

甲胎蛋白异质体 L3 对低浓度甲胎蛋白 肝癌诊断的临床意义

李鲁平, 谷海峰, 陈霖, 刘爱霞, 刘佳, 徐军, 张健, 郭静霞, 赵静, 李伯安

【摘要】 目的 探讨在低浓度甲胎蛋白(AFP)肝病患者中,甲胎蛋白异质体 L3(AFP-L3)的百分含量(AFP-L3%)对肝癌的早期诊断和疗效评估的临床意义。方法 收集 245 例血清低 AFP 含量(5~40 ng/ml)的肝病患者样本(其中肝硬化患者 100 例、肝癌患者 145 例),检测 AFP-L3%,并对其中 100 例肝硬化患者和 20 例肝癌术后患者分别进行 3 个月和 12 个月的随访。结果 以 AFP-L3% ≥ 10% 作为阳性判断标准,100 例肝硬化患者中阳性为 23 例,经 3 个月随访后其中 8 例诊断为肝癌;145 例肝癌患者血清 AFP-L3% 阳性率为 46.2% (67/145)。低浓度 AFP 肝癌组的 AFP-L3% 水平显著高于低 AFP 肝硬化组($t=7.318, P=0.001 < 0.01$);20 例肝癌患者术后有 5 例 AFP-L3% 仍为阳性,其在 12 个月内的生存率为 0,而术后 AFP-L3% 阴性患者生存概率为 15/15。结论 AFP-L3% 在低浓度 AFP 肝病患者中对肝癌的早期诊断和术后疗效评估都具有一定的临床意义。

【关键词】 甲胎蛋白类;肝肿瘤;诊断,鉴别

The diagnostic value of hepatocellular carcinoma by AFP-L3 variant determined in AFP low concentrations LI Lu-ping*, GU Hai-feng, CHEN Lin, LIU Ai-xia, LIU Jia, XU Jun, ZHANG Jian, GUO Jing-xia, ZHAO Jing, LI Bo-an. *The Sixth People's Hospital of Shenyang, Liaoning 110006, China

Corresponding author: LI Bo-an, Email: lba@263.net

【Abstract】 Objective To explore the clinical value of alpha-fetoprotein variant (AFP-L3) percentage in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC) and the operation evaluation in the patients with low serum AFP level. **Methods** AFP-L3 variants from 245 patients (including 100 cases of cirrhosis and 145 cases of HCC) with low serum AFP level (5-40 ng/ml) were isolated and the contents of AFP-L3 variant and total serum AFP were measured to get AFP-L3% (the ratio of AFP-L3 to total AFP). The follow-up of 3 months for 100 cirrhosis patients and 12 months for 20 HCC patients who underwent operation were performed. **Results** Using AFP-L3% ≥ 10% as a positive criterion, there was a positive rate of 23% with AFP-L3% in 100 cases of cirrhosis, and 8 out of 23 cases of AFP-L3 positive were diagnosed to be HCC after 3 months. There was a positive rate of 46.2% with AFP-L3% in 145 cases of HCC with low serum AFP level. AFP-L3% level was significantly higher in HCC than those in cirrhosis ($t=7.318, P=0.001 < 0.01$). The results of AFP-L3% of 20 HCC patients who underwent operation and therapy showed that the survival rates of AFP-L3% positive cases at 12 months was 0, and the survival rates of AFP-L3% negative cases at 12 months was 15/15. **Conclusion** The percentage of AFP-L3 has significant clinical values for the early diagnosis of HCC and the operation evaluation of hepatic resection in the patients with low serum AFP level.

【Key words】 Alpha-fetoproteins; Liver neoplasms; Diagnosis, differential

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球最常见的恶性肿瘤之一,每年肝癌新发患者约有

100 万,全世界每年约有 25 万人死于该病^[1]。我国肝癌死亡率位居恶性肿瘤第二位,大部分 HCC 都是由慢性肝炎、肝硬化发展而来,在这些高危患者中,早期发现肝癌并及时治疗可以有效提高 5 年生存率。甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)是目前诊断 HCC 最常用的肿瘤标志物,但大量研究表明 AFP 的灵敏度和特异度均不高,在一些慢性肝炎、肝硬化等良性肝病患者中 AFP 均会有不同程度的升高,且多

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2013.06.018

作者单位:110006 沈阳,沈阳市第六人民医院检验科(李鲁平、谷海峰);中国人民解放军第三〇二医院临床检验中心(陈霖、刘爱霞、刘佳、徐军、张健、郭静霞、赵静、李伯安)

通信作者:李伯安,Email: lba@263.net

呈低浓度分布,与早期肝癌低浓度 AFP 分布重叠^[2],因此 2010 版美国肝病研究学会(AASLD)指南已不再将 AFP 作为筛查指标。AFP 低浓度升高在临床并没有得到足够重视,但是低浓度 AFP 良性肝病患者很可能已经发展为早期肝癌^[3],这部分人群中在影像学证据出现之前,进行 HCC 诊断存在一定的困难。

AFP 存在多种异质体,其中与小扁豆凝集素(lens culinaris, LCA)亲和力较强、能够与之结合的称为甲胎蛋白异质体 3(AFP-L3)。血清中的 AFP-L3 主要来自于肝癌细胞,因此其水平随着肝癌的生长成线性升高^[4-5],对肝癌的诊断具有很高的特异性。既往文献较多关注用 AFP-L3 百分含量(AFP-L3%)鉴别高浓度 AFP 患者的良恶性肝病。本研究拟探讨在低浓度 AFP 肝病中,AFP-L3% 对肝癌的早期诊断和疗效评估的临床意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 245 例血清标本取自 2012 年 1—12 月沈阳市第六人民医院和解放军第三〇二医院住院肝病患者,男性 167 例,女性 78 例,平均年龄 50 岁;其中肝硬化患者 100 例,肝癌 145 例(其中 20 例进行了手术切除治疗),诊断标准符合《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)》。全部患者血清 AFP 均处于低浓度(5~40 ng/ml)范围,血清保存于 -80℃。

1.2 仪器与试剂 AFP 检测使用罗氏 E170 电化学发光分析系统及其配套试剂,AFP-L3 纯化装置及试剂由本室和北京热景生物技术有限公司共同研制。

1.3 方法 AFP-L3 的纯化按参考文献[6]进行,纯化后的 AFP-L3 和原始血清中的 AFP 含量测定应用罗氏 E170 电化学发光分析系统完成,严格按设备及试剂的说明书进行操作。

1.4 统计学方法 计算每份标本的 AFP-L3%(AFP-L3/AFP × 100%),应用 GraphPad Prism 5.0 软件进行统计分析,组别间 AFP-L3% 的比较采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 低浓度 AFP 肝硬化与肝癌患者血清中 AFP-L3% 检测结果 肝硬化组与肝癌组患者 AFP-L3% 结果如图 1 所示,统计分析表明肝癌患者组的 AFP-

L3% 与肝硬化组差异具有统计学意义($t = 7.318$, $P = 0.001 < 0.05$)。其中肝癌患者的 AFP-L3% 分布明显不同于肝硬化组,HCC 患者 AFP-L3% 均值为 17%,肝硬化患者 AFP-L3% 均值为 8%。

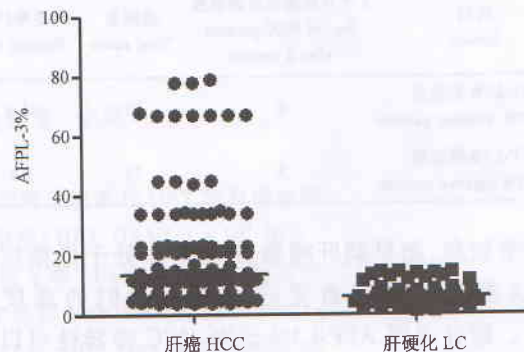


图 1 肝癌($n = 145$)与肝硬化($n = 100$)患者血清 AFP-L3% 分布
Fig. 1 Distribution of AFP-L3% in the HCC patients ($n = 145$) and liver cirrhosis patients ($n = 100$)

以 AFP-L3% $\geq 10\%$ 为临界值,肝硬化和肝癌患者血清检测结果见表 1,统计分析表明 2 组阳性率差异具有统计学意义($\chi^2 = 13.715$, $P = 0.001 < 0.05$)。

表 1 低浓度 AFP 肝硬化和肝癌患者 AFP-L3% 阳性率比较
Tab. 1 The positive rate of AFP-L3% in cirrhosis and HCC patients with low AFP levels

组别 Groups	总例数 Total cases	AFP-L3% 阳性例数 No. of AFP-L3% positive patients	阳性率(%) Positive rate
肝硬化组 Liver cirrhosis	100	23	23.0
肝癌组患者 HCC	145	67	46.2

2.2 肝硬化患者的随访结果 对 100 例低浓度 AFP 肝硬化患者进行 3 个月的随访诊断研究,结果见表 2。统计分析表明,AFP-L3% 阳性组与阴性组的随访肝癌发病率差异具有统计学意义($\chi^2 = 17.257$, $P = 0.001 < 0.05$)。

2.3 肝癌手术治疗患者随访结果 20 例肝癌患者术后第 30 天左右进行 AFP 及 AFP-L3 的检测,计算 AFP-L3%,其中阳性 5 例、阴性 15 例。进行 12 个月的随访生存调查发现,阳性组有 0 例存活,阴性组有 15 例存活(15/15)。

3 讨论

目前临床中 AFP 低浓度(5~40 ng/ml)的肝癌

表 2 肝硬化 AFP-L3% 阳性和阴性患者
3 个月后肝癌发生率

Tab. 2 The incidence rate of HCC in the liver cirrhosis patients with AFP-L3% positive and negative after three months

组别 Groups	3 个月后确诊肝癌例数 No. of HCC patients after 3 months	总例数 Total cases	阳性率 (%) Positive rate
AFP-L3% 阳性组 AFP-L3% positive patients	8	23	34.8
AFP-L3% 阴性组 AFP-L3% negative patients	3	77	3.9

漏诊率较高,而早期肝癌患者 AFP 多处于低浓度水平,这部分肝癌患者更应该引起我们的高度重视^[7]。研究表明 AFP-L3% 诊断 HCC 特异性可以达到 94%,AFP-L3 的检测能够在慢性乙肝、丙肝和肝硬化患者等高危人群中发现直径 < 2 cm 的 HCC。一项跟踪研究显示,AFP-L3 比影像学可以提前 3 年半预警 HCC 发生^[8]。AFP-L3% 对肝癌的总灵敏度为 50% ~ 60%,对直径 ≥ 5 cm 的肝癌的灵敏度为 80% ~ 90%,特异性为 95% 以上,显著高于总 AFP 测定。在 AFP-L3 对肝癌预后判断作用的研究中,随访报道表明,治疗前 AFP-L3% 阳性组生存率显著低于阴性组^[9]。

我们的研究中,23 例 AFP-L3% 升高的肝硬化患者中,有 8 例三个月后发现了肝癌,高于阴性组,表明 AFP-L3% 在 AFP 总浓度较低(5 ~ 40 ng/ml)的肝病患者中,是一个有效的肝癌预警指标。同时我们还发现 AFP 低浓度肝癌患者的 AFP-L3% 高于肝硬化组,证明其具有良好的诊断价值。治疗随访研究表明,术前低浓度总 AFP 的 20 例肝癌患者中,术后 30 d 内 AFP-L3% 仍为阳性的患者在未来 12 个月内的生存率明显降低,而阴性患者生存率较高,

表明 AFP-L3% 可能是一个良好的术后监测指标,与 Toyoda 等^[10] 研究是一致的。

我们的研究结果表明,AFP-L3 在早期肝癌诊断和术后监测方面都体现了良好的临床价值。对低浓度 AFP 的肝病患者,应进行 AFP-L3 的检测。

4 参考文献

- [1] Shariff MI, Cox JJ, Goema AI, et al. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis and therapeutics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 3: 353-367.
- [2] Hu KQ, Kyulo NL, Lim N, et al. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2004, 99: 860-865.
- [3] 张建淮, 马曾辰, 王建莹. 甲胎蛋白低浓度阳性肝细胞癌 424 例的诊断分析. *中华普通外科杂志*, 2002, 17: 549-550.
- [4] Taketa K, Sekiya C, Namiki M, et al. Lectin-reactive profiles of alpha-fetoprotein characterizing hepatocellular carcinoma and related conditions. *Gastroenterology*, 1990, 99: 508-518.
- [5] Yamashita F, Tanaka M, Satomura S, et al. Prognostic significance of Lens culinaris agglutinin A-reactive alpha-fetoprotein in small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 1996, 111: 996-1001.
- [6] 宋永继, 侯俊, 徐军, 等. 亲和吸附纯化甲胎蛋白异质体 (AFP-L3) 方法的建立. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2013, 27: 129-131.
- [7] Choi JY, Jung SW, Kim HY, et al. Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP. *World J Gastroenterol*, 2013, 19: 339-346.
- [8] 纪凤卿, 徐振兴. 甲胎蛋白异质体 L3 在原发性肝癌诊断中的研究进展. *国际检验医学杂志*, 2013, 34: 580-583.
- [9] 高锦, 徐爱芳, 王妙焯, 等. 甲胎蛋白异质体对肝癌患者术后预后价值的应用研究. *中华卫生检验杂志*, 2011, 21: 1672-1674.
- [10] Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Clinical utility of highly sensitive Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein < 20 ng/ml. *Cancer Sci*, 2011, 102: 1025-1031.

(收稿日期: 2013-04-18)