维普资讯 http://www.cqvip.com



# 血清SA、Fuc、APP测定对AFP(－)HCC的诊断价值

病理生理学教研室 段积华 段 红 郑维萍 陈思秀

重庆职工医学院 病理教研室 荣学明

**提 要** 本文对31例血清甲胎蛋白（AFP）阳性原发性肝细胞性肝癌（HCC）、33例AFP(－)HCC、35例肝硬化和58例正常献血员血清唾液酸（SA）、岩藻糖（Fuc）及五种急性期蛋白(APP)[$\alpha_1$-酸性糖蛋白($\alpha_1$-AG)、结合珠蛋白(HP)、$\alpha_1$-抗胰蛋白酶($\alpha_1$-AT)、前白蛋白(PA)和转铁蛋白(TF)]同时进行测定。结果表明AFP(－)肝癌组患者血清SA、FuC、$\alpha_1$-AG、HP及$\alpha_1$-AT均显著高于对照组，其中，FuC、$\alpha_1$-AG与HP又比AFP(＋)肝癌组为高。因此可将上述五项指标视为AFP(－)肝癌患者血清肿瘤标志物。此外，还发现肝癌患者血清两种结合蛋白的糖类含量增高与血清$\alpha_1$-AG、HP和$\alpha_1$-AT呈明显地正相关

**关键词** 原发性肝细胞性肝癌；甲胎蛋白；唾液酸；岩藻糖；急性期蛋白；$\alpha_1$-酸性糖蛋白；结合珠蛋白；$\alpha_1$-抗胰蛋白酶；前白蛋白；转铁蛋白

**中图分类号** R735.17；Q51

唾液酸、岩藻糖是细胞膜表面糖蛋白糖链的重要组成成分。据国外资料报道癌细胞膜表面糖蛋白中唾液酸及唾液酸—岩藻糖含量较正常细胞膜为高；而且发现某些癌症患者血清中的唾液酸和岩藻糖也高于正常人。Turner等[1]对182例癌症患者血清唾液酸（SA）、岩藻糖（Fuc）及八种急性期蛋白（APP）进行测定，结果发现癌症患者血清SA、Fuc明显增高，并与APP呈一定的相关性。目前临床上仍采用血清甲胎蛋白（AFP）测定确诊原发性肝细胞性肝癌(HCC)，尚有1/3～1/4的病例为AFP(－)，为了提高对AFP(－)肝癌的诊断率，本文对正常人、肝硬化、AFP(＋)、AFP(－)肝癌患者血清SA、Fuc及五种APP[$\alpha_1$-酸性糖蛋白（$\alpha_1$－AG）、结合珠蛋白（HP）$\alpha_1$-抗胰蛋白酶($\alpha_1$－AT)、前白蛋白(PA)、转铁蛋白(HP)]同时进行测定，以探讨其变化规律，为AFP(－)肝癌的临床诊断提供实验室依据。

## 材料与方法

### 1. 材料来源

（1）肝癌组 按临床诊断标准确定为HCC64例，其中AFP(＋)(AFP＞400毫微克/毫升)HCC 31例，AFP(－)(AFP＜400毫微克/毫升)HCC33例。

（2）对照组 A.正常人系重庆市中心血站献血员58例；B.良性肝病系临床确诊为肝硬化患者35例。

肝癌组和对照组均从静脉采血，分离血清，密封保存于－30℃冰箱内，随机取样，测前融冻，混匀。

### 2. 测定方法

五种血清APP均采用琼脂单向免疫扩散法[2]。

维普资讯 http://www.cqvip.com

标准抗原及抗血清均系上海生物制品研究所出品(批号8901)。将已知标准抗原浓度与免疫沉淀环面积作直线回归方程，根据待测样品的沉淀环面积及稀释度，即可算得该样品中某一蛋白成分的含量。五种APP的变异系数是：$\alpha_1$-AG为3.91%、HP为6.69%、$\alpha_1$-AT为2.59%、PA为3.14%、TF为6.51%。

按改良Aminoff法[3]测定血清SA，其变异系数为2.19%；按Tsay法[4]测定血清Fuc，变异系数为6.79%。

## 结 果

对照组与肝癌组血清SA、Fuc及五种APP含量的显著性分析（见表1）。

表1 对照组与肝癌组血清唾液酸、岩藻糖和急性期蛋白浓度

| | 对照组 | | 原发性肝癌组 | |
|---|---|---|---|---|
| | 正常人(n=58) | 肝硬化(n=35) | AFP(+)(n=31) | AFP(−)(n=33) |
| | $\bar{X}\pm SD$ | $\bar{X}\pm SD$ | $\bar{X}\pm SD$ | $\bar{X}\pm SD$ |
| 唾液酸(mmol/L) | 1.41±0.15 | 1.40±0.39 | 1.79±0.35** | 1.96±0.33** |
| 岩藻糖(mmol/L) | 0.58±0.16 | 0.81±0.37** | 1.41±0.61** | 1.74±0.66** |
| 急性期蛋白(g/L) | | | | |
| $\alpha_1$-AG | 0.58±0.21 | 0.58±0.34 | 1.21±0.52** | 1.66±0.60** |
| HP | 2.27±1.48 | 1.38±1.01* | 2.92±2.96 | 6.12±3.02** |
| $\alpha_1$-AT | 3.03±0.45 | 3.71±0.87** | 6.25±1.32** | 6.69±1.82** |
| PA | 0.23±0.10 | 0.16±0.11* | 0.14±0.07** | 0.12±0.05** |
| TF | 2.55±0.39 | 1.78±0.61** | 2.12±0.77** | 1.78±0.56** |

* $P<0.01$　　** $P<0.001$

通过方差分析表明血清SA的四个均数间具有非常显著的差异($P<0.01$)，进一步作两两比较及t检验，发现肝癌组血清SA明显高于对照组($P<0.001$)，而正常人与肝硬化组之间及AFP(+)与AFP(−)肝癌组之间均无统计学差异($P>0.05$)。三组肝病患者血清岩藻糖含量均高于正常人($P<0.001$)，肝癌组比肝硬化组为高($P<0.001$)，而AFP(−)肝癌组又高于AFP(+)肝癌组($P<0.05$)。

按上述统计学方法处理各组APP，结果表明四类人群的五种APP均有显著性差别($P<0.01$)，然后再作两两比较和七检验。肝癌组血清$\alpha_1$-AG非常显著地高于对照组($P<0.001$)，AFP(−)肝癌组又高于AFP(+)肝癌组($P<0.005$)，正常人与肝硬化组无统计意义($P>0.05$)。肝硬化组血清HP明显低于正常人和肝癌组($p<0.01$及$p<0.001$)，正常人与AFP(+)肝癌组无显差异($P>0.05$)，但AFP(−)肝癌组却非常显著地高于其他三组人群($P<0.001$)。三组肝病患者血清$\alpha_1$-AT含量非常显著地高于正常人($P<0.001$)，肝癌组又比肝硬化为高($P<0.001$)，AFP(+)与AFP(−)肝癌组之间无统计学差异($P>0.05$)。三组肝病患者血清PA均低于正常人($P<0.01$及$P<0.001$)，三组肝病患者之间血清PA无明显差异($P>0.05$)。三组肝病患者血清TF均低于正常人($P<0.001$)，而AFP(−)肝癌组又低于AFP(+)肝癌组($P<0.05$)。

若将临床判断的上限值定为$\bar{X}+2SD$，大于上限值为异常。对照组的假阳性百分率及肝癌组的假阴性百分率（见表2）。

采用$X^2$检验分析对照组的假阳性百分率，结果表明肝硬化组血清Fuc和$\alpha_1$-AT

维普资讯 http://www.cqvip.com

表2 对照组与肝癌组血清唾液酸、岩藻糖和三种急性期蛋白的假阳性与假阴性百分率

| | 对照组 | | 原发性肝癌组 | |
|---|---|---|---|---|
| | 正常人(n=58) | 肝硬化(n=35) | AFP(+)(n=31) | AFP(−)(n=33) |
| | $>\bar{X}+2SD$ | $>\bar{X}+2SD$ | $\leqslant\bar{X}+2SD$ | $\leqslant\bar{X}+2SD$ |
| 唾液酸 | 2(3.45%) | 6(17.14%) | 13(41.94%) | 6(18.18%) |
| 岩藻糖 | 1(1.72%) | 6(17.14%)* | 7(22.58%) | 3(9.09%) |
| $\alpha_1$-AG | 4(6.90%) | 4(11.43%) | 13(41.94%) | 6(18.18%) |
| HP | 2(3.45%) | 0(0.00%) | 24(77.42%)** | 12(36.36%) |
| $\alpha_1$-AT | 2(3.45%) | 11(31.43%)** | 0(0.00%) | 0(0.00%) |

* $P<0.05$ ** $P<0.005$

表3 对照组与肝癌组五项血清指标联合检测增高的数目

| | 对照组 | | 原发性肝癌组 | |
|---|---|---|---|---|
| | 正常人(n=58) | 肝硬化(n=35) | AFP(+)(n=31) | A=P(−)(n=33) |
| | $>\bar{X}+2SD$ | $>\bar{X}+2SD$ | $>\bar{X}+2SD$ | $>\bar{X}+2SD$ |
| (1) | 2(3.45%) | 0(0.00%) | 7(22.58%)* | 21(63.63%)** |
| (1)+(2) | 2(3.45%) | 6(17.14%) | 18(58.06)** | 27(81.82%)** |
| (1)+(2)+(3) | 4(6.90%) | 6(17.14%) | 18(58.06)** | 27(81.82%)** |
| (1)+(2)+(3)+(4) | 4(6.90%) | 6(17.14%) | 24(77.42)** | 30(90.91%)** |
| (1)+(2)+(3)+(4)+(5) | 4(6.90%) | 11(31.43%)** | 31(100.00%)** | 33(100.00%)** |

(1)HP; (2)唾液酸; (3)$\alpha_1$-AG; (4)岩藻糖; (5)$\alpha_1$-AT *$P<0.025$ **$P<0.005$

的假阳性百分率大于正常人 ($P<0.05$ 及 $P<0.005$)，其他三项指标无统计学区别 ($P>0.05$)。采用同样统计方法分析肝癌组假阴性百分率，仅发现 AFP(+)肝癌组血清HP的假阴性百分率比 AFP(−)肝癌组高得多 ($P<0.005$)，而其他四项指标无显著性区别 ($P>0.05$)。

按照对数似然比与 $X^2$ 检验分析对照组与肝癌组血清SA、Fuc与三种APP ($\alpha_1$-AG、$\alpha_1$-AT及HP) 联合检测指标增加的数目与百分率见(表3)。

本实验资料表明若仅测定血清HP，AFP(+)肝癌异常百分率22.58%，AFP(−)肝癌的阳性百分率只达到63.63%；若增加SA和$\alpha_1$-AG测定，其阳性百分率分别达到58.06%和81.82%；若再加上血清Fuc检测，阳性率又有提高(77.42%及90.91%)；若同时检测五项血清指标，其阳性率可达100%，值得注意的是肝硬化患者同时检测五项指标，其异常百分率明显高于正常人群 ($P<0.005$)。

按直线相关检验分析正常人与HCC患者血清SA、Fuc和五种APP的相关性见(表4)。

HCC患者血清SA、Fuc与$\alpha_1$-AG、HP、$\alpha_1$-AT呈明显正相关 ($P<0.005$)；SA与PA、TF呈负相关，Fuc也与PA呈负相关 ($P<0.05$)，而与TF无相关 ($P>0.05$)。正常人血清SA与$\alpha_1$-AG、HP、$\alpha_1$-AT呈正相关($P<0.005$及$P<0.05$)，与PA、TF无相关，而血清Fuc与五种APP无相关 ($P>0.05$)。

## 讨论

为了探讨血清SA、Fuc和五种APP对HCC的诊断价值及相关性，笔者对正常人、

维普资讯 http://www.cqvip.com

表4 正常人与肝癌患者血清唾液酸、岩藻糖和五种急性期蛋白之间的相关性

| 急性期蛋白 | 相关系数 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 正常人(n=58) | | 原发性肝癌(n=64) | |
| | 唾液酸 | 岩藻糖 | 唾液酸 | 岩藻糖 |
| $\alpha_1$-AG | 0.48** | 0.02 | 0.72** | 0.59** |
| HP | 0.54** | 0.07 | 0.62** | 0.60** |
| $\alpha_1$-AT | 0.32* | 0.05 | 0.51** | 0.48** |
| PA | −0.03 | −0.03 | −0.44** | −0.35** |
| TF | 0.03 | −0.16 | −0.24* | −0.14 |

* $P<0.05$ ** $P<0.005$

肝硬化与HCC患者血清的七项指标进行测定。结果表明AFP(−)肝癌组血清SA、Fuc、$\alpha_1$-AG、HP和$\alpha_1$-AT均非常显著地高于对照组($P<0.001$)，其中Fuc、$\alpha_1$-AG与HP又比AFP(+)肝癌为高($P<0.05$、$P<0.005$及$P<0.001$)，因此应把这五项指标视为AFP(−)肝癌患者的肿瘤标记物，如果将五项指标再与AFP相配合，则可大大提高对HCC的诊断率。

三组肝病患者血清PA、TF均低于正常人($P<0.01$及$P<0.001$)，从而说明血清PA、TF降低仅表示有无肝病的可能性，对鉴别良、恶性疾患无多大价值。

由于肝硬化患者血清$\alpha_1$-AT假阳性率较高(31.43%)，故在鉴别肝硬化与肝癌时，应持谨慎态度。因为AFP(+)与AFP(−)肝癌患者血清HP的假阴性率较高(77.42%及36.36%)，当血清HP在正常范围时，应结合其他检查做出判断。

许多检测指标在正常人与癌症患者之间有不同程度的重叠现象，如果把单一的指标用于诊断或鉴别诊断往往意义不大，若将几个有价值的指标综合起来，找出一个比较适合的组合方式，既可减少重叠程度，又可增加阳性率，从本文的实验资料可以得到证实。

笔者对每一血清样本同时测定SA、Fuc和五种APP，并分析其相关性。本实验资料表明正常人血清SA与$\alpha_1$−AG、HP、$\alpha_1$-AT呈正相关，与其他两项指标无关，因之，可认为正常人血清SA可能有一部分来自这三种糖蛋白，而Fuc与这三种糖蛋白关系不大。另外发现肝癌患者血清SA含量增加，并与这三种糖蛋白呈显著地正相关($P<0.005$)，因此，可认为肝癌血清SA含量变化基本上可以反映这三种糖蛋白含量的变化。肝癌患者血清Fuc浓度升高也与上述三种APP呈正相关，但相关系数略低于SA。这似乎说明血清Fuc不仅来自已增高的糖蛋白，还可能来自其他血清成分，如抗凝乳糜蛋白酶和免疫球蛋白。本实验资料与Turner[1]报道的结果相似。

至于肿瘤患者血清中SA、Fuc浓度升高的机理至今尚不够清楚，可能与以下因素有关：1. 与血浆中糖蛋白含量增加有关，从本资料表明HCC患者血清糖蛋白含量增加时，血清SA、Fuc亦相应增多；2. 通过肿瘤生长或通过宿主攻击或治疗使细胞受损，使肿瘤本身自发性地不断释放糖蛋白而提供循环性Fuc浓度；3. 肿瘤还可间接通过糖蛋白糖基化作用加强，使血浆中的SA、Fuc增多，已有资料证明在癌症患者的恶性组织和血清中发现糖基化转移酶活性增强。

## 参考文献

[1] Turner G.A., et al. J. Clin Pathol 1985; 38:588

[2] Mancini G, et al. Immunochemistry.

维普资讯 http://www.cqvip.com

1965; 2:335

[3] 中国医学科学院肿瘤防治研究所生化研究室。肿瘤防治研究 1978; (1):27

[4] Tsay G.C,et al.Anal Biochem 1977; 78:423

(收稿日期1991-01-29)

# DIAGNOSTIC VALUE OF SERUM SIALIC ACID, FUCOSE AND ACUTE PHASE PROTEINS MEASUREMENT IN PATIENTS WITH AFP NEGATIVE PRIMARY HEPATOCELLULAR CARCINOMA

*Duan Jihua* et al

Department of Pathophysiology

Serum concentrations Of sialic acid(SA), fucose (Fuc), $\alpha_1$-acid glycoprotein ($\alpha_1$-AG), haptoglobi-(HP), $\alpha_1$-antitrypsin ($\alpha_1$-AT), Prealbumin (PA) and tranrferrin (TF)were concomitantly measured in 31 patien's with AFP negative primary hepatocellular carcinoma (HCC), 33 with AFP positive HCC, 35 with cirrhosis and 58 normal blood donors. The results revealed that serum SA, Fuc, $\alpha_1$-AG, HP and $\alpha_1$-AT levels were all significantly higher in patients with AFP negative HCC than in control groups. Among them, Fuc, $\alpha_1$-AG and HP levels were significantly higher in patients with AFP negative HCC than in AFP positive HCC. Therefore, measurements of these five indices are suggested in the diagnosis of the AFP negative HCC.Furtheremore, the raised concentration of protein bound sugars in HCC usually bear a strong positive correlation with increased concentrations of serum $\alpha_1$-AG, HP and $\alpha_1$-AT

**KEY WORDS** Primary Hepatocellular Carcinoma (HCC); α-Fetoprotein(AFP); sialic Acid (SA); Fucose (Fuc); Acute Phase Protein (APP); $\alpha_1$-Acid Glycoprotein ($\alpha_1$-AG); Haptoglobin (HP); $\alpha_1$-Antitrypsin ($\alpha_1$-AT); Prealbumin(PA); Transferrin(TF)

## 简讯

### 科研课题“重庆地区酸沉降物对人体健康的影响”通过鉴定

在市环保局、市科委10月4日组织的鉴定会上，我校预防医学系承担的“重庆地区酸沉降物对人体健康的影响”通过鉴定，到会专家对该课题的完成给予了较高的评价。为了完成该课题，预防医学系周燕荣、王润华、杜剑云、刘元福、王勋等25位同志，经过三年的努力，在市内及各区县对4000多名儿童和老年人的健康状况进行了深入细致的调查，付出了艰辛的劳动。

（刘达伟）