

论著·临床研究

联合血清 AFP、TK1 及 DKK1 水平检测对原发性肝癌诊断价值研究

谢荣章, 陈树华

(云浮市人民医院检验科, 广东云浮 527300)

摘要:目的 探讨血清甲胎蛋白(AFP)、胸苷激酶 1(TK1)及分泌型蛋白 Dickkopf-1(DKK1)联合检测对原发性肝癌(PHC)的诊断价值。方法 选取该院 2015 年 8 月到 2016 年 10 月收治的 PHC 患者 85 例作为 PHC 组;选择良性肝病组患者 73 例作为良性肝病组;选取同期体检健康者 80 例作为对照组。分别检测三组研究对象的血清 AFP、TK1、DKK1 水平,同时比较各组的差异,计算出各指标诊断灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确度。采用 logistic 回归分析各指标的诊断价值。结果 PHC 组的血清 AFP、TK1 及 DKK1 水平均明显高于良性肝病组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);良性肝病组的血清 AFP、TK1 及 DKK1 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);AFP+TK1+DKK1 联合检测的灵敏度、准确度、阴性预测值均明显高于各指标单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic 回归分析显示,AFP、TK1 及 DKK1 均与 PHC 诊断有着密切相关性($P<0.05$)。结论 联合血清 AFP、TK1 及 DKK1 检测可明显提高 PHC 阳性诊断率,以便其临床早期诊断和有效治疗,值得推广。

关键词:甲胎蛋白; 胞苷激酶 1; 分泌型蛋白 Dickkopf-1; 原发性肝癌; 诊断价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.08.012

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2018)08-0939-04

文献标识码:A

Diagnostic value of combined serum AFP, TK1 and DKK1 levels in primary liver cancer

XIE Rongzhang, CHEN Shuhua

(Department of Clinical Laboratory, Yunfu People's Hospital, Yunfu, Guangdong 527300, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of combined detection of serum alpha fetoprotein (AFP), thymidine kinase 1 (TK1) and secreted protein Dickkopf-1 (DKK1) in patients with primary liver cancer (PHC). **Methods** 85 patients with PHC admitted to the hospital from August 2015 to October 2016 were selected as PHC group, and 73 patients with benign liver disease as benign liver disease group, and 80 cases healthy subjects as the control group. The serum levels of AFP, TK1 and DKK1 were detected in three groups, and the differences in each group were compared, and the diagnostic sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy were calculated. The diagnostic value of each index was analyzed by logistic regression. **Results** The serum AFP, TK1 and DKK1 levels in PHC group were significantly higher than those in benign liver disease group and control group ($P<0.05$), the serum AFP TK1 and DKK1 levels in benign liver disease group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$); the sensitivity, accuracy and negative predictive value of AFP+TK1+DKK1 joint detection were significantly higher than that in the single index detection ($P<0.05$); Logistic regression analysis showed that AFP, TK1 and DKK1 were closely correlated with the diagnosis of PHC ($P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum AFP, TK1 and DKK1 can significantly improve PHC positive diagnosis rate, which is of great significance for clinical early diagnosis and effective treatment, and is worth popularizing.

Key words: alpha fetoprotein; thymidine kinase 1; Dickkopf-1; primary liver cancer; diagnostic value

原发性肝癌(PHC)是临床常见的恶性肿瘤,在我国发病率仅次于肺癌和胃癌,位居各类恶性肿瘤的第三位,而其致死率高居第二位^[1],严重威胁着人们的生命健康。PHC 具有发病隐匿、进展迅速、恶性程

度高及致死率高等特点,其早期诊断相对困难,导致多数患者就诊时,病情已发展至中晚期,错过手术根治切除最佳时期,即使及时行手术根治切除,术后仍存在较高的复发、转移率,5 年生存率较低^[2]。研究表

作者简介:谢荣章,本科,副主任技师,主要从事生物化学及免疫学方向研究。

本文引用格式:谢荣章,陈树华.联合血清 AFP、TK1 及 DKK1 水平检测对原发性肝癌诊断价值研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(8):939-941.

明,早期诊断、及时治疗是改善 PHC 患者预后,延长远期生存期的关键^[3]。目前,用于 PHC 早期筛查、诊断的指标较多,血清甲胎蛋白(AFP)是诊断 PHC 常用的实验室指标。研究发现,30.0%~40.0%PHC 患者血清 AFP 水平处于正常范围内,单项诊断准确度及特异度均较低^[4]。胸苷激酶 1(TK1)和分泌型蛋白 Dickkopf-1(DKK1)是临床诊断 PHC 常用的血清标志物,但单项指标检测均存在灵敏度和特异度受限问题,易出现误诊和漏诊,严重影响其诊断效能。有研究指出,多项标志物联合检测可有效避免单项指标检测高漏诊率和低灵敏度问题,有望为 PHC 提供可靠性更高的诊断依据^[5]。本研究对血清 AFP、TK1、DKK1 诊断 PHC 的临床价值展开报道,旨在为临床提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 8 月到 2016 年 10 月收治的 PHC 患者 85 例作为 PHC 组,患者均符合 PHC 诊断标准^[6],且经 B 超、CT 等影像学 and 病理活检证实,同时未接受任何抗肿瘤治疗;同期选择良性肝病组患者 73 例作为良性肝病组。所有患者均排除严重心脑血管、肾肺等器官组织疾病,血液系统、免疫系统及神经系统严重疾病,其他部位恶性肿瘤。PHC 组患者男 50 例,女 35 例;年龄 27~81 岁,平均(56.94±13.76)岁;良性肝病组患者男 42 例,女 31 例;年龄 30~76 岁,平均(57.18±14.06)岁;其中肝硬化 23 例,肝炎(乙型肝炎、丙型肝炎)19 例,脂肪肝 17 例,肝血管瘤 14 例;同期选择体检健康者 80 例作为对照组,其中男 48 例,女 32 例;年龄 26~80 岁,平均(56.40±14.13)岁。三组研究对象一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),故具可比性,且本研究经院内伦理委员会审核批准。

1.2 方法 所有患者治疗前进行抽血检测,避免药物治疗对检测结果影响,分别抽取 PHC 组和良性肝病组患者外周空腹静脉血 5.0 mL,置入含惰性分离胶的真空采血管中,静置于常温空气中 30 min,随后放入 4 000 r/min 离心机中,高速离心 10 min,放置于-25℃冰箱中保存待测。采用贝克曼库尔特 UniCel DxI 800 免疫分析系统检测血清 AFP 水平;试剂盒由济南杏恩生物科技有限公司生产提供,试剂有效期为 2 年;采用 REFP-1 型电化学发光成像分析仪(西安瑞

迈分析仪器有限公司)检测血清 TK1 水平;细胞周期检测试剂盒由北京华夏远洋科技有限公司提供,有效期为 12 个月;采用酶联免疫分析仪(济南博鑫生物技术有限公司)检测血清 DKK1 水平;ELISA 试剂盒由南京金益柏生物科技有限公司提供,试剂有效期为 12 个月。所有指标检测均严格按照操作说明书进行。阴阳值诊断标准^[7]:以血清 AFP 水平<10.0 ng/mL、TK1<2.0 pmol/L、DKK1<2.0 ng/mL 为阴性,大于以前范围极限值为阳性。

1.3 观察指标 (1)比较 3 组研究对象的血清 AFP、TK1 及 DKK1 水平;(2)计算血清 AFP、TK1 及 DKK1 单项检测及三种指标联合检测诊断 PHC 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确度;(3)用 logistic 回归分析血清 AFP、TK1 及 DKK1 诊断 PHC 的临床价值。

1.4 统计学处理 统计学数据均由 SPSS21.0 统计学软件分析处理,各指标检测水平以 $\bar{x}\pm s$ 表示,进行 F 检验。而指标检测灵敏度、特异度等结果以百分率(%)表示,采用 Z 检验,同时采用 logistic 回归分析各指标诊断价值,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象的血清 AFP、TK1 及 DKK1 水平比较 PHC 组患者的血清 AFP、TK1 及 DKK1 水平均明显高于良性肝病组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),良性肝病组患者的血清 AFP、TK1 及 DKK1 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 3 组研究对象的血清 AFP、TK1 及 DKK1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	AFP(ng/mL)	TK1(pmol/L)	DKK1(ng/mL)
PHC 组	85	384.29±88.56	5.33±1.90	3.94±1.77
良性肝病组	73	74.93±10.76	1.52±0.74	1.60±0.52
对照组	80	7.02±2.41	0.87±0.26	1.23±0.20

2.2 各标志物及联合检测的诊断效果指标比较 AFP+TK1+DKK1 联合检测的灵敏度、准确度、阴性预测值均明显高于各指标单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 各标志物及联合检测的诊断效果指标比较[n (%)]

标志物	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
AFP	57/85(67.06)	78/100(78.00)	51/65(78.46)	120/173(69.36)	178/238(74.79)
TK1	69/85(81.18)	91/100(91.00)	70/76(92.11)	133/162(82.10)	202/238(84.87)
DKK1	61/85(71.76)	93/100(93.00)	56/63(88.89)	134/175(76.57)	195/238(81.93)
AFP+TK1+DKK1	78/85(91.76)	92/100(92.00)	83/92(90.22)	136/146(93.15)	221/238(92.86)

2.3 logistic 回归分析各指标对 PHC 诊断价值 logistic 回归分析显示,AFP、TK1 及 DKK1 均与 PHC 诊断有着密切相关性($P<0.05$),详情见表 3。

表 3 logistic 回归分析各指标对 PHC 诊断价值						
指标	回归系数	SE	Wald χ^2	自由度	P	相对危险度
AFP	0.017	0.003	21.902	1	0.000	1.038
TK1	0.250	0.081	9.164	1	0.001	1.307
DKK1	0.429	0.116	17.385	1	0.000	1.813

3 讨 论

PHC 是一种具有高发病率和致死率的恶性肿瘤,多发病于 40~50 岁男性人群中,其具体病因和发病机制尚未明确。研究显示,我国高达 80.0% PHC 发病由长期慢性肝病发展而来,包括乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、酒精性肝炎等,最终发展为肝硬化导致 PHC 发生^[8]。由于 PHC 起病隐匿、进展迅速,早期缺乏典型症状和体征,早期诊断难度较高,导致多数患者就诊时已发展为中晚期 PHC,恶性程度极高,直接威胁患者生命安全。早期诊断、及时有效治疗是提高 PHC 患者预后质量,延长生存期的关键^[9]。目前,用于 PHC 早期诊断的方法较多,肝组织活检是其中诊断准确率最高的方法,但具有创伤性,存在较高出血风险,且应用局限性较大。B 超、MRI、CT 等影像学联合检查 PHC 虽具有定位准确、无创等优势^[10],但结果评定过度依赖临床解剖知识和临床经验,导致检测结果准确性波动较大,以上方法均存在较多局限性,极大限制其临床的开展。

近年来血清肿瘤标志物检测在各类恶性肿瘤诊断中得到广泛应用,具有无创、费用低、简便等优势,为恶性肿瘤早期诊断提供新途径^[11]。AFP 被认为是诊断 PHC 的最佳标志物^[12],因成人肝细胞无 AFP 合成能力,因此血清水平极微,而当肝细胞变性坏死,可引起血清 AFP 水平升高,当其大于 400 ng/mL 时即提示 PHC 发生,且水平高低与 PHC 正相关,可用于判断肿瘤大小。但部分 PHC 患者血清 AFP 水平上升不明显,其单项诊断灵敏度、特异度均欠佳,仅有 50.0%~60.0%PHC 患者血清 AFP 表现出阳性,而在肝硬化、病毒性肝炎等慢性肝病中具有明显升高。本研究结果显示,AFP 诊断的灵敏度和特异度分别为 67.06%、78.00%,与目前报道基本一致^[13]。TK1 是 DNA 合成过程中的重要酶,与细胞增殖有着直接联系,而 PHC 发生发展伴随着癌细胞多度增殖,因此,TK1 也成为诊断 PHC 新的标志物。多项研究表明,血清 TK1 水平增加与肿瘤增殖风险呈明显正相关,同时可评估病情程度,常被用于恶性肿瘤诊断和预后评估^[14]。但 TK1 在各类恶性肿瘤中均呈现高水平状态,且受个体增殖速度及月经、妊娠期等特殊生理期影响,易出现假阳性和假阴性,单独检测灵敏度较低。

本研究结果显示,TK1 诊断的灵敏度为 81.18%。DKK1 是目前已被证实的经典 Wnt 信号通路负调节蛋白,参与细胞增殖、分化、凋亡、动力等多种重要生理环节,同时与 PHC、前列腺癌、肺炎、结直肠癌等多种癌症发生有着密切联系。研究证实,TKK1 具有抑癌和促癌双重作用,在不同类型恶性肿瘤存在不同水平表达,其在 PHC 中存在明显高表达^[15]。本研究结果显示,PHC 组的血清 AFP、TK1 及 DKK1 水平均明显高于良性肝病组和对照组,同时 logistic 回归分析显示三种指标均与 PHC 呈正相关,提示各指标水平升高对 PHC 均具有一定诊断价值。但因 PHC 发病涉及多因素影响,由多步骤联合发展而来,因此单项指标检测的灵敏度和特异度均欠佳,因此,联合多指标检测也成为 PHC 早期诊断的方向,多项研究证实,多指标联合检测可明显提高诊断准确度,减少漏诊、误诊发生。本研究结果同样显示,三种指标联合检测的灵敏度和准确度高达 91.76%、92.86%,均明显高于单项指标检测。

综上所述,联合血清 AFP、TK1 及 DKK1 检测可明显提高 PHC 诊断准确度和灵敏度,三种指标对于 PHC 均具有一定的诊断价值,对临床诊断和治疗具有重要意义,值得推广。

参考文献

[1] 秦继宝,薄维波.血清 AFP、TK1、DKK1 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J].临床检验杂志,2014,32(7):545-547.

[2] BO W, QIN J. Diagnosis value of combined detection of AFP, AFP-L3, DKK1 in primary hepatic carcinoma[J]. Int J Labor Med, 2014, 10(26):467-674.

[3] 李祚品,张平安.血清 AFP、TK1、DKK1 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J].现代中西医结合杂志,2016,25(1):94-95.

[4] 赵平森,翁锐强,钟志雄.血清甲胎蛋白和 Dickkopf-1 及白细胞介素-6 水平对肝细胞癌的诊断价值[J].中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(8):780-782.

[5] WANG Y, JIANG X, DONG S, et al. Serum TK1 is a more reliable marker than CEA and AFP for cancer screening survey in a study of 56,286 people. [J]. Cancer Biomarkers, 2016, 20(15):392-397.

[6] 褚飞虎,曹亚丽,邵建国,等.肝细胞肝癌患者血清糖蛋白 Dickkopf-1 检测的临床价值研究[J].检验医学与临床,2015,16(23):3544-3546.

[7] 赵琳,曹梦晗,王民宪.血清肿瘤标记物联合检测鉴别肝内胆管癌和肝细胞癌[J].中国中西医结合外科杂志,2014,31(2):123-126.

[8] SHEN Q, YANG X R, TAN Y, et al. High level of serum protein DKK1 predicts poor prognosis for patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy [J]. Hepatic Oncology, 2017, 2(3):231-244.

[9] 苏锐,苏萌,路艳.血清 DKK1 水平对肝(下转第 946 页)