

〔文章编号〕 1007-0893(2021)22-0103-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.22.039

血清 Hcy、AFP 联合 CA199 检测在肝癌诊断中的价值研究

梁灼星 潘伟才 麦静雯 方向廉 邱萍英*

(广州医科大学附属脑科医院, 广东 广州 510370)

〔摘要〕 **目的:** 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)、甲胎蛋白(AFP)联合糖类抗原 199(CA199)检测在原发性肝癌(PHC)诊断中的价值。**方法:** 选取 2017 年 5 月至 2019 年 6 月广州医科大学附属脑科医院收治的 52 例 PHC 患者(PHC 组)、68 例良性肝病组及同期体检的 90 例健康人群(对照组)作为研究对象,检测三组研究对象的血清 Hcy、AFP、CA199,观察各指标的检测结果,并计算各指标单一、联合检测的诊断效能。**结果:** PHC 组患者血清 Hcy、AFP、CA199 均明显高于良性肝病组和对照组,且良性肝病组患者的 Hcy、AFP、CA199 也均明显高于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);联合检测的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值均明显高于 Hcy、AFP、CA199 单一指标诊断,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** Hcy、AFP、CA199 在 PHC 患者血清中的水平明显高于良性肝病患者与健康人,Hcy、AFP 联合 CA199 检测的诊断效能明显高于单一指标检测。

〔关键词〕 原发性肝癌;同型半胱氨酸;甲胎蛋白;糖类抗原 199

〔中图分类号〕 R 735.7 〔文献标识码〕 B

The Value of Serum Hcy and AFP Combined with CA199 Detection in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma

LIANG Zhuo-xing, PAN Wei-cai, MAI Jing-wen, FANG Xiang-lian, QIU Ping-ying*

(The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangdong Guangzhou 510370)

〔Abstract〕 **Objective** To investigate the value of serum homocysteine (Hcy), alpha-fetoprotein (AFP) combined with carbohydrate antigen 199 (CA199) detection in the diagnosis of primary hepatocellular carcinoma (PHC). **Methods** A total of 52 patients with PHC group, 68 patients with benign liver disease (benign liver disease group) and 90 healthy people (control group) who underwent physical examination during the same period (control group) from May 2017 to June 2019 in the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University were selected as research subjects. Serum Hcy, AFP and CA199 of the three groups were detected. The detection results of each index were observed, and the diagnostic efficacy of single and combined detection of each index was calculated. **Results** Serum Hcy, AFP and CA199 in PHC group were significantly higher than those in benign liver disease group and control group, and Hcy, AFP and CA199 in benign liver disease group were also significantly higher than those in control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value of combined detection were significantly higher than those of Hcy, AFP and CA199, with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of Hcy, AFP and CA199 in serum of PHC patients were significantly higher than those of benign liver disease patients and healthy people, the diagnostic efficacy of Hcy and AFP combined with CA199 was significantly higher than that of single index.

〔Key Words〕 Primary hepatocellular carcinoma; Homocysteine; Alpha-fetoprotein; Carbohydrate antigen 199

原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PHC)是我国常见的恶性肿瘤,其临床特点表现为病情发展迅速,预后差,男性患者多于女性,早期无明显症状,多数发现时已处于中晚期,不能采用手术治疗,只能使用姑息性治疗,严重影响患者生活质量和预后^[1-3]。因此,如何早期确诊 PHC 一直是临床关注的重点。血清肿瘤标志物诊断方法具有创伤小,易操作等特点,是方便快捷的临床检测方法,常见

的检测指标包括同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)和糖类抗原 199(carbohydrate antigen 199, CA199)。Hcy 属于氨基酸半胱氨酸的异种,在临床肿瘤化疗效果评估及诊断中具有一定作用^[4-5]。AFP 是临床诊断 PHC 的常用指标,但是灵敏度与特异度均较低,部分肝硬化患者也会出现 AFP 升高,同时 20% 左右的晚期 PHC 患者 AFP 升高并不明显,不能满足临床诊断的需求^[6-7]。

〔收稿日期〕 2021-09-10

〔作者简介〕 梁灼星,男,主管技师,主要研究方向是血清标志物在肝癌诊断中的应用。

〔*通信作者〕 邱萍英(E-mail: 1047369983@qq.com; Tel: 13622239438)

CA199属于糖抗原,其水平升高,提示患者可能存在胰腺癌、肝癌、肝硬化、糖尿病等,是一种常用的肿瘤标志物^[8]。基于此,本研究对本院PHC患者、良性肝病组、健康人群均进行了血清Hcy、AFP联合CA199检测,分析各项指标在肝癌诊断中的价值,详情报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以本院2017年5月至2019年6月收治的52例PHC患者(PHC组)、68例良性肝病组(良性肝病组)及同期体检的90例健康人群(对照组)作为研究对象。PHC组男31例,女21例;年龄35~64岁,平均(48.5±5.7)岁。良性肝病组男39例,女29例;年龄34~65岁,平均(48.8±5.5)岁,其中包括肝血管瘤13例、肝囊肿18例、乙型肝炎37例。对照组男52例,女38例;年龄36~64岁,平均(48.2±6.1)岁。三组研究对象一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.1.1 纳入标准 PHC组、良性肝病组患者均经B超、计算机断层扫描(computer tomography, CT)、病理诊断等方法确诊^[1],对照组均为体检健康者;所有研究对象均具有良好沟通能力,并能积极配合完成研究。

1.1.2 排除标准 精神障碍人群;合并其他肿瘤患者;伴有其他严重疾病患者。

1.2 方法

采集患者空腹静脉血液5 mL,4℃条件下,2000 r·min⁻¹将血清分离,统一保存于-80℃冰箱,血清AFP、CA199采用电化学发光法(罗氏E601)进行测定,血清Hcy采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测,试剂购自上海信裕生物科技有限公司,操作严格按照试剂说明。

1.3 观察指标

统计三组研究对象的血清Hcy、AFP、CA199检测结果。血清Hcy水平正常为5~15 μmol·L⁻¹,Hcy > 15 μmol·L⁻¹判定为恶性肿瘤;血清AFP水平正常为0~25 μg·L⁻¹,AFP > 100 μg·L⁻¹判定为恶性肿瘤;血清CA199水平正常为0~40 U·mL⁻¹,CA199 > 55 U·mL⁻¹判定为恶性肿瘤。联合检测的诊断结果由两位研究人员分别判定,若判定结果不一致,则通过协商得出一致结果后判定。

1.4 诊断效能判定

计算各指标单一、联合检测的诊断效能。计算指标包括

灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值。灵敏度=真阳性/(真阳性+假阴性)×100%;特异度=真阴性/(真阴性+假阳性)×100%;准确度=(真阳性+真阴性)/总例数×100%;阳性预测值=真阳性/(真阳性+假阳性)×100%;阴性预测值=真阴性/(真阴性+假阴性)×100%。

1.5 统计学分析

采用SPSS 20.0统计软件分析数据,三组研究对象血清Hcy、AFP、CA199检测结果等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验,诊断灵敏度、特异性等计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象的血清肿瘤标志物检测结果比较

PHC组患者血清Hcy、AFP、CA199均明显高于良性肝病组和对照组,且良性肝病组患者的Hcy、AFP、CA199也均明显高于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 三组研究对象的血清肿瘤标志物检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy/μmol·L ⁻¹	AFP/μg·L ⁻¹	CA199/U·mL ⁻¹
对照组	90	8.42±3.23	8.21±4.45	9.15±2.26
良性肝病组	68	12.84±4.12 ^a	49.23±31.84 ^a	47.83±25.35 ^a
PHC组	52	21.54±6.26 ^{ab}	316.97±198.42 ^{ab}	121.62±95.74 ^{ab}

与对照组比较,^a $P < 0.05$;与良性肝病组比较,^b $P < 0.05$

注:Hcy—同型半胱氨酸;AFP—甲胎蛋白;CA199—糖类抗原199;PHC—原发性肝癌

2.2 血清肿瘤标志物单一指标检测与联合检测的诊断效能比较

血清Hcy、AFP、CA199单一指标检测与联合检测的检测结果见表2。联合检测的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值均明显高于Hcy、AFP、CA199单一指标诊断,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表2 血清肿瘤标志物单指标与联合指标的结果(例)

组别	Hcy		AFP		CA199		联合检测		合计
	+	-	+	-	+	-	+	-	
PHC组	18	34	29	23	36	16	43	9	52
良性肝病组+对照组	54	104	44	114	47	111	18	140	158
合计	72	138	73	137	83	127	61	149	210

注:Hcy—同型半胱氨酸;AFP—甲胎蛋白;CA199—联合糖类抗原199;PHC—原发性肝癌

表3 血清肿瘤标志物单指标与联合指标诊断的诊断价值比较 (%)

指标	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
Hcy	34.62(18/52)	65.82(104/158)	58.10(122/210)	25.00(18/72)	75.36(104/138)
AFP	55.77(29/52)	72.15(114/158)	68.00(143/210)	39.73(29/73)	72.15(114/158)
CA199	69.23(36/52)	70.25(111/158)	70.00(147/210)	42.86(36/84)	87.40(111/127)
联合检测	82.69(43/52) ^c	88.61(140/158) ^c	87.14(183/210) ^c	70.49(43/61) ^c	93.96(140/149) ^c

与单一指标比较,^c $P < 0.05$

注:Hcy—同型半胱氨酸;AFP—甲胎蛋白;CA199—糖类抗原199

3 讨论

PHC 主要表现为肝区疼痛、食欲减退、恶心呕吐等，起病隐袭，病情发展迅速，恶性程度高，多数患者发现时已处于中晚期，因此早期诊断 PHC 一直是临床关注的热点^[9-10]。目前，临床诊断 PHC 主要使用 B 超、CT、病理诊断和肿瘤标志物方法。影像学诊断难以将肝炎性假瘤、肝淋巴瘤等与 PHC 分辨，漏诊误诊率较高。病理诊断是金标准，但是需要病理活检才能鉴别，对患者损伤大。血清肿瘤标志物采样简单、方便且对患者创伤小，是一种理想的选择。单一肿瘤标志物对 PHC 的诊断灵敏度与特异度均较低^[11-12]。Hcy 主要存在于肝脏、肾脏，经过甲基化和转硫途径代谢，与肝功能指标具有显著相关性，是一种较新的 PHC 诊断标志物^[5,8]。AFP 在胎儿时期肝脏合成，胎儿 30 周后血液中 AFP 水平逐渐降低，周岁时与成人水平接近，是临床诊断 PHC 的首选肿瘤标准物，但其单独使用灵敏度与特异度均较低^[7,9]。CA199 一种黏蛋白型糖抗原，主要在胎儿时期由肠黏膜杯状细胞及胰胆管上皮细胞合成，在胰腺癌、直肠癌细胞中也可以合成，是一种主要的临床肿瘤标准物^[6,8]。

本研究对 PHC 患者进行了血清 Hcy、AFP、CA199 检测，结果显示 PHC 组患者 Hcy、AFP、CA199 水平明显高于良性肝病组与对照组，差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)，提示血清 Hcy、AFP、CA199 在 PHC 患者中的水平异常，有可能作为 PHC 的一个辅助诊断指标。Hcy + AFP + CA199 联合指标诊断的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值均明显高于 Hcy、AFP、CA199 单一指标诊断，差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)，提示联合诊断在临床中可以更准确的将 PHC 患者鉴别出来，为临床 PHC 的诊断提供了一种新的方法。本研究结果与其他文献报道比较^[2,13-14]，均显示肿瘤标志物对 PHC 的诊断具有重要价值，但在数据上具有一些差异，可能与选取研究对象不同，肿瘤标志物的选择不同等有关。

综上所述，Hcy、AFP、CA199 在 PHC 患者血清中的水平明显高于良性肝病患者与健康人，Hcy、AFP 联合 CA199 检测的诊断效能明显高于单一指标检测。

[参考文献]

(1) 中国抗癌协会肝癌专业委员会，中华医学会肝病学分会肝

癌学组，中国抗癌协会病理专业委员会，等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)(J). 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(3): 145-151.

(2) 吴黎黎, 邵璇璇, 张曼, 等. 血清肿瘤标志物的联合检测在原发性肝癌中的诊断价值(J). 检验医学与临床, 2015, 12(6): 754-755.

(3) 吕春燕, 裴豪, 戴亚萍, 等. 血清 AFP、AFP-L3 及 PIVKA-II 联合检测在原发性肝癌诊断中的价值(J). 标记免疫分析与临床, 2019, 26(7): 1159-1162.

(4) 崔再亮, 李悦国, 张鹏宇, 等. 血清高尔基体蛋白 73 联合甲胎蛋白检测在原发性肝癌患者中的诊断价值(J). 中国肿瘤临床, 2015, 42(4): 222-225.

(5) 吴金锁, 田丽丽, 樊利和, 等. 血清同型半胱氨酸联合维生素 D 检测在肺癌化疗疗效评估中的作用(J). 中国临床研究, 2019, 32(8): 1038-1040.

(6) 陈倩倩, 陈文美. 血清肿瘤标志物联合检测对早期原发性肝癌诊断价值(J). 齐鲁医学杂志, 2016, 31(4): 398-400.

(7) 陈壮荣, 黄伟, 陈灵芝, 等. 甲胎蛋白、胸苷激酶 1、Dickkopf 相关蛋白 1 联合检测在原发性肝癌中的诊断价值(J). 癌症进展, 2019, 17(17): 2059-2065.

(8) 邹瑞. 原发性肝癌患者血清 Hcy、AFU、CA199 联合检测的临床价值(J). 肝脏, 2018, 23(5): 421-423.

(9) 胡仁智, 赵世巧, 申波, 等. 血清甲胎蛋白及其异质体和异常凝血酶原对原发性肝癌的诊断价值(J). 中华肝脏病杂志, 2019, 27(8): 634-637.

(10) 李红, 尹芳, 罗贯虹, 等. 异常糖链糖蛋白与甲胎蛋白在肝癌诊断及预后评估中的应用价值(J). 胃肠病学和肝病杂志, 2019, 28(11): 1221-1224.

(11) 王曦晖, 蒋祖辉, 周琼仙, 等. 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(J). 现代生物医学进展, 2017, 17(12): 2346-2348.

(12) 张知洪, 吴英松. 血清甲胎蛋白联合高尔基体蛋白 73 对原发性肝癌的诊断价值(J). 实用癌症杂志, 2015, 30(5): 651-653.

(13) 李军. 血清 AFP、TK1、DKK1 联合检测在原发性肝癌诊断中的价值(J). 基因组学与应用生物学, 2017, 36(9): 3526-3531.

(14) 徐恩君, 陈秋莉, 李涛, 等. 血清 AFP、AFP-L3 联合检测在原发性肝癌中的诊断价值(J). 安徽医科大学学报, 2016, 51(7): 1066-1070.