

## AFP、AFU、CEA和CA19-9联合检测对原发性肝癌的诊断价值

陈昌达<sup>1</sup>,陈超群<sup>1</sup>,卢盛祥<sup>1</sup>,李就文<sup>2</sup>东莞市东部中心医院检验科<sup>1</sup>、输血科<sup>2</sup>,广东 东莞 523573

**【摘要】** 目的 探讨血清甲胎蛋白(AFP)、 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶(AFU)、癌胚抗原(CEA)、糖链抗原(CA19-9)联合检测应用于原发性肝癌的临床诊断价值。方法 选取2017年1月至2020年1月东莞市东部中心医院收治的98例原发性肝癌患者(A组)、98例肝硬化患者(B组)和98例健康体检者(C组)作为研究对象。比较各组受检者的血清AFP、AFU、CEA、CA19-9水平,血清肿瘤标志物检测阳性率,以及单个检测与联合检测的敏感度和特异度。结果 A组患者的血清AFP、AFU、CEA、CA19-9水平分别为(289.7 $\pm$ 43.5) ng/mL、(209.4 $\pm$ 67.8) U/L、(20.3 $\pm$ 5.7) ng/mL、(85.6 $\pm$ 11.9) U/mL,明显高于B组的(14.1 $\pm$ 2.4) ng/mL、(29.2 $\pm$ 5.6) U/L、(1.8 $\pm$ 0.4) ng/mL、(22.9 $\pm$ 5.4) U/mL和C组的(6.3 $\pm$ 1.8) ng/mL、(15.4 $\pm$ 3.3) U/L、(1.2 $\pm$ 0.3) ng/mL、(13.1 $\pm$ 2.6) U/mL,且B组明显高于C组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );A组患者的血清AFP、AFU、CEA、CA19-9检测阳性率分别为64.3%、43.9%、25.5%、21.4%,明显高于B组的10.2%、9.2%、6.1%、4.1%和C组(均为0),且B组明显高于C组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );联合检测原发性肝癌的敏感度为86.4%,明显高于AFP(60.8%)、AFU(44.3%)、CEA(23.4%)和CA19-9(49.1%)的单一检测,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),而联合检测的特异度和单一检测比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 AFP、AFU、CEA、CA19-9联合检测能够提高原发性肝癌诊断的敏感度,值得临床推广。

**【关键词】** 原发性肝癌;血清甲胎蛋白; $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶;癌胚抗原;糖链抗原;诊断

**【中图分类号】** R735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)04-0485-03

**Application of combined detection of serum alpha fetoprotein,  $\alpha$ -L-fucosidase, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen in the diagnosis of primary liver cancer.** CHEN Chang-da<sup>1</sup>, CHEN Chao-qun<sup>1</sup>, LU Sheng-xiang<sup>1</sup>, LI Jiu-wen<sup>2</sup>. Department of Clinical Laboratory<sup>1</sup>, Department of Blood Transfusion<sup>2</sup>, Dongguan East Central Hospital, Dongguan 523573, Guangdong, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical value of combined detection of serum alpha fetoprotein (AFP),  $\alpha$ -L-fucosidase (AFU), carcinoembryonic antigen (CEA), and carbohydrate antigen (CA19-9) in patients with primary liver cancer. **Methods** From January 2017 to January 2020, 98 patients with primary liver cancer (group A), 98 patients with liver cirrhosis (group B), and 98 healthy persons (group C) were selected as the research objects. The serum levels of AFP, AFU, CEA, CA19-9, the positive rate of serum tumor markers, and the sensitivity and specificity of single detection and combined detection were compared. **Results** The serum levels of AFP, AFU, CEA, and CA19-9 in group A were (289.7 $\pm$ 43.5) ng/mL, (209.4 $\pm$ 67.8) U/L, (20.3 $\pm$ 5.7) ng/mL, (85.6 $\pm$ 11.9) U/mL, which were significantly higher than (14.1 $\pm$ 2.4) ng/mL, (29.2 $\pm$ 5.6) U/L, (1.8 $\pm$ 0.4) ng/mL, (22.9 $\pm$ 5.4) U/mL in group B, and (6.3 $\pm$ 1.8) ng/mL, (15.4 $\pm$ 3.3) U/L, (1.2 $\pm$ 0.3) ng/mL, (13.1 $\pm$ 2.6) U/mL in group C ( $P<0.05$ ); and the levels in group B were also significantly higher than those in group C ( $P<0.05$ ). The positive rates of serum AFP, AFU, CEA, and CA19-9 in group A were 64.3%, 43.9%, 25.5%, and 21.4%, respectively, which were significantly higher than 10.2%, 9.2%, 6.1%, 4.1% in group B and 0, 0, 0, 0 in group C ( $P<0.05$ ); the rates in group B were also significantly higher than those in group C ( $P<0.05$ ). The sensitivity of combined detection of primary liver cancer was 86.4%, significantly higher than that of single detection of AFP (60.8%), AFU (44.3%), CEA (23.4%), and CA19-9 (49.1%), and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The specificity of combined detection and single detection had no statistically significant difference ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The combined detection of AFP, AFU, CEA, and CA19-9 can improve the sensitivity of diagnosis for primary liver cancer and is worthy of clinical promotion.

**【Key words】** Primary liver cancer; Serum alpha fetoprotein (AFP);  $\alpha$ -L-Fucosidase (AFU); Carcinoembryonic antigen (CEA); Carbohydrate antigen (CA19-9); Diagnosis

原发性肝癌作为临床较为常见的恶性肿瘤,其源自肝内胆管上皮细胞或肝细胞,其病因及发病机制还不是很清楚,有报道称,可能与肝硬化、病毒性肝炎、饮食、环境等因素有关<sup>[1-2]</sup>。原发性肝癌患者具有病情

进展快、预后差等特点,多数患者就诊时已经进入中晚期,丧失了手术切除机会<sup>[3]</sup>,因此早期诊断、早期治疗是提高患者生活质量、延长生存期的重要方法<sup>[4]</sup>。因此,安全、可靠诊断方法成为了原发性肝癌患者的急

需,成为该领域研究的热点和难点<sup>[5-6]</sup>。原发性肝癌诊断过程中,单一检测时,往往诊断敏感度及特异度较低<sup>[7-8]</sup>。本研究主要探讨血清甲胎蛋白(AFP)、 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶(AFU)、癌胚抗原(CEA)、糖链抗原(CA19-9)联合检测应用于原发性肝癌的临床价值,现将结果报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2020年1月东莞市东部中心医院收治的98例原发性肝癌患者(A组)、98例肝硬化患者(B组)和98例健康体检者(C组)作为研究对象。A组患者均符合2017年版《原发性肝癌诊疗规范》中相关诊断标准<sup>[9]</sup>,B组患者符合2019年中华医学会肝病学分会的相关诊断标准<sup>[10]</sup>,健康体检者肝功能均正常。排除胆囊结石、胆囊炎等肝胆疾病、其他肿瘤疾病、糖尿病及高血糖等严重基础疾病患者。A组患者中男性52例,女性46例;年龄33~72岁,平均(51.4±5.7)岁。B组患者男性50例,女性48例;年龄34~71岁,平均(51.8±5.3)岁。C组健康体检者中男性49例,女性49例;年龄32~72岁,平均(51.9±4.8)岁。三组受检者的性别和年龄比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 观察指标与检测方法 (1)比较三组受检者的AFP、AFU、CEA、CA19-9水平;(2)比较三组受检者肿瘤标志物检测阳性率;(3)比较单一检测与联合检测诊断原发性肝癌的敏感度及特异度。所有受检者采集当天空腹,抽取静脉血5 mL,采集后的血液放入37℃水温箱,放置30 min后,用离心机离心,转速为3 000 r/min,离心半径15 cm,时间为20 min。分离后取上层血清,放置于-70℃条件下待测。利用化学发光分析仪检测(雅培i2000)CEA、AFP、CA19-9水平。利用迈瑞BS-2000M全自动生化仪检测AFU水平,检测方法为速率法,均严格按照相关试剂盒说明书操作。阳性判断标准:CEA>4.7 ng/mL、AFP>20  $\mu$ g/L、CA19-9>27 U/mL。AFU的正常范围为10~35 U/L。

1.3 统计学方法 应用SPSS20.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,三组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 $t$ 检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组受检者的AFU、AFP、CEA、CA19-9水平比较 A组患者的血清AFU、AFP、CEA、CA19-9水平明显高于B组和C组,B组患者的血清AFP、AFU、CEA、CA19-9水平明显高于C组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

表1 三组受检者的AFP、AFU、CEA、CA19-9水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	AFP (ng/mL)	AFU (U/L)	CEA (ng/mL)	CA19-9(U/mL)
A组	98	289.7±43.5	209.4±67.8	20.3±5.7	85.6±11.9
B组	98	14.1±2.4 <sup>ab</sup>	29.2±5.6 <sup>ab</sup>	1.8±0.4 <sup>ab</sup>	22.9±5.4 <sup>ab</sup>
C组	98	6.3±1.8 <sup>a</sup>	15.4±3.3 <sup>a</sup>	1.2±0.3 <sup>a</sup>	13.1±2.6 <sup>a</sup>
$F$ 值		9.74	7.21	5.18	6.45
$P$ 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与A组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与C组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

2.2 三组受检者的肿瘤标志物检测阳性率比较 A组患者的AFU、AFP、CEA、CA19-9的检测阳性率明显高于B组和C组,B组明显高于C组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

表2 三组受检者肿瘤标志物检测阳性率比较[例(%)]

组别	例数	AFP	AFU	CEA	CA19-9
A组	98	63 (64.3)	43 (43.9)	25 (25.5)	21 (21.4)
B组	98	10 (10.2) <sup>ab</sup>	9 (9.2) <sup>ab</sup>	6 (6.1) <sup>ab</sup>	4 (4.1) <sup>ab</sup>
C组	98	0 (0.0) <sup>a</sup>	0 (0.0) <sup>a</sup>	0 (0.0) <sup>a</sup>	0 (0.0) <sup>a</sup>
$F$ 值		10.31	9.57	8.23	7.93
$P$ 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与A组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与C组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

2.3 单一检测及联合检测诊断原发性肝癌的特异性及敏感度比较 联合检测诊断原发性肝癌的敏感度明显高于单一检测,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但特异性比较差异无统计意义( $P<0.05$ ),见表3。

表3 单一检测与联合检测诊断原发性肝癌的敏感度及特异度比较(%)

检测方法	敏感度	特异度
AFP	60.8 <sup>a</sup>	76.5
AFU	44.3 <sup>a</sup>	81.8
CEA	23.4 <sup>a</sup>	79.3
CA19-9	49.1 <sup>a</sup>	85.4
联合检测	86.4	89.2

注:分别与联合检测比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

## 3 讨论

病理组织学作为原发性肝癌诊断的金标准,由于其有创性,很大程度上限制了临床应用,而血清学指标检测作为无创性、操作方便、安全性高的诊断方式,能够反复操作,血清肿瘤标志物检查则成为原发性肝癌的常见临床诊断方法。血清肿瘤标志物通过检测各种肿瘤细胞分泌物质的表达水平,判断机体是否存在肿瘤病灶,为诊断、预后提供客观评估依据。AFP、AFU、CEA、CA19-9都是原发性肝癌常见的血清肿瘤标志物,均具有一定的临床诊断参考价值,但是,上述血清肿瘤标志物单一检测的诊断价值并不是很理想。

AFP作为一种糖蛋白,其由胚胎肝细胞合成,胎儿出生后浓度降低,数月后降至正常,健康成年人由于肝细胞丧失其合成能力,故血清AFP含量极低,但肝癌患者含量却很高,并与病情进展呈正比,常被用

于原发性肝癌的早期筛查方法,但也存在较高的假阳性风险<sup>[11]</sup>。AFU为大量存在于肝、肾、胰组织的高活性溶解酶,肝癌发展过程中,蛋白质合成、癌细胞都对AFU活性具有抑制作用,促使AFU水平急剧升高。有研究称<sup>[12]</sup>,原发性肝癌早期及肝硬化后期患者血清AFU水平显著增高,常用于肝癌的非特异性诊断。此外,AFU能有效避免低水平AFP导致的漏诊现象,从而弥补AFP检测敏感度较低的缺陷问题<sup>[13]</sup>。当细胞恶变时,肿瘤细胞异常合成的CEA大量进入血液及淋巴循环,引起血清CEA水平的增高,肝硬化患者血清CEA也会升高,但升高程度不及肝癌患者,在肝癌诊断过程中,CEA的灵敏度、特异度并不很理想<sup>[14]</sup>。当机体出现癌变时,CA19-9的表达水平会相应升高,在胃肠道及肝癌患者的阳性率较高<sup>[15]</sup>。

本研究原发性肝癌患者中,A组患者血清AFP、AFU、CEA、CA19-9水平均高于肝硬化患者、健康体检者,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),表明原发性肝癌患者血清AFU、AFP、CEA、CA19-9等肿瘤标志物高表达,具有较高的表达特异性。此外,对于原发性肝癌患者,联合检测较单一检测的诊断敏感度明显增高,表明AFU、AFP、CEA、CA19-9联合检测能够有效避免肝癌不同病理特征所致的不同肿瘤标志物表达,从而提高诊断敏感度,而且,由于细胞表型的差异性,单一检测存在灵敏度较低缺陷,联合检测能够克服该缺陷。单一检测时,虽然也有一定的诊断参考意义,但在早期诊断和鉴别诊断方面效果不够理想,难以满足临床诊断及预后评估的临床要求。AFP能较好反应肝损伤成都,但单一检测时存在原发性肝癌假阴性的问题;CEA受肝功能生化指标影响相对较小;CA19-9受胆红素、ALP影响较为明显,其诊断的假阳性几率相对较大,因此,联合检测对于原发性肝癌诊断的灵敏度较为理想。

综上所述,AFP、AFU、CEA、CA19-9联合检测可提高原发性肝癌临床诊断的灵敏度,值得临床推广。

#### 参考文献

[1] OU MC, LIU YS, CHUANG MT, et al. Time-to-progression follow-

ing conventional compared with drug-eluting-bead transcatheter arterial chemoembolization in patients with large hepatocellular carcinoma [J]. Clin Radiol, 2019, 74(4): 295-300.

- [2] STEVENS CL, AWAD A, ABBAS SM, et al. Systematic review and meta-analysis of hepatic resection versus transarterial chemoembolization for solitary large hepatocellular carcinoma [J]. HPB (Oxford), 2017, 19(8): 653-658.
- [3] BUDNY A, KOZLOWSKI P, KAMINSKA M, et al. Epidemiology and risk factors of hepatocellular carcinoma [J]. Pol Merkur Lekarski, 2017, 43(255): 133-139.
- [4] 唐玉霞,金慧英,夏雨虹,等. 炎症细胞因子检测在原发性肝癌患者预测及分期中临床价值[J]. 中华全科医学, 2017, 15(9): 1546-1548.
- [5] YAGYU T, SAITO H, SAKAMOTO T, et al. Preoperative albumin-bilirubin grade as a useful prognostic indicator in patients with pancreatic cancer [J]. Anticancer Res, 2019, 39(3): 1441-1446.
- [6] NI T, SHANG XS, WANG WT, et al. Different MR features for differentiation of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma according to tumor size [J]. Br J Radiol, 2018, 91(1088): 20180017.
- [7] 李嘉妍,宋金云,王建芳,等. AFP、CA19-9、CEA联合检测对原发性肝癌的早期诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(7): 1291-1295.
- [8] WANG G, ZHU S, LI X. Comparison of values of CT and MRI imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and analysis of prognostic factors [J]. Oncol Lett, 2019, 17(1): 1184-1188.
- [9] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政管理局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版) [J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7): 635-647.
- [10] 徐小元,丁惠国,李文刚,等. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2408-2425.
- [11] WANG XP, MAO MJ, HE ZL, et al. Development and validation of a prognostic nomogram in AFP-negative hepatocellular carcinoma [J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(1): 221-228.
- [12] 张珂. 肿瘤标志物联合检测在肝癌诊断中的应用[J]. 河南医学研究, 2017, 26(8): 1389-1391.
- [13] 姜林,张依娜,付君. 多项肿瘤标志物联合应用对肝癌的诊断价值[J]. 癌症进展, 2018, 16(2): 199-201.
- [14] 林炳柱,刘小燕. 甲胎蛋白联合异常凝血酶原检测在肝癌早期诊断及疗效评估中的价值分析[J]. 河北医科大学学报, 2017, 38(10): 1193-1196.
- [15] 胡兵. 血清三项肿瘤标志物联合检测诊断原发性肝癌的价值分析[J]. 实用医技杂志, 2020, 27(1): 62-64.

(收稿日期:2020-08-06)