

# 血清甲胎蛋白、肿瘤相关物质和癌胚抗原对原发性肝癌的鉴别诊断

周琦, 张琼, 魏来

## ■背景资料

血清甲胎蛋白(AFP)目前是诊断原发性肝细胞癌的首选血清标志物, 但尚有其他肿瘤可出现血清AFP升高, 为进一步降低肝癌的漏诊率和误诊率, 选取肿瘤相关物质(TSGF)、癌胚抗原(CEA)联合检测有助于提高原发性肝癌(PHC)的诊断与鉴别诊断的正确率。

周琦, 张琼, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

魏来, 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所 湖北省武汉市 430030

作者贡献分布: 文献检索、实验操作、论文撰写由周琦完成; 此课题由周琦与魏来设计; 部分数据分析和文献检索由周琦与张琼共同完成; 研究所用新试剂及分析工具由魏来提供。

通讯作者: 魏来, 主治医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所. weilaitj@hotmail.com

收稿日期: 2010-02-26 修回日期: 2010-05-11

接受日期: 2010-05-18 在线出版日期: 2010-06-28

## Differential diagnosis of primary hepatic carcinoma by detecting serum alpha-fetoprotein, tumor-associated substances and carcinoembryonic antigen

Qi Zhou, Qiong Zhang, Lai Wei

Qi Zhou, Qiong Zhang, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Lai Wei, Institute of Organ Transplantation, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Lai Wei, Institute of Organ Transplantation, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China. weilaitj@hotmail.com

Received: 2010-02-26 Revised: 2010-05-11

Accepted: 2010-05-18 Published online: 2010-06-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the value of combined detection of serum alpha-fetoprotein (AFP), tumor-associated substances (TSGF) and carcinoembryonic antigen (CEA) in the diagnosis of primary hepatic carcinoma (PHC).

**METHODS:** Serum samples from 100 patients with primary hepatic carcinoma (PHC group), 100 patients with benign liver disease (benign liver disease group) and 100 healthy individuals (control group) were used to detect the contents of AFP, TSGF and CEA by electrochemical lumi-

nescence immunoassay and biochemical colorimetric assay.

**RESULTS:** In the PHC group, the positive rate of combined detection of AFP, TSGF and CEA was 95%, significantly higher than those of detection of AFP (70%), TSGF (61%) or CEA (57%) alone (all  $P < 0.05$ ). The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value of the combined detection method were significantly higher than those of detection of a single tumor marker (all  $P < 0.05$ ). After treatment, serum levels of AFP, TSGF and CEA significantly declined in PHC patients when compared with pre-treatment values (all  $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** Combined detection of AFP, TSGF and CEA can not only improve the diagnosis of PHC, especially in AFP-negative patients, but also help make a differential diagnosis between benign and malignant liver tumors.

**Key Words:** Alpha-fetoprotein; Carcinoembryonic antigen; Tumor-associated substances; Primary hepatic carcinoma

Zhou Q, Zhang Q, Wei L. Differential diagnosis of primary hepatic carcinoma by detecting serum alpha-fetoprotein, tumor-associated substances and carcinoembryonic antigen. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(18): 1936-1939

## 摘要

**目的:** 探讨甲胎蛋白(AFP)、肿瘤相关物质(TSGF)、癌胚抗原(CEA)联合检测对原发性肝癌(PHC)的互补诊断价值及疗效观察的价值。

**方法:** 收集PHC患者100例(PHC组)、良性肝病患者100例(良性肝病组)及健康体检者100例(对照组)的血清样品。用电化学发光免疫测定法和生物化学比色定量法检测AFP、TSGF和CEA含量, 并进行比较。

**结果:** PHC治疗组的AFP+TSGF+CEA联合检

## ■同行评议者

张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院消化内科

测阳性率为95%, 高于单纯AFP检测阳性率(70%)、TSGF检测阳性率(61%)和CEA检测阳性率(57%), 联合检测阳性率与单项指标检测PHC阳性率相比较, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); AFP+TSGF+CEA联合检测灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值均高于单项肿瘤标志物的检测结果, 与单项肿瘤标志物检测结果相比较, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 治疗后, PHC患者AFP、TSGF、CEA血清水平明显降低, 与治疗前相比较, 差异有显著统计学意义( $P<0.01$ ).

**结论:** 联合检测AFP、TSGF和CEA三项指标, 可提高PHC尤其是AFP阴性的PHC诊断率, 对肝肿瘤的良恶性辅助诊断及鉴别诊断具有一定应用价值.

**关键词:** 甲胎蛋白; 癌胚抗原; 肿瘤相关物质; 原发性肝癌

周琦, 张琼, 魏来. 血清甲胎蛋白、肿瘤相关物质和癌胚抗原对原发性肝癌的鉴别诊断. 世界华人消化杂志 2010; 18(18): 1936-1939  
http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1936.asp

## 0 引言

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)是一种恶性程度高、进展快、预后差、侵袭性强的恶性肿瘤. 早期治疗, 可改善患者的生存期, 提高其生活质量, 而早期PHC多无明显临床症状和体征, 若病灶小于5 cm, 一般不易被发现<sup>[1]</sup>. 血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)是诊断PHC最常用的肿瘤标志物, 但仍有30%左右PHC患者血清AFP呈阴性或低浓度<sup>[2]</sup>. 为提高对PHC的诊断阳性率, 近年来大量学者对AFP联合其他肿瘤标志物来诊断肝癌进行了研究, 发现多种标志物联合检测可以提高检测的灵敏度和特异度. 本研究对100例PHC患者进行了AFP、肿瘤特异性生长因子(tumor specific growth factor, TSGF)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)联合检测, 以探讨其对PHC的诊断和鉴别诊断意义. 现报道如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** PHC组为2007-08/2009-12在我院内科及外科已确诊的PHC患者100例, 其中男63例, 女37例, 平均年龄43岁±17岁, 经影像学、肝脏穿刺、病理检查确诊; 良性肝病组为同期在我院确诊的良性肝病患者, 其中男60例, 女40例, 平

表 1 三组患者血清肿瘤标志物测定结果 ( $n=100$ , mean ± SD)

分组	AFP(μg/L)	TSGF(kU/L)	CEA(μg/L)
PHC组	543.2 ± 335.7 <sup>ac</sup>	86.6 ± 16.5 <sup>ac</sup>	21.3 ± 30.8 <sup>ac</sup>
良性肝病组	25.7 ± 13.5 <sup>a</sup>	46.7 ± 8.5 <sup>a</sup>	4.5 ± 4.1 <sup>a</sup>
对照组	8.9 ± 2.3	32.5 ± 6.7	2.0 ± 1.4

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 对照组; <sup>c</sup> $P<0.05$  vs 良性肝病组.

均年龄42岁±19岁, 包括慢性肝炎、肝硬化等良性肝病; 对照组为我院健康体检职工100例, 其中男65例, 女35例, 平均年龄43岁±16岁. 三组受检者性别构成、年龄等比较, 差异无统计学意义, 具有可比性.

**1.2 方法** 抽取患者空腹静脉血3 mL, 分离血清后, -20 °C冷冻备用. AFP采用微粒子免疫荧光法用全自动免疫荧光分析仪(型号AXSYM)及其配套试剂进行测定分析, 配套试剂正常参考值: AFP<10.9 μg/L; 男16.0-323.0 μg/L, 女7.0-283.0 μg/L, 取此试剂盒提供的正常参考值上限作为判断异常的临界值; TSGF检测采用比色法, 试剂盒由福建新大陆生物技术有限公司提供, 以TSGF含量≥71.0 kU/L为阳性; CEA浓度检测使用雅培AX-SYM化学发光免疫分析仪, CEA试剂盒由美国贝克曼公司提供, CEA>2.5 μg/L作为阳性界值.

**统计学处理** 采用SPSS13.0统计软件进行统计分析, 计量资料数据以mean±SD表示, 组间比较采用 $t$ 检验; 计数资料以百分率表示, 比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 PHC组、良性肝病组和对照组三组患者血清肿瘤标志物测定** PHC组血清AFP、TSGF及CEA含量与良性肝病组比较有显著性差异( $P<0.05$ ), 与对照组比较有显著性差异( $P<0.01$ ); 良性肝病组与对照组比较亦有显著性差异( $P<0.05$ , 表1).

**2.2 AFP、TSGF及CEA单独检测及联合检测对PHC的诊断价值** AFP+TSGF+CEA联合检测灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值均高于单项肿瘤标志物的检测结果, 与单项肿瘤标志物检测结果相比较, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表2).

**2.3 AFP、TSGF及CEA单独检测及联合检测对PHC诊断阳性率比较** AFP+TSGF+CEA联合检测阳性率为95%, 高于单纯AFP检测阳性率(70%)、TSGF检测阳性率(61%)和CEA检测阳性

## ■ 研发前沿

HCC的早期诊断近年来成为临床医学研究热点之一, 联合应用特异性、敏感性、准确性更强的HCC血清学指标与AFP联用及基因家族蛋白标志物等多种诊断技术已引起肿瘤学界的高度重视.

## ■相关报道

丛文明等发现PHC的一线抗体为AFP,二线抗体由TSGF和CEA组成;CC的一线抗体为CK19和AFP,二线抗体为CA19-9。酌情使用二线抗体,可以较好地对HCC、ICC和肝MAC进行鉴别诊断。而此诊断谱在血清AFP阴性PHC诊断及鉴别诊断中的作用则需要进一步研究。

表 2 各项肿瘤标志物检测结果 (%)

项目	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
AFP	72.8	93.3	80.8	94.3	69.5
TSGF	81.4	83.5	84.2	90.7	74.6
CEA	82.1	85.7	79.2	89.4	67.3
AFP+	96.1 <sup>a</sup>	80.3 <sup>a</sup>	95.1 <sup>a</sup>	98.6 <sup>a</sup>	90.2 <sup>a</sup>
TSGF+CEA					

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 单项指标。

率(57%),联合检测阳性率与单项指标检测PHC阳性率相比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.4 PHC患者治疗前后3项标志物血清水平的比较 治疗后,PHC患者AFP、TSGF、CEA血清水平明显降低,与治疗前相比较,差异有显著统计学意义( $P<0.01$ ,表3)。

## 3 讨论

PHC是严重威胁人类健康和生命的恶性肿瘤之一,早诊断、早治疗仍然是提高患者生存质量的重要手段。目前对PHC的诊断方法主要是影像学、组织细胞学和血清学方法。

AFP是常规血清学检测指标,AFP合成基因在相应的肿瘤细胞中被激活,产生大量AFP,使其在血中浓度升高,因而可作为PHC的普查、诊断、判断疗效等手段,已广泛应用于临床<sup>[3]</sup>。目前统计学数据显示AFP诊断PHC的阳性率为60%-70%<sup>[4]</sup>,灵敏度为70%左右<sup>[5]</sup>,由于部分良性肝病患者的血清AFP也呈不同程度的增高,从实验诊断的角度无法同低浓度的PHC患者相鉴别。本文结果显示,PHC患者AFP的阳性率仅为70%,因此单靠AFP诊断PHC易造成漏诊和误诊<sup>[6]</sup>。为了提高肿瘤标志物在PHC的检出率,探求新的对原发性肝癌敏感的血清肿瘤标志物,并与AFP联合应用提高PHC诊断准确率成为众多学者研究的课题<sup>[7]</sup>。

本文PHC组血清AFP、TSGF及CEA水平平均高于良性肝病组与对照组,说明这3项指标的检测对PHC的诊断均有较大价值,可作为PHC的诊断指标。PHC组血清AFP、TSGF及CEA含量与良性肝病组比较有显著性差异( $P<0.05$ ),与对照组比较有显著性差异( $P<0.01$ );AFP、TSGF及CEA三项指标在良性肝病组与对照组比较亦有显著性差异( $P<0.05$ )。提示这三项指标在良性肝病中也有一定的阳性率,临床上要特别注意鉴别诊断。

表 3 PHC患者治疗前后3项标志物水平的比较 ( $n=100$ )

	AFP( $\mu\text{g/L}$ )	TSGF(KU/L)	CEA( $\mu\text{g/L}$ )
治疗前	543.2 $\pm$ 335.7	86.6 $\pm$ 16.5	21.3 $\pm$ 30.8
治疗后	33.5 $\pm$ 16.3 <sup>a</sup>	62.4 $\pm$ 10.5 <sup>a</sup>	5.7 $\pm$ 1.6 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 治疗前。

TSGF是肿瘤血管增生涉及的众多生长因子之一<sup>[8]</sup>,他们可来源于肿瘤细胞、单核细胞等,他只对恶性肿瘤血管增生起重要作用,而对非肿瘤血管增生无明显影响。因此,其在健康普查、早期诊断、监测肿瘤病情及判定预后中具有重要意义<sup>[9]</sup>,但其仅具有肿瘤特异性而不具备器官特异性,不能单独用于检测PHC,必须和其他肿瘤标志物联合检测才有诊断价值<sup>[10]</sup>。CEA是一种肿瘤基因表型标志物,是一种糖蛋白,与甲胎蛋白类似,是胚胎和胎儿期产生的癌胚抗原。出生后这类抗原的产生即被抑制,在成人血清中很少可被检测到。然而,当肿瘤发生时细胞不受抑制地生长,其含量逐渐增加<sup>[11]</sup>。较多的CEA分布在异常癌细胞上,促进癌细胞转移。有文献<sup>[12]</sup>报道:CEA对肿瘤的早期诊断不理想。而通过AFP+TSGF+CEA联合检测PHC阳性率为95%,高于单纯AFP检测阳性率(70%)、TSGF检测阳性率(61%)和CEA检测阳性率(57%),联合检测阳性率与单项指标检测PHC阳性率相比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),AFP+TSGF+CEA联合检测弥补了有可能漏诊的原发性肝癌患者,提高了PHC诊断的阳性率。因此,检测单项肿瘤标志物容易造成漏诊,而联合检查能提高肿瘤诊断的灵敏度和特异性。本研究表明AFP+TSGF+CEA联合检测灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值均高于单项肿瘤标志物的检测结果,与单项肿瘤标志物检测结果相比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

同时本研究发现,100例PHC患者治疗后,患者AFP、TSGF、CEA血清水平明显降低,与治疗前相比较,差异有显著统计学意义( $P<0.01$ ),因此,动态检测AFP、TSGF及CEA治疗前后表达量的变化,可以反映治疗的近期效果,并可作为肿瘤复发转移的重要指标,为临床选择治疗措施及判断预后提供有效帮助。

总之,单独检测PHC患者血清AFP、TSGF、CEA的阳性检出率偏低,但联合检测AFP、TSGF、CEA对PHC诊断的阳性率、灵敏度、准确度、阳性预测值、阴性预测值均有较大提高,

弥补了单一指标检测的局限性, 可作为检测PHC较为理想的组合, 值得在临床推广应用。

#### 4 参考文献

- 1 王嘉倍, 刘连新. 肝细胞癌生物标志物的研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2251-2256
- 2 张曙, 张先瑞, 殷跃. 多肿瘤标志物蛋白芯片技术在原发性肝癌诊断中的评价. 重庆医科大学学报 2009; 34: 760-762
- 3 董喜环. 甲胎蛋白和癌胚抗原对原发性肝癌的诊断与鉴别诊断价值. 山东医药 2009; 49: 37-37
- 4 侯振江, 王秀文, 张丽华, 周秀艳, 戴殿禄, 闫金辉. 原发性肝癌患者血清leptin, VEGF和AFP表达的意义. 世界华人消化杂志 2006; 14: 3195-3200
- 5 林春艳, 曹海燕, 辛丽亚. 血清中VEGF与AFP联合检测在原发性肝癌辅助诊断中的研究. 哈尔滨医科大学学报 2006; 40: 483-485
- 6 CDC. West Nile Virus 2003 Human Cases as of September 8, 2003, 3am MDT [EB/OL]. 2003-09-08, cited: 2010-02-26. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/surv&controlCaseCount03.htm>
- 7 张婷, 陈旭东, 何松, 王旗春. Hep Par 1、CD34及Cytokeratin在血清AFP阴性肝细胞癌诊断中的应用. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2791-2797
- 8 Alkhalil C, Zavros G, Bailony F, Lowenthal DT. Clinical pharmacology physiology conference: metformin and lactic acidosis (LA). *Int Urol Nephrol* 2002; 34: 419-423
- 9 刘宝瑞, 王婷婷, 钱晓萍. 原发性肝癌分子靶向治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 992-997
- 10 朱波, 万里凯. 原发性肝癌患者TSGF与AFP的相关性研究. 现代肿瘤医学 2004; 12: 24-25
- 11 刘冬妍, 关丽萍, 孙金华. 联合检测血清中AFP, CA19-9, CEA对原发性肝癌诊断的价值. 中国医科大学学报 2003; 32: 574-575
- 12 李利军, 李新丰, 王高雄. GP73联合AFP、VEGF检测对原发性肝癌的诊断价值. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3056-3060

#### ■同行评价

本研究立意较好, 方法合理, 结论明确, 学术价值较好。

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号. 如马连生<sup>[1]</sup>报告……, 潘伯荣等<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和*World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.