [1] WANG F S, FAN J G, ZHANG Z, et al. The global burden of liver disease: The major impact of China[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 2099-2108.
- [2] 宋美怡, 蒋涛, 杨长青. 肝细胞癌血清生物标志物的研究进展[J]. *国际消化病杂志*, 2015, 35(5): 345-348.
- [3] 康从利, 王艳, 林雪, 等. 血清肿瘤标志物联合检测诊断原发性肝癌的临床应用研究[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(13): 2408-2411.
- [4] ARRIETA O, CACHO B, MORALES E D, et al. The progressive elevation of alpha fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis[J]. *BMC cancer*, 2007, 8(7): 28-37.
- [5] 唐小琦. 原发性肝癌肿瘤标志物化学发光酶免疫分析方法及应用探析[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(19): 2580-2581.
- [6] STEFANIUK P, CIANCIARA J, WIERCINSKA-DRAPALO A. Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(4): 418-424.
- [7] 张玉虹, 刘阳晨. D-二聚体与消化道恶性肿瘤[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(12): 1747-1750.
- [8] 沈剑平. AFP、AFU、GGT、ALP 及 CA19-9 联合检测对肝癌的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(10): 1179-1180.
- [9] 宁珠, 殷芳, 刘海, 等. 血清 AFP、CEA、AFU、GGT-1 联合检测诊断原发性肝癌的临床价值[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(2): 73-75.
- [10] 徐桂秋, 林伟. 血清 AFU、AFP、GGT 联合检测在原发性肝癌诊断中的意义[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2012, 33(15): 2008-2009.
- [11] 张文娟, 张莉辉. 联合检测血清 AFP、GGT、AFU、D-D 在原发性肝癌诊断中的临床应用[J]. *中国医学创新*, 2017, 14(9): 125-127.
- [12] 宋斌, 易良杰, 周梅凯. 血清同型半胱氨酸、D-二聚体及 C 反应蛋白对原发性肝癌的临床诊断价值[J]. *青岛医药卫生*, 2017, 49(2): 88-90.

(收稿日期: 2017-11-25 修回日期: 2018-01-17)