

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 13. 007

透明质酸、甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体-3 和高尔基蛋白 73 联合检测在肝脏疾病诊断中的价值^{*}

胡恒贵, 秦淑国, 欧雁冰, 方高洁

(皖北煤电集团总医院检验科, 安徽宿州 234000)

摘 要:目的 探讨联合检测透明质酸(HA)、甲胎蛋白(AFP)、甲胎蛋白异质体 3(AFP-L3)和高尔基蛋白 73(GP73)水平在肝脏疾病诊断中的价值。方法 对 2014 年 1 月至 2016 年 6 月收治的 36 例原发性肝癌患者、46 例肝硬化患者、40 例慢性肝炎患者及 50 例健康体检者血清中的 HA、AFP、AFP-L3 和 GP73 水平进行检测。结果 原发性肝癌组的 HA、AFP、AFP-L3、GP73 水平较慢性肝炎组明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 原发性肝癌组的 AFP、AFP-L3 水平较肝硬化组明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 原发性肝癌组的 HA、GP73 水平与肝硬化组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。肝硬化组的 HA、AFP、AFP-L3、GP73 水平较慢性肝炎组明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。在 36 例原发性肝癌患者中, AFP-L3 的灵敏度和特异度最高, 分别为 76.4% 和 83.1%。在联合检测中, HA、AFP、AFP-L3、GP73 四项联合检测的灵敏度和特异度分别为 89.5% 和 91.7%, 高于其他任一组合。结论 HA 和 GP73 的高水平与肝损伤及长期纤维化有关, 其在诊断肝硬化中有较好的灵敏度和特异度, AFP-L3 在诊断肝癌方面灵敏度较好, AFP-L3 和 AFP 两者联合应用可提高肝癌的诊断特异度。

关键词:原发性肝癌; 透明质酸; 甲胎蛋白; 甲胎蛋白异质体-3; 高尔基蛋白 73

中图法分类号: R575; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)13-1889-03

Diagnostic value of combined detection of hyaluronic acid, alpha fetoprotein, alpha fetoprotein variants and golgin protein 73 for liver disease^{*}

HU Henggui, QIN Shuguo, OU Yanbing, FANG Gaojie

(Department of Laboratory, Wanbei Coal-Electricity Group General Hospital, Suzhou, Anhui 234000, China)

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of joint detection of hyaluronic acid (HA), alpha-fetoprotein (AFP), alpha-fetoprotein variants (AFP-L3) and golgin protein 73 (GP73) in liver diseases. **Methods** A total of 36 patients with primary liver cancer, 46 cases of patients with cirrhosis, 40 patients with chronic hepatitis admitted to our hospital from January 2013 to June 2016, as well as 50 healthy individuals, were included in the study. Serum levels of HA, AFP, AFP-L3 and GP73 were determined. **Results** Liver cancer group, the levels of HA, AFP, AFP-L3, GP73 were obviously higher than those in the chronic hepatitis group, the difference was statistically significant ($P<0.05$), the levels of AFP, AFP-L3 in liver cancer group were higher than those in cirrhosis group, the difference was statistically significant ($P<0.05$), the levels of HA, GP73 in liver cancer was no significant difference with cirrhosis group ($P>0.05$). The levels of HA, AFP, AFP-L3, GP73 in cirrhosis group were obviously higher than those in the chronic hepatitis group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). In 36 cases of primary liver cancer patients, the sensitivity and specific degree of AFP-L3 was obviously higher than that of other individual. The sensitivity and speciality rate of HA, AFP, AFP-L3 and GP73 combined diagnostic is higher than any other combination. **Conclusion** Increased HA and GP73 was related to hepatic impairment and chronic fibrosis and had a better sensitivity for the diagnosis of liver AFP-L3 better sensitivity in the diagnosis of liver cancer, joint application of AFP-L3 and AFP could improve the diagnostic specificity of liver cancer.

Key words: primary hepatocellular carcinoma; hyaluronic acid; alpha fetoprotein; alpha fetoprotein variants-3; golgin protein 73

原发性肝癌是人体常见的恶性肿瘤, 并有逐年上升趋势, 其中肝细胞癌占 95% 以上, 病情进展快, 恶性

^{*} 基金项目: 安徽省宿州市皖北煤电集团总医院院级科研项目 (SZ2012017)。

作者简介: 胡恒贵, 男, 副主任技师, 主要从事肿瘤早期诊断方面的研究。

程度高,治疗难度大。原发性肝癌在早期无明显的临床症状,当出现临床症状时已经是中晚期,已错过了手术的机会^[1]。临床上对于原发性肝癌的预警尤为重要^[2]。如何早发现、早诊断、早治疗原发性肝癌是当前医疗技术急需解决的问题。多种血清肿瘤标志物联合检测对原发性肝癌诊断具有重要价值,可以弥补单一项目灵敏度和特异度低的不足。本研究主要通过对于甲胎蛋白(AFP)、甲胎蛋白异质体-3(AFP-L3)、高尔基蛋白 73(GP73)和透明质酸(HA)血清水平进行检测分析,进一步探讨这 4 项指标单一检测及联合检测对原发性肝癌的诊断及与其他肝病的鉴别价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 1 至 2016 年 7 月在本院进行治疗的 122 例肝病患者的临床资料和血清学检测结果。依据肝病种类分组:原发性肝癌组 36 例,其中男 21 例、女 15 例,年龄 42~73 岁;肝硬化组 46 例,其中男 33 例、女 13 例,年龄 25~72 岁;慢性肝炎组 40 例,其中男 25 例、女 15 例,年龄 27~59 岁。各类肝病患者均经临床结合免疫学、B 超、CT 检查确诊。肝硬化和肝炎的诊断参照 2010 年中华医学会肝病分会、感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》的标准^[3]。原发性肝癌患者均经过超声影像学、病理组织证实,诊断符合全国肝癌学术会议制订的《原发性肝癌临床诊断与分期标准》^[4]。选取同期健康体检者 50 例作为对照组,其中男 35 例、女 15 例,年龄 31~77 岁。4 组研究对象的性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器及方法 所有被检测者均在早晨采集空腹静脉血 3 mL,标本经 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清后于当日完成检测。GP73 检测试剂和耦联有小扁豆凝集素微球的 AFP-L3 亲和吸附离心管由北京热景生物技术有限公司提供。AFP-L3 的纯化按照参考文献^[5]进行,HA、原始血清 AFP 和纯化后 AFP-L3 检测由深圳新产业化学发光分析仪完成,仪器配套试剂由该公司提供,GP73 检测采用酶联免疫吸附

试验(ELISA),具体操作方法均参照试剂盒进行严格操作。

1.3 统计学处理 采用统计学软件 SPSS17.0 进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组计量资料比较采用方差分析,组间两两比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;以健康体检、慢性肝炎、肝硬化为对照,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对原发性肝癌的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组间 HA、AFP、AFP-L3、GP73 水平的比较 原发性肝癌组的 HA、AFP、AFP-L3、GP73 水平较慢性肝炎组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);原发性肝癌组的 AFP、AFP-L3 水平较肝硬化组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);原发性肝癌组的 HA、GP73 水平与肝硬化组比较差异无统计学意义($P>0.05$);肝硬化组的 HA、AFP、AFP-L3、GP73 水平较慢性肝炎组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 ROC 曲线分析结果 以非肝癌患者为对照,绘制 HA、AFP、AFP-L3、GP73 在原发性肝癌诊断中的 ROC 曲线,见图 1。HA、AFP、AFP-L3、GP73 的临界值分别为 216.3 ng/mL、314.1 IU/mL、26.8 IU/mL 和 137.4 ng/mL,曲线下面积(AUC)分别为 0.691、0.712、0.790 和 0.611。

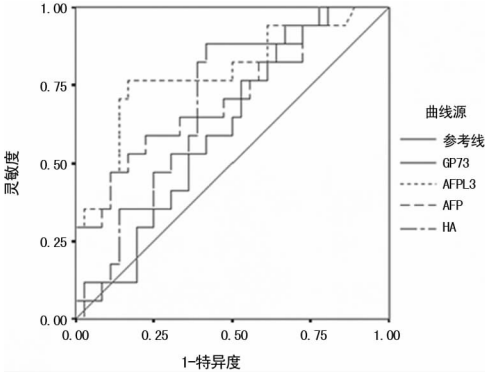


图 1 以非肝癌血清标本为对照,各项指标诊断原发性肝癌的 ROC 曲线分析

表 1 4 组研究对象中 HA、AFP、AFP-L3、GP73 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HA(ng/mL)	AFP(IU/mL)	AFP-L3(IU/mL)	GP73(ng/mL)
慢性肝炎组	40	237.5±69.3	107.3±35.7	5.2±1.4	181.5±57.0
肝硬化组	46	517.1±162.1*	471.8±131.3*	29.6±7.1*	243.9±78.2*
原发性肝癌组	36	512.4±153.4*	6 258.3±1 909.1*△	596.8±186.2*△	219.3±69.6*
健康体检组	50	78.2±23.4	8.9±1.5	0.5±0.1	79.5±23.1

注:与慢性肝炎组比较,* $P<0.05$;与肝硬化组比较,△ $P<0.05$

2.3 各指标单项及联合检测对原发性肝癌的诊断价值 从表 2 可以看出,单项检测中,AFP-L3 灵敏度和特异度最高,分别为 76.4% 和 83.1%。在联合检测

中,HA、AFP、AFP-L3、GP73 四项联合检测的灵敏度和特异度分别为 89.5% 和 91.7%,高于其他任一组合。

表 2 HA、AFP、AFP-L3 和 GP73 联合检测对原发性肝癌诊断价值比较

项目	灵敏度(%)	特异度(%)
AFP	58.8	77.9
AFP-L3	76.4	83.1
HA	50.6	69.1
GP73	56.9	72.5
AFP+AFP-L3	76.4	86.1
AFP+AFP-L3+GP73	82.9	89.6
AFP+AFP-L3+GP73+HA	89.5	91.7

3 讨 论

原发性肝癌的早期诊断缺乏金标准,肿瘤标志物联合检测在原发性肝癌的诊断中发挥着重要的作用。AFP 是诊断原发性肝癌的传统标志物,广泛用于原发性肝癌的诊断、疗效监测,然而其诊断灵敏度、特异度均较低,有许多的原发性肝癌患者血清 AFP 持续浓度低值,而部分慢性肝炎和肝硬化患者 AFP 水平中度升高,所以 AFP 轻度、中度增高很难区分肝癌与良性肝病。本研究中,原发性肝癌组 AFP 的灵敏度为 58.8%,特异度为 77.9%,显示较低的灵敏度和特异度,在良、恶性肿瘤方面存在一定的局限性。

AFP 根据与 LCA 的亲合力不同分为 AFP-L1(主要存在于慢性肝炎和肝硬化患者)、AFP-L2(主要存在于孕妇)和 AFP-L3(主要存在于细胞性肝癌患者),AFP-L3 为肝癌细胞特有。近年来 AFP-L3 越来越被国际公认为灵敏度高于 AFP 的诊断标志物,许多学者均对其诊断原发性肝癌的价值给予很高评价。有研究显示 AFP-L3 在诊断原发性肝癌时特异度达 90.0%以上,灵敏度为 70.0%~75.5%^[6]。本研究也显示血清 AFP-L3 在诊断原发性肝癌的灵敏度为 76.4%,特异度为 83.1%,可见,AFP-L3 在诊断原发性肝癌无论是灵敏度还是特异度都优于 AFP,而且本研究显示,原发性肝癌组患者血清 AFP-L3 水平较肝硬化组和慢性肝炎组患者高,这一结果与文献^[7]报道结果相似。本研究中 AFP、AFP-L3 联合检测的灵敏度为 76.4%,特异度为 86.1%,在特异度方面优于 AFP。AFP、AFP-L3 联合检测成为原发性肝癌诊断和诊疗、肝癌与良性肝病鉴别诊断的常用指标^[8]。

GP73 为高尔基体的一种跨膜糖蛋白,主要表达在人类多种正常组织的上皮细胞,在肝硬化和肝癌细胞中也表达上调。最近国内文献报道肝硬化患者的 GP73 大量表达而且高于肝癌患者,本研究以非肝癌患者的标本(包括慢性肝炎、肝硬化)为对照,结果显示肝硬化组的 GP73 水平高于原发性肝癌组,但两者之间差异无统计学意义($P>0.05$),与文献^[9]报道一

致。表明 GP73 对肝癌的鉴别诊断价值不大,这与 GP73 在原发性肝癌、肝硬化患者中水平高有关。

HA 是肝细胞外间质中蛋白多糖的一个组成部分。当肝组织受损时,HA 的合成增多、降解减少,致血清中 HA 的水平增高。HA 与肝组织纤维化的分期呈正相关,可作为测定活动性肝纤维化和肝损害的定量指标。庄燕等^[10]报道肝纤维化时 HA 变化最大,明显升高,是反映各型肝炎肝纤维化和炎性改变最灵敏的指标,并且在肝硬化和肝癌患者中也维持在较高水平。本研究显示,肝硬化组和原发性肝癌组血清中 HA 的水平明显高于慢性肝炎组,差异有统计学意义($P<0.05$),而肝硬化组和原发性肝癌组之间的 HA 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),可能与肝硬化向原发性肝癌不断进展有密切关系。

综上所述,联合检测 AFP、AFP-L3、GP73 和 HA 4 项肿瘤标志物极大地提高对早期肝硬化甚至原发性肝癌的灵敏度和诊断率,弥补单项检测的不足,降低原发性肝癌的漏检率,为临床诊断和治疗原发性肝癌提供可靠的参考价值。

参考文献

[1] 邹同会,汪永强,邹军. 高尔基体蛋白 73 与甲胎蛋白对肝癌诊断价值的研究[J]. 海南医学, 2014, 25(16): 2398-2400.

[2] 熊海燕,赵枰. 甲胎蛋白异质体在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2013, 20(6): 399-401.

[3] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会/肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(1): 62-68.

[4] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. 现代实用医学, 2002, 14(4): 213.

[5] 宋永继,侯俊,徐军,等. 亲和吸附纯化甲胎蛋白异质体方法的建立[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2013, 27(2): 129-131.

[6] 王莉,贾志凌,刘畅,等. 3 种血清肿瘤标志物检测在原发性肝癌诊断中价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(8): 759-761.

[7] 万裴琦,吴继周,玉艳红,等. 肝癌和肝病患者血清甲胎蛋白异质体的检测分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(22): 34-35.

[8] 纪凤卿,滕菁,郑启忠. 血清甲胎蛋白异质体在原发性肝癌中的表达及临床病理学意义[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(2): 286-290.

[9] 丁艳,李丹,王念跃,等. 高尔基蛋白 73、甲胎蛋白异质体 3、甲胎蛋白和 α -L-岩藻糖苷酶在肝脏疾病中的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(8): 785-789.

[10] 庄燕,范婷婷. 肝纤维化血清学指标在各型肝炎诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(3): 323-324.