

· 论著 ·

血清AFP、CA19-9、CEA联合检验对原发性肝癌的早期诊断价值研究

陈招娣^{1,*} 王 盈¹ 游建华¹ 邹 丽² 张林锋³ 陈 涛⁴

1. 抚州市第一人民医院检验科(江西 抚州 344000)

2. 抚州市第一人民医院病理科(江西 抚州 344000)

3. 抚州市第一人民医院肿瘤内科(江西 抚州 344000)

4. 抚州市第一人民医院消化内科(江西 抚州 344000)

【摘要】目的 探讨血清癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen19-9, CA19-9)联合检验对原发性肝癌的早期诊断价值。方法 选择2022.01至2022.12本院收治的原发性肝癌的140例患者作为此次研究对象,另选取同时间段内本院收治的慢性肝炎150例、肝硬化120例患者和100例体检健康者进行对照,采用罗氏E602电化学发光免疫分析仪检测所有入选者的血清AFP、CEA、CA19-9水平,比较三种肿瘤标志物诊断价值。结果 原发性肝癌组的AFP、CEA、CA19-9水平最高,与其他三组有明显差异($P<0.05$),同时肝硬化组AFP、CEA、CA19-9水平比健康组更高($P<0.05$),而慢性肝炎组各指标与健康组相比无差异($P>0.05$);原发性肝癌C期及D期患者的AFP、CEA、CA19-9水平明显高于其他期别($P<0.05$),但0、A、B期三期患者的AFP、CEA、CA19-9相比则无明显差异($P>0.05$);原发性肝癌组的AFP、CEA、CA19-9单独与三项联合阳性检出率最高,与其他三组有明显差异($P<0.05$);同时肝硬化组AFP、CEA、CA19-9单独与三项联合阳性检出率高于慢性肝炎组和健康组($P<0.05$),而慢性肝炎组各指标阳性率与健康组相比无差异($P>0.05$);AFP、CEA和CA19-9三项联合检测原发性肝癌的准确度、敏感度显著高于单项或两项联合检测($P<0.05$),但特异度比较无明显差异($P>0.05$)。结论 血清AFP、CEA、CA19-9联合检验在原发性肝癌诊断中起到重要的辅助作用,能帮助临床尽早确诊患者病情,指导后续治疗,从而提升患者生存率。

【关键词】癌胚抗原;甲胎蛋白;糖类抗原19-9;原发性肝癌;诊断

【中图分类号】R735.7

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.12.033

Study on the Early Diagnostic Value of Serum AFP, CA19-9, CEA Combined Test for Primary Liver Cancer

CHEN Zhao-di^{1,*}, WANG Ying¹, YOU Jian-hua¹, ZOU Li², ZHANG Lin-feng³, CHEN Tao⁴.

1. Department of Laboratory Medicine, First People's Hospital of Fuzhou, Fuzhou 344000, Jiangxi Province, China

2. Pathology Department, First People's Hospital of Fuzhou, Fuzhou 344000, Jiangxi Province, China

3. Department of Oncology, First People's Hospital of Fuzhou, Fuzhou 344000, Jiangxi Province, China

4. Department of Gastroenterology, First People's Hospital of Fuzhou, Fuzhou 344000, Jiangxi Province, China

Abstract: *Objective* To explore the early diagnostic value of combined testing of serum carcinoembryonic antigen (CEA), alpha fetoprotein (AFP), and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) for primary liver cancer. *Methods* 140 patients with primary liver cancer admitted to our hospital from January 2022 to December 2022 were selected as the study subjects. Another 150 patients with chronic hepatitis, 120 patients with cirrhosis, and 100 healthy individuals who underwent physical examination were selected as controls during the same period. The Roche E602 electrochemiluminescence immunoassay analyzer was used to detect the serum levels of AFP, CEA, and CA19-9 in all selected patients, and the diagnostic value of the three tumor markers was compared. *Results* The levels of AFP, CEA, and CA19-9 in the primary liver cancer group were the highest, with significant differences compared to the other three groups ($P<0.05$). At the same time, the levels of AFP, CEA, and CA19-9 in the cirrhosis group were higher than those in the healthy group ($P<0.05$), while the indicators in the chronic hepatitis group were no different from those in the healthy group ($P>0.05$). The levels of AFP, CEA, and CA19-9 in patients with primary liver cancer in stages C and D were significantly higher than those in other stages ($P<0.05$), but there was no significant difference in AFP, CEA, and CA19-9 levels among patients in stages 0, A, and B ($P>0.05$). The detection rates of AFP, CEA, and CA19-9 in the primary liver cancer group were the highest when combined with the other three groups, with significant differences ($P<0.05$). At the same time, the positive detection rates of AFP, CEA, CA19-9 alone and in combination were higher in the cirrhosis group than in the chronic hepatitis group and the healthy group ($P<0.05$), while the positive rates of each indicator in the chronic hepatitis group were no different from those in the healthy group ($P>0.05$). The accuracy and sensitivity of the combined detection of AFP, CEA, and CA19-9 for primary liver cancer were significantly higher than those of single or combined detection ($P<0.05$), but there was no significant difference in specificity ($P>0.05$). *Conclusion* The combined testing of serum AFP, CEA, and CA19-9 plays an important auxiliary role in the diagnosis of primary liver cancer, which can help diagnose the patient's condition as early as possible, guide subsequent treatment, and improve patient survival rate.

Keywords: Carcinoembryonic Antigen; Alpha Fetoprotein; Carbohydrate Antigen 19-9; Primary Liver Cancer; Diagnosis

肝癌是世界上最常见的第七大癌症,为一类发生与肝细胞、肝内胆管细胞恶变的肿瘤,而致病因素较多,常见为病毒性肝炎、酒精肝及肝硬化等,同样为诱发癌症死亡第二大原因^[1]。数据显示,近5年来我国肝癌发病数高达42.3万例,发病率、死亡率均高于全球平均水平,而其预后恢复如何取决发现时病情分期以及治疗方法的选择^[2]。因此,在原发性肝癌患者中经早期诊断后,配合有效治疗显得尤为重要。在早期原发性肝癌疾病诊断中,影像学及病理学检测价值受限,而在肿瘤发生及发展中,

配合血清肿瘤标志物能有效预判患者预后情况,为临床拟定治疗方案提供积极临床意义^[3]。在目前诊断原发性肝癌中,所涉及的肿瘤标志物复杂多样,常见为以下三类:癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen19-9, CA19-9)等^[4],本项研究中就选取140例原发性肝癌患者,并对上述三类肿瘤标志物单独及联合诊断情况进行以下分析,报道如下。

【第一作者】陈招娣,女,主管技师,主要研究方向:临床检验。E-mail: yingyin1018@126.com

【通讯作者】陈招娣

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2022.01至2022.12本院收治的肝细胞癌的140例患者设为原发性肝癌。

纳入标准：符合肝癌诊断标准^[5]。入选前未接受过治疗。患者知晓研究内容。肝肾心等重要脏器异常。服用影响研究的药物；合并器官恶性肿瘤者。其中包括男、女患者各有95、45例，年龄在28-64岁，均值(41.65±3.68)岁。另选取同时间段内本院收治的肝硬化与慢性肝炎患者，排除肝占位性病变，其中肝硬化120例，慢性肝炎150例；选取100例体检正常者设为健康组，为健康体检无任何异常的志愿者，在接受肝肾标志物、腹部B超以及临床查体时，结果提示为正常者。研究经伦理委员会批准。

1.2 方法 清晨空腹下，采集静脉血3mL，3000r/min离心10min处理血液标本，后取上清层测定AFP、CEA、CA19-9，使用罗氏E602电化学发光免疫分析仪，配套的试剂盒，遵循说明书流程操作，阳性：AFP>9.0 ng/mL，CEA>5.0 ng/L，CA19-9>34U/mL^[6-7]。

1.3 观察指标及评价工具 比较不同组别AFP、CEA、CA19-9水平以及阳性检出率，并比较原发性肝癌中不同分期的AFP、CEA、CA19-9水平，判定其敏感度与特异度。

1.4 统计学处理 采用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析，计数资料以例数和率表示，组间比较采用 χ^2 检验，以($\bar{x} \pm s$)形式表达计量资料，开展t检测，采用ROC曲线下的面积(AUC)的具体数据来检测各个指标的诊断效能；根据Youden指数选取最佳诊断的临界值、敏感度、特异度，在计算结果显示 $P<0.05$ 时，提示数据差异有统计学分析意义。

2 结果

2.1 四组一般资料比较 四组年龄等一般资料差异不显著($P>0.05$)，有一定的可比性。见表1。

2.2 四组AFP、CEA、CA19-9水平比较 四组AFP、CEA、CA19-9水平对比差异显著($P<0.05$)；其中以原发性肝癌组的AFP、CEA、CA19-9水平最高，与其他三组有明显差异($P<0.05$)；同时肝硬化组AFP、CEA、CA19-9水平比健康组更高($P<0.05$)，而慢性肝炎组各指标与健康组相比无异($P>0.05$)，见表2。

2.3 不同分期患者的AFP、CEA、CA19-9水平对比 原发性肝癌C期及D期患者的AFP、CEA、CA19-9水平明显高于其他期别($P<0.05$)，但0、A、B三期患者的AFP、CEA、CA19-9相比则无明显差异($P>0.05$)，见表3。

2.4 四组AFP、CEA、CA19-9阳性检出率比较 原发性肝癌组的AFP、CEA、CA19-9单独与三项联合阳性检出率最高，与其他三组有明显差异($P<0.05$)；同时肝硬化组AFP、CEA、CA19-9单独与三项联合阳性检出率高于慢性肝炎组和健康组($P<0.05$)，而慢性肝炎组各指标阳性率与健康组相比无异($P>0.05$)，见表4。

2.5 AFP、CEA、CA19-9联合筛查原发性肝癌的诊断价值 AFP、CEA和CA19-9 三项联合检测原发性肝癌的准确度、敏感度显著高于单项或两项联合检测($P<0.05$)，但特异度比较无明显差异($P>0.05$)，关于各项指标检测的曲线下面积、约登指数可参考表5和图1、2。

表1 各组AFP、CEA、CA19-9水平比较

组别	例数	性别		年龄(岁)	病程(d)
		男	女		
原发性肝癌组	140	90	50	55.23±10.36	46.32±12.28
肝硬化组	120	72	48	52.65±11.87	55.49±18.62
慢性肝炎组	150	99	51	52.72±11.89	59.13±15.41
健康组	100	61	39	48.69±0.90	-
F	0.269	0.135	0.225		
P	0.127	0.873	0.151		

表2 各组AFP、CEA、CA19-9水平比较

组别	例数	CEA (ng /L)	CA19-9(U/mL)	AFP(ng /mL)
原发性肝癌组	140	201.25±65.42 ^{abc}	51.23±5.36 ^{abc}	26.32±5.28 ^{abc}
肝硬化组	120	146.86±38.48 ^{ab}	40.86±4.24 ^{ab}	15.49±3.62 ^{ab}
慢性肝炎组	150	4.32±1.12	34.38±3.15	4.13±1.41
健康组	100	3.14±1.64	30.35±3.10	3.52±1.03
F		31.25	60.29	11.25
P		0.001	0.001	0.001

注：和健康组对比，^a $P<0.05$ ；和慢性肝炎组对比，^b $P<0.05$ ；和肝硬化组对比，^c $P<0.05$ 。

表3 原发性肝癌组不同分期患者的AFP、CEA、CA19-9水平对比

分期	例数	CEA (ng /L)	CA19-9(U/mL)	AFP(ng /mL)
0期	35	180.64±35.06	47.75±2.56	3.21±0.33
A期	56	190.86±34.56	48.82±2.65	2.18±1.72
B期	28	192.25±33.96	48.56±2.12	3.68±1.25
C期	17	197.12±33.20 ^{abc}	53.25±2.28 ^{abc}	25.54±4.32 ^{abc}
D期	4	212.58±34.68 ^{abc}	56.68±2.57 ^{abc}	30.25±3.40 ^{abc}
F		74.54	40.78	53.31
P		0.001	0.001	0.001

注：和0期对比，^a $P<0.05$ ；和A期对比，^b $P<0.05$ ；和B期对比，^c $P<0.05$

表4 四组AFP、CEA、CA19-9阳性检出率比较

组别	例数	CEA	CA19-9	AFP	三项联合
原发性肝癌组	140	89(63.57)	92(65.71)	95(67.86)	90(664.29)
肝硬化组	120	42(35.00)	44(36.67)	50(41.67)	41(34.17)
慢性肝炎组	150	5(3.33)	8(5.33)	11(7.33)	10(6.67)
健康组	100	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
F		6231.25	22.78	6231.25	18.241
P		0.001	0.001	0.001	0.001

表5 AFP、CEA、CA19-9联合筛查原发性肝癌的诊断价值

指标	曲线下面积	95%可信区间	约登指数	敏感度	特异度
AFP	0.651	0.665~0.839	77.96	63.51	86.92
CA19-9	0.760	0.568~0.753	74.09	79.73	94.36
CEA	0.816	0.744~0.888	60.43	85.14	92.82
CEA + CA19-9	0.852	0.758~0.867	80.93	93.24	87.69
CEA + AFP	0.894	0.729~0.899	78.00	88.51	89.49
CA19-9+ AFP	0.839	0.784~0.862	76.75	86.49	90.26
CEA + CA19-9+ AFP	0.925	0.865~0.949	84.10	100.00	84.10

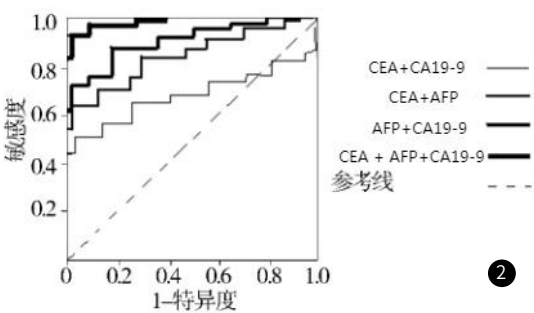
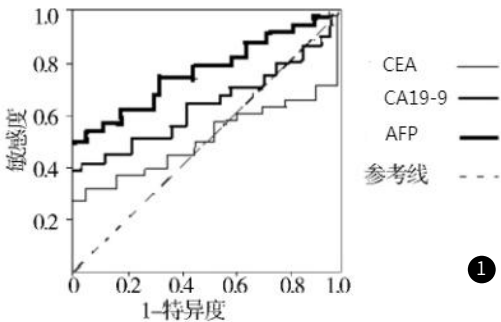


图1 AFP、CEA和CA19-9 单独诊断原发性肝癌的ROC曲线。图2 AFP、CEA和CA19-9 联合诊断原发性肝癌的ROC曲线。

3 讨论

随着社会经济的发展,各种社会压力的增加以及饮食习惯的改变,种种危险因素使得原发性肝癌发病率逐年升高,成为肿瘤科常见疾病之一。因肝癌早期多缺乏特异性症状,待症状出现后已处于中晚期,对患者的生命安全造成严重威胁,预后较差^[8-9]。因此,为改善原发性肝癌患者的预后,需采取合适手段对疾病开展早期筛查与诊断。

血清肿瘤标志物主要是机体生成肿瘤细胞后,进而对宿主正常的细胞刺激作用下所生成的物质,当血清肿瘤标志物达到一定水平意味着某种肿瘤的存在^[10]。目前AFP、CA19-9和CEA均是临床常见的肿瘤标志物,有研究指出其与肝癌早期的发生发展及预后密切相关,可作为诊疗过程中的参照^[11]。本次研究结果显示:四组血清AFP、CEA和CA19-9的含量及阳性检出率对比差异显著($P<0.05$),体现为原发性肝癌组AFP、CEA和CA19-9浓度和阳性检出率最高,肝硬化组次之,肝炎组与健康组相比无明显差异;CA19-9和CEA均是临床常见的肿瘤标志物,其中CA19-9属于低聚糖肿瘤相关抗原,也是细胞膜上的糖脂类,研究表明,在胰腺癌、胆囊癌、结肠癌和胃癌患者中含量会明显上升^[12];CEA主要是中结肠癌、胚胎组织中提取的指标,在内胚层细胞分化而存在于癌症细胞表面,在正常人体内含量很低,当出现细胞癌病变时其水平上升,尤其在乳腺癌、腺癌肺癌的诊断中具有较高的敏感性与特异性^[13]。AFP作为胎儿期合成的一类胚胎蛋白,目前已被证实并认可其肝癌诊断中的作用,然而单一诊断时灵敏度和特异度都不够理想^[14],通过本文提示AFP、CEA和CA19-9在原发性肝癌中均呈高表达,这在马良^[15]等人的研究中取得相似结论。另外在肝癌不同分期中比较AFP、CEA、CA19-9水平发现,随着病情分期的增加,AFP、CEA、CA19-9均呈上升趋势,同时联合检测AFP、CEA和CA19-9的诊断准确率比以上单项或两项检测更高,提示联合三项指标开展检测能提升原发性肝癌的确诊率,可有效减少漏诊和误诊等情况出现。

综上所述,血清AFP、CA19-9、CEA联合检验在原发性肝癌诊断中起到重要的辅助作用,及时帮助临床患者明确疾病诊断,指导后续治疗,从而提升患者生存率。同时,本文研究中依然有一定不足之处,如观察例数相对较少,在研究中缺乏其他肿瘤标志物的相关研究,而在后续研究中,仍需增加例数及相关血清标志物指标联合诊断,进而能完善临床研究。

参考文献

[1] Zhou L, Rui JA, Wang SB, et al. Carbohydrate antigen 19-9 increases the predictive efficiency of alpha-fetoprotein for prognosis of resected hepatocellular carcinoma[J]. The American Surgeon, 2018, 84(1): 80-85.
[2] 曲茹,李媛媛,周婷.血清AFP、CA19-9、CEA单项及三者联合检验对原发性肝癌的早期诊断价值[J]. 中国医药指南, 2021, 19(7): 104-105.
[3] 刘登军,刘丽萍.血清AFP、CA19-9、CEA三者联合检验对原发性肝癌早期诊断与治疗的意义对比[J]. 临床研究, 2021, 29(2): 134-135.
[4] 段慧.联合检测血清甲胎蛋白、癌胚抗原和糖类抗原125、糖类抗原15-3、糖类抗原19-9水平对原发性肝癌的诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(2): 224-227.
[5] 陈昌达,陈超群,卢盛祥,等. AFP、AFU、CEA和CA19-9联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 海南医学, 2021, 32(4): 485-487.
[6] 熊晓波,杨柳,李艳.血清CRP与肿瘤标志物的联合检测对原发性肝癌诊断中的应用价值[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(9): 1437-1440.
[7] 罗一富.多种血清肿瘤标志物联合诊断原发性与转移性肝癌的应用价值[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(4): 152-155.
[8] 张迎春,段慧.肿瘤标志物与C-反应蛋白检测诊断原发性肝癌的临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(16): 2011-2014.
[9] 赵全能,李炎莲,崔学丽,等.血清CA19-9评估原发性肝细胞癌微血管侵犯[J]. 西部医学, 2021, 33(12): 1840-1843.
[10] 侯瑞军.血清甲胎蛋白癌胚抗原糖类抗原125糖类抗原19-9在肝癌和肝硬化患者中的水平变化分析[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(14): 2565-2567.
[11] 戴刚毅,张波,何朗,等. TACE联合放疗对原发性大肝癌患者血清肿瘤标志物及恶性分子表达的影响[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(14): 1074-1077.
[12] 刘兰凤,田斌,刘海燕,等. 肿瘤标志物CEA、AFP、CA19-9和CA72-4的检测在消化系统恶性肿瘤中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(5): 596-597.
[13] Ni T, Shang XS, Wang WT, et al. Different MR features for differentiation of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma according to tumor size [J]. Br J Radiol, 2018, 91(1088): 20180017.
[14] Yagyu T, Saito H, Sakamoto T, et al. Preoperative albumin-bilirubin grade as a useful prognostic indicator in patients with pancreatic cancer[J]. Anticancer Res, 2019, 39(3): 1441-1446.
[15] 马良.血清AFP、CA19-9、CEA联合检测在原发性肝癌早期诊断中的应用价值[J]. 临床医学, 2022, 42(7): 82-84.

(收稿日期: 2023-09-25)
(校对编辑: 翁佳鸿)