

• 论 著 •

AFP 与 TAP 联合检测在肝细胞癌中的临床应用研究^{*}

李梦华, 王 映, 都小晗, 孟园园, 路太英[△]

郑州大学第一附属医院肿瘤内科, 河南郑州 450000

摘 要:目的 探讨甲胎蛋白(AFP)联合肿瘤异常蛋白(TAP)检测在肝细胞癌(HCC)中的诊断价值。方法 采用回顾性分析的方法,收集郑州大学第一附属医院 2018 年 10 月至 2019 年 10 月收治的 HCC、肝硬化、慢性乙型肝炎(简称乙肝)患者各 70 例,分别作为 HCC 组、肝硬化组、慢性乙肝组。比较各组 AFP 及 TAP 水平差异,分析血清 AFP 与 TAP 的关系,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价 AFP 与 TAP 诊断 HCC 的临床价值。结果 HCC 组血清 TAP、AFP 水平高于肝硬化组、慢性乙肝组,差异有统计学意义($P<0.05$)。AFP 与 TAP 联合检测诊断 HCC 的曲线下面积(AUC)为 0.893(95%CI:0.843~0.932),大于 AFP、TAP 单独检测诊断 HCC 的 AUC[0.772(95%CI:0.709~0.827)、0.848(95%CI:0.792~0.893)],差异具有统计学意义($P<0.05$)。TAP 单独检测诊断 AFP 阴性 HCC 的 AUC 为 0.842(95%CI:0.779~0.893),最佳临界值为 115.72 μm^2 ,灵敏度和特异度分别为 82.9%和 77.9%。在 HCC 的诊断上 AFP 与 TAP 无相关性($r=-0.063$, $P>0.05$)。结论 AFP 与 TAP 联合检测对 HCC 有良好的诊断效能,尤其对于 AFP 阴性的 HCC 患者,TAP 仍有重要的诊断价值。

关键词:甲胎蛋白; 肿瘤异常蛋白; 肝细胞癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.11.008

中图法分类号:R735.7

文章编号:1673-4130(2021)11-1313-04

文献标志码:A

Study on the Clinical application of combined detection of AFP and TAP in hepatocellular carcinoma^{*}

LI Menghua, WANG Ying, DU Xiaohan, MENG Yuanyuan, LU Taiying[△]

Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University,
Zhengzhou, Henan 450000, China

Abstract:Objective To investigate the diagnostic value of alpha-fetoprotein (AFP) combined with tumor abnormal protein (TAP) detection in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A retrospective analysis method was used to collect 70 patients with HCC, 70 patients with liver cirrhosis and 70 patients with chronic hepatitis B who were admitted to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from October 2018 to October 2019, as HCC group, liver cirrhosis group and chronic hepatitis B group. The levels of AFP and TAP in each group were compared, and the relationship between serum AFP and TAP was analyzed. Receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to evaluate the clinical value of AFP and TAP in the diagnosis of HCC. **Results** The levels of serum TAP and AFP in the HCC group were higher than those in the cirrhosis group and the chronic hepatitis B group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of the combined detection of AFP and TAP for the diagnosis of HCC was 0.893(95%CI:0.843-0.932), which was higher than that of AFP and TAP alone for the diagnosis of HCC [0.772(95%CI:0.709-0.827), 0.848(95%CI:0.792-0.893)], the differences were statistically significant ($P<0.05$). The AUC of TAP alone for the diagnosis of AFP-negative HCC was 0.842 (95%CI:0.779-0.893), the best cut-off value was 115.72 μm^2 , and the sensitivity and specificity were 82.9% and 77.9%, respectively. There was no correlation between AFP and TAP in the diagnosis of HCC ($r=-0.063$, $P>0.05$). **Conclusion** The combined detection of AFP TAP has a good diagnostic efficacy for HCC. TAP still has important diagnostic value, especially for AFP negative HCC patients.

Key words: alpha-fetoprotein; tumor abnormal protein; hepatocellular carcinoma

^{*} 基金项目:国家科技重大专项项目(2018ZX10303502);河南省高等学校重点科研项目计划(19A320063)。

作者简介:李梦华,女,在读研究生,主要从事消化道肿瘤研究。 [△] 通信作者, E-mail: fclcluty@zzu.edu.cn。

本文引用格式:李梦华,王映,都小晗,等. AFP 与 TAP 联合检测在肝细胞癌中的临床应用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(11):

肝细胞癌(HCC)是世界范围内最常见的癌症之一,全球每年新增 HCC 病例约 84.1 万例^[1]。HCC 患者早期无明显症状,2/3 的病例在确诊时已属于中晚期,目前虽然可以采取多种方式有效治疗 HCC,但 5 年总体生存率仍低于 10%^[2-3]。甲胎蛋白(AFP)常用于 HCC 的诊断,然而,AFP 作为 HCC 的诊断指标仍存在特异性不佳等问题^[4]。近年来,肿瘤异常蛋白(TAP)已经用于多种肿瘤的诊断筛查及疗效评价^[5-6]。本研究旨在探讨血清 AFP 与 TAP 联合检测在 HCC 诊断中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选择本院 2018 年 10 月至 2019 年 10 月收治的 HCC、肝硬化、慢性乙型肝炎(简称乙肝)患者各 70 例分别纳入 HCC 组、肝硬化组、慢性乙肝组,HCC 组中男 54 例、女 16 例,年龄 24~84 岁、平均(57.93±9.83)岁;肝硬化组中男 42 例、女性 28 例,年龄 31~78 岁、平均(56.47±8.38)岁;慢性乙肝组中男 52 例、女 18 例,年龄 18~74 岁、平均(55.13±9.37)岁。3 组患者的性别比例、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:HCC 的诊断符合《原发性肝癌诊断规范(2017 版)》^[7]中的诊断标准;肝硬化和慢性乙型肝炎的诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)》^[8]中的诊断标准。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法 TAP 采用凝聚素亲和法进行检测,检测仪器及 TAP 凝聚试剂盒由浙江瑞生医疗科技有限公司提供;AFP 采用德国罗氏公司的全自动电化学发光免疫分析测定仪及配套的原装试剂盒进行检测。均严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件对数据进行处理分析。所有数据的正态性检验采用 K-S 检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 SNK- q 检验;不符合正态分布的计量资料采用以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,两两比较用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以频数表示;采用

Spearman 相关进行相关性分析。运用 Medcal-c 软件绘制单独及联合检测时的受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算曲线下面积(AUC),并评价 AFP、TAP 单独和联合检测对 HCC 的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清 TAP 和 AFP 水平比较 HCC 组、肝硬化组、慢性乙肝组血清 TAP、AFP 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);HCC 组血清 TAP、AFP 水平高于肝硬化组、慢性乙肝组,差异有统计学意义($P<0.05$);肝硬化组与慢性乙肝组 TAP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而 AFP 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。采用 Spearman 相关分析血清 TAP 与 AFP 的相关性,二者无相关性($r=-0.063, P>0.05$)。

表 1 3 组血清 AFP 和 TAP 水平比较			
组别	<i>n</i>	TAP ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}^2$)	AFP [$M(P_{25}, P_{75}), \text{ng/mL}$]
HCC 组	70	143.83±35.71	19.01(5.32, 938.50)
肝硬化组	70	107.73±20.21 ^a	2.53(1.61, 4.06) ^a
慢性乙肝组	70	105.20±15.10 ^a	4.72(2.69, 19.12) ^{ab}

注:与 HCC 组比较,^a $P<0.05$;与肝硬化组相比,^b $P<0.05$ 。

2.2 血清 AFP、TAP 单独及联合检测诊断 HCC 的 ROC 曲线分析 绘制血清 AFP、TAP 单独及联合检测诊断 HCC 的 ROC 曲线,结果显示,AFP 与 TAP 联合检测诊断 HCC 的 AUC 为 0.893 (95% CI: 0.843~0.932),大于 AFP、TAP 单独检测的 AUC [0.772 (95% CI: 0.709~0.827)、0.848 (95% CI: 0.792~0.893)],差异均有统计学意义($P<0.05$),而 AFP、TAP 单独检测诊断 HCC 的 AUC 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。当约登指数最大时,AFP、TAP 诊断 HCC 的灵敏度和特异度最佳,此时 AFP、TAP 对应的值即最佳临界值,AFP 单独检测诊断 HCC 的最佳临界值为 4.95 ng/mL, TAP 的最佳临界值 $>117.33 \mu\text{m}^2$ 。见表 2、图 1。

表 2 血清 TAP、AFP 单独及联合检测诊断 HCC 的效能分析

指标	AUC(95%CI)	SE	最佳临界值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
AFP	0.772(0.709~0.827) ^a	0.037 4	4.95 ng/mL	0.485 7	78.57	70.00
TAP	0.848(0.792~0.893) ^a	0.031 6	117.33 μm^2	0.607 1	80.00	80.71
AFP+TAP	0.893(0.843~0.932)	0.028 1	—	0.700 0	74.29	95.71

注:与 AFP+TAP 比较,^a $P<0.05$;—表示无数据。

2.3 TAP 对 AFP 阴性的 HCC 的补充诊断价值 HCC 组中 AFP 阴性患者 35 例,绘制 TAP 单独检测诊断 AFP 阴性的 HCC 的 ROC 曲线,结果显示,TAP

单独检测诊断 AFP 阴性的 HCC 的 AUC 为 0.842 (95% CI: 0.779~0.893)。当 TAP 的最佳临界值为 115.72 μm^2 时,灵敏度和特异度分别为 82.9% 和

77.9%，见图 2。

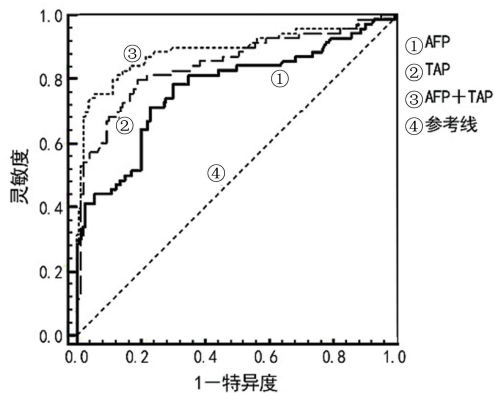


图 1 AFP、TAP 单独及联合检测诊断 HCC 的 ROC 曲线

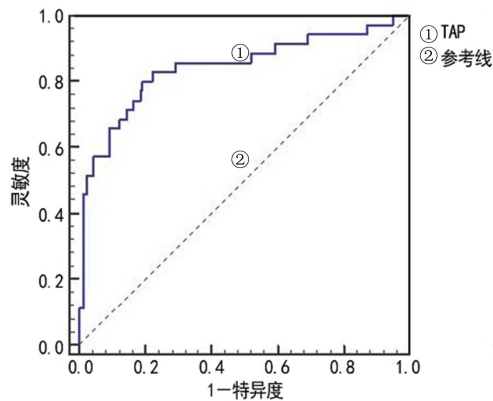


图 2 TAP 单独检测诊断 AFP 阴性的 HCC 的 ROC 曲线

3 讨 论

HCC 是最常见的侵袭性肿瘤，病死率高，诊断后中位生存期不足 1 年^[9-10]，对人类健康的威胁极大。影像学检查是诊断 HCC 的重要方法，但多数患者在疾病早期影像学改变不明显，待发现时已是晚期，严重影响了患者的预后。数十年来，大量科研工作者致力于探索诊断 HCC 的血清肿瘤标志物^[11]，以便能更早期地发现 HCC。AFP 是诊断 HCC 的经典血清肿瘤标志物，但单一指标的诊断效能不足，多指标联合诊断为更准确地发现早期 HCC 提供了思路。TAP 是一项广谱的肿瘤标记物，已有研究表明，它在结直肠癌、甲状腺乳头状癌、胃癌、非小细胞肺癌等恶性肿瘤中均存在较高的表达水平^[6,12-15]，甚至可以用于癌前病变的筛查^[16]，在 HCC 的早期诊断中也有一定的价值^[17]。本研究则进一步探讨血清肿瘤标志物 AFP 与 TAP 联合检测在 HCC 诊断中的临床价值。

本研究中，HCC 组的血清 TAP、AFP 水平高于肝硬化组及慢性乙肝组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，表明 TAP、AFP 对肝癌诊断均有重要诊断意义，这与尹毅等^[17]、赵宗晨等^[18]的研究一致。肝硬化组与慢性乙肝组的 TAP 水平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，而 AFP 水平比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，该差异考虑由肝硬化及肝炎本身 AFP 升

高造成的。这与 COLLAZOS 等^[19]、HU 等^[20]报道的急性或慢性肝炎、肝硬化、酒精、药物性肝损伤患者血清中 AFP 水平升高是一致的。

尹毅等^[17]的研究中 AFP 单独检测诊断 HCC 的灵敏度为 57.4%，李红等^[21]的研究中 AFP 单独检测诊断 HCC 的灵敏度为 68.35%，而本研究中 AFP 单独检测诊断 HCC 的灵敏度 (78.57%) 偏高，可能与 HCC 组中病例数少，晚期患者比例偏大有关。AFP 单独检测诊断 HCC 的特异度为 70.00%，与 TAP 联合检测可将诊断 HCC 的特异度提高至 95.71%，而不明显降低其灵敏度 (74.29%)，使 HCC 得到更有效的诊断。

本研究显示，AFP、TAP 单独检测诊断 HCC 的 AUC 分别为 0.772 (95% CI: 0.709~0.827)、0.848 (95% CI: 0.792~0.893)，可以作为 HCC 筛查的良好指标。当 AFP、TAP 单独检测诊断 HCC 时，AFP 的最佳临界值为 4.95 ng/mL，TAP 的最佳临界值为 117.33 μm^2 。TAP 与 AFP 联合检测诊断 HCC 的 AUC [0.893 (95% CI: 0.843~0.932)] 最大，诊断效能优于 AFP、TAP 单独检测 ($P < 0.05$)。采用 Spearman 相关分析肝癌患者 AFP 与 TAP 的相关性，发现二者无相关性 ($r = -0.063, P > 0.05$)，故在肝癌的诊断上，AFP 与 TAP 可以互相补充。在本研究中，对于 AFP 阴性的 HCC 患者，TAP 仍然展现了良好的灵敏度、特异度及 AUC [0.842 (95% CI: 0.779~0.893)]，可作为 AFP 阴性的 HCC 的补充诊断。

李红等^[21]对 79 例 HCC 患者的研究显示，TAP 可用作 HCC 术后复发评估的有效指标。尹毅等^[17]报道显示，TAP 与血清肿瘤标志物联合检测诊断不但能发现早期 HCC，还可以对患者的生存及预后进行评估，为临床制订科学、合理的诊疗方案提供有力依据。张丽洁等^[22]的研究表明，乳腺癌患者的 TAP 表达与肿瘤的复发转移有着密切联系，其检测结果可作为乳腺癌患者预后判断的有效参考指标。上述研究表明，TAP 应用范围较广，除了对 HCC 的诊断价值外，在 HCC 疗效监测及预后评估方面也可能存在较大的价值，值得进一步研究。因本研究纳入的病例数较少，可能会存在偏倚，需要扩大样本量进行前瞻性研究，以便深入地探讨 TAP 与 AFP 联合检测在 HCC 诊断、治疗及预后判断中的价值。

综上所述，TAP 与 AFP 联合检测对诊断 HCC 具有良好的诊断效能，尤其对 AFP 阴性的 HCC，TAP 仍有重要的诊断价值，可以作为 AFP 阴性的 HCC 的补充诊断指标。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al.

- Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] LIU C Y, YANG S S, WANG K L, et al. Alkaloids from traditional Chinese medicine against hepatocellular carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120(12):109543-109557.
- [3] TREVISANI F, CANTARINI M C, WANDS J R, et al. Recent advances in the natural history of hepatocellular carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(7):1299-1305.
- [4] GOLDMAN R, RESSOM H W, VARGHESE R S, et al. Detection of hepatocellular carcinoma using glycomic analysis[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(5):1808-1813.
- [5] 许刚, 徐惠, 冯志俊, 等. 肿瘤异常蛋白在宫颈癌患者同步放化疗中的变化及临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(3):87-91.
- [6] 邱志远, 陶曙, 雷珍, 等. 肿瘤异常蛋白在胃肠肿瘤中的临床价值[J]. *癌症进展*, 2016, 14(4):340-342.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会医政医管局. 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.
- [8] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会, 南方医科大学南方医院肝病中心, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12):888-905.
- [9] CHOO S P, TAN W L, GOH B K P, et al. Comparison of hepatocellular carcinoma in Eastern versus Western populations[J]. *Cancer*, 2016, 122(22):3430-3446.
- [10] TERASHIMA T, YAMASHITA T, TOYAMA T, et al. Surrogacy of time to progression for overall survival in advanced hepatocellular carcinoma treated with systemic therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Liver Cancer*, 2019, 8(2):130-139.
- [11] TANG J W, JIANG R Q, DENG L, et al. Circulation long non-coding RNAs act as biomarkers for predicting tumorigenesis and metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(6):4505-4515.
- [12] LIU Z N, CAI J S, YU Y, et al. Tumor abnormal protein as a novel biomarker in papillary thyroid carcinoma[J]. *Clin Lab*, 2017, 63(3):479-485.
- [13] LAN F, ZHU M, QI Q F, et al. Prognostic value of serum tumor abnormal protein in gastric cancer patients[J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 5(1):216-220.
- [14] CHENG Y J, CHEN Y B, ZANG G H, et al. Increased expression of TAP is predictive of poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:1941-1946.
- [15] WU X Y, HUANG X E. Clinical application of serum tumor abnormal protein (TAP) in colorectal cancer patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(8):3425-3428.
- [16] SUN C Q, DENG F, MENG L J, et al. Correlation between TAP detection and common digestive tract precancerous lesions[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(2):1616-1620.
- [17] 尹毅, 姚向波, 赵英仁, 等. 肿瘤异常蛋白(TAP)在肝癌诊断及预后评估中的应用价值[J]. *陕西医学杂志*, 2016, 45(9):1253-1255.
- [18] 赵宗晨, 董振芳, 鞠瑛, 等. 血清 AFP、AFP/AFP-L3、PIVKA-II 及 GGT 联合检测在肝癌中的诊断价值研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(6):661-665.
- [19] COLLAZOS J, GENOLLA J, RUIBAL A. Preliminary study of alpha-fetoprotein in nonmalignant liver diseases: a clinico-biochemical evaluation[J]. *Int J Biol Markers*, 1992, 7(2):97-102.
- [20] HU K Q, KYULO N L, LIM N, et al. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(5):860-865.
- [21] 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]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2019, 28(11):1221-1224.
- [22] 张丽洁, 李艳春, 赵乔佳杰, 等. TAP 检测对乳腺癌患者预后判断的意义[J]. *山西医科大学学报*, 2019, 50(2):232-235.

(收稿日期:2020-06-12 修回日期:2021-03-17)

(上接第 1312 页)

- [15] 刘继攀, 孙伟, 赵学荣, 等. miR-101 对结直肠癌细胞增殖、凋亡及 KIF14 蛋白表达的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2018, 53(6):776-779.
- [16] 孔令波, 付娜, 赵素贤, 等. IL-17 基因多态性与慢性丙型肝炎患者肝损伤及 HCV 复制关系的研究[J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(5):519-522.
- [17] 陈彦蓉, 吴莺. TF、PAR-2 以及 IL-23 在结直肠癌中的研究进展[J]. *热带医学杂志*, 2017, 17(11):1564-1566.
- [18] 王建升, 吕元鹏, 孟军涛, 等. IL-23 和 IL-17 在结直肠癌患者中的表达及意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(9):580-584.
- [19] HU W H, CHEN H H, YEN S L, et al. Re: increased expression of interleukin-23 associated with progression of colorectal cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 118(4):723-724.
- [20] AL-SAMADI A, MOOSSAVI S, SALEM A, et al. Distinctive expression pattern of interleukin-17 cytokine family members in colorectal cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2):1609-1615.

(收稿日期:2020-09-14 修回日期:2021-01-17)