维普资讯 http://www.cqvip.com

多项血清肿瘤酶标志物联合检测对原发性肝癌诊断的价值

第二医院 沈 薇 沈鼎明

提 要 本文对59例原发性肝癌（HCC）和97例其他肝病及消化道肿瘤患者进行了血清肿瘤酶标志物的联合测定。结果显示HCC组的r-谷氨酰转肽酶同工酶、碱性磷酸酶同工酶、醛缩酶同工酶及血清α-L-岩藻糖苷酶的活力均较正常组显著增高（$P<0.01$），四种酶联合检测对AFP（—）HCC的诊断阳性率为80%，与AFP联合检测对HCC总的诊断检出率达95.7%

关键词 原发性肝癌；r-谷氨酰转肽酶同工酶；碱性磷酸酶同工酶；α-L-岩藻糖苷酶；醛缩酶同工酶

虽然普遍认为AFP是诊断原发性肝癌（HCC）敏感而特异的肿瘤标志物，但仍有20～30%的患者呈阴性或低浓度阳性。r-谷氨酰转肽酶同工酶（r-GT-Ⅱ）、碱性磷酸酶同工酶（ALP-Ⅰ）、醛缩酶同工酶（ALD-A）及血清α-L-岩藻糖苷酶（AFU）是近年报道的有助于HCC诊断的血清酶标志物，惜多为单项检测的研究。本文通过对HCC、各种急慢性肝病以及消化道肿瘤进行上述4种肝癌标志物的联合检测，以探讨这几种血清酶标志物对HCC，尤其是AFP阴性或低浓度阳性HCC的诊断价值。

材料和方法

1. 观察对象（表1）：

全部病例均为住院患者，共156例，分为8组。HCC组59例，皆符合《临床肝胆病学》拟定的诊断标准[1]，除临床表现及AFP外必须具备B超、肝扫描、血管造影，CT和病检诸项的二项以上阳性证据，其中24例经组织学证实；转移性肝癌（MLC）4例，全部经手术探查或病理证实；失代偿性肝硬化（LCD）30例，除临床表现外，有实验室检查和B超或肝扫描或食道吞钡X线检查佐证；急性肝炎（AH）14例，皆符合1984年全国肝炎会议诊断标准；慢性肝炎（CH）14例，其中9例肝穿证实，余诊断标准同上；重型肝炎（FH）10例，5例经肝活检证实，余诊断标准同上；良性肝占位性病变5例，包括肝血管瘤（H）和肝脓肿（A），经手术探查或影像学检查确诊；消化道恶性肿瘤（DSC）20例，均经

表1 各组的年龄、性别

分组	例数	年龄（岁）		性别	
		平均	范围	男	女
HCC	59	48	20～71	53	6
MLC	4	60	56～68	3	1
LCD	30	46	29～69	23	7
AH	14	30	18～56	7	7
CH	14	29	19～37	10	4
FH	10	36	27～51	10	0
A+H	5	48	26～57	3	2
DSC	20	48	29～69	14	6
CTL	50	35	19～50	30	20

* 研究生

维普资讯 http://www.cqvip.com

组织学确诊，无肝转移征象。

正常对照组（CTL）50名，均为重庆市中心血站健康献血员。

2. 指标和方法：

r-GT-Ⅰ和ALP-Ⅰ均采用聚丙烯酰胺阶段梯度凝胶电泳法分离[2,3]。

ALD-A用Friendman改良比色法测定[4]，以果糖1.6-二磷酸与果糖1-磷酸的活力比值（FDP/FIP）反映ALD-A的活力高低。

AFU用Troost和Levvy[5,6]综合改良比色法测定。

AFP用放免法检测，SGPT及SB均按常规实验室方法测定。

结　果

1. 各组指标的测定结果（表2）：

正常值：FDP/FIP为0～7.2，AFU为2～5u，FDP/FIP≥8，AFU≥10.5u，r-GT

表2　各病组及正常对照组观察指标的测定结果

分组	例数	FDP/FIP $\bar{X}\pm SD$	r-GT-Ⅰ（%）阳性率	ALP-Ⅰ（%）阳性率	例数	AFU(u) $\bar{X}\pm SD$
CTL	50	3.56±1.87	0	0	50	3.33±0.72
HCC	59	10.14±5.2**	79.7**	16.95**	33	14.48±5.77**
MLC	4	10.54±5.1**	75**	0	4	6.25±0.84
LCD	30	4.09±1.78	3.3	0	23	6.30±3.17
FH	10	3.07±0.63	10	0	5	8.96±3.99**
AH	8	4.38±2.43	0	)	14	8.94±4.94**
CH	12	4.90±1.74	8.3	0	14	7.27±2.58*
A+H	5	3.72±1.70	0	0	5	4.86±2.22
DSC	20	4.67±2.55	5	)	12	4.43±1.64

*：$P<0.05$　　**：$P<0.01$　均为与正常对照比较

出现Ⅱ带，ALP出现Ⅰ带为阳性结果，提示HCC的诊断。

AFP>500ng/ml为阳性，AFP<20ng/ml为阴性，25ng/ml≤AFP<500ng/ml为低浓度阳性。

与CTL组比较：HCC组的各项指标均有极显著的差异（$P<0.01$）；MLC组除了ALP Ⅰ和AFU外，余指标均具有统计学差异（$P<0.01$）；肝炎各组的AFU值亦有显著性差异（$P<0.05$或0.01）；而LCD、A、H及DSC组的各项指标与CTL组的差别均无统计学意义（$P>0.05$）。

HCC组与MLC组比较：仅ALP-Ⅰ和AFU二项指标有极显著性差异（$P<0.01$）。

HCC组与其他各病组比较：全部指标均有极显著的差异（$P<0.01$）。

24例病检确诊的HCC测定结果与上相似（表3）。

2. 各指标在AFP阴性或低浓度阳性HCC组的测定结果：

AFU、r-GT-Ⅱ、FDP/FIP及ALP-Ⅰ在AFP阴性HCC组的阳性率分别为81.8%（9/11），78%（14/18），50%（9/18），

表3　24例病检确诊HCC的测定结果

	FDP/FIP $\bar{X}\pm SD$	AFU(u) $\bar{X}\pm SD$	r-GT-Ⅱ（%）阳性率	ALP-Ⅰ（%）阳性率
HCC	12.13±6.19	13.17±4.04	79.17	12.5
CTL	3.56±1.87	3.33±0.72	0	0

维普资讯 http://www.cqvip.com

16.7%(3/18)。4 例 AFP 呈低浓度阳性的HCC患者AFU及r-GT-Ⅱ均呈阳性，其中2例FDP/FIP>8，1例ALP-Ⅰ呈阳性。

3. HCC组各项指标的临床价值(表4)：

各项指标单项检测的敏感性依次为 r-GT-Ⅱ (79.7%)>AFU (78.8%)>FDP/FIP(61%)>ALP-Ⅰ(16.95%)，而特异性为 ALP-Ⅰ(100%)>r-GT-Ⅱ (92.1%)>AFU(90.9%)>FDP/FIP(88.8%)。

表 4　　HCC 各项肝癌标记物的临床价值

	r-GT-Ⅱ(%)	ALP-Ⅰ(%)	FDP/FIP(%)	AFU(%)
敏感性$\left(\frac{TP}{TP+FN}\right)$	79.7	16.95	61	78.8
特异性$\left(\frac{TN}{TN+FP}\right)$	92.1	100	88.8	90.9
阳性预测性$\left(\frac{TN}{TN+FN}\right)$	87.2	64.5	77.5	90.9
阴性预测性$\left(\frac{TP}{TP+FP}\right)$	87	100	78.3	78.8
可靠性$\left(\frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN}\right)$	87.2	66.9	77.7	87.3

TN(True negative) TP(True positive) FN(False negative) FP(False positive)

4. 各项指标的相关分析：

各项指标间均无相关性(P>0.5)；各项指标与AFP之间无相关性 (P>0.5)；HCC组各项指标与SB 及 SGPT 之间亦无相关性(P>0.5)；但在肝炎组(FH、CH、AH)中AFU与SGPT及SB 均呈正相关(P<0.05)，相关系数 r 分别为0.31和0.30。

5. HCC 组各项指标联合检测的结果(图1)：

联合检测了33例 HCC，血清AFU、r-GT-Ⅱ和FDP/FIP在AFP阴性HCC患者的阳性率分别为81.8%、72.7%及54.5%，在上述三项指标均呈阴性的1例HCC，其ALP-Ⅰ呈单项阳性，故在AFP阴性HCC组 AFU、r-GT-Ⅱ、FDP/FIP、ALP-Ⅰ联合检测互补的阳性率达100%。

24 例经组织学确诊的 HCC 中，r-GT-Ⅱ、FDP/FIP、AFU、ALP-Ⅰ联合检测

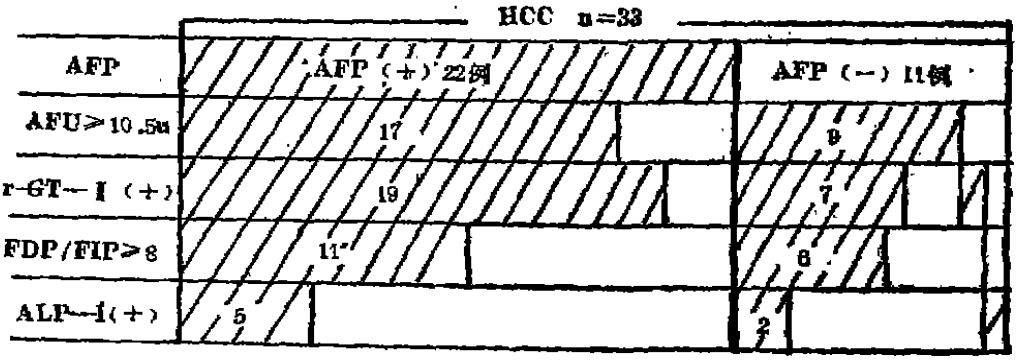


图 1　肝癌标志物联合检测HCC的诊断结果

维普资讯 http://www.cqvip.com

对AFP阴性HCC的诊断阳性率为80.0%，如包括AFP阳性的HCC患者，则总阳性率达95.7%。

讨　论

有关r-GT-Ⅱ的研究始于70年代，由于所用方法不同，各个学者报告的区带数和命名不尽一致，其阳性率在国外为25～55%[7]，国内为44.7～90%[8-11]，以徐克成报道的聚丙烯酰胺阶段梯度凝胶电泳法的阳性率最高，其特异性达97.1%。我们采用同样方法测定了8组疾病，HCC组r-GT-Ⅱ的阳性率为79.7%，MLC组为75%，在非肝癌性肝病和消化道肿瘤的假阳性分别为4.6%和5%，证实r-GT-Ⅱ对HCC的诊断确具有相当高的敏感性(79.7%)，特异性(92.1%)和可靠性(87.2%)。r-GT-Ⅱ与AFP无相关性，在AFP阴性HCC组的阳性率为77.8%，与AFP结合将进一步提高HCC的诊断阳性率。

肝癌ALP首先由Warnock等发现。本实验结果显示ALP-Ⅰ仅出现于HCC组，其阳性率为16.95%，较Higashino (30%)及国内徐克成(24.8%)报道的阳性率[12,13]为低，但比王家骏(2.6%)[8]高。尽管ALP-Ⅰ阳性率甚低，但特异性达100%，且ALP-Ⅰ与AFP、r GT-Ⅱ、AFU及FDP/FIP之间均无相关性，可单独或与其他指标同时呈现阳性，因此ALP-Ⅰ在联合检测中对HCC的诊断和鉴别诊断仍有其一定的地位。

Schapira首先报道肝癌患者有不同程度的高ALD-A血症[14]，以后国内外相继均有报道[15,16]。我们的测定结果基本相符，FDP/FIP在HCC组明显升高，与正常对照比较有极显著的差异($P<0.01$)。

FDP/FIP活力比值与AFP之间无相关性，宗明发现，在AFP阴性HCC患者中FDP/FIP活力比值异常升高的阳性率达69.23%[17]，我们的结果为54.5%，由此可见，测定血清FDP/FIP活力比值对AFP阴性或低浓度阳性的HCC有一定的辅助诊断价值。但本文的阳性率仅61%，较文献报道(71.15%)为低[17]，在非HCC病组的假阳性率达11.2%。

r-GT-Ⅱ、ALP-Ⅰ和ALD-A均系胚胎型同工酶，在肝脏发生癌变时，血清酶活力呈异常升高。

AFU是一种能够分解岩藻糖蛋白的溶酶体酶。Deugnier发现在HCC患者血清AFU的活力明显升高，其敏感性为75%，特异性达90%[18]。我们的结果相似，在8组疾病中以HCC组的血清AFU值升高最明显，AFU≥10.5"提示HCC诊断，可基本除外MLC、A、H、CH及DSC，其阳性率达78.8%，特异性为90.9%。AFU与AFP之间无相关性，在AFP阴性患者中AFU的阳性率为81.8%，与AFP联合检测诊断HCC的阳性率达93.9%。有关HCC时血清AFu改变的研究甚少，国外仅见Deugnier一家，国内尚未见报道，根据本实验结果，AFU显然可作为一种新的诊断HCC的标志物而应用于临床，如结合AFP测定可提高HCC，尤其是AFP阴性或低浓度阳性HCC的诊断阳性率。

AFU升高的机制尚不十分清楚。本实验结果提示肝炎时AFU的升高可能与肝细胞坏死导致酶释放入血有关，而HCC时AFU活力升高系癌肿本身所致，其原因目前认为有三种可能：(1)肝癌细胞合成酶增加并大量释放入血；(2)肝癌时AFU的降解减慢；(3)含岩藻糖的糖蛋白和糖脂代谢紊乱[19-21]。

肝癌的早期诊断以及提高AFP阴性或低浓度阳性HCC检出率是当前的重要课题。本文结果表示，2例亚临床期HCC的r-GT-Ⅱ及AFU均呈阳性，提示这二项指标对HCC可能具有早期诊断的价值，惜病例太少，有待于积累更多的资料才能作出进一步的分析判断。

就本文各单项指标测定的结果比较，以

维普资讯 http://www.cqvip.com

r-GT-Ⅱ和AFU较为理想，其敏感性和特异性分别为79.7%、92.1%和78.8%、90.9%、FDP/FIP次之(61% 和 88.8%)，ALP-Ⅰ的特异性虽然达100%，但敏感性仅16.95%。本组资料显示AFP的特异性高达97.8%，但阳性率为69.5%，阴性漏诊率为30.5%。由此可见，各项指标单独测定对HCC的诊断都有一定的局限性，鉴于各项指标彼此独立，互不相关，联合检测可相互补充，提高HCC尤其是AFP阴性或低浓度阳性 HCC 的检出率。Sawabu联合测定了AFP、r-GTP-Ⅰ、VAALP、CEA及BFP，使 HCC 的阳性率从单项测定AFP的58%提高到 87%[23]。邱德凯报道AFP、SF、A_1 AT、r-GT-Ⅱ联合检测对 HCC 的诊断阳性率达 96.7%[24]。我们联合测定的结果，使原来69.5%的阳性率上升到95.7%。以上证均明联合检测更有助于HCC的诊断。我们认为仅AFP 结合 r-GT-Ⅱ 或 AFU二至三项已足以检出大部分肝癌病例，因此作为肝癌的初筛是切合实际的，值得临床上应用及推广。

参 考 文 献

[1] 叶维法. 临床肝胆病学 第1版 天津科学技术出版社 1986; 821

[2] 王惠民. 中华医学检验杂志 1985; 8(2):73

[3] 姚登福. 南通医学院学报 1983; 3(2):136

[4] Friedman MM, et al. J Lab Clin Med 1958; 51(5):745

[5] Troost J, et al. Clin Chim Acta 1976; 73:321

[6] Levvy GA, et al. Biochem J 1961; 80: 435

[7] Sawabu N, et al. Cancer Res 1983; 51, 327

[8] 王家骏. 临床肝胆病杂志 1986; 2(3):159

[9] 周友梅. 中华消化杂志 1982; 2(4):217

[10] 徐克成. 中华消化杂志 1985; 5(3):167

[11] 周立红. 癌症 1987; 5:365

[12] Higashino K, et al. Ann Int Med 1975; 83:74

[13] 徐克成, 中华内科杂志 1987; 26(3):176

[14] Schapira F, et al. Nature 1963; 200: 995

[15] Asaka M, et al. Gastroenterology 1983; 84:155

[16] Tsunematsu K, et al. Cancer 1969; 24(4):637

[17] 宗 明. 肿瘤 1986; 6(4):172

[18] Deugnier Y, et al. Hepatology 1984; 4(5):889

[19] Bauer CH, et al. Cancer Res 1977; 37: 1513

[20] Vischer P, et al. Eur J Biochem 1978; 84:364

[21] Holmes EH, et al. J Biol Chem 1982; 257(13):7698

[22] Vischer P, et al. Biochem J 1980; 190: 51

[23] Sawabu N, et al. Gastroenterol Jap 1985; 20:209

[24] 邱德凯. 中华消化杂志 1987; 7(2):65

COMBINED ASSAY OF SERUM TUMOR ENZYME MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Shen Wei & Shen Dingming

(Department of Internal Medicine, The Second Hospital)

In order to evaluate combined serum tumor enzyme determinations in the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC), four tumor markers including gamma-glutamyl tran-

维普资讯 http://www.cqvip.com

肝性脑病患者血氨、血清色氨酸、5-羟色胺及5-羟吲哚乙酸的测定

第二医院 易世林* 徐葆元

提 要 血氨浓度、血清游离色氨酸浓度及游/总色氨酸比值在肝性脑病患者明显高于失代偿性肝硬化、原发性肝癌与亚急性重症肝炎（$P<0.01$）。在肝性脑病患者血清5-羟色胺浓度增高不显著，但血清5-羟吲哚乙酸浓度明显高于正常对照（$P<0.01$）、血清游离色氨酸浓度及游/总比值与肝性昏迷的分级呈密切正相关。血氨浓度与肝性昏迷分级无相关性。文章对氨代谢和色氨酸代谢紊乱在肝性脑病发生机理中的重要作用进行了讨论

关键词 肝性脑病；血氨；色氨酸；5-羟色胺；5-羟吲哚乙酸

多数学者认为肝性脑病（HE）的发病机理是多因素综合作用的结果[1,2]。氨和色氨酸代谢紊乱被认为是促进HE发生的主要因素之一[3,4]，游离色氨酸（FT）与HE的存在和发展虽然至关重要，但5-羟色胺（5-HT）乃是胺类抑制性神经递质。为了阐明HE的发病机理，除HE患者外，还对脑血管性昏迷（CVC）、尿毒症昏迷（UC）及急、慢性肝病患者同时测定血氨、血清色氨酸、5-HT及5-羟吲哚乙酸（5-HIAA）。

* 研究生

speptidase isoenzyme (r-GT-II), alkaline phosphatese isoenzyme (ALP-I), the ratio of the two aldolase activities, fructose-1, 6-diphosphoaldolase and fructose-1-phosphoaldolase (FDP/FIP) and α-L-fucosidase (AFU) were concomitantly determined in 69 patients with HCC, 97 patients with various liver diseases and gastrointestinal tumors. The results revealed that: (1) r-GT-II, ALP-I, FDP/FIP and AFU level were increased significantly in HCC ($P<0.01$); (2) The diagnostic sensitivity and specificity of these markers in HCC were r-GT-II(79.7%)>AFU(78.8%)>FDP/FIP(61%)>ALP-I(16.95%) and ALP-I(100%)>r-GT-II(92.1%)>AFU(90.9%)>FDP/FIP (88.8%), respectively; (3) The diagnostic positivity of combination assay was 80.0% in low or negative AFP producing HCC, while 95.7% in those with elevated AFP. Our data suggested that the combination assay of serum tumor enzyme markers was valuable in the diagnosis of HCC, especially in low or negative AFP HCC patients

KEY WORDS Hepatocellular carcinoma; Gamma-glutamyl transpeptidase isoenzyme; Alkaline phosphatese isoenzyme; Fructose-1; 6-diphosphoaldolase and fructose-1-phosphoaldolase; α-L-Fucosidase