

血清唾液酸在原发性肝癌和转移性肝癌诊断中的临床价值*

申 旺¹, 杨文丽², 叶丽燕¹, 黄晨娟¹, 李月桂¹

(1. 江门市五邑中医院检验科, 广东江门 529000; 2. 江门市中心医院病理科, 广东江门 529030)

摘要:目的 探讨血清唾液酸(SA)在原发性肝癌(PHC)和转移性肝癌(MHC)中诊断及鉴别诊断的临床价值。方法 以2012年1月~2014年6月期间五邑中医院确诊的100例PHC患者, 91例MHC患者, 155例肝良性疾病患者和139例健康体检者为研究对象, 分别采用化学酶法和化学发光法检测血清SA和甲胎蛋白(AFP)水平, 结果采用SPSS19.0进行统计分析。结果 PHC组血清SA水平(701.08 ± 189.33 mg/L)明显高于肝良性疾病组(588.38 ± 98.51 mg/L)和健康人群组(572.37 ± 89.13 mg/L), 差异有统计学意义(P 均=0.000); MHC组的血清SA水平(790.20 ± 162.29 mg/L)与PHC组比较, 差异也有统计学意义($P=0.027$); 血清SA诊断MHC的敏感度84.6%, 特异度85.2%和曲线下面积(AUC)0.895显著高于血清AFP(敏感度22.2%, 特异度29.6%和AUC 0.301), 差异均有统计学意义(P 均=0.000)。结论 血清SA在PHC和MHC的诊断及其鉴别诊断中均具有重要的临床价值。

关键词:唾液酸; 甲胎蛋白; 原发性肝癌; 转移性肝癌

中图分类号: R735.7; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)01-140-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.01.042

Clinical Value of Serum Sialic Acid Detection for Diagnosis in Primary Hepatic Carcinoma and Metastatic Hepatic Carcinoma

SHEN Wang¹, YANG Wen-li², YE Li-yan¹, HUANG Chen-juan¹, LI Yue-gui¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Wuyi Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangdong Jiangmen 529000, China; 2. Department of Pathology, Jiangmen Central Hospital, Guangdong Jiangmen 529030, China)

Abstract: **Objective** To study the diagnostic and distinguishing diagnostic value in primary hepatic carcinoma (PHC) and metastatic hepatic carcinoma (MHC) by the serum sialic acid (SA) detection. **Methods** During January 2012 to June 2014, 100 cases of patients with PHC, 91 cases of patients with MHC, 155 cases of benign liver disease patients, and 139 healthy people in Wuyi Traditional Chinese Medicine Hospital were included into the study. The concentration of serum SA and AFP were detected by chemical enzymatic method and chemiluminescence method, SPSS19.0 was used to analysis the results. **Results** The concentration of serum SA in PHC patients (701.08 ± 189.33 mg/L) were significantly higher than benign liver disease patients (588.38 ± 98.51 mg/L) and healthy people (572.37 ± 89.13 mg/L), there was statistical significance ($P=0.000$), the significantly statistical differences were also in MHC (790.20 ± 162.29 mg/L) and PHC patients ($P=0.027$). Serum SA in the diagnosis of MHC sensitivity, specificity and AUC were 84.6%, 85.2% and 0.895, compared with serum AFP (sensitivity 22.2%, specificity 29.6% and AUC 0.301) had statistically significance ($P=0.000$). **Conclusion** The serum SA has important clinical significance in the diagnosis and distinguishing diagnosis of PHC and MHC.

Keywords: sialic acid; alpha-fetoprotein; primary hepatic carcinoma; metastatic hepatic carcinoma

肝癌是临床消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 占所有癌症发病率的第10位, 我国肝癌新发和死亡患者均约占全球总数的51%^[1]。肝癌的临床特点主要表现为起病隐匿, 恶性程度高, 病情进展快, 治疗难度大, 治疗效果差^[2]。甲胎蛋白(AFP)为目前应用最广的肝癌肿瘤标志物, 在原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)中具有较好的诊断价值, 但在转移性肝癌(metastatic hepatic carcinoma, MHC)中的诊断价值大大降低。血清唾液酸(sialic acid, SA)是一种氨基酸糖类物质, 其本质是神经氨酸的乙酰化衍生物, 是一种广泛有效

的肿瘤标志物, 可用于肝癌的诊断^[3]。本研究通过对PHC患者、MHC患者、肝良性疾病患者和健康人群中血清SA检测, 探讨血清SA在PHC和MHC中的价值, 为临床诊断和鉴别诊断提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2012年1月~2014年6月五邑中医院肿瘤科收治的PHC患者100例, 男性86例, 女性14例, 年龄33~86岁; MHC患者91例, 男性77例, 女性14例, 年龄35~88岁, 其中原发肿瘤主要为结直肠癌29例、肺癌23例、胃癌13

* 作者简介: 申 旺(1983-), 男, 本科, 主管检验技师, 主要研究方向为生化和免疫发光, Tel: 13750396920, E-mail: shenwang11@163.com。

例、宫颈癌9例、卵巢癌6例、乳腺癌5例、胆囊癌4例、胰腺癌2例,所有PHC和MHC患者均经病理或影像学确诊,且一个月内均未进行手术及放化疗治疗。肝良性疾病组为同期收治于本院感染科经确诊的肝良性疾病患者155例,男性109例,女性46例,年龄14~83岁,其中乙型肝炎137例,丙型肝炎5例,戊型肝炎1例,肝硬化12例。健康对照组139例,男性88例,女性51例,年龄22~81岁,为本院同期体检中心的健康人群,均排除炎症、感染等症状。所有研究对象都排除高胆红素素和妊娠对血清SA和AFP的影响。

1.2 试剂和仪器 血清SA检测采用罗氏 Cobas8000全自动生化分析仪,试剂盒由浙江东瓯津玛生物科技有限公司生产;血清AFP检测采用雅培 ARCHITECT i2000SR全自动化学发光免疫分析仪及其原装进口试剂。

1.3 方法 所有研究对象均在清晨空腹采集2.0 ml静脉血于2支干燥管中,待凝固后尽快分离血清,3 h内完成血清SA和AFP检测。所有操作都严格按照仪器和试剂说明书进行,并保证质控均在控。

1.4 统计学分析 采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析。计量资料检测结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清SA和AFP水平比较 见表1。肝良性疾病组血清SA与健康对照组相比,差异无统计学意义($U = 5.663, P = 0.117$);PHC和MHC组患者血清SA均显著高于肝良性疾病组和健康对照组,差异有统计学意义(U 值分别为1 685.5和235.0, P 均=0.000);MHC组患者血清SA与AFP均高于PHC组,差异均有统计学意义($U = 2.803, P = 0.027$)。

表1 各组受试对象各指标的检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SA(mg/L)	AFP(ng/ml)
健康对照组	139	572.37±89.13	2.94±2.54
肝良性疾病组	155	588.38±98.51	31.38±112.94
肝癌组 PHC组	100	701.08±189.33	790.20±162.29
MHC组	91	739.95±1154.32	32.53±80.61

2.2 血清SA和AFP诊断PHC和MHC的指标分析 以健康对照组和肝良性疾病组为对照,分析血清SA和AFP在PHC和MHC患者中的诊断价值。血清AFP诊断MHC的敏感度、特异度和曲线下面积(AUC)均明显低于PHC,差异均有统计学意义(χ^2 分别为74.607, 77.853, 80.790, P 均

=0.000);血清SA诊断MHC的敏感度、特异度和AUC均显著优于血清AFP,差异也均有统计学意义(P 均=0.000),见表2。

表2 血清SA和AFP对原发性肝癌和转移性肝癌的诊断效率

项 目	PHC				MHC			
	SA	AFP	χ^2	P	SA	AFP	χ^2	P
敏感度(%)	77.3	82.7	1.561	0.212	84.6	22.2	79.771	0.000
特异度(%)	83.7	90.7	2.240	0.134	85.2	29.6	61.893	0.000
AUC	83.2	91.9	3.307	0.054	89.5	30.1	72.792	0.000

3 讨论 肝癌是一种严重危害到人类生命和健康的恶性肿瘤,我国近年的发病率呈明显上升趋势,肝癌按病因可分为PHC和MHC。PHC是指在肝细胞和肝内胆管细胞发生的恶性肿瘤,而不是由其他器官的肿瘤转移而来,其死亡率在消化道肿瘤中居第三位。MHC是由全身各器官的肿瘤转移到肝脏而形成的,由于肝脏有肝动脉和门静脉的双重供血,血流量丰富,全身各器官的肿瘤大多可以转移至肝脏^[1]。PHC与MHC有时不易区分,尤其当原发性肿瘤比较隐蔽时,亚临床期的MHC诊断比较困难。两者在治疗上也有区别,MHC一定要在治疗原发肿瘤的基础上再治疗肝转移癌灶,而PHC只需针对肝癌治疗即可。因此,及时发现、诊断和鉴别诊断PHC和MHC对临床诊断和治疗尤为重要。

AFP是胎儿发育早期由肝脏和卵黄囊合成的一种血清糖蛋白,是目前肝癌诊断中应用最广泛的实验室指标。本研究中,血清AFP在PHC中的浓度极度升高,与其他组相比差异均具有统计学意义(P 均<0.01),这可能与PHC时AFP基因重新启动,引致P53基因突变,以及c-myc, c-jun和c-fos等癌基因变化有关;AFP还可通过直接作用于肝癌细胞或间接抑制免疫系统,促进PHC的发生和发展^[4]。但有一部分PHC患者的血清AFP升高并不显著,美国肝病研究会(AASLD)指出:当肝肿瘤直径<2 cm时,血清AFP升高不明显^[5]。除PHC患者血清AFP升高外,急性慢性肝炎、肝硬化、睾丸癌、卵巢癌、结直肠癌等患者血清AFP也会升高,但绝对值不如PHC。本研究发现血清AFP在MHC组与肝良性疾病组中的水平差异均无统计学意义($U = 3.051, P = 0.052$),其诊断MHC的敏感度和特异度均较差。

血清SA是广泛存在人体组织细胞的一类生物大分子,是一系列含有9个碳原子羟基化单糖酰化衍生物的统称。SA通常位于糖蛋白和糖脂的寡糖侧链的终端位置,是糖复合物结构和功能多样化的重要物质基础,也是细胞膜和可溶性蛋白的重要组成部分,参与机体的多种生理功能。正常代谢

时血清 SA 含量是稳定的,但当正常细胞转变为肿瘤细胞并恶性增殖时,细胞膜上糖脂合成增加及细胞膜上糖脂转化异常,造成脱落或分泌入血中,从而导致肿瘤患者血清中 SA 含量的升高^[6]。另外,由于肝脏是最重要的糖基化部位之一,因此,作为重要的糖基化修饰形式的血清 SA 与肝病密切相关,国内外研究证明,血清 SA 可以作为肝癌的诊断方法之一^[3,6,7]。

本研究中,肝良性疾病组患者血清 SA 与健康对照组相比,虽有升高,但差异无统计学意义($U=5\ 663$, $P=0.117$),这可能是由于肝炎和肝硬化虽可以引发肝功能异常和炎症反应,但还不足以使唾液酸化酶的活性显著增高^[7],也可能与本研究的肝良性疾病组患者病情较稳定有关,有待进一步研究血清 SA 在急性肝炎中的变化情况,这也是本研究中的不足;PHC 和 MHC 患者中的血清 SA 水平明显高于肝良性疾病组和健康对照组,差异有统计学意义(P 均 $=0.000$),与季海生等^[8]研究结果相一致,提示血清 SA 在肝良恶性疾病的鉴别诊断中有重要的意义。本研究还发现血清 SA 在 MHC 患者中的水平显著高于 PHC 患者,差异有统计学意义($P=0.027$),这可能与血清 SA 并不是肝癌的特异性肿瘤标志物有关。相关研究证实,血清 SA 水平在消化系统的恶性肿瘤中有显著性增高^[8,9],王春燕等^[10]研究也发现血清 SA 在妇科恶性肿瘤中升高。因此,在原发肿瘤引起的唾液酸酶活性升高基础上,再加上肿瘤细胞的侵袭和肝转移,使唾液酸转移酶的表达和活性增强,对糖链结构进行唾液酸化修饰,从而引起 MHC 患者血清 SA 释放进一步增加^[8]。

本研究提示血清 SA 对 PHC 诊断具有一定的临床价值,SA 诊断 PHC 的敏感度、特异度和 AUC 虽低于 AFP,但差异并无统计学意义($P=0.212, 0.134, 0.054$)。王憨杰等^[7]研究也发现血清 SA 可作为肝癌的辅助诊断指标,尤其在 AFP 为阴性的 PHC 患者中,血清 SA 的阳性率达到 67.1%,与 AFP 形成较好的互补性。本研究也在 13 例 AFP 为阴性的 PHC 患者中,发现有 7 例患者血清 SA 为阳性。本研究发现血清 SA 对 MHC 的诊断价值显著优于血清 AFP,差异均有统计学意义(P 均 $=0.000$),有助于 MHC 的临床诊断。若以健康人群组、肝良性疾病组和 PHC 组作对照,分析血清 SA 对 MHC 的诊断价值,发现血清 SA 诊断 MHC 的敏感度、特异度和 AUC 分别达到 56.3%, 67.9% 和 0.627,提示血清 SA 可作为 PHC 和 MHC 鉴别诊断的良好指标。

综上所述,血清 SA 虽不是肝癌的特异性标志物,但在 PHC 和 MHC 诊断及其鉴别诊断中均具有重要的临床价值。

参考文献:

- [1] 段秀枝,陶志华. 肝癌的实验室标志物检测现状与展望[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(2): 84-86.
Duan XZ, Tao ZH. The current status and future prospects of laboratory biomarkers in the diagnosis of liver cancer[J]. Chin J Lab Med, 2014, 37(2): 84-86.
- [2] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(1): 69-90.
- [3] Chrostek L, Cylwik B, Panasiuk A, et al. Lipid-bound sialic acid(LSA) in liver diseases of different etiologies[J]. Ann Hepatol, 2011, 10(2): 150-154.
- [4] 刘成桂,张瑞珍,丁少川,等. 联合检测 AFP 和 CEA 肿瘤标志物对原发性肝癌与转移性肝癌的鉴别诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2009, 24(6): 117-120.
Liu CG, Zhang RZ, Ding SC, et al. Diagnostic value in distinguishing primary hepatic carcinoma from metastatic hepatic carcinoma by combined determination of alpha fetoprotein and carcinoembryonic antigen[J]. J Mod Lab Med, 2009, 24(6): 117-120.
- [5] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hepatology, 2011, 53(3): 1020-1022.
- [6] 田亚平,齐 军,高春芳,等. 血清唾液酸临床应用价值和临床研究中应重视的问题[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(10): 880-882.
Tian YP, Qi J, Gao CF, et al. Some interesting questions about the clinical significance and future research on serum sialic acid[J]. Chin J Lab Med, 2013, 36(10): 880-882.
- [7] 王敏杰,严翠娥,李学祥,等. 血清唾液酸在肝癌患者诊疗中的临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(7): 643-647.
Wang MJ, Yan CE, Li XX, et al. The clinical significance of serum sialic acid detection for diagnosis and therapy monitoring in liver cancer patients[J]. Chin J Lab Med, 2013, 36(7): 643-647.
- [8] 季海生,厉 波,杨 爱,等. 血清唾液酸检测在恶性肿瘤诊治中的临床研究[J]. 中华全科医师杂志, 2010, 9(5): 345-346.
Ji HS, Li B, Yang A, et al. Serum sialic acid levels in diagnosis and monitoring of malignant tumor[J]. Chin J Gen Pract, 2010, 9(5): 345-346.
- [9] 张 铁,王 萍,李京华,等. 血清唾液酸对消化系统恶性肿瘤诊断价值的研究[J]. 中华健康管理学杂志, 2011, 5(5): 302-305.
Zhang Y, Wang P, Li JH, et al. Serum sialic acids in the diagnosis of digestive tract tumor [J]. Chin J Health Manage, 2011, 5(5): 302-305.
- [10] 王春燕,刘 健,贾 玫,等. 血清唾液酸检测在妇科恶性肿瘤诊断中的评价[J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(10): 1375-1377.
Wang CY, Liu J, Jia M, et al. To evaluate the serum level of sialic acid in gynaecological malignant tumors[J]. Chin J Lab Diagn, 2009, 13(10): 1375-1377.

收稿日期:2014-11-03

修回日期:2015-01-04