

- errant methylation of DPYD promoter, DPYD expression, and cellular sensitivity to 5-fluorouracil in cancer cells[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(20): 7100-7107.
- [11] HAZAMA S, MISHIMA H, TSUNEDOMI R, et al. UGT1A1 * 6, 1A7 * 3, and 1A9 * 22 genotypes predict severe neutropenia in FOLFIRI-treated metastatic colorectal cancer in two prospective studies in Japan[J]. Cancer Sci, 2013, 104(12): 1662-1669.
- [12] JAWED I, WILKERSON J, DUFFY A G, et al. Twenty years of chemotherapy for colorectal cancer (CRC): Progress made, insights gleaned [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(40): 596-599.
- [13] ABRAMOVA N A, VLADIMIROVA L Y, VODOLAZHISKY D I, et al. UGT1A1 gene polymorphism and irinotecan-induced toxicity in chemotherapy (CT) for colorectal cancer (CRC) [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(15): 14557-14562.
- [14] OCHIAI T, NISHIMURA K, WATANABE T, et al. Individualized chemotherapy for colorectal cancer based on the collagen gel droplet-embedded drug sensitivity test [J]. Oncol Lett, 2012, 4(4): 621-624.

(收稿日期: 2017-10-28 修回日期: 2018-01-24)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.12.037

甲胎蛋白异质体在乙型肝炎病毒相关肝癌中的临床价值

丰先明

(湖北省荣军医院检验医学部, 武汉 430079)

摘要:目的 探讨血清甲胎蛋白(AFP)异质体(AFP-L3)检测在乙型肝炎病毒(HBV)相关原发性肝癌(HCC)中的临床价值。方法 选取2013年4月至2017年5月在该院住院治疗的慢性HBV感染患者257例作为研究对象,根据疾病阶段不同分为3组:慢性乙型肝炎(CHB)患者46例作为CHB组、乙型肝炎肝硬化(LC)患者92例作为LC组、HCC患者119例(包括初发者55例、复发者45例、经治者19例)作为HCC组,并对初发HCC患者进行TNM分期。所有患者常规检测血清总胆红素、清蛋白、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶、凝血酶原时间、AFP和AFP-L3,比较不同组别之间各项目表达水平和阳性率差异。结果 CHB组AFP水平、AFP阳性率明显高于LC组,HCC组AFP-L3阳性率明显高于其他两组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。AFP-L3诊断初发HCC患者的特异度和准确度均明显高于AFP,晚期[TNM(Ⅲ+Ⅳ)期]HCC患者AFP水平和AFP-L3阳性率均高于早期[TNM(Ⅰ+Ⅱ)期]患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。初发和复发HCC患者AFP水平、AFP和AFP-L3阳性率均高于经治HCC患者,但只有复发和经治HCC患者AFP-L3阳性率差异有统计学意义($P = 0.042$)。结论 AFP-L3对HCC有较好的诊断特异度和准确度,并且与肿瘤阶段、治疗及复发与否相关。

关键词:乙型肝炎病毒; 肝癌; 甲胎蛋白; 甲胎蛋白异质体

中图法分类号:R735.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)12-1820-04

原发性肝癌(HCC)的早期诊断是临床的挑战之一,其中甲胎蛋白(AFP)用于HCC诊断数十年,但其敏感度和特异度有限^[1-2]。其他肿瘤标志物,如 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)和碱性磷酸酶(ALP),它们仅仅是辅助诊断指标,无法很好地满足临床需求。近年来发现了很多新的生物标志物,其中AFP异质体(AFP-L3)由于商品试剂盒的成功开发已在临床逐渐得到推广,但对AFP-L3的临床认知、使用和客观评价仍存在^[3]问题。全球约45%的HCC由HBV引起,而我国HCC患者中约80%伴有HBV感染^[4-5]。本研究回顾性分析AFP-L3在HBV相关HCC中的检测数据,旨在进一步理清该指标的临床应用价值,为HCC诊疗策略的制订提供循证医学理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年4月至2017年5月在本院住院治疗的慢性HBV感染患者257例作为研究对象,其中男200例,女57例;年龄23~84岁,平均(52.76 $\pm$ 12.01)岁;诊断标准参照《慢性乙型肝炎防

治指南(2015年更新版)^[6]和《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)^[7]》。根据疾病阶段不同分为3组:慢性乙型肝炎(CHB)46例作为CHB组、乙型肝炎肝硬化(LC)92例作为LC组、HBV相关HCC 119例作为HCC组。另HCC患者分为3个亚组:HCC初发患者组(55例)、HCC复发患者组(45例)、HCC经治患者组(19例),并对肝癌初发患者依据2010年国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会制定的标准进行TNM分期。

1.2 排除标准 合并其他病毒性肝炎(酒精性、药物性)和自身免疫性肝病,合并人类免疫缺陷病毒感染,妊娠女性,临床数据缺失者。

1.3 检测方法 空腹抽取患者静脉血并分离血清,总胆红素(TB)、清蛋白(ALB)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、ALP、GGT等生化指标采用西门子ADVIA2400生化仪和配套试剂检测,AFP检测采用西门子ADVIA Centaur XP全自动免疫分析仪和配套试剂,AFP-L3检测采用亲和吸附离心法,试剂盒购自北京热景生物技术公司。同时

采取枸橼酸钠抗凝血,采用 ACLTOP 全自动凝血分析仪和配套试剂检测凝血酶原时间(PT),并计算国际标准化比率(INR)。AFP≥200 ng/mL、AFP-L3≥10%判断为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组均数比较采用方差分析。偏态分布计量资料以中位数(四分位数)表示,多组均数比较采用 Kruskal-Wallis H 法检验,两组均数比较采用 Mann-Whitney U 法检验。计数资料以例数或百分率表示,率的比较采用 χ^2 检验。

表 1 3 组患者基线指标比较

组别	<i>n</i>	男[<i>n</i> (%)]	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	TB(μ mol/L)	ALB(g/L)
CHB 组	46	35(76.09)	43.96±11.40	22.30(16.03~87.08)	35.90(32.00~39.68)
LC 组	92	72(78.26)	51.27±11.21	35.15(19.33~58.53)	30.05(25.95~33.88)
初发 HCC 组	55	44(80.00)	57.69±12.55	21.50(15.60~34.30)	35.20(29.70~40.00)
$\chi^2/F/H$		0.23	17.41	8.09	26.3
<i>P</i>		0.89	0.01	0.02	0.01

组别	<i>n</i>	AST(U/L)	ALT(U/L)	ALP(U/L)	GGT(U/L)	INR
CHB 组	46	84.00(41.00~168.00)	174.00(46.50~392.00)	118.00(84.75~149.25)	113.00(74.00~225.75)	1.13(1.06~1.31)
LC 组	92	58.00(41.25~94.00)	38.50(29.25~74.50)	117.00(92.50~150.00)	70.80(38.25~140.75)	1.34(1.14~1.56)
初发 HCC 组	55	51.00(36.00~72.00)	36.00(26.00~50.00)	120.00(92.00~162.00)	88.00(40.00~154.00)	1.17(1.07~1.33)
$\chi^2/F/H$		9.11	30.76	0.56	13.55	23.09
<i>P</i>		0.011	0.01	0.76	0.01	0.01

注:TB、ALB、AST、ALT、ALP、GGT、INR 以中位数(四分位数)表示

2.2 3 组患者 AFP 和 AFP-L3 检测结果比较 见表 2。CHB 组 AFP 水平、AFP 阳性率明显高于 LC 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),其余组别之间两两比较差异均无统计学意义($P>0.05$);初发 HCC 组 AFP-L3 阳性率明显高于其他两组,差异有统计学意义($P<0.05$),而 CHB 组和 LC 组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 3 组患者 AFP 和 AFP-L3 检测结果比较

组别	<i>n</i>	AFP 水平 (ng/mL)	AFP 阳性 [<i>n</i> (%)]	AFP-L3 阳性 [<i>n</i> (%)]
CHB 组	46	249.67(69.65~748.00)	26(56.52)	2(4.35)
LC 组	92	62.27(7.63~258.95)	27(29.35)	3(3.26)
初发 HCC 组	55	135.39(9.16~875.00)	23(41.82)	16(29.09)
H/χ^2		10.79	9.68	26.34
<i>P</i>		0.01	0.01	0.01

注:AFP 水平以中位数(四分位数)表示

2.3 AFP 和 AFP-L3 诊断初发 HCC 的价值比较 见表 3。AFP-L3 诊断初发 HCC 的特异度和准确度均明显高于 AFP,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 AFP 和 AFP-L3 诊断初发 HCC 的价值比较[%(*n*/*n*)]

项目	敏感度	特异度	准确度
AFP	41.82(23/55)	61.59(85/138)	55.96(108/193)
AFP-L3	29.09(16/55)	96.38(133/138)	77.20(149/193)
χ^2	1.95	50.29	19.57
<i>P</i>	0.16	<0.01	<0.01

2.4 不同 TNM 分期的初发 HCC 患者 AFP 和 AFP-L3 检测结果比较 见表 4。晚期[TNM(Ⅲ+

计算 AFP 和 AFP-L3 诊断初发 HCC 的敏感度=真阳性/(真阳性+假阴性)×100%,特异度=真阴性/(真阴性+加阳性)×100%,正确度=(阳性+真阴性)/所有病例×100%。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 AFP-L3 诊断初发 HCC 的最佳截断点及相关参数。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者基线指标比较 见表 1。除性别比例、ALP 外,CHB 组、LC 组和初发 HCC 组年龄、实验室指标总体差异均有统计学意义($P<0.05$)。

Ⅳ)期]HCC 患者 AFP 水平和 AFP-L3 阳性率均高于早期[TNM(Ⅰ+Ⅱ)期]HCC 患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 4 不同 TNM 分期的初发 HCC 患者 AFP 和 AFP-L3 检测结果比较

不同 TNM 分期	<i>n</i>	AFP 水平(ng/mL)	AFP 阳性 [<i>n</i> (%)]	AFP-L3 阳性 [<i>n</i> (%)]
初发 HCC 患者				
Ⅰ+Ⅱ期(早期)	29	42.53(4.88~336.80)	9(31.03)	5(17.24)
Ⅲ+Ⅳ期(晚期)	26	244.51(21.70~330.00)	14(53.83)	14(42.31)
H/χ^2		242.00	2.93	4.18
<i>P</i>		0.023	0.087	0.041

注:AFP 水平以中位数(四分位数)表示

2.5 HCC 患者复发、治疗与否与 AFP 和 AFP-L3 的关系 见表 5。初发和复发 HCC 患者的 AFP 水平、AFP 和 AFP-L3 阳性率均高于经治者,但只有复发组和治疗组的 AFP-L3 阳性率差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 5 HCC 患者复发、治疗与否与 AFP 和 AFP-L3 的关系

组别	<i>n</i>	AFP 水平 (ng/mL)	AFP 阳性 [<i>n</i> (%)]	AFP-L3 阳性 [<i>n</i> (%)]
初发 HCC 组	55	135.39(9.16~875.00)	23(41.82)	16(29.09)
复发 HCC 组	45	176.00(15.45~3 957.90)	21(46.67)	16(35.56)
治疗 HCC 组	19	45.50(2.95~258.44)	4(21.05)	2(10.53)
H/χ^2		2.33	3.74	4.11
<i>P</i>		0.31	0.15	0.13

注:AFP 水平以中位数(四分位数)表示

2.6 AFP-L3 诊断初发 HCC 的 ROC 曲线 见图 1。

ROC 曲线显示,AFP-L3 诊断初发 HCC 的曲线下面积为 0.70(0.62~0.76),最佳截断点为 5.70%,此时敏感度为 52.73%,特异度为 84.78%。

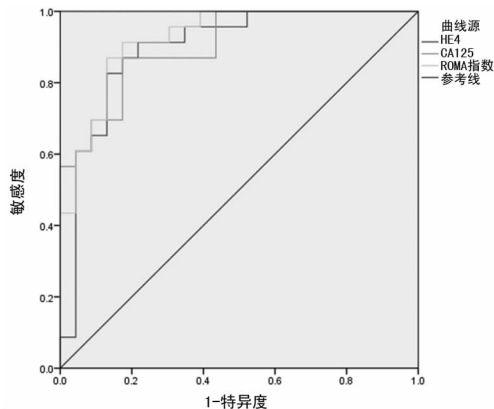


图 1 AFP-L3 诊断初发 HCC 的 ROC 曲线

3 讨 论

本研究中 AFP 诊断 HCC 除了约 1/3 的患者表达阴性造成敏感度不足外,还可由于部分慢性肝炎和肝硬化患者(甚至某些妊娠女性、生殖系统疾病患者)AFP 水平表达升高导致特异度下降。根据 AFP 与小扁豆凝集素亲和力的高低可分为 3 种不同的异质体(AFP-L1、AFP-L2、AFP-L3),其中 AFP-L3 来自于癌变的肝细胞,亦被称为 AFP-L3。本研究是一个回顾性研究,某些组别病例的选择可能存在一定偏倚,这些偏倚的存在反映了临床医生对于某些疑难病例的诊断需要借助更多的手段(如针对 AFP 升高的患者加做 AFP-L3)。但即便如此,仍发现 AFP-L3 在 HCC 组的阳性率明显高于 CHB 和 LC 组。因此,对于 AFP 升高的 CHB 和 LC 患者,检测 AFP-L3 是一个去伪存真的有力手段。通过对 AFP 和 AFP-L3 诊断 HCC 的比较分析,证实 AFP-L3 具备更好的特异度和准确度。但需要指出的是,本研究发现,HCC 组 AFP-L3 阳性率有限(仅 30%左右)。国内许多报道认为,以 10%为临界值,HCC 的阳性率可高达 60%左右^[8-9]。TATEISHI 等^[10]认为,对于小于 5 cm 的 HCC,其阳性率仅为 22%~33%。实际上本研究入选病例中较早期的 HCC 占比超过一半。基于此,在看待 AFP-L3 阳性率的问题上必须与肿瘤大小(分期)关联起来,同时可以根据实际情况自行制定 cut off 值,KUMADA 等^[11]也有类似的观点。通过现有较小标本量的 ROC 曲线分析发现,最佳截断点为 5.70%(远远低于 10.00%),此时敏感度为 52.73%,特异度为 84.78%;将阳性临界值下调后,在特异度仍较理想的前提下大幅度提高了敏感度,这与徐恩君等^[12]最近的报道不谋而合,他们甚至认为诊断 HCC 的最佳截断点取 5.00%,此时敏感度为 59.10%,特异度为 86.10%。下一步将扩大样本量,针对国内实际情况(以 HBV 为病原学基础)深入研究阳性临界值的合理设定。

本研究还发现,复发 HCC 组 AFP-L3 阳性率明

显高于经治 HCC 组,表现优于 AFP,提示 AFP-L3 检测可用于监测 HBV 相关 HCC 治疗后的复发与否,与 SAITO 等^[13]的观点一致。但其是否可以用于 HBV 相关 HCC 患者预后的预测,仍需通过对患者的长期随访得到明确结论。

综上所述,AFP-L3 对 HBV 相关 HCC 有较好的特异度和准确度,并且与肿瘤阶段、治疗及复发与否相关。但为提高诊断敏感度,可考虑自行制定阳性临界值,以得到更好的临床受益。同时,由于本研究样本量尤其是某些组别仍偏小,更确切的结论仍需以后大样本、多中心研究予以确认。

参考文献

[1] YAMAMOTO K,IMAMURA H,MATSUYAMA Y,et al. AFP,AFP-L3,DCP,and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC[J]. J Gastroenterol,2010,45(12):1272-1282.

[2] BRUIX J,SHERMAN M. American association for the study of liver D. management of hepatocellular carcinoma;an update[J]. Hepatology,2011,53(3):1020-1022.

[3] 上海市医学会分子诊断专科分会,上海市临床检验中心,上海东方肝胆外科医院,等. 多学科甲胎蛋白异质体临床应用专家共识[J]. 现代免疫学,2018,32(1):2-7.

[4] GOLDSTEIN S T,ZHOU F J,HADLER S C,et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact[J]. Int J Epidemiol,2005,34(6):1329-1339.

[5] 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.

[6] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23(12):888-891.

[7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 传染病信息,2017,30(3):111-127.

[8] 孔祥巨,韩绍磊,郑昭敏,等. 高尔基体蛋白 73 联合甲胎蛋白异质体在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 山东大学学报(医学版),2011,49(4):110-114.

[9] 袁星星,姜菲菲,贾泳梅,等. 血清铁蛋白和甲胎蛋白及甲胎蛋白异质体-L3 单项与联合检测对原发性肝癌辅助诊断的临床应用价值[J]. 中华检验医学杂志,2016,39(8):604-608.

[10] TATEISHI R,YOSHIDA H,MATSUYAMA Y,et al. Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma;a systematic review[J]. Hepatol Int,2008,2(1):17-30.

[11] KUMADA T,TOYODA H,TADA T,et al. High-sensitivity lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein assay predicts early detection of hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol,2014,49(3):555-563.

[12] 徐恩君,陈秋莉,李涛,等. 血清 AFP、AFP-L3 联合检测在原发性肝癌中的诊断价值[J]. 安徽医科大学学报,2016,51(7):1066-1070.

[13] SAITO Y, SHIMADA M, UTSUNOMIYA T, et al. Pre-

diction of recurrence of hepatocellular carcinoma after
curative hepatectomy using preoperative lens culinaris ag-
glutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein[J]. Hepatol

(收稿日期:2017-12-03 修回日期:2018-02-15)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.12.038

血清甲状腺素对妊娠期糖尿病发病的影响

焦明远, 马俊凤, 李 彤

(北京市通州区妇幼保健院检验科 101101)

摘 要:目的 探究血清甲状腺素水平与孕妇妊娠期糖尿病发病的相关性。方法 选择 2016 年 4 月至 2017 年 5 月在该院接受治疗的 126 例妊娠期糖尿病孕妇作为观察组,并随机选择同期在该院接受产前检查的 179 例正常妊娠期孕妇作为对照组。采用酶促化学发光免疫法(ALP-APMMD)检测孕妇血清促甲状腺素(TSH)、三碘甲状腺原氨酸(T3)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、总甲状腺素(T4)、游离甲状腺素(FT4)水平;采用葡萄糖氧化酶法检测孕妇空腹血糖(FBG)水平;采用离子交换高效液相色谱法(HPLC)检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平。结果 观察组孕妇 T3、T4、FT3、FT4、TSH 分别为(2.24±0.21)nmol/L、(4.31±0.61)pmol/L、(157.71±35.23)nmol/L、(15.85±3.54)pmol/L、(1.78±1.29)mU/L,对照组孕妇 T3、T4、FT3、FT4、TSH 数据分别为(2.74±0.76)nmol/L、(4.71±0.59)pmol/L、(179.17±34.02)nmol/L、(17.72±5.77)Pmol/L、(1.53±1.45)mU/L,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组孕妇 HbA1c 为(6.11±0.63)%,FBG 为(5.47±0.87)mmol/L,对照组孕妇 HbA1c 为(5.44±0.19)%,FBG 为(4.62±0.71)mmol/L,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);FT3 的 *Wals* 值、95%CI、*P* 值分别为 5.110、1.096~3.624、0.024,FT4 的 *Wals* 值、95%CI、*P* 值分别为 5.957、0.852~0.983、0.015。结论 血清甲状腺素中 FT3、FT4 水平降低将增加妊娠期糖尿病发病的概率。

关键词:甲状腺素; 妊娠期糖尿病; 游离三碘甲状腺原氨酸; 游离甲状腺素

中图法分类号:R715.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)12-1823-03

妊娠期糖尿病(GDM)是指妊娠前未检测出糖尿病迹象,妊娠期间首次发现葡萄糖耐量具有不同程度降低的一种特殊类型糖尿病,无论使用胰岛素治疗还是单纯食物治疗,无论妊娠结束后糖尿病症状是否持续,都认为是 GDM^[1]。GDM 会引起胎儿畸形、流产等并发症,严重影响胎儿和孕妇的生命健康^[2]。传统研究认为,GDM 病因与常规糖尿病类似,主要有胰岛素分泌降低或胰岛素抵抗程度过高,但是孕妇妊娠期间体内代谢不稳定,多种激素水平异于普通孕妇,因此认为 GDM 的发病可能与其他激素水平有关。有研究发现,妊娠期低游离甲状腺素(FT4)和游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)水平异常会引起多项代谢指标异常,进而引起肥胖或胰岛素抵抗等症状^[3]。因此,本研究推测妊娠期血清甲状腺素水平异常可能与 GDM 有相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 4 月至 2017 年 5 月在本院接受治疗的 126 例 GDM 孕妇作为观察组,并随机选择同期在本院接受产前检查的 179 例正常妊娠期孕妇作为对照组。观察组孕妇均经口服糖耐量试验确诊为 GDM,年龄 22~31 岁,平均(27.6±2.7)岁,平均孕周(28.5±4.2)周;对照组孕妇年龄 21~31 岁,平均(26.9±2.1)岁,平均孕周(29.6±5.3)周。两组孕妇年龄、孕周比较,差异均无统计学意义($P>$

0.05),具有可比性。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)孕妇均为自然受孕;(2)在本院接受甲状腺激素检测及口服糖耐量检测;(3)孕妇及家属均知情并同意参与本次研究。

1.2.2 排除标准 (1)孕前患有甲状腺相关疾病;(2)孕前确诊为糖尿病或有糖尿病家族病史;(3)服用过影响甲状腺素和血糖水平的药物。

1.3 检测方法 采集全体孕妇空腹肘部静脉血 5 mL,采用雅培全自动化学发光免疫分析仪 I2000SR 及随机配备的原厂试剂、定标液等,采用酶促化学发光免疫法检测促甲状腺素(TSH)、三碘甲状腺原氨酸(T3)、FT3、总甲状腺素(T4)、FT4 水平;采用罗氏 Cobas c702 全自动生化分析仪利用葡萄糖氧化酶法检测孕妇空腹血糖(FBG)水平;再取孕妇肘静脉血 2 mL 并采用乙二胺四乙酸二钾进行抗凝处理,在 Bio-Rad D-10 糖化血红蛋白分析仪中使用离子交换高效液相色谱法检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平。

1.4 诊断标准 GDM 的诊断结合国际糖尿病与妊娠研究组新标准及我国 GDM 诊断标准^[4-5]。口服葡萄糖耐量试验:FBG≥5.1 mmol/L,餐后 1 h 血糖≥10.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖≥8.5 mmol/L,孕妇满足任意 1 项可诊断为 GDM。甲状腺功能指标中 T3 正常参考值:1.34~2.73 nmol/L,T4 正常参考值: