

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.05.009

AFU、AFP-L3%和 GP73 在原发性肝癌中的应用价值

马碧蓝¹, 甄广怀¹, 司徒瑞儒^{2△}

1. 广东省台山市人民医院检验科, 广东台山 529200 ; 2. 广东省广州市海珠区第一人民医院
检验科, 广东广州 510220

摘要:目的 探讨 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)、甲胎蛋白异质体 L3 比率(AFP-L3%)和高尔基体跨膜糖蛋白 73(GP73)在原发性肝癌(PLC)诊断、疗效观察和复发监测中的应用价值。**方法** 选取 71 例 PLC 患者为观察组,其中行手术、射频消融治疗的 36 例为手术组;经肝动脉栓塞化疗的 31 例为化疗组;治疗 3~6 个月后复发的 47 例为复发组;同时选取同期健康体检者 80 例为对照组。比较各组 AFU、AFP-L3%和 GP73 水平;比较 AFU、AFP-73%和 GP73 单独及联合检测诊断 PLC 的灵敏度和特异度。**结果** 观察组治疗前、化疗组治疗后、复发组 AFU、AFP-L3%、GP73 水平均高于对照组($P < 0.05$)。手术组治疗后 AFU、AFP-L3%和 GP73 水平低于观察组治疗前($P < 0.05$),化疗组治疗后 AFP-L3%和 GP73 水平也较观察组治疗前下降($P < 0.05$)。与观察组治疗前和复发组比较,手术组和化疗组治疗后 AFU、AFP-L3%和 GP73 的阳性率均下降($P < 0.05$)。GP73 单独检测诊断 PLC 的灵敏度和特异度高于 AFU 和 AFP-L3%单独检测($P < 0.05$);AFU、AFP-L3%和 GP73 联合检测诊断 PLC 的灵敏度与特异度高于各项单独检测($P < 0.05$)。**结论** 血清 AFU、AFP-L3%和 GP73 水平在 PLC 的诊断、疗效观察和复发监测方面具重要的应用价值。

关键词:原发性肝癌; 高尔基体跨膜糖蛋白 73; 甲胎蛋白异质体 L3; α -L-岩藻糖苷酶

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)05-0607-03

Application value of AFU, AFP-L3% and GP73 in primary liver cancer

MA Bilan¹, ZHEN Guanghuai¹, SITU Ruiru^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Taishan City, Taishan, Guangdong 529200, China; 2. Department of Clinical Laboratory, First People's Hospital of Zhuhai District, Guangzhou, Guangdong 510220, China

Abstract: Objective To investigate the value of α -L-Fucosidase (AFU), alpha fetoprotein heterogeneity L3 ratio (AFP-L3%) and Golgi transmembrane glycoprotein 73 (GP73) in the diagnosis, curative effect observation and recurrence monitoring of primary liver cancer (PLC). **Methods** A total of 71 patients with PLC were selected as the observation group, 36 patients who underwent operation and radiofrequency ablation as the operation group, 31 patients who underwent transcatheter arterial chemoembolization as the chemotherapy group, 47 patients who recurred 3 to 6 months after treatment as the recurrence group, and 80 healthy people as the control group. The levels of AFU, AFP-L3% and GP73 were compared, and the sensitivity and specificity of AFU, AFP-73% and GP73 alone and combined detection for diagnosis of PLC were compared. **Results** The levels of AFU, AFP-L3% and GP73 in the observation group before treatment, chemotherapy group after treatment and recurrence group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of AFU, AFP-L3% and GP73 in the operation group after treatment were lower than those in the observation group before treatment ($P < 0.05$), and the levels of AFP-L3% and GP73 in the chemotherapy group after treatment were lower than those in the observation group before treatment ($P < 0.05$). Compared with the observation group before treatment and the recurrence group, the positive rates of AFU, AFP-L3% and GP73 in the operation group and chemotherapy group after treatment were decreased ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of GP73 diagnosis PLC were higher than AFU and AFP-L3% separate detection ($P < 0.05$); the sensitivity and specificity of AFU, AFP-L3% and GP73 combined detection diagnosis PLC were higher than the 3 indexes separate detection ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum AFU, AFP-L3% and GP73 levels are of great value in the diagnosis, curative effect observation and recurrence monitoring of PLC.

Key words: primary liver cancer; Golgi transmembrane glycoprotein 73; alpha fetoprotein heterogeneity L3; α -L-Fucosidase

肝癌是我国最常见的消化系统肿瘤,其病死率高,尤其以原发性肝癌(PLC)病情最为凶险^[1]。PLC根据细胞学分型可分为胆管细胞型肝癌、混合型肝癌及肝细胞型肝癌^[2]。目前,关于PLC的研究众多,其中早期诊断及治疗是临床关注的重点。早期PLC患者大多无明显症状,不易察觉,因而易错过最佳治疗时期,待出现消瘦、黄疸、腹水、肝区疼痛等症状时,往往已是中晚期,甚至已发生癌细胞扩散转移,此时再进行治疗,效果欠佳。此外,早期肝癌的病灶体积较小,影像学检查常出现漏诊情况。甲胎蛋白(AFP)是目前临床上最常用的PLC诊断指标,但AFP的灵敏度和特异度较低,假阴性率较高,一些晚期肝细胞癌患者还会出现AFP水平不升高的现象,容易导致漏诊^[3-4]。因此,寻找PLC的早期诊断方法,对提高PLC的治疗效果,延长患者的寿命有着十分重要的意义。本文通过对PLC患者治疗前后血清 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)、甲胎蛋白异质体L3比率(AFP-L3%)和高尔基体跨膜糖蛋白73(GP73)水平进行分析,探讨了其在PLC的诊断、治疗中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2019年1月在台山市人民医院确诊和治疗的PLC患者71例为观察组,其中男53例,女18例;年龄40~76岁,平均(57.0±16.5)岁。所有研究对象均根据《原发性肝癌诊疗规范》(2015版)的诊断标准,经腹部B超、CT扫描、组织穿刺活检或术后病理确诊为PLC。将观察组患者中行手术、射频消融治疗的36例患者作为手术组;经肝动脉栓塞化疗(TACE)的31例患者作为化疗组;观察组中4例患者在随访期间死亡而未完成治疗的47例患者作为复发组。选择同期健康体检者80例为对照组,其中男56例,女24例;年龄40~72岁,平均(54.0±13.5)岁。各组研究对象性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经台山市人民医院伦理委员会批准。

1.2 方法 所有研究对象均于清晨空腹采集静脉血5 mL,4 000×g离心10 min,分离血清,检测AFU、AFP-L3%和GP73水平。采用AFU测定试剂盒(CNPF底物法)检测AFU水平,检测试剂由北京利德曼生化股份有限公司提供,AFU参考范围:14.3~39.9 U/L, >39.9 U/L为阳性。AFP-L3%检测试剂盒由北京热景生物技术有限公司提供,采用糖捕获诊断方法检测AFP-L3和AFP水平,AFP-L3%=AFP-L3/AFP,AFP-L3%参考范围:AFP-L3%≥10%为阳性,当AFP<10 μg/L时,AFP-L3%为阴性。采用酶联免疫吸附法检测GP73水平,GP73参考范围:0~150 ng/mL, >150 ng/mL为阳性^[5]。以上操作均严格按说明书进行。

1.3 观察指标 观察组患者在治疗前检测血清

AFU、AFP-L3%和GP73水平;手术组与化疗组在治疗3个月后检测血清AFU、AFP-L3%和GP73水平。手术组、化疗组在治疗3、6个月后分别行腹部增强CT、腹部B超等检查进行随访,如有2种以上影像学检查提示有新病灶形成则定义为复发,复发者纳入复发组并检测血清GP73、AFP-L3%和AFU水平。对照组于体检当日检测GP73、AFU、AFP-L3%水平。比较观察组治疗前、手术组治疗后、化疗组治疗后、复发组与对照组的AFU、AFP-L3%和GP73水平;比较观察组治疗前、手术组治疗后、化疗组治疗后、复发组AFU、AFP-L3%和GP73的阳性率;比较AFU、AFP-L3%和GP73单独及联合检测诊断PLC的灵敏度和特异度。

1.4 统计学处理 采用SPSS19.0软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用SNK- q 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 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AFU、AFP-L3%和GP73水平比较 观察组治疗前、化疗组治疗后、复发组AFU、AFP-L3%、GP73水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与观察组治疗前比较,手术组治疗后AFU、AFP-L3%和GP73水平均明显下降($P<0.05$),化疗组治疗后AFP-L3%和GP73水平也较观察组治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$);复发组AFU、AFP-L3%和GP73水平与观察组治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 各组血清AFU、AFP-L3%和GP73水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	AFU(U/L)	AFP-L3%	GP73(ng/mL)
对照组	80	23.9±4.1	5.6±1.7	84.3±19.2
观察组治疗前	71	133.7±28.1 [△]	26.1±9.4 [△]	159.9±33.9 [△]
手术组治疗后	36	32.1±9.6 ^{#*}	7.3±1.6 ^{#*}	91.3±18.8 ^{#*}
化疗组治疗后	31	122.4±27.1 [△]	13.9±6.1 ^{△#*}	103.3±29.1 ^{△#*}
复发组	47	137.5±22.3 [△]	24.2±6.3 [△]	148.8±21.2 [△]

注:与对照组比较,[△] $P<0.05$;与观察组治疗前比较,[#] $P<0.05$;与复发组比较,^{*} $P<0.05$ 。

2.2 各组血清AFU、AFP-L3%和GP73阳性率比较 与观察组治疗前和复发组比较,手术组和化疗组治疗后AFU、AFP-L3%和GP73阳性率均明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。复发组AFU、AFP-L3%和GP73阳性率与观察组治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 AFU、AFP-L3%和GP73单独及联合检测诊断PLC的灵敏度和特异度比较 GP73单独诊断PLC的灵敏度和特异度分别为87.7%、89.9%,高于AFU、AFP-L3%单独检测的特异度及灵敏度,差异有统计学意义($P<0.05$)。AFU、AFP-L3%和GP73联

合检测诊断 PLC 的灵敏度与特异度高于各项单独检测,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 各组血清 AFU、AFP-L3% 和 GP73 阳性率比较[n(%)]

组别	n	AFU 阳性	AFP-L3% 阳性	GP73 阳性
观察组治疗前	71	50(70.4)	52(73.2)	61(85.9)
手术组治疗后	36	8(22.2) ^{#*}	9(25.0) ^{#*}	7(19.4) ^{#*}
化疗组治疗后	31	9(29.0) ^{#*}	11(35.5) ^{#*}	10(32.3) ^{#*}
复发组	47	31(66.0)	36(76.6)	41(87.2)

注:与观察组治疗前比较,[#] $P < 0.05$;与复发组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

表 3 AFU、AFP-L3% 和 GP73 单独及联合检测诊断 PLC 的灵敏度和特异度比较(%)

指标	灵敏度	特异度
AFU	77.2	77.4
AFP-L3%	78.9	81.7
GP73	87.7 ^{△#}	89.9 ^{△#}
AFU+AFP-L3%+GP73	92.1 ^{△#*}	95.3 ^{△#*}
χ^2	11.458	16.113
P	0.009	0.001

注:与 AFU 比较,[△] $P < 0.05$;与 AFP-L3% 比较,[#] $P < 0.05$;与 GP73 比较,^{*} $P < 0.05$ 。

3 讨论

PLC 是我国病死率最高的肿瘤之一,其转移率和治疗后的复发率均较高,因此,早期诊断是 PLC 治疗、控制转移和复发的关键^[6]。但 PLC 早期症状并不明显,且随着病情的发展,患者逐渐出现的恶心、乏力、黄疸、体质量下降等症状也并非 PLC 所特有,难以帮助临床对其做出早期诊断^[7]。

近年来,针对 PLC 早期诊断的研究成为热点。GP73 是与细胞发生急性炎性坏死密切相关的一种高尔基体 II 型跨膜蛋白。正常情况下,GP73 在肝细胞中极少表达,但在急性肝炎、肝硬化及肝癌患者中,因肝细胞发生急性炎性坏死,血中的 GP73 水平明显升高^[8]。因此,GP73 在肝癌的诊疗中有着很高的应用价值。AFP 是临床常用的肝癌诊断和疗效监测指标,但其灵敏度(30%~40%)和特异度较低,易受多种因素影响,在肝癌的诊断方面效果并不理想。根据 AFP 与小扁豆凝集素的亲和力,可将 AFP 分为 AFP-L1、AFP-L2、AFP-L3,其分别来自良性肝细胞、孕妇和癌变肝细胞;因 AFP-L3 特异性存在于癌变肝细胞中,有研究证实血清 AFP-L3% 在肝癌的普查、早期诊断、术后监测和随访等方面具有很高的应用价值^[9]。AFU 是一种溶酶体酸性水解酶,也是目前肝脏肿瘤辅助诊断的实验室指标之一。

本研究结果显示,观察组治疗前和复发组的 AFU、AFP-L3%、GP73 水平和阳性检出率均明显升高,提示其在 PLC 的诊断或复发监测中具有重要价

值。GP73 在观察组治疗前和复发组中的阳性检出率分别达到 85.9% 和 87.2%;GP73 单独诊断 PLC 的灵敏度和特异度分别为 87.7%、89.9%,优于 AFU 和 AFP-L3% 单独检测($P < 0.05$),提示 GP73 为单独检测中诊断效能最高的指标。AFU、AFP-L3% 和 GP73 联合检测诊断 PLC 的灵敏度与特异度高于各项单独检测($P < 0.05$),提示临床可通过 3 项指标联合检测来提高 PLC 诊断的准确性。

本研究发现,与观察组治疗前比较,手术组治疗后 AFU、AFP-L3% 和 GP73 水平均明显下降($P < 0.05$),说明 AFU、AFP-L3% 和 GP73 可用于手术、射频消融治疗后的效果观察。化疗组治疗后 AFP-L3% 和 GP73 水平也较观察组治疗前下降($P < 0.05$),但不及手术组下降显著。考虑可能与肿瘤细胞为双重供血有关,TACE 治疗会出现血管栓塞不完全,导致不能完全切断肿瘤血供,故治疗效果不及手术治疗^[10]。

综上所述,血清 AFU、AFP-L3% 和 GP73 水平在 PLC 的诊断、疗效观察和复发监测方面具重要应用价值,临床可根据需要进行相关检测。

参考文献

- [1] 孙景武,刘志春,张雷,等.原发性肝细胞癌与胆管细胞癌中高尔基体蛋白 73 及甲胎蛋白表达的临床意义[J].实用癌症杂志,2019,34(5):737-742.
- [2] 万佳红,唐晓旭.AFP、GGT、GP73 联合诊断早期原发性肝癌的价值研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(12):1467-1469.
- [3] 包海林,谢群.HBV DNA、AFP、GP73 在慢性乙型肝炎病情严重程度及肝纤维化诊断中的应用价值研究[J].海南医学院学报,2019,25(9):700-703.
- [4] 彭友缘,刘建明.四项指标联合检测在原发性肝癌诊断中的临床意义[J].中国卫生标准管理,2018,9(21):41-43.
- [5] 逯艳.肝癌患者血清 GP73 变化及对癌细胞增殖、侵袭能力的影响[J].中国实验诊断学,2018,22(10):1740-1742.
- [6] 杨乐梅,黎荣,刘菲.血清 GP73 以及 AFP 高表达预测慢性乙型肝炎肝纤维化进程的临床研究[J].标记免疫分析与临床,2018,25(9):1272-1275.
- [7] 王蓉,蔡高涛,钟小青,等.血清 AFP-L3 和 GP-73 联合检测对原发性肝癌诊断的 Meta 分析[J].现代检验医学杂志,2019,34(2):72-75.
- [8] 欧阳珂,周东辉,李爽.原发性肝细胞性肝癌血清学标志物的研究进展[J].世界临床药物,2018,39(8):569-573.
- [9] 张立营,赵丽艳,赵权.GP73 和 AFP 联合检测在原发性肝癌诊断中的价值[J].中国医药生物技术,2019,14(1):43-45.
- [10] 高强.血清 GP73、AFP-L3、AFP、AFU 检测在原发性肝癌诊断中的临床价值[J].航空航天医学杂志,2019,30(1):41-42.