

· 临床检验研究论著 ·

# AFU 联合 AFP 在原发性肝癌诊断及术后治疗中的临床价值

梁 涛, 蔡鹏飞, 王晓蓓, 胡丽华, 张德太<sup>△</sup>

(华中科技大学同济医学院附属协和医院检验科, 湖北武汉 430022)

**摘要:**目的 探讨血清  $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶(AFU)和血清甲胎蛋白(AFP)联合检测对原发性肝癌(PHC)的临床诊断价值, 以及探讨 AFU 在 PHC 术后治疗监测中的作用。方法 收集 2013 年 1~5 月 PHC 患者 93 例(其中术前 40 例, 术后 53 例), 肝硬化患者 15 例, 病毒性肝炎患者 15 例和健康体检者 15 例(对照组), 分别对各组患者及体检者进行血清 AFP 和 AFU 同步测定, 并对 PHC 患者进行术前、术后 AFP 和 AFU 检测。结果 PHC 患者术前血清 AFU 水平均明显高于肝硬化组、病毒性肝炎组和对照组( $P < 0.01$ ); PHC 患者术后 AFU、AFP 水平均明显低于术前( $P < 0.05$ ); PHC 患者术后 AFU、AFP 水平均高于对照组( $P < 0.01$ ); AFU、AFP 单独检测, 以及 AFU 联合 AFP 检测的受试者工作特征曲线(ROC)下面积分别为 0.727、0.798、0.858。结论 AFU 联合 AFP 检测能提高 PHC 诊断的敏感性和特异性; AFU 可作为 PHC 术后治疗监测, 病情转归及预后的有效指标。

**关键词:**原发性肝癌; 甲胎蛋白;  $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.07.021

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)07-0848-03

## The clinical value of AFU combined with AFP in diagnosis of hepatocellular carcinoma and the postoperative treatment

Liang Tao, Cai Pengfei, Wang Xiaopei, Hu Lihua, Zhang Detai<sup>△</sup>

(Clinical Laboratory Medicine Department, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong

University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China)

**Abstract: Objective** To explore the diagnostic value of serum alpha-fetoprotein (AFP) and alpha-L-fucosidase (AFU) in the primary liver cancer and to explore the significance of AFU in monitoring liver cancer after surgery treatment. **Methods** 93 patients with primary liver cancer (including 40 cases before surgery, 53 cases after surgical treatment), 15 patients with liver cirrhosis, 15 cases of viral hepatitis and 15 cases of healthy subjects were collected from January to May of 2013. The levels of serum AFP and AFU in primary liver cancer patients (before and after treatment) and healthy subjects were detected. **Results** The level of serum AFU in primary liver cancer patients was significantly higher than cirrhosis group, healthy control group and viral hepatitis group ( $P < 0.01$ ). After surgery treatment, the levels of AFU and AFP in liver cancer patients were obviously lower than before surgery ( $P < 0.05$ ). The level of AFP was obviously higher than the healthy control group ( $P < 0.01$ ). The areas under the curve (AUC) of AFU, AFP and AFU-AFP combination detection were 0.727, 0.798 and 0.858 respectively. **Conclusion** AFU-AFP combination detection can improve sensibility and specificity in diagnosing primary liver cancer and the serum AFU can use an effective indicator to monitor liver cancer postoperative treatment and to predict disease outcome.

**Key words:** primary hepatic cancer; alpha-fetoprotein; alpha-L-fucosidase

原发性肝癌(primary hepatic cancer, PHC)是我国常见的恶性肿瘤之一。目前血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)检测是实验室辅助诊断 PHC 的重要肿瘤标志物之一, 尽管其具有高度的特异性, 但仍有 40% 左右的 PHC 患者不分泌 AFP 或分泌较低的浓度, 影响了临床的早期诊断<sup>[1]</sup>。此外, 由于血清 AFP 的衰减通常需要一个过程, 接受介入手术治疗后的部分肝癌患者尽管病灶已经清除, 但 AFP 降至正常水平仍需一段时间, 难以及时反映肝癌患者术后治疗的效果<sup>[2]</sup>。近年来  $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶(alpha-L-fucosidase, AFU)在 PHC 患者血清中高水平检出而受到广泛关注。AFU 是一种溶酶体酸性水解酶, 主要分布于肝和肾。目前大量研究表明<sup>[3-4]</sup>, 在 PHC 患者体内 AFU 存在过表达的现象, 其表达与 AFP 表达无相关性。AFU 尤其对 AFP 呈现阴性或低水平的 PHC 患者更具辅助诊断价值, 这弥补了 AFP 在 PHC 诊断中的不足, 提高了诊断的敏感性。本研究旨在评价 AFU 单独或联合 AFP 检测对 PHC 的辅助诊断价值, 并进一步探讨 AFU 在肝癌术后治疗监测中的作用。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

2013 年 1~5 月收集本院肝胆外科、感染科

及介入科 PHC 患者 93 例(其中术前 40 例, 术后 53 例), 肝硬化患者血清 15 例, 病毒性肝炎患者血清 15 例。所有 PHC 患者均经 B 超、CT 筛查, 病理组织切片证实并结合相应实验室指标检查确诊。收集 15 例健康体检人群作为对照组, 所有入选对照组体检者各项指标正常, 尤其排除肝功能异常者。

**1.2 试剂与仪器** 金斯尔 AFU 测定试剂盒、质控品及校准品由北京九强公司提供, Architect AFP 测定试剂盒、质控品及校准品由美国雅培公司提供; 奥林巴斯 AU5400 全自动生化分析仪, Architect i2000 全自动免疫分析仪。

#### 1.3 方法

**1.3.1 标本采集与处理** 所有研究对象均清晨空腹抽取静脉血 3 mL, 离心分离血清, 于 -20 °C 保存待测。

**1.3.2 检测方法** AFU 采用奥林巴斯 AU5400 全自动生化分析仪以速率法检测, AFP 采用 Architect i2000 全自动免疫分析仪以化学发光微粒子免疫法检测。所有检测均按试剂说明书进行标准操作。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。正态分布数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 非正态分布数据以中位数( $P_{50}$ )、25 百分位数( $P_{25}$ )、75 百分位数( $P_{75}$ )表示。各组 AFU 和 AFP

组(健康对照+非肝癌 HBV 感染者)相比,rs2293152 GG 基因型增加了 HCC 的发病风险(调整后  $OR = 1.30, 95\% CI = 1.04 \sim 1.62, P = 0.019$ )。本研究以 HBsAg 阳性非肝癌病例作为对照,发现 rs2293152 GG 基因型与 HCC 易感性无关( $OR = 1.440, 95\% CI = 0.800 \sim 2.592, P = 0.224$ )。本研究中 rs2293152 GG 基因型增加 HCC 风险的趋势与 Xie 等<sup>[13]</sup>一致。而且,Xie 等<sup>[13]</sup>的大样本研究中,rs2293152 GG 基因型与 HCC 的关联强度实际上是较弱的( $OR = 1.30$ )。因此,STAT3 rs2293152 位点与 HCC 易感性的关系还有待更深入的研究。

XRCC4 维持基因组功能完整性及修复损伤,rs1805377 位点位于其内含子区,rs1805377 GG 基因型常常增加了肿瘤的发病风险<sup>[21]</sup>。而 Jung 等<sup>[14]</sup>对韩国人群 708 例 HBV 相关 HCC 及 388 例 HBsAg 阳性对照进行了研究,rs1805377 GG 基因型降低了 HCC 的发病风险( $OR = 0.566, 95\% CI = 0.350 \sim 0.915$ ),可能是不同肿瘤的发病机制存在差异。而本研究并未发现 rs1805377 GG 与 HCC 易感有关( $OR = 1.076, 95\% CI = 0.530 \sim 2.185$ ),种族差异和样本量较少可能是导致结果差异的因素。

总之,关于 STAT3 及 XRCC4 基因多态性与 HCC 易感性的研究尚少,作者通过比较 HBV 感染相关肝癌病例和非肝癌 HBsAg 阳性病例,初步探讨了 STAT3 rs2293152 和 XRCC4 rs1805377 位点与 HCC 易感性的关系,发现这两个位点可能与 HCC 易感性无密切关系。遗传作用本身复杂,且与环境因素相互作用,有必要纳入更多的位点进行联合分析,遗传因素与环境因素的协同作用也值得更深入的研究。

参考文献

[1] El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2011, 365(12):1118-1127.  
 [2] Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus[J]. Hepatology, 2002, 36(5):1206-1213.  
 [3] Arzumanyan A, Reis HM, Feitelson MA. Pathogenic mechanisms in HBV-and HCV-associated hepatocellular carcinoma [J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(2):123-135.  
 [4] Hassan MM, Spitz MR, Thomas MB, et al. The association of family history of liver cancer with hepatocellular carcinoma: a case-control study in the United States[J]. J Hepatol, 2009, 50(2):334-341.  
 [5] Butterbach K, Beckmann L, de Sanjosé S, et al. Association of JAK-STAT pathway related genes with lymphoma risk; results of a European case-control study (EpiLymph)[J]. Br J Haematol, 2011, 153(3):318-333.  
 [6] Kwon EM, Holt SK, Fu R, et al. Androgen metabolism and JAK/STAT pathway genes and prostate cancer risk[J]. Cancer Epidemiol, 2012, 36(4):347-353.  
 [7] Jiang B, Zhu ZZ, Liu F, et al. STAT3 gene polymorphisms and susceptibility to non-small cell lung cancer[J]. Genet Mol Res,

2011, 10(3):1856-1865.  
 [8] Wu KH, Wang CH, Yang YL, et al. Significant association of XRCC4 single nucleotide polymorphisms with childhood leukemia in Taiwan[J]. Anticancer Res, 2010, 30(2):529-533.  
 [9] Mittal RD, Gangwar R, Mandal RK, et al. Gene variants of XRCC4 and XRCC3 and their association with risk for urothelial bladder cancer[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(2):1667-1675.  
 [10] Shao N, Jiang WY, Qiao D, et al. An updated meta-analysis of XRCC4 polymorphisms and cancer risk based on 31 case-control studies[J]. Cancer Biomark, 2013, 12(1):37-47.  
 [11] Tseng HC, Tsai MH, Chiu CF, et al. Association of XRCC4 codon 247 polymorphism with oral cancer susceptibility in Taiwan[J]. Anticancer Res, 2008, 28(3A):1687-1691.  
 [12] Wang LE, Gorlova OY, Ying J, et al. Genome-wide association study reveals novel genetic determinants of DNA repair capacity in lung cancer[J]. Cancer Res, 2013, 73(1):256-264.  
 [13] Xie J, Zhang Y, Zhang Q, et al. Interaction of signal transducer and activator of transcription 3 polymorphisms with HBV mutations in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2013, 57(6):2369-2377.  
 [14] Jung SW, Park NH, Shin JW, et al. Polymorphisms of DNA repair genes in Korean hepatocellular carcinoma patients with chronic hepatitis B: possible implications on survival[J]. J Hepatol, 2012, 57(3):621-627.  
 [15] Zervou MI, Sidiropoulos P, Petraki E, et al. Association of a TRAF1 and a STAT4 gene polymorphism with increased risk for rheumatoid arthritis in a genetically homogeneous population[J]. Hum Immunol, 2008, 69(9):567-571.  
 [16] Sato K, Shiota M, Fukuda S, et al. Strong evidence of a combination polymorphism of the tyrosine kinase 2 gene and the signal transducer and activator of transcription 3 gene as a DNA-based biomarker for susceptibility to Crohn's disease in the Japanese population[J]. J Clin Immunol, 2009, 29(6):815-825.  
 [17] Al Zaid Siddiquee K, Turkson J. STAT3 as a target for inducing apoptosis in solid and hematological tumors[J]. Cell Res, 2008, 18(2):254-267.  
 [18] Buettner R, Mora LB, Jove R. Activated STAT signaling in human tumors provides novel molecular targets for therapeutic intervention[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(4):945-954  
 [19] Turkson J, Jove R. STAT proteins: novel molecular targets for cancer drug discovery[J]. Oncogene, 2000, 19(56):6613-6626.  
 [20] Ho PL, Lay EJ, Jian W, et al. Stat3 activation in urothelial stem cells leads to direct progression to invasive bladder cancer[J]. Cancer Res, 2012, 72(13):3135-3142.  
 [21] Tseng RC, Hsieh FJ, Shih CM, et al. Lung cancer susceptibility and prognosis associated with polymorphisms in the nonhomologous end-joining pathway genes: a multiple genotype-phenotype study[J]. Cancer, 2009, 115(13):2939-2948.

(收稿日期:2013-12-28)

(上接第 849 页)

岩藻糖苷酶在原发性肝癌中的诊断价值[J]. 热带医学杂志, 2009, 9(10):1161-1163.  
 [9] 熊利华, 陈春琴, 张春峰, 等. 血清 A-L-岩藻糖苷酶与甲胎蛋白和糖类抗原 19-9 在原发性肝癌诊断中的作用[J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(4):263-264.  
 [10] Bertino G, Ardiri A, Malaguarnera M, et al. Hepatocellular carcinoma serum markers[J]. Semin Oncol, 2012, 39(4):410-433.

[11] 杜贤, 覃坚. 血清 AFP、AFU 和 LDH 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 影像与检验, 2011, 9(22):765-766.  
 [12] 刘萃红. 应用 ROC 曲线评价 5 项生化指标对肝炎的诊断价值[J]. 郑州大学学报:医学版, 2008, 43(6):1236-1239.

(收稿日期:2013-10-18)

水平组间比较采用 Mann-Whitney U 非参数检验,用受试者工作特征曲线(ROC)评价 AFU 单独或联合 AFP 检测对 PHC 的辅助诊断价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 各组 AFU 检测结果的比较** PHC 组分别与肝硬化组、对照组比较,差异均有统计学意义( $U = 177.5, P < 0.01$ );PHC 组 AFU 水平高于病毒性肝炎组,差异有统计学意义( $U = 35.5, P < 0.01$ )。与对照组相比,肝硬化组 AFU 水平稍偏高,但二者差异无统计学意义( $U = 89.0, P = 0.35$ );对照组 AFU 水平明显低于肝癌组和病毒性肝炎组( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组 AFU 水平检测结果(U/L)

分组	n	P50	P25	P75
PHC 组	40	34.10	31.63	39.98
肝硬化组	15	19.00	12.00	21.00
病毒性肝炎组	15	23.50	17.25	29.00
对照组	15	15.00	13.00	19.00

**2.2 PHC 组患者术前、术后 AFU 及 AFP 检测结果比较** PHC 组患者术后 AFU、AFP 水平均高于对照组( $U = 167.5, P < 0.05$ ),但已明显低于术前水平( $U = 144.5, P < 0.01$ )。见表 2~3。

表 2 PHC 组患者术前、术后 AFU 水平检测结果(U/L)

分组	n	P50	P25	P75
PHC 术前组	40	34.10	31.63	39.98
PHC 术后组	53	20.00	24.00	33.00
对照组	15	15.00	13.00	19.00

表 3 PHC 组患者术前、术后 AFP 水平检测结果( $\mu\text{g/L}$ )

分组	n	P50	P25	P75
PHC 术前组	40	1 618.55	714.85	3 768.08
PHC 术后组	53	64.7	23.80	919.00
对照组	15	8.00	6.00	10.00

**2.3 AFP、AFU 单独检测,以及 AFP 联合 AFU 检测的阳性率比较** 以  $\text{AFP} > 13.4 \mu\text{g/L}$  为阳性,  $\text{AFU} > 40 \text{ U/L}$  为阳性,预先设定检出结果中只要有一项超过其参考值则判定为阳性。在 PHC 患者中单独使用 AFP、AFU 的阳性检出率分别为 75%,62.5%,AFP 联合 AFU 的阳性检出率为 90%,其中以联合检测的阳性检出率最高( $P < 0.01$ )。

**2.4 评价 AFU、AFP 对 PHC 诊断价值** AFU、AFP 单独检测,以及 AFU 联合 AFP 的 ROC 下面积分别为 0.727、0.798、0.858,其中以 AFU 最小,AFU 联合 AFP 最大。

## 3 讨 论

PHC 是目前最常见的恶性肿瘤之一,由于缺乏有效的早期诊断指标,一旦临床确诊往往进入了晚期,错过了最佳治疗时期。尽管临床上现有的 PHC 标志物众多,但每一种标志物在单独使用时既有其独特的优势,也有其局限性,很少有一种单一的标志物对 PHC 诊断达到既特异又灵敏的效果<sup>[5]</sup>。目前血清 AFP 是实验室辅助诊断 PHC 的重要肿瘤标志物之一,其对 PHC 诊断具有高度的特异性,但并非所有的肝癌细胞都分泌大量 AFP。国内有研究发现,有 10.0%~30.0%的 PHC

患者血清中 AFP 呈低水平表达,尤其是小细胞肝癌 AFP 阳性率仅 35.7%<sup>[6]</sup>。AFU 是一种催化含岩藻糖基的糖蛋白、糖脂等生物活性大分子的溶酶体酸性水解酶。近年来,国内外不断有研究证实 AFU 是对 PHC 检测的又一敏感指标<sup>[7-10]</sup>。本研究旨在评价 AFU 单独或联合 AFP 检测对 PHC 的诊断价值,并进一步探讨 AFU 在 PHC 术后治疗监测中的作用。

本研究中 ROC 计算结果显示:AFU、AFP 及 AFU 联合 AFP 检测的 ROC 曲线下面积分别为 0.727、0.798、0.858,在单一指标中 AFP 对 PHC 的诊断价值要稍高于 AFU,而 AFU 联合 AFP 检测的敏感性和特异性均高于单独使用 AFU 或 AFP,这与其他相关报道一致<sup>[11]</sup>。作者的研究进一步显示,尽管 AFU 对 PHC 诊断具有较好的灵敏度,但 AFU 仍不适于单独用于诊断 PHC,在本研究中发现病毒性肝炎组患者 AFU 水平明显升高,尽管明显低于 PHC 组,但其对 PHC 的诊断产生较大的干扰,这提示 AFU 水平的增高或降低似乎与肝脏受损伤的程度有关,而与肝脏恶性病变无太大关系,这种现象在早期研究中也有个别相关报道<sup>[12]</sup>。此外,在 PHC 中单独使用 AFP、AFU 的阳性检出率分别为 75%,62.5%,AFP 联合 AFU 的阳性检出率为 90%,其中以联合检测的阳性检出率最高。因此,在 PHC 诊断中建议 AFU 联合 AFP 检测可大大提高其诊断率。

本研究表明,PHC 患者术后 AFU、AFP 水平仍均高于对照组,但已明显低于术前水平。相对 AFU 而言,PHC 患者术后 AFP 显著下降,但仍远高于对照组(健康人群参考范围  $\text{AFP} < 13.4 \mu\text{g/L}$ ),而术后 AFU 水平已接近正常水平。由此可见,AFU 能更灵敏地反映出 PHC 患者术后治疗恢复情况,可作为肝癌治疗术后监测的有效指标。

此外,在本研究中仍有一个待后续解决的问题。本研究中 AFU 检测试剂是由北京九强公司提供的金斯尔 AFU 测定试剂盒,其提供的诊断 PHC 参考值为  $\text{AFU} > 40 \text{ U/L}$ ,而本实验由 ROC 计算出的临界值为 25 U/L,低于厂家提供的参考值。这种现象可能与实验室的仪器、检测环境以及本地区患者疾病情况不同有关,故不能单纯以厂家提供的参考值作为诊断 PHC 的依据,还需要各实验室在本实验室条件下通过对大量病例的统计分析,计算出本实验室的参考值,有待扩大样本量继续研究。

## 参考文献

- [1] Fawzy Montaser M, Amin Sakr M, Omar Khalifa M. Alpha-L-fucosidase as a tumour marker of hepatocellular carcinoma[J]. Arab J Gastroenterol, 2012, 13(1): 9-13.
- [2] 邵浙新,徐晓,郑树森,等.肝细胞癌患者肝移植术后甲胎蛋白的变化与肿瘤复发[J].中华普通外科杂志, 2006, 21(5): 351-353.
- [3] Malaguarnera G, Giordano M, Paladina I, et al. Serum markers of hepatocellular carcinoma[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(10): 2744-2755.
- [4] Zhou L, Liu J, Luo F. Serum tumor markers for detection of hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(8): 1175-1181.
- [5] 孙华宝,徐龙.原发性肝癌实验室诊断及最新研究进展[J].实验与检验医学, 2007, 25(6): 607-609.
- [6] 张月铭,阮长胜,牛龙喜,等.联合检测血清 AFU 及 AFP 对原发性肝癌的诊断价值[J].临床医药实践, 2004, 13(9): 664-665.
- [7] 洪开听,夏邦世,陈凤凤.血清  $\alpha\text{-L}$ -岩藻糖苷酶对早期原发性肝癌的诊断价值[J].临床医学, 2005, 25(8): 5-6.
- [8] 易四维,曹永坚,罗强.用 Roc 曲线评价血清  $\alpha\text{-L}$ (下转第 852 页)