

新医学, 2001, 32 (9): 529.

- [10] 庄心良, 曾因明, 陈伯玺. 现代麻醉学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 2233-2250.
- [11] 孙丽娜, 张波, 许颖, 等. 广州市 40~65 岁居民载

脂蛋白 E 基因多态性与血脂水平的关系[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2008, 29 (2): 181-185.

(收稿日期: 2009-04-16)

(编辑: 洪悦民)

甲胎蛋白异质体 3 对肝细胞癌的预测作用

——附 18 例分析

江苏常州市第三人民医院肝病研究所 (213001)

陈 敏 王永忠 杭双荣 申红玉 濮翔科

[摘 要] 目的: 探讨甲胎蛋白异质体 3 (lentil lectin-reactive alpha-fetoprotein-L3, AFP-L3) 对肝癌的预测作用。方法: 抽取 18 例经影像学 (B 超、CT 等) 诊断未发现肝癌的肝硬化患者的静脉血 5 mL, 采用国产微量离心柱法分离 AFP-L3, 用化学发光免疫法检测血标本中的甲胎蛋白和 AFP-L3 含量, 以 AFP-L3 超过 10% 作为阳性判断标准。结果: 18 例肝硬化患者的 AFP-L3 分别为 14%~75%, 出院后分别接受 3~18 个月的随访, 其中 17 例在出院后 3~18 个月内被诊断为肝癌。结论: AFP-L3 阳性的肝硬化患者进展为肝癌的几率高, 提示应对 AFP-L3 阳性的肝硬化患者进行密切随访, 以便早期发现肝癌。

[关键词] 甲胎蛋白 甲胎蛋白异质体 3 肝癌 肝硬化 病毒性肝炎 预测

1 引 言

近年来, 有学者认为, 甲胎蛋白异质体 3 (lentil lectin-reactive alpha-fetoprotein-L3, AFP-L3) 是诊断肝细胞癌的一个重要的预测因子, 但其是否可作为肝硬化进展为肝癌的预测指标, 笔者尚未见文献报道^[1]。为了探讨 AFP-L3 能否作为预测肝硬化转化为肝细胞癌的有用指标, 我们对 18 例 AFP-L3 含量超过 10% 的肝硬化患者进行了随访调查。现将结果报告如下。

2 对象与方法

2.1 研究对象

2005-2007 年本院收治的 18 例肝硬化住院患者, 其中男 13 例, 女 5 例; 年龄 32~65 岁, 中位年龄 52.5 岁。所有患者以乏力、纳差入院检查, HBsAg 阳性, ALT、AST 超过 50 U/L, ALT/AST 小于 1, γ -谷氨酰转移酶升高, 经彩色多普勒血流显像检查, 再结合临床症状诊断为病毒性乙型肝炎后肝硬化 (肝炎后肝硬化)。其中 13 例为肝硬化代偿期, 5 例为肝硬化失代偿期, 肝病史 15~20 年, 肝硬化病程 3~15 年。入院后经抗病毒、护肝、抗炎治疗, 结合免疫调节治疗 1~2 个月后, ALT、AST 基本正常, 临床症状缓解后出院。出院

前经 B 超、CT 复查仍维持肝硬化的诊断, 且未发现肝细胞癌。

2.2 方 法

2.2.1 检测方法 所有病人入院即抽取 5 mL 静脉血, 经 3 000 \times g 离心后分离血清, 置于冷冻管中立即冻存于 -80 $^{\circ}$ C 超低温冰箱。甲胎蛋白、AFP-L3 检测试剂由北京热景生物技术有限公司提供。按照试剂说明书的要求, 用化学发光免疫法检测甲胎蛋白。AFP-L3 的检测方法: 采用国产微量离心柱, 柱内预先装有耦联了小扁豆凝集素 (lens culinaris lectin, LCA) 的琼脂糖, 可特异性地结合 AFP-L3, 经离心清洗洗去不结合的甲胎蛋白, 然后加入洗脱液, 再次过离心后收集洗脱液中含有的 AFP-L3, 然后用化学发光法检测甲胎蛋白和 AFP-L3 的含量, 并计算 AFP-L3 占甲胎蛋白总量的百分比, 以 AFP-L3 超过 10% 作为阳性判断标准^[2]。

2.2.2 研究方法 查阅 18 例患者的临床资料, 患者出院后每月进行电话随访, 动员患者每月回医院进行例行检查, 包括彩色多普勒血流显像、CT、肝功能、甲胎蛋白等。然后将检查结果从医院信息系统中调取并归档保存研究。从 2005 年 12 月随访至 2009 年 3 月。

3 结果

18 例 AFP-L3 阳性的肝硬化患者的随访结果, 详见表 1。

4 讨论

我国是病毒性乙型肝炎高发区, 乙肝的反复发作会导致正常肝细胞越来越少, 发生肝脏纤维化最终发展为肝硬化, 甚至肝癌, 近年来肝癌的发病率呈明显上升趋势, 在恶性肿瘤的死亡率中位居第 3, 而且多数病人确诊时已进入中晚期^[3]。治疗肝癌的关键是强调早期诊断、早期治疗的“二早”原则^[4]。因此, 早期发现、定期检测肝硬化转为肝癌的预测指标尤为重要。甲胎蛋白作为比较特异的肝癌诊断标志物已应用多年, 20 世纪 70 年代人们发现甲胎蛋白存在多种异质体, 造成异质性的主要原因是甲胎蛋白糖链结构的差异, 以 LCA 作为外源性凝集素, 甲胎蛋白可被分为 LCA 非结合型 (AFP-L1、AFP-L2) 和 LCA 结合型 (AFP-L3)^[5,6]。其中 AFP-L1 主要存在于良性肝病中, AFP-L2 存在于孕妇中, AFP-L3 为肝细胞癌所特有^[7,8]。有文献报道, AFP-L3 阳性预测肝癌发生的正确率高达 94%, 如果检测 AFP-L3 为阴性, 就基本可以排除

肝细胞癌^[9,10]。

此 18 例肝硬化患者均为我院收治的住院病人, 经彩色多普勒血流显像诊断为肝硬化, 虽然出院时均未作出肝细胞癌的临床诊断, 但 AFP-L3 均超过 10%, 故进行了随访, 结果发现, 有 2 例病人在出院后 3 个月以后就被病理检查诊断为肝细胞癌, 这和 Sato 等 (1993 年) 报道的 AFP-L3 升高的肝硬化病人大多数在 3~18 个月内被诊断为肝细胞癌的结果相符。另据 Shiraki 等 (1995 年) 报道, 对 21 例 AFP-L3 阳性的肝癌患者进行回顾性分析发现, 分别有 50% 和 41% 的患者在影像学诊断确定前 6 个月和前 12 个月就存在 AFP-L3 的阳性表达。可见, 在影像学检查尚未发现肝癌的特征性占位性病变时, 检测 AFP-L3 可以预测肝癌的发生与否。对 AFP-L3 超过 10% 的患者进行随访和严密监测非常必要。由于本研究的例数偏少, 尚未能对 AFP-L3 阳性与肝细胞癌的发生率和生存率的关系作出总结。

Purves 等 (1970 年) 首先应用淀粉凝胶电泳分离出人的 AFP 异质体, 目前, 国内外常用的检测 AFP-L3 的方法主要有植物凝集素亲和层析法、

表 1 18 例 AFP-L3 阳性的肝硬化患者的随访结果

序号	年龄 (岁)	出院主要诊断	甲胎蛋白 ($\mu\text{g/L}$)	AFP-L3 (%)	最后确诊结果 ¹⁾
例 1	47	肝炎后肝硬化	118	49	3 个月后确诊肝细胞癌
例 2	51	肝炎后肝硬化	82	21	7 个月后确诊肝细胞癌
例 3	42	慢性重型肝炎并肝硬化	356	75	9 个月后确诊肝细胞癌
例 4	57	肝炎后肝硬化	82	14	12 个月后确诊肝细胞癌
例 5	39	肝炎后肝硬化	265	65	6 个月后确诊肝细胞癌
例 6	61	肝炎后肝硬化	98	57	3 个月后确诊肝细胞癌
例 7	59	肝炎后肝硬化	273	70	10 个月后确诊肝细胞癌
例 8	32	慢性活动性肝炎并肝硬化	164	35	6 个月后确诊肝细胞癌
例 9	65	肝炎后肝硬化	377	57	15 个月后确诊肝细胞癌
例 10	55	肝炎后肝硬化	301	32	9 个月后检查确诊肝细胞癌
例 11	53	肝炎后肝硬化	263	55	6 个月后检查确诊肝细胞癌
例 12	48	肝炎后肝硬化	159	30	8 个月检查确诊肝细胞癌
例 13	60	肝炎后肝硬化	378	47	16 个月后确诊肝细胞癌
例 14	55	肝炎后肝硬化	59	43	18 个月后确诊肝细胞癌
例 15	62	肝炎后肝硬化	278	68	5 个月后确诊肝细胞癌
例 16	52	肝炎后肝硬化	102	35	13 个月后确诊肝细胞癌
例 17	45	肝炎后肝硬化	95	48	8 个月后确诊肝细胞癌
例 18	49	肝炎后肝硬化	256	27	出院 18 个月, 仍在随访中

¹⁾ 12 例为手术后病理切片确诊, 5 例确诊时肝癌已扩散未手术, 是经 CT、彩色多普勒血流显像等诊断; 例 3 于 2007 年 5 月死亡, 例 5 于 2008 年 2 月死亡, 例 8 于 2008 年 12 月死亡³⁴

- of C-reactive protein: lessons learned from transgenic mice[J]. *Immunol Res*, 2002, 26 (1-3): 279-287.
- [2] 王庆, 凌文华. C-反应蛋白与动脉粥样硬化不稳定性斑块[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2004, 25 (3S): 384-386, 封3.
- [3] 石秀林, 李芳萍, 蔡梦茵, 等. 新诊断 2 型糖尿病患者血清炎症因子及外周血单个核细胞中核因子 kB 活性变化[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2006, 27 (3): 266-270.
- [4] VOLANAKIS J E. Human C-reactive protein: expression, structure, and function[J]. *Mol Immunol*, 2001, 38 (2-3): 189-197.
- [5] SASAKI K, FUJITA I, HAMASAKI Y, et al. Differentiating between bacterial and viral infection by measuring both C-reactive protein and 2'-5'-oligoadenylate synthetase as inflammatory markers[J]. *J Infect Chemother*, 2002, 8 (1): 76-80.
- [6] 杨卫东. 外科手术中 CRP 检测应用的探讨[J]. *赣南医学院学报*, 2001, 21 (1): 52-53.
- [7] 刘靳波, 陈红英, 熊彬. C-反应蛋白检测在儿童急性呼吸道感染中的应用[J]. *西部医学*, 2006, 18 (1): 36-37.
- [8] PÓVOA P, ALMEIDA E, MOREIRA P, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis[J]. *Intensive Care Med*, 1998, 24 (10): 1052-1056.
- [9] 朱新建, 凌利芬, 聂署萍, 等. CRP 检测在妇科感染性疾病中的应用价值[J]. *中国热带医学*, 2009, (01): 105-106.
- [10] 陶金, 文卓夫, 郑丰平, 等. 几种单项指标对评估急性胰腺炎严重程度的临床意义——附 87 例报告[J]. *新医学*, 2008, 39 (8): 516-518.
- [11] Feldman J G, Goldwasser P, Holman S, et al. C-reactive protein is an independent predictor of mortality in women with HIV-1 infection[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, 32 (2): 210-214.
- [12] 张飞萍, 黄云昆, 王胜虎, 等. C 反应蛋白检测在新生儿感染中的临床研究[J]. *中国妇幼保健*, 2006, (16): 65-66.
- [13] 张一举. 预测发热小婴儿发生严重细菌性感染的方法[J]. *新医学*, 2007, 38 (4): 275-277.

(收稿日期: 2009-06-10)

(编辑: 李苏玲)

(上接第 515 页)

亲和印迹法、免疫交叉电泳技术等^[11]。但上述方法对技术的要求较高、操作繁琐、试剂昂贵, 限制了 AFP-L3 的临床上的应用。本研究采用国产的微量离心柱法试剂, 可以快速、简便地获得 AFP-L3 的组分, 用化学发光免疫法进行定量检测, 方法简便, 费用低, 利于临床推广。可以为肝癌的早期诊断发挥重要的作用。

[参考文献]

- [1] 卓传尚, 柳丽娟, 吴秋芳, 等. 小扁豆凝集素结合型甲胎异质体在肝癌诊断中的意义[J]. *中国实验诊断学*, 2009, 13 (2): 208-210.
- [2] 王永忠, 罗立波, 吴国祥, 等. 微量离心柱法分离检测甲胎蛋白异质体 (AFP-L3) 及其临床意义[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2007, 21 (2): 135-137.
- [3] 谭淑芳, 林岩, 赵祎莉. 230 例肝癌病人手术后肺部并发症的危险因素分析[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2006, 27 (4S): 180-182.
- [4] 彭承宏, 李松岗, 刘颖斌, 等. 肝癌研究现状[J]. *肝胆外科杂志*, 2001, 9 (5): 386-388.
- [5] 王爱华, 王华梁, 方芳, 等. AFP 和 AFP 异质体对 405 例原发性肝癌的诊断价值探讨[J]. *上海医学检验杂志*, 2002, 17 (2): 87-89.
- [6] 张颖, 石明, 张昌卿, 等. 肝癌患者术前外周血甲胎蛋白 mRNA 检测与术后复发的关系[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2007, 28 (3S): 4-6.
- [7] 孙艳虹, 姜悦. 肿瘤标志物在临床上的应用 (上)[J]. *新医学*, 2008, 39 (1): 52-54.
- [8] 王捷. 原发性肝癌的诊断和治疗[J]. *新医学*, 2008, 39 (2): 121-123.
- [9] TU Z, YIN Z, WU M. Prospective study on the diagnosis of hepatocellular carcinoma by using alpha-fetoprotein reactive to lentil lectin[J]. *Chin Med Sci J*, 1992, 7 (4): 191-196.
- [10] 蔡志昌, 沈霞. AFP 异质体在肝癌诊断中的应用[J]. *中国实验诊断学*, 2001, 5 (4): 189-190.
- [11] 栾翔凌, 胡燕, 游绍莉, 等. 凝集素亲和层析离心柱化学发光检测 AFP-L3 在肝细胞癌诊断中的应用[J]. *实用预防医学*, 2008, 15 (2): 539-541.

(收稿日期: 2009-04-29)

(编辑: 李苏玲)