

甲胎蛋白异质体对肝癌诊断的临床意义

贾志凌,王莉,刘畅,张宏艳,柴丽娜,于忠和 (北京军区总医院,北京 100700)

摘要: [目的] 分析甲胎蛋白异质体(AFP-L3)在诊断肝癌上的临床应用价值。[方法] 采用亲和离心管方法检测 160 例甲胎蛋白(AFP)阳性($\geq 20\mu\text{g/L}$)患者血清中 AFP-L3 含量,计算其比率 AFP-L3(%),即 AFP-L3/AFP。[结果] 以 AFP-L3($\geq 10\%$)作为阳性标准,肝癌患者血清中 AFP-L3 (%) 异常升高者比例明显高于其他肝病者 (75.00% vs. 8.33%, $\chi^2=71.11, P<0.01$)。AFP-L3 的诊断灵敏度是 75.00%(66/88), 特异度达到 91.67%(66/72), 诊断符合率 82.50%[(66+66)/160]。[结论] 应用亲和离心管法检测 AFP-L3 在肝癌与良性肝脏病变鉴别诊断中具有重要临床价值。

关键词: 甲胎蛋白; 甲胎蛋白异质体; 肝癌; 鉴别诊断

中图分类号:R735 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2010)10-0686-03

The Clinical Significance of Alpha-fetoprotein L3(AFP-L3) in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma

JIA Zhi-ling, WANG Li, LIU Chang, et al.

(General Hospital of Beijing Command of PLA, Beijing 100700, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the diagnostic value of AFP-L3 in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). [Methods] Serum AFP-L3 in 160 cases with positive AFP ($\geq 20\mu\text{g/L}$) was isolated by affinitive centrifugal tube, AFP and AFP-L3 were detected, and the ratio of AFP-L3 to AFP was calculated. [Results] The ratio $\geq 10\%$ was defined as positive. The proportion of patients with high AFP-L3 (%) in HCC patients was significantly higher than that in other liver diseases (75.00% vs. 8.33%; $\chi^2=71.11, P<0.01$). The sensitivity of AFP-L3 was 75.00%(66/88), and the specificity was 91.67%(66/72). The rate of AFP-L3 accord with diagnosis was 82.50% [(66+66)/160]. [Conclusion] AFP-L3 detection by means of new affinitive centrifugal tube plays an important clinical value in differential diagnosis between hepatocellular carcinoma and benign liver diseases.

Key words: alpha-fetoprotein; alpha-fetoprotein variants; hepatocellular carcinoma; differential diagnosis

肝癌发病之初较为隐匿,难以发现;临床诊断时一般多为晚期,治疗效果差。早期发现肝癌并及时治疗可以提高患者的5年生存率。影像学检查用于肝癌的早期诊断仍有一定的局限性,很多患者未能得到及时准确的诊断,而失去了最佳的治疗时机。甲胎蛋白(AFP)定量检测结合影像学

检查是目前用于早期发现肝癌的主要手段,但在其它一些疾病,特别是属于肝癌高危人群的慢性肝炎、肝硬化患者,也可能出现AFP异常升高^[1]。因此寻找有助于肝癌早期诊断特异性高的血清标志物具有重要临床意义。

近年研究发现,良性肝病时肝细胞坏死后再生性AFP与恶性肝癌细胞产生的AFP在糖链结构上有差异^[2],而且不同糖链

的AFP与凝集素的亲和性不同,因此根据与凝集素亲和性不同,可对AFP的来源进行判断。其中AFP-L3即甲胎蛋白异质体为肝癌细胞所特有。国内外研究表明,AFP-L3是肝癌高度特异性的指标,比单纯检测总甲胎蛋白能显著提高准确率。但是目前AFP-L3指标还无法在临床广泛使用,原因是AFP-L3与AFP的差异只存在于糖链上,采用凝集素亲和电

收稿日期:2010-07-15
E-mail: jiazhilin@yahoo.com.cn

泳的检测方法较为复杂,限制了其常规应用。因此研究 AFP-L3 检测的新方法也十分有必要^[3,4]。

本研究采用亲和离心管法检测 160 例患者血清中的 AFP-L3,探讨 AFP-L3 检测用于鉴别肝癌的临床意义。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

北京军区总医院 2009 年 9 月~2010 年 6 月的住院患者 160 名,作为研究对象,均为甲胎蛋白阳性 (AFP \geq 20 μ g/L),男性 140 例,女性 20 例,年龄 27 岁~77 岁,中位年龄 52 岁。标本中肝癌患者共 88 份,肝硬化患者共 42 份,慢性活动型肝炎血清 30 份。诊断标准符合 2000 年中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会联合修订的“病毒性肝炎防治方案”中病毒性肝炎诊断标准^[5]及中华人民共和国卫生部医政司组织并由全国肿瘤防治办公室与中国抗癌协会合编的《新编常见恶性肿瘤诊治规范》中有关原发性肝癌的诊断标准。所有血清标本分离后保存在-80 $^{\circ}$ C 超低温冰箱备用。

1.2 试剂和方法

AFP-L3 检测采用亲和离心管法,采用北京热景生物技术有 限公司生产的 AFP 异质体(AFP-L3)亲和和吸附离心管,严格按照说明书使用。AFP-L3 洗脱后检测与 AFP 定量测定方法相同,计算共比率 AFP-L3 (%),即 AFP-L3/ AFP。AFP 检测采用贝克曼电化学发光免疫分析系统。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,不同组别间 AFP-L3 的

比较采用单因素方差分析。

2 结 果

2.1 AFP 在肝癌与非肝癌患者中的分布

160 份血清标本中,88 份来自临床诊断为肝癌的患者,另外 72 份为临床诊断为肝硬化或慢性肝炎患者。根据甲胎蛋白 AFP 的含量将研究对象分为 3 组: \geq 400 μ g/L 组、200~400 μ g/L 组以及 \leq 200 μ g/L 组。AFP 含量分布详见表 1。在 88 份肝癌标本中有 53 份 AFP \geq 400 μ g/L,占 60.22%;小于 400 μ g/L 的有 35 份,占 39.77%。此外,在 72 份非肝癌标本

中,有 14 份标本 AFP \geq 400 μ g/L,占 19.44%,AFP 小于 400 μ g/L 为 58 份,占 80.56%。

2.2 AFP-L3 在肝癌与非肝癌患者中的分布

以 AFP-L3 (%) \geq 10%作为临界指标,所有标本 AFP-L3 (%)测定结果见表 2。88 份肝癌标本中有 66 份 AFP-L3 测定结果为阳性,阳性率为 75.00%;72 份非肝癌中 6 份阳性,阳性率 8.33%。肝癌标本的 AFP-L3 (%)分布明显不同于慢性肝炎、肝硬化标本,前者集中于 AFP-L3 (%) \geq 10,后者集中于 10 以下,两者相比,差异有统计学意义($\chi^2=71.11, P<0.01$),见图 1。

表 1 肝癌、肝硬化及慢性肝炎标本 AFP 测定结果统计

AFP 含量 (μ g/L)	肝癌	非肝癌 (肝硬化、慢性肝病)
\geq 400	53 (60.22)	14 (19.44)
200~400	20 (22.72)	21 (29.17)
\leq 200	15 (17.05)	37 (51.39)

注:括号内为比例。

表 2 肝癌、肝硬化及慢性肝炎标本 AFP-L3 (%) 结果统计

AFP-L3 (%)	肝癌	非肝癌 (肝硬化、慢性肝病)
\geq 40	39 (44.32)	0 (0)
10~40	27 (30.68)	6 (8.33)
<10	22 (25.00)	66 (91.67)

注:括号内为比例。

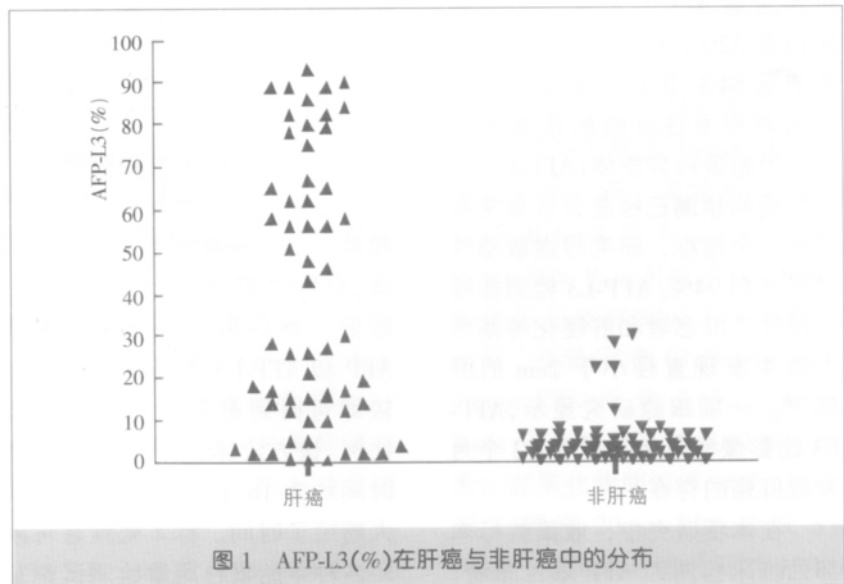


图 1 AFP-L3 (%)在肝癌与非肝癌中的分布

2.3 AFP与AFP-L3在肝癌诊断中的作用比较

当AFP临界值设定为 $\geq 400\mu\text{g/L}$ 时^[5],43例肝癌在此范围,其敏感性仅为60.23%(53/88),其特异性为80.55%(58/72),符合率69.37%[(58+53)/160];以AFP-L3(%) $\geq 10\%$ 作为临界值,其敏感性为75.00%(66/88),特异性为91.67%(66/72),符合率82.50%[(66+66)/160]。

3 讨论

甲胎蛋白(AFP)是肝癌重要的血清学指标。由于AFP也在肝细胞癌、胃癌、肺癌、胰腺癌、胆道肿瘤和睾丸肿瘤等患者血清中出现,并且15%~58%的慢性乙肝患者和11%~47%的肝硬化患者血清中的AFP会有所升高,因此在高危人群AFP作为肝癌诊断指标尚缺乏特异性^[6]。对患有慢性肝脏疾病的高危人群进行跟踪筛查可以早期发现肝癌。目前临床上通过腹部超声检查和血清AFP的检测进行肝癌早期筛查。研究显示血清AFP对肝癌的阳性预测值是32%,腹部超声的阳性预测值是54%;因此目前临床所用方法对原发性肝癌的预测率不足。甲胎蛋白异质体(AFP-L3)对于肝癌的预测已经是公认非常有效的一个指标,研究报道敏感性可以达到94%。AFP-L3检测能够在慢性乙肝患者和肝硬化等高危人群中发现直径小于2cm的肝癌^[7,8]。一项跟踪研究显示,AFP-L3比影像学可以提前9~12个月发现肝癌的存在。

在本项研究中,收集的标本都为临床检测为AFP阳性患者,

由于临床慢性肝炎的AFP分布多为低浓度值,所以我们选择了AFP含量在1000 $\mu\text{g/L}$ 以下标本,其中肝癌患者88例,肝炎、肝硬化患者72例。当以AFP-L3(%) $\geq 10\%$ 为阳性判断指标,肝癌患者的诊断灵敏度为率达75.00%,特异性达到91.67%,符合率82.50%,检测AFP-L3的符合率比单独检测AFP明显提高。AFP-L3在肝癌与非肝癌组之间分布有显著性差异,说明以AFP-L3(%) $\geq 10\%$ 为鉴别诊断指标时,肝癌与肝炎、肝硬化等良性肝病可以得到明显区分。我们的研究结果与徐爱芳^[9]的研究结果一致。FDA于2005年批准检测该指标应用于肝癌诊断,并把AFP-L3诊断肝癌的阳性值界定为10%。如果患者血清中总AFP只有轻微的升高而AFP-L3所占的比例超过10%,这就提示肝癌发生的可能性很大。

AFP-L3检测的传统方法有植物凝集素免疫交叉电泳技术,该方法先将人血清先加入含扁豆凝集素的凝胶中电泳,然后电转至膜上进行放射显影,再测量AFP-L3的百分含量。由于该方法技术要求高、操作繁琐、耗时长、试剂昂贵,限制了AFP-L3检测在临床的广泛应用。本研究中采用的新型AFP-L3亲和吸附离心管是以液相竞争为基础,采用亲和离心柱法分离出甲胎蛋白异质体,AFP-L3回收率高,批内误差较低。然后再定量测定样本中AFP和AFP-L3含量,两者相比较即可得到患者血清中AFP-L3比例。该方法操作简单,标本处理时间约为1h,比原来电泳方法大大缩短了时间。标本处理后可以

进行检测,成本较低,同时结果准确,适合临床应用。徐正才等^[7]采用该方法检测了196例各组病例,其中42例肝癌患者,以AFP-L3(%) $> 10\%$ 作为诊断标准,其敏感性为92.8%,特异性为95.0%,AFP-L3含量与血清AFP浓度及原发性肝癌病灶大小无关。

综上,对肝癌的准确诊断是提高患者生存率和生活质量的重要前提;利用亲和离心柱法检测AFP-L3,操作简便、快捷且成本低,用于肝癌的诊断和鉴别诊断具有较好的敏感性和特异性。

参考文献:

- [1] 沈铮,沈霞.甲胎蛋白及其异质体检测的临床应用价值[J].上海医学检验杂志,2000,15(6):361-366.
- [2] Li D, Mallory T. AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma [J]. Clin Chim Acta, 2001, 313(1):15-19.
- [3] 青柳豊.肿瘤标志物的临床诊断意义及展望——甲胎蛋白(AFP)L3组分[J].日本医学介绍,2005,26:49-50.
- [4] Hu KQ, Kyulo NL. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma [J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(5):860-865.
- [5] 陈灏珠.实用内科学[M].北京:人民卫生出版社,2009.2108.
- [6] 游绍莉,辛绍杰.229例甲胎蛋白明显升高肝病患者的临床分析[J].实用预防医学,2006,13(6):1613-1614.
- [7] 徐正才,郑晓燕,徐春仙,等.离心管法甲胎蛋白异质体检测的临床应用探讨[J].中国卫生检验杂志,2009,19(11):2623-2624.
- [8] 范宇,王海霞,张晓丹,等.甲胎蛋白异质体在原发性肝癌早期诊断的临床意义[J].临床荟萃,2007,22(2):84-86.
- [9] 徐爱芳,王妙婵,眭东鸣,等.新微量离心柱法检测甲胎蛋白异质体对肝癌诊断的研究[J].中华实验和临床病毒学杂志,2007,21(1):67-69.