

· 临床经验 ·

甲胎蛋白异质体在肝细胞癌中临床应用

李家亮,陈芳芳,王国洪

【摘要】 目的 评价甲胎蛋白异质体(AFP-L3)在肝细胞癌(HCC)中的临床应用。**方法** 收集本院 2011 年 8 月至 2012 年 4 月住院、门诊患者及健康体检者血清,检测血清中 AFP 总含量,再应用微量离心柱法分离检测 AFP-L3 的百分含量。**结果** 以 AFP-L3 > 10% 作为阳性判断标准,68 例肝癌患者血清 AFP-L3 阳性率为 75.0% ,45 例肝硬化患者血清 AFP-L3 阳性率为 2.2% ,51 例慢性肝炎患者血清 AFP-L3 阳性率为 5.9% ,60 例体检者血清 AFP-L3 阳性率为 0,肝癌患者 AFP-L3 水平明显高于肝硬化,慢性肝炎及健康人群($P < 0.01$)。**结论** AFP-L3 是肝细胞癌鉴别诊断的有用指标,且与 AFP 联合检测更有利于肝细胞癌的诊断。

【关键词】 甲胎蛋白异质体;甲胎蛋白;肝癌;鉴别诊断

【中图分类号】 R735.7 **【文献标志码】** B **【文章编号】** 1672-271X(2012)06-0536-02

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是常见的恶性肿瘤之一,甲胎蛋白(alpha-fetoprotein,AFP)是当前普遍用于肝细胞癌早期诊断的肿瘤标记物。AFP 虽然广泛应用于临床检测 HCC,但其仍具有一定的假阴性和假阳性。甲胎蛋白可分为 LCA 非结合型(AFP-L1、AFP-L2)和小扁豆凝集素(LCA)结合型(AFP-L3)。其中 AFP-L1 主要存在于良性肝病中,AFP-L2 存在于孕妇中,AFP-L3 存在于肝细胞癌中。AFP-L3 又称甲胎蛋白异质体,现已证实在 HCC 的诊断中,AFP-L3 敏感性和特异性均高于 AFP,具有重要的临床应用价值。研究表明,AFP-L3 还可用于肝癌的长期预后监测,是患者监测治疗和预后的独立特异性标志物^[1]。本实验采用微量亲和离心管分离 AFP-L3,以电化学发光方法检测了样本中的 AFP-L3 水平,以评价 AFP-L3 在诊断肝细胞癌(HCC)中的临床应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究病例为本院 2011 年 8 月至 2012 年 4 月住院、门诊患者及健康体检者血清,共 224 例,其中肝癌确诊组 68 例、肝硬化组 45 例、肝炎组 51 例,以上病例均以临床、病理或影像学检查为依据。对照组 60 例均来自健康体检人员。

1.2 仪器与试剂 AFP 检测为全自动微粒化学发光免疫分析仪(贝克曼 DxI800)及配套试剂,AFP-

L3 分离试剂由北京热景生物技术有限公司提供。
1.3 检测方法 AFP-L3 的分离采用亲和吸附离心管法,离心管内装有耦联 LCA 的琼脂糖,可以特异地结合 AFP-L3,当血清流过离心管时,与 LCA 结合力强 AFP-L3 就结合于管中,经过清洗洗去不结合的甲胎蛋白,再经过离心洗脱后获得 AFP-L3,然后检测 AFP-L3 的含量,以 AFP-L3/AFP > 10% 作为 AFP-L3 异常升高的判断标准(2005 年美国 FDA 设定 AFP-L3 辅助诊断肝癌的阳性界值)。
1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。各组数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表 1 可见,肝癌组血清中 AFP-L3/AFP 明显高于肝硬化组、肝炎组及对照组($P < 0.01$)。非肝癌及对照组中可见 AFP-L3/AFP 阳性率明显低于 AFP 阳性率,仅以 AFP 水平作为肝癌诊断指标时,肝硬化和慢性肝炎患者会出现假阳性结果,而以 AFP-L3 为诊断指标时,肝癌和慢性肝炎可以得到有效区分。

表 1 三组 AFP、AFP-L3 测定结果[%(n)]			
组别	n	AFP 阳性率	AFP-L3/ AFP 阳性率
肝癌组	68	80.9(55)	75.0(51)
肝硬化组	45	31.1(14)*	2.2(1)*
肝炎组	51	33.3(17)*	5.9(3)*
对照组	60	0*	0*

注:与肝癌组比较,* $P < 0.01$

作者简介: 李家亮(1984-),男,安徽五河人,本科,技师,从事临床检验工作
作者单位: 210002 江苏南京,南京军区南京总医院全军临床检验医学研究所
通讯作者: 王国洪,E-mail:ghw54321@sina.com

3 讨论

近年来 HCC 的发病率呈明显上升趋势,在恶性肿瘤的死亡率中位居第三,且多数病人确诊时已进入中晚期,不少高分化 HCC 中癌细胞分化亦较好,组织结构缺乏明显的异型性,在病理诊断中难以将其与肝硬化结节中的肝细胞相鉴别,使其早期诊断较为困难^[2]。常规彩超对肝硬化再生结节和 HCC 的血流探测也具有一定的局限性^[3]。

AFP 作为 HCC 的诊断标志物已在临床上应用多年,具有不可替代的临床价值,但 AFP 的假阳性和假阴性不容忽视,仅检测 AFP 是不够的。AFP 也在 HCC、胃癌、肺癌、胰腺癌、胆道肿瘤和睾丸肿瘤等的血清中出现,而许多良性肝病中 AFP 也会升高,15%~58% 的慢性乙型肝炎患者和 11%~47% 的肝硬化患者血清中的 AFP 亦有所升高。临床影像学检查中发现的肝硬化结节,如果伴有 AFP 升高,很容易被误诊为 HCC,因此,在高危人群中,AFP 作为 HCC 诊断指标尚缺乏特异性^[4]。而 AFP-L3 则可以用来区分肝硬化结节和 HCC 占位^[5],但在重症肝炎血清中亦显著升高^[6]。为此美国 FDA 于 2005 年批准该检测指标应用于肝癌诊断,并把 AFP-L3 诊断肝癌的阳性界定值为 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 在肝癌与非肝癌组之间分布有显著性差异,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^[7]。

本文先采用亲和离心管技术分离出 AFP-L3,然后再定量测定样本中 AFP-L3 和 AFP 的含量,两者相比较即可得到患者血清中 AFP-L3 的比值。亲和离心管法检测显示,血清 AFP-L3 的检测在肝病良、恶性的鉴别以及 HCC 早期诊断中发挥着重要的临床作用^[8]。该方法只需要常温低速离心机即可,方法操作简单,比电泳方法大大缩短时间。标本处理后可以用多种 AFP 定量检测法检测,成本较低,同时结果准确,适合临床应用。AFP 低水平阳性的肝癌患者其 AFP-L3 阳性率明显高于肝硬化和慢性肝炎患者,AFP-L3 阳性率不受 AFP 水平的影响^[9]。目前大多数医院采用 AFP $>$ 400 ng/ml 持续 8 周作为肝细胞癌诊断的标准,至于低浓度,持续阳性患者需经过动态观察其变化来判断,因此单凭 AFP 结果有时很难区分良、恶性病变。而本法中患者血清总

AFP 只要有轻微升高,而 AFP-L3 所占比例超过 10%,就提示肝癌发生的可能性较大^[10]。综上所述,亲和吸附离心管分离检测 AFP-L3 诊断原发性肝癌具有较高的特异性,同时具有操作便捷、稳定经济等特点,适合广泛用于临床。

本研究中可以看出 AFP 和 AFP-L3 这两项血清标志物的检测尚有一定的漏诊率和假阳性率,尤其是急性肝炎,AFP-L3 的检测假阳性率较高^[11]。单独使用 AFP 或 AFP-L3 均有一定的局限性,两者应联合使用,互相补充,可以提高对 HCC 的诊断率^[12]。在临床实践中需要结合患者的病史、肝功能等其他生化指标以及超声、CT 等影像学检查结果进行综合分析,以对疾病尽早作出正确的诊断和治疗。

【参考文献】

- [1] Ka H, Saito A, Ito K, et al. Multicenter prospective analysis of newly diagnosed hepatocellular carcinoma with respect to the percentage of Lens culinaris agglutininreactive alpha-fetoprotein[J]. Gastroenterol Hepatol, 2001, 16(12):1378-1383.
- [2] 符 炜, 穆 毅, 路逢阳. 微血管密度和血管内皮生长因子在肝细胞癌中的表达及意义[J]. 东南国防医药, 2005, 7(1):23-25.
- [3] 司 岑, 钱晓莉, 全 威, 等. 实时超声造影对肝硬化背景下占位病变的鉴别诊断[J]. 东南国防医药, 2009, 11(2):121-123.
- [4] 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.
- [5] 王永忠, 吴国祥, 陈 敏, 等. 甲胎蛋白异质体检测在肝癌鉴别诊断中的应用[J]. 江苏医药, 2007, 33(6):565-566.
- [6] Cheng HT, Chang YH, Chen YY, et al. AFP-L3 in chronic liver diseases with persistent elevation of alpha-fetoprotein[J]. J Chin Med Assoc, 2007, 7(8):310-317.
- [7] 贾志凌, 王 莉, 刘 畅, 等. 甲胎蛋白异质体对肝癌诊断的临床意义[J]. 中国肿瘤, 2010, 19(10):686-688.
- [8] 高 锦, 徐爱芳, 郑虹英, 等. 微量离心柱法检测 AFP-L3 的临床应用研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2010, 24(6):461-463.
- [9] 吴晓霞, 邓 俊, 姚悦萍, 等. 血清甲胎蛋白异质体对肝细胞癌的诊断意义[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(4):300-302.
- [10] 丁 贤, 刘树业, 周淑芬, 等. 甲胎蛋白异质体在鉴别良恶性肝病中的应用价值[J]. 天津医药, 2010, 38(9):821-822.
- [11] 殷正丰. 甲胎蛋白异质体作为肝癌标志物的临床应用[J]. 实用肿瘤杂志, 2004, 19(1):1-4.
- [12] 季 君, 顾 星, 高致远, 等. 凝集素捕获微量离心柱法检测甲胎蛋白异质体在原发性肝癌中的应用评价[J]. 检验医学, 2011, 26(4):256-259.

(收稿日期:2012-05-21;修回日期:2012-06-29)

(本文编辑:黄攸生)