

- tyric acid B receptor antibodies: clinical experience and a literature review[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(4): 769-777.
- [36] DUBEY D, SAMUDRA N, GUPTA P, et al. Retrospective case series of the clinical features, management and outcomes of patients with autoimmune epilepsy[J]. *Seizure*, 2015, 29(1): 143-147.
- [37] ZHANG X, LANG Y E, SUN L, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of anti-gamma-aminobutyric acid-B (GABA-B) receptor encephalitis in Northeast China[J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 1.
- [38] LIN J F, CHEN L, LI A Q, et al. Encephalitis with antibodies against the GABA BReceptor: high mortality and risk factors[J]. *Front Neurol*, 2019, 10(1): 1030.
- (收稿日期: 2020-10-12 修回日期: 2021-05-30)
- 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 12. 044

甲胎蛋白检测肝细胞肝癌的临床应用价值

吴鸿淞 综述, 韦朋余, 李登辉, 杨振宇, 杜锡林[△] 审校
空军军医大学第二附属医院/唐都医院普通外科, 陕西西安 710038

关键词: 甲胎蛋白; 肝细胞肝癌; 生存预后

中图法分类号: R735.7

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)12-1809-04

肝细胞肝癌(HCC)是临床上很常见的消化系统恶性肿瘤,发病率逐年上升且呈现出年轻化趋势。乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)的慢性感染是 HCC 的最重要危险因素^[1]。通常 HCC 患者的预后较差,其 5 年生存率低于 5%,使其成为预后最差的癌症之一,但是通过早期复发检测、早期诊断及最佳治疗可显著改善患者预后^[2]。早期检测 HCC 的血清标志物可能会有助于改善患者的生存率^[3]。本文就甲胎蛋白(AFP)与 HCC 关系及其临床预后等进行综述。

1 AFP 与 HCC 发病机制的关系

人类 AFP 属于血清清蛋白家族,其基因聚集在 4 号染色体的长臂上,其基因受启动子、两个增强子和两个沉默子调控。胎儿卵黄囊和肝脏在胚胎发育过程中大量合成了 AFP^[3]。出生后 AFP 水平在 12~18 个月内逐渐降低至 10 ng/mL 以下。根据它们对扁豆凝集素(LCA)的结合能力,AFP 可以分为 3 种不同的糖型,即 AFP-L1、AFP-L2 和 AFP-L3。AFP-L1 是非 LCA 结合的部分,构成慢性肝炎和肝硬化患者血清中 AFP 的主要糖型。AFP-L3 来源于癌变肝细胞,与 LCA 牢固结合岩藻糖残基,是 HCC 的更特异性标志物^[4]。因此,甲胎蛋白异质体比率(AFP-L3%)在临床早期诊断 HCC 发挥着重要作用。

AFP 在胚胎时期由于增强子激活大量表达,具有免疫抑制作用从而保护胎儿免受母体攻击,但当肝细胞发生癌变时^[5],也就是说肝细胞重新在一定条件下去极化,向原始化细胞转化过程,却又恢复了产生这种蛋白质的功能,而且肝细胞越原始化,AFP 水平就越高,在晚期 HCC 中 AFP 是血清中的特异性临床

指标。

2 AFP 与 HCC 的关系

根据文献[6-7]调查结果显示,HCC 主要与 HBV 的慢性感染有关,我国是肝炎大国,早期预防发现诊断 HCC 成为重中之重,检测 AFP 是定性诊断 HCC 的重要手段。

HCC 诊断标准中提出血清 AFP>400 $\mu\text{g/L}$ 持续 1 个月或 AFP>200 $\mu\text{g/L}$ 持续 2 个月,并能排除其他原因引起的 AFP 升高,包括妊娠、生殖系胚胎源性肿瘤、活动性肝病及继发性肝癌等^[8]。但是 HCC 患者中 AFP 阳性率仅为 60%~70%,漏诊的可能性较高,从而错过早期发现、诊断、治疗的时机^[9]。通常将 AFP 为 20 $\mu\text{g/L}$ 用作诊断 HCC 病理阈值。AFP>400 $\mu\text{g/L}$ 通常被认为是诊断 HCC 的可靠阈值^[10]。

田州等^[11]报道 AFP 检测联合 B 超检查对 HCC 高危人群进行筛查时,可以将 AFP>20 $\mu\text{g/L}$ 作为阳性指标,其诊断预测灵敏度为 67.2%,特异度为 29.2%,阳性预测准确率为 85.2%,阴性预测准确率为 12.8%,结合进一步的鉴别诊断、密切随访和跟踪检查,减少筛查漏诊。

AFP 诊断阈值设定为 400 $\mu\text{g/L}$ 时,其诊断预测灵敏度太低而无法为临床使用。但是由于我国大部分 HCC 患者是与 HBV 感染所致的肝炎、肝硬化有关,AFP 对于 HCC 仍有较高的诊断价值且为一项简单易行的检查手段,结合我国肝癌主要病因,对于有乙型肝炎病史、乙型肝炎表面抗原阳性、肝硬化等高危人群,建议使用 AFP 测定作为常规体检手段,AFP>20 $\mu\text{g/L}$ 同时结合 B 型超声、CT 等检查,实现

[△] 通信作者, E-mail: dxlin0705@163.com。

本文引用格式: 吴鸿淞, 韦朋余, 李登辉, 等. 甲胎蛋白检测肝细胞肝癌的临床应用价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(12): 1809-1811.

肿瘤早起预防,从而延长其生存期。

3 AFP 联合检测多种血清标志物

HCC 预后较差,如果早期诊断 HCC,患者预生存率将极大提高。通常,血清 AFP 水平为 20 ng/mL 是区分 HCC 与非 HCC 的临界值。但是血清 AFP 水平在检测小肿瘤或早期肿瘤时具有较高的假阴性率,在肝硬化患者或无 HCC 的慢性肝炎加重患者中,血清 AFP 水平经常显著升高,所以肝硬化和慢性肝炎的存在使 HCC 的诊断变得更加复杂^[12]。因此,急需联合新型肝癌肿瘤标志物早期筛查诊断 HCC。血清肿瘤标志物主要通过对各种恶性肿瘤细胞分泌的物质表达水平是否正常进行观察,从而判断机体是否出现恶性肿瘤病灶。目前 AFP、AFP-L3、维生素 K 缺乏 II 诱导的凝血酶原(PIVKA-II)、糖类抗原 199(CA199)、癌胚抗原(CEA)是临床比较常用 HCC 诊断肿瘤标志物^[13]。AFP 用于 HCC 的筛查和诊断,其阳性率一般在 60%~80%,且灵敏度和特异度都不高,CEA、CA199、糖类抗原 125(CA125)等肿瘤标志物单独检测时灵敏度和特异度较低,不能满足临床需要。有研究表明 AFP-L3 可在慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎和肝硬化患者中检测出大小<2 cm 的病灶,与成像技术相比,可提前早期识别 HCC 9~12 个月^[14]。AFP-L3 可测量 HCC 的恶性潜能。虽然 AFP-L3 的灵敏度可能与临床阶段有关,主要与肿瘤分化有关,但 AFP-L3 的灵敏度与 HCC 的生物学行为有关。因此,AFP-L3 的灵敏度在很大程度上与 HCC 的肿瘤特征有关。DAVE 等^[14]研究发现 PIVKA-II 可以被用作 HCC 初步诊断的附加工具^[14]。因此 AFP 联合多种血清标志物检测十分重要。有研究称,PIVKA-II 和 AFP-L3 联合检测将其灵敏度提高至 90%左右,对于 AFP 水平较低的 HCC 患者,早期、小尺寸或单个 HCC 肿瘤的检测灵敏度约为 90%^[15-16]。这些结果表明,应同时测量这两种生物标志物,并与影像学检查相结合,以提高诊断准确性。

但是,有研究报道,尽管 AFP 与 CA199 和 CEA 联合检测具有 100%的特异度和 100%的阳性预测值,但其 2.5%的低灵敏度使其在 HCC 中可作为劣于 AFP 的筛查工具,不是筛查潜在 HCC 患者的合适替代品,但是它可以帮助明确诊断 HCC^[17]。总之,寻找早期 HCC 检测的新型生物标志物仍需要进一步的研究。

目前来说,早期筛查诊断 HCC 对于患者预后有着较大的意义,但是就目前来说,没有任何一种单独的生物标志物可能具有检测 HCC 的最佳灵敏度和特异度,特别是在开发的早期阶段。在许多研究中,几种肿瘤标记物的组合已显示出彼此互补并提高了早期诊断率,将基于年龄和性别的临床变量纳入基于生物标志物组合的模型中,可以进一步增强模型对 HCC 检测的预测性能^[18]。

目前,随着新的肿瘤标志物层出不穷,使 HCC 的诊断转入“基因分型”“分子分型”的领域,将使得 HCC 的早期诊断和生存预后更加准确。其中 p53 基因突变,Ki-67 蛋白表达和 AFP 表达等经典肿瘤标志物已经被证实与 HCC 患者生存预后相关。而新的肿瘤标志物不断被发现,如磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3、AFP-L3、PIVKA II、 β -Catenin 蛋白等。AFP 是 HCC 中最常用的血清标志物,但其灵敏度和特异度均不高,联合 2 种或 2 种以上生物标志物,将有助于提高预测价值^[19]。

4 AFP 对于 HCC 预后的意义

有研究报道,将 AFP 降低(或升高)较基线水平变化的百分率作为观察指标,大部分将 AFP 在治疗后较基线水平减少 20% 称作 AFP 应答,总体来看,AFP 应答是 HCC 患者的良好预后指标^[20],将治疗后与 AFP 原基线水平比值也可以作为一项观察指标。有研究者发现,治疗后 AFP 应答比放射学评估具有更广泛的应用,因为它可以预测接受介入治疗、肝切除术和肝癌射频消融治疗的 HCC 患者的生存,其原因为 AFP 促进了 HCC 的生长、增殖和转移,AFP 阻止了 HCC 的凋亡和免疫监视逃逸,因此,治疗后 AFP 应答的 HCC 患者比没有 AFP 应答的 HCC 患者有更好的预后^[21]。熊书名等^[22]研究报道应重视 AFP 在 HCC 患者术后生存预后中的价值。因此,AFP 在 HCC 早期诊断中起重要作用,同样也应重视其在 HCC 患者生存预后中的价值。

MA 等^[23]研究报道术前血清 AFP 水平(>400 ng/mL)是 HCC 术后生存率的独立预后因素,同时也是 HCC 的切除术、经动脉化学栓塞(TACE)或肝癌射频消融治疗后的复发和预后的重要的预测因子。AFP $\leq$ 20 ng/mL 显示出更高的细胞分化度,并显著降低了微血管侵袭率。与 AFP 阴性的患者相比,术前 AFP 水平较高(>400 ng/mL)的 HCC 患者的肝切除术效果较差,对于 AFP 水平较高(>400 ng/mL)的 HCC 患者,既要考虑综合疗法,也要考虑手术。对于 AFP 水平在 20~400 ng/mL 的 HCC 患者,其恶性程度高于 AFP 阴性的患者,需要进一步研究切除后的长期预后。甘雨等^[24]研究报道,HBV 感染和门静脉癌栓形成是 AFP 升高的独立预测因素,术前 AFP>400 μ g/L 可能预示术后 HCC 复发。MAH-MUD 等^[25]研究报道,HCC 患者在行肝移植前 AFP 是 HCC 复发的预测因子,确定为 HCC 复发患者生存的独立危险因素。

何运等^[26]研究显示,术前 AFP 水平、性别、临床分期、组织学分型及治疗方法对 HCC 的预后生存期有显著影响。谭妮等^[27]研究显示,HCC 术后患者血清中前清蛋白(PA)、清蛋白(ALB)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、AFP 变化是影响生存预后的主要因素,AFP 是影响预后的独立危险因素,血清 ALB、PA

及 AST 均是反应肝功能的重要指标,而 AFP 是 HCC 的特异性肿瘤标志物。因此,对于肝癌根治术后的 HCC 患者应该定期检测其血清中 AFP、ALB、PA、AST 变化,以预测患者生存预后,最大程度延长患者的生存时间。

值得注意的是,临床上约有 30% HCC 患者血清 AFP 水平正常,即所谓的 AFP 阴性 HCC。GU-RAKAR 等^[28]研究报道高 AFP 分泌肿瘤的患者病变较大,并且更有可能发生微血管侵犯、介入治疗后肿瘤复发,与 AFP 高分泌组相比,AFP 低分泌组患者 1 年、3 年和 5 年无复发生存率显著升高。所以与 AFP 阳性 HCC 患者相比,AFP 水平正常的 HCC 患者的预后相对较好,其病理特征更佳,移植后的复发率更低,存活率更高。但由于 HCC 起病隐匿,诊断延迟、进展迅速、肿瘤复发或远处转移的频率高,其预后仍然较差。LI 等^[29]研究报道定期进行影像学检查对乙型肝炎患者具有重要意义,对于确诊的 AFP 阴性 HCC 患者而言,血清 AFP 水平升高与肝功能恶化、免疫抑制肿瘤进展和生存期缩短有关。因此对于 AFP 阴性患者而言,随访期间定时检测 AFP 水平具有重要意义。

5 展 望

AFP 与 HCC 密切相关,临床上将 AFP 作为 HCC 的诊断标准仍然具有重要意义,但是,HCC 诊断时还需要依赖于多种影像学检查和病理学检查。在超声引导下对 HCC 肿块进行穿刺活检对 AFP 阴性 HCC 患者诊断具有重要价值,是一种操作简便、标本取得率高、安全性高、诊断率高及微创伤、并发症少的有效方法,值得推广应用。对于有乙型肝炎病史、乙型肝炎表面抗原阳性、合并肝硬化等患者来说,低水平 AFP 对早期诊断 HCC 具有较大价值。总之,AFP 对于 HCC 的诊断和预后评估发挥着巨大的作用,但是 AFP 灵敏度和特异度均不高,需要联合其他肿瘤标志物提高其诊断的灵敏度及特异度。随着多种新的肿瘤标志物的出现,AFP 联合 2 种或 2 种以上肿瘤标志物,将有助于提高 HCC 诊断和预测价值。

参考文献

- [1] LIANG R R, HUANG N, LI Z F, et al. Epigenetic mechanism involved in the HBV/HCV-related hepatocellular carcinoma tumorigenesis[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20 (11): 1715-1725.
- [2] ABD E G I, MOSSALLAM G I, RADWAN N H, et al. Comparing prothrombin induced by vitamin K absence-II (PIVKA-II) with the oncofetal proteins glypican-3, alpha fetoprotein and carcinoembryonic antigen in diagnosing hepatocellular carcinoma among Egyptian patients[J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2014, 26(2): 79-85.
- [3] OZKAN H, ERDAL H, TUTKAK H, et al. Diagnostic and prognostic validity of Golgi protein 73 in hepatocellular carcinoma[J]. *Digestion*, 2012, 86(1): 66.

- [4] CHLOÉ S, ALEXANDRA P, ANNE-MARIE B, et al. Alpha-fetoprotein (AFP): a multi-purpose marker in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 463(1): 39-44.
- [5] GAO F, ZHU H K, ZHU Y B, et al. Predictive value of tumor markers in patients with recurrent hepatocellular carcinoma in different vascular invasion pattern[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2016, 15(4): 371-377.
- [6] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): 359-386.
- [7] 管晨滔, 魏文强. 肝癌防治研究进展[J/CD]. *肝癌电子杂志*, 2015, 2(2): 42-47.
- [8] 《临床医学研究与实践》编辑部. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. *临床医学研究与实践*, 2017, 2(21): 201.
- [9] 周晓萍, 张玲, 吴君荣. 原发性肝癌患者症状体征与血清 AFP 关系的探讨[J]. *中国临床新医学*, 2018, 11(2): 128-133.
- [10] SAUZAY C, PETIT A, BOURGEOIS A M, et al. Alpha-fetoprotein (AFP): a multi-purpose marker in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 463(1): 39-44.
- [11] 田州, 张建淮. 甲胎蛋白诊断和筛查原发性肝癌的阈值分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(11): 2352-2355.
- [12] BAE J S, PARK S J, PARK K B, et al. Acute exacerbation of hepatitis in liver cirrhosis with very high levels of alpha-fetoprotein but no occurrence of hepatocellular carcinoma[J]. *Korean J Intern Med*, 2005, 20(1): 80-85.
- [13] 陈毅华, 胡国信. 肝癌临床诊断中肿瘤标志物联合检查的应用价值[J]. *中国实用医药*, 2019, 14(12): 38-39.
- [14] DAVE L, TONYA M, SHINJI S. AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Chim Acta*, 2001, 313(1): 15-19.
- [15] CHOI J Y, JUNG S W, KIM H Y, et al. Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(3): 339-346.
- [16] GAO J, SONG P. Combination of triple biomarkers AFP, AFP-L3, and PIVAK II for early detection of hepatocellular carcinoma in China: expectation[J]. *Drug Discov Ther*, 2017, 11(3): 168-169.
- [17] EDOO M I A, CHUTTURGHON V K, WUSU-ANSAH G K, et al. Serum biomarkers AFP, CEA and CA19-9 combined detection for early diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Iran J Public Health*, 2019, 48(2): 314-322.
- [18] NOBUHIRO T, YU S, ITARU E, et al. Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(37): 10573-10583.
- [19] 唐雯华, 刘顺芳, 陈富平, 等. 肝癌预后相关生物标志物[J]. *肿瘤*, 2019, 39(6): 500-507. (下转第 1824 页)

因有这些伴随改变,对骨髓涂片检出病原体可能造成干扰,有时易考虑为其他系统甚至血液系统恶性疾病,如淋巴瘤、噬血细胞综合征等而造成误诊,加之发病初期骨髓中原虫密度低、检查者水平有限,使骨髓涂片阳性率低于 rk39 免疫层析试纸条法^[7];另一方面,骨髓穿刺的有创性和给患者带来的不良体验,使骨穿在基层医院开展率低,需要更简便易行的筛检方法。rk39 免疫层析试条法是运用较多的一种快速诊断方法,该法采用利什曼原虫类 Kinesin 基因中编码 39 个氨基酸的重组基因片段产物 rk39 为抗原制备而成,具有较高的特异度和灵敏度,是适用于在基层推广应用的一种快捷检测黑热病的免疫学诊断方法^[10-11]。当然,也需考虑到黑热病在本地区发病率低,常规储备 rk39 免疫层析试条可能存在试纸条易过期等现实问题,因此,结合骨髓涂片检查和 rk39 免疫层析试条法是筛查、诊断黑热病的必要方法。另外,其他一些检测方法如最近报道的基于免疫传感器快速检验也是值得期待和有前途的方法^[12]。

综上所述,重庆地区黑热病呈输入性散发偶发状态,临床表现及实验室检查缺乏特异性,易漏诊误诊,应加强本地区医务人员对该病的警惕性和认识,结合流行病学,对疑似黑热病者应及时行骨髓涂片检查或 rk39 免疫层析试纸条法检测,减少漏诊误诊,使该病患者得到及时诊治。

参考文献

- [1] 管立人,高春花.利什曼病及其防治[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2018,36(4):418-425.

(上接第 1811 页)

- [20] 金超,杜锡林,鲁建国.甲胎蛋白对索拉菲尼治疗进展期肝细胞癌的预后评价[J].现代肿瘤医学,2015,32(18):2705-2709.
- [21] HE C, PENG W, LIU X, et al. Post-treatment alpha-fetoprotein response predicts prognosis of patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(31):16557.
- [22] 熊书名,郭飞宇,杨军,等. AFP 在肝癌术后患者生存预后中的价值[J/CD]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2019, 8(5):444-447.
- [23] MA W J, WANG H Y, TENG L S. Correlation analysis of preoperative serum alpha-fetoprotein (AFP) level and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatectomy[J]. World J Surg Oncol, 2013, 11(1):212-230.
- [24] 甘雨,田娜娜,陈华辉,等.原发性肝癌患者 AFP 浓度与临床特点及预后的相关性[J].中华肿瘤防治杂志,2016, 23(14):958-962.
- [25] MAHMUD N, JOHN B, TADDEI T H, et al. Pre-trans-

- [2] ZIJLSTRA E E. Visceral leishmaniasis: a forgotten epidemic[J]. Arch Dis Child, 2016, 101(6):561-567.
- [3] 张鹏,沈兆媛,张亚萍,等.我国内脏利什曼病流行病学特征与防治研究现状[J].西北国防医学杂志,2019, 40(11):703-708.
- [4] 廖志武,王善青.我国 2000—2019 年主要热带病的流行与防治概况[J].中国热带医学,2020,20(3):193-201.
- [5] 袁宏,唐红,张跃新.中国利什曼原虫感染诊断和治疗专家共识[J].中华传染病杂志,2017,35(9):513-518.
- [6] 赵荣荣,李敏,邓永东,等.内脏利什曼病患者 46 例流行病学及临床特征分析[J].中华传染病杂志,2018,36(6):366-369.
- [7] 张丽萍,张富南.黑热病 166 例病例流行病学与临床分析[J].寄生虫病与感染性疾病,2010,8(4):181-186.
- [8] 刘永峰,杨国嵘.成人黑热病 21 例误诊分析[J].卫生职业教育,2019,37(20):143-144.
- [9] 汪俊云,高春花.《黑热病诊断标准》解读[J].中国血吸虫病防治杂志,2017,29(5):541-543.
- [10] 张富南,肖宁,陈漪澜. rk39 免疫层析试纸条检测黑热病效果评价[J].中国热带医学,2008,8(5):710-711.
- [11] 陈曦阳,杨柳莹,赵仪,等.探讨骨髓检查和 rk39 试纸条方法对临床黑热病表现症患者检测效果[J].标记免疫分析与临床,2017,24(11):1252-1253.
- [12] CORDEIRO T A R, MARTINS H R, FRANCO D L, et al. Impedimetric immunosensor for rapid and simultaneous detection of chagas and visceral leishmaniasis for point of care diagnosis[J]. Biosens Bioelectron, 2020, 169(1):112573.

(收稿日期:2020-10-30 修回日期:2021-05-20)

plant alpha-fetoprotein is associated with post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence mortality [J]. Clin Transplant, 2019, 33(7):13634.

- [26] 何运,罗嘉,陈攀,等.原发性肝癌患者 1838 例预后因素分析[J].肿瘤学杂志,2017,23(09):789-793.
- [27] 谭妮,郑海平,欧超.肝癌根治术治疗原发性肝癌患者的术后生存率及预后影响因素分析[J].现代肿瘤医学, 2019, 27(5):826-829.
- [28] GURAKAR A, MA M, GARONZIK-WANG J, et al. Clinicopathological distinction of low-AFP-secreting vs. high-AFP-secreting hepatocellular carcinomas [J]. Ann Hepatol, 2018, 17(6):1052-1066.
- [29] LI L, CHEN J, XU W, et al. Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma patients with normal serum alpha-fetoprotein level: a study of 112 consecutive cases [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2018, 14(5):336-340.

(收稿日期:2020-09-04 修回日期:2021-05-30)