

- class resistance in the United States[J]. *Microb Drug Resist*, 2010, 16(3):209-215.
- [7] D'arezzo S, Principe L, Capone A, et al. Changing carbapenemase gene pattern in an epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* lineage causing multiple outbreaks in central Italy[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(1):54-61.
- [8] Nemeč A, Krizová L, Maixnerová M, et al. Emergence of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* in the Czech Republic is associated with the spread of multidrug-resistant strains of European clone II[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 62(3):484-489.
- [9] Hrabák J, Walková R, Studentová V, et al. Carbapenemase activity detection by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry[J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(9):3222-3227.
- [10] Hrabák J, Studentová V, Walková R, et al. Detection of NDM-1, VIM-1, KPC, OXA-48, and OXA-162 carbapenemases by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(7):2441-2443.
- [11] Burckhardt I, Zimmermann S. Using matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry to detect carbapenem resistance within 1 to 2.5 hours[J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(9):3321-3324.
- [12] Kempf M, Bakour S, Flaudrops C, et al. Rapid detection of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* using matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2):e31676.
- [13] 黄艳飞, 王俊瑞, 顾海彤, 等. 泛耐药鲍曼不动杆菌医院获得性感染相关因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(36):2525-2529.
- [14] Peleg AY, de Breij A, Adams MD, et al. The success of acinetobacter species; genetic, metabolic and virulence attributes[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e46984.
- [15] Choi JY, Kim Y, Ko EA, et al. *Acinetobacter* species isolates from a range of environments; species survey and observations of antimicrobial resistance[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012, 74(2):177-180.
- [16] Espinal P, Seifert H, Dijkshoorn L, et al. Rapid and accurate identification of genomic species from the *Acinetobacter baumannii* (Ab) group by MALDI-TOF MS[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(11):1097-1103.
- [17] Kusradze Ia, Diene SM, Goderdzishvili M, et al. Molecular detection of OXA carbapenemase genes in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from Iraq and Georgia[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2011, 38(2):164-168.
- [18] Siroy A, Cosette P, Seyer D, et al. Global comparison of the membrane subproteomes between a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain and a reference strain[J]. *J Proteome Res*, 2006, 5(12):3385-3398.
- [19] Shin JH, Lee HW, Kim SM, et al. Proteomic analysis of *Acinetobacter baumannii* in biofilm and planktonic growth mode[J]. *J Microbiol*, 2009, 47(6):728-735.
- [20] Bitrian M, Solari CM, González RH, et al. Identification of virulence markers in clinically relevant strains of *Acinetobacter* genospecies[J]. *Int Microbiol*, 2012, 15(2):79-88.
- [21] Cabral MP, Soares NC, Aranda J, et al. Proteomic and functional analyses reveal a unique lifestyle for *Acinetobacter baumannii* biofilms and a key role for histidine metabolism[J]. *J Proteome Res*, 2011, 10(8):3399-3417.
- [22] Soares AJ, Santos MF, Trugilho MR, et al. Differential proteomics of the plasma of individuals with sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*[J]. *J Proteomics*, 2009, 73(2):267-278.
- [23] Beceiro A, Llobet E, Aranda J, et al. Phosphoethanolamine modification of lipid A in colistin-resistant variants of *Acinetobacter baumannii* mediated by the pmrAB two-component regulatory system[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(7):3370-3379.
- [24] Dusková M, sedo O, Ksiová K, et al. Identification of lactobacilli isolated from food by genotypic methods and MALDI-TOF MS[J]. *Int J Food Microbiol*, 2012, 159(2):107-114.
- [25] Alvarez-Buylla A, Culebras E, Picazo JJ. Identification of acinetobacter species; is bruker biotyper MALDI-TOF mass spectrometry a good alternative to molecular techniques? [J]. *Infect Genet Evol*, 2012, 12(2):345-349.

(收稿日期:2012-08-30)

• 综 述 •

## 甲胎蛋白异质体 L3 在原发性肝癌诊断中的研究进展

纪凤卿, 徐振兴 综述, 滕 菁 审校  
(厦门市中医院检验科, 福建厦门 361009)

关键词: 甲胎蛋白类; 肝癌; 诊断; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.05.029

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)05-0580-04

甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)是一种单链糖蛋白。1970年 Purves 对肝癌患者血清作凝胶电泳时先发现 AFP 有不同的迁移率, 提出甲胎蛋白异质体(alpha-fetoprotein variants)这一概念。随着生物化学及其相关分析技术的发展, 研究人员根据与外源性凝集素亲和性的不同, 可对 AFP 来源作出判断。Taketa 等<sup>[1]</sup>发现原发性肝癌(PHC)患者血清中 AFP 与小扁豆素(lens culinaris agglutinin, LCA)结合后, 电泳分成三带, 依次命名为 AFP-L1、AFP-L2、AFP-L3, 即 LCA 非结

合型(AFP-L1、AFP-L2)和 LCA 结合型(AFP-L3)。现通常把与小扁豆素结合的 AFP-L3 称为 AFP 异质体, 与原发性肝癌密切相关, 是重要的肝癌诊断因子, 是新一代的肿瘤标志物<sup>[2]</sup>。本文对 AFP-L3 在原发性肝癌诊断检测值的影响因素, 临床意义以及肿瘤的病理, 影像学方面相关性方面作个简要综述。

### 1 影响 AFP 异质体 L3 检测值的因素

#### 1.1 肿瘤性质

AFP-L3 含量一般不受 AFP 总含量的影响,

不同性别和年龄患者的含量也无显著统计学差异,但在不同类型 AFP 总量升高患者中,AFP-L3 有显著统计学差异,不同的肿瘤病理分型中差异也较显著,肿瘤细胞分化程度越高,AFP-L3 含量越高<sup>[3]</sup>。

**1.2 检测技术** 临床检测 AFP-L3 通常是依据 AFP 异质体对植物凝集素(如小扁豆凝集素 LCA、刀豆素 ConA 或豌豆凝集素 PSA)结合能力的不同进行分离,然后应用免疫学方法进行定量测定<sup>[4]</sup>。亲和免疫交叉电泳技术曾经是广泛采用的方法,该法根据显色方法有分考马斯亮蓝法、放射自显影法、酶标法、金银染色法。考马斯亮蓝法简单,但是影响因素多,显带图像易出现模糊,灵敏度差。放射自显影法虽然灵敏度跟图像清晰度相对前者有明显改进,可是操作复杂,又存在放射污染。酶标法改进措施可使检测的灵敏度得到极大的提高,达 50 ng/mL<sup>[5]</sup>。金银染色法该法所得峰带清晰,灵敏度可达 32.5 ng/mL<sup>[6]</sup>,操作简便,避免接触放射线或致癌物。由于一些患者血清中 AFP 均一,故亲和免疫交叉电泳技术法难以判断 AFP 是否为 AFP-L3。亲和印迹法需时较短(仅 5~6 h)重复性好,灵敏度较高,自动分析系统法简便、快捷,但灵敏度有限;当总 AFP 浓度低于 10 ng/mL 时,难以测定 AFP-L3 百分比<sup>[7]</sup>。双位点夹心酶联免疫吸附法不仅可提高低浓度 AFP HCC 和小肝癌患者早期诊断的准确性,而且有利于 HCC 与血清 AFP 阳性的良性肝病和其他疾病的鉴别诊断,及早发现肝癌患者。McAb 来源稳定,特异度比常规抗体高。孙宝华等应用微量离心柱法分离检测小扁豆凝集素结合型 AFP-L3 的百分含量(AFP-L3%),然后应用双抗体夹心化学发光法检测总 AFP 和 AFP-L3 的含量同时检测血清中 AFP 总含量。以 AFP、AFP-L3%作为诊断肝癌指标的灵敏度分别是 81.8%、76.4%,特异度分别是 72.7%、94.7%<sup>[8]</sup>。微流控芯片分析法等新型检测技术灵敏度高,但尚未广泛推广应用。自动分析系统该法可定性,也可对 AFP-L3 的百分比和 AFP 进行定量分析<sup>[10]</sup>。自动分析系统具有方便、快捷、操作简单等优点,易于在临床上推广使用。但由于仪器灵敏度的限制,当总 AFP 浓度低于 10 ng/mL 时,无法测定 AFP-L3 的百分比<sup>[7]</sup>。因此,不同检测技术的灵敏度和精确度存在差异,可影响 AFP-L3 的检测结果及临床意义判断。

## 2 甲胎蛋白异质体 L3 对原发性肝癌疾病的诊断价值

**2.1 AFP 异质体 L3 在鉴别良恶性肝脏疾病中的诊断价值** 许多 PHC 患者血清 AFP 水平常升高,AFP 400 ng/mL 常高度提示原发性肝癌,但一些肝炎、肝硬化患者也会出现 AFP 水平升高,故 AFP 作为 PHC 诊断指标的灵敏度及特异度均受到限制,尤其是在 AFP 轻度升高小于 20 ng/mL 时,仅凭 AFP 测定较难区分肝脏良性和恶性病变。此时用高灵敏性的方法检测 AFP-L3 检测具有进一步鉴别诊断的意义。有报道约有 35% 的直径小于 2 cm 的小肝癌患者可出现 AFP-L3 显著升高。AFP-L3 阳性的肝癌有快速生长和早期转移的潜在特性,因而 AFP-L3 对 AFP 低浓度的 PHC 特别是小肝癌的早期诊断意义较大。Tkaneoka 等<sup>[11]</sup>报道表明当 AFP<20 ng/mL 时的患者,在未进行治疗前,高 AFP-L3% 的患者的存活率明显比低 AFP-L3% 的患者低。国内詹爱霞等<sup>[12]</sup>报道,AFP-L3 在临床诊断 PHC 之前即可出现阳性,因而用于肝癌定性诊断时不受 AFP 400 ng/mL 这一传统 PHC 诊断标准的限制,且无需动态观察 AFP 含量变化,从而缩短了从 AFP 含量升高至 PHC 确诊的时间。另一方面,AFP-L3 百分比升高的患者,其 PHC 发生率也显著高于 AFP 升高的患者。血清 AFP 值在 10

~200 ng/mL 的患者,AFP-L3 百分比大于 10% 对 PHC 诊断的敏感度为 89.1%,特异度为 94.4%<sup>[13]</sup>;AFP-L3 百分比大于 35% 对 PHC 的敏感度降为 35%,特异度可达 100%<sup>[14]</sup>。Subwongcharoen 等<sup>[15]</sup>报道,在诊断 PHC 中 AFP,AFP-L3% 的 ROC 曲线下面积分别是 0.71 和 0.67。血清中的 AFP-L3% 在 HCC 的癌肿是否在到整个肝脏 50% 大小中有显著差异。因此联合检测 AFP 和 AFP-L3% 有助于鉴别良恶性肝脏疾病。

总之,应用 AFP 异质体鉴别良恶性肝病应注意<sup>[16]</sup>:(1) AFP 异质体 L3 的出现及其水平与血清 AFP 水平无明显相关,因而特别适用于 AFP 轻度升高的良性和恶性肝病的鉴别诊断;(2) 约有 35%~45% 的直径小于 2 cm 的小肝癌患者可出现 AFP 异质体 L3 显著升高,因此 AFP 异质体 L3 对 PHC 早期诊断颇有价值;(3) AFP 异质体 L3 的敏感度和特异度均未达到 100%,仍存在一定比例的假阳性或假阴性。

**2.2 AFP 异质体联合其他肿瘤指标对 PHC 的诊断价值** 对 AFP 在 20~400 ng/mL 之间的患者,检测 AFP-L3 有利于及早发现亚临床肝癌。AFP<20 ng/mL 时,AFP-L3 的阳性率仅为 10.0%,许成新等<sup>[17]</sup>研究结果显示 AFP,AFP-L3, Fer 和 TSGF 单个肿瘤标志物诊断原发性肝癌的敏感度分别为 87.5%、85.0%、90.9%、82.8%,特异度分别为 94.8%、97.0%、86.5%、88.3%;四种肿瘤标志物联合检测在 PHC 诊断中的敏感度和特异度分别为 98.9% 和 99.8%,且差异具有统计学意义。证实单一检测虽然具有较高的敏感度,但是其明显存在着自身缺陷,AFP,AFP-L3, Fer 和 TSGF 联合检测能明显提高原发性肝癌诊断的灵敏度,可弥补单项检测之不足,有助肝癌的临床筛选,而且在评判疗效和转归等方面可能有较好的应用价值。国内 Xu 等<sup>[18]</sup>报道用 ELISA 法检测 GP73,AFP-L3% 在诊断 PHC 中灵敏度分别是 77.78% 和 51.85%,而特异度分别是 84.55% 和 96.34%。可见高尔基体蛋白 73(GP73)在诊断 PHC 中相比 AFP,AFP-L3 具有较高敏感度,而 AFP-L3 具有较高特异度<sup>[18]</sup>。孔祥巨等<sup>[19]</sup>也报道 GP73 和 AFP-L3% 用于诊断 PHC 的 ROC 曲线下面积分别为 0.825、0.828,最佳截取值分别为 187.60 ng/mL、9.98%,此时的敏感度分别为 69.6%、64.3%,特异度分别为 86.8%、96.1%。二者联合诊断 PHC 的敏感度为 82.1%,特异度为 85.5%。故联合检测可明显提高早期诊断 PHC 的敏感度和特异度。

**2.3 AFP-L3 对 PHC 和胚胎性肿瘤的鉴别诊断价值** 儿童肝母细胞瘤,胆道闭锁性腺肿瘤,恶性畸胎瘤等胚胎性肿瘤也会出现 AFP 升高或 AFP 异质体阳性,有时与 PHC 难以鉴别,此时可通过检测 ALP-3 加以鉴别。据文献报告,PHC 患者血清 AFP 异质体以 Con-A 结合型(ALP-L3)为主,而胚胎肿瘤及一些其他癌肝转移者以 Con-A 非结合型为主。上海新华医院报道,儿童恶性胚芽肿瘤呈双波图像,恶性肝脏疾病也呈双波图像,良性胚芽细胞肿瘤可成单波或双波,而良性肝病仅呈单波图像<sup>[3]</sup>。

**2.4 AFP 异质体 L3 用于评价 PHC 的治疗效果及预后** 肝癌手术后 AFP 一般在 2 个月内转阴,AFP 异质体 L3 也会消失。若一段时间后 AFP 虽然有明显下降但未转阴,而 AFP 异质体 L3 在 AFP 总量中比例无明显变化,则提示手术切除不彻底,存在切缘残留,血管癌栓,卫星结节或肝外转移等。这是因为主瘤被切除,产生 AFP 的主要癌细胞群消失,AFP 绝对值减少,但体内尚存在来源于同一克隆的残留细胞,仍在不断产生与主瘤细胞同源的 AFP 和 AFP 异质体 L3。另一方面,若肝癌切除术后 AFP-L3 随 AFP 含量减少有下降,一段时间后

AFP 没降至正常范围内,但 AFP 异质体 L3 下降至诊断界值以下,之后两指标相对稳定,则提示手术较为彻底,但余肝仍存在肝炎活动或肝硬化病灶。因在肝炎活动或肝硬化时,这些肝细胞亦可产生少量 AFP。与前者相比,这类患者的短期疗效可能较好。

PHC 根治性切除术后通常具有高复发率,寻找一些预测肝细胞肝癌术后的预测因子,无疑将更方便患者,使医生采取恰当的治疗和决策手段。Hayashi 等<sup>[20]</sup>研究了 163 例肝细胞肝癌的患者,表明 AFP-L3 是肝细胞肝癌一年内再复发的预测因子之一。肝细胞肝癌术后一年内,有复发的存活率比没复发差。而且 ALP-L3 含量也可以预测存活率。国内高锦等<sup>[21]</sup>对 24 例肝癌患者术前及术后第 2 个月,第 6 个月、第 12 个月、第 18 个月和第 24 个月的血清进行动态研究显示:术后 2~3 个月 AFP-L3 阳性患者在未来 30 个月内的生存概率明显降低,AFP-L3 阴性患者生存概率高;术后 6 个月 AFP-L3 阳性患者在未来 24 个月内的生存概率明显降低,AFP-L3 阴性患者生存概率是 100%;术后第 12 个月 AFP-L3 阳性患者在未来 18 个月内的生存概率明显降低,AFP-L3 阴性患者生存概率是 100%。

**2.5 AFP-L3 与原发性肝癌病理,影像学关系方面** 国内外有曾经报道有关 ALP-L3 的浓度与原发性肝癌一些病理学,影像学特征关系的相关性。诸如与肝细胞肝癌大小,种类,分化程度,临床分期,是否转移,是否有血管癌栓,存在卫星结节,肝外转移,余肝的存在肝炎,肝硬化程度的相关性。临床研究表明 AFP-L3 是原发性肝癌的一种生物恶性标志物,表达 AFP-L3 的肝癌细胞有早期血管侵袭和肝内转移的倾向<sup>[22]</sup>。国内陈燕等<sup>[23]</sup>报道过 AFP-L3 的阳性率和水平与肝癌的临床分期和肿瘤大小相关,随肝癌分期和肿瘤大小的升高而升高。临床 I 期肝癌 AFP 多呈低浓度分布,易与良性肝病混淆,而目前普通影像学检查无法探测到肿瘤直径小于 3 cm 的小肝癌。因此 AFP-L3 的检测有助于肝癌分期和肿瘤大小的判断,在早期肝癌及小肝癌的诊断方面优于 AFP 定量和影像学检查,有助于肝癌特别是预后差的恶性肝癌的早期诊断,提高肝癌的早期治愈率。Taketa 等<sup>[24]</sup>报道的与影像学相比较,AFP-L3 的检测能够提前 9~12 个月在慢性肝炎和肝硬化等高危人群中发现直径小于 2 cm 的肝癌。在影像学检查尚未发现肝癌的特征性占位性病变时,对良性肝病患者进行 AFP-L3 的检测可以预测肝癌的发生与否,对 AFP-L3 持续阳性的良性肝病患者进行随访和严密监测很有必要。但是有关这方面的国内外报道都相对比较少,这方面将有待于进一步研究。对于某些特殊的肝癌患者,如年老体弱、肝癌晚期患者,是不适合做肝脏切除手术,或者肝脏穿刺检查。这时候医生也可以通过检测血清中的 ALP-L3 的浓度来加以诊断患者病情,而加以采取进一步的治疗手段。对于经济能力比较差的患者,也可以通过检测血清中的 ALP-L3 的浓度加以判断病情,尽量减少螺旋 CT,核磁共振等大检查,减轻患者经济负担。

### 3 结论和展望

AFP-L3 的检测可用于原发性肝癌的早期诊断,鉴别诊断,疗效评估和预后监测等方面,AFP 检测具有更好的特异度与敏感度。积极开展 AFP 异质体及其与 DCP,GP73, Fer, TS-GF 等的联合分析,必将有助于进一步科学评估这些肿瘤标志物的临床诊断价值。中国是病毒性肝炎特别是慢性乙型肝炎高流行区,因而也是乙型肝炎相关原发性肝癌的重灾区,积极开展这方面的研究具有理论价值和现实意义,尤其 ALP-L3 与

肿瘤病理,肿瘤影响学关系确实有待于进一步的研究。

### 参考文献

- [1] Taketa K, Ichikawa E, Sakuda H, et al. Lectin reactivity of alpha-fetoprotein in a case of renal cell carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 1989, 10(5): 275-280.
- [2] Li D, Mallory T, Satomura S. AFP-L3: a new Generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Chim Acta*, 2001, 313(1-2): 15-19.
- [3] 王寿明,高蕾,于乐成,等. 甲胎蛋白异质体对肝癌诊断及疗效评估价值研究进展[J]. *实用肝脏病杂志*, 2011, 14(6): 479-481.
- [4] 张雯,钱金雄,肖彦革,等. 甲胎蛋白异质体(AFP-L3)检测技术的研究进展[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2009, 1(3): 213-216.
- [5] Albanese EA, Bachl BL, Mulcahy GM. Analysis of alpha-fetoprotein heterogeneity by an improved crossed immunoaffinoelectrophoretic technique[J]. *Anal Biochem*, 1986, 158(2): 302-306.
- [6] 陈蓓蓓,袁敏. 岩藻糖化 AFP 亲和交叉免疫电泳胶体金银染色测定法[J]. *中华医学检验杂志*, 1991, 14(5): 272-274.
- [7] Sterling RK, Jeffers L, Gordon F, et al. Clinical utility of AFP-L3% measurement in North American patients with HCV-related cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(10): 2196-2205.
- [8] 孙华宝,叶德强,曹立,等. logistic 回归和 ROC 曲线评价 8 种原发性肝癌实验室诊断指标的临床价值[J]. *广东医学*, 2010, 31(20): 2650-2653.
- [9] Kagebayashi C, Yamaguchi I, Akinaga A, et al. Automated immunoassay system for AFP-L3% using on-chip electrokinetic reaction and separation by affinity electrophoresis[J]. *Anal Biochem*, 2009, 388(2): 306-311.
- [10] Yamagata Y, Shimizu K, Nakamura K, et al. Simultaneous determination of percentage of Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein and alpha-fetoprotein concentration using the LiBASys clinical auto-analyzer[J]. *Clin Chim Acta*, 2003, 327(1-2): 59-67.
- [11] 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[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(5): 1025-1031.
- [12] 詹爱霞,李强,祝光耀. AFP-L3 在鉴别良恶性肝病中的作用[J]. *放射免疫学杂志*, 2010, 23(1): 88-89.
- [13] 王向臣,于传亭,曲建香,等. 甲胎蛋白异质体 AFP-L3 鉴别良恶性肝病及预警肝癌的研究[J]. *医学检验与临床*, 2011, 22(1): 64-66.
- [14] Sterling RK, Jeffers L, Gordon F, et al. Utility of Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin, alone or in combination, as biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7(1): 104-113.
- [15] Subwongcharoen S, Leelawat K, Treepongkaruna SA, et al. Serum AFP and AFP-L3 in clinically distinguished hepatocellular carcinoma from patients with liver masses[J]. *J Med Assoc Thai*, 2011, 94 Suppl 2(2): S46-S51.
- [16] 贾志凌,王莉,刘畅,等. 甲胎蛋白异质体检测在肝癌诊断中的意义[J]. *中国基层医药*, 2010, 17(13): 2799-2800.
- [17] 许成新,褚邦勇,徐玖飞,等. 甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体、铁蛋白和肿瘤相关因子联合检测在原发性肝癌诊断中的价值[J]. *中国卫生检验杂志*, 2012(2): 308-309, 311.
- [18] Xu WF, Fei YM, Zhou JK, et al. Significance of serum golgi protein 73(GP73), alpha-fetoprotein(AFP) and lectin-reactive alpha-fetoprotein(AFP-L3) expression in primary hepatic carcinoma

- [J]. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi, 2011, 25(4): 286-288.
- [19] 孔祥亘, 韩绍磊, 郑昭敏, 等. 高尔基体蛋白 73 联合甲胎蛋白异质体在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 山东大学学报: 医学版, 2011, 49(4): 110-114.
- [20] Hayashi M, Shimizu T, Hirokawa F, et al. Clinicopathological risk factors for recurrence within one year after initial hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. Am Surg, 2011, 77(5): 572-578.
- [21] 高锦, 徐爱芳, 王妙婵, 等. 甲胎蛋白异质体对肝癌患者术后预后价值的应用研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21(7): 1672-

1674.

- [22] 常彬霞, 辛绍杰. 甲胎蛋白及其临床应用研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(6): 576-580.
- [23] 陈燕, 林莺莺, 胡敏华, 等. 甲胎蛋白异质体在肝癌早期诊断和预警作用研究[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(8): 1652-1654.
- [24] Taketa K, Endo Y, Sekiya C, et al. A collaborative study for the evaluation of lectin-reactive alpha-fetoproteins in early detection of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res, 1993, 53(22): 5419-5423.

(收稿日期: 2012-09-27)

## • 综 述 •

## 血糖、糖化清蛋白、糖化血红蛋白的检测方法与临床应用

吴弟梅<sup>1</sup>综述, 阳 萍<sup>2</sup>审校

(1. 合川区中医院检验科, 重庆 401519; 2. 重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016)

**关键词:** 血糖; 糖化清蛋白; 糖化血红蛋白; 综述**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.05.030**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2013)05-0583-03

近年来糖尿病的发病率逐渐升高, 2007~2008 年的流行病学调查显示: 中国 20 岁以上的成年人糖尿病患病率为 9.7%, 中国已成为发病人数最多的国家<sup>[1]</sup>。糖尿病的早期诊断和血糖水平的良好控制非常重要。血糖、葡萄糖耐量实验 (OGTT) 是国际公认的诊断糖尿病的诊断标准<sup>[2]</sup>。在评估糖尿病患者血糖控制方面, 血糖、HbA1c、糖化清蛋白 (GA) 各有优缺点, 它们的检测方法也多种多样。现对血糖、HbA1c、GA 的实验室检测方法及其特点、在糖尿病诊疗中的应用价值及优缺点进行综述。

### 1 血糖、GA、HbA1c 的实验室检测方法和测定特点

**1.1 血糖的检测方法及测定特点** 血糖常用的检测方法从检测原理可分为葡萄糖氧化酶法、己糖激酶法和葡萄糖脱氢酶法, 从常使用的设备类型分为生化分析仪检测法和指血糖仪检测法。己糖激酶法特异性高, 不受胆红素、抗坏血酸等还原性物质的影响; 葡萄糖氧化酶法则易受其干扰, 造成结果假性偏低, 但现在的商品试剂盒中都含有抗干扰成分, 能有效排除以上物质的干扰; 葡萄糖脱氢酶法受脂血、高浓度的胆红素 ( $\geq 342 \mu\text{mol/L}$ ) 和血红蛋白 ( $\geq 1 \text{ g/L}$ ) 影响, 使检测结果增高<sup>[3]</sup>。生化分析仪的试剂多为葡萄糖氧化酶法、己糖激酶法, 并已实现了自动化和标准化。指血糖仪检测法简单、易学、用时少, 出检测结果快, 但存在如下影响因素: 因样本为末梢血, 受血细胞数量的影响, 相同血浆糖水平时, 随着血细胞比容的增加, 全葡萄糖检测值会降低; 受内外源性药物和其他非葡萄糖类物质的干扰, 如受维生素 C、氧气、木糖、高尿酸的影响; 操作不当、血量不足、局部挤压, 影响血糖监测的准确性。正因为指血糖仪检测法有如此多的优点和不足, 所以中华医学会建议: 便携式血糖仪的检测结果可用作糖尿病患者血糖自我监测, 不能用于糖尿病的诊断<sup>[4]</sup>。

**1.2 GA 的检测方法及测定特点** GA 尚无标准化测定方法, 早在 20 世纪 80 年代日本研发了高压液相离子交换法 (HPLC 法), 但因代价高, 处理样本量小, 不适宜临床常规开展而未得到推广。2002 年美国研制了固体酶法, 虽然特异性较高, 但对于输注氨基酸的患者, 测定结果会异常升高。近几年日本研发

了液态酶法, 减少了溶解处理, 用溴甲酚紫代替了溴甲酚绿, 减少了球蛋白对结果的影响, 具有良好的稀释线性、日内重复性和日间稳定性, 与 HPLC 法有良好的一致性<sup>[5]</sup>, 且测定不受血清中转氨酶、尿素、肌酐、血脂的影响, 检测快速准确、样本用量少, 能在通用的自动生化分析仪上测定<sup>[6]</sup>。2005 年 Yamaguchi 等<sup>[7]</sup>报道了应用于化学试剂酶法测定 GA 的检测系统, 该法需血量小, 可在 5 min 之内完成测定, 与液态酶法有较好相关性。

**1.3 HbA1c 的检测方法及特点** 目前临床实验室中 HbA1c 的检测方法主要有两大类: 一类基于 HbA1c 与非糖化血红蛋白所带的电荷不同, 如阳离子交换色谱、电泳等方法; 另一类基于血红蛋白上糖化基团的结构特点, 如亲和色谱法、离子捕获法和免疫法等<sup>[8]</sup>。其中高效液相离子层析法 (HPLC) 被公认为金标准检测法, 但因设备贵, 中国尚未广泛使用, 有较多实验室使用阳离子交换树脂微柱法、比色法等, 但它们的影响因素较多。近年国外正在对测定 HbA1c 的各种检测方法进行标准化处理, 但过程较复杂, 标化处理者认为经标化的亲和色谱检测值基本与 HPLC 法所得值相似, 因此亲和色谱微柱法也不失为一种 HbA1c 检测的可取方法, 但目前国内生产的亲和色谱微柱法部分试剂尚不合质量要求, 使用者在选择试剂时应首先进行质量检验, 并建立各自参考标准<sup>[9]</sup>。也有报道免疫抑制比浊法能上生化仪进行自动化分析, 精密度高, 重复性好, 线性范围宽, 不易受干扰物质影响<sup>[10]</sup>。中华医学会糖尿病分会则建议: 临床实验室检测 HbA1c 应该采用 HPLC 法, 并需参加卫生管理部门的质量控制, 尽量避免参考值发生变化。

### 2 血糖、HbA1c、GA 在糖尿病诊疗中的应用价值

**2.1 血糖在糖尿病诊疗中的应用价值** 血糖是糖尿病诊断和疗效观察的重要指标之一。空腹或餐后血糖及 OGTT 实验均是根据血糖检测值的高低而诊断糖尿病; 患者的自我血糖监测 (SMBG)、动态血糖监测等均是通过对血糖检测值判断糖尿病的疗效。然而血糖波动幅度较大, 空腹时最低, 餐后最高, 它仅代表患者受检时血液中的葡萄糖水平, 因此血糖用于糖代谢分型和诊断糖尿病时, 不同状态下它的参考值不同。

### 2.2 HbA1c、GA 在糖尿病诊疗中的应用价值