

血清 AFP、CEA 和 CA199 联合检测在丙肝相关肝硬化和肝癌鉴别诊断中的临床价值^{*}

黄勤烽 黄少铃 王水良 王美珠 郑春萍

(联勤保障部队第九〇〇医院检验科, 福建 福州 350001)

【摘要】 目的 探讨血清甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)和糖类抗原 199(CA199)联合检测在丙肝相关肝硬化和肝癌(HCC)鉴别诊断中的临床价值。方法 选取 2020 年 6 月—2021 年 6 月我院收治的 48 例 HCC 患者(HCC 组)、42 例丙肝相关肝硬化患者(疾病对照组)及 30 例健康体检者(健康组)为研究对象,收集 3 组一般资料及实验室指标,同时检测 3 组血清 AFP、CEA 和 CA199 水平,采用 ROC 曲线分析各指标鉴别诊断丙肝相关肝硬化和 HCC 的价值。结果 HCC 组患者 ALT、AST 明显低于疾病对照组、高于健康组,而 TBIL 明显高于疾病对照组、健康组($P < 0.05$)。HCC 组、疾病对照组、健康组患者血清 AFP、CEA 和 CA199 水平依次明显降低,组间两两比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 AFP、CEA 和 CA199 水平联合检测诊断 HCC 的曲线下面积(0.979)及敏感度(98.5%)均明显高于肝功能指标联合检测的曲线下面积(0.695)及敏感度(79.8%)。结论 联合检测血清 AFP、CEA 和 CA199 水平可明显提高丙肝相关肝硬化及 HCC 的鉴别诊断价值,有一定推广应用优势。

【关键词】 肝癌;丙肝相关肝硬化;甲胎蛋白;癌胚抗原;糖类抗原 199

【中图分类号】 R735.7;R575.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.07.014

Clinical value of combined detection of serum AFP, CEA and CA199 in the differential diagnosis of hepatitis C-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma

HUANG Qinfeng, HUANG Shaoling, WANG Shuiliang, WANG Meizhu, ZHENG Chunping

(Department of Laboratory Medicine, The 900th Hospital of Joint Logistics Support Force, Fuzhou 350001, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical value of combined detection of serum alpha-fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 199 (CA199) in the differential diagnosis of hepatitis C-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** 48 patients with HCC (HCC group), 42 patients with hepatitis C-related cirrhosis (disease control group) and 30 healthy individuals (healthy group) who were admitted to the 900th Hospital of Joint Logistics Support Force from June 2020 to June 2021 were selected as the research subjects. General information and laboratory indexes of the 3 groups were collected. Serum AFP, CEA and CA199 levels in the 3 groups were detected, and the value of each index in differential diagnosis of hepatitis C-related cirrhosis and HCC was analyzed using the ROC curve. **Results** The levels of ALT and AST were significantly lower, and the level of TBIL was significantly higher in the HCC group than in the disease control group and the healthy group ($P < 0.05$). Serum AFP, CEA and CA199 levels decreased in order from the HCC group, the disease control group to the healthy group, with significant differences between any two groups ($P < 0.05$). The area under the curve and sensitivity of combined detection of serum AFP, CEA and CA199 for differential diagnosis of HCC (0.979 and 98.5%) were significantly larger than those of combined detection of liver function indicators (0.695 and 79.8%). **Conclusion** Combined detection of serum AFP, CEA and CA199 can significantly improve the differential diagnosis of hepatitis C-related cirrhosis and HCC.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Hepatitis C-related cirrhosis; AFP; CEA; CA199

基金项目:福建省科技创新联合资金项目(2017Y9127)

引用本文:黄勤烽,黄少铃,王水良,等.血清 AFP、CEA 和 CA199 联合检测在丙肝相关肝硬化和肝癌鉴别诊断中的临床价值[J].西部医学,2023,35(7):1011-1014. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.07.014

肝癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)系指由肝炎病毒感染、肝硬化、环境因素等所致恶性肿瘤,为多因素、多阶段的复杂发病过程,超过 80% HCC 由肝硬化发展而来,发病率位居国内恶性肿瘤第四位^[1-2]。HCC 有易转移、术后易复发的特点,早诊治是 HCC 患者延长生存期的重要手段^[3]。丙肝仅次于乙肝,丙肝病毒感染有慢性、隐匿特点,患者早期无明显不适,诊治不及时易进展为肝硬化或 HCC,丙肝相关肝硬化的早期鉴别诊断有一定临床意义,但现阶段临床对 HCC、丙肝相关肝硬化的诊断尚缺乏有效手段^[4-5]。一直以来血清甲胎蛋白(AFP)被视为 HCC 鉴别诊断的有效标志物,但 AFP 有异质性,对 HCC 诊断的误诊或漏诊率高^[6-7],研究证实血清肿瘤标志物联合检测可提高 HCC 诊断的确诊性,癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)是临床常见肿瘤标志物,CA199 属于一种与胃肠道癌症相关的糖类抗原,但报道发现 CA199 在胃癌中阳性率约为 50%,大肠癌中约为 59%,肝癌阳性率约为 51%^[8-9]。基于此,本研究探讨 AFP、CEA 和 CA199 联合检测在丙肝相关肝硬化和 HCC 鉴别诊断的价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月—2021 年 6 月我院收治 48 例 HCC 患者(HCC 组)、42 例丙肝相关肝硬化患者(疾病对照组)及 30 例健康体检者(健康组)为研究对象。纳入标准:①HCC 患者符合《原发性肝癌诊疗规范》^[10] 诊断 HCC 的标准:AFP 不低于 400 μg/L,血清 γ-谷氨酰转肽酶和异常凝血酶原等较正常值高;超声检查查及 HCC 病灶,经肝穿刺行针吸细胞学显示阳性。②未合并重要脏器功能障碍。③入组前未接受过相关疾病治疗。健康体检者身体健康、无肝病史。④所有研究对象知情并签署知情同意书。排除标准:①年龄>70 岁。②其它类型肝炎或肝胆疾

病、全身性疾病者。③精神疾病或处于哺乳期女性者。④药物性肝病、酒精性肝病者等。本研究获医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法 ①收集受试者一般资料,如性别、年龄、体质量指数(BMI)、有无吸烟史和饮酒史等,并收集患者实验室指标[总胆固醇(TG)、甘油三酯(TC)、低密度脂蛋白(LDLC)、高密度脂蛋白(HDLC)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)]。②血清 AFP、CEA 和 CA199 检测:于患者治疗前,采集外周肘部静脉血 5 mL,并采集健康组体检时 5 mL 外周静脉血,25 °C 沉淀 30 min,常规离心(4 000 r/min、10 min),于-25 °C 冰箱内冻存待测。采用全自动免疫分析系统(罗氏 Cobas 8000 E602)检测受试者血清 AFP、CEA 及 CA199 水平,试剂盒由仪器配套,阳性结果判断标准:CA199 检验值高于 30.2 U/mL,CEA 高于 10.0 g/L,AFP 高于 8.1 g/L。三项指标联合检测(并联)阳性判断标准:CA199 检验值高于 30.2 U/mL,CEA 高于 10.0 g/L,AFP 高于 8.1 g/L,三项指标任一指标高于临界值时即判定为阳性。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 24.0 统计学软件分析处理所得数据。年龄、BMI、TC、TG 等计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,SNK-*q* 检验多组间两两组间差异。采用 ROC 曲线进行诊断效能分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料及实验室指标比较 3 组患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、血脂指标等比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);HCC 组 ALT、AST 明显低于疾病对照组, TBIL 明显高于疾病对照组,但两组 ALT、AST、TBIL 均明显高于健康组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 3 组一般资料及实验室指标比较[$(\bar{x} \pm s), n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Comparison of general data and laboratory indicators among the three groups

项目	HCC 组(<i>n</i> =48)	疾病对照组(<i>n</i> =42)	健康组(<i>n</i> =30)	χ^2/F	<i>P</i>
性别(男/女)	29/19	26/16	16/14	0.584	0.747
年龄(岁)	56.18±3.27	55.99±3.35	56.52±3.28	0.227	0.797
吸烟史	21(43.75)	22(52.38)	15(50.00)	0.713	0.700
饮酒史	16(33.33)	15(35.71)	11(36.67)	0.105	0.949
BMI(kg/m ²)	23.47±2.41	24.06±2.46	23.94±2.41	0.757	0.471
TC(mmol/L)	3.99±0.41	4.17±0.42	4.06±0.43	2.084	0.129
TG(mmol/L)	1.66±0.16	1.70±0.17	1.65±0.18	0.955	0.388
LDL-C(mmol/L)	3.41±0.35	3.35±0.36	3.38±0.39	0.305	0.738
HDL-C(mmol/L)	1.32±0.14	1.31±0.15	1.30±0.15	0.176	0.838
ALT(U/L)	54.64±5.37 ^①	75.68±7.15 ^①	18.24±2.37	938.458	<0.001
AST(U/L)	35.33±4.26 ^②	86.18±7.65 ^①	10.51±3.75	1773.377	<0.001
TBIL(μmol/mL)	52.19±10.88 ^②	42.29±11.36 ^①	8.11±2.05	198.420	<0.001

注:与健康组相比,①*P*<0.05;与疾病对照组相比,②*P*<0.05。

2.2 3 组血清 AFP、CEA 和 CA199 水平变化 HCC 组、疾病对照组、健康组的血清 AFP、CEA 和 CA199 水平依次明显降低, 各组间两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 血清 AFP、CEA 和 CA199 水平与肝功能指标在 HCC 诊断中的效能比较 联合(并联)血清 AFP、CEA 和 CA199 水平对 HCC 诊断的 ROC 曲线下面积明显高于肝功能指标联合(并联)检测的曲线下面积, 并且血清 AFP、CEA 和 CA199 联合检测诊断 HCC 与丙肝相关肝硬化的敏感度(98.5%)明显高于肝功

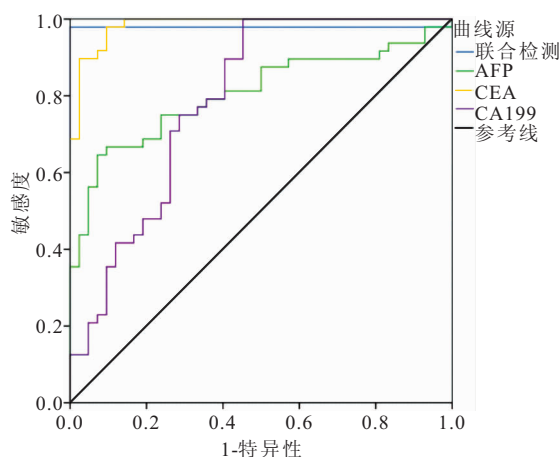


图 1 血清肿瘤标志物鉴别诊断 HCC 的曲线图

Figure 1 The graph of serum tumor markers in differential diagnosis of HCC

表 3 血清肿瘤标志物、肝功能指标在丙肝相关肝硬化、HCC 诊断中的效能分析

Table 3 Efficacy analysis of serum tumor markers and liver function indexes in the diagnosis of hepatitis C-related cirrhosis and HCC

指标	敏感度 (%)	特异度 (%)	曲线下面积	95% 置信区间	
				下限	上限
血清 AFP	68.5	89.4	0.794	0.713	0.898
血清 CEA	83.2	90.1	0.806	0.966	1.000
血清 CA199	65.3	70.4	0.789	0.692	0.886
血清标志物联合检测	98.5	85.6	0.979	0.939	1.000
ALT	51.6	77.6	0.561	0.472	0.650
AST	58.7	70.4	0.651	0.565	0.737
TBIL	63.4	60.1	0.610	0.520	0.699
肝功能指标联合检测	79.8	59.7	0.695	0.613	0.777

3 讨论

慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染者约 20%~30% 在 10~20 年期间进展为肝硬化, 防治不当易进展为 HCC, 丙肝相关肝硬化起病隐匿、病情持续进展, 而丙肝相关肝硬化、HCC 早期鉴别诊断成为临床关注焦点^[11-12]。血清 AFP 是现阶段对 HCC 筛选、检测及随访最常用指标, 血清 AFP 水平预测早期 HCC 敏感度较低, CEA 作为一种消化系统特异性抗原, 在恶性肿瘤鉴别诊断中特异性不高, CA199 为消化道肿瘤细胞

表 2 3 组血清 AFP、CEA 和 CA199 水平变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes of serum AFP, CEA and CA199 levels in the three groups

组别	n	AFP($\mu\text{g/L}$)	CEA(g/L)	CA199(U/L)
HCC 组	48	628.24 \pm 204.37 ^②	16.35 \pm 5.26 ^②	59.12 \pm 7.13 ^②
疾病对照组	42	265.68 \pm 16.15 ^①	10.06 \pm 2.65 ^①	37.13 \pm 6.02 ^①
健康组	30	11.29 \pm 5.05	2.71 \pm 1.24	26.23 \pm 5.18
F		220.888	124.120	281.006
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康组相比,① $P < 0.05$;与疾病对照组相比,② $P < 0.05$ 。

能指标联合检测(79.8%), 如图 1、2 和表 3。

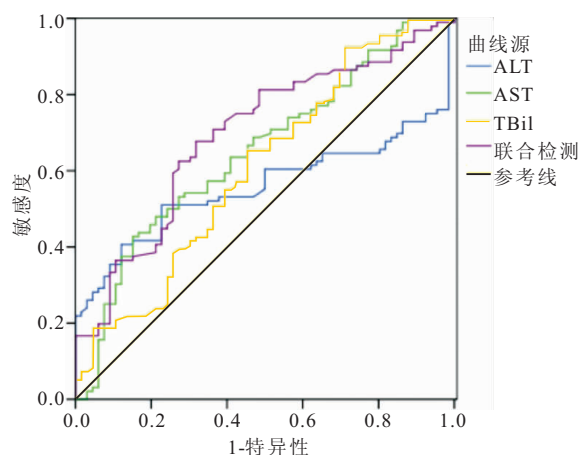


图 2 肝功能指标诊断 HCC 的曲线图

Figure 2 The graph of liver function indexes in the diagnosis of HCC

株较常分泌的低聚糖类抗原, 研究表明 HCC 患者血清中 CA199 水平明显升高^[13]; 目前国内外学者已普遍开展血清肿瘤标志物联合检测对肿瘤鉴别诊断的研究, 黎增辉等^[14]研究表明血清 AFP、CA125 等肿瘤标志物表达水平与 HCC 发病有关, Yu^[15] 文献报告指出血清 CEA、CA199、CEA 联合检测可早期评估胃肠道肿瘤发病风险。

本研究结果显示, HCC 组 ALT、AST 明显低于疾病对照组, TBIL 明显高于疾病对照组, 但两 ALT、AST、TBIL 均明显高于健康组。丙肝相关肝硬化患者肝功能指标 ALT、AST 明显高于 HCC 患者及健康者, TBIL 明显低于 HCC 患者, 说明肝功能指标并未随着肝病者病情加重而表现为明显增加趋势, 提示肝功能指标在评估 HCC 敏感性存疑, 原因是肝功能代偿能力较强, 大面积损伤后方可显现为异常, HCC 患者早期肝脏损伤面积小, 而丙肝相关肝硬化患者是由多种病因长期或反复作用所致的弥漫性肝损害^[16], 因此肝功能指标 TBIL 明显低于 HCC 患者。本结果还显示 HCC 组、疾病对照组、健康组血清 AFP、CEA 和 CA199 水平依次明显降低, 联合血清 AFP、CEA 和

CA199 水平鉴别诊断 HCC 的曲线下面积、敏感度明显高于肝功能指标联合检测,说明联合血清 AFP、CEA 和 CA199 对 HCC、丙肝相关肝硬化鉴别诊断的效能高。早期研究发现肝细胞出现癌变时会刺激 AFP 表达^[17-18],CEA 作为一种糖蛋白是评估肿瘤良恶性的有效预测指标,研究表明肝细胞癌变时体内 CEA 水平会明显升高^[19],CA199 胃消化系统肿瘤的有效预测指标^[20-21],三者联合检测较好地弥补单一指标检测的不足,明显提高了 HCC、丙肝相关肝硬化两者间的准确诊断,与张辉等^[22]的研究基本一致,但研究不同点是本次以 ROC 曲线明确了血清 AFP、CA199、CEA 联合检测与肝功能指标联合检测在两种疾病中的鉴别诊断价值,量化了血清 AFP、CA199、CEA 联合检测对 HCC、丙肝相关肝硬化鉴别诊断的优势。本研究不足之处在于样本量较小,未来仍需进一步扩大样本量研究以提高结果的可信度。

4 结论

血清 AFP、CA199、CEA 联合检测在 HCC、丙肝相关肝硬化鉴别诊断中具有较高价值,可在临床推广应用。

【参考文献】

- [1] MALVI D, DE BIASE D, FITTIPALDI S, *et al.* Immunomorphology and molecular biology of mixed primary liver cancers; is Nestin a marker of intermediate-cell carcinoma? [J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 265-274.
- [2] GILLIES R J, SCHABATH M B. Radiomics Improves Cancer Screening and Early Detection[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2020, 29(12): 2556-2567.
- [3] MENG Z, GAO F, LIU C, *et al.* External beam radiation therapy in a centenarian with primary liver cancer: A case report[J]. *Medicine*, 2020, 99(47): 221-224.
- [4] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会,中国研究型医院学会肝病专业委员会,中华医学会肝病学会,等.原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020 版)[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2021, 27(1): 12-29.
- [5] 王少敏,陈杰,陈早立,等.丙型肝炎相关自身抗体和血清 AST/ALT 比值对丙肝后肝硬化的诊断价值[J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(14): 2357-2359.
- [6] WANG R, LI J, XU D, *et al.* Dynamic Change in Serum Alpha-fetoprotein Level Predicts Treatment Response and Prognosis of Alpha-fetoprotein-producing Gastric Cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(47): e23326.
- [7] ZHANG Q, LU Y, XU X, *et al.* MR molecular imaging of HCC employing a regulated ferritin gene carried by a modified polycation vector[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 3189-3201.
- [8] 宋衍秋.联合检测血清甲胎蛋白、癌胚抗原和糖类抗原 125 水平对原发性肝癌的诊断价值[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2019, 27(4): 294-297.
- [9] LUO H, SHEN K, LI B, *et al.* Clinical significance and diagnostic value of serum NSE, CEA, CA199, CA125 and CA242 levels in colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(1): 742-750.
- [10] 吴孟超,汤钊猷,刘允怡,等.原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2020(2): 121-138.
- [11] 王智斌,谭太昌,王蓉.丙肝病毒核心抗原检测在丙肝病毒感染诊断中的作用研究[J]. *西部医学*, 2010, 22(7): 1315-1316.
- [12] 杨继春,于树青,高乐,等.全球肝癌筛查指南制订现状的系统综述[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(7): 1126-1137.
- [13] 崔琦,董延娥,霍云龙,等.多种血清肿瘤标志物联合检测在原发性肝癌临床诊断中的价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(18): 3267-3270.
- [14] 黎增辉.血清 AFP-L3%, CA125, CA199 和 IL-6 变化与乙肝后肝硬化和癌变的相关性研究[J]. *临床输血与检验*, 2019, 21(5): 535-539.
- [15] YU H. Reference intervals for gastrointestinal tumor markers (AFP, CEA, CA199 and CA724) in healthy adults of Han nationality in Chongqing by Roche ECLIA system[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2019, 79(7): 484-490.
- [16] GUO C, DONG C, ZHANG J, *et al.* An Immune Signature Robustly Predicts Clinical Deterioration for Hepatitis C Virus-Related Early-Stage Cirrhosis Patients [J]. *Frontiers Med (Lausanne)*, 2021, 8: 716869.
- [17] LIU S, WANG M, ZHENG C, *et al.* Diagnostic value of serum glypican-3 alone and in combination with AFP as an aid in the diagnosis of liver cancer [J]. *Clin Biochem*, 2020, 79: 54-60.
- [18] 王希君,沈容芳,王想,等.甲胎蛋白高表达和低表达肝细胞肝癌的基因表达谱差异分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(5): 396-402.
- [19] KIM C W, ROH S A, TAK K H, *et al.* ZKSCAN3 Facilitates Liver Metastasis of Colorectal Cancer Associated with CEA-expressing Tumor [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(5): 2397-2406.
- [20] XU X, YU Y, SHEN M, *et al.* Role of circulating free DNA in evaluating clinical tumor burden and predicting survival in Chinese metastatic colorectal cancer patients [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 1006.
- [21] ZHU S L, DONG J, ZHANG C, *et al.* Application of machine learning in the diagnosis of gastric cancer based on noninvasive characteristics [J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0244869.
- [22] 张辉,赵莹,蒋惠莉,等.血清肿瘤标志物对原发性肝细胞癌的诊断价值[J]. *中国综合临床*, 2019, 35(6): 532-535.

(收稿日期:2022-05-12;修回日期:2023-04-21;编辑:刘灵敏)