

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.12.037

血清 AFP, CEA, CA125 单独或联合检测对原发性肝癌早期诊断的临床价值研究

王曦晖¹ 蒋祖辉² 周琼仙¹ 于皓¹ 鲜春波¹ 余华容¹

(1 四川省崇州市人民医院检验科 四川 崇州 611230; 2 成都中医药大学附属医院检验科 四川 成都 611130)

摘要 目的:探讨血清中甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)单独以及联合检测对于原发性肝癌的早期诊断临床价值。**方法:**选择 2012 年 1 月~2016 年 6 月在我院检验科确诊的 120 例原发性肝癌患者作为观察组,并以 80 例健康志愿者作为对照组,检测和比较两组的 AFP、CEA 和 CA125 水平,分析血清 AFP、CEA、CA125 单项及联合检测检出原发性肝癌的阳性率和约登指数。**结果:**观察组血清 AFP(319.53 ± 35.78 ng/mL)、CEA(81.4 ± 27.8 ng/mL)、CA125(20.67 ± 4.61 ng/mL)水平均明显高于健康对照组($P < 0.05$)。血清 AFP、CEA、CA125 在单独检测时诊断原发性肝癌的敏感性分别为 65%(78/120)、75%(90/120)和 60%(72/120),而三者的联合检测能够使检测的敏感性达到 92%(112/120),显著高于单独检测时的敏感度($P < 0.05$)。血清 AFP、CEA、CA125 单项检测约登指数均显著低于联合检测($P < 0.05$)。**结论:**相较于血清 AFP、CEA、CA125 的单独检测,三者联合检测可明显提高原发性肝癌的检出率。

关键词:原发性肝癌;甲胎蛋白;癌胚抗原;糖类抗原 125

中图分类号:R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)12-2346-03

Clinical value of the combination of serum AFP, CEA, CA125 Levels in the Diagnosis of Early Stage of Primary Hepatic Cancer

WANG Xi-hui¹, JIANG Zu-hui², ZHOU Qiong-xian¹, YU Hao¹, XIAN Chun-bo¹, YU Hua-rong¹

(1 Clinical Laboratory Department, Chongzhou Hospital, Chongzhou, Sichuan, 611230, China;

2 Clinical Laboratory Department, Chengdu University of TCM Affiliated Hospital, Chengdu, Sichuan, 611130, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical value of serum alpha fetoprotein (AFP), carcinoma-embryonic antigen (CEA) and cancer antigen 125 (CA125) in the diagnosis of liver cirrhosis and primary hepatic cancer (PHC). **Methods:** The clinical information of 120 cases of PHC and 80 normal control persons from January 2012 to June 2016 in our department were retrospectively analyzed. The serum levels of AFP, CEA and CA125 were detected and compared. Then the positive detection rate and youden index of single or combined detection of AFP, CEA and CA125 for PHC were analyzed. **Results:** The serum levels of AFP (319.53 ± 35.78 ng/mL), CEA (81.4 ± 27.8 ng/mL), CA125 (20.67 ± 4.61 ng/mL) in PHC were significantly higher than those in the hepatitis and healthy individuals ($P < 0.05$). The positive detection rate of serum AFP, CEA and CA125 for PHC was 65%, 75% and 60% respectively. Combined assay of AFP, CEA and CA125 increased the detecting rate up to 92% ($P < 0.05$). **Conclusion:** The combined detection of AFP, CEA and CA125 could significantly enhance the detection rate for PHC than any single marker examination.

Key words: Primary hepatocellular carcinoma; Liver cirrhosis; Alpha fetoprotein; CA125

Chinese Library Classification(CLC): R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)12-2346-03

前言

原发性肝癌为我国最常见的恶性肿瘤之一,可发生在任何年龄段,男女比例为(3~5):1。全世界每年有近 40 万人死于肝癌,并呈逐年上升的趋势^[1]。原发性肝癌的早期表现不明显,病死率高,严重威胁着患者生命,因此尽早确诊诊断对肝癌患者的后期治疗具有重要的意义^[2]。原发性肝癌的诊断主要根据超声、CT 结果以及病理性诊断结果等。多年来,甲胎蛋白(AFP)是初筛诊断原发性肝癌的首选指标。AFP 在正常情况下血清中

含量较低,多于肝细胞受损时大量释放入血清,单纯检测 AFP 存在阳性概率低,假阳性概率高的缺点^[4]。这是由于 AFP 存在异质性,其异质性主要表现在糖链的差异,会导致对原发性肝癌患者的确诊存在误诊或漏诊。

肿瘤特异性标志物应满足以下特点:(1)灵敏性高,可在早期检查出肿瘤细胞;(2)某一种特定肿瘤所特有;(3)浓度与肿瘤体积以及分期有关;(4)可以用来检测治疗效果;(5)与临床预后相关;(6)与正常人群或其他疾病没有交叉性。但目前无一种血清肿瘤标志物可满足以上要求并能够独立确诊所有的原发性肝癌,这给原发性肝癌的预防与治疗带来极大的阻碍^[5,6]。因此,联合已知肿瘤标志物进行肿瘤的确诊和预后评估成为目前的研究重点。本研究主要探讨了血清 AFP、癌胚抗原(CEA)、癌抗原 125(CA125)的单独及联合诊断在诊断原发性肝癌中的应用

作者简介:王曦晖(1975-),男,本科,副主任检验师,主要研究方向:生化、免疫检验,电话:13668220291,

E-mail: wangxihui_7501@medicinepaper.com.cn

(收稿日期:2016-12-08 接受日期:2016-12-29)

价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2012 年 1 月~2016 年 6 月到我院检验科检查后确诊的 120 例原发性肝癌患者,均经病理学检查、B 超、体征、放射性核素扫描(MRI)、CT 等明确诊断,同时选择来我院身体检查的 80 例健康人员为对照组。年龄 ≤ 70 岁,均签署知情同意书,经我院医学伦理会同意。排除标准:①不同意参与本研究者;②年龄 >70 岁。观察组中,女性 53 人,男性 67 人,平均年龄 49.3 ± 14.9 岁。对照组中,男 47 例,女 33 例;平均年龄 47.6 ± 14.4 岁。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本的采集以及处理方法 对上述所有入组人员于清晨空腹抽取静脉血 5 mL,置于未加抗凝剂的试管中,室温静置 1 小时,然后对静脉血进行 3000 rpm 离心后提取血清,分离血清后应立即进行检查。

1.2.2 检测方法 采用化学发光西门子 XP 进行检测。使用化学发光法检测 AFP、CEA、CA125 含量,研究观察组患者中血清

AFP、CEA、CA125 含量的单项检出率以及联合检测原发性肝癌的检出率、灵敏度和准确性。

1.2.3 判定指标 ① 阳性标准:AFP 检测含量超过 20 g/L; CEA 检测含量超过 5 g/L;CA125 检测含量超过 30U/mL。阳性率=阳性总人数/样本总人数 $\times 100\%$ 。观察组患者检测结果为阳性即为真阳性,检测结果为阴性为假阴性。对照组患者检测结果为阴性即为真阴性,检测结果为阳性则为假阳性。灵敏度=真阳性/(真阴性+假阳性) $\times 100\%$;准确性=(真阳性+真阴性)/(真阴性+假阴性+真阳性+假阳性) $\times 100\%$ 。② 约登指数=准确性+灵敏度-1,用来定量检测发现真阳性患者与真阴性患者的总能力。指数越大表示真实性越大。

1.3 统计学方法

应用 SPSS17.0 软件进行数据分析,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,使用 t 检验,计数资料用%表示,使用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的血清 AFP、CEA、CA125 含量比较

与对照组相比,观察组 AFP、CEA、CA125 水平均明显升高,差异具有统计学意义($P=0.031$),见表 1。

表 1 两组患者血清 AFP、CEA、CA125 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of the levels of serum AFP, CEA, CA125 between two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	AFP(ng/mL)	CA125(U/mL)	CEA(ng/mL)
Observation group	120	319.53 $\pm$ 35.78	81.4 $\pm$ 27.8	20.67 $\pm$ 4.61
Control group	80	7.32 $\pm$ 5.72	8.9 $\pm$ 5.3	2.40 $\pm$ 2.01

2.2 血清 AFP、CEA、CA125 单项及联合检测检出原发性肝癌的阳性率比较

单独检测血清 AFP 的真阳性为 65%(78/120),CEA 真阳性为 75%(90/120),CA125 真阳性为 60%(72/120),远远低于三者联合检测的真阳性 92%(112/120),差异具有统计学意义($P=0.031$)。

表 2 血清 AFP、CEA、CA125 指标单项及联合检测的约登指数比较(%)
Table 2 Comparison of the Youden index of single or combined detection of serum AFP, CEA and CA125(%)

Items	Accuracy	Sensitivity	Youden index
AFP	75.27	65.00	40.27
CEA	69.89	75.00	44.89
CA125	60.47	60.00	20.47
Combined detection	92.00	75.27	67.27

2.3 血清 AFP、CEA、CA125 指标单项及联合检测的约登指数比较

血清 AFP、CEA、CA125 联合检测的准确性($P=0.017$)以及灵敏度($P=0.030$)均明显高于血清中 AFP、CEA、CA125 的单项检测,血清 AFP、CEA、CA125 单项检测约登指数均显著低于联合检测($P=0.032$),三者联合检测的真实性更高。

3 讨论

据世界卫生组织(WHO)统计,肝癌死亡率在全世界范围内列第五位^[9]。肝癌分原发性肝癌和继发性肝癌两种^[9]。原发性肝癌可根据发生癌变的细胞类型可分为三种类型,包括肝细胞型、胆管细胞型以及混合型,其中最常见的是肝细胞型,也是我国最常见的疾病之一。肿瘤破裂所引发的大出血、食道胃底静脉曲张破裂出血以及肝性脑病、多脏器功能衰竭和肝肾综合征等都是导致 HCC 患者死亡的主要原因^[10]。据统计,全世界每年大约有 25 万人死于原发性肝癌,而中国大约占 40%,肝炎病毒感染可能是造成此种状况的主要原因,其中乙型肝炎病毒感染病史约占 90%,丙型肝炎病毒感染病史约占 10%~30%^[11]。

肿瘤标志物是反映肿瘤存在的化学类物质,在正常健康人体组织中或一般良性疾病中很少产生或几乎不产生,肿瘤标志物的存在或浓度发生较大变化可以提示有肿瘤组织时,通过测定肿瘤标志物浓度来了解肿瘤发生发展,可为肿瘤诊断、分类、等提供指导^[12]。近年来,诊断 HCC 主要是通过检测肿瘤标志物,并对高危人群进行肿瘤筛查,同时借助影像学对肝癌进行识别,并对肝癌患者预后进行判断,对肝癌患者的治疗及监测发挥了重要作用^[13]。AFP 是一种分子质量约为 68000 的蛋白质,主要位于胎儿血浆中,当婴儿出生后 1 年,甲胎蛋白水平降至 6.0 pg/L;当肝细胞癌变时,会刺激 AFP 基因表达,血清中

AFP 水平会明显升高,因此 AFP 水平可以作为诊断原发性肝癌的指标^[14-16]。作为 PHC 的血清标志物,已在临床诊断中应用数年。约有 35%~40%PHC 患者血清中 AFP 呈低浓度升高趋势,且 AFP 在小肝癌患者中一般都较低,因此对于 AFP 呈低浓度持续阳性的患者以及早期 PHC 患者的及时诊断特别重要,但是部分肝细胞癌和绝大部分肝内胆管细胞癌患者很容易被误诊或者漏诊^[17]。为了更进一步增加其准确性,需要做进一步的影像学检查,主要包括超声波检查、放射性核素肝扫描、肝血管造影、计算机断层照相以及磁共振图像等^[9]。原发性肝癌早期症状隐匿,患者就诊时往往已发生远处转移,延误最佳治疗时期,从而导致死亡率很高,因此对原发性肝癌的早期诊断十分重要^[18-20]。

CEA 是一种糖蛋白,产生于胚胎及胎儿时期,出生后表达 CEA 的基因即被抑制,血清中含量极低不易检测^[21]。当细胞癌变时,体内 CEA 浓度会逐渐增高,对于由内胚层分化来的肿瘤具有较高的检出率,因此可以作为检测诊断原发性肝癌的参考指标。CA125 是一种由人结肠癌细胞株中提取出的大分子糖蛋白,多用于胰腺癌诊断,对某些消化道肿瘤也有一定的诊断价值。肝癌患者未发生肝内外转移和合并腹水时,血清 CA125 虽已高于正常,但仍处于相对较低水平。总结临床经验,血清 CA125 明显升高时应高度怀疑肝癌转移或腹水等情况,提示病情恶化。因此,CA125 对于辅助监测原发性肝癌的预后具有积极的意义。

本研究结果显示 PHC 患者血清 AFP、CEA、CA125 水平均明显高于健康对照人群,PHC 患者 AFP、CEA、CA125 的单项检出阳性率分别为 65%、75%、60%,联合检出阳性率为 92%。血清中 AFP、CEA、CA199 单项检查的约登指数均显著低于联合检测。AFP、CEA、CA125 三者结果联合诊断原发性肝癌的准确率较单项检测显著提高,有助于及时治疗,增加其治愈的可能性,防止更进一步的恶化。

综上所述,联合检测血清 AFP、CEA、CA125 水平诊断 PHC 的临床价值优于单项检测,利于 PHC 的早期诊断和治疗。

参考文献(References)

- [1] Jiang HT, Cao JY. Impact of Laparoscopic Versus Open Hepatectomy on Perioperative Clinical Outcomes of Patients with Primary Hepatic Carcinoma[J]. Chin Med Sci J, 2015, 30(2): 80-83
- [2] Huo Q, Zheng Z, Liu J, et al. Diagnosis value of combined detection of serum golgi protein 73, desgamma carboxy prothrombin and α -fetoprotein in primary hepatic carcinoma [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2015, 95(10): 757-760
- [3] Zhao Y, Wang M, Cui C, et al. Significance of combined tests of serum golgi glycoprotein 73 and other biomarkers in diagnosis of small primary hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Biomark, 2015, 15(5): 677-683
- [4] Wang LM, An SL, Wu JX. Diagnosis and therapy of primary hepatic neuroendocrine carcinoma: clinical analysis of 10 cases [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(6): 2541-2546
- [5] Wang N, Lv YZ, Xu AH, et al. Application of lobaplatin in trans-catheter arterial chemoembolization for primary hepatic carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(2): 647-650
- [6] Wu L, Wu J, Zhang H. Hypoglycemia-induced convulsive status epilepticus as the initial presentation of primary hepatic carcinoma [J]. Neurol Sci, 2012, 33(6): 1469-1471
- [7] Hur CJ, Min BR, Lee YJ, et al. Clinical courses of primary hepatic angiosarcoma: retrospective analysis of eight cases [J]. Korean J Gastroenterol, 2015, 65(4): 229-235
- [8] Luo J, Luo X, Liu X, et al. Imaging findings and transarterial therapy of primary hepatic carcinoma fed by right renal capsular artery [J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2015, 23(7): 517-521
- [9] Shen ZY, Wu MF, Zhang YX, et al. Treatment of hepatic carcinoma by low-frequency ultrasound and microbubbles: A case report [J]. Oncol Lett, 2015, 9(3): 1249-1253
- [10] Souto PA, Marcotegui AR, Orbea L, et al. Hepatic encephalopathy: Ever closer to its big bang [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(42): 9251-9256
- [11] Kamiza AB, Su FH, Wang WC, et al. Chronic hepatitis infection is associated with extrahepatic cancer development: a nationwide population-based study in Taiwan[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 861
- [12] Hiraoka A, Ishimaru Y, Kawasaki H, et al. Tumor Markers AFP, AFP-L3, and DCP in Hepatocellular Carcinoma Refractory to Transcatheter Arterial Chemoembolization[J]. Oncology, 2015, 89(3): 167-174
- [13] Nakagawa S, Hayashi H, Nitta H, et al. Scoring system based on tumor markers and Child-Pugh classification for HCC patients who underwent liver resection[J]. Anticancer Res, 2015, 35(4): 2157-2163
- [14] Guo Z, Xiang B, Zhang J, et al. Comparison of hepatic resection and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2014, 94(20): 1526-1529
- [15] Wan P, Zhang J, Long X, et al. Serum levels of preoperative α -fetoprotein and CA19-9 predict survival of hepatic carcinoma patients after liver transplantation [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26(5): 553-561
- [16] He C, Yin HF, Liu P, et al. Clinicopathologic features of combined hepatic carcinoma [J]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2013, 42(12): 824-828
- [17] El Raziky M, Attia D, El Akel W, et al. Hepatic fibrosis and serum alpha-fetoprotein (AFP) as predictors of response to HCV treatment and factors associated with serum AFP normalisation after treatment [J]. Arab J Gastroenterol, 2013, 14(3): 94-98
- [18] Ezzat WM, Amr KS. Insights for hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma genetic biomarkers: Early diagnosis and therapeutic intervention[J]. World J Hepatol, 2016, 8(30): 1251-1261
- [19] Wang J, Wang L, Zhu Y, et al. A high accuracy cantilever array sensor for early liver cancer diagnosis [J]. Biomed Microdevices, 2016, 18(6): 110
- [20] Gani RA, Suryamin M, Hasan I, et al. Performance of Alpha Fetoprotein in Combination with Alpha-1-acid Glycoprotein for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma Among Liver Cirrhosis Patients[J]. Acta Med Indones, 2015, 47(3): 216-222
- [21] Zhang HX, Liu DD, Jin BJ, et al. Changes of Serum Trace Elements, AFP, CEA, SF, T3, T4 and IGF-II in Different Periods of Rat Liver Cancer[J]. Chin J Cancer Res, 2011, 23(4): 301-305