维普资讯 http://www.cqvip.com

血清岩藻糖化甲胎蛋白对原发性肝癌诊断价值的进一步探讨

第二医院内科 左国庆* 沈鼎明

提 要 本文用小扁豆凝集素(LCA)亲和交叉免疫电泳法检测血清岩藻糖化甲胎蛋白(Fuc-AFP)共167例，结果进一步证明AFP岩藻糖化指数(FucI)测定对原发性肝癌(PHC)(72例)诊断敏感性及特异性分别为84.7%和89.5%；在AFP阴性或低滴度阳性PHC病例中的阳性率达76.6%。FucI与AFP联合检测使诊断PHC的阳性率上升为90.3%。5例PHC手术切除或化疗后FucI随病情好转恶化而下降或上升。病理组织学检查结果提示PHC血清FucI的高低可能与肝癌细胞分化程度有关

关键词 岩藻糖化甲胎蛋白；原发性肝癌
中图分类号 R446.61

甲胎蛋白(AFP)诊断原发性肝癌(PHC)存在假阳性和假阴性问题，LCA亲和型AFP异质体即血清岩藻糖化甲胎蛋白(FucAFP)对PHC的诊断价值已有报道[1]。本研究旨在进一步探讨血清AFP岩藻糖化指数(FucI)对PHC，尤其是对AFP阴性或低滴度阳性PHC的诊断价值；动态观察手术切除或化疗后PHC患者血清FucI的变化，以判断其疗效；并从肝癌细胞分化程度与血清FucAFP的关系，初步探索PHC血清FucI升高的可能机理。

对象和方法

1. 观察对象(表1)

本研究共检测167例病例，包括PHC72例，诊断依据除临床表现外，必须具备B超、CT、同位素扫描(含r照相)、肝动脉造影等两项以上确切阳性，并排除转移性肝癌或良性肿瘤者，其中29例经

* 研究生

retroplacental blood collected during labour. Anti-SP_1 affinity chromatography has proven helpful in purification. The final product was shown about 207 fold of purification. Purified SP_1 reacts with anti-SP_1 serum from Behringwerke AG, migrates as β globulin in immunoelectrophoresis. SDS polyacrylamide gradient gel electrophoresis indicates a major band with molecular weight around 90000. The antiserum obtained by immunization of rabbits with purified SP_1 after appropriate absorption shows a single peak in cross immunoelectrophoresis, fails to react with serum from normal nonpregnant females and males, yields single line showing identity with SP_1 antiserum from Behringwerke AG in immunodiffusion with pregnant plasma. This antiserum has been successfully used in establishing ELISA for SP_1

KEY WORDS Pregnancy Specific β_1 Glycoprotein; Protein Purification

维普资讯 http://www.cqvip.com

表1　　观　察　对　象

分　组	例数			年龄（岁）	AFP(ng/ml)		
	合计	男	女	($\bar{x}$±SD)	<20	20—400	≥400
PHC	72	60	12	49±10	15(8)	15(2)	42(19)
肝硬化	18	14	4	48±12	7(4)	8(3)	3(1)
肝　炎	22	18	4	35±9	4(1)	15(4)	3(3)
转移性肝癌	6	3	3	46±15	4(4)	1(1)	1(1)
肝良性占位病变	4	4	0	53±18	4(4)	0	0
消化道恶性肿瘤	4	3	1	65±5	4(4)	0	0
乳肝综合征	4	2	2	0.4±0.3	0	0	4
孕　妇	13	0	13	26±5	0	13	0
正常献血员	24	16	8	31±7	24	0	0
合　计	167	120	47	41.9±14.7	62(25)	52(10)	53(24)

注，（　）内为尸解、手术、肝穿等病理确诊数

组织学证实；18例手术切除测量和术中估测的肿瘤直径为11.2±4.3cm(2例<4cm，5例在4—10cm之间，11例>10cm)；17例按Edmondson肝细胞癌(HCC)分级[2]，Ⅰ级11例，Ⅰ-Ⅱ级2例，Ⅱ级4例。肝硬化18例，根据临床表现及B超、CT、同位素扫描（含r照相），排除占位性病变，其中8例经组织学证实。肝炎22例，其中8例经肝活检证实，其余均符合1984年全国肝炎会议修订的诊断标准。转移性肝癌6例；肝良性占位性病变4例；消化道恶性肿瘤4例；以上14例均经手术病理证实。婴幼儿乳肝综合征4例，根据临床表现及新鲜尿沉渣涂片染色找到含有包涵体的巨细胞；孕妇13例，为早期妊娠；正常对照24例，均为健康献血员。

2．方法

（1）血清FucAFP测定

① 小扁豆凝集素(LCA)亲和交叉免疫电泳放射自显影法：参照李伟道等方法[3]。对AFP<20ng/ml的血清，需冰冻干燥浓缩血清5—6倍。

② LCA亲和交叉免疫电泳染色法：用0.5% Coommassie亮蓝R—250染色代替放射自显影，省时48小时，适用于AFP≥400ng/ml的标本。将x胶片或凝胶染色板置于座标纸下，计算各峰下面积，靠近原点的峰下面积占总面积的百分比即为AFP岩藻糖化指数(Fucl)[1,3]。

（2）血清α-L-岩藻糖苷酶(AFu)活性测定：参照Troost等方法[4]。

（3）血清AFP测定：采用放射免疫法。

（4）统计学分析：用均数±标准差（$\bar{x}$±SD）或中位数估计总体指标；两样本均数比较用t检验；两样本率的比较及中位数比较用长方检验或四格表确切概率法；相关性用直线相关分析；指数曲线拟合用于两变量间的动态分析。

结　果

1．各组血清Fucl测定结果及阳性率（表2）

PHC血清Fucl明显高于其它各组（P<0.001）；肝炎、肝硬化血清Fucl与正常组比较有显著性差异（P<0.01和P<0.05）；其余各病组间由于例数太少未进行显著性检验。

以Fucl≥25%为诊断界值，其诊断PHC的敏感性$\left(\frac{TP}{TP+FN}\right)$为84.7%；特异性$\left(\frac{TN}{TN+TP}\right)$为89.5%；阳性预报率$\left(\frac{TP}{TP+FP}\right)$为85.9%；阴性预报率$\left(\frac{TN}{TN+FN}\right)$为88.5%；准确度$\left(\frac{TP+FN}{TP+TN+FP+FN}\right)$为87.4%。

维普资讯 http://www.cqvip.com

表2　　各组 FucI 检查结果

病　组	例数	FucI（%）	FucI≥25%		FucI<25%	
		中位数（范围）	阳性数	阳性率(%)	阴性数	阴性率(%)
PHC	72	45.5***(0—88.8)	61(TP)	84.7*	11(FN)	15.3
肝硬化	18	0*(0—72.4)	1	5.6	17	94.4
肝　炎	22	0**(0—45.5)	6	27.3	16	72.3
转移性肝癌	6	0　(0—41.0)	1	16.7	5	83.3
肝良性占位病变	4	0	0	0	4	100
消化道恶性肿瘤	4	0	0	0	4	100
乳肝综合征	4	0	0	0	4	100
孕　妇	13	0(0—28.3)	1	7.7	12	92.3
正常献血员	24	0(0—62.5)	1	4.2	23	95.8

（FP）　（TN）

注：*** P<0.001　**P<0.01　*P<0.05　均与正常献血员比较

Δ　P<0.01　与非PHC的假阳性率比较

TP：真阳性；FP 假阳性；TN真阴性；FN假阴性

2．PHC血清FucI，AFu，AFP与肿瘤大小之间的相关性分析

（1）72例PHC血清FucI与AFu之间无相关性（r=0.1，P>0.5）。

（2）AFP>20ng/ml的57例PHC患者血清AFP与FucI之间无相关性（r=0.1，P>0.2）。

（3）18例经手术的PHC患者肿瘤直径与FucI之间也无相关性（r=−0.1，P>0.5），2例肿瘤直径<4cm的PHC，其血清FucI均高于正常水平。

3．血清FucI与AFP联合检测（图1）

AFP、FucI诊断PHC的阳性率分别为58.3%和84.7%；29例组织学证实的PHC其阳性率分别为65.5%和86.2%；AFP<400ng/ml和AFP<20ng/ml的PHC，FucI阳性率分别为76.7%和80.0%；若FucI与AFP联合检测，对PHC的阳性率达90.3%。

AFP，FucI诊断PHC的假阳性率分别为11.6%和10.5%；11例AFP>400ng/ml的非PHC，仅1例FucI阳性。

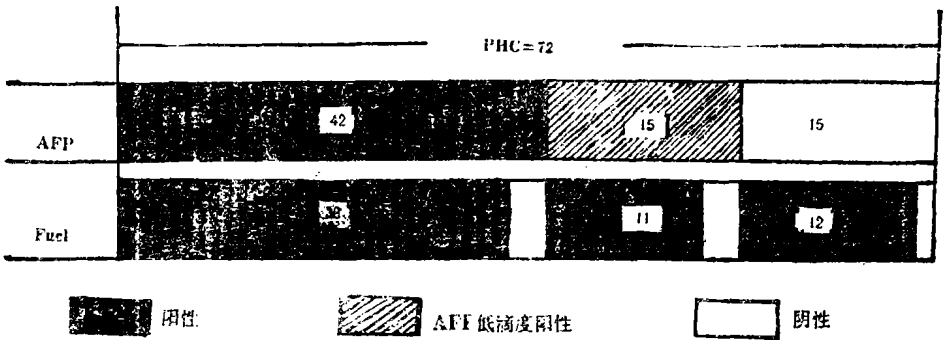


图1　PHC血清AFP，FucI联合检测结果

维普资讯 http://www.cqvip.com

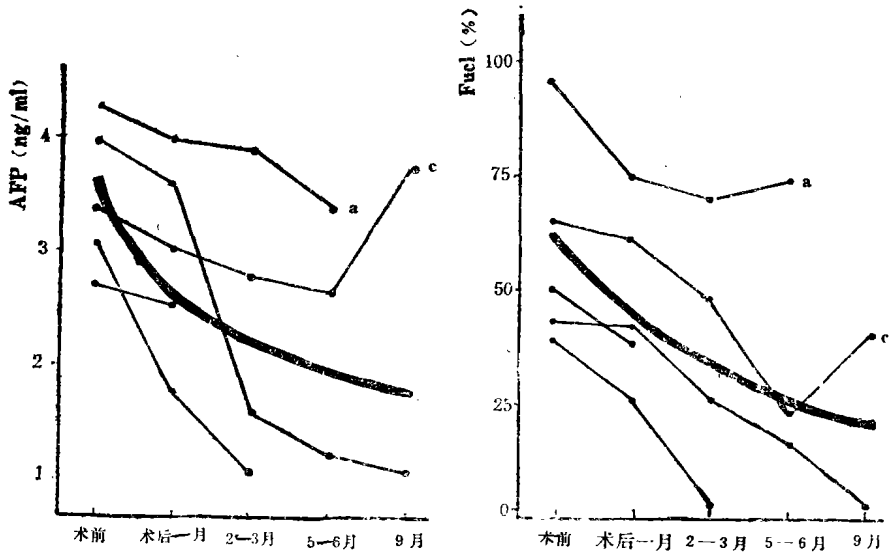


图2 5例AFP＞400ng/ml PHC手术切除或化疗后随访
（粗线为指数拟合曲线）

4．5例手术切除或化疗的PHC患者血清AFP，FucI的动态观察（图2）

手术切除或化疗后，PHC患者血清FucI，AFP均呈下降趋势，当肿瘤复发或病情恶化时，上述指标又可升高。

5．17例HCC Edmondson分级与血清FucI的关系（表3）

Edmondson Ⅱ级HCC血清FucI明显高于Ⅲ级（$P<0.02$），且Ⅱ级、Ⅱ-Ⅲ级HCC FucI的阳性率明显高于Ⅲ级（$P<0.05$）；4例Ⅰ级HCC中，有2例FucAFP为零。

表3 HCC Edmondson分级与血清FucI检出结果

Edmondson分级	例数	FucI（%）		
		$\bar{X}\pm SD$	阳性数	阳性率(%)
Ⅰ	11	58.7±20.6**	11	100*
Ⅰ—Ⅱ	2	32.5±3.5	2	100*
Ⅲ	4	19.6±30.2	1	25

注：** $P<0.02$　　* $P<0.05$　均与Ⅲ级比较

讨　论

已知PHC血清AFP之所以能与LCA结合，其关键是AFP分子碳水化合物链上有岩藻糖残基[5,6]，故将LCA结合型AFP称为岩藻糖化AFP(FucAFP)，该FucAFP占AFP总量的百分比称为AFP岩藻糖化指数(FucI)。FucI对PHC的诊断意义已有报道[1,3]。本研究共测定72例PHC血清FucI，以FucI≥25%为诊断界值，对PHC的诊断敏感性、特异性分别为84.7%和89.5%；对30例AFP＜400ng/ml，15例＜20ng/ml的PHC，阳性率分别为76.7%和80.0%；11例AFP＞400ng/ml的非PHC，仅1例血清FucI阳性；2例肿瘤直径＜4cm的PHC，其血清FucI＞25%，且PHC血清FucI与肿瘤大小无关（$r=-0.1$，$P>0.5$），与上述作者结果一致，提示血清FucI测定，对PHC具有早期诊断和鉴

维普资讯 http://www.cqvip.com

别诊断价值，尤其是对小肝癌，AFP低滴度阳性或阴性的PHC，价值更大。

本研究发现PHC血清FucI与AFP并无相关性，FucI，AFP联合检测，诊断PHC的阳性率升至90.3%。结果表明，联合检测PHC血清FucI和AFP有以下优点：①不受AFP≥400ng/ml持续4周，AFP≥20ng/ml持续8周的限制，缩短从AFP浓度升高至确诊的时间，从而早期诊断PHC；②大大提高诊断PHC的敏感性；③对影像诊断难以鉴别的肝占位病变可协助确诊。如一例门诊患者，CT、B超检查提示肝占位性病变，AFP＜20ng/ml，其它血清学指标及肝癌标志物为阴性，仅FucI阳性，经手术病理证实为HCC。

本文对5例PHC手术切除或化疗（表阿霉素、5-Fu等）后血清FucI、AFP1-9月的动态观察，发现两者均呈下降趋势。其中一例手术切除后复发的患者（图2.a）；一例手术未切除，肝动脉插管化疗后再次手术仍未能切除病情恶化者（图2.c），均表现为降低的FucI再度升高，与Buamach结果一致[7]。因此，对手术切除或化疗后，PHC患者血清FucI作动态监测，将对其转归提供重要信息。

PHC血清FucIAFP的异常升高可能是由于肝细胞在增生增殖的恶性转化中，细胞内AFP的糖基化不能正常地调控，致使AFP糖基化异常，从而合成分泌FucAFP[8]。本文资料发现血清FucI在Edmondson Ⅱ级肝癌明显高于Ⅲ级（P＜0.02），且4例Ⅲ级肝癌中有2例血清FucAFP为零，提示有的癌细胞并不合成FucAFP，血清FucI的高低可能与肝癌细胞分化程度有关，推测PHC的糖基化过程受癌变肝细胞分化程度的影响，因本组例数较少，难下断论。鉴于PHC常伴血清AFu活性升高[9]，有作者认为PHC血清FucAFP的升高与AFu有关[10]，但本组PHC血清FucI和AFu之间并无相关性（r＝0.1，P＞0.5），尚不支持上述观点。总之，PHC血清FucAFP升高的机理还不清楚，有待积累更多的资料加以阐明。

参考文献

[1] Aoyagi Y, et al.Cancer 1988; 61;769

[2] Edmondson HA, et al.Cancer 1954; 7: 462

[3] 李伟道，等.临床肝胆病杂志1989;5(2):104

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

[5] Konfeld K,et al.J Biol Chem 1981;256: 6633

[6] Aoyagi Y, et al.B B A 1985; 830:217

[7] Buamah PK,et al. Lancet 1986;I(8464): 992

[8] Aoyagi Y, et al.Lancet 1986;I (8474): 210

[9] Deugnier Y, et al.Hepatology 1984; 4: 889

[10] 张柏和，等.国外医学肿瘤学分册 1989; 16 (5):257

（收稿日期 1990—09—11）

EVALUATION OF SERUM FUCOSYLATED AFP ASSAY IN THE DIAGNOSIS OF PRIMARY HEPATIC CARCINOMA

Zuo Guoqing et al

Department of Internal Medicine, The Second H ospital

By means of crossed immuno-affinoelectrophresis,serum fucosylated AFP(Fuc AFP)was determined in 167 cases, including primary hepatic carcinoma (PHC) (72

维普资讯 http://www.cqvip.com

肝硬化患者凝血障碍与内毒素血症

第二医院内科 戴立里 徐葆元 刘祥贵 高 杰 何生玉

提 要 本文通过多项止凝血实验指标和蛰试验对20例失代偿性肝硬化患者进行动态观察，发现血浆内毒素水平和WIR:Ag均增高。其他凝血因子和ATⅢ减低。纤维蛋白连接素减低。结果提示：(1)止凝血功能障碍与内毒素血症（ETM）并存，并与疾病的进展密切有关；(2)ETM的发生率和严重程度与肝硬化失代偿的程度有关；(3)ETM和止凝血功能异常的动态观察可作为判断预后的一项参考指标

关键词 凝血异常；蛰试验；内毒素血症；纤维蛋白连接素
中图分类号R575.5

重症肝病（亚重肝、失代偿性肝硬化）患者止凝血功能显著异常，并有较高的内毒素血症(ETM) 发生率，多元线性相关分析提示，肝病ETM发生率与多项止凝血指标异常呈极显著相关[1]。但是，重症肝病所致的凝血因子合成减少与消耗增多，和ETM所致的消耗性凝血病之间的内在联系尚未阐明。本文报道失代偿性肝硬化20例患者的止凝血功能和血浆内毒素的动态观察，以探讨其内在联系。

材料与方法

1. 研究对象

（1）对照组 正常健康献血员50名，男25例，女25例，年龄19—56岁。

（2）观察对象 20例住院患者均有肝硬化失代偿期的临床表现和各种并发症（上消化道大量出血，肝性昏迷，肝肾综合征），并经肝活检，胃镜，食管钡餐X线检查，B超和CT证实。男17例，女13例，年龄35—66岁。每例经定期随访，进行各项指标的动态

---

cases), various liver diseases(54 cases), other gastrointestinal tumors (4 cases),and healthy controls (37 cases). The results showed that serum fucosylation index of AFP (FucI) was significantly higher in PHC than in controls and other diseases ($P<0.001$). As markers, FucI was useful in the diagnosis of PHC with sensitivity of 84.7% and specificity of 89.5%. The diagnostic positivity was 76.7% in PHC patients with normal or low producing AFP. Through combination of FucI and AFP assay, the diagnostic positivity was raised to 90.3%. Marked fall in both FucI and AFP levels were noted in 5 patients with PHC after surgical resection or chemotherapy. In correlation with Edmondson classification of 17 patients with hepatoma, it showed that the serum levels of FucI was higher in well differentiated tumors than in poorly differentiated ones

KEY WORDS Fucosylated AFP; Primary carcinoma