DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.1987.03.005

原发性肝癌患者血清前白蛋白、α_1-抗胰蛋白酶、α_1-酸性糖蛋白及结合珠蛋白含量的分析

病理生理教研室　段积华　陈思秀　范维珂
医学统计教研室　周燕荣　钟晓妮

提要：本文采用单向免疫扩散法对100例原发性肝癌、49例肝硬化、36例急性肝炎及60例正常人血清前白蛋白(PA)、α_1-抗胰蛋白酶(α_1-AT)、α_1-酸性糖蛋白(α_1-AG)及结合珠蛋白(HP)的含量进行了检测，结果表明原发性肝癌患者血清α_1-AT及α_1-AG非常显著地高于肝硬化、急性肝炎及正常人($P<0.001$)；肝癌患者血清HP明显高于肝硬化及正常人($P<0.001$及$P<0.05$)。33例AFP阴性肝癌患者血清α_1-AT、α_1-AG及HP均显著地高于良性肝病患者及正常人，这对AFP阴性肝癌患者的鉴别诊断是非常有意义的。如将这三种糖蛋白再与AFP联合检测，则可大大地提高对原发性肝癌的诊断率。

关键词：原发性肝癌　前白蛋白　α_1-抗胰蛋白酶　α_1-酸性糖蛋白　结合珠蛋白　单向免疫扩散法

原发性肝癌是我市常见癌瘤之一，死亡率高达12.53/10万人，病情发展迅猛，凶险。目前主要依靠在高危人群中普查血清甲胎蛋白(AFP)及监测其动态变化作出诊断，但尚有20%患者为AFP阴性。此外，乙型肝炎引起的肝细胞坏死，再生性肝结节及正常妊娠期，AFP也可明显升高，从而给临床诊断带来一定困难。

1979年Chio等[1]发现原发性肝癌患者血清α_1-抗胰蛋白酶(α_1-AT)及α_1-酸性糖蛋白(α_1-AG)较正常人和良性肝病患者有明显地升高，可作为诊断肝癌的手段之一。本文采用单向免疫扩散法对原发性肝癌、肝硬化、急性肝炎患者及正常人血清前白蛋白(PA)、α_1-AT、α_1-AG及结合珠蛋白(HP)进行检测，以探明原发性肝癌、良性肝病及正常人群中，这4种主要由肝脏合成的蛋白含量变化的规律，为原发性肝癌的临床诊断提供有力的证据。

材料与方法

一、材料来源

(一)、患者组　按临床诊断标准确定原发性肝癌100例；肝硬化49例；急性肝炎36例。原发性肝癌中有两例经病理证实。

(二)、对照组　系重庆市中心血站献血员60例。

患者组及对照组均从静脉采血，分离血清，密封保存于−30℃冰箱内，测前融冻，混匀。

二、测定方法

血清PA、α_1-AT、α_1-AG及HP定量测定均采用琼脂单向免疫扩散法[2]。标准抗原及抗血清均系上海生物制品研究所出品(批号8401)。将已知标准抗原浓度与免疫沉淀环面积作直线回归方程[PA、α_1-AT、α_1-AG及HP的相关系数(r)分别为0.9988、0.9998、0.9945及0.9934]，根据待测血清的沉淀环面积及稀释度，即可换算得该血清某

一蛋白成份的含量。取六个血清标本，分别进行四次测定，PA、α_1-AT、α_1-AG及HP的平均变异系数(CV%)分别为3.14%、2.59%、3.91%及6.69%，从而说明采用此法进行定量测定的重复性是满意的。

测定结果与统计分析

正常献血员及原发性肝癌、肝硬化和急性肝炎患者血清中四种蛋白成份的测定值见表1。

通过方差分析表明血清PA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检验发现急性肝炎患者血清PA低于正常人，具有非常显著的差异($P<0.01$)，而原发性肝癌及肝硬化下降更为显著($P<0.001$)。

经统计分析发现组间血清α_1-AT及α_1-AG含量具有非常显著差别($P<0.01$)，再作两两比较及t检验表明原发性肝癌患者血清α_1-AT与α_1-AG明显地高于正常人、肝硬化和急性肝炎患者，具有非常显著的差异($P<0.001$)，而其他三组间无统计差别($P>0.05$)。

按上述统计学方法处理各组血清HP含量时，发现肝硬化患者血清HP明显低于正常人、原发性肝癌及急性肝炎患者，具有非常显著的区别($P<0.001$)。而原发性肝癌患者血清HP高于肝硬化及正常人，具有显著的差异($P<0.001$和$P<0.05$)。

根据血清AFP诊断原发性肝癌的判断阈值将100例肝癌患者分为两组，AFP>400 ng/ml 67例，AFP<400ng/ml 33例，四种血清蛋白成份的测定值见表2。经统计分析处理，两组间无明显区别。

表1 正常人及肝病患者血清中四种蛋白成份的含量

	例数	$\bar{X}\pm SD$			
		PA(mg/dl)	α_1-AT(mg/dl)	α_1-AG(mg/dl)	HP(mg/dl)
正常献血员	60	28.49±4.89	279.15± 33.89	68.71±17.24	253.38±120.04
原发性肝癌	100	14.54±8.75***	497.20±152.09***	129.18±66.95***	351.23±290.86*
肝硬化	49	16.78±9.17***	308.77± 57.71	58.44±29.45	97.26±110.22***
急性肝炎	36	23.97±9.13**	313.52± 66.50	68.23±39.68	275.84±171.40

*$P<0.05$ **$P<0.01$ ***$P<0.001$

表2 AFP(+)及AFP(−)肝癌患者四种血清蛋白成份的含量

	AFP>400ng/ml		AFP<400ng/ml		t值	P值
	例数	$\bar{X}\pm SD$	例数	$\bar{X}\pm SD$		
PA (mg/dl)	67	14.34± 6.89	33	14.96± 11.79	0.33	>0.05
α_1-AT(mg/dl)	67	499.40±144.05	33	492.72±169.53	0.21	>0.05
α_1-AG(mg/dl)	67	121.22± 63.19	33	145.32± 72.30	1.71	>0.05
HP (mg/dl)	67	319.71±288.06	33	415.22±290.33	1.56	>0.05

60例正常献血员血清PA、α_1-AT、α_1-AG及HP的平均值与标准差分别为28.49±4.89、279.15±33.89、68.71±17.24及253.38±120.04mg/dl，若将临床诊断临界值定为$\bar{X}\pm 2SD$，大于或小于临界值为异常。各组异常升高或降低的百分率见表3。

由表3可见原发性肝癌患者血清α_1-AT、α_1-AG及HP升高的百分率明显高于正常对照组及良性肝病组，AFP阴性肝癌患者血清α_1-AG和HP升高的百分率高于AFP阳性

表 3　正常人及肝病患者血清中四种蛋白成份的异常百分率

	总例数	PA降低		α_1-AT升高		α_1-AG升高		HP升高	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
正常献血员	60	1	1.67	0	0	1	1.67	2	3.33
AFP阳性肝癌	67	48	71.64	58	86.57	38	56.72	15	22.39
AFP阴性肝癌	33	23	69.70	26	78.79	23	69.70	14	42.42
肝硬化	49	33	67.35	11	22.45	4	8.16	0	0
急性肝炎	36	10	27.78	9	25.00	6	16.67	2	5.56

肝癌患者。虽然各肝病组的血清PA降低的百分率比正常对照组为高，但肝癌和肝硬化患者PA降低的百分率比急性肝炎组要高得多。

49例肝硬化患者有5例出现血清AFP升高，这5例患者血清PA均小于正常低限值；有两例患者血清α_1-AT在正常范围内，其他三例仅有轻度升高；4例患者血清α_1-AG在正常范围，1例小于正常低限值；5例患者血清HP均在正常范围的低值。36例急性肝炎有1例出现血清AFP升高，该患者血清PA及HP均在正常范围，血清α_1-AT仅轻度升高，α_1-AG低于正常低限值(见表4)。由此可见，当肝硬化或急性肝炎出现血清

表 4　肝硬化及急性肝炎伴血清AFP升高患者四种血清蛋白成份的含量

受检标本	诊断	AFP ng/ml (正常：<20ng/ml)	PA mg/dl (正常：19-38mg/dl)	α_1-AT mg/dl (正常：211-347mg/dl)	α_1-AG mg/dl (正常：34-103mg/dl)	HP mg/dl (正常：13-493mg/dl)
62	肝硬化	60	17.08	244.53	30.91	39.08
83	肝硬化	180	12.46	359.37	93.93	25.64
147	肝硬化	40	18.49	343.10	39.24	34.52
162	肝硬化	22	5.02	375.96	41.84	25.64
163	肝硬化	32	5.02	351.19	36.34	34.52
156	急性肝炎	250	22.15	410.00	8.43	152.26

AFP浓度升高时，而血清α_1-AT、α_1-AG及HP多属正常或低于正常水平，这对原发性肝癌与肝硬化和急性肝炎的鉴别是很有价值的。

笔者将正常人、原发性肝癌、肝硬化及急性肝炎四类人群的血清蛋白中四个指标的含量进行判别分析，以探求它们对四类人群的鉴别诊断的效力。全部数据采用Fisher准则的逐步判别分析程序，经Apple Ⅱ型计算机处理，获得如下判别函数并建立判别式：

$$Y_{正常人}=-13.3969+0.521114PA+0.0364603\alpha_1\text{-AT}-0.00400839HP$$

$$Y_{肝癌}=-16.336+0.361748PA+0.0560197\alpha_1\text{-AT}-0.00638044HP$$

$$Y_{肝硬化}=-10.6322+0.361089PA+0.0412125\alpha_1\text{-AT}-0.00828082HP$$

$$Y_{急性肝炎}=-12.9085+0.457867PA+0.0385641\alpha_1\text{-AT}-0.00386894HP$$

从上看出：判别式中α_1-AG已被筛除，说明其余三项指标有较好的诊断意义。按上判别式将全部原始数据进行回代，以检验判别式的诊断效果，其计算结果见表5。

从表5看出：原60例正常人中仅有2例错判为肝硬化，其符合率高达96.6%；肝癌患

表5 245例回代结果

		原分类						合计
		正常献血员	原发性肝癌			肝硬化	急性肝炎	
			AFP(+)	AFP(−)	小计			
计算机分类	正常献血员	58	(5)	(5)	10	11	22	101
	原发性肝癌	0	(51)	(23)	74	7	4	85
	肝硬化	2	(11)	(5)	16	31	8	57
	急性肝炎	0	(0)	(0)	0	0	2	2
合计		60	(67)	(33)	100	49	36	245

者100例有74例判断正确，符合率为74.0%，其中33例AFP阴性肝癌患者，有5例判为正常人，有5例错判为肝硬化，而有23例判断正确，其符合率为70%；肝硬化的符合率为63.3%；而急性肝炎的判断符合率较低。总符合率为67.4%，故可认为现在建立的判别式基本满意。而PA、α_1-AT与HP三项指标对鉴别正常人、AFP阳性及阴性肝癌与肝硬化均有更好的效果。

讨论

1980年Baskies等[3]采用单向免疫扩散法检测了147例各种癌症患者血清糖蛋白及PA，他们发现癌症患者血清急性反应蛋白(包括HP、α_1-AT与α_1-AG)均明显高于对照组，而α_2-HS-糖蛋白及PA则低于对照组，并首次报导血清急性反应蛋白与体内、外细胞免疫参数呈反比关系，即肿瘤患者血清急性反应蛋白增高，而体外淋巴细胞对PHA的反应性及体内对DNCB所引起的迟发性变态反应均减弱。1979年Chio等[1]采用火箭电泳法研究血清糖蛋白对肝炎、肝硬化及原发性肝癌的诊断价值，结果表明血清α_1-AT与α_1-AG明显升高可对AFP阴性肝癌作出早期诊断，并可作为疗效观察、病情进展的指标。

本文采用单向免疫扩散法对原发性肝癌、肝硬化、急性肝炎及正常人血清PA、α_1-AT、α_1-AG及HP进行了定量测定，实验结果表明原发性肝癌患者血清α_1-AT及α_1-AG明显高于肝硬化、急性肝炎及正常人，具有非常显著的差异，而肝硬化、急性肝炎患者血清α_1-AT及α_1-AG与正常人无统计学差异；原发性肝癌患者血清HP明显高于肝硬化及正常人，具有显著区别；急性肝炎、肝硬化与原发性肝癌患者血清PA均小于正常人，具有非常显著的差异，可将它作为反映肝功能的良好指标，特别值得注意的是原发性肝癌患者肝实质性损害不及急性肝炎严重，但是，前者血清PA降低比后者显著。此外，作者按照Fisher准则，建立了判别式，从而为临床鉴别原发性肝癌、肝硬化与正常人群提供了有力的证据。

特别应指出的是33例AFP阴性肝癌患者中，呈现血清α_1-AT增高者有26例(78.79%)，α_1-AG增高有23例(69.70%)，HP增高有14例(42.42%)。三种糖蛋白中同时有二项增高者为10例(30.30%)，三项同时都增加为12例(36.36%)，二项及三项糖蛋白同时升高共22例(66.7%)。而49例肝硬化患者无一例出现三项指标同时增加，有二项同时升高者为3例(6.12%)；36例急性肝炎中，三项指标同时增高者仅1例(2.78%)，出现二项指标增高为5例(13.89%)；正常人无一例同时出现二项或三项指标增高。从本实验结果说明这三种糖蛋白同时检测对AFP阴性肝癌的鉴别诊断是非常有意义的，

我们认为可将这三种血清糖蛋白升高可作为AFP阴性肝癌患者的肿瘤标记物。如果将这三种糖蛋白再与血清AFP联合检测，则可大大地提高对原发性肝癌的诊断率。

参考文献

[1] Chio LF, et al: Cancer 1979; 43:596.

[2] Mancini G, et al: Immunochemistry 1965; 2:335.

[3] Baskies AM, et al: Cancer 1980; 45: 3050.

ANALYSIS OF CHANGES IN SERUM PREALBUMIN, α_1-ANTITRYPSIN, α_1-ACID GLYCOPROTEIN AND HAPTOGLOBIN IN PATIENTS WITH PRIMARY HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Department of Pathophysiology *Duan Jihua Chen Sixiu Fan Weike*

Department of Medical Statistics *Zhou Yanrong Zhong Xiaoni*

Serum prealbumin(PA), α_1-antitrypsin (α_1-AT), α_1-acid glycoprotein (α_1-AG) and haptoglobin (HP) were determined in 100 patients with primary hepatocellular carcinoma (HCC), 49 with cirrhosis, 36 with acute hepatitis and 60 normal blood donors by single radial immunodiffusion (SRID). Serum α_1-AT and α_1-AG levels were significantly elevated in patients with HCC as compared with those of cirrhosis, acute hepatitis or normal blood donors. Serum HP levels were significantly higher in patients with HCC than in with cirrhosis or normal blood donors. Serum α_1-AT, α_1-AG and HP in HCC patients with negative serum α-fetoprotein (AFP) were also significantly elevated. These results indicate that the difference in α_1-AT, α_1-AG and HP between AFP negative HCC patients and other liver diseases was very significant. If AFP and these three glycoproteins were simultaneously determined, the positive rate of HCC would be elevated.

KEY WORDS: Primary hepatocellular carcinoma (HCC); Prealbumin (PA); α_1-Antitrypsin (α_1-AT); α_1-Acid glycoprotein (α_1-AG); Haptoglobin (HP); Single radial immunodiffusion (SRID)

[简　讯]

我校举办了《小儿肾脏疾病讲习班》

于1987年4月20日～5月15日由重庆医科大学儿科系、儿科医院肾脏病专业组举办了《小儿肾脏疾病讲习班》。有来自西南、西北各省、市、自治区的正式学员30名。其间系统讲授了有关肾脏的基础理论、泌尿系统疾病的临床、新近的实验检查和各种诊疗技术；并结合实验和病例进行讨论与实习。

张恒言